

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/ Saar
Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Bernhard Schick

**Funktionelle Magnetresonanztomographische Untersuchung von
Gehirnarealen, welche an der Belastung unter einem Tinnitus
beteiligt sind**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2014

vorgelegt von

Christine Lorbach

geb. am 12.06.1984 in Frankfurt/ Main

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	5
1.1.	fMRI study of brain centers involved in tinnitus-induced strain:	8
2	Einleitung	9
2.1.	Tinnitus-Fragebogen:	11
2.2.	Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12)	12
2.3.	Beck- Depressions- Inventar (BDI):	13
2.4.	Symptomencheckliste (SCL-90):	14
2.5.	Das zentrale auditive System:	15
2.5.1.	Die primäre Hörrinde:	17
2.5.2.	Die sekundäre Hörrinde:	18
2.5.3.	Die Formatio reticularis:	18
2.5.4.	Das limbische System:	19
2.5.5.	Hippocampus:	20
2.5.6.	Gyrus cinguli:	20
2.5.7.	Corpus amygdaloideum:	20
2.6.	Tinnitus im Tiermodell:	22
2.7.	Grundlagen der auditiven Sinnesphysiologie:	23
2.8.	Wissenschaftliche Modelle zur Entstehung von Tinnitus:	25
2.8.1.	Zentrale Tinnitus-Entstehung:	25
2.8.2.	Neuronale Mechanismen von Tinnitus (Wallhäuser-Franke):	25
2.8.3.	Tinnitusmodell nach Rauschecker:	27
2.8.4.	Tinnitusmodell nach Weisz:	29
2.8.5.	Das Neurophysiologische Modell (Jastreboff):	31
2.8.6.	Diskordante Fehlfunktionstheorie nach Jastreboff:	34
2.8.7.	Tinnitus in bildgebenden Verfahren:	36
2.9.	Fragestellung:	39
3	Probanden und Methode	44
3.1.	Einschlusskriterien:	44
3.2.	Ausschlusskriterien:	44
3.3.	Tinnitus-Rekonstruktion:	45
3.4.	Versuchsbeschreibung:	47
3.4.1.	Probanden:	48
3.4.2.	Psychometrische Untersuchungen:	49
3.4.3.	Audiologische Untersuchungen:	49
3.5.	fMRT- Messungen:	50
3.5.1.	fMRT-Aufnahmen:	51

3.5.2.	Aufnahmevergang:	52
3.5.3.	Paradigma:	52
3.5.4.	Akustische Reizung	54
3.6.	Statistische Analysen:	55
3.6.1.	Datenauswertung:	55
3.6.2.	Analyse der beiden Gruppen (Tinnitus- und Kontrollgruppe):.....	57
3.6.3	Analyse der Tinnitusgruppe	58
4	Ergebnisse:.....	59
4.1.	Probanden	59
4.2.	Tinnitusgruppe:	59
4.2.1.	Psychoakustische Parameter der Tinnitusgruppe	59
4.2.2.	Rekonstruierter Tinnituston der Tinnitusbetroffenen Probanden:	61
4.2.3.	Vergleichston der Tinnitusbetroffenen Gruppe:	62
4.2.4.	Psychometrische Untersuchungen der Tinnitusgruppe	63
4.3.	Kontrollgruppe:.....	64
4.3.1.	Psychoakustische Parameter der Kontrollgruppe.....	64
4.3.2.	Standardtinnitus der Kontrollgruppe:	66
4.3.3.	Vergleichston der Kontrollgruppe:	66
4.3.4.	Psychometrische Untersuchungen der Kontrollgruppe.....	66
4.4.	Vergleich der Tinnitusgruppe und der Kontrollgruppe:	67
4.4.1.	Allgemeine Patientencharakteristika	67
4.4.2.	Psychoakustische Messungen.....	67
4.4.3.	Psychometrische Untersuchungen	69
4.5.	Kernspintomographische Messungen	70
4.5.1	Kontrastberechnung zwischen dem dargebotenen rekonstruierten Tinnituston und Stille (im MRT), berechnet für alle eingeschlossenen Probanden (n=51).....	70
4.5.2.	Kontrastberechnung zwischen dem Vergleichston und Stille, berechnet für alle eingeschlossenen Probanden (n=51)	71
4.5.3.	Kontrastberechnung zwischen rekonstruierten Tinnituston und Vergleichston, berechnet für alle eingeschlossenen Probanden (n=51).....	72
4.5.4.	Kontrastberechnung zwischen dem rekonstruierten Tinnituston und dem Vergleichston korreliert mit der Tinnitusbelastung, berechnet für die Tinnitusgruppe (n=31)	73
4.5.5.	Korrelation der Aktivitäten mit dem mittlerem Hörverlust, der Lautstärke des Tinnitustons oder der Unbehaglichkeitsschwelle	78
4.5.6.	Kontrastberechnung aller Probanden zwischen Vogelgezwitscher und Stille), berechnet für alle eingeschlossenen Probanden (n=51)	81
4	Diskussion	82
5	Anhang	90

5.1. Abbildungsverzeichnis:	90
5.2. Tabellenverzeichnis:	92
5.3. Literaturverzeichnis:	93
Publikation	98
Danksagung	99
Lebenslauf	100

1 Zusammenfassung

Das Ziel unserer Studie ist die Darstellung von Gehirnarealen, welche an der Belastung unter einem Tinnituston beteiligt sind. Durch die von uns vorgeschlagene Vorgehensweise ist es möglich, zwischen Gehirnregionen zu unterscheiden, welche für die Perzeption eines Ohrgeräusches und welche für die Belastung unter dem Tinnitus verantwortlich sind.

Die Probanden werden aus der Öffentlichkeit mittels Zeitungsanzeigen und Radiosendungen rekrutiert und verschiedenen Eignungstests zur Teilnahme an der Studie unterzogen. Nach Ausschluss von schwereren Erkrankungen oder Kontraindikationen gegen die Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie, müssen gewisse audiologische Kriterien erfüllt werden. Des Weiteren werden psychometrische Testungen durchgeführt, um psychiatrische Grunderkrankungen ausschließen zu können. Die Belastung unter dem Ohrgeräusch in der Tinnitusgruppe wird mittels Fragebögen ermittelt.

Es handelt sich um initial 61 Probanden (30 weibliche und 31 männliche Probanden). 35 dieser Probanden sind Tinnitusbetroffene (davon 9 weibliche und 26 männliche Probanden) und 26 Probanden dienen als Kontrollgruppe ohne Tinnitus (davon sind 13 weiblich und 13 männlich). Die Auswahl der Kontrollprobanden erfolgt ähnlich zu der Tinnitusgruppe hinsichtlich des Alters, des mittleren Hörverlusts sowie der Unbehaglichkeitsschwelle. Es liegen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Tinnitusbetroffenen- und der Kontrollgruppe vor.

In der Tinnitusgruppe wird jeweils der individuelle Tinnituston rekonstruiert. Das Tinnitusspektrum für die Tinnitusrekonstruktion basiert auf der Arbeit von Norena et al. (Norena et al. 2002). Es werden nur rekonstruierte Töne zugelassen, welche mindestens eine Ähnlichkeit von 8/10 auf der visuellen Analogskala aufweisen. In der Kontrollgruppe wird ein Standardtinnituston, welcher von einem hochbelasteten Tinnituspatienten stammt, verwendet. Dieser hochbelastete Tinnituspatient wird nicht in die Studie eingeschlossen. Die Vergleichstöne liegen jeweils 1,5 Oktaven tiefer als der rekonstruierte Tinnituston bzw. Standardtinnituston.

Durch das Präsentieren verschiedener Töne kann die kortikale Verarbeitung dieser akustischen Signale miteinander verglichen werden. Um die Verarbeitung eines Tinnitustons zu untersuchen, machten wir uns das Prinzip der Reizgeneralisierung zu nutze. Dieses Prinzip ist aus der Pawlow'schen Konditionierung bekannt. Die Reizgeneralisierung beschreibt, dass ein dem ursprünglichen Reiz ähnlicher Stimulus

zu derselben Reaktion führt (Dunsmoor et al. 2009). Auch ein rekonstruierter Tinnituston löst daher eine emotionale Reaktion aus, sodass die Gehirnareale, welche an der negativen Reaktion auf einen Tinnituston beteiligt sind, dargestellt werden können.

Für die Untersuchung wird ein 1,5 Tesla-Scanner MRT (Siemens Sonata, Siemens Erlangen, Germany) verwendet. Den Probanden werden vier verschiedene Reize (rekonstruierter Tinnituston bzw. Standardtinnituston, Vergleichston, Stille und Vogelgezwitscher) in einem Blockdesign vorgespielt. Eine Bewegungskorrektur, eine zeitliche Korrektur und eine Normalisierung auf das MNI-Hirn (Montreal Neurological Institute) der MRT-Daten erfolgen. Im weiteren Verlauf wird eine Glättung durchgeführt. Anschließend nehmen wir eine Konvertierung der MNI- Koordinaten zu den Talairach-Koordinaten vor, sodass eine anatomische Zuordnung der Aktivitäten erfolgen kann.

In dem Kontrast rekonstruierter Tinnituston gegen MRT-Stille ergeben sich signifikante Aktivitäten in den Brodmann Arealen 22 und 42 (primärer und sekundärer auditorischer Kortex), im Brodmann Areal 47 (ventrolateraler präfrontaler Kortex), im Brodmann Areal 23 (Gyrus cinguli pars posterior) sowie im Brodmann Areal 6 (Praemotorischer Kortex). In dem Kontrast Vergleichston gegen MRT-Stille dagegen finden sich lediglich signifikante Aktivitäten im Gyrus temporalis superior (Brodmann Areal 22) und im Colliculus inferior (Hirnstamm), welche beide Teil der Hörbahn und somit an der Perzeption eines akustischen Reizes beteiligt sind. Des Weiteren finden sich deutlich geringere Aktivitäten im Gyrus cinguli. Wir schlussfolgern daher, dass ein externer, dem subjektiv empfundenen Tinnitus ähnlicher Ton, welcher bereits eine Aversion bei den Patienten hervorgerufen hat, zusätzlich Gehirnareale anregt, welche an der Belastung unter dem Tinnitus beteiligt sind. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Mirz et al. (Mirz et al. 2000), welche ähnliche Aktivitäten in Hirnarealen bei der Darbietung von aversiven Tönen nachwiesen.

Besonders die Kontrastberechnung zwischen den Aktivitäten des rekonstruierten Tinnitustons und des um 1,5 Oktaven in tiefere Frequenzen verschobenen Vergleichstons korreliert signifikant mit der Belastung unter dem Tinnitus (ermittelt durch den Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen und den Tinnitus-Fragebogen). Mittels funktionellen MRT finden sich dabei Aktivitäten im Gyrus cinguli, im Putamen anterior und im Gyrus praecentralis. Dagegen finden sich keine signifikanten Korrelationen mit der Lautstärke des Tinnitus, dem mittleren Hörverlust und der

Unbehaglichkeitsschwelle. Es finden sich signifikante Aktivitäten im Gyrus cinguli pars anterior, pars posterior und pars medialis frontalis. Diese Areale sind Teile des limbischen Systems. Es ist bekannt, dass diese Gehirnareale an der Schmerzverarbeitung und Tinnitusbelastung beteiligt sind (Vanneste et al. 2010; Yang and Symonds 2012).

Des Weiteren finden sich Aktivitäten im Putamen anterior, welches bei der Pawlow'schen Konditionierung eine Rolle spielt (Prevost et al. 2012). Im Jastreboff'schen Modell wird die Tinnitusbelastung als ein konditionierter Reflex angesehen (Jastreboff 1990). Zuletzt finden sich Aktivitäten im Gyrus praecentralis, welcher der Bewegungsinitiierung entspricht. Dabei könnte es sich um eine mögliche Reaktion, wie der Fluchtreaktion, auf den aversiven Reiz handeln (Koganemaru et al. 2012). Es kann vermutet werden, dass diese Areale an der emotionalen und kognitiven Verarbeitung eines Tinnitus ähnlichen Signals beteiligt sind. Dagegen wäre die Tinnituswahrnehmung in dem primären und sekundären auditorischen Kortex zu vermuten. Es könnten somit zwei Systeme beteiligt sein. Ein System zur Tinnitusperzeption (Brodmann Areale 22 und 42) im primären und sekundären auditorischen Kortex und ein System zur emotionalen und kognitiven Verarbeitung des Tinnitussignals im ventrolateralen präfrontalen Kortex und im Gyrus cinguli pars anterior, pars posterior und pars medialis frontalis sowie im Putamen anterior. Dies könnte erklären, warum nur wenige der Menschen, die einen Tinnitus wahrnehmen, auch tatsächlich darunter leiden. Die Annahme, dass die Systeme der Tinnitusperzeption und der emotionalen Verarbeitung miteinander interagieren, macht bei der Therapie des Tinnitus die Behandlung beider Systeme notwendig. Dies ist bei der Tinnitus Retraining Therapie der Fall.

1.1. fMRI study of brain centers involved in tinnitus-induced strain:

The objective of our study was to identify brain areas involved in tinnitus-induced distress. We propose an approach to differentiate brain areas for perception of a tinnitus sound and brain areas involved in tinnitus-induced distress.

We analyzed 61 subjects using fMRI. 35 subjects (9 female, 26 male) suffered from tinnitus, 26 subjects (13 female, 13 male) served as a control group without tinnitus. Tinnitus sufferers were stimulated with exact reconstructed tinnitus sounds, subjects from control group were stimulated with a tinnitus sound of a highly distressed tinnitus patient, who was not included into our study. Contrasts were calculated for reconstructed tinnitus sound versus silence and sound shifted down by 1.5 octaves versus silence. Furthermore contrast of reconstructed tinnitus sound versus sound which is 1.5 octaves lower than tinnitus sound was correlated with tinnitus severity (determined with questionnaires) and with psychoacoustic parameters.

Activities were found for reconstructed tinnitus sound versus silence in primary and secondary auditory cortex (BA 22, 42), in ventrolateral prefrontal cortex (BA 47), cingulate gyrus pars posterior (BA 23) and in premotor cortex (BA 6). These brain areas might be involved in perception of a tinnitus and tinnitus-induced distress. Due to stimulus generalization a reconstructed tinnitus sound should evoke similar activities like subjective perceived tinnitus. The contrast calculated for sound which is 1.5 octaves lower than the tinnitus sound versus silence showed merely activities in superior temporal gyrus (BA 22) and in inferior Colliculus. Both brain areas are part of the auditory system. These brain areas are involved in perception of a sound. Calculating the contrast between reconstructed tinnitus sound versus sound shifted down activities in anterior cingulate gyrus, in anterior putamen and in precentral gyrus were detected. These areas showed significant correlation with tinnitus-induced distress. There were no significant activities for correlation with psychoacoustic parameters as loudness, hearing threshold and loudness discomfort level.

Our results suggest two different systems. One for perception of a tinnitus sound (primary and secondary auditory cortex) and the other one for tinnitus-induced distress (anterior cingulate gyrus, anterior putamen and precentral gyrus). This might be an explanation for not everyone perceiving a tinnitus sound develops tinnitus-induced distress. Both systems interact, for therapy it is necessary to treat both systems like in tinnitus retraining therapy.

2 Einleitung

Unter Tinnitus aurium, kurz Tinnitus, versteht man eine Hörempfindung, welche nicht von einer Geräuschquelle außerhalb des Körpers herrührt. Vielmehr entsteht Tinnitus innerhalb des Hörsystems, wird aber von den Betroffenen als reales Geräusch wahrgenommen. Diese Ohrgeräusche werden häufig als störend und als den Alltag einschränkend empfunden.

Tinnitus ist ein Symptom, welches seit tausenden von Jahren schriftlich erwähnt wird. Der Begriff leitet sich ab von dem lateinischen Wort „tinnire“ ab, welches „klingeln“, „laut singen“ bedeutet.

Es sind sehr vielgestaltige Töne oder Geräusche (z.B. pfeifende, klingelnde, rauschende, brummende, sägende) beschrieben worden. Diese Geräusche können kontinuierlich, unterbrochen, abschwelend und in ihrer Frequenz modulierend vorkommen.

Die Tinnituswahrnehmung ist weit verbreitet. Aus Studien weiß man, dass 35 bis 40% der Erwachsenen in Industrienationen mindestens einmal in ihrem Leben Ohrgeräusche wahrnehmen (Heller 2003). Diese werden jedoch nicht als belastend empfunden, da sie in der Regel passager sind. Angaben zur Prävalenz von Tinnitus schwanken in der Literatur zwischen 10 und 15 %. Allerdings sind nur 0,5% der an Tinnitus leidenden Personen stark belastet (Coles 1984). Diese Patienten sind nicht mehr fähig, ihren Alltag zu bewältigen.

In Deutschland führten Pilgramm et al. (Pilgramm 1999) eine repräsentative epidemiologische Studie durch. In dieser wurde gezeigt, dass in Deutschland etwa 3 Millionen Erwachsene an chronischem Tinnitus leiden. Das sind 4% der Gesamtbevölkerung. Etwa 10-20% der Tinnitusbetroffenen, das entspricht ca. 300 000 Patienten, leiden erheblich unter den Ohrgeräusche.

Grundsätzlich wird ein subjektiver, das heißt nur von dem Patienten wahrnehmbarer, von einem objektiven Tinnitus unterschieden.

Ein Tinnitus wird als objektiv bezeichnet, wenn echte physikalische Schallschwingungen vorhanden sind, welche von einem Beobachter mit technischen Hilfsmitteln registriert werden können. Dieser objektivierbare Tinnitus ist ein von einem Untersucher registrierbares Geräusch, welches z.B. durch rhythmisches Anspannen der Gaumenmuskulatur entstehen kann. Auch anatomische Anomalien

der Arteria carotis oder der Vena jugularis können zu physikalischen und dadurch messbaren, objektiven Schwingungen führen. Die objektive Form des Tinnitus ist sehr selten.

Der subjektiv wahrgenommene Tinnitus, welcher Gegenstand der vorliegenden Untersuchung ist, kann nicht von einem externen Beobachter vernommen werden und ist auch nicht als Schall nachweisbar.

Dem subjektivem Tinnitus liegt eine fehlerhafte Informationsbildung und –verarbeitung im auditiven System ohne Einwirkung eines akustischen Reizes zugrunde (Jastreboff et al. 1988). Die große Mehrzahl der Ohrgeräusche fällt in die Kategorie des subjektiven Tinnitus.

Desweiteren spielt der Zeitverlauf in der Einteilung eine Rolle. Klinisch wird der Tinnitus in einen akuten und einen chronischen Tinnitus unterteilt. Ein akuter Tinnitus liegt vor, wenn das Ohrgeräusch seit weniger als 3 Monaten besteht. Wenn das Ohrgeräusch länger als 3 Monate besteht, wird das Ohrgeräusch als chronisch bezeichnet (S1-Tinnitusleitlinie: 02/2010)

Komorbiditäten spielen eine entscheidende Rolle, um die Belastung des Patienten unter dem Tinnitus im normalen Alltag einzuschätzen. Viele Menschen mit einem chronischen Ohrgeräusch bemerken keine nennenswerte Belastung. Dies wird als kompensierter Tinnitus bezeichnet. Diese Patienten registrieren ihr Ohrgeräusch, haben aber dadurch keinen wesentlichen Leidensdruck oder Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Komorbiditäten, wie z.B. psychische und psychosomatische oder soziale Faktoren, wie z.B. affektive Störungen, Schlafstörungen, Nervosität, Konzentrationsstörungen oder Ängstlichkeit, können einen Tinnitus verstärken (S1-Tinnitusleitlinie: 02/2010). Diese Komorbiditäten können vorbestehend oder tinnitusinduziert sein. Ein kompensierter Tinnitus kann durch eine Komorbidität dekompensieren. Die Ohrgeräusche erhalten in diesem Fall besonders viel Aufmerksamkeit, was sich in den meisten Fällen verstärkend auf die Belastung unter dem Ohrgeräusche auswirkt. Der Leidensdruck ist ausgeprägt und es besteht eine wesentliche Beeinträchtigung der Lebensqualität. Zur Evaluation des Leidensdrucks wurden verschiedene Fragebögen konzipiert, welche ich im Folgenden vorstellen möchte.

2.1. Tinnitus-Fragebogen:

Der Tinnitus-Fragebogen (TF) von G. Goebel und W. Hiller (Hiller and Goebel 2006) dient der Ermittlung des Schweregrades der psychosozialen Tinnitusbelastung sowie der Evaluation von Therapieeffekten. In unserem Versuch ermitteln wir mit Hilfe des Fragebogens den Schweregrad der Belastung der unter Tinnitus leidenden Probanden.

Die Items des Tinnitus-Fragebogens repräsentieren typische Beschwerden und Klagen von chronischen Tinnituspatienten auf sechs Skalen: Emotionale Belastung (E), Kognitive Belastung (C), Penetranz des Tinnitus (I), Hörprobleme (A), Schlafstörungen (SI) und Somatische Beschwerden (So). Es kann somit ein globaler Gesamtwert der Tinnitusbelastung gebildet werden.

Skalen des Tinnitus-Fragebogens (TF)	Wertebereich
Emotionale Belastung (E)	0 – 24
Kognitive Belastung (C)	0 – 16
Psychische Belastung (E+C)	0 – 40
Penetranz des Tinnitus (I)	0 – 16
Hörprobleme (A)	0 – 14
Schlafstörungen (SI)	0 – 8
Somatische Beschwerden (So)	0 – 6
TF-Gesamtscore (E+C/+A+ SI+ So)	0 – 84

Durch den Fragebogen kann die Belastung in vier Schweregrade eingeteilt werden:

Grad 1: Kein Leidensdruck

Grad 2: Der Tinnitus wirkt störend bei Stress und psychisch- physischen Belastungen

Grad 3: Der Tinnitus führt zu dauernder Beeinträchtigung in kognitiven, emotionalen und körperlichen Bereichen

Grad 4: Der Tinnitus führt zur massiven psychischen Dekompensation

Dabei zählen Grad 1 und 2 als kompensierter Tinnitus und Grad 3 und 4 als dekompensierter Tinnitus.

2.2. Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12)

Der Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12) nach Greimel, Leibetseder, Unterrainer, Biesinger und Albegger (2000) erfasst neben der Gesamtbeeinträchtigung auch zwei Subskalen, nämlich emotional- kognitive und funktional- kommunikative Beeinträchtigungen. Der theoretische Hintergrund des TBF-12 orientiert sich an der „International Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps“ der WHO. Unter dem Oberbegriff „Behinderung“ wird zwischen „impairment“, „disability“ und „handicap“ unterschieden. Während sich „impairment“ auf psychische oder organische Schädigungen bezieht, umfasst „disability“ und „handicap“ daraus resultierende Konsequenzen. „Disability“ betrifft funktionelle Einschränkungen, „handicap“ umfasst sozial relevante Auswirkungen und Rollenbeeinträchtigungen einer Person.

Die Berechnung des Faktors 1, nämlich der emotional- kognitiven Beeinträchtigung setzt sich aus den Items 3, 4, 6, 8, 10, 11 und 12 zusammen. Diese Items beinhalten Ärger, Angst, Frustration, Kontrollverlust und Einschränkungen im kognitiven Bereich. Die Berechnung des Faktors 2, nämlich der funktional- kommunikativen Beeinträchtigung erfolgt aus den Items 1, 2, 5, 7 und 9. Die Inhalte beziehen sich vor allem auf tinnitusbedingte Funktionsverluste im Umgang mit den Mitmenschen, Einschränkungen im gesellschaftlichen Leben, in Beruf, Hausarbeit sowie Beziehungsproblemen in der engeren familiären Umgebung.

Die Messgenauigkeit und –zuverlässigkeit entspricht den wissenschaftlichen Anforderungen an Fragebögen. Die Test- Retest- Reliabilität für den Gesamtscore sowie die Subskalen beträgt $r = 0,9$ bis $r = 0,93$ (Greimel et al. 1999). Der Test ist als Manual publiziert.

Die Kriteriumsvalidität wurde an einer Stichprobe von 153 PatientInnen aus dem stationären und ambulanten Bereich durchgeführt. Es zeigte sich dabei eine hohe Korrelation mit dem Tinnitus-Fragebogen von Hiller und Goebel ($r = 0,87$). Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Überprüfung von Geschlecht, Alter und Familienstand im Bezug auf das Ausmaß der Gesamtbeeinträchtigung durch Tinnitus. Zur Bestimmung der Konstruktvalidität wurde der TBF-12 bezüglich Depression mittels der Depressionsskala (ADS), die allgemeinen Beschwerden

mittels der Beschwerdeliste (BL) und die Lebensqualität mittels der Fragebögen zur Abschätzung der Lebensqualität (WWHOQL-29) überprüft.

Der Patient benötigt für die Bearbeitung des TBF-12 durchschnittlich zwei Minuten. Die Beantwortung der Fragen erfolgt dreistufig durch die Kategorien „nie = 0“, „manchmal = 1“, „häufig = 2“. Durch Addieren der jeweiligen Zahlen der entsprechenden Items eines Faktors können die Rohwerte für den Faktor 1, die emotional- kognitive Beeinträchtigung und den Faktor 2, die funktional-kommunikative Beeinträchtigung, sowie für den gesamten Fragebogen, d.h. die Gesamtbeeinträchtigung ermittelt werden. Der Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen ist ein evaluierter und standardisierter Fragebogen (Gortelmeyer et al. 2011).

2.3. Beck- Depressions- Inventar (BDI):

Mit Hilfe des Beck-Depressionsinventars (BDI) kann das Ausmaß der Depressivität ermittelt werden. Dabei wird nach der Stimmungslage, nach Versagen, Unzufriedenheit, Selbstanklage, Suizidgedanken und nach sozialer Isolierung gefragt (Hautzinger M 1995). Die einzelnen Items beinhalten folgenden Inhalt: (A) traurige Stimmung, (B) Pessimismus, (C) Versagen, (D) Unzufriedenheit, (E) Schuldgefühle, (F) Strafbedürfnis, (G) Selbsthass, (H) Selbstanklage, (I) Selbstmordimpulse, (J) Weinen, (K) Reizbarkeit, (L) sozialer Rückzug und Isolierung, (M) Entschlussfähigkeit, (N) negatives Körperbild, (O) Arbeitsunfähigkeit, (P) Schlafstörungen, (Q) Ermüdbarkeit, (R) Appetitverlust, (T) Hypochondrie und (U) Libidoverlust. Jedes der 21 Items kann mit vier Aussagen beantwortet werden, welche die Schwere des Symptoms beschreiben und mit Zahlen gekennzeichnet sind. 0 = nicht vorhanden, 1 = leichte Beeinträchtigung, 2 = mäßige Ausprägung und 3 = starke Ausprägung. Der Proband wird gebeten für jedes Item jene Zahl neben der Aussage zu markieren, die seinen Zustand innerhalb der letzten Woche bis zum Tag der Untersuchung am treffendsten beschreibt.

Die Zahlen werden schließlich addiert. Die Auswertung erfolgt anhand der Gesamtpunktzahl.

Laut Beck-Depressions-Inventar (BDI) weisen Werte zwischen 11 und 17 Punkten auf eine "milde bis mäßige Ausprägung depressiver Symptome" hin. Als klinisch relevant werden im BDI erst Werte von 18 und darüber gewertet, da diese Werte

zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert von Gesunden liegen (Huber 1995).

2.4. Symptomencheckliste (SCL-90):

Durch die Symptomencheckliste (SCL-90-R) wird eine Quantifizierung eines breiten Spektrums von subjektiver Beeinträchtigung durch psychische und körperliche Symptome und krankheitsbedingtem psychischen Leidensdruck (Franke 1990) ermöglicht.

Der SCL-90-R-Fragebogen besteht aus den drei globalen Kennwerten GSI (General Severity Index), PSDI (Positive Symptom Distress Index) und PST (Positive Symptom Total), sowie aus neun Skalen (Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/Feindseligkeit, Phobische Angst, Paranoides Denken, Psychotizismus und Zusatzitems). Der GSI misst die grundsätzliche psychische Belastung, der PSDI die Intensität der Antworten und der PST gibt Auskunft über die Anzahl der Symptome, bei denen eine Belastung vorliegt. Die Ergebnisse jeder Skala werden in T-transformierte SCL-90-R-Werte ausgedrückt. Diese T-Transformation setzt den Mittelwert der Normgruppe auf 50 und die Standardabweichung auf 10 fest. Der GSI T-Wert liegt bei 30 - 81 für Frauen und bei 34 – 81 für Männer. Ab einem GSI T-Wert von > 63 (90. Perzentile) gilt der Patient als auffällig psychisch belastet.

Der SCL-90-R-Fragebogen wird als Screening-Methode für Tinnitus-Patienten empfohlen, um die emotionale Belastung unter dem Ohrgeräusch einschätzen zu können. Gegebenenfalls kann der Patient zusätzlich von Psychologen oder Psychiatern mitbehandelt werden (Lynn et al. 2003).

Eine Untersuchung zeigte, dass eine hohe Korrelation zwischen dem Grad der Tinnitus-Belastung und globaler psychischer Belastung, sowie Depressivität besteht (D'Amelio R 2004). In unserer Studie galten Patienten mit einem GSI (General Severity Index) T-Wert von größer als 63 als auffällig psychisch belastet.

2.5. Das zentrale auditive System:

Das zentrale auditive System besteht aus zahlreichen Kerngebieten, die bilateral symmetrisch angeordnet sind.

Die Hörbahn beginnt im Innenohr mit den afferenten Fortsätzen der bipolaren Hörnervenzellen. Deren Perikaryen liegen im Ganglion spirale. Von der Cochlea gelangen die Informationen über die primären Hörnervenfasern in den Nucleus cochlearis, welcher in der Medulla oblongata liegt. Dabei existiert eine tonotope Gliederung, d.h. eine Gliederung nach Tonhöhe bzw. Tonfrequenz. Dies entspricht den afferenten Fasern aus den basalen oder apikalen Schneckenwindungen des Innenohrs. Im Nucleus cochlearis wird die akustische Information schon bearbeitet. Eine laterale Inhibition findet statt. Wird eine innere Haarzelle von einem relativ lauten Ton aktiviert, können auch benachbarte Zellen, welche eigentlich höhere und tiefere Frequenzen kodieren, mit aktiviert werden. In diesem Kern kann die Weitergabe des Signals dieser zusätzlich aktivierten Zellen unterdrückt werden. Dadurch wird die Frequenztrennung verbessert (Schiebler 2002).

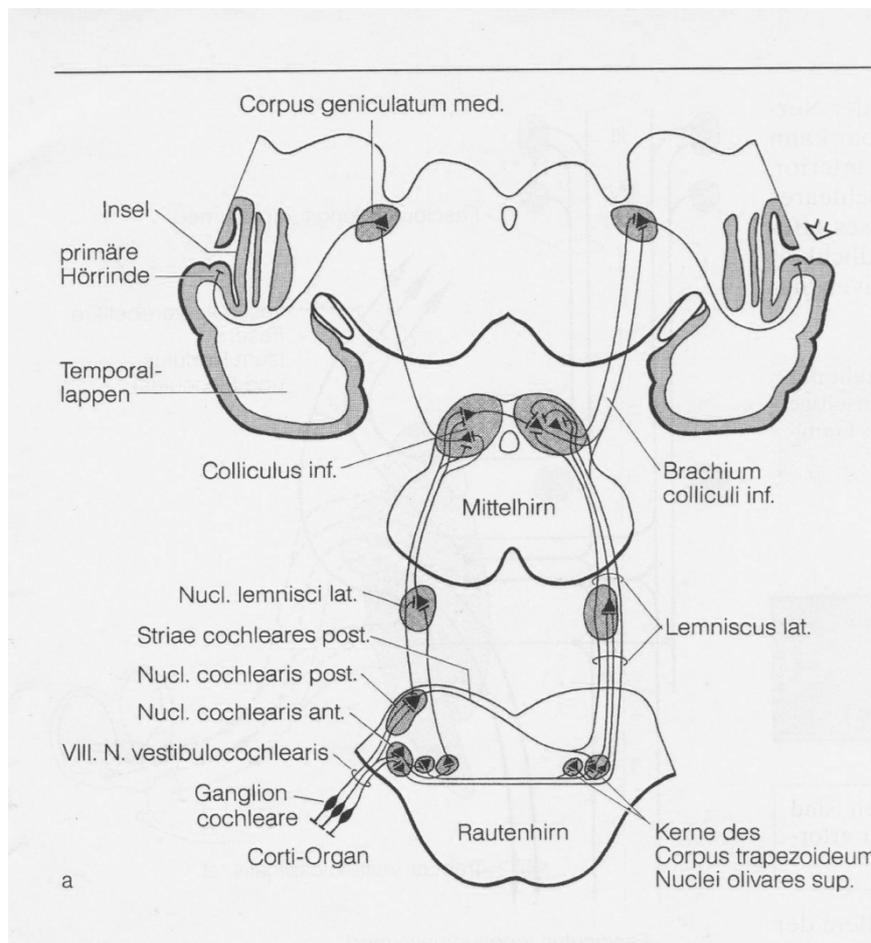


Abbildung 1 (zu 2.5.): Schema des auditiven Systems (aus Anatomie, Schiebler und Schmidt, 8. Auflage, ISBN 3-540-42660-4, S. 805)

Vom Nucleus cochlearis anterior ziehen die Hörbahnfasern zu einem geringen Teil auf der ipsilateralen Seite nach oben und zum größeren Teil als starkes Faserbündel, dem Corpus trapezoideum zur Gegenseite. Neben dem Nucleus cochlearis gehören zu den auditiven Hirnstammkernen auch die Olivenkerne (Nucleus olivaris superior) und der Nucleus lemniscus lateralis. In diesen Kernen wird die Mehrzahl, der hier kreuzenden Hörbahnfasern zum zweiten Mal verschaltet, um dann mit den anderen, unverschalteten weiterzuziehen. In den Olivenkernen laufen die Informationen aus beiden Innenohren zusammen. Hier werden Laufzeitunterschiede zwischen den Fasern aus beiden Ohren, sowie Ortung und Intensitätsunterschiede, ausgewertet. Diese Verschaltung im Nucleus cochlearis superior hat somit Bedeutung für das Richtungshören (Zenner 2004).

Auf der kontralateralen Seite steigen der größte Teil der Hörbahnfasern als Lemniscus lateralis zu dem Colliculus inferior auf. Nur ein kleiner Teil der Hörbahnfasern verlaufen ipsilateral zu dem Colliculus inferior der gleichen Seite. In den Lemnisci laterales ist wiederum ein Kernkomplex, die Nuclei lemniscus laterales, eingeschaltet, in dem erneut ein Teil der aufsteigenden Fasern verschaltet wird. Ein Teil dieser verschalteten Fasern kreuzt von dort wieder zurück, um dann im Lemniscus lateralis der ursprünglich ipsilateralen Seite ebenso wie die nicht zurückgekreuzten Fasern zur Vierhügelplatte, der Lamina quadrigemina, zu ziehen (Sobotta 2004). Diese Vierhügelplatte liegt im Mesencephalon und wird von den Colliculi superiores, welche für optische Reflexe wichtig sind, und den Colliculi inferiores, welche eine weitere Umschaltstelle der Hörbahn sind, gebildet. Der Colliculus inferior ist ebenfalls tonotop organisiert und erhält hauptsächlich Eingangsinformationen aus den auditiven Hirnstammkernen. Einige der Fasern kreuzen nun vom Colliculus inferior zum unteren Hügel der Gegenseite. Der andere Teil der Fasern, auch hier wieder zum Teil unverschaltet, ziehen über das Brachium colliculi inferioris direkt weiter vom Colliculus inferior zum Corpus geniculatum mediale des Thalamus. Dieser ist die Hauptumschaltstelle zwischen dem auditiven Mittelhirn und dem Kortex. Hier werden Fasern auf das letzte Neuron verschaltet, welches durch den hinteren Abschnitt der Capsula interna verläuft und dann zu den Gyri temporales transversi zieht. Diese Gyri temporales transversi, auch Heschl'sche Querwindungen genannt, liegen in der Tiefe des Sulcus lateralis und bilden den primären auditiven Cortex (Brodmann Areal 41). Zusammenfassend werden alle

auditorischen Fasern im Nucleus cochlearis, im Colliculus inferior, im Corpus geniculatum mediale und im auditorischen Kortex umgeschaltet (Schiebler 2002).

Die Hörbahn behält bei jeder Zwischenstation, in der sie verschaltet wird, ihre tonotope Gliederung bei. Diese beginnt in der Cochlea. Die Fasern, welche hohe Frequenzen leiten, erhalten ihre Signale von den basalen Teilen der Schneckenwindung, wogegen die Fasern für die Leitung niedriger Frequenzen von den apikalen Abschnitten der Cochlea entstammen. Im weiteren Verlauf liegen die Fasern für die Leitung hoher Frequenzen überwiegend auf der posterioren Seite der Hörbahn (Schiebler 2002).

Die Hörsignale enden sowohl in der primären als auch in der sekundären Hörrinde. Die primäre Hörrinde (Brodmann Areal 41) befindet sich im Gyrus temporalis transversus und die sekundäre Hörrinde (Brodmann Areal 42) umrandet die primäre Hörrinde hufeisenförmig (Schiebler 2002).

2.5.1. Die primäre Hörrinde:

In der Tiefe des Sulcus lateralis bzw. in der Rinde des Operculum temporale liegen zwei bis vier Querwindungen (Gyri temporales transversi). Diese werden nach ihrem Erstbeschreiber Heschl-Querwindungen genannt. Die Hauptafferenzen der primären Hörrinde werden dabei durch die Hörbahn, auch Radiatio acustica genannt, gebildet. (Waldeyer 2003)

Die afferenten Fasern der Hörbahn sind tonotop angeordnet. Dies bedeutet, dass verschiedene Frequenzbereiche zu verschiedenen, nebeneinander angeordneten Neuronenpopulationen in den auditorischen Kortex geleitet werden. Eine Einheit besteht daher aus zahlreichen, vertikal organisierten Nervenzellen (Säulen) (Schiebler 2002) Anterolateral liegen vermehrt tiefe Frequenzen (> 200 Hz) und posteromedial eher hohe Frequenzen (< 20000 Hz). Es scheint sich bei der primären Hörrinde um ein morphologisches Korrelat zu handeln, welches lediglich der Primärwahrnehmung roher akustischer Sinnesdaten dient. Die Interpretation und Integration dieser Rohdaten erfolgt in der sekundären Hörrinde (Waldeyer 2003).

2.5.2. Die sekundäre Hörrinde:

Die sekundäre Hörrinde nimmt die Areale 42 und 44 nach Brodmann ein und grenzt somit lateral direkt an die primäre Hörrinde in den Heschl-Querwindungen an, aus der es auch den Großteil seiner Afferenzen erhält. Des Weiteren erhält die sekundäre Hörrinde auch direkt Signale aus dem Corpus geniculatum mediale. Anders als bei der primären Hörrinde antwortet die sekundäre Hörrinde nicht auf spezifische Tonfrequenzen, sondern verbindet diese und vergleicht die Signale mit auditiven Erinnerungen. Somit erfahren die auditiven Impulse eine interpretative Verarbeitung. Die Laute werden als Wörter, Melodien, Sätze oder Geräusche erkannt. Die sekundäre Hörrinde ist eng mit dem hinteren Abschnitt des Gyrus temporalis superior der dominanten Hemisphäre verbunden. Dieser Abschnitt wird als Wernicke-Zentrum bezeichnet und dient als das sensorische Sprachzentrum. Es dient dem Sprachverständnis. Dies setzt voraus, dass sich durch Lernprozesse im Laufe der Entwicklung in diesem Areal anatomische Schaltkreise gebildet haben, die ein Zuordnen des Gehörten zu ehemals gelernten und jetzt bekannten Wörtern oder Klängen ermöglicht (Schiebler 2002). Das Wernicke-Sprachzentrum zeigt eine erhebliche interindividuelle Variabilität und ist meist in der linken dominanten Hemisphäre größer als in der rechten (Ulfig 2008).

Innerhalb des Kortex steht die Hörrinde mit zahlreichen anderen Arealen in synaptischer Verbindung. Diese Verbindungen bestehen unter anderem mit dem frontalen Augenfeld, den Gyri pre- und postcentralis, sowie mit temporalen und okzipitalen Gebieten. Aufgrund dieser Verschaltungen können auditive Signale komplexe Reaktionen auslösen, wie z.B. „Hinhören“, das heißt, sich einem Höreindruck zuwenden. Desweiteren bestehen auch Verbindungen zwischen den Hörrinden beider Hemisphären (Schiebler 2002).

2.5.3. Die *Formatio reticularis*:

Die *Formatio reticularis* ist ein phylogenetisch altes System, welches ein Netz von Nervenzellen bildet und das ganze Hirnstammtegmentum bis hinab zum Rückenmark durchzieht. Eine ihrer Hauptaufgaben besteht darin, die Verschaltung einzelner Hirnnervenkerne für z.T. lebensnotwendige Funktionen zu koordinieren. Das Atem- und Kreislaufzentrum sowie das Brechzentrum in der Medulla oblongata sind z.B. Bestandteile der *Formatio reticularis*. Weiterhin hat sie eine kardinale Bedeutung für

den Schlaf- Wach- Rhythmus und damit auch für die Auf- und Abregulierung des gesamten Großhirnkortex. Nach der Stimulation von bestimmten Arealen der Formatio reticularis kommt es zu einer allgemeinen Aktivierung der Großhirnrinde, eine sogenannte „Weckreaktion“ erfolgt (Ulfig 2008). Dadurch wird die Aufmerksamkeit auf einen Reiz gelenkt. Diese Aufmerksamkeitslenkung spielt eine große Rolle in der Belastung unter einem Tinnitus.

2.5.4. Das limbische System:

Der Begriff wurde 1878 von Paul Broca eingeführt, der einen „limbischen Lappen“ definierte. Der Name „limbisch“ leitet sich von lateinisch *limbus* („Saum“) ab, da die dazugehörigen Strukturen einen doppelten Ring um die Basalganglien und den Thalamus bilden. Die erste funktionelle Theorie wurde 1937 von James W. Papez entwickelt, der sogenannte Papez-Kreis. Phylogenetisch ist das limbische System einer der primitiven alten Teile des Gehirns (Schiebler 2002).

Das limbische System dient der Verarbeitung von Emotionen und ist somit das Zentrum für Gefühle. Es ist eine Zusammenfassung funktionell in Verbindung stehender kortikaler und subkortikaler Regionen. Folgende Strukturen werden meist dazugezählt: Hippocampusformation, Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis mit der Area entorhinalis, Corpus amygdaloideum, Corpora mamillaria, Nucll. septales und der Nucleus anterior thalami (Waldeyer 2003).

Die limbischen Projektionen sind dabei an den neuronalen Vorgängen von Emotionen beteiligt. Das Limbische System ist eng mit dem vegetativen Nervensystem gekoppelt, welches die Vitalfunktionen, wie Herzschlag, Blutdruck, Atmung, Verdauung und Stoffwechsel, des Körpers regelt. Das limbische System repräsentiert die Lernerfahrung (Hippocampus) eines Individuums vieler Jahre. Bei jedem neuen Reiz wird diese Erfahrung in der Wertung des Organismus aktuell zum Ausdruck gebracht (Schiebler 2002). Im Folgenden werde ich kurz auf die funktionellen Eigenschaften der einzelnen Anteile des Limbischen Systems eingehen.

2.5.5. Hippocampus:

Die Informationen verschiedener sensorischer Systeme, welche im Gyrus parahippocampalis konvergieren, fließen hier zusammen. Sie werden verarbeitet und vom Hippocampus zum Kortex zurückgesandt. Somit ist er eminent wichtig für die Gedächtniskonsolidierung, also die Überführung von Gedächtnisinhalten aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis (Schiebler 2002). Menschen, bei denen beide Hippocampi entfernt oder zerstört wurden weisen eine anterograde Amnesie auf. Alte Erinnerungen bleiben jedoch meist erhalten (O'Kane et al. 2004). Der Hippocampus wird somit als Struktur gesehen, welche Erinnerungen generiert, während die Gedächtnisinhalte an verschiedenen anderen Stellen in der Großhirnrinde gespeichert werden.

2.5.6. Gyrus cinguli:

Der Gyrus cinguli anterior ist hauptsächlich mit der Amygdala, den intralaminären Thalamuskernen, dem Motor- und dem praemotorischen Kortex, sowie den orbitofrontalen Hirnarealen verbunden (Vogt et al. 1979). Funktionell beteiligt sich der Gyrus cinguli anterior an der Verhaltensregulierung (Carter et al. 1999), am Schmerzsystem (Vogt et al. 1996) (Petrovic et al. 2002), an der Verarbeitung emotional relevanter Stimuli (Vogt et al. 1992) (Devinsky et al. 1995) und an der Regulation der Aufmerksamkeit (Selemon and Goldman-Rakic 1988) (Posner and Petersen 1990). Läsionen in dieser Region führen beim Menschen zu einer Reihe von Symptomen, wie z.B. Apathie, Unaufmerksamkeit, Fehlregulation der autonomen Funktionen und emotionale Instabilität (Tow and Whitty 1953) .

Der Gyrus cinguli posterior zeichnet sich funktionell vor allem an der Beteiligung an der visuell-räumlichen Wahrnehmung (Olson and Musil 1992), am räumlichen Gedächtnis (Vogt et al. 1992) sowie am REM-Schlaf (Marquet et al., 1996) aus.

2.5.7. Corpus amygdaloideum:

Dieser auch als *Mandelkern* bzw. kurz *Amygdala* bezeichnete Komplex grauer Substanz liegt im retro-medialen Teil des Temporallappens und besteht aus mindestens zehn Kernen, die miteinander über topographisch organisierte Wege verbunden sind (Pitkanen and Amaral 1998). Man ordnet dem Mandelkernkomplex

viele Funktionen zu. Neben einem modulierenden Einfluss auf die vegetativen Zentren des Hypothalamus, wie u.a. Nahrungsaufnahme, Hormonsekretion und Kreislaufregulation, wird ihm auch die Vermittlung von Verhaltensweisen wie Flucht- und Angstreaktionen zugeschrieben. Desweiteren verbindet man mit dem Nucleus accumbens emotional ausgelöste Reaktionen, wie z.B. der Initiation des Lachens oder Weinens. Eine besondere Rolle spielt das Corpus amygdaloideum für die Speicherung emotional betonter Gedächtnisinhalte.

Aufgrund der negativen Bewertung durch das limbische System nehmen ca. 20% der Patienten mit permanenten Ohrgeräuschen ihren Tinnitus gefühlsmäßig als ein alarmierendes und erschreckendes Signal wahr. Durch das vegetative Nervensystem wird sympathisch eine Stressreaktion im Körper ausgelöst. Für diese 20% ist der Tinnitus ein gravierendes und damit ein therapiebedürftiges Problem.

2.6. Tinnitus im Tiermodell:

Bereits seit dem Versuch von Heller und Bergmann 1953 ist bekannt, dass Menschen vorübergehend einen Tinnitus wahrnehmen, wenn diese in eine sehr stille Umgebung gebracht werden (Heller and Bergman 1953) . Auch eine hohe Dosis Salicylat, welches der Wirkstoff von Aspirin ist, ruft in fast allen Testpersonen einen Tinnitus hervor. Dieses Phänomen wurde bei der Therapie der rheumatoiden Arthritis beobachtet. Dabei führte eine tägliche Dosis von 4-8g zu einem bilateralen Hörverlust von 10-40 dB SPL, der meist von einem Tinnitus begleitet wurde. Nach dem Absetzen des Salicylats erholte sich das auditive System innerhalb von 24-72 Stunden (McFadden and Plattsmier 1984) (McFadden et al. 1984).

In Verhaltensexperimenten wurde gezeigt, dass hohe Dosen Salicylate auch bei Nagern zur Wahrnehmung von Geräuschen führen kann (Jastreboff et al. 1988). Jastreboff zeigte dies 1988 erstmalig. Er setzte verschiedenen Gruppen von Ratten dauerhaft einem kontinuierlichen Rauschen aus, welches von kurzen Phasen absoluter Stille unterbrochen wurde. Während diesen kurzen Perioden der Stille, bekamen die Ratten einen leichten Stromstoß am Wasserspender. Er konditionierte die Ratten auf Stille. Diese Stille wurde somit mit Aversion verbunden. Nach wenigen Sitzungen zeigten sie ein antrainiertes Angstverhalten, welches sich in der Unterdrückung der Trinkrate an einem Wasserspender in den Stillephasen ausdrückte. Es zeigte sich, dass Tiere, denen man Salicylate nach der Trainingsphase injizierte, fast augenblicklich kein Angstverhalten mehr zeigten. Die Trinkrate wurde nicht unterdrückt. Dieser Befund wurde dahingehend interpretiert, dass die Tiere auch in der Stillephase ein Geräusch wahrnahmen, also einen Tinnitus hörten. Die Stillephase wurde nicht mehr als Stille wahrgenommen und das Angstverhalten blieb daher aus. Diese ersten Experimente wurden in mehr oder weniger abgewandelter Form in einer Reihe von weiteren Studien wiederholt (Jastreboff and Brennan 1994) (Bauer et al. 1999) (Bauer and Brozoski 2001) (Heffner and Harrington 2002) (Guitton et al. 2003) (Ruttiger et al. 2003) (Lobarinas et al. 2004).

Auch ein Schalltrauma kann bei Nagern zur Wahrnehmung von Ohrgeräuschen führen (Bauer and Brozoski 2001) (Heffner and Harrington 2002). Ein Schalltrauma kann durch eine anhaltende akustische Stimulation mit einem Schallpegel von über 90 dB ausgelöst werden. Kurze Impulsartige Schallereignisse dagegen erzeugen ein

sogenanntes Knall- oder Explosionstrauma (Muller et al. 1996). Ein Schalltrauma geht je nach Intensität und Dauer der Beschallung mit einer vorübergehenden (*temporary threshold shift*) oder einer dauerhaften (*permanent threshold shift*) Anhebung der Hörschwelle einher.

2.7. Grundlagen der auditiven Sinnesphysiologie:

Studien über die elektrische Aktivität von einzelnen Neuronen innerhalb der Hörbahn zeigten spontane Aktivitäten auf einer hohen Ebene. Es wurden ca. 50 Entladungen pro Sekunde gemessen. Bei dieser Ruhefrequenz werden keine Töne wahrgenommen, sodass man diese Frequenz als „Kode der Stille“ bezeichnet. Wenn das Ohr einem externen Geräusch ausgesetzt wird, steigt die neuronale Aktivität an und wird regelmäßiger. Zur selben Zeit filtert und unterdrückt die Hörbahn spontane neuronale Aktivitäten, damit diese spontanen Emissionen nicht ins Bewusstsein gelangen. Dadurch wird der Ton der Ruhefrequenz nicht wahrgenommen (Jastreboff and Hazell 10/2008). Da die Hörbahn tonotop gegliedert ist, ist jeder Haarzelle eine bestimmte Tonfrequenz zugeordnet. Eine Haarzelle ist mit einem auditorischen Neuron synaptisch verbunden und wird nur mit einer bestimmten Frequenz optimal erregt. Das Zeitintervall eines Schallreizes entspricht der Zeitdauer einer neuronalen Aktivität. Die Höhe des Schalldruckpegels wird dagegen durch die Entladungsrate kodiert. Wenn die Höhe des Schalldruckpegels die Entladungsrate einer Einzelfaser übersteigt, kommt es zu einer Aktivierung benachbarter Neuronen. Dieser Vorgang wird Rekrutierung genannt (Zenner 2004).

Eine weitere prinzipielle Eigenschaft der zentralen Nervennetze in der Hörbahn und in anderen Sinneskanälen ist die sogenannte laterale Hemmung. Nervenzellen leiten Erregungen vorwärts, zu den Seiten hin jedoch weisen sie eine hemmende Wirkung auf die Nachbarzellen auf. Dies hat eine Kontrastverschärfung des jeweils Wahrgenommenen zur Folge. Ein schwaches Geräusch in einem stillen Raum, z.B. eine tickende Uhr, erscheint relativ laut und klar. Dieselbe Uhr in einem Raum mit Hintergrundgeräuschen erscheint schwächer, obwohl sie noch hörbar ist. Dieses Prinzip gilt für alle Sinne: Wir reagieren nicht auf die absolute, sondern auf die relative Stärke eines Stimulus im Vergleich zu dem Hintergrund (Jastreboff and Hazell 10/2008).

Der Versuch von Heller und Bergmann (1953) unterstreicht dieses Phänomen. 80 Probanden wurden dabei jeweils in eine schalldichte Kabine gebracht. In den ersten Minuten begannen die Testpersonen ihren eigenen Herzschlag, ihre Atmung und andere leise Geräusche wahrzunehmen, die eine normale Körperfunktion verursachen. Diese Geräusche wurden innerhalb kurzer Zeit als lauter, klarer und dominant empfunden. Interessanterweise hörten die Testpersonen innerhalb von fünf Minuten Geräusche, die sonst von Tinnituspatienten beschrieben werden (Piepen, Rauschen, Klingeln, usw.). Als die Probanden die Kabine wieder verließen, verschwanden auch die Ohrgeräusche.

Tierexperimente zeigten, dass sich bei reduzierten Geräuscheingängen in die Hörbahn, die Sensitivität der auditiven Neurone erhöht (Boettcher and Salvi 1993) (Gerken, 1992, 1993) (Wang et al. 1996). Wenn wir also einer leiseren Umgebung ausgesetzt sind, sodass die Ohren relativ unterfordert sind, kommt es zu einer Verstärkung auf allen Ebenen der Hörbahn. Dadurch kommt es zu einer verstärkten Lautstärkenwahrnehmung aller eingehenden Geräusche.

Das Ergebnis aus dem Versuch von Heller und Bergmann beweist, dass die Tinnituswahrnehmung selbst nicht pathologisch, sondern eher eine physiologische Antwort der zentralen Hörbahn auf Signale (oder deren Abwesenheit) aus der Umgebung ist. Warum nehmen manche Personen Tinnitus in einer normalen Geräuschumgebung wahr und andere nicht? Warum leiden manche Personen unter ständigen Ohrgeräuschen und andere nicht? Verschiedene wissenschaftliche Modelle versuchen diese Fragen zu beantworten.

2.8. Wissenschaftliche Modelle zur Entstehung von Tinnitus:

2.8.1. Zentrale Tinnitus-Entstehung:

Das häufige Vorkommen eines Innenohrschadens bei Tinnituspatienten führte zu der Annahme, dass die Ohrgeräusche in der Cochlea generiert würden. Allerdings deutet die Beobachtung einer Tinnituswahrnehmung bei Patienten mit einer kompletten Durchtrennung des Hörnervens darauf hin, dass der Ursprung des Ohrgeräusches zentral liegt. Dies wurde in einer großen klinischen Studie festgestellt, bei welcher Hunderten von Patienten mit Tumoren im Hörsystem, die auch einen Tinnitus aufwiesen, dieser entfernt und auch der Hörnerv chirurgisch durchtrennt wurde. Die Erwartung, nämlich dass der Tinnitus nun verschwunden sein müsste, bestätigte sich nicht. Im Gegenteil, der Tinnitus verschlechterte sich in mehr als 50% der Fälle (House and Brackmann 1981) (Berliner et al. 1992). Ein weiterer Hinweis auf die zentrale Tinnitus-Generation liefert das Experiment von Schwab et al., 2004 (Schwab et al. 2004) Dabei wurde Lidocain vor das ovale Fenster appliziert. Wenn Tinnitus in der Cochlea entstünde, wäre die lokale Lidocain-Applikation eine wirksame Methode, Tinnitus zu unterdrücken. Jedoch hatte das Einspritzen des Lokalanästhetikums keinen Effekt auf die Tinnitus-Wahrnehmung. Eine systemische Lidocain-Gabe führte allerdings in ca. 50% der Fälle zu einem temporären Verschwinden des Tinnitus.

2.8.2. Neuronale Mechanismen von Tinnitus (Wallhäuser-Franke):

Das Tinnitus-Modell nach Wallhäuser-Franke und Langner erklärt Tinnitus als ein Phänomen, welches zentral generiert wird, während der periphere Eingang auf cochleärer Ebene, als Folge der hohen Aspirindosis oder eines Knalltraumas, vermindert ist (Wallhäuser-Franke et al. 2003). In Wüstenrennmäusen wurden die Hirnaktivitäten nach systemischer Applikation von Salicylaten und nach einem Knalltrauma untersucht. In beiden Gruppen erfolgte somit keine Anregung des peripheren Eingangs im Sinne einer Stimulation, sondern eine Verminderung. Die salicylat-induzierte Tinnitusgruppe zeigte eine hohe Anzahl von immunreaktiven Neuronen im auditiven Kortex im Gegensatz zu der Kontrollgruppe. Die Gruppe, die nur einem Lärmtrauma ausgesetzt waren, zeigte eine anhaltende c-fos-Expression im auditiven Kortex und im Nucleus cochlearis dorsalis. Die c-fos-Expression wird

dabei als ein indirekter Marker für neuronale Aktivität angesehen. Dagegen ergab sich in der Gruppe, die eine Salicylate-Injektion bekamen und einem Lärmtrauma ausgesetzt waren, ein Anstieg der c-fos-Expression in der Amygdala, in der thalamischen Mittellinie, in intralaminären Bereichen, im Frontalhirn, sowie in der hypothalamischen und in der Hirnstammregion. Durch die Verminderung des peripheren Eingangs kam es zu Aktivitäten in zentral gelegenen Regionen. Diese Strukturen sind an Verhaltens- und physiologischen Abwehrreaktionen beteiligt. Die Aktivitäten dieser nicht-auditiven Regionen wurden von den Autoren auf akuten Stress, auf Abneigungsbezogene Komponenten und auf vegetative Reaktionen hinsichtlich der Behandlung und dem daraus folgendem Tinnitus zurückgeführt. Es zeigte sich eine Übereinstimmung mit ihren früheren Ergebnissen, dass es zu einer unterdrückten Aktivität im auditiven Mittelhirn, aber zu einer gesteigerten Aktivität des auditiven Kortex nach Injektion von hohen Dosen Salicylate kommt.

Der induzierte Hörverlust führt zu einem verminderten Input, wodurch das Gleichgewicht von Exzitation und Inhibition verschoben wird. Dadurch wird die Rückkopplung innerhalb des zentralen auditiven Systems verändert. Über die thalamokortikale Rückkopplungsschleife versucht das zentrale Hörsystem den verminderten Input zu kompensieren. Diese Rückkopplungsschleifen stehen unter dem Einfluss aufmerksamkeits- und emotionssteuernder Hirnregionen, wie dem limbischen System und dem Locus coeruleus. Solch ein Ungleichgewicht könnte durch ein Übermaß an Aufmerksamkeit oder Emotion (z.B. Stress) gefördert werden. Dies würde zu einer Verstärkung des Signals und damit zur Stabilisierung der Tinnitusaktivität führen. Letztendlich verstärkt sich dadurch die Spontanaktivität im auditiven Kortex. Das dauerhafte Bestehen dieser verstärkten Aktivität im auditiven Kortex bedingt wahrscheinlich die Plastizitätsveränderungen in positive Rückkopplungsschleifen. Es ist bekannt, dass Aktivität in der Amygdala die Plastizität fördert. Dies spielt eine nachgewiesene Rolle im Lernen von negativen Emotionen. Andere Verbindungen der Amygdala könnten Einfluss auf das autonome Nervensystem und dadurch für die Assoziation von Tinnitus mit physiologischem Leiden verantwortlich sein. Ein Stressfaktor, welcher den Nucleus centralis amygdalae aktiviert und sich überdies zeitlich mit einer abweichenden Aktivität innerhalb des zentralen Hörsystems überschneidet, könnte die Reaktion auf Reize

und Plastizität im auditiven Kortex verstärken. Dadurch kann sich möglicherweise ein Tinnitus festigen.

In den vorliegenden Studien von Wallhäusser- Franke erfolgte keine periphere Anregung im Sinne eines Tinnitus-ähnlichen Stimulus wie das in unserer Studie der Fall ist. Durch die Gabe von Salicylaten und dem stattgehabten Knalltrauma versuchte man einen Zustand eines akuten peripheren verminderten Inputs zu erreichen. Es waren ausschließlich zentral gelegene Strukturen aktiv. Des Weiteren wurde lediglich der Zustand eines akuten verminderten peripheren Inputs untersucht, in unserer Studie werden Probanden untersucht, bei welchen ein chronisches Ohrgeräusch besteht.

Der Leidensdruck unter dem Ohrgeräusch konnte in dem Tierexperiment nicht untersucht werden. Unsere Studie hat den Vorteil, dass der Leidensdruck unter dem Ohrgeräusch mittels standardisierten Fragebögen ermittelt wurde. Des Weiteren kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Gabe von Salicylaten einen zentralen Effekt hat.

2.8.3. Tinnitusmodell nach Rauschecker:

Rauschecker (Rauschecker et al. 2010) beschreibt Tinnitus als eine Phantomwahrnehmung, welche mit einem Phantomschmerz eines Beines verglichen werden kann. In beiden Fällen werden von zentralen Neuronen Sinneseindrücke weitergegeben, obwohl kein peripherer Input durch die sensorischen Rezeptoren mehr erfolgt. In dem Tinnitusmodell nach Rauschecker ist die chronische Tinnituswahrnehmung auf ein Versagen des limbischen Systems zurückzuführen, sodass dieses Tinnitussignal nicht vom Thalamus herausgefiltert wird. Durch die fehlende Filterung wird das Ohrgeräusch bewusst wahrgenommen.

Zunächst liegt eine Läsion in der Cochlea, wie sie z.B. durch ein Knalltrauma entsteht, vor. Dies führt zu einer verminderten Erregungsleitung in den zerstörten Haarzellen und zu einer erhöhten Erregungsleitung der angrenzenden Haarzellen. Es kommt zu einer Reorganisation und zu einer Hyperaktivität in der zentralen Hörbahn, sodass ein Tinnitussignal entsteht. Ein sensorischer Hörverlust in einem bestimmten Frequenzbereich führt zentral zu einer verminderten Aktivierung im korrespondierenden Frequenzbereich, aber zu einer erhöhten Aktivität im

benachbarten Frequenzbereich und so zu einer Expansion in dem geschädigten Bereich („Filling-in-Phänomen“) (Rauschecker 1999). Es kommt zu einer Reorganisation und zu einer Hyperaktivität in der zentralen Hörbahn, sodass ein Tinnitusignal entsteht.

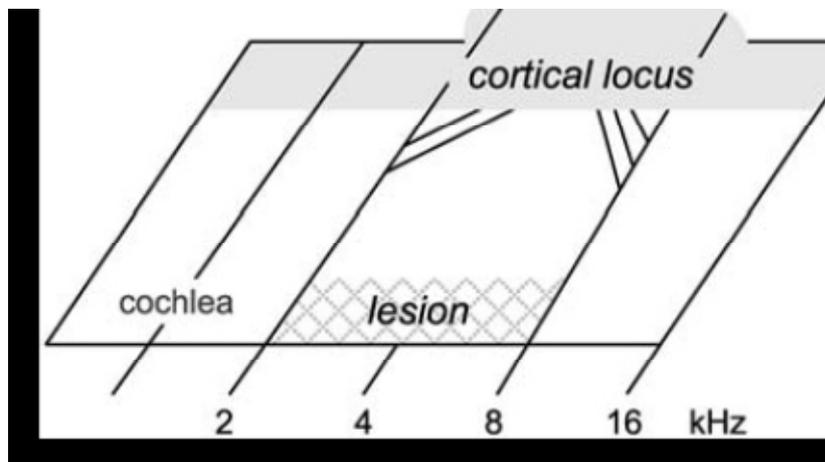


Abbildung 2 (zu 2.8.3.): Kortikale Reorganisation bei Verlust von Haarzellen in der Cochlea. (Aus (Rauschecker 1999))

Normalerweise wird dieses Signal vom limbischen System als unwichtig erkannt und durch eine Feedback-Schleife eliminiert. Diese Feedback-Schleife verläuft zum Thalamus, welcher die aufsteigenden hyperaktiven auditorischen Signale herausfiltert. Der Nucleus accumbens und der ihm assoziierte ventromediale präfrontale Kortex sind die Instanzen des limbischen Systems, welche diesen Filtermechanismus an den Thalamus weiterleiten (Ferry et al. 2000). Insbesondere der Nucleus accumbens wird im Zusammenhang mit dem Gemütszustand bei affektiven Erkrankungen gesehen (Mayberg 1997). Außerdem ist auch das dopaminerge System des Kerns an Belohnungsempfindungen und Vermeidungsverhalten beteiligt (McCullough et al. 1993). Durch die Filterung erfolgt keine Weiterleitung an den auditorischen Kortex, sodass dieses Tinnitusignal nicht wahrgenommen wird. Bei fehlender Filterung erfolgt die Bewusstwerdung des Tinnitusignals.

Zusammenfassend versagt das limbische System darin, das Tinnitusignal über eine Rückkopplungsschleife im Thalamus zu blockieren. Durch die fehlende Filterung entsteht die chronische Tinnituswahrnehmung. Durch Beeinträchtigungen des limbischen Systems wird die Rückkopplungsschleife zum Thalamus nicht aktiviert,

die Hyperaktivitäten aus der Hörbahn werden zum auditorischen Kortex weitergeleitet und somit wird die Tinnituswahrnehmung chronisch.

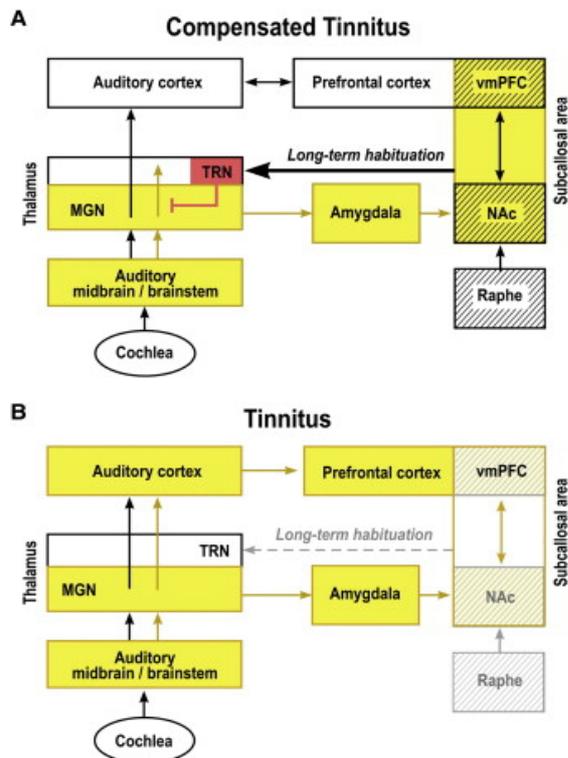


Abbildung 3 (zu 2.8.3.): Tinnitusmodell nach Rauschecker:

Chronische Tinnituswahrnehmung aufgrund eines Versagens des limbischen Systems. Der Nucleus accumbens (NAc) und die mit ihm verbundenen paralimbischen Systeme im ventromedialen präfrontalen Kortex (vmPFC) spielen eine wichtige Rolle in der dauerhaften Habituation an ein unangenehmes Geräusch. Sie dienen als eine Art Filter und bilden eine Rückkopplungsschleife zum thalamischen Nucleus reticularis (TRN), welcher die Weiterleitung aus dem auditorischen Hirnstamm zum auditorischen Kortex hemmt. Bei fehlender Rückkopplung des NAc zum TRN wird das Tinnitussignal dauerhaft an den auditorischen Kortex geleitet.

(Grafik aus (Rauschecker et al. 2010))

Dieses Tinnitusmodell erklärt allerdings nicht, warum bei vielen Tinnituspatienten kein Leidensdruck unter dem Ohrgeräusch entsteht. Es bleibt weiter unklar, warum es zu einem Ausfall dieses Filtermechanismus kommt. Des Weiteren wird die Frage nicht beantwortet, wie diese Rückkopplungsschleifen entstehen.

2.8.4. Tinnitusmodell nach Weisz:

In dem Tinnitusmodell nach Weisz (Weisz et al. 2007) kommt es aufgrund eines Ungleichgewichts von exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen zu einem Übermaß an exzitatorischen Neuronen, welches zu einem Tinnitus signal führt. Dieses Modell beruht auf dem Prinzip der thalamocorticalen Dysrhythmie von Llinas (Llinas et al. 1999).

Durch einen Schaden der Cochlea, sei es durch ein Lärmtrauma oder anderweitigen Schaden, kommt es zu einer Deprivation der Eingangsneurone der tonotopen Achse. In dem Bereich des cochleären Schadens liegt somit eine Hypoaktivität, also ein verminderter afferenter Eingang vor. Dies führt zu einer Delta-Aktivität in diesem

Bereich. Unter normalen Umständen erhalten inhibitorische Neurone im auditorischen Kortex eine Stimulation der cochleären Neurone. Die inhibitorischen Neurone hemmen exzitatorische Neurone, sodass ein Gleichgewicht besteht. Entfällt nun die inhibitorische Stimulation aufgrund eines Cochleaschadens, führt dies zu einer verminderten Alpha-Aktivität durch den Wegfall der Hemmung. Gleichzeitig kommt es zu einem Anstieg der Delta-Aktivität in diesem Bereich. Es entsteht ein Ungleichgewicht der inhibitorischen und exzitatorischen Neurone im auditorischen Kortex. Durch den Wegfall der inhibitorischen Neurone kommt es zu einem Übermaß der exzitatorischen Neurone, was in diesem Bereich zu einer Gamma-Aktivität führt. Wenn diese Gamma-Aktivität den Grenzwert überschreitet, wird ein Tinnitus signal wahrgenommen.

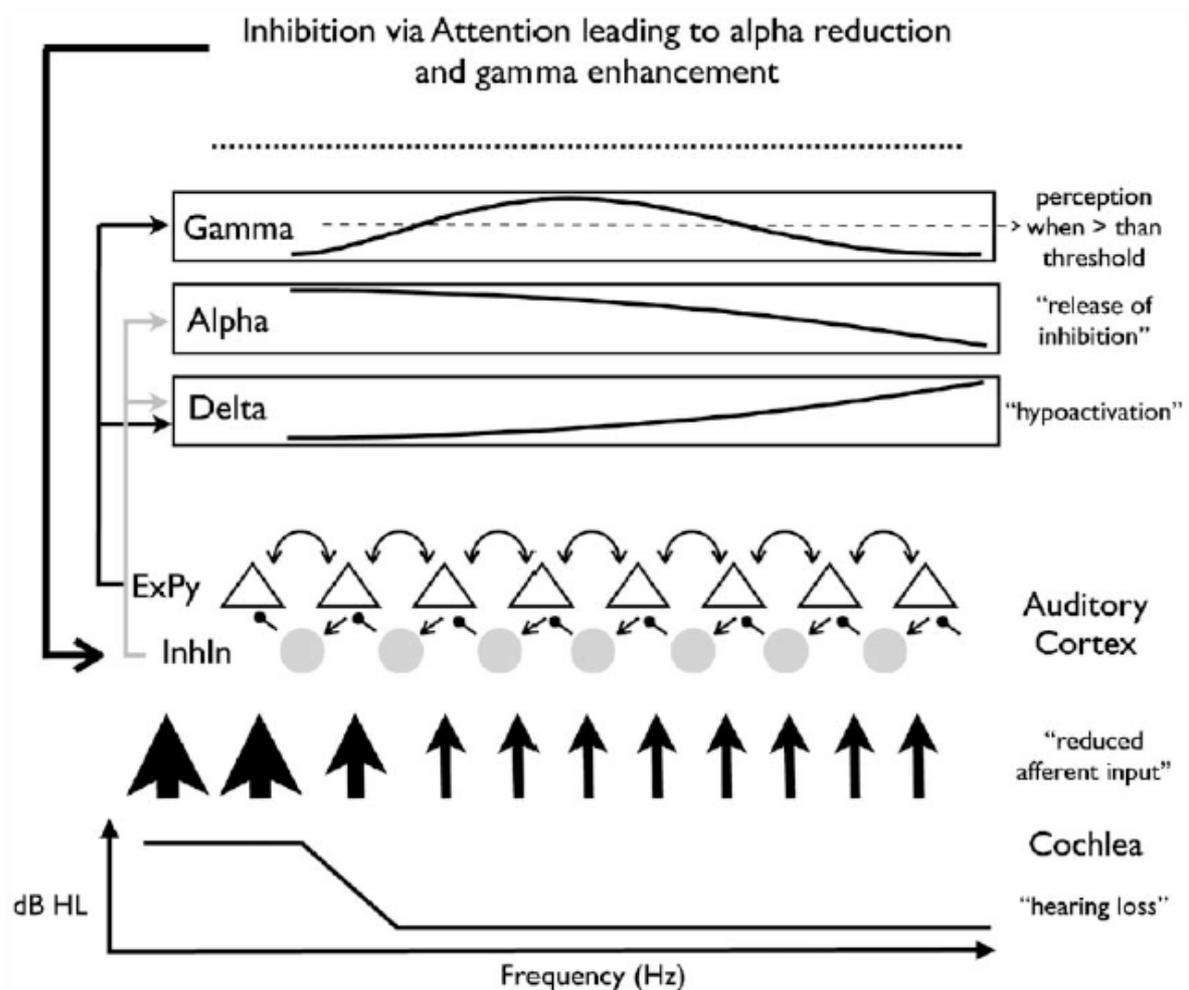


Abbildung 4 (zu 2.8.4.): Tinnitusmodell nach Weisz:

Durch einen Schaden der Cochlea kommt es zu einer Deprivation der Eingangsneurone. Dies führt zu einer Verminderung des afferenten Eingangs der tonotopen Achse in diesem Bereich. Die inhibitorischen Neurone im auditorischen Kortex erhalten eine geringere Stimulation, was zu einem Verlust der Inhibition und somit zu einer verminderten Alpha-Aktivität führt. Durch die Hypoaktivität kommt es zu einem Anstieg der Delta-Aktivität. Es entsteht ein Ungleichgewicht der exzitatorischen und der inhibitorischen

Neurone. Durch die Reduktion der inhibitorischen Aktivität, entsteht ein Übermaß der exzitatorischen Aktivität. Eine Gamma-Aktivität tritt in diesem Bereich auf. Wenn diese Gamma-Aktivität einen Grenzwert überschreitet, wird ein Tinnitus signal wahrgenommen (Grafik aus (Weisz et al. 2007))

Dieses Modell ist allerdings lediglich ein Erklärungsversuch der Wahrnehmung eines Tinnitus signals. Es erklärt nicht, weshalb es zu einem Leidensdruck unter dem Tinnitus kommt.

2.8.5. Das Neurophysiologische Modell (Jastreboff):

Das Neurophysiologische Tinnitusmodell nach Jastreboff (Jastreboff 1990) erklärt die Tinnitusentstehung als einen dreistufigen Prozess, nämlich der Generierung, der Entdeckung bzw. Wahrnehmung des Tinnitus signals und schließlich der Bewertung des Ohrgeräusches.

Zunächst kommt es zu einer Entstehung des Tinnitus signals aufgrund einer peripheren Schädigung. An dieser peripheren Schädigung kann die Cochlea oder der Hörnerv beteiligt sein. Spontanaktivitäten entstehen und werden weitergeleitet. In der zweiten Stufe erfolgt die subkortikale Wahrnehmung dieser Spontanaktivitäten. Das Tinnitus signal wird „erkannt“ bzw. „dekodiert“. Die Spontanaktivitäten werden als akustisches Signal wahrgenommen. Nun erfolgt eine Bewertung dieses neuen Signals durch das limbische System. Wird das Ohrgeräusch negativ assoziiert, z.B. durch die Angst vor einem Hirntumor oder vor einem Schlaganfall, wird besondere Aufmerksamkeit auf das Tinnitus signal gelenkt. Die negative Assoziation führt zu physiologischen Angst- und Anspannungsreaktionen mit Beteiligung des vegetativen Nervensystems. Eine Habituation an das an sich harmlose Ohrgeräusch ist dann nur noch schwer möglich.

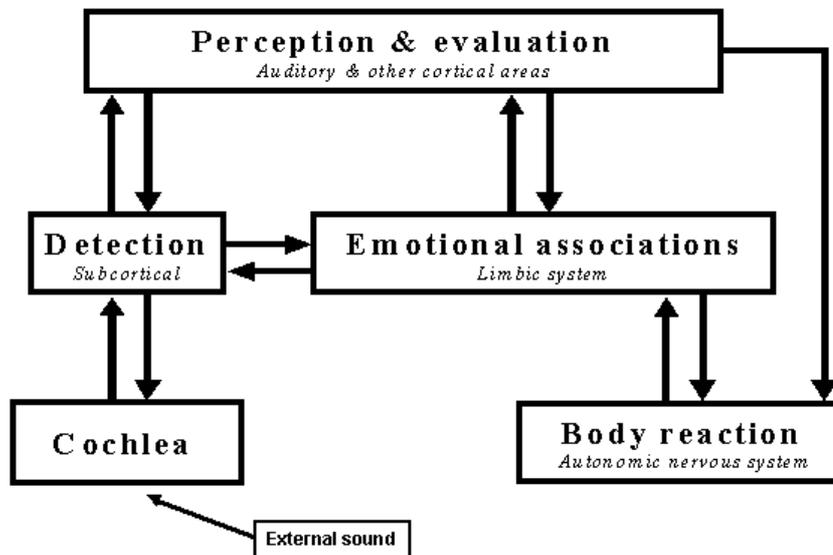


Abbildung 5 (zu 2.8.5.): Schema des neurophysiologischen Tinnitusmodells nach Jastreboff (Jastreboff 1990):

Dreistufiger Prozess. 1. Generierung des Tinnitussignals (periphere Schädigung in der Cochlea). 2. Subkortikale Wahrnehmung der Spontanaktivitäten aus der Cochlea. 3. Wahrnehmung und Bewertung (Rückkopplungsschleifen durch Bewertung des limbischen Systems, welche zu Reaktionen des autonomen Nervensystems führen, dadurch Verstärkung der Tinnituswahrnehmung)

Wenn das Gehirn einen Stimulus einmal negativ assoziiert hat, ist es schwer diese Assoziation wieder rückgängig zu machen. Man spricht dabei von einem konditionierten Reflex. Sobald dieser negative Stimulus eintrifft, wird dieser sofort ins Bewusstsein geleitet. Der Stimulus wird negativ assoziiert, wenn dieser als bedrohlich oder ärgerlich eingeschätzt wird.

Eine Modifikation des neurophysiologischen Tinnitusmodells nach Jastreboff erfolgte durch Zenner (Zenner 2006). Dessen Klassifikation unterteilt Tinnitus nach funktionell-anatomischen Gesichtspunkten. Es lassen sich ein Schalleitungs-Tinnitus, ein sensorineuraler Tinnitus und ein zentraler Tinnitus unterscheiden. Der zentrale Tinnitus wird weiter in einen primär-zentralen und in einen sekundär-zentralen subklassifiziert. Der Schalleitungs-Tinnitus, auch konduktiver Tinnitus

genannt, liegt im Bereich des Schalleitungsapparates. Zugrundeliegende Ursachen sind dabei z.B. auf dem Trommelfell aufliegende Fremdkörper, Paukenergüsse und Myoklonien der Mittelohrmuskulatur. Nach dem Modell von Zenner ist der sensineurale Tinnitus im Bereich des Innenohres lokalisiert (Zenner and Ernst 1993b) (Zenner and Ernst 1993a).

In dem Modell der Tinnitussensitivierung nach Zenner (Zenner 2006) wird für den chronischen, sekundär-zentralisierten Tinnitus eine Überempfindlichkeit der Wahrnehmung angenommen. Dabei wird ein pathologisches Signal in der Cochlea generiert. Wie auch bei Jastreboff spielen ein zentral- neuronales Netzwerk und emotionale Assoziationen eine fundamentale Rolle bei der pathologischen Tinnitusverarbeitung. Zenner's Modell liegt allerdings eine Überempfindlichkeit der Wahrnehmung zu Grunde, im Gegensatz zu dem Jastreboff'schen Modell, welches eine Signalhyperaktivität annimmt. Die Überempfindlichkeit ist Folge eines spezifischen Lernprozesses, des sogenannten Sensitivierungsprozesses. Für eine Wahrnehmung werden Tinnitus-, wie auch exogene Signale, aktiv mit Vorerfahrungen, sowie mit der Gemütslage verknüpft. Der eingangs primitive auditive Reiz Tinnitus ruft bei negativer emotionaler Verknüpfung negative affektive Zustände hervor. Diese Verbindung stößt einen spezifischen Lernprozess an, die sogenannte Sensitivierung. Die Grundlage dafür ist die Plastizität des Hörgehirns. Der Lernprozess löst eine lokale kortikale Reorganisation des zentralen Hörsystems aus. Es kommt zu einer Hyperreaktivität des Gehirns auf den Tinnitus.

Beide Modelle gehen von einer Generierung eines Ohrgeräusches aus, welches für sich gesehen, nicht pathologisch ist. Erst die negative Assoziation des Reizes durch einen Lernprozess führt zu dem Leidensdruck unter dem Tinnitus. Zenner vergleicht dabei den Hauptunterschied zwischen seinem Modell und dem Jastreboff'schen mit einer einstürzenden Brücke. Während bei dem Hyperaktivitätsmodell des Modells nach Jastreboff das Fahrzeug zu schwer ist, hat bei dem Modell nach Zenner die Tragfähigkeit der Brücke nachgelassen (Zenner et al. 2005). Unklar bleibt in beiden Modellen, welche spezifischen Hirnareale für die Tinnitusverarbeitung zuständig sind.

2.8.6. Diskordante Fehlfunktionstheorie nach Jastreboff:

Verschiedene Schädigungen oder Fehlfunktionen der äußeren und inneren Haarzellen an einem bestimmten Bereich der Basilarmembran der Cochlea führt zu einer ungleichen Aktivität der Typ I und Typ II Nervenfasern, welche die äußeren und inneren Haarzellen innervieren. Die äußeren Haarzellen, welche für die Signalintensität verantwortlich sind, werden fast immer stärker geschädigt als die Inneren. Dieses führt zu einer Enthemmung im Pars dorsalis des Nucleus cochlearis. Alle klinischen und experimentellen Versuche unterstützen das Postulat, dass Tinnitus entsteht, wenn die Aktivität der äußeren Haarzellen gestört ist. Die Schädigung der äußeren Haarzellen kann z.B. durch Aspirin, Chinone, Cisplatin oder Lärm erfolgen.

Die diskordante Fehlfunktionstheorie postuliert, dass das Tinnitusignal im Innenohr entsteht, wenn die äußeren Haarzellen stärker geschädigt sind als die inneren Haarzellen in demselben Teil der Basilarmembran der Cochlea. Diese Schädigung kann durch starke Lärmbelastigung, durch eine Virusinfektion, durch bestimmte Medikamente oder durch den Alterungsprozess hervorgerufen werden.

Die inneren Haarzellen leisten die Umwandlung mechanischer Schwingungen in Nervenimpulse, die an das Gehirn weitergeleitet werden, wo sie dort als Ton wahrgenommen werden. Man spricht dabei von Transduktion. Die meisten Nervenfasern, nämlich 95%, sind mit den inneren Haarzellen verbunden und leiten die elektrischen Impulse an das Gehirn. Die äußeren Haarzellen dagegen dienen als mechanische Verstärker innerhalb der Cochlea. Sie verbessern die Wahrnehmung von leisen Tönen, indem sie diese um bis zu 50 dB verstärken können. Je stärker die externe Lautstärke ansteigt, desto weniger wird das Signal intern verstärkt.

Wenn die Neurone des Nucleus cochlearis dorsalis einen Stimulus von den inneren Haarzellen erhalten, von den äußeren dagegen nicht, kommt es zu einem Ungleichgewicht auf dieser Ebene der Hörbahn. Dieses Ungleichgewicht wiederum führt zu hoch-frequenten Entladungsimpulsen, welche nach Verstärkung innerhalb der Hörbahn als Tinnitus wahrgenommen wird.

Erhöhte Spontanaktivitäten in Verbindung mit Tinnitus wurden im Nucleus cochlearis dorsalis (Kaltenbach and Afman 2000) und im Colliculus inferioris des Hirnstamms (Chen and Jastreboff 1995) (Jastreboff and Sasaki 1986) aufgezeichnet. Des Weiteren zeigten sich Ausbrüche von Spontanaktivitäten im Colliculus inferioris, welche mit dem Ausmaß der Tinnituswahrnehmung korrelierten.

Die Spontanaktivität und deren Variationen sind ein wichtiger Aspekt in der Pathophysiologie des Tinnitus. Levi (Levi and Chisin 1987) untersuchte die Spontanaktivität auditiver Neurone. Er stellte die Frage, warum diese Spontanaktivität unter normalen Umständen nicht wahrnehmbar ist. Er folgerte, dass ein Schwellenwert im auditiven System existiert, der überschritten werden muss, damit eine erhöhte Spontanaktivität wahrnehmbar ist. Der Schwellenwert ist dabei variabel. Er zieht den Schluss, dass in einer sehr schallarmen Umgebung wie der schalldichten Kabine, dieser Schwellenwert erniedrigt ist und deshalb die Spontanaktivitäten des Hörnervs wahrgenommen werden können. Eine Vielzahl von Untersuchungen beschäftigt sich mit Spontanaktivitäten im auditiven System, insbesondere auch unter pathologischen Bedingungen. Wie bereits aus der Rheumatherapie bekannt war, entwickelt sich unter hohen Gaben von Salicylaten ein Tinnitus. Evans (Evans and Borerwe 1982) untersuchte den Effekt dieser Substanz auf die Spontanaktivität von einzelnen Nervenzellen bei Katzen. Dabei konnten sie systematische Veränderungen der Spontanaktivität beobachten. Allerdings wird die Aussagekraft dieses Experiments angezweifelt, da Katzen ein Enzym zur Metabolisation von Salicylaten fehlt. Jastreboff und Sasaki (Jastreboff and Sasaki 1986) konnten das Vorhandensein von Tinnitus im Tierversuch durch Verhaltensexperimente nachweisen.

Mindestens zwei Mechanismen könnten, entweder unabhängig voneinander oder zusammen wirkend, die Quelle für die tinnitusbezogenen neuronalen Aktivitäten sein. Erstens, kann eine zunehmende Verstärkung auf jeglicher Ebene der Hörbahn zu einem Anstieg der natürlichen Fluktuation der Spontanaktivität führen. Diese Fluktuationen werden erkannt und als Ton wahrgenommen. Das Experiment von Heller & Bergmann im Jahre 1953 in der schalldichten Kabine zeigt, dass dies geschehen kann.

Zweitens, kann eine Quelle für Spontanaktivitäten entstehen, wenn auch nur ein kleiner lokaler Schaden der äußeren Haarzellen vorliegt. Dieser ist möglicherweise nicht durch einen Standard Hörtest nachweisbar und auch die Betroffenen selbst sind sich diesem Schaden nicht bewusst. Dies könnte eine Erklärung für das Vorhandensein eines Tinnitustons bei normalhörenden Patienten sein, wie es in unserer Studie der Fall war.

Dieses resultierende Ungleichgewicht der neuronalen Aktivität zwischen Typ I und Typ II Nervenfasern der Hörbahn, verursacht einen Ausbruch von Spontanaktivitäten auf der Ebene des Nucleus cochlearis dorsalis. Durch eine Verstärkung dieser hochfrequenten Spontanaktivitäten innerhalb der Hörbahn, kann es zu einer Tinnituswahrnehmung kommen. Die Cochlea und die Hörbahn sind tonotop organisiert. Die wahrgenommene Tonhöhe ist von der Lokalisation der Schädigung abhängig. Wenn verschiedene Teile der Basilarmembran betroffen sind, kann das Geräusch sehr komplex sein. Jede Schädigung dient als Quelle, die ihren Beitrag zu dem Geräusch leistet.

Tierversuche zeigen, dass temporärer oder permanenter Hörverlust (äußere Haarzellenschädigung inbegriffen) zu einem Anstieg der Sensitivität von einem hohen Prozentsatz der Neurone in der Hörbahn führt (Gerken 1979) (Gerken et al. 1984). Reduzierte Schalleingabe in das auditive System führt zu einer Kompensation innerhalb der Hörbahn. Es kommt zu einer Verstärkung des verminderten Schallreizes, sodass dieser wahrgenommen wird.

27 % der Gehörlosen weisen keinen Tinnitus auf (Hazell et al. 1995). Bei dieser Gruppe könnten beide Haarzelltypen geschädigt sein. Da die inneren und die äußeren Haarzellen geschädigt sind, ist das daraus resultierende Ungleichgewicht kleiner als wenn ein Zelltyp noch funktioniert.

2.8.7. Tinnitus in bildgebenden Verfahren:

Das Ziel der funktionellen bildgebenden Verfahren ist die räumliche und zeitliche Darstellung der Gehirnaktivität. Dies kann beispielsweise mittels funktionellen MRT (Magnetresonanztomographie) oder PET (Positronenemissionstomographie) erfolgen. Aus der Messung der Durchblutung oder des Stoffwechsels wird auf die neuronale Aktivität geschlossen.

Die PET nutzt dabei radioaktiv markierte Tracer, um das Durchblutungs- und Stoffwechselverhalten darzustellen. Bei der funktionellen Magnetresonanztomographie wird der regionale Blutfluss durch das unterschiedliche Verhalten von desoxygeniertem und oxygeniertem Hämoglobin bildlich dargestellt. Grundlage dabei ist der BOLD-Effekt (blood oxygen level dependant). Die Vorteile

der fMRT im Vergleich zur PET sind die bessere räumliche Auflösung, sodass die genaue Bestimmung eines aktivierten anatomischen Areals möglich ist. Des Weiteren werden die Patienten bei der funktionellen Magnetresonanztomographie keiner Strahlung ausgesetzt.

Mirz et al. (Mirz et al. 2000) untersuchten die Verarbeitung von auditiven aversiven Stimuli mittels PET. Dabei wurden die kortikalen Aktivierungsmuster bei aversiven akustischen Reizen mit der Aktivierung bei Tinnitus verglichen.

Mirz et al. vermuteten ähnliche neuronale Mechanismen bei der Tinnituswahrnehmung und der Verarbeitung von aversiven Geräuschen. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden den Probanden in einem PET-Experiment aversive Stimuli, deren Geräuschcharakteristika einem Tinnitus ähnlich waren, dargeboten. Dabei ergaben sich Aktivitäten bilateral in der primären und sekundären Hörrinde, sowie in dorsolateralen frontalen Aufmerksamkeitsarealen, sowie in Strukturen des limbischen Systems. Insgesamt zeigte sich eine ganz ähnliche Aktivität wie sie bei der Tinnituswahrnehmung erwartet werden könnte.

Den 12 gesunden Probanden ohne Tinnitus wurden aversive Geräusche vorgespielt. Zuvor wurden anderen Probanden 20 verschiedene unangenehme Geräusche vorgespielt, welche diese dann auf einer visuellen Analogskala bewerteten, wie unangenehm bzw. wie störend dieses Geräusch ist. Die vier Geräusche, welche die größte Abneigung hervorriefen, wurden für die Studie verwendet.

Aufgrund eines Tinnitus-ähnlichen Stimulus wird die Hörrinde aktiviert, wodurch die Aufmerksamkeit durch die präfrontalen Gebiete darauf gelenkt wird. Dann erfolgt eine emotionale Antwort auf das unangenehme Geräusch durch die Aktivierung des limbischen Systems. Da es sich in der Studie um einen aversiven Stimulus handelt, vermuten Mirz et al. eine ähnliche Verarbeitung wie bei der Tinnituswahrnehmung.

Mirz et al. vermuten einen Zusammenhang des sekundären auditorischen Kortex, des dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem limbischen System bei der Tinnituswahrnehmung.

Wunderlich et al. (Wunderlich et al. 2010) führten ebenfalls eine funktionelle MRT-Studie zur Untersuchung der Tinnitusverarbeitung durch. Tinnituspatienten und Kontrollprobanden wurden dabei auditiven Stimuli ausgesetzt und gebeten dabei auf Tonhöhenunterschiede zu achten.

In dieser Studie wurden 6 Tinnituspatienten und 6 Kontrollprobanden untersucht. Ihnen wurden binaural drei verschiedene Frequenzen mit 5 Pieptönen/Sekunde in einem Blockdesign vorgespielt. Diese Tonhöhen lagen bei 3000 Hz und jeweils +2% (3060 Hz) und -2% (2940 Hz). Die Patienten wurden gebeten, bei jedem Frequenzunterschied, den sie bemerkten, einen Knopf zu betätigen. In einem zweiten Durchlauf lagen die Frequenzen bei 3000 Hz und jeweils +20% (3600 Hz) und -20% (2400 Hz). Während die 2%-Unterschiede für einen untrainierten Probanden schwierig zu unterscheiden waren, wurden die 20%-Unterschiede leicht detektiert. Bei den Tinnituspatienten wurde noch ein dritter Durchlauf untersucht. Dabei lagen die Frequenzen in Höhe des individuellen Tinnitustones. Auch hier wurden Frequenzen +20% und -20% präsentiert. Lag der individuelle Tinnituston z.B. bei 6000 Hz, so wurden ebenfalls Frequenzen von 4800 Hz und 7200 Hz dargeboten.

In der Kontrollgruppe wurden Aktivitäten in der vorderen Insula der rechten Hemisphäre, wogegen sich in Tinnituspatienten Aktivitäten im Gyrus frontalis media, im Putamen und in der Insula der linken Hemisphäre ergaben.

In der Tinnitusgruppe wurden verstärkte Aktivitäten im Bereich des dorsolateralen präfrontalen Kortex gefunden (Brodmann Areale 6, 9 und 46) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis wurde dahingehend interpretiert, dass bei Tinnituspatienten eine erhöhte Aufmerksamkeitsleistung zur Tonhöhenunterscheidung nötig ist. Diese Aktivität könnte im Zusammenhang mit der Tinnituswahrnehmung stehen.

Des Weiteren ergaben sich in der Studie von Wunderlich et al. Aktivitäten im sekundären auditorischen Kortex in der Kontrollgruppe und in der Tinnitusgruppe. Da die Probanden gebeten wurden auf Tonhöhenunterschiede zu achten, könnte dies eine erhöhte Aufmerksamkeit auf die Töne gelenkt haben, sodass eine Adaptation ausblieb, sodass die Aktivitäten weiterhin nachgewiesen werden konnten.

In dem bislang unveröffentlichten Konditionierungsversuch von Krick et al. (Krick 2010) wurde ein neutraler Ton mit negativen Emotionen verknüpft. In der emotion condition phase (CP) wurden ein neutraler Ton und Bilder von abstoßendem Inhalt dargeboten. Die Bilder stammen aus dem International Affective Picture System und lösen definierte negative Emotionen aus (Lang et al. 2005). Es ließ sich eine verstärkte Aktivität in der Amygdala, in Teilen des Temporallappens und in der Insula

anterior feststellen. In der Retraining Phase wurde dann derselbe neutrale Ton zusammen mit Bildern von ansprechendem Inhalt dargeboten. Die vorherige Konditionierung wurde rückgängig gemacht. Die zuvor verstärkte Aktivität zeigte sich nun nicht mehr. In dem Experiment konnte gezeigt werden, dass die Aktivität, welche durch visuell evozierte negative Emotionen erzeugt wurde, durch das Austauschen der Bilder reversibel ist. Durch die Konditionierung des neutralen Tons mit negativen Emotionen wurde ein akuter Tinnitus-ähnlicher Zustand hergestellt. Die Amygdala-Beteiligung zeigte sich auch in anderen Experimenten, welche einen akuten Tinnitus hervorriefen (Wallhausser-Franke et al. 2003).

2.9. Fragestellung:

Bisher wurde von mehreren Forschungsgruppen versucht, tinnitusverarbeitende Gehirnregionen abzubilden. In diesen Studien war es allerdings methodisch nicht möglich zwischen tinnitusperzeptierenden Hirnregionen und Gehirnarealen, welche Aktivitäten aufgrund von negativen Reaktionen auf das Ohrgeräusch zeigen, zu unterscheiden. Das Ziel unserer Arbeit war es ein Studiendesign zu erstellen, welches diese Unterscheidungen möglich macht.

Die vorliegende Studie wurde unter der Annahme durchgeführt, dass die Tinnitusmanifestation einer Art konditionierten Reflex unterliegt. Durch die externe Stimulation mit dem individuell rekonstruierten Tinnituston wird die tinnitusbezogene Reaktion im Sinne der Auslösung des im Jastreboff'schen Modell beschriebenen Reflex erwartet. Durch eine große Ähnlichkeit eines individuell rekonstruierten Tinnitustons zu dem eigenen Ohrgeräusch eines Tinnituspatienten, welchen wir mit diesem rekonstruierten Ton stimulierten, erwarten wir eine Verstärkung der Reaktion auf das eigene Ohrgeräusch. Die Nachbildung des individuellen Tinnitustons erfolgte auf der Grundlage der von Norena et al. beschriebenen Tinnitusrekonstruktion (Norena et al. 2002). Diese wurde in Voruntersuchungen so weit perfektioniert, dass eine nahezu identische Kopie des Tinnitustons erzeugt werden konnte. Es ist das Ziel unserer Studie darzustellen, in welchen Gehirnregionen die negativen Reaktionen auf das Tinnitussignal entstehen und somit die Belastung unter dem Tinnitus auftritt. Abzugrenzen davon sind die Gehirnregionen, in welchen lediglich die Perzeption des Ohrgeräusches als Sinneseindruck erfolgt.

Um die Verarbeitung eines Tinnitustons zu untersuchen, machten wir uns das Prinzip der Reizgeneralisierung zu nutze. Dieses Prinzip ist aus der Pawlow'schen Konditionierung bekannt. Ein Reiz führt über eine Konditionierung zu einer bestimmten Reaktion. Die Reizgeneralisierung beschreibt, dass ebenfalls ein dem ursprünglichen Reiz ähnlicher Stimulus zu derselben Reaktion führt (Dunsmoor et al. 2009). Wenn z.B. ein Kind Angst vor einem Arzt hat, kann im Sinne einer Reizgeneralisierung ebenfalls ein weißer Kittel anderer Berufsgruppen zu einer Angstreaktion führen. Auch ein rekonstruierter Tinnituston könnte daher eine emotionale Reaktion auslösen. Wir erwarten, dass nach Stimulation mit einem rekonstruierten Tinnituston mehr Gehirnareale Aktivitäten aufweisen als nach Stimulation mit einem Vergleichston. Dieser Vergleichston weist ähnliche akustische Eigenschaften auf, ist jedoch in Folge einer Verschiebung in den tieferfrequenten Bereich nicht mehr als der ursprüngliche Tinnituston zu erkennen. Bildet man nun die Differenz zwischen den Aktivitäten nach Stimulation mit dem Tinnituston und den Aktivitäten nach Präsentation des Vergleichstons, so fallen diejenigen Anteile der Aktivitäten heraus, die lediglich durch die akustische Stimulation erzeugt werden und es bleiben „tinnitusspezifische“ Anteile zurück. Korreliert man diese resultierenden Gehirnareale dann mit der Belastung unter dem Tinnitus, welche wir mit Hilfe von Fragebögen evaluiert haben, dann weist dies auf die Gehirnareale hin, die an der Belastung unter dem Tinnitus beteiligt sind.

Das neurophysiologische Tinnitusmodell nach Jastreboff (Jastreboff 1990, 1995) beschreibt die Belastung unter dem Tinnitus als einen negativen konditionierten Reflex auf das wahrgenommene Ohrgeräusch. Dieses Postulat wurde auch von anderen unterstützt, z.B. Wilson et al. (Wilson 2006).

Um die oben genannten Annahmen zu bestätigen, führten wir eine funktionelle MRT-Studie durch. Zunächst wurde der individuelle Tinnituston jedes tinnitusbetroffenen Probanden exakt rekonstruiert. Zusätzlich wurde dieser Ton um 1,5 Oktaven in niedrigere Frequenzen verschoben, dieser diente als Vergleichston. Während der MRT-Untersuchung wurden den tinnitusbetroffenen Probanden der rekonstruierte Tinnituston und der Vergleichston präsentiert. Diese Kontrastunterschiede der Aktivitäten der einzelnen Stimuli wurden mit der Belastung unter dem Tinnitus, welche anhand von Fragebögen ermittelt wurde, korreliert. Außerdem erfolgten Korrelationen mit den psychoakustischen Parametern Lautstärke des Tinnitus,

mittlerer Hörverlust und Unbehaglichkeitsschwelle. Die Kontrollgruppe wurde einem Standardtinnituston, welcher von einem hochbelasteten Tinnituspatienten stammte, sowie ebenfalls einem im Frequenzspektrum verschobenem Vergleichston exponiert. Des Weiteren erfolgte eine Stimulation mit Vogelgezwitscher als positive Kontrollbedingung sowie mit Stille als negative Kontrollkondition.

In unserer Studie liegen die folgenden Variablen vor:

- Art der Stimulation: rekonstruierter Tinnituston, Vergleichston, Vogelgezwitscher als alternativer Ton und Stille (keine Stimulation)
- Art der Gehirnareale: Tinnitus perceptierende Areale und Areale, welche mit negativen Reaktionen auf den Tinnitus assoziiert sind
- Probandengruppen: Tinnitusgruppe (Tinnitusbetroffene Probanden), Kontrollgruppe ohne Tinnitus

Wir erwarten Aktivitäten in den folgenden Gehirnarealen:

1.: Kontrastberechnung des rekonstruierten Tinnitustons gegen Stille berechnet für alle eingeschlossenen Probanden (n=51)

Wir erwarten Aktivitäten in den auditorischen Arealen des Gehirns, welche die Stimulation mit dem Frequenzspektrum und der Intensität des rekonstruierten Tinnitustons widerspiegeln. Diese Aktivitäten sollten mit den psychoakustischen Parametern (Lautstärke des Tinnitus, mittlerer Hörverlust und Unbehaglichkeitsschwelle) korrelieren. Es könnte eine Korrelation mit der Schwere der Belastung unter dem Tinnitus (ermittelt durch Tinnitus-Beeinträchtigungsfragebogen) bestehen, jedoch ist diese nach dem Jastreboff'schen Modell eher nicht zu erwarten.

Die Aktivitäten nach Reizung mit dem rekonstruierten Tinnituston könnten stärker ausgeprägt sein als nach der Stimulation mit einem Vergleichston. Ursächlich dafür wäre die negative Bewertung des Tinnitustons. Die Aktivitäten des limbischen Systems könnten die Reizweiterleitung im auditorischen System beeinflussen.

Des Weiteren könnten Aktivitäten in den Gehirnregionen bestehen, welche an den negativen Reaktionen, ausgelöst durch den Tinnitus, beteiligt sind. Wir erwarten, dass diese Aktivitäten nicht mit den psychoakustischen Parametern (Lautstärke des Tinnitus, mittlerer Hörverlust und Unbehaglichkeitsschwelle) korrelieren, dafür aber mit der Belastung unter dem Tinnitus.

2.: Kontrastberechnung des Vergleichstons gegen Stille berechnet für alle eingeschlossenen Probanden (n=51)

Wir erwarten Aktivitäten in den auditorischen Arealen des Gehirns, welche die Stimulation mit dem Frequenzspektrum und der Intensität des Vergleichstons widerspiegelt.

Wir halten es für wahrscheinlich, dass die Aktivitäten insgesamt schwächer sind als bei der Stimulation mit dem rekonstruierten Tinnitus auf Grund des Prinzips der Reizgeneralisierung. Der Vergleichston hat eine geringere negative Assoziation im Vergleich zum rekonstruierten Tinnitus.

Wir vermuten, dass die Aktivitäten in den Gehirnregionen, welche an der negativen Reaktion auf einen Tinnitus beteiligt sind, deutlich geringer ausfallen bzw. gar keine auftreten (Prinzip der Reizgeneralisierung).

3.: Kontrastberechnung zwischen rekonstruierter Tinnitus und Vergleichston korreliert mit der Tinnitusbelastung (ermittelt durch Fragebögen) für die Tinnitusgruppe

Wir erwarten Aktivitäten, welche im Zusammenhang mit der Belastung unter dem Tinnitus stehen. Wir vermuten Aktivitäten in Teilen des limbischen Systems, welches an emotionalen Reaktionen beteiligt ist. Wir halten es für wahrscheinlich, dass diese Aktivitäten mit der Belastung unter dem Tinnitus korrelieren. Die Belastung wird dabei mittels Tinnitusfragebögen (Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen und Tinnitus-Fragebogen) ermittelt.

Wir vermuten keine Korrelation der Aktivitäten von Gehirnarealen, welche an der Belastung unter dem Tinnitus beteiligt sind, mit Depressivität (ermittelt durch den Beck-Depressions-Inventar) oder mit allgemeiner psychischer Belastung (ermittelt durch die Symptomencheckliste).

Wir erwarten keine Korrelationen der Aktivitäten von Gehirnarealen, welche an der Belastung unter einem Tinnitus beteiligt sind, mit den psychoakustischen Parametern Lautstärke des Tinnitus, mittlerer Hörverlust und Unbehaglichkeitsschwelle.

4.: Kontrastberechnung des Vogelgezwitscher und Stille berechnet für alle eingeschlossenen Probanden (n=51)

Es sollten ähnliche Aktivitäten in den auditorischen Arealen des Gehirns der Tinnitus- und in der Kontrollgruppe bestehen.

Wir erwarten keine Aktivitäten in den Gehirnregionen, welche durch die negative Reaktion auf den rekonstruierten Tinnitus stimuliert werden.

3 Probanden und Methode

3.1. Einschlusskriterien:

Das Ohrgeräusch der Tinnitusbetroffenen muss seit mindestens sechs Monaten vorliegen, da ab diesem Zeitraum der Tinnitus als chronisch gilt. Es wurden Tinnitusbetroffene für die Studie rekrutiert, welche zuvor nicht behandelt wurden. Zunächst erfolgte eine Stimulation mit Vogelgezwitscher. Nur Probanden, in welchen eine ausreichende Aktivität in den auditorischen Regionen vorlag, wurden in die Studie eingeschlossen. 10 Probanden der initial 61 Probanden wurden daher nicht eingeschlossen. Es blieben 51 Probanden übrig. 31 Tinnitusbetroffene und 20 Probanden als Kontrollgruppe ohne Tinnitus wurden in die Studie eingeschlossen.

3.2. Ausschlusskriterien:

Zunächst wurde der Tinnituston der Tinnitusbetroffenen möglichst exakt rekonstruiert. Dabei wurden die Probanden gebeten, die Ähnlichkeit des rekonstruierten Tinnitustons mit Hilfe einer visuellen Analogskala zu bewerten. Auf dieser visuellen Analogskala bedeuten 10 Punkte eine starke Ähnlichkeit des rekonstruierten Tinnitustons mit dem eigenen Tinnituston, 0 Punkte dagegen keine Ähnlichkeit. Eine genauere Beschreibung der Tinnitusrekonstruktion und der visuellen Analogskala erfolgen in dem Kapitel „Tinnitusrekonstruktion“. Die Tinnitus-Rekonstruktion gilt als nicht erfolgreich, wenn die Ähnlichkeit bei weniger als 8 Punkten liegt. Diese Probanden werden für die Studie nicht zugelassen. Des Weiteren gelten die allgemeinen MRT-Sicherheitsregeln. Probanden mit Metallgegenständen im Körper, wie z.B. Herzschrittmacher oder metallische Endoprothesen werden ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit Klaustrophobie. Außerdem werden Patienten mit schwereren Krankheiten (kardiale, neurologische oder psychiatrische), welche medikamentös behandelt werden, ausgeschlossen, genauso Operationen am Kopf oder am Herzen. Patienten mit Erkrankungen des Mittelohres in der Vorgeschichte oder einer bestehenden Hyperakusis werden ebenfalls nicht in die Studie einbezogen.

3.3. Tinnitus-Rekonstruktion:

Hirnareale, welche an der negativen Reaktion auf ein Tinnitusignal beteiligt sind, sollen untersucht werden. Die Grundlage dafür ist die Hypothese, dass ein möglichst genau rekonstruierter Tinnituston der Tinnitusbetroffenen zusätzlich zur auditorischen Perzeption Gehirnareale aktiviert, welche an der negativen Reaktion auf den Tinnituston beteiligt sind. Ein alternativer Ton würde eine geringere Reaktion auslösen. Somit könnte zwischen Gehirnarealen unterschieden werden, welche an der Perzeption eines Tons und welche an dem Leidensdruck unter einem Tinnitus involviert sind.

Daher ist es besonders wichtig, den Tinnituston der Tinnitusbetroffenen exakt zu rekonstruieren. In unserer Studie basiert die Tinnitus-Rekonstruktion auf der heuristischen Methode von Norena et al. (Norena et al. 2002), welcher das psychoakustische Tinnitusspektrum gemessen hat. Im Vorfeld unserer Studie wurden bereits Experimente zur optimalen Tinnitusrekonstruktion durchgeführt. Die nun folgende Art der Tinnitusrekonstruktion (Wiebelt 2009) wurde in unserer Studie durchgeführt:

Dem Patienten werden dabei die 11 Reintöne der Standardfrequenzen des Audiometers vorgespielt. Die Frequenzen (in dB HL), die dem Patienten dargeboten werden, liegen bei 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz und 10 kHz. Die Frequenzpräsentation erfolgt in einer einmalig zufällig ausgewählten Reihenfolge in drei Blöcken. Diese Reihenfolge ist festgelegt und für jeden Patienten gleich. Jede Frequenz wird somit dreimal in einer Reihenfolge wiederholt, die vom Patienten nicht abgeschätzt werden kann. In einem ersten Schritt werden die einzelnen Stimuli der jeweiligen Frequenzen in 1 dB-Schritten erhöht bis die Lautstärke des präsentierten Tons der individuellen Tinnitus-Lautstärke des Tinnitusbetroffenen entsprechen. Der Patient wird gebeten, anzugeben, wann der externe Ton genauso laut ist wie sein eigener Tinnitus. Somit kann die Tinnitus-Lautstärke bis auf 1 dB genau gemessen werden. In einem zweiten Schritt wird der Tinnitusbetroffene gebeten, zu bewerten, wie ähnlich der externe Ton seinem Tinnitus auf einer visuellen Analogskala ist. Diese visuelle Analogskala ist dabei ein Rechteck von 10 cm Länge mit einem fließenden Farbumschlag von weiß zu schwarz. Die visuelle Analogskala der Tinnitusähnlichkeitsbewertung ist der bekannten visuellen Analogskala der Schmerzbewertung ähnlich. Der weiße Bereich

bedeutet dabei, dass der Ton gar nicht ähnlich ist und der schwarze Bereich bedeutet, dass der Ton dem subjektiven Tinnitus sehr ähnlich ist. Die Grautöne dazwischen sind abgestuft, sodass der Patient anzeigen kann, wie ähnlich er den Ton empfindet. Auf der Rückseite der visuellen Analogskala, kann der Untersuchende ablesen, wie ähnlich der Ton auf einer Skala von 1 – 10 ist. 1 bedeutet dabei, dass der Ton nicht ähnlich ist und 10 bedeutet, dass der Ton sehr ähnlich ist.

Zunächst wurde die Ähnlichkeit der einzelnen dargebotenen Reintöne zu dem eigenen Tinnituston, ermittelt durch die visuelle Analogskala, bewertet. Im nächsten Schritt wurden die Amplituden dieser Komponenten des Spektrums in die Formel $\text{Amplitude}(x) = 20 \log(4^x/4^{10})$ eingesetzt. In dieser Formel stellt die Variable x dabei den Wert der visuellen Analogskala dar, welcher besagt, wie stark die jeweilige Frequenz an dem individuellen Tinnitus beteiligt ist. Im nächsten Schritt wurde der Höchstwert der Ähnlichkeit im dargebotenen Tonspektrum ins Verhältnis gesetzt mit dem gewünschten Schalldruckpegel (55 dB SL). Die anderen Komponenten des Tonspektrums (weitere ähnliche Töne) wurden dann ins Verhältnis zu diesem höchsten Peak des Tonspektrums gesetzt. Schließlich wurde der berechnete Tinnituston dem Patienten vorgespielt. Dieser wurde nach den Angaben des Tinnitusbetroffenen geändert bis eine bestmögliche Ähnlichkeit der Tonhöhe erzielt wurde. Diese Modifikation erfolgte auf der Ebene des angegebenen Tonspektrums des rekonstruierten Tinnitustons. Wurde durch den Tinnitusbetroffenen eine Verbesserung der Ähnlichkeit des rekonstruierten Tinnitus erzielt, wurde dieser akzeptiert. Kam es dagegen zu keiner Besserung der Ähnlichkeit, wurde die Veränderung rückgängig gemacht und ein erneuter Versuch mittels veränderten Spektrumskomponenten durchgeführt bis es zu keiner weiteren Verbesserung der Ähnlichkeit des rekonstruierten Tinnitustons zu dem eigenen Tinnitus kam.

Um die Lautstärke des Tinnitus anzupassen, wurde zunächst die Frequenz bestimmt, welche die stärkste Ähnlichkeit der Tonhöhe in Schritt zwei aufwies. In Schritt eins wurden die Tinnitusbetroffenen gebeten, die Ähnlichkeit der Lautstärke für die einzelnen Frequenzen anzugeben. Die angegebene Lautstärke in db HL der ähnlichsten Tonhöhe wurde in dB SL konvertiert und für den rekonstruierten Tinnituston verwendet.

Mit Hilfe dieser Tinnitus-Rekonstruktion ist es uns in den meisten Fällen möglich gewesen, einen tonalen Tinnituston zu erzeugen. Dieser errechnete Ton wurde dem Patienten anschließend präsentiert, welcher dann wiederum auf der visuellen Analogskala angab, wie ähnlich dieser Ton seinem Tinnitus war. Wir akzeptierten rekonstruierte Töne, die mit einer Ähnlichkeit von mindestens 8 auf der visuellen Analogskala angegeben wurden. Das Tinnitus-Spektrum für die Tinnitus-Rekonstruktion basiert auf der Arbeit von Norena et al. (Norena et al. 2002).

Der Vergleichston wird 1,5 Oktaven tiefer als der rekonstruierte Tinnituston gewählt. Auch dieser Vergleichston wird dem Probanden vorgespielt. Die Ähnlichkeit zu seinem Ohrgeräusch sollte dabei unter 5 auf der visuellen Analogskala liegen. Dadurch ist gewährleistet, dass zwischen dem Vergleichston, das heißt dem Nicht-Tinnituston und dem rekonstruierten Tinnituston keine Ähnlichkeit besteht. Somit sind deutliche Unterschiede in der Verarbeitung dieser beiden Töne dahingehend zu erwarten, dass zwar eine ähnliche auditive Perzeption erfolgt, die tinnitusspezifische Anregung jedoch nur durch den Tinnituston erfolgt.

In der Kontrollgruppe wird ein Standardtinnituston, welcher von einem hochbelasteten Tinnituspatienten stammt, verwendet. Die Belastung liegt bei diesem Patienten bei Grad IV nach dem Tinnitus-Fragebogen (TF) von Goebel und Hiller. Der Patient, von dem dieser Standardtinnituston stammt, wird nicht in die Studie eingeschlossen. Der Vergleichston in der Kontrollgruppe wird ebenfalls um 1,5 Oktaven abweichend gewählt.

Die Konvertierung des rekonstruierten Tinnitustons und des Vergleichstons von der Anlage des Audiometers zu der PC-basierten Tonanlage des funktionellen MRTs wird in dem Kapitel „Akustische Reizung“ beschrieben.

3.4. Versuchsbeschreibung:

Das Ziel unserer Studie ist die Darstellung der Gehirnareale, welche an der negativen Reaktion auf eine Tinnituswahrnehmung, beteiligt sind. Diese gilt es von den Gehirnarealen abzugrenzen, welche mit der Perzeption des Tinnitussignals betraut sind. Es erfolgt die Stimulation mit einem möglichst exakt rekonstruierten

Tinnituston im Vergleich zu einem Vergleichston sowie die Korrelation mit der Belastung unter dem Tinnitus (ermittelt durch Fragebögen). Durch die Kontrastberechnung des rekonstruierten Tinnitustons mit dem Vergleichston erwarten wir, dass Aktivitäten in Gehirnarealen ermittelt werden, welche an der negativen Reaktion auf den Tinnituston beteiligt sind. Diese alleinige Kontrastberechnung wäre allerdings nicht ausreichend, da es sich möglicherweise lediglich um den Unterschied auf zwei verschiedene Stimuli handelt. Ebenso wäre eine alleinige Korrelation der Aktivitäten des rekonstruierten Tinnitustons mit der Belastung unter dem Tinnitus nicht ausreichend, da es sich lediglich um eine stärkere Perzeption eines Tinnitus ähnlichen Tons handeln könnte. Die Kombination dagegen, nämlich die Kontrastberechnung des rekonstruierten Tinnitustons mit dem Vergleichston und anschließender Korrelation mit der Belastung unter dem Tinnitus, würde die Darstellung der Gehirnareale ermöglichen, welche an der negativen Reaktion auf Tinnitus assoziiert sind.

3.4.1. Probanden:

In unserer Studie werden zwei Probandengruppen untersucht und miteinander verglichen. Es handelt sich dabei um eine Gruppe mit Tinnitusbetroffenen und eine Kontrollgruppe ohne Tinnitus. Die Tinnitusgruppe beinhaltet 31 unter Tinnitus leidende Probanden. Die Altersverteilung liegt dabei zwischen 22 und 68 Jahren. Es handelt sich um 9 weibliche und um 22 männliche Probanden.

Die Kontrollprobanden werden bezüglich des Alters und der Hörstörung passend ausgesucht. Es handelt sich dabei um Probanden ohne Tinnituswahrnehmung. 20 Probanden werden dabei in die Kontrollgruppe eingeschlossen, davon sind 9 weiblich und 11 männlich. Die Altersverteilung in der Kontrollgruppe liegt zwischen 24 und 64 Jahren.

Alle Probanden wurden zuvor durch Zeitungsanzeigen in Frankfurt und in Homburg angeworben. Sie werden über die Studie aufgeklärt und unterzeichnen eine Einwilligungserklärung. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlands bewilligt.

Eine genauere Probandenbeschreibung erfolgt im Ergebnisteil.

3.4.2. Psychometrische Untersuchungen:

Um den Leidensdruck der Tinnitusbetroffenen einschätzen zu können, werden sie gebeten, verschiedene Fragebögen auszufüllen. Wir verwenden dafür den Tinnitus-Fragebogen (TF) nach Gerhard Goebel und Wolfgang Hiller (Hiller and Goebel 2006), den Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12) (Gortelmeyer et al. 2011) und den BDI- Fragebogen nach Aron T. Beck (Beck et al. 1961). Mit Hilfe dieser Fragebögen kann die Belastung unter dem Tinnitus erfasst werden. Mit Hilfe der Symptomencheckliste (SCL-90-R) nach L. R. Derogatis werden das allgemeine Befinden und die globale psychische und somatische Beeinträchtigung ermittelt. Alle Fragebögen sind evaluiert und standardisiert.

3.4.3. Audiologische Untersuchungen:

Zunächst erfolgen audiologische Untersuchungen mittels Tonaudiogramm und Tympanogramm. Die Durchführung erfolgt mit einem Standardaudiogramm (Auritec AT 900 Computer Audiometer) und DT48 Kopfhörern (Bayerdynamics) über die Frequenzen 125 Hz bis 10 000 Hz. Die Audiometrie erfolgt jeweils vor und im Anschluss an die fMRT-Untersuchung. Für die Untersuchung der Unbehaglichkeitsschwelle (LDL: Loudness Discomfort Level) werden dieselben Reintöne und Frequenzen verwendet wie für die Audiometrie. Die Reintöne werden 1 dB-Schritten erhöht bis der Proband angibt, dass die Unbehaglichkeitsschwelle erreicht ist.

3.5. fMRT- Messungen:

Durch funktionelle MRT-Aufnahmen ist es möglich, Stoffwechselforgänge, die aufgrund von Gehirnaktivität entstehen, sichtbar zu machen.

Eine fMRT-Untersuchung läuft in drei Phasen ab.

1. Prescan: durch einen kurzen Scan von 8 Sekunden Länge wird die korrekte Lagerung des Patienten geprüft. Anhand des Prescan wird die weitere MRT-Aufnahme ausgerichtet.
2. fMRT-Scan: die stoffwechselbedingten Unterschiede werden im zu untersuchenden Gewebe mittels BOLD-Effekt registriert. Der Patient bekommt das zuvor festgelegte Paradigma mit den 4 Reizen (rekonstruierter Tinnitusston bzw. Standardtinnitusston, Vergleichston, Vogelgezwitscher und Stille) vorgespielt. Der fMRT-Scan dauert insgesamt 26 Minuten. Während dieser Zeit sollte der Proband entspannt liegen.
3. Anatomie-Scan: ein räumlich hochauflösender Scan (T1- und T2-Wichtung), um die Anatomie des zu untersuchenden Bereichs detailgetreu darstellen zu können, wird durchgeführt.

Die funktionelle Magnetresonanztomographie nutzt den BOLD-Effekt (Blood Oxygen Level Dependency) zur Darstellung von lokalen Änderungen der Gehirnaktivität.

Hämoglobin in den Erythrozyten weist magnetische Eigenschaften auf. Durch die Oxygenierung bzw. Desoxygenierung des Hämoglobins ändern sich diese, welche durch das BOLD-Signal kernspintomographisch erfasst werden können. Das Blut selbst, genauer noch der Oxygenierungsgrad des Blutes, kann als intravaskuläres Kontrastmittel genutzt werden. Wichtige Kennwerte sind hierbei die Konzentrationen von Oxyhämoglobin und Desoxyhämoglobin. Die magnetische Suszeptibilität von Oxyhämoglobin liegt nahe der des biologischen Gewebes, während die von Desoxyhämoglobin um ca. 0,08 ppm höher ist. Desoxyhämoglobin verhält sich demzufolge wie ein kleiner Stabmagnet, der im magnetischen Feld zu Suszeptibilitätsartefakten und damit zu Signalabnahmen führt (Jäncke 2005).

Mittels BOLD-Signals ist es möglich bis auf Millimeterbereiche genau begrenzte Aktivitätsschwankungen des Gehirns zu messen. Diese Aktivitätsschwankungen gehen mit der Verarbeitung sensorischer Informationen oder mentaler Aktivität einher.

Steigt die elektrochemische Aktivität der Gehirnzellen eines Hirnareals an, so steigt auch ihr Bedarf an Sauerstoff und Glukose. Es kommt zu Änderungen des Blutflusses, der vorhandenen Blutmenge sowie der Sauerstoffsättigung des Blutes. Die aktivierten Areale reagieren mit einer überproportionalen Erhöhung des Blutflusses. Dadurch erhöht sich die Konzentration von oxygeniertem relativ zu desoxygeniertem Hämoglobin. Als Folge verändert sich das lokale Magnetfeld bzw. die T2*-Relaxationszeit, die sich bei der Verwendung geeigneter MRT-Sequenzen im BOLD-Signal widerspiegeln. Funktionelle MRT-Aufnahme stellen Durchblutungsveränderungen dar, durch diese kann auf Stoffwechselfvorgänge geschlossen werden (Jäncke 2005).

Durch das Präsentieren verschiedener Töne kann die kortikale Verarbeitung dieser akustischen Signale miteinander verglichen werden. In unserem Versuch werden den Probanden vier verschiedene akustische Signale vorgespielt. Aufnahmen von zwei unterschiedlichen Tönen, wie z.B. dem rekonstruierten Tinnitusstön und einem Vergleichstön, können miteinander verglichen werden. Dieser Vergleich wird mittels statistischer Testverfahren geführt und die Unterschiede, nämlich die stimulierten Areale, können räumlich zugeordnet und dargestellt werden.

Die Darstellung der stimulierten Areale erfolgt farblich. Je weiter die Farbe ins gelbliche abweicht, desto wahrscheinlicher liegt eine Aktivität vor.

3.5.1. fMRT-Aufnahmen:

Für die Untersuchungen wird ein 1,5 Tesla-Scanner (Siemens Sonata, Siemens Erlangen, Germany) verwendet. Es wurden 36 hochauflösende T2*-gewichtete Schichten von jeweils 3 mm Dicke erstellt. Die Messparameter der funktionellen Analyse durch BOLD-Effekt (Blood Oxygen Level Dependency) lauten: TE= 50 ms, TR= 5,04 s, TA 2.965 ms, 36 Schichten mit T2*-Echo-Planar-Imaging und mit einer Dicke von 3 mm, FA (Flip angle)= 90°, räumliche Auflösung: 3.75 x 3.75 x 3 mm, Voxelgröße = 3,43 x 3,43mm. Die Gradientenspule induziert Strom für jeweils 3,05 Sekunden, in dieser Zeit besteht das Scannergeräusch. Daraufhin erfolgt eine Stilleperiode von 2 Sekunden, das Interscanintervall beträgt somit 5,04 Sekunden. Die Stilleperiode dient der besseren Wahrnehmung der dargebotenen Reize.

Der anatomische Scan erfolgt mittels T1- gewichteter MPRAGE-Sequenz (magnetization prepared rapid gradient-echo). Die räumliche Auflösung dieser T1- gewichteten Sequenzen beträgt 1mm x 1 mm x 1 mm isotropischer Schichtdicke (TR: 1900 ms, TE: 3.93 ms, TI: 1100 ms, FA: 15°). Die T1- und T2- gewichteten Bilder wurden von erfahrenen Neuroradiologen auf anatomische Auffälligkeiten hin untersucht.

3.5.2. Aufnahmevorgang:

Die Probanden werden vor dem Experiment ausführlich über seine Durchführung informiert. Keiner der Probanden leidet zur Zeit der Aufnahme an bekannten neurologischen Erkrankungen. Während der Aufnahme liegen die Probanden horizontal in der Röhre des Magnetresonanztomographen mit ihrem Kopf in einer Kopfspule eingebettet und fixiert. Zur Dämpfung des Scannerlärms und zur Darbietung der Töne tragen sie einen MRT-sicheren Kopfhörer (Peltor H9A, Ettlingen, Germany), welcher an das Standard Sound-System eines PCs angeschlossen ist. Die Probanden werden angewiesen sich während der Messzeit zu entspannen und sich nicht zu bewegen. Des Weiteren erhalten sie eine Notklingel in die Hand, die sie betätigen dürfen, falls die Untersuchung zu unangenehm sein sollte. Die Untersuchung wäre daraufhin abgebrochen worden.

3.5.3. Paradigma:

Der Proband wird, während dieser im MRT liegt, mit vier verschiedenen Reizen stimuliert. Diese vier Reize bestehen in der Tinnitusgruppe aus einem rekonstruierten Tinnituston, einem Vergleichston, Vogelgezwitscher und Ruhe. In der Kontrollgruppe erfolgt die Stimulation mit einem Standardtinnituston, einem Vergleichston und ebenfalls Vogelgezwitscher sowie Stille. Die Reize werden in einer Lautstärke zwischen 70-80 dB mit Hilfe eines Kopfhörers präsentiert.

Tabelle 1 (zu 3.5.3.) Darstellung der einzelnen akustischen Reize

	Gruppe der Tinnitusbetroffenen	Kontrollgruppe
Reiz 1	Rekonstruierter Tinnituston	Standardtinnituston eines hochbelasteten Tinnituspatienten (welcher nicht in die Studie miteinbezogen wird)
Reiz 2	Vergleichston, welcher 1,5 Oktaven tiefer als der rekonstruierte Tinnituston gewählt wird	Vergleichston welcher 1,5 Oktaven tiefer zum Standardtinnituston gewählt wird
Reiz 3	Vogelgezwitscher	Vogelgezwitscher
Reiz 4	Stille	Stille

Diese vier Reize werden in Blöcke eingeteilt. Ein Block besteht aus den vier Reizen, wobei diese in eine zufällige Reihenfolge gebracht wurden. Jeder Reiz wird 10 Mal in zufälliger Reihenfolge zwischen 29,75 Sekunden und 54,55 Sekunden abgespielt. Im Durchschnitt wird Reiz 1 (rekonstruierter Tinnituston oder Standardtinnituston) für 40,2 Sekunden dargeboten, Reiz 2 (Vergleichston) für 38,1 Sekunden, Reiz 3 (Vogelgezwitscher) für 38,6 Sekunden und Reiz 4 (Stille) für 35,7 Sekunden. Diese Reiz-Abfolge wird zu einem Block-Design einmal festgelegt und ist für alle Patienten gleich. Da die Reihenfolge und die Länge innerhalb eines Blocks unterschiedlich sind, kann der Patient nicht abschätzen, wann das nächste Mal der Tinnitus-ähnliche Ton vorgespielt wird. Diese Reiz-Abfolge wird einmal randomisiert und dann für alle Tinnitusbetroffenen und Kontrollprobanden übernommen. Bei jedem Probanden verändern sich dadurch nur der rekonstruierte Tinnituston und der Vergleichston, welche individuell auf den Probanden zugeschnitten werden. Insgesamt wird mit Reiz 1 (rekonstruierter Tinnituston oder Standardtinnituston) somit 6,7 Minuten, Reiz 2 (Vergleichston) 6,36 Minuten, Reiz 3 (Vogelgezwitscher) 6,44 Minuten und Reiz 4 (Stille) 5,95 Minuten stimuliert.

3.5.4. Akustische Reizung

Die PC-basierte Tonanlage des funktionellen MRTs unterscheidet sich von der Anlage des Audiometers, welches wir für die Tinnitusrekonstruktion nutzen. Daher erfolgt zunächst eine Kalibrierung. Bei den MRT-kompatiblen Kopfhörern handelt es sich um Peltor H9A Kopfhörer (Peltor, Ettlingen, Germany). Die Unbehaglichkeitsschwelle aller Frequenzen, welche wir zuvor audiologisch ermittelten, wird an die Tonanlage des MRTs angepasst. Dabei werden die ermittelten Werte der Unbehaglichkeitsschwelle aus der schalldichten Kabine über die Frequenzen 125 Hz bis 10000 Hz den MRT-sicheren Kopfhörern angeglichen.

Des Weiteren bestehen unterschiedliche Frequenzcharakteristiken in dem Audiometer und in der Tonanlage des MRTs. Die originale Tondatei des rekonstruierten Tinnitustons wird daher für das MRT korrigiert. Die Patienten werden erneut gebeten, die Ähnlichkeit des rekonstruierten Tinnitustons, welcher nun über die Lautsprecher des MRTs dargeboten wird, anzugeben. Es wird durchweg eine sehr hohe Ähnlichkeit mit dem Ton, welcher kurze Zeit vorher mittels Audiometer rekonstruiert wurde, bestätigt.

Die Kopfhörer dämpfen die Lautstärke des MRT-Gerätes um 22,5 dB bei 0,5 kHz und 46 dB bei 4 kHz. Das MRT-Gerät weist dadurch noch eine Lautstärke von etwa 50 dB unter den Kopfhörern auf. Der höchste angegebene Peak des Frequenzspektrums wird mit 55 dB SL dargeboten. Die Lautstärke der anderen Frequenzen, welche individuell für die Tinnitus ähnlichen Töne angegeben wurden, wird im Verhältnis angepasst. Somit kann eine sehr gute Ähnlichkeit des rekonstruierten Tinnitustons erzielt werden. Es ist gewährleistet, dass der Patient die dargebotenen Töne gut hören kann, ohne dass ein Lärmtrauma entsteht. Zuvor testeten wir bei jedem Probanden die Lautstärke der dargebotenen Reize und befragten jeweils die Versuchsperson, ob die Töne gut von dem Scanner-Geräusch abzugrenzen sind und ob die Lautstärke als zu laut empfunden wird. Um ein Lärmtrauma zu vermeiden, wurden keine Reize mit mehr als 85 dB HL präsentiert.

Der Scan erfolgt mit dem oben beschriebenen Blockdesign. In der Gruppe der Tinnitusbetroffenen erfolgt die individuelle Anpassung des rekonstruierten Tinnitustons und des Vergleichstons. In der Kontrollgruppe ist der

Standardtinnitus ein Tinnitus, welcher von einem hochbelasteten Tinnituspatienten stammt, welcher nicht in die Studie eingeschlossen wurde. Die hohe Belastung unter diesem Tinnitus wurde zuvor mittels Tinnitusfragebogen evaluiert.

Die Vergleichstöne werden in dem Spektrum des rekonstruierten Tinnitus der Tinnitusbetroffenen bzw. Standardtinnitus der Kontrollgruppe um jeweils 1,5 Oktaven in niedrigere Frequenzen verschoben. Die dominante Komponente des Vergleichstons bleibt dabei in demselben SL Level wie in dem rekonstruierten Tinnitus. Die anderen Frequenzkomponenten werden an den individuellen Hörverlust der Zielfrequenzen angepasst. Somit bleiben die Reizlautstärke in dB SL des rekonstruierten Tinnitus und der Vergleichston über die gesamte Frequenzweite bestehen.

Das Vogelgezwitscher wurde mit einer mittleren Lautstärke von 55 dB SL präsentiert. Dieser Reiz dient einem positiven Kontrollwert.

Während der Stilleperiode erfolgt kein spezifischer Reiz.

3.6. Statistische Analysen:

3.6.1. Datenauswertung:

Die Analyse des Experiments erfolgte mit der SPM 5 Software (Statistical Parametric Mapping, The Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK), welches vom Functional Imaging Laboratory des Institute for Cognitive Neurology, Universität London entwickelt wurde. Die SPM 5 Software läuft auf Matlab 2006a.

Die Analyse der fMRT-Daten unterteilt sich in mehrere Arbeitsschritte. Zunächst erfolgt die Vorverarbeitung (Preprocessing), d.h. es erfolgt eine Bewegungskorrektur, eine zeitliche Korrektur, eine Normalisierung sowie eine Glättung.

- Bewegungskorrektur (Realign): Schon geringe Bewegungsartefakte können Aktivierungen vortäuschen, welche von den gesuchten Aktivierungen nicht unterschieden werden können. Eine 100%ige Kopffixierung ist in unserem Experiment nicht möglich. Zusätzlich treten Artefakte hinzu, welche durch physiologische Parameter, wie z.B. Atmung und Herzschlag, bedingt sind. Das

erste Bild der Zeitserie dient dabei als Referenzbild. Alle anderen Bilder werden an diesem ausgerichtet und zur Deckung gebracht. Es handelt sich dabei um eine nicht formverändernde Transformation (rigid body transformation). Dabei können Verschiebungen von bis zu 2 mm und $0,5^\circ$ korrigiert werden. Datensätze mit größeren Bewegungsartefakten werden ausgeschlossen.

- Zeitliche Korrektur (slice-time): Die zeitliche Korrektur dient der gleichzeitigen Erfassung aller Voxel des Volumens, allerdings werden die Schichten nacheinander ausgelesen. Dadurch werden die unterschiedlichen Akquisitionszeiten von EPI-Schichten korrigiert. Es kommt zu einer Verschiebung (Phasenkorrektur) des Zeitsignals einer Schicht zu einer Referenzschicht. Die erforderlichen Angaben sind dabei die Reihenfolge der Aufnahme, die Referenzschicht für die Zeitverschiebung, sowie die Wiederholungszeit und die Akquisitionszeit. Bei langen Akquisitionszeiten entsteht ein höherer Interpolationsfehler.
- Normalisierung: In Gruppenstudien ist ein einheitliches Koordinatensystem notwendig, um die Aktivitäten vergleichen zu können. Durch die Normalisierung wird die individuelle Anatomie auf einen standardisierten Raum angepasst. Bei dem verwendeten standardisierten Gehirn handelt es sich um das vom „Montreal Neurological Institute“ entwickelte Gehirn (MNI-Template). Durch die Normalisierung wird die individuelle Anatomie auf einen standardisierten Raum angepasst. Somit liegen die gleichen anatomischen Strukturen immer an denselben Koordinaten. Ein Vergleich der Ergebnisse innerhalb und zwischen verschiedenen Untersuchungsgruppen ist dadurch möglich. Die Normalisierung in unserer Studie erfolgt auf das MNI-Hirn (Ashburner J. and Friston K.J. 1999) in einer Auflösung von $2 \times 2 \times 2$ mm. Dies MNI-Template unterscheidet sich allerdings von dem Template von Talairach & Tournoux (Talairach J. 1988). Aus diesem Grund wurden die Koordinaten der Ergebnisse des Experimentes in die Talairach-Koordinaten konvertiert. Diese Konvertierung erfolgte auf der web-site der BiImage Suite der Yale-Universität (www.bioimagesuite.org/Mni2Tal/index.html).
- Glättung (Smooth): Schließlich erfolgt eine Glättung mittels $8 \times 8 \times 8$ mm Gaußfilter. Große Signalsprünge innerhalb der Datensätze werden eliminiert (geglättet). Die echten Aktivierungen werden somit besser von Störsignalen

abgegrenzt. Das Signal-Rausch-Verhältnis wird durch das Glätten verbessert. Dafür wird eine Filtermaske verwendet. Beim Glätten wird die Verknüpfung eines Bildpunktes mit benachbarten Bildpunkten bewertet. Die Filtermaske dient der Festlegung der Bewertung der Nachbarschaft.

Nach dem Glätten ist die Vorverarbeitung abgeschlossen.

3.6.2. Analyse der beiden Gruppen (Tinnitus- und Kontrollgruppe):

Folgende Kontraste werden mittels Einstichproben t-Test für alle Probanden berechnet. Eine nähere Ausführung erfolgt im Ergebnisteil. Die MRT-Stille (Reiz 4) besteht dabei aus dem stetigen Scanner-Geräusch, wobei keine weitere Stimulation erfolgt.

Tabelle 2 (zu 3.6.2.) : Darstellung der einzelnen Kontrastberechnungen der Tinnitusbetroffenen und der Kontrollgruppe

Kontrast	Tinnitus- und Kontrollgruppe (n=51)
1	Reiz 1 gegen Reiz 4 (Rekonstruierter Tinnituston gegen Stille)
2	Reiz 2 gegen Reiz 4 (Vergleichston gegen Stille)
3	Reiz 1 gegen Reiz 2 (Rekonstruierter Tinnituston gegen Vergleichston)
4	Reiz 3 gegen Reiz 4 (Vogelgezwitscher gegen Stille)

Kontrast 1: Vergleich zwischen dem dargebotenen individuell rekonstruierten Tinnituston und Stille (im MRT) für alle Probanden

Kontrast 2: Vergleich zwischen dem Vergleichston gegen Stille (im MRT) für alle Probanden

Kontrast 3: Vergleich zwischen dem rekonstruierten Tinnituston gegen Vergleichston für alle Probanden

Kontrast 4: Vergleich zwischen Vogelgezwitscher und Stille (im MRT) für alle Probanden

3.6.3 Analyse der Tinnitusgruppe

Zur Darstellung der Gehirnareale, welche an der Belastung unter einem Tinnitus beteiligt sind, erfolgt eine multiple lineare Regressionsanalyse, welche mit der SPM5 Software durchgeführt wurde. Dabei erfolgt eine Korrelation des Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12) mit dem Kontrast zwischen dem rekonstruierten Tinnituston und dem Vergleichston in der Tinnitusgruppe.

4 Ergebnisse:

4.1. Probanden

Zunächst erfolgt eine Beurteilung der Aktivitäten in den auditorischen Hirnregionen nach Stimulation mit Vogelgezwitscher bei jedem Teilnehmer der Studie. Nur die Probanden, welche eine deutliche Aktivität in den auditorischen Regionen des Temporallappens aufweisen, werden in die Studie eingeschlossen. Somit werden 51 Probanden, davon 18 weiblich und 33 männlich, in unsere Studie eingeschlossen.

4.2. Tinnitusgruppe:

Zunächst werden die 31 unter Tinnitus leidenden Probanden im Alter zwischen 22 und 68 Jahren audiologisch untersucht. Es handelt sich dabei um 9 weibliche und 22 männliche Probanden mit einem mittleren Alter von 50,1 Jahren (+/- 1,95 Standardabweichung). Die Altersverteilung liegt zwischen 22 und 68 Jahren.

Es werden nur Probanden in die Studie eingeschlossen, bei denen der Tinnitus bereits seit mindestens 6 Monate besteht, d.h. wenn der Tinnitus chronisch ist.

4.2.1. Psychoakustische Parameter der Tinnitusgruppe

Die audiologischen Messungen beinhalten ein Tonaudiogramm und die Messung der Unbehaglichkeitsschwelle (LDL: Loudness Discomfort Level). Durch die audiologische Untersuchung mittels Standardaudiogramm (Auritec AT 900 Computer Audiometer) wird der Hörverlust der Probanden ermittelt.

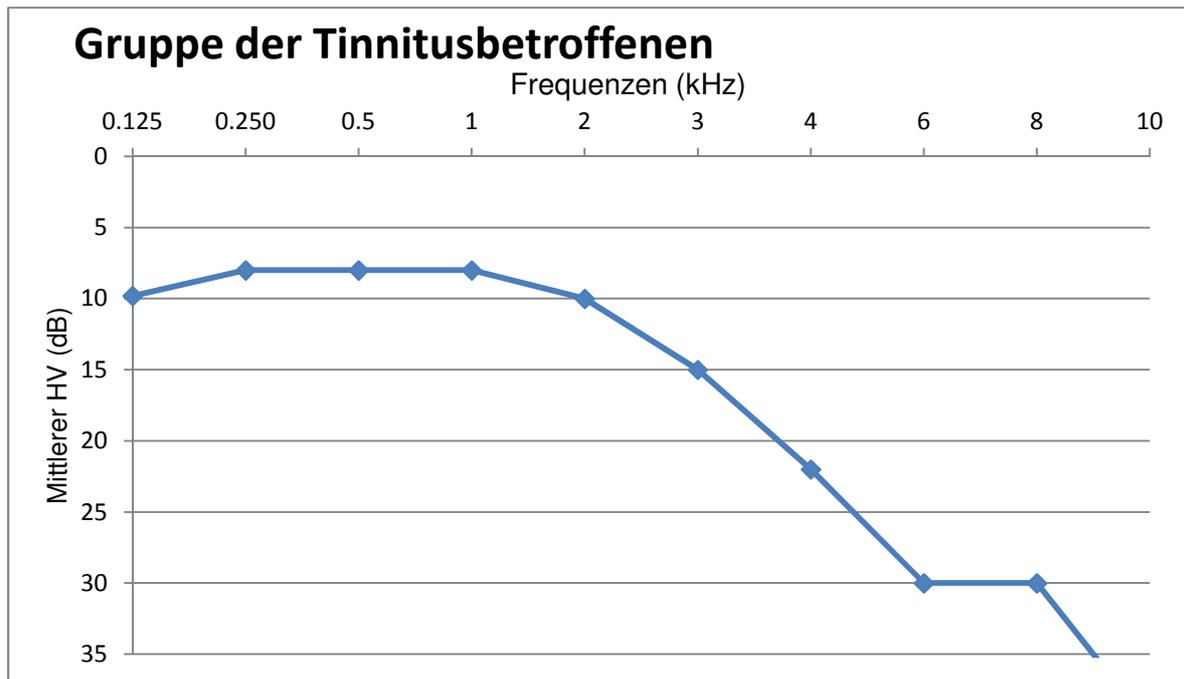


Abbildung 6 (zu 4.2.1.): Audiogramm des mittleren Hörverlustes der Gruppe der Tinnitusbetroffenen (HV: Hörverlust)

Die mittlere Hörschwelle der Probanden mit Tinnitus liegt bei 16.5 dB (Standardabweichung 1.47) über die Frequenzen 125 Hz bis 10000 Hz.

Des Weiteren wird die Unbehaglichkeitsschwelle (LDL: Loudness Discomfort Level) gemessen, um einen möglichen Einfluss einer Hyperakusis auf die Messung zu verhindern. Dafür werden den Patienten die Sinustöne des Audiometers mittels Kopfhörer (DT48, Bayerdynamics) in steigender Lautstärke präsentiert. Sie werden gebeten anzugeben, wann die Lautstärke unangenehm ist. Die mittlere Unbehaglichkeitsschwelle der Gruppe der Tinnitusbetroffenen liegt bei 90.9 +/- 1.26 Standardabweichung.

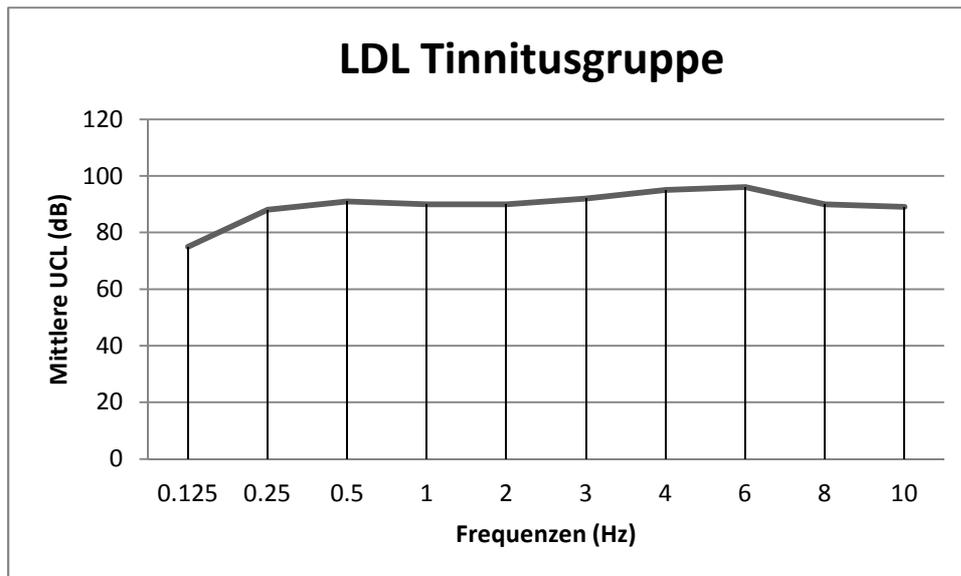


Abbildung 7 (zu 4.2.1.): Mittlere Unbehaglichkeitsschwelle der Tinnitusgruppe über die einzelnen Frequenzen (LDL: Loudness Discomfort Level; UCL: Uncomfortable Listening Level)

4.2.2. Rekonstruierter Tinnituston der Tinnitusbetroffenen Probanden:

19 Probanden der Gruppe der Tinnitusbetroffenen geben an, unter einem bilateralen Tinnitus zu leiden. Bei 12 Probanden liegt ein unilateraler Tinnitus vor, davon bei 5 Probanden auf der rechten Seite und bei 7 Probanden auf der linken Seite. Das Spektrum der individuell rekonstruierten Tinnitustöne variiert deutlich. Insgesamt dominieren die Frequenzen, in welchen ein Hörverlust besteht.

In der Gruppe der Tinnitusbetroffenen ist ein deutlicher Gipfel der rekonstruierten Tinnitustöne bei 6 kHz zu verzeichnen. 26 der 31 Probanden der Tinnitusbetroffenen bewerten einen 6 kHz-Ton mit 9/10 auf der visuellen Analogskala. Durchschnittlich liegt eine Bewertung der Tinnitusbetroffenen von 8.6/10 für den 6 kHz-Ton, 7.54/10 für den 4 kHz-Ton, 8.11/10 für den 8 kHz-Ton und 8.29/10 für den 10 kHz vor.

Die Patienten werden gebeten auf einer visuellen Analogskala (VAS), welche ähnlich der visuellen Analogskala für Schmerzen ist, anzugeben, wie ähnlich der rekonstruierte Ton dabei dem eigenen Tinnituston ist. Dabei geben 14 Probanden eine Ähnlichkeit von 10/10, 12 Probanden eine Ähnlichkeit von 9/10 und 5 Probanden eine Ähnlichkeit von 8/10 auf der VAS an (Mittelwert: 9.38; Standardabweichung: 0.126).

4.2.3. Vergleichston der Tinnitusbetroffenen Gruppe:

Nachdem der Tinnituston der Tinnitusbetroffenen Gruppe rekonstruiert wurde, erfolgt die Ermittlung der Vergleichstöne. Es werden dabei die Töne um jeweils 0,5 Oktaven von -1,5 bis zu +1,5 Oktaven verschoben. Dabei ist auffallend, dass nach Verschieben in tiefere Frequenzen eine deutlich geringere Ähnlichkeit zwischen dem Vergleichston und dem eigenen rekonstruierten Tinnituston vorliegt. Nach Verschieben in höhere Frequenzen wird der Vergleichston dagegen als ähnlich dem eigenen Tinnituston empfunden. Daher wird in unserer Studie der Vergleichston für alle Probanden in niedrigere Frequenzen verschoben. Nach dem Verschieben von 1,5 Oktaven in tiefere Frequenzen fällt die Ähnlichkeit des Vergleichstons im Vergleich zum eigenen Tinnituston auf der visuellen Analogskala um 3.92 von 7.47 auf 3.55 ($p < 0.00001$).

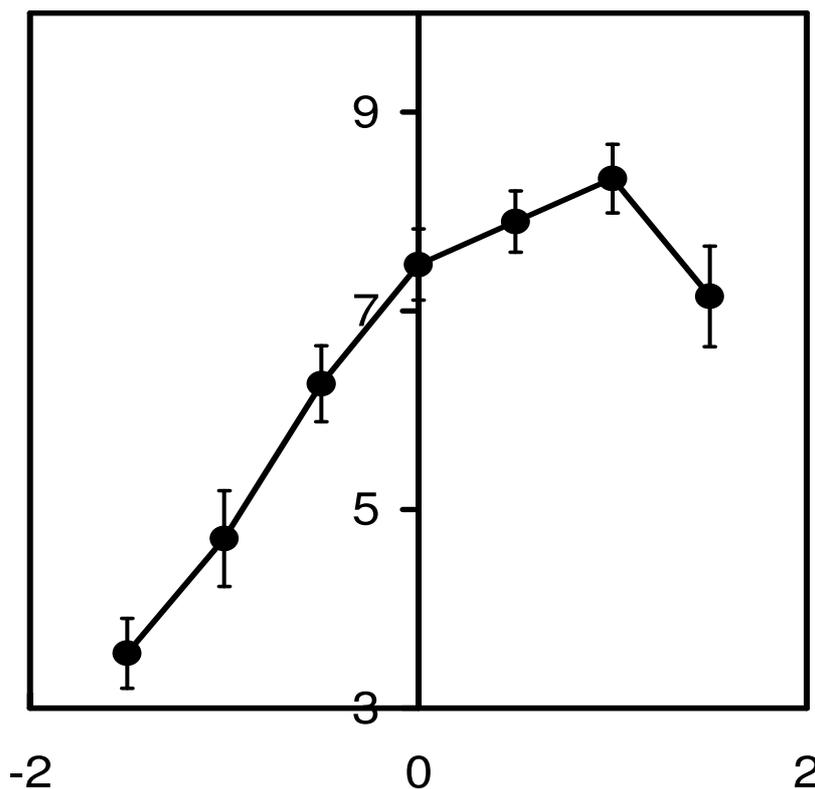


Abbildung 8 (zu 4.2.3.): Index der Ähnlichkeit des Vergleichstons auf der visuellen Analogskala (VAS) (vertikale Achse) nach Verschieben des rekonstruierten Tinnitustons in höhere (rechts) und niedrigere (links) Frequenzen.

4.2.4. Psychometrische Untersuchungen der Tinnitusgruppe

4.2.4.1. Tinnitusbezogene Belastung

Die Gruppe der Tinnitusbetroffenen weist eine geringe tinnitusbezogene Belastung auf. Der mittlere Gesamtschweregrad der Tinnitus-Belastung, gemessen mit Hilfe des Tinnitus-Fragebogen (TF) (Hiller and Goebel 2006), beträgt 30,2. Der mittlere TF-Grad liegt daher bei 1,68. In unserer Gruppe der Tinnitusbetroffenen liegen das Minimum bei Score 1 und das Maximum bei Score 67. Maximal kann Score 84 erreicht werden. Von den 31 Probanden der Tinnitusbetroffenen weisen 14 Teilnehmer einen Grad I und 11 Teilnehmer einen Grad II auf. Grad III und IV, welche einem dekompensierten Tinnitus entsprechen, liegen bei 3 Probanden vor. In unserer Gruppe entspricht die Tinnitusbelastung somit im Mittel einem kompensierten Tinnitus.

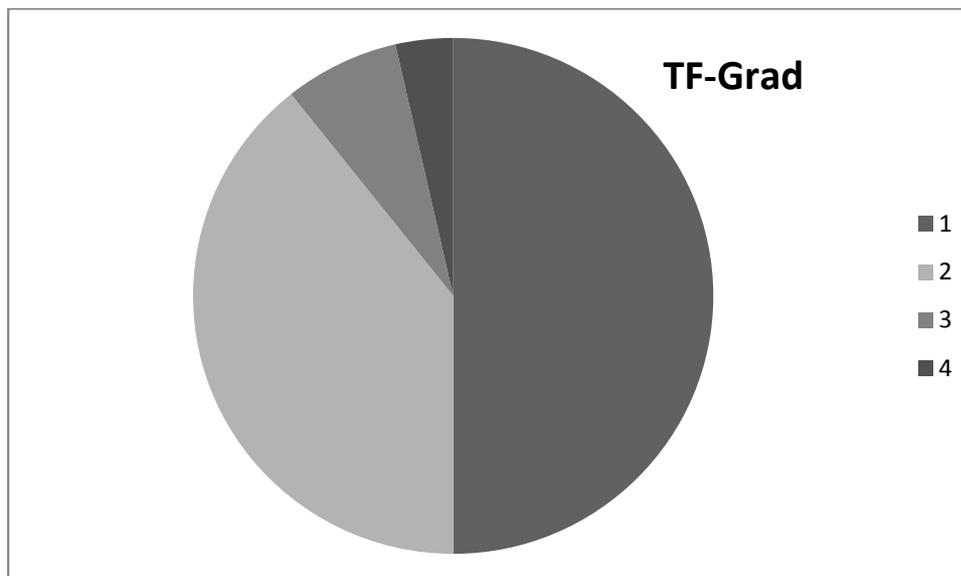


Abbildung 9 (zu 4.2.4.1.): Schweregrad im Tinnitus-Fragebogen (TF) Grad 1-4

4.2.4.2. Depressivität der Tinnitusgruppe

Zur Ermittlung der Depressivität innerhalb der Tinnitusgruppe bitten wir die Teilnehmer den Beck-Depressions-Inventar-Fragebogen auszufüllen. Der mittlere BDI-Wert in Punkten liegt bei 8,66 (Grad I). Werte zwischen 11 und 17 Punkten

weisen dabei auf eine mäßige Ausprägung depressiver Symptome hin. Als klinisch relevant werden Werte über 18 Punkte gewertet.

Somit liegt bei den hier eingeschlossenen Patienten keine relevante Depressivität vor.

4.2.4.3. Allgemeine psychische Belastung der Tinnitusgruppe

Zur Ermittlung der psychischen Belastung der Tinnituspatienten bitten wir die Probanden den SCL-90-Fragebogen (Symptomcheckliste) auszufüllen. Dabei liegt der mittlere GSI-Wert (General-Severity-Index) der Tinnituspatienten bei 54.2 (Standardabweichung 1.86). Ein GSI-Wert größer als 63 gilt als pathologisch, dies bedeutet, dass bei unserer Gruppe von Tinnitusbetroffenen keine allgemeine psychische Belastung besteht. Lediglich die Patienten, die einen höheren Wert als 63 haben, weisen eine niedrige psychische Belastung unter dem Tinnitus auf.

4.3. Kontrollgruppe:

Die 20 Probanden der Kontrollgruppe werden nach dem Alter passend (Mittelwert: 47.6 Jahre; Standardabweichung 2.53) zu den Probanden der Tinnitusgruppe ausgesucht. Die Altersverteilung liegt zwischen 24 und 64 Jahren. Es handelt sich dabei um 9 weibliche und um 11 männliche Probanden.

4.3.1. Psychoakustische Parameter der Kontrollgruppe

Die Probanden der Kontrollgruppe werden ebenfalls den oben genannten audiologischen Untersuchungen unterzogen. Der mittlere Hörverlust der Probanden ohne Tinnitus liegt median bei 15,7 dB (Standardabweichung 1.97).

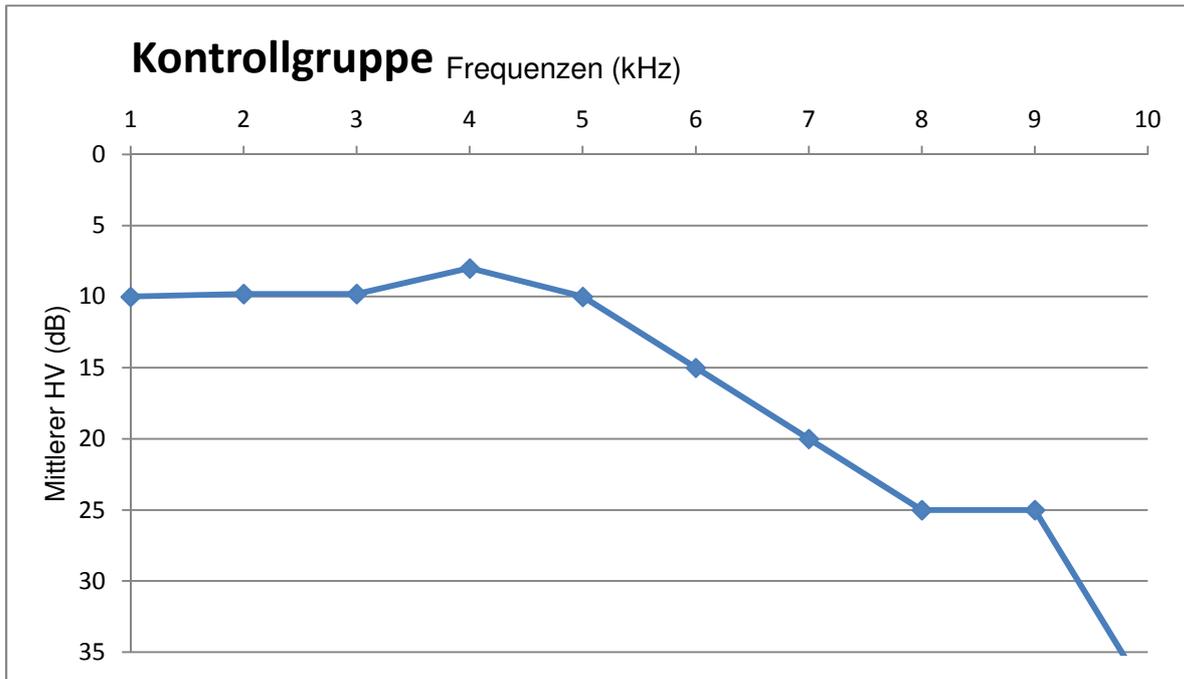


Abbildung 10 (zu 4.3.1.): Audiogramm des mittlerer Hörverlustes der Kontrollgruppe (HV: Hörverlust)

Auch bei der Kontrollgruppe wird die Unbehaglichkeitsschwelle getestet um eine Hyperakusis auszuschließen. Der Mittelwert liegt dabei bei 90.7 dB (Standardabweichung: 1.85).

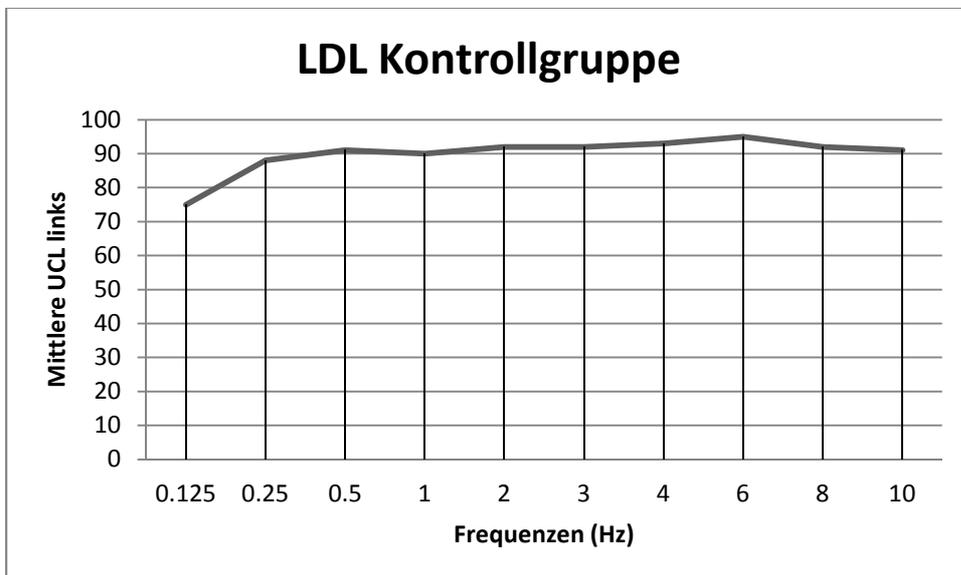


Abbildung 11 (zu 4.3.1.): Unbehaglichkeitsschwelle Kontrollgruppe über die einzelnen Frequenzen (LDL: Loudness Discomfort Level; UCL: Uncomfortable Listening Level)

4.3.2. Standardtinnitus der Kontrollgruppe:

In der Kontrollgruppe ist der Standardtinnituston ein Tinnituston, welcher von einem hochbelasteten Tinnituspatienten stammt. Dieser Patient wird nicht in die Studie eingeschlossen.

Der Hauptgipfel dieses Standardtinnitustons liegt bei 6 kHz mit weiteren, allerdings geringeren Gipfeln bei 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz und 8 kHz. Der Standardtinnituston ist somit eine gute Annäherung an die durchschnittlich rekonstruierten Tinnitustöne der Tinnitusbetroffenen.

4.3.3. Vergleichston der Kontrollgruppe:

Der Vergleichston der Kontrollgruppe wird ebenfalls um 1,5 Oktaven in tiefere Frequenzen gewählt. Somit wird gewährleistet, dass sich dieser Ton stark von dem Standardtinnituston unterscheidet.

4.3.4. Psychometrische Untersuchungen der Kontrollgruppe

4.3.4.1. Allgemeine psychische Belastung der Kontrollgruppe

Zur Ermittlung der psychischen Belastung werden die Kontrollprobanden gebeten den SCL-90-Fragebogen auszufüllen. Dabei ergibt sich ein mittlerer GSI-Wert (General Severity Index) von 47.2 (Standardabweichung 1.51). Somit zeigen sich auch in der Kontrollgruppe keine psychischen Belastungen.

4.4. Vergleich der Tinnitusgruppe und der Kontrollgruppe:

4.4.1. Allgemeine Patientencharakteristika

Die Teilnehmer der Kontrollgruppe werden bezüglich des Alters passend zu den Teilnehmern der Tinnitusgruppe ausgesucht. Es handelt sich um insgesamt 31 Probanden in der Gruppe der Tinnitusbetroffenen (9 weibliche und 22 männliche) und um 20 Probanden in der Kontrollgruppe (9 weibliche und 11 männliche). Insgesamt wurden somit 51 Probanden untersucht, davon waren 18 weiblich und 33 männlich.

In der Tinnitusgruppe liegt das mittlere Alter bei 50.1 Jahren mit einem Altersspektrum von 22 bis 68 Jahre. In der Kontrollgruppe liegt entsprechend das mittlere Alter bei 47.6 Jahren mit einem Altersspektrum von 24 bis 64 Jahren. Die Altersverteilung in beiden Gruppen ist sich sehr ähnlich und somit nicht signifikant unterschiedlich: Gruppe der Tinnitusbetroffenen: 50.1 Jahre (Standardabweichung: 1.95). Kontrollgruppe: 47.6 (Standardabweichung: 2.53).

4.4.2. Psychoakustische Messungen

Vergleicht man den mittleren Hörverlust in beiden Gruppen miteinander, bemerkt man eine starke Ähnlichkeit. Der mittlere Hörverlust liegt in der Gruppe der Tinnitusbetroffenen bei 16.5 dB (Standardabweichung: 1.47), wogegen dieser in der Kontrollgruppe bei 15.7 dB (Standardabweichung: 1.97) liegt. Die audiometrischen Untersuchungen zeigen keinen signifikanten Unterschied vor und im Anschluss an die MRT-Untersuchung. In beiden Gruppen verlaufen die Audiogramme in den Frequenzen bis 4 kHz in normalen Bereichen. In den höheren Frequenzen (4 kHz, 6 kHz, 8 kHz und 10 kHz) liegen entsprechend nur kleine Unterschiede, nämlich 4.8, 4.6, 2.3 und 0.8 dB, vor.

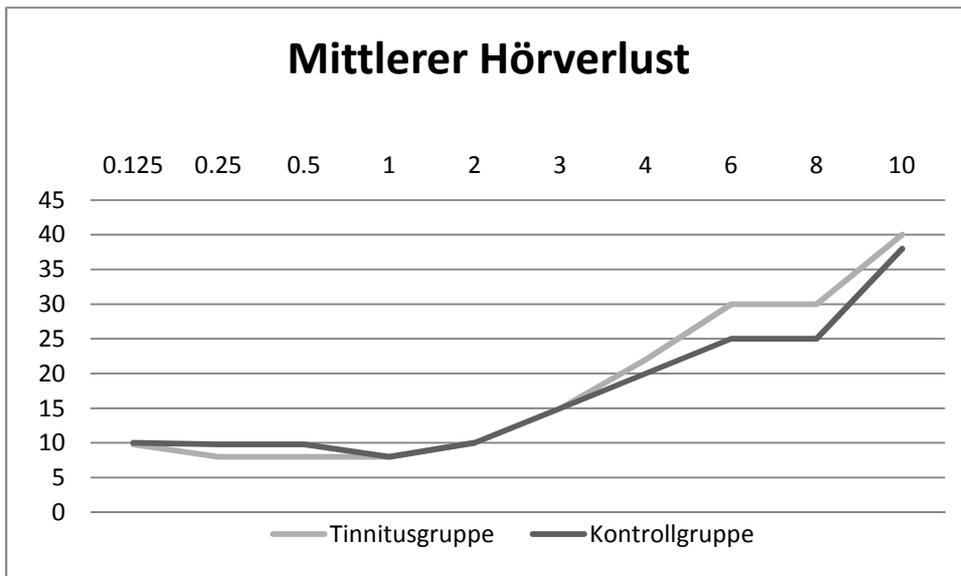


Abbildung 12 (zu 4.4.2.): Mittlerer Hörverlust der Tinnitusgruppe und der Kontrollgruppe

Auch bezüglich der Unbehaglichkeitsschwelle liegt eine starke Ähnlichkeit zwischen den Gruppen vor. In der Gruppe der Tinnitusbetroffenen liegt die Unbehaglichkeitsschwelle bei 90.9 dB (Standardabweichung: 1.26); in der Kontrollgruppe bei 90.7 dB (Standardabweichung: 1.85). Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich des Hörverlusts oder der Unbehaglichkeitsschwelle vor.

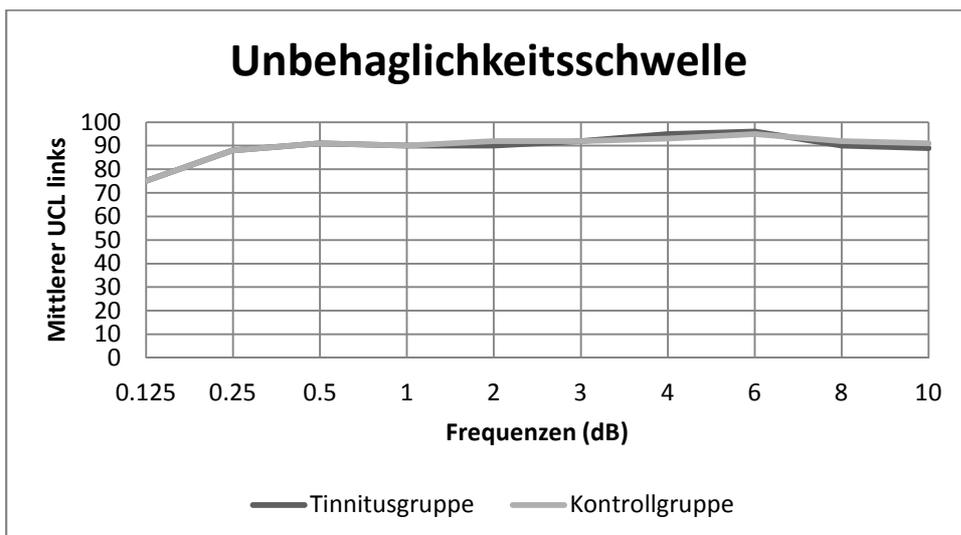


Abbildung 13 (zu 4.4.2.): Unbehaglichkeitsschwelle für die Tinnitusgruppe und die Kontrollgruppe (UCL: Uncomfortable Listening Level)

4.4.3. Psychometrische Untersuchungen

Beide Gruppen werden gebeten den SCL-90-Fragebogen auszufüllen, um eine bestehende psychische Belastung auszuschließen. Die Tinnitusgruppe zeigt einen General Severity Index von 54.2 (Standardabweichung: 1.86) und die Kontrollgruppe von 47.2 (Standardabweichung: 1.51). Die Gruppen unterscheiden sich somit statistisch nicht signifikant. In beiden Gruppen liegt keine bedeutende psychische Belastung vor.

4.5. Kernspintomographische Messungen

4.5.1 Kontrastberechnung zwischen dem dargebotenen rekonstruierten Tinnituston und Stille (im MRT), berechnet für alle eingeschlossenen Probanden (n=51)

Tabelle 3 (zu 4.5.1.): Aktivierte Areale des Kontrasts rekonstruierter Tinnituston und Stille (n=51)

Cluster Nr.	MNI Koordinaten	Clustergröße	Brodmann Areal	T	Z	p	Anatomische Region	Seite
1	66 -26 8	154	42	4.65	4.21	P corrected on cluster level < 0.05	Gyrus temporalis superior	Rechts
	66 -14 -2		22	4.39	4.01			
2	-64 -28 14	108	22	4.56	4.14	<0.0001	Gyrus temporalis superior	Links
3	-48 -66 42	193	39	4.32	3.96	P corrected on cluster level < 0.05	Gyrus angularis	Links
4	-2 -38 24	115	23	4.83	4.35	<0.0001	Posteriorer cingulärer Kortex	Links
5	-50 24 -8	109	47	3.83	3.57	<0.0001	Gyrus frontalis inferior	Links
6	46 22 -4	81	47	4.72	4.27	<0.0001	Gyrus frontalis inferior	Rechts
7	10 22 62	76	6	4.64	4.21	<0.0001	Gyrus frontalis superior	Rechts

Es ergeben sich signifikante BOLD-Aktivitäten bei der Kontrastberechnung des rekonstruierten Tinnitustons (RTS) und Stille bei allen Probanden (n=51) mittels Einstichproben-t-Test im rechten Gyrus temporalis superior (MNI 66 -26 8, Brodmann Areal 42, MNI 66 -14 -2, Brodmann Areal 22) sowie im linken Gyrus temporalis superior (MNI -64 -28 14, Brodmann Areal 22) des jeweiligen Temporallappens. Des Weiteren finden sich BOLD-Aktivitäten im linken Gyrus angularis (MNI -48 -66 42, Brodmann Areal 39), im linken posterioren cingulären Kortex (MNI -2 -38 24, Brodmann Areal 23), im Gyrus frontalis inferior beidseits (MNI -50 24 -8 und 46 22 -4, Brodmann Areal 47) und im Gyrus praecentralis (MNI 10 22 62, Brodmann Areal 6), welcher Teil des Gyrus frontalis superior ist.

4.5.2. Kontrastberechnung zwischen dem Vergleichston und Stille, berechnet für alle eingeschlossenen Probanden (n=51)

Tabelle 4 (zu 4.5.2.): Aktivierte Areale des Kontrastes Vergleichstones und Stille (n=51)

Cluster Nr.	MNI Koordinaten	Clustergröße	Brodman Areal	T	Z	p	Anatomische Region	Seite
1	2 -40 -6	198		5.77	4.95	PFWE-korrigiert < 0.05	Colliculus inferior	
2	-52 -16 4	225	22	4.76	4.27	PFDR-korrigiert < 0.05	Gyrus temporalis superior	Links
3	64 -10 2	152	22	4.15	3.80	p<0.0001	Gyrus temporalis superior	Rechts
	-2 -34 24	61	23	4.03	3.71	p<0.0001	Gyrus cinguli	Links

Es fanden sich BOLD-Aktivitäten in der Kontrastberechnung zwischen dem Vergleichston (dem um 1,5 Oktaven in niedrigere Frequenzen verschobenem Ton) und Stille berechnet für alle Probanden (n=51) mittels Einstichproben-t-Test im Hirnstamm (MNI 2 -40 -6, Colliculus inferior) sowie im Gyrus temporalis superior (MNI -52 -16 4, Brodmann Areal 22 links und MNI 64 -10 2, Brodmann Areal 22 rechts) beidseits. Die Aktivität des Hirnstamms lässt sich auf den Colliculus inferior lokalisieren, welcher Teil der Hörbahn ist.

4.5.3. Kontrastberechnung zwischen rekonstruierten Tinnitus und Vergleichston, berechnet für alle eingeschlossenen Probanden (n=51)

Tabelle 5 (zu 4.5.3.): Aktivierte Areale des Kontrastes rekonstruierter Tinnitus und Vergleichston (n=51)

Cluster Nr.	MNI Koordinaten	Clustergröße	Brodman Areal	T	Z	p	Anatomische Region	Seite
1	-56 16 12	77	44	4.77	4.25	< 0.001	Gyrus frontalis inferior	Links
2	-4 -20 -14	18		3.84	3.54	PFWE-korrigiert < 0.05	Mittelhirn (Nucleus ruber)	Links
3	22 -42 22	22	31	3.72	3.44	<0.001	Gyrus cinguli posterior	Rechts

Es fanden sich BOLD-Aktivitäten in der Kontrastberechnung zwischen dem rekonstruierten Tinnitus und Vergleichston berechnet für alle Probanden (n=51) mittels Einstichproben-t-Test im Gyrus frontalis inferior (MNI -56 16 12), im Mittelhirn (MNI -4 -20 -14, Nucleus ruber) und im posterioren cingulären Kortex (MNI 22 -42 22).

4.5.4. Kontrastberechnung zwischen dem rekonstruierten Tinnitusstun und dem Vergleichston korreliert mit der Tinnitusbelastung, berechnet für die Tinnitusgruppe (n=31)

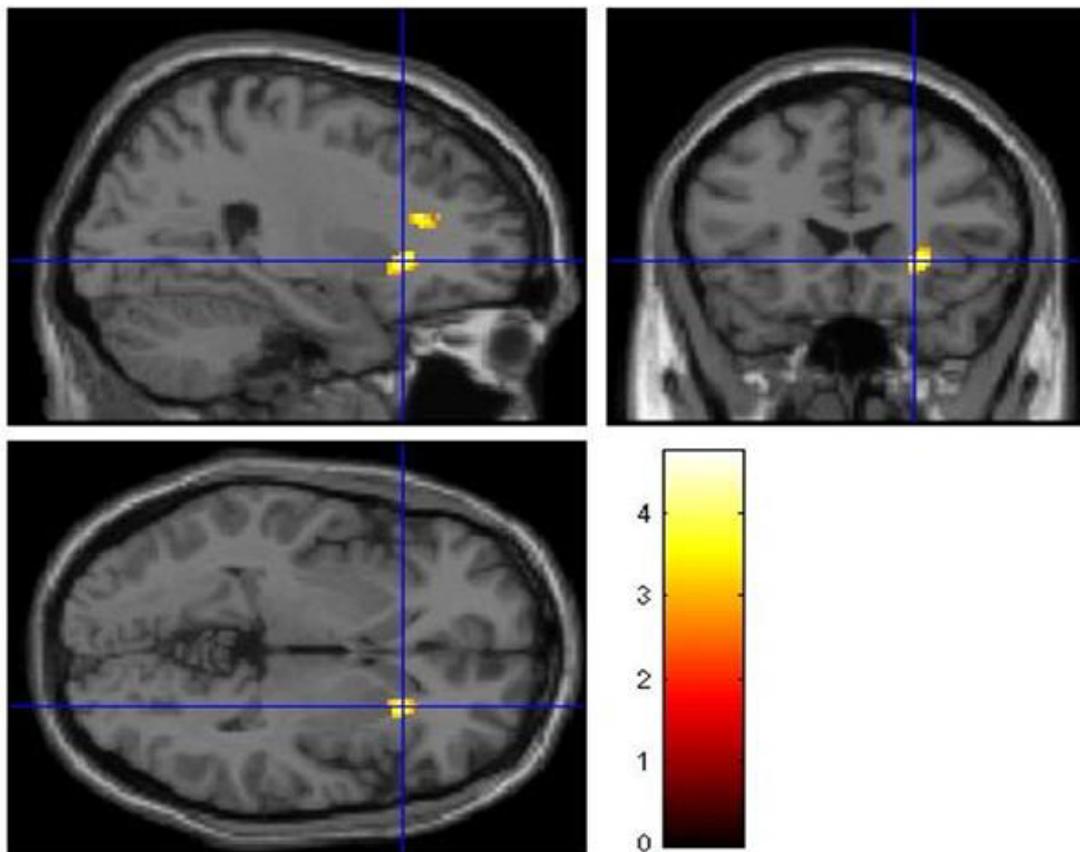


Abbildung 14 (zu 4.5.4.): Kontrastberechnung zwischen rekonstruierter Tinnitusstun und Vergleichston korreliert mit der Tinnitusbelastung, berechnet für die Tinnitusgruppe

Tabelle 6 (zu 4.5.4.): Aktivierte Areale des Kontrasts rekonstruierter Tinnitusstun und Vergleichston korreliert mit der Tinnitusbelastung (n=31), berechnet für die Tinnitusgruppe

Cluster Nr.	MNI Koordinaten	Cluster gröÙe	Brodman n Areal	T	Z	p	Anatomische Region	Seite
1	26 22 -2	24		4.74	4.03	<0.001	Putamen anterior	Rechts
2	-44 0 28	26	6	4.73	4.02	<0.001	Gyrus praecentralis	Links
3	22 32 18	31	32	4.53	3.89	<0.001	Gyrus cinguli anterior	Rechts
4	-18 -52 40	11	31	3.96	3.5	<0.001	Gyrus cinguli posterior/ Praecuneus	Links
5	6 12 46	28	32/ 8	3.81	3.31	<0.001	Gyrus cinguli	Rechts

Nach Korrelation des Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen (TBF-12) mit dem Kontrast zwischen dem rekonstruierten Tinnituston und dem Vergleichston in der Tinnitusgruppe ergaben sich signifikante BOLD-Aktivitäten. Zu diesem Zweck erfolgte eine multiple lineare Regressionsanalyse, welche mit der SPM5 Software durchgeführt wurde. Dabei fanden sich signifikante Korrelationen für den posterioren Teil des rechten Gyrus cinguli (MNI 6 12 46, Brodmann Areal 32/8), außerdem den anterioren Teil des rechten Gyrus cinguli anterior (MNI 22 32 18, Brodmann Areal 32), des linken Gyrus praecentralis (MNI -44 0 28, Brodmann Areal 6) und des anterioren Teils des rechten Putamens (MNI 26 22 -2). Des Weiteren fand sich ein kleineres Cluster im posterioren cingulären Kortex links (MNI -18 -52 40, Brodmann Areal 31).

Auffallend ist die stark signifikante Korrelation im Gyrus cinguli anterior der Tinnitusbelastung, welche mit Hilfe des TF (Tinnitus-Fragebogen) und des TBF-12 (Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen) ermittelt wurde. Dagegen liegt keine Korrelation im Gyrus cinguli anterior mit Depressivität, welche mit Hilfe des BDI (Beck-Depressions-Inventar) und des SCL-90 (Symptomencheckliste) ermittelt wurde, vor.

Im Putamen anterior findet sich eine grenzwertige Korrelation mit dem GSI-Wert (Global Severity Index) des SCL-90 ($p=0,047$). Allerdings liegen entsprechende signifikante Korrelationen für Untergruppen des SCL-90, wie Depressionen, Ängstlichkeit, aggressives Verhalten und phobisches Verhalten im Putamen anterior vor (0.393, 0.562, 0.499, 0.483, $p < 0.06$). Es finden sich keine weiteren signifikanten Korrelationen des SCL-90-Fragebogens in den anderen Gehirnregionen.

Während im posterioren Teil des Gyrus cinguli anterior und Gyrus cinguli posterior Korrelationen mit dem Tinnitus-Fragebogen vorliegen, finden sich keine Korrelationen in diesen Arealen mit dem Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen.

Tabelle 7 (zu 4.5.4.): Korrelation der Belastung unter dem Tinnitus (Gemessen mittels TF, TBF-12, SCL-90, BDI), und der Aktivitäten in den Gehirnarealen (TF: Tinnitus-Fragebogen; TBF-12: Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen, SCL-90: Symptomencheckliste; BDI: Beck-Depressions-Inventar)

Variable		TF	TBF-12	SCL-90	BDI
N		31	29	26	29
Putamen anterior	R	0.648	0.520	0.393	0.195
	p	0.000	0.004	0.047	0.311
Gyrus praecentralis	R	0.648	0.702	0.109	0.156
	p	0.000	0.000	0.596	0.419
Gyrus cinguli anterior	R	0.635	0.572	0.185	0.058
	p	0.000	0.001	0.366	0.764
Gyrus cinguli posterior/ Praecuneus	R	0.616	0.316	0.185	0.186
	p	0.000	0.095	0.366	0.335
Gyrus cinguli(pars medialis frontalis)	R	0.592	0.342	0.065	0.096
	p	0.000	0.069	0.753	0.619

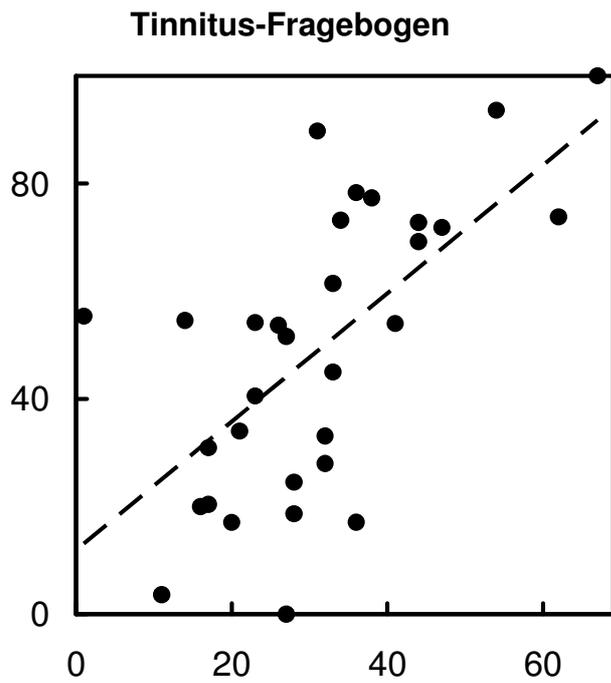


Abbildung 15 (zu 4.5.4.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrasts (rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston) mit der Belastung unter dem Tinnitus ermittelt durch den Tinnitus-Fragebogen im Gyrus cinguli anterior.

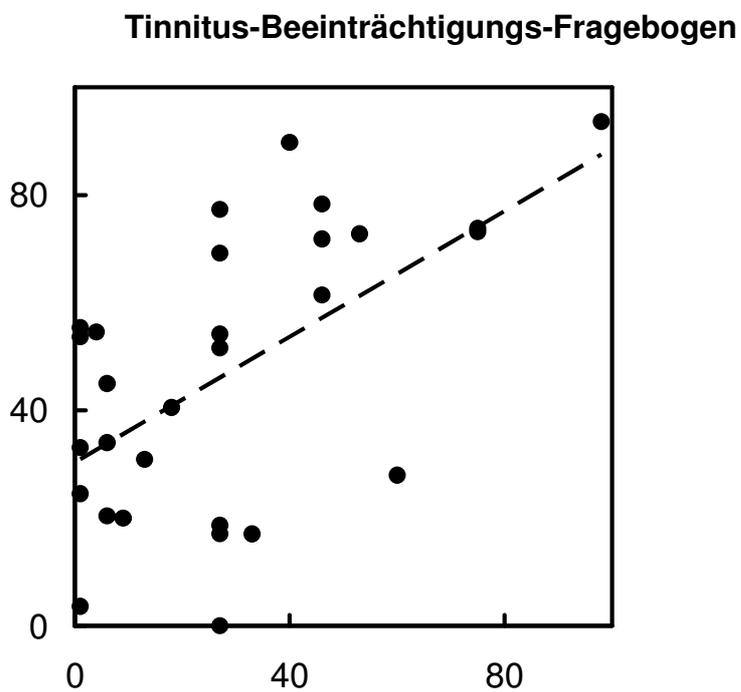


Abbildung 16 (zu 4.5.4.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrasts (rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston) mit der Belastung unter dem Tinnitus ermittelt durch den Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen im Gyrus cinguli anterior.

Beck-Depressions-Inventar

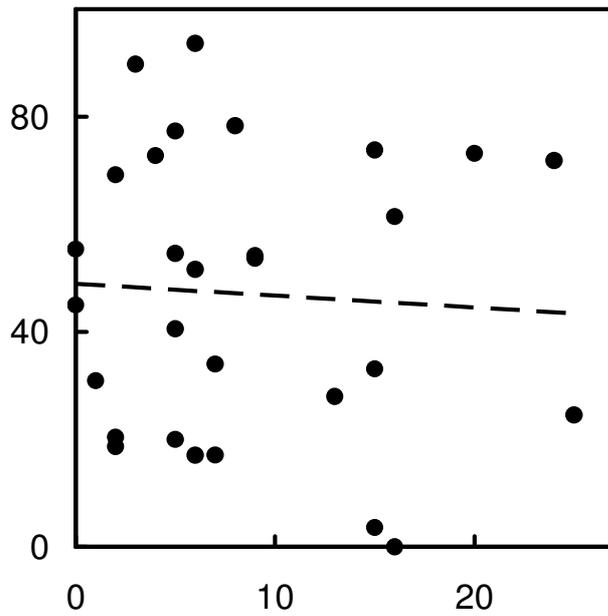


Abbildung 17 (zu 4.5.4): Streudiagramm der Korrelation des Kontrasts (rekonstruierter Tinnitusstun und Vergleichstun) mit der Depressivität ermittelt durch den Beck-Depressions-Inventar im Gyrus cinguli anterior.

Symptomencheckliste

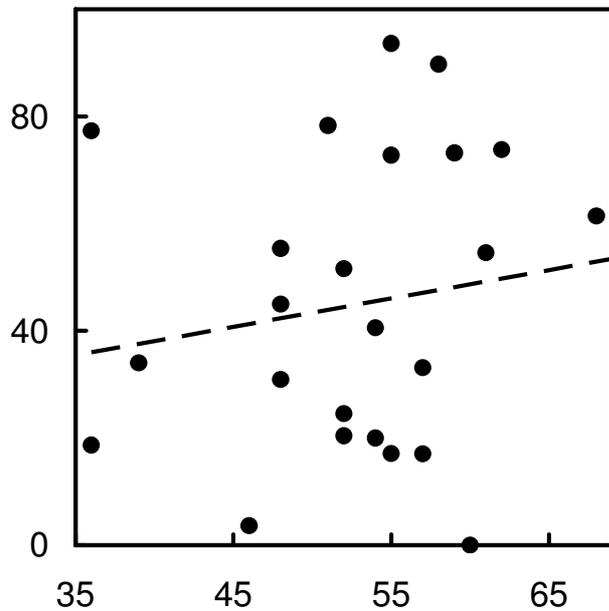


Abbildung 18 (zu 4.5.4): Streudiagramm der Korrelation des Kontrasts (rekonstruierter Tinnitusstun und Vergleichstun) mit der Depressivität ermittelt durch die Symptomencheckliste im Gyrus cinguli anterior.

4.5.5. Korrelation der Aktivitäten mit dem mittlerem Hörverlust, der Lautstärke des Tinnustons oder der Unbehaglichkeitsschwelle

Es ergeben sich keine signifikanten Korrelationen der Aktivitäten mit Parametern wie Lautstärke des Tinnitus, der Unbehaglichkeitsschwelle oder des mittleren Hörverlustes für den Gyrus cinguli anterior. Alle Korrelation waren nicht signifikant: mittlerer Hörverlust ($r = 0.292$, NS); Unbehaglichkeitsschwelle ($r = 0.149$, NS); Tinnituslautstärke ($r = 0.275$, NS).

Tabelle 8 (zu 4.5.5): Korrelation der Aktivitäten mit Parametern wie Lautstärke des Tinnitus, der Unbehaglichkeitsschwelle oder des mittleren Hörverlustes.

Variable		Audiogramm	UCL	Tinnitus Pitch	Tinnituslautstärke
N		31	31	31	30
Putamen anterior	R	0.227	0.119	0.204	0.192
	p	0.220	0.523	0.271	0.310
Gyrus praecentralis	R	0.292	0.037	0.149	0.275
	p	0.112	0.842	0.425	0.141
Gyrus cinguli anterior	R	0.270	0.042	0.200	0.188
	p	0.142	0.821	0.280	0.320
Gyrus cinguli posterior/ Praecuneus	R	0.366	0.212	0.298	0.370
	p	0.043	0.252	0.103	0.044
Gyrus cinguli(medial frontal	R	0.085	0.035	0.200	0.222
	p	0.650	0.853	0.281	0.238

Mittlerer Hörverlust

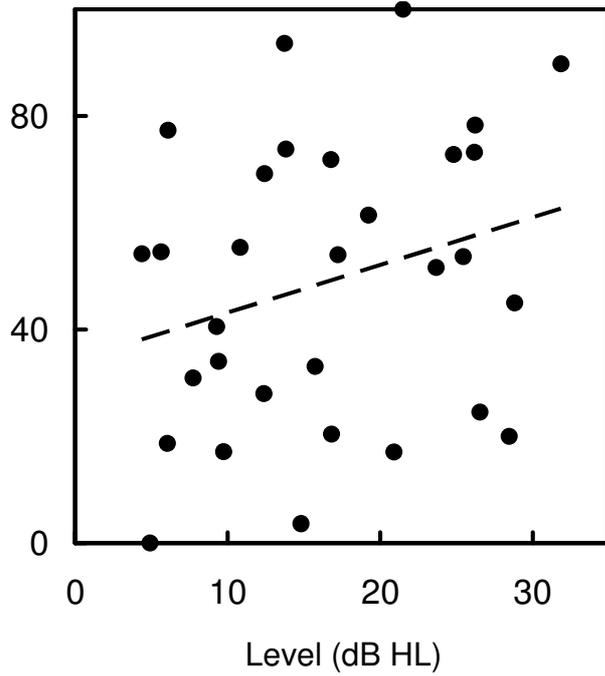


Abbildung 19 (zu 4.5.5.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrastes (rekonstruierter Tinnitusstun und Vergleichstun) mit dem mittlerem Hörverlust, audiometrisch ermittelt, im Gyrus cinguli anterior.

Unbehaglichkeitsschwelle

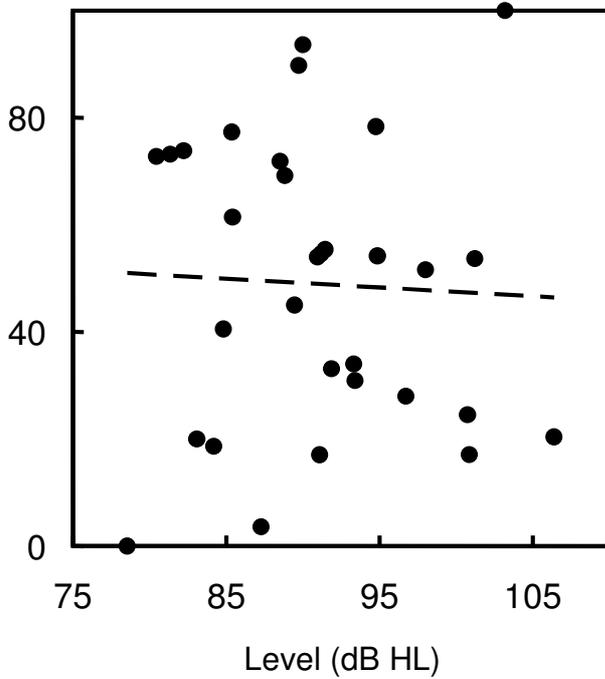


Abbildung 20 (zu 4.5.5.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrastes (rekonstruierter Tinnitusstun und Vergleichstun) mit der Unbehaglichkeitsschwelle, audiometrisch ermittelt, im Gyrus cinguli anterior.

Tinnitus Pitch

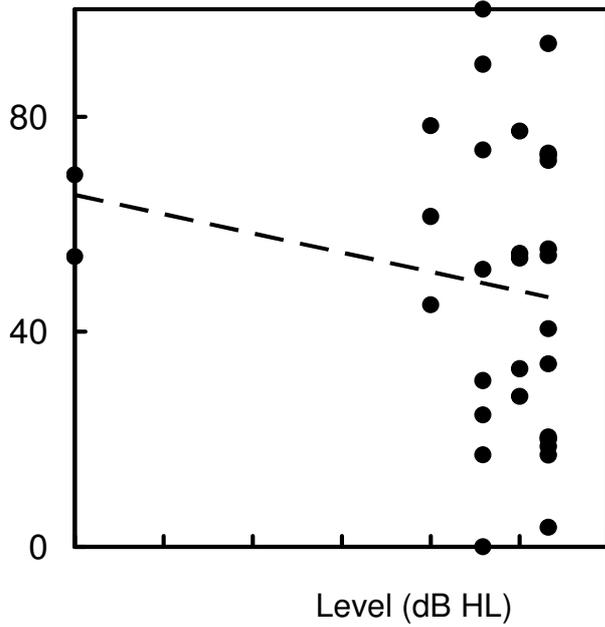


Abbildung 21 (zu 4.5.5.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrastes (rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston) mit dem Tinnitus Pitch, audiometrisch ermittelt, im Gyrus cinguli anterior.

Lautstärke des Tinnitus

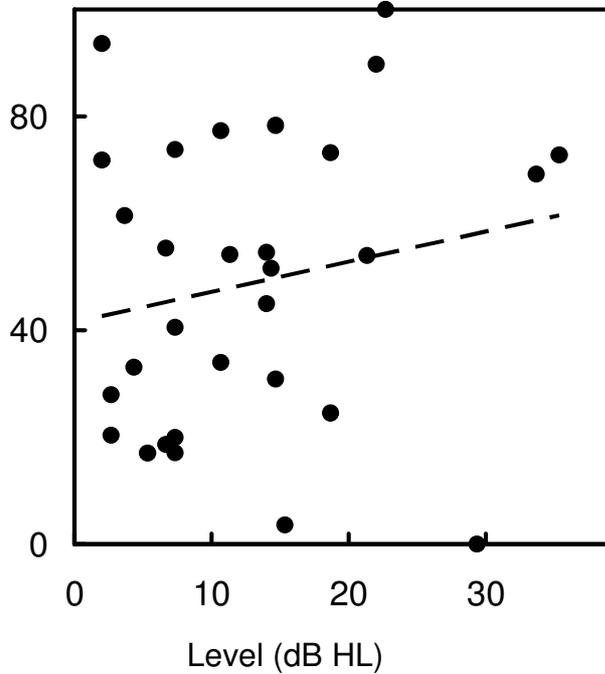


Abbildung 22 (zu 4.5.5.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrastes (rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston) mit der Lautstärke des Tinnitus, audiometrisch ermittelt, im Gyrus cinguli anterior.

4.5.6. Kontrastberechnung aller Probanden zwischen Vogelgezwitscher und Stille), berechnet für alle eingeschlossenen Probanden (n=51)

Es ergaben sich signifikante BOLD-Aktivitäten bei der Kontrastberechnung des Vogelgezwitschers und Stille bei allen Probanden (n=51) im rechten Gyrus temporalis superior beidseits (MNI 64 -26 6, 64 -18 8, Brodmann Areal 42) (MNI 54 -10 -2, -52 -14 0, Brodmann Areal 22) (MNI -46 -22 6, Brodmann Areal 13) (MNI -50 -32 10, Brodmann Areal 41).

Tabelle 9 (zu 4.5.6.): Aktivierte Areale des Kontrastes Vogelgezwitscher und Stille (n=51)

Cluster Nr.	MNI Koordinate n	Clus terg röße	Brod mann Areal	T	Z	p	Anatomische Region	Seite
1	64 -26 6	2970	42	16.4	Inf.	PFE-korrigiert<0.01	Gyrus temporalis superior	Rechts
	54 -10 -2		22	15.68	Inf.	PFE-korrigiert<0	Gyrus temporalis superior	Rechts
	64 -18 8		42	15.45	Inf.	PFE-korrigiert<0.01	Gyrus temporalis superior	Rechts
2	-46 -22 6	2789	13	16.23	Inf.	PFE-korrigiert<0.01	Gyrus temporalis superior	Links
	-52 -14 0		22	14.98	Inf.	PFE-korrigiert<0.01	Gyrus temporalis superior	Links
	-50 -32 10		41	14.04	Inf	PFE-korrigiert<0.01	Gyrus temporalis superior	Links

4 Diskussion

Das Ziel unserer Studie ist die Darstellung der Gehirnareale, welche an der negativen Reaktion auf eine Tinnituswahrnehmung beteiligt sind. Davon abzugrenzen sind Gehirnareale, welche an der Perzeption eines Tinnitustons involviert sind. Dabei erfolgt zunächst die Berechnung der Aktivitäten des Kontrasts rekonstruierter Tinnituston gegen Stille und einem Vergleichston gegen Stille für alle Probanden. Dieser Vergleichston weist ähnliche akustische Eigenschaften wie der rekonstruierte Tinnituston auf, ist jedoch in Folge der Verschiebung in niedrigere Frequenzen nicht mehr als der ursprüngliche Tinnituston zu erkennen. Wird nun die Differenz zwischen der Antwort auf den Tinnituston und der Antwort auf den Vergleichston gebildet, so fallen diejenigen Anteile der Antwort heraus, welche lediglich durch die akustische Stimulation, das heißt die Perzeption, erzeugt werden. „Tinnituspezifische“ Anteile bleiben somit zurück. In einem zweiten Schritt werden diese Gehirnareale mit der Belastung unter dem Tinnitus korreliert. Die Belastung wird mittels Fragebögen (Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen und Tinnitus-Fragebogen) ermittelt. Im Anschluss werden die signifikanten Aktivitäten in den Gehirnarealen wiederum mit den psychoakustischen Parametern des Tinnitus und des individuellen Hörvermögens korreliert.

In der Lehre der klassischen Konditionierung wird ein Reiz mit einer Reaktion verknüpft. Dabei kann es vorkommen, dass ähnliche Reize ebenfalls zum Auslösen dieser Ängste führen. Man spricht dabei von einer Reizgeneralisierung. Es gilt die Regel: je ähnlicher der neue Reiz dem bekannten Reiz ist, desto stärker wird die Reaktion auf den neuen Reiz sein. Selbst wenn in unserer Studie die rekonstruierten Tinnitustöne nicht identisch mit dem eigenen Tinnituston wären, so würde dennoch aufgrund der Reizgeneralisierung eine stärkere Reaktion auf den tinnitusähnlichen Ton erfolgen als auf einen nicht ähnlichen Vergleichston (Dunsmoor et al. 2009). Die Gehirnareale, welche an der negativen Reaktion auf einen Tinnituston beteiligt sind, würden eine stärkere Aktivität aufweisen. Dadurch ist es möglich, die Gehirnareale zu detektieren, welche an der Reaktion auf eine Tinnitusbelastung beteiligt sind.

Unsere Studie ergibt, dass die folgenden Gehirnareale an der Belastung unter einem Tinnitus beteiligt sind: der posteriore, der anteriore und der medial frontale Teil des Gyrus cinguli, der Gyrus praecentralis und das Putamen anterior.

Im weiteren Verlauf werden die folgenden Kontrastberechnungen beschrieben: Rekonstruierter Tinnitus gegen Stille, Vergleichston gegen Stille und rekonstruierter Tinnitus gegen Vergleichston korreliert mit der Tinnitusbelastung.

Rekonstruierter Tinnitus gegen Stille:

Nach Berechnung des Kontrasts rekonstruierter Tinnitus gegen Stille für alle Probanden finden sich signifikante Aktivitäten in den auditorischen Zentren, nämlich Brodmann Areal 22 und 42. Dies weist darauf hin, dass die auditorische Stimulation ausreichend ist, um sich von der Stille im MRT, in welcher keine weitere Reizpräsentation vorliegt, abzugrenzen. Probanden, in welchen keine signifikanten Aktivitäten in den auditorischen Regionen vorliegen, werden ausgeschlossen. Bereits vor der Untersuchung bestätigten uns die Probanden, dass die präsentierten Töne von den MRT-Geräuschen gut zu unterscheiden sind. Die Reizpräsentation und die Messtechnik sind ausreichend, um primäre und sekundäre auditorische Zentren darzustellen.

Auffallend ist, dass unterschiedliche Aktivitäten nach der Reizung mit Vogelgezwitscher und mit dem rekonstruierten Tinnitus vorliegen. Dies weist darauf hin, dass nach Reizung mit dem rekonstruierten Tinnitus zusätzliche Gehirnareale aktiviert werden. Besonders auffallend dabei ist der ventrolaterale präfrontale Kortex (Brodmann Areal 47). Die Arbeitsgruppe um Mirz et al. (Mirz et al. 2000) fand Aktivitäten in einer ähnlichen Gehirnregion nach Reizung mit aversiven auditorischen Stimuli. Mirz et al. untersuchten die Verarbeitung von auditiven aversiven Stimuli, die allerdings dem individuell empfundenen Tinnitus nicht ähnlich waren, subjektiv jedoch als „aversiv“ eingestuft wurden, bei gesunden Probanden mittels PET-CT. Diese Stimuli führten ebenfalls zu Aktivitäten in Gebieten des primären und sekundären auditorischen Kortex (Brodmann Areal 21, 22 und 41), des dorsolateralen präfrontalen Kortex und in anderen extraauditiven Hirnstrukturen (Brodmann Arealen 8, 45 und 47, sowie 6, 8 und 9). Garell et al (Garell et al. 2012) zeigten Verbindungen zwischen dem ventrolateralen präfrontalen Kortex und dem auditorischen Kortex. Auch die Arbeitsgruppe um Mataix-Cols (Mataix-Cols et al. 2008) stimulierte mit aversiven Reizen, allerdings visueller Natur mittels International Affective Picture System und fand Aktivitäten in ähnlichen Gehirnregionen wie auch in unserer Studie.

Mirz et al. vermuteten eine Interaktion des sekundären auditorischen Kortex, des dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem limbischen System bei der Tinnituswahrnehmung. Auch in der Studie von Mirz et al. wurde, ähnlich wie in unserer Studie, die Verarbeitung von auditiven aversiven Stimuli untersucht.

Allerdings wird in unserer Studie nicht nach Aversivität gefragt. Vielmehr untersuchen wir, ob eine Darstellung der Gehirnareale möglich ist, welche an der Belastung unter einer Tinnituswahrnehmung beteiligt sind. In der Studie von Mirz et al. wurden Töne verwendet, welche als „aversiv“ bewertet wurden. In unserer Studie dagegen liegt bereits eine Konditionierung vor. Die negative Verknüpfung besteht bereits seit mindestens sechs Monaten, sodass diese bei ständiger Verstärkung als permanent anzusehen ist.

Auffallend in unserer Studie sind die unterschiedlichen Aktivitäten nach Stimulation mit dem rekonstruierten Tinnituston und dem Vogelgezwitscher. Dies könnte einerseits an der unterschiedlichen Frequenzbreite der beiden Reize liegen. Eine andere Erklärung könnte sein, dass bereits eine deutliche negative Verknüpfung mit dem rekonstruierten Tinnituston stattgefunden haben könnte. In unserer Gruppe der Tinnitusbetroffenen lag das Ohrgeräusch seit mindestens 6 Monaten vor. Ein nun vorgespielter ähnlicher Ton könnte weitere Gehirnareale aktivieren im Vergleich zu einem neutralen Reiz wie dem Vogelgezwitscher. Diese bereits bestehende negative, das heißt emotionale Verknüpfung, welcher der rekonstruierte Tinnituston hervorrufen könnte, könnte zu signifikanten Aktivitäten im sekundären auditorischen Kortex des Gyrus temporalis superior, außerdem im Gyrus angularis, im posterioren cingulären Kortex und dem Gyrus frontalis inferior (ventrolateraler präfrontaler Gyrus, Brodmann Areal 47) beidseits führen. Unterstützend dabei sind die Aktivitäten der Kontrastberechnung Vergleichston und Stille. Dabei werden keine weiteren Gehirnareale aktiviert. Die Grundlage der fehlenden anderweitigen Aktivierung weiterer Gehirnregionen nach Stimulation mit dem Vergleichston könnte die fehlende emotionale Verknüpfung des Reizes sein.

Vergleichston gegen Stille:

Nach der Kontrastberechnung zwischen dem Vergleichston, nämlich dem um 1,5 Oktaven in niedrigere Frequenzen verschobenem Ton, und Stille finden sich signifikante BOLD-Aktivitäten in auditorischen Arealen der Hörbahn (Colliculus inferior, Gyrus temporalis superior Brodmann Areal 22). Insgesamt sind die

Aktivitäten allerdings deutlich schwächer ausgeprägt als in der Kontrastberechnung rekonstruierter Tinnitus ton gegen Stille. Insbesondere fehlen die Aktivitäten außerhalb der Hörbahn wie im ventrolateralen präfrontalen Kortex (Brodmann Areal 47). Diese fehlende Aktivität nach Stimulation mit dem Vergleichston unterstützt die Hypothese, dass durch die Stimulation mit dem rekonstruierten Tinnitus ton zusätzlich Gehirnareale aktiviert werden, welche an der Belastung unter dem Tinnitus beteiligt sind.

Rekonstruierter Tinnitus ton gegen Vergleichston korreliert mit der Tinnitusbelastung: Zunächst wird eine multivariante Regressionsanalyse des Kontrasts rekonstruierter Tinnitus ton gegen den Vergleichston mittels dem SPM5 Software Paket durchgeführt. Im Anschluss erfolgt die Korrelation mit den Fragebögen (Tinnitus-Fragebogen und Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen), mit welchen die Tinnitusbelastung ermittelt wurde. Außerdem erfolgt auch eine Korrelation mit den psychoakustischen Parametern, wie der Lautstärke des Tinnitus, des Hörverlusts, der Unbehaglichkeitsschwelle und der Tinnitus-Tonhöhe.

Es finden sich mehrere signifikante Aktivitäten ($p < 0.001$) mit einer Mindestgröße von 10 Voxel, nämlich im Gyrus cinguli pars anterior, pars posterior und pars medialis frontalis, im Gyrus praecentralis und im Putamen anterior. Auch wenn es sich um sehr geringe Aktivitäten handelt, ist zu erwähnen, dass diese Ergebnisse weiteren statistischen Tests stand halten. Zunächst erfolgt die Kontrastberechnung rekonstruierter Tinnitus ton gegen den Vergleichston. Dabei erwarten wir nur sehr geringe Aktivitäten, da beide Stimuli auditorische Areale aktivieren. Erst nach Durchführung der oben genannten statistischen Tests, zeigen sich signifikante Aktivitäten in den oben beschriebenen Gehirnarealen. Dabei ergeben sich signifikante Korrelationen mit dem Tinnitus-Fragebogen in allen beschriebenen Arealen. Die Korrelation mit dem Tinnitusbeeinträchtigungs-Fragebogen erbringt dabei nur signifikante Aktivitäten im Putamen anterior, im Gyrus praecentralis und im Gyrus cinguli anterior.

In unserer Studie ergeben sich keine signifikanten Korrelationen der Aktivitäten in den genannten Regionen mit Parametern wie Lautstärke des Tinnitus, Unbehaglichkeitsschwelle oder Depressivität, welche mit Hilfe der Fragebögen SCL-90 und BDI (Beck depression inventory) ermittelt werden. Dieses Erkenntnis ist übereinstimmend dem neurophysiologischen Tinnitusmodell nach Jastreboff

(Jastreboff 1990), welches die Belastung unter dem Tinnitus als einen konditionierten Reflex erklärt. Dieser Reflex ist, nach Jastreboff, unabhängig von audiologischen Parametern. Eine Abhängigkeit von einem höheren Grad an Depressivität ist jedoch möglich. Diese Abhängigkeit kommt in der vorliegenden Studie jedoch nicht zum Tragen, da bei keinem Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung eine klinisch relevante Depression vorliegt. Dieses wird mit Hilfe des Beck-Depressions-Inventar ermittelt. Allerdings müssten die Patienten im Verlauf bezüglich der Depressivität weiter verfolgt werden, um eine Abhängigkeit von Depressivität und Tinnitus-Belastung abschließend beurteilen zu können.

Auch Hiller und Goebel zeigten in ihrer Studie 2006 (Hiller and Goebel 2006), dass nur eine mittelmäßige Korrelation von 0,45 zwischen Tinnitus-Lautstärke und der Belastung darunter besteht. Von den Patienten, die über einen sehr lauten Tinnitus berichteten, zeigte ein Drittel nur einen leichten oder moderaten Belastungs-Score. Sie unterschieden sich nicht von denen, die unter einer hohen Belastung litten bezüglich Alter, Geschlecht und der Tinnitus-Dauer. Die Belastung stieg, wenn die Patienten zusätzlich unter Hörverlust (OR= 1,71), Schwindel (OR= 1,94) oder Hyperakusis (OR= 4,96) litten. Ein anderer signifikanter Vorhersagewert war eine neurologische Erkrankung in der Vorgeschichte (OR= 3,16). Die Probanden berichteten häufiger von einer niedrigen Belastung trotz hoher Lautstärke, wenn keine oder nur eine geringe depressive Symptomatik vorlag bzw. sie sich nicht selbst als ein Opfer ihres Tinnitus fühlten. Umgekehrt berichteten Probanden mit einer depressiven Symptomatik über eine höhere Belastung trotz niedriger Tinnituslautstärke.

Der Gyrus cinguli anterior zeigt eine signifikante Korrelation des Kontrasts mit dem Tinnitus-Fragebogen und dem Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen. Auch andere Arbeitsgruppen kamen zu dem Ergebnis, dass diese Gehirnregion bei der Belastung unter einem Tinnitus (Vanneste et al. 2010) und an der Schmerzverarbeitung unter Traurigkeit (Yang and Symonds 2012) beteiligt ist. In unserer Studie kann gezeigt werden, dass diese Gehirnregionen, nämlich der Gyrus cinguli pars anterior, pars posterior und pars medialis frontalis, direkt im Zusammenhang mit der Belastung unter dem Tinnitus stehen. In den zuvor durchgeführten Studien konnte letztlich ein Zusammenhang mit tinnitusbezogenen Komorbiditäten nicht ausgeschlossen werden.

Des Weiteren zeigt sich eine signifikante Aktivität im Putamen. Prevost et al. (Prevost et al. 2012) zeigten mittels fMRT, dass die Amygdala und das ventrolaterale Putamen bei der humanen Pawlow'schen Konditionierung beteiligt sind. Nach dem Jastreboff'schen Modell liegt der Tinnitusbelastung ein konditionierter Reflex zu Grunde. Die Ergebnisse von Prevost et al. decken sich mit den Ergebnissen unserer Studie, nämlich die Beteiligung des Putamens an der Pawlow'schen Konditionierung und der Belastung unter dem Tinnituston.

Schließlich finden wir signifikante Aktivitäten im Gyrus praecentralis. Diese Gehirnregion wird als die Steuerregion der Willkürmotorik angesehen. Eine Beteiligung dieser Gehirnregion könnte im Zusammenhang mit der Reaktion auf einen aversiven Reiz verstanden werden und somit den Tinnitusbetroffenen auf eine motorische Reaktion wie z.B. Flucht vorbereiten. Die Arbeitsgruppe um Koganemaru (Koganemaru et al. 2012) fanden in ihrer Studie heraus, dass negative Emotionen zu einem Anstieg der Plastizität im Primärmotorischen Kortex, also dem Gyrus praecentralis führen können. Diese Verbindung zwischen der emotionalen Belastung und dem Primärmotorischen Kortex könnte eine Erklärung für die hohe Inzidenz von somatosensorischen Beschwerden und affektiven Störungen sein, wie sie besonders häufig bei hoch belasteten Tinnitusbetroffenen auftreten (S1-Tinnitusleitlinie: 02/2010).

Zusammenfassend weisen wir in unserer Studie verschiedene auditive und nicht-auditive Gebiete nach, die vermutlich in Zusammenhang mit der Tinnitusverarbeitung stehen. Die Aktivitäten der Tinnituspatienten während der Darbietung eines rekonstruierten Tinnitustons (RTS) decken sich mit den Aktivitäten von Probanden, welche mit aversiven Reizen stimuliert werden (Mirz et al. 2000). Teile des limbischen Systems sind aktiv bei der Korrelation des rekonstruierten Tinnitustons gerechnet gegen Stille. Die aktivierten Gebiete, welche durch einen rekonstruierten Tinnituston korreliert mit der Belastung unter dem Tinnitus entstehen, sind hauptsächlich extra-auditive Strukturen (Putamen anterior, Gyrus praecentralis und Gyrus cinguli pars anterior, pars posterior und pars medialis frontalis). Diesen Nachweis erbringen wir in unserer Studie, aber auch andere Studiengruppen hatten ähnliche Ergebnisse (Koganemaru et al. 2012; Mirz et al. 2000; Vanneste et al. 2010; Yang and Symonds 2012). Vermutlich sind diese kortikalen Gebiete an der

emotionalen und kognitiven Verarbeitung eines Tinnitus-ähnlichen Signals beteiligt. Allerdings gibt es keine Hinweise, dass diese Strukturen an der Aufrechterhaltung oder der Entstehung des Tinnitussignals involviert sind. Durch externe auditive Stimulation würde man eher eine Adaptation an dieses Signal erwarten, als eine Verstärkung des Tinnitussignals. Da es sich in unserer Tinnitusgruppe um chronische Ohrgeräusche mit einer bereits entstandenen Belastung handelt, vermuten wir, dass es durch die Stimulation mit dem rekonstruierten Tinnituston zu einem „Anstoß“ des konditionierten Reflexes kommt. Aufgrund des Prinzips der Reizgeneralisierung kann auch ein ähnlicher Tinnituston diesen konditionierten Reflex auslösen. Der Verarbeitungsweg dieses Reflexes kann durch die Darbietung des rekonstruierten Tinnitustons gezeigt werden. Wenn es sich lediglich um eine Verstärkung des Tinnitussignals handeln würde, könnte dies eher zu einer Adaptation an das Signal und somit eher zu geringeren als zu stärkeren Aktivitäten führen.

Basierend auf unseren Ergebnissen und den Ergebnissen aus anderen Studien, gehen wir von zwei Systemen aus, die zu einer Entstehung und Aufrechterhaltung der Tinnitusbelastung führen. Zunächst kommt es zu einer Entstehung des Tinnitussignals, wohl am ehesten aufgrund afferenter Defizite im auditiven System. Daraufhin wird die Aufmerksamkeit auf dieses Signal gelenkt, welches dann in einem weiteren Schritt emotional und kognitiv verarbeitet wird. Eine negative Bewertung des Tinnitus führt zu Aktivitäten in Hirnstrukturen, welche für die emotionale Bewertung von aversiven Stimuli verantwortlich ist. An diesen Hirnstrukturen könnten der Gyrus cinguli, das Putamen anterior und der Gyrus praecentralis involviert sein. Durch die Beteiligung der emotionalen und kognitiven Zentren und der negativen Bewertung des Tinnitussignals, kann es zur Dekompensation kommen. Die Wahrnehmung eines Tinnitussignals führt zu einer verstärkten Aufmerksamkeit darauf. Durch diese Aufmerksamkeit kommt es zu einer Reaktion auf den Reiz, welches den Leidensdruck unter dem Tinnitus bestimmt.

Es ist anzunehmen, dass eine Behandlung des Tinnitus an diesen beiden Systemen anknüpfen müsste. Dies ist der Fall bei der Tinnitus-Retraining-Therapie (Jastreboff 1990). Das Ziel dieser Therapie liegt in der Habituation der Reaktion. Die Verbindung zwischen Hörbahn und limbischen bzw. vegetativen Systems wird geschwächt. Durch das Counseling wird dem Patienten die Harmlosigkeit des Tinnitustons vermittelt. Das Tinnitussignal ist weiterhin wahrnehmbar, allerdings erfolgt eine

Desensibilisierung auf diesen Reiz, da das Signal nun nicht mehr als bedrohlich empfunden wird. Die Aufmerksamkeit auf das Signal wird durch ein externes Rauschen eines Noisers vermindert. Das Rauschen verhindert Stille, sodass der Kontrast zwischen Tinnitus und Stille verringert wird. Das Tinnitussignal wird weniger stark wahrgenommen, sodass eine Habituation erfolgen kann.

5 Anhang

5.1. Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1 (zu 2.5.): Schema des auditiven Systems (aus Anatomie, Schiebler und Schmidt, 8. Auflage, ISBN 3-540-42660-4, S. 805)	15
Abbildung 2 (zu 2.8.3.): Kortikale Reorganisation bei Verlust von Haarzellen	28
Abbildung 3 (zu 2.8.3.): Tinnitusmodell nach Rauschecker:.....	29
Abbildung 4 (zu 2.8.4.): Tinnitusmodell nach Weisz:	30
Abbildung 5 (zu 2.8.5.):Schema des neurophysiologischen Tinnitusmodells nach Jastreboff (Jastreboff 1990):.....	32
Abbildung 6 (zu 4.2.1.): Audiogramm des mittleren Hörverlustes der Gruppe der Tinnitusbetroffenen (HV: Hörverlust)	60
Abbildung 7 (zu 4.2.1.): Mittlere Unbehaglichkeitsschwelle der Tinnitusgruppe über die einzelnen Frequenzen (LDL: Loudness Discomfort Level; UCL: Uncomfortable Listening Level).....	61
Abbildung 8 (zu 4.2.3.): Index der Ähnlichkeit des Vergleichstons auf der visuellen Analogskala (VAS) (vertikale Achse) nach Verschieben des rekonstruierten Tinnitustons in höhere (rechts) und niedrigere (links) Frequenzen.....	62
Abbildung 9 (zu 4.2.4.1.): Schweregrad im Tinnitus-Fragebogen (TF) Grad 1-4	63
Abbildung 10 (zu 4.3.1.): Audiogramm des mittlerer Hörverlustes der Kontrollgruppe (HV: Hörverlust).....	65
Abbildung 11 (zu 4.3.1.): Unbehaglichkeitsschwelle Kontrollgruppe über die einzelnen Frequenzen (LDL: Loudness Discomfort Level; UCL: Uncomfortable Listening Level)	65
Abbildung 12 (zu 4.4.2.): Mittlerer Hörverlust der Tinnitusgruppe und der Kontrollgruppe	68
Abbildung 13 (zu 4.4.2.): Unbehaglichkeitsschwelle für die Tinnitusgruppe und die Kontrollgruppe (UCL: Uncomfortable Listening Level).....	68
Abbildung 14 (zu 4.5.4.): Kontrastberechnung zwischen rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston korreliert mit der Tinnitusbelastung, berechnet für die Tinnitusgruppe.....	73
Abbildung 15 (zu 4.5.4.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrasts (rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston) mit der Belastung unter dem Tinnitus ermittelt durch den Tinnitus-Fragebogen im Gyrus cinguli anterior.....	76
Abbildung 16 (zu 4.5.4.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrasts (rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston) mit der Belastung unter dem Tinnitus ermittelt durch den Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen im Gyrus cinguli anterior.	76
Abbildung 17 (zu 4.5.4.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrasts (rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston) mit der Depressivität ermittelt durch den Beck-Depressions-Inventar im Gyrus cinguli anterior.	77
Abbildung 18 (zu 4.5.4.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrasts (rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston) mit der Depressivität ermittelt durch die Symptomencheckliste im Gyrus cinguli anterior.	77
Abbildung 19 (zu 4.5.5.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrastes (rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston) mit dem mittlerem Hörverlust, audiometrisch ermittelt, im Gyrus cinguli anterior.	79

Abbildung 20 (zu 4.5.5.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrastes (rekonstruierter Tinnitus und Vergleichston) mit der Unbehaglichkeitsschwelle, audiometrisch ermittelt, im Gyrus cinguli anterior... 79	79
Abbildung 21 (zu 4.5.5.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrastes (rekonstruierter Tinnitus und Vergleichston) mit dem Tinnitus Pitch, audiometrisch ermittelt, im Gyrus cinguli anterior..... 80	80
Abbildung 22 (zu 4.5.5.): Streudiagramm der Korrelation des Kontrastes (rekonstruierter Tinnitus und Vergleichston) mit der Lautstärke des Tinnitus, audiometrisch ermittelt, im Gyrus cinguli anterior..... 80	80

5.2. Tabellenverzeichnis:

Tabelle 1 (zu 3.5.3.) Darstellung der einzelnen akustischen Reize	53
Tabelle 2 (zu 3.6.2.) : Darstellung der einzelnen Kontrastberechnungen der Tinnitusbetroffenen und der Kontrollgruppe	57
Tabelle 3 (zu 4.5.1.): Aktivierte Areale des Kontrasts rekonstruierter Tinnituston und Stille (n=51)	70
Tabelle 4 (zu 4.5.2.): Aktivierte Areale des Kontrastes Vergleichstones und Stille (n=51)	71
Tabelle 5 (zu 4.5.3.): Aktivierte Areale des Kontrastes rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston (n=51)	72
Tabelle 6 (zu 4.5.4.): Aktivierte Areale des Kontrasts rekonstruierter Tinnituston und Vergleichston korreliert mit der Tinnitusbelastung (n=31), berechnet für die Tinnitusgruppe	73
Tabelle 7 (zu 4.5.4.): Korrelation der Belastung unter dem Tinnitus (Gemessen mittels TF, TBF-12, SCL-90, BDI), und der Aktivitäten in den Gehirnarealen (TF: Tinnitus-Fragebogen; TBF-12: Tinnitus-Beeinträchtigungs-Fragebogen, SCL-90: Symptomencheckliste; BDI: Beck-Depressions-Inventar)	75
Tabelle 8 (zu 4.5.5).: Korrelation der Aktivitäten mit Parametern wie Lautstärke des Tinnitus, der Unbehaglichkeitsschwelle oder des mittleren Hörverlustes.	78
Tabelle 9 (zu 4.5.6.): Aktivierte Areale des Kontrastes Vogelgezwitscher und Stille (n=51)	81

5.3. Literaturverzeichnis:

- Ashburner J. and Friston K.J., 1999 (1999), 'SPM', *Hum. Brain. Mapp.* 7, 154-266.
- Bauer, C. A. and Brozoski, T. J. (2001), 'Assessing tinnitus and prospective tinnitus therapeutics using a psychophysical animal model', *J Assoc Res Otolaryngol*, 2 (1), 54-64.
- Bauer, C. A., et al. (1999), 'Behavioral model of chronic tinnitus in rats', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 121 (4), 457-62.
- Beck, A. T., et al. (1961), 'An inventory for measuring depression', *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-71.
- Berliner, K. I., et al. (1992), 'Acoustic tumors: effect of surgical removal on tinnitus', *Am J Otol*, 13 (1), 13-7.
- Boettcher, F. A. and Salvi, R. J. (1993), 'Functional changes in the ventral cochlear nucleus following acute acoustic overstimulation', *J Acoust Soc Am*, 94 (4), 2123-34.
- Carter, C. S., Botvinick, M. M., and Cohen, J. D. (1999), 'The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition', *Rev Neurosci*, 10 (1), 49-57.
- Chen, G. D. and Jastreboff, P. J. (1995), 'Salicylate-induced abnormal activity in the inferior colliculus of rats', *Hear Res*, 82 (2), 158-78.
- Coles, R. R. (1984), 'Epidemiology of tinnitus: (1) prevalence', *J Laryngol Otol Suppl*, 9, 7-15.
- D'Amelio R, Archonti C, Scholz S, Falkai P, Plinkert PK, Delb W (2004), 'Akuter Tinnitus – Psychische Korrelate und Ausmaß der Belastung bei Patienten'.
- Devinsky, O., Morrell, M. J., and Vogt, B. A. (1995), 'Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour', *Brain*, 118 (Pt 1), 279-306.
- Dunsmoor, J. E., Mitroff, S. R., and LaBar, K. S. (2009), 'Generalization of conditioned fear along a dimension of increasing fear intensity', *Learn Mem*, 16 (7), 460-9.
- Evans, E. F. and Borerwe, T. A. (1982), 'Ototoxic effects of salicylates on the responses of single cochlear nerve fibres and on cochlear potentials', *Br J Audiol*, 16 (2), 101-8.
- Ferry, A. T., et al. (2000), 'Prefrontal cortical projections to the striatum in macaque monkeys: evidence for an organization related to prefrontal networks', *J Comp Neurol*, 425 (3), 447-70.
- Franke, GH (1990), 'Die Symptom-Checkliste von Derogatis – Deutsche Version', (Handanweisung. Beltz, Göttingen).
- Garell, P. C., et al. (2012), 'Functional Connection Between Posterior Superior Temporal Gyrus and Ventrolateral Prefrontal Cortex in Human', *Cereb Cortex*.
- Gerken, G. M. (1979), 'Central denervation hypersensitivity in the auditory system of the cat', *J Acoust Soc Am*, 66 (3), 721-7.
- Gerken, G. M., Saunders, S. S., and Paul, R. E. (1984), 'Hypersensitivity to electrical stimulation of auditory nuclei follows hearing loss in cats', *Hear Res*, 13 (3), 249-59.
- Gortelmeyer, R., et al. (2011), 'Assessment of tinnitus-related impairments and disabilities using the German THI-12: sensitivity and stability of the scale over time', *Int J Audiol*, 50 (8), 523-9.
- Greimel, K. V., et al. (1999), '[Can tinnitus be measured? Methods for assessment of tinnitus-specific disability and presentation of the Tinnitus Disability Questionnaire]', *HNO*, 47 (3), 196-201.

- Guitton, M. J., et al. (2003), 'Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors', *J Neurosci*, 23 (9), 3944-52.
- Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1995), 'Beck-Depressionsinventar (BDI) Bearbeitung der deutschen Ausgabe', (Testhandbuch. Huber, Bern).
- Hazell, J. W., McKinney, C. J., and Aleksy, W. (1995), 'Mechanisms of tinnitus in profound deafness', *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 166, 418-20.
- Heffner, H. E. and Harrington, I. A. (2002), 'Tinnitus in hamsters following exposure to intense sound', *Hear Res*, 170 (1-2), 83-95.
- Heller, M (2003), 'Classification and epidemiology of tinnitus', *Otolaryngol Clin North Am*, 36 (2), 239-48.
- Heller and Bergman, M. (1953), 'Tinnitus aurium in normally hearing persons', *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 62 (1), 73-83.
- Hiller, W. and Goebel, G. (2006), 'Factors influencing tinnitus loudness and annoyance', *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132 (12), 1323-30.
- House, J. W. and Brackmann, D. E. (1981), 'Tinnitus: surgical treatment', *Ciba Found Symp*, 85, 204-16.
- Huber, Hans (1995), *Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch. 2 Auflage.* (Bern).
- Jäncke, L. (2005), 'Die funktionelle Kernspintomographie', in Lutz Jäncke und Kai Lutz (ed.), *Methoden der Bildgebung in der Psychologie und den kognitiven Neurowissenschaften* (1; Stuttgart: W. Kohlhammer GmbH Stuttgart), 78 - 134.
- Jastreboff and Sasaki, C. T. (1986), 'Salicylate-induced changes in spontaneous activity of single units in the inferior colliculus of the guinea pig', *J Acoust Soc Am*, 80 (5), 1384-91.
- Jastreboff, et al. (1988), 'Phantom auditory sensation in rats: an animal model for tinnitus', *Behav Neurosci*, 102 (6), 811-22.
- Jastreboff, P.J. (1990), 'Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception', *Neurosci Res*, 8 (4), 221-54.
- Jastreboff and Brennan, J. F. (1994), 'Evaluating the loudness of phantom auditory perception (tinnitus) in rats', *Audiology*, 33 (4), 202-17.
- Jastreboff, P.J. (1995), 'Tinnitus as a phantom perception: theories and clinical implications; in Vernon J, Moller AR (eds): Mechanism of Tinnitus. Boston, London, Allyn & Bacon, 1995', pp 73-94.
- Jastreboff and Hazell (10/2008), *Tinnitus Retraining Therapie: Implementing the new Neurophysiological Model* (Cambridge).
- Kaltenbach, J. A. and Afman, C. E. (2000), 'Hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure and its resemblance to tone-evoked activity: a physiological model for tinnitus', *Hear Res*, 140 (1-2), 165-72.
- Koganemaru, S., et al. (2012), 'Negative emotion can enhance human motor cortical plasticity', *Eur J Neurosci*, 35 (10), 1637-45.
- Krick C., Delb W., Strauss D.J., Awender N., Holfeltz R., Reith W. (2010), 'submitted Paper: Brain activation during emotional conditioning: implications for tinnitus pathophysiology'.
- Levi, H. and Chisin, R. (1987), 'Can tinnitus mask hearing? A comparison between subjective audiometric and objective electrophysiological thresholds in patients with tinnitus', *Audiology*, 26 (3), 153-7.
- Llinas, R. R., et al. (1999), 'Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96 (26), 15222-7.

- Lobarinas, E., et al. (2004), 'A novel behavioral paradigm for assessing tinnitus using schedule-induced polydipsia avoidance conditioning (SIP-AC)', *Hear Res*, 190 (1-2), 109-14.
- Lynn, S. G., et al. (2003), 'Psychologic profile of tinnitus patients using the SCL-90-R and Tinnitus Handicap Inventory', *Otol Neurotol*, 24 (6), 878-81.
- Mataix-Cols, D., et al. (2008), 'Individual differences in disgust sensitivity modulate neural responses to aversive/disgusting stimuli', *Eur J Neurosci*, 27 (11), 3050-8.
- Mayberg, H. S. (1997), 'Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression', *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 9 (3), 471-81.
- McCullough, L. D., Sokolowski, J. D., and Salamone, J. D. (1993), 'A neurochemical and behavioral investigation of the involvement of nucleus accumbens dopamine in instrumental avoidance', *Neuroscience*, 52 (4), 919-25.
- McFadden, D. and Plattsmier, H. S. (1984), 'Aspirin abolishes spontaneous oto-acoustic emissions', *J Acoust Soc Am*, 76 (2), 443-8.
- McFadden, D., Plattsmier, H. S., and Pasanen, E. G. (1984), 'Aspirin-induced hearing loss as a model of sensorineural hearing loss', *Hear Res*, 16 (3), 251-60.
- Mirz, F., et al. (2000), 'Functional brain imaging of tinnitus-like perception induced by aversive auditory stimuli', *Neuroreport*, 11 (3), 633-7.
- Muller, M., et al. (1996), 'Regeneration after tall hair cell damage following severe acoustic trauma in adult pigeons: correlation between cochlear morphology, compound action potential responses and single fiber properties in single animals', *Hear Res*, 102 (1-2), 133-54.
- Norena, A., et al. (2002), 'Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus', *Audiol Neurootol*, 7 (6), 358-69.
- O'Kane, G., Kensinger, E. A., and Corkin, S. (2004), 'Evidence for semantic learning in profound amnesia: an investigation with patient H.M', *Hippocampus*, 14 (4), 417-25.
- Olson, C. R. and Musil, S. Y. (1992), 'Posterior cingulate cortex: sensory and oculomotor properties of single neurons in behaving cat', *Cereb Cortex*, 2 (6), 485-502.
- Petrovic, P., et al. (2002), 'Placebo and opioid analgesia-- imaging a shared neuronal network', *Science*, 295 (5560), 1737-40.
- Pilgramm, M., Lebesch, H., Siedentop H., Goebel, G. & Kirchhoff, D. (1999), 'Tinnitus in der Bundesrepublik Deutschland - Eine repräsentative epidemiologische Studie.', *HNO aktuell*, (7), 261-65.
- Pitkanen, A. and Amaral, D. G. (1998), 'Organization of the intrinsic connections of the monkey amygdaloid complex: projections originating in the lateral nucleus', *J Comp Neurol*, 398 (3), 431-58.
- Posner, M. I. and Petersen, S. E. (1990), 'The attention system of the human brain', *Annu Rev Neurosci*, 13, 25-42.
- Prevost, C., et al. (2012), 'Neural correlates of specific and general Pavlovian-to-Instrumental Transfer within human amygdalar subregions: a high-resolution fMRI study', *J Neurosci*, 32 (24), 8383-90.
- Rauschecker, JP (1999), 'Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems', *Trends Neuroscience*, (22), 74-80.
- Rauschecker, JP, Leaver, A. M., and Muhlau, M. (2010), 'Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus', *Neuron*, 66 (6), 819-26.

- Ruttiger, L., et al. (2003), 'A behavioral paradigm to judge acute sodium salicylate-induced sound experience in rats: a new approach for an animal model on tinnitus', *Hear Res*, 180 (1-2), 39-50.
- S1-Tinnitusleitlinie: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-online);, (02/2010), 'Tinnitus'.
- Schiebler, TH; Schmidt, W (2002), *Anatomie* (Springer Verlag, 8. Auflage) 804-06.
- Schwab, B., Lenarz, T., and Heermann, R. (2004), '[Use of the round window micro cath for inner ear therapy - results of a placebo-controlled, prospective study on chronic tinnitus]', *Laryngorhinootologie*, 83 (3), 164-72.
- Selemon, L. D. and Goldman-Rakic, P. S. (1988), 'Common cortical and subcortical targets of the dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortices in the rhesus monkey: evidence for a distributed neural network subserving spatially guided behavior', *J Neurosci*, 8 (11), 4049-68.
- Sobotta, J. (2004), *Atlas der Anatomie der Menschen*, ed. R. und Pabst R. unter Mitarbeit von Putz Putz, R. (21. Auflage: Elsevier Urban und Fischer).
- Talairach J. , Tournoux P. (1988), 'Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. '.
- Tow, P. M. and Whitty, C. W. (1953), 'Personality changes after operations on the cingulate gyrus in man', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 16 (3), 186-93.
- Ulfig, N. (2008), *Kurzlehrbuch Neuroanatomie* (Georg Thieme Verlag KG).
- Vanneste, S., et al. (2010), 'Bilateral dorsolateral prefrontal cortex modulation for tinnitus by transcranial direct current stimulation: a preliminary clinical study', *Exp Brain Res*, 202 (4), 779-85.
- Vogt, B. A., Rosene, D. L., and Pandya, D. N. (1979), 'Thalamic and cortical afferents differentiate anterior from posterior cingulate cortex in the monkey', *Science*, 204 (4389), 205-7.
- Vogt, B. A., Finch, D. M., and Olson, C. R. (1992), 'Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions', *Cereb Cortex*, 2 (6), 435-43.
- Vogt, B. A., Derbyshire, S., and Jones, A. K. (1996), 'Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging', *Eur J Neurosci*, 8 (7), 1461-73.
- Waldeyer, A. (2003), *Anatomie des Menschen* (17. Auflage: J. Fanghänel, F. Pera, F. Anderhuber, R. Nitsch).
- Wallhauser-Franke, E., et al. (2003), 'Expression of c-fos in auditory and non-auditory brain regions of the gerbil after manipulations that induce tinnitus', *Exp Brain Res*, 153 (4), 649-54.
- Wang, J., Salvi, R. J., and Powers, N. (1996), 'Plasticity of response properties of inferior colliculus neurons following acute cochlear damage', *J Neurophysiol*, 75 (1), 171-83.
- Weisz, N., Dohrmann, K., and Elbert, T. (2007), 'The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation', *Prog Brain Res*, 166, 61-70.
- Wiebelt, D. (2009), 'Psychoacoustic Tinnitus Spectra – Possible Practical Applications and Implication for Research ', *80th Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery* (20.05. - 24.05.2009, Rostock).
- Wilson, P. H. (2006), 'Classical conditioning as the basis for the effective treatment of tinnitus-related distress', *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 68 (1), 6-11; discussion 11-3.

- Wunderlich, A. P., et al. (2010), 'Cortical activation during a pitch discrimination task in tinnitus patients and controls--an fMRI study', *Audiol Neurootol*, 15 (3), 137-48.
- Yang, L. and Symonds, L. L. (2012), 'Neural substrate for facilitation of pain processing during sadness', *Neuroreport*, 23 (15), 911-5.
- Zenner, HP; Ernst, A. (1993a), 'Cochlear-motor, transduction and signal-transfer tinnitus: models for three types of cochlear tinnitus', *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 249 (8), 447-54.
- Zenner, HP; Ernst, A. (1993b), 'Sound preprocessing by ac and dc movements of cochlear outer hair cells', *Prog Brain Res*, 97, 21-30.
- Zenner, HP (2004), *Springer Lexikon Medizin* (Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York) 939-46.
- Zenner, HP(2006), 'Tinnitus sensitization: a neurophysiological pathway of chronic complex tinnitus', *Otolaryngol Pol*, 60 (4), 485-9.
- Zenner,HP., Zalaman, I., and Birbaumer, N. (2005), 'Tinnitussensitivierung als neurophysiologisches Modell des sekundär zentralisierten Tinnitus', in Ero H Biesinger E (ed.), *HNO-Praxis heute - Tinnitus* (Heidelberg: Springer).

Publikation

Delb, W., Wiebelt, D., Lux-Wellenhof, C., Krick, C. (2010) „Neuroanatomische Korrelate der zentralen Verarbeitung des Tinnitus“ Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. 81. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Wiesbaden, 12.-16.05.2010. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2010. Doc10hnod271

Danksagung

Ich danke Herrn Privatdozent Dr. med. Wolfgang Delb für die Überlassung dieses aktuellen und interessanten Themas sowie für seine Zusammenarbeit.

Herrn Dr. rer. med. Christoph Krick danke ich herzlich für die Zweitkorrektur insbesondere des MRT-Teils.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern der audiologischen Abteilung der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, insbesondere Daniel Wiebelt, Andrea Seegmüller und Herrn Dipl.- Ing. Dietmar Hecker für ihre außergewöhnliche Einsatzbereitschaft.

Allen Probanden, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen, bin ich zu Dank verpflichtet, da ohne sie diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie für die Unterstützung im Studium, in der Doktorarbeit und im gesamten Leben.

Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online- Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.