

University of Groningen

Functional magnetic resonance imaging of tinnitus

Lanting, Cornelis Pieter

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2010

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Lanting, C. P. (2010). *Functional magnetic resonance imaging of tinnitus*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

Nederlandse samenvatting

Oorsuizen zit tussen de oren

Tussen de oren

Behalve fysiek tastbaar weefsel zoals bot, vloeistof en hersenen zit er veel meer tussen de oren, althans zo leert een rondje googlen ons. Overgewicht, kou en zelfs het orgasme zitten kennelijk allemaal tussen de oren. En eigenlijk is dat niet zo vreemd, want de hersenen zorgen er immers voor dat we de wereld om ons heen waarnemen; ze ontvangen signalen van onze sensoren. Ook coördineren ze de aansturing van spieren die ons uiteindelijk in beweging zetten of juist doen afremmen. Normaal gesproken merken we van deze processen niet zo veel maar als er een hapering of storing optreed merken we de gevolgen meestal vrij snel.

Problemen in communicatie kunnen optreden door bijvoorbeeld gehoorverlies—een probleem waarvan de oorzaak buiten het centrale zenuwstelsel ligt (ofwel perifeer). De ziekte van Parkinson daarentegen is een voorbeeld van een degeneratieve afwijking in het centraal zenuwstelsel en kenmerkt zich door (onder andere) afwijkingen in de motoriek.

Er is echter ook een categorie afwijkingen waarin een verandering in de periferie kan leiden tot een verandering op centraal niveau. Een voorbeeld hiervan is fantoompijn die kan ontstaan na amputatie van een ledemaat. Hierdoor is de sensorische invoer naar het centrale zenuwstelsel verminderd wat kan leiden tot een pijnsensatie. Dit proefschrift beschrijft studies naar een mogelijk analoog probleem in het auditieve systeem: oorsuizen of tinnitus.

Tinnitus

Oorsuizen is een verzamelterm voor waarschijnlijk een aantal verschillende afwijkingen die uiteindelijk tot hetzelfde percept leiden: een geluid dat alleen door de patiënt zelf wordt gehoord. De gangbare theorie beschrijft het ontstaan van tinnitus als een verstoring in de balans van exciterende en inhiberende invoer van auditieve hersengebieden. Als bijvoorbeeld de auditieve invoer wegvalt door een perifeer gehoorverlies dan kan de activiteit in het centrale zenuwstelsel toenemen. En aangezien de activiteit in het auditieve systeem samenhangt met de luidheid van geluid kan een toename in de (spontane) activiteit leiden tot de perceptie (de waarneming) van geluid: tinnitus.

Beeldvormende technieken en tinnitus

In een poging deze veronderstelde abnormale activiteit te objectiveren is gebruik gemaakt van functionele *magnetic resonance imaging* (fMRI). Deze techniek meet de verandering van het vasculaire zuurstofniveau in de hersenen die het gevolg is van een (taakgerelateerde) verandering in neurale activiteit. Hoofdstuk 2

In andere studies naar tinnitus zijn zowel fMRI als *positron emission tomography* (PET) gebruikt om verschillen aan te tonen tussen patiënten met tinnitus en proefpersonen zonder tinnitus. In deze studies zijn een aantal verschillende experimentele paradigma's gebruikt. Een veel gebruikte methode is het meten van de respons op geluid in een groep patiënten met tinnitus en deze te vergelijken met de respons gemeten in een groep proefpersonen zonder tinnitus. Uit onderzoek is gebleken dat in proefdieren met tinnitus -naast de toename in spontane activiteit- ook de respons op geluid is toegenomen. Dit is mogelijkwerwijs ook het geval in patiënten met tinnitus.

Een andere methode is het bestuderen van een specifieke groep patiënten die de luidheid van hun tinnitus kan moduleren door oogbewegingen of kaakbewegingen. Door de activiteit te meten tijdens deze modulatie en dit te vergelijken met de activiteit tijdens 'rust' is het mogelijk de activiteit die samenhangt met verandering in luidheid te lokaliseren.

De resultaten van deze studies laten een trend zien waarbij, ondanks verschillen tussen individuele studies, tinnitus correspondeert met verhoogde activiteit in een aantal specifieke gebieden in het auditieve systeem. Ook verschillen in activiteit in niet-auditieve gebieden (zoals frontale hersengebieden, het limbische systeem (betrokken bij emotie) en het cerebellum) lijken geassocieerd met tinnitus. Niet-auditieve hersengebieden zijn dus kennelijk ook betrokken bij het fenomeen tinnitus, ook al is de precieze rol van deze gebieden hierbij niet geheel duidelijk.

Het is overigens niet helemaal duidelijk of de verschillen in neurale activiteit tussen de groepen alleen het gevolg zijn van tinnitus, of dat ze mogelijkwerwijs te maken hebben met verschillen in bijvoorbeeld gehoorverlies of verschillen in leeftijd tussen de groepen. Ook hyperacusis, een verminderde tolerantie voor luid geluid, veel voorkomend in combinatie met tinnitus, zou deze afwijkende activiteit kunnen verklaren.

Verhoogde respons op geluid

In de eerste studie (zoals beschreven in hoofdstuk 3) is specifiek gekeken naar een groep patiënten met gelateraliseerde tinnitus. Op basis van de lateralisatie van de tinnitus werd een overeenstemmende lateralisatie op centraal niveau verwacht. Deze functionele lateralisatie bleek echter niet aanwezig. Wel lieten de resultaten een verhoogde respons op geluid zien in de inferior colliculus (IC) van patiënten met gelateraliseerde tinnitus in ver- Hoofdstuk 3

gelijking met de respons gemeten in een controlegroep.

De resultaten toonden ook dat contra-laterale stimuli een grotere respons lieten zien dan ipsi-laterale geluidsstimuli. Bovendien gaven stimuli van 70 dB (SPL) een grotere respons dan die van 40 dB (SPL).

In de IC van proefpersonen met tinnitus was het patroon van deze respons anders; patiënten met tinnitus laten geen duidelijke contralaterale dominantie zien. Dus, in aanvulling op de verhoogde respons op geluid, was er een verschil in de lateralisatie van de respons meetbaar. Opmerkelijk was dat de lateralisatie van de respons niet gecorreleerd was met de lateralisatie van de tinnitus.

Lateralisatie en connectiviteit

Hoofdstuk 4 De lateralisatie van de respons op geluid geeft mogelijk een indicatie van de efficiëntie van de aanvoer van de periferie naar het centrale zenuwstelsel. Van de auditieve periferie naar het centrale zenuwstelsel zijn er globaal gesproken twee paden: contra-laterale excitatoire banen en ipsi-laterale inhibitoire banen. Een verminderde efficiëntie van deze inhibitoire banen zou (door een vermindering van de remmende werking) theoretisch tot een verhoogde activiteit van de ipsi-laterale auditieve kernen kunnen leiden. Dit vertaalt zich uiteindelijk in een verlaging van de zogenaamde lateralisatie-index.

Voor elke kern in het auditieve pad werd de lateralisatie-index bepaald. De lateralisatie-index was systematisch lager in de groep patiënten, maar op slechts twee niveaus significant: de rechter primaire auditieve cortex (PAC) en de rechter IC. Dit suggereert dat efficiëntie van de ipsi-laterale inhibitoire afferente aanvoer naar de IC verminderd is. De resultaten toonden nu echter geen verhoogde respons op geluid op het niveau van de IC, zoals hoofdstuk 3 liet zien.

In aanvulling op deze analyse werden de verbindingspatronen tussen de kernen in het auditieve pad bestudeerd. De mate van invloed van één kern op een andere kern kan worden beschreven als een correlatie tussen tijdsreponsen van deze kernen. Deze *functionele connectiviteit* toonde dat kernen die tegelijkertijd actief zijn mogelijk functioneel verbonden zijn. Correlatie geeft echter geen informatie over causaliteit en geeft dus geen informatie over de richting van de informatiestroom tussen de kernen.

Om toch meer te kunnen zeggen over de invloed die kernen op elkaar hebben is de partiële correlatie gebruikt als maat voor *effectieve connectiviteit*. De partiële correlatie is de correlatie tussen kernen die overblijft als de invloed van de overige kernen van de simpele correlatie is afgetrokken.

De functionele connectiviteit in het auditieve pad was groter dan de effectieve connectiviteit en geeft daarmee een indicatie dat een deel van de correlatie kan worden verklaard

door het experimentele paradigma: het aanbieden van geluid. Resultaten lieten zien dat de effectieve connectiviteit tussen de IC en de contralaterale *medial geniculate body* (MGB) verstoord was, evenals de connectiviteit tussen de linker cochleaire nucleus (CN) en de linker primaire auditieve cortex. Met name de verstoorde verbinding tussen de IC en MGB is in overeenstemming met de eerdere bevindingen van de verminderde lateralisatie in de proefpersonen met tinnitus.

Verstoorde balans tussen somatosensorische en auditieve invoer

Somatische tinnitus ontstaat of wordt gemoduleerd door een somatosensorische manipulatie zoals kaakbeweging. Resultaten lieten zien dat overlap van somatosensorische en auditieve activiteit gemeten kon worden in het auditieve pad. Protrusie van de onderkaak veroorzaakte een meetbare respons in het auditieve pad en geeft mogelijk de invloed van deze beweging op tinnitus weer.

Hoofdstuk 5

Overlap in respons tussen de auditieve signalen en de somatosensorische signalen werd gevonden in de primaire auditieve cortex en de associatieve auditieve cortex. Het enige verschil tussen de proefpersonen met en zonder tinnitus was te vinden in de CN en de IC. Protrusie van de kaak leidde in deze beide gebieden tot een grotere respons in de groep patiënten met tinnitus in vergelijking met de controles.

Deze bevindingen onderstrepen het belang van de somatosensorische interacties in het (niet-klassieke) auditieve pad als mogelijke verklaring voor deze specifieke vorm van tinnitus. Eén hypothese relateert tinnitus aan een verandering in de normale somatosensorische integratie en veronderstelt dat een verandering in invoer van auditieve informatie (door bijvoorbeeld gehoorverlies) tot een verandering van de somatosensorische invoer naar het centrale zenuwstelsel kan leiden. Dit kan een neurofysiologische basis vormen die de invloed van kaakbeweging op de tinnitus mogelijk kan verklaren. Vooral de verhoogde respons op kaakbeweging in de IC en de CN van proefpersonen met tinnitus draagt bij aan deze hypothese.

Het auditieve pad

Waar hoofdstuk 3–5 vooral de resultaten van de fMRI-studies naar tinnitus laten zien geeft hoofdstuk 6 meer inzicht in de anatomische banen die gevormd worden door banen van witte stof in de hersenen. *Diffusion tensor imaging* (DTI) is een beeldvormende techniek die gevoelig is voor diffusie van water in weefsel en kan worden gebruikt om anatomische paden tussen twee vooraf gedefinieerde gebieden in beeld te brengen. Het eerste resultaat liet zien dat deze methode kan worden gebruikt om een deel van het klassieke auditieve pad in beeld te brengen. De paden die de auditieve cortex verbinden met de

Hoofdstuk 6

IC lopen allen via het mediale geniculate lichaam van de thalamus (MGB). Verder werden de structurele eigenschappen van deze paden bepaald en vergeleken tussen de groepen proefpersonen.

Een vergelijking tussen groepen proefpersonen met en zonder tinnitus werd gemaakt voor de paden die paarsgewijs de inferior colliculus (IC), de auditieve cortex (AC) en de amygdala (AM) met elkaar verbinden. Deze kernen waren geselecteerd omdat wordt verondersteld dat deze een belangrijke rol spelen in de mechanismen die betrokken zijn bij het ontstaan van tinnitus. Er zijn zowel overeenkomsten als verschillen gevonden.

Er werden significante verschillen gevonden in de sterkte van de paden tussen de groepen in de verbinding IC-AM in de linker hemisfeer, de verbinding AC-IC aan de rechterzijde en de AC-AM verbinding aan beide kanten.

De verschillen in sterkte van de verbinding tussen de auditieve cortex en de amygdala tussen de groepen proefpersonen geven een indicatie dat het limbische systeem een belangrijke rol speelt in tinnitus, met name met betrekking tot de emotionele associaties die tinnitus kan induceren. Alhoewel cognitieve therapieën -veelal gericht op gewenning aan de tinnitus- al jaren bekend zijn, is deze studie de eerste die de (potentiële) anatomische paden in beeld brengt en de toestand van deze paden vergelijkt tussen proefpersonen met en zonder tinnitus.

Tussen de oren?

De experimenten in dit proefschrift tonen aan dat er subtiele functionele en structurele verschillen zijn tussen mensen met en zonder tinnitus. Tinnitus lijkt dus echt clichématig 'tussen de oren' te zitten. Daarbij kan opgemerkt worden dat deze verschillen mogelijk ontstaan als gevolg van een perifere gehoorverlies. Dit gehoorverlies zorgt ervoor dat -net als met de amputatie van een ledemaat- de invoer naar de hersenen verstoord is. De tinnitus lijkt te ontstaan als reactie van het centrale zenuwstelsel op het perifere gehoorverlies.