

Aus dem Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht

der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Neuroplastizität des chronischen Tinnitus:

Einfluss präfrontaler repetitiver transkranieller Magnetstimulation
auf oszillatorische Hirnaktivität

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Vorgelegt von
Eldrid Schmidt

2017

Aus dem Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht

der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Neuroplastizität des chronischen Tinnitus:

Einfluss präfrontaler repetitiver transkranieller Magnetstimulation
auf oszillatorische Hirnaktivität

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnmedizin
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Vorgelegt von
Eldrid Schmidt

2017

Dekan:

Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Berthold Langguth

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Berthold Schalke

Tag der mündlichen Prüfung:

12.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

1. Hintergrund	8
2. Einleitung	10
2.1 Klassifikation Tinnitus.....	10
2.2 Auditive Wahrnehmung im Zusammenhang mit Tinnitus	11
2.3 Entstehungsmechanismus Tinnitus	14
2.4 Tinnitus und Neuroplastizität.....	16
2.5 Tinnitus und Phantomschmerz.....	18
2.6 Beteiligung nicht-auditorischer Areale bei Tinnitus	20
2.7 Tinnitus und thalamo-kortikale Dysrhythmie	22
2.8 Das Elektroenzephalogramm (EEG).....	24
2.8.1 Entstehungsmechanismus und Funktionsweise des EEGs.....	24
2.8.2 Die Bedeutung des EEGs	24
2.8.3 Tinnitustypische Muster im EEG.....	26
2.9 Die transkranielle Magnetstimulation (TMS)	27
2.9.1 Funktionsweise der TMS	27
2.9.2 Einfluss der rTMS bei Tinnitus	29
3. Fragestellung.....	30
4. Patienten, Material und Methoden.....	32
4.1 Studienaufbau	32
4.1.1 Selektion und Rekrutierung der Studienteilnehmer	32
4.1.2 Das Audiogramm	33
4.1.3 Fragebögen	34
4.2 EEG-Parameter	35
4.3 TMS-Parameter.....	38

Inhaltsverzeichnis

4.3.1 Ermittlung der Motorschwelle	38
4.3.2 Positionierung der TMS-Spule.....	40
4.4 Randomisierung bei der Wahl der Stimulationsorte	41
4.5 Abfolge einer Messung	41
4.6 Merkmale der Studienteilnehmer im Vergleich.....	44
4.7 Charakteristika der Teilnehmer im Vergleich.....	45
4.7.1 Mittelwert \pm Standardabweichung aller Teilnehmer.....	45
4.7.2 Mittelwert \pm Standardabweichung der Patienten	46
4.8 EEG-Datenanalyse	47
4.8.1 Prinzip der Spektralanalyse	47
4.8.2 Bearbeitung der EEG-Daten.....	48
4.9 Unterschiede bei den Fragebögen	53
5. Ergebnisse	54
5.1 Veränderungen der Lautstärke nach rTMS	54
5.2 Veränderungen in den EEG-Daten nach einer rTMS-Intervention	55
5.2.1 Das Beta-3-Frequenzband nach rechts-präfrontaler Stimulation	55
5.2.2 Das Gamma-Frequenzband nach rechts-präfrontaler Stimulation:	56
6. Diskussion	58
6.1 Effekte durch eine rTMS-Intervention auf die subjektive Tinnitus-Wahrnehmung...	59
6.2 Veränderte Oszillationen und das Modell der thalamo-kortikalen Dysrhythmie	60
6.3 Die Bedeutung hochfrequenter Frequenzbereiche bei chronischem Tinnitus	62
6.4 Gründe für Veränderungen des EEG-Musters nach rechts-präfrontaler Stimulation .	64
6.5 Neuromodulation und rTMS	65
6.6 Limitationen des EEGs	67
6.7 Fazit und Ausblick	67

Inhaltsverzeichnis

7. Zusammenfassung.....	68
8. Abkürzungsverzeichnis.....	70
9. Tabellenverzeichnis	71
10. Abbildungsverzeichnis	72
11. Literaturverzeichnis.....	73
12. Anhang.....	98

Hintergrund

1. Hintergrund

„Im Bewusstsein der Menschen hat das Hören keine große Bedeutung, es wird unterbewusst erlebt und genutzt, obwohl es die reinste Form der Wahrnehmung des uns umgebenden Äußeren ist“ (Hesse, 2008). „Treten Störungen dieser Wahrnehmungsfähigkeit auf, so haben diese eine enorme Bedeutung für den Betroffenen“ (Hesse, 2008). Eindrucksvoll wurde dies durch den Komponisten Ludwig van Beethoven (1770-1827) im Heiligenstädter Testament geschildert:

„... wie ein Verbannter muß ich leben, ... welche Demüthigung wenn jemand neben mir stund und von weitem eine Flöte hörte und ich nichts hörte, oder jemand den Hirten singen hörte, und ich auch nichts hörte, solche Ereignisse brachten mich nahe an die Verzweiflung,...“ (van Beethoven (1770-1827), zitiert nach Dtsch. Aэрzteblatt, 2002). Darüber hinaus beklagte der berühmte Musiker sein Leid in einem Brief an seinen Freund und Mediziner Dr. Franz Gerhard Wegeler:

„Der neidische Dämon hat meiner Gesundheit einen schlimmen Streich gespielt, nämlich mein Gehör ist seit drei Jahren immer schwächer geworden . . . nur meine Ohren, die sausen und brausen Tag und Nacht fort. Ich bringe mein Leben elend zu....“ (van Beethoven (1770-1827), zitiert nach Dtsch. Aэрzteblatt, 2002).

Von Tinnitus betroffen sind zwischen 5 und 15 % der Gesamtbevölkerung (Hoffmann & Reed, 2004). „Die meisten Patienten weisen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Hörstörung“ (Hesse, 2008) oder andere Risikofaktoren, wie eine Kiefergelenksproblematik, auf (z. B. Bush, 1987).

Zusätzlich lassen Studien zur funktionellen und strukturellen Bildgebung und Elektrophysiologie beim Menschen und am Tier Veränderungen in der Morphologie und Aktivität in auditorischen und nicht-auditorischen Hirnstrukturen erkennen (z. B. Ridder et al., 2011a; Langguth et al., 2013; Elgoyhen et al., 2015; Chen et al., 2016; Am Leaver et al., 2016). Dadurch ist es möglich, funktionelle Beziehungen zwischen Hirnarealen und somit spezifische Verarbeitungsmuster aufzudecken, ohne invasiv in Hirnstrukturen einzudringen.

Hintergrund

Auf Grundlage von Studien erfolgte die Erkenntnis, dass bei chronischem Tinnitus neben temporalen Strukturen vor allem frontale Areale veränderte Aktivitäten aufweisen (z. B. Schlee et al., 2009a; Schlee et al., 2009b), die mit einer bewussten Wahrnehmung des Phantomgeräusches in Zusammenhang stehen.

Tinnitus lässt sich auch im Rahmen neuroplastischer Anpassungsprozesse in auditorischen und nicht-auditorischen Arealen erklären (z. B. Vanneste & Ridder, 2012). Neuroplastizität beschreibt dabei einen Prozess des Nervensystems, sich in Abhängigkeit von veränderten Bedingungen anzupassen (z. B. Cacace, 2003; Mahlke & Wallhausser-Franke, 2004; Saunders, 2007; Schaette & Kempster 2008; Herraiz et al., 2009; Clopath et al., 2017).

Durch nicht-invasive Hirnstimulationstechniken, wie der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) können Hirnareale in ihrer Aktivität und somit auch die Wahrnehmung des Tinnitus beeinflusst und positiv moduliert werden (z. B. Langguth et al., 2012; Wang et al., 2015). Hirnphysiologischen Veränderungen sind Ausdruck eines neuroplastischen Vorgangs, die wiederum Erkenntnisse über die Interaktion beteiligter Areale liefern.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob durch eine einmalige rTMS über dem linken oder rechten präfrontalen Kortex Veränderungen sowohl in der oszillatorischen Hirnaktivität, gemessen mit dem Elektroenzephalogramm (EEG), als auch in der Tinnitus-Lautheit (subjektive Lautstärke-Empfindung) bei Patienten mit chronischem Tinnitus nachgewiesen werden können.

Einleitung

2. Einleitung

2.1 Klassifikation Tinnitus

Obwohl Tinnitus (tinnire, lat.: *klingseln*) bereits im alten Ägypten bekannt war, finden sich erst in ptolemäischer Zeit Maßnahmen gegen den „Sturm im Ohr“ (Hesse, 2008). „Mithilfe eines Halmes wurde damals eine Mischung aus Kräutern, Ölen und Säften in das Ohr eingefüllt, um das Leiden zu lindern“ (Hesse, 2008). Betroffene, die an Tinnitus leiden, berichten von akustischen Sinneseindrücken, die keiner tatsächlich vorhandenen Schallquelle zuzuordnen sind (Eggermont & Roberts, 2004; Eggermont & Tass, 2015).

Im Unterschied zu akustischen Halluzinationen, die als Folge einer übermäßigen Interpretation akustischer Reize beschrieben werden (Teufel et al., 2015), scheinen Phantomgeräusche, wie sie bei Tinnitus auftreten, weder mit einer sinnhaften Bedeutung noch mit einem Erfindungsreichtum, wie sie bei Halluzinationen vorkommen, verknüpft zu sein. Patienten, die an Tinnitus leiden, berichten eher von summenden, brummenden, pfeifenden, rauschenden, sausenden, läutenden, klingelnden, zischenden, brausenden, dröhnenden, zirpenden, hämmernden, donnernden und knisternden Geräuschen ohne Informationsinhalt (z. B. Baguley, 2002; Lockwood et al., 2002; Eggermont, 2005; Henry et al., 2005; Saunders, 2007; Adjamian et al., 2009; Han et al., 2009; Eggermont & Tass, 2015).

In der Literatur findet häufig eine Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Tinnitus statt: Biesinger (1998) bezeichnet das Ohrgeräusch als chronisch, wenn es länger als drei bis sechs Monate andauert. Lenarz (1998) und Goebel (2004) wiederum verwenden als Zeitkriterium ein Jahr.

Im Folgenden wird der Begriff Tinnitus verwendet für mehr als sechs Monate andauernden, subjektiven, chronischen Tinnitus.

Laut einer repräsentativen Studie der Deutschen Tinnitus-Liga von 1999 sind ca. drei Millionen Deutsche von der Phantomwahrnehmung Tinnitus betroffen, etwa 10-20% davon leiden erheblich darunter (Pilgramm et al., 1999). Darüber hinaus wird in vielen Fällen über psychologische Symptome, wie Konzentrations- und Schlafstörungen, geklagt (Holmes & Padgham, 2011). Es lässt sich eine Zunahme der Prävalenz verzeichnen, die sich vermutlich zum einen durch eine allgemeine Alterung der Gesellschaft (Eggermont & Roberts, 2004) und sich zum anderen durch den Einfluss einer zunehmenden Lärmbelastung, etwa durch häufige

Einleitung

Diskotheekenbesuche, die insbesondere die jüngere Bevölkerungsgruppe betrifft, ergibt (Toh et al., 2002; Shore et al., 2016).

Auch wenn es Personen gibt, bei denen das Hörvermögen beeinträchtigt ist, die keinen Tinnitus haben (was möglicherweise damit zusammenhängt, dass in diesen Fällen inhibitorische Mechanismen besser funktionieren (Le Roberts et al., 2010)), ist ein Hörverlust meist Folge eines Alterungsprozesses oder eines akustischen Traumas (Eggermont & Roberts, 2004; Lobarinas et al., 2008; Shore et al., 2016). „Bei Patienten, die unter Hörverlust leiden, sind 50 bis 80 % vom Tinnitus betroffen und etwa 70 bis 95 % der Patienten, die an Tinnitus leiden, haben einen messbaren Hörverlust (Jastreboff & Jastreboff, 2006; Bauer et al., 2007; Hesse, 2008; Del Bo & Ambrosetti, 2008)“ (zitiert nach Hartmann, 2013). Auch Hyperakusis (übermäßige Geräuschempfindlichkeit, bei der Hörsignale vermutlich nicht richtig verarbeitet oder gefiltert werden) tritt häufig zusammen mit Tinnitus und Hörverlust auf (Nelson & Chen, 2004; Schecklmann et al., 2014).

Um die pathophysiologischen Vorgänge, die zum Tinnitus führen, besser nachvollziehen zu können, soll zunächst der Hörvorgang übersichtsweise dargestellt werden.

2.2 Auditive Wahrnehmung im Zusammenhang mit Tinnitus

Das Hörsystem besteht aus einem peripheren und einem zentralen Anteil. („Ein jugendliches, gesundes Ohr kann bis zu zehn Oktaven hören und umfasst dabei etwa einen Frequenzbereich von 30 bis 12000 Hz; darüber hinaus ist das durchschnittliche Ohr in der Lage, Laute zu unterscheiden, die einen siebzehntel Ton auseinanderliegen; insgesamt besitzt der Mensch die Fähigkeit ca. 1400 Töne zu unterscheiden“ (Sacks, 2011).)

Geräusche werden vom äußeren Ohr in Form von Schallwellen aufgenommen und per Luftleitung weitergeleitet. Das Trommelfell, welches das äußere vom mittleren Ohr trennt, wird in Schwingungen versetzt. Dadurch können Signale über Gehörknöchelchen zur Peri- und Endolympe der Hörschnecke im Innenohr und in das Corti-Organ geführt werden. Dort erfolgt eine Umwandlung in elektrische Signale. (1851 entdeckte der Physiologe Alfonso Corti diese komplexe sensorische Struktur.) Das Organ liegt auf der Basilarmembran der Hörschnecke und enthält rund 3500 Haarzellen, die eigentlichen Hörrezeptoren, die tonotop angeordnet sind. Der tonotope Aufbau setzt sich in der gesamten Hörbahn bis zur primären Hörrinde fort. Haarzellen werden durch Schwingungen der sie umgebenden Lymphe ausgelenkt. Durch die Auslenkung

Einleitung

werden angrenzende Ionenkanäle der Hörzellen geöffnet bzw. geschlossen. Kaliumionen strömen ein und verursachen eine Erregung, die im Zellinneren die Öffnung weiterer Ionenkanäle nach sich zieht. Es finden Aktionspotentiale über den Nervus vestibulocholearis statt. Die dem Gehirn zulaufenden Fasern enden im Nucleus cochlearis dorsalis und ventralis des Hirnstamms. Von diesen Kernen gehen zahlreiche parallele Signalwege aus. Zellen im Nucleus cochlearis ventralis senden Impulse weiter in den Nucleus olivaris superior. Vom Nucleus olivaris superior gehen Signale über den Lemniscus lateralis. Dort gelegene Colliculi inferiores führen auditive Informationen an den Thalamus. Das Corpus geniculatum mediale des Thalamus sendet Impulse an die primäre Hörrinde, in den Gyrus temporalis transversus des oberen Temporallappens, der sog. Heschl-Windung (Trepel, 2008). „Je zentraler die Verarbeitungsebene liegt, desto komplexer ist eine Verarbeitung akustischer Signale“ (Lauer, 2006). Ab dem Nucleus cochlearis dorsalis finden bereits erste Schritte zur Mustererkennung statt, z. B. ein Erkennen von Anfang bzw. Ende eines Signals oder von Frequenzübergängen (Lauer, 2006). „Bestimmte Neuronengruppen reagieren also bereits innerhalb der Reizfortleitung über der zentralen Hörbahn individuell auf bestimmte Merkmale des Schallereignisses, wie Frequenz und Intensität“ (Lauer, 2006). Eine Analyse komplexer Informationen findet jedoch erst im auditorischen Kortex statt, wo eintreffende elektrische Signale in ein Hörereignis transferiert werden (Trepel, 2008). „Die durch die Hörbahn übertragenen auditorischen Impulse erfahren in diesem Kortexareal eine interpretationsfreie Bewusstwerdung“ (Trepel, 2008). „Es werden noch keine Melodien oder Wörter, sondern nur einzelne Laute und Töne wahrgenommen“ (Trepel, 2008). (Wie laut Menschen ein Geräusch empfinden, ist abhängig vom Schalldruck (Dezibel) und von der Frequenz (Tonhöhe), wobei der Grad der Lautheitstoleranz unterschiedlich bewertet wird und sich bei geringer Toleranz als Hyperakusis äußert.)

Die sekundären Rindenfelder des Kortex sind modalitätsspezifisch, d.h. auf die Verarbeitung auditiver Stimuli spezialisiert“ (Lauer, 2006). Hier werden akustische Impulse der primären Hörrinde interpretiert; Laute werden als Wörter, Melodien oder Geräusche erkannt, was wiederum voraussetzt, dass sich durch Lernprozesse im Laufe der Entwicklung in diesem Areal anatomische Schaltkreise gebildet haben, die ein erinnerndes Zuordnen des Gehörten zu (ehemals gelernten und jetzt bekannten) Worten oder Klängen ermöglichen (Trepel, 2008). Als entscheidend für das Sprachverständnis wird das meist im Temporallappen der linken Hemisphäre befindliche Wernicke-Zentrum (syn.: sekundäre Hörrinde bzw. der Gyrus temporalis superior) angesehen, das zu den sekundären Rindenfeldern zählt (Lauer, 2006).

Einleitung

Allerdings zeigten Untersuchungen, dass „in beiden Hemisphären aktive Neurone vermutet werden können (Ojemann, 1990; Ojemann, 1991)“ (zitiert nach Lauer, 2006). „Afferent ist das Wernicke-Zentrum eng mit dem Gyrus angularis verbunden, der eine zentrale Rolle bei der Verknüpfung von Gesehenem und Gehörtem einnimmt“ (Trepel, 2008). Dadurch können eintreffende Informationen zu einem Gesamteindruck verknüpft werden. „Efferente Verbindungen hat das Wernicke-Zentrum zu zahlreichen weiteren kortikalen Assoziationsfeldern, in denen das Gehörte eine weitere integrative Verarbeitung erfährt“ (Trepel, 2008). Im Besonderen sind Verbindungen, über den Fasciculus arcuatus zum motorischen Sprachzentrum (essentiell für die Sprachbildung), dem Broca-Areal, wichtig (Trepel, 2008). Auch bei einer syntaktischen Verarbeitung von Sprache sind das Broca-Areal, sowie der vordere Anteil des Wernicke-Zentrums beteiligt (Friederici, 2002). Musik wird dabei, ähnlich wie Sprache, zuerst nach syntaktischen Regeln verarbeitet, bevor deren Bedeutung analysiert wird (Friederici, 2002). Bei der Verarbeitung von Musik und Sprache konnte im direkten Vergleich in nahezu identischen Arealen eine Beteiligung beobachtet werden (Brown et al., 2006). Auch Thierry et al. (2003) untersuchten an gesunden Versuchspersonen die Verarbeitung semantischer Inhalte aufgrund von gesprochenen Wörtern oder nicht verbalen Geräuschen: Neuronale Aktivität war auch hier vorwiegend im Bereich des Wernicke-Zentrums und angrenzender Areale zu finden. Es zeigte sich ebenfalls eine gewisse Überlappung für Stimulusmodalitäten. Insgesamt wurde bei Geräuschen eine eher rechtshemisphärische Beteiligung und für Wörter eine eher linkshemisphärische Beteiligung gefunden (Thierry et al., 2003). Im posterioren Teil des auditorischen Kortex scheint es zudem Neurone zu geben, die bevorzugt auf die Position von Geräuschquellen ansprechen und damit vermutlich räumliche akustische Informationen, nicht aber die Art des Geräusches analysieren (Rauschecker & Tian, 2000; Rauschecker, 2011).

Zahlreiche weitere Hirnareale, die mit der Hörrinde verbunden sind, wie der frontale Kortex, die Basalganglien, der Motorkortex, Teile des Thalamus, Teile des limbischen Systems und des Kleinhirns, sind bei einer Verarbeitung auditiver Informationen miteinbezogen (Trepel, 2008). Dadurch können „auditive Informationen mit kognitiven, emotionalen und sprachlichen Inhalten verknüpft werden“ (McAdams & Bigand, 1993) (zitiert nach Lauer, 2006). Die komplexen Verarbeitungswege zu einem Gesamthöreindruck, sowie detaillierte Interaktionen zwischen einzelnen Arealen scheinen im Detail noch nicht verstanden zu sein.

Einleitung

Welche Veränderungen in Arealen zur Wahrnehmung von Phantomgeräuschen führen und welche Bedeutung die daraus resultierende Fehlinterpretation auditiver Geräusche für das Netzwerk Gehirn hat, soll im Folgenden näher erläutert werden.

2.3 Entstehungsmechanismus Tinnitus

Dem Phänomen Tinnitus liegt, wie erwähnt, in den meisten Fällen eine sensorische Hörstörung zugrunde, was zu einer Deafferenzierung zwischen dem peripheren und dem zentralen Anteil führt (Weisz et al., 2006), die meist mit einer Schädigung der Haarzellen einhergeht (z. B. Hesse, 2008).

Fehlende Signale aus der Peripherie scheinen demnach die Erregbarkeit betroffener Neurone im auditiven System zu erhöhen (Le Roberts et al., 2010). Hierbei spielt die tonotopische Anordnung der Zellen eine entscheidende Rolle. Das Hörvermögen verschlechtert sich genau in den Frequenzbereichen, in denen Zellen geschädigt wurden. Sind bestimmte Frequenzbereiche beispielsweise durch einen Hörsturz zerstört worden, werden als Folge auch schwächere Informationen an die primäre Hörrinde (der Tonotopie entsprechend) weitergeleitet (Roberts et al., 2008). Eine Ausbreitung neuronaler Erregung in der zentralen Hörbahn wird laut Weisz & Langguth (2010) „über hemmende und erregende modulierende Systeme kontrolliert.“ „Zu den wichtigsten hemmenden Systemen gehört das System der lateralen Inhibition, bei der die Aktivierung einer bestimmten Frequenz zur Hemmung benachbarter Frequenzen führt“ (Weisz & Langguth, 2010). Dabei gelangt „Information nur über einen Kanal weiter“ und wird dadurch „gegenüber der Umgebung verstärkt“ (Graumann & Sasse, 2004). Hinzu kommen Prozesse der Rückwartshemmung (engl.: *feedback inhibition*) sowie der Vorwärtshemmung (engl.: *feedforward inhibition*), „wodurch ein neuromodulatorisches Gleichgewicht aufrechterhalten werden kann“ (Graumann & Sasse, 2004). Ein mangelhafter sensorischer Input führt aber zu einem gestörten Gleichgewicht „zwischen benachbarten normal afferent innervierten und deprivierten Neuronen“ (Weisz & Langguth, 2010). Zellen, die auf Frequenzen im Hörverlustbereich abgestimmt sind, erhalten infolge der Deprivationsstörung weniger sensorischen Einstrom, d. h., sie werden in geringerem Maß aktiviert als Zellen mit einer charakteristischen Frequenz im intakten Hörbereich (Eggermont & Roberts, 2004). Gleichzeitig ist jedoch nicht nur ihre Aktivierung eingeschränkt, sondern auch die Hemmung zu ihren benachbarten Pyramidalzellen (Eggermont & Roberts, 2004).

Einleitung

Unbeeinträchtigte Nachbarneurone entfalten weiterhin ihre exzitatorische Wirkung an der Pyramidenzelle, deren spezifischer Input jedoch ausbleibt (Eggermont & Roberts, 2004). Eine Folge davon ist, „dass mehr zentrale Neurone bei gleicher peripherer Erregung im entsprechenden intakten Frequenzbereich aktiviert werden, während das Territorium der geschädigten Frequenzbereiche schwindet“ (Weisz et al., 2005b). Dies führt zu einer Expansion der kortikalen Abbildung der dem geschädigten Bereich benachbarten Frequenzen (Eggermont & Roberts, 2004).

Somit könnten einerseits eine Überrepräsentation von Grenzfrequenzen nach einer Reorganisation (Neuordnung kortikaler tonotoper Repräsentation), andererseits eine verringerte laterale Inhibition zu tonotop begrenzter Tinnitusaktivität führen (Eggermont & Roberts, 2004). Studien bestätigen, dass in betroffenen Regionen erhöhte spontane Aktivität und gesteigerte Synchronizität kortikaler Neuronenpopulation beobachtet werden können (z. B. Le Roberts et al., 2010; Eggermont & Tass, 2015).

Auch wenn die Tatsache bemerkenswert erscheint, dass weniger sensorischer Input aus der Peripherie zu erhöhter Aktivität in gewissen Arealen führt, ist das Ergebnis daraus wahrscheinlich das Tinnitus-Signal, von dem Betroffene berichten.

Bisher ist aber noch nicht ganz klar, weshalb nicht alle Patienten, die Phantomgeräusche wahrnehmen, gleichzeitig an einer Hörstörung leiden. So scheinen zwar bei Patienten, die an Tinnitus ohne Hörverlust leiden, im Vergleich zu Patienten, deren Hörvermögen beeinträchtigt ist, andere Strukturen beteiligt zu sein (Vanneste & Ridder, 2016). Dennoch scheint der genaue pathologische Mechanismus, der zu den unterschiedlichen Phänotypen führt, noch nicht verstanden zu sein.

„Patienten mit einer Hörminderung, die gleichzeitig an Tinnitus leiden, ordnen die Tonhöhe ihres Phantomgeräusches oft Randfrequenzen zu (Schaette & Kempter, 2008; Adjamian et al., 2009)“ (zitiert nach Hartmann, 2013). In einer weiteren Studie berichten Betroffene aber beispielsweise davon, dass die Tonhöhe ihres Phantomgeräusches zwar generell in der Frequenz des Hörverlustes liegen würde und sich hieraus eine signifikante Korrelation zwischen der empfundenen Tonhöhe und den Eckfrequenzen ableiten lässt (Sereda et al., 2015). Gleichzeitig wurde aber mehrheitlich davon berichtet, dass sich die Tonhöhe des Phantomgeräusches mehr als eine Oktave über der Eckfrequenz befinden würde, was wiederum nicht exakt in Einklang mit der Theorie der Reorganisation zu bringen ist (Sereda et al., 2015).

Einleitung

Schecklmann et al. (2012) wiederum vermuten, dass das Phantomgeräusch eher der Frequenz des Hörverlustes selbst entspricht als der Tonhöhe benachbarter Eckfrequenzen.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Zusammenhang zwischen einer Hörstörung und einer Tinnitusfrequenz nicht über alle Patienten hinweg einheitlich ist, was auf verschiedene Formen des Tinnitus hinweist.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass „Tinnitus als eine Konsequenz neuronaler Plastizität des Zentralnervensystems infolge peripherer pathologischer Veränderungen aufgefasst werden kann (Herraiz et al., 2009)“ (zitiert nach Hartmann, 2013). Als Folge dieser Veränderungen können eine Störung des Gleichgewichtes zwischen Exzitation und Inhibition auftreten (z. B. Moller, 2007a; Moller, 2007c). Periphere Veränderungen können im Zentralnervensystem erhöhte Spontanaktivitäten (z. B. Adjamian et al., 2014), eine Umleitung und Umorganisation sensorischer Informationen bewirken und zu strukturellen und morphologischen Modifikationen neuronaler Strukturen führen (Moller, 2006; Moller, 2007a; Moller, 2007c; Schecklmann et al., 2013; Adjamian et al., 2014; Allan et al., 2016), wobei diesen Prozessen neuroplastische Vorgänge zugrunde liegen (z. B. Moller, 2006; Moller, 2007a; Moller, 2007c).

2.4 Tinnitus und Neuroplastizität

Neuroplastizität beschreibt die Fähigkeit des Nervensystems, in Abhängigkeit von veränderten äußeren Bedingungen oder gebrauchtsabhängig Funktion und Struktur zu verändern (z. B. Saunders, 2007; Schaette & Kempster, 2008; Porto et al., 2015; Clopath et al., 2017) und sich dadurch veränderten biologischen Anforderungen anzupassen.

Die dynamische Anpassungsfähigkeit des Zentralnervensystems ist für viele Funktionen für die Beibehaltung der kortikalen Repräsentation notwendig. Allgemein können intensive Übungen zu einer Vergrößerung bestimmter Repräsentationsareale führen (Pascual-Leone et al., 1995). Genauso können Areale durch Nichtgebrauch in ihrer Größe abnehmen (Taub et al., 1993; Lissek et al., 2009).

Eggermont & Kral (2016) untersuchten, ob auch eine angeborene Taubheit Tinnitus verursachen würde. Sie stellten fest, dass in diesem Fall keine dem Tinnitus entsprechende Umstrukturierung von Gehirnnarealen stattfand. Eine Schlussfolgerung daraus war, dass

Einleitung

Phantomgeräusche eine Abhängigkeit zu tatsächlich stattgefundenen auditiven Erinnerungen aufweisen, die wiederum mit entsprechenden „Frequenzkarten im Hörsystem“ einhergehen. Das Ausmaß an auditiver Erfahrung wirkt sich also auf eine ihr entsprechende Organisation in Gehirnstrukturen aus (Eggermont & Kral, 2016). Gleichmaßen erklärt das Fehlen sämtlicher auditiver Erlebnisse auch das Fehlen von Tinnitus bei angeborener Taubheit (Eggermont & Kral, 2016).

Neuroplastische Veränderungen führen z. B. zum Umbau sowie zur Neubildung von Synapsen, also Wachstum von Axonen, sowie zu Veränderungen, die beispielsweise die Expression von Proteinen der Signalkaskade oder die Abgabe sowie die Wiederaufnahme von Neurotransmitter betreffen (z. B. Wall, 1977; Bailey et al., 2015; Socolovsky et al., 2017; Skaper et al., 2017) (siehe auch Hartmann, 2013).

Bereits 1949 formulierte der Psychologe Donald Hebb synaptische Plastizität als aktivitätsabhängige Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung (Hebb, 1949) und resultierend daraus als zelluläres sowie molekulares Substrat von Lernen, Gedächtnis (Toni et al., 1999; Bliss & Collingridge, 1993; Volianskis et al., 2013) und Verhaltensanpassung (Yang & Calakos, 2013) .

Beim Prinzip der Langzeitpotenzierung (engl.: *long-term potentiation*; LTP) kommt es zu einer Verstärkung synaptischer Übertragungen durch gleichzeitige Erregung (Volianskis et al., 2013). Ein Mechanismus, „der die Assoziation der zeitlichen und räumlichen Nähe zuvor ungekoppelter Synapsen erfüllt (Feldman, 2000) und dazu führt, dass neuronale Aktivität in stabilere strukturelle Verschaltungen umgewandelt wird (Hess & Donoghue, 1994)“ (zitiert nach Dang, 2011). Auch der entgegengesetzte Vorgang, die Langzeitdepression (engl.: *long-term depression*; LTD) ist bekannt (Shouval et al., 2010). Bei diesem Prinzip finden bei Neuronen, die wiederholt nicht gleichzeitig Aktionspotentiale erzeugen, Mechanismen statt, die synaptische Verbindungen schwächen (z. B. Roberts & Bell, 2002).

Ein Grundprinzip bei der Reizverarbeitung im neuronalen Netzwerk ist, ein Gleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung aufrechtzuerhalten (z. B. Keck et al.; 2011). Glutamat und GABA (Gamma-Amino-Buttersäure) scheinen dabei als wichtige exzitations- bzw. inhibitionsabhängige Neurotransmitter beteiligt zu sein (z. B. Petroff, 2002). Bei Tinnitus führt ein Ungleichgewicht zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Prozessen (Eggermont, 2005; Moller, 2007a; Moller 2007c) bzw. eine Inbalance zwischen LTP und LTD mit

Einleitung

Überwiegen der LTP (Cakir et al., 2015), zur neuronalen Hyperaktivität (Saunders, 2007). Weitere Komponenten sind jedoch erforderlich, um Tinnitus in seiner Komplexität hinreichend zu erfassen.

Tinnitus als auditorische Phantomwahrnehmung wird in der Literatur oftmals mit Phantomschmerzen bzw. neuropathischen Schmerzen verglichen (z. B. Moller, 2007b; Rauschecker et al., 2010; Ridder et al., 2011a; Moller, 2016; Peker & Sirin, 2016). Gemeinsamkeiten zwischen diesen Wahrnehmungen könnten Aufschluss über beteiligte funktionelle Prozesse geben und dadurch zum besseren pathophysiologischen Verständnis sowie zu einer umfassenderen Beschreibung bei Tinnitus beitragen.

2.5 Tinnitus und Phantomschmerz

Flor et al. (2006) beschreiben Phantomschmerzen als eine Phantomwahrnehmung nach Amputation einer Extremität. Sowohl bei Tinnitus als auch im Zustand nach der Amputation einer Gliedmaße werden zentrale Repräsentationen von Sinneseindrücken aktiviert, obwohl kein peripherer Input durch sensorische Rezeptoren mehr erfolgt (Rauschecker et al., 2010). Nach Amputation einer Extremität konnte gezeigt werden, dass sich rezeptive Felder für Bereiche, die benachbart zu deafferenzierten Regionen sind, auf der somatotopen Karte ausweiten (z. B. Elbert et al., 1994). (Bei Tinnitus findet analog dazu die Expansion benachbarter Regionen im auditiven Kortex statt.) Darüber hinaus wurde beobachtet, dass eine Umgestaltung der somatotopen Karte stark mit dem Ausmaß des Phantomschmerzes zusammenhängt (Flor et al., 1995). Der aufgrund der sensorischen Deafferenzierung fehlende Input und die kompensatorische zentrale Überaktivierung stimmen nicht mit der (aus dem Gedächtnis gespeisten) Erwartung einer sensorischen Repräsentation überein und es wird angenommen, dass aufgrund dieses Missmatches die Schmerzwahrnehmung entsteht. Der Mismatch zwischen Erwartung und aktueller Aktivierung alarmiert das Gehirn, da jede Abweichung des sensorischen Inputs von der Vorhersage eine wichtige und potential bedrohliche Information darstellt, die zum Update der Vorhersage führen sollte. Da dieses Update jedoch aufgrund des fehlenden sensorischen Inputs nicht erfolgen kann, entsteht ein dauerhafter, als unangenehm erlebter Zustand, nämlich chronischer Schmerz bzw. chronischer Tinnitus (De Ridder et al., 2011a). Rauschecker et al. (2015) fanden heraus, dass sowohl bei Tinnitus, als auch bei chronischen Schmerzen gleiche strukturelle und funktionelle

Einleitung

Veränderungen, unter anderem im ventromedialen präfrontalen Kortex und im Nucleus accumbens auftraten. In vermuteten Gehirnregionen wurde sowohl ein signifikanter Verlust der grauen Substanz, sowie eine beeinträchtigte Funktion der Schaltkreise im Gehirn beobachtet (Rauschecker et al., 2015). Beteiligte Areale besitzen normalerweise eine zentrale Funktion bei einer Bewertung und Regulierung von Sinneswahrnehmungen (Rauschecker et al., 2015).

Aus diesen Erkenntnissen lässt sich ableiten, dass Tinnitus nicht nur das Symptom einer veränderten Hörorganisation, der sog. „Bottom-up-Theorie“ (Verarbeitungsmechanismen, die in Richtung vom auditiven Reiz zur mentalen Repräsentation fortgeleitet werden), ist, sondern dass sogenannte „Top-down-Prozesse“ (Verarbeitungsmechanismen, die von höheren kognitiven Funktionen zu niedrigeren fortschreiten), ebenfalls eine zentrale Rolle spielen (Ridder et al., 2015b). Vermutet wird, dass vor allem maladaptive Bewältigungsstrategien an einer Entwicklung und Aufrechterhaltung des Tinnitus mitbeteiligt sind (Saunders, 2007; Eggermont & Tass 2015; Shore et al., 2016), die auch bei anderen Störungen, wie bei Vorliegen einer Depression (Renner et al., 2012), involviert sind.

Nachfolgend wird die Bedeutung und der Zusammenhang nicht-auditorischer Strukturen und damit einhergehend eine Interpretation und bewusste Wahrnehmung von Phantomgeräuschen näher beleuchtet.

Einleitung

2.6 Beteiligung nicht-auditorischer Areale bei Tinnitus

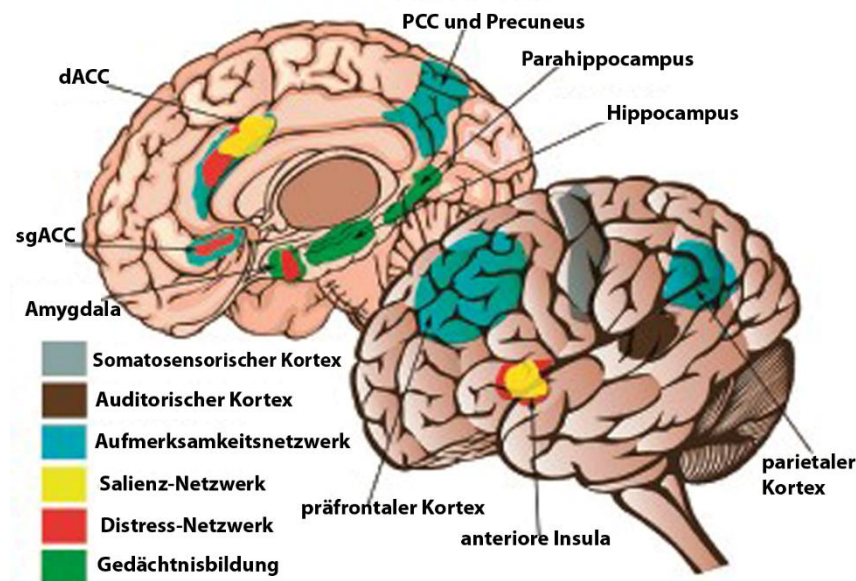


Abbildung 1: Übernommen von Ridder et al., 2011a (mit freundlicher Genehmigung); modifiziert: Schematische Darstellung neuroplastischer Veränderungen bei Tinnitus

Viele Studien berichten über eine Beteiligung auditorischer sowie nicht-auditorischer Areale im Zusammenhang mit Tinnitus (z. B. Ridder et al., 2011a; Vanneste & Ridder, 2012; Langguth et al., 2013; Rauschecker et al., 2015; Elgoyhen et al., 2015; Chen et al., 2016; Am Leaver et al., 2016).

Hier scheint vor allem der fronto-temporale Bereich entscheidend zu sein. Die obige Abbildung zeigt, dass bei Phantomgeräuschen neben einer erhöhten Erregung im auditorischen Kortex (siehe Abbildung 1: *braun*) (Ridder et al., 2011a), eine bewusste Wahrnehmung von Hörereignissen mit nicht-auditorischen Arealen verknüpft ist (Demertzi et al., 2013). (Bei Phantomschmerz kann analog dazu eine erhöhte Aktivität im somatosensorischen Kortex (siehe Abbildung 1: *grau*) nachgewiesen werden (Ridder et al., 2011a).) Dadurch kann beispielsweise erklärt werden, dass Patienten das Phantomgeräusch erst dann bewusst wahrnehmen, wenn Prozesse mit Aufmerksamkeitsnetzwerken, die sich im frontalen und auch parietalen Bereich befinden, verbunden sind (Ridder et al., 2011a). Der dorsolaterale präfrontale Kortex weist beispielsweise direkte Verbindungen zum auditorischen Kortex auf (Ridder et al., 2013). Ihm wird eine wichtige Rolle beim Zusammenführen von Emotionen und kognitiven

Einleitung

Verarbeitungsmechanismen zugeschrieben (Gray et al., 2002). Das Aufmerksamkeitsnetzwerk beinhaltet den subgenualen, den dorsalen anterioren cingulären Kortex, den posterioren cingulären Kortex, den Precuneus, den parietalen Kortex und den frontalen Kortex (siehe Abbildung 1: *blau*). Bei Aktivierung des sog. Salienz-Netzwerkes (psych.: Salienz=Auffälligkeit) (siehe Abbildung 1: *gelb*), bei dem das anteriore Cingulum und die anteriore Insula mitbeteiligt sind, wird die Bedeutung des Phantomgeräusches generiert (Ridder et al., 2011a). Ist dieses Netzwerk aktiviert, scheint die subjektive Belastung des Phantomgeräusches für Betroffene hoch (Ridder et al., 2011a).

Weitere Studien fanden heraus, dass insbesondere Regionen, die eine Rolle bei der Aufmerksamkeitsregulation besitzen (und in präfrontalen bzw. frontalen Regionen des Gehirns lokalisiert sind), bei Patienten als möglicher Teil des neuronalen Korrelats von Tinnitus identifiziert werden können (Schlee et al., 2008; Schlee et al., 2009b; Vanneste et al., 2011b).

Verbindungen zum limbischen System können ursächlich für zahlreiche psychische Komorbiditäten sowie Stressreaktionen sein. Angststörungen, Hyperakusis und Depressionen sind häufig Begleitsymptome bei Patienten mit chronischem Tinnitus (Lockwood et al., 1998; Schecklmann et al., 2015b; Durai & Searchfield, 2016; Salloum et al., 2016). In verschiedenen Untersuchungen wiesen Patienten, die an Tinnitus litten und angaben, unter hohem Stress zu leiden, Auffälligkeiten der neuronalen Aktivität im anterioren cingulären Kortex, der anterioren Insula und der Amygdala auf (Ridder et al., 2006; Schlee et al., 2008; Vanneste et al., 2010). Der anteriore cinguläre Kortex, der dorsale anteriore cinguläre Kortex, die anteriore Insula (siehe Abbildung 1: *gelb*) und die Amygdala (siehe Abbildung 1: *rot*) haben eine wichtige Funktion bei affektregulierenden Aufgaben (Ridder et al., 2011a).

Der Para-Hippocampus, die Amygdala (siehe Abbildung 2: *rot*) und der Hippocampus (siehe Abbildung 1: *grün*) sind zudem an einer Gedächtnisbildung des Phantomgeräusches beteiligt (De Ridder et al., 2011a). Emotionale Erinnerungen führen zu neuroplastischen Veränderungen (Roozendaal et al., 2009). Bei Tinnitus ist es, wie erwähnt, aufgrund einer peripheren Schädigung nicht möglich, immer wiederkehrende Phantomgeräusche, die im Gehirn erzeugt und abgebildet werden, durch neue Reize von außen zu überschreiben.

Wird dem Tinnitus-Geräusch nun eine negative emotionale Bedeutung beigemessen, so erhöht dies die Schmerzwahrnehmung und zeigt sich in erhöhter neuronaler Aktivität der Amygdala und des Para-Hippocampus (Ploner et al., 2011). Eine kontinuierliche Schmerzwahrnehmung erzeugt kontinuierliche unangenehme Assoziationen (Ridder et al., 2011a). Es findet ein

Einleitung

Selbstverstärkungsprozess durch Lernmechanismen statt, der Ähnlichkeit zu posttraumatischen Belastungsstörungen aufweist (Ridder et al., 2011a). Darüber hinaus wurden sowohl in Tierstudien als auch in strukturellen Bildgebungen bei Untersuchungen mit Patienten, die an Tinnitus litten, Defizite in der Hippocampus-Aktivität dokumentiert (Landgrebe et al., 2009; Ridder et al., 2011a). Der Hippocampus, eine Struktur, die bei der Gedächtnisbildung, emotionalen Stimmungen und räumlicher Navigation eine wesentliche Rolle spielt, ist eigentlich ein wichtiger Ort der Neurogenese (Kraus et al., 2010). Untersuchungen deuten jedoch darauf hin, dass durch eine einseitige Lärmbelastung eine Neubildung von Neuronen im Hippocampus unterbunden wird (Kraus et al., 2010). Dies führte beispielsweise bei Tieren, die ständigem Lärm ausgesetzt waren, zu einer Beeinträchtigung des Gedächtnisses (Kraus et al., 2010). Auch wurden bei Patienten, die an Tinnitus litten, Veränderungen im „Default-Mode-System“ („Ruhezustand“) festgestellt (Schmidt et al., 2013). Dieses Netzwerk ist eigentlich aktiv, wenn Personen sich in einem entspannten Zustand befinden. Bei Tinnitus scheint die Aktivität dieses Netzwerks jedoch eingeschränkt zu sein, wodurch wiederum ein Zusammenhang zwischen Stress und Tinnitus nachgewiesen werden kann.

Aus diesen Beobachtungen lässt sich festhalten, dass Tinnitus im Ergebnis als Folge mehrfacher parallel überlappender dynamischer Netzwerke entsteht (Ridder et al., 2011a). Derartige vielschichtige und dynamische Prozesse sind oft rhythmisch strukturiert und können daher auch als „Netzwerk-Oszillationen“ erfasst werden.

2.7 Tinnitus und thalamo-kortikale Dysrhythmie

„Der Kortex ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl erregender und hemmender Verbindungen mit Rück- bzw. Vorwärtskopplungsschleifen innerhalb des Kortex (DeFelipe & Farinas, 1992), aber auch zwischen Thalamus und Kortex (Lopes, 1996; Steriade, 1999)“ (zitiert nach Dohrmann, 2007), wobei dem Thalamus als „Tor zum Bewusstsein“ und „Rhythmusgenerator im Gehirn“ wesentliche Aufgaben zuteilwerden (Pape et al., 2005). „Neuronale Oszillationen stellen einen grundlegenden Mechanismus für die Schaffung genauer zeitlicher Beziehungen von neuronalen Antworten dar, der wiederum für das Gedächtnis, die Wahrnehmung und das Bewusstsein relevant ist“ (Uhlhaas & Singer, 2010).

Llinás et al. (1999, 2005) stellten ein Modell der thalamo-kortikalen Dysrhythmie unter anderem im Zusammenhang mit Tinnitus vor: In diesem werden thalamo-kortikale

Einleitung

Verbindungen beschrieben, die oft hemmender Natur sind und vor allem im hochfrequenten (Gamma-) Rhythmus (>30 Hz) dazu beitragen, dass sich im wachen Zustand „spezifische Areale nicht über weite Teile des Kortex ausbreiten“ (zitiert nach Dohrmann, 2007). Der kollektive Rhythmus wirkt über die thalamo-kortikale Projektion auch modulierend auf den kortikalen Alpha-Rhythmus. „Im Falle einer Deafferenzierung sind manche Teile des Thalamus jedoch hyperpolarisiert, wodurch Ca^{2+} -Kanäle geöffnet werden“ (zitiert nach Dohrmann, 2007). Diese Enthemmung führt wiederum zu langsamen, sich wiederholenden Salven, die an den Kortex weitergegeben werden. Daraus resultiert eine Verlangsamung des normalerweise im wachen Zustand dominanten Alpha-Rhythmus (8–12 Hz) in den Theta-Bereich (4–7.5 Hz) (Llinás et al., 1999) bzw. Deltabereich (<4 Hz) (Weisz et al., 2005a). Alpha-Oszillationen spiegeln bei gesunden Probanden einen hemmenden Mechanismus wieder, der dafür notwendig ist, eine Balance zwischen Erregung und Hemmung aufrechtzuerhalten (Weisz et al., 2011; Klimesch, 2012). Durch den Wegfall inhibitorischer Neurone verschiebt sich das Gleichgewicht in Richtung exzitatorische Neurone, was wiederum zu erhöhter Gamma-Aktivität führt (Weisz et al., 2007; Lorenz et al., 2009; Weisz et al., 2011) und sich als Tinnitus-Signal bemerkbar macht (Weisz et al., 2007).

Mit einem Elektroenzephalogramm (EEG) ist es möglich, Aktivitäten von Neuronen-Verbänden und daraus resultierende elektrische bzw. magnetische Felder zu detektieren. Auf Tinnitus beruhende Unterschiede in Aktivität und Synchronisation können durch ein EEG nachgewiesen werden (Norena & Eggermont, 2003).

Einleitung

2.8 Das Elektroenzephalogramm (EEG)

„Das EEG ist die am längsten praktizierte elektrophysiologische Messmethode in der Neurologie und stellt eine Funktionsdiagnostik des Gehirns dar“ (Ruß, 2012). Eine Registrierung elektrischer Hirnströme am Menschen wurde 1929 erstmals von Hans Berger (1873-1941) vorgenommen.

2.8.1 Entstehungsmechanismus und Funktionsweise des EEGs

„Das EEG nimmt die im zerebralen Kortex generierte elektrische Aktivität auf, die den elektrischen Strom in den Extrazellularräumen des Gehirns reflektiert“ (Ruß, 2012). „Dieser Strom stellt die Summe unzähliger exzitatorischer und inhibitorischer synaptischer Potentiale dar“ (Ruß, 2012). Bei hinreichender Stärke eines elektrischen Feldpotentials bewirken verschiedene Ionenbewegungen an der Kopfoberfläche Ladungsdifferenzen, die mittels Oberflächen Elektroden abgeleitet werden können (Pape et al., 2014). Je synchroner die Aktivität von Synapsen und damit der Aufbau des elektrischen Feldpotentials, desto höher die Amplituden im EEG (Pape et al., 2014). Im Allgemeinen weisen schnelle Frequenzen niedrigere und langsame Frequenzen höhere Amplituden auf (Zschocke, 2002).

Bei der Generierung charakteristischer Rhythmen, wie sie im EEG vorzufinden sind, sind vor allem kortiko-thalamische Rückkopplungsschleifen, die kortikale Neurone zur Produktion anregen, beteiligt (Zschocke, 2002; Hughes et al., 2008).

2.8.2 Die Bedeutung des EEGs

Durch die hohe zeitliche Auflösung beim EEG kann oszillatorische Aktivität direkt abgeleitet und funktionelle zerebrale Veränderungen können in Frequenzbereichen dargestellt werden. Das EEG wird der Einfachheit halber in einzelne Frequenzbänder unterteilt, mit denen bestimmte kognitive Funktionen assoziiert werden können. Eine Einteilung der Frequenzbänder wird dabei von verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben und hat historische Gründe.

Einleitung

Im Folgenden eine Einteilung der Frequenzbänder, wie sie für unsere Studie verwendet wurde:

Delta-Wellen:	δ	= 0.5-4 Hz
Theta-Wellen:	θ	= 4-7.5 Hz
Alpha-Wellen:	$\alpha 1$	= 8-10 Hz
	$\alpha 2$	= 10-12 Hz
Beta-Wellen:	$\beta 1$	= 13-18 Hz
	$\beta 2$	= 18.5-21 Hz
	$\beta 3$	= 21.5-30 Hz
Gamma-Wellen:	γ	= 30.5-44 Hz

Werden Prozesse untersucht, an denen mehrere Hirnareale beteiligt sind, so finden sich häufig synchrone Oszillationen von Rhythmen (Liebe et al., 2012). Vermutet wird, dass der Informationsaustausch zwischen Arealen auf synchronen Oszillationen beruht (Liebe et al., 2012). Dies erscheint sinnvoll, da Mechanismen beim „Verbinden“ (engl.: *binding*) verteilter Informationen notwendig sind, um den Gesamteindruck einer kohärenten Objektrepräsentation entstehen zu lassen (Singer, 2007).

In der Praxis orientiert sich eine Interpretation des EEGs überwiegend an klinischen Erfahrungen. Nachfolgende Ausführungen stellen eine oberflächliche und grobe Interpretation physiologisch auftretender EEG-Wellen dar:

„Langsam oszillierende Delta- und Theta-Wellen finden sich im physiologischen Zustand häufig während eines leichten Schlafes bzw. treten während später Schlafphasen auf“ (Pape et al., 2014). Theta-Wellen scheinen neben einer LTP-Induktion in Neuronen in wesentlichen Aufgabe bei hippocampus-abhängigen Lernvorgängen beteiligt zu sein (Hyman et al., 2003; Buzsaki, 2005) Alpha-Oszillationen spiegeln den inhibitorischen Zustand betroffener neuronaler Zellverbände wider (Klimesch et al., 2007). Sie treten häufig bei Entspannungszuständen bei geschlossenen Augen auf. Beta-Wellen zeigen häufig Phasen mentaler Aktivität und Aufmerksamkeit an und ersetzen häufig beim Öffnen der Augen die Alpha-Wellen (Pape et al., 2014).

Einleitung

Synchronisierte Gamma-Aktivität wird als ein Mechanismus zur Integration von Aktivität räumlich verteilter Neuronen diskutiert (Fell et al., 2003). Auch Herrmann (2005) fand heraus, „dass das synchrone Feuern von Neuronen im Gamma-Band das Zusammenbinden von getrennt repräsentierten Merkmalen wahrgenommener Objekte aus der Umwelt ermöglicht.“

2.8.3 Tinnitus typische Muster im EEG

In Übereinstimmung mit dem Modell der thalamo-kortikalen Dysrhythmie fanden verschiedene Studien heraus, dass bei Patienten, die an Tinnitus litten, Alpha-Oszillationen über dem auditorischen Kortex reduziert (Weisz et al., 2005a), während Delta- (z. B. Weisz et al., 2005a; Weisz et al., 2005b; Moazami-Goudarzi et al., 2010), Theta-, sowie Beta- (Moazami-Goudarzi et al., 2010) und Gamma-Rhythmen erhöht waren (Llinas et al., 2005; Weisz et al., 2007; van der Loo, Elsa et al., 2009). Eine Studie fand aber eine erhöhte funktionelle Konnektivität (zeitliche Kohärenz zwischen verschiedenen neuronalen Ereignissen) innerhalb des auditorischen Kortex im Alphaband heraus, was wiederum nur begrenzt dem Modell der thalamo-kortikalen Dysrhythmie zugeordnet werden kann (Zobay et al., 2015). In einer anderen Studie wurde über dem linken dorsolateralen präfrontalen Kortex ein hoher Anteil an Alpha-Rhythmen beobachtet (Vanneste et al., 2014).

Die Heterogenität der Daten zeigt, dass es schwierig ist, neuronale Korrelate des Tinnitus eindeutig abzubilden. Es wird nach Möglichkeiten gesucht, EEG-Veränderungen im Zusammenhang mit Tinnitus genauer zu spezifizieren. Die Modulation von Oszillationsmustern durch eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) könnte eine effektive Methode darstellen, eine bei Tinnitus veränderte synaptische Plastizität und Konnektivität zu spezifizieren und zu modulieren. Diese Möglichkeit erscheint auch unter therapeutischen Gesichtspunkten sinnvoll, da bisher kaum effektive Behandlungsmöglichkeiten im Zusammenhang mit der Phantomwahrnehmung bekannt sind, mit denen eine Symptomausprägung positiv beeinflusst werden kann.

Einleitung

2.9 Die transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die transkranielle Magnetstimulation beschreibt eine fokale, nicht-invasive Modulation eines elektrischen Feldes durch ein sich zeitlich veränderndes Magnetfeld (Reiß, 2009), deren Wirkprinzip auf der elektromagnetischen Induktion (Faradaysches Prinzip) beruht.

Bereits 43-48 n. Chr. wurde über die Anwendung transkraniellen Stroms berichtet: Der römische Arzt Scribonius Largus beschrieb, wie ein im Atlantik lebender Zitterrochen, der elektrischen Strom freisetzt, zu medizinischen Zwecken genutzt wurde (Whitaker et al., 2007). Dies geschah, indem der Fisch auf den Kopf von Patienten, die an chronischen Kopfschmerzen litten, gesetzt wurde und diese davon befreit wurden (Whitaker et al., 2007).

Die TMS im heutigen Sinne beschrieben 1985 Kollegen der Arbeitsgruppe Barker (Barker et al., 1985). TMS wird heutzutage vermehrt bei neurologischen sowie psychiatrischen Erkrankungen (Vidal-Dourado et al., 2014) und damit im Zusammenhang stehend diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen angewendet.

2.9.1 Funktionsweise der TMS

Eine stromdurchflossene achtförmige Kupferdrahtspule (bzw. Rundspule), die mit einem Generator verbunden ist, wird dabei tangential über das zu stimulierende Kortex-Areal, unter präziser Beachtung von Lokalisation und Ausdehnung, aufgelegt.

(Grundlage übernommen von Siebner & Ziemann, 2007:) „Die Effizienz der TMS hängt von der Stärke des induzierten elektrischen Feldes im Hirngewebe ab. Mit Hilfe von Kondensatoren, die impulsartig bis zu 8000 Ampere in eine Spule leiten, werden für eine kurze Dauer (unter 1ms) starke Magnetfeldimpulse erzeugt (von 1,5 bis zu 2,5 Tesla). Durch das sehr rasche Ansteigen und Abfallen des Magnetfeldes wird in dem dadurch durchdrungenen Hirngewebe ein Stromfluss erzeugt“ (Siebner & Ziemann, 2007). „Die Intensität der Stärke nimmt dabei exponentiell zum Abstand der Spule ab (Basser, 1994)“ (zitiert nach Siebner & Ziemann, 2007). „Mit einer Standardspule (12cm Durchmesser) fällt das induzierte Magnetfeld ca. 2 cm unterhalb der Spulenoberfläche auf ca. 50% ab. Die eingeschränkte Tiefenwirkung erklärt wiederum, warum die direkte Reizwirkung der TMS auf oberflächliche Anteile des Gehirns begrenzt bleibt und tiefe Strukturen, wie der Thalamus oder die Basalganglien, nicht direkt gereizt werden können“ (Siebner & Ziemann, 2007). „Neben der Stärke des induzierten

Einleitung

elektrischen Feldes bestimmen die Ausrichtung des Neurons im elektrischen Feld und die Erregbarkeit der Membran des Neurons den Effekt der TMS (Amassian et al., 1987)“ (zitiert nach Siebner & Ziemann, 2007). „Es besteht die Annahme, dass es durch die elektromagnetische Induktion zu Ladungsverschiebungen über den Zellmembranen kommt, welche bei Erreichen einer bestimmten Reizschwelle zur Depolarisation und Auslösung von Aktionspotenzialen in Axonen führen. Für die Depolarisation einer Nervenzelle ist jedoch weniger die Stärke des elektrischen Feldes selbst, sondern sein räumlich-zeitlicher Gradient, also die Änderungsrate der Feldstärke entlang einer Raumrichtung und die Ausrichtung der Nervenfasern im elektrischen Feld, entscheidend (Basser, 1994)“ (zitiert nach Siebner & Ziemann, 2007). „Vorzugsweise werden eher diejenigen Neurone erregt, deren Axone parallel zum induzierten elektrischen Feld verlaufen (Basser, 1994)“ (zitiert nach Siebner & Ziemann, 2007).

Unterschieden werden bei der TMS unter anderem Einzelpulse von repetitiven Pulsen. Einzelpulse dienen vorwiegend der Messung der Funktion des kortikospinalen motorischen Systems. Bei Applikation über dem Areal des motorischen Kortex werden ausgelöste Aktionspotenziale über den Tractus corticospinalis fortgeleitet. „Nach Umschaltung auf spinale Alpha-Motoneurone kann am Zielmuskel ein motorisch evoziertes Potenzial als Muskelantwort abgeleitet werden (Hess et al., 1987; Edgley et al., 1990)“ (zitiert nach Wagner, 2008). Bei der rTMS wird eine Reizserie mit einer bestimmten Frequenz (1Hz-30Hz) appliziert. „Im Gegensatz zur TMS können repetitive Pulse durch die schnelle Abfolge eine nachhaltige Neuromodulation erzielen, wobei die Konditionierungseffekte der rTMS auf die Hirnfunktion komplex sind und dabei Änderungen der regionalen Erregbarkeit und der synaptischen Aktivität umfassen“ (Siebner & Ziemann, 2007). Im Prinzip breiten sich dabei induzierte Aktionspotenziale über synaptische Verbindungen im stimulierten Kortex aus und verursachen ein komplexes Muster an exzitatorischen postsynaptischen Potentialen, bzw. inhibitorischen postsynaptischen Potentialen (Siebner & Rothwell, 2003). Eine höherfrequente repetitive Stimulation mit Pulsfrequenzen von $\geq 5\text{Hz}$ führt dabei zu einer länger andauernden Abnahme der Reizschwelle und bewirkt somit eine Steigerung neuronaler Erregbarkeit, wodurch ein LTP ähnlicher Effekt erzeugt wird (Esser et al., 2006; Hoogendam et al., 2010; Yin et al., 2015). Eine Reduktion neuronaler Erregbarkeit (und damit eine LTD ähnliche Wirkung (Hoogendam et al., 2010)) konnte vor allem bei niederfrequenter Stimulation mit Pulsfrequenzen von $\leq 1\text{Hz}$ beobachtet werden (z. B. Chen et al., 1997; Pell et al., 2011).

Einleitung

„Neuromodulatorische Effekte bleiben dabei nicht nur auf den direkt stimulierten Kortex begrenzt, sondern beziehen auch über transsynaptische Verbindungen die mit dem stimulierten Kortex funktionell verbundenen Areale mit ein (Kimbrell et al., 1997; Paus et al., 1997; Wassermann et al., 1997)" (zitiert nach Wassermann, 1998).

2.9.2 Einfluss der rTMS bei Tinnitus

Tinnitus beruht ja auf einer erhöhten kortikalen Hyperaktivität in bestimmten Bereichen (z. B. Vogler et al., 2011; Middleton & Tzounopoulos, 2012; Wu et al., 2016). Chen et al. (1997) konnten beispielsweise zeigen, dass eine niedrigfrequente rTMS erhöhte kortikale Erregung reduzieren konnte. In vielen weiteren Untersuchungen zeigte sich, dass eine niedrigfrequente rTMS mit einer Frequenz von ≤ 1 Hz über dem auditorischen Kortex (z. B. Ridder et al., 2007; Lorenz et al., 2010; Anders et al., 2010; Minami et al., 2011; Wang et al., 2015) sowie nach einer Anwendung über präfrontalen Arealen (z. B. Ridder et al., 2012; Ridder et al., 2013; Wang et al., 2015) positive Effekte bei einer Tinnitusbehandlung erzielen konnte.

In einer Untersuchung von Mennemeier et al. (2013) wurde aber wiederum gezeigt, dass eine rTMS induzierte Wirkung weder frequenz- noch hemisphärenabhängig war. Unterschiedliche Frequenzen (1 Hz im Vergleich zu 10 Hz) hatten bei einigen Probanden eine größere Wirksamkeit als bei anderen (Mennemeier et al., 2013). In einer weiteren Studie war überhaupt kein Effekt durch eine niedrigfrequente rTMS erkennbar (Piccirillo et al., 2013). Laut Langguth & Ridder (2013) scheinen Effektstärken von einer rTMS bei der Behandlung von Tinnitus mäßig und interindividuelle Variabilität hoch zu sein. Dies wiederum führt zu Schwierigkeiten, daraus ein einheitliches Stimulationsprotokoll (Reizfrequenz, Reizintensität, Stimulusform, Gesamtzahl und Dauer applizierter Reizserien) zu erstellen.

Insgesamt zeigen aber die Untersuchungen, dass es möglich ist, eine wissenschaftliche Basis für eine Anwendung mit einer rTMS abzuleiten. Weitere Gründe, die für einen Einsatz kombinierter rTMS-EEG-Messungen bei Tinnitus sprechen, werden im Folgenden genannt.

Fragestellung

3. Fragestellung

Bis vor einigen Jahren gab es keine guten Möglichkeiten, funktionelle Auswirkungen der rTMS auf das Gehirn direkt darzustellen. Dabei eignen sich kombinierte rTMS-EEG-Messungen aus verschiedenen Gründen gut als neuroplastische Marker, neuronale Korrelate bei Tinnitus zu identifizieren. Einzelimpulse induzieren zeitnah neuronale Antworten, die durch ein gleichzeitiges EEG gemessen werden können (Miniussi & Thut, 2010; van Doren et al., 2015). Eine rTMS induziert Veränderungen, die durch ein EEG vor und nach einer Intervention festgehalten werden können (Thut & Pascual-Leone, 2010) (zitiert nach Schecklmann et al., 2015a). Auch in anderen Untersuchungen wie bei der Krankheit Schizophrenie konnten nach einer Anwendung durch eine TMS krankheitsbedingte metaplastische Veränderungen beobachtet werden (Hasan et al., 2013). (Bei dem „Begriff Metaplastizität kommt zum Ausdruck, dass Plastizität, die durch eine Stimulation ausgelöst wurde, in Ausmaß und Richtung vom aktuellen Aktivitätszustand abhängt und dadurch durch vorherige Stimulation beeinflusst werden kann“ (Siebner & Ziemann, 2007).) Bei Schizophrenie werden ebenfalls unter anderem Dysfunktionen inhibitorischer Prozesse diskutiert, deren Ursache in einem Defizit in der GABA-ergen Erregungsübertragung gesehen wird (Blum & Mann, 2002; Wobrock et al., 2007; Strube et al., 2016). Diese resultieren, wie bei Tinnitus, unter anderem in einer erhöhten kortikalen Erregbarkeit (Wobrock et al., 2007). Bei nahezu fast allen Patienten wurde eine Reduktion kurzer Interstimulusintervalle (engl.: *short-interval intracortical inhibition*; SICI) (von 1ms bis 5ms), die im Zusammenhang mit einem inhibitorischen Effekt bei der Anwendung steht, festgestellt (Hasan et al., 2013).

Die Anwendung einer rTMS gilt als sicher und nebenwirkungsarm, sie ist einfach in der Handhabung, nicht-invasiv, kostengünstig und wiederholt anwendbar (Siebner & Ziemann, 2007). Limitierende Faktoren stellen unter anderem das akustische Rauschen und Artefakte bei der Bilderzeugung (Andoh & Zatorre, 2012) sowie eine ungenaue Bestimmung des Wirkungsortes dar.

Fragestellung

Der vorteilhafte Einsatz eines EEGs gegenüber weiteren bildgebenden Verfahren liegt in der guten zeitlichen Auflösung. Das EEG ist zeitlich so hochauflösend, wie es die Abtastrate erlaubt (im Millisekundenbereich). Andere funktionelle Bildgebungen, wie beispielsweise die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), bieten zwar eine deutlich bessere räumliche Auflösung, dafür ist aber die Zeitspanne zu hoch (PET im Minutenbereich; fMRT im Sekundenbereich), um dynamische, oszillierende Aktivität abzubilden (Siebner & Ziemann, 2007). „Zudem können beim EEG elektrische Veränderungen des Gehirns direkt gemessen werden, während beispielsweise bei der fMRT eine Aussage indirekt über den Blutfluss vorgenommen wird“ (Siebner & Ziemann, 2007). Limitierende Faktoren beim EEG sind unter anderem, dass keine exakte Bestimmung von Regionen möglich ist, in denen Aktivitäten stattfinden (Srinivasan et al., 1996; Srinivasan et al., 1998) und „die dreidimensionale Auflösung nur abgeschätzt werden kann“ (Siebner & Ziemann, 2007).

Eine Anordnung der Elektroden auf der Kopfhaut erfolgt in der Regel nach der internationalen Standardisierung nach dem 10-20-Elektrodenpositionierungssystem (Jasper, 1958). „Nach Homan et al. (1987) ist bei einer Positionierung nach diesem Standard von einer korrekten Elektrodenpositionierung über dem gewünschten Hirnareal in etwa 80 % der Fälle auszugehen (vgl. auch Okamoto et al., 2004)“ (zitiert nach Tamm, 2005) und die Befunde können aufgrund des international normierten Schemas besser miteinander verglichen werden.

Der präfrontale Kortex wurde als Stimulationsort gewählt, weil dieses Areal, wie erwähnt, bei einer Wahrnehmung des Phantomgeräusches im Wesentlichen mitbeteiligt ist. Eine Frage war in dieser Studie von besonderem Interesse:

Können bei einer einmalig angewandten rTMS über dem linken oder rechten präfrontalen Kortex elektrophysiologische und tinnitus-modulierende Effekte bei Patienten mit chronischem Tinnitus nachgewiesen werden?

Patienten, Material und Methoden

4. Patienten, Material und Methoden

4.1 Studienaufbau

Untersucht wurden Patienten mit chronischem, bilateralem und subjektivem Tinnitusleiden. Personen, die nicht an Tinnitus erkrankt waren, stellten die Kontrollgruppe dar. Ziel hierbei war, möglichst homogene Gruppen zu bilden, die sich jedoch hinsichtlich eines bestehenden Tinnitusleidens unterschieden.

Sowohl für die Kontrollgruppe als auch für die Patientengruppe fanden an beiden Messterminen kombinierte rTMS-EEG-Interventionen statt. Dabei wurden für eine Messung vier Ruhe-EEGs mit 64 Elektroden (Dauer: jeweils 5 Min.) in Kombination mit drei dazwischenliegenden rTMS-Stimulationen (jeweils 200 Stimuli mit einer Stärke von 60 % der motorischen Ruheschwelle, sowie einer Frequenz von 1Hz in 3.3 Minuten) angesetzt (siehe auch Schecklmann et al., 2015a).

Eine Genehmigung dieser Studie fand durch die Ethik-Kommission (Ethikvotumsnummer: 12-101-0216) der Universität Regensburg statt.

4.1.1 Selektion und Rekrutierung der Studienteilnehmer

Die Suche der Patienten erfolgte durch das Tinnituszentrum Regensburg. Über bereits angelegte Patientenakten konnten geeignete Kandidaten rekrutiert werden. Die Suche von Kontrollprobanden fand über Anzeigen in lokalen Zeitungen statt, in denen über die Studie informiert wurde.

Mögliche Teilnehmer waren männliche und weibliche Personen im Alter zwischen 18 und 70 Jahren. Waren Personen an der Studie interessiert, wurden vorab diejenigen mit einem einseitigem Tinnitus, einem akuten Tinnitus und einem objektivem Tinnitus ausgeschlossen. Es sollten ferner keine klinisch relevanten psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, keine Behandlung mit psychotroper Medikation, keine bekannten zerebralen Malformationen bzw. anderweitige bekannte zerebrale Anfallsleiden, keine labilen somatischen Komorbiditäten und keine Schwangerschaften bei Studienteilnehmern vorliegen. Weitere Ausschlusskriterien waren die Implantation von Metallgegenständen im intrakraniellen Bereich, sowie elektronische Implantate und Herzschrittmacher.

Patienten, Material und Methoden

Waren die für die Studie notwendigen Voraussetzungen gegeben, erklärten die beiden Doktorandinnen den Interessierten vor Beginn den genauen Ablauf des Experiments. Die Teilnehmer wurden darüber hinaus durch einen Arzt ausführlich über den Studienaufbau und damit im Zusammenhang stehenden möglichen Risiken aufgeklärt. Alle Personen gaben ihr schriftliches Einverständnis. Den Probanden wurde die Möglichkeit gegeben, das Experiment zu jedem Zeitpunkt abubrechen, ohne dass dabei für sie nachteilige Folgen entstehen würden. Die Kandidaten erklärten sich außerdem in schriftlicher Form damit einverstanden, dass alle während einer Studienteilnahme verwendeten Daten pseudonymisiert (in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg) abgespeichert wurden. Jeder Teilnehmer bekam bei Teilnahme eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

Die Messungen zu der Studie wurden auf zwei Termine, im Abstand von einer Woche, verteilt. Ein Termin dauerte ca. zwei Stunden und fand jeweils im gleichen Raum unter möglichst ähnlichen Bedingungen (gleicher Wochentag, gleiche Uhrzeit) statt.

Vor Beginn der ersten kombinierten rTMS-EEG-Messung wurden jeder Person Evaluationsinstrumente vorgestellt und diagnostische Daten erhoben. Hierfür wurden Fragebögen sowie ein Audiogramm zur Ermittlung des Hörvermögens durchgeführt.

Im Folgenden eine detaillierte Beschreibung der Messinstrumente sowie des rTMS-EEG-Designs mit Informationen zu EEG- und rTMS-Parametern.

4.1.2 Das Audiogramm

Unter Zuhilfenahme eines Audiogramms (Midimate 622D, Madsen Electronics; GN Otometrics, Denmark) wurden Probanden Töne über Kopfhörer vorgespielt. Der Frequenzbereich erstreckte sich dabei von 125 Hz bis maximal 8000 Hz. Die Stärke des Tones wurde zuerst am linken, dann am rechten Ohr sukzessiv in der jeweiligen Frequenz vom Versuchsleiter erhöht. Die Steigerung der Lautstärke wurde vom Doktoranden beendet, sobald durch Drücken eines Knopfes das Erkennen eines Tones vom Probanden bestätigt werden konnte. Dieser Wert wurde in einer Tabelle festgehalten.

Patienten, Material und Methoden

4.1.3 Fragebögen

Ein Fragebogen über das Konsumverhalten sollte Aufschluss in Bezug auf Alkohol, Zigaretten, Drogen, Medikamente und Essverhalten geben. Dieser wurde bei allen Teilnehmern beim zweiten Termin wiederholt, um auszuschließen, dass Probanden etwas konsumiert hatten, das die Messungen verfälschen würde.

Im Major Depression Inventory (Bech et al., 2001) wurde versucht, das Vorhandensein einer depressiven Störung nach DSM-IV sowie ggf. die Schwere depressiver Symptome zu beurteilen.

In einem Gesundheitsfragebogen wurde der aktuelle gesundheitliche Zustand eruiert (Ausschluss schwerer körperlicher, neurologischer und psychischer Erkrankungen, sowie Ausschluss von Medikamenten und Drogen) und durch Selbstbeurteilung versucht, vorhandene Symptome, die auf eine mögliche Krankheit hindeuteten, aufzudecken.

Zur Bestimmung der kognitiven Leistungs- und Verarbeitungsgeschwindigkeit wurde der Zahlenverbindungstest (Oswald & Roth, 1987) als Maß für die Höhe des Intelligenzquotienten durchgeführt: Bei diesem Test beinhalten vier Matrizen je 90 unterschiedlich angeordnete Ziffern, die durch Striche der Reihenfolge nach zu verbinden sind.

Hierbei wird die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit als Basisgröße der Intelligenz erfasst, indem der bewältigte Informationsgehalt auf die benötigte Zeit bezogen wird.

Ein Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (Lehrl et al., 1995) erfasste ebenfalls das allgemeine Intelligenzniveau: Dem Teilnehmer werden insgesamt 37 Wortzeilen aufsteigenden Schwierigkeitsgrades vorgelegt. In jeder Zeile befinden sich fünf Wörter, von denen jeweils nur eines tatsächlich existiert. Die Testperson wird aufgefordert das ihm bekannte Wort zu markieren, wobei sich aus den richtig angekreuzten Markierungen eine Punktzahl ergibt, aus dem unter Zuhilfenahme von Standardnormen ein IQ-Wert zugewiesen werden kann (Lehrl et al., 1995).

Ein Geräuschüberempfindlichkeitsfragebogen (GÜF, Nelting & Finlayson, 2004) gab eine individuelle Selbsteinschätzung über einen individuellen Leidensdruck und eine möglicherweise bestehende Hyperakusis. Die 15 Fragen können vierstufig beantwortet werden

Patienten, Material und Methoden

(stimmt nicht, stimmt manchmal, stimmt oft, stimmt immer). Der Gesamtscore erfasst den subjektiv erlebten Beeinträchtigungsgrad der Hyperakusis.

Der Tinnitus-Fragebogen (TF, nach Göbel & Hiller, 1998) eruierte bei Patienten die durch das Phantomgeräusch verursachte emotionale kognitive Belastung, die Penetranz des Tinnitus, Hörprobleme, Schlafstörungen sowie somatische Beschwerden. Der TF beruht auf 52 Einzelfragen, die dreistufig beantwortet werden können (stimmt, stimmt teilweise, stimmt nicht). Der Gesamtscore gibt Auskunft über den Schweregrad der Tinnitus-Beeinträchtigung.

Zur Erfassung der subjektiv empfundenen Lautheit und Belastung des Phantomgeräusches wurde ein Tinnitus-Schweregrad-Fragebogen (TSG) durchgeführt. Dieser besteht aus fünf Fragen, deren Antworten auf einer Skala zwischen null und zehn angegeben werden, wobei ein Wert von zehn einer maximalen Lautstärke entspricht.

Außerdem wurden zusätzlich Angaben zur Lokalisation, Quantität und Qualität des Phantomgeräusches sowie zum vorhandenen Leidensdruck festgehalten.

Alle erhobenen Daten wurden in einer Microsoft Excel-Tabelle erfasst und verglichen.

4.2 EEG-Parameter

Verwendet wurden hierfür TMS-kompatible 64-Kanal-Elektrodenhauben der Marke Easy Cap (EasyCap, Germany), die mit Ag/Ag-Cl-Oberflächenelektroden ausgestattet waren, wodurch eine gute Leitfähigkeit gegeben war. Die dem Probanden entsprechende Haubengröße wurde nach Vermessen des Kopfumfangs gewählt. Elektrodenpositionen sind dabei markiert und nach international normiertem 10-20-System angeordnet.

Patienten, Material und Methoden

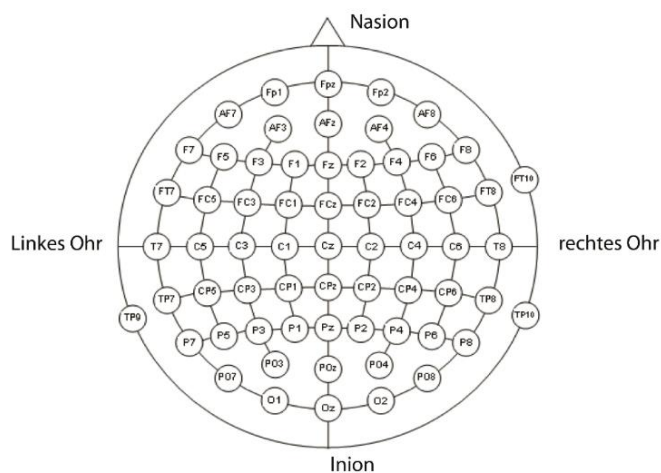


Abbildung 2: Übernommen von: <http://www.fieldtriptoobox.org>; modifiziert.

Schematische Abbildung einer 64-Kanal-EEG-Haube.

Die entsprechende Haube wurde nach Kriterien des 10-20-Elektrodenplatzierungssystems (Jaspers, 1958) am Kopf des Probanden befestigt. Die genaue Platzierung war dabei sehr wichtig, da durch das Elektrodenplatzierungssystem dem Doktoranden das korrekte Auffinden des Ortes zur Bestimmung der Motorschwelle und der Stimulationspunkt angezeigt wurde.

Hierfür wurde die Distanz zwischen Nasion und Inion gemessen und ausgehend vom Nasion der 10%-Wert dieses Abstands in Richtung nach kranial in Form einer schmalen horizontalen Linie mit einem wasserlöslichen Stift markiert. Die Mitte der Glabella gab Aufschluss über eine ungefähre Angabe der Mitte des Kopfes und durch Verbindung der Linien ergab sich ein Kreuz, an dem der Elektrodenpunkt FPz festgelegt wurde. Eine Haube mit ihren festgelegten Elektrodenpositionen konnte nun eindeutig daran angepasst werden.

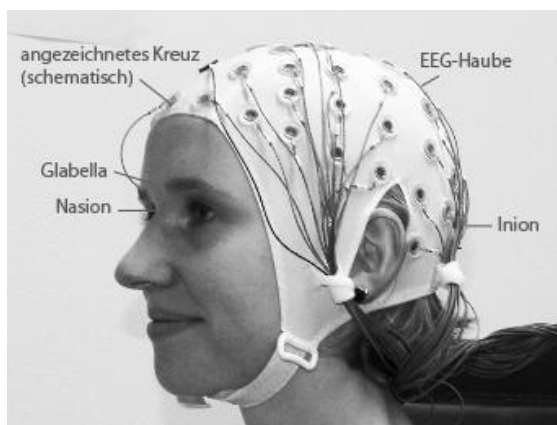


Abbildung 3: Befestigung der EEG-Haube am Kopf einer Probandin

Patienten, Material und Methoden

Reduzierung der Widerstände an der Haube

Die Ableitung des EEGs erfolgte über auf der Kopfhaut angebrachte Elektroden, deren Widerstände reduziert werden. Aufgrund eines fehlenden absoluten Nullpunktes wurden aufgezeichnete Messwerte in Bezug zu einer Referenzelektrode gesetzt. Ziel war, möglichst niedrige Impedanzen ($< 10 \text{ k}\Omega$) und dadurch Signale mit niedrigem Rauschen zu erhalten.

Um dies zu erreichen, wurden durch die Elektrodenöffnung der Kappe darunterliegende Haare (mit der Holzseite eines größeren Wattestäbchens) behutsam beiseitegeschoben. Sichtbare Kopfhaut wurde mit aufgetragenem Isopropylalkohol (70%) entfettet. Auf die gereinigte Kopfhaut wurde ein Elektrolytgel (Abralyst HiCl-Elektrolyt-Gel) aufgetragen. Durch leichten Druck und Schaben des Wattestäbchens in Verbindung mit dem Elektrolytgel wurde die Kopfhaut unterhalb der Elektroden punktuell so lange vorsichtig behandelt, bis der gewünschte Widerstandswert erreicht wurde (Kontrolle über dem Bildschirm ($< 10 \text{ k}\Omega$)).

Kabel der Elektroden liefen außerhalb der Kappe zur EEG-Headbox und zum EEG-Verstärker. In der Headbox wird das EEG gegen die Referenzelektrode rauscharm verstärkt, gefiltert, digitalisiert und in Zahlenwerte übersetzt. Das EEG-System war kompatibel mit der Benutzung eines entsprechenden TMS-Gerätes (BrainAmp DC 62-Kanal Verstärker, Brain Products GmbH, Germany). Entsprechende Signale wurden über Glasfaserkabel weitergeleitet und am Computerbildschirm über ein Softwareprogramm (brainvision recorder, Brain Products GmbH, Germany) sichtbar gemacht.

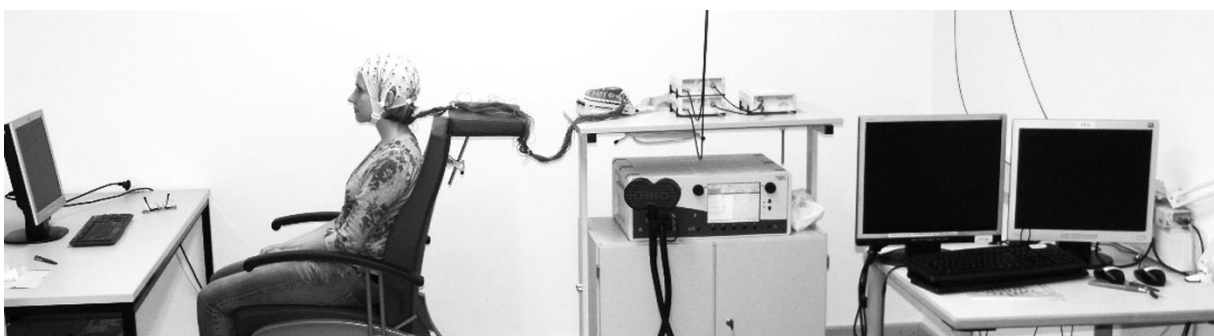


Abbildung 4: Raum, in dem die Messungen stattfanden.

Probandin sitzt mit passender EEG-Haube in aufrechter Position vor einem Bildschirm. Unter Zuhilfenahme des vor ihr stehenden Bildschirmes wurden vor Beginn einer Messung die Widerstände der Elektroden überprüft. Hinter der Probandin laufen Kabel zur EEG-Headbox und zum EEG-Verstärker und der dazu kompatiblen TMS-Einheit. An den beiden Bildschirmen auf der rechten Seite des Bildes fand während der gesamten Messung eine visuelle Kontrolle abgebildeter Oszillationen statt.

Patienten, Material und Methoden

4.3 TMS-Parameter

Für die magnetische Stimulation wurde das Gerät Medtronic MagPro (MagPro System der Firma Medtronic Minneapolis, USA) mit einer achtförmigen Schmetterlingsspule (MCF B-65, Firma Medtronic, Minneapolis, USA) (die eine bessere fokale Präzisierung als die Rundspule aufweist (Langguth et al., 2012),) verwendet. Die Einstellung für die rTMS wurde über ein Menü am Gerät festgelegt.



Abbildung 5: Das TMS-Gerät, das für die Untersuchungen verwendet wurde

4.3.1 Ermittlung der Motorschwelle

Die Messung der motorischen Schwelle vor jeder Anwendung war notwendig, da bei jedem Menschen eine unterschiedliche Magnetfeldstärke erforderlich ist (die z. B. abhängig ist von der Schädelldicke). Hierbei sollte sichergestellt werden, dass bei einer Stimulation durch die Elektroden kortikale Areale erreicht werden konnten.

Zur Ermittlung der motorischen Schwelle erhielten Teilnehmer die Anweisung, in dem reizarmen Raum, in dem auch die anschließenden Messungen erfolgten, in einem bequemen Stuhl Platz zu nehmen und eine entspannte Haltung einzunehmen (siehe Abbildung 4). Der Kopf sollte dabei geradeaus, der Blick auf ein Fixierkreuz an der Wand als Orientierungshilfe gerichtet sein. Eine für den Probanden passende EEG-Haube war zu diesem Zeitpunkt bereits vom Versuchsleiter entsprechend dem Kopfumfang ausgewählt und nach Vorgaben, wie unter Punkt 4.2 beschrieben, auf den Kopf des Kandidaten gesetzt worden. Auf dem Schoß der

Patienten, Material und Methoden

Teilnehmer sollte die rechte Hand mit der Handfläche nach oben gelegt werden, um eine entspannte Position, die eine Relaxierung des Zielmuskels ermöglichte, zu erreichen.

Methodisch wurde nun durch den Versuchsleiter der Ausgangspunkt für die korrekte Platzierung der Magnetspule (Oberflächenelektrode C3) über dem linken Motorkortex des Probanden im 45° (Grad)-Winkel zur Mittellinie auf der Schädelkalotte ausgewählt. Durch leichtes Variieren der Spule über dem Motorkortex (der das Areal für die kontralaterale Hand repräsentiert) war es möglich, den genauen Punkt (sog.: hot-spot) ausfindig zu machen, bei dem in mindestens fünf von zehn aufeinanderfolgenden manuell ausgelösten Reizserien eine Reaktion der rechten Hand visuell beobachtet werden konnte. Der Stimulator-Output sollte dabei aber 60% der motorischen Ruheschwelle nicht überschreiten, da bei höherer Leistung unangenehme Empfindungen bei Versuchsperson ausgelöst werden können und darüber hinaus Sicherheitsrichtlinien beachtet werden sollten. Die minimale Intensität des Stimulus, mit der Handmuskellkontraktionen des zuvor ruhenden Muskels generiert werden können, wird als motorische Ruheschwelle bezeichnet und stellt ein Maß für die kortikale Erregbarkeit des Motorkortex dar (Rossini et al., 1994). Die Ruheschwelle lag bei den meisten untersuchten Personen unter 60%. Nur drei Kontrollprobanden und zwei Patienten zeigten eine Motorschwelle über 60% des Stimulator-Outputs (bei der ersten und zweiten Messung). Entsprechend einer Varianzanalyse mit dem Zwischensubjekt-Faktor Gruppe (Patienten vs. Kontrollen) und dem Innersubjekt-Faktor Sitzung zeigten sich keine signifikanten Effekte, so dass von vergleichbaren Werten zwischen den Gruppen und Sitzungen ausgegangen werden konnte (Gruppe: $F=1.179$; $df=38$; $p=0.284$; Sitzung: $F=1.296$; $df=38$; $p=0.262$; Interaktion: $F=1,129$; $df=38$; $p=0.295$) (Schecklmann et al., 2015a).

Patienten, Material und Methoden

4.3.2 Positionierung der TMS-Spule

Da wie erwähnt, der präfrontale Kortex im Wesentlichen an einer Aufrechterhaltung und Wahrnehmung des Phantomgeräusches mitbeteiligt ist, erfolgte im Rahmen der EEG-Koordinaten eine Orientierung auf der rechten Seite an der Elektrode F4 (präfrontal) bzw. auf der linken Seite an der Elektrode F3 (präfrontal). Dabei wurde die Lage der Spule um 45° zur Mittellinie der Sagittalebene angepasst, gleichzeitig jedoch versucht, mit der geometrischen Mitte der Spule an vorgegebenen Elektrodenpunkten (F3 bzw. F4) aufzuliegen. Der Griff der Spule war dabei nach dorsal gerichtet. Bei der Schein-Bedingung wurde die passiv gekühlte Magnetspule verkehrt herum (Vorder- und Rückseite vertauscht), der Griff wieder nach dorsal gerichtet, an der Oberflächenelektrode CPz aufgelegt. Der Proband war dadurch weiterhin taktilen und akustischen Eindrücken der Stimuli (Vibrieren und Klickgeräusche) ausgesetzt. Auf der Rückseite der Spule war das magnetische Feld jedoch um den Faktor sechs reduziert (technische Messung entsprechend) (van Doren et al., 2015), so dass davon auszugehen war, dass keine wesentliche Induktion stattfand (zitiert nach Schecklmann et al., 2015a).



Abbildung 6: Anlegen der Spule über dem rechten präfrontalen Kortex (F4-Elektrode)

Patienten, Material und Methoden

4.4 Randomisierung bei der Wahl der Stimulationsorte

Grundprinzip bei den Messungen war, sowohl bei den Patienten als auch bei den Kontrollprobanden, eine präfrontale (tatsächliche Stimulation), eine temporale (tatsächliche Stimulation) und eine parietale (Schein-/sham-Stimulation) Bedingung in einer Sitzung zu erhalten.

Die Reihenfolge der Stimulationsorte über dem Kortex fand nach randomisierter Anordnung statt. Eine Randomisierung von 24 möglichen Kombinationen wurde vor Studienbeginn nach Gruppenzugehörigkeit (Patient/Kontrolle) getrennt durchgeführt. In der ersten Sitzung erfolgten über drei Hirnarealen aus fünf verschiedenen Möglichkeiten Interventionen (links oder rechts temporal und links oder rechts präfrontal und parietal/sham).

In der zweiten Sitzung wurde die gleiche Reihenfolge wie in der ersten Sitzung beibehalten, jedoch mit dem Unterschied, dass Impulse über kontralateralen Arealen (eine temporale/eine präfrontale) appliziert wurden und ebenfalls wieder eine sham-Bedingung über dem parietalen Bereich erfolgte.

RTMS-induzierte Veränderungen des linken und rechten temporalen Kortex wurden in einer anderen Dissertation (Judith Gollmitzer) behandelt.

4.5 Abfolge einer Messung

Nach Anweisung, sich während des Versuchsprotokolls möglichst ruhig zu verhalten, Bewegungen jeglicher Art zu vermeiden, die Augen geschlossen zu halten und mit horizontal ausgerichtetem Kopf zu entspannen, ohne einzuschlafen, konnte mit einer ersten EEG-Aufzeichnung begonnen werden. Das Tragen von Ohropax (Ohropax Classic) während eines Versuchsprotokolls wurde dringend zur Verringerung der Belastung durch das relativ laute Klickgeräusch der Spule empfohlen. Drei Patienten und drei Kontrollpersonen verwendeten dennoch keine Ohrstöpsel. Begründet wurde dies mit einem unangenehmen Gefühl beim Tragen.

Eine Doktorandin übernahm Überwachung und Abspeicherung der Aufzeichnungen des Versuchsprotokolls am Computer, während eine zweite Doktorandin sich um die korrekte Einhaltung und den reibungslosen Ablauf des Versuchsaufbaus kümmerte.

Patienten, Material und Methoden

EEG-Aufzeichnungen fanden direkt im Anschluss an eine rTMS-Stimulation statt. Während einer EEG-Ruhe-Messung wurde versucht, durch Verdunklung des Raums eine entspannte Atmosphäre zu erzeugen. Im Anschluss an eine EEG-Aufzeichnung und vor Beginn einer rTMS-Stimulation erfolgte jedes Mal eine Kontrolle der Widerstandswerte der Elektroden unter Zuhilfenahme des Bildschirms und ggf. eine notwendige Korrektur von abweichenden Werten.

Patienten, die an Tinnitus litten, erhielten vor einer Stimulation die zusätzliche Anweisung, darauf zu achten, ob sich ihr als störend empfundenes Phantomgeräusch hinsichtlich der Tonstärke durch eine rTMS-Intervention verändern würde. Eine Veränderung jeglicher Art wurde vom Versuchsleiter notiert. Ein möglicher Effekt, der durch elektromagnetische Induktion entstanden sein könnte, konnte hier durch eigene Einschätzung abgebildet werden.

Im Folgenden eine schematische Abbildung der Messungen:

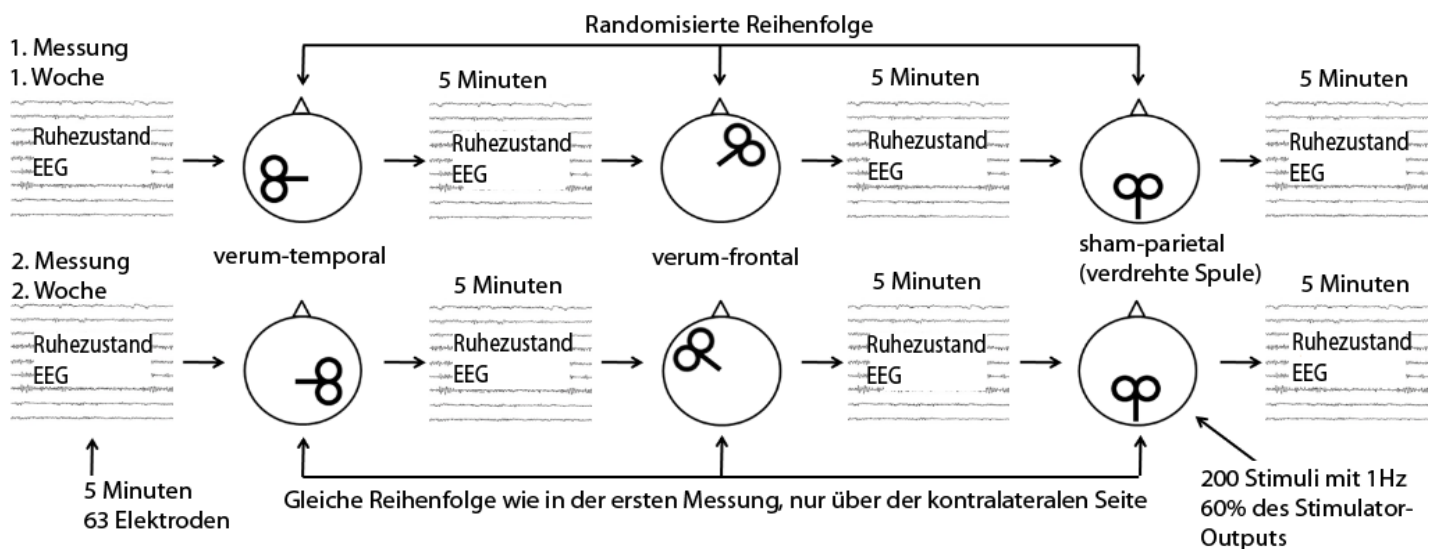


Abbildung 7: Übernommen von Schecklmann et al., 2015a; modifiziert.

Abfolge einer Messung: Für eine Messung wurden vier Ruhe-EEGs mit 63 bzw. 64 Elektroden (Dauer: jeweils 5 Min.) in Kombination mit drei dazwischenliegenden TMS-Stimulationen (jeweils 200 Stimuli mit einer Stärke von 60 % der motorischen Ruheschwelle sowie einer Frequenz von 1 Hz in 3.3 Minuten) angesetzt (Schecklmann et al., 2015a).

Patienten, Material und Methoden

Im Anschluss an eine Messung bekamen Teilnehmer die Möglichkeit, sich in einem separaten Raum ihre Haare vom Elektrodengel zu reinigen und zu waschen. Der Versuchsleiter und sein Assistent säuberten nach einem Termin die rTMS-Einheit mit Desinfektionstüchern. Die EEG-Haube wurde mit einem besonders milden Haarshampoo gereinigt, die Elektroden der Haube wurden mit kleinen Borstenpinseln bearbeitet. Bevor eine benutzte Kappe luftgetrocknet wurde, erfolgte eine Säuberung mit destilliertem Wasser, um die befestigten Elektroden vor Verkalkung zu schützen.

Im Weiteren werden auf Grundlage durchgeführter Fragebögen Merkmale der Studienteilnehmer beschrieben.

Zudem werden die durch die kombinierten Messungen gewonnenen EEG-Daten, die zunächst einer Vorverarbeitung und statistischen Analyse unterzogen wurden, näher beschrieben.

Patienten, Material und Methoden

4.6 Merkmale der Studienteilnehmer im Vergleich

Insgesamt wurden 24 Patienten in diese Studie aufgenommen. Im Zuge der Datenerhebung mussten vier Patienten ausgeschlossen werden. Drei Patienten erschienen nur zu einem Messtermin und bei einem Patienten konnten Daten, aufgrund einer größeren Menge an Artefakten, nicht weiterverwendet werden (Schecklmann et al., 2015a). Diese Personen wurden zwar randomisiert, aber von einer weiteren Datenanalyse ausgeschlossen (Schecklmann et al., 2015a). Zudem wurden nach erfolgreicher Suche 21 Kontrollprobanden (analog zu den 21 Patienten, deren Daten verwertet werden konnten) in die Studie aufgenommen, wobei davon eine Person nur zu einem Termin erschien und aus diesem Grund bereits bestehende Aufzeichnungen nicht weiter verwendet wurden. Letztendlich betrug die Größenanzahl 20 Teilnehmer je Gruppe, deren Daten miteinander verglichen werden konnten.

Anknüpfend daran erscheinen die Ergebnisse in Form tabellarischer Auflistungen in Hinblick auf die untersuchten Charakteristika der Kandidaten.

Patienten, Material und Methoden

4.7 Charakteristika der Teilnehmer im Vergleich

4.7.1 Mittelwert \pm Standardabweichung aller Teilnehmer

Tabelle 1: (siehe auch Schecklmann et al., 2015a)

Charakteristika	Patient (n=20)	Kontrolle (n=20)	Statistik
Alter (Jahre)	55.70 \pm 10.34	53.15 \pm 13.53	T=0.670; df=38; p=0.507
Geschlecht (w/m)	4/16 \pm 0.00	5/15 \pm 0.00	χ^2 = 0.143; df=1; p=0.705
Raucher (ja/nein)	17/3	20/0	p=0.231 (exakter Test nach Fisher)
Hochschulreife (ja/nein)	6/14	6/14	n.a.
Händigkeit (-100 bis +100) (links:-100; rechts:+100)	84.00 \pm 41.22	72.50 \pm 46.44	T=0.828; df=38; p=0.413
Hörvermögen (dB HL) (ab 40 dB HL: mittelgradige Schwerhörigkeit)	38.93 \pm 14.74	41.46 \pm 13.80	T=-0.560; df=38; p=0.579
Geräusch- überempfindlichkeit (kein formaler Cut-off)	10.85 \pm 9.55	3.55 \pm 3.12	T=3.25; df=38; p=0.002
IQ (MWT-B)	107.25 \pm 12.10	116.70 \pm 12.40	T=-2.439;df=38; p=0.020
IQ (ZVT)	88.60 \pm 9.37	96.75 \pm 12.22	T=-2.376; df=38; p=0.023
Depression (MDI; ICD-10) (Score>20: Beginn milde Depression)	5.70 \pm 5.68	2.90 \pm 4.13	T=1.784; df=38; p=0.082
Bildungsjahre (Jahre)	9.5 \pm 1.7	10.8 \pm 2.2	T=2.011; df=38; p=0.051
Zeitraum zwischen den Sitzungen (Tage)	7.7 \pm 3.4	7.5 \pm 1.3	T=0.248; df=38; p=0.805

Patienten, Material und Methoden

Motorschwelle (Sitzung 1)	53.4±4.3	56.1±7.7	T=1.784; df=38; p=0.190
Motorschwelle (Sitzung 2)	54.9±5.0	56.1±6.7	T=0.679; df=38; p=0.501

4.7.2 Mittelwert ± Standardabweichung der Patienten

Tabelle 2: (siehe auch Schecklmann et al., 2015a)

Patienten	
Tinnitusdauer (Jahre)	12.70±10.53
Tinnitus-Fragebogen (Belastungsintensität: 0-84)	32.75±20.08
Tinnitusschweregrad (0-5)	3.21±0.98
Beurteilung der Lautstärke des Tinnitus (0-10)	6.45±1.73
Beurteilung des Leidensdruckes durch Tinnitus (0-10)	5.45±2.91
Beurteilung der Beeinträchtigung durch Tinnitus (0-10)	5.45±2.11
Beurteilung der Fähigkeit, Tinnitus zu ignorieren (0-10)	5.15±3.17
Beurteilung der Unerträglichkeit des Tinnitus (0-10)	6.10±2.53
Lateralität des Tinnitus (rein links/rein rechts/beide Ohren+innerhalb des Kopfes)	3/2/15
Art des Geräusches (Ton/Zirpen/sonstiges Geräusch)	11/4/5

Patienten, Material und Methoden

Patienten wurden mit Kontrollpersonen (aufgrund der relativ geringen Gruppengröße mit Hilfe eines χ^2 -Tests auf Unabhängigkeit bzw. dem exakten Test nach Fisher) hinsichtlich des Alters, der Geschlechterverteilung, des Rauchens und des Bildungsgrades untersucht. Des Weiteren wurden Teilnehmer bezüglich Händigkeit, Hörvermögen, Hyperakusis, Intelligenzquotienten und Vorhandensein einer Depression verglichen.

Für die statistische Auswertung wurde das Programm IBM SPSS 22.0 (engl.: *Statistical Package for the Social Sciences*; IBM Corp., USA) verwendet. Bei kategorialen Variablen wurde der χ^2 - und Fishertest verwendet, bei metrischen Variablen der Student's t-test. Aufgrund der gleichen Gruppengrößen zwischen Patienten und Kontrollen wurde auf eine Überprüfung der Normalverteilungsannahme verzichtet, weil der T-Test robust ist gegen Verletzung seiner Voraussetzungen bei gleicher Gruppengröße (Bortz, 1999). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden gerundete Ergebnisse angegeben. Berechnungen erfolgten jedoch mit ungerundeten Werten.

4.8 EEG-Datenanalyse

4.8.1 Prinzip der Spektralanalyse

(Grundlage hierfür übernommen aus Zschocke, 2002:) „Bei einer Durchführung der Frequenzanalyse der EEG-Daten ist es zunächst erforderlich, das Frequenzspektrum der EEG-Daten zu quantifizieren. Die gebräuchlichste Technik zur Frequenzanalyse ist die Fast-Fourier-Transformation (FFT). Deren Prinzip beruht im Grunde darauf, periodische Signalverläufe aus dem Zeitbereich in ihr Frequenzspektrum zu zerlegen und dadurch die im EEG enthaltenen Anteile von Schwingungen (sinus- und cosinusförmige Ober- und Grundwellen) bestimmter Frequenzen zu ermitteln. Powerspektren erhält man durch Quadrierung des Ergebnisses dieser Transformation.

Eine Frequenzanalyse wird häufig in kleinen EEG-Abschnitten durchgeführt, wobei ein Abschnitt auch als Epoche bezeichnet wird; die Länge einer Epoche bestimmt die Periodendauer (Frequenz der Grundwelle) und damit auch die Länge (Frequenz) der Oberwelle. Wählt man für die Dauer einer Epoche zum Beispiel eine Sekunde, so ergibt sich daraus eine Grundwelle von 1 Hz; dazugehörige Oberwellen betragen ein ganzzahliges Vielfaches der

Patienten, Material und Methoden

Grundwelle, also 2 Hz, 3 Hz, 4 Hz usw.... Das EEG wird im Frequenzbereich in 1 Hz-Schritten, bzw. mit einer Auflösung von 1 Hz dargestellt; beträgt die Länge einer Epoche hingegen zehn Sekunden, so ergibt sich daraus eine Grundwelle von 0,1 Hz und damit eine bedeutend feinere Auflösung. Dies bedeutet, je größer die Epochenlänge, desto feiner die Auflösung, desto größer allerdings auch die Datenmenge.

Es muss also ein Kompromiss zwischen der Datenmenge und der Feinheit der Auflösung gefunden werden; am häufigsten wird eine Epochendauer von zwei oder vier Sekunden verwendet“ (Zschocke, 2002).

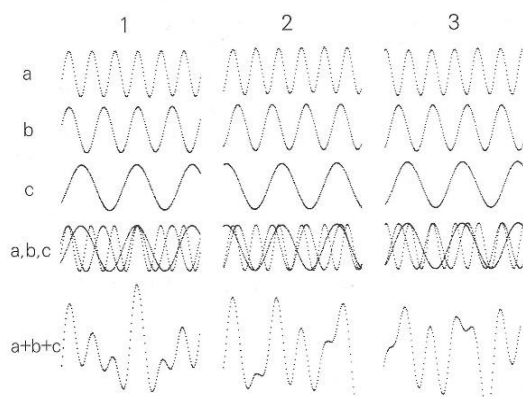


Abbildung 8: Übernommen aus: Zschocke, 2002.

Prinzip der Spektralanalyse: „Drei Sinuswellen verschiedener Frequenzen werden überlagert (a,b,c) und ergeben durch ihre Addition eine komplexe Wellenfolge (a+b+c), die einem EEG bereits sehr ähnlich ist; dabei sind die zeitlichen Beziehungen von Bedeutung, wie die Beispiele 1, 2 und 3 mit jeweils gleichen, jedoch gegeneinander zeitlich unterschiedlich versetzten Sinuswellen zeigen“ (Zschocke, 2002).

4.8.2 Bearbeitung der EEG-Daten

Ausgeführt wurde eine Bearbeitung der EEG-Rohdaten mithilfe des Softwareprogramms MATLAB-Toolbox EEGLAB (Delorme A & Makeig, 2004). Eine fortführende Analyse und Visualisierung der EEG-Daten erfolgte mit Fieldtrip (Oostenveld et al., 2011). Als Berechnungsgrundlage diente in der vorliegenden Studie eine Epochenlänge von zwei Sekunden.

Patienten, Material und Methoden

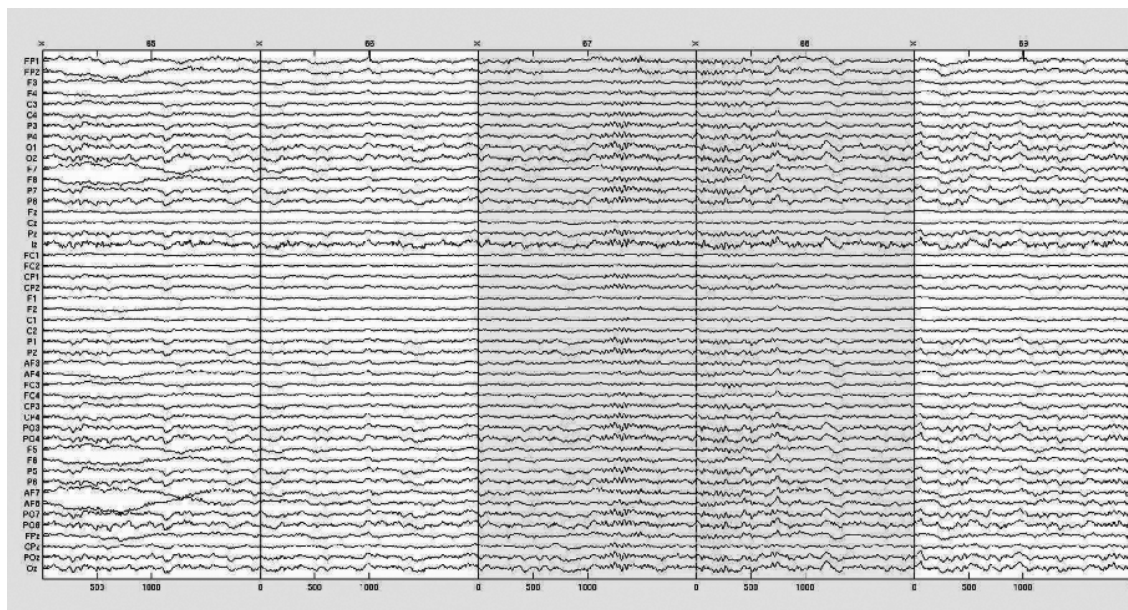


Abbildung 9: Beispiel einer EEG-Erfassung eines Probanden
(Abszissenachse: Elektroden; Ordinatenachse: Epochenabschnitte)

Es wurde eine Filterung der EEG-Daten mit einem Hoch- (1 Hz) und Tiefpassfilter (45 Hz) durchgeführt, um Signale auf den interessierten Frequenzbereich einzuengen. Segmente mit Muskel- und Bewegungsartefakten (kurze hochfrequente Schwingungen) wurden aus Aufzeichnungen komplett ausgeschlossen. Zudem wurden einzelne Kanäle mit niedrigem Signal-Rausch-Verhältnis (Null-Linie im EEG, Netzbrummen, schlechte Elektrodenadjustierung, Wackelkontakte usw.) visuell aufgedeckt und bis zur Interpolation, die gesondert erfolgte, aus der weiteren Vorverarbeitung ausgeschlossen. In einem weiteren Schritt wurden verwertbare EEG-Daten mithilfe einer Unabhängigkeitsanalyse, der *Independent Component Analysis* (ICA), in statistisch unabhängige Signale zerlegt. Dadurch war es möglich, vertikale und horizontale Augenbewegungsartefakte zu eliminieren. Aus der Vorverarbeitung zunächst ausgeschlossene Signale wurden schließlich interpoliert und in die weitere Berechnung miteinbezogen.

Patienten, Material und Methoden

Rereferenzierung

Nach wiederholter sorgfältiger visueller Inspektion und Überprüfung sämtlicher Kanäle erfolgte eine Umrechnung (Rereferenzierung) der Kanäle, indem eine gemeinsame Durchschnittsreferenz aller EEG-Daten gebildet wurde. Die Elektrode FCz, die bei den Messungen als Referenzelektrode gedient hatte, wurde in diesem Schritt als eigenständiger Kanal rekonstruiert und dadurch gleichermaßen (wie die übrigen Kanäle) in die Auswertung miteinbezogen. Die minimal vorhandene Anzahl an Epochen für eine Messung war 79. Deshalb wurden für jede Messung und jede Person die ersten 79 verwertbaren Epochen zur weiteren Analyse verwendet.

Fast-Fourier-Transformation

Zur weiteren Auswertung wurden gefilterte Daten im Anschluss in Fieldtrip importiert. Eine Frequenzanalyse wurde nun mithilfe der FFT (Fieldtrip-Funktion: „*ft_freqanalysis*“ mit den Parametern: „*mtmfft*“ und „*hanning*“) durchgeführt, die wie erwähnt, EEG-Signale aus dem Zeitbereich in den Frequenzbereich transformiert. Das Ergebnis bei der Transformation war das so genannte Power- oder Frequenzspektrum, wobei dem Powerspektrum die Amplituden des EEGs zugrunde liegen und die Power ein lokales Maß für die oszillatorische Aktivität für ein bestimmtes Frequenzband darstellt (Zschocke, 2002).

Das Powerspektrum wurde in die eingangs erwähnten acht Frequenzbänder unterteilt ($\delta = 2-3.5 \text{ Hz}$; $\theta = 4-7.5 \text{ Hz}$; $\alpha-1 = 8-10 \text{ Hz}$; $\alpha-2 = 10-12 \text{ Hz}$; $\beta-1 = 13-18 \text{ Hz}$; $\beta-2 = 18.5-21 \text{ Hz}$; $\beta-3 = 21.5-30 \text{ Hz}$; $\gamma = 30.5-44 \text{ Hz}$), nachdem es vorher bezüglich der einzelnen Frequenzen normalisiert worden war (Power jedes Frequenzbins/mittlere Power aller Frequenzbins). Für jeden EEG-Kanal wurde die Intensität der einzelnen Schwingungen als Power (Amplitude in V^2) berechnet und in Abhängigkeit von der Frequenz (Hz) im jeweiligen EEG-Abschnitt dargestellt.

Mit der Einteilung von Frequenzbändern und der Berechnung einer Variablen (Power) ergaben sich Möglichkeiten, Rückschlüsse auf rTMS-induzierte Veränderungen (Vergleich Prä- zu Poststimulation) zu ziehen. Von Interesse waren bei der Analyse Unterschiede in den EEG-Merkmalen nach stattgefundener rTMS-Induktion.

Patienten, Material und Methoden

Statistisches Vorgehen

Beim EEG wurde Baseline als „Grundzustand“-Aktivität definiert, die bei Teilnehmern beim ersten Ruhe-EEG einer Messung (sowohl bei der ersten und zweiten Sitzung) aufgezeichnet wurde. Hier wurde ein Mittelwert zwischen der Baseline-Aktivität der ersten und der Messung am Folgetermin gebildet. Dieser Mittelwert wurde jeweils in Relation zu den EEG-Aufzeichnungen nach einer tatsächlich stattgefundenen bzw. nach einer scheinbar stattgefundenen Stimulationen gesetzt, indem die gemittelte Baseline-Aktivität von einer tatsächlich bzw. von einer scheinbar stattgefundenen Stimulation subtrahiert wurde (Schecklmann et al., 2015a). Der Wert nach einer scheinbar stattgefundenen Induktion stellte dabei den placebo-korrigierten Wert dar. Um die Stimulationsstelle (rechts-/links-präfrontal) und deren spezifische Änderungen zu berücksichtigen, wurde in einem weiteren Schritt der baseline-korrigierte Wert der Placebo-Bedingung von dem Wert nach einer tatsächlichen Stimulation (unter Berücksichtigung der Stimulationsstelle) subtrahiert. RTMS-induzierte Veränderungen (Frequenzbänder und Elektroden) konnten dadurch sowohl für die rechts-präfrontale als auch für die links-präfrontale Stimulation abgeleitet werden (siehe hierzu auch Schecklmann et al., 2015a).

Beide Gruppen wurden im Anschluss in einem t-Test für unabhängige Stichproben (Fieldtripparameter: „*Monte Carlo*“) und einem Permutationstest mit 1.000 Wiederholungen (Iterationen) verglichen (Schecklmann et al., 2015a). Mithilfe eines Cluster-basierten Verfahrens erfolgte eine Kontrolle und Korrektur einer Alphafehlerkumulierung als mögliche Folge mehrfacher Durchgänge (64 Elektroden) (siehe hierzu auch Schecklmann et al., 2015a).

Eine Verteilung der Amplituden ließ sich auch mithilfe des Softwareprogramms topographisch darstellen. Um einen besseren Überblick zu gewährleisten, waren hierbei unterschiedliche Amplituden farblich gekennzeichnet, wobei gelbe und rote Farben höhere Amplituden als violette und blaue ergaben. Mit einer derartigen Darstellung war so ein schneller Eindruck über die Lokalisierung signifikanter Frequenzbänder möglich.

Patienten, Material und Methoden

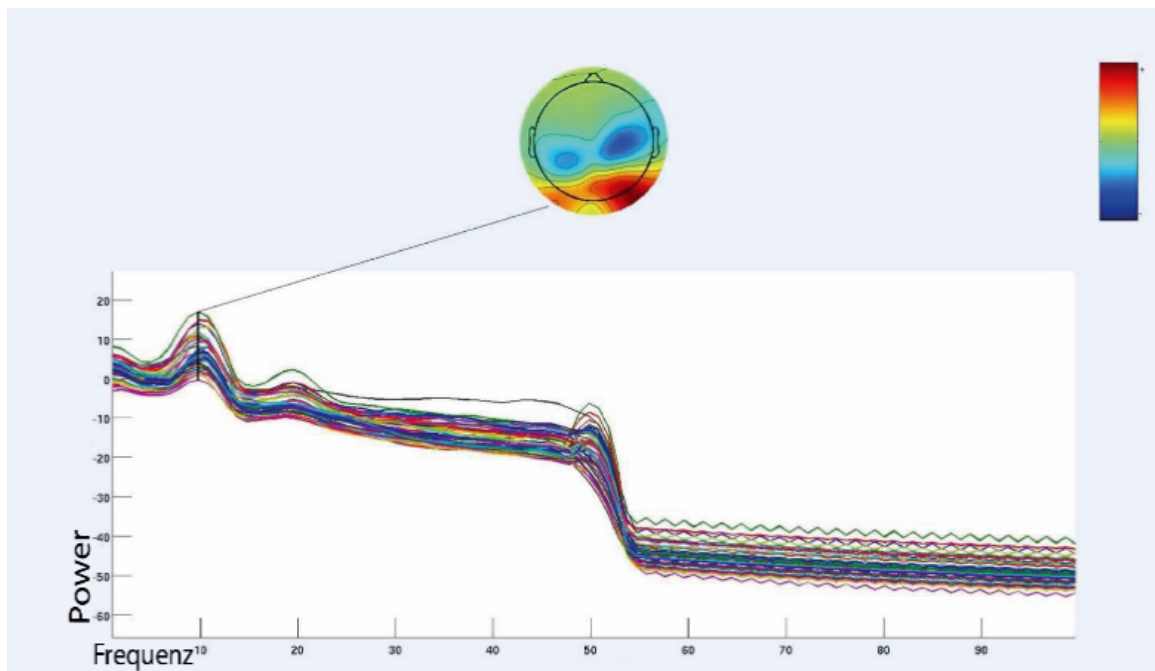


Abbildung 10: Beispiel einer EEG-Auswertung:

Die Power (Abszissenachse: in μV^2) kann für jedes der Frequenzbänder (Frequenz: Ordinatenachse: in Hz) ermittelt und topographisch dargestellt werden. Dadurch war schnell erkennbar, in welchem Frequenzbereich topographisch die größte Power detektiert wurde.

Zur Post-hoc-Analyse wurden Durchschnittswerte von Kanälen und Frequenzbändern, die eine Signifikanz aufwiesen, in SPSS 22.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*; IBM Inc., USA) exportiert (Schecklmann et al., 2015a). In SPSS wurde mit der mittleren Aktivität eines Clusters von signifikanten Kanälen pro Person (20 pro Gruppe) und pro Stimulation (tatsächliche und Placebo-Stimulation) gerechnet. Die nach SPSS exportierten Mittelwerte waren für die Baseline korrigiert.

Es erfolgten Analysen der 2x2 Varianzen (ANOVA; engl.: *analysis of variance*) mit dem Zwischensubjektfaktor Gruppe (Patienten vs. Kontrollen) und dem Innersubjektfaktor Stimulationsart (verum- vs. sham-Bedingung) (Schecklmann et al., 2015a).

Weitere Post-Hoc-Tests wurden mit Student's t-Tests für unabhängige und abhängige Stichproben durchgeführt. Diese Post-Hoc-Analysen erfolgten, um die Richtung der Effekte darstellen zu können und Kovarianzanalysen zu ermöglichen (Schecklmann et al., 2015a).

4.9 Unterschiede bei den Fragebögen

Bei den Fragebögen zeigten sich im Gruppenvergleich signifikante Werte bei den Merkmalen Hyperakusis, dem Intelligenzniveau (IQ: gemessen aus MWT-B und ZVT) (ermittelt durch t-Tests), bei den Merkmalen Bildungsjahren und der Annahme einer vorliegenden Depressivität (siehe hierzu auch Schecklmann et al., 2015a). Deshalb wurden die SPSS-ANOVAs als Kovarianzanalysen (ANCOVA; engl.: *analysis of covariance*) mit den Merkmalen Hyperakusis, IQ, Bildungsjahre und Depressivität wiederholt. Durch diese Berechnungen sollte gewährleistet werden, dass Effekte, die durch TMS-Stimulationen entstanden waren, unabhängig von eben genannten Kovariaten abgebildet werden konnten (Ergebnisse: siehe Tabelle 1 / Punkt 4.7).

Es werden nur Ergebnisse berichtet, die sowohl in der ANOVA als auch in der ANCOVA signifikant waren. Die folgende Darstellung von Befunden beruht auf einer Analyse durch SPSS und beschreibt exakte statistische Werte.

Topographische schematische Darstellungen vom Kortex wurden in Fieldtrip auf Basis ermittelter t-Werte erzeugt. Signifikante Stimulationseffekte (errechnet aus baseline-kontrollierten Daten) werden im Folgenden präsentiert. Hierfür wurden, wenn nicht anders angegeben, Standardwerte aus der Datenvorverarbeitung und der Datenanalyse verwendet (Schecklmann et al., 2015a).

Ergebnisse

5. Ergebnisse

5.1 Veränderungen der Lautstärke nach rTMS

Während der ersten Messung berichteten drei Patienten über Veränderungen des Tinnitus-Geräusches nach tatsächlicher Stimulation. (Einer gab nach links-präfrontaler Stimulation eine Verminderung der Lautstärke um 30% an, einer gab nach rechts-präfrontaler Stimulation eine Verminderung der Lautstärke um 60% an, einer gab nach links-präfrontaler Stimulation eine Erhöhung der Lautstärke um 15% an (Schecklmann et al., 2015a). Zwei weitere Patienten gaben eine Reduktion des Tinnitus nach tatsächlicher und nach einer scheinbar stattgefundenen Stimulation an. Bei der zweiten Messung gab einer der eben genannten Patienten wiederholt eine Veränderung nach tatsächlich stattgefundener rechts-präfrontaler Stimulation an (und zwar eine Verminderung der Lautstärke um 60%) (Schecklmann et al., 2015a).

Zusammenfassend sei somit erwähnt, dass insgesamt nur eine Äußerung bezüglich des Tinnitus-Geräusches nach tatsächlich stattgefundener 1 Hz rTMS in eine Analyse miteinbezogen werden konnte, da Aussagen nach scheinbarer Stimulation nicht berücksichtigt wurden. Aufgrund der äußerst geringen Anzahl diesbezüglicher Äußerungen wurden weitere Korrelationsanalysen hinsichtlich möglicher Unterschiede einer sich dadurch veränderten oszillierenden Aktivität nicht vorgenommen.

Im Folgenden werden signifikante Effekte nach rechts-präfrontaler rTMS dargestellt. Dies betraf in unserer Studie sowohl die Beta-3- als auch die Gamma-Aktivität. Nach links-präfrontaler Stimulation zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Ergebnisse

5.2 Veränderungen in den EEG-Daten nach einer rTMS-Intervention

5.2.1 Das Beta-3-Frequenzband nach rechts-präfrontaler Stimulation

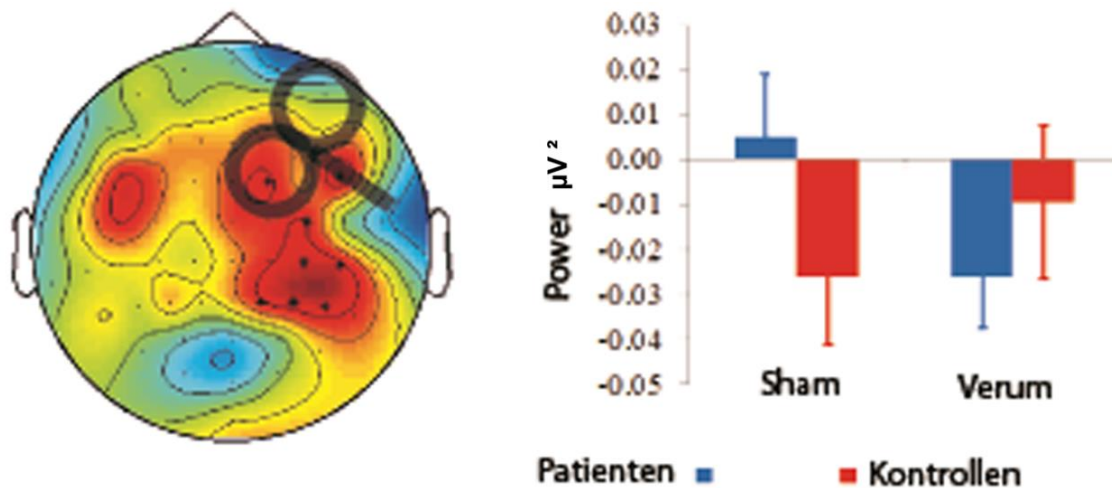


Abbildung 11: Übernommen aus Schecklmann et al., 2015 a; modifiziert.

Topographische Karte und Diagramm nach rechts-präfrontaler Stimulation

In der topographischen Abbildung 11 weist das Beta-3-Frequenzband signifikante Veränderungen über rechts-temporalen Arealen nach stattgefundener rechts-präfrontaler Stimulation auf – der Interaktionseffekt der Bedingung Gruppe mit der Stimulationsart der baseline-korrigierten Power war in der ANOVA signifikant ($F=12.702$; $df=1.38$; $p<0.001$).

Gruppen wurden nach einer scheinbar stattgefundenen Stimulation verglichen. Hier wurde kein signifikantes Ergebnis ermittelt ($T=1.513$; $df=38$; $p=0.138$). Ebenso war nach einer tatsächlichen Stimulation im Gruppenvergleich keine Signifikanz erkennbar ($T=0.810$; $df=38$; $p=0.423$).

Signifikante Unterschiede im Oszillationsmuster ergaben sich jedoch in der Gruppe der Patienten nach einer tatsächlichen Stimulation im Vergleich mit der sham-Stimulation ($T=2.900$; $df=19$; $p=0.009$). Bei echter Stimulation fand im Vergleich mit den Werten bei Sham-Stimulation eine Reduktion des Beta-3-Frequenzbandes statt. In der Kontrollgruppe hingegen wurde nach einer tatsächlichen Stimulation eine geringere Verminderung der Beta-3-Aktivität als nach einer Scheinstimulation festgestellt ($T=2.072$; $df=19$; $p=0.052$).

Ergebnisse

Die ANCOVA zeigte einen signifikanten Interaktionseffekt ($F=6.408$; $df=1.33$; $p=0.016$). Dadurch wurde ausgeschlossen, dass die beobachteten Ergebnisse durch andere Faktoren (Hyperakusis, Intelligenzquotient, Bildungsjahre und Depressivität) bedingt sein könnten. (siehe zu Punkt 5.2.1 auch Schecklmann et al., 2015a).

5.2.2 Das Gamma-Frequenzband nach rechts-präfrontaler Stimulation

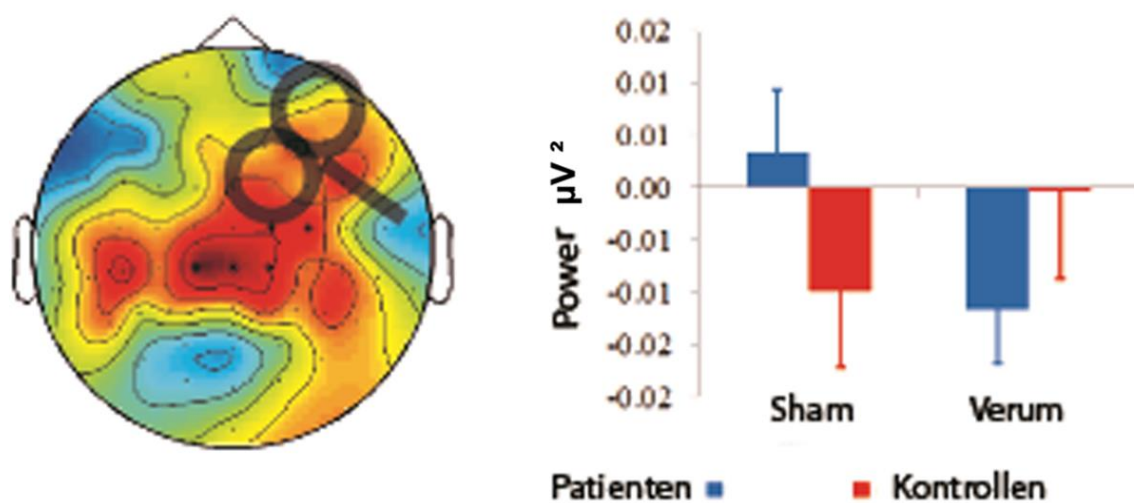


Abbildung 12: Übernommen aus Schecklmann et al. 2015 a; modifiziert.

Topographische Karte und Diagramm nach rechts-präfrontaler Stimulation

In der topographischen Abbildung 12 weist das Gamma-Frequenzband signifikante Veränderungen nach stattgefundener rechts-präfrontaler Stimulation über zentralen Arealen auf – auch hier war der Interaktionseffekt der Bedingung Gruppe mit der Stimulationsart der baseline-korrigierten Power in der ANOVA signifikant ($F=8.304$; $df=1.38$; $p=0.006$).

Gruppen unterschieden sich nicht signifikant nach einer scheinbar stattgefundenen Stimulation ($T=1.398$; $df=38$; $p=0.170$). Ebenso wurden auch nach tatsächlicher Stimulation keine signifikanten Veränderungen im Gruppenvergleich festgestellt ($T=-1.150$; $df=38$; $p=0.257$).

Ergebnisse

In der Gruppe der Patienten wurde im Vergleich (verum vs. sham) ein Rückgang der Gamma-Aktivität nach tatsächlicher Stimulation festgestellt ($T=2.046$; $df=19$; $p=0.055$).

Im Gegensatz dazu war bei den Kontrollprobanden die Gamma-Aktivität nach einer tatsächlich stattgefundenen Stimulation ($T=-2.201$; $df=19$; $p=0.040$) im Vergleich (verum vs. sham) weniger vermindert.

Die ANCOVA wies erneut einen signifikanten Interaktionseffekt auf ($F=7.138$; $df=1.33$; $p=0.012$). Dies bedeutet wiederum, dass Effekte nicht auf Kovariate zurückzuführen sind.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei den Patienten Beta-3- und Gammaband-Aktivitäten nach einer tatsächlich stattgefundenen rechts-präfrontalen Stimulation (im Vergleich mit den Werten bei einer Sham-Stimulation) reduziert waren, wohingegen diese bei Kontrollprobanden im Vergleich (verum vs. sham) weniger stark vermindert waren.

(siehe zu Punkt 5.2.2 auch Schecklmann et al., 2015a).

Diskussion

6. Diskussion

Grundlage dieser Arbeit war die Annahme, dass sich Reaktionen auf eine repetitive transkranielle Magnetstimulation über dem präfrontalen Kortex bei Patienten mit Tinnitus von denen gesunder Probanden unterscheiden würden (Schecklmann et al., 2015a). Dafür wurden EEG-Daten von 20 Patienten mit denen von 20 Kontrollprobanden verglichen und an zwei Messterminen kombinierte rTMS-EEG-Interventionen durchgeführt.

Bei Veränderungen im Oszillationsmuster durch eine niederfrequente Stimulation (mit 3.3 Min.; 200 Stimuli je Stimulationsstelle) über dem linken oder rechten präfrontalen Kortex wurde der Frage nachgegangen, ob diese tinnituspezifisch sind. Darüber hinaus wurden bei den Stimulationen auch Effekte auf die subjektive Tinnituslautheit betrachtet.

Zusätzlich wurden Kovariate berücksichtigt, um mögliche Interaktionen wie Hyperakusis etc., die nicht auf dem Phantomgeräusch beruhen würden, auszuschließen.

Nachfolgend werden die Veränderungen diskutiert und aktuellen Studienergebnissen gegenübergestellt.

Diskussion

6.1 Effekte durch eine rTMS-Intervention auf die subjektive Tinnitus-Wahrnehmung

Patienten wurden nach einer Stimulation befragt, ob sich ihr Ohrgeräusch durch eine Stimulation verändert hatte. Wie beschrieben, berichteten nur drei von 20 Patienten in der ersten Sitzung und einer in der zweiten Sitzung über Veränderungen bezüglich des Tinnitus-Geräusches nach einer tatsächlich stattgefundenen rTMS über präfrontalen Arealen ohne dass zugleich durch die Schein-Stimulation eine Veränderung induziert wurde (Schecklmann et al., 2015a). Zwei Patienten zeigten in der ersten Sitzung Änderungen im Tinnitus nach einer präfrontalen und nach einer scheinbaren Stimulation. Die geringe Anzahl der Patienten, die eine zuverlässige Veränderung der Lautstärke des Phantomgeräusches bemerkten, war der Grund, weshalb auf eine statistische Analyse des Zusammenhangs von Veränderungen in der EEG-Power und einer Veränderung der Tinnituslautstärke verzichtet wurde.

Es gibt jedoch Arbeiten, die über eine Änderung der Lautstärke nach einmaliger rTMS-Intervention nach Anwendung niederfrequenter Stimulationsprotokolle berichten (z. B. Ridder et al., 2005; Müller et al., 2013). Khedr et al. (2008) vermuten beispielsweise, dass ein positiver Effekt durch eine rTMS-Intervention von der Tinnitusdauer abhängig ist. Sie gehen davon aus, dass, je länger Phantomgeräusche wahrgenommen wurden, umso geringer der Erfolg sein würde, der durch eine rTMS-Stimulation eintreten würde (Ridder et al., 2005b; Khedr et al., 2008). Patienten unserer Studie zeigten im Durchschnitt 12.7 Jahre Tinnitus-Symptome (vgl. Tabelle 2). Zudem wurde angegeben, sowohl eine mittelschwere Beeinträchtigung (durchschnittlicher Wert: 5.45 bei einer Skala von 0-10) als auch einen mittelschweren Leidensdruck (durchschnittlicher Wert: 5.45 bei einer Skala von 0-10) sowie ein Gefühl der Unerträglichkeit (durchschnittlicher Wert: 6.10 bei einer Skala von 0-10) durch das Phantomgeräusch zu empfinden (vgl. Tabelle 2).

Wie eingangs erwähnt, spielen mit fortschreitender Chronifizierung des Tinnitus sicherlich eine zunehmende negative emotionale Bewertung und verstärkte negative Wahrnehmung des Phantomgeräusches sowie eine veränderte neuronale Verarbeitung auditiver Reize durch eine Verselbstständigung pathologischer Prozesse eine Rolle. Denkbar ist auch, dass aufgrund der Komplexität des Phänomens Schwierigkeiten bestehen, das Phantomgeräusch gezielt zu beeinflussen. Lehner et al. (2012) fanden aber heraus, dass Behandlungsergebnisse mit einer rTMS bei Tinnitus eine hohe Interindividualität aufweisen, es aber keine guten

Diskussion

demographischen oder klinischen Prädiktoren für einen Behandlungserfolg gibt und die Dauer des Tinnitus dabei keine Rolle zu spielen scheint.

Ein Zusammenhang zwischen dem vorbestehenden Erregbarkeitsniveau und einer Erregbarkeitsänderung durch eine rTMS-Induktion wurde in einer anderen Studie gezeigt (Siebner et al., 2004). Dabei scheint „der Einfluss durch eine rTMS umso größer zu sein, je weiter das kortikale Erregbarkeitsniveau vom physiologischen Erregungszustand entfernt ist“ (Siebner & Ziemann, 2007). Siebner und Ziemann (2007) vermuten weiter, „dass das Ausmaß und die Richtung vom aktuellen und vorangehenden Aktivitätszustand des Hirngewebes abhängt und durch vorherige Stimulation (durch metaplastische Prozesse) beeinflusst werden kann“ (Siebner & Ziemann, 2007). Möglicherweise bestehen Korrelationen zwischen Ausgangs-Oszillationen im auditorischen Alfabereich und den durch rTMS induzierten Veränderungen (Müller et al., 2013).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in den durchgeführten Experimenten eindeutig gezeigt wurde, dass eine Stimulation des rechten präfrontalen Kortex durch eine rTMS bei Patienten, die an Tinnitus leiden, andere Effekte auf kortikale Oszillationen haben, als bei Kontrollpersonen ohne Tinnitus. Daraus lässt sich schließen, dass die Reaktivität und die Konnektivität des rechten frontalen Kortex bei Tinnitus verändert sind. In zukünftigen Studien sollte herausgefunden werden, ob und wie die veränderte oszillatorische Aktivität mit Veränderungen der subjektiven Tinnituswahrnehmung korreliert.

6.2 Veränderte Oszillationen und das Modell der thalamo-kortikalen Dysrhythmie

Wie unter Punkt 2.8.3 erwähnt, zeigten EEG-Untersuchungen bei Tinnitus-Betroffenen bereits im Ruhezustand eine Reduktion des normalerweise dominanten Alpha-Rhythmus (Weisz et al., 2005a) über temporalen Regionen, während Theta-, sowie Beta- (Moazami-Goudarzi et al., 2010) und Gamma-Rhythmen erhöht waren (Llinas et al, 2005; Weisz et al. 2007; van der Loo, Elsa et al., 2009). Dohrmann (2007) fand zudem heraus, dass Personen, die an Tinnitus litten, „bilateral gesteigerte Delta-Aktivität in temporalen sowie frontalen Arealen aufwiesen“ (Dohrmann, 2007) (siehe auch Weisz et al. (2005a)). Eine Begründung hierfür war, „dass Neurone, entbunden von ihrem ursprünglichen Einstrom, sich neuen Input suchen, um weiterhin aktiv sein zu können“ (Dohrmann, 2007). Auch in einer Arbeit von Vanneste et al.

Diskussion

(2013), die das Phänomen Tinnitus mit musikalischer Halluzination verglichen, konnte in beiden Wahrnehmungsstörungen ein Anstieg der Theta-Gamma-Aktivität innerhalb des auditorischen Kortex festgestellt werden, was wiederum dem thalamo-kortikalen Modell zugeordnet werden kann (Vanneste et al., 2013).

Nach der Theorie der thalamo-kortikalen Dysrhythmie sind bei Tinnitus ja funktionell gekoppelte Verbindungsschleifen zwischen Thalamus und Kortex gestört (Llinas et al., 1999). In diesem Kontext wurde beispielsweise auch in einer anderen Arbeit festgestellt, dass Patienten mit chronischem Tinnitus (sowie Patienten mit chronischen Schmerzen) verstärkte Theta-Aktivität im medialen Thalamus besitzen (Jeanmonod et al., 1996). Thalamo-kortikale Dysrhythmien im Thetabereich scheinen zur intrakortikalen Gammasynchronisation beizutragen (Llinas et al., 1999), wobei erhöhte Gamma-Aktivität mit subjektiv wahrgenommener Tinnitusintensität zu korrelieren scheint (van der Loo et al., 2009). In einer weiteren Studie trat eine negative Korrelation zwischen Alpha- und Gamma-Aktivität auf (Lorenz et al., 2009). Sensorische Deafferentation zeigt sich, wie erwähnt, in geringerer Alpha-Aktivität in auditorischen Bereichen (Llinas et al., 1999; Weisz et al., 2007). Thalamo-kortikale Rhythmusstörungen weisen pathologisch veränderte Theta-Gamma-Kopplungen genau in einem Bereich auf, in dem in der Regel Alpha-Schwingungen lokalisiert sind (de Ridder et al., 2011b). Reduzierte Alpha-Aktivität führt jedoch nicht nur zu veränderter Theta-Gamma-Kopplung, sondern auch zu pathologischer Beta-Gamma-Kopplung (de Ridder et al., 2015b).

In unserer Studie zeigten sich nach einer rTMS-Intervention im Gruppenvergleich im Oszillationsmuster signifikante Unterschiede nach aktiver Stimulation im Vergleich zur Sham-Stimulation. In der Gruppe der Patienten war die Aktivität des Beta-3- und des Gamma-Bandes (verum vs. sham) reduziert. Bei den Kontrollprobanden waren diese im Vergleich (verum vs. sham) weniger vermindert.

Diskussion

6.3 Die Bedeutung hochfrequenter Frequenzbereiche bei chronischem Tinnitus

Auftretende Modifikationen in hohen Frequenzbereichen (veränderte Beta-3- und Gamma-Aktivität) legen die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um Veränderungen handelt, die eine „bewusste“ Wahrnehmung und Hinwendung zum Phantomgeräusch näher beschreiben:

Beta-Rhythmen werden beispielsweise im physiologischen Zustand mit Aufmerksamkeitsprozessen in Verbindung gebracht (Wrobel, 2000). Hohe Frequenzen des Beta-Spektrums ($\beta_3=21.5-30$ Hz) werden darüber hinaus auch im Zusammenhang mit Stress beobachtet (Alonso et al., 2015). Bezüglich einer möglichen Relevanz rechts präfrontaler Beta-Aktivität bei Tinnitus sind die Befunde in der Literatur aber nicht ganz einheitlich.

Balkenhol et al. (2013) konnten beispielsweise keinen Zusammenhang zwischen psychischen Komorbiditäten und oszillatorischer Hirnaktivität bei Tinnituspatienten zeigen. In einer anderen Untersuchung konnte bei Patienten, die an Tinnitus litten, eine erhöhte Beta-3-Aktivität innerhalb der rechten und linken Insularegion, sowie im dorsalen anterioren cingulären Kortex und dem para-hippocampalen Bereich beobachtet werden (Vanneste et al., 2013). In einer weiteren Studie wurden Korrelationen (erhöhte Beta-Aktivitäten im oberen Bereich) im auditorischen Kortex festgestellt (Vanneste et al., 2013; Ridder et al., 2015a). Diese Bereiche wiederum können sowohl mit dem auditorischen Bewusstsein als auch mit Aufmerksamkeitsprozessen oder mit einer Wahrnehmung externer Geräusche in Zusammenhang gesetzt werden (Vanneste et al., 2013).

Es gibt viele Studien, die über einen Zusammenhang veränderter Gamma-Aktivität (30.5Hz-44Hz) bei Tinnitus berichten (z. B. Ridder et al., 2015b; Mohan et al., 2016a; Mohan et al., 2016b). Auch folgende Arbeit von Vanneste et al. (2011b) beschreibt ihre Relevanz: Patienten wurden im frühen Stadium der Pathogenese mit Patienten im fortgeschrittenen, chronischen Stadium verglichen. Die sich im Laufe der Zeit steigende Wahrnehmung des Störsignals korrelierte mit zunehmender Aktivität im auditorischen Kortex, im dorsalen anterioren Cingulum, in sekundär motorischen Arealen und der Insula. Gleichzeitig wurden allgemein weniger Konnektivitäten zwischen auditorischen und nicht-auditorischen Regionen beobachtet. Eine Ausnahme bildete hier jedoch das Gamma-Band. Hier wurde zwischen dem auditorischen Kortex und der linken Insula einerseits und dem rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex andererseits eine Steigerung bemerkt. Diese Netzwerke erhöhter Gamma-Aktivität sind laut Vanneste et al. (2011b) funktionell mit dem linken Para-Hippocampus verknüpft. Der Para-

Diskussion

Hippocampus ist eine Struktur des limbischen Systems, die eigentlich räumlich-visuelle Gedächtnisinhalte verarbeitet und bei der Verfestigung von Gedächtnisinhalten beteiligt ist.

Eine weitere Arbeit beschreibt eine räumliche Verteilung der Gamma-Aktivität bei Tinnitus: Während bei kurzandauerndem Tinnitus (<4 Jahre) vor allem links-temporale Regionen im Gamma-Band gekoppelt waren, war das Netzwerkmuster bei länger andauernden Symptomen (>4 Jahre) deutlich verteilter (Schlee et al., 2009a).

Tierexperimente belegen außerdem, dass Gamma-Aktivitäten mit schneller synchroner Feuerung von Neuronen zusammenhängen (Fries et al., 2007). In einer weiteren tierexperimentiellen Untersuchung von Womelsdorf & Fries (2007) konnte gezeigt werden, dass Synchronisation während kognitiver Prozesse moduliert wird. Scheinbar folgt Synchronisation einem allgemeinen Muster und stellt dabei das Ergebnis von Interaktionen zwischen selektiven Teilmengen von Neuronen-Gruppen dar (Womelsdorf & Fries, 2007). In der Arbeit von Womelsdorf & Fries (2007) wurde gezeigt, dass sich anhand synchronisierter Neuronen-Populationen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit berechnen lässt, welche sensorischen Impulse verarbeitet werden und wie erfolgreich ihr postsynaptischer Einfluss in funktionell gekoppelten Regionen ist. Rhythmische neuronale Synchronisation kann also funktionell mit entfernten Neuronen-Gruppen verknüpft werden und könnte deshalb ein neuronales Korrelat für bewusste Wahrnehmung darstellen: Führende Gamma-Aktivitäten werden auch in der Literatur als neuronales Korrelat der Zusammenführung verschiedener Merkmale zu einer bewussten Wahrnehmung beschrieben (z.B. Singer, 1999; Engel & Singer, 2001). Bei Tinnitus könnte dies als neuronales Substrat für eine bewusste Wahrnehmung von Geräuschen gewertet werden. Gamma-Aktivität findet sich nämlich im physiologischen Zustand wieder, wenn ein externes Geräusch vorhanden ist (Crone et al., 2001). Eine erhöhte Gamma-Aktivität im auditorischen Kortex scheint sowohl mit einer Tinnituslautstärke, sowie mit einer Tinnitusintensität (van der Loo et al., 2009) (siehe auch Punkt 6.2) zu korrelieren als auch im anterioren cingulären Kortex mit einer Tinnitusbelastung verknüpft zu sein (Vanneste et al., 2011c).

Zusammenfassend sei erwähnt, dass angesprochene Modifikationen wichtige Funktionen im Zusammenhang mit Tinnitus zu haben scheinen, auch wenn keine Veränderung der subjektiv wahrgenommenen Tinnituslautstärke beobachtet werden konnte.

Diskussion

6.4 Gründe für Veränderungen des EEG-Musters nach rechts-präfrontaler Stimulation

Studien weisen auf eine Reduktion des Phantomgeräusches nach rechts-präfrontaler Stimulation hin (z. B. de Ridder et al., 2012; de Ridder et al., 2013; Wang et al., 2015). In unserer Studie wurde zwar kaum über eine Reduktion des Phantomgeräusches berichtet, aber signifikante Veränderungen des EEG-Musters nach rechts-präfrontaler Stimulation über rechts-temporalen bzw. zentralen Arealen identifiziert. Daraus wäre eine Schlussfolgerung, dass eine funktionelle Verbindung zwischen diesen Arealen vorhanden sein muss. Arbeiten wie die von Schlee et al. (2008) beschreiben im Zusammenhang mit Tinnitus ein funktionelles Netzwerk aus fronto-temporalen Verbindungen, das hauptsächlich die rechte Hemisphäre betrifft. Demnach scheint Tinnitus mit erhöhter Konnektivität zwischen Strukturen, die sich links-temporal und rechts-frontal befinden, verknüpft zu sein (Schlee et al. 2009a; Vanneste et al. 2011b, Song et al., 2012). „In frontalen Arealen könnte die Bewertung des Tinnitus und die Belastung wie Angst, Stress und Unruhe, durch den Tinnitus moduliert werden, während in temporalen Arealen perzeptuelle Eigenschaften des Tinnitus kodiert werden könnten, wie z.B. Tonhöhe und Geräuschezusammensetzung etc.“ (Dohrmann, 2007). Aus vorliegenden Ergebnissen unserer Studie wäre eine Folgerung, dass auch funktionelle Verbindungen zwischen rechts-frontalen und rechts-temporalen bzw. zentralen Arealen vorhanden sein müssen, die ebenfalls tinnitus-spezifisch sind.

Lateralisierte funktionelle Veränderungen wurden auch im Zusammenhang mit anderen Krankheiten, wie bei Vorliegen einer Depression, gefunden: In den meisten Studien wurde hier über dem linken präfrontalen Kortex mit einer hochfrequenten exzitatorischen rTMS (10 Hz), über dem rechten präfrontalen Kortex mit einer niederfrequenten inhibitorischen rTMS (1 Hz) stimuliert (Pascual-Leone et al., 1996b; Klein et al., 1999). Dieser Vorgang basierte auf der Annahme, dass bei Depression links-präfrontal eine metabolische Hypofunktion, rechts-präfrontal eine metabolische Hyperfunktion vorliegt (z. B. Grimm et al., 2008), die sich mittels einer rTMS modulieren lassen.

Zusammenfassend sei erwähnt, dass aus vorliegenden Daten nicht abgeleitet werden kann, welche spezifischen Zusammenhänge in der Netzwerkstruktur bestehen und welche Areale genau von einer Veränderung betroffen sind. In zukünftigen Untersuchungen sollten Faktoren, die zwischen der Organisation eines Netzwerkes und dem Einfluss einer rTMS bestehen, herausgefunden werden.

Diskussion

6.5 Neuromodulation und rTMS

Limitationen der rTMS bestehen unter anderem in der Schwierigkeit, eine exakte Lokalisation elektrischer und magnetischer Felder zu beschreiben.

Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass der genaue Vorgang bei einer rTMS derzeit noch lückenhaft ist und auch nicht klar ist, welche möglichen Prädiktoren bei der Bahnung durch eine rTMS eine Rolle spielen. Die Dauer eines Effektes nach einer Behandlung variiert von Zuständen, die keine Veränderung messen (de Ridder et al., 2005) bis hin zu Effekten, die mehrere Wochen andauern (z. B. Langguth et al., 2006). Möglicherweise dienen „akute Veränderungen dazu, eine abnorm erhöhte regionale Erregbarkeit zu senken und sie dadurch zu normalisieren“ (Siebner & Ziemann, 2007), wobei hier vor allem Vorgänge, die sich auf das Gleichgewicht von Exzitation und Inhibition beziehen (z. B. Taub et al., 2013; Tatti et al., 2016) beteiligt sind.

Siebner und Ziemann (2007) gehen davon aus, dass die „unterschiedlichen Reaktionen auf eine rTMS möglicherweise auch ein allgemeiner Beleg für die relative Unempfindlichkeit des Gehirns gegenüber der rTMS ist, sich individuell an akute Veränderungen der regionalen neuronalen Erregbarkeit und Aktivität rasch und effektiv anzupassen.“ Eine Neuromodulation und eine damit einhergehende dynamische neuroplastische Veränderung auf höheren Ebenen ist aber ein vielstufiger und vielschichtiger Prozess. Tiefere Strukturen, die möglicherweise eine Voraussetzung für eine „überdauernde Modulation der kortikalen Erregbarkeit“ (Peller, 2002) vermitteln könnten, wie der Hippocampus (z. B. Muzzio et al., 2009; Squire et al., 2015) oder der Thalamus werden bei einer rTMS aber nicht direkt gereizt (Siebner & Ziemann, 2007).

Anhand dieser Punkte zeigt sich, dass einerseits durch eine Beteiligung mehrerer neuronaler Strukturen Schwierigkeiten bestehen, Informationen eindeutig zu fassen. Auf der anderen Seite stellt es eine Herausforderung dar, derartige vielschichtige und häufig variable Aktivitätsmuster genau einzuordnen.

Bei einer Behandlung mit einer rTMS sollte zudem berücksichtigt werden, dass unklar ist, ob die Zielareale mit ausreichender Reizstärke stimuliert werden. Es ist nämlich nicht möglich, durch die Erreichbarkeit der motorischen Reizschwelle, die sich auf den motorischen Kortex bezieht, sichere Rückschlüsse auf die Reizschwelle anderer Kortex-Areale zu übertragen (Stewart et al., 2001). Generell wird in Untersuchungen, bei denen die nicht-invasive

Diskussion

transkranielle Magnetstimulation angewendet wird, in der Regel aber davon ausgegangen, dass das von der Spule gewünschte Zielareal auch erreicht wird (Andoh & Zatorre, 2013). Jedoch zeigen Untersuchungen, dass dies aufgrund der in vielen Arealen vorhandenen Wechselwirkungen, vor allem für komplexe kognitive Funktionen, nicht immer möglich ist (Andoh & Zatorre, 2013).

Darüber hinaus sollte beachtet werden, dass Hyperaktivität und damit Lautheit als neuronales, symptomatisches Korrelat bei Tinnitus teilweise zwar modifizierbar ist, dieses aber nur einen Teilaspekt bei Tinnitus darstellt.

Song et al. (2012) zeigten, dass insgesamt 14 Areale in eine Aktivierung des Tinnitus involviert sind, die sich in der Aktivität zwischen Tinnituspatienten und Kontrollprobanden unterscheiden: Neben dem primären und sekundären auditorischen Kortex sind dies links die Temporalwindungen, der Para-Hippocampus, der Corpus geniculatum und der Precuneus. Rechts ist das Cingulum, das Claustrum, sowie die Frontal- und Winkelfurchen (Gyrus Angularis) des Scheitellappens mitaktiviert (Song et al., 2012). Aktivierungen in diesen Bereichen sprechen dafür, dass diese Areale in eine Verarbeitung und „Hinwendung zum Phantomgeräusch“ in die Aufrechterhaltung des Tones involviert sind.

Hier könnte die fMRT wiederum eine unabhängige, aber aufwändige Methode darstellen, mit der gezeigt werden kann, welche Bereiche von einer Stimulation durch TMS genau betroffen sind und wie sie moduliert werden (Andoh & Zatorre, 2013). Darüber hinaus würde die fMRT eine genaue Beurteilung der funktionellen Konnektivität ermöglichen, die wiederum ein Maß für die zeitliche Kopplung zwischen entfernten Regionen darstellt (Andoh & Zatorre, 2013). Dadurch könnten weitere Kenntnisse und daraus sich ableitende Maßnahmen im Umgang mit der rTMS getroffen werden.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der vorliegenden Studie Effekte durch eine rTMS-Intervention vorhanden sind, eine exakte Interpretation aber schwierig erscheint. Außerdem zeigt die Komplexität des Phänomens, dass viele Schwierigkeiten bestehen, unter alleiniger Zuhilfenahme einer rTMS die Ursachen des Tinnitus zu beseitigen und alternative neuronale Muster zu etablieren.

Diskussion

6.6 Limitationen des EEGs

Bei einer Abbildung der gesammelten EEG-Daten sollte berücksichtigt werden, dass diese aus verschiedenen Gründen auch missinterpretiert werden können.

Eine genaue Zuordnung beteiligter Areale scheint aufgrund der limitierenden räumlichen Auflösung eines EEGs nicht einfach und damit eine genaue Bestimmung von Bereichen, in denen neuroplastische Prozesse stattfinden, unklar. Mit einer Positionierung der Spule über dem präfrontalen Kortex wurde versucht, einen definierten Bereich zu stimulieren und daraus entstehende Effekte im EEG abzubilden. Dennoch können nur Signale, die an der Oberfläche liegen, dargestellt werden.

Auch hier wäre eine zusätzliche Anwendung räumlicher bildgebender Verfahren, wie der Einsatz eines fMRTs, von Vorteil.

6.7 Fazit und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass es möglich ist, mittels einer präfrontalen rTMS oszillatorische kortikale Aktivität und funktionelle Kopplungen zwischen Arealen zu modulieren und unter Zuhilfenahme eines EEGs abzubilden. Dadurch können in vivo teilweise Einblicke in Mechanismen der dynamischen neuronalen Plastizität gewonnen werden. Als wesentliches Ergebnis konnten tinnitus-spezifische Effekte beobachtet werden. Zur Untersuchung des Zusammenhanges zwischen EEG Veränderungen und therapeutischen Effekten sind weitere Untersuchungen notwendig.

Zusammenfassung

7. Zusammenfassung

Basierend auf der Annahme, dass eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) einen Einfluss auf kortikale Neuroplastizität hat, wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob durch eine rTMS über dem linken oder rechten präfrontalen Kortex Veränderungen in der oszillatorischen Hirnaktivität bei Personen mit und ohne Tinnitus unterschieden werden können. Eine Positionierung über dem präfrontalen Kortex wurde unter der Annahme ausgeführt, dass dieser Bereich bei einer Wahrnehmung und Aufrechterhaltung des Phantomgeräusches mitbeteiligt ist.

Das Verfahren der rTMS wurde an 20 Patienten, die an Tinnitus leiden und an 20 gesunden Probanden angewendet und neuroplastische Effekte mittels Elektroenzephalogramm (EEG) dargestellt. Die Versuchsbedingungen erfolgten randomisiert. Kombinierte rTMS-EEG-Interventionen wurden an zwei Messterminen durchgeführt. In einer Sitzung wurden vier Ruhe-EEGs mit 64 Elektroden (5 Min.) in Kombination mit drei dazwischenliegenden rTMS-Stimulationen (200 Stimuli mit einer Stärke von 60 % der motorischen Ruheschwelle; Frequenz: 1Hz) aufgezeichnet (siehe hierzu Schecklmann et al., 2015a).

Das Protokoll einer Messung bestand aus einer temporalen, einer präfrontalen und einer Placebo-Bedingung parietal über dem Kortex. In der Folgesitzung erfolgten Messungen, mit Ausnahme der Placebobedingung, über kontralateralen Arealen.

Zur besseren Vergleichbarkeit der Teilnehmer war es erforderlich, bei Probanden auch diagnostische Daten zu erheben. Zu diesem Zweck wurden bei allen Personen ein Audiogramm und verschiedene Fragebögen durchgeführt.

Außerdem sollten bei den Messungen auch mögliche Effekte auf die Tinnitus-Wahrnehmung erfasst werden. Patienten erhielten die Anweisung, über jegliche Veränderung bezüglich des Phantomgeräusches während der Messungen zu berichten.

Werte, die in den diagnostischen Daten signifikant wurden, wurden mit der ANCOVA berechnet, um Effekte, die durch eine präfrontale Stimulation entstehen würden, unabhängig darstellen zu können.

Bei den EEG-Daten zeigten sich im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede (nach aktiver Stimulation im Vergleich zur sham-Stimulation) im Oszillationsmuster nach einer rechts-präfrontalen Stimulation:

Zusammenfassung

Im Beta-3 (21.5 bis 30 Hz) - und Gamma (30.5 bis 44 Hz) -Frequenzband traten Veränderungen über rechts-temporalen Arealen bzw. zentralen Arealen auf. Bei Patienten waren diese Bänder nach einer tatsächlichen Stimulation (im Vergleich mit den Bändern nach einer scheinbaren Stimulation) reduziert, wohingegen sie bei Kontrollprobanden im Vergleich (verum vs. sham) weniger vermindert waren. Eine therapeutische Response ließ sich nur in sehr geringem Maß feststellen.

Abschließend lässt sich festhalten, dass es möglich ist, neuroplastische Effekte durch eine rTMS über dem präfrontalen Kortex zu induzieren und im EEG abzubilden. Dabei unterschieden sich die Effekte bei Patienten, die an Tinnitus litten, verglichen mit denen von Kontrollprobanden.

Im Hinblick auf künftige Studien ist eine Weiterentwicklung und Präzisierung kombinierter bildgebender Verfahren in Ergänzung mit therapeutischen Maßnahmen wünschenswert.

Abkürzungsverzeichnis

8. Abkürzungsverzeichnis

Ag/Ag-CL	Silber/Silber-Chlorid
ANCOVA	analysis of covariance
ANOVA	analysis of variance
dB HL	decibel hearing level
EEG	Elektroenzephalogramm
FFT	Fast Fourir Transformation
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GABA	Gamma-Amino-Butter-Säure (Acid)
GÜF	Geräuschüberempfindlichkeitsfragebogen
Hz	Hertz
ICA	Independant-Component-Analysis
IQ	Intelligenzquotient
kΩ	kilo-Ohm
ms	millisecond
MDI	Major Depression Inventory
PET	Positronen-Emmisions-Tomographie
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SICI	short-interval intracortical inhibition
TF	Tinnitusfragebogen
TSG	Tinnitus-Schweregrad-Fragebogen
ZVT	Zahlenverbindungstest

Tabellenverzeichnis

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristika der Teilnehmer im Vergleich

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten

Abbildungsverzeichnis

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Schematische Darstellung neuroplastischer Veränderungen bei Tinnitus
Abbildung 2:	Schematische Abbildung einer 64-Kanal-EEG-Haube
Abbildung 3:	Befestigung der EEG-Haube am Kopf einer Probandin
Abbildung 4:	Raum, in dem die Messungen stattfanden
Abbildung 5:	Das TMS- Gerät, das für die Untersuchungen verwendet wurde
Abbildung 6:	Anlegen der Spule über dem rechten präfrontalen Kortex
Abbildung 7:	Abfolge einer Messung
Abbildung 8:	Prinzip der Spektralanalyse
Abbildung 9:	Beispiel einer EEG-Erfassung eines Probanden
Abbildung 10:	Beispiel einer EEG-Auswertung
Abbildung 11:	Topographische Karte und Diagramm des Beta-3-Bandes nach rechts-präfrontaler Stimulation
Abbildung 12:	Topographische Abbildung und Diagramm des Gamma-Bandes nach rechts-präfrontaler Stimulation

11. Literaturverzeichnis

Adjamian, Peyman; Sereda, Magdalena; Hall, Deborah A. (2009): The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. In: *Hearing research* 253 (1-2), S. 15–31.

Adjamian, P.; Hall, D. A.; Palmer, A. R.; Allan, T. W.; Langers (2014): Neuroanatomical abnormalities in chronic tinnitus in the human brain. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 45, S. 119–133.

Allan, T. W.; Besle, J.; Langers; Davies, J.; Hall, D. A.; Palmer, A. R.; Adjamian, P. (2016): Neuroanatomical Alterations in Tinnitus Assessed with Magnetic Resonance Imaging. In: *Frontiers in aging neuroscience* 8, S. 221.

Alonso, J. F.; Romero, S.; Ballester, M. R.; Antonijoan, R. M.; Mananas, M. A. (2015): Stress assessment based on EEG univariate features and functional connectivity measures. In: *Physiological measurement* 36 (7), S. 1351–1365.

Am Leaver; Seydell-Greenwald, A.; Rauschecker, J. P. (2016): Auditory-limbic interactions in chronic tinnitus: Challenges for neuroimaging research. In: *Hearing research* 334, S. 49–57.

Am Leaver; Seydell-Greenwald, A.; Turesky, T. K.; Morgan, S.; Kim, H. J.; Rauschecker, J. P. (2012): Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress. In: *Frontiers in systems neuroscience* 6, S. 21.

Amassian, V. E.; Stewart, M.; Quirk, G. J.; Rosenthal, J. L. (1987): Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. In: *Neurosurgery* 20 (1), S. 74–93.

Anders, Martin; Dvorakova, Jana; Rathova, Lucie; Havrankova, Petra; Pelcova, Petra; Vaneckova, Manuela et al. (2010): Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study. In: *Neuro endocrinology letters* 31 (2), S. 238–249.

Andoh, J.; Zatorre, R. J. (2013): Mapping interhemispheric connectivity using functional MRI after transcranial magnetic stimulation on the human auditory cortex. In: *NeuroImage* 79, S. 162–171.

Literaturverzeichnis

Andoh, Jamila; Matsushita, Reiko; Zatorre, Robert J. (2015): Asymmetric Interhemispheric Transfer in the Auditory Network: Evidence from TMS, Resting-State fMRI, and Diffusion Imaging. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 35 (43), S. 14602–14611.

Andoh, Jamila; Zatorre, Robert J. (2012): Mapping the after-effects of theta burst stimulation on the human auditory cortex with functional imaging. In: *Journal of visualized experiments : JoVE* (67), e3985.

Baguley, D. M. (2002): Mechanisms of tinnitus. In: *British medical bulletin* 63, S. 195–212.

Balkenhol, Tobias; Wallhauser-Franke, Elisabeth; Delb, Wolfgang (2013): Psychoacoustic tinnitus loudness and tinnitus-related distress show different associations with oscillatory brain activity. In: *PloS one* 8 (1), e53180.

Barker, A. T.; Jalinous, R.; Freeston, I. L. (1985): Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. In: *Lancet (London, England)* 1 (8437), S. 1106–1107.

Basser, P. J. (1994): Focal magnetic stimulation of an axon. In: *IEEE transactions on bio-medical engineering* 41 (6), S. 601–606.

Bauer, Carol A.; Brozoski, Thomas J.; Myers, Kristin (2007): Primary afferent dendrite degeneration as a cause of tinnitus. In: *Journal of neuroscience research* 85 (7), S. 1489–1498.

Bailey, Craig H.; Kandel, Eric R.; Harris, Kristen M. (2015): Structural Components of Synaptic Plasticity and Memory Consolidation. In: *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 7 (7), a021758.

Bech, P.; Rasmussen, N. A.; 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. In: *Journal of affective disorders* 66 (2-3), S. 159–164.

Berger, Christoph; Domes, Gregor; Balschat, Johannes; Thome, Johannes; Hoppner, Jacqueline (2017): Effects of prefrontal rTMS on autonomic reactions to affective pictures. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 124 (Suppl 1), S. 139–152.

Biesinger, E., Heiden, C., Greimel, V., Lendle, T., Höing, R., Albegger, K. (1998): Strategien in der ambulanten Behandlung des Tinnitus. In: *HNO* (46), S. 157–169.

Literaturverzeichnis

- Bliss, T. V.; Collingridge, G. L. (1993): A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. In: *Nature* 361 (6407), S. 31–39.
- Blum, B. P.; Mann, J. J. (2002): The GABAergic system in schizophrenia. In: *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)* 5 (2), S. 159–179.
- Bortz, J. (1999): Statistik für Sozialwissenschaftler. 5. Aufl. Berlin: Springer.
- Brown, Steven; Martinez, Michael J.; Parsons, Lawrence M. (2006): Music and language side by side in the brain: a PET study of the generation of melodies and sentences. In: *The European journal of neuroscience* 23 (10), S. 2791–2803.
- Bush, F. M. (1987): Tinnitus and otalgia in temporomandibular disorders. In: *The Journal of prosthetic dentistry* 58 (4), S. 495–498.
- Buzsaki, G. (2005): Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. In: *Hippocampus* 15 (7), S. 827–840.
- Cacace, A. T. (2003): Expanding the biological basis of tinnitus: crossmodal origins and the role of neuroplasticity. In: *Hearing research* 175 (1-2), S. 112–132.
- Cakir, Asli; Ecevit, Mustafa Cenk; Bal, Ramazan; Gurkan, Selhan; Alpay, Hayrettin Cengiz; Serbetcioglu, Mustafa Bulent (2015): Assessment of Synaptic Plasticity via Long-Term Potentiation in Young Mice on the Day after Acoustic Trauma: Implications for Tinnitus. In: *The journal of international advanced otology* 11 (3), S. 196–201.
- Chen, R.; Classen, J.; Gerloff, C.; Celnik, P.; Wassermann, E. M.; Hallett, M.; Cohen, L. G. (1997): Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. In: *Neurology* 48 (5), S. 1398–1403.
- Chen, Y. C.; Feng, Y.; Xu, J. J.; Mao, C. N.; Xia, W.; Ren, J.; Yin, X. (2016): Disrupted Brain Functional Network Architecture in Chronic Tinnitus Patients. In: *Frontiers in aging neuroscience* 8, S. 174.
- Clopath, C.; Bonhoeffer, T.; Hubener, M.; Rose, T. (2017): Variance and invariance of neuronal long-term representations. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 372 (1715).

Literaturverzeichnis

- Crone, N. E.; Boatman, D.; Gordon, B.; Hao, L. (2001): Induced electrocorticographic gamma activity during auditory perception. Brazier Award-winning article, 2001. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 112 (4), S. 565–582.
- Dang, S. (2011): Funktionelle Bedeutung der Neuroplastizität bei Multipler Sklerose. Dissertation. Universität Würzburg. S.7.
- DeFelipe, J.; Farinas, I. (1992): The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. In: *Progress in neurobiology* 39 (6), S. 563–607.
- Del Bo, L.; Ambrosetti, U. (2008): Hearing aids for the treatment of tinnitus. In: E. R. de Kloet, Melly S. Oitzl und Eric Vermetten (Hg.): Stress hormones and post traumatic stress disorder. Basic studies and clinical perspectives, Bd. 166. 1st edition. Amsterdam, Oxford: Elsevier (Progress in Brain Research, volume 167), S. 341–345.
- Delorme A and Makeig S: EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. - PubMed - NCBI. Online verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15102499>.
- Demertzi, A.; Soddu, A.; Laureys, S. (2013): Consciousness supporting networks. In: *Current opinion in neurobiology* 23 (2), S. 239–244.
- Dtsch Arztebl 2002; [Heft 42] 99: A 2762–2766.
- Dohrmann, K. (2007): Modulierung anormaler Gehirnaktivität bei Menschen mit chronischem Tinnitus: Entwicklung eines Neurofeedbacktrainings. Online verfügbar unter: https://www.klinikenschmieder.de/fileadmin/mediapool/8_lurija_institut/04_pdfs/Dohrmann.pdf. Dissertation. Universität Konstanz.
- Durai, M.; Searchfield, G. (2016): Anxiety and depression, personality traits relevant to tinnitus: A scoping review. In: *International journal of audiology*, S. 1–11.
- Edgley, S. A.; Eyre, J. A.; Lemon, R. N.; Miller, S. (1990): Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. In: *The Journal of physiology* 425, S. 301–320.
- Eggermont, Jos J. (2003): Central tinnitus. In: *Auris Nasus Larynx* 30, S. 7–12.

Literaturverzeichnis

- Eggermont, Jos J.; Roberts, Larry E. (2004): The neuroscience of tinnitus. In: *Trends in neurosciences* 27 (11), S. 676–682.
- Eggermont, Jos J. (2005): Tinnitus. Neurobiological substrates. In: *Drug Discovery Today* 10 (19), S. 1283–1290.
- Eggermont, J. J.; Tass, P. A. (2015): Maladaptive neural synchrony in tinnitus: origin and restoration. In: *Frontiers in neurology* 6.
- Eggermont, Jos J.; Kral, Andrej (2016): Somatic memory and gain increase as preconditions for tinnitus: Insights from congenital deafness. In: *Hearing research* 333, S. 37–48.
- Elbert, T.; Flor, H.; Birbaumer, N.; Knecht, S.; Hampson, S.; Larbig, W.; Taub, E. (1994): Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. In: *Neuroreport* 5 (18), S. 2593–2597.
- Elgoyhen, A. B.; Langguth, B.; Ridder, D. de; Vanneste, S. (2015): Tinnitus: perspectives from human neuroimaging. In: *Nature reviews. Neuroscience* 16 (10), S. 632–642.
- Engel, A. K.; Singer, W. (2001): Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. In: *Trends in cognitive sciences* 5 (1), S. 16–25.
- Esser, S. K.; Huber, R.; Massimini, M.; Peterson, M. J.; Ferrarelli, F.; Tononi, G. (2006): A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. In: *Brain research bulletin* 69 (1), S. 86–94.
- Fell, Juergen; Fernandez, Guillen; Klaver, Peter; Elger, Christian E.; Fries, Pascal (2003): Is synchronized neuronal gamma activity relevant for selective attention? In: *Brain research. Brain research reviews* 42 (3), S. 265–272.
- Flor, H.; Elbert, T.; Knecht, S.; Wienbruch, C.; Pantev, C.; Birbaumer, N. et al. (1995): Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. In: *Nature* 375 (6531), S. 482–484.
- Flor, H.; Nikolajsen, L.; Staehelin, Jensen T. (2006): Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? In: *Nature reviews. Neuroscience* 7 (11), S. 873–881.
- Friederici, A. D. (2002): Towards a neural basis of auditory sentence processing. In: *Trends in cognitive sciences* 6 (2), S. 78–84.

Literaturverzeichnis

- Fries, Pascal; Nikolic, Danko; Singer, Wolf (2007): The gamma cycle. In: *Trends in neurosciences* 30 (7), S. 309–316.
- Goebel, G. & Hiller, W. (1998). Tinnitus-Fragebogen (TF). Ein Instrument zur Erfassung von Belastung und Schweregrad bei Tinnitus. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.
- Goebel, G., Büttner, U. (2004): Grundlagen zu Tinnitus: Diagnostik und Therapie. In: *Psychoneuro* (30), S. 322–329.
- Gongora, Mariana; Bittencourt, Juliana; Teixeira, Silmar; Basile, Luis F.; Pompeu, Fernando; Droguett, Enrique Lopez et al. (2016): Low-frequency rTMS over the Parieto-frontal network during a sensorimotor task: The role of absolute beta power in the sensorimotor integration. In: *Neuroscience letters* 611, S. 1–5.
- Gray, Jeremy R.; Braver, Todd S.; Raichle, Marcus E. (2002): Integration of emotion and cognition in the lateral prefrontal cortex. In: *PNAS* 99 (6), S. 4115–4120.
- Graumann, W., Sasse D., (2004): *CompactLehrbuch* der gesamten Anatomie. 1. Aufl. Stuttgart: Schattauer.
- Grimm, Simone; Beck, Johannes; Schuepbach, Daniel; Hell, Daniel; Boesiger, Peter; Bermpohl, Felix et al. (2008): Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder. In: *Biological psychiatry* 63 (4), S. 369–376.
- Grisaru, N.; Bruno, R.; Pridmore, S. (2001): Effect on the emotions of healthy individuals of slow repetitive transcranial magnetic stimulation applied to the prefrontal cortex. In: *The journal of ECT* 17 (3), S. 184–189.
- Hallett, M. (2000): Transcranial magnetic stimulation and the human brain. In: *Nature* 406 (6792), S. 147–150.
- Han, Byung In; Lee, Ho Won; Kim, Tae You; Lim, Jun Seong; Shin, Kyoung Sik (2009): Tinnitus: characteristics, causes, mechanisms, and treatments. In: *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)* 5 (1), S. 11–19.
- Hartmann, K. (2013): Untersuchung zu Langzeitergebnissen und Prädiktoren des Therapieerfolgs der Tinnitus-Intensivbehandlung. Online verfügbar unter:

Literaturverzeichnis

http://www.diss.fuberlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000013248/diss_a.hartmann.pdf. Dissertation. Universität Berlin.

Hasan, A.; Falkai, P.; Wobrock, T. (2013): Transcranial brain stimulation in schizophrenia: targeting cortical excitability, connectivity and plasticity. In: *Current medicinal chemistry* 20 (3), S. 405–413.

Hebb, D. O. (1949): The organization of behavior: A neuropsychological theory. Online verfügbar unter:
http://pubman.mpdl.mpg.de/pubman/item/escidoc:2346268/component/escidoc:2346267/Hebb_1949_The_Organization_of_Behavior.pdf.

Henry, J. A.; Dennis, K. C.; Schechter, M. A. (2005): General review of tinnitus: prevalence, mechanisms, effects, and management. In: *Journal of speech, language, and hearing research : JSLHR* 48 (5), S. 1204–1235.

Herraiz, C.; Diges, I.; Cobo, P.; Aparicio, J. M. (2009): Cortical reorganisation and tinnitus: principles of auditory discrimination training for tinnitus management. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 266 (1), S. 9–16.

Herrmann, Christoph S. (2005): Gamma-Aktivität. In: *Zeitschrift für Neuropsychologie* 16 (3), S. 151–162.

Hess, C. W.; Mills, K. R.; Murray, N. M. (1987): Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. In: *The Journal of physiology* 388, S. 397–419.

Hess, G.; Donoghue, J. P. (1994): Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. In: *Journal of neurophysiology* 71 (6), S. 2543–2547.

Hesse, G. (2008): Pathophysiologie des Tinnitus In: *Tinnitus: Diagnostik und Therapie von Ohrgeräuschen*. 1. Aufl. Stuttgart: Thieme. S. 1-12.

Hoffmann HJ, Reed G (2004): Epidemiology of tinnitus. In: Snow JB (ed.): *Tinnitus: Theory and Management*. Hamilton: BC Decker. S. 6–41.

Hoffman, Ralph E.; Cavus, Idil (2002): Slow Transcranial Magnetic Stimulation, Long-Term Depotentiation, and Brain Hyperexcitability Disorders. In: *AJP* 159 (7), S. 1093–1102.

Literaturverzeichnis

- Holmes, Susan; Padgham, Nigel D. (2011): "Ringing in the ears": narrative review of tinnitus and its impact. In: *Biological research for nursing* 13 (1), S. 97–108.
- Homan, R. W.; Herman, J.; Purdy, P. (1987): Cerebral location of international 10-20 system electrode placement. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 66 (4), S. 376–382.
- Hoogendam, J. M.; Ramakers, G. M.; Di Lazzaro, V. (2010): Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. In: *Brain stimulation* 3 (2), S. 95–118.
- Hughes, S. W.; Lorincz, M.; Cope, D. W.; Blethyn, K. L.; Kekesi, K. A.; Parri, H. R. et al. (2004): Synchronized oscillations at alpha and theta frequencies in the lateral geniculate nucleus. In: *Neuron* 42 (2), S. 253–268.
- Hughes, S. W.; Errington, A.; Lörincz, M. L.; Kékesi, K. A.; Juhász, G.; Orbán, G. et al. (2008): Novel modes of rhythmic burst firing at cognitively-relevant frequencies in thalamocortical neurons. In: *Brain research* 1235, S. 12–20.
- Hyman, J. M.; Wyble, B. P.; Goyal, V.; Rossi, C. A.; Hasselmo, M. E. (2003): Stimulation in hippocampal region CA1 in behaving rats yields long-term potentiation when delivered to the peak of theta and long-term depression when delivered to the trough. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 23 (37), S. 11725–11731.
- Jasper, H. H. (1958): Formal discussion: dendrites. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 35 (Supp 10), S. 42–50.
- Jastreboff, Pawel J.; Jastreboff, Margaret M. (2006): Tinnitus retraining therapy: a different view on tinnitus. In: *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 68 (1), 23-9; discussion 29-30.
- Jeanmonod, D.; Magnin, M.; Morel, A. (1996): Low-threshold calcium spike bursts in the human thalamus. Common physiopathology for sensory, motor and limbic positive symptoms. In: *Brain : a journal of neurology* 119 (Pt 2), S. 363–375.
- Kaltenbach, J. A. (2007): The dorsal cochlear nucleus as a contributor to tinnitus: mechanisms underlying the induction of hyperactivity. In: *Progress in brain research* 166, S. 89–106.
- Katz, J.; Melzack, R. (1990): Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations. In: *Pain* 43 (3), S. 319–336.

Literaturverzeichnis

- 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. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 79 (2), S. 212–215.
- Keck, Tara; Scheuss, Volker; Jacobsen, R. Irene; Wierenga, Corette J.; Eysel, Ulf T.; Bonhoeffer, Tobias; Hubener, Mark (2011): Loss of sensory input causes rapid structural changes of inhibitory neurons in adult mouse visual cortex. In: *Neuron* 71 (5), S. 869–882.
- Kimbrell, T.A., Dunn, R.T., Wassermann, E.M., George, M.S., Danielson, A.L., Benson, B.E., Herscovitch, P. and Post, R.M. Regional decreases in glucose metabolism with 1 Hz prefrontal transcranial magnetic stimulation: a new technique for tracing functional networks in the human brain (abstract) Soc. Neurosci. Abstr., 1997, 23: 1576.
- Klein, E.; Kreinin, I.; Chistyakov, A.; Koren, D.; Mecz, L.; Marmur, S. et al. (1999): Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. In: *Archives of general psychiatry* 56 (4), S. 315–320.
- Klimesch, W.; Sauseng, P.; Gerloff, C. (2003): Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency. In: *The European journal of neuroscience* 17 (5), S. 1129–1133.
- Klimesch, Wolfgang; Sauseng, Paul; Hanslmayr, Simon (2007): EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. In: *Brain research reviews* 53 (1), S. 63–88.
- Klimesch, W. (2012): alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. In: *Trends in cognitive sciences* 16 (12), S. 606–617.
- Koren, D.; Shefer, O.; Chistyakov, A.; Kaplan, B.; Feinsod, M.; Klein, E. (2001): Neuropsychological effects of prefrontal slow rTMS in normal volunteers: a double-blind sham-controlled study. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 23 (4), S. 424–430.
- Kraus, K. S.; Mitra, S.; Jimenez, Z.; Hinduja, S.; Ding, D.; Jiang, H. et al. (2010): Noise trauma impairs neurogenesis in the rat hippocampus. In: *Neuroscience* 167 (4), S. 1216–1226.
- Landgrebe, Michael; Langguth, Berthold; Rosengarth, Katharina; Braun, Susanne; Koch, Amelie; Kleinjung, Tobias et al. (2009): Structural brain changes in tinnitus: grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas. In: *NeuroImage* 46 (1), S. 213–218.

Literaturverzeichnis

- Langguth, B.; Zowe, M.; Landgrebe, M.; Sand, P.; Kleinjung, T.; Binder, H. et al. (2006): Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results. In: *Brain topography* 18 (4), S. 241–247.
- Langguth, Berthold; Schecklmann, Martin; Lehner, Astrid; Landgrebe, Michael; Poepl, Timm Benjamin; Kreuzer, Peter Michal et al. (2012): Neuroimaging and neuromodulation: complementary approaches for identifying the neuronal correlates of tinnitus. In: *Frontiers in systems neuroscience* 6, S. 15.
- Langguth, Berthold; Ridder, Dirk de (2013): Tinnitus: therapeutic use of superficial brain stimulation. In: *Handbook of clinical neurology* 116, S. 441–467.
- Langguth, B.; Kreuzer, P. M.; Kleinjung, T.; Ridder, D. de (2013): Tinnitus: causes and clinical management. In: *The Lancet. Neurology* 12 (9), S. 920–930.
- Lanting, C. P.; Kleine, E. de; van Dijk, P. (2009): Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. In: *Hearing research* 255 (1-2), S. 1–13.
- Lauer, N. (2006): Grundlagen der zentral-auditiven Verarbeitung. In: *Zentral-auditive Verarbeitungsstörungen im Kindesalter*: 3. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Lauer, N. (2014): Grundlagen der zentral-auditiven Verarbeitung. In: *Zentral-auditive Verarbeitungsstörungen im Kindesalter*: 4. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Le Roberts; Eggermont, J. J.; Caspary, D. M.; Shore, S. E.; Melcher, JR; Kaltenbach, J. A. (2010): Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (45), S. 14972–14979.
- Lehner, A.; Schecklmann, M.; Landgrebe, M.; Kreuzer, P. M.; Poepl, T. B.; Frank, E. et al. (2012): Predictors for rTMS response in chronic tinnitus. In: *Frontiers in systems neuroscience* 6.
- Lehrl, S.; Triebig, G.; Fischer, B. (1995): Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. In: *Acta Neurologica Scandinavica* 91 (5), S. 335–345.
- Lenarz, T. (1998): Leitlinie Tinnitus der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-OhrenHeilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Konsensuspapier im Auftrag des Prsidiiums. In: *Laryngo-Rhino-Otologie* (77), S. 531–535.

Literaturverzeichnis

Liebe, Stefanie; Hoerzer, Gregor M.; Logothetis, Nikos K.; Rainer, Gregor (2012): Theta coupling between V4 and prefrontal cortex predicts visual short-term memory performance. In: *Nature Neuroscience* 15 (3), S. 456–462.

Llinás, R. R.; Ribary, U.; Jeanmonod, D.; Kronberg, E.; Mitra, P. P. (1999): Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (26), S. 15222–15227.

Llinas, R.; Urbano, F. J.; Leznik, E.; Ramirez, R. R.; van Marle, H. J. (2005): Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. In: *Trends in neurosciences* 28 (6), S. 325–333.

Llinás, R. R.; Choi, S.; Urbano, F. J.; Shin, H. S. (2007): γ -Band deficiency and abnormal thalamocortical activity in P/Q-type channel mutant mice. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104 (45), S. 17819–17824.

Lissek, S.; Wilimzig, C.; Stude, P.; Pleger, B.; Kalisch, T.; Maier, C. et al. (2009): Immobilization impairs tactile perception and shrinks somatosensory cortical maps. In: *Current biology : CB* 19 (10), S. 837–842.

Lobarinas, Edward; Sun, Wei; Stolzberg, Daniel; Lu, Jianzhong; Salvi, Richard (2008): Human Brain Imaging of Tinnitus and Animal Models. In: *Seminars in hearing* 29 (4), S. 333–349.

Lockwood, A. H.; Salvi, R. J.; Coad, M. L.; Towsley, M. L.; Wack, D. S.; Murphy, B. W. (1998): The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. In: *Neurology* 50 (1), S. 114–120.

Lockwood, Alan H.; Salvi, Richard J.; Burkard, Robert F. (2002): Tinnitus. In: *The New England journal of medicine* 347 (12), S. 904–910.

Lopes, da Silva FH (1996): Biophysical issues at the frontiers of the interpretation of EEG/MEG signals. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement* 45, S. 1–7.

Lorenz, I.; Muller, 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? In: *Neuroscience letters* 453 (3), S. 225–228.

Literaturverzeichnis

- Lorenz, Isabel; Muller, Nadia; Schlee, Winfried; Langguth, Berthold; Weisz, Nathan (2010): Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus. In: *Journal of neurophysiology* 104 (3), S. 1497–1505.
- Mahlke, C.; Wallhausser-Franke, E. (2004): Evidence for tinnitus-related plasticity in the auditory and limbic system, demonstrated by arg3.1 and c-fos immunocytochemistry. In: *Hearing research* 195 (1-2), S. 17–34.
- Mazurek, B.; Olze, H.; Haupt, H.; Klapp, B. F.; Adli, M.; Gross, J.; Szczepek, A. J. (2010): Molecular biological aspects of neuroplasticity: approaches for treating tinnitus and hearing disorders. In: *HNO* 58 (10), S. 973–982.
- McAdams, Stephen; Bigand, Emmanuel (1993): Thinking in Sound The Cognitive Psychology of Human Audition: Oxford University Press.
- Mennemeier, M.; Munn, T.; Allensworth, M.; Lenow, J. K.; Brown, G.; Allen, S. et al. (2013): Laterality, frequency and replication of rTMS treatment for chronic tinnitus: pilot studies and a review of maintenance treatment. In: *Hearing research* 295, S. 30–37.
- Merz, J.; Lehrl, S.; Galster, V.; Erzigkeit, H. (1975): The multiple selection vocabulary test (MSVT-B)--an accelerated intelligence test. In: *Psychiatrie, Neurologie, und medizinische Psychologie* 27 (7), S. 423–428.
- Middleton, J. W.; Tzounopoulos, T. (2012): Imaging the neural correlates of tinnitus: a comparison between animal models and human studies. In: *Frontiers in systems neuroscience* 6, S. 35.
- Minami, Shujiro B.; Shinden, Seiichi; Okamoto, Yasuhide; Watada, Yukiko; Watabe, Takahisa; Oishi, Naoki et al. (2011): Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of chronic tinnitus. In: *Auris, nasus, larynx* 38 (3), S. 301–306.
- Miniussi, Carlo; Thut, Gregor (2010): Combining TMS and EEG offers new prospects in cognitive neuroscience. In: *Brain topography* 22 (4), S. 249–256.
- Moazami-Goudarzi, Morteza; Michels, Lars; Weisz, Nathan; Jeanmonod, Daniel (2010): Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus. QEEG study of chronic tinnitus patients. In: *BMC neuroscience* 11 (1), S. 40.

Literaturverzeichnis

- Moffat, G.; Adjout, K.; Gallego, S.; Thai-Van, H.; Collet, L.; Norena, A. J. (2009): Effects of hearing aid fitting on the perceptual characteristics of tinnitus. In: *Hearing research* 254 (1-2), S. 82–91.
- Mohan, A.; Ridder, D. de; Vanneste, S. (2016a): Emerging hubs in phantom perception connectomics. In: *NeuroImage. Clinical* 11, S. 181–194.
- Mohan, Anusha; Ridder, Dirk de; Vanneste, Sven (2016b): Graph theoretical analysis of brain connectivity in phantom sound perception. In: *Scientific reports* 6, S. 19683.
- Moller, A. R. (1984): Pathophysiology of tinnitus. In: *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 93 (1 Pt 1), S. 39–44.
- Moller, A. R. (2006): Neural plasticity in tinnitus. In: *Progress in brain research* 157, S. 365–372.
- Moller, A. R. (2007a): The role of neural plasticity in tinnitus. In: *Progress in brain research* 166, S. 37–45.
- Moller, A. R. (2007b): Tinnitus and pain. In: *Progress in brain research* 166, S. 47–53.
- Moller, A. R. (2007c): Tinnitus: presence and future. In: *Progress in brain research* 166, S. 3–16.
- Moller, Aage R. (2016): Sensorineural Tinnitus: Its Pathology and Probable Therapies. In: *International journal of otolaryngology* 2016, S. 2830157
- Müller, Nadia; Lorenz, Isabel; Langguth, Berthold; Weisz, Nathan (2013): rTMS Induced Tinnitus Relief Is Related to an Increase in Auditory Cortical Alpha Activity. In: *PLOS ONE* 8 (2), e55557.
- Muzzio, I. A.; Kentros, C.; Kandel, E. (2009): What is remembered? Role of attention on the encoding and retrieval of hippocampal representations. In: *The Journal of physiology* 587 (Pt 12), S. 2837–2854.
- Nelson, J. J.; Chen, K. (2004): The relationship of tinnitus, hyperacusis, and hearing loss. In: *Ear, nose, & throat journal* 83 (7), S. 472–476.
- Nelting, M., & Finlayson, N. K. (2004). Geräuschüberempfindlichkeits-Fragebogen (GÜF). Göttingen: Hogrefe.

Literaturverzeichnis

Noreña, A. J.; Eggermont, J. J. (2003): Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. In: *Hearing research* 183 (1–2), S. 137–153.

Ojemann GA, (1990): Organization of language cortex derived from investigations during neurosurgery. *Sem Neurosci* 2: 297-305.

Ojemann GA, (1991): Cortical organization of language. *J Neurosci* 11: 2281- 2287.

Okamoto, Masako; Dan, Haruka; Sakamoto, Kuniko; Takeo, Kazuhiro; Shimizu, Koji; Kohno, Satoru et al. (2004): Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. In: *NeuroImage* 21 (1), S. 99–111.

Oostenveld, Robert; Fries, Pascal; Maris, Eric; Schoffelen, Jan-Mathijs (2011): FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. In: *Computational intelligence and neuroscience* 2011, S. 156869.

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

Pape, H. C., & Meuth, S. G. (2005): Der Thalamus: Tor zum Bewusstsein und Rhythmusgenerator im Gehirn. In: *Neuroforum* (2), S. 44-54.

Pape, Hans-Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan (2014): *Wachheit und Schlaf: Rhythmen des Gehirns im Muster des Elektroenzephalogramms*. In: Physiologie. Stuttgart: Thieme. S. 923-927.

Pascual-Leone, A.; Valls-Sole, J.; Wassermann, E. M.; Hallett, M. (1994): Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. In: *Brain : a journal of neurology* 117 (Pt 4), S. 847–858.

Pascual-Leone, A.; Nguyet, D.; Cohen, L. G.; Brasil-Neto, J. P.; Cammarota, A.; Hallett, M. (1995): Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. In: *Journal of neurophysiology* 74 (3), S. 1037–1045.

Pascual-Leone, A.; Peris, M.; Tormos, J. M.; Pascual, A. P.; Catala, M. D. (1996a): Reorganization of human cortical motor output maps following traumatic forearm amputation. In: *Neuroreport* 7 (13), S. 2068–2070.

Literaturverzeichnis

- Pascual-Leone, A.; Rubio, B.; Pallardo, F.; Catala, M. D. (1996b): Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. In: *Lancet (London, England)* 348 (9022), S. 233–237.
- Paus, T.; Jech, R.; Thompson, C. J.; Comeau, R.; Peters, T.; Evans, A. C. (1997): Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 17 (9), S. 3178–3184.
- Peinado-Manzano, M. A.; Pozo-Garcia, R. (1996): Retrograde amnesia in rats with dorsomedial thalamic damage. In: *Behavioural brain research* 80 (1-2), S. 177–184.
- Peker, Selcuk; Sirin, Alperen (2016): Parallels between phantom pain and tinnitus. In: *Medical hypotheses* 91, S. 95–97.
- Pell, Gaby S.; Roth, Yiftach; Zangen, Abraham (2011): Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms. In: *Progress in neurobiology* 93 (1), S. 59–98.
- Peller, M. (2002): Erforschung der Auswirkungen der repetitiven fokalen transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) auf den regionalen Glukosestoffwechsel mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET). Online verfügbar unter: <https://mediatum.ub.tum.de/doc/602181/602181.pdf>. Dissertation. Universität München.
- Petroff, Ognen A. C. (2002): GABA and glutamate in the human brain. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 8 (6), S. 562–573.
- Piccirillo, Jay F.; Kallogjeri, Dorina; Nicklaus, Joyce; Wineland, Andre; Spitznagel, Edward L Jr; Vlassenko, Andrei G. et al. (2013): Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus: four-week stimulation trial. In: *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 139 (4), S. 388–395.
- Pilgramm M, Rychlik R, Lebisch H, Siedentop H, Goebel G, Kirchoff D (1999): Tinnitus in der Bundesrepublik Deutschland. Eine repräsentative epidemiologische Studie. *HNO aktuell* 7, 261-265.
- Ploner, Markus; Lee, Michael C.; Wiech, Katja; Bingel, Ulrike; Tracey, Irene (2011): Flexible cerebral connectivity patterns subserve contextual modulations of pain. In: *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)* 21 (3), S. 719–726.

Literaturverzeichnis

- Pötter, M.; Peller, M.; Siebner, H. R. (2005): Therapeutische Anwendung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation in der Neurologie - Möglichkeiten und Grenzen. In: *Klinische Neurophysiologie* 36 (04), S. 186–201.
- Porto, F. H.; Am Fox; Tusch, E. S.; Sorond, F.; Mohammed, A. H.; Daffner, K. R. (2015): In vivo evidence for neuroplasticity in older adults. In: *Brain research bulletin* 114, S. 56–61.
- Price, T. J.; Inyang, K. E. (2015): Commonalities between pain and memory mechanisms and their meaning for understanding chronic pain. In: *Progress in molecular biology and translational science* 131, S. 409–434.
- Rauschecker, J. P.; Tian, B. (2000): Mechanisms and streams for processing of "what" and "where" in auditory cortex. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 97 (22), S. 11800–11806.
- Rauschecker, J. P.; Am Leaver; Mühlau, M. (2010): Tuning out the noise: Limbic-auditory interactions in tinnitus. In: *Neuron* 66 (6), S. 819–826.
- Rauschecker, J. P. (2011): An expanded role for the dorsal auditory pathway in sensorimotor control and integration. In: *Hearing research* 271 (1-2), S. 16–25.
- Rauschecker, Josef P.; May, Elisabeth S.; Maudoux, Audrey; Ploner, Markus (2015): Frontostriatal Gating of Tinnitus and Chronic Pain. In: *Trends in Cognitive Sciences* 19 (10), S. 567–578.
- Renner, F.; Lobbestael, J.; Peeters, F.; Arntz, A.; Huibers, M. (2012): Early maladaptive schemas in depressed patients: stability and relation with depressive symptoms over the course of treatment. In: *Journal of affective disorders* 136 (3), S. 581–590.
- Ridder, D. de; Verstraeten, E.; van der Kelen, K.; Mulder, G. de; Sunaert, S.; Verlooy, J. et al. (2005): Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. In: *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 26 (4), S. 616–619.
- Ridder, Dirk de; Fransen, Hendrik; Francois, Olivier; Sunaert, Stefan; Kovacs, Silvia; van de Heyning, Paul (2006): Amygdalohippocampal involvement in tinnitus and auditory memory. In: *Acta oto-laryngologica. Supplementum* (556), S. 50–53.

Literaturverzeichnis

- Ridder, D. de; Mulder, G. de; Verstraeten, E.; Seidman, M.; Elisevich, K.; Sunaert, S. et al. (2007): Auditory cortex stimulation for tinnitus. In: *Acta neurochirurgica. Supplement* 97 (Pt 2), S. 451–462.
- Ridder, D. de; Elgoyhen, A. B.; Romo, R.; Langguth, B. (2011a): Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (20), S. 8075–8080. DOI: 10.1073/pnas.1018466108.
- Ridder, Dirk de; van der Loo, Elsa; Vanneste, Sven; Gais, Steffen; Plazier, Mark; Kovacs, Silvia et al. (2011b): Theta-gamma dysrhythmia and auditory phantom perception. In: *Journal of neurosurgery* 114 (4), S. 912–921.
- Ridder, Dirk de; van der Loo, Elsa; Vanneste, Sven; Gais, Steffen; Plazier, Mark; Kovacs, Silvia et al. (2011b): Theta-gamma dysrhythmia and auditory phantom perception. In: *Journal of neurosurgery* 114 (4), S. 912–921.
- Ridder, Dirk de; Vanneste, Sven; Plazier, Mark; Menovsky, Tomas; van de Heyning, Paul; Kovacs, Silvia; Sunaert, Stefan (2012): Dorsolateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation and electrode implant for intractable tinnitus. In: *World neurosurgery* 77 (5-6), S. 778–784.
- Ridder, D. de; Song, J. J.; Vanneste, S. (2013): Frontal cortex TMS for tinnitus. In: *Brain stimulation* 6 (3), S. 355–362.
- Ridder, Dirk de; Congedo, Marco; Vanneste, Sven (2015a): The neural correlates of subjectively perceived and passively matched loudness perception in auditory phantom perception. In: *Brain and behavior* 5 (5), e00331.
- Ridder, Dirk de; Vanneste, Sven; Langguth, Berthold; Llinas, Rodolfo (2015b): Thalamocortical Dysrhythmia: A Theoretical Update in Tinnitus. In: *Frontiers in neurology* 6, S. 124.
- Ridding, M. C.; Rothwell, J. C. (2007): Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? In: *Nature reviews. Neuroscience* 8 (7), S. 559–567.
- Roberts, Larry E.; Moffat, Graeme; Baumann, Michael; Ward, Lawrence M.; Bosnyak, Daniel J. (2008): Residual inhibition functions overlap tinnitus spectra and the region of auditory threshold shift. In: *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO* 9 (4), S. 417–435.

Literaturverzeichnis

- Roberts, P. D.; Bell, C. C. (2002): Spike timing dependent synaptic plasticity in biological systems. In: *Biological cybernetics* 87 (5-6), S. 392–403.
- Roozendaal, Benno; McEwen, Bruce S.; Chattarji, Sumantra (2009): Stress, memory and the amygdala. In: *Nature reviews. Neuroscience* 10 (6), S. 423–433.
- Rossini, P. M.; Barker, A. T.; Berardelli, A.; Caramia, M. D.; Caruso, G.; Cracco, R. Q. et al. (1994): Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 91 (2), S. 79–92.
- Ruß, P. (2012): Veränderungen des EEGs nach transkranieller Gleichstromstimulation bei Patienten mit pharmakoresistenter Epilepsie. Online verfügbar unter: <http://www.zhb.uni-luebeck.de/epubs/ediss1370.pdf>. Dissertation. Universität Lübeck.
- Sacks, O. (2011): *Musicophilia: Tales of Music and the Brain*. 1. Aufl., Knopf: Canada. S. 153–154.
- Salloum, R. H.; Sandridge, S.; Patton, D. J.; Stillitano, G.; Dawson, G.; Niforatos, J. et al. (2016): Untangling the effects of tinnitus and hypersensitivity to sound (hyperacusis) in the gap detection test. In: *Hearing research* 331, S. 92–100.
- Saunders, J. C. (2007): The Role of Central Nervous System Plasticity in Tinnitus. In: *Journal of communication disorders* 40 (4), S. 313–334.
- Schaette, R.; Kempster, R. (2008): Development of hyperactivity after hearing loss in a computational model of the dorsal cochlear nucleus depends on neuron response type. In: *Hearing research* 240 (1-2), S. 57–72.
- Schecklmann, Martin; Vielsmeier, Veronika; Steffens, Thomas; Landgrebe, Michael; Langguth, Berthold; Kleinjung, Tobias (2012): Relationship between Audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of tinnitus generation. In: *PloS one* 7 (4), e34878.
- Schecklmann, M.; Lehner, A.; Poepl, T. B.; Kreuzer, P. M.; Rupprecht, R.; Rackl, J. et al. (2013): Auditory cortex is implicated in tinnitus distress: a voxel-based morphometry study. In: *Brain structure & function* 218 (4), S. 1061–1070.
- Schecklmann, M.; Landgrebe, M.; Langguth, B. (2014): Phenotypic characteristics of hyperacusis in tinnitus. In: *PloS one* 9 (1), e86944.

Literaturverzeichnis

- Schecklmann, M.; Lehner, A.; Gollmitzer, J.; Schmidt, E.; Schlee, W.; Langguth, B. (2015a): Repetitive transcranial magnetic stimulation induces oscillatory power changes in chronic tinnitus. In: *Frontiers in cellular neuroscience* 9, S. 421.
- Schecklmann, M.; Lehner, A.; Schlee, W.; Vielsmeier, V.; Landgrebe, M.; Langguth, B. (2015b): Validation of Screening Questions for Hyperacusis in Chronic Tinnitus. In: *BioMed research international* 2015, S. 191479.
- 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. In: *PloS one* 3 (11), e3720.
- Schlee, W.; Hartmann, T.; Langguth, B.; Weisz, N. (2009a): Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus. In: *BMC neuroscience* 10, S. 11.
- Schlee, Winfried; Mueller, Nadia; Hartmann, Thomas; Keil, Julian; Lorenz, Isabel; Weisz, Nathan (2009b): Mapping cortical hubs in tinnitus. In: *BMC biology* 7, S. 80.
- Schmidt, S. A.; Akrofi, K.; Carpenter-Thompson, JR; Husain, F. T. (2013): Default mode, dorsal attention and auditory resting state networks exhibit differential functional connectivity in tinnitus and hearing loss. In: *PloS one* 8 (10), e76488.
- Skaper, S. D.; Facci, L.; Zusso, M.; Giusti, P. (2017): Synaptic Plasticity, Dementia and Alzheimer Disease. In: *CNS & neurological disorders drug targets*.
- Sereda, Magdalena; Edmondson-Jones, Mark; Hall, Deborah A. (2015): Relationship between tinnitus pitch and edge of hearing loss in individuals with a narrow tinnitus bandwidth. In: *International journal of audiology* 54 (4), S. 249–256.
- Shore, S. E.; Le Roberts; Langguth, B. (2016): Maladaptive plasticity in tinnitus-triggers, mechanisms and treatment. In: *Nature reviews. Neurology* 12 (3), S. 150–160.
- Shouval, Harel Z.; Wang, Samuel S-H; Wittenberg, Gayle M. (2010): Spike timing dependent plasticity: a consequence of more fundamental learning rules. In: *Frontiers in computational neuroscience* 4.
- Siebner, Hartwig Roman; Rothwell, John (2003): Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. In: *Experimental brain research* 148 (1), S. 1–16.

Literaturverzeichnis

Siebner, Hartwig R.; Lang, Nicolas; Rizzo, Vincenzo; Nitsche, Michael A.; Paulus, Walter; Lemon, Roger N.; Rothwell, John C. (2004): Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 24 (13), S. 3379–3385.

Siebner, Hartwig Roman; Ziemann, Ulf (2007): Das TMS-Buch. Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation. Heidelberg: Springer Medizin. S.17-559.

Simpson JJ and Davies WE: A review of evidence in support of a role for 5-HT in the perception of tinnitus. - PubMed - NCBI. Online verfügbar unter <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10867271>, zuletzt geprüft am 23.08.2016.

Singer, W. (1999): Neuronal synchrony: a versatile code for the definition of relations? In: *Neuron* 24 (1), 49-65, 111-25.

Singer, Wolf (2007): Binding by synchrony. In: *Scholarpedia* 2 (12), S. 1657.

Socolovsky, Mariano; Malessy, Martijn; Lopez, Dan; Guedes, Fernando; Flores, Leandro (2017): Current concepts in plasticity and nerve transfers: relationship between surgical techniques and outcomes. In: *Neurosurgical focus* 42 (3), E13.

Song, Jae-Jin; Ridder, Dirk de; van de Heyning, Paul; Vanneste, Sven (2012): Mapping tinnitus-related brain activation: an activation-likelihood estimation metaanalysis of PET studies. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 53 (10), S. 1550–1557.

Squire, L. R.; Genzel, L.; Wixted, J. T.; Morris, R. G. (2015): Memory consolidation. In: *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 7 (8), a021766.

Srinivasan, R.; Nunez, P. L.; Silberstein, R. B. (1998): Spatial filtering and neocortical dynamics: estimates of EEG coherence. In: *IEEE transactions on bio-medical engineering* 45 (7), S. 814–826.

Srinivasan, Ramesh; Nunez, Paul L.; Tucker, Don M.; Silberstein, Richard B.; Cadusch, Peter J.: Spatial sampling and filtering of EEG with spline Laplacians to estimate cortical potentials. In: *Brain Topogr* 8 (4), S. 355–366.

Steriade, M. (1999): Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. In: *Trends in neurosciences* 22 (8), S. 337–345.

Literaturverzeichnis

- Stewart, L. M.; Walsh, V.; Rothwell, J. C. (2001): Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. In: *Neuropsychologia* 39 (4), S. 415–419.
- Stremmel, C.; Sittl, R.; Eder, S. (2002): Phantom pain after major amputation--etiology, treatment and prognosis. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 127 (39), S. 2015–2020.
- Strube, W.; Bunse, T.; Nitsche, M. A.; Palm, U.; Falkai, P.; Hasan, A. (2016): Differential response to anodal tDCS and PAS is indicative of impaired focal LTP-like plasticity in schizophrenia. In: *Behavioural brain research* 311, S. 46–53.
- Swerdlow, N. R.; Braff, D. L.; Hartston, H.; Perry, W.; Geyer, M. A. (1996): Latent inhibition in schizophrenia. In: *Schizophrenia research* 20 (1-2), S. 91–103.
- Tamm, S. (2005): Hochaufgelöste Zeit-Frequenz-Analysen ereigniskorrelierter EEG-Oszillationen mittels S-Transformation. Online verfügbar unter: http://www.diss.fu-berlin.de/diss/servlets/MCRFileNodeServlet/FUDISS_derivate_000000001713/02_02_eegindik.pdf;jsessionid=12B7E2AD3499C6BAD1BF0F6B700D5D99?hosts=. Dissertation. Universität Berlin.
- Tatti, Roberta; Haley, Melissa S.; Swanson, Olivia K.; Tselha, Tenzin; Maffei, Arianna (2016): Neurophysiology and Regulation of the Balance Between Excitation and Inhibition in Neocortical Circuits. In: *Biological psychiatry*.
- Taub, Aryeh H.; Katz, Yonatan; Lampl, Ilan (2013): Cortical balance of excitation and inhibition is regulated by the rate of synaptic activity. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 33 (36), S. 14359–14368.
- Taub, E.; Miller, N. E.; Novack, T. A.; Cook, E. 3rdW; Fleming, W. C.; Nepomuceno, C. S. et al. (1993): Technique to improve chronic motor deficit after stroke. In: *Archives of physical medicine and rehabilitation* 74 (4), S. 347–354.
- Teufel, Christoph; Subramaniam, Naresh; Dobler, Veronika; Perez, Jesus; Finnemann, Johanna; Mehta, Puja R. et al. (2015): Shift toward prior knowledge confers a perceptual advantage in early psychosis and psychosis-prone healthy individuals. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 112 (43), S. 13401–13406.

Literaturverzeichnis

- Thierry, G.; Cardebat, D.; Demonet, J. F. (2003): Electrophysiological comparison of grammatical processing and semantic processing of single spoken nouns. In: *Brain research. Cognitive brain research* 17 (3), S. 535–547.
- Thut, Gregor; Pascual-Leone, Alvaro (2010): A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. In: *Brain topography* 22 (4), S. 219–232.
- Thut, Gregor; Veniero, Domenica; Romei, Vincenzo; Miniussi, Carlo; Schyns, Philippe; Gross, Joachim (2011): Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. In: *Current biology : CB* 21 (14), S. 1176–1185.
- Toh, S. T.; Lu, P.; Ong, M.; Seet, B. (2002): Prevalence of hearing disorders in Singapore military conscripts: a role for routine audiometry screening? In: *Singapore medical journal* 43 (12), S. 622–627.
- Toni, N.; Buchs, P. A.; Nikonenko, I.; Bron, C. R.; Muller, D. (1999): LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. In: *Nature* 402 (6760), S. 421–425.
- Trepel, Martin (2008): Temporallappen, auditorisches System und zentrale Regulation der Sprache In: *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. 4. Aufl. München: Urban & Fischer. S. 260–264.
- Uhlhaas, Peter J.; Singer, Wolf (2010): Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. In: *Nature Reviews Neuroscience* 11 (2), S. 100–113.
- van der Loo, Elsa; Gais, Steffen; Congedo, Marco; Vanneste, Sven; Plazier, Mark; Menovsky, Tomas et al. (2009): Tinnitus intensity dependent gamma oscillations of the contralateral auditory cortex. In: *PloS one* 4 (10), e7396.
- van Doren, J.; Langguth, B.; Schecklmann, M. (2015): TMS-related potentials and artifacts in combined TMS-EEG measurements: Comparison of three different TMS devices. In: *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology* 45 (2), S. 159–166.
- Vanneste, S.; Plazier, M.; der, Loo Ev; Heyning, P. V. de; Congedo, M.; Ridder, D. de (2010): The neural correlates of tinnitus-related distress. In: *NeuroImage* 52 (2), S. 470–480.
- Vanneste, S.; Plazier, M.; van de Heyning, P.; Ridder, D. de (2011a): Repetitive transcranial magnetic stimulation frequency dependent tinnitus improvement by double cone coil

Literaturverzeichnis

prefrontal stimulation. In: *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 82 (10), S. 1160–1164.

Vanneste, S.; van de Heyning, P.; Ridder, D. de (2011b): The neural network of phantom sound changes over time: a comparison between recent-onset and chronic tinnitus patients. In: *The European journal of neuroscience* 34 (5), S. 718–731.

Vanneste, Sven; Focquaert, Farah; van de Heyning, Paul; Ridder, Dirk de (2011c): Different resting state brain activity and functional connectivity in patients who respond and not respond to bifrontal tDCS for tinnitus suppression. In: *Experimental brain research* 210 (2), S. 217–227.

Vanneste, S.; Ridder, D. de (2012): The auditory and non-auditory brain areas involved in tinnitus. An emergent property of multiple parallel overlapping subnetworks. In: *Frontiers in systems neuroscience* 6.

Vanneste, S.; Song, J. J.; Ridder, D. de (2013): Tinnitus and musical hallucinosis: the same but more. In: *NeuroImage* 82, S. 373–383.

Vanneste, Sven; Joos, Kathleen; Langguth, Berthold; To, Wing Ting; Ridder, Dirk de (2014): Neuronal correlates of maladaptive coping: an EEG-study in tinnitus patients. In: *PloS one* 9 (2), e88253.

Vanneste, S.; Ridder, D. de (2016): Deafferentation-based pathophysiological differences in phantom sound: Tinnitus with and without hearing loss. In: *NeuroImage* 129, S. 80–94.

Vidal-Dourado, Marcos; Conforto, Adriana Bastos; Caboclo, Luis Otavio Sales Ferreira; Scaff, Milberto; Guilhoto, Laura Maria de Figueiredo Ferreira; Yacubian, Elza Marcia Targas (2014): Magnetic fields in noninvasive brain stimulation. In: *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 20 (2), S. 112–121.

Vogler, Darryl P.; Robertson, Donald; Mulders, Wilhelmina H. A. M. (2011): Hyperactivity in the ventral cochlear nucleus after cochlear trauma. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 31 (18), S. 6639–6645.

Volianskis, A.; Collingridge, G. L.; Jensen, M. S. (2013): The roles of STP and LTP in synaptic encoding. In: *PeerJ* 1.

Wagner, N. (2008): Neuromodulation durch Constraint-induced movement therapy bei kongenitalem Hirninfarkt – eine Studie mittels transkranieller Magnetstimulation. Online

Literaturverzeichnis

verfügbar unter: https://edoc.ub.uni-muenchen.de/9672/1/Wagner_Nina.pdf. Dissertation. Universität München.

Wall, P.D. (1977) The presence of ineffective synapses and circumstances which unmask them. *Phil. Trans. R. Soc. (Lond.)*, 278: 361–372.

Wang, H.; Wang, X.; Scheich, H. (1996): LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. In: *Neuroreport* 7 (2), S. 521–525.

Wang, Hui; Li, Bei; Feng, Yanmei; Cui, Biao; Wu, Hongmin; Shi, Haibo; Yin, Shankai (2015): A Pilot Study of EEG Source Analysis Based Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Tinnitus. In: *PloS one* 10 (10), e0139622.

Wassermann, E.M., Kimbrell, T.A., George, M.S., Danielson, A.L., Herscovitch, P., Hallett, M., and Post, R.M. Local and distant changes in cerebral glucose metabolism during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). (abstract) *Neurology*, 1997, 48: A107.

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. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 108 (1), S. 1–16.

Weisz, Nathan; Moratti, Stephan; Meinzer, Marcus; Dohrmann, Katalin; Elbert, Thomas (2005a): Tinnitus Perception and Distress Is Related to Abnormal Spontaneous Brain Activity as Measured by Magnetoencephalography. In: *PLOS Med* 2 (6), e153.

Weisz N., Dohrmann K., Elbert T., (2005b): *HNO-Nachrichten* (5), S. 32-35

Weisz, N.; Hartmann, T.; Dohrmann, K.; Schlee, W.; Norena, A. (2006): High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation. In: *Hearing research* 222 (1-2), S. 108–114.

Weisz, Nathan; Dohrmann, Katalin; Elbert, Thomas (2007): The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation. In: B. Langguth, G. Hajak, T. Kleinjung, A. Cacace and A.R. Møller (Hg.): *Progress in Brain Research : Tinnitus: Pathophysiology and Treatment*, Volume 166: Elsevier, S. 61–70.

Weisz, N.; Langguth, B. (2010): Kortikale Plastizität und Veränderungen bei Tinnitus: Therapeutische Optionen. In: *HNO* 58 (10), S. 983–989.

Literaturverzeichnis

- Weisz, N.; Hartmann, T.; Müller, N.; Lorenz, I.; Obleser, J. (2011): Alpha Rhythms in Audition: Cognitive and Clinical Perspectives. In: *Frontiers in Psychology* 2.
- Weisz, Nathan; Wuhle, Anja; Monittola, Gianpiero; Demarchi, Gianpaolo; Frey, Julia; Popov, Tzvetan; Braun, Christoph (2014): Prestimulus oscillatory power and connectivity patterns predispose conscious somatosensory perception. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 111 (4), E417-25.
- Whitaker, H., C. Smith, S. Finger (2007): *Brain, Mind and Medicine: Essays in Eighteenth-Century Neuroscience*. Springer. S. 126–127.
- Wobrock, T.; Kadovic, D.; Falkai, P. (2007): Cortical excitability in schizophrenia. Studies using transcranial magnetic stimulation. In: *Der Nervenarzt* 78 (7), 753-4, 756-63.
- Womelsdorf, Thilo; Fries, Pascal (2007): The role of neuronal synchronization in selective attention. In: *Current opinion in neurobiology* 17 (2), S. 154–160.
- Wrobel, A. (2000): Beta activity: a carrier for visual attention. In: *Acta neurobiologiae experimentalis* 60 (2), S. 247–260.
- Wu, Calvin; Stefanescu, Roxana A.; Martel, David T.; Shore, Susan E. (2016): Tinnitus: Maladaptive auditory-somatosensory plasticity. In: *Hearing research* 334, S. 20–29.
- Yang, Y.; Calakos, N. (2013): Presynaptic long-term plasticity. In: *Frontiers in Synaptic Neuroscience* 5.
- Yin, Z.; Shen, Y.; Reinhardt, J. D.; Chen, C. F.; Jiang, X.; Dai, W. et al. (2015): 5 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Maximum Voluntary Muscle Contraction Facilitates Cerebral Cortex Excitability of Normal Subjects. In: *CNS & neurological disorders drug targets* 14 (10), S. 1298–1303.
- Zobay, O.; Palmer, A. R.; Hall, D. A.; Sereda, M.; Adjamian, P. (2015): Source space estimation of oscillatory power and brain connectivity in tinnitus. In: *PloS one* 10 (3), e0120123.
- Zschocke, S. (2002): *Frequenzanalyse des EEG*. In: *Klinische Elektroenzephalographie*. 2. Aufl., Berlin: Springer.

Publikation

Schecklmann, Martin, Lehner, Astrid, Gollmitzer, Judith, Schmidt, Eldrid, Schlee, Winfried und Langguth, Berthold (2015) *Repetitive transcranial magnetic stimulation induces oscillatory power changes in chronic tinnitus.* Frontiers in Cellular Neuroscience 9 (421), S. 1-11.

Selbstständigkeitserklärung

Ich, Eldrid Schmidt, 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.

Nürnberg, den 12.09.2018

Danksagung

An erster Stelle gebührt mein Dank Professor Doktor Berthold Langguth für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Arbeitsplatzes.

Im Besonderen danke ich Privatdozent Doktor Martin Schecklmann für die umfassende professionelle Betreuung bei der vorliegenden Dissertation sowie seine hilfreiche Unterstützung und Beratung in sämtlichen Fragestellungen.

Ferner danke ich von Herzen Judith Gollmitzer und Ulrike Stadler für ihre Hilfsbereitschaft und Zuverlässigkeit bei sämtlichen Versuchsdurchführungen.

Außerdem danke ich allen Personen, die an der Studie teilgenommen haben.

Zuletzt gilt mein besonderer Dank meiner Familie und meinen Freunden.