

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. MED. HELMFRIED KLEIN  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Morphologische Veränderungen bei Patienten mit  
chronischem Tinnitus  
Eine Studie mit voxelbasierter Morphometrie (VBM)

Inaugural – Dissertation  
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Amelie Koch

2010



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE  
PROF. DR. MED. HELMFRIED KLEIN  
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Morphologische Veränderungen bei Patienten mit  
chronischem Tinnitus  
Eine Studie mit voxelbasierter Morphometrie (VBM)

Inaugural – Dissertation  
Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Amelie Koch

2010

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Göran Hajak

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Tobias Kleinjung

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2011

## **Erklärung**

gemäß § 6, Abs. 5 der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät und der  
Naturwissenschaftlichen Fakultät III - Biologie und Vorklinische Medizin  
(Medizinische Fächer) vom 12. Juni 2008

(1) Die Dissertation hat Prof. Dr. med. Göran Hajak (Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie) angeregt. Die Ausarbeitung stand unter der Anleitung von Prof. Dr. med. Göran Hajak, Dr. med. Michael Landgrebe (Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie) und Dr. Katharina Rosengarth (Lehrstuhl für experimentelle Psychologie). Betreuer ist Dr. med. Michael Landgrebe.

(2) Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 12.08.2010

.....  
Amelie Koch

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Zielsetzung.....	4
1.1 Historisches .....	4
1.2 Epidemiologie .....	4
1.3 Einteilung des Tinnitus nach zeitlicher Verlaufsform und Schweregrad.....	5
1.4 Qualität der Geräuschphänomene des Tinnitus.....	6
1.5 Ätiologie und Risikofaktoren .....	7
1.6 Stand der Forschung – Entstehungsmodelle .....	7
1.6.1 Ionenzusammensetzung der Endolymphe .....	7
1.6.2 Salizylatinduzierter Tinnitus .....	8
1.6.3 Periphere Schädigung.....	8
1.6.4 Neurophysiologisches Modell.....	8
1.6.5 Extralemniscle Bahn.....	9
1.6.6 Neuronale Aktivitätsveränderungen in Colliculus inferior, Thalamus und primär auditorischem Kortex .....	9
1.7 Voxelbasierte Morphometrie sowie deren Anwendungsbereiche.....	11
1.8 Zielsetzung .....	13
2. Material und Methoden .....	14
2.1 Patienten- und Probandenkollektiv .....	14
2.2 Grundlagen der MRT .....	15
2.2.1 Kernspin und Präzession .....	15
2.2.2 Relaxationszeiten .....	16
2.2.3 Ortskodierung.....	17
2.2.4 Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE) .....	17
2.2.5 Studienbezogenes Vorgehen .....	18
2.3 VBM und Bildverarbeitung.....	18
2.3.1 Räumliche Normalisierung .....	19
2.3.2 Segmentierung.....	19
2.3.3 Extraktion.....	19
2.3.4 Smoothing .....	20
2.4 Datenverarbeitung und Statistische Auswertung .....	21
2.5 Beurteilung psychischer Komorbiditäten.....	22

2.5.1 Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller .....	22
2.5.2 Tinnitus-Handicap-Inventar (THI).....	23
2.5.3 Beck-Depressions-Inventar .....	23
3. Ergebnisse .....	25
3.1 Strukturelle Veränderungen bei Patienten mit chronischem Tinnitus im Vergleich zu Kontrollen.....	25
3.2 Tinnitus Handicap Inventar .....	26
3.3 Tinnitusfragebogen.....	28
3.4 BDI .....	32
4. Diskussion .....	35
4.1. Diskussion der möglichen Ursachen für die divergierenden Ergebnisse im Vergleich zur Arbeit von Mühlau et al. ....	35
4.1.1 Unterschiede der Patientenkollektive bezüglich der Krankheitsanamnese.....	35
4.1.2 Unterschiede der Patientenkollektive bezüglich der Lateralisation des Tinnitus ...	36
4.1.3 Unterschiede der Patientenkollektive bezüglich des Leidensdrucks.....	36
4.1.4 Unterschiede der Patientenkollektive bezüglich der vorausgegangenen Therapieversuche .....	37
4.1.5 Die neuronale Plastizität als mögliche Ursache für die unterschiedlichen morphologischen Veränderungen .....	37
4.2 Die Rolle des Colliculus inferior bei der Entstehung des Tinnitus .....	38
4.2.1 Aktivitätsänderungen im Colliculus inferior und der Einfluss auf Distorsionsproduzierte Otoakustische Emissionen (DPOAE) .....	38
4.2.2 Verminderte Hemmung und gesteigerte Aktivität im Colliculus inferior und der Einfluss auf zerebelläre Strukturen .....	39
4.3 Diskussion der depressiven Symptomatik bei Tinnituspatienten und spekulativer Versuch der Einordnung in den Zusammenhang mit den morphologischen Veränderungen .....	39
5. Zusammenfassung.....	43
6. Ausblick .....	44
7. Literaturverzeichnis.....	45
8. Danksagung .....	51
9. Lebenslauf .....	52
10. Anhang .....	54

## 1. Einleitung und Zielsetzung

### 1.1 Historisches

Tinnitus (aus dem Lateinischen tinnire = klingen) definiert sich als ein in den meisten Fällen subjektives Ohrgeräusch ohne akustischen Ursprung, d.h. ohne externen oder internen Stimulus<sup>1</sup>. So spricht Sanskrit 1500 v. Chr. schon von dem Phänomen „wenn einer nichtexistierende Töne hört ...“ und Ludwig van Beethoven beschrieb sein permanentes Ohrgeräusch mit den Worten „Nur meine Ohren, die sausen und brausen Tag und Nacht fort, ich kann sagen, ich bringe mein Leben elend zu.“<sup>2,3</sup>. Im Gegensatz zu anderen fassbareren, da offensichtlichen oder mit bildgebenden Verfahren einfach darzustellenden Krankheitsbildern, ist der Tinnitus für viele Betroffene ein schwer begreifbares Mysterium. Daher mutmaßte Martin Luther, der auch unter dem permanenten Ohrgeräusch litt, es sei „... der schwarze zotticht Geselle aus der Höllen gewest...“, der ihm sein Leiden bescherte<sup>4</sup>.

Trotz der geschichtlich belegten Existenz der Erkrankung seit Jahrtausenden begann sich die Forschung erst spät mit dem Krankheitsbild zu beschäftigen. Lag die Publikationsrate zum Thema in den 1950er Jahren bei 20 pro Jahr, so liegt sie heute bei jährlich 300<sup>5</sup>.

### 1.2 Epidemiologie

Epidemiologische Daten der Deutschen Tinnitus Liga geben an, dass 4 % der Deutschen unter Tinnitus leiden. Es muss dabei aber davon ausgegangen werden, dass die Zahl derer, die unter einem vorübergehenden Tinnitus leiden, diese Angaben übersteigt. So gaben 32 % der 6672 18 - bis 79 -jährigen Befragten einer Studie von Leske et al. an, zu mindestens einem Zeitpunkt im Verlauf der letzten Jahre ein Ohrgeräusch empfunden zu haben. 5,6 % schätzten dieses als schwerwiegend ein<sup>6</sup>. Bezüglich der Lebenszeitprävalenz geben Coles und Pilgramm et al. ähnliche Daten an und sprechen von Werten zwischen 35-45 %, wobei sich bei ca. 4-15 % ein chronischer Verlauf entwickelt<sup>7,8</sup>. Axellson et al. untersuchten das altersabhängige Auftreten der Erkrankung und kamen zu dem Ergebnis, dass es einen direkten Zusammenhang gibt zwischen Alter und Prävalenz der Erkrankung<sup>9</sup>. 7,5 % der Befragten zwischen 20 und 29 Jahren gaben an, häufig oder ständig ein Ohrgeräusch zu empfinden, wohingegen 21,3 % der 70 - bis 79 -Jährigen ein solches Phänomen an sich beobachten konnten. Allerdings ist aufgrund der zunehmenden umweltbedingten Lärm- und Stressbelastung davon auszugehen, dass insbesondere für die jüngere Bevölkerung eine Zunahme der Tinnitusprävalenz zu erwarten ist<sup>10,11</sup>. In Bezug auf eine Abhängigkeit des



Tinnitus vom Geschlecht gibt eine vergleichende Studie vom MRC-Institute of Hearing Research von 1987 an, dass Männer eine höhere Prävalenz der Erkrankung besitzen<sup>12</sup>. Coles et al. schlossen eine sozioökonomische Komponente des Auftretens der Krankheit aus und verneinen, dass die Tinnitusprävalenz eine Abhängigkeit vom Bildungsniveau zeigt<sup>13</sup>.

Es stellt sich unter Betrachtung der Datenlage somit heraus, dass es sich beim Krankheitsbild des Tinnitus um eine häufige, alle Teile der Bevölkerung betreffende Erkrankung handelt, die mit zunehmendem Alter eine zunehmende Anzahl von Betroffenen aufweist.

### **1.3 Einteilung des Tinnitus nach zeitlicher Verlaufsform und Schweregrad**

Die zeitliche Einteilung erfolgt in drei Stadien vom spontanen Tinnitus, der Sekunden bis Minuten andauert und ein allgemeines Phänomen ohne Krankheitswert ist, das von jedem Menschen temporär empfunden werden kann, über den vorübergehenden Tinnitus, dessen Dauer im Minuten- bis Stundenbereich liegt und von dem nach starker Lärmexposition berichtet wird, bis hin zum chronischen Stadium, in dem der Tinnitus häufig oder ständig über eine Dauer von mindestens sechs Monaten besteht. McCombie et al. unterscheiden bezüglich der Ausprägung fünf Manifestierungsgrade ausgehend von Grad I, dem leichten nicht beeinträchtigenden Tinnitus, über die Grade II und III, bei denen sich Schlafstörungen äußern, eine Einschränkung der Arbeitsfähigkeit jedoch unwahrscheinlich ist, Grad IV, dem schwerwiegenden Ohrgeräusch, das für den Betroffenen fast immer hörbar und selten maskierbar ist, und schließlich Grad V, der als katastrophal charakterisierte Tinnitus, der mit psychischen Störungen einhergeht<sup>14</sup>. Eine weitere Einteilung des Tinnitus, die die Auswirkungen des Ohrgeräusches im beruflichen und privaten Bereich berücksichtigt und die u. a. für die Ableitung der erforderlichen Therapieformen nützlich sein kann, ist die nach Biesinger<sup>15</sup>. Sie wird im deutschsprachigen Raum häufig verwendet. Es werden vier Grade unterschieden, von denen der erste ein kompensiertes Ohrgeräusch mit fehlendem Leidensdruck darstellt. Von Grad II spricht man, wenn der Tinnitus hauptsächlich in Stille in Erscheinung tritt und störend bei Stress und psychischen sowie physischen Belastungen wirkt. Er ist jedoch durch Umgebungsgeräusche maskierbar. Führt der Tinnitus zu einer dauernden Beeinträchtigung im privaten und beruflichen Bereich und treten Störungen im emotionalen, kognitiven und körperlichen Bereich auf, so entspricht dies dem Grad III. Tritt eine völlige Dekompensation im privaten und beruflichen Bereich auf, die bis zur Arbeitsunfähigkeit reichen kann, so ist Grad IV erreicht. Die klinische Symptomatik, die in der Einteilung nach Biesinger beschrieben wird, entspricht unterschiedlichen Werten im Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller<sup>78</sup>, siehe dazu auch Kapitel 2.5.1 und Tabelle 1. So korrespondiert Grad I

nach Biesinger mit 0 bis 30 Punkten und somit der leichten Form des Tinnitus im Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller. Grad II entspricht dem mittleren Ausprägungsgrad von 31 bis 46 Punkten. Die beiden Grade I und II werden auch als kompensierte Formen des Tinnitus bezeichnet. Grad III deckt sich mit der schweren Form mit 47 bis 59 Punkten und Grad IV ist kongruent mit der schwersten Ausprägung, bei der 60 bis 84 Punkte erreicht werden. Grad III und IV sind die dekompenzierten Formen des Tinnitus.

Einteilung nach Biesinger		Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller	
Ausprägungsgrad	Klinik	Punktwert	Ausprägungsgrad
I	Fehlender Leidensdruck	0 – 30 Punkte	leicht
II	Störend in Stresssituationen und bei psychisch-physischer Belastung	31 – 46 Punkte	mittel
III	Störungen im emotionalen, kognitiven und körperlichen Bereich	47 – 59 Punkte	schwer
IV	Dekomensation im privaten und beruflichen Bereich	60 – 84 Punkte	schwerst

**Tabelle 1: Gegenüberstellung der Einteilung des Tinnitusausprägungsgrades nach Biesinger und des Tinnitusfragebogens nach Göbel und Hiller**

#### 1.4 Qualität der Geräuschphänomene des Tinnitus

Die Geräuschphänomene, die Betroffene beidseits oder unilateral beklagen, können unterschiedlichste Qualitäten aufweisen, wie Klingeln, Brummen, Summen, Flüstern und Rauschen, wobei die Tinnitusqualität mit einer Ausnahme, dem Morbus Menière, der sich durch ein tiefes Rauschen auszeichnet, nur geringen diagnostischen Wert besitzt<sup>16</sup>. So darf man weder von der Qualität noch von der Lautstärke des berichteten Tones auf die mögliche Belastung schließen, die interindividuell trotz gleicher Lautstärke von meist ca. 15 dB, verschieden ist<sup>17, 18</sup>. Mittels Matching, also dem Vergleich des empfundenen Tinnitustones mit audiometrisch festgelegten Tönen, kann die Tinnitusfrequenz ermittelt werden. Sie liegt meist bei über 3 kHz. Liegt sie im niederfrequenten Bereich, so stellt sich häufig heraus, dass der begleitende Hörverlust schwerwiegender ist als bei Patienten mit höherfrequentem Tinnitus<sup>19</sup>. Im Gegensatz zum subjektiven Tinnitus lässt sich in selteneren Fällen (ca. 1 %) auch ein objektiver und somit verifizierbarer Tinnitus mittels Stethoskop oder Mittelohrmikrofon nachweisen, dessen Ursprung in der Stimulation der Cochlea und des weiteren Verlaufes der Hörbahn liegt und beispielsweise durch Gefäßtumoren verursacht sein kann<sup>20</sup>.

## 1.5 Ätiologie und Risikofaktoren

Während es zu genetischen Faktoren, die zur Entstehung oder Triggerung des Tinnitus beitragen könnten, bisher wenige Studien gibt, gibt es eine Reihe gesicherter Risikofaktoren: Das Alter<sup>21</sup> und chronische Lärmexposition<sup>22</sup> scheinen durch Verlust der Haarzellen im Innenohr eine ätiologische Rolle zu spielen, kardio- und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen<sup>23</sup>, Medikamente<sup>24</sup>, Erkrankungen des Gehöres oder Otosklerose<sup>25</sup>, Presbyakusis<sup>26</sup> und Morbus Menière<sup>27</sup>. Zu den möglichen Risikofaktoren werden gezählt Alkoholismus, Angststörungen, Depression, erhöhter oder erniedrigter BMI, Rauchen und sozialer Status<sup>28</sup>. Auf der anderen Seite bleiben Mechanismen auf zentraler Ebene im großen und ganzen hypothetisch<sup>29</sup>. Studien zur chirurgischen Therapie an Akustikusneurinomen zeigen jedoch, dass auch nach Unterbindung des achten Gehirnnerven das Tinnitusphänomen in den meisten Fällen weiter bestehen bleibt, was die Vermutung nahe legt, dass ursächliche Pathologien zentral liegen könnten<sup>30</sup>. So wird diskutiert ob eine Dysregulation der kortikalen Plastizität ursächlich für Tinnitus ist. Dieses Phänomen, das dem Gehirn eine kompensatorische, regenerative Reaktion auf Schäden ischämischer oder anderer Genese ermöglicht, weist möglicherweise in Bezug auf Phantomschmerz, fokale Dystonie und auch Tinnitus Pathologien auf<sup>31, 32</sup>. Man muss somit davon ausgehen, dass der Tinnitus eine Erkrankung mit multifaktorieller Genese ist, zu der eine periphere Schädigung, die Reorganisation der zentralen Hörbahn sowie Veränderungen im limbischen System, die zu einer Abwandlung der emotionalen Bewertung sensorischer Reize führen, gehören können<sup>33</sup>.

## 1.6 Stand der Forschung – Entstehungsmodelle

### 1.6.1 Ionenzusammensetzung der Endolymphe

Verschiedenste Mechanismen bzw. deren Fehlsteuerung werden zur Erklärung des Krankheitsbildes Tinnitus herangezogen. Ryan et al. und Fina et al. untersuchten an der Ratte als Versuchstier Gene, die für Na<sup>+</sup>- und K<sup>+</sup>-ATPase in der Cochlea bzw. dem vestibulären Labyrinth kodieren und die für die ionische Zusammensetzung von Endo- und Perilymphe verantwortlich sein sollen. Mutationen dieser, sowie anderer Gene, die für K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup>-Cotransporter oder H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase kodieren, können zu einem Ungleichgewicht im elektrolytischen Aufbau der Endolymphe führen<sup>34, 35</sup>. Diese Fehlzusammensetzung könnte zu unkontrollierter Neuronenentladung führen und eine Ursache zur Entstehung des Krankheitsbildes Tinnitus darstellen.

### **1.6.2 Salizylatinduzierter Tinnitus**

Es ist bekannt, dass Salizylsäure zur Entstehung von Tinnitus beitragen kann. Puel et al. fassen zusammen, dass Salizylate NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) - Rezeptoren in der Cochlea aktivieren, die normalerweise nicht bei der auditorischen Informationsweiterleitung beteiligt sind<sup>36</sup>. Einen weiteren Grund für die Entstehung oder Triggerung von Tinnitus durch Salizylate können die Ergebnisse von Eggermont et al. darstellen, die beschreiben, dass Salizylate, sowie auch Quinine, die zu den Malariatherapeutika gehören, die Spontanaktivität in der extralemniscalen Bahn erhöhen<sup>37</sup>.

### **1.6.3 Periphere Schädigung**

Feldmann et al. vermuteten 1988 eine zu Beginn der Tinnitussymptomatik liegende Schädigung der Haarzellen infolge einer Unterversorgung mit Sauerstoff. Über Leckströme an den Zellmembranen der inneren Haarzellen kommt es zu einer dauerhaften Entladung von Transmitterstoffen in den synaptischen Spalt<sup>38</sup>. Dies führt zu einer permanenten Änderung der zeitlichen Abfolge der in den afferenten Hörnervenfaser ausgelösten Aktionspotentiale. Die regelmäßige zeitliche Abfolge der Aktionspotentiale führt zu einem falschen Input in das zentrale auditorische System. Der Zustand „Stille“ ist durch ein zeitlich und räumlich inkohärentes, stochastisches Entladungsmuster gekennzeichnet. Deshalb führt die Abweichung dieses Musters zur Geräuschwahrnehmung. Dies ähnelt einer tatsächlichen akustischen Reizung des Ohres. Der Betroffene bemerkt, dass kein realer akustischer Reiz vorhanden ist und reagiert mit Beunruhigung. Sekundär findet ein Lernprozess u. a. im limbischen und vegetativen Nervensystem statt und führt zu einer steigenden Bedeutung des beunruhigenden Tinnitus. Die subjektiv empfundene Belastung wiederum nimmt ebenfalls an Bedeutung zu und führt im ungünstigen Verlauf zur Ausbildung sekundärer Symptome wie Angst, Schlaf- oder Konzentrationsstörungen<sup>39</sup>.

### **1.6.4 Neurophysiologisches Modell**

Auch Jastreboff postuliert in seinem Neurophysiologischen Modell zur Entstehung des Tinnitus, dass mehrere Systeme, insbesondere das limbische und das autonome Nervensystem, unbewusste Informationsverarbeitung und unbewusstes Lernen, Bildung und Auslöschung konditionierter Reflexe und weniger das auditorische System an sich die auslösende Rolle spielen<sup>40</sup>.

### **1.6.5 Extralemniscale Bahn**

Es wurde herausgefunden, dass im Gegensatz zum physiologischen Verlauf der Hörbahn über den ventralen Thalamuskern bei Gesunden, bei den Betroffenen zusätzlich eine nicht-klassische extralemniscale auditorische Bahn eingeschlagen wird. Diese wird umgeschaltet in Kernen des dorsalen und medialen, statt in Kernen des ventralen Thalamus und besitzt Projektionen zum Assoziationskortex und zu nicht-sensorischen Strukturen, statt zur primären Hörrinde, sowie direkte Projektionen zum Nucleus lateralis der Amygdala<sup>41</sup>. Die Amygdala wird hierbei als Bindeglied gesehen zwischen der Verarbeitung verschiedener einkommender sensorischer Informationen einerseits und der Steuerung der Antwort auf diese Reize auf der Ebene des Verhaltens und der körperlichen Homöostase unter anderem über Hypothalamus, Hirnstamm und Striatum andererseits<sup>42</sup>.

### **1.6.6 Neuronale Aktivitätsveränderungen in Colliculus inferior, Thalamus und primär auditorischem Kortex**

Weitere Untersuchungen führen mit Verfahren der funktionellen Bildgebung zu der Annahme, dass überschießende neuronale Aktivität eines kortikalen Netzwerkes, das den Colliculus inferior, den Thalamus sowie den primären auditorischen Kortex umfasst, als möglicherweise auslösend betrachtet werden kann<sup>43, 44</sup>. Durch Anwendung hochfrequenter rTMS (repetitiver transkranieller Magnetstimulation) am temporalen und temporoparietalen Kortex und daraus folgender vorübergehender Veränderung der Tinnituswahrnehmung konnte diese Annahme untermauert werden und bei Anwendung an Schizophreniepatienten konnte von selbigen ein Rückgang der akustischen Halluzinationen festgestellt werden<sup>45, 46</sup>. Zur Klärung des Funktionsmechanismus untersuchten Vorarbeiten die biophysiologicalen Eigenschaften von niedrigfrequenter rTMS und kamen zu dem Ergebnis, dass diese Einfluss auf die kortikale Exzitabilität besitzt und die Aktivität in direkt stimulierten Gehirnregionen senken kann<sup>47</sup>. Überdies breitet sich dieser Effekt aufgrund der zerebralen strukturellen und funktionellen Verbindungen auch in benachbarte Bereiche aus.

Auch andere Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Tinnitus und Veränderungen im Bereich des Colliculus inferior hin. Basta et al. fassen als Ergebnis im Anschluss an ihre Studie, in der sie Versuchstiere einer Geräuschexposition von 115 dB ausgesetzt haben, zusammen, dass es geräuschinduzierte Veränderungen der Spontanaktivität im Colliculus inferior gibt<sup>48</sup>. Auf Ebene der Neurotransmitter fanden Li et al., dass eine im Colliculus inferior reduzierte GABA ( $\gamma$ -Amino-Buttersäure) - Aktivität durch ihre folglich reduzierte Fähigkeit der Inhibition eine Rolle in der Pathophysiologie des Tinnitus spielt<sup>49</sup>.

Auch Chen et al. konnten durch ihre Forschung, hier bezüglich salizylat-induziertem Tinnitus, eine abnormale Aktivität innerhalb der collicularen Strukturen eruieren<sup>50</sup>.

In der Annahme, dass die Rolle des Colliculus inferior neben anderen Strukturen für die Entstehung des Tinnitus nicht unerheblich ist, sollen im folgenden Abschnitt seine Anatomie sowie seine Einordnung in die Hörbahn erläutert werden. Dies unter Einbeziehung der weiteren Strukturen der Hörbahn, deren Pathologien möglicherweise Ursprung des Tinnitus sein könnten.

Der Colliculus inferior enthält etwa 350.000 Neurone<sup>51</sup>. Der zentrale Kern ist aus übereinanderliegenden Schichten, gebildet von so genannten Prinzipalzellen, aufgebaut. Die einzelnen Schichten, die Isofrequenzflächen entsprechen, da die zugehörigen Frequenzen sehr ähnlich sind, sind über multipolare Zellen miteinander verknüpft. Exzitatorische und inhibitorische Interaktionen zwischen ihnen bestimmen das Frequenzauflösungsvermögen des Gehörs<sup>52</sup>. Die Anzahl der collicularen Zellen entspricht fast der fünffachen Anzahl der Neurone in den niedrigeren auditorischen Stationen sowie der fünffachen Anzahl der Neurone in der höher liegenden Station, dem Corpus geniculatum mediale. Der Colliculus inferior stellt somit offensichtlich eine wichtige Schaltstelle der auditorischen Information im Verlauf der Hörbahn dar. Die Hörnervenzellen, deren Perikaryen im Ganglion spirale sitzen, erhalten Afferenzen aus dem Innenohr und leiten diese Impulse weiter an die Ncl. cochleares innerhalb der Medulla oblongata, die eine tonotopische Gliederung besitzen. Ausgehend vom Ncl. cochlearis anterior teilen sich die Hörbahnfasern auf und ziehen zu einem geringeren Anteil auf der ipsilateralen Seite weiter, während sie zum größeren Teil als Corpus trapezoideum auf die Gegenseite kreuzen. In den in dieser Struktur eingelagerten Kernen (Ncl. olivares superiores und Ncl. corporis trapezoidei) werden die meisten der hier kreuzenden Fasern erneut verschaltet, um mit anderen unverschalteten Fasern als Lemniscus lateralis auf der kontralateralen Seite aufzusteigen. In einem Kernkomplex des Lemniscus lateralis (Ncl. lemnisci lateralis) werden wiederum Anteile der aufsteigenden Fasern verschaltet, von denen Teile auf die Gegenseite, die ursprünglich ipsilaterale Seite, zurückkreuzen. Ipsi- und kontralateraler Lemniscus lateralis ziehen in der Folge zur Vierhügelplatte und enden dort in den Colliculi inferiores. Einige von ihnen kreuzen dort zum unteren Hügel der Gegenseite, die anderen ziehen über das Brachium colliculi inferioris zum Corpus geniculatum mediale des Thalamus, in dem Mühlau et al. eine Konzentrationssteigerung der grauen Substanz bei den Patienten entdecken konnten<sup>53</sup>. Hier werden die Fasern der Hörbahn erneut verschaltet, um als Hörstrahlung zur primären Hörrinde zu ziehen<sup>54</sup>.

Die häufigen Verschaltungen im Verlauf der Hörbahn vom Innenohr zur primären Hörrinde ermöglicht die Weiterleitung und den Empfang akustischer Informationen aus beiden Cochleae, so dass in der Folge das Richtungshören und bei einseitiger Schädigung eine Kompensation durch die Gegenseite ermöglicht wird<sup>54</sup>. Daneben vermittelt der Colliculus inferior die Lokalisation von Geräuschen, die Analyse von Frequenzen und spielt zusammen mit anderen auditorischen Strukturen eine große Rolle im Erkennen von Sprache<sup>55, 56</sup>. Dazu sei eine Arbeit von Hoistad et al. herangezogen, die an einem Patienten mit ZNS-Lymphom eine bilaterale Läsion des inferioren Colliculus diagnostizierten, wodurch er unter einer verminderten Fähigkeit der Worterkennung litt, jedoch im Normalbereich liegende pure-tone-Werte hatte<sup>57</sup>. Zur schematischen Darstellung der Hörbahn siehe Abbildung 1.

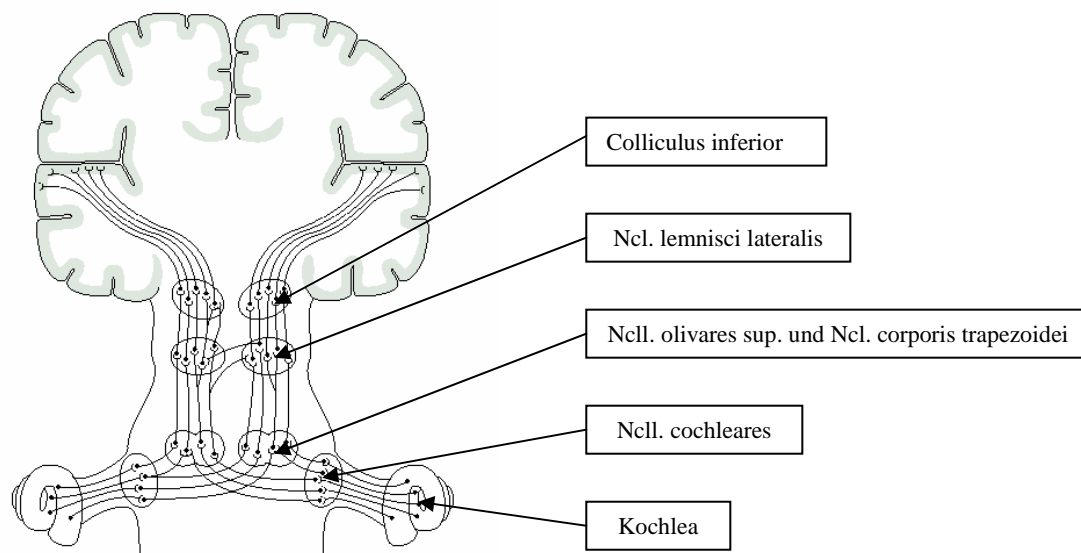


Abbildung 1: Darstellung des Verlaufes der Hörbahn von der Kochlea bis zur primären Hörrinde<sup>53</sup>

### 1.7 Voxelbasierte Morphometrie sowie deren Anwendungsbereiche

Die Problematik der weiterhin bestehenden Unklarheit über die genauen pathophysiologischen Faktoren, die Tinnitus auslösen, gibt Anlass zur intensiven Beschäftigung mit bildgebenden diagnostischen Verfahren, die das Ziel eines besseren Verständnisses der Pathophysiologie des chronischen Tinnitus haben, um innovative, erfolgsversprechende Therapieansätze zu entwickeln. Neben Positronen Emissions Tomographie (PET), Magnetenzephalographie und funktioneller MRT (Magnetresonanztomographie), die bereits als diagnostische Maßnahmen verwendet wurden

und Veränderungen auf unterschiedlichen Ebenen der zentralen Projektionen der Hörbahn gefunden haben, versuchten Mühlau et al. daher mit dem Verfahren der voxelbasierten Morphometrie (VBM) untersucherunabhängig Hinweise auf die Gehirnareale zu erhalten, die durch strukturelle Veränderungen an der Pathogenese der chronischen Ohrgeräusche beteiligt sein könnten<sup>53</sup>. Die VBM ist ein Forschungsinstrument, mittels dessen man durch hochauflösende MRT-Aufnahmen des Gehirns die Anteile von grauer, weißer Substanz und Gehirnflüssigkeit quantitativ zu beschreiben in der Lage ist.

Die VBM fand ihre Anwendung nach Einführung und Entwicklung durch Ashburner und Friston Mitte der neunziger Jahre bereits in zahlreichen Studien<sup>58</sup>. May et al. untersuchten durch ihre Anwendung die auslösenden Faktoren von Migräne- und Clusterkopfschmerz und widersprechen der Annahme, dass Vasodilatation die Ursache des Schmerzes, sondern vielmehr der Effekt eines trigemino-parasympathischen Reflexes ist, so dass sie die Vermutung nahe legen, die Ursache müsse zentral liegen. Mittels VBM konnten sie nachweisen, dass die während des akuten Clusterkopfschmerzes aktivierte graue Substanz des posterioren Hypothalamus in der Bildgebung Veränderungen aufweist und somit Aktivität und Morphologie einander entsprechen<sup>59</sup>.

Es sei außerdem das Beispiel der Arbeit von Schmidt-Wilcke et al. herausgegriffen. Diese beschäftigten sich mit dem Krankheitsbild der Fibromyalgie. Durch Hinzuziehung der VBM konnten zerebrale morphologische Auffälligkeiten aufgefunden werden<sup>60</sup>. Der Effekt des Alters auf die Morphologie des Gehirns wurde in umfangreichen voxel-basierten morphometrischen Studien von Good et al. untersucht<sup>61</sup>. Dabei wurden Unterschiede in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht festgestellt wie eine zum Alter lineare globale Abnahme der grauen Masse, die beim männlichen stärker als beim weiblichen Geschlecht ausgeprägt ist.

Die aufgeführten Studien belegen die breite Anwendbarkeit der VBM unter der Fragestellung morphologischer zerebraler Veränderungen und auch Mühlau et al. fanden durch ihre Anwendung Hinweise auf strukturelle Abweichungen bei Tinnituspatienten. Die Untersuchungen erbrachten als Ergebnis eine Abnahme des Volumens der grauen Substanz im Bereich unterhalb des Corpus callosum jedoch keine Veränderungen im auditiven Cortex. Des Weiteren stießen sie im Thalamus auf signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Probanden, nämlich auf eine Zunahme der Konzentration der grauen Substanz der posterioren Kerngruppe des Thalamus einschließlich des Corpus geniculatum mediale (CGM). Die Ergebnisse betrachtend kommen sie zu folgendem Schluss: Durch Dysfunktion peripherer Regionen des auditorischen Systems, beispielsweise durch Hörverlust, kommt es zur



Reorganisation innerhalb des Corpus geniculatum mediale, die zu erhöhter neuronaler Aktivität der zentralen Hörbahn führt, was möglicherweise Ursache einer dauerhaften Zunahme der Konzentration an grauer Substanz im Thalamus ist. Die Aktivität im CGM wird via Amygdala weitergeleitet an limbische Strukturen und erzeugt negative Assoziationen zum Tinnitusphänomen. Des Weiteren führen Mühlau et al. die Hypothese an, dass subcallosale Strukturen, insbesondere der Ncl. accumbens normalerweise dazu beitragen, neuronale Aktivität bezüglich des Tinnitus zu mindern und eine Verminderung dieser Strukturen den inhibitorischen Feedback somit schmälern<sup>53</sup>.

Das beschriebene komplexe Bild der möglichen Entstehungsursachen des Tinnitus, das sich erstreckt von allgemeinen Risikofaktoren über Salicylatinduktion, Elektrolytverschiebungen, peripherer Schädigung des Hörnerven bis zur Aktivitäts- und Strukturveränderung auf zentraler Ebene, belegt die bis zum heutigen Tag bestehende Uneinigkeit über den oder die tatsächlichen Auslöser der Erkrankung. Die unvollständig verstandene Pathophysiologie auf der einen und auf der anderen Seite die hohe Morbidität, der hohe Leidensdruck und die deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität mit Symptomen von affektiven Störungen wie Phonophobie und Depressionen, beweisen die Dringlichkeit der Erforschung des Krankheitsbildes<sup>62, 63</sup>.

### **1.8 Zielsetzung**

Mühlau et al. konnten mit ihrer Arbeit als bisher erste und einzige mit Hilfe der VBM strukturelle Veränderungen im Gehirn von Tinnituspatienten feststellen. Dies an einer sowohl audiologisch als auch psychiatrisch gut charakterisierten Stichprobe zu reproduzieren und möglicherweise weitere pathologische Unterschiede in der zerebralen Morphologie zwischen Tinnituspatienten und nicht betroffenen gesunden Probanden festzustellen ist das Ziel der vorliegenden Arbeit. Des Weiteren wird mit dem Beck-Depressions-Inventar (BDI) untersucht, ob Tinnituspatienten häufiger zu einer depressiven Symptomatik neigen als nicht Betroffene. Ausserdem wird durch Anwendung des Tinnitus Handicap Inventory (THI), sowie des Tinnitusfragebogens von Göbel und Hiller das Ziel verfolgt, die Belastung durch Tinnitus genauer zu definieren. Ausführungen der genannten Tests finden sich im Anhang.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patienten- und Probandenkollektiv

Die Patientengruppe, an der wir unsere Untersuchungen vornahmen und auf der sich die Ergebnisse begründen besteht aus 28 Patienten, die sich im Rahmen der Tinnitusprechstunde an der Universität Regensburg vorgestellt haben und die im Verlauf ihrer Behandlung sowohl von der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Regensburg als auch von der psychiatrischen Klinik am Bezirkskrankenhaus Regensburg untersucht worden sind. Der Behandlungszeitraum erstreckt sich von Januar 2001 bis Dezember 2005. Das Geschlechterverhältnis liegt bei 13 weiblichen zu 15 männlichen Probanden. Das Alter der Untersuchten wurde für den Tag des Baseline-MRT festgelegt und reicht hierbei von 20 bis 55 Jahren, wobei sich 57 % auf die Altersspanne 29 bis 39 Jahre verteilt und das Durchschnittsalter 32,25 Jahre beträgt. Bis auf das Ohrgeräusch liegen bei den Patienten keine audiologischen Pathologien vor, insbesondere kein Hörverlust von mehr als 25 dB HL, gemessen in den Standardfrequenzen 125 Hz bis 8 kHz. Ebenfalls wurde ein in der Vorgeschichte aufgetretenes Lärmtrauma und eine chronische Lärmexposition ausgeschlossen, sowie neurologische und psychiatrische Störungen. Die Tinnitusdauer variierte von 12 Monaten bis 27 Jahren, so dass sich ein Durchschnittswert von 52,61 Monaten ergibt mit einer Standardabweichung von 69,31. Zwei Patienten konnten keine Angaben zur Krankheitsdauer machen. Zu demografischen Daten und zur Tinnitusdauer sei auf Tabelle 2 verwiesen. 20 der 28 Patienten gaben an, das Geräusch auf beiden Ohren oder im Kopf zu hören, sechs weitere konnten es nur auf der rechten Seite ausmachen, nur einer hörte es auf dem linken Ohr und ein Patient konnte zur Lokalisation keine Angabe machen. Die Wahrnehmung des Tinnitus wurde von fünf der neun Patienten, die genaue Angaben zur Tinnitusqualität machen konnten, als „Pfeifen“ beschrieben, einzelne Zuschreibungen waren „Kiesrutschen“, „Surren“, „das Einschaltgeräusch des Fernsehers“ oder die bildliche Verknüpfung zweier verschiedener Sinneseindrücke „silbriges Pfeifen“. Die auf VBM basierenden Untersuchungsergebnisse wurden mit 28 gesunden, das heißt von Tinnitus nicht betroffenen Personen verglichen, die zu den in Alter und Geschlecht übereinstimmenden Patienten gematcht wurden.

	Patienten	Kontrollen
Geschlechtsverteilung weiblich : männlich	13:15	13:15
Mittelwert Alter $\pm$ SD	32, 25 $\pm$ 9,38 Jahre	30,89 $\pm$ 9,69 Jahre
Mittelwert Tinnitusdauer $\pm$ SD	52, 61 $\pm$ 69,31 Monate	

**Tabelle 2: Geschlechtsverteilung, Mittelwert und Standardabweichung des Alters von Patienten und Kontrollen sowie Mittelwert und Standardabweichung der Tinnitusdauer**

## 2.2 Grundlagen der MRT

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über die Bildgebung mittels MRT erfolgen. Für detailliertere Informationen wird auf entsprechende Fachliteratur verwiesen<sup>64 - 67</sup>.

Bereits im Jahre 1946 wurde die kernmagnetische Resonanz von Bloch und Purcell unabhängig voneinander entdeckt, wobei jedoch erst im Jahre 1973 durch Paul C. Lauterbur (Nobelpreis für Medizin 2003 zusammen mit Sir Peter Mansfield) erstmalig der Versuch eines Einsatzes dieser Technik in der Bildgebung unternommen wurde. Die ersten Bilder des menschlichen Organismus konnten im Jahr 1977 akquiriert werden<sup>68</sup>.

### 2.2.1 Kernspin und Präzession

Der Großteil des menschlichen Gewebes besteht aus Fett und Wasser. Diese wiederum enthalten Wasserstoffatome, deren Protonen sowie Neutronen einen Eigendrehimpuls (Spin) besitzen und die Atomkerne dadurch ein magnetisches Moment erhalten. Die Bildgebung durch Magnetresonanztomographie spiegelt daher vor allem die Kernspinresonanz, das bedeutet die Signale, der Wasserstoffkerne wider<sup>69</sup>. Unter Normalbedingungen sind nicht alle Rotationsachsen in gleicher magnetischer Richtung sondern zufällig im Raum angeordnet. Sobald die Kerne in ein statisches magnetisches Hauptfeld  $B_0$  parallel zur z-Achse gebracht werden, das für diagnostische Untersuchungen meist Stärken zwischen 1 und 1,5 Tesla besitzt, verlassen sie die Rotation um ihre Achse. Die Frequenz des Drehimpulses, die Präzessionsfrequenz oder auch Larmorfrequenz, hängt von der Stärke des von außen einwirkenden Magnetfeldes ab und beträgt beispielsweise bei 1,0 Tesla 42,6 Megahertz. Dabei findet man zwei verschiedene Ausrichtungsmöglichkeiten der magnetischen Momente zum äußeren Magnetfeld: Entweder parallel oder antiparallel. Nach der Boltzmann - Gleichung ergibt sich ein leichter Überschuss an parallel ausgerichteten magnetischen Momenten in Richtung  $B_0$ , da dieser Zustand einen gering günstigeren Energiezustand

darstellt. Aus dem Überschuss der parallel ausgerichteten magnetischen Momente ergibt sich unter dem Einfluss des externen Magnetfeldes ein Magnetisierungsvektor  $M_0$  parallel zur Richtung von  $B_0$ , so dass man von einer Längsmagnetisierung  $M_z$  spricht. Um die Präzession, also die Änderung der ursprünglichen Rotation, dauerhaft zu gewährleisten wird ein durch eine Sendespule erzeugtes magnetisches Wechselfeld, ein Transversalfeld mit Hochfrequenzimpuls angelegt, das in xy-Ebene rotiert und im Spektrum zwischen akustischer und Infrarotsequenz liegt. Man spricht auch vom 90 - Grad - Puls, der zur Quermagnetisierung  $M_{xy}$  führt. Denn in Abhängigkeit von Stärke und Frequenz der angelegten Felder geraten die Kerne in Resonanzschwingung, wodurch das magnetische Moment  $m$  eines Kerns um  $90^\circ$  in die xy-Ebene kippt. Im Anschluss rotiert es präzedierend mit dem Transversalfeld, wobei die z-Komponente der Magnetisierung den Wert Null annimmt.

### 2.2.2 Relaxationszeiten

Jedoch kommt es nach Abschalten des Hochfrequenzpulses exponentiell wieder zu einer Relaxation, das heißt unter Energieabgabe zu einer Ausrichtung der Magnetisierung der Wasserstoffkerne entlang des ursprünglichen statischen magnetischen Feldes mit dem Magnetisierungsvektor  $M_0$ . Dieser Zerfall der Quermagnetisierung wird auch als Dephasierung bezeichnet. Die durch diesen Vorgang abgegebene Energie kann mit Hilfe einer Empfängerspule aufgefangen werden. Die Zeit bis die z-Komponente ca. 63 % ihres Ausgangswertes wieder erreicht hat, nennt man Spin-Gitter-Relaxationszeit oder auch T1-Längsrelaxationszeit, siehe Abbildung 2. In der T1-Gewichtung erscheint Fett hyperintens und damit auch fetthaltige Gewebe wie das ZNS. Diese Gewichtung eignet sich daher gut zur anatomischen Darstellung von Organstrukturen. Unter der T2-Zeit oder auch Spin-Spin-Relaxationszeit versteht man den Zerfall der Quermagnetisierung durch Wechselwirkungen mit benachbarten Atomen. Da Protonen in einem flüssigen Milieu Energie an benachbarte Protonen schwerer abgeben können als in einem festen Milieu, besitzt z.B. Liquor eine lange T1- und T2-, wogegen Fett eine vergleichsweise kurze T1- und T2-Zeit aufweist. Bei einer Magnetfeldstärke von 1,5 Tesla weist Wasser daher mit seinen kleinen schnellen Molekülen eine lange T1-Zeit auf, die bei ca. 2000 bis 3000 ms liegt. Im Gegensatz dazu befindet sich der T1 Wert für Fettgewebe bei ca. 250 ms. Besonders relevant für diese Arbeit sind die Zeiten für die weiße Hirnsubstanz (ca. 750 ms) und für die graue Hirnsubstanz (ca. 800 ms).

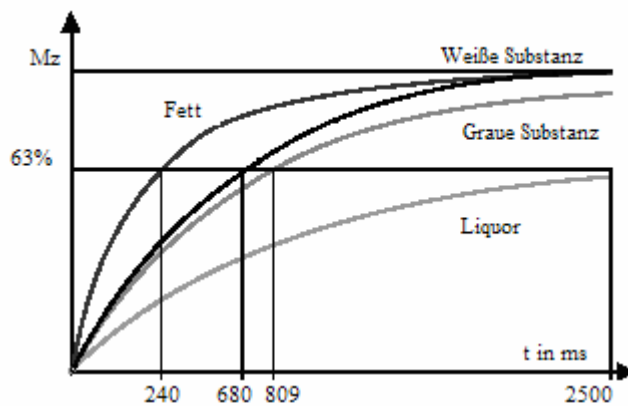


Abbildung 2: T1-Relaxationszeit<sup>70</sup>. Darstellung der T1-Relaxationszeiten von Weißer und Grauer Substanz sowie von Fett und Liquor. Je geringer der Wassergehalt des Gewebes ist, desto kürzer ist die Relaxationszeit<sup>64</sup>.

### 2.2.3 Ortskodierung

Um die Lokalisation eines Signals zu ermöglichen werden drei Gradientenfelder angelegt.

Zur Darstellung eines Schnittbildes des menschlichen Körpers wird die gewünschte Körperschicht selektiv angeregt. Für orthogonale Schichten wird senkrecht zur gewünschten Bildebene ein Magnetfeldgradient geschaltet. Der Schichtselektionsgradient sorgt somit für die alleinige Ausrichtung der Spins einer einzigen Schicht. Der Phasenkodiergradient bewirkt, dass in jeder Bildzeile die Präzession der Spins eine andere Phasenlage hat. Von Anregung zu Anregung ändert sich deshalb schrittweise die Amplitude des Phasenkodiergradienten. Senkrecht dazu der Frequenzkodiergradient, der als dritter Gradient dafür verantwortlich ist, dass die Spins jeder Bildspalte eine andere Präzessionsgeschwindigkeit haben, also eine andere Resonanzfrequenz besitzen. Dazu wird in einer Raumrichtung ein Magnetfeldgradient geschaltet, der den Kernspins linear wachsende Präzessionsfrequenzen aufprägt. Aus dem Frequenzgemisch können einzelne Frequenzen wieder herausgefiltert werden, so dass über die Frequenz der Ort der Kernspins nachvollzogen werden kann. Durch die Gradienten wird eine Signalkodierung in drei Raumebenen ermöglicht. Durch diese räumliche Zuordnung kann letztendlich ein grauwertkodierte Matrixbild erstellt werden<sup>71</sup>.

### 2.2.4 Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE)

Für die Aufnahmen eines jeden Patienten wurde von uns eine spezielle Messtechnik angewandt, die so genannte magnetization prepared rapid gradient echo Sequenz (MPRAGE).

Um diese Technik zu veranschaulichen sei zunächst die FLASH-Sequenz erwähnt. Hierbei handelt es sich um eine Messtechnik, bei der der Gleichgewichtszustand der Längsmagnetisierung genutzt wird. Die verbleibende Quermagnetisierung wird dabei vor dem wiederholten Puls durch einen starken Gradienten, den Spoilergradienten, zerstört. Das als TurboFLASH-Sequenz bezeichnete Verfahren arbeitet als ultraschnelle Gradienten-Echo-Pulssequenz, die die Rohdatenmatrix in einem Arbeitsgang erfasst, nachdem ein initialer 180° Präparationspuls gegeben wurde, der zur Kontrastverstärkung dient. Die MPRAGE ist nun eine 3D-Erweiterung der TurboFLASH-Technik mit präparierenden Inversionspulsen. Pro Vorbereitungspuls wird hierbei ein Segment eines 3D-Datensatzes gewonnen<sup>72</sup>. Vorteile der MPRAGE sind das Erreichen scharfer Schnittbilder in allen drei Ebenen, die erheblich verkürzte Untersuchungszeit im Gegensatz zu herkömmlichen Verfahren und die Fähigkeit zur wesentlich dünneren Schnittführung. Außerdem ist die Möglichkeit der Artefaktfreiheit bei der MPRAGE gegeben<sup>73</sup>.

### **2.2.5 Studienbezogenes Vorgehen**

Die MRT-Aufnahmen im Zuge unserer Untersuchungen wurden auf einem Siemens Symphony Scanner®, der bei einer Magnetfeldintensität von 1,5 Tesla arbeitet, mit einer Standard 8-Kanal Birdcage-Kopfspule ausgeführt. Für jede Aufnahme wurde eine dreidimensionale, strukturell hochauflösende T1-gewichtete MPRAGE-Sequenz angewandt.

### **2.3 VBM und Bildverarbeitung**

Grundsätzlich ist jeder dreidimensionale Datensatz, im vorliegenden Fall der MRT-Datensatz, aus kleinsten Volumen-Elementen, so genannten „Voxeln“ aufgebaut. Der Begriff „Voxel“ setzt sich dabei zusammen aus „volumetric“ und „pixel“, womit es sich um das dreidimensionale Äquivalent eines Pixels handelt. Voxel sind demnach kleine Quader, deren Kantenlänge durch die Auflösung und Schichtdicke des Datensatzes und deren Signalintensität durch die Magnetresonanz-Eigenschaften des gescannten Gewebes bestimmt werden. Haben diese Voxel in allen drei Raumrichtungen die gleiche Ausdehnung, so bezeichnet man sie als isotrop<sup>58</sup>.

Das Prinzip der VBM ist ein voxelweiser Vergleich lokaler Konzentrationen oder Volumina von grauer Substanz zwischen zwei Gruppen. Sie ist in der Lage durch Ermittlung eines Durchschnittswertes mehrerer Personen subtile anatomische Strukturen und Veränderungen in der Dichte oder im Volumen der grauen Substanz objektiv zu detektieren. Zum interindividuellen Vergleich, im vorliegenden Fall zwischen von Tinnitus betroffenen

Patienten und nicht betroffenen Probanden, ist es notwendig, die MRT-Aufnahmen der Gehirne auf ein Referenzhirn zu normalisieren, um die Daten in einem Koordinatensystem auswerten zu können und so die möglichen morphologischen Variationen im Vergleich zu bestimmen. Zur Standardisierung aller Aufnahmen erfolgt die Ausrichtung im Raum durch Verschiebung und Drehung und die Größenänderung durch Skalierung und Scherung. Die Gliederung in Raster führt zu parametrischen Karten mit entsprechenden Anteilen für graue und weiße Substanz, Liquor und Knochen. Der Unterschied zwischen zwei Bildern lässt sich dabei aufteilen in die Differenz der Intensität zwischen zwei Voxeln bei perfekt überlagerten Bildern und dem räumlichen Abstand in der Bilddarstellung zwischen zwei anatomisch identischen Voxeln. Man geht somit von der Annahme aus, dass aufgrund der vorhergehenden räumlichen Anpassungsverfahren ein bestimmtes Voxel in jedem Gehirn derselben anatomischen Struktur angehört. Die Hauptarbeitsschritte sind die folgenden:

### **2.3.1 Räumliche Normalisierung**

Die räumliche Normalisierung ist ein Anpassungsverfahren aller Bilder an einen standardisierten anatomischen Raum, ein Koordinatensystem, so dass ein Vergleichen und gemeinsames Analysieren durch räumliche Mittelung ermöglicht wird. Standardmäßig wird der Talairach-Raum verwendet<sup>74</sup>. Er nutzt als Koordinatenursprung die Commissura anterior und zur Ausrichtung des Koordinatensystems die Verbindungslinie zwischen Commissura anterior und posterior. Mittels dieser Koordinaten können dann anatomische Regionen im Gehirn mit Hilfe des Talairach-Atlas genau lokalisiert und in Millimetern angegeben werden<sup>75</sup>.

### **2.3.2 Segmentierung**

Die Aufnahmen werden in Einzelbilder für graue Substanz, weiße Substanz und Liquorraum (CSF = cerebro-spinal fluid) umgewandelt. Es resultiert dabei ein Bild, das über seine Helligkeitswerte die Wahrscheinlichkeiten angibt, mit der in einem Bildpunkt der entsprechende Gewebstyp vorliegt. Diese Wahrscheinlichkeiten werden auch als Gewebskonzentration oder Gewebsdichte interpretiert und für Aussagen über Volumenverteilungen verwendet.

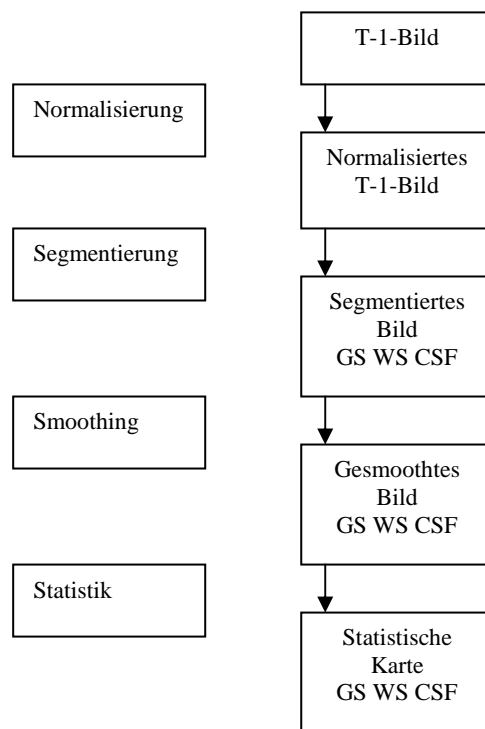
### **2.3.3 Extraktion**

Gewebe, das nicht den Voxeln entspricht, die für graue oder weiße Substanz und Liquor kodieren wird eliminiert.

### 2.3.4 Smoothing

Intensitätssprünge innerhalb des Bildes werden mittels eines Filters durch kontinuierliche Übergänge ersetzt. Jedes Voxel wird dadurch an die Intensität der benachbarten Voxel angeglichen. Für dieses Glätten wurde ein Gaußfilter, „Gaussian Kernel“, angewendet<sup>75</sup>. Diese Funktion kann je nach Benutzerbedürfnissen angepasst werden. Dies geschieht durch Angabe der „Full Width at Half Maximum“ (FWHM) und beträgt hier 10 mm. Die FWHM ist in Relation zum  $\sigma$  der Gaußkurve zu sehen. Darüber hinaus führt Smoothing zu einem besseren „Signal-zu-Rausch-Verhältnis“, so dass nicht verwertbare Zufallsbefunde minimiert werden.

Abbildung 3 fasst die einzelnen Schritte in einem Flussdiagramm zusammen.



**Abbildung 3: Flussdiagramm zur Bildverarbeitung. GS = Graue Substanz, WS = Weiße Substanz, CSF = Liquorraum**

Jedes Voxel wird daraufhin statistisch analysiert, so dass geringste Konzentrationsänderungen der grauen und weißen Substanz die mit funktionellen Veränderungen der Gehirnaktivität einhergehen, untersucherunabhängig beurteilt werden und somit regionspezifische Abweichungen genau lokalisiert werden können<sup>76</sup>.

Nachteilig ist, dass die VBM von einem guten Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz abhängig ist, was gerade im Hirnstamm und in den Basalganglien ein Problem darstellt.



Außerdem ist mit dieser Methode keine Aussage über die Zytoarchitektur, Funktionalität oder Histochemie einer bestimmten Region möglich. Für eine valide VBM müssen die Bilder am selben Scanner und mit der gleichen MR-Sequenz erzeugt werden.

#### **2.4 Datenverarbeitung und Statistische Auswertung**

Ausgeführt wurde die statistische Analyse mit dem Programm SPM 2 (Statistical Parametric Mapping <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) unter Anwendung des Allgemeinen linearen Modells von Friston<sup>77</sup>. SPM funktioniert eingebunden in das Mathematikprogramm MATLAB (The MathWorks, Natick, Massachusetts). Die Funktion des ALM ist die Untersuchung des Einflusses experimenteller Faktoren auf den Signalverlauf in jedem Voxel und beschreibt die Beziehung zwischen einer erwarteten und einer beobachteten Größe in Form einer Gleichung. Die Grundgleichung des ALM lautet  $Y = X\beta + \varepsilon$ . Die beobachtete Variable Y, die Signalintensitätswerte für einen beliebigen Voxel darstellt, wird dabei als Linearkombination der erklärenden Variable X und einer Fehlergröße  $\varepsilon$  ausgedrückt. Für jedes einzelne Voxel wird mittels t-Test der t-Wert berechnet und nach Transformation in eine Normalverteilung statistische Z-Werte aller Voxel berechnet. Die resultierenden statistischen Parameter werden sodann in einem Gesamtbild vereint, der statistisch parametrischen Karte, welches vor dem Hintergrund der Theorie der Gaußschen Felder interpretiert wird. So wird mittels dieser Theorie die univariate Wahrscheinlichkeitscharakteristik sowie eine beliebige nicht-stationäre räumliche Kovarianzstruktur einer statistisch parametrischen Karte modelliert. In der Folge können Voxel für Voxel Vergleiche zwischen den zu untersuchenden Gruppen durchgeführt werden. Beim Vergleich zwischen den Gruppen werden SPMs berechnet, die Voxel zeigen, wo Veränderungen signifikant unterschiedlich sind.

Durch das Verfahren werden pro Patient zwei Bilder erstellt, von denen eines moduliert und das andere nicht-moduliert ist. Unter den modulierten Daten versteht man die Untersuchung auf regionale Unterschiede bezüglich der absoluten Menge, also dem Volumen der grauen Masse, wohingegen nicht-modulierte Daten die regionalen Konzentrationsunterschiede angeben. In dieser Arbeit wurden sowohl moduliert als auch nicht-modulierte Daten erhoben.

Für die statistische Analyse wurden Voxel mit einem Anteil an grauer Substanz von  $< 0.1$  (Maximalwert = 1) ausgeschlossen, um Artefakte an den Grenzgebieten zwischen grauer und weißer Substanz zu vermeiden. Die statistischen Analysen für Änderungen im Bereich des auditorischen Systems wurden für das Volumen des gesamten auditorischen Systems korrigiert („Region-of-interest“-Analysen). Diese Region-of-interest umfasst das kortikale

und subkortikale auditorische System, einschließlich der Ncll. cochleares dorsales et ventrales (sphere radius, 5 mm; Montreal - Neurological - Institute (MNI) - coordinates:  $\pm 10, -38, -45$ ), den superioren Olivenkernkomplex (sphere radius, 5 mm; MNI - coordinates:  $\pm 13, -35, -41$ ), den Colliculus inferior (sphere radius, 5mm; MNI-coordinates:  $\pm 6, -33, -11$ ), das Corpus geniculatum mediale (sphere radius, 8mm; MNI-coordinates:  $\pm 17, -24, -2$ ), sowie die primäre und sekundäre Hörrinde. Statistische Analysen außerhalb des auditorischen Systems wurden für das Volumen des gesamten Gehirns korrigiert. Der statistische Schwellenwert (auf Voxelebene) wurde mit  $P < 0.05$  (korrigiert für multiple Vergleiche mittels false-discovery-rate (FDR)) angesetzt.

Das beschriebene Vorgehen führte zu 176 sagittalen Schnitten einer Schichtdicke von 1mm und mit einer definierten Voxelgröße von  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ . Die Bildmatrix betrug dabei  $256 \times 256 \text{ mm}$ .

## **2.5 Beurteilung psychischer Komorbiditäten**

Unter Beachtung der bio-psycho-sozialen Komponente wurden zur Beurteilung des Schweregrades und der Einschränkung durch den Tinnitus im Alltag, als auch zur Abschätzung der Depressivität der Betroffenen zusätzliche Tests angewandt.

### **2.5.1 Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller**

Der von Göbel und Hiller entworfene Tinnitusfragebogen dient der Beschreibung des durch Tinnitus provozierten Distress, das bedeutet der Erfassung von Belastung und Schweregrad. Der Test umfasst 52 Items, die verschiedenen Gesichtspunkten zugeordnet sind, die da wären emotionale und kognitive Belastung, Penetranz des Tinnitus, Hörprobleme, Schlafstörungen und somatische Beschwerden. Nach dem Tinnitusgesamtscore kann man die Patienten in vier Schweregrade einteilen. Beim Tinnitusfragebogen handelt es sich um ein valides Instrument, das unter wissenschaftlicher Akzeptanz internationale Anwendung im Bereich der Tinnitusforschung findet. Die Zuverlässigkeit des Gesamtscores konnte bestätigt werden<sup>78</sup>.

Schweregrad	Beschreibung	Punkte
I	leicht	0-30
II	mittel	31-46
III	schwer	47-59
IV	schwerst	60-84

**Tabelle 3: Schweregradeinteilung des Tinnitus nach dem Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller<sup>78</sup>**

### 2.5.2 Tinnitus-Handicap-Inventary (THI)

Das THI wurde 1996 von Newman et al. entwickelt und besteht aus 25 Fragen, die ähnlich wie der Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller versucht, Belastung messbar zu machen. Das Inventar fragt unter anderem nach Konzentrations- und Kommunikationsstörungen, Frustration, Beeinträchtigung des Alltags und Schlafstörungen. Jede Frage kann mit den Möglichkeiten „ja = 4 Punkte“, „gelegentlich = 2 Punkte“ und „nein = 0 Punkte“ beantwortet werden, wobei der Gesamtscore somit zwischen 0 und 100 Punkten liegt. Die Konvergenzvalidität mit dem Tinnitusfragebogen ist bis auf die Subskala Schlafstörung hoch, wobei Kleinjung et al. belegen, dass die Korrelation des THI mit dem Tinnitusfragebogen 0,70 und mit dem Beck-Depressions-Inventar 0,64 beträgt. Die Ergebnisse sprechen für die Validität des deutschsprachigen THI<sup>79</sup>.

### 2.5.3 Beck-Depressions-Inventar

Beck und Steer verfassten 1987 ein Frageninventar bezüglich der depressiven Ausprägung von Tinnituspatienten. Beim BDI handelt es sich um einen 21 Fragen beinhaltenden Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung des Schweregrades aktueller depressiver Symptomatik und er wird im klinischen Bereich als Screeninginstrument genutzt. Dieser Test fragt unter anderem nach Stimmungslage, Versagen, Unzufriedenheit, Selbstanklage, Suizidgedanken und sozialer Isolierung. Den 21 Aussagegruppen sind jeweils vier Aussagen zugeordnet. Zu jedem dieser vier Sätze gibt es die Antwortmöglichkeiten: „0 = nicht vorhanden“, „1 = leichte Ausprägung“, „2 = mäßige Ausprägung“ und „3 = starke Ausprägung. Der Gesamtscore reicht von 0 bis 63 Punkten. Bei gegebener inhaltlicher Validität liegt die Reliabilität bei 0.88<sup>80</sup>.

<b>Gesamtscore</b>	<b>Schweregrad</b>
<b>&lt; 11</b>	unauffällig
<b>11-17</b>	Mild bis mäßig
<b>&gt;18</b>	klinisch relevant

**Tabelle 4: Einteilung des Schweregrades der Depression anhand des BDI<sup>80</sup>**

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Strukturelle Veränderungen bei Patienten mit chronischem Tinnitus im Vergleich zu Kontrollen

Durch Anwendung der beschriebenen Verfahren konnten wir in Whole-brain-Analysen keine Unterschiede zwischen Tinnituspatienten und gesunden Probanden aufzeigen. Doch innerhalb des auditorischen Systems in der Region-of-interest konnten wir strukturelle Veränderungen im Bereich der grauen Substanz feststellen. Siehe Abbildung 4 und 5. Anders als Mühlau et al., die bei Tinnituspatienten eine Zunahme der grauen Substanz in der posterioren Thalamuskerngruppe einschließlich des Corpus geniculatum mediale finden konnten, fanden wir hierbei eine Volumenabnahme der grauen Substanz im Colliculus inferior der rechten Seite. Siehe Tabelle 5.

Areal	Talairach-koordinaten	Voxel pro Cluster	Z-Score (Voxellevel)	Height threshold
Colliculus inferior	{X/Y/Z} 6/-37/-9	229,127	Z = 4,39	T = 3,60

Tabelle 5: Darstellung der Ergebnisse nach SPM2-Auswertung

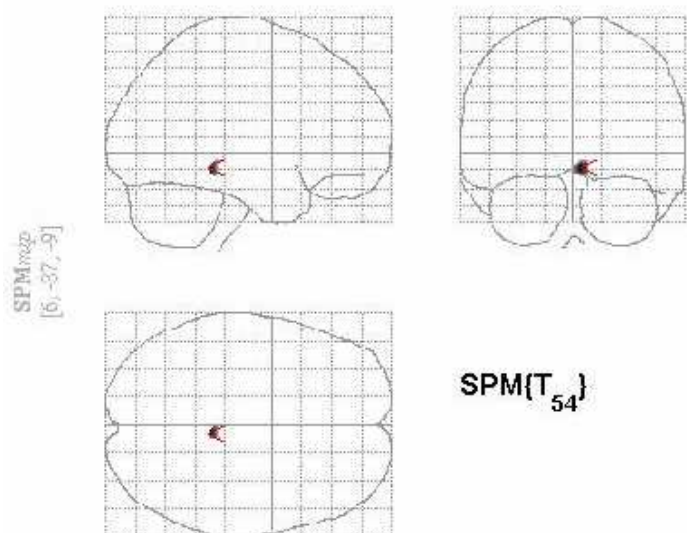
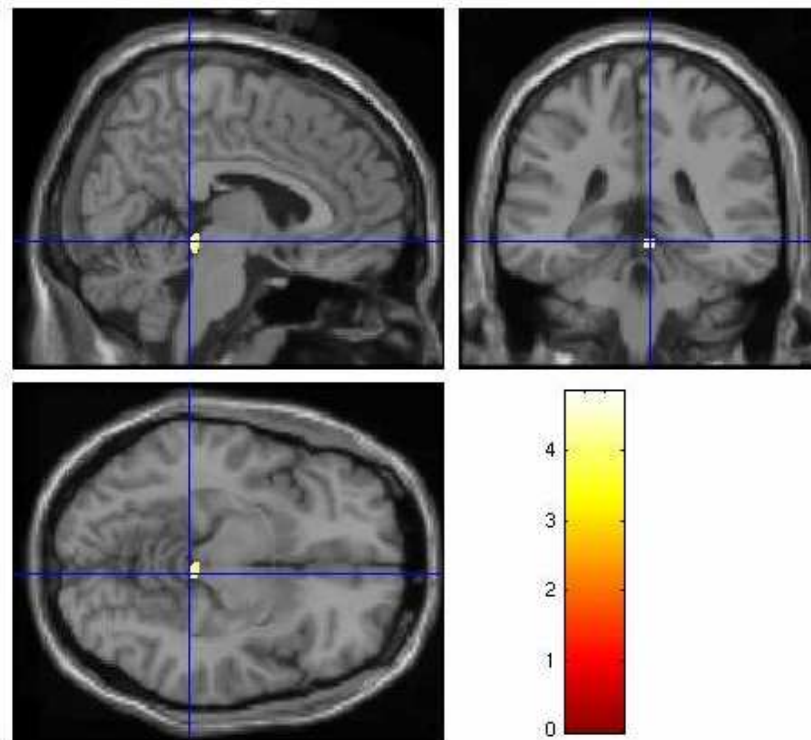


Abbildung 4: Modulierte Bilder, Volumenabnahme der grauen Substanz im Colliculus inferior



**Abbildung 5: Modulierte Bilder, Volumenabnahme der grauen Substanz im Colliculus inferior**

Height threshold  $T = 3,60$

z-score auf Voxellevel bei  $Z = 4,39$

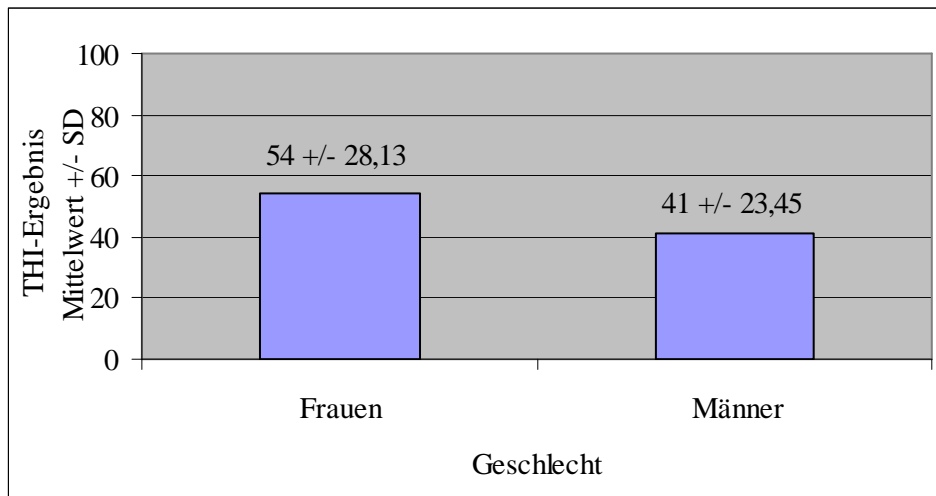
Koordinaten des Colliculus inferior im Talairach-Raum{6/ -37/ -9}

Siehe auch Tabelle 5

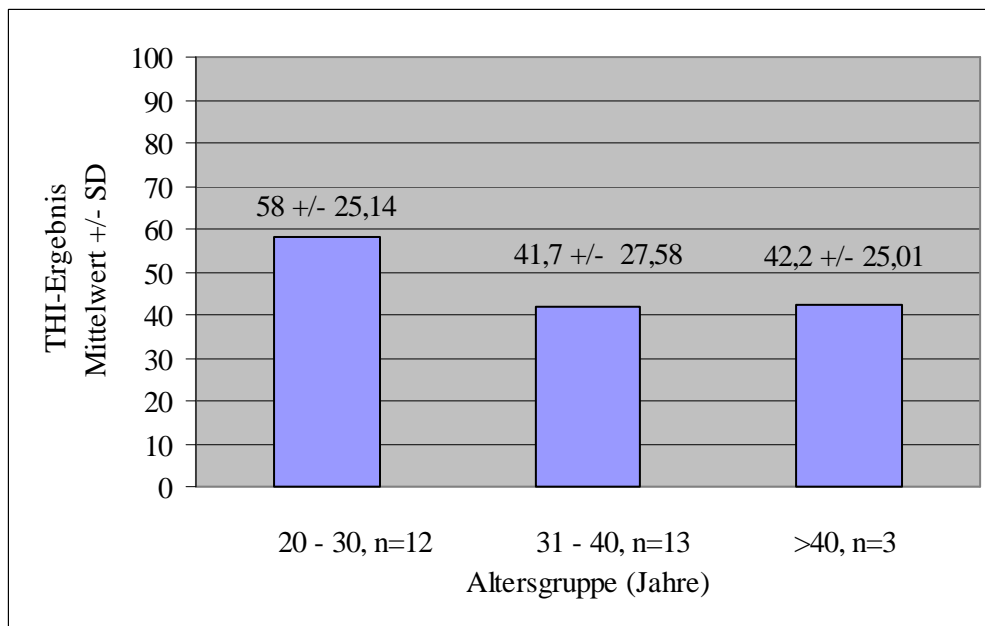
### 3.2 Tinnitus Handicap Inventar

19 der 28 Patienten nahmen an der Befragung nach ihren tinnituspezifischen Beschwerden durch das THI teil. Bei einer maximal erreichbaren Punktzahl von 100 verteilten sich die Ergebnisse des Kollektivs zwischen 8 und 92 Punkten, so dass der Mittelwert bei 47,9 Punkten lag und die Standardabweichung bei 26,098. Unter Betrachtung der geschlechtsspezifischen Ergebnisse stellt sich heraus, dass die zehn teilnehmenden Frauen im Mittel ein um 13 Punkte höheres Ergebnis aufweisen als die neun Männer, bei einer Punktzahl von im Mittelwert 54 und einer Standardabweichung von 28,13 beim weiblichen und 41 Punkten beim männlichen Geschlecht mit einer Standardabweichung von 23,45. Auch werden altersabhängige Unterschiede offensichtlich. So scheint die Altersgruppe der 20 bis 30 Jährigen am stärksten unter dem Ohrgeräusch zu leiden bei einem Mittelwert von 58 Punkten (SD 25,14) im Gegensatz zu den 31 bis 40 jährigen mit 41,7 Punkten (SD 27,58), deren

Ergebnis mit dem der Altersgruppe über 40 Jahre, die eine Punktzahl von 42,2 besitzt (SD 25,01), vergleichbar ist. Die Ergebnisse in schematischer Form siehe Abbildung 6 und 7.



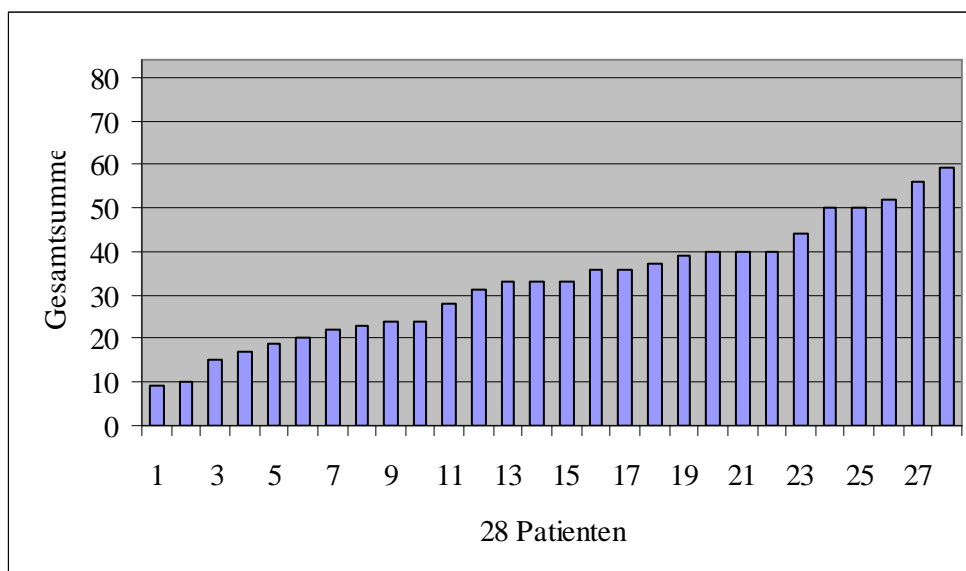
**Abbildung 6: Geschlechtsbezogene Punkteverteilung der THI-Ergebnisse als Mittelwerte mit Standardabweichung**



**Abbildung 7: Altersabhängige Punkteverteilung der THI-Ergebnisse als Mittelwerte mit Standardabweichung**

### 3.3 Tinnitusfragebogen

Nach Auswertung des Tinnitusfragebogens nach Göbel und Hiller, bei dem von allen 28 Patienten die Daten vorlagen, stellt sich das in Abbildung 8 gezeigte Ergebnis dar. Es handelt sich hierbei pro Patient um die Gesamtsumme der Items emotionale und kognitive Belastung, Penetranz des Tinnitus, Hörprobleme, Schlafstörungen und somatische Beschwerden, die im Kollektiv zwischen 9 und 59 Punkten bei maximal 84 erreichbaren liegen, und es ergibt sich somit ein Mittelwert von 32,86 Punkten bei einer Standardabweichung von 13,53. Bei Aufschlüsselung der Ergebnisse in die einzelnen Items ergeben sich die in Tabelle 6 dargestellten Mittelwerte und die zugehörigen Standardabweichungen. Daraus ergibt sich, dass der Hauptbelastungspunkt in der Penetranz des Tinnitus liegt, gefolgt von kognitiver und emotionaler Belastung, wobei Schlafprobleme, somatische Beschwerden und Hörprobleme eher im Hintergrund stehen.



**Abbildung 8: Angabe der Gesamtsumme des Fragebogens (Summe der in den einzelnen Items erreichten Punkte) pro Patient**



Item	Kognitive Belastung	Penetranz des Tinnitus	Schlafstörungen	Emotionale Belastung	Somatische Beschwerden
Mittelwert	7,25	8,04	2,89	10,82	1,43
Median	6	8,5	2,5	10	1
Standardabweichung	4,03	3,21	2,23	4,87	1,64
Maximal erreichbarer Wert	16	16	8	24	6

**Tabelle 6: Mittelwerte, Median, Standardabweichung und maximal erreichbarer Wert der 28 Patientendaten nach Aufschlüsselung des Fragebogens in einzelnen Items**

Item	Hörprobleme
Mittelwert	2,43
Median	1
Standardabweichung	2,67
Maximal erreichbarer Wert	14

**Tabelle 6a: Mittelwerte, Median, Standardabweichung und maximal erreichbarer Wert der 28 Patientendaten nach Aufschlüsselung des Fragebogens in einzelnen Items (Fortsetzung)**

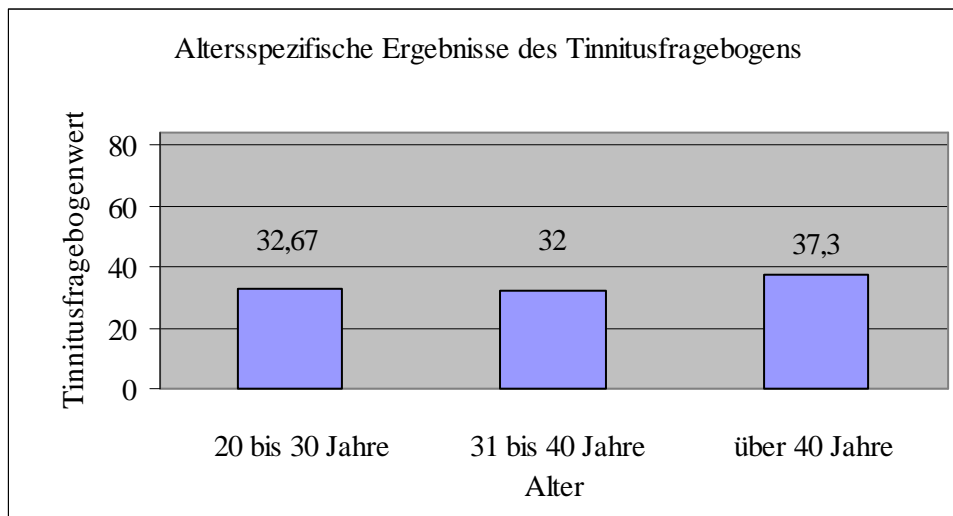


Abbildung 9: Mittelwerte der altersabhängigen Ergebnisse des Tinnitusfragebogens

Bezüglich des möglichen Einflusses des Alters auf die Beschwerden, werden im Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller mit zunehmendem Alter zunehmende Beschwerden gemessen (s. Abb. 9). Dies steht in Kontrast zu unseren Ergebnissen im THI, wo wir mit zunehmendem Alter abnehmende Beschwerden gemessen haben. Frauen sind, wie sich übereinstimmend mit dem THI nachweisen ließ, stärker betroffen als Männer. Siehe hierzu Abbildung 10. Die Darstellung der Ergebnisse mit Angabe der Standardabweichung erfolgt in Tabelle 7.

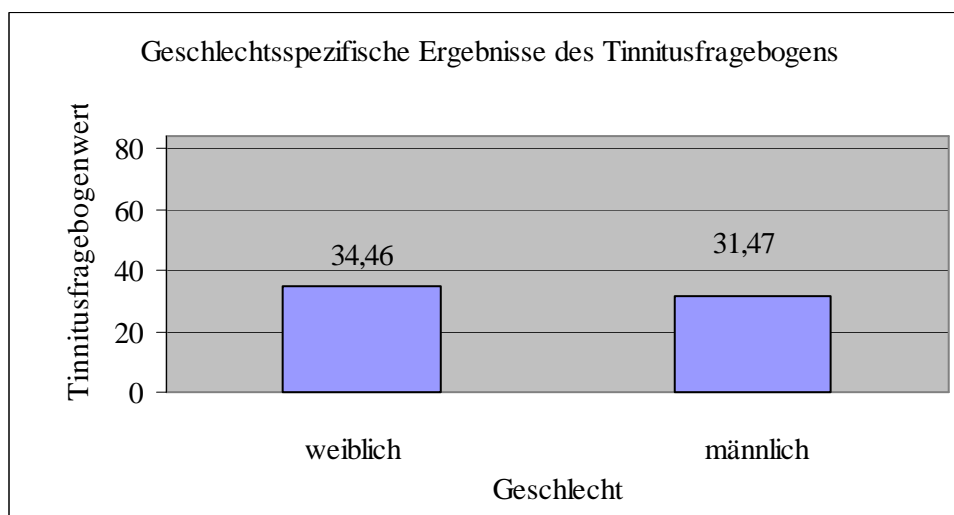


Abbildung 10: Mittelwerte der geschlechtsabhängigen Ergebnisse des Tinnitusfragebogens

	<b>Tinnitusfragebogen Gesamtergebnis</b>
<b>20 bis 30 Jahre</b>	32,67 ± 11,16
<b>31 bis 40 Jahre</b>	32 ± 15,41
<b>über 40 Jahre</b>	37,3 ± 18,03
<b>weiblich</b>	34,46 ± 12,96
<b>männlich</b>	31,47 ± 14,31

**Tabelle 7: Alters- und geschlechtsspezifische Mittelwerte der Gesamtergebnisse mit Standardabweichung**

Bei alters- und geschlechtsspezifischer Aufschlüsselung der Ergebnisse der einzelnen Items in Tabelle 8 fällt auf, dass die Ergebnisse der Items Penetranz des Tinnitus, Schlafstörungen, somatische Beschwerden und Hörprobleme in direktem Zusammenhang mit dem Alter stehen, wohingegen die Items kognitive Belastung und emotionale Belastung mit dem Alter in indirektem Zusammenhang stehen, was wiederum den Ergebnissen des THI entspricht. Frauen sind bis auf die somatischen Beschwerden in allen Items stärker belastet als Männer, wobei die Unterschiede gering ausgeprägt sind.

<b>Item</b>	<b>Kognitive Belastung</b>	<b>Penetranz des Tinnitus</b>	<b>Schlafstörungen</b>	<b>Emotionale Belastung</b>	<b>Somatische Beschwerden</b>
<b>Alter/ Geschlecht</b>					
<b>20 bis 30 Jahre</b>	7,5 ± 3,61	7,75 ± 3,65	2,58 ± 1,38	11,92 ± 4,2	1,5 ± 1,62
<b>31 bis 40 Jahre</b>	7,08 ± 4,84	7,77 ± 2,86	2,77 ± 2,8	10,08 ± 5,31	1,23 ± 1,53
<b>über 40 Jahre</b>	7 ± 2,65	10,33 ± 2,89	4,67 ± 2,08	9,67 ± 6,02	2 ± 2,65
<b>weiblich</b>	7,46 ± 3,69	8,69 ± 3,22	3,31 ± 2,32	11,38 ± 4,59	1,15 ± 1,52
<b>männlich</b>	7,07 ± 4,43	7,47 ± 3,2	2,53 ± 2,17	10,33 ± 5,2	1,67 ± 1,76

**Tabelle 8: Alters- und geschlechtsspezifische Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der einzelnen Items**

Item	Hörprobleme
Alter/ Geschlecht	
20 bis 30 Jahre	1,42±2,81
31 bis 40 Jahre	3,08±2,29
über 40 Jahre	3,67±3,21
Weiblich	2,46±2,83
Männlich	2,4±3,02

**Tabelle 8a: Alters- und geschlechtsspezifische Mittelwerte und Standardabweichungen der Ergebnisse der einzelnen Items (Fortsetzung)**

Sowohl die Arbeit von Mühlau et al. als auch unsere Arbeit verwendete zur Messung der tinnitusabhängigen Beschwerden den Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller. Vergleicht man die Mediane der einzelnen Items emotionale und kognitive Belastung, Penetranz des Tinnitus, Schlafstörungen, Hörprobleme und Somatische Beschwerden zwischen den beiden Arbeiten, so lassen sich Abweichungen voneinander mit einem Mittelwert von 1 angeben. Dies bedeutet, dass in unserem Patientenkollektiv ein um einen Auswertungspunkt höheres Testergebnis erreicht wurde (Tabelle 9).

Item	Kognitive Belastung	Penetranz des Tinnitus	Schlaf - störung	Emotionale Belastung	Somatische Beschwerden	Hör - probleme
Vorliegende Arbeit	6	8,5	2,5	10	1	1
Mühlau et al.	5	7	2	8	0	1
Abweichung	1	1,5	0,5	2	1	0
Mittelwert	1					

**Tabelle 9: Abweichungen der Ergebnisse der einzelnen Items des Fragebogens von Göbel und Hiller zwischen vorliegender Arbeit und der Untersuchungen von Mühlau et al. mit daraus abgeleiteter Berechnung des Mittelwertes**

### 3.4 BDI

Des Weiteren untersuchten wir den Schweregrad der möglichen aktuellen depressiven Symptomatik anhand des BDI. Von 28 Patienten füllten 18 diesen Fragebogen aus. Die erreichbaren Punktzahlen liegen zwischen 0 und 63. Der Mittelwert der Ergebnisse des Kollektivs liegt bei 11,83 Punkten und deutet auf eine insgesamt bestehende leichte bis mittelgradige depressive Symptomatik hin. Das Ergebnis von 27,78 % der Teilnehmer lag

unter der Dissimulationsschwelle von 5 Punkten. Bei weiteren 27,78 % ergab die Testauswertung eine „normale“ Stimmungslage. Bei einem Anteil von 44,4 % fanden sich Hinweise für das Vorliegen einer klinisch relevanten depressiven Symptomatik. Unter einer leichten bis mittelgradigen Depression litten 16,67 % der Studienteilnehmer. Weitere 16,67 % unter einer mittelgradigen bis schweren Depression, wobei hier und auch hinsichtlich der weiteren Ergebnisse festgehalten werden soll, dass es sich beim BDI um einen reinen Selbstfragebogen handelt. Diagnostisch aber besteht kein Hinweis für eine Major Depression. 11,11 % der Betroffenen litten unter einer schweren Depression. Siehe hierzu Tabelle 10. Unter geschlechtsspezifischer Betrachtung ergibt sich im Resultat ein ähnliches Bild wie beim THI. Das Ergebnis der männlichen Probanden liegt bei einem Mittelwert von 9, womit sie unter Hinzuziehung des Bewertungsmaßstabes als „normal“ bezüglich der Stimmungslage gelten. Der Mittelwert der weiblichen Probanden hingegen liegt bei 14, was auf eine leichte bis mittelgradige Depression hindeutet. Siehe Tabelle 11. Bei Betrachtung der Altersabhängigkeit für die Entwicklung einer depressiven Symptomatik ergibt sich das in Abbildung dargestellte Ergebnis. Es lässt sich dahingehend interpretieren, dass die Stimmungslage bei Patienten zwischen dem 31. und 40. Lebensjahr eher im Normalbereich liegt, wohingegen bei Patienten bis zum 30. und über dem 40. Lebensjahr eine leichte bis mittelgradige Depression vorliegt. Siehe Tabelle 12.

n Patienten	Ergebnis (Punkte)	Diagnose
5	3,5 ± 1,52	unter Dissimulationsschwelle (0 - 5 Punkte)
5	7 ± 1,41	normale Stimmungslage (5 - 9 Punkte)
3	15,67 ± 2,52	leichte bis mittelgradige Depression (10 - 18 Punkte)
3	20 ± 1	mittelgradigen bis schweren Depression (19 - 29 Punkte)
2	32 ± 0	schwere Depression (> 29 Punkte)
<b>Mittelwert ± SD</b>	11,83 ± 10,15	leichte bis mittelgradige Depression

**Tabelle 10: Mittelwerte und Standardabweichungen des Schweregrades der Tinnitus-begleitenden Depression gemessen mit dem BDI**

Geschlecht	weiblich	männlich
<b>Mittelwert ± SD</b>	14,1 ± 9,43	9 ± 10,92

**Tabelle 11: Mittelwerte und Standardabweichungen des Schweregrades der Depression in Abhängigkeit vom Geschlecht**

Alter	20 - 30 Jahre	31 - 40 Jahre	über 40 Jahre
Mittelwert $\pm$ SD	14,86 $\pm$ 11,36	8,25 $\pm$ 6,65	14,33 $\pm$ 15,50

**Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen des Schweregrades der Depression in Abhängigkeit vom Alter**

## **4. Diskussion**

### **4.1. Diskussion der möglichen Ursachen für die divergierenden Ergebnisse im Vergleich zur Arbeit von Mühlau et al.**

Die Studie verfolgte das Ziel, mögliche strukturelle Veränderungen bei Tinnituspatienten im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv zu ermitteln, um die kürzlich von Mühlau et al. publizierten Ergebnisse zu bestätigen und um genauere Vorstellungen von der Pathophysiologie des Tinnitus zu erhalten. Zusätzlich sollte mittels obig erwähnten Fragebögen untersucht werden, ob die vom Krankheitsbild Betroffenen eine depressive Symptomatik besitzen und in welchen Punkten sie sich durch den Tinnitus eingeschränkt und belastet fühlen.

Das Ergebnis der Hauptfragestellung ist, dass eine morphologische Veränderung im Gehirn von Tinnituspatienten mittels VBM nachgewiesen werden kann, jedoch nicht in der von Mühlau beobachteten Region, sondern im Colliculus inferior. So soll im Folgenden erörtert werden, welches die Ursachen für die Nicht-Reproduzierbarkeit der vorliegenden Daten sein könnten. Aufgrund der Tatsache, dass dieselbe standardisierte Methodik der VBM angewandt wurde, ist es eher unwahrscheinlich, dass der Grund für die abweichenden Ergebnisse hierin liegt. Es muss also davon ausgegangen werden, dass es sich beim Tinnitus um ein heterogeneres Krankheitsbild handelt als bisher angenommen oder dass innerhalb des Patientengutes derartige Unterschiede bestehen, die die differierenden Untersuchungsergebnisse hervorrufen könnten.

#### **4.1.1 Unterschiede der Patientenkollektive bezüglich der Krankheitsanamnese**

Die Heterogenität des klinischen Bildes des Tinnitus stellt ein großes Problem dar. Es kann aber durch Voruntersuchungen gesichert werden, dass eine Vergleichbarkeit der beiden Kollektive im Großen und Ganzen gewährleistet ist. So wurde in den beiden zu betrachtenden Untersuchungen im Voraus ausgeschlossen, dass die Patienten unter einem Hörverlust leiden (wobei hier die Schwelle jeweils auf 25 dB festgelegt wurde) oder in ihrer Anamnese ein Lärmtrauma oder chronische Lärmexposition aufzeigen konnten. Auch konnte bei keinem der Studienteilnehmer eine andere audiologische (wie Hyperakusis), neurologische oder psychiatrische Erkrankung nachgewiesen werden. Allerdings stellten wir anhand des BDI Anzeichen für eine begleitende depressive Symptomatik fest, die bei Mühlau nicht untersucht

wurde. Die Diagnosekriterien einer Depression wurden bei unseren Patienten aber nicht erfüllt, so dass beide Arbeiten in diesem Punkt vergleichbar sind.

#### **4.1.2 Unterschiede der Patientenkollektive bezüglich der Lateralisation des Tinnitus**

Im Gegensatz zur Arbeit von Mühlau et al., bei denen kein Patient eine Lateralisation in ausschließlich ein Ohr bemerken konnte, finden sich in unserer Studie sieben Patienten, die angeben, das Geräusch einzig rechts – so bei sechs Patienten – oder links – ein Patient – zu hören. Melcher et al. untersuchten mittels fMRT Patienten mit lateralisiertem Tinnitus und fanden heraus, dass ein gleichzeitig beidseits angebotenes Geräusch eine abnormale asymmetrische Aktivierung der Colliculi inferiores zur Folge hat, im Gegensatz zu gesunden Probanden, bei denen es keine signifikanten Unterschiede in der Aktivierung nach Stimulation gab<sup>81</sup>. Genauer handelt es sich hierbei um eine ungewöhnlich niedrige Aktivierung des Colliculus inferior auf der zum Tinnitus kontralateralen Seite. Man erklärt sich dies dadurch, dass der Colliculus inferior auf der kontralateralen Seite zunächst eine erhöhte neuronale Aktivität aufweist. Diese wird durch ein zusätzliches Geräusch entweder übersättigt oder eine Geräuschstimulation reduziert die Aktivierung. Das Prinzip eines zusätzlichen Geräusches wird auch beim Masking zur Reduzierung der Lautstärke des Tinnitus angewendet. Jedoch in Anbetracht des Anteils der Patienten unserer Studie, die eine Lateralisation vorweisen können (sieben Patienten), verglichen mit dem Anteil derer, die auf beiden Ohren über die Geräuschwahrnehmung berichten (20 Patienten) ist davon auszugehen, dass die von einigen Patienten wahrgenommene Lateralisation nicht der Grund für die von uns beobachteten Veränderungen im Colliculus inferior sein kann.

#### **4.1.3 Unterschiede der Patientenkollektive bezüglich des Leidensdrucks**

Wie im Ergebnisteil beschrieben erkennt man beim Vergleich der Mediane des Tinnitusfragebogens nach Göbel und Hiller zwischen den beiden Arbeiten eine Abweichung voneinander mit einem Mittelwert von 1. Das Patientenkollektiv unserer Arbeit steht demnach unter einem etwas höheren Leidensdruck als das der Arbeit von Mühlau. Es ist in diesem Zusammenhang zudem erwähnenswert, dass unser Patientenkollektiv sich von dem der Untersuchungen von Mühlau et al. dahingehend unterscheidet, dass es meist Patienten sind, die bereits eine Reihe verschiedenster Therapieversuche hinter sich haben, um sich nun an ein spezialisiertes Zentrum zu wenden, mit der Erwartungshaltung, ein sehr innovatives Therapieverfahren (rTMS) zu erhalten. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, ob subjektiv schwerwiegender empfundene Tinnitusfälle eine andere Lokalisation aufweisen als mildere



Verläufe und im Umkehrschluss: Hat der Ursprungsort einen Einfluss auf den Schweregrad? Erlandsson et al. fanden heraus, dass unilateral empfundener Tinnitus beim weiblichen Geschlecht eine höhere Prävalenz besitzt als beim männlichen<sup>82</sup>. Durch Verknüpfung mit unserem Ergebnis, dass Frauen, die unter Tinnitus leiden häufiger zu Depressionen neigen als Männer und unter Beachtung der Ergebnisse von Melcher et al. dass einseitig wahrgenommener Tinnitus seinen Ursprung im Colliculus inferior und beidseitig hörbarer im Thalamus hat könnte man zu dem Schluss kommen, dass vom Colliculus inferior ausgehender Tinnitus für den Betroffenen einen schwereren Verlauf und eine deutlichere Belastung zeigt als der vom Thalamus ausgehende. Die Anwendung dieser Hypothese auf unsere Arbeit ist jedoch insofern eingeschränkt, als dass zum Beweis derselben ein Vergleich zwischen uni- und bilateralem Tinnitus vorgenommen werden müsste, der hier nicht stattfand.

#### **4.1.4 Unterschiede der Patientenkollektive bezüglich der vorausgegangenen**

##### **Therapieversuche**

Es muss außerdem betont werden, dass mögliche Einflüsse vorausgegangener Therapieversuche einen entscheidenden Faktor für die festgestellten unterschiedlichen strukturellen Veränderungen darstellen könnten. Die therapeutische Vorgeschichte wurde jedoch weder in der Arbeit von Mühlau et al. noch in der unseren anamnestisch erhoben, so dass ein Zusammenhang nicht untersucht werden kann.

Dennoch gilt, dass die interindividuellen Unterschiede zwischen den Patienten unserer und der Arbeit von Mühlau et al. wie Symptomatik, neurobiologische Veränderungen aber auch spätere Therapieresponse für die voneinander abweichenden Ergebnisse der VBM eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen. Eine bessere Subtypisierung für zukünftige Untersuchungen ist daher dringend erforderlich.

#### **4.1.5 Die neuronale Plastizität als mögliche Ursache für die unterschiedlichen morphologischen Veränderungen**

Unter der neuronalen Plastizität versteht man die Fähigkeit des menschlichen Gehirns, die strukturelle und funktionelle Organisation veränderten Bedingungen anpassen zu können. Dies ist oft im Laufe der alterungsbedingten Entwicklung des Menschen oder durch auftretende Pathologien notwendig. Mühlau et al. vermuteten anhand ihrer Ergebnisse, dass durch Dysfunktion peripherer Regionen des auditorischen Systems, beispielsweise durch Hörverlust, es zur Reorganisation innerhalb des Corpus geniculatum mediale kommt, die zu erhöhter neuronaler Aktivität der zentralen Hörbahn führt, was möglicherweise Ursache einer

dauerhaften Zunahme der Konzentration an grauer Substanz im Thalamus ist. Allgemein gilt, dass neuronale Plastizität prinzipiell auch im Colliculus inferior möglich ist. Dies bewiesen Reisch et al.<sup>83</sup>. Nach unilateraler elektrischer intrakochleärer Stimulation konnten sie unter anderem im Colliculus inferior Neuronen charakterisieren, die so genannte immediate early genes (IEGs) exprimieren, deren Unterformen c-fos und egr-1 für Transkriptionsfaktoren kodieren. Ergebnis dieser neuronalen Plastizität könnte somit eine Konzentrationsänderung an grauer Substanz sein, die veränderte neuronale Aktivität und somit die Wahrscheinlichkeit in sich birgt, Tinnitus zu provozieren. Wu et al. kamen während ihrer Untersuchungen der tonotopisch gegliederten Hörbahn ausgehend vom auditorischen Thalamus über die Hörrinde zum auditorischen Zwischenhirn, genauer gesagt dem Colliculus inferior zu der Erkenntnis, dass eine fokale Stimulation des Thalamus neuronale Plastizität im Colliculus bewirkt. Weiter vertreten sie die Auffassung, dass die intakte colliculo-thalamo-cortico-colliculare Schleife von grundlegender Wichtigkeit für die Koordinierung von Plastizität innerhalb der zentralen Hörbahn ist<sup>84</sup>. Auf Basis dieser Annahme könnte vermutet werden, dass eine Pathologie dieser benannten Schleife, wie Mühlau et al. sie im Thalamus feststellten von Veränderungen in benachbarten Strukturen der Hörbahn, wie wir sie im Colliculus inferior beobachteten, begleitet wird. Man könnte also mutmaßen, dass je nach Ablauf und Dauer der neuronalen Plastizität unterschiedliche Strukturen betroffen sein könnten, so dass möglicherweise dadurch die in der Arbeit von Mühlau et al. fehlenden Veränderungen im Colliculus inferior von uns nachgewiesen werden konnten.

## **4.2 Die Rolle des Colliculus inferior bei der Entstehung des Tinnitus**

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass bei Tinnituspatienten Veränderungen im Colliculus inferior bestehen. Im Folgenden sollen weitere Arbeiten die Wichtigkeit dieser zerebralen Struktur für die Pathophysiologie des Tinnitus belegen.

### **4.2.1 Aktivitätsänderungen im Colliculus inferior und der Einfluss auf Distorsionsproduzierte Otoakustische Emissionen (DPOAE)**

Bezüglich Aktivitätsänderungen innerhalb des Colliculus inferior, die unter anderem durch neuronale Plastizität hervorgerufen werden könnten, sei eine Arbeit von Popelar et al. erwähnt. Hier wurde beobachtet, dass die elektrische Stimulation und somit die Aktivitätsänderung des Colliculus inferior Auswirkungen hat auf distorsionsproduzierte otoakustische Emissionen. Es handelt sich um einen Ton, der nach Anregung der äußeren Haarzellen im Innenohr erzeugt wird. Nach Stimulation des Colliculus inferior zeigt sich eine

Abschwächung der Amplitude um 0,1 – 2 dB<sup>85</sup>. Es wäre möglich, dass durch die pathologische Aktivitätsänderung im Colliculus inferior und die daraus resultierende Amplitudenveränderung der DPOAE ein vormals nicht hörbares Ohrgeräusch merklich wird.

#### **4.2.2 Verminderte Hemmung und gesteigerte Aktivität im Colliculus inferior und der Einfluss auf zerebelläre Strukturen**

Rybak fasst in seiner Arbeit zusammen, dass platinhaltige Verbindungen, die nachweisliche ototoxische Nebenwirkungen aufweisen, durch oxidativen Stress innerhalb des Colliculus inferior oder durch verminderte Hemmung innerhalb des Colliculus inferiors aufgrund eines kochleären Schadens zu Tinnitus führen könnten. Dies könnte eine kompensatorische Steigerung neuronaler Antworten innerhalb des auditorischen Kortex zur Folge haben<sup>86</sup>. Das Prinzip der verminderten Hemmung fassen auch Saunders et al. auf, indem sie darlegen, dass nach einem peripheren Schaden die bereits oben erwähnte Plastizität innerhalb der Hörbahn neue Muster der Gehirnaktivität durch anatomische Veränderungen verursacht und dies die Balance zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Vorgängen aus dem Gleichgewicht bringt<sup>87</sup>. Auch Brozoski et al. belegten durch mit manganhaltigem Kontrastmittel angefertigte MRT-Aufnahmen eine Aktivitätserhöhung im Colliculus inferior und des weiteren im zerebellären Paraflocculus und Freeman et al. wiesen die funktionelle Verbindung zwischen Colliculus inferior und zerebellären Kernen nach<sup>88, 89</sup>. Ähnliches zeigen auch die Ergebnisse der Untersuchungen von Shulman et al., die mit Hilfe von Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-Aufnahmen erklären konnten, dass ein anomaler auditorischer Stimulus die Aktivität und Funktion des absteigenden auditorischen Systems beeinflusst, was man in der Folge als Perfusionsasymmetrien im Kleinhirn nachweisen kann, von denen 60-70% der Tinnituspatienten betroffen sind<sup>90</sup>. Diese Erkenntnis reflektiert nun auch die psychomotorische Komponente des Tinnitus.

#### **4.3 Diskussion der depressiven Symptomatik bei Tinnituspatienten und spekulativer Versuch der Einordnung in den Zusammenhang mit den morphologischen Veränderungen**

Mimik, Gestik und Haltung, als Zeichen der Psychomotorik, an deren Steuerung das Kleinhirn maßgeblich beteiligt ist, sind bei Depressiven eingeschränkt. In dieser Hinsicht konnten wir durch Anwendung der Fragebögen des THI, des Tinnitus-Fragebogens nach Göbel und Hiller und des BDI zusammenfassend das folgende feststellen: In unserem

Patientenkollektiv wurden in 44,4 % der Fälle Hinweise auf eine begleitende depressive Symptomatik festgestellt, die vor allem das weibliche Geschlecht im Alter zwischen 20 und 30 Jahren betrifft. Im Tinnitusfragebogen nach Göbel und Hiller fanden sich insbesondere hohe Scores für die Penetranz des Tinnitus und die daraus folgende emotionale und kognitive Belastung. Die Dauer des Tinnitus beträgt bei den Patienten der Altersgruppe der 20 bis 30 Jährigen 28,83 Monate, bei den Patienten im Alter zwischen 31 und 40 Jahren 32,91 Monate und bei den Betroffenen über dem 40. Lebensjahr 220 Monate. Man nimmt an, dass die Entwicklung des Ohrgeräusches in jüngerem Alter akuter verläuft als in höherem Alter, so das Ergebnis einer Studie von Holgers et al.<sup>91</sup>. Der raschere Entstehungsprozess könnte somit eine Rolle spielen für die vor allem im jüngeren Alter auftretende depressive Symptomatik. Allerdings muss diese Vermutung vorsichtig formuliert werden. Eventuell wurden bei kürzerer Tinnitusdauer noch keine ausreichenden Coping- und Gewöhnungsstrategien im Umgang mit dem Tinnitus entwickelt, so dass auch deshalb die psychische Belastung größer sein könnte als bei Patienten, die schon viele Jahre unter Tinnitus leiden.

Auf der Suche nach einer mit bestimmten Charaktereigenschaften einzugrenzenden „Tinnituspersönlichkeit“ können keine einheitlichen Studienergebnisse aufgefunden werden. So verneinen Collet et al. aufgrund ihrer Ergebnisse des Minnesota Multiphasic Personality Inventory in tinnitus (MMPI) eindeutig mit Tinnitus in Zusammenhang zu bringende Persönlichkeitsmerkmale<sup>92</sup>. Anders beispielsweise Bayar et al., die insbesondere bei weiblichen Tinnituspatienten häufiger die Tendenz zur Hypochondrie, Schizophrenie und sozialen Introversion gefunden haben, was die Entwicklung einer Depression begünstigen kann<sup>93</sup>. Zahlreiche Studien zeigen, dass eine höhere Beeinträchtigung durch Tinnitus mit einer erhöhten Ängstlichkeit und Depressivität einhergeht<sup>94, 95</sup>. Ob aber die Depression der auslösende Faktor für den Tinnitus oder der Tinnitus die Ursache für die Depression ist konnte bisher nicht geklärt werden. Laut Dobie et al. litten 50 % der Patienten bereits vor Auftreten des Tinnitus einmal in ihrem Leben an einer Depression<sup>96</sup>.

Brandao et al. konnten mit ihrer Untersuchung die These unterstützen, dass der Colliculus inferior zur Ausbildung einer depressiven Symptomatik, beitragen kann. Neben dem medialen Hypothalamus, der Amygdala und dem dorsalen periaqueduktalen Grau, die in der Vernetzung aversiver Haltungen im Gehirn tätig sind, scheinen auch Colliculus superior und inferior in diesem System eine Rolle zu spielen. Nach elektrischer oder chemischer Stimulation zeigten sich demnach angsthafliche Verhaltensweisen<sup>97</sup>. Smith et al. befassten sich in ihren Untersuchungen mit Synapsen zwischen Colliculus inferior und den paralaminaren Kernen des Thalamus. Hierbei handelt es sich um Strukturen, die den

auditorischen Thalamus medial und ventral begrenzen. Afferenzen kommen aus auditorischen, visuellen und somatosensorischen Strukturen, wohingegen die Efferenzen unter anderem zu Amygdala und Basalganglien gesendet werden. Neben anderen Funktionen steuern die paralaminaren Kerne die konditionierte Angstantwort. Smith et al. fanden heraus, dass von collicularen Gebieten exzitatorische (NMDA, AMPA ( $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure)) und inhibitorische (GABA) Inputs in die paralaminaren Kerne eingehen<sup>98</sup>, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die von uns festgestellte Verminderung der grauen Substanz im Colliculus inferior zu einem Ungleichgewicht der exzitatorischen und inhibitorischen Inputs führt, das eine Beeinflussung der oben genannten Angstantwort zur Folge hat und depressiver Symptomatik ähneln kann.

Wu et al. betonen hierbei die Rolle von GABA zur Aufrechterhaltung des Gleichgewichts zwischen Exzitation und Inhibition, da es die Aktivität von NMDA - Rezeptoren unterdrückt und das Ausmaß von AMPA- und NMDA - EPSPs (exzitatorische postsynaptische Potentiale) reduziert<sup>99</sup>. Betrachtet man die Rolle des Neurotransmitters GABA über den Colliculus inferior und dessen assoziierte Strukturen hinaus, so fassen Sanacora et al. zusammen, dass ein allgemeiner Mangel des Neurotransmitters mit Depressionen und Angststörungen vergesellschaftet ist<sup>100</sup>. In Zusammenhang mit der Konditionierung sei eine Arbeit von Metzger et al. erwähnt, die durch Untersuchungen an Primaten den Einfluss eines belohnungsbezogenen Geräusches auf die neuronale Aktivität im Colliculus inferior hervorheben konnten<sup>101</sup>. Es sei in diesem Kontext auf das Neurophysiologische Modell von Jastreboff verwiesen, in dem selbiger die Vermutung aufstellt, dass die Ätiologie des Tinnitus unter anderem in Zusammenhang mit der Bildung und Auslöschung konditionierter Reflexe stehen könnte<sup>40</sup>.

Es lässt sich die Aussage machen, dass mit Hilfe der VBM strukturelle Veränderungen im auditorischen System von Tinnituspatienten festgestellt werden können, diese Befunde aber vermutlich aufgrund der klinischen Heterogenität der Patienten verschieden ausfallen können. Jedoch soll an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass die in der Diskussion aufgestellten möglichen Zusammenhänge rein spekulativ sind und wir anhand der von uns erhobenen Datenlage keine konkreten Aussagen machen können. So sind schon die Überlegungen zur Verknüpfung von Konzentrationsänderungen mit Aktivitätsänderungen immer noch spekulativ. Bisher ist nicht geklärt, ob die mit dem Verfahren der VBM festgestellten Konzentrationsveränderungen der grauen Substanz in direktem oder indirektem Zusammenhang stehen mit einer Aktivitätsänderung. Das heißt ob eine Konzentrationszunahme zu einer Aktivitätszunahme und Konzentrationsabnahme zu einer

Aktivitätsabnahme führt oder umgekehrt. So ist auch unbekannt, ob die Zunahme an grauer Substanz auf Hyperplasie, das heißt der Vermehrung von Perikaryen oder auf einem Anschwellen der Zellkörper, der Hypertrophie, beruht.

## 5. Zusammenfassung

Tinnitus, ein subjektives Ohrgeräusch ohne externen oder internen Stimulus gehört zu den Phantomsensationen des Menschen, die zu einer schwerwiegenden Störung des Wohlbefindens und der Leistungsfähigkeit führen können. Seine Genese ist weitestgehend unklar. In den vergangenen Jahren wurden in der Ursachenforschung Modelle favorisiert, die eine neurobiologische Ursache mit zentralnervöser Beteiligung als wesentliches Element der Krankheitsentstehung und Krankheitsfortführung vermuteten. Die vorliegende experimentelle Studie untersuchte mittels einer computerisierten, feinstrukturellen Bildgebung des Gehirnes, um strukturelle Veränderungen des zentralen Nervensystems bei Tinnitus-Patienten nachzuweisen. Aufbauend auf einer Vorstudie externer Kollegen (Mühlau et al.<sup>53</sup>) wurde mittels voxel-basierter morphometrischer Kernspintomographie eine gut charakterisierte Stichprobe von 28 Patienten mit chronischem Tinnitus untersucht. Die Ergebnisse wurden mit einer im Geschlecht, Alter und Hörvermögen entsprechenden Kontrollgruppe verglichen. Die Studie ergab eine signifikante Abnahme der grauen Substanz in Colliculus inferior der rechten Seite. Dies weist auf das Vorhandensein struktureller Veränderungen im Gehirn von Tinnitus-Patienten hin. Der Colliculus inferior stellt eine wichtige Schaltstelle im Verlauf der Hörbahn dar. Durch neuronale Plastizität oder Aktivitätsänderungen können die Auswirkungen bei einer Veränderung dieser Struktur für den Betroffenen weitreichend sein. Die Ergebnisse unterschieden sich von den Vorbefunden, die Veränderungen unterhalb des Corpus callosum und im Thalamus gefunden hatten. Damit weisen die vorgelegten Ergebnisse auf die heterogene Krankheitsgenese des Tinnitus hin, was von Seiten der klinischen Pathophysiologie bisher auch vermutet wurde. Übereinstimmend mit den Ergebnissen der Vorstudie lässt sich folgern, dass Tinnitus nicht allein eine funktionelle Störung neuronaler Strukturen darstellt, sondern substantielle Veränderungen in der Gehirnstruktur für das klinische Bild mitverantwortlich sind. Die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen sind insofern immens, als dass sie nahelegen, durch moderne Therapien nicht allein eine funktionelle, sondern eine strukturelle Veränderung herbeiführen zu müssen. Dies dürfte sowohl für die Gesamttherapiekonzepte des Hals-Nasen-Ohren-ärztlichen Fachbereichs, als auch für die des neuropsychiatrischen Fachbereichs wegweisend sein.

## 6. Ausblick

Die Anwendbarkeit der VBM zur Untersuchung der morphologischen Ursachen des Krankheitsbildes des Tinnitus konnte durch unsere Arbeit bestätigt werden, sollte jedoch an weiteren und besser subtypisierten Patientenkollektiven wiederholt werden, um die Vergleichbarkeit zu verbessern und dadurch die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen.

Tinnitus als eine polyätiologische Erkrankung, zu deren Untermauerung auch unsere Studie beiträgt, besitzt aufgrund seiner Charakteristik der Begründbarkeit durch zahlreiche Pathologien entsprechend viele therapeutische Angriffspunkte. Auf der Grundlage der Annahme, dass eine pathologische Aktivität im Colliculus inferior eine entscheidende Rolle zur Entstehung beiträgt, könnte rein theoretisch mittels neurochirurgischer Elektrodenimplantation eine Modulation derselbigen vorgenommen werden. Entsprechendes wurde schon bezüglich neuronaler Taubheit von Lenarz et al. an Versuchstieren unternommen<sup>102</sup>. Auch wenn Resultate abgewartet werden müssen und die hohen Risiken nicht im Verhältnis zum Effekt stehen könnten, so wäre ein solches therapeutisches Vorgehen prinzipiell auch für von Tinnitus Betroffene in der Theorie denkbar. De Ridder et al. implantieren bereits erfolgreich extradurale Elektroden zur elektrischen Stimulation des auditorischen Kortex und konnten Patienten mit Einzelton-Tinnitus zu einer Verminderung des Tinnitus um durchschnittlich 97 % verhelfen<sup>103</sup>. Es wäre in therapeutischem Zusammenhang auch interessant festzustellen - und mittels VBM durchzuführen - wie sich unterschiedliche Therapiekonzepte auf die zerebralen Strukturen auswirken, wie etwa ob es möglicherweise zu einer Rückbildung der Pathologien kommt oder zu einer Kompensation derselbigen durch Veränderungen an benachbarten Strukturen. Man kann also schließen, dass VBM heute schon und auch in Zukunft diagnostische Bedeutung, therapeutischen Kontrollwert und Nutzen in der strukturellen Aufklärung von Pathologien in Zusammenhang mit Tinnitus besitzt und besitzen wird.



## 7. Literaturverzeichnis:

1. Probst et al.: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Thieme-Verlag 2004, p. 256
2. <http://www.sgipt.org/gipt/psysom/tinni/tinnitus.htm>
3. <http://www.hilfe-bei-tinnitus.com/Tinnitus/Bekannte-Persoenlichkeiten-mit-Tinnitus/index.html>
4. <http://www.tinnitus-liga.de/pdf/Satan.pdf>
5. [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)
6. Leske: Prevalence estimates of communicative disorders in the U.S. Language, hearing and vestibular disorders. American Speech-Language-Hearing Association 1981, p. 229–237
7. Coles: Epidemiology of tinnitus. *The Journal of Laryngology & Otology* 1984, p. 7-15
8. Pilgramm et al.: Tinnitus in the federal Republic of Germany: a representative epidemiological study. *Proceedings of the VIth International Tinnitus Seminar* 1999, p.64-67
9. Axelsson A, Ringdahl A. Tinnitus—a study of its prevalence and characteristics. *British Journal of Audiology* 1989, p. 53–62
10. Fleischer et al.: Documentation of the effects of child cap pistols. *HNO* 1999, p. 535-540
11. Struwe et al.: Untersuchung von Hörgewohnheiten und möglichen Gehörrisiken durch Schalleinwirkungen in der Freizeit unter besonderer Berücksichtigung des Walkman®-Hörens. *Umweltbundesamt Wasser-Boden-Luft-Hygiene-Hefte* 1996, p. 44-154
12. Demeester et al.: Prevalence of tinnitus and audiometric shape. *Royal Belgian Society for Ear, Nose, Throat, Head and Neck surgery* 2007, p. 37-49
13. Coles et al.: Epidemiology, Aetiology and Classification. *American Tinnitus Association* 1996, p. 585-587
14. McCombe et al.: Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999. *Clinical Otolaryngology* 2001, p. 388–393
15. Biesinger et al.: Strategien in der ambulanten Behandlung des Tinnitus. *HNO* 1998, p. 157-169
16. Heller et al.: Tinnitus aurium in normally hearing persons. *Annals of the Otology, Rhinology, Laryngology* 1953, p. 73–93
17. Matsuhira et al.: Estimation of the loudness of tinnitus from matching tests. *British Journal of Audiology* 1992, p. 387-95
18. Stouffer et al.: Characterization of tinnitus by tinnitus patients. *Journal of Speech and Hearing Disorders* 1990, p. 439–53

19. Henry et al.: Audiometric correlates of tinnitus pitch. Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar 1999, p. 51–57
20. Zenner: Praktische Therapie von HNO-Krankheiten. Schattauer-Verlag 2008, p. 135
21. Rosenhall et al.: The influence of ageing on noise-induced hearing loss. *Noise and Health* 2003, p. 47–50
22. Schleuning et al.: Neurotologic evaluation of subjective idiopathic tinnitus. *The Journal of Laryngology and Otology* 1981, p. 99–101
23. Nondahl et al.: Prevalence and 5-year incidence of tinnitus among older adults: the epidemiology of hearing loss study. *Journal of the American Academy of Audiology* 2002, p. 323–331
24. Huang et al.: Drug-induced ototoxicity. Pathogenesis and prevention. *Medical toxicology and adverse drug experience* 1989, p. 452–467
25. Gristwood et al.: Otosclerosis and chronic tinnitus. *Annals of the Otology, Rhinology, Laryngology* 2003, p. 398–403
26. Podoshin et al.: Pediatric and geriatric tinnitus. *International Tinnitus Journal* 1997, p. 101–103
27. Havia et al.: Hearing loss and tinnitus in Meniere's disease. *Auris Nasus Larynx* 2002, p. 115–119
28. Hoffman et al.: Epidemiology of Tinnitus. *Tinnitus: Theory and Management* 2004, p. 19
29. Eggermont et al.: The neuroscience of tinnitus. *Trends in Neurosciences* 2004, p. 676–682
30. Wiegand et al.: Surgical treatment of acoustic neuroma (vestibular schwannoma) in the United States: report from the Acoustic Neuroma Registry. *The Laryngoscope* 1996, p. 58–66
31. Flor et al.: Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995, p. 482–484
32. Byl : Focal hand dystonia may result from aberrant neuroplasticity. *Advances in Neurology* 2004, p. 19–28
33. Jastreboff: Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neuroscience Research* 1990, p. 221–254
34. Ryan et al.: Expression of genes coding for alpha and beta isoforms of Na/K-ATPase in the cochlea of the rat. *Molecular and Cellular Neuroscience* 1991, p. 179–187
35. Fina et al.: Expression of mRNAs encoding subunit isoforms of the Na, K-ATPase in the vestibular labyrinth of the rat. *Molecular and Cellular Neuroscience* 1994, p. 604–613
36. Puel et al.: Salicylate-induced tinnitus: molecular mechanisms and modulation by anxiety. *Progress in Brain Research* 2007, p. 141–146
37. Eggermont et al.: Salicylate and quinine selectively increase spontaneous firing rates in secondary auditory cortex. *Hearing Research* 1998, p. 149–160
38. Feldmann: Pathophysiology of tinnitus. *Igaku-Shoin* 1988, p. 7–35

39. Greimel et al.: Psychologische Prinzipien bei der Behandlung von Tinnituspatienten. HNO 1999, p. 130-134
40. Jastreboff et al.: The neurophysiological model of tinnitus and its practical implementation: current status. Advances in otolaryngology-head and neck surgery 2001, p. 135-147
41. Møller et al.: Pathophysiology of tinnitus. Otolaryngologic Clinics of North America 2003, p. 249-266
42. LeDoux: The emotional brain. Simon & Schuster 1996
43. Melcher et al.: Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. Journal of Neurophysiology 2000, p. 1058-1072
44. Arnold et al.: Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglucose. Journal for Oto-rhino-laryngology and its related specialties 1996, p. 195-199
45. Plewnia et al.: Disinhibition of the contralateral motor cortex by low-frequency rTMS. Neuroreport 2003, p. 609-612
46. Hoffman et al.: Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. Lancet 2000, p. 1073-1075
47. Chen et al.: Low-frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas. Clinical Neurophysiology 2003, p. 1628-1637
48. Basta et al.: Erratum to "Noise-induced changes of neuronal spontaneous activity in mice inferior colliculus brain slices". Neuroscience Letters 2005, p. 74-79
49. Li et al.: Synaptic response patterns of neurons in the cortex of rat inferior colliculus. Hearing Research 1999, p. 15-28
50. Chen et al.: Salicylate-induced abnormal activity in the inferior colliculus of rats. Hearing Research 1995, p. 158-178
51. Kulesza et al.: Unbiased stereological estimates of neuron number in subcortical auditory nuclei of the rat. Hearing Research 2002, p. 12-24
52. <http://stammhirn.biologie.uni-ulm.de/w4agehret/gehirn.htm>
53. Mühlau et al.: Abstract Structural brain changes in tinnitus. Cerebral Cortex 2006, p. 1283-1288
54. Trepel: Neuroanatomie. Hörbahn, afferentes System zur Hörrinde. Urban & Fischer 2004, p.228
55. Li et al.: Auditory gating processes and binaural inhibition in the inferior colliculus. Hearing Research 2002, p. 98-109
56. Batra et al.: Monaural and binaural processing in the ventral nucleus of the lateral lemniscus: a major source of inhibition in the inferior colliculus. Hearing Research 2002, p. 90-97
57. Hoistad et al.: Central hearing loss with a bilateral inferior colliculus lesion. Audiology and Neurotology 2003, p. 111-113

58. Ashburner et al.: Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 2000, p. 805-821
59. May: Headache: lessons learned from functional imaging. *British Medical Bulletin* 2003, p. 223-234
60. Schmidt-Wilcke et al.: Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia - a voxel-based morphometry study. *Pain* 2007, p. 109-116
61. Good et al.: A Voxel-Based Morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains. *Neuroimage* 2001, p. 21–36
62. McCombe et al.: Guidelines for the grading of tinnitus severity. *Clinical Otolaryngology* 2001, p. 388-393
63. Stouffer et al.: Tinnitus as a function of duration and etiology: counselling implications. *American Journal of Otolaryngology* 1991, p. 188–194
64. Reiser et al.: *Magnetresonanztomographie*. Springer-Verlag 2002, p. 822-828
65. Bloch: Nuclear induction. *Physical Review* 1946, p. 460-476
66. Leinsinger et al.: *Indikationen zur bildgebenden Diagnostik*. Springer-Verlag 2001, p. 54 – 66
67. Reiser et al.: *Duale Reihe Radiologie*. Thieme 2006
68. <http://www.mrbremen.de/arztinformationen-mrt-geschichte-und-technik.html>
69. <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>
70. [http://www.uni-essen.de/radiologie/vorlesung/mla/Handzettel\\_MRTGrundlagen\\_2005.pdf](http://www.uni-essen.de/radiologie/vorlesung/mla/Handzettel_MRTGrundlagen_2005.pdf)
71. [http://www.radiologie-bingen.de/leistungsangebot/MR\\_GLOSS.PDF](http://www.radiologie-bingen.de/leistungsangebot/MR_GLOSS.PDF)
72. <http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/volltexte/2001/1546/pdf/RichFormat.pdf>
73. Reimer et al.: *Klinische MR-Bildgebung – Eine Praktische Anleitung*. Springer-Verlag 2000, p. 30-32.
74. Talairach, et al.: *Co-planar stereotactic atlas of the human brain*. Thieme 1988, p. 1-9
75. Lancaster et al.: Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping* 2000, p. 120-131
76. <http://www.uni-regensburg.de/Fakultaeten/Medizin/Neurologie/forschung/fbg.html>
77. Friston: Statistical parametric mapping and other analyses of functional imaging data. *Neuroscience Databases – A practical Guide* 1996, p. 237- 250
78. Goebel et al.: Tinnitus-Fragebogen (TF) Standardinstrument zur Graduierung des Tinnituschweregrades. Ergebnisse einer Multizenterstudie mit dem Tinnitusfragebogen (TF). *HNO* 1994, p. 166- 172
79. Kleinjung et al.: Validierung einer deutschsprachigen Version des „Tinnitus Handicap Inventory“ (THI). *Psychiatrische Praxis* 2007, p. 140 – 142

80. Beck et al.: Beck Depression Inventory - Manual. San Antonio: The Psychological Corporation.
81. Melcher et al.: Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *Journal of Neurophysiology* 2000, p. 1058-1072
82. Erlandsson et al.: Psychological and audiological correlates of perceived tinnitus severity. *Audiology* 1992, p. 168-179
83. Reisch et al.: Immediate early gene expression invoked by electrical intracochlear stimulation in some but not all types of neurons in the rat auditory brainstem. *Experimental Neurology* 2007, p. 193-206
84. Wu et al.: Modulation of the receptive fields of midbrain neurons elicited by thalamic electrical stimulation through corticofugal feedback. *The Journal of Neuroscience* 2007, p. 10651-10658
85. Popelar et al.: Effects of electrical stimulation of the inferior colliculus on 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions in anesthetized guinea pigs. *Hearing Research* 2002, p. 116-126
86. Rybak et al.: Neurochemistry of the peripheral and central auditory system after ototoxic drug exposure: implications for tinnitus. *The International Tinnitus Journal* 2005, p. 23-30
87. Saunders: The role of central nervous system plasticity in tinnitus. *Journal of Communication Disorders* 2007, p. 313-334
88. Brozoski et al.: Central neural activity in rats with tinnitus evaluated with manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *Hearing Research* 2007, p. 168-179
89. Freeman et al.: Inferior colliculus lesions impair eyeblink conditioning in rats. *Learning and Memory* 2007, p. 842-846
90. Shulman et al.: Descending auditory system/cerebellum/tinnitus. *The International Tinnitus Journal* 1999, p. 92-106
91. Holgers et al.: The suffering of tinnitus in childhood and adolescence. *International Journal of Audiology* 2006, p. 267-272
92. Collet et al.: Minnesota Multiphasic Personality Inventory in tinnitus disorders. *Audiology* 1990, p. 101-106
93. Bayar et al.: Minnesota Multiphasic Personality Inventory profile of patients with subjective tinnitus. *Journal of Otolaryngology* 2002, p. 317-322
94. Folmer et al.: Tinnitus severity, loudness, and depression. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 2001, p. 436-438
95. Holgers: Tinnitus treatment is guided by etiology. Noise, stress or anxiety/depression plausible causes. *Lakartidningen* 2003, p. 3744-3749
96. Dobie: Depression and tinnitus. *Otolaryngologic Clinics of North America Journal* 2003, p. 383-388
97. Brandão et al.: The relevance of neuronal substrates of defense in the midbrain tectum to anxiety and stress: empirical and conceptual considerations. *European Journal of Pharmacology* 2003, p. 225-233.

98. Smith et al.: Cortical and collicular inputs to cells in the rat paralaminae thalamic nuclei adjacent to the medial geniculate body. *Journal of Neurophysiology* 2007, p. 681-695
99. Wu et al.: Contribution of AMPA, NMDA, and GABA (A) receptors to temporal pattern of postsynaptic responses in the inferior colliculus of the rat. *The Journal of Neuroscience* 2004, p. 4625-4634
100. Sanacora et al.: Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Archives of General Psychiatry* 1999, p. 1043-1047.
101. Metzger et al.: Effects of reward and behavioral context on neural activity in the primate inferior colliculus. *The Journal of Neuroscience* 2006, p. 7468-7476
102. Lenarz et al.: Auditory midbrain implant: histomorphologic effects of long-term implantation and electric stimulation of a new deep brain stimulation array. *Otology and Neurotology* 2007, p. 1045-1052
103. De Ridder et al.: Electrical stimulation of auditory and somatosensory cortices for treatment of tinnitus and pain. *Progress in Brain Research* 2007, p. 377-388

## 8. Danksagung

Herzlichen Dank allen, die direkt und indirekt zur Fertigstellung dieser Doktorarbeit beigetragen haben.

An erster Stelle richtet sich mein Dank an Prof. Dr. med. Göran Hajak, der mir die Möglichkeit gab an dieser interessanten Aufgabenstellung zu arbeiten.

Nicht minder dankbar bin ich Dr. med. Michael Landgrebe, der mich über die gesamte Zeit geduldig betreute und mir mit seiner vielfältigen Unterstützung bei der Ausgestaltung meiner Dissertation stets zur Seite stand. Danke dir Michael außerdem für die Veröffentlichung unserer Ergebnisse.

Dr. Katharina Rosengarth danke ich für die Durchführung der MRT-Aufnahmen, ohne die diese Doktorarbeit nicht entstanden wäre.

Dr. med. Tobias Kleinjung und seinem Team der HNO-Klinik danke ich für die reibungslose Zusammenarbeit und Unterstützung.

Dr. med. Berthold Langguth und möchte ich für seine Bereitschaft danken bei auftretenden Fragen immer ein offenes Ohr gehabt zu haben.

Dr. biol. hom. Dipl. Ing. Thomas Steffens danke ich für seine ausführlichen Erklärungen der Audiometrie.

Helene Niebling und Sandra Pflügl aus dem TMS-Labor gilt mein Dank, da sie mir eine große Hilfe unter anderem in der Patientenkoordination waren.

Danke dir, Alex, für die Unterstützung bei der Formatierung und allem anderen...

Meinen Freunden und Schwestern danke ich für die moralische, kulinarische und telefonische Unterstützung.

Und zu guter Letzt danke ich herzlichst meinen Eltern für die Ermöglichung dieser Dissertation sowie meines Studiums in Regensburg, einer wunderbaren Zeit.

## 9. Lebenslauf

### Ausbildung

06/2003

### Hochschulzugangsberechtigung

Allgemeine Hochschulreife

Note: 1,5

09/1994 – 06/2003

Hohenlohe-Gymnasium Öhringen

Seit 10/2003

### Studium der Humanmedizin

08/2005

Physikum – Note: 2

04/2007 – 08/2010

Dissertation: Morphologische Veränderungen bei Patienten mit chronischem Tinnitus – Eine Studie zur Voxelbasierten Morphometrie

11/2009

Abschluss: Staatsexamen, Note 2

### Famulaturen

02/2006

Internistische Praxis Dr. Pauli und Dr. Gerst, Öhringen

07 – 08/2006

Klinik für Neurologie und Psychiatrie „Klinikum am Weissenhof“, Weinsberg

02/2007

Klinik und Poliklinik für Neurologie „Bezirksklinikum Regensburg“

03/2007

Palliativstation „Krankenhaus der Barmherzigen Brüder“, Regensburg

07 – 08/2007

Klinik für Chirurgie des Universitätsklinikums Valencia, Spanien

03/2008

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe „Marienhospital Stuttgart“

### Besondere Kenntnisse

Medizin

Akupunkturausbildung der DÄGfA Grundkurs 1-4

Sprachkenntnisse

Englisch: Fließend in Wort und Schrift

Französisch: Fließend in Wort und Schrift

Spanisch: Gute Kenntnisse in Wort und Schrift



**Publikationen**

Michael Landgrebe, Berthold Langguth, Katharina Rosengarth, Susanne Braun, Amelie Koch, Tobias Kleinjung, Arne May, Dirk de Ridder, Goeran Hajak: „Structural brain changes in tinnitus: Grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas”. Neuroimage 2009

**Engagement**

10/2003 – 10/2007 Mitglied der Fachschaft Humanmedizin  
10/2005 – 10/2009 Mitglied des BVMD (Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland), Sparte Famulantenaustausch

**Beruflicher Werdegang**

03/2010 – 05/2010 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe - Evangelisches Krankenhaus, Regensburg  
Seit 06/2010 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe - Klinik St. Hedwig, Regensburg

Regensburg, den 12.08.2010

## **10. Anhang**

Tinnitus Handicap Inventory (THI): Newman et al. 1996

Tinnitus-Fragebogen: Goebel und Hiller 1991

Becks Depressions Inventar: Beck et al. 1978

