

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Neuroplastische Korrelate des chronischen Tinnitus
am auditorischen Kortex:
Eine kombinierte TMS-EEG-Untersuchung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Judith Gollmitzer

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Neuroplastische Korrelate des chronischen Tinnitus
am auditorischen Kortex:
Eine kombinierte TMS-EEG-Untersuchung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Judith Gollmitzer

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter: Prof. Dr. Berthold Langguth
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Berthold Schalke
Tag der mündlichen Prüfung: 04.10.2017

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Tinnitus.....	1
1.1.1 Allgemeines	1
1.1.2 Pathophysiologie zur Entstehung von Tinnitus auf neuronaler Ebene	1
1.1.2.1 Beteiligung auditorischer Areale des Zentralen Nervensystems	2
1.1.2.2 Weitere beteiligte Hirnareale	5
1.1.3 Indikatoren für Tinnitus im Elektroenzephalogramm (EEG).....	6
1.2 Transkranielle Magnetstimulation.....	9
1.2.1 Allgemeines und Funktionsweise.....	9
1.2.2 Technische Grundlagen.....	10
1.2.3 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	12
1.2.4 rTMS und Tinnitus.....	13
1.2.5 Anwendung von rTMS unter Aufzeichnung eines EEGs	15
2 Methodik	17
2.1 Prozedere	17
2.2 Probanden	20
2.3 Apparatur.....	22
2.3.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation	22
2.3.2 EEG	22
2.3.3 Fragebögen.....	23
2.4 Auswertung	24
3 Ergebnisse.....	27
3.1 Reduktion der Lautstärke des Tinnitus	27
3.2 Ergebnisse der Frequenzbänder.....	27
3.2.1 Delta-Frequenzband	27
3.2.2 Theta-Frequenzband	30
3.2.3 Beta2-Frequenzband	32
4 Diskussion.....	34
4.1 Effekt auf subjektive Tinnitus-Wahrnehmung	35
4.2 Signifikante Effekte innerhalb der Frequenzbänder.....	36
4.2.1 Delta-Frequenzband	36

4.2.2 Theta-Frequenzband	36
4.2.3 Beta2-Frequenzband	37
4.3 Effekte nach linkstemporaler Spulenlokalisierung.....	38
4.4 Frontale Effekte.....	38
4.5 Konnektivität linkstemporaler und frontaler Areale	40
4.6 Limitierungen	40
4.7 Fazit und Ausblick	41
5 Zusammenfassung	43
6 Bibliographie	47
7 Anhang.....	60

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: An der Tinnitusentstehung und -wahrnehmung beteiligte Hirnareale (aus <i>Tinnitus: Causes and Clinical Management</i> (Langguth et al., 2013)).....	6
Abbildung 2: Spule und Magnetstimulator eines TMS-Gerätes.....	11
Abbildung 3: Versuchsablauf (aus: M Schecklmann et al., 2015)	19
Abbildung 4: Stimulation rechts temporal mit EEG-Haube	19
Abbildung 5: TMS-Gerät mit Spule, EEG-Verstärker und -Akku	23
Abbildung 6: Topographische Verteilung der signifikanten Kanäle (mit Sternchen markiert: FP1, FP2, AF3, AF4, AF8, F1, F3, F4, F6, F8) im Delta-Frequenzbereich (2-3.5 Hz) nach linkstemporaler Stimulation. Schematische Darstellung der rTMS-Spule.....	29
Abbildung 7: Innerhalb der Patienten in frontalen Kanälen (s. Abb. 6) signifikante Reduktion der Power im Delta-Frequenzbereich (2-3.5 Hz) nach linkstemporaler Stimulation.....	29
Abbildung 8: Topographische Verteilung der signifikanten Kanäle (mit Sternchen markiert: AF3, FP2, AF4, AF8, F6, F8) im Theta-Frequenzbereich (4-7.5 Hz) nach linkstemporaler Stimulation. Schematische Darstellung der rTMS-Spule.	31
Abbildung 9: Innerhalb der Patienten in frontalen Kanälen (s. Abb. 8) signifikante Reduktion der Power im Theta-Frequenzbereich (4-7.5 Hz) nach linkstemporaler Stimulation.....	31
Abbildung 10: Topographische Verteilung der signifikanten Kanäle (mit Sternchen markiert: FPz, FP2, AF3, AF4, AF8, F7, F4, F6, F8, FT7, FC5, FC4, C5, C3, C1) im Beta2-Frequenzbereich (18.5-21 Hz) nach linkstemporaler Stimulation. Schematische Darstellung der rTMS-Spule.	33
Abbildung 11: Innerhalb der Kontrollen in frontalen und frontoparietalen Kanälen (s. Abb. 10) signifikante Steigerung der Power im Beta2-Frequenzbereich (18.5-21 Hz) nach linkstemporaler Stimulation.	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Daten der Studienteilnehmer, die in die Auswertung eingingen 21

Tabelle 2: Klinische Daten der Patienten, die in die Auswertung eingingen 21

Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	<i>Kovarianzanalyse</i>	MDI	<i>Major-Depression-Inventory</i>
ANOVA	<i>Varianzanalyse</i>	MEG	<i>Magnetenzephalographie</i>
EEG	<i>Elektroenzephalographie</i>	MWT-B	<i>Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest</i>
EPSP	<i>Exzitatorische postsynaptische Potenziale</i>	PET	<i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>
fMRT	<i>funktionelle Magnet-Resonanz-Tomographie</i>	rTMS	<i>repetitive transkranielle Magnetstimulation</i>
ICA	<i>Independent Component Analysis,</i> <i>Unabhängigkeitsanalyse</i>	SPECT	<i>Single-Photon-Emissions-Computertomographie</i>
IPSP	<i>Inhibitorische postsynaptische Potenziale</i>	TQ	<i>Tinnitusfragebogen</i>
IQ	<i>Intelligenzquotient</i>	ZVT	<i>Zahlenverbindungstest</i>

1 Einleitung

1.1 Tinnitus

1.1.1 Allgemeines

Schon der Otologe Jean Itard (1775-1838) beschrieb im Jahre 1821 in seinem Werk „Die Krankheiten des Ohres und des Gehörs“ eine Erkrankung, für die es bis heute an zuverlässigen therapeutischen Konzepten mangelt: chronischer Tinnitus. Als Tinnitus (von lat. *tinnire* = klingeln) wird die Wahrnehmung eines Tones, der keiner externen Geräuschquelle zuzuordnen ist, bezeichnet. Im Folgenden ist der Begriff chronischer Tinnitus synonym für die länger als drei Monate (Streppel et al., 2006) andauernde Wahrnehmung eines Tons, der einzig vom Patienten selbst empfunden wird (subjektiver Tinnitus). Dieser wird vom objektiven Tinnitus unterschieden, der auch von extern wahrgenommen werden kann und durch eine Geräuschquelle im Körper, z.B. Muskelspasmen im Mittelohr, entsteht (Streppel et al., 2006).

In Deutschland geben ca. 13% der Bevölkerung an, subjektiven Tinnitus über einen längeren Zeitraum hinweg zu empfinden. Ca. 2% der Bevölkerung sind dadurch nach eigener Aussage erheblich belastet (Pilgramm et al., 1999). Mit chronischem Tinnitus können Komorbiditäten wie Schlafstörungen, Depression oder Angststörungen auftreten (Langguth et al., 2011). Außerdem leidet ein Teil der Patienten an einer verminderten Geräuschtoleranz, sogenannter Hyperakusis (Baguley, 2003). Der Ton wird von den betroffenen Patienten sowohl einseitig, als auch beidseitig im Ohr, im Kopf oder auch gleichzeitig im Ohr und im Kopf empfunden (Møller, 2007). Die empfundene Tonqualität, sowie die Tonhöhe sind individuell unterschiedlich: es kann sich um einen einzelnen Ton, ein Rauschen, ein Zirpen oder mehrere Tonhöhen gleichzeitig handeln (Møller, 2011).

1.1.2 Pathophysiologie zur Entstehung von Tinnitus auf neuronaler Ebene

Bis heute konnten die pathophysiologischen Prozesse, die zur Entstehung von Tinnitus führen, noch nicht genau herausgefunden werden. Hinweise aus verschiedenen Studien zeigen jedoch, dass zur Entstehung und Wahrnehmung von

Tinnitus zentrale Hirnareale von Bedeutung sind (Roberts et al., 2010), was im Folgenden näher beschrieben werden soll.

1.1.2.1 Beteiligung auditorischer Areale des Zentralen Nervensystems

Subjektiver Tinnitus entsteht nicht im Ohr und nur zum Teil durch veränderte Prozesse des Hörnervs (House & Brackmann, 1981). Das wird unter anderem dadurch belegt, dass die operative Durchtrennung des Hörnervs bei Patienten mit Tinnitus nur bei einer geringen Anzahl der Betroffenen zu einer Besserung der Symptomatik führte, wohingegen ein höherer Anteil der Patienten nach dem Eingriff unter stärkeren Tinnitusbeschwerden als zuvor litt. An der pathophysiologischen Entstehung von chronischem Tinnitus sind folglich neben verschiedener kochleärer Mechanismen auch zentralnervöse audiolgische Areale beteiligt.

Ein häufiger Auslöser für chronischen Tinnitus ist eine verminderte Hörfähigkeit und damit einhergehend eine kochleäre Schädigung. Oft entspricht die Tonhöhe des Tinnitus der Frequenz dieses Hörverlustes im Audiogramm (Roberts et al., 2008). Zudem kann auch ein unauffälliges Audiogramm eine existente kochleäre Schädigung maskieren (Schaette & McAlpine, 2011). Der Dysfunktion der Kochlea liegt eine Schädigung der Haarzellen zugrunde, die meistens durch ein Knalltrauma, eine anhaltende Lärmelastigung oder Presbyakusis bedingt ist. Man geht davon aus, dass es durch die Schädigung im Innenohr zu neuronalen Umstrukturierungen entlang der Hörachse kommt. Im Verlauf der gesunden Hörbahn findet sich von der Kochlea aus bis zum primären auditorischen Kortex eine tonotope Gliederung der Tonfrequenzen. Anatomisch befindet sich der auditorische Kortex, d.h. die primäre Hörrinde, an der dorsalen Fläche des Temporallappens auf den Gyri temporales transversi (Heschl'sche Querwindungen) der Großhirnrinde (Area 41 nach Brodmann) und die sekundäre Hörrinde, die unter anderem der Verarbeitung des Gehörten dient, am Gyrus temporalis superior, angrenzend an die Heschl'schen Querwindungen (Area 42 und 22 nach Brodmann) (Trepel, 2012).

Bei kochleärer Schädigung kommt es in den betroffenen Frequenzen zur Deafferenzierung zwischen der Peripherie und dem zentralen auditorischen System. Aus dieser Deafferenzierung resultiert im zentralen Nervensystem eine vermehrte Spontanaktivität in verschiedenen Kernen der Hörbahn, wie den Ncll. cochlearis

dorsalis und ventralis und im Colliculus inferior bis zum Thalamus. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Hyperaktivität von Neuronen und einer erhöhten Synchronisation von Neuronenverbänden (Roberts et al., 2010; Weisz, Dohrmann, et al., 2007). Diese Veränderungen werden bis zur kortikalen Ebene weitergeleitet, wo es durch die Neuroplastizität des Kortex, also der Fähigkeit sich durch Ausbildung von Synapsen an veränderte Reizwahrnehmungen anzupassen, zu tonotopen Umstrukturierungen kommen kann. Pathologien im auditorischen System, wie einem Hörverlust in einer bestimmten Frequenz, verlangen also Anpassungsmechanismen auf kortikaler Ebene. Kortikal kommt es dadurch zu Reorganisationen, im Sinne von neuronaler Inhibition im Bereich der betroffenen Frequenzen oder erhöhter Feuerungsrate der Synapsen der angrenzenden Frequenzen (Gerken, 1996).

Auch der Thalamus, funktional dem Kortex untergeordnet, ist an diesen neuronalen Prozessen beteiligt. Thalamus und Kortex stehen über thalamokortikale und kortikothalamische Funktionskreise in Verbindung. Normalerweise sollte der Thalamus Informationen aus der Peripherie filtern und nur Relevantes an den Kortex weiterleiten, um es ins menschliche Bewusstsein zu rufen. Dies gilt auch für auditorische Sinneseindrücke. Möglicherweise kommt es durch die Läsion in der Peripherie zu einer verminderten Inhibition und damit zur Hyperpolarisation thalamischer Zellen (Rauschecker et al., 2010). Durch Mechanismen der *bottom-up*-Regulation, also vom Thalamus aus in Richtung Kortex, werden nun die Fehlbahnungen fortgeleitet und resultieren in den erwähnten kortikalen Strukturänderungen (Steriade, 2001). Die veränderte Signalübertragung im Verlauf der Hörbahn über den Thalamus bis zum Kortex fällt deshalb auch unter den Begriff der *thalamokortikalen Dysrhythmie* (Llinás et al., 1999; Moazami-Goudarzi et al., 2010).

Verschiedene neuronale Mechanismen führen zu kortikalen Reorganisationen. Werden die Haarzellen der Kochlea durch eine Frequenz stimuliert und diese über die Hörbahn bis ins zentrale Nervensystem weitergeleitet, so werden gleichzeitig neuronale Prozesse der lateralen Inhibition angeleitet, um Nachbarfrequenzen zu unterdrücken. Hinzu kommen Prozesse der *feed-forward*-Inhibition, wodurch sich Nervenzellen nach ihrer eigenen Depolarisation selbst hemmen. Durch die oben

erwähnte Deafferenzierung zwischen Peripherie und zentralem auditorischen System fällt sowohl die laterale als auch die *feed-forward*-Inhibition in der Frequenz des Hörverlusts aus. Dies führt in der Folge auch zu einer verstärkten lateralen Inhibition der Neurone, die nicht vom Hörverlust betroffen sind. Es wird vermutet, dass kortikal durch die verminderte Hemmung horizontaler Nervenfasern (Eggermont & Roberts, 2004) dem Hörverlust entsprechende Frequenzen überrepräsentiert werden. Diese Dysbalance der Inhibition könnte zu einer neuronalen Hypersynchronisation führen (Schaette & Kempter, 2012), aus der wiederum die Wahrnehmung des Tinnitus resultiert. Es ist jedoch bisher noch nicht eindeutig geklärt, ob sich der empfundene Ton durch die Überrepräsentation der Eckfrequenzen ergibt oder eher der Frequenz des Hörverlusts selbst entspricht oder ob man Patienten mit Tinnitus je nach pathophysiologischer Ätiologie in verschiedene Untergruppen einteilen muss (Schecklmann et al., 2012).

Tierversuche, bei denen beispielsweise Ratten einer extrem lauten Geräuschquelle ausgesetzt wurden, die zu einem Hörverlust und damit einhergehenden zentralen Umstrukturierungen führen, stützen die pathophysiologische Theorie, dass es durch Hörverlust kortikal zu tonotopen Umstrukturierungen und veränderten neuronalen Funktionen kommen kann (Browne et al., 2012). Diese Studien erlauben wichtige Rückschlüsse über die kortikalen Mechanismen nach einem Hörverlust und ermöglichen weiterreichende Vermutungen zur Entstehung von Tinnitus. Des Weiteren konnte in Untersuchungen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Personen mit Tinnitus eine erhöhte Aktivierung in Form eines verstärkten Metabolismus im Bereich des primären und sekundären auditorischen Kortex gezeigt werden (Song et al., 2012). Auch Studien mittels Elektroenzephalographie (EEG) lassen eine erhöhte Aktivität im Bereich des Temporallappens (van der Loo et al., 2009) und des Frontallappens vermuten (Moazami-Goudarzi et al., 2010). Außerdem wurde mithilfe weiterer bildgebender Verfahren der Neurologie wie z.B. der Magnetenzephalographie (MEG) verdeutlicht (Wienbruch et al., 2006), dass Frequenzen, die an die des Hörverlustes angrenzen, kortikal überrepräsentiert und die Frequenz entsprechend des Hörverlustes herunterreguliert werden.

1.1.2.2 Weitere beteiligte Hirnareale

Die Entstehung und Wahrnehmung von chronischem Tinnitus beschränkt sich jedoch nicht nur auf Prozesse des auditorischen Systems (s. Abbildung 1, S. 6). Es wird auch vermutet, dass Hirnareale, die Funktionen der Aufmerksamkeit, des Erlernens bzw. des Gedächtnisses und der emotionalen Bewertung steuern, daran beteiligt sind (Langguth et al., 2011; Ridder et al., 2011). Der individuelle Leidensdruck durch Tinnitus korreliert mit der subjektiven Wahrnehmung und Bewertung des Geräusches, also psychologischen Prozessen, die unter anderem in zentralen Hirnarealen gesteuert werden. Auch hierzu konnten in verschiedenen Studien Hinweise mit bildgebenden Verfahren wie funktioneller Magnet-Resonanz-Tomographie (fMRT), PET, Single-Photon-Emissions-Computertomographie (SPECT) und EEG gefunden werden (Lanting et al., 2009; Laureano et al., 2014; Mühlau et al., 2005; Vanneste & Ridder, 2012). Vor allem am frontalen und temporalen Kortex, an Teilen des limbischen Systems, wie der Amygdala, dem Hippocampus und parahippocampaler Bereichen, sowie am linken Corpus geniculatum und am rechten Cingulum konnten bei Patienten mit Tinnitus eine erhöhte Aktivierung festgestellt werden (Song et al., 2012). Diese Strukturen können je nach Bezug zu ihren Aufgaben in Zusammenhang mit Tinnitus gebracht werden (Vanneste & Ridder, 2012). Veränderungen am frontalen Kortex können demnach in Zusammenhang mit einer erhöhten Aufmerksamkeitszuwendung auf das Fremdgeräusch stehen. Dementsprechend können veränderte strukturelle Funde am limbischen System mit der emotionalen Bewertung des Tinnitus zusammenhängen (Moazami-Goudarzi et al., 2010). Diese Systeme sind auch an der Entstehung von Komorbiditäten mit Tinnitus wie Schlafstörungen oder Depressionen beteiligt (Lanting et al., 2009).

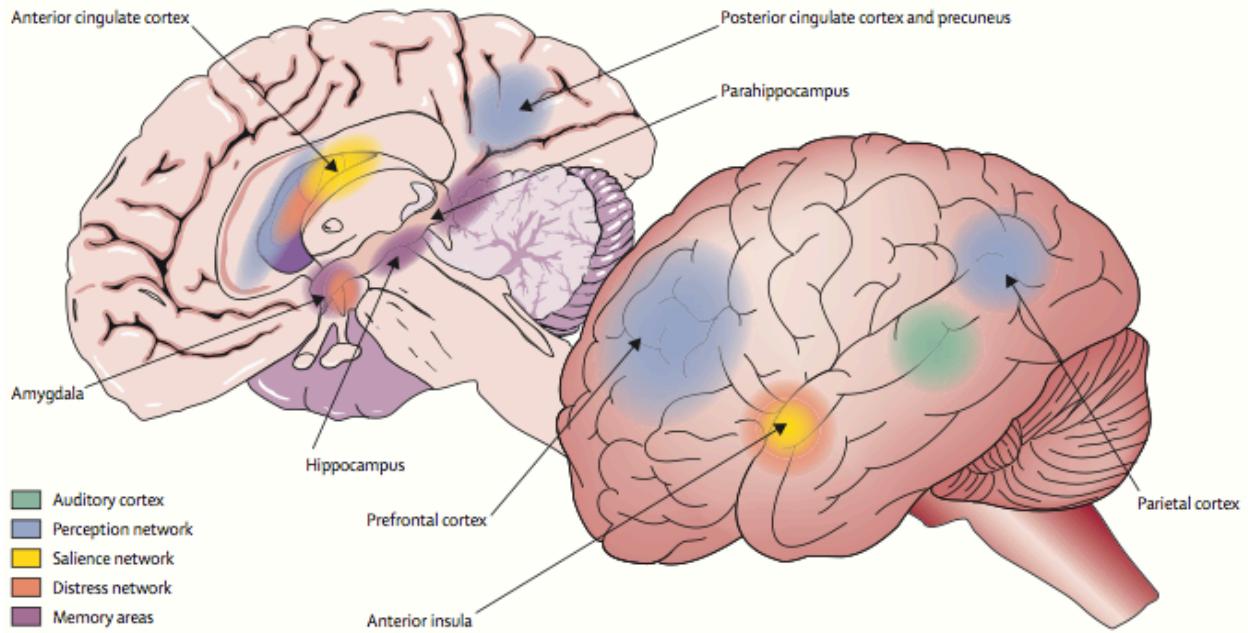


Abbildung 1: An der Tinnitusentstehung und -wahrnehmung beteiligte Hirnareale (aus *Tinnitus: Causes and Clinical Management* (Langguth et al., 2013))

1.1.3 Indikatoren für Tinnitus im Elektroenzephalogramm (EEG)

Einige Studien mittels bildgebender Verfahren der Neurologie geben Hinweise auf elektrophysiologisch messbare Veränderungen bei Patienten mit Tinnitus (Shulman et al., 2006). Solche Hinweise konnten sowohl durch MEG, als auch durch EEG-Messungen gefunden werden und könnten bei besserer Studienlage als neuroplastische Korrelate für chronischen Tinnitus bewertet werden (Schlee et al., 2008; Vanneste & Ridder, 2012).

Mithilfe des EEGs werden in der Neurologie nicht-invasiv Indikatoren für Potenzialdifferenzen der kortikalen Hirnströme gemessen. Dies geschieht durch Anbringen von Elektroden an der Kopfhaut, die Ladungsänderungen von Pyramidenzellen registrieren. Diese Ladungsänderungen entstehen durch exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potenziale. So kann synchronisierte neuronale Aktivität detektiert und anatomisch lokalisiert werden. Ermittelt wird hierfür die Power verschiedener Frequenzbänder, nach Frequenz eingeteilt in folgende Bereiche: Alpha (8-12 Hz), Beta (13-30 Hz), Gamma (>30Hz), Delta (0,5-4Hz), Theta (4-7 Hz). Aus den Frequenzbereichen kann man den

jeweiligen kortikalen Erregungszustand ableiten. Außerdem kann die Höhe der Amplitude der Oszillationen in der Einheit Mikrovolt ermittelt werden (Wellach, 2011).

Mittels EEG kann in Echtzeit das elektrische Potenzial größerer Nervenzellgruppen abgeleitet werden. Entsprechend der Theorie, dass Tinnitus auf einer vermehrten Synchronisation von Nervenzellen beruht, ist es möglich, dass im EEG für Tinnitus spezifische Oszillationsmuster auftreten (Weisz, Dohrmann, et al., 2007). Es gibt Studien, die darauf hindeuten, dass sich bei Patienten mit chronischem Tinnitus Änderungen in gewissen Frequenzbändern zeigen. Jedoch ist noch nicht genau geklärt, welche spezifischen Merkmale im EEG für Tinnitus sprechen. Sind diese Prozesse besser verstanden, könnten auch Therapieansätze verbessert und je nach Ursache für die Entstehung des Tinnitus individualisiert werden (Langguth & De Ridder, 2011).

Einige Autoren berichten über temporoparietale Indikatoren für Änderungen in der Hirnstromaktivität (Moazami-Goudarzi et al., 2010). Dieses Kortexareal entspricht dem auditorischen Kortex. Weisz et al. (2005) konnten bei MEG-Messungen in temporal gelegenen kortikalen Arealen verminderte Aktivität im Bereich der Alphafrequenzen feststellen. Je nach Auftreten repräsentieren Oszillationen im Alphafrequenzbereich kortikale Zustände der Exzitation oder der Inhibition. Es gibt Hinweise darauf, dass ein hoher Anteil an Alpharhythmen, die auch bei der Wahrnehmung eines Tons mit externer Geräuschquelle zu finden sind, für eine vermehrte neuronale Hemmung spricht. So könnten eine verminderte Anzahl an Alphafrequenzen das Korrelat für eine verminderte Inhibition im auditorischen System sein (Weisz et al., 2011).

Ähnliche Ergebnisse gibt es auch zu anderen Frequenzbereichen. So wurden sowohl in MEG- als auch in EEG-Studien bei Patienten mit Tinnitus entlang der tonotopen Achse erhöhte Deltafrequenzen festgestellt. Diese treten typischerweise auf, wenn kortikale Bereiche von thalamokortikalen Afferenzen getrennt sind (Weisz, Dohrmann, et al., 2007; Weisz et al., 2005). Gammafrequenzen sind Zeichen einer erhöhten kortikalen Erregung. Die erhöhte Gammaaktivität, die bei Patienten mit chronischem Tinnitus im EEG und im MEG beobachtet werden kann (van der Loo et al., 2009), könnte demnach auf die erhöhte spontane Synchronisation hindeuten. Außerdem scheint die Lautstärke des Tinnitus mit erhöhten Gammafrequenzen zu

korrelieren (Balkenhol et al., 2013). Die Studienergebnisse zeigen jedoch kein einheitliches Bild. Im Gegensatz zu Weisz et al. (2005) fanden Pawlak-Osińska et al. (2013) bei Patienten mit Tinnitus eine Erhöhung der Amplitude im Alphafrequenzbereich und eine Verminderung im Bereich der Deltafrequenzen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und bezogen auf die Amplitude der Oszillationen (Pawlak-Osińska et al., 2013). Auch im MEG konnte als mögliches neuronales Korrelat bei Patienten mit chronischem Tinnitus eine erhöhte Gammaaktivität nachgewiesen werden (Weisz, Mu, et al., 2007). Lorenz et al. (2009) konnten in einer MEG-Studie Hinweise für eine negative Korrelation von Alpha- und Gammaaktivitäten feststellen. Darauf aufbauend vermuten sie, dass durch das verminderte Alpha, das als Zeichen der verminderten Inhibition gewertet wird, vermehrt Gammafrequenzen auftreten, die auf eine erhöhte neuronale Synchronisation hinweisen (Lorenz et al., 2009).

Neben dem auditorischen Kortex gibt es auch Hinweise auf Änderungen in anderen Kortexarealen, die im EEG detektierbar sind, wie beispielsweise über dem dorsolateralen präfrontalen Kortex (Vanneste, Heyning, et al., 2011) oder dem dorsalen anterioren cingulären Kortex. Diese Areale stehen im Zusammenhang mit Bewusstsein und Erinnerung und, bezogen auf Tinnitus, mit dessen Wahrnehmung und Abspeicherung (Langguth et al., 2012). Es wird vermutet, dass bei Patienten, die vermehrt unter Tinnitus leiden, im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex im EEG ein höherer Anteil an Alpharhythmen gefunden werden kann (Vanneste et al., 2014). Außerdem konnte im Gamma-Spektrum eine erhöhte Konnektivität zwischen dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex und dem auditorischen Kortex gefunden werden (Langguth et al., 2012; Vanneste, Heyning, et al., 2011).

Trotz dieser Studienergebnisse ist es noch nicht möglich ein genaues Korrelat für chronischen Tinnitus im EEG nachzuweisen und daraus Rückschlüsse auf dessen Ursache zu ziehen. So weiß man auch noch nicht, ob die EEG-Ereignisse bei Patienten mit Tinnitus lediglich veränderte neurologische Prozesse entlang der Hörbahn abbilden oder ob sie tatsächlich ursächlich für den Tinnitus sind. Außerdem wurden Ruhe-EEG-Aufzeichnungen meist unter der Annahme interpretiert, dass sowohl die Wahrnehmung des Tones, als auch die neuronalen Veränderungen, die identifiziert wurden, konstant seien. Dabei wird allerdings außer Acht gelassen, dass

es auch im Laufe der Aufzeichnung zu Variabilitäten der Oszillationen kommen kann (Schlee et al., 2014).

Eine vielversprechende Option, um faszillitatorische und inhibitorische Prozesse der Hirnströme zu beeinflussen, ist die transkranielle Magnetstimulation (TMS), mit deren Hilfe man versuchen kann, EEG-Veränderungen zu spezifizieren und so möglicherweise Korrelate für chronischen Tinnitus zu identifizieren (Langguth et al., 2012).

1.2 Transkranielle Magnetstimulation

1.2.1 Allgemeines und Funktionsweise

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nicht-invasive Methode zur Beeinflussung von Hirnaktivität mittels einer Stimulationsspule. Erstmals im Jahre 1985 zur Motorkortexstimulation eingeführt (Barker et al., 1985), findet sie heute hauptsächlich in Klinik und Forschung in der Neurologie und Psychiatrie Anwendung (George et al., 1999). Neben dem Einsatz bei Patienten mit Tinnitus, wird die TMS auch bei psychiatrischen Erkrankungen wie Depression und Schizophrenie zu therapeutischen Zwecken verwendet (Hajak et al., 2005). Das Prinzip ist nebenwirkungsarm und weitestgehend schmerzlos. In sehr seltenen Einzelfällen kam es durch TMS-Stimulation zu epileptischen Anfällen. Wegen des erhöhten Risikos eines epileptischen Anfalles gilt deshalb eine bekannte Epilepsie in vielen TMS-Protokollen als Ausschlusskriterium. Des Weiteren kann es durch die TMS-Stimulation zu leichten Kopfschmerzen kommen, die meist am Stimulationsort lokalisiert sind (Wassermann, 1998). Strukturelle pathologische Veränderungen beim Menschen nach TMS-Stimulation konnten nicht nachgewiesen werden (Niehaus et al., 2000).

An einer TMS-Spule werden nach dem Faraday'schen Prinzip durch Induktion kurze Magnetfeldimpulse aufgebaut. Diese Spule wird tangential an die Schädelkalotte angelegt. Der Impuls durchdringt die Haut, die Kalotte und die Weichteile und trifft auf den Kortex, wo er durch das entstandene elektrische Feld die dort befindlichen Neuronen depolarisiert und so Aktionspotenziale generiert (George et al., 1999). Das elektrische Feld verläuft parallel zur Spulenebene

(Kleinjung et al., 2007). Vermutlich sind kortikale Pyramidenzellen wegen ihrer langen Axone am besten stimulierbar (Siebner & Ziemann, 2007). Nach Erregung der genannten Zellen kommt es zur kortikokortikalen und kortikosubkortikalen Ausbreitung über verschaltete Synapsen bis hin zu tiefergelegenen Strukturen wie den Basalganglien, dem Thalamus und dem Cerebellum. Neben dem direkt stimulierten Kortexareal können diese Strukturen durch die anatomische und funktionale Verbindung dann auch indirekt stimuliert werden (Langguth et al., 2007). Durch die Stimulation entstehen entweder erregende, also exzitatorische postsynaptische Potenziale (EPSP) oder hemmende, also inhibitorische postsynaptische Potenziale (IPSP) (Siebner & Rothwell, 2003).

1.2.2 Technische Grundlagen

Ein TMS-Gerät besteht aus einer Stimulationsspule und einem Magnetstimulator (s. Abbildung 2, S. 11), die einen elektrischen Schwingkreis bilden. Der Stimulator enthält einen Pulskondensator und einen Thyristor, der den Schwingkreis ein- und ausschalten kann. Der Pulskondensator wird bis zu einer gewünschten Spannung aufgeladen und entlädt sich dann über die angeschlossene Spule. Diese wird mit Strom durchflossen und generiert so durch Induktion ein Magnetfeld, das über leitendem Gewebe, wie dem menschlichen Körper, entladen werden kann.



Abbildung 2: Spule und Magnetstimulator eines TMS-Gerätes

In der klinischen und experimentellen Anwendung kommen verschiedene Spulentypen zum Einsatz. Es gibt Rundspulen und Doppelspulen (achtförmige Spule/Schmetterlingsspule). Je stärker das elektrische Feld jedes Impulses ist, desto effizienter ist die resultierende Erregung im darunterliegenden Gewebe. Zur möglichst fokal präzisierten Hirnstimulation verwendet man eine achtförmige Spule. Das Magnetfeld der Spule entsteht durch zwei gegenläufig gewickelte Spiralen, die jeweils ein eigenes Spannungsfeld erzeugen. Im Zentrum der beiden Spulen entsteht ein magnetisches Feld, welches im 90°-Winkel senkrecht zu den Feldlinien der beiden Magnetfelder steht und für ungefähr 100-200 Mikrosekunden andauert. An diesem Punkt befindet sich das Maximum des induzierten elektrischen Feldes, das zur Peripherie der Spule hin abnimmt. Die Stärke des Magnetfeldes beträgt 1,5-2 Tesla (Kammer et al., 2003). Diese fällt mit zunehmendem Abstand zur Spule stark ab, weshalb die kraniale Tiefenreichweite der Stimulation nur ca. 2,5 cm beträgt (George et al., 1999). Die Spule kann passiv gekühlt sein, um Überhitzung durch den Stromwärmeverlust der Spule zu vermeiden. Während der Stimulation kommt es durch leichte Verformungen der Spule zu einem deutlich hörbaren akustischen Signal eines Klickgeräusches (Weyh & Siebner, 2007). Außerdem kommt es bei jedem Impuls zu einer leichten sensorischen Reizung der Kopfhaut.

Es werden zwei verschiedene Wellenformen der Magnetstimulation unterschieden: die monophasische von der biphasischen Stimulation. Bei der monophasischen Stimulation wechselt der Pulskondensator nach einer Viertelschwingung seine Polarität und kann so über den von der Spule zurückschwingenden Strom nicht mehr aufgeladen werden. Deshalb nimmt der größte Teil der Pulsesnergie über eine Diode und einen Widerstand, die im elektrischen Schwingkreis zwischengeschalten sind, ab. Dies birgt den Nachteil, dass ein Großteil der Pulsesnergie über den zwischengeschalteten Widerstand als Wärmeenergie verloren geht. Bei der biphasischen Magnetstimulation fließt die Pulsesnergie zum größten Teil zurück zum Kondensator. Dieser wird wieder aufgeladen und der Schwingungskreis kann erneut einsetzen. So entsteht ein sinusförmiger Schwingungsverlauf. Sowohl der Energieverbrauch als auch die Spulenerwärmung sind bei biphasischen Magnetstimulatoren erheblich niedriger als bei monophasischen (Hajak et al., 2005; Kammer et al., 2003).

1.2.3 Repetitive transkraniale Magnetstimulation (rTMS)

Abhängig von der Indikation kommen bei der Hirnstimulation durch TMS verschiedene Stimulationsarten zum Einsatz. Eine dieser Stimulationsarten ist die repetitive TMS (rTMS). Dabei wird, anstatt einzelne Impulse auszulösen, eine Reizserie von Impulsen in kurzen zeitlichen Abständen mit Frequenzen zwischen 1 Hz und 30 Hz angewandt. Eingesetzt wird hierfür hauptsächlich die biphasische Wellenform. Der Vorteil der Anwendung ist, dass die Beeinflussung der kortikalen Exzitabilität durch rTMS den Zeitraum der Stimulation überdauern kann (Priori et al., 2009). Wird eine Serie von Pulsen (mehrere hundert) angewandt, entstehen kortikal neuroplastische Effekte basierend auf Mechanismen der Langzeit-Depression und Potenzierung. Diese Effekte scheinen auch eine Rolle bei Prozessen wie Lernen und Gedächtnis zu spielen (Robertson et al., 2003). Bei Anwendung der rTMS wird die niederfrequente Stimulation von der hochfrequenten Stimulation unterschieden. Durch Stimulation des Motorkortex weiß man, dass rTMS frequenzabhängig am Kortex entweder inhibitorisch (1Hz, niederfrequent) oder fasziliatorisch (>5Hz, hochfrequent) wirken kann (Bey et al., 2012; Siebner & Rothwell, 2003). Neben der direkten kortikalen Wirkung kann die durch rTMS induzierte Aktivierung bzw.

Inhibition über transsynaptische Prozesse auch Areale erreichen, die mit dem direkt stimulierten Areal in Verbindung stehen (Hajak et al., 2005).

1.2.4 rTMS und Tinnitus

Wie unter 1.1.2 erwähnt, beruht ein Erklärungsansatz für chronischen Tinnitus auf der Erkenntnis, dass dessen Entstehung auf einer Veränderung neuronaler Prozesse entlang der Hörbahn beruht. Genauer geht man davon aus, dass die Entstehung von Tinnitus mit einer Hypersynchronisation von Neuronenverbänden assoziiert ist. Weiter wird vermutet, dass die erhöhte Aktivität durch die inhibitorische Wirkung des rTMS auf den Kortex, also durch niederfrequente Stimulation, reduziert werden kann (Lorenz et al., 2010). Dem gegenüber stehen jedoch Studien, die einen positiven Effekt auf Tinnitus durch höhere Stimulationsintensitäten erzielten (Folmer et al., 2006). Es bedarf daher noch weiterer Forschungsergebnisse, um die genauen Mechanismen der rTMS bei Patienten mit Tinnitus zu erklären (Weisz et al., 2014). Trotzdem wird das Gerät mit Erfolg neben der Forschung auch in der Klinik bei Patienten mit Tinnitus angewendet (Burger et al., 2011).

Mehrere Studien mit unterschiedlichen Stimulationsprotokollen, die sich in Frequenz, Spulenposition oder Stimulationintensität unterscheiden, beschreiben die Effekte nach rTMS-Stimulation. Stimuliert wird meistens über temporalen oder temporoparietalen Kortexarealen. In einigen Studien wirkt sich die Behandlung auf einen Teil der Studienteilnehmer positiv aus, das heißt der Tinnitus wird leiser empfunden oder er verschwindet für einen kurzen Zeitraum. Insgesamt trifft dies auf ungefähr die Hälfte aller Studienteilnehmer zu (Langguth et al., 2012). So konnte beispielsweise bei Patienten mit unilateralem Tinnitus bei 53% der Probanden eine teilweise oder komplett Reduktion des Tinnitus nach kontralateraler Stimulation gezeigt werden. Diese Effekte dauern jedoch meist nur einige Sekunden bis Minuten nach der Stimulation an (De Ridder et al., 2005, 2007). Bei Patienten mit katastrophal stark empfundenem Tinnitus konnten Lee et al. eine signifikante Reduktion des Score im Tinnitus Handicap Inventory nach fünftägiger 1-Hz-rTMS-Stimulation im Vergleich zu einer Sham-Bedingung zeigen. Stimuliert wurden temporale Kortexareale. Aber auch dieser Effekt war nur von kurzer Dauer (Lee et al., 2013).

Ähnliche Ergebnisse erzielten Studien, die rTMS über mehrere Sitzungen applizierten (Langguth et al., 2006; Lefaucheur et al., 2012; Marcondes et al., 2010). Mennemeier et al. (2011) wandten 1 Hz-rTMS über fünf Tage an 21 Patienten mit chronischem Tinnitus an und kamen zu dem Ergebnis, dass bei 43% der Patienten die Lautstärke des Tinnitus nach der Behandlung um mindestens 33% sank, gemessen mithilfe der Visuellen Analogskala. Um eine optimale Behandlungsposition herauszufinden, wurde hierbei die Spule neuronavigiert platziert (Mennemeier et al., 2011). Das bedeutet, dass mithilfe von funktionell-bildgebenden Verfahren wie PET, SPECT oder fMRT das kortikale Areal lokalisiert werden soll, das die höchste metabolische Aktivität und vermutlich auch die mit Tinnitus assoziierte neuronale Hypersynchronisation repräsentiert, um dort die Spule anzulegen. Wurden diese radiologischen Verfahren nach rTMS-Applikation wiederholt, um dessen Effekt erkenntlich zu machen, zeigten sich unterschiedliche Ergebnisse: Marcondes et al. (2010) berichten über verminderte metabolische Aktivität, ermittelt durch SPECT-Analyse, wohingegen Mennemeier et al. (2011) in der PET keine Veränderung im Vergleich zur Situation vor TMS-Stimulation herausfinden konnten. Um durch Standardisierung diese aufwändigen radiologischen Verfahren zur Positionierung zu umgehen, wird empfohlen, die Spule senkrecht über dem Ohr an der Seite des zu stimulierenden Kortexareals zu platzieren (Langguth et al., 2006).

Da an der Wahrnehmung von chronischem Tinnitus auch nicht-auditorische Areale beteiligt sind, liegt es nahe, auch diese Areale mittels TMS zu stimulieren, um die therapeutische Effektivität herauszufinden und gleichzeitig die Entstehung von Tinnitus besser zu verstehen. Auch hier gibt es positive Resultate bei einem Teil der Patienten, die jedoch auch nur für kurze Zeit nach der Stimulation andauern (Kreuzer et al., 2011). De Ridder et al. (2013) konnten durch 1Hz-Stimulation am dorsolateralen präfrontalen Kortex eine signifikante Reduktion der Lautstärke des Tinnitus um ca. 40% erreichen und schlossen daraus, dass auch Teile des nicht-auditorischen neuronalen Netzwerkes, wie dem limbischen System, durch rTMS beeinflusst werden können (De Ridder et al., 2013).

Der Therapieerfolg bei rTMS-Behandlung ist stark durch individuelle Unterschiede geprägt und beschränkt sich lediglich auf die Hälfte der Behandelten.

Bislang fehlt die genaue Erkenntnis, welche Patienten positiv auf die Methode reagieren und aus welchem Grund. Außerdem ist noch nicht genau geklärt, welche kortikalen Stimulationsorte hierfür genau infrage kämen oder auch, ob eher inhibitorische oder faszilitatorische Frequenzen den Patienten zu Gute kommen. Zudem weiß man noch nicht, welche kortikalen Mechanismen durch die Anwendung von rTMS bei Patienten mit Tinnitus genau beeinflusst werden (Kleinjung & Langguth, 2009; Weisz et al., 2014).

1.2.5 Anwendung von rTMS unter Aufzeichnung eines EEGs

Die Aufzeichnung der Hirnstrompotenziale mittels EEG vor und nach der rTMS-Stimulation könnte hierfür genauere Anhaltspunkte geben und zudem Rückschlüsse erlauben, ob sich veränderte thalamokortikale Prozesse bei chronischem Tinnitus im EEG wiederspiegeln (Eichhammer et al., 2007) und ob diese durch die Anwendung von rTMS beeinflusst werden können (Langguth et al., 2012). Limitierend für die Darstellung der Effekte durch rTMS mittels EEG ist die geringe Tiefenreichweite der Aufzeichnung. Einflüsse auf die Funktion tieferliegender Strukturen wie des Thalamus oder der Basalganglien können mittels EEG nicht oder nur interpretationsweise beurteilt werden (Siebner & Rothwell, 2003).

Einige Studien zeigen, dass nach rTMS-Stimulation Änderungen in der Power verschiedener Frequenzbänder im EEG auftreten (Bey et al., 2012). Beispielsweise konnten nach 1-Hz-Stimulation im EEG gesunder Probanden Modulationen in den Amplituden sowie veränderte Phasensynchronisation im Alpha- und Beta- Bereich gefunden werden. Diese Effekte nahmen mit der Zeit der Anwendung von rTMS zu, waren jedoch nach Abbruch der Behandlung nur von kurzer Dauer. Die Autoren vermuten außerdem einen Zusammenhang zwischen den Veränderungen im Alpha-Bereich und dem therapeutischen Erfolg nach rTMS-Stimulation bei Patienten mit Tinnitus (Kim et al., 2012). Generell halten die Effekte nach einmaliger rTMS-Stimulation im EEG für durchschnittlich etwa eine Stunde an (Thut & Pascual-Leone, 2010).

Woźniak-Kwaśniewska et al. (2013) konnten nach rTMS-Stimulation am linken dorsolateralen präfrontalen Kortex an 20 gesunden Personen im EEG neben Alterationen in den Amplituden aller Frequenzbänder verminderte Theta- und

Deltaaktivität feststellen. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass sich der Einfluss der rTMS auf kortikale Strukturen im EEG abbilden lässt.

In der vorliegenden Studie wollten wir der Frage nachgehen, inwieweit sich Patienten mit Tinnitus und gesunde Kontrollpersonen in der Reaktion auf rTMS im Bereich frontaler und temporaler Areale unterscheiden. Mögliche Unterschiede in der Reaktion des stimulierten Kortexareals sowie entfernter kortikaler Areale würden Hinweise auf Unterschiede in dem neuroplastischen Potential der stimulierten Areale sowie auf Unterschiede in der Konnektivität der stimulierten Areale mit anderen Hirnarealen geben. Diese Informationen würden wiederum einen Beitrag zum Verständnis der Tinnitus-assoziierten pathophysiologischen Veränderungen leisten.

2 Methodik

2.1 Prozedere

Ethische Grundlage der Studie ist die Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 1964. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt.

Die Probanden, sowohl die Patienten mit Tinnitus, als auch die Kontrollgruppe, kamen zu zwei Sitzungen im Abstand von einer Woche. Die Versuche wurden von einer Versuchsleitung und einer Assistenz durchgeführt.

Vor dem Start des Versuchsprotokolls wurden die Probanden genau über das Verfahren informiert und durch einen Arzt aufgeklärt. Mögliche Kontraindikationen wurden ausgeschlossen. Vor den Messungen wurden allgemeine Daten wie Geschlecht, Geburtsdatum, Schulabschluss, Ausbildung und Händigkeit erhoben und die unter 2.3.3 (S. 23) genannten Fragebögen bearbeitet. Bei jedem der Probanden wurde ein Hörtest (Midimate 622D, Madsen Electronics) durchgeführt. Stufenweise wurde jeweils auf dem rechten und dem linken Ohr die minimale Hörschwelle bei Frequenzen zwischen 125Hz und 8000Hz ermittelt. Während der Ableitung und Stimulation saßen die Probanden aufrecht auf einem bequemen Stuhl und sie wurden gebeten, den Kopf möglichst horizontal zu halten, sich zu entspannen und nicht einzuschlafen.

An jedem der beiden Messtermine wurde die motorische Reizschwelle in Ruhe bestimmt, um zu garantieren, dass die gewählte Stimulationsintensität von 60% für alle Probanden effektiv sein würde. Hierfür hielt der Versuchsleiter die Spule über den linken Motorkortex und suchte den Hotspot des Motorkortex. Die Intensität wurde dabei ausgehend von 60% durch den Assistenten schrittweise gesenkt, bis an der kontralateralen Hand visuell eine durch die Stimulation ausgelöste Bewegung (in mindestens 5 von 10 Versuchen) festgestellt werden konnte. Die mittlere Motorschwelle der Patienten- und der Kontrollgruppe ist in Tabelle 1, S. 21, beschrieben. Die Probanden trugen währenddessen die EEG-Haube. Vor dem Beginn der Registrierung der EEGs wurde die EEG-Haube korrekt platziert. Hierfür maß der Versuchsleiter den Abstand zwischen Nasion und Inion und berechnete die 10%ige Distanz. Anschließend markierte er mit einem wasserlöslichen Stift den

errechneten Abstand kranial des Nasions. Dieser Punkt diente der Platzierung der Elektrode FPZ. Anschließend wurden die Impedanzen reduziert (s. 2.3.2). Fast alle Probanden trugen während des Ablaufs Oropax, um das Klickgeräusch bei der Entladung der TMS-Spule abzuschirmen. 2 von 21 Patienten mit Tinnitus und 2 von 21 Kontrollen trugen auf ausdrücklichen Wunsch keine Oropax.

Das Versuchsprotokoll bestand aus einer Abfolge von EEG Aufzeichnungen und TMS-Stimulationen (s. Abbildung 3 und 4, S. 19). Während jeder Sitzung wurde die Spule an drei der fünf möglichen Stimulationsorte platziert: links oder rechts temporal, links oder rechts frontal und am Vertex als Sham-Bedingung. Die Reihenfolge der Stimulationsorte (temporal, frontal und Sham) wurde randomisiert. Die Stimulation der beiden verbliebenen Spulenplatzierungen und eine weitere Sham-Bedingung fanden am zweiten Messtermin mit einer Latenz von einer Woche statt. Die Beschreibung der Daten zur frontalen Stimulation erfolgt in einer weiteren Dissertation.

Die Patienten mit Tinnitus wurden gebeten, jeweils vor und nach der TMS-Stimulation auf ihren empfundenen Tinnitusston zu achten und anzugeben, ob sie eine Veränderung hinsichtlich der Lautstärke (leiser/lauter) wahrnahmen. Diese wurde in Prozent der vorhergegangen Lautstärkenwahrnehmung notiert. Zur Aufzeichnung des fünfminütigen Ruhe-EEGs wurde das Licht im Raum ausgeschaltet. Die Probanden wurden angeleitet bei geschlossenen Augen den Kopf ruhig zu halten, nicht einzuschlafen und möglichst keine Muskeln, wie die Kiefermuskulatur, zu kontrahieren. Außerdem wurde das TMS-Gerät zur Vermeidung von Störspannungen abgeschaltet und ausgesteckt.

Nach der Versuchsdurchführung bekamen die Probanden die Möglichkeit ihre Haare vom Elektrodengel zu reinigen. Die EEG-Hauben wurden mithilfe von Pinseln, Kinder-Shampoo und destilliertem Wasser gereinigt und anschließend getrocknet.

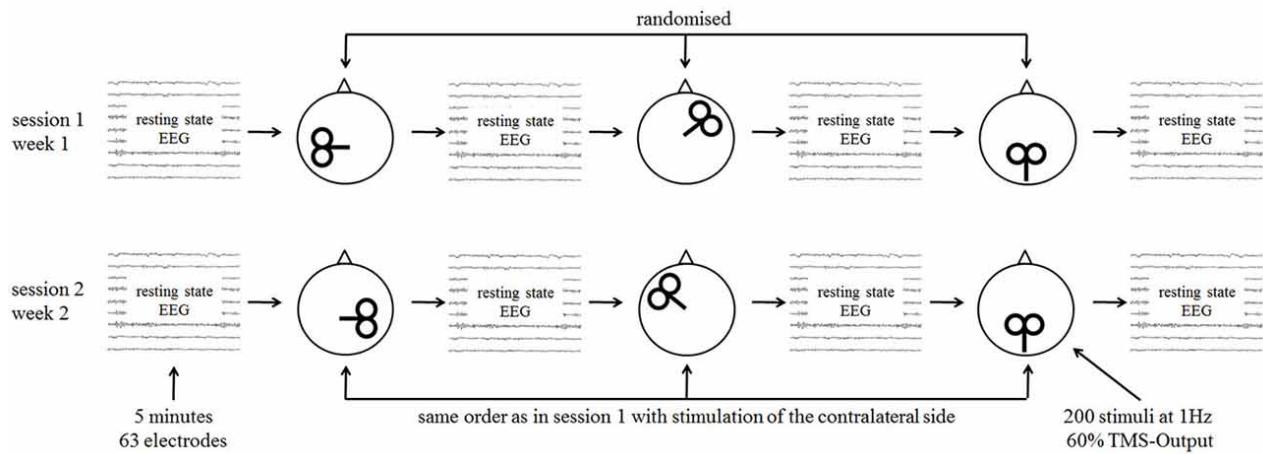


Abbildung 3: Versuchsablauf (aus: M Schecklmann et al., 2015)



Abbildung 4: Stimulation rechts temporal mit EEG-Haube

2.2 Probanden

An der Studie nahmen insgesamt 24 Patienten mit chronischem Tinnitus und 20 gesunde Kontrollpersonen teil. Von den 24 rekrutierten Patienten erschienen zwei Patienten nicht zur zweiten Messung, eine Person erschien zu keinem Messtermin und die EEG-Aufzeichnung eines Patienten musste verworfen werden, da im Verlauf der Messung zu viele Artefakte auftraten. Es konnten die Daten von insgesamt 40 teilnehmenden Personen ausgewertet werden, bei denen die Kombination aus drei TMS-Stimulationen und vier EEG-Aufzeichnung durchgeführt wurde. Die Anzahl der Probanden setzte sich aus zwei Gruppen zu je 20 Probanden zusammen: eine Gruppe (1) mit chronischem bilateralen Tinnitus und eine Kontrollgruppe (2) ohne Tinnitus. Die Kontrollgruppe wurde hinsichtlich Alter, Hörverlust, Geschlecht und Bildungsgrad an die Patientengruppe angepasst. Die Rekrutierung der Patienten mit Tinnitus erfolgte durch die Ambulanz des Tinnituszentrums am Bezirksklinikum Regensburg, die der Kontrollgruppe durch Zeitungsannoncen. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und die Teilnehmer beider Gruppen erhielten eine Aufwandsentschädigung.

Voraussetzung für die Teilnahme an den Sitzungen war die schriftliche Einwilligung der Probanden zum Untersuchungsablauf und zur anonymisierten Datenerfassung. Außerdem wurden aus Sicherheitsgründen Probanden, auf die eine der Kontraindikationen für TMS zutraf, aus dem Versuch ausgeschlossen. Kontraindikationen sind ein vorausgegangener epileptischer Anfall, Metallimplantate im Gehirn, ein Herzschrittmacher oder implantierte Pumpen. Zudem wurden Personen mit schweren psychiatrischen Erkrankungen, schwerwiegenden internistischen Vorerkrankungen sowie Patienten unter psychotroper Medikation von der Teilnahme ausgeschlossen.

Die demographischen und klinischen Daten der Patienten- und der Kontrollgruppe werden mit den statistischen Werten in Tabelle 1 und Tabelle 2, S. 21 dargelegt.

	Patienten (n=20)	Kontrollen (n=20)	Statistische Daten
Alter (Jahre)	55.7 ± 10.3	53.2 ± 13.5	$T = 0.670; df = 38;$ $p = 0.507$
Geschlecht (w/m)	4/16	5/15	$X^2 = 0.143; df = 1;$ $p = 0.705$
Händigkeit (Score)	84.0 ± 41.2	72.5 ± 46.4	$T = 0.828; df = 38;$ $p = 0.413$
Audiogramm (Hz)	38.9 ± 14.8	41.5 ± 13.8	$T = -0.560; df = 38;$ $p = 0.579$
Geräuschüberempfindlichkeit (nach Selbstbeurteilungsbogen zur Geräuschüberempfindlichkeit)	10.9 ± 9.5	3.6 ± 3.1	$T = 3.250; df = 38;$ $p = 0.002$
Schulabschluss (Abitur/kein Abitur)	6/14	6/14	
IQ (nach Mehrfach-Wortschatzintelligenztest)	107.3 ± 12.1	116.7 ± 12.4	$T = -2.439; df = 38;$ $p = 0.02$
IQ (nach Zahlen-Verbindungs-Test)	88.6 ± 9.4	96.8 ± 12.2	$T = -2.376; df = 38;$ $p = 0.023$
Major-Depression-Inventory (Score)	5.7 ± 5.7	2.9 ± 4.1	$T = 1.784; df = 38;$ $p = 0.082$
Motorschwelle (%)	Tag 1: 53.4 % Tag 2: 54.9 %	Tag 1: 56.1 % Tag 2: 56.1 %	$F = 1.296; df = 1.38;$ $p = 0.262$

Tabelle 1: Daten der Studienteilnehmer, die in die Auswertung eingingen

Patienten (n=20)
Tinnitusdauer (Jahre) 12.7 ± 10.5
Tinnitusfragebogen (Score) 32.8 ± 20.1

Tabelle 2: Klinische Daten der Patienten, die in die Auswertung eingingen

2.3 Apparatur

2.3.1 Repetitive transkranielle Magnetstimulation

Zur kortikalen Hirnstimulation durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) wurde das Gerät Medtronic MagPro System der Firma Medtronics (Minneapolis, USA) verwendet. Daran angeschlossen war das Spulenmodell MCF B-65, eine fokale, achtförmige Schmetterlingsspule, ebenfalls der Firma Medtronics (Minneapolis, USA).

Über ein Konfigurationsmenü wurde am Magnetstimulator die Reizserie mit der gewünschten Intensität eingestellt. Die Stimulation der fünf verschiedenen Hirnareale (rechts temporal, rechts frontal, links temporal, links frontal und am Vertex als Sham-Kontrolle) erfolgte jeweils mit 200 biphasischen Stimuli mit einer Frequenz von 1Hz und einer Reizstärke von 60% der Maximalintensität.

Während der elektromagnetischen Stimulation wurde die TMS-Spule durch die Versuchsleitung oder die Assistenz manuell an den Kopf des Probanden gehalten. Die genaue Positionierung orientierte sich für die frontale Stimulation an der Elektrode F3 der EEG-Haube an der linken Kopfseite und an F4 an der rechten Seite. Für letztere Stimulation wurde die Spule im 45° Winkel zur Vertikalen angelegt. Die temporale Positionierung befand sich senkrecht zwischen den Elektroden T3 und P3 (links) bzw. T4 und P4 (rechts), um an dieser Position den auditorischen Kortex zu stimulieren (Langguth et al., 2007). Die Sham-Bedingung wurde mit dem um 180° gedrehten Spulenkopf am Vertex auf der Elektrode CPZ durchgeführt. Dadurch blieben das Geräusch und die Vibration der Spule erhalten, ohne dass es zu einer kortikalen Stimulation kam. Die EEG-Aufzeichnung lief auch während der Stimulation.

2.3.2 EEG

Die Registrierung, also die Ableitung von Potenzialschwankungen an der Kopfoberfläche mittels EEG, erfolgte mit einer TMS-kompatiblen 63-Elektroden-Haube (BrainCap; EasyCap, Germany). Die Haube passte auf die individuelle Kopfgröße der Probanden. Die Elektroden waren nach dem international standardisierten 10-20-System angeordnet. Die Referenzelektrode (RFZ) entsprach

der Elektrode FPZ. Die Erdung (Grd) befand sich auf dem Punkt AFZ. Die Kappe war an die Elektrodenanschlussbox angeschlossen, die das analoge Signal in ein digitales umwandelt, welches über die Verstärker und daran angeschlossene Glasfaserkabel an den Computer übermittelt wurde. Die Aufzeichnung erfolgte mit dem Brainvision recorder (Brain Products GmbH, Deutschland) und dem TMS-kompatiblen BrainAmp DC 62-Kanal Verstärker (Brain Products GmbH, Germany). Um einer Entladung der Verstärker vorzubeugen, wurden sie an den Akku angeschlossen.

Zur Reduktion der Impedanzen der Elektroden wurde die Kopfhaut der Studienteilnehmer mit Alkohol (Isopropylalkohol 70%) entfettet, anschließend mithilfe eines Holzstäbchens punktuell aufgeraut und die Elektrolytpaste (Abralyt HiCl-Elektrolyt-Gel) unter die Elektroden geschoben. Die Widerstände zwischen den Elektroden und der Kopfhaut sollten unter $5\text{ k}\Omega$ liegen.



Abbildung 5: TMS-Gerät mit Spule, EEG-Verstärker und -Akku

2.3.3 Fragebögen

Sowohl in der Patienten- als auch in der Kontrollgruppe wurden an beiden Messterminen Fragebögen und Intelligenztests erhoben.

Die Probanden wurden zu Medikamenteneinnahme und ihrem Konsumverhalten in Bezug auf Alkohol, Zigaretten und koffeinhaltigen Getränken befragt. Außerdem wurden in Form eines Gesundheitsfragebogens somatische und psychiatrische Erkrankungen abgefragt. Die Studienteilnehmer beider Gruppen füllten zudem den Major Depression Inventory (MDI, Bech et al., 2001), einen Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B) (Merz et al., 1975), den Zahlenverbindungstest (ZVT) (Oswald & Roth, 1987) und einen Fragebogen zur Geräuschüberempfindlichkeit (Nelting et al., 2002) aus. Zusätzlich erhoben wir unter den Patienten mit Tinnitus einen Tinnitusfragebogen (TQ) (Goebel & Hiller, 1998). Sie wurden außerdem nach der genauen Lokalisation und dem Geräuschcharakter (z.B. Piepen, Rauschen, Zischen, Zirpen) des Tinnitus befragt.

2.4 Auswertung

Zur Auswertung wurden die Ergebnisse von 20 Patienten und 20 Kontrollpersonen herangezogen. Keiner der Studienteilnehmer gab Nebenwirkungen wie beispielsweise Kopfschmerzen an.

Die Vorverarbeitung der EEG-Daten erfolgte mit EEGLAB (Delorme & Makeig, 2004), Teile der Auswertung und Visualisierung mit Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011). Beides sind Matlab-basierte Toolboxes (The Mathworks, USA). Die Daten wurden zunächst mit einem Hoch- (1Hz) und Tiefpassfilter (45Hz) gefiltert und dann in Epochen mit einer Länge von 2 Sekunden segmentiert. Es folgte eine visuelle Inspektion nach Segmenten mit Muskel- und Bewegungsartefakten, die aus der Aufzeichnung entfernt wurden. Außerdem wurden verrauschte Kanäle (starkes Netzbrummen, Nulllinie, etc.) gesichtet und vorübergehend aus der weiteren Vorverarbeitung ausgeschlossen. Anschließend erfolgte eine Unabhängigkeitsanalyse (Independent Component Analysis, ICA) der verbliebenen Kanäle, um Kanäle mit horizontalen und vertikalen Augenartefakten zu identifizieren und zu entfernen. Nach einer erneuten visuellen Durchsichtung wurden die zuvor entfernten Kanäle interpoliert. Im Anschluss erfolgte eine Rereferenzierung auf ein gemitteltes Signal aller Kanäle wodurch die vorherige Referenzelektrode (Elektrode FCZ) als eigenständiger Kanal rekonstruiert wurde. Anschließend wurden die Daten zur Frequenzanalyse ins Fieldtrip-Format transformiert. Die Frequenzanalyse wurde mittels einer Fast-Fourier-Transformation und eines Hanning-Fensters durchgeführt

(Fieldtrip-Funktion „ft_freganalysis“ mit den Parametern „mtmfft“ und „hanning“). Im Anschluss wurde die Spektralpower jedes einzelnen Frequenzbins durch die mittlere Power geteilt und so normiert. Abhängige Variable der Analyse war die Spektralpower bezogen auf acht Frequenzbänder ($\delta = 2\text{-}3.5$ Hz; $\theta = 4\text{-}7.5$ Hz; $\alpha_1 = 8\text{-}10$ Hz; $\alpha_2 = 10\text{-}12$ Hz; $\beta_1 = 13\text{-}18$ Hz; $\beta_2 = 18.5\text{-}21$ Hz; $\beta_3 = 21.5\text{-}30$ Hz; $\gamma = 30.5\text{-}44$ Hz) und die 63 Elektroden.

Zur Identifikation baseline- und shamkontrollierter Gruppenunterschiede wurden für alle abhängigen Variablen Differenzwerte zwischen den Baseline-Messungen und den Messungen nach den Stimulationen ermittelt. Im Anschluss wurden die Differenzwerte der baseline-korrigierten Placebo-Messungen und der tatsächlichen Stimulation gerechnet. Das ergab für alle Frequenzbänder und alle Elektroden die zusätzliche unabhängige Variable für die linke und rechte temporale Stimulation. Die beiden Gruppen wurden dann anschließend mittels T-Tests für unabhängige Stichproben verglichen.

Zur Berechnung der T-Kontraste wurde ein Permutationstest mit 1000 Iterationen durchgeführt (Fieldtrip-Funktion „montecarlo“). Korrigiert für multiple Vergleiche wurde mit der Fieldtrip-Methode Cluster. Alle anderen Einstellungen waren die Default-Einstellungen.

Zur Post-hoc-Analyse wurden die gemittelten Werte der Frequenzbänder der signifikanten Elektroden nach SPSS 22.0 (IBM Corp., USA) exportiert. Es wurden 2x2 Varianzanalysen mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe und dem Innersubjektfaktor Stimulationsart (Real vs. Sham) gerechnet. Weitere Post-Hoc-Tests wurden mittels Student T-Tests für unabhängige und abhängige Gruppen gerechnet. Zur visuellen Darstellung der Ergebnisse wurden mittels Fieldtrip Heatmaps erstellt, die die T-Werte (T-Value) der Gruppenunterschiede der baseline- und shamkontrollierten Daten darstellen (s. Abbildungen 6, S. 29; 8, S. 31; 10, S.33).

Die Daten hinsichtlich Bildungsjahren, Intelligenz (IQ, errechnet aus MWT-B und ZVT) und Geräuschüberempfindlichkeit zeigten in den T-Tests einen signifikanten Unterschied zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe (s. Tabelle 1, S. 21). Deshalb wurden für die signifikanten Frequenzbänder Varianzanalysen mit den Kovariaten Bildungsjahre, Geräuschüberempfindlichkeit und IQ (aus MWT-B

und ZVT) (ANCOVA) gerechnet, um einen Interaktionseffekt mit den Ergebnissen aus den TMS-Stimulationen auszuschließen.

3 Ergebnisse

3.1 Reduktion der Lautstärke des Tinnitus

Nach temporaler Stimulation zeigte sich kein signifikanter therapeutischer Effekt für die Patienten mit Tinnitus. Vier Patienten gaben eine veränderte Wahrnehmung des Tinnitus an: Zwei der vier Patienten berichteten von einer Zunahme der Tinnituslautstärke nach rechts temporaler Stimulation. Ein Patient gab eine Lautstärkereduktion nach rechts temporaler Stimulation an. Ein weiterer Patient berichtete von einer Lautstärkereduktion nach links temporaler Stimulation. Außerdem nahmen fünf Patienten den Ton nach Sham-Stimulation verändert wahr. Drei der fünf Patienten gaben eine Lautstärkereduktion und zwei eine Lautstärkezunahme nach der Sham-Stimulation an.

3.2 Ergebnisse der Frequenzbänder

Die T-Kontraste zur Identifikation Placebo-kontrollierter Gruppenunterschiede basierend auf Fieldtrip ergaben signifikante Effekte für Delta (nach links temporaler Stimulation in frontalen Kanälen), Theta (entsprechend) und Beta2 (nach links temporaler Stimulation in frontalen und frontoparietalen Kanälen). Diese signifikanten Effekte wurden mittels ANOVAs und T-Kontrasten in einem Post-Hoc-Ansatz genauer analysiert, indem die mittlere Power dieser Kanäle nach SPSS exportiert wurde. Für die restlichen Frequenzbänder (Alpha, Beta1, Gamma), sowie nach rechts temporaler Stimulation konnten keine signifikanten Effekte beobachtet werden.

3.2.1 Delta-Frequenzband

Nach linkstemporaler Stimulation zeigten sich in frontalen Arealen signifikante Effekte für den Delta-Frequenzbereich. Abbildung 6 (S. 29) zeigt die durch T-Tests in Fieldtrip ermittelten signifikanten Kanäle (mit Sternchen markiert: FP1, FP2, AF3, AF4, AF8, F1, F3, F4, F6, F8). Die ANOVA zeigte einen signifikanten Interaktionseffekt Bedingung*Gruppe für die baseline-korrigierte Power ($F = 7.626$, $df = 1.38$, $p = 0.009$).

Die anschließenden T-Tests ergaben einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nach der tatsächlichen Stimulation ($T = 2.840$, $df = 38$, $p = 0.007$), jedoch keinen signifikanten Unterschied nach der Sham-Stimulation ($T = 0.452$, $df = 38$, $p = 0.654$). Außerdem trat auch innerhalb der Gruppen eine signifikante Delta-Reduktion innerhalb der Patienten ($T = 2.964$, $df = 19$, $p = 0.008$) nach linkstemporaler rTMS-Stimulation auf, die innerhalb der Kontrollen nicht signifikant ist ($T = 0.495$, $df = 19$, $p = 0.626$). Während sich innerhalb der Kontrollen also kein Effekt durch die Stimulation zeigte, kam es in der Gruppe der Patienten zu einem Abfall von frontalem Delta (Abbildung 7, S. 29).

Der Interaktionseffekt Bedingung*Gruppe war für die ANCOVA immer noch signifikant ($F = 5.023$, $df = 1.33$, $p = 0.032$), deshalb kann davon ausgegangen werden, dass der Gruppenunterschied nicht auf Unterschieden in Bildungsjahren, Geräuschüberempfindlichkeit und IQ (errechnet aus MWT-B und ZVT), basiert.

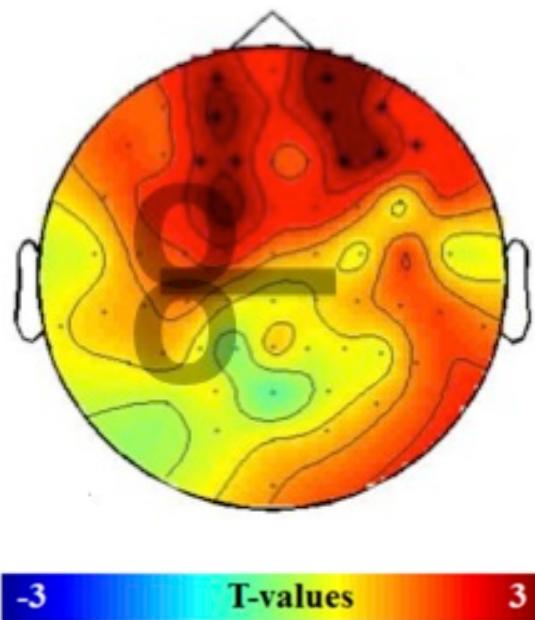


Abbildung 6: Topographische Verteilung der signifikanten Kanäle (mit Sternchen markiert: FP1, FP2, AF3, AF4, AF8, F1, F3, F4, F6, F8) im Delta-Frequenzbereich (2-3.5 Hz) nach linkstemporaler Stimulation. Schematische Darstellung der rTMS-Spule.

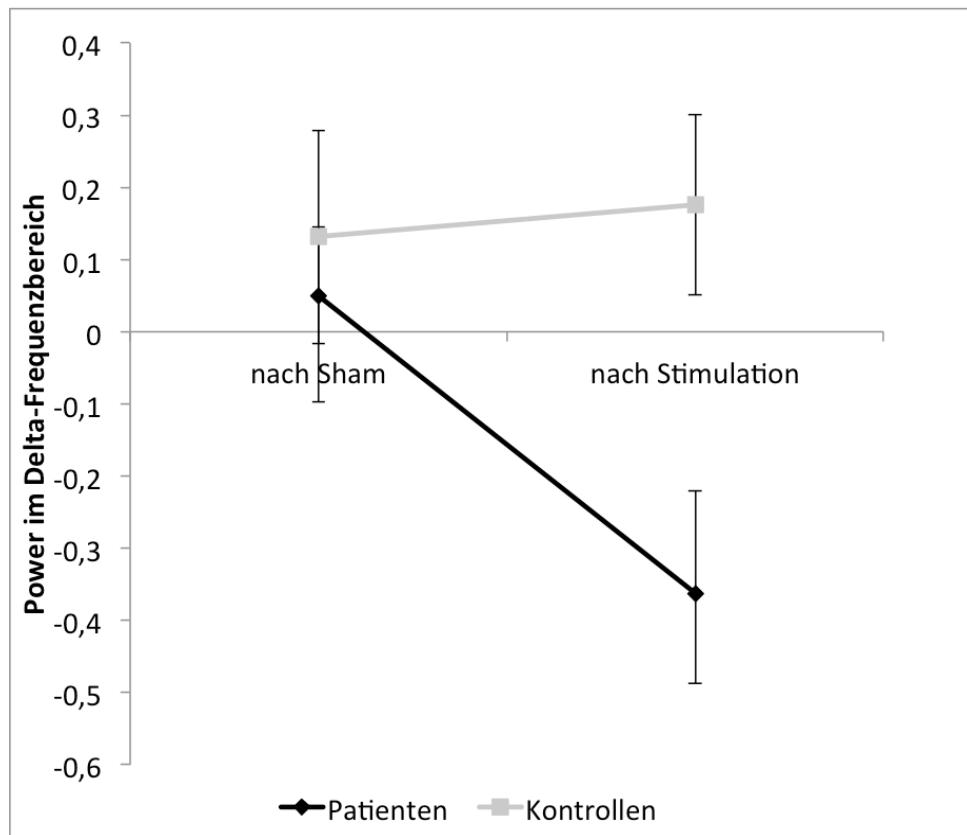


Abbildung 7: Innerhalb der Patienten in frontalen Kanälen (s. Abb. 6) signifikante Reduktion der Power im Delta-Frequenzbereich (2-3.5 Hz) nach linkstemporaler Stimulation

3.2.2 Theta-Frequenzband

Auch im Theta-Frequenzband (4-7.5 Hz) kam es in frontalen Arealen zu signifikanten Effekten nach linkstemporaler Stimulation. Die in Fieldtrip ermittelten signifikanten Kanäle sind auf Abbildung 8 (S. 31) zu sehen (mit Sternchen markiert: AF3, FP2, AF4, AF8, F6, F8). Die ANOVA zeigte einen signifikanten Interaktionseffekt Bedingung*Gruppe für die baseline-korrigierte Power ($F = 9.781$, $df = 1.38$, $p = 0.003$).

Nach tatsächlicher Stimulation zeigten auch die im Anschluss gerechneten T-Tests einen signifikanten Unterschied der Power zwischen Patienten- und Kontrollgruppe ($T = 2.588$, $df = 38$, $p = 0.014$). Die Sham-Stimulation hingegen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($T = 0.543$, $df = 38$, $p = 0.590$). Auch innerhalb der Patienten trat nach linkstemporaler Stimulation eine signifikante Reduktion im Theta-Frequenzspektrum auf ($T = 3.759$, $df = 19$, $p = 0.001$). Innerhalb der Kontrollgruppe bewirkte die linkstemporale Stimulation keinen signifikanten Effekt im Theta-Frequenzband ($T = 1.275$, $df = 19$, $p = 0.218$) (s. Abbildung 9, S. 31). Diese Ergebnisse zeigen, dass die linkstemporale Stimulation bei den Patienten mit Tinnitus zur Reduktion der Power des frontalen Theta führte, wohingegen in der Kontrollgruppe kein Effekt hervorgerufen wurde.

Auch im Theta-Frequenzband war der Interaktionseffekt Bedingung*Gruppe für die ANCOVA noch signifikant ($F = 7.000$, $df = 1.33$, $p = 0.012$), weshalb davon ausgegangen werden kann, dass auch hier der Gruppenunterschied nicht auf Unterschieden in Bildungsjahren, Geräuschüberempfindlichkeit und IQ (errechnet aus MWT-B und ZVT) basiert.

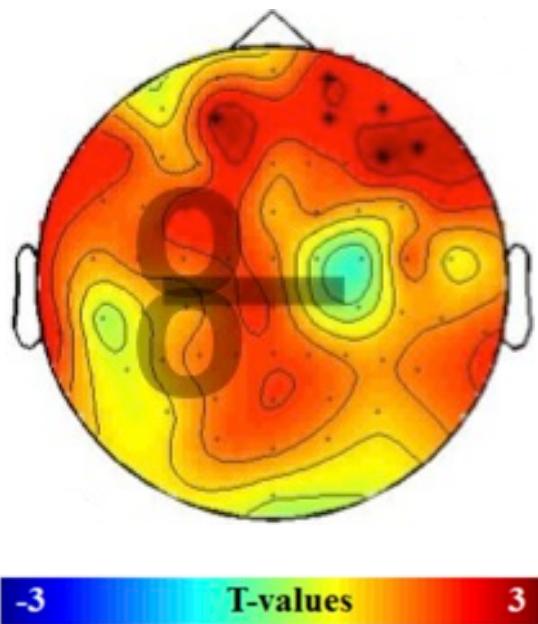


Abbildung 8: Topographische Verteilung der signifikanten Kanäle (mit Sternchen markiert: AF3, FP2, AF4, AF8, F6, F8) im Theta-Frequenzbereich (4-7.5 Hz) nach linkstemporaler Stimulation. Schematische Darstellung der rTMS-Spule.

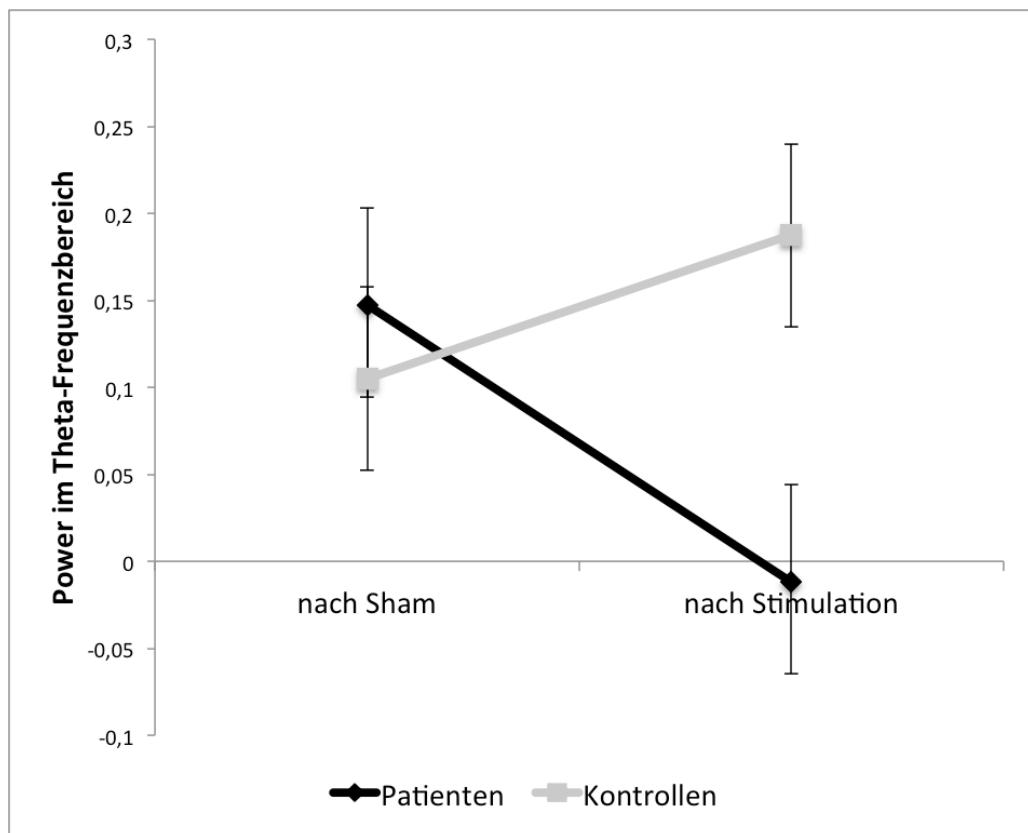


Abbildung 9: Innerhalb der Patienten in frontalen Kanälen (s. Abb. 8) signifikante Reduktion der Power im Theta-Frequenzbereich (4-7.5 Hz) nach linkstemporaler Stimulation

3.2.3 Beta2-Frequenzband

Nach linkstemporaler Stimulation zeigten sich in frontalen und frontoparietalen Arealen signifikante Effekte im Beta2-Frequenzbereich. In Abbildung 10 (S. 33) sind die durch T-Tests in Fieldtrip ermittelten signifikanten Kanäle zu sehen (mit Sternchen markiert: FPz, FP2, AF3, AF4, AF8, F7, F4, F6, F8, FT7, FC5, FC4, C5, C3, C1). Die Varianzanalyse (ANOVA) zeigte einen signifikanten Interaktionseffekt Bedingung*Gruppe für die baseline-korrigierte Power ($F = 10.454$; $df = 1.38$; $p = 0.003$).

Die anschließenden T-Tests ergaben weder einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten- und Kontrollgruppe nach der tatsächlichen Stimulation ($T = 1.270$; $df = 38$; $p = 0.212$) noch nach der Sham-Stimulation ($T = 1.313$, $df = 38$, $p = 0.197$). Innerhalb der Patienten trat wiederum eine signifikante Beta2-Steigerung ($T = 3.282$; $df = 19$; $p = 0.004$) nach linkstemporaler rTMS-Stimulation auf, die innerhalb der Kontrollen nicht signifikant ist ($T = 0.548$, $df = 19$, $p = 0.590$), was darauf hindeutet, dass der signifikante Interaktionseffekt maßgeblich durch die signifikante Beta2-Zunahme innerhalb der Patientengruppe nach Verum in Vergleich zu Sham-Stimulation bedingt ist (s. Abbildung 11, S. 33). Der Interaktionseffekt Bedingung*Gruppe war im Beta2-Frequenzband für die ANCOVA immer noch signifikant ($F = 10.060$, $df = 1.33$, $p = 0.003$). Es kann davon ausgegangen werden, dass auch hier der Gruppenunterschied nicht auf Unterschieden in Bildungsjahren, Geräuschüberempfindlichkeit und IQ (errechnet aus MWT-B und ZVT) basiert.

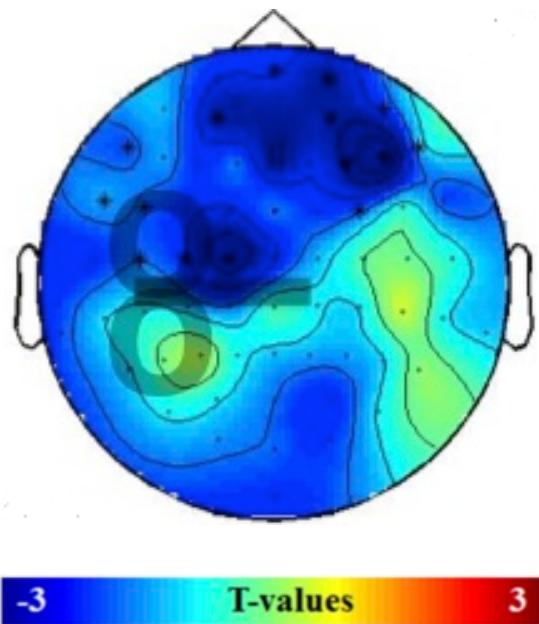


Abbildung 10: Topographische Verteilung der signifikanten Kanäle (mit Sternchen markiert: FPz, FP2, AF3, AF4, AF8, F7, F4, F6, F8, FT7, FC5, FC4, C5, C3, C1) im Beta2-Frequenzbereich (18.5-21 Hz) nach linkstemporaler Stimulation. Schematische Darstellung der rTMS-Spule.

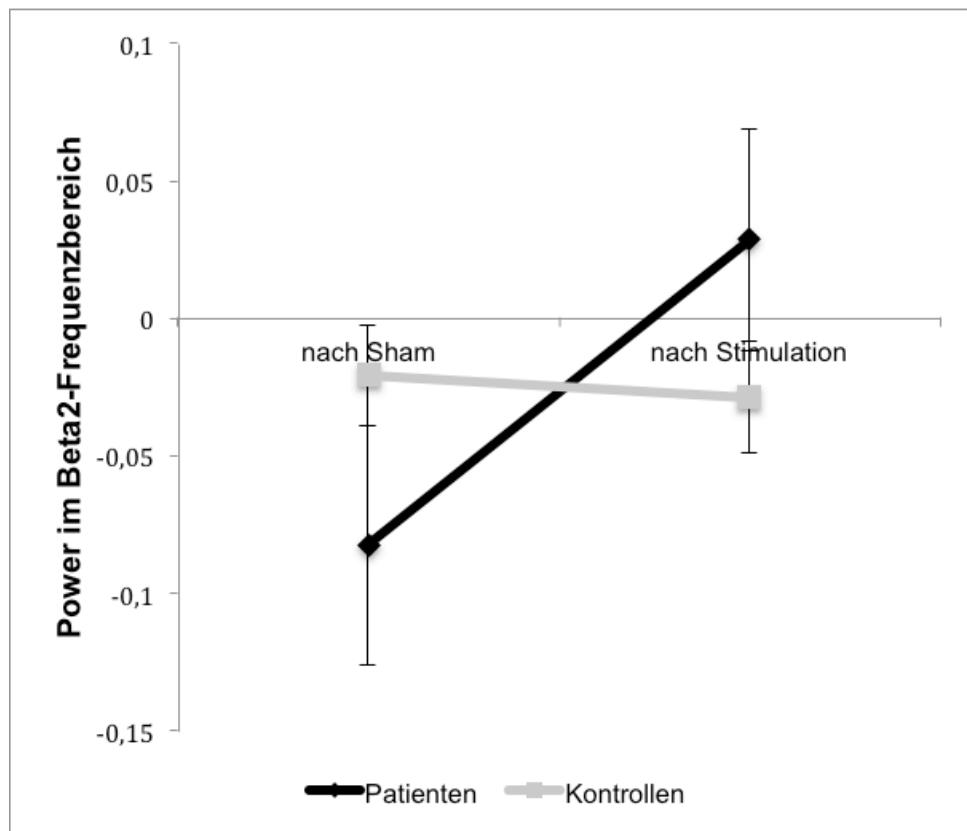


Abbildung 11: Innerhalb der Kontrollen in frontalen und frontoparietalen Kanälen (s. Abb. 10) signifikante Steigerung der Power im Beta2-Frequenzbereich (18.5-21 Hz) nach linkstemporaler Stimulation.

4 Diskussion

Die Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation bei Patienten mit chronischem Tinnitus hat in Klinik und Forschung einen gewissen Stellenwert, der bis heute noch nicht ausreichend durch empirische Studien unterstützt wird (Weisz et al., 2014). Einige Patienten profitieren von rTMS-Interventionen (Langguth et al., 2012), allerdings gibt es bislang keinen Parameter, der diese Patienten identifiziert. Das liegt unter anderem daran, dass die therapeutischen Erfolge individuell sehr unterschiedlich auftreten (Lechner et al., 2012). Einige Studien beschreiben Veränderungen in Ruhe-EEG- und MEG-Parametern bei Patienten mit chronischem Tinnitus, wobei noch nicht geklärt ist, ob diese Veränderungen lediglich Korrelate des Tinnitus sind oder ob sie von ursächlicher Bedeutung sind (Vanneste, Heyning, et al., 2011). Derzeit ist also weder die Pathophysiologie des Tinnitus, noch die Wirkung der rTMS auf dieses Krankheitsbild genau verstanden. Studien zu anderen Krankheitsbildern wie Schizophrenie oder Morbus Alzheimer, die rTMS mit EEG-Aufzeichnungen kombinieren, konnten bereits signifikante Veränderungen in der Konnektivität bestimmter Areale nachweisen (Hampson & Hoffman, 2010). In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob dies in ähnlicher Weise bei Patienten mit Tinnitus nachweisbar ist. In der vorliegenden Studie wurden rTMS-Stimulationen am linken und rechten temporalen Kortex an Patienten mit chronischem Tinnitus mit EEG-Aufzeichnungen kombiniert, um herauszufinden, ob sich auch bei diesem Krankheitsbild TMS-induzierte Veränderungen im EEG ergeben, die möglicherweise als neuroplastische Korrelate des chronischen Tinnitus gewertet werden können. In der durchgeföhrten Studie ergaben sich im Delta-, Theta- und Beta2-Frequenzband signifikante Unterschiede in den Effekten temporaler rTMS-Anwendung im Vergleich zwischen Patienten mit chronischem Tinnitus und Kontrollpersonen. Dieses Ergebnis zeigt einerseits Unterschiede in der neuronalen Reaktivität und Konnektivität bei den Patienten mit Tinnitus, leistet darüber hinaus aber auch einen Beitrag zum besseren Verständnis der neuroplastischen Veränderungen durch rTMS-Intervention bei Patienten mit Tinnitus.

4.1 Effekt auf subjektive Tinnitus-Wahrnehmung

Nach temporaler Stimulation konnten wir keinen signifikanten therapeutischen Effekt für die Patienten mit Tinnitus erzielen. Innerhalb der Patientengruppe gaben lediglich zwei Patienten eine Verbesserung der Symptome nach temporaler Stimulation an. In Anbetracht der Tatsache, dass Patienten auch nach der Sham-Stimulation einen Effekt angaben, erscheinen diese Ergebnisse unspezifisch. Dies steht im Gegensatz zu einigen ähnlichen Studienprotokollen mit einmaliger niederfrequenter rTMS, die im Folgenden beschrieben werden. Lorenz et al. konnten beispielsweise eine kurzfristige signifikante Besserung der Tinnitus-symptomatik nach einmaliger 1Hz-Stimulation mit 1000 Stimuli nachweisen (Lorenz et al., 2010). Analog kam es in einer Studie von Minami et al. nach 1Hz-Stimulation mit 1200 Stimuli zu einer signifikanten Reduktion des Tinnitus.

Mögliche Ursachen für den fehlenden Therapieerfolg könnten eine methodisch unpassende Gestaltung des Versuchsprotokolls bezogen auf die Stimulationsfrequenz, Stimulationsintensität oder den Stimulationsort sein. Schließlich gibt es trotz zahlreicher Studien noch keine standardisierten Stimulationsprotokolle, die einen therapeutischen Erfolg versprechen. Sowohl niederfrequente (1 Hz) (Lee et al., 2013) als auch höherfrequente (>5Hz) Stimulationsfrequenzen (Fregni et al., 2006; Khedr et al., 2008) konnten bei bestimmten Patienten Tinnitus reduzieren. Unter der Annahme, dass rTMS mit einer Frequenz von 1 Hz inhibitorisch auf die kortikale Hypersynchronisation wirken könnte (Lorenz et al., 2010), verwendeten wir diese Frequenz für die Stimulation der Probanden. Möglicherweise ist die Wahl der Stimulationsintensität therapieentscheidend. Alle Patienten in der vorliegenden Studie wurden mit einer Intensität von 60% stimuliert. Studienprotokolle mit Intensitäten zwischen 80% und 120% der Motorschwelle erzielten positive Effekte, wobei auch für die Intensität keine einheitliche Vorgabe herrscht (Langguth et al., 2012). Wir stimulierten außerdem durch die EEG-Haube hindurch, was auch einen Effekt haben könnte. Hinzu kommt, dass auch der Positions-ort der Spule noch nicht genau bestimmt ist. Wir orientierten uns an der Empfehlung, den auditorischen Kortex anhand des 10-20-EEG-Systems zu stimulieren (Langguth et al., 2006). Zum einen können trotz der gezeigten Effektivität des Stimulationsorts anatomische Differenzen innerhalb der

Probanden nicht ausgeschlossen werden. Zum anderen konnten auch andere Stimulationsorte wie beispielsweise frontale Areale zu positiven Ergebnissen im Sinne einer Tinnitus-Reduktion führen (De Ridder et al., 2013; Wang et al., 2015).

Ein weiterer potenzieller Einflussfaktor ist die Anzahl der Stimuli, die möglicherweise nicht ausreichend waren. In unserem Studiendesign wurden an den Probanden einmalig 200 Stimuli über dem jeweiligen Areal angewandt. Appliziert man beispielsweise 1Hz-rTMS am hyperaktiven Areal des auditorischen Kortex über fünf Tage mit 110% der Motorschwelle und 2000 Stimuli, kann eine Reduktion des Tinnitus erzielt werden (Kleinjung et al., 2005). Aus den genannten Gründen ist es bisher nicht möglich, ein sicher erfolgversprechendes Protokoll zu gestalten und anzuwenden.

4.2 Signifikante Effekte innerhalb der Frequenzbänder

4.2.1 Delta-Frequenzband

Verglichen mit der Kontrollgruppe zeigte sich in der Patientengruppe nach linkstemporaler rTMS-Stimulation in der EEG-Aufzeichnung ein signifikanter Powerabfall im Delta-Frequenzbereich (2-3,5 Hz). Diese Deltareduktion wurde in frontalen Arealen beobachtet (s. Abbildungen 6 und 7, S. 29). Der Powerabfall im Delta-Frequenzspektrum wurde in der Patientengruppe nur nach linkstemporaler aktiver Stimulation beobachtet, nicht jedoch nach der Sham-Behandlung. Dies deutet auf eine für Patienten mit chronischem Tinnitus spezifische Veränderung im frontalen Kortex durch die rTMS-Intervention hin.

4.2.2 Theta-Frequenzband

Auch im Theta-Frequenzband (4-7.5 Hz) wurde in frontalen Arealen ein Abfall der Power beobachtet, der nur in der Patientengruppe nach rTMS-Intervention signifikant war. Die Sham-Stimulation ergab keinen signifikanten Unterschied in der Power zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe. Außerdem wurde keine signifikante Powerveränderung im Theta-Frequenzband innerhalb der Kontrollgruppe durch die aktive Stimulation festgestellt (s. Abbildungen 8 und 9, S. 31), was darauf hinweist, dass es neben dem Delta-Frequenzband auch im Theta-Frequenzband bei

Patienten mit chronischem Tinnitus zu einer signifikanten Reduktion der Power im EEG in frontalen Arealen nach rTMS-Stimulation kommt.

4.2.3 Beta2-Frequenzband

Im Beta2-Frequenzband (18,5-21 Hz) errechnete die ANOVA in frontalen und linksparietalen Arealen signifikante Effekte. Im Gegensatz zu den Kanälen Delta und Theta, wo es nach temporaler Stimulation zu einer Reduktion der Power kam, kam es nach linkstemporaler Stimulation zu einem signifikanten Anstieg der Power im Beta2-Frequenzband innerhalb der Patientengruppe. Es ergab sich jedoch im T-Test kein signifikanter Unterschied zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe, weder für die Sham-, noch für die Verumstimulation. Innerhalb der Patientengruppe konnte jedoch ein signifikanter Unterschied im Sinne einer Zunahme der Power im Beta2-Frequenzband zwischen der Sham- und der Verumstimulation gefunden werden (s. Abbildungen 10 und 11, S. 33).

Diese Ergebnisse lassen sich derzeit nur indirekt in die Literatur einordnen, da es wenige Ergebnisse zum Beta2-Frequenzband in frontalen Arealen mit Bezug auf Tinnitus gibt. Frontales Beta wird mit anderen Phänomenen, wie beispielsweise mit erhöhtem Stress in Verbindung gebracht (Vanneste et al., 2010). Möglicherweise ist das auf Patienten mit chronischem Tinnitus übertragbar. Außerdem weisen Patienten mit chronischem Tinnitus im Vergleich mit Patienten mit akutem Tinnitus im anterioren Cingulum eine erhöhte Power im Beta2 und Beta3-Frequenzbereich auf (Vanneste, Heyning, et al., 2011). In unserer Studie war die Power im besagten Bereich innerhalb der Patientengruppe erst nach der Intervention signifikant erhöht. Normalerweise müsste man, wenn Beta2 als Korrelat zu erhöhtem Stress durch Tinnitus angesehen wird, eine Reduktion der Power in diesem Frequenzband erwarten. Dies könnte aber auch durch den fehlenden therapeutischen Effekt und somit persistierender Wahrnehmung des Tones ausgeblieben sein.

Fasst man das Beta2-Frequenzband und das Alpha-Frequenzband zusammen, kann man das Ergebnis auch im Rahmen der thalamokortikalen Dysrhythmie interpretieren. Weisz et al. (2005) vermuten eine Reduktion von Alpha in kortikalen Arealen. Möglicherweise kam es durch die Intervention mit rTMS zu einer Steigerung der Power in diesem Frequenzband.

4.3 Effekte nach linkstemporaler Spulenlokalisation

Die stimulationsspezifischen Ergebnisse in allen Frequenzbändern (Delta, Theta und Beta2) traten nach linkstemporaler Stimulation auf. Nach rechtstemporaler Stimulation konnten in dieser Studie keine kortikalen Veränderungen beschrieben werden. Dies steht im Einklang mit vorausgehenden MEG- und EEG-Daten, die zeigen, dass der linkstemporale Kortex eine wichtige Rolle im neuronalen Netzwerk bei Patienten mit Tinnitus spielt. Schlee et al. (2009) vermuten nach MEG-Aufzeichnungen bei Patienten mit chronischem Tinnitus im linken temporalen Kortex einen entscheidenden Ort der Generierung eines Gamma-Netzwerkes, das sich bei diesen Patienten überrepräsentiert zeigt (Schlee et al., 2009).

Darüber hinaus wird unter anderem der linkstemporale Kortex als Stimulationsort für rTMS-Interventionen empfohlen, da PET-Untersuchungen in diesem Areal eine erhöhte Aktivität vermuten lassen (Eichhammer et al., 2003; Plewnia et al., 2007). Lee et al. (2013) erzielten nach linkstemporaler rTMS-Stimulation bei acht von fünfzehn Patienten mit als katastrophal empfundenem Tinnitus eine Besserung der Lautstärke (Lee et al., 2013).

4.4 Frontale Effekte

Nach linkstemporaler Stimulation zeigten sich die Veränderungen innerhalb der Frequenzbänder Delta, Theta und Beta2 vor allem in frontalen Arealen. Eine temporale oder frontale Reduktion von EEG-Frequenzen im Delta- und Thetaband bei Patienten mit Tinnitus konnte schon in Studienprotokollen mit anderen Methoden wie Residual-Inhibition, Neurofeedback oder Tinnitus-Maskierung festgestellt werden. Beispielsweise zeigten Kahlbrock et al. (2008) mittels MEG in temporalen Arealen nach Residual-Inhibition eine Delta-Reduktion (Kahlbrock & Weisz, 2008). Adjamian et al. (2012) und Llinas et al. (2005) verwendeten das therapeutische Prinzip der Tinnitus-Maskierung und konnten auch hier bei den Patienten mit Tinnitus nach der Therapie im MEG eine temporale Delta-Reduktion nachweisen, die bei einer Kontrollgruppe nicht auftrat. Tinnitus-Masker präsentieren dem Patienten kontinuierlich ein Geräusch, meist ein Rauschen, das den Patienten vom Tinnitus ablenken und gleichzeitig therapeutisch auf den Tinnitus wirken soll (Adjamian et al., 2012; Llinás et al., 2005). Sowohl eine Reduktion im Delta-Frequenzband, als auch

im Theta-Frequenzband wurde nach der Anwendung von Neurofeedback bei Patienten mit Tinnitus erzielt (Weiler et al., 2002). Ebenfalls nach Neurofeedback kam es in einer weiteren Studie zu frontaler Delta-Reduktion, was den Ergebnissen unserer Studie entspricht (Dohrmann et al., 2008). Mithilfe von Neurofeedback versuchen Patienten ihr eigenes Hirnstrommuster über optische oder akustische Konditionierung zu verändern. Bei Patienten mit Tinnitus kann so beispielsweise versucht werden die Alpha-Power zu steigern und Delta zu reduzieren (Weisz, Dohrmann, et al., 2007).

Im Gegensatz zu den erwähnten Studien (Adjamian et al., 2012; Kahlbrock & Weisz, 2008; Müller et al., 2013), die Deltaveränderungen in auditorischen Kortexarealen beschreiben, konnte nach unseren Ergebnissen die temporale rTMS-Stimulation vor allem in frontalen Arealen signifikante Veränderungen im Delta- und Theta-Frequenzband hervorrufen. Erklärungen für unsere Ergebnisse können derzeit auf Grund fehlender Erkenntnisse und analoger Studien zu rTMS nur in einem spekulativen Rahmen formuliert werden. Frontale Aktivitäten im niederfrequenten Bereichen, die bei Gesunden vor allem im Schlaf vorkommen (Wellach, 2011), werden unter pathologischen Bedingungen mit kortikaler Inhibition und verminderter neuronaler Aktivität in Zusammenhang gebracht (Dohrmann et al., 2008; Woźniak-Kwaśniewska et al., 2013). Außerdem vermutet man, dass Deltafrequenzen vermehrt auftreten, wenn es zu thalamokortikaler Deafferenzierung kommt (Weisz, Dohrmann, et al., 2007). Unter Zuständen der thalamokortikalen Dysrhythmie, was auch der Pathophysiologie von chronischem Tinnitus entsprechen könnte, überwiege nach Llinas et al. (2005) temporal die Power kortikaler Delta- und Thetafrequenzen, wohingegen Alpha eher reduziert sei (Llinás et al., 2005). Möglicherweise zeigt sich der inhibitorische Effekt der rTMS auf die unter pathologischen Bedingungen vermehrten Deltafrequenzen frontal und führt erst nach mehreren Applikationen zu der von Weisz et al. postulierten Alphareduktion im auditorischen Kortex .

Wird rTMS direkt über frontalen Arealen appliziert, konnten einige Studien einen positiven therapeutischen Effekt zeigen (Vanneste, Plazier, et al., 2011). Es gibt daher viele Hinweise darauf, dass frontale Areale auch eine Beteiligung an der Entstehung von chronischem Tinnitus haben, da sie an der Steuerung von

Prozessen der Wahrnehmung und des Bewusstwerdens beteiligt sind (Adjamian et al., 2009).

4.5 Konnektivität linkstemporaler und frontaler Areale

Bemerkenswert ist auch, dass im direkt stimulierten Areal keine Unterschiede zwischen Patienten mit Tinnitus und den Kontrollpersonen festzustellen waren, in frontalen Gehirnarealen jedoch schon. Dies deutet darauf hin, dass sich Patienten mit Tinnitus von Kontrollen nicht in der Reagibilität des stimulierten temporalen Kortex unterscheiden, wohl aber in der Fortleitung der Stimulationseffekte zu frontalen Gehirnarealen. Bisher gibt es keine Arbeit, die die Wirkung von temporal appliziertem rTMS auf frontale Regionen beschreibt und somit genaueren Aufschluss über die Konnektivität der beiden Areale im Zusammenhang mit rTMS gibt.

Unsere Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass ein Netzwerk aus temporalen, frontalen und subkortikalen Mechanismen an der Entstehung von Tinnitus beteiligt ist. Vermutlich wurden durch die temporale Anwendung der rTMS neuroplastische Effekte induziert, die sich über mehrere Kortexareale verteilten. Somit könnte die gleichzeitige oder direkt aufeinander folgende temporale und frontale Stimulation einen größeren klinischen Nutzen erbringen. Eine Studie von Kleinjung et al. (2008) erzielte beispielsweise einen länger andauernden Therapieerfolg nach der gleichzeitigen Anwendung von temporaler und frontaler rTMS-Stimulation im Vergleich zur alleinigen temporalen Applikation (Kleinjung et al., 2008). Es könnte sein, dass sich durch die Anwendung von rTMS an mehreren Kortexarealen stärkere neuroplastische Effekte einstellen lassen, da hierdurch mehrere miteinander korrespondierende Areale behandelt werden.

4.6 Limitierungen

Im Folgenden werden mögliche Limitierungen für die Ergebnisse der Studie dargelegt.

Erstens waren zwei Versuchsleiter an der Durchführung der Versuche beteiligt, wodurch ein systematischer Fehler entstanden sein könnte. Außerdem mussten einige wenige Patienten während der EEG-Aufzeichnung darauf aufmerksam

gemacht werden die Augen geschlossen zu halten oder ruhig zu sitzen. Auch eine gewisse Erwartungshaltung der Patienten, dass im Laufe der Stimulation ein Stimulus kommt, könnte einen Einfluss auf die EEG-Parameter haben, wobei dies durch die Sham-Kondition weitestgehend kontrolliert worden ist. Während der Sham-Kondition wurde die Spule umgedreht, weshalb die Patienten einen Unterschied zur Verumstimulation durch Fehlen des sensorischen Reizes gemerkt haben könnten.

Durch die temporale Positionierung wurde versucht den auditorischen Kortex per rTMS zu stimulieren. Dieser liegt jedoch weiter in der Tiefe an der dorsalen Fläche des Temporallappens, weshalb man durch die linear zur Stimulationseindringtiefe abnehmenden Intensität den gewünschten Stimulationsort nicht mit der maximalen Intensität stimulieren konnte.

4.7 Fazit und Ausblick

Durch diese Studie konnte gezeigt werden, dass sich nach der einmaligen 1-Hz-Stimulation mit rTMS bei Patienten mit chronischem Tinnitus im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe über kortikalen Arealen signifikante Veränderungen der Ruhepotenziale ergeben. Diese konnten mittels EEG vor allem an nicht-stimulierten Arealen abgeleitet werden. So kam es nach linkstemporaler Stimulation in frontalen Arealen bei Patienten mit Tinnitus im Vergleich zu Kontrollen shamkontrolliert zu einem Abfall der Power im Delta- und Thetafrequenzband und einer Zunahme im Beta2-Frequenzband. Da sich der Stimulationsort vom Ort des Effektes unterschied, kann davon ausgegangen werden, dass sich nach Anwendung von rTMS innerhalb der Patientengruppe neuroplastische Effekte einstellen, die sich sub- und transkortikal ausbreiten. Dies steht in Einklang mit aktuellen Studien, die unter anderem auch frontale Hirnareale als Einflussfaktoren in der Genese von chronischem Tinnitus definieren (Langguth et al., 2013). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass sich durch die Anwendung von EEG Hirnstrompotenziale ableiten lassen, die Patienten mit chronischem Tinnitus von einer gesunden Kontrollgruppe unterscheiden. Der beobachtete Abfall der Power im Delta- und Thetafrequenzbereich ist in Einklang mit Studien, die gezeigt haben, dass diese Frequenzen bei Patienten mit Tinnitus vermehrt auftreten und unter therapeutischen Interventionen reduziert werden (Dohrmann et al., 2008). Die Ergebnisse lassen sich auch in das Modell der thalamokortikalen Dysrhythmie als Entstehungstheorie von

Tinnitus einordnen, wonach bei Patienten mit chronischem Tinnitus vermehrt Deltafrequenzen auftreten, die sich möglicherweise durch die Intervention mit rTMS reduzieren lassen (Llinás et al., 2005).

Da es in dieser Studie zu keiner signifikanten Besserung der Lautstärke des Tinnitus innerhalb der Patientengruppe kam, lässt sich noch keine Schlussfolgerung für die Effektivität der rTMS im Zusammenhang mit den besagten Veränderungen der Hirnstrompotenziale schließen. Hierfür könnten in zukünftigen Studien EEGs von Patienten, die schon von rTMS-Protokollen profitiert haben mit denen von therapieresistenten Patienten verglichen werden. Außerdem könnte das angewandte Protokoll auf mehrtägige rTMS-Sessions appliziert werden, da Studienergebnisse darauf hinweisen, dass diese eher therapeutische Erfolge im Sinne einer Reduktion der Lautstärke des Tinnitus erzielen können (Vanneste & De Ridder, 2013).

5 Zusammenfassung

Einleitung

Chronischer Tinnitus hat neben Störungen im Bereich des Ohres unter anderem eine veränderte neuronale Aktivität im zentralen Nervensystem zur Ursache, die sich in auditorischen und nicht-auditorischen kortikalen Arealen zeigt (Langguth et al., 2013). Ein Teil der Patienten mit Tinnitus profitiert von der nicht-invasiven Stimulation mittels repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) am temporalen und/oder frontalen Kortex. Es wird vermutet, dass es durch die Stimulation zu neuroplastischen Veränderungen kommt, die denen des chronischen Tinnitus entgegen wirken (Eichhammer et al., 2003). Ruheaufzeichnungen der oszillatorischen Hirnaktivität mittels Elektroenzephalographie (EEG) zeigen bei Patienten mit Tinnitus im Vergleich zu gesunden Personen eine veränderte Power in verschiedenen Frequenzbereichen (Weisz et al., 2005), die möglicherweise neuroplastischen Korrelaten für die Wahrnehmung des oder Belastung durch den chronischen Tinnitus entsprechen. Die Kombination von EEG und rTMS, wie sie in dieser Studie angewandt wurde, kann Aufschluss darüber geben, ob sich die neuronale Reaktivität und Plastizität von Patienten mit chronischem Tinnitus von der gesunder Probanden unterscheidet. Der Vorteil hierbei ist, dass fokal von extern Aktivität im Gehirn erzeugt werden kann, die relativ unabhängig von psychologischen Konfoundern wie Aufmerksamkeit ist.

Methodik

In der Studie wurde bei insgesamt 40 Probanden ein kombiniertes TMS-EEG-Protokoll durchgeführt. Die Probanden setzten sich aus zwei Gruppen zu jeweils 20 Teilnehmern zusammen - eine Gruppe mit chronischem bilateralen Tinnitus und eine gesunde Kontrollgruppe. Die Gruppen wurden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Hörverlust und Händigkeit aneinander angeglichen. Ein Einfluss der Faktoren Bildungsgrad, Intelligenzquotient und Geräuschüberempfindlichkeit wurde mittels Wiederholung der Analyse mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) ausgeschlossen. Ausschlusskriterien waren Kontraindikationen im Zusammenhang mit der TMS-Stimulation (Herzschriftermacher, Metallimplantate, epileptisches Anfallsleiden). Die Probanden wurden an zwei Terminen im Abstand von einer Woche einbestellt. Pro

Termin fanden drei Stimulationen mit rTMS statt. Vor und nach jeder Stimulation wurde ein fünf-minütiges EEG mittels 63 Elektroden abgeleitet (vier pro Termin). Die Stimulation erfolgte mit einer passiv gekühlten Schmetterlingsspule mit jeweils 200 Impulsen und einer Frequenz von 1 Hz und einer Intensität von 60% der Maximalintensität des TMS-Geräts. Die Scheinbehandlung erfolgte durch eine Stimulation über Pz mit um 180° gedrehter Spule, sodass mit der Rückseite stimuliert und ein um das Sechsfache verringertes Magnetfeld erzeugt wurde (Van Doren et al., 2015). Die aktiven Stimulationen umfassten die Bereiche des linken und rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex und des linken und rechten primären auditorischen Kortex. Pro Termin wurde der linke oder rechte frontale, der linke oder rechte temporale und der parietale Kortex (Scheinstimulation (Sham)) behandelt. Innerhalb der beiden Gruppen ergaben sich durch Randomisieren der drei verschiedenen Stimulationsorte (temporal rechts- und linksseitig, frontal rechts- und linksseitig und Scheinstimulation) sechs verschiedene Reihenfolgen. Die Stimulationen der jeweils kontralateralen Seite und der gleichen Sham-Kontrolle wurden am zweiten Messtermin durchgeführt. Die Patienten saßen während der Messungen aufrecht mit horizontal gerichtetem Kopf, hielten die Augen geschlossen und trugen Ohrstöpsel zur Abschirmung des Spulengeräusches. Für die Auswertung der EEG-Daten wurde die Spektralpower als abhängige Variable bezogen auf acht Frequenzbänder gebildet. Da der Gruppenunterschied hinsichtlich der neuroplastischen Veränderungen (EEG-Aktivität nach minus vor der Stimulation) Ziel der Untersuchung war, wurde eine 2x2-Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Zwischensubjekt-Faktor Gruppe (Patienten vs. Kontrollen) und dem Innersubjekt-Faktor Behandlung (aktive vs. Scheinstimulation) gerechnet. Diese ANOVA wurde für die einzelnen Frequenzbänder (delta, theta, alpha1, alpha2 beta1-beta3, gamma) und die einzelnen Stimulationsorte (links und rechts temporal) durchgeführt. Die Ergebnisse der frontalen Stimulation sind Gegenstand einer weiteren Dissertation.

Ergebnisse

Nach temporaler Stimulation konnte in dieser Studie keine systematische und shamkontrollierte Reduktion der Lautstärke des Tinnitus in der Patientengruppe erzielt werden. Jedoch konnten durch die Intervention Gruppenunterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe auf oszillatorischer Ebene festgestellt

werden. Nach linkstemporaler rTMS-Stimulation kam es im EEG zu einer signifikanten Reduktion der Power im Delta- und Theta-Frequenzbereich in frontalen Kanälen sowie zu einer Steigerung der Power im Beta2-Frequenzbereich. In der Kontrollgruppe kam es zu keinen signifikanten Veränderungen in diesen Frequenzbereichen.

Diskussion und Ausblick

Bei der Interpretation des fehlenden therapeutischen Nutzens sind die Stimulationsfrequenz (niederfrequente Stimulation), die relativ kurze Anwendungszeit, der Stimulationsort sowie die Stimulationsintensität zu berücksichtigen. Es konnte gezeigt werden, dass es durch temporale rTMS-Intervention bei Patienten mit Tinnitus im Vergleich zu Kontrollen zur Abnahme der Power im Delta- und Thetafrequenzbereich über frontalen Elektroden, also an nicht-stimulierten Arealen kam. Die demonstrierte veränderte Konnektivität bei Patienten mit Tinnitus steht im Einklang mit der These, dass an der Entstehung von Tinnitus ein neuronales Netzwerk verschiedener Hirnareale beteiligt ist. Frontale Areale sind vor allem an der Wahrnehmung und am Bewusstwerden des Tones beteiligt (Langguth et al., 2013). Es gibt Studien, die darauf hinweisen, dass sich bei Patienten, die an chronischem Tinnitus leiden, im EEG vermehrt niederfrequente Powerspektren ableiten lassen. Dies spreche wiederum dafür, dass ein Zustand der thalamokortikalen Dysrhythmie bedingt durch periphere Deafferenzierung vorliegt (Weisz, Dohrmann, et al., 2007), und es dadurch zu kortikalen Umstrukturierungen kommt. Die Studie gibt Hinweise darauf, dass sich dieser Zustand durch die Anwendung von rTMS beeinflussen lässt. Innerhalb der Patientengruppe kam es auch zu einer signifikanten Zunahme der Power im Beta2-Frequenzband in frontalen Kanälen. Es gibt Studien, die zeigen, dass sich bei Stresszuständen die Power in diesem Frequenzband erhöht (Vanneste, Heyning, et al., 2011). Fasst man das Beta2-Frequenzband und das Alpha-Frequenzband zusammen, steht das Ergebnis wiederum im Einklang mit dem Modell der thalamokortikalen Dysrhythmie (Weisz et al., 2005).

Für zukünftige Studien sollte systematisch der Einfluss von Stimulationsintensität, Dauer der Sitzungen oder Frequenz untersucht werden, um EEGs von Patienten ableiten zu können, die auch einen therapeutischen Nutzen der Intervention haben.

Dies könnte weiter Aufschluss auf die neuroplastischen Effekte der rTMS bei chronischem Tinnitus geben. Da in dieser Arbeit nur auf Sensor-Ebene ausgewertet wurde, wären bezüglich der genauen Wirkweise Analysen mit Quellenlokalisierung und Konnektivität von großer Bedeutung.

6 Bibliographie

- Adjamian P., Sereda M., & Hall D. A. (2009). The mechanisms of tinnitus: Perspectives from human functional neuroimaging. *Hearing Research*, 253(1–2), 15–31. doi:10.1016/j.heares.2009.04.001
- Adjamian P., Sereda M., Zobay O., Hall D. A., & Palmer A. R. (2012). Neuromagnetic indicators of tinnitus and tinnitus masking in patients with and without hearing loss. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO*, 13(5), 715–31. doi:10.1007/s10162-012-0340-5
- Baguley D. M. (2003). Hyperacusis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 96(12), 582–5.
- Balkenhol T., Wallhäuser-Franke E., & Delb W. (2013). Psychoacoustic tinnitus loudness and tinnitus-related distress show different associations with oscillatory brain activity. *PloS One*, 8(1), e53180. doi:10.1371/journal.pone.0053180
- Barker A. T., Jalinous R., & Freeston I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107. doi:10.1016/S0140-6736(85)92413-4
- Bech P., Rasmussen N., Olsen L. R., Noerholm V., & Abildgaard W. (2001). The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity. *Journal of Affective Disorders*, 66, 159–164.
- Bey A., Leue S., & Wienbruch C. (2012). A neuronal network model for simulating the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on local field potential power spectra. *PloS One*, 7(11), e49097. doi:10.1371/journal.pone.0049097
- Browne C. J., Morley J. W., & Parsons C. H. (2012). Tracking the Expression of Excitatory and Inhibitory Neurotransmission-Related Proteins and Neuroplasticity Markers after Noise Induced Hearing Loss. *PLoS ONE*, 7(3). doi:10.1371/journal.pone.0033272
- Burger J., Frank E., Kreuzer P., Kleinjung T., Vielsmeier V., Landgrebe M., ...

- Langguth B. (2011). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: 4-year follow-up in treatment responders—a retrospective analysis. *Brain Stimulation*, 4(4), 222–227. doi:10.1016/j.brs.2010.11.003
- De Ridder D., Song J.-J., & Vanneste S. (2013). Frontal cortex TMS for tinnitus. *Brain Stimulation*, 6(3), 355–62. doi:10.1016/j.brs.2012.07.002
- De Ridder D., van der Loo E., Van der Kelen K., Menovsky T., van de Heyning P., & Moller A. (2007). Theta, alpha and beta burst transcranial magnetic stimulation: brain modulation in tinnitus. *International Journal of Medical Sciences*, 4(5), 237–241.
- De Ridder D., Verstraeten E., Van der Kelen K., De Mulder G., Sunaert S., Verlooy J., ... Moller A. (2005). Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otology & Neurotology*, 26(4), 616–619.
- Delorme A., & Makeig S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics. *Journal of Neuroscience Methods*, 134, 9–21.
- Dohrmann K., Weisz N., Schlee W., Hartmann T., & Elbert T. (2008). Neurofeedback for treating tinnitus. *Progress in Brain Research*, 166(2007), 473–485. doi:10.1016/S0079-6123(07)66046-4
- Eggermont J. J., & Roberts L. E. (2004). The neuroscience of tinnitus. *Trends in Neurosciences*, 27(11). doi:10.1016/j.tins.2004.08.010
- Eichhammer P., Kleinjung T., Landgrebe M., Hajak G., & Langguth B. (2007). TMS for treatment of chronic tinnitus — neurobiological effects. *Progress in Brain Research*, 166, 369–375. doi:10.1016/S0079-6123(07)66035-X
- Eichhammer P., Langguth B., & Kleinjung T. (2003). Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Tinnitus: A Short Case Series. *Biological Psychiatry*, 3223(3), 0–3. doi:10.1016/S0006-3223(03)01896-6
- Folmer R. L., Carroll J. R., Rahim A., Shi Y., & Martin W. H. (2006). Effects of

repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on chronic tinnitus. *Acta Oto-Laryngologica*, 126(556), 96–101. doi:10.1080/03655230600895465

Fregni F., Marcondes R., Boggio P. S., Marcolin M. a, Rigonatti S. P., Sanchez T. G., ... Pascual-Leone A. (2006). Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neurology*, 13(9), 996–1001. doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01414.x

George M. S., Lisanby S. H., & Sackeim H. A. (1999). Transcranial Magnetic Stimulation. *Arch Gen Psychiatry*, 56, 300–311.

Gerken G. M. (1996). Central tinnitus and lateral inhibition: an auditory brainstem model. *Hearing Research*, 97, 75–83.

Goebel G., & Hiller W. (1998). Tinnitus-Fragebogen (TF). Ein Instrument zur Erfassung von Belastung und Schweregrad bei Tinnitus. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie.

Hajak G., Padberg F., Herwig U., Eschweiler G. W., Cohrs S., Langguth B., ... Eichhammer P. (2005). Repetitive Transkranielle Magnetstimulation. *Nervenheilkunde*, 24, 48–58.

Hampson M., & Hoffman R. E. (2010). Transcranial magnetic stimulation and connectivity mapping: tools for studying the neural bases of brain disorders. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4. doi:10.3389/fnsys.2010.00040

House J. W., & Brackmann D. E. (1981). Tinnitus: surgical treatment. *Ciba Foundation Symposium*, 85, 204–16.

Kahlbrock N., & Weisz N. (2008). Transient reduction of tinnitus intensity is marked by concomitant reductions of delta band power. *BMC Biology*, 9, 1–9. doi:10.1186/1741-7007-6-4

Kammer T., Thielscher A., & Neurobiologie A. (2003). Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. *Nervenheilkunde*, 4, 168–176.

Khedr E. M., Rothwell J. C., Ahmed M. a, & El-Atar a. (2008). Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(2), 212–5. doi:10.1136/jnnp.2007.127712

Kim W. S., Lee M., Han J. M., Kim S. E., Kim H.-J., Kim B. S., ... Lee H. W. (2012). Acute and chronic effects of repeated 1 Hz rTMS on the temporal cortex. *Neuroreport*, 23(9), 540–5. doi:10.1097/WNR.0b013e328354036f

Kleinjung T., Eichhammer P., Landgrebe M., Sand P., Hajak G., Steffens T., ... Langguth B. (2008). Combined temporal and prefrontal transcranial magnetic stimulation for tinnitus treatment: a pilot study. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 138(4), 497–501. doi:10.1016/j.otohns.2007.12.022

Kleinjung T., & Langguth B. (2009). Strategies for enhancement of transcranial magnetic stimulation effects in tinnitus patients. *The International Tinnitus Journal*, 15(2), 154–160.

Kleinjung T., Steffens T., Langguth B., Eichhammer P., Marienhagen J., Hajak G., & Strutz J. (2005). Neuronavigierte repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS). *HNO*, 54, 439–444. doi:10.1007/s00106-005-1329-8

Kleinjung T., Steffens T., Sand P., Murthum T., Hajak G., Strutz J., ... Eichhammer P. (2007). Which tinnitus patients benefit from transcranial magnetic stimulation? *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 137(4), 589–595. doi:10.1016/j.otohns.2006.12.007

Kreuzer P. M., Landgrebe M., Schecklmann M., Poepll T. B., Vielsmeier V., Hajak G., ... Langguth B. (2011). Can Temporal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation be Enhanced by Targeting Affective Components of Tinnitus with Frontal rTMS? A Randomized Controlled Pilot Trial. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 5(November), 88. doi:10.3389/fnsys.2011.00088

Langguth B., & De Ridder D. (2011). Objective Signs of Tinnitus in Humans. In A. R.

Møller, B. Langguth, D. De Ridder, & T. Kleinjung (Eds.), *Textbook of Tinnitus* (pp. 145–147). Heidelberg: Springer Science+Business Media.

Langguth B., Kleinjung T., Marienhagen J., Binder H., Sand P., Hajak G., & Eichhammer P. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation for the treatment of tinnitus: Effects on cortical excitability. *BMC Neuroscience*, (8:45).

Langguth B., Kreuzer P. M., Kleinjung T., & De Ridder D. (2013). Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurology*, 12(9), 920–30. doi:10.1016/S1474-4422(13)70160-1

Langguth B., Landgrebe M., Kleinjung T., Sand G. P., & Hajak G. (2011). Tinnitus and depression. *The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12(7), 489–500. doi:10.3109/15622975.2011.575178

Langguth B., Schecklmann M., Lehner A., Landgrebe M., Poepl T. B., Kreuzer P. M., ... De Ridder D. (2012). Neuroimaging and Neuromodulation: Complementary Approaches for Identifying the Neuronal Correlates of Tinnitus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 6(April), 15. doi:10.3389/fnsys.2012.00015

Langguth B., Zowe M., Landgrebe M., Sand P., Kleinjung T., Binder H., ... Eichhammer P. (2006). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results. *Brain Topography*, 18(4), 241–247. doi:10.1007/s10548-006-0002-1

Lanting C. P., Kleine E. De, & Dijk P. Van. (2009). Neural activity underlying tinnitus generation: Results from PET and fMRI. *Hearing Research*, 255(1–2), 1–13. doi:10.1016/j.heares.2009.06.009

Laureano M. R., Onishi E. T., Bressan R. A., Castiglioni M. L. V., Batista I. R., Reis M. A., ... Jackowski A. P. (2014). Memory Networks in Tinnitus: A Functional Brain Image Study. *PLoS ONE*, 9(2), e87839. doi:10.1371/journal.pone.0087839

Lee H. Y., Yoo S. D., Ryu E. W., Byun J. Y., Yeo S. G., & Park M. S. (2013). Short term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with

catastrophic intractable tinnitus: preliminary report. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, 6, 63–7. doi:10.3342/ceo.2013.6.2.63

Lefaucheur J.-P., Brugières P., Guimont F., Iglesias S., & Londero A. (2012). Navigated rTMS for the treatment of tinnitus : A pilot study with assessment by fMRI and AEPs Traitement des acouphènes par stimulation magnétique transcrânienne. *Clinical Neurophysiology*, 42, 95–109. doi:10.1016/j.neucli.2011.12.001

Lehner A., Schecklmann M., Landgrebe M., Kreuzer P. M., Poepll T. B., Frank E., ... Langguth B. (2012). Predictors for rTMS response in chronic tinnitus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 6, 11. doi:10.3389/fnsys.2012.00011

Llinás R., Ribary U., Jeanmonod D., Kronberg E., & Mitra P. P. (1999). Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *PNAS*, 96(26), 15222–15227.

Llinás R., Urbano F. J., Leznik E., Ramírez R. R., & van Marle H. J. F. (2005). Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends in Neurosciences*, 28(6), 325–33. doi:10.1016/j.tins.2005.04.006

Lorenz I., Müller N., Schlee W., Hartmann T., & Weisz N. (2009). Loss of alpha power is related to increased gamma synchronization-A marker of reduced inhibition in tinnitus? *Neuroscience Letters*, 453(3), 225–8. doi:10.1016/j.neulet.2009.02.028

Lorenz I., Müller N., Schlee W., Langguth B., & Weisz N. (2010). Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus. *Journal of Neurophysiology*, 104(3), 1497–1505. doi:10.1152/jn.00370.2010

Marcondes R. a, Sanchez T. G., Kii M. a, Ono C. R., Buchpiguel C. a, Langguth B., & Marcolin M. a. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study. *European Journal of Neurology*, 17(1), 38–44.

doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02730.x

Mennemeier M., Chelette K. C., Allen S., Bartel T. B., Triggs W., Kimbrell T., ... Dornhoffer J. (2011). Variable changes in PET activity before and after rTMS treatment for tinnitus. *The Laryngoscope*, 121(4), 815–822. doi:10.1002/lary.21425

Merz J., Lehrl S., Galster V., & Erzigkeit H. (1975). MWT-B—ein Intelligenzkurztest [The multiple selection vocabulary test (MSVT-B)—an accelerated intelligence test]. *Psychiatr. Neurol. Med. Psychol. (Leipz)*, (27), 423–428.

Moazami-Goudarzi M., Michels L., Weisz N., & Jeanmonod D. (2010). Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus . QEEG study of chronic tinnitus patients. *BMC Neuroscience*, 11(40).

Møller A. R. (2007). Tinnitus: presence and future. *Progress in Brain Research*, 166, 3–16. doi:10.1016/S0079-6123(07)66001-4

Møller A. R. (2011). Different Forms of Tinnitus. In *Textbook of Tinnitus* (pp. 9–13). doi:10.1007/978-1-60761-145-5

Mühlau M., Rauschecker J. P., Oestreicher E., Gaser C., Simon F., Etgen T., ... Sander D. (2005). Structural Brain Changes in Tinnitus. *Cerebral Cortex*, 16(9), 1283–1288. doi:10.1093/cercor/bhj070

Müller N., Lorenz I., Langguth B., & Weisz N. (2013). rTMS induced tinnitus relief is related to an increase in auditory cortical alpha activity. *PLoS One*, 8(2), e55557. doi:10.1371/journal.pone.0055557

Nelting M., Rienhoff N. K., Hesse G., & Lamarter U. (2002). Die Erfassung des subjektiven Leidens unter Hyperakusis mit einem Selbstbeurteilungsbogen zur Geräuschüberempfindlichkeit (GÜF). *Laryngo-Rhino-Otol*, (81), 327–334.

Niehaus L., Hoffmann K. T., Grosse P., Röricht S., & Meyer B. U. (2000). MRI study of human brain exposed to high-dose repetitive magnetic stimulation of visual cortex. *Neurology*, 54(1), 256–8.

Oostenveld R., Fries P., Maris E., & Schoffelen J.-M. (2011). FieldTrip: Open Source

Software for Advanced Analysis of MEG, EEG, and Invasive Electrophysiological Data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2011. doi:10.1155/2011/156869

Oswald W. D., & Roth E. (1987). Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Ein sprachfreier Intelligenz-Test zur Messung der „kognitiven Leistungsgeschwindigkeit“. Handanweisung (2., überarbeitete und erweiterte Auflage). Göttingen: Hogrefe.

Pawlak-Osińska K., Kaźmierczak W., Kaźmierczak H., Wierzchowska M., & Matuszewska I. (2013). Cortical activity in tinnitus patients and its modification by phonostimulation. *Clinics (São Paulo, Brazil)*, 68(4), 511–5. doi:10.6061/clinics/2013(04)12

Pilgramm M., Rychlik R., Leibisch H., Siedentop H., Goebel G., & Korchhoff D. (1999). Tinnitus in the Federal Republic of Germany: a representative epidemiological study. *Hazell JW, Proceeding*, 64–67.

Plewnia C., Reimold M., Najib A., Brehm B., Reischl G., Plontke S. K., & Gerloff C. (2007). Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Human Brain Mapping*, 28(3), 238–246. doi:10.1002/hbm.20270

Priori A., Hallett M., & Rothwell J. C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*, 2(4), 241–5. doi:10.1016/j.brs.2009.02.004

Rauschecker J. P., Leaver A. M., & Mühlau M. (2010). Tuning Out the Noise: Limbic-Auditory Interactions in Tinnitus. *Neuron*. doi:10.1016/j.neuron.2010.04.032

Ridder D. De, Elgoyhen A. B., Romo R., Langguth B., Pain P., Sound P., & Activation A. (2011). Phantom percepts: Tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *PNAS*, 1–6. doi:10.1073/pnas.1018466108

Roberts L. E., Eggermont J. J., Caspary D. M., Shore S. E., Melcher J. R., & Kaltenbach J. A. (2010). Ringing Ears: The Neuroscience of Tinnitus. *The Journal of Neuroscience*, 30(45), 14972–14979. doi:10.1523/JNEUROSCI.4028-

10.2010

Roberts L. E., Moffat G., Baumann M., Ward L. M., & Bosnyak D. J. (2008). Residual inhibition functions overlap tinnitus spectra and the region of auditory threshold shift. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, 9(4), 417–35. doi:10.1007/s10162-008-0136-9

Robertson E. M., Théoret H., & Pascual-Leone A. (2003). Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15(7), 948–60. doi:10.1162/089892903770007344

Schaette R., & Kempter R. (2012). Computational models of neurophysiological correlates of tinnitus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 6(May), 34. doi:10.3389/fnsys.2012.00034

Schaette R., & McAlpine D. (2011). Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(38), 13452–7. doi:10.1523/JNEUROSCI.2156-11.2011

Schecklmann M., Lehner A., Gollmitzer J., Schmidt E., Schlee W., & Langguth B. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation induces oscillatory power changes in chronic tinnitus. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9(October), 421. doi:10.3389/fncel.2015.00421

Schecklmann M., Vielsmeier V., Steffens T., Landgrebe M., Langguth B., & Kleinjung T. (2012). Relationship between Audiometric Slope and Tinnitus Pitch in Tinnitus Patients: Insights into the Mechanisms of Tinnitus Generation. *PLoS ONE*, 7(4). doi:10.1371/journal.pone.0034878

Schlee W., Hartmann T., Langguth B., & Weisz N. (2009). Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus. *BMC Neuroscience*, 11(10), 1–11. doi:10.1186/1471-2202-10-11

Schlee W., Schecklmann M., Lehner A., Kreuzer P. M., Vielsmeier V., Poeppl T. B., & Langguth B. (2014). Reduced Variability of Auditory Alpha Activity in Chronic Tinnitus, 2014. doi:10.1155/2014/436146

Schlee W., Weisz N., Bertrand O., Hartmann T., & Elbert T. (2008). Using Auditory Steady State Responses to Outline the Functional Connectivity in the Tinnitus Brain. *PLoS One*, 3(11). doi:10.1371/journal.pone.0003720

Shulman A., Avitable M. J., & Goldstein B. (2006). Quantitative electroencephalography power analysis in subjective idiopathic tinnitus patients: a clinical paradigm shift in the understanding of tinnitus, an electrophysiological correlate. *The International Tinnitus Journal*, 12(2), 121–31.

Siebner H. R., & Rothwell J. (2003). Transcranial magnetic stimulation : new insights into representational cortical plasticity. *Experimental Brain Research*, 148, 1–16. doi:10.1007/s00221-002-1234-2

Siebner H. R., & Ziemann U. (2007). Hirnstimulation-Physiologische Grundlagen. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Eds.), *Das TMS-Buch* (pp. 28–45). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Song J.-J., De Ridder D., Van de Heyning P., & Vanneste S. (2012). Mapping tinnitus-related brain activation: an activation-likelihood estimation metaanalysis of PET studies. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 53(10), 1550–7. doi:10.2967/jnumed.112.102939

Steriade M. (2001). Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *Journal of Neurophysiology*, 86, 1–39. doi:10.1017/S1472928801000139

Streppel M., Walger M., von Wedel H., & Gaber E. (2006). Hörstörungen und Tinnitus. *Robert-Koch-Institut*, 26ff.

Thut G., & Pascual-Leone A. (2010). A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topography*, 22(4), 219–32. doi:10.1007/s10548-009-0115-4

Trepel M. (2012). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion*. *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* (5th ed.). München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag.

van der Loo E., Gais S., Congedo M., Vanneste S., Plazier M., Heyning P. Van De, & Ridder D. De. (2009). Tinnitus Intensity Dependent Gamma Oscillations of the Contralateral Auditory Cortex. *PloS One*, 4(10), 1–5. doi:10.1371/journal.pone.0007396

Van Doren J., Langguth B., & Scheelmann M. (2015). TMS-related potentials and artifacts in combined TMS-EEG measurements: Comparison of three different TMS devices. *Neurophysiologie Clinique*, 45(2), 159–166. doi:10.1016/j.neucli.2015.02.002

Vanneste S., & De Ridder D. (2013). Differences between a single session and repeated sessions of 1 Hz TMS by double-cone coil prefrontal stimulation for the improvement of tinnitus. *Brain Stimulation*, 6(2), 155–159. doi:10.1016/j.brs.2012.03.019

Vanneste S., Heyning P. Van De, & Ridder D. De. (2011). The neural network of phantom sound changes over time: a comparison between recent-onset and chronic tinnitus patients. *European Journal of Neuroscience*, (May), 1–14. doi:10.1111/j.1460-9568.2011.07793.x

Vanneste S., Joos K., Langguth B., To W. T., & De Ridder D. (2014). Neuronal correlates of maladaptive coping: an EEG-study in tinnitus patients. *PloS One*, 9(2), e88253. doi:10.1371/journal.pone.0088253

Vanneste S., Plazier M., Loo E. Van Der, Heyning P. Van De, Congedo M., & Ridder D. De. (2010). The neural correlates of tinnitus-related distress. *NeuroImage*, 52(2), 470–480. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.029

Vanneste S., Plazier M., Van de Heyning P., & De Ridder D. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation frequency dependent tinnitus improvement by double cone coil prefrontal stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 82(10), 1160–1164. doi:10.1136/jnnp.2010.213959

Vanneste S., & Ridder D. De. (2012). The auditory and non-auditory brain areas involved in tinnitus . An emergent property of multiple parallel overlapping subnetworks. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 6(May), 1–9.

doi:10.3389/fnsys.2012.00031

Vanneste S., Van de Heyning P., & De Ridder D. (2011). Contralateral parahippocampal gamma-band activity determines noise-like tinnitus laterality: a region of interest analysis. *NSC*, 199, 481–490.
doi:10.1016/j.neuroscience.2011.07.067

Wang H., Li B., Feng Y., Cui B., Wu H., Shi H., & Yin S. (2015). A Pilot Study of EEG Source Analysis Based Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Tinnitus. *Plos One*, 10(10), e0139622.
doi:10.1371/journal.pone.0139622

Wassermann E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 108(1), 1–16.

Weiler E. W., Brill K., Tachiki K. H., & Schneider D. (2002). Neurofeedback and quantitative electroencephalography. *The International Tinnitus Journal*, 8(2), 87–93. doi:14763216

Weisz N., Dohrmann K., & Elbert T. (2007). The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation. *Progress in Brain Research*, 166, 61–70.
doi:10.1016/S0079-6123(07)66006-3

Weisz N., Hartmann T., Müller N., Lorenz I., & Obleser J. (2011). Alpha rhythms in audition : cognitive and clinical perspectives. *Frontiers in Psychology*, 2(April), 1–15. doi:10.3389/fpsyg.2011.00073

Weisz N., Lüchinger C., Thut G., & Müller N. (2014). Effects of individual alpha rTMS applied to the auditory cortex and its implications for the treatment of chronic tinnitus. *Human Brain Mapping*, 35(1), 14–29. doi:10.1002/hbm.22152

Weisz N., Moratti S., Meinzer M., Dohrmann K., & Elbert T. (2005). Tinnitus Perception and Distress Is Related to Abnormal Spontaneous Brain Activity as Measured by Magnetoencephalography. *PLoS Medicine*, 2(6).
doi:10.1371/journal.pmed.0020153

Weisz N., Mu S., Schlee W., Dohrmann K., Hartmann T., & Elbert T. (2007). The Neural Code of Auditory Phantom Perception. *The Journal of Neuroscience*, 27(6), 1479–1484. doi:10.1523/JNEUROSCI.3711-06.2007

Wellach I. (2011). *Praxisbuch EEG* (1st ed.). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Weyh T., & Siebner H. R. (2007). Hirnstimulation-Technische Grundlagen. In H. R. Siebner & U. Ziemann (Eds.), *Das TMS-Buch* (pp. 18–26). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

Wienbruch C., Paul I., Weisz N., Elbert T., & Roberts L. E. (2006). Frequency organization of the 40-Hz auditory steady-state response in normal hearing and in tinnitus. *NeuroImage*, 33, 180–194. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.06.023

Woźniak-Kwaśniewska A., Szekely D., Aussedat P., Bougerol T., & David O. (2013). Changes of oscillatory brain activity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in healthy subjects. *NeuroImage*, 88C, 91–99. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.11.029

7 Anhang

Publikation

Schecklmann M, Lehner A, Gollmitzer J, Schmidt E, Schlee W and Langguth B (2015) Repetitive transcranial magnetic stimulation induces oscillatory power changes in chronic tinnitus. *Front. Cell. Neurosci.* 9:421. doi: 10.3389/fncel.2015.00421

Selbständigkeitserklärung

Ich, Judith Brisca Gollmitzer, geboren am 08.08.1990 in München, 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.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

München, den 25.10.2016

Danksagung

Meinen besonderen Dank möchte ich Dr. med. Martin Schecklmann für die jederzeit zuverlässige Betreuung und konstruktive Hilfe, sowie Prof. Dr. med. Berthold Langguth für die Ermöglichung der Dissertation und die hilfreichen Anregungen aussprechen. Mein Dank richtet sich zudem an meine Kollegin Elli Schmidt und die Mitarbeiter des Tinnituszentrum Regensburg.

Außerdem danke ich den Probandinnen und Probanden, die freiwillig an der Studie teilnahmen und ohne deren Vertrauen diese Studie nicht möglich gewesen wäre.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für Korrekturlesungen, Motivation und Unterstützung, die in großem Maße Beitrag zur Fertigstellung der Arbeit geleistet haben.