

Aus dem Lehrstuhl
für Psychiatrie und Psychotherapie
Professor Dr. med. Rainer Rupprecht
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Retrospektive MRT-basierte Analyse subkortikaler Strukturen bei Tinnituspatienten
und gesunden Kontrollen: Volumenunterschiede und Korrelationen mit Hörverlust

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anthony Ngu

2023

Aus dem Lehrstuhl
für Psychiatrie und Psychotherapie
Professor Dr. med. Rainer Rupprecht
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

Retrospektive MRT-basierte Analyse subkortikaler Strukturen bei Tinnituspatienten
und gesunden Kontrollen: Volumenunterschiede und Korrelationen mit Hörverlust

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anthony Ngu

2023

| | |
|-----------------------------|------------------------------|
| Dekan: | Prof. Dr. Dirk Hellwig |
| 1. Berichterstatter: | Prof. Dr. Martin Schecklmann |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. Berthold Schalke |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 01.08.2024 |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 5 |
| 1. Einleitung | 6 |
| 1.1 Tinnitus: Definition, Klassifikationen, Epidemiologie, Komorbiditäten, Therapie | 6 |
| 1.2 Pathophysiologische Modelle des Tinnitus..... | 8 |
| 1.3 Voxel-basierte Morphometrie | 11 |
| 1.4 Stand der Forschung | 12 |
| 1.5 Umfang und Ziele der vorliegenden Dissertation | 14 |
| 2. Material und Methoden | 15 |
| 2.1 Patienten- und Kontrollkollektiv | 15 |
| 2.2 Zeitlicher Ablauf des Experiments | 16 |
| 2.3 Magnetresonanztomographische Bildgebung und FreeSurfer | 16 |
| 2.4 Audiometrie | 18 |
| 2.5 Statistische Analyse der morphometrischen und audiometrischen Daten | 19 |
| 3. Ergebnisse | 20 |
| 3.1 Demografie des Tinnitus- und Kontrollkollektivs..... | 20 |
| 3.2 Volumenunterschiede an Substrukturen des Hippocampus oder Thalamus.... | 20 |
| 3.3 Korrelationen zwischen Volumengröße der Hippocampus- sowie Thalamussubstrukturen und der audiometrischen Hörschwelle..... | 21 |
| 4. Diskussion | 22 |
| 4.1 Zielsetzung der Arbeit und Zusammenfassung der Ergebnisse..... | 22 |
| 4.2 Interpretation der Ergebnisse | 22 |
| 4.2.1 Keine messbaren Volumenunterschiede an Substrukturen des Hippocampus oder Thalamus..... | 22 |
| 4.2.2 Kontrollgruppe: positive Korrelation zwischen Volumen des Sulcus hippocampalis und der Hörschwelle..... | 24 |
| 4.2.3 Tinnitusgruppe: negative Korrelationen zwischen Volumen des Ncl. anteroventralis thalami und der Hörschwelle..... | 25 |
| 4.2.4 Kontroll-/ Tinnitusgruppe: negative Korrelationen zwischen Volumen des pulvinaren Anteils des Thalamus und der Hörschwelle..... | 27 |
| 4.3 Einschränkungen und Limitationen | 28 |
| 4.4 Ausblick und Empfehlungen für weiterführende Forschung | 29 |
| 5. Zusammenfassung | 31 |
| 6. Anhang | 32 |

| | |
|---------------------------------|----|
| 6.1 Tabellen..... | 32 |
| 6.2 Abbildungen..... | 41 |
| 7. Literaturverzeichnis..... | 45 |
| 8. Danksagung..... | |
| 9. Lebenslauf | |
| Eidesstattliche Erklärung | |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| BH | Benjamini-Hochberg-Korrektur |
| DICOM | Digital Imaging and Communications in Medicine |
| DSGVO | Datenschutzgrundverordnung |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GÜF | German Questionnaire on Hypersensitivity to Sound |
| IPAT | Integrated Parallel Acquisition Technique |
| MAT | Microsoft Access Table |
| MGH | Massachusetts General Hospital |
| MPRAGE | Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| N. | Nervus |
| Ncl. | Nucleus |
| Ncll. | Nuclei |
| RDS | R Data Serialization |
| TSCHQ | Tinnitus Sample Case History Questionnaire |
| TXT | Text |
| VBM | Voxel-basierte Morphometrie |

1. Einleitung

1.1 Tinnitus: Definition, Klassifikationen, Epidemiologie, Komorbiditäten, Therapie

Der Terminus „Tinnitus“ leitet sich aus dem Lateinischen „tinnire“ (*dt. klingeln, klirren*) ab und bezeichnet allgemein eine abnorme auditive Wahrnehmung, deren Ursache eine Störung des auditorischen Systems bzw. der im Umfeld liegenden Strukturen sein kann (Boenninghaus & Lenarz, 2007). Diese Definition wird von Ridder et al. (2021) erweitert, die Tinnitus als die bewusste Wahrnehmung eines tonalen oder zusammengesetzten Geräusches beschreiben, für das keine identifizierbare externe akustische Quelle nachweisbar ist. Wenn diese Wahrnehmung mit emotionaler Belastung, kognitiver Beeinträchtigung oder autonomer Erregung einhergeht und zu Verhaltensänderungen und funktioneller Beeinträchtigung führt, spricht man von einer Tinnitusstörung (Ridder et al., 2021).

Insgesamt lässt sich Tinnitus nach drei Gesichtspunkten klassifizieren. Die erste Einteilung beinhaltet dabei eine Unterscheidung zwischen einem objektiven und subjektiven Tinnitus. Bei einem objektiven Tinnitus ist der Auslöser eine pathologisch verstärkte, körpereigene Schallquelle, weshalb dieser unter gewissen Voraussetzungen auch von Außenstehenden gehört werden kann (Hesse, 2016b). Als subjektiven Tinnitus bezeichnet man eine auditive Wahrnehmung bei Abwesenheit einer externen Schallquelle (Eggermont & Roberts, 2004). Dementsprechend ist dieser Tinnitus für Außenstehende nicht hörbar (Hesse, 2016b). Eine weitere Möglichkeit, um die Tinnitussymptomatik zu klassifizieren ist bzgl. ihrer Dauer. Bis zu einer Zeitspanne von unter drei Monaten spricht man von einem akuten Tinnitus, persistiert der Tinnitus darüber hinaus, wird er als chronisch definiert (Hesse, 2016b). Schließlich lässt sich der Tinnitus auch nach seinem Schweregrad einteilen. Eine Klassifikation, welche von der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. in deren überarbeiteten S3-Leitlinie für chronischen Tinnitus (DGHNOKHC, 2021; Hesse et al., 2022) empfohlen wird, ist die Schweregradeinteilung nach Biesinger et al. (1998). Diese bietet eine an der klinischen Praxis orientierte und pragmatische Methode, um den Schweregrad von Tinnitus zu beurteilen. Dabei berücksichtigt sie insbesondere die Auswirkungen des Ohrgeräusches auf das berufliche und private Leben der betroffenen Person. Hierbei gibt es vier Schweregrade, welche die Stärke der Beeinträchtigung des Tinnitus auf den Alltag näher beschreiben. Ein Tinnitus von Grad 1 ist gut kompensiert und verursacht keinen Leidensdruck. Bei einem Schweregrad von

2 tritt der Tinnitus vorrangig in ruhigen Situationen auf und wirkt störend bei Stress und Belastungen. Mit einem Schweregrad von 3 führt der Tinnitus zu einer permanenten Beeinträchtigung im privaten und beruflichen Leben und beeinflusst die emotionale, kognitive und körperliche Verfassung der betroffenen Person. Ein Tinnitus von Schweregrad 4 führt schließlich zur vollständigen Dekompensation im privaten Bereich und zur Berufsunfähigkeit aufgrund des Tinnitus.

Aus epidemiologischer Sicht handelt es sich bei Tinnitus um ein weit verbreitetes Leiden (Langguth et al., 2013). Schätzungsweise 10 - 24% der Weltbevölkerung leiden unter Tinnitus, wobei bis zu 10% einen chronischen Tinnitus, der länger als drei Monate besteht, angeben (Jarach et al., 2022). Die Relevanz von Tinnitus wird vor allem im Hinblick auf eine immer älter werdende Gesellschaft und den damit einhergehenden Fällen an Hörverlust deutlich (Møller et al., 2011).

Oft ist die Tinnituserkrankung zusätzlich mit anderen Beschwerden vergesellschaftet wie bspw. Hörverlust (Salvi et al., 2011). Aber auch psychische Störungen in Form von Depressionen, Angststörungen und Konzentrationsstörungen kommen häufig zusammen mit Tinnitus vor (Bhatt et al., 2017; Dobie, 2003; Hesse, 2016a; Langguth, 2011). So berichten mehr als die Hälfte der Tinnituspatienten neben ihrem Tinnitus auch an Hörverlust zu leiden und bis zu zwei Drittel von ihnen wiesen depressive Symptome auf (Khedr et al., 2010). Wenn Symptome anderer psychischer Komorbiditäten zusammen mit Tinnitus auftreten, wird der Tinnitus sowie der damit verbundene Leidensdruck von Betroffenen oft als belastender wahrgenommen (Lockwood et al., 2002), was signifikante Auswirkungen auf den klinischen Alltag als auch bedeutende diagnostische und therapeutische Konsequenzen mit sich zieht. So ist es möglich, im Zuge der Behandlung von psychischen Begleiterkrankungen positive Effekte auf den durch Tinnitus verursachten Leidensdruck zu erzielen (Langguth et al., 2011).

Neben den, bei objektiven Tinnitus, offensichtlichen und behebbaren Ursachen existieren bis heute kaum effektive kurative Therapiemöglichkeiten für an subjektiven Tinnitus erkrankte Patienten (Peter & Kleinjung, 2019). Es werden zwar vielversprechende Therapieansätze eingesetzt, aber die bisherigen Ergebnisse sind nicht zufriedenstellend. So gibt es bislang noch kein Arzneimittel, das von der Food and Drug Administration (FDA) oder der European Medicines Agency (EMA) für die Behandlung von Tinnitus zugelassen ist (Elgoyhen & Langguth, 2010). Andere alternative Therapieformen wie die akustische Stimulation konnte in einigen Fällen positive Ergebnisse hervorbringen (Møller et al., 2011), dennoch sind die Effekte uneinheitlich und nicht für

alle Patienten gleichermaßen wirksam. Ein weiteres häufig genutztes Behandlungsverfahren ist die kognitive Verhaltenstherapie, welche zwar den Umgang mit dem Tinnitus verbessert und so den negativen Einfluss auf die allgemeine Lebensqualität mindern kann (Fuller et al., 2020; Landry et al., 2020), aber kaum Evidenz bzgl. einer Verringerung der Tinnituslautstärke besitzt (Baguley et al., 2012).

1.2 Pathophysiologische Modelle des Tinnitus

Die genauen pathophysiologischen Prozesse von Tinnitus werden zurzeit stark diskutiert und es existieren zum heutigen Stand mehrere voneinander abweichende Hypothesen und Theorien (Arnold & Ganzer, 2005; Hesse, 2016b). Tinnitus entsteht oft im Zusammenhang mit funktionellen Störungen innerhalb der Cochlea, vorwiegend nach Lärmtraumata oder Hörverlust (Langguth et al., 2013). Dabei entspricht die Tinnitusfrequenz in aller Regel der Frequenz des maximalen Hörverlusts (Schecklmann et al., 2012). Einige pathogenetische Modelle gehen davon aus, dass eine gestörte bzw. veränderte Spontanaktivität im Bereich der Hörnerven zu fehlerhaften Reorganisationsmechanismen im zentralen auditorischen System führen, womit der Tinnitus im Frequenzbereich des peripheren Hörverlusts erklärt werden könnte (Eggermont & Roberts, 2004, 2012; Eggermont & Tass, 2015).

Andere Autoren wie Jastreboff (1990, 2004) vertreten den Ansatz der diskordanten Dysfunktion, welcher nahelegt, dass neuronale Aktivitäten in Verbindung mit Tinnitus durch eine Enthemmung im dorsalen Cochleakern verursacht werden (Jastreboff, 1990, 2004). Diese Enthemmung resultiert aus einem verminderten oder fehlenden Signal von Typ II Hörnervenfaser, das infolge von geschädigten oder dysfunktionalen äußeren Haarzellen auftritt, während die inneren Haarzellen weiterhin eine vergleichsweise intakte Funktionsfähigkeit aufweisen (Jastreboff, 1990, 2004). Jeder Abschnitt der cochleären Basilarmembran, der lokale Schädigungen der äußeren Haarzellen aufweist, stellt eine potenzielle Quelle für tinnitusbezogene neuronale Aktivität dar (Jastreboff, 1990, 2004). Dabei ist die Intensität des Tinnitussignals vom funktionellen Unterschied zwischen äußeren und inneren Haarzellen abhängig (Jastreboff, 1990, 2004). Falls ein einzelner Bereich der Basilarmembran eine diskordante Dysfunktion zwischen äußeren und inneren Haarzellen aufweist, führt dies bei betroffenen Personen zur Wahrnehmung eines tonalen Tinnitus (Jastreboff, 1990, 2004). In Fällen von komplexer Tinnituswahrnehmung setzt sich das Tinnitussignal aus mehreren Signalen

zusammen, die aus unterschiedlichen Abschnitten der Basilarmembran stammen (Jastreboff, 1990, 2004).

Dennoch sind die erwähnten Entstehungstheorien nicht in der Lage zu erklären, weshalb die Tinnituswahrnehmung auch bei Individuen weiter besteht, die sich einer chirurgischen Intervention im Bereich der Cochlea oder des Hörnervs unterzogen haben (Soleymani et al., 2011). So wurde in der Vergangenheit die chirurgische Durchtrennung des N. vestibulocochlearis als potenzielle Behandlungsmethode für Tinnitus in Erwägung gezogen, da man wie bei den zuvor genannten Entstehungsmodellen davon ausging, dass eine Störung im Bereich der Cochlea die Ursache für die Tinnitus-symptomatik sei (Soleymani et al., 2011). Allerdings stellte sich heraus, dass die operative Ablation des N. vestibulocochlearis den Tinnitus weder signifikant verbesserte noch verschlechterte (Baguley et al., 2002). Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass abnormale auditorische Signale aus der Peripherie, bspw. durch Schäden an den Haarzellen, zwar als entscheidender Auslöser für die Tinnitus-symptomatik betrachtet werden können, alleine jedoch nicht hinreichend sind, um die bewusste Wahrnehmung und Aufrechterhaltung dieser Erkrankung zu erklären (Møller, 2007b).

Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems scheint daher für die Pathogenese des Tinnitus von entscheidender Bedeutung zu sein. Eine häufige Beobachtung in diesem Kontext ist, dass Tinnitus bei Betroffenen insbesondere während Phasen hoher Stressbelastung oder emotionaler Ausnahmezustände auftritt bzw. verstärkt wird (Mazurek et al., 2010; PupiĆ-Bakrač & PupiĆ-Bakrač, 2020). Obwohl nicht klar ist, ob Stress ein potenzieller Risikofaktor oder eine Konsequenz von Tinnitus ist, deutet es darauf hin, dass die emotionale Regulation und die damit verbundenen neuroanatomischen Systeme essenziell sind (Elarbed et al., 2021). Insbesondere der Hippocampus und Thalamus, die dem limbischen System zugeschrieben werden, spielen in der allgemeinen emotionalen Regulation und in den zwei folgenden pathophysiologischen Modellen eine zentrale Rolle.

Ein Modell, welches die Funktion des limbischen Systems miteinbezieht, stammt von Jastreboff (2004), in welcher die Etablierung eines konditionierten Reflexbogens als Faktor für die Verstärkung und Chronifizierung von Tinnitus angesehen wird. Während einer Phase mit akutem Tinnitus kann eine Aktivierung des limbischen und autonomen Nervensystems (z.B. durch Angst, Stress oder schwere Krankheit) als negativ verstärkender Stimulus fungieren (Jastreboff, 2004). Wenn diese Reizkonstellation über einen

gewissen Zeitraum anhält, entsteht ein konditionierter Reflexbogen, welcher die tinnitusbezogene neuronale Aktivität im auditorischen System mit dem limbischen und autonomen Nervensystem verknüpft (Jastreboff, 2004). Infolgedessen ist das Tinnitus-signal in der Lage, eigenständig das limbische und autonome Nervensystem zu aktivieren, was zu einem sich selbst verstärkenden Circulus vitiosus führt (Jastreboff, 2004).

Andere Forscher wie Langguth und Landgrebe (2011) konkretisierten die Funktionen des Hippocampus und Thalamus und stellten die Theorie auf, dass die Entstehung und Verstärkung von Tinnitus durch zwei Faktoren beeinflusst wird. Der erste Faktor beinhaltet eine gesteigerte neuronale Aktivität innerhalb bestimmter Abschnitte der zentralen auditorischen Hörbahnen, welche durch den Hörverlust und den daraus resultierenden Entzug auditiver Signale bedingt wird (Langguth & Landgrebe, 2011). Der zweite Faktor betrifft Schwierigkeiten beim Herausfiltern von unwichtigen akustischen Signalen in den Hörbahnen (Langguth & Landgrebe, 2011). Es wird angenommen, dass die mit dem Tinnitus assoziierte Aktivität in den zentralen Hörbahnen zeitgleich ins limbische System übertragen wird, in welchem die Signifikanz der auditiven Signale evaluiert wird (Langguth & Landgrebe, 2011). In diesem Zusammenhang wird postuliert, dass die Gewöhnung an bedeutungslose sensorische Reize, die über die Area subcallosa, den Ncl. accumbens und dem Hippocampus vermittelt werden, in der Regel zur Unterdrückung des Tinnitussignals auf Thalamusebene führen, wodurch die bewusste Wahrnehmung des Signals verhindert wird (Langguth & Landgrebe, 2011; Mühlau et al., 2006). Falls dieser limbische Filter fehlschlägt, würde eine gesteigerte Aktivität im zentralen auditorischen System (z.B. durch Hörverlust) als Tinnitus interpretiert werden und das limbische System negative emotionale Verknüpfungen mit diesem Tinnitusgeräusch etablieren (Langguth & Landgrebe, 2011).

Diese funktionellen Einschränkungen im zentralen Nervensystem könnten auf neuroplastische Veränderungen zurückgeführt werden (Møller, 2007a). Neuroplastizität ist entscheidend für die Funktionsweise des Nervensystems und essenzieller Bestandteil von Lern- und Gedächtnisprozessen (Jäncke & Peper, 2022). Allerdings kann sie auch in Form von maladaptiver Neuroplastizität bei Erkrankungen wie bspw. Tinnitus vorkommen und diese sogar verstärken (Møller, 2007a). In der Literatur ist eine Unterscheidung zwischen funktioneller und struktureller Plastizität gängig (Demarin et al., 2014). Die funktionelle Neuroplastizität betrifft hauptsächlich die Modifikation der neurophysiologischen Aktivität und Reaktionsfähigkeit von sowohl einzelnen Neuronen als

auch ganze Neuronengruppen (Jäncke & Peper, 2022). Sie findet meist auf molekularer Ebene statt und umfasst Anpassungen an Rezeptoren, Ionenkanaleigenschaften, Genexpression und Neurotransmitter-Signalgebung (Adães, 2023). Im Gegensatz dazu beinhaltet die strukturelle Neuroplastizität Prozesse, welche zusammen genommen zu einer morphologischen Reorganisation des Gehirns führen. Zu den bedeutendsten Vorgängen zählen hierbei die Modifikation der Synapsenanzahl und -struktur sowie Eingriffe in die Neuroneogenese, Axonmyelinisierung und Entwicklung von Dendriten (Jäncke & Peper, 2022). Diese strukturellen Änderungen können sich bspw. in Form von Veränderungen der weißen und grauen Substanz zeigen und mithilfe der magnetresonanztomographischen Bildgebung sichtbar gemacht werden (Demarin et al., 2014). Somit wäre es mithilfe morphometrischer Verfahren möglich, Volumenunterschiede spezifischer Gehirnareale zwischen Tinnituspatienten und gesunden Kontrollprobanden zu vergleichen. Dies würde dabei helfen neuroanatomische Strukturen zu identifizieren, welche in der Pathogenese des Tinnitus involviert sind.

1.3 Voxel-basierte Morphometrie

Auf Grundlage der magnetresonanztomographischen Bildgebung ist eine der beliebtesten Methoden, um neuroanatomische Strukturen zu analysieren, die Voxel-basierte Morphometrie (*engl. voxel-based morphometrie, VBM*). Sie ermöglicht es, durch Vergleich der Bildintensitäten, Unterschiede bzgl. Dichte und Konzentration von grauer Substanz für jedes einzelne Voxel zu bestimmen (Ashburner & Friston, 2000). Für die Verarbeitung von MRT-Bildern sind drei Schritte von besonderer Bedeutung. Zunächst werden im Verfahren der „Gewebesegmentierung“ (*engl. tissue segmentation*) vorhandene Bildinhomogenitäten in den T1-gewichteten Bilddaten korrigiert und in drei Gewebe-/Substanzklassen unterteilt (graue Substanz, weiße Substanz und Liquor) (Kurth et al., 2015). In einem zweiten Schritt wird bei der sog. „räumlichen Normalisierung“ (*engl. spatial normalization*) das Segment mit der grauen Substanz auf eine Standardvorlage übertragen, um eine Vergleichbarkeit der untersuchten Gehirne untereinander zu gewährleisten (Goto et al., 2022). Daraufhin werden mithilfe des Verfahrens der „räumlichen Glättung“ (*engl. spatial smoothing*) die ermittelten Bilddaten mit Hilfe eines Gaußschen Filters ausgeglichen, so dass interindividuelle Variationen reduziert werden (Goto et al., 2022). Schließlich werden die vorverarbeiteten Daten für weitere statistische Analysen verwendet, wodurch jeder einzelne Voxel individuell betrachtet und ausgewertet werden kann.

Die volumenbasierte subkortikale Analyse in FreeSurfer weist in ihren Grundzügen Ähnlichkeiten zur allgemeinen voxelbasierten Morphometrie auf. Im Unterschied zur allgemeinen voxelbasierten Morphometrie erfolgt in der Gewebesegmentierung von FreeSurfer eine Einteilung der Voxel nicht nur in drei, sondern in bis zu 37 verschiedene Gewebe- und Substanzklassen (Fischl et al., 2002). Zusätzlich werden für die neuroanatomische Klassifizierung nicht nur die Bildintensitäten, sondern auch Informationen aus probabilistischen Atlanten bzgl. räumlicher Lage und statistischer Wahrscheinlichkeit für das Auftreten bestimmter Strukturen genutzt (Fischl et al., 2002; Iglesias et al., 2015; Iglesias et al., 2018). Dieser Ansatz verleiht der subkortikalen FreeSurfer-Analyse eine Messgenauigkeit, die mit der manuellen Beschriftung durch Experten vergleichbar ist und ermöglicht so eine ausreichende Sensitivität, um Volumenveränderungen zuverlässig zu identifizieren (Fischl et al., 2002).

1.4 Stand der Forschung

Die Erforschung struktureller Veränderungen im menschlichen Gehirn, die mit Tinnitus in Verbindung stehen, hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. Durch die Anwendung morphometrischer Verfahren wie bspw. der Voxel-basierten Morphometrie ist es möglich, komplexe Veränderungen in den Gehirnstrukturen zu analysieren und so Vergleiche zwischen Erkrankten und gesunden Kontrollprobanden zu ziehen. Allerdings haben bisherige Fall-Kontroll-Studien, die sich mit tinnitusbedingten Strukturveränderungen im Gehirn auseinandergesetzt haben, zu einer Reihe widersprüchlicher und unterschiedlicher Ergebnisse geführt.

Auf kortikaler Ebene wurden bereits diverse Hirnareale identifiziert, in denen sowohl volumetrische Zunahmen als auch Abnahmen der grauen Substanz zu beobachten waren. So berichteten Boyen et al. (2013), dass Tinnituspatienten ein erhöhtes Volumen der grauen Substanz im Gyrus temporalis superior und Gyrus temporalis medius aufwiesen, zugleich aber ein vermindertes Volumen in den Regionen des Gyrus frontalis superior und des Lobus occipitalis besaßen. In einer weiteren Studie von Allan et al. (2016) wurde eine Abnahme der kortikalen Dicke im linken Gyrus frontalis superior sowie ein reduziertes Volumen der grauen Substanz im rechten Heschl'schen Gyrus beobachtet. Dem gegenüber stehen die Erkenntnisse von Aldhafeeri et al. (2012), die eine signifikante Verschmälerung der kortikalen Dicke im Cortex praefrontalis und im Lobus temporalis bei Tinnituspatienten identifizierten. Diese Studienergebnisse

verdeutlichen, dass tinnitusbedingte Strukturveränderungen nicht nur in primär auditorischen Arealen vorkommen, sondern auch andere Gebiete betreffen können.

Wie bereits im vorangegangenen Kapitel 1.2 erwähnt wird, ist das Auftreten bzw. die Schwere der Tinnitus-symptomatik oft abhängig vom Stress oder emotionalen Zustand des Erkrankten (Mazurek et al., 2010; Pupić-Bakrač & Pupić-Bakrač, 2020), weshalb auch klassisch non-auditorischen Gehirnstrukturen, wie dem limbischen System, eine wichtige pathogenetische Rolle zugesprochen wird. Dieser potenzielle Zusammenhang zwischen Gehirngebieten, welche der emotionalen Verarbeitung zugeschrieben werden, und Tinnitus lässt sich auch in Resultaten anderer morphometrischer Studien finden. Einige häufig zusammen mit Tinnitus auftretende Beobachtungen sind hierbei Strukturveränderungen im Bereich des Hippocampus oder Thalamus. So wurde bei Tinnituspatienten neben einer tinnitusbedingten Reorganisation des auditorischen Kortex gleichzeitig ein gesteigertes Volumen an grauer Substanz im Corpus geniculatum mediale des Thalamus registriert (Mühlau et al., 2006). Andere Forscher wie Landgrebe et al. (2009) haben im Bereich des Hippocampus ein vermindertes Volumen an grauer Substanz nachweisen können. Allerdings war es nicht möglich, trotz ähnlichem Versuchsaufbau, die von Mühlau et al. (2006) beobachteten Strukturveränderungen am Thalamus zu replizieren. Diesen Erkenntnissen schließen sich die Ergebnisse anderer Arbeiten an, die auch über Volumenzunahmen oder -abnahmen am Hippocampus oder Thalamus zwischen Tinnituspatienten und gesunden Kontrollen berichten (Boyen et al., 2013; Mahoney et al., 2011; Profant et al., 2020; Salvi et al., 2011; Tae et al., 2018). Die bisherigen Untersuchungsergebnisse stützen die Theorie, dass das limbische System und damit auch subkortikale Strukturen wie der Hippocampus oder Thalamus an der Wahrnehmung von Tinnitus und dem dadurch verbundenen Leid involviert sind.

Des Weiteren besteht eine wissenschaftliche Debatte darüber, ob andere Komorbiditäten wie z.B. Depression, Angststörung oder Hörverlust möglicherweise eine stärkere Wirkung auf die Hirnstruktur ausüben als der Tinnitus selbst. Im Zusammenhang mit Depressionen und Angststörungen wurden bereits strukturelle Veränderungen am Thalamus und Hippocampus festgestellt (Wise et al., 2017; Zhao et al., 2017). Insbesondere ein möglicher Einfluss von Hörverlust wird zurzeit stark debattiert. So haben Husain et al. (2011) gezeigt, dass milder bis moderater Hörverlust, unabhängig vom Vorhandensein einer Tinnituserkrankung, mit einer Abnahme der grauen Substanz auf kortikaler Ebene in Verbindung steht. In Bezug auf subkortikale Strukturen berichten

Aoki et al. (2021) und Uchida et al. (2018), dass ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des Hörverlusts und des generellen Volumenverlusts im Hippocampus existiert. Für den Thalamus wurde eine ähnliche Wechselbeziehung verzeichnet, in der ein vermindertes Thalamusgesamtvolumen mit einer schlechteren Hörleistung einherging (Wang et al., 2022).

Insgesamt lassen sich die oft widersprüchlichen Studienergebnisse schwierig interpretieren und die Richtung der strukturellen Veränderungen, die mit Tinnitus assoziiert sind, bleiben meist unklar (Meyer et al., 2016). So ist es schwierig vorherzusagen, ob durch eine Tinnituserkrankung in bestimmten Gehirnarealen eine Zunahme oder Abnahme der grauen Substanz zu erwarten ist (Meyer et al., 2016). Zudem haben die erwähnten Forschungsarbeiten zum gegenwärtigen Stand größtenteils das Gesamtvolumen des Hippocampus oder Thalamus berücksichtigt und spezifische Unterschiede auf Substrukturebene nicht genauer untersucht. Deshalb beabsichtigt die vorliegende Dissertation, durch Analyse der audiometrischen und strukturellen Daten, die Funktionen des Hippocampus und Thalamus in Bezug auf die Pathophysiologie und strukturelle Veränderung im Zuge der Tinnituserkrankung zu erforschen und bestehende Erkenntnisse zu erweitern.

1.5 Umfang und Ziele der vorliegenden Dissertation

Vor diesem Hintergrund ist die vorliegende Arbeit eine retrospektive Analyse der bisher gesammelten Daten aus der „Studie zur Untersuchung von neuronalen Korrelaten und Prädiktoren der Verarbeitung von Geräuschen zur Tinnitusunterdrückung“, welche im April 2019 von PD Dr. Patrick Neff, Dr. Stefan Schoisswohl & Prof. Dr. Martin Schecklmann initiiert wurde. Dabei wurden magnetresonanztomographische als auch elektroenzephalographische Daten erhoben, um Prädiktoren sowie Korrelate von unterschiedlichen Geräuschen auf die Tinnitusunterdrückung neurophysiologisch zu analysieren.

Die Untersuchung hat das Ziel, basierend auf den bereits erhobenen MRT-Bildern und audiometrischen Daten, die folgenden Hypothesen zu beantworten:

Besteht zwischen Tinnituspatienten und gesunden Kontrollen ein Volumenunterschied an subkortikalen Substrukturen des Hippocampus oder Thalamus.

Gibt es bei Tinnitus- oder Kontrollprobanden eine Korrelation zwischen Volumengröße der subkortikalen Hippocampus- sowie Thalamussubstrukturen und der audiometrischen Hörschwelle.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten- und Kontrollkollektiv

Die Untersuchung wurde an der Einrichtung des Bezirksklinikums Regensburg durchgeführt und erstreckte sich über den Zeitraum von 2019 bis 2020. Es konnten Personen jeglichen Geschlechts teilnehmen, welche im Alter von 18 bis 70 Jahren waren und über gute Deutschkenntnisse verfügten. Die rekrutierte Stichprobe umfasste insgesamt 41 Probanden, die auf zwei Gruppen aufgeteilt wurde. Die Gruppen bestanden aus einer Tinnitusgruppe, die 28 Tinnituspatienten (4 weiblich, 24 männlich) beinhaltete und einer Kontrollgruppe, die 13 Kontrollprobanden (2 weiblich, 11 männlich) umfasste (siehe Tabelle 1). Um zu gewährleisten, dass beide Gruppen vergleichbare demografische Merkmale aufwiesen, wurde auf mögliche Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung geprüft. Zur Überprüfung bzgl. des Altersunterschieds wurde ein *t*-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Die Prüfung auf Unterschiede in der Geschlechtsverteilung wurde mithilfe eines Pearson-Chi-Quadrat-Tests durchgeführt.

Zur Abklärung allgemeiner Ausschlusskriterien wurde beiden Gruppen unter anderem der „German Questionnaire on Hypersensitivity to Sound“ (GÜF) zur Erfassung von Hyperakusis zugesendet (Bläsing et al., 2010). Um spezifische Tinnitusausschlusskriterien zu überprüfen haben die Teilnehmer aus der Tinnitusgruppe den „Tinnitus Sample Case History Questionnaire (TSCHQ)“ (Langguth et al., 2007) erhalten. Andere allgemeine Ausschlusskriterien, auf die geachtet wurden, waren neben einem Hyperakusis; ein schwerwiegender Hörverlust; klinisch relevante schwere internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen; Drogen-, Medikament- oder Alkoholmissbrauch bis zu 12 Wochen vor Studieneintritt; Infekt des Oropharynx und aktuelle medikamentöse Therapie mit psychoaktiven Substanzen (bspw. Antidepressiva, Antikonvulsiva). Zu den speziellen Ausschlusskriterien für Tinnituspatienten gehörten eine Erkrankungsdauer von unter 6 Monaten; objektiver Tinnitus; tonaler Tinnitus unter 1000 Hz; Beginn anderweitiger Tinnitusbehandlungen in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn; M. Menière, Otosklerose, Akustikusneurinom sowie andere eindeutige bzw. therapiebedürftige Ursachen des Tinnitus. Zusätzlich wurde in der Studie bei den Probanden eine magnetresonanztomographische Bildgebung durchgeführt, weshalb die dafür geltenden Kontraindikationen abgefragt wurden. Dazu gehörten epileptieartige Krampfanfälle, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, Metallsplitter, Gefäßclips aus ferromagnetischem Material,

temporäre Cava-Filter, Insulinpumpen, Cochleaimplantate, Tätowierungen, sonstige metallische Materialien im oder am Körper sowie schwerwiegende Klaustrophobie. Für Frauen in der Schwangerschaft oder Stillzeit ist eine Teilnahme an der Studie nicht möglich gewesen.

Alle Untersuchungen erfolgten nach Zustimmung durch die zuständige Ethikkommission der Universität Regensburg (Ethik-Genehmigungsnummer: 18-1054-101) und gemäß der aktuell geltenden Fassung der Deklaration von Helsinki (2013). Jede teilnehmende Person erhielt ausführliche Informationen über Ziele, Methoden, Dauer und mögliche Nebenwirkungen der Studie. Zusätzlich erfolgte auch eine Aufklärung gemäß der Europäischen Datenschutzgrundverordnung (DSGVO). Alle Teilnehmer gaben vor Beginn der Studie ihre schriftliche Einverständniserklärung ab und erhielten nach Beendigung des Experiments eine angemessene Aufwandsentschädigung.

2.2 Zeitlicher Ablauf des Experiments

Einige Wochen vor den eigentlichen Untersuchungen wurden die Onlinefragebögen, zur Abklärung möglicher Ausschlusskriterien, den Teilnehmern mittels SoSci Survey (Leiner, 2021) auf der Internetwebseite „www.soscisurvey.de“ zur Verfügung gestellt. Die Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie (MRT) und Audiometrie wurden in zwei getrennten Sitzungen vorgenommen, wobei zwischen beiden Sitzungen etwa eine Woche Zeit lag. Während der ersten Sitzung erfolgte die Aufklärung der Teilnehmer bzgl. der Studie, die Unterzeichnung der Einverständniserklärungen und die magnetresonanztomographische Bildgebung. Die Audiometrie wurde in einer separaten zweiten Sitzung durchgeführt.

2.3 Magnetresonanztomographische Bildgebung und FreeSurfer

Die magnetresonanztomographische Datenerhebung erfolgte am Bezirksklinikum Regensburg mithilfe eines Siemens MAGNETOM Aera® Scanner mit einer Magnetfeldstärke von 1.5 Tesla. Für jeden Probanden wurde ein dreidimensionales strukturelles Magnetresonanztomogramm mit einer T1-gewichteten „Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo“ (MPRAGE) Sequenz ohne „Integrated Parallel Acquisition Technique“ (IPAT) erstellt (Repetitionszeit = 1870 ms; Echozeit = 2.69; Inversionszeit = 1100 ms; Kippwinkel = 15°; Matrixgröße = 256x256 Pixel; Voxelgröße = 1x1x1 mm).

Die gesamte subkortikale Rekonstruktion und volumetrische Segmentierung der erhobenen MRT-Daten wurde mit dem Bildanalyseprogramm FreeSurfer Version 7.1

(Fischl, 2012) umgesetzt, das kostenfrei im Internet heruntergeladen werden kann (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Um eine präzise Volumenanalysen der Substrukturen des Hippocampus und Thalamus zu gewährleisten, sind mehrere Vorverarbeitungsschritte der MRT-Bilder erforderlich gewesen.

Zunächst wurden die T1-gewichteten Bilder der Probanden aus dem DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) in ein komprimiertes MGH-Format (Massachusetts General Hospital) umgewandelt. Die Datenvorverarbeitung wurden innerhalb des Programms mit der Funktion „recon-all“ durchgeführt (Dale et al., 1999; Fischl et al., 1999). Der allgemeine Leistungsumfang von „recon-all“ beinhaltet bis zu 31 Einzelschritte. Zu den wichtigsten Aspekten gehörten hierbei die Korrektur von Bewegungsartefakten (Reuter et al., 2010); die virtuelle Entfernung von hirnfremdem Gewebe (Ségonne et al., 2004); die automatische Einteilung in ein Talairach-Koordinatensystem; die Segmentierung des Gewebes auf weiße Substanz, graue Substanz, Liquor cerebrospinalis und subkortikale Strukturen (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004); die Normalisierung der MRT-Bildintensität (Sled et al., 1998); die Tessellierung der Grenze zwischen grauer und weißer Substanz sowie automatische Anpassung der Topologie (Fischl et al., 2001; Ségonne et al., 2007); die Platzierung der Grenzen zwischen weißer Substanz, grauer Substanz und Liquor cerebrospinalis entsprechend des Intensitätsgradienten (Dale et al., 1999; Dale & Sereno, 1993; Fischl & Dale, 2000). Die Anwendung der „recon-all“ Funktion ermöglichte es, den Hippocampus und Thalamus von anderen Gewebsstrukturen abzugrenzen und zu identifizieren. Dies bildete die Grundlage für die darauffolgende Analyse.

Für die weiterführende volumetrische Messung und Substruktureinteilung des Hippocampus wurde die Funktion „segmentHA_T1.sh“ verwendet. Hierbei erfolgte mithilfe des probabilistischen Atlas von Iglesias et al. (2015) die volumetrische Bestimmung und Segmentierung auf 20 Substrukturen des zuvor durch die Datenvorverarbeitung bestimmten Hippocampus (siehe Abbildung 1 - 2). Die Segmentierung erfolgte jeweils für die linke und rechte Seite, sodass für jeden Probanden beidseits insgesamt 40 Hippocampussubstrukturen bestimmt wurden. Der Prozess verlief für den Thalamus analog zur Hippocampussegmentierung, wobei am vorverarbeiteten Datensatz die Funktion „segmentThalamicNuclei.sh“ eingesetzt wurde. In diesem Fall wurde der Thalamus mit dem dazugehörigen probabilistischen Atlas von Iglesias et al. (2018) in 26 Substrukturen eingeteilt und volumetrisch vermessen (siehe Abbildung 3 - 4), sodass pro Proband beidseits insgesamt 52 Thalamussubstrukturen ermittelt wurden.

Die Substrukturen des Hippocampus und Thalamus wurden mit ihren dazugehörigen Volumina in mm^3 von FreeSurfer im TXT-Format (Text) ausgegeben und für die darauffolgende statistische Analyse im Statistikprogramm R-Studio (RStudio Team, 2022) ins RDS-Format (R Data Serialization) umgewandelt. Die in FreeSurfer mithilfe der probabilistischen Atlanten durchgeführten volumetrischen Messverfahren für subkortikale Strukturen wurde bereits in anderen Arbeiten (Iglesias et al., 2015; Iglesias et al., 2018; Reuter et al., 2012) sowohl mit histologischen Auswertungen als auch mit manuellen Messmethoden verglichen und haben sich dabei als äußerst zuverlässig erwiesen.

2.4 Audiometrie

Die Hörschwellen der Teilnehmer wurden mithilfe der Toolbox „MultiThreshold“ (University of Essex, Vereinigtes Königreich) unter Anwendung des im Programm Matlab (Matlab R2017a; Mathworks, USA) implementierten Paradigmas „absolute threshold“ (absThreshold) gemessen. Das verwendete Paradigma basiert auf Algorithmen welche in Arbeiten von Green (1993) ausgearbeitet wurden.

Für die Messungen der absoluten Hörschwelle wurde den Teilnehmern ein monauraler Sinuston mit einer Dauer von 0,5 Sekunden und einem Start-Lautstärkepegel von 30 dB präsentiert. Die Testpersonen sollten daraufhin angeben, ob sie den Ton wahrnahmen. Bei Wahrnehmung wurde die Lautstärke des Tons schrittweise reduziert, während bei Nicht-Wahrnehmung die Intensität erhöht wurde. Die Lautstärke wurde zunächst in Schritten von 10 dB moduliert, bis der Wechsel von Nicht-Wahrnehmung zu Wahrnehmung oder umgekehrt erstmals auftrat. Anschließend erfolgte eine Feinadjustierung in Schritten von 2 dB. Insgesamt waren es sowohl für das linke Ohr als auch rechte Ohr 10 Durchgänge, welches die Frequenzen 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 10000 Hz und 12000 Hz beinhaltete. Für die audiometrische Messung wurden ER-2 Einsteckkopfhörer (Etymotic Research Inc., USA) zusammen mit einer externen Soundkarte (RME Fireface UCX; Audio AG, Germany) verwendet. Die auf diesem Weg für jeden Probanden ermittelten durchschnittlichen links-, rechts- und beidseitigen Hörschwellen in dB wurden im MAT-Format (Microsoft Access Table) aufgezeichnet und für die weitere statistische Analyse im Statistikprogramm R-Studio (RStudio Team, 2022) in das RDS-Format (R Data Serialization) konvertiert.

2.5 Statistische Analyse der morphometrischen und audiometrischen Daten

Die während der Morphometrie und Audiometrie erhobenen Daten wurden mithilfe des Statistikprogramms „R-Studio“ (RStudio Team, 2022) sowie mit dem R-Paketen „gmodels“ (Warnes et al., 2022), „MASS“ (Venables & Ripley, 2002), „openxlsx“ (Schauberger & Walker, 2023), „psych“ (Revelle, 2022) und „stats“ (R Core Team, 2022) analysiert.

Um den volumenbezogenen Vergleich der subkortikalen Substrukturen zwischen Tinnitus- und Kontrollprobanden durchzuführen, wurden diverse statistische Verfahren angewendet. Der erste Schritt bestand darin, mittels eines Shapiro-Wilk-Tests die Normalverteilung der Thalamus- und Hippocampusstrukturvolumina in beiden Gruppen zu überprüfen. Anschließend wurde ein Levene-Test durchgeführt, sodass die Homogenität der Varianzen in beiden Stichproben untersucht werden konnte. Beide Testungen sind notwendig, um die Grundvoraussetzungen für die Durchführung eines t -Tests für zwei unabhängige Stichproben mit gleicher Varianz zu erfüllen. Mithilfe des t -Tests wurden schließlich die Mittelwerte der Hippocampus- und Thalamussubstrukturvolumina von beiden Probandengruppen miteinander verglichen und geprüft, ob ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festzustellen ist. Zur statistischen Analyse hinsichtlich einer Korrelation der Thalamus- und Hippocampusstrukturvolumina von Kontroll- und Tinnitusgruppe mit der audiometrisch ermittelten Hörschwelle wurde ein Pearson-Korrelationstest herangezogen. Dieses statistische Verfahren dient dazu, den positiven bzw. negativen Zusammenhang zwischen Substrukturvolumina und Hörschwelle in Form eines Pearson-Korrelationskoeffizienten zu messen und dadurch eine Interpretation zu ermöglichen. Da die Anzahl der statistischen Testungen durch die Menge an Hippocampus- und Thalamussubstrukturen relativ hoch war und so die Wahrscheinlichkeit von falsch positiven Ergebnissen erhöhen würde, wurde für jeden ermittelten p -Wert im t -Test und Pearson-Korrelationstest eine Benjamini-Hochberg-Korrektur (BH) durchgeführt. Dadurch sollte eine alpha-Fehler-Kumulierung kompensiert werden. In diesem Zusammenhang wurde der p -Wert (p) der jeweiligen statistischen Testung einer Korrektur unterzogen und darauf folgend als korrigierter p^{BH} -Wert (p^{BH}) gekennzeichnet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p^{\text{BH}} < .05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Demografie des Tinnitus- und Kontrollkollektivs

Die Teilnehmeranzahl, Alters- und Geschlechtsverteilung sowie die audiometrische Hörschwelle der Kontroll- und Tinnitusgruppe sind in der Tabelle 1 dargestellt. Die mithilfe von FreeSurfer ermittelten Volumenwerte der Hippocampus- und Thalamussubstrukturen sind für beide Gruppen in den Tabellen 2 und 3 aufgeführt. Die Anwendung des *t*-Tests für unabhängige Stichproben ergab für beide Gruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das Durchschnittsalter ($t = .80$; $df = 39$; $p = .435$). Ebenso lieferte die Durchführung des Pearson-Chi-Quadrat-Tests keinerlei signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bzgl. der Geschlechtsverteilung ($\chi^2 < .01$; $df = 1$; $p = .926$).

3.2 Volumenunterschiede an Substrukturen des Hippocampus oder Thalamus

Zu Beginn wurde in beiden Gruppen die Normalverteilung der Volumina der Hippocampussubstrukturen und Thalamussubstrukturen mittels des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Die Daten zeigen, dass die Verteilung bei den Thalamussubstrukturvolumina für beide Gruppen nicht signifikant von der Normalverteilung abwich. Bei den Hippocampussubstrukturvolumina wurden für die Kontrollgruppe Abweichungen von der Normalverteilung linksseitig an drei Substrukturen (Cornu ammonis 1 Kopf; Cornu ammonis 4 Körper; Stratum granulare gyri dentati Körper) und rechtsseitig an zwei Substrukturen (Presubiculum Kopf; Cornu ammonis 3 Kopf) nachgewiesen. Für die Hippocampussubstrukturvolumina der Tinnitusgruppe konnten Abweichungen von der Normalverteilung an der linken Seite für fünf Substrukturen (Parasubiculum, Subiculum Körper, Stratum granulare gyri dentati Kopf, Hippocampus-Amygdala-Transition-Area, Hippocampus (gesamt)) und an der rechten Seite für zwei Substrukturen (Cornu ammonis 1 Körper; Stratum moleculare Körper) gezeigt werden. Anschließend wurde ein Levene-Test angewendet, um die Varianzen der Hippocampus- und Thalamussubstrukturvolumina zwischen Kontrollen und Tinnituspatienten zu vergleichen und auf Homogenität zu prüfen. Die Ergebnisse verdeutlichen, dass das Verhältnis der Varianzen zwischen den Kontroll- und Tinnitusprobanden weder bei den Hippocampus- noch bei den Thalamussubstrukturen signifikant unterschiedlich war.

Schließlich wurde ein unabhängiger Zwei-Stichproben-*t*-Test verwendet, der die Mittelwerte der Substrukturvolumina beider Gruppen miteinander verglich und die *p*-Werte mithilfe der Benjamini-Hochberg-Korrektur anpasste, um einer alpha-

Fehlerkummulierung entgegenzuwirken (siehe Tabellen 4 - 5). Vor der Korrektur konnten zwischen Kontroll- und Tinnitusgruppe signifikante Mittelwertsunterschiede sowohl für einige Hippocampusstruktur- und Thalamusstrukturvolumina festgestellt werden. Bei den Hippocampusstrukturvolumina wurden Mittelwertsunterschiede linksseitig an zwei Substrukturen (Subiculum Körper; Hippocampus (gesamt)) und rechtsseitig an fünf Substrukturen (Presubiculum Körper; Subiculum Körper; Hippocampus-Amygdala-Transition-Area; Stratum moleculare Körper; Hippocampus (gesamt)) nachgewiesen. Für die Thalamusstrukturvolumina konnten Mittelwertsunterschiede an der linken Seite für eine Substruktur (Ncl. mediodorsalis lateralis) und an der rechten Seite für zwei Substrukturen (Ncl. laterodorsalis; Corpus geniculatum medialis) gezeigt werden.

Nach Anwendung der Benjamini-Hochberg-Korrektur ergaben sich keinerlei statistisch signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen der Kontroll- und Tinnitusgruppe hinsichtlich des Gesamtvolumens des Hippocampus und Thalamus sowie der Volumina ihrer Substrukturen.

3.3 Korrelationen zwischen Volumengröße der Hippocampus- sowie Thalamusstrukturen und der audiometrischen Hörschwelle

Zur Ermittlung eines möglichen Zusammenhangs zwischen den Volumina der Hippocampus- und Thalamusstrukturen und der Hörschwelle bei gesunden Kontrollpersonen und Tinnituspatienten, wurde ein Pearson-Korrelationstest durchgeführt. Die p -Werte wurden wie im vorangegangenen Kapitel 3.2 unter Verwendung der Benjamini-Hochberg-Korrektur angepasst (siehe Tabelle 6 - 9).

Basierend auf den korrigierten Daten konnten für beide Gruppen einige statistisch signifikante Ergebnisse identifiziert werden. So zeigte sich für die Kontrollgruppe eine positive Korrelation zwischen dem rechten Sulcus hippocampalis und der rechtsseitigen Hörschwelle. Zudem zeigten signifikant negative Korrelationen zwischen dem rechten Ncl. pulvinaris anterior thalami und der beidseitigen und linken Hörschwelle.

In der Tinnitusgruppe ergaben sich negative Korrelationen zwischen dem linken Ncl. anteroventralis thalami und der beidseitigen sowie linken Hörschwelle. Für den rechten Ncl. pulvinaris anterior thalami wurden negative Korrelationen mit der beidseitigen, linken und rechten Hörschwelle festgestellt. Dasselbe gilt für den rechten Ncl. pulvinaris medialis thalami, wo ebenfalls signifikant negative Korrelationen mit der beidseitigen, linken und rechten Hörschwelle nachgewiesen wurden.

4. Diskussion

4.1 Zielsetzung der Arbeit und Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit steht die kritische Analyse zweier Hypothesen im Fokus. Zum einen wurde geprüft, ob zwischen Tinnituspatienten und gesunden Kontrollen ein Volumenunterschied an subkortikalen Substrukturen des Hippocampus oder Thalamus besteht. Zum anderen wurde untersucht, ob bei Tinnitus- oder Kontrollprobanden eine Korrelation zwischen der Volumengröße subkortikaler Hippocampus- sowie Thalamussubstrukturen und der audiometrischen Hörschwelle nachweisbar ist.

Die Ergebnisse der ersten Fragestellung deuten darauf hin, dass zwischen Kontroll- und Tinnitusgruppe keine signifikanten Unterschiede im Volumen der Hippocampus- oder Thalamussubstrukturen bestehen.

Für die zweite Fragestellung konnten einige statistisch signifikante Korrelationen nachgewiesen werden. In der Kontrollgruppe wurde eine positive Korrelation zwischen dem Volumen des rechten Sulcus hippocampalis und der rechtsseitigen Hörschwelle gefunden. Zudem ließ sich eine negative Korrelation zwischen dem Volumen des rechten Ncl. pulvinaris anterior thalami und der beidseitigen als auch linken Hörschwelle feststellen. Für die Tinnitusgruppe konnte für das Volumen des linken Ncl. anteroventralis thalami eine negative Korrelation mit der beidseitigen und linken Hörschwelle nachgewiesen werden. Ebenfalls wurden negative Korrelationen für das Volumen des rechten Ncl. pulvinaris anterior thalami und des rechten Ncl. pulvinaris medialis thalami mit der beidseitigen, linken und rechten Hörschwelle identifiziert.

Besonders hervorzuheben ist hier die negative Korrelation zwischen dem Volumen des rechten Ncl. pulvinaris anterior thalami und der Hörschwelle, die sowohl bei der Kontrollgruppe als auch in der Tinnitusgruppe zu beobachten ist.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

4.2.1 Keine messbaren Volumenunterschiede an Substrukturen des Hippocampus oder Thalamus

Allgemein ist bei der Interpretation von strukturellen Daten aus bildgebenden Verfahren zu berücksichtigen, dass eventuell auftretende Hirnstrukturunterschiede zwischen den Gruppen drei mögliche Ursachen haben können (Langguth & Landgrebe, 2011). Zum einen könnten strukturelle Unterschiede auf Veränderungen hinweisen, die bereits vor Auftreten des Tinnitus existierten und somit als Risikofaktoren gedeutet werden (Langguth & Landgrebe, 2011). Zum anderen könnten sie im Zuge von Tinnitus

entstanden sein und somit als Folgeerscheinungen interpretiert werden (Langguth & Landgrebe, 2011). Schließlich könnten strukturelle Unterschiede auch eine Kombination aus beiden Aspekten darstellen (Langguth & Landgrebe, 2011).

Wie bereits erläutert wurde, fanden sich zwischen Tinnitus- und Kontrollgruppe nach der Benjamini-Hochberg-Korrektur keine statistisch signifikanten Volumenunterschiede für die Substrukturen des Hippocampus oder Thalamus. Diese Ergebnisse werfen wichtige Fragen hinsichtlich der Bedeutung dieser Hirnregionen und ihrer potenziellen Rolle bei der Entstehung von Tinnitus auf.

Die ermittelten Daten aus dieser Arbeit widersprechen vorangegangenen Studien in diesem Bereich, die entgegengesetzte Beobachtungen verzeichneten. Anders als in den Studien von Boyen et al. (2013) oder Landgrebe et al. (2009) konnten zwischen Tinnituspatienten und Kontrollprobanden keinerlei Unterschiede bzgl. des Volumens an grauer Substanz am Hippocampus nachgewiesen werden. Ebenso wurde, im Gegensatz zu den Erkenntnissen von Mühlau et al. (2006), kein erhöhtes Volumen an grauer Substanz im Thalamus bei der Tinnitusgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe registriert.

Die fehlenden Volumenunterschiede könnten darauf hinweisen, dass die untersuchten Substrukturen eine untergeordnete Rolle in der Pathophysiologie von Tinnitus spielen oder dass die verwendeten morphometrischen Untersuchungsmethoden nicht ausreichend empfindlich waren, um solche Unterschiede adäquat festzustellen. Eine alternative Erklärung könnten die verschiedenen Ausprägungsformen der Neuroplastizität liefern. MRT und Morphometrie bieten hauptsächlich Aufschluss über neuroanatomische Veränderungen, welche als Indikatoren für die Neuroplastizität auf struktureller Ebene interpretiert werden können (Chang, 2014). Allerdings kritisiert Møller (2007a), dass die Nachweisbarkeit struktureller neuroplastischer Veränderungen im Zusammenhang mit Tinnitus selbst mit klinischen Bildgebungsverfahren eine Herausforderung darstellen kann. Die hier vorliegenden Daten könnten somit darauf hindeuten, dass strukturelle neuroplastische Prozesse in den Hippocampus- oder Thalamussubstrukturen weniger ausgeprägt sind oder dass in diesen Substrukturen neuroplastische Veränderungen auf funktioneller Ebene eine dominantere Rolle einnehmen.

4.2.2 Kontrollgruppe: positive Korrelation zwischen Volumen des Sulcus hippocampalis und der Hörschwelle

Im Rahmen der zweiten Fragestellung wurde in der Kontrollgruppe eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen der Volumengröße des rechten Sulcus hippocampalis und der rechtsseitigen Hörschwelle festgestellt. Allerdings konnte für die Tinnitusgruppe keinerlei signifikante Verbindung zwischen der Hörschwelle und dem Volumen des Sulcus hippocampalis nachgewiesen werden. Beim Sulcus hippocampalis handelt es sich nicht um Nervengewebe, sondern um einen mit Liquor gefüllten Raum, welcher in der FreeSurfer-Analyse zu den anatomischen Substrukturen des Hippocampus gezählt wird (Iglesias et al., 2015).

Für die positive Korrelation kommen insgesamt zwei plausible Erklärungsansätze in Betracht. Ein erster möglicher Grund für die Korrelation könnte sein, dass ein vergrößerter Sulcus hippocampalis auf eine Atrophie des Hippocampus oder dessen Substrukturen hindeutet. Diese Überlegung wird durch Tierexperimente an Ratten bestärkt, die gezeigt haben, dass ein erweiterter Sulcus hippocampalis mit einer allgemeinen Atrophie und Volumenverringerung des Hippocampus einhergeht, weshalb er als Indikator für atrophische Prozesse am Hippocampus herangezogen werden kann (Li et al., 2018). Vor dem tierexperimentellen Hintergrund könnte ein Volumenverlust am Hippocampus oder dessen Substrukturen eine mögliche Ursache oder Folge von Hörverlust sein. Diese Vermutung wird auch von anderen Wissenschaftlern gestützt. Gemäß einer Studie von Uchida et al. (2018) weisen Personen mit Hörverlust ein vermindertes Hippocampusgesamtvolumen auf. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von Aoki et al. (2021) verzeichnet, die zudem einen Zusammenhang zwischen der Schwere des Hörverlusts und des allgemeinen hippocampalen Volumenverlusts feststellten. Zusätzlich werden in der Literatur Verbindungen zwischen einem erweiterten Sulcus hippocampalis und anderen Erkrankungen wie Alzheimer (Bastos-Leite et al., 2006), Schlafapnoe (Akhan et al., 2015) oder Epilepsie (Allebone et al., 2020) beschrieben. Einerseits haben die Messungen für die Kontrollgruppe eine positive Korrelation zwischen der Volumengröße des Sulcus hippocampalis und der Hörschwelle registriert. Andererseits wurden weder Anzeichen einer allgemeinen hippocampalen Atrophie noch negative Korrelationen zwischen den anderen Hippocampussubstrukturen und der Hörschwelle verzeichnet. Dies widerspricht der Erwartung, dass der Sulcus hippocampalis für die vorliegende Arbeit als Indikator für allgemeine atrophische Prozesse am Hippocampus genutzt werden könnte. Des Weiteren wurden bei genauerer

Betrachtung der Arbeiten von Aoki et al. (2021) und Uchida et al. (2018) zwar Korrelationen zwischen dem Hippocampusgesamtvolumen und Hörverlust registriert, allerdings nicht zusammen mit Veränderungen am Sulcus hippocampalis selbst.

Somit wäre der zweite plausible Erklärungsansatz, für die positive Korrelation zwischen dem Volumen des Sulcus hippocampalis und der rechten Hörschwelle eine im Zuge der Stichprobenwahl zufällig erhöhte Hörschwelle oder ein erhöhtes Volumen des Sulcus hippocampalis. Bei einem Vergleich der Daten aus Tabelle 1 fällt auf, dass die Kontrollen rechtsseitig bereits eine stark erhöhte Hörschwelle in Relation zu den Tinnituspatienten besitzen. Ein Grund dafür könnte das, trotz Matchingverfahren, etwas höhere Alter der Kontrollgruppe verglichen mit der Tinnitusgruppe sein, da ein voranschreitendes Alter oft mit einer erhöhten Hörschwelle bzw. mit Hörverlust einhergeht (Møller et al., 2011). Hinsichtlich des Sulcus hippocampalis Volumens ergibt sich aus Tabelle 2 für die Kontrollprobanden ein leicht höheres Volumen des rechtsseitigen Sulcus hippocampalis im Vergleich zu den Tinnitusprobanden. Dieser Volumenunterschied könnte auf reinen Zufall beruhen oder wäre z.B. mit einem erhöhten Auftreten von benignen Sulcus-hippocampalis-Zysten erklärbar. Es handelt sich hierbei um eine anatomische Normvariante, die bei etwa 10 - 15% der Bevölkerung natürlich vorkommt (Atlas, 2015; Sasaki et al., 1993). In der MRT-Bildgebung erscheinen die Sulcus-hippocampalis-Zysten als runde 1 - 2 mm große Liquor-isointense Struktur zwischen dem Cornu ammonis und dem Gyrus dentatus (Atlas, 2015). Sie werden in der Regel als ungefährlich eingestuft und werden in der klinischen Bildgebung häufig auch bei gesunden Patienten ohne klinische Krankheitssymptomatik nachgewiesen (Hassankhani et al., 2021; Sasaki et al., 1993). Somit wäre es denkbar, dass bei der Kontrollgruppe ein Zusammenspiel aus leicht erhöhtem Sulcus hippocampalis Volumen, bspw. durch eine höhere Inzidenz oder Ausprägung von Sulcus-hippocampalis-Zysten, und moderat erhöhter Hörschwelle, z.B. durch höheres Lebensalter, zur statistisch signifikanten positiven Korrelation beider Variablen geführt hat.

4.2.3 Tinnitusgruppe: negative Korrelationen zwischen Volumen des Ncl. anteroventralis thalami und der Hörschwelle

In Bezug auf die Tinnitusgruppe ergaben sich statistisch signifikante negative Korrelationen zwischen dem Volumen des linken Ncl. anteroventralis thalami und der beidseitigen sowie der linksseitigen Hörschwelle. Die durch FreeSurfer ermittelte Substruktur beschreibt den anteroventralen Anteil des Thalamus und beinhaltet zusätzlich zum Ncl.

anteroventralis auch die Thalamuskern Ncl. anteromedialis und Ncl. anterodorsalis (Iglesias et al., 2018). Diese Kerne werden auch als Ncll. anteriores bezeichnet und sind funktionell dem emotionalen Anteil des Thalamus zugehörig (Trepel, 2017).

Die vorliegenden Resultate weisen Ähnlichkeiten zu Erkenntnissen aus vorangegangenen Forschungsarbeiten auf. Bspw. untersuchten Yoo et al. (2016) in einer Studie insgesamt 127 Tinnituspatienten. Dabei stellten sie negative Korrelationen zwischen der Gesamtgröße des Thalamus und dem Hörverlust fest (Yoo et al., 2016). Allerdings ist zu beachten, dass in dieser Studie der durchschnittliche Hörverlust betrachtet wurde und nicht, wie in der vorliegenden Untersuchung, die Hörschwelle. Des Weiteren beschränkten sich die Untersuchungen von Yoo et al. (2016) lediglich auf das allgemeine Thalamusvolumen und nicht auf die Volumina der einzelnen Thalamussubstrukturen.

Eine mögliche Erklärung für unsere Beobachtungen könnte in der grundlegenden Funktionsweise des Thalamus oder des Ncl. anteroventralis selbst begründet liegen. Der Thalamus wird gemeinhin als das "Tor zum Bewusstsein" betrachtet, da er somatosensorische Impulse aus peripheren Quellen oder anderen Hirnzentren an die Großhirnrinde weiterleitet (Trepel, 2017). Innerhalb des Thalamus spielt der Ncl. anteroventralis eine wesentliche Rolle im limbischen System und ist dementsprechend an emotionsverarbeitenden Prozessen beteiligt (Trepel, 2017). Diese Funktionsweise des Ncl. anteroventralis in Kombination mit dessen beobachteten Korrelationen zwischen Volumen und Hörschwelle lässt sich gut im Rahmen des pathogenetischen Modells von Jastreboff (2004) interpretieren. So wäre es in diesem Kontext denkbar, dass ein Tinnitus, der initial durch Hörverlust ausgelöst wird, zu einem Anstieg des Stressniveaus führen könnte und damit das limbische System aktivieren würde. Diese Aktivierung würde die Etablierung einer konditionierten Reflexschleife begünstigen, was wiederum neuroplastische Strukturveränderungen in Regionen wie dem limbischen System oder speziell dem Ncl. anteroventralis thalami zur Folge hätte. Somit könnte Jastreboffs (2004) Entstehungsmodell eine passende Erklärung für die in der vorliegenden Arbeit registrierten Korrelationen zwischen dem Volumen des Nucleus anteroventralis und der Hörschwelle bieten.

4.2.4 Kontroll-/ Tinnitusgruppe: negative Korrelationen zwischen Volumen des pulvinaren Anteils des Thalamus und der Hörschwelle

Schließlich konnten im Rahmen der Arbeit einige statistisch signifikante negative Korrelationen sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Tinnitusgruppe für das Volumen des pulvinaren Thalamusanteils mit der Hörschwelle nachgewiesen werden. Für die Kontrollprobanden ergaben sich negative Korrelationen zwischen dem Volumen des rechten Ncl. pulvinaris anterior thalami und der beidseitigen als auch linksseitigen Hörschwelle. Bzgl. der Tinnituspatienten konnten negative Korrelationen zwischen dem Volumen des rechten Ncl. pulvinaris anterior thalami mit der beidseitigen, linken, und rechten Hörschwelle festgestellt werden. Dasselbe galt für das Volumen des rechten Ncl. pulvinaris medialis thalami der Tinnitusprobanden, bei der ebenfalls negative Korrelationen mit der beidseitigen, linken und rechten Hörschwelle verzeichnet wurden.

Wie bereits im Kapitel 4.2.3 dargelegt, stellten Untersuchungen an Tinnituspatienten von Yoo et al. (2016) negative Korrelationen zwischen dem Thalamusvolumen und dem Hörverlust fest. Von Seiten der Forscher wurde jedoch argumentiert, dass diese Ergebnisse eher mit dem fortschreitenden Alter bzw. dem altersbedingten Hörverlust in Verbindung stünden, anstatt direkt durch den Tinnitus verursacht worden zu sein (Yoo et al., 2016). Ähnliche Resultate konnte eine Studie von Wang et al. (2022) verzeichnen. Indem audiometrische und magnetresonanztomographische Daten aus diversen medizinischen Patientendatenbanken analysiert wurden, konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen vermindertem Thalamusvolumen und schlechter Hörleistung ermittelt werden (Wang et al., 2022). Es sei zu erwähnen, dass sowohl die Arbeit von Yoo et al. (2016) als auch die von Wang et al. (2022) lediglich das Gesamtvolumen des Thalamus betrachteten.

Die in der vorliegenden Arbeit identifizierten Korrelationen konzentrierten sich auf das Gebiet der pulvinaren Kerngruppe im Thalamus. Jedoch sind die genauen Funktionen dieser Kerngruppe weiterhin Gegenstand von Diskussionen und noch nicht im Ganzen verstanden. Das Pulvinar ist Teil der dorsalen Thalamuskerngruppe und besitzt Faserverbindungen zu visuellen Zentren im Parietal- und Temporallappen, zu den Colliculi superiori der Vierhügelplatte und dem Corpus geniculatum laterale, weshalb ihm eine bedeutende funktionelle Beziehung zum visuellen System zugeschrieben wird (Trepel, 2017). So können Schädigungen am Pulvinar zu Sehstörungen führen, insbesondere in Bezug auf die Bildanalyse und visuelle Aufmerksamkeit wie bspw. in Form eines visuellen Neglects (Trepel, 2017). Allerdings wird auch von Sprachstörungen in

Verbindung mit dem Pulvinar berichtet (Trepel, 2017), weshalb eine funktionelle Verarbeitung von auditorischen Reizen in diesem Gebiet naheliegend ist. Vor diesem Hintergrund könnte das pathogenetische Modell von Jastreboff (2004), wie in Kapitel 4.2.3 bereits erörtert, eine mögliche Erklärung für die Korrelationen zwischen dem Volumen des pulvinaren Anteils des Thalamus und der Hörschwelle bieten. Allerdings stellt sich die Frage, warum diese Korrelationen auch in der Kontrollgruppe zu beobachten waren. Es wäre deshalb denkbar, dass primär der Hörverlust einen strukturell neuroplastischen Einfluss auf das Volumen des pulvinaren Thalamuskerngebiets ausüben könnte, während der Tinnitus eher eine sekundäre Rolle in diesem Kontext einnehmen würde. Yoo et al. (2016) stellen sogar die Vermutung auf, dass strukturelle Veränderungen an Tinnituspatienten eher mit dem Alterungsprozess und damit einhergehenden Komorbiditäten wie dem altersbedingten Hörverlust in Verbindung stehen. Daher wären weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet erforderlich, um diese Fragen abschließend zu klären.

4.3 Einschränkungen und Limitationen

In der vorliegenden Dissertation müssen wichtige Limitationen berücksichtigt werden, die nicht nur spezifisch für die aktuelle Untersuchung, sondern auch für die allgemeine Tinnitusforschung von Bedeutung sind.

Die Arbeit stützt sich auf Daten der "Studie zur Untersuchung von neuralen Korrelaten und Prädiktoren der Verarbeitung von Geräuschen zur Tinnitusunterdrückung", die im Jahr 2019 erhoben wurden. Dementsprechend handelt es sich hier um eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie, welche auf bereits erhobenen Informationen beruht und keine spezifisch für die Fragestellung zugeschnittene Datenerhebung beinhaltet.

Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt betrifft die Untersuchung der ersten Hypothese, in welcher mehrere *t*-Tests durchgeführt wurden, um volumetrische Mittelwertunterschiede an Hippocampus- und Thalamussubstrukturen zwischen Kontroll- und Tinnitusgruppe zu ermitteln. Dabei waren bei beiden Stichprobengruppen die Voraussetzung bzgl. Normalverteilung in einigen Substrukturen nicht erfüllt. Trotz dieses Umstands wurde ein *t*-Test auch an davon betroffenen Substrukturen durchgeführt, da Monte-Carlo-Studien gezeigt haben, dass ein *t*-Test für unabhängige Stichproben gegen Verletzungen seiner Voraussetzungen ausreichend robust reagiert (Bortz & Schuster, 2016). Daher kann der *t*-Test selbst dann angewendet werden, wenn die Stichprobengröße der einzelnen Gruppen stark variiert, solange die Varianzen gleich

sind (Bortz & Schuster, 2016), was im vorliegenden Probandenkollektiv für jede Substruktur auch gegeben war. Dennoch wäre bei möglichen Signifikanzen an den davon betroffenen Substrukturen eine vorsichtige Interpretation geboten.

Die Wahl einer angemessenen Probandenstichprobe stellt, wie in anderen Studien auf diesem Gebiet, einen zentralen limitierenden Faktor dar. So wurden in der hier beschriebenen Studie vor allem Teilnehmer aus einem begrenzten geografischen Gebiet rekrutiert, was möglicherweise die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Populationen anderer Regionen bzw. Länder einschränken könnte. Des Weiteren ist die Anzahl der Probanden in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Tinnitusgruppe geringer, was eine Verzerrung der statistischen Daten nicht ausschließen lässt. Schließlich war die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen zwar ähnlich zueinander, allerdings waren männliche Probanden in beiden Gruppen in der Mehrheit, was die Aussagekraft der Ergebnisse beeinträchtigen und eine Verallgemeinerung auf die Gesamtbevölkerung unter Umständen erschweren könnte.

4.4 Ausblick und Empfehlungen für weiterführende Forschung

Die Frage nach strukturellen Volumenunterschieden an subkortikalen Hippocampus- und Thalamussubstrukturen zwischen Kontroll- und Tinnitusgruppe konnte in der vorliegenden Arbeit nicht abschließend beantwortet werden. In Anbetracht dessen wäre es für zukünftige Studien von besonderem Interesse neben strukturellen Analysen ein verstärktes Augenmerk auf die Untersuchung funktioneller Aspekte zu legen. Eine Integration weiterer bildgebender Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) könnten dazu beitragen, Aktivitätsmuster und Funktionsänderungen zu erfassen. Dementsprechend würde eine umfassende Betrachtung, die sowohl strukturelle als auch funktionelle Gesichtspunkte des Hippocampus und Thalamus berücksichtigt, es ermöglichen, ein genaueres Verständnis der pathophysiologischen Prozesse in Verbindung mit Tinnitus zu erlangen und ihre potenzielle Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Symptome zu verstehen.

Die ermittelten Korrelationen zur zweiten Fragestellung als auch die Erkenntnisse anderer Wissenschaftler werfen die Frage auf, ob der Hörverlust doch einen höheren Einfluss auf die Struktur des Hippocampus oder Thalamus hat als der Tinnitus selbst. Zur abschließenden Klärung dieser wichtigen Frage wäre es für kommende Studien notwendig die Studienpopulation zu erweitern, um strukturelle Effekte, die durch

Tinnitus oder Hörverlust entstehen, besser voneinander abgrenzen zu können. Hierbei sollte die Berücksichtigung von Tinnituspatienten sowohl mit als auch ohne begleitenden Hörverlust sowie von Kontrollprobanden mit und ohne Hörverlust in Betracht gezogen werden. Des Weiteren könnte eine longitudinale Untersuchung Aufschluss darüber geben, ob und wie sich strukturelle Veränderungen in hippocampalen und thalamischen Gehirnarealen im Verlauf der Krankheit entwickeln. All diese Ansätze könnten dazu beisteuern sowohl die spezifischen Einflüsse von Hörverlust und Tinnitus auf die strukturelle Neuroplastizität klarer zu differenzieren als auch dynamische Veränderungen und Anpassungsprozesse aufzudecken.

Insgesamt tragen die Erkenntnisse der vorliegenden Arbeit, trotz der genannten Limitationen, dazu bei das Verständnis der Tinnitusforschung zu erweitern. Die Analysen verdeutlichen die komplexe Natur der Mechanismen, die der Entstehung und Wahrnehmung von Tinnitus zugrunde liegen und betonen die Rolle des Hippocampus und des Thalamus in diesem Zusammenhang. Eine zukünftige Ausrichtung von Forschungsanstrengungen in diesem Gebiet wäre weiterhin von großer Bedeutung, da das Verständnis der neuroplastischen Prozesse, die für die Entstehung und das Fortbestehen dieses Krankheitsbildes verantwortlich sind, nicht nur von wissenschaftlichem Interesse ist. So könnten künftige Erkenntnisse dazu beitragen, neue Ansätze für die Diagnose und Therapie von Tinnitus zu entwickeln und so einen unmittelbaren Nutzen für davon betroffene Personen haben.

5. Zusammenfassung

Der Terminus „Tinnitus“ leitet sich vom Lateinischen „tinnire“ (*dt. klingeln, klirren*) ab und bezeichnet eine abnorme auditive Wahrnehmung, deren Ursache eine Störung des auditorischen Systems bzw. der im Umfeld liegenden Strukturen sein kann (Boeninghaus & Lenarz, 2007).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die kritische Analyse zweier Hypothesen. Zum einen sollte geprüft werden, ob zwischen Tinnituspatienten und gesunden Kontrollen ein Volumenunterschied an subkortikalen Substrukturen des Hippocampus oder Thalamus besteht. Zum anderen sollte untersucht werden, ob bei Tinnitus- oder Kontrollprobanden eine Korrelation zwischen der Volumengröße subkortikaler Hippocampus- sowie Thalamussubstrukturen und der audiometrischen Hörschwelle nachweisbar ist. Das Probandenkollektiv umfasste insgesamt 2 Stichprobengruppen, die auf Alter- und Geschlechtsverteilung gematcht wurden. Es wurden insgesamt 28 Tinnituspatienten (4 weiblich, 24 männlich) und 13 Kontrollprobanden (2 weiblich, 11 männlich) rekrutiert, welche einer magnetresonanztomographischen und audiometrischen Datenerhebung unterzogen wurden. Die Datensätze wurden mittels FreeSurfer-Analyse bzgl. ihrer Hippocampus- und Thalamussubstrukturvolumina untersucht und ausgewertet.

Die Ergebnisse der ersten Hauptfragestellung deuten darauf hin, dass zwischen Kontroll- und Tinnitusgruppe keine signifikanten Unterschiede im Volumen der Hippocampus- oder Thalamussubstrukturen bestehen.

Für die zweite Fragestellung konnten einige statistisch signifikante Korrelationen nachgewiesen werden. So wurden für die Kontrollgruppe eine positive Korrelation des Sulcus hippocampalis mit der Hörschwelle als auch negative Korrelationen des Ncl. pulvinaris anterior mit der Hörschwelle festgestellt. Für die Tinnitusgruppe konnten negative Korrelationen für den Ncl. anteroventralis thalami mit der Hörschwelle sowie negative Korrelationen des Ncl. pulvinaris anterior thalami und des Ncl. pulvinaris medialis thalami mit der Hörschwelle nachgewiesen werden. Unsere Ergebnisse werfen die Frage auf, ob nicht andere Faktoren, wie z.B. altersbedingter Hörverlust, doch einen höheren Einfluss auf die Struktur des Hippocampus oder Thalamus haben als die Tinnituserkrankung an sich. Allerdings wären weitere Forschungsanstrengungen in diesem Gebiet von großer Bedeutung, um die komplexe Natur der Mechanismen, die der Entstehung und Wahrnehmung von Tinnitus zugrunde liegen zu verstehen.

6. Anhang

6.1 Tabellen

Tabelle 1

Charakteristika der Studienstichprobe bzgl. Anzahl, Geschlecht, Alter und Hörschwelle

| | Kontrollgruppe | | Tinnitusgruppe | |
|--------------------------|----------------|-----------|----------------|-----------|
| N (= 41) | 13 | | 28 | |
| (männlich, %) | 11 (84.62%) | | 24 (85.71%) | |
| (weiblich, %) | 2 (15.38%) | | 4 (14.29%) | |
| | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> |
| Alter (in Jahre) | 56.46 | 13.75 | 53.11 | 9.26 |
| Hörschwelle bds. (in dB) | 35.25 | 18.45 | 28.65 | 10.28 |
| Hörschwelle l. (in dB) | 34.99 | 18 | 31.06 | 10.58 |
| Hörschwelle r. (in dB) | 35.5 | 19.51 | 26.25 | 10.62 |

Anmerkungen. N = Gesamtanzahl; M = Mittelwert; SD = Standardabweichung; bds. = beidseits; l. = links; r. = rechts

Tabelle 2*Charakteristika der Studienstichprobe bzgl. Volumen der Hippocampus-Substrukturen (in mm³)*

| Substruktur | Kontrollgruppe | | Tinnitusgruppe | |
|--------------------------------|----------------|-----------|----------------|-----------|
| | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> |
| l. Parasubiculum | 61.03 | 15.37 | 64.55 | 10.57 |
| l. Presubiculum (Körper) | 161.55 | 23.41 | 172.93 | 23.66 |
| l. Presubiculum (Kopf) | 135.14 | 17.29 | 146.15 | 14.87 |
| l. Subiculum (Körper) | 246.97 | 19.3 | 266.37 | 28.36 |
| l. Subiculum (Kopf) | 187.68 | 25.44 | 200.44 | 22.16 |
| l. CA1 (Körper) | 130.71 | 24.36 | 136.57 | 17.75 |
| l. CA1 (Kopf) | 519.1 | 55.7 | 548.08 | 56.2 |
| l. CA3 (Körper) | 98.47 | 17.25 | 99.19 | 13.3 |
| l. CA3 (Kopf) | 122.24 | 18.61 | 128.74 | 17.29 |
| l. CA4 (Körper) | 125.79 | 10.52 | 129.49 | 13 |
| l. CA4 (Kopf) | 129.66 | 12.42 | 133.17 | 15.15 |
| l. GCDG (Körper) | 139.56 | 10.02 | 144.88 | 13.09 |
| l. GCDG (Kopf) | 154.99 | 17.44 | 159.84 | 18.71 |
| l. HATA | 57.38 | 9.24 | 61.73 | 10.63 |
| l. Fimbria | 66.13 | 20.74 | 73.92 | 18.06 |
| l. Stratum moleculare (Körper) | 230.51 | 22.83 | 243.34 | 17.95 |
| l. Stratum moleculare (Kopf) | 331.94 | 33.08 | 348.8 | 32.25 |
| l. Sulcus hippocampalis | 152.97 | 27.7 | 166.26 | 34.25 |
| l. Hippocampus Schwanz | 546.78 | 66.56 | 587.94 | 62.59 |
| l. Hippocampus (gesamt) | 3445.63 | 276.97 | 3646.13 | 286.05 |
| r. Parasubiculum | 63.48 | 14.73 | 63.66 | 12.33 |
| r. Presubiculum (Körper) | 148.05 | 20.81 | 163.79 | 19.02 |
| r. Presubiculum (Kopf) | 137.29 | 14.21 | 143.2 | 14.83 |
| r. Subiculum (Körper) | 238.34 | 19.61 | 261.64 | 26.89 |
| r. Subiculum (Kopf) | 185.98 | 21.45 | 196.84 | 27.51 |
| r. CA1 (Körper) | 135.73 | 21.49 | 146.44 | 21.89 |
| r. CA1 (Kopf) | 537.15 | 53.67 | 574.24 | 73.63 |
| r. CA3 (Körper) | 105.54 | 14.78 | 111.42 | 15.85 |
| r. CA3 (Kopf) | 131.61 | 23.55 | 142.86 | 20.49 |
| r. CA4 (Körper) | 129.13 | 12.3 | 136.56 | 16.22 |
| r. CA4 (Kopf) | 135.4 | 15.35 | 141.63 | 17.95 |
| r. GCDG (Körper) | 141.88 | 12.74 | 151 | 16.99 |
| r. GCDG (Kopf) | 162.23 | 23.43 | 170.89 | 24.26 |
| r. HATA | 58.82 | 10.34 | 67.99 | 10.43 |
| r. Fimbria | 56.93 | 17.84 | 68.44 | 19.31 |
| r. Stratum moleculare (Körper) | 231.79 | 22.41 | 252.13 | 25.14 |
| r. Stratum moleculare (Kopf) | 338.06 | 31.22 | 360.44 | 40.67 |
| r. Sulcus hippocampalis | 175.74 | 33.29 | 167.24 | 33.46 |
| r. Hippocampus Schwanz | 591.89 | 66.6 | 630.82 | 67.79 |
| r. Hippocampus (gesamt) | 3529.29 | 265.45 | 3783.97 | 367.71 |

Anmerkungen. *M* = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung; l. = links; r. = rechts; CA = Cornu ammonis; GCDG = Stratum granulare des Gyrus dentatus; HATA = Hippocampus-Amygdala-Transition-Area; Reihenfolge und Benennung der Substrukturen in Anlehnung an Iglesias et al. (2015) (siehe Abbildung 1 - 2)

Tabelle 3*Charakteristika der Studienstichprobe bzgl. Volumen der Thalamus-Substrukturen (in mm³)*

| Substruktur | Kontrollgruppe | | Tinnitusgruppe | |
|--|----------------|-----------|----------------|-----------|
| | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> |
| l. Ncl. anteroventralis | 129.34 | 21.54 | 137.75 | 20.1 |
| l. Ncl. laterodorsalis | 27.41 | 6.68 | 31.46 | 8.79 |
| l. Ncl. lateralis posterior | 138.01 | 18.13 | 144.62 | 19.96 |
| l. Ncl. ventralis anterior | 397.86 | 53.43 | 419.02 | 45.39 |
| l. Ncl. ventralis anterior magnocellularis | 29.66 | 4.11 | 31.39 | 3.25 |
| l. Ncl. ventralis lateralis anterior | 615.28 | 67.72 | 642.83 | 69.56 |
| l. Ncl. ventralis lateralis posterior | 826.1 | 91.1 | 852.9 | 94.17 |
| l. Ncl. ventralis posterolateralis | 956.64 | 127.05 | 948.4 | 118.29 |
| l. Ncl. ventromedialis | 25.62 | 6.17 | 25.74 | 4.25 |
| l. Ncl. centralis medialis | 62.04 | 12.87 | 65.39 | 8.23 |
| l. Ncl. centralis lateralis | 37.15 | 5.61 | 39 | 7.8 |
| l. Ncl. paracentralis | 3.44 | 0.6 | 3.74 | 0.52 |
| l. Ncl. centromedianus | 258.38 | 36.47 | 264.06 | 29.96 |
| l. Ncl. parafascicularis | 63.6 | 14.01 | 62.79 | 9.45 |
| l. Ncl. parataenalis | 7.14 | 0.93 | 7.19 | 0.8 |
| l. Ncl. reuniens | 11.49 | 2.58 | 12.14 | 2.06 |
| l. Ncl. mediodorsalis medialis | 654.08 | 97.35 | 711.64 | 87.35 |
| l. Ncl. mediodorsalis lateralis | 237.29 | 27.61 | 258.74 | 30.44 |
| l. Corpus geniculatum laterale | 251.17 | 40.96 | 258.96 | 37.42 |
| l. Corpus geniculatum mediale | 118.51 | 17.53 | 108.59 | 16.6 |
| l. Ncl. limitans | 31.02 | 7.31 | 27.58 | 6.2 |
| l. Ncl. pulvinaris anterior | 220.13 | 29.89 | 222.28 | 21.98 |
| l. Ncl. pulvinaris medialis | 1150.57 | 168.69 | 1137.21 | 112.94 |
| l. Ncl. pulvinaris lateralis | 194.4 | 37.49 | 189.54 | 30.23 |
| l. Ncl. pulvinaris inferior | 242.62 | 46.39 | 249.46 | 33.05 |
| l. Thalamus (gesamt) | 6688.98 | 696.74 | 6852.41 | 588.84 |
| r. Ncl. anteroventralis | 146.34 | 19.31 | 148.23 | 18.67 |
| r. Ncl. laterodorsalis | 26.32 | 7.57 | 31.64 | 7.4 |
| r. Ncl. lateralis posterior | 129.25 | 23.25 | 137.15 | 19.87 |
| r. Ncl. ventralis anterior | 387.91 | 39.48 | 409.82 | 47.69 |
| r. Ncl. ventralis anterior magnocellularis | 31.1 | 4.09 | 33.33 | 4.08 |
| r. Ncl. ventralis lateralis anterior | 618.72 | 63.38 | 655.23 | 79.69 |
| r. Ncl. ventralis lateralis posterior | 824.53 | 101.22 | 861.34 | 107.71 |
| r. Ncl. ventralis posterolateralis | 979.23 | 158.59 | 978.15 | 127 |
| r. Ncl. ventromedialis | 26.44 | 6.61 | 27.32 | 4.6 |
| r. Ncl. centralis medialis | 65.45 | 12.65 | 69.09 | 10 |
| r. Ncl. centralis lateralis | 36.85 | 6.16 | 37.99 | 4.75 |
| r. Ncl. paracentralis | 4.02 | 0.67 | 4.35 | 0.61 |
| r. Ncl. centromedianus | 249.39 | 30.23 | 263.19 | 29.57 |
| r. Ncl. parafascicularis | 66.58 | 9.88 | 68.63 | 7.17 |
| r. Ncl. parataenalis | 7.48 | 1.07 | 7.72 | 0.78 |
| r. Ncl. reuniens | 12.57 | 3.17 | 13.04 | 2.55 |
| r. Ncl. mediodorsalis medialis | 676.81 | 96.03 | 724.06 | 81.5 |
| r. Ncl. mediodorsalis lateralis | 254.92 | 25.91 | 267.81 | 31.23 |
| r. Corpus geniculatum laterale | 268.88 | 51 | 268.84 | 32.65 |
| r. Corpus geniculatum mediale | 125.56 | 20.71 | 108.82 | 14.19 |
| r. Ncl. limitans | 23.82 | 8.58 | 24.13 | 6.01 |
| r. Ncl. pulvinaris anterior | 237.93 | 26.46 | 244.05 | 24.24 |
| r. Ncl. pulvinaris medialis | 1232.41 | 143.95 | 1265.24 | 114.26 |
| r. Ncl. pulvinaris lateralis | 225 | 39.9 | 220.87 | 30 |
| r. Ncl. pulvinaris inferior | 270.77 | 44.27 | 286.55 | 45.04 |
| r. Thalamus (gesamt) | 6928.28 | 718.79 | 7156.58 | 649.52 |

Anmerkungen. *M* = Mittelwert; *SD* = Standardabweichung; l. = links; r. = rechts; Ncl. = Nucleus; Reihenfolge und Benennung der Substrukturen in Anlehnung an Iglesias et al. (2018) (siehe Abbildung 3 - 4)

Tabelle 4

Ergebnisse des *t*-Tests zum Vergleich der Mittelwerte zwischen Kontroll- und Tinnitusgruppe in Bezug auf Hippocampus-Substrukturen

| Substruktur | <i>t</i> (39) | <i>p</i> | <i>p</i> ^{BH} | <i>d</i> |
|--------------------------------|---------------|----------|------------------------|----------|
| l. Parasubiculum | -0.75 | .465 | .629 | 0.27 |
| l. Presubiculum (Körper) | -1.44 | .162 | .416 | 0.48 |
| l. Presubiculum (Kopf) | -1.98 | .061 | .416 | 0.68 |
| l. Subiculum (Körper) | -2.56 | .015 | .263 | 0.8 |
| l. Subiculum (Kopf) | -1.56 | .135 | .416 | 0.53 |
| l. CA1 (Körper) | -0.78 | .447 | .629 | 0.28 |
| l. CA1 (Kopf) | -1.55 | .135 | .416 | 0.52 |
| l. CA3 (Körper) | -0.13 | .896 | .948 | 0.05 |
| l. CA3 (Kopf) | -1.06 | .299 | .507 | 0.36 |
| l. CA4 (Körper) | -0.97 | .34 | .549 | 0.31 |
| l. CA4 (Kopf) | -0.78 | .44 | .629 | 0.25 |
| l. GCDG (Körper) | -1.43 | .163 | .416 | 0.46 |
| l. GCDG (Kopf) | -0.81 | .426 | .629 | 0.27 |
| l. HATA | -1.34 | .193 | .434 | 0.44 |
| l. Fimbria | -1.16 | .258 | .493 | 0.4 |
| l. Stratum moleculare (Körper) | -1.79 | .09 | .416 | 0.62 |
| l. Stratum moleculare (Kopf) | -1.53 | .14 | .416 | 0.52 |
| l. Sulcus hippocampalis | -1.32 | .196 | .434 | 0.43 |
| l. Hippocampus Schwanz | -1.88 | .074 | .416 | 0.64 |
| l. Hippocampus (gesamt) | -2.13 | .043 | .416 | 0.71 |
| r. Parasubiculum | -0.04 | .97 | .992 | 0.01 |
| r. Presubiculum (Körper) | -2.31 | .031 | .391 | 0.79 |
| r. Presubiculum (Kopf) | -1.22 | .234 | .488 | 0.41 |
| r. Subiculum (Körper) | -3.13 | .004 | .263 | 0.99 |
| r. Subiculum (Kopf) | -1.37 | .18 | .434 | 0.44 |
| r. CA1 (Körper) | -1.48 | .153 | .416 | 0.49 |
| r. CA1 (Kopf) | -1.82 | .078 | .416 | 0.58 |
| r. CA3 (Körper) | -1.16 | .258 | .493 | 0.38 |
| r. CA3 (Kopf) | -1.48 | .154 | .416 | 0.51 |
| r. CA4 (Körper) | -1.62 | .115 | .416 | 0.52 |
| r. CA4 (Kopf) | -1.14 | .262 | .493 | 0.37 |
| r. GCDG (Körper) | -1.91 | .065 | .416 | 0.61 |
| r. GCDG (Kopf) | -1.09 | .287 | .507 | 0.36 |
| r. HATA | -2.63 | .015 | .263 | 0.88 |
| r. Fimbria | -1.87 | .073 | .416 | 0.62 |
| r. Stratum moleculare (Körper) | -2.6 | .015 | .263 | 0.85 |
| r. Stratum moleculare (Kopf) | -1.93 | .063 | .416 | 0.62 |
| r. Sulcus hippocampalis | 0.76 | .455 | .629 | 0.25 |
| r. Hippocampus Schwanz | -1.73 | .096 | .416 | 0.58 |
| r. Hippocampus (gesamt) | -2.52 | .017 | .263 | 0.79 |

Anmerkungen. *t* = *t*-Wert; *p* = *p*-Wert; *p*^{BH} = adjustierter *p*-Wert nach Benjamini-Hochberg; *d* = Cohen's *d*; l. = links; r. = rechts; CA = Cornu ammonis; GCDG = Stratum granulare des Gyrus dentatus; HATA = Hippocampus-Amygdala-Transition-Area; Reihenfolge und Benennung der Substrukturen in Anlehnung an Iglesias et al. (2015) (siehe Abbildung 1 - 2)

Tabelle 5

Ergebnisse des t-Tests zum Vergleich der Mittelwerte zwischen Kontroll- und Tinnitusgruppe in Bezug auf Thalamus-Substrukturen

| Substruktur | <i>t</i> (39) | <i>p</i> | <i>p</i> ^{BH} | <i>d</i> |
|--|---------------|----------|------------------------|----------|
| l. Ncl. anteroventralis | -1.19 | .248 | .493 | 0.4 |
| l. Ncl. laterodorsalis | -1.63 | .114 | .416 | 0.52 |
| l. Ncl. lateralis posterior | -1.05 | .303 | .507 | 0.35 |
| l. Ncl. ventralis anterior | -1.24 | .231 | .488 | 0.43 |
| l. Ncl. ventralis anterior magnocellularis | -1.33 | .198 | .434 | 0.47 |
| l. Ncl. ventralis lateralis anterior | -1.2 | .241 | .493 | 0.4 |
| l. Ncl. ventralis lateralis posterior | -0.87 | .394 | .607 | 0.29 |
| l. Ncl. ventralis posterolateralis | 0.2 | .845 | .922 | 0.07 |
| l. Ncl. ventromedialis | -0.06 | .949 | .981 | 0.02 |
| l. Ncl. centralis medialis | -0.86 | .402 | .607 | 0.31 |
| l. Ncl. centralis lateralis | -0.86 | .396 | .607 | 0.27 |
| l. Ncl. paracentralis | -1.58 | .128 | .416 | 0.55 |
| l. Ncl. centromedianus | -0.49 | .63 | .769 | 0.17 |
| l. Ncl. parafascicularis | 0.19 | .852 | .922 | 0.07 |
| l. Ncl. parataenalis | -0.15 | .879 | .94 | 0.05 |
| l. Ncl. reuniens | -0.8 | .431 | .629 | 0.28 |
| l. Ncl. mediodorsalis medialis | -1.82 | .083 | .416 | 0.62 |
| l. Ncl. mediodorsalis lateralis | -2.24 | .034 | .391 | 0.74 |
| l. Corpus geniculatum laterale | -0.58 | .566 | .704 | 0.2 |
| l. Corpus geniculatum mediale | 1.71 | .1 | .416 | 0.58 |
| l. Ncl. limitans | 1.47 | .156 | .416 | 0.51 |
| l. Ncl. pulvinaris anterior | -0.23 | .819 | .908 | 0.08 |
| l. Ncl. pulvinaris medialis | 0.26 | .798 | .895 | 0.09 |
| l. Ncl. pulvinaris lateralis | 0.41 | .687 | .8 | 0.14 |
| l. Ncl. pulvinaris inferior | -0.48 | .638 | .769 | 0.17 |
| l. Thalamus (gesamt) | -0.73 | .472 | .629 | 0.25 |
| r. Ncl. anteroventralis | -0.29 | .771 | .876 | 0.1 |
| r. Ncl. laterodorsalis | -2.11 | .046 | .416 | 0.71 |
| r. Ncl. lateralis posterior | -1.06 | .302 | .507 | 0.37 |
| r. Ncl. ventralis anterior | -1.54 | .134 | .416 | 0.5 |
| r. Ncl. ventralis anterior magnocellularis | -1.62 | .118 | .416 | 0.55 |
| r. Ncl. ventralis lateralis anterior | -1.58 | .125 | .416 | 0.51 |
| r. Ncl. ventralis lateralis posterior | -1.06 | .299 | .507 | 0.35 |
| r. Ncl. ventralis posterolateralis | 0.02 | .983 | .994 | 0.01 |
| r. Ncl. ventromedialis | -0.43 | .669 | .789 | 0.15 |
| r. Ncl. centralis medialis | -0.91 | .372 | .59 | 0.32 |
| r. Ncl. centralis lateralis | -0.59 | .561 | .704 | 0.21 |
| r. Ncl. paracentralis | -1.53 | .141 | .416 | 0.52 |
| r. Ncl. centromedianus | -1.37 | .184 | .434 | 0.46 |
| r. Ncl. parafascicularis | -0.67 | .509 | .651 | 0.24 |
| r. Ncl. parataenalis | -0.73 | .476 | .629 | 0.26 |
| r. Ncl. reuniens | -0.47 | .644 | .769 | 0.16 |
| r. Ncl. mediodorsalis medialis | -1.54 | .14 | .416 | 0.53 |
| r. Ncl. mediodorsalis lateralis | -1.38 | .177 | .434 | 0.45 |
| r. Corpus geniculatum laterale | 0 | .998 | .998 | 0 |
| r. Corpus geniculatum mediale | 2.64 | .017 | .263 | 0.94 |
| r. Ncl. limitans | -0.12 | .91 | .951 | 0.04 |
| r. Ncl. pulvinaris anterior | -0.71 | .486 | .63 | 0.24 |
| r. Ncl. pulvinaris medialis | -0.72 | .478 | .629 | 0.25 |
| r. Ncl. pulvinaris lateralis | 0.33 | .743 | .855 | 0.12 |
| r. Ncl. pulvinaris inferior | -1.06 | .302 | .507 | 0.35 |
| r. Thalamus (gesamt) | -0.98 | .34 | .549 | 0.33 |

Anmerkungen. *t* = *t*-Wert; *p* = *p*-Wert; *p*^{BH} = adjustierter *p*-Wert nach Benjamini-Hochberg; *d* = Cohen's *d*; l. = links; r. = rechts; Ncl. = Nucleus; Reihenfolge und Benennung der Substrukturen in Anlehnung an Iglesias et al. (2018) (siehe Abbildung 2)

Tabelle 6
Ergebnisse des Pearson-Korrelationstests zur Analyse der Beziehung zwischen linksseitigen Hippocampus-Substrukturen und Hörschwelle bei Kontroll- und Tinnitusgruppe

| Substruktur | Kontrollgruppe | | | | | | Tinnitusgruppe | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------------------|------|----------|----------------|------|----------|----------------|------|----------|------------------|------|----------|----------------|------|----------|----------------|------|----------|
| | Hörschwelle bds. | | | Hörschwelle l. | | | Hörschwelle r. | | | Hörschwelle bds. | | | Hörschwelle l. | | | Hörschwelle r. | | |
| | r | p | p^{BH} | r | p | p^{BH} | r | p | p^{BH} | r | p | p^{BH} | r | p | p^{BH} | r | p | p^{BH} |
| I. Parasubiculum | .07 | .812 | .882 | .12 | .705 | .828 | .03 | .92 | .954 | -.01 | .957 | .974 | .04 | .825 | .882 | -.06 | .746 | .847 |
| I. Presubiculum (Körper) | 0 | .997 | .997 | -.03 | .916 | .952 | .03 | .927 | .96 | -.12 | .528 | .711 | -.1 | .605 | .76 | -.14 | .48 | .677 |
| I. Presubiculum (Kopf) | .08 | .795 | .872 | .06 | .835 | .892 | .09 | .765 | .858 | -.23 | .246 | .484 | -.19 | .323 | .554 | -.25 | .207 | .446 |
| I. Subiculum (Körper) | -.06 | .848 | .901 | -.05 | .859 | .906 | -.06 | .844 | .897 | -.02 | .934 | .96 | .01 | .949 | .969 | -.04 | .824 | .882 |
| I. Subiculum (Kopf) | -.08 | .786 | .866 | -.18 | .559 | .732 | .01 | .982 | .991 | -.07 | .711 | .831 | -.08 | .691 | .822 | -.06 | .748 | .847 |
| I. CA1 (Körper) | .29 | .334 | .561 | .33 | .267 | .502 | .24 | .421 | .628 | -.21 | .294 | .53 | -.17 | .393 | .61 | -.23 | .238 | .474 |
| I. CA1 (Kopf) | -.29 | .338 | .561 | -.34 | .256 | .49 | -.23 | .443 | .639 | -.28 | .142 | .369 | -.25 | .204 | .446 | -.3 | .116 | .341 |
| I. CA3 (Körper) | .1 | .753 | .852 | .11 | .726 | .838 | .08 | .786 | .866 | -.09 | .638 | .792 | -.1 | .599 | .758 | -.08 | .699 | .828 |
| I. CA3 (Kopf) | -.09 | .766 | .858 | -.14 | .644 | .795 | -.04 | .892 | .932 | -.25 | .201 | .441 | -.23 | .237 | .474 | -.25 | .195 | .436 |
| I. CA4 (Körper) | .07 | .817 | .882 | .07 | .816 | .882 | .07 | .823 | .882 | -.19 | .333 | .561 | -.18 | .351 | .57 | -.19 | .345 | .568 |
| I. CA4 (Kopf) | -.1 | .737 | .846 | -.15 | .628 | .781 | -.06 | .85 | .901 | -.11 | .589 | .752 | -.08 | .682 | .82 | -.13 | .524 | .711 |
| I. GCDG (Körper) | -.23 | .441 | .638 | -.24 | .426 | .632 | -.22 | .471 | .666 | -.32 | .099 | .316 | -.29 | .131 | .361 | -.33 | .091 | .312 |
| I. GCDG (Kopf) | -.17 | .573 | .74 | -.21 | .491 | .685 | -.13 | .665 | .812 | -.19 | .336 | .561 | -.15 | .441 | .638 | -.21 | .274 | .509 |
| I. HATA | -.43 | .139 | .367 | -.47 | .108 | .334 | -.39 | .188 | .431 | -.38 | .048 | .23 | -.26 | .177 | .413 | -.47 | .012 | .149 |
| I. Fimbria | -.68 | .01 | .145 | -.72 | .005 | .119 | -.63 | .021 | .175 | -.47 | .013 | .151 | -.44 | .019 | .175 | -.46 | .013 | .154 |
| I. Stratum moleculare (Körper) | -.08 | .806 | .879 | -.07 | .815 | .882 | -.08 | .804 | .879 | -.17 | .38 | .598 | -.13 | .519 | .711 | -.21 | .29 | .526 |
| I. Stratum moleculare (Kopf) | -.18 | .549 | .73 | -.25 | .401 | .612 | -.11 | .718 | .835 | -.24 | .219 | .459 | -.21 | .277 | .509 | -.25 | .195 | .436 |
| I. Sulcus hippocampalis | .19 | .526 | .711 | .13 | .673 | .815 | .25 | .416 | .626 | .11 | .562 | .732 | .14 | .491 | .685 | .09 | .661 | .81 |
| I. Hippocampus Schwanz | -.41 | .169 | .407 | -.4 | .176 | .413 | -.4 | .177 | .413 | -.18 | .36 | .579 | -.14 | .489 | .685 | -.21 | .278 | .509 |
| I. Hippocampus (gesamt) | -.25 | .414 | .625 | -.28 | .35 | .57 | -.21 | .494 | .685 | -.28 | .15 | .384 | -.23 | .229 | .464 | -.31 | .112 | .337 |

Anmerkungen. r = Pearson-Korrelationskoeffizient; p = p-Wert; p^{BH} = adjustierter p-Wert nach Benjamini-Hochberg; bds. = beidseits; l. = links; r. = rechts; CA = Cornu ammonis; GCDG = Stratum granulare des Gyrus dentatus; HATA = Hippocampus-Amygdala-Transition-Area; Reihenfolge und Benennung der Substrukturen gemäß Iglesias et al. (2015) (siehe Abbildung 1 - 2)

Tabelle 7
Ergebnisse des Pearson-Korrelationstests zur Analyse der Beziehung zwischen rektissiten Hippocampus-Substrukturen und Hörschwelle bei Kontroll- und Tinnitusgruppe

| Substruktur | Kontrollgruppe | | | | | | Tinnitusgruppe | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------|------------------|------|-----------------|----------------|------|-----------------|----------------|-------|-----------------|------------------|------|-----------------|----------------|------|-----------------|----------------|------|-----------------|------|------|-----------------|
| | Hörschwelle bds. | | | Hörschwelle l. | | | Hörschwelle r. | | | Hörschwelle bds. | | | Hörschwelle l. | | | Hörschwelle r. | | | | | |
| | r | p | p ^{BH} | r | p | p ^{BH} | r | p | p ^{BH} | r | p | p ^{BH} | r | p | p ^{BH} | r | p | p ^{BH} | r | p | p ^{BH} |
| r. Parasubiculum | .37 | .216 | .458 | .36 | .222 | .459 | .36 | .226 | .464 | .05 | .792 | .871 | .18 | .367 | .588 | -.08 | .703 | .828 | -.08 | .703 | .828 |
| r. Presubiculum (Körper) | -.1 | .739 | .846 | -.17 | .589 | .752 | -.04 | .894 | .933 | -.16 | .415 | .625 | -.17 | .389 | .605 | -.14 | .471 | .666 | -.14 | .471 | .666 |
| r. Presubiculum (Kopf) | .07 | .812 | .882 | 0 | .995 | .997 | .14 | .657 | .807 | -.06 | .772 | .861 | .01 | .94 | .963 | -.13 | .524 | .711 | -.13 | .524 | .711 |
| r. Subiculum (Körper) | -.06 | .837 | .892 | -.01 | .965 | .98 | -.11 | .727 | .838 | -.12 | .548 | .73 | -.12 | .558 | .732 | -.11 | .562 | .732 | -.11 | .562 | .732 |
| r. Subiculum (Kopf) | .23 | .456 | .654 | .13 | .662 | .81 | .31 | .311 | .544 | .05 | .784 | .866 | .11 | .579 | .745 | 0 | .984 | .991 | 0 | .984 | .991 |
| r. CA1 (Körper) | -.13 | .684 | .82 | -.12 | .702 | .828 | -.13 | .676 | .816 | -.32 | .093 | .313 | -.27 | .166 | .405 | -.36 | .062 | .262 | -.36 | .062 | .262 |
| r. CA1 (Kopf) | -.11 | .721 | .835 | -.18 | .561 | .732 | -.04 | .888 | .93 | -.16 | .428 | .632 | -.12 | .552 | .73 | -.18 | .346 | .569 | -.18 | .346 | .569 |
| r. CA3 (Körper) | .01 | .974 | .985 | 0 | .992 | .996 | .02 | .958 | .974 | -.06 | .774 | .861 | -.03 | .877 | .922 | -.08 | .687 | .821 | -.08 | .687 | .821 |
| r. CA3 (Kopf) | -.27 | .379 | .597 | -.31 | .31 | .544 | -.22 | .466 | .665 | -.21 | .273 | .509 | -.21 | .281 | .511 | -.2 | .296 | .53 | -.2 | .296 | .53 |
| r. CA4 (Körper) | .19 | .528 | .711 | .23 | .448 | .644 | .15 | .62 | .773 | -.11 | .59 | .752 | -.07 | .708 | .829 | -.13 | .503 | .692 | -.13 | .503 | .692 |
| r. CA4 (Kopf) | -.17 | .567 | .735 | -.24 | .43 | .633 | -.11 | .722 | .835 | -.17 | .387 | .605 | -.17 | .401 | .612 | -.16 | .402 | .612 | -.16 | .402 | .612 |
| r. GCDG (Körper) | .09 | .775 | .861 | .12 | .695 | .825 | .06 | .858 | .906 | -.22 | .256 | .49 | -.19 | .32 | .553 | -.24 | .227 | .464 | -.24 | .227 | .464 |
| r. GCDG (Kopf) | -.27 | .374 | .593 | -.32 | .286 | .519 | -.21 | .485 | .682 | -.23 | .249 | .486 | -.21 | .275 | .509 | -.22 | .252 | .49 | -.22 | .252 | .49 |
| r. HATA | -.43 | .139 | .367 | -.43 | .138 | .367 | -.42 | .154 | .39 | -.33 | .082 | .3 | -.26 | .176 | .413 | -.39 | .043 | .225 | -.39 | .043 | .225 |
| r. Fimbria | -.68 | .01 | .145 | -.71 | .007 | .132 | -.64 | .018 | .174 | -.47 | .011 | .148 | -.43 | .021 | .175 | -.48 | .01 | .145 | -.48 | .01 | .145 |
| r. Stratum moleculare (Körper) | -.27 | .368 | .588 | -.28 | .354 | .572 | -.26 | .399 | .612 | -.22 | .255 | .49 | -.19 | .323 | .554 | -.24 | .223 | .459 | -.24 | .223 | .459 |
| r. Stratum moleculare (Kopf) | -.12 | .689 | .821 | -.21 | .502 | .692 | -.04 | .888 | .93 | -.16 | .426 | .632 | -.12 | .558 | .732 | -.19 | .337 | .561 | -.19 | .337 | .561 |
| r. Sulcus hippocampalis | .77 | .002 | .064 | .71 | .006 | .126 | .81 | <.001 | .042 | .06 | .755 | .853 | .07 | .705 | .828 | .04 | .821 | .882 | .04 | .821 | .882 |
| r. Hippocampus Schwanz | -.15 | .62 | .773 | -.17 | .579 | .745 | -.13 | .671 | .815 | -.34 | .074 | .283 | -.31 | .105 | .328 | -.35 | .065 | .269 | -.35 | .065 | .269 |
| r. Hippocampus (gesamt) | -.18 | .546 | .73 | -.24 | .438 | .637 | -.13 | .669 | .815 | -.25 | .206 | .446 | -.2 | .299 | .531 | -.27 | .157 | .39 | -.27 | .157 | .39 |

Anmerkungen. r = Pearson-Korrelationskoeffizient; p = p-Wert; p^{BH} = adjustierter p-Wert nach Benjamini-Hochberg; bds. = beidseits; l. = links; r. = rechts; CA = Cornu ammonis; GCDG = Stratum granulare des Gyrus dentatus; HATA = Hippocampus-Amygdala-Transition-Area; Reihenfolge und Benennung der Substrukturen gemäß Iglesias et al. (2015) (siehe Abbildung 1 - 2)

Tabelle 8
Ergebnisse des Pearson-Korrelations-tests zur Analyse der Beziehung zwischen linksseitigen Thalamus-Substrukturen und Hörschwelle bei Kontroll- und Tinnitusgruppe

| Substruktur | Hörschwelle bds. | | | | | | Hörschwelle l. | | | | | | Hörschwelle r. | | | | | |
|--|------------------|------|------|------|-----------------|------|----------------|-------|------|-------|-----------------|------|----------------|-------|------|------|-----------------|-------|
| | r | | p | | p ^{BH} | | r | | p | | p ^{BH} | | r | | p | | p ^{BH} | |
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| I. Ncl. anteroventralis | -.62 | .023 | .176 | .036 | .205 | .175 | -.63 | <.001 | .022 | <.001 | .01 | .175 | -.63 | <.001 | .01 | .175 | -.63 | <.001 |
| I. Ncl. laterodorsalis | -.29 | .33 | .561 | .327 | .559 | .57 | -.2 | .319 | .553 | .319 | .593 | .57 | -.2 | .319 | .593 | .57 | -.2 | .319 |
| I. Ncl. lateralis posterior | -.57 | .043 | .225 | .06 | .262 | .211 | -.29 | .132 | .361 | .132 | .346 | .211 | -.29 | .132 | .346 | .211 | -.29 | .132 |
| I. Ncl. ventralis anterior | -.41 | .159 | .39 | .37 | .219 | .36 | -.38 | .044 | .225 | .044 | .148 | .36 | -.38 | .044 | .148 | .36 | -.38 | .044 |
| I. Ncl. ventralis anterior magnocellularis | -.34 | .258 | .492 | .29 | .338 | .561 | -.37 | .21 | .449 | .21 | .449 | .561 | -.37 | .21 | .449 | .561 | -.37 | .21 |
| I. Ncl. ventralis lateralis anterior | -.4 | .177 | .413 | .34 | .263 | .497 | -.44 | .128 | .36 | .302 | .36 | .497 | -.44 | .128 | .36 | .302 | .36 | .497 |
| I. Ncl. ventralis lateralis posterior | -.44 | .136 | .365 | .38 | .206 | .446 | -.48 | .098 | .316 | .083 | .301 | .316 | -.48 | .098 | .316 | .083 | .301 | .316 |
| I. Ncl. ventralis posterolateralis | -.48 | .096 | .316 | .48 | .098 | .316 | -.47 | .108 | .334 | .309 | .544 | .334 | -.47 | .108 | .334 | .309 | .544 | .334 |
| I. Ncl. ventromedialis | -.54 | .057 | .255 | .54 | .059 | .258 | -.53 | .065 | .269 | .602 | .76 | .269 | -.53 | .065 | .269 | .602 | .76 | .269 |
| I. Ncl. centralis medialis | -.49 | .091 | .312 | .46 | .11 | .337 | -.49 | .087 | .308 | .155 | .155 | .308 | -.49 | .087 | .308 | .155 | .155 | .308 |
| I. Ncl. centralis lateralis | -.3 | .32 | .553 | .24 | .434 | .637 | -.35 | .246 | .484 | .025 | .183 | .484 | -.35 | .246 | .484 | .025 | .183 | .484 |
| I. Ncl. paracentralis | -.46 | .116 | .341 | .4 | .17 | .409 | -.49 | .088 | .31 | .42 | .025 | .31 | -.49 | .088 | .31 | .42 | .025 | .31 |
| I. Ncl. centromedianus | -.37 | .217 | .458 | .35 | .236 | .474 | -.37 | .215 | .458 | .14 | .367 | .474 | -.37 | .215 | .458 | .14 | .367 | .474 |
| I. Ncl. parafascicularis | -.43 | .147 | .379 | .37 | .21 | .449 | -.46 | .112 | .337 | .463 | .662 | .337 | -.46 | .112 | .337 | .463 | .662 | .662 |
| I. Ncl. parataenialis | -.24 | .437 | .637 | .28 | .355 | .573 | -.19 | .536 | .719 | .113 | .337 | .719 | -.19 | .536 | .719 | .113 | .337 | .337 |
| I. Ncl. reuniens | -.53 | .064 | .268 | .48 | .098 | .316 | -.56 | .049 | .23 | .319 | .553 | .316 | -.56 | .049 | .23 | .319 | .553 | .553 |
| I. Ncl. mediodorsalis medialis | -.3 | .313 | .546 | .33 | .269 | .503 | -.27 | .374 | .593 | .001 | .059 | .593 | -.27 | .374 | .593 | .001 | .059 | .059 |
| I. Ncl. mediodorsalis lateralis | -.49 | .09 | .312 | .55 | .05 | .232 | -.42 | .158 | .39 | .071 | .28 | .39 | -.42 | .158 | .39 | .071 | .28 | .28 |
| I. Corpus geniculatum laterale | -.74 | .004 | .099 | .77 | .002 | .064 | -.68 | .01 | .145 | .047 | .229 | .145 | -.68 | .01 | .145 | .047 | .229 | .229 |
| I. Corpus geniculatum mediale | .02 | .945 | .966 | .09 | .758 | .853 | .13 | .677 | .816 | .721 | .835 | .816 | .13 | .677 | .816 | .721 | .835 | .835 |
| I. Ncl. limitans | -.44 | .129 | .36 | .47 | .102 | .324 | -.4 | .173 | .412 | .08 | .688 | .412 | -.4 | .173 | .412 | .08 | .688 | .688 |
| I. Ncl. pulvinaris anterior | -.65 | .016 | .162 | .66 | .014 | .155 | -.62 | .024 | .18 | .155 | .155 | .18 | -.62 | .024 | .18 | .155 | .155 | .155 |
| I. Ncl. pulvinaris medialis | -.44 | .133 | .361 | .48 | .096 | .316 | -.39 | .191 | .432 | .035 | .205 | .432 | -.39 | .191 | .432 | .035 | .205 | .205 |
| I. Ncl. pulvinaris lateralis | -.26 | .384 | .602 | .28 | .361 | .58 | -.24 | .421 | .628 | .06 | .746 | .628 | -.24 | .421 | .628 | .06 | .746 | .746 |
| I. Ncl. pulvinaris inferior | -.41 | .169 | .407 | .44 | .135 | .364 | -.36 | .222 | .459 | .131 | .36 | .459 | -.36 | .222 | .459 | .131 | .36 | .36 |
| I. Thalamus (gesamt) | -.59 | .036 | .205 | .59 | .035 | .205 | -.57 | .044 | .225 | .013 | .154 | .225 | -.57 | .044 | .225 | .013 | .154 | .154 |

Anmerkungen: r = Pearson-Korrelationskoeffizient; p = p-Wert; p^{BH} = adjustierter p-Wert nach Benjamini-Hochberg; bds. = beidseits; l. = links; r. = rechts; Ncl. = Nucleus; Reihenfolge und Benennung der Substrukturen in Anlehnung an Iglesias et al. (2018) (siehe Abbildung 3 - 4)

Tabelle 9
Ergebnisse des Pearson-Korrelations-tests zur Analyse der Beziehung zwischen rechteisseitigen Thalamus-Substrukturen und Hörschwelle bei Kontroll- und Tinnitusgruppe

| Substruktur | Hörschwelle bds. | | | | | | Hörschwelle l. | | | | | | Hörschwelle r. | | | | | | Hörschwelle bds. | | | | | | Hörschwelle l. | | | | | | Hörschwelle r. | | | | | |
|--|------------------|-------|------|------|-----------------|------|----------------|------|------|------|-----------------|------|----------------|-------|------|------|-----------------|------|------------------|---|---|---|-----------------|---|----------------|---|---|---|-----------------|---|----------------|---|---|---|-----------------|--|
| | r | | p | | p ^{BH} | | r | | p | | p ^{BH} | | r | | p | | p ^{BH} | | r | | p | | p ^{BH} | | r | | p | | p ^{BH} | | r | | p | | p ^{BH} | |
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | | |
| r. Ncl. anteroventralis | -.31 | .296 | .53 | .24 | .435 | .637 | .37 | .207 | .446 | -.16 | .402 | .612 | -.22 | .264 | .498 | -.1 | .606 | .76 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. laterodorsalis | -.56 | .047 | .229 | -.5 | .08 | .295 | -.59 | .032 | .2 | .11 | .584 | .749 | .11 | .592 | .752 | .1 | .599 | .758 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. lateralis posterior | -.36 | .23 | .464 | -.35 | .247 | .486 | -.36 | .23 | .464 | -.06 | .779 | .863 | -.05 | .796 | .872 | -.06 | .774 | .861 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. ventralis anterior | -.18 | .566 | .735 | -.15 | .619 | .773 | -.19 | .53 | .712 | -.29 | .135 | .365 | -.35 | .068 | .272 | -.21 | .28 | .511 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. ventralis anterior magnocellularis | -.31 | .3 | .531 | -.29 | .345 | .568 | -.33 | .277 | .509 | -.41 | .029 | .193 | -.44 | .018 | .174 | -.36 | .061 | .262 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. ventralis lateralis anterior | -.29 | .336 | .561 | -.26 | .396 | .612 | -.31 | .3 | .531 | -.44 | .019 | .175 | -.48 | .01 | .148 | -.38 | .048 | .23 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. ventralis lateralis posterior | -.39 | .192 | .432 | -.36 | .223 | .459 | -.4 | .179 | .416 | -.46 | .014 | .154 | -.49 | .008 | .141 | -.4 | .033 | .2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. ventralis posterolateralis | -.51 | .076 | .287 | -.52 | .07 | .278 | -.49 | .093 | .313 | -.34 | .08 | .295 | -.36 | .062 | .262 | -.3 | .127 | .36 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. ventromedialis | -.54 | .058 | .258 | -.53 | .06 | .262 | -.52 | .067 | .272 | -.28 | .153 | .39 | -.31 | .103 | .324 | -.22 | .255 | .49 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. centralis medialis | -.44 | .131 | .36 | -.41 | .168 | .407 | -.46 | .113 | .337 | -.25 | .197 | .437 | -.3 | .116 | .341 | -.18 | .349 | .57 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. centralis lateralis | -.2 | .51 | .7 | -.14 | .64 | .793 | -.25 | .413 | .625 | .16 | .406 | .618 | .13 | .52 | .711 | .19 | .333 | .561 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. paracentralis | -.47 | .105 | .328 | -.44 | .129 | .36 | -.48 | .097 | .316 | -.46 | .014 | .155 | -.48 | .009 | .145 | -.41 | .032 | .2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. centromedianus | -.45 | .119 | .346 | -.43 | .142 | .369 | -.46 | .111 | .337 | -.42 | .028 | .193 | -.43 | .022 | .175 | -.37 | .05 | .232 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. parafascicularis | -.38 | .196 | .436 | -.34 | .261 | .496 | -.42 | .158 | .39 | -.34 | .074 | .283 | -.37 | .052 | .235 | -.29 | .128 | .36 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. parataenialis | -.52 | .067 | .272 | -.53 | .062 | .262 | -.5 | .083 | .301 | -.4 | .033 | .2 | -.44 | .02 | .175 | -.35 | .072 | .28 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. reuniens | -.58 | .038 | .211 | -.56 | .046 | .228 | -.58 | .038 | .211 | -.04 | .823 | .882 | -.1 | .606 | .76 | .02 | .936 | .96 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. mediodorsalis medialis | -.59 | .033 | .2 | -.6 | .029 | .193 | -.56 | .046 | .228 | -.47 | .012 | .15 | -.43 | .021 | .175 | -.47 | .011 | .148 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. mediodorsalis lateralis | -.59 | .033 | .2 | -.61 | .026 | .186 | -.56 | .049 | .23 | -.27 | .158 | .39 | -.26 | .189 | .431 | -.28 | .155 | .39 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Corpus geniculatum laterale | -.39 | .186 | .428 | -.43 | .14 | .367 | -.34 | .254 | .49 | -.38 | .046 | .228 | -.41 | .029 | .193 | -.33 | .091 | .312 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Corpus geniculatum mediale | .03 | .935 | .96 | -.05 | .876 | .922 | .09 | .765 | .858 | .16 | .42 | .628 | .08 | .673 | .815 | .22 | .251 | .49 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. limitans | -.03 | .935 | .96 | -.01 | .973 | .985 | -.04 | .902 | .939 | .11 | .561 | .732 | .07 | .738 | .846 | .16 | .428 | .632 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. pulvinaris anterior | -.83 | <.001 | .027 | -.84 | <.001 | .021 | -.79 | .001 | .059 | -.68 | <.001 | .01 | -.67 | <.001 | .01 | -.64 | <.001 | .017 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. pulvinaris medialis | -.72 | .006 | .119 | -.76 | .002 | .064 | -.65 | .015 | .155 | -.75 | <.001 | .001 | -.76 | <.001 | .001 | -.69 | <.001 | .009 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. pulvinaris lateralis | -.21 | .5 | .691 | -.18 | .551 | .73 | -.22 | .468 | .666 | -.32 | .1 | .318 | -.32 | .094 | .313 | -.29 | .13 | .36 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Ncl. pulvinaris inferior | -.6 | .031 | .2 | -.63 | .022 | .175 | -.55 | .051 | .233 | -.43 | .023 | .176 | -.41 | .028 | .193 | -.42 | .027 | .191 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| r. Thalamus (gesamt) | -.62 | .023 | .176 | -.63 | .021 | .175 | -.6 | .031 | .2 | -.54 | .003 | .074 | -.56 | .002 | .064 | -.49 | .009 | .144 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Anmerkungen: r = Pearson-Korrelationskoeffizient; p = p-Wert; p^{BH} = adjustierter p-Wert nach Benjamini-Hochberg; bds. = beidseits; l. = links; r. = rechts; Ncl. = Nucleus; Reihenfolge und Benennung der Substrukturen in Anlehnung an Iglesias et al. (2018) (siehe Abbildung 3 - 4)

6.2 Abbildungen

Abbildung 1

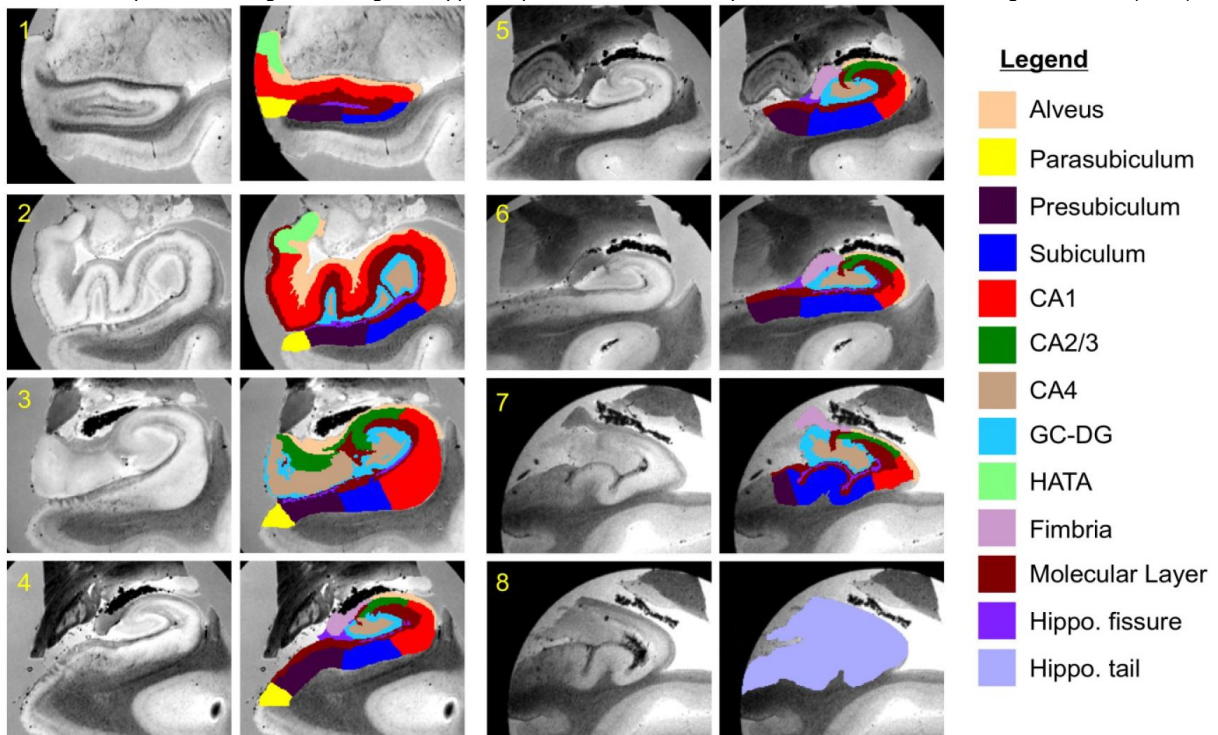
Protokoll für die Segmentierung der Hippocampus-Substrukturen im probabilistischen Atlas nach Iglesias et al. (2015)

| STRUCTURE | DEFINITION |
|---|---|
| Alveus (beige) | The alveus, a white matter structure, covers the hippocampus on the superior rim. It is the white matter directly adjacent to the cornu ammonis, not extending separately (such as fimbria). The alveus borders the amygdala at the anterior end and fuses with the fimbria/fornix at the posterior end. The alveus extends from the floor of the inferior horn of the lateral ventricle until it meets the cerebral white matter where the ventricle ends laterally. The alveus is present throughout the rostrocaudal regions of the hippocampus (head, body, and tail). The alveus appears dark in FLASH MRI. |
| Parasubiculum (yellow) | The parasubiculum is Brodmann's area 49. Parasubiculum is considered periallocortex (~5-6 layers) and lies on the lower bank of the hippocampal fissure. Parasubiculum is the medial-most of the subicular cortices, with presubiculum laterally and entorhinal cortex medially. The parasubiculum is relatively small compared to the subiculum and presubiculum. Parasubiculum displays less lamination than presubiculum and entorhinal cortex in <i>ex vivo</i> MRI (i.e. superficial layers about the same size, thickness, and contrast as infragranular layers). |
| Presubiculum (dark purple) | The presubiculum is Brodmann's area 27. The presubiculum is periallocortex and has distinct superficial layers with a heavily myelinated molecular layer. The presubiculum makes up a large portion of territory on the lower bank of the hippocampal fissure in the human brain and extends posteriorly to the retrosplenial region. The presubiculum lies between the parasubiculum (medially) and the subiculum (laterally). The contrast in presubiculum is heterogeneous, with light and dark contrast in its superficial layer (the lamina principalis externa), making it a particularly distinctive pattern in <i>ex vivo</i> MRI. The lamina principalis externa of the presubiculum ends at the subiculum. |
| Subiculum (blue) | The subiculum belongs to the allocortex group – three layered cortex with a molecular layer, a pyramidal layer and a polymorphic layer. As the light and dark contrast of the presubiculum ends, the subiculum begins laterally. The boundary between presubiculum and subiculum is distinct because the subiculum has a well-defined pyramidal layer in <i>ex vivo</i> MRI. The pyramidal layer in the subiculum widens (compared to presubiculum) and ramps up from a narrow wedge to full-fledged allocortex. The molecular layer appears directly superior to the subiculum. It is between presubiculum and subiculum that the cortex simplifies to a three-layered cortex. We did not segment the prosubiculum. |
| CA1 (red) | The subiculum transitions into CA1 laterally. CA1 displays light homogeneous contrast for the pyramidal layer, similar to the subiculum and other CA fields. The subiculum/CA1 boundary occurs approximately where the hippocampus turns upward (at 7 o'clock using the letter C as a representation for the hippocampus and radiologic convention for the right side). We labeled the hippocampal molecular layer separately from CA1 pyramidal layer because we could distinguish the difference. CA1 continues until the top of the first hippocampal fold, where it meets CA2. CA1 dominates at the hippocampal head and lessens in the hippocampal body. The uncal (medial) portion of CA1 was included in the CA1 label. |
| CA2/3 (green) | We combined subfields CA2 and CA3 due to lack of distinguishing contrast in MRI and variability among our labelers in preliminary experiments. We encountered great variability particularly with the angle of the original CA2 label. CA2/3 showed a light intensity and homogeneous contrast as the pyramidal layer in CA1 but the pyramidal layer of CA2/3 appeared thinner than in CA1. The thickness change between CA1 and CA2/3 was a distinguishing feature to delineate these two subfields. When this change was gradual, the boundary was placed approximately in the center of the region of varying thickness. CA2/3 extended from the posterior half of the hippocampal head to the tail. CA2/3 was typically superior to the dentate gyrus but also weaved throughout hippocampal folds. Here, we also labeled the molecular layer in CA2/3 separately from the CA2/3 pyramidal layer. |
| CA4 (light brown) | CA4 is also known as the hilar region of the dentate gyrus. Topographically, the CA4 subfield lies within the dentate gyrus. Thus, CA4 fills the interior of the GC-DG label. The limit between CA2/3 and CA4 is at the entrance of the hilus. The contrast of CA4 has a similar contrast to CA1-3 but lighter contrast for the polymorphic layer. Thus, in <i>ex vivo</i> MRI with a FLASH sequence, it appears slightly darker intensity in the inner-most portion (i.e. the modified pyramidal area of CA4), but lighter outside of that (i.e. the polymorphic cell layer of the dentate gyrus). The ability to distinguish these particular strata depended on the brain quality and resolution. We included the polymorphic layer in our CA4 label. |
| GC-DG: granule cell layer of dentate gyrus (cyan) | The dentate gyrus is another three layered structure. The dentate gyrus consists of a molecular layer, a granule cell layer and a polymorphic layer. The granule cell layer shows a bright white intensity with a FLASH sequence in <i>ex vivo</i> MRI, the intense contrast likely due to the high packing density of the granule cells. The molecular layer of the dentate gyrus has dark contrast and was included in the CA4 label because we could not always distinguish the stratum. The dentate gyrus begins about one third to halfway through the hippocampal head from the rostral-most slices. The shape of the dentate gyrus varies depending on the cut plane. |
| HATA (light green) | The hippocampus-amygdala-transition-area (HATA) lies in the medial region of the hippocampus and is superior to the other subfields. The HATA shows a dark intensity compared to the CA subfields. Its base forms the medial and slightly dorsal border of the hippocampus, but this may depend on orientation. We consistently observed that the top of the hippocampal folds (i.e. the superior-most folds) were a tangential landmark to delineate the HATA inferior boundary. The inferior horn of the lateral ventricle borders the medial side of the HATA and the alveus borders the HATA laterally. |
| Fimbria (violet) | The fimbria is a white matter structure that extends from the alveus and eventually forms the fornix. The fimbria exits posteriorly the mid-body level of the hippocampus and has the same dark intensity as the alveus. |
| Molecular layer (brown) | This label consists of two parts, molecular layer for subiculum or molecular layer for CA fields. The molecular layer appears as dark contrast that lies directly underneath the hippocampal fissure and above the subiculum. The molecular layer of the hippocampus continues as dark contrast that forms between the CA regions and the GC-DG as well as the hippocampal fissure. The molecular layer follows the shape of the hippocampal folds. |
| Hippocampal Fissure (purple) | The hippocampal fissure opens up medially and extends laterally until it is a vestigial space between the molecular layers of the hippocampus and dentate gyrus. In <i>ex vivo</i> MRI, our scanning liquid (paraformaldehyde solution) fills the ventricle as cerebrospinal fluid would in the living brain. Air bubbles frequently appear as artifacts in this kind of imaging. |
| Tail (bright green) | The hippocampal tail has not been extensively studied in the neuroanatomical literature yet, so it is difficult to make reliable annotations in this region. Instead, we identified the first coronal slice (anterior to posterior) where the fornix is fully connected to the hippocampus, and labeled the whole hippocampus with this "umbrella" label in the remaining slices (approximately 40). |

Anmerkungen. Aus „A computational atlas of the hippocampal formation using *ex vivo*, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of *in vivo* MRI“, von Iglesias et al., (2015), S. 7

Abbildung 2

Visuelles Beispiel für die Segmentierung der Hippocampus-Substrukturen im probabilistischen Atlas nach Iglesias et al. (2015)



Anmerkungen. Aus „A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI“, von Iglesias et al., (2015), S. 8

Abbildung 3

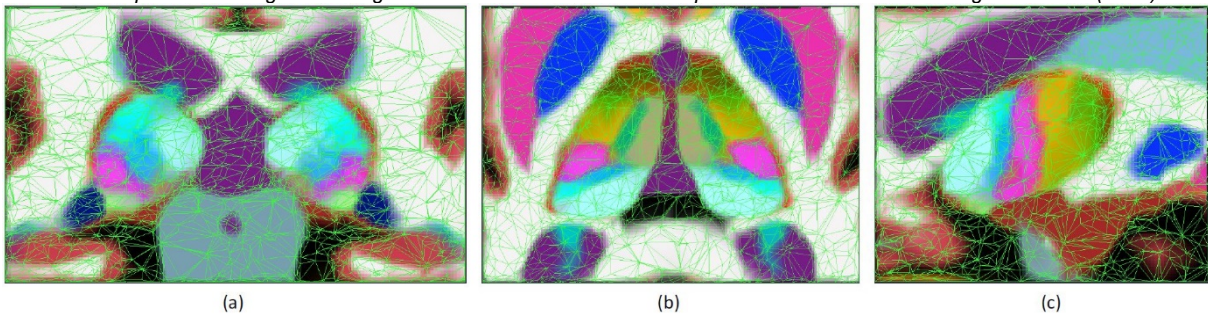
Protokoll für die Segmentierung der Thalamus-Substrukturen im probabilistischen Atlas nach Iglesias et al. (2018)

| Group | Color | Abbrev. | Nucleus | Definition |
|--------------|--------|--------------|---|--|
| Anterior | | AV | Anteroventral | Well defined nucleus, starting very rostrally. Continued by the LD. Small/medium sized neurons. We include the anterior medial and anterior dorsal nuclei into the AV. |
| Lateral | | LD | Laterodorsal | Made up of small cells, pale and homogeneously distributed. |
| | | LP | Lateral posterior | Group of loosely arranged small and medium neurons. It continues the ventral lateral nucleus on its posterior part (VLp) caudally, as far as the PuA. |
| Ventral | | VA | Ventral anterior | Located at the anterior pole of the thalamus, and formed by medium size neurons crossed by bundles of fibers. |
| | | VAmc | Ventral anterior magnocellular | Formed by big and dark neurons, loosely arranged. |
| | | VLa | Ventral lateral anterior | Formed by small neurons in clusters, in the dorsolateral part of the nucleus. |
| | | VLp | Ventral lateral posterior | Made up of large neurons, loose appearance. |
| | | VPL | Ventral posterolateral | Formed by small and medium sized neurons from the ventral part of VLp to the PuI and PuL. The medial portion (ventral posteromedial nucleus) is included in our definition of VPL. |
| | VM | Ventromedial | The neurons are similar to VA neurons, but without bundles of crossing fibers. It lies ventral to VA. | |
| Intralaminar | | CeM | Central medial | Formed by a compact group of dark neurons, located close to MV-Re and Pv. |
| | | CL | Central lateral | Made up of big neurons, arranged in clusters. It lies dorsal to the MD, lateral to MDI, and underneath AV and LD. |
| | | Pc | Paracentral | Lateral to MDI. Medial to VLp. Small and connected islands, loose. |
| | | CM | Centromedian | Formed by small, condensed neurons. It is surrounded by fibers of the internal medullary lamina. |
| | | Pf | Parafascicular | Formed by small and compact neurons. It lies ventral and medial to the CM. |
| Medial | | Pt | Paratenial | Rostrocaudally oriented group of small neurons along the stria medullaris. |
| | | MV-re | Reuniens (medial ventral) | Rostrally situated, it consists of a mix of large and small neurons. Fused with the other side through the adhesion interthalamica. Anteroventral to CM and medial to VA. |
| | | MDm | Mediodorsal medial magnocellular | Made up of big and darkly stained neurons, sometimes in irregular groups at the ventral part. |
| | | MDI | Mediodorsal lateral parvocellular | Smaller neurons which form varied forms of groupings. Bordered by the Pc, CL and Pf ventrally. |
| Posterior | | LGN | Lateral geniculate | Formed by magnocellular layers ventrally, and parvocellular dorsally. |
| | | MGN | Medial Geniculate | Located medial and posterior to the LGN. It is made up of three parts: magnocellular, dorsomedial, and ventromedial. |
| | | L-SG | Limitans (suprageniculate) | Made up of medium and large, deeply stained neurons, which form islands with an irregular profile. It lies on top of the pretectal complex. |
| | | PuA | Pulvinar anterior | Group of neurons located ventromedially to the LP. |
| | | PuM | Pulvinar medial | Formed by small and pale neurons of uniform appearance and distribution. It lies at the posterior end of the thalamus. |
| | | PuL | Pulvinar lateral | Big in size, it occupies most of the lateral part of the caudal thalamus. It is crossed by many fibers. |
| | | PuI | Pulvinar inferior | Located ventrally and laterally to the PuM, and formed by small and medium neurons. |
| | Others | | R | Reticular |

Anmerkungen. Aus „A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology“, von Iglesias et al., (2018), S. 6

Abbildung 4

Visuelles Beispiel für die Segmentierung der Thalamus-Substrukturen im probabilistischen Atlas nach Iglesias et al. (2018)



Anmerkungen. Aus „A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology“, von Iglesias et al., (2018), S. 8

7. Literaturverzeichnis

- Adães, S. (2023, 10. August). *What is Neuroplasticity?—Mechanisms of Functional and Structural Brain Plasticity*. <https://neurohacker.com/what-is-neuroplasticity-mechanisms-of-functional-and-structural-brain-plasticity>
- Akhan, G., Songu, M., Ayik, S. O., Altay, C. & Kalemci, S. (2015). Correlation between hippocampal sulcus width and severity of obstructive sleep apnea syndrome. *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*, 272(12), 3763–3768. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3422-7>
- Aldhafeeri, F. M., Mackenzie, I., Kay, T., Alghamdi, J. & Sluming, V. (2012). Neuroanatomical correlates of tinnitus revealed by cortical thickness analysis and diffusion tensor imaging. *Neuroradiology*, 54(8), 883–892. <https://doi.org/10.1007/s00234-012-1044-6>
- Allan, T. W., Besle, J., Langers, D. R. M., Davies, J., Hall, D. A., Palmer, A. R. & Adjamian, P. (2016). Neuroanatomical Alterations in Tinnitus Assessed with Magnetic Resonance Imaging. *Frontiers in aging neuroscience*, 8, 221. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00221>
- Allebone, J., Kanaan, R. A., Maller, J. J., O'Brien, T., Mullen, S., Cook, M., Adams, S., Vogrin, S., Vaughan, D., Connelly, A., Kwan, P., Berkovic, S. F., D'Souza, W., Jackson, G., Velakoulis, D. & Wilson, S. J. (2020). Enlarged hippocampal fissure in psychosis of epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 111, 107290. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107290>
- Aoki, M., Okuda, H., Ishihara, H., Hayashi, H., Ohashi, T., Nishihori, T. & Kuze, B. (2021). Hearing loss is associated with hippocampal atrophy and high cortisol/dehydroepiandrosterone sulphate ratio in older adults. *International journal of audiology*, 60(4), 293–299. <https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1831703>
- Arnold, W. & Ganzer, U. (2005). *Checkliste Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde ; 25 Tabellen* (4., komplett überarb. und erw. Aufl.). *Checklisten der aktuellen Medizin*. Thieme. http://bvbr.bib-bvb.de:8991/F?func=service&doc_library=BVB01&doc_number=012878125&line_number=0001&func_code=DB_RECORDS&service_type=MEDIA
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage*, 11(6 Pt 1), 805–821. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0582>

- Atlas, S. W. (2015). *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. Wolters Kluwer. <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=3417730>
- Baguley, D., Andersson, G. & McFerran, D. (2012). *Tinnitus: A Multidisciplinary Approach* (2. Aufl.). Wiley-Blackwell. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=1120844>
- Baguley, D., Axon, P., Winter, I. M. & Moffat, D. A. (2002). The effect of vestibular nerve section upon tinnitus. *Clinical otolaryngology and allied sciences*, 27(4), 219–226. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2002.00566.x>
- Bastos-Leite, A. J., van Waesberghe, J. H., Oen, A. L., van der Flier, W. M., Scheltens, P. & Barkhof, F. (2006). Hippocampal sulcus width and cavities: comparison between patients with Alzheimer disease and nondemented elderly subjects. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 27(10), 2141–2145. <https://doi.org/Study>
- Bhatt, J. M., Bhattacharyya, N. & Lin, H. W. (2017). Relationships between tinnitus and the prevalence of anxiety and depression. *The Laryngoscope*, 127(2), 466–469. <https://doi.org/10.1002/lary.26107>
- Biesinger, E [E.], Heiden, C., Greimel, V., Lendle, T., Höing, R. & Albegger, K. (1998). Strategien in der ambulanten Behandlung des Tinnitus [Strategies in ambulatory treatment of tinnitus]. *HNO*, 46(2), 157–169. <https://doi.org/10.1007/s001060050215>
- Bläsing, L., Goebel, G., Flötzing, U., Berthold, A. & Kröner-Herwig, B. (2010). Hypersensitivity to sound in tinnitus patients: an analysis of a construct based on questionnaire and audiological data. *International journal of audiology*, 49(7), 518–526. <https://doi.org/10.3109/14992021003724996>
- Boenninghaus, H.-G. & Lenarz, T. (2007). *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde: Jetzt neu mit Fallquiz* (13. Aufl.). *Springer-Lehrbuch*. Springer. http://bvbr.bib-bvb.de:8991/F?func=service&doc_library=BVB01&doc_number=015655878&line_number=0002&func_code=DB_RECORDS&service_type=MEDIA
- Bortz, J. & Schuster, C. (2016). *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler: Extras online* (Limitierte Sonderausgabe, 7., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage). *Springer-Lehrbuch*. Springer. <http://www.springer.com/> <https://doi.org/10.1007/978-3-642-12770-0>

- Boyen, K., Langers, D. R. M., Kleine, E. de & van Dijk, P [Pim] (2013). Gray matter in the brain: differences associated with tinnitus and hearing loss. *Hearing research*, 295, 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.02.010>
- Chang, Y. (2014). Reorganization and plastic changes of the human brain associated with skill learning and expertise. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 35. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00035>
- Dale, A. M [A. M.], Fischl, B [B.] & Sereno, M. I. (1999). Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *NeuroImage*, 9(2), 179–194. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- Dale, A. M [A. M.] & Sereno, M. I. (1993). Improved Localization of Cortical Activity by Combining EEG and MEG with MRI Cortical Surface Reconstruction: A Linear Approach. *Journal of cognitive neuroscience*, 5(2), 162–176. <https://doi.org/10.1162/jocn.1993.5.2.162>
- Demarin, V., Morovic, S. & Bene, R. (2014). Neuroplasticity. *Periodicum Biologorum*, 116(2), 209–211. https://www.researchgate.net/publication/289103406_Neuroplasticity
- DGHNOKHC. (2021). *S3-Leitlinie Chronischer Tinnitus*. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNOKHC). <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-064>
- Dobie, R. A. (2003). Depression and tinnitus. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 36(2), 383–388. [https://doi.org/10.1016/s0030-6665\(02\)00168-8](https://doi.org/10.1016/s0030-6665(02)00168-8)
- Eggermont, J. J. & Roberts, L. E. (2004). The neuroscience of tinnitus. *Trends in neurosciences*, 27(11), 676–682. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.08.010>
- Eggermont, J. J. & Roberts, L. E. (2012). The neuroscience of tinnitus: understanding abnormal and normal auditory perception. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 6, 53. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00053>
- Eggermont, J. J. & Tass, P. A. (2015). Maladaptive neural synchrony in tinnitus: origin and restoration. *Frontiers in neurology*, 6, 29. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00029>
- Elarbed, A., Fackrell, K., Baguley, D. M. & Hoare, D. J. (2021). Tinnitus and stress in adults: a scoping review. *International journal of audiology*, 60(3), 171–182. <https://doi.org/10.1080/14992027.2020.1827306>

- Elgoyhen, A. B [Ana B.] & Langguth, B [Berthold] (2010). Pharmacological approaches to the treatment of tinnitus. *Drug discovery today*, 15(7-8), 300–305. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2009.11.003>
- Fischl, B [B.] (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62(2), 774–781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Fischl, B [B.] & Dale, A. M [A. M.] (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11050–11055. <https://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- Fischl, B [B.], Liu, A. & Dale, A. M [A. M.] (2001). Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(1), 70–80. <https://doi.org/10.1109/42.906426>
- Fischl, B [B.], Salat, D. H., Busa, E [Evelina], Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B. & Dale, A. M [Anders M.] (2002). Whole Brain Segmentation. *Neuron*, 33(3), 341–355. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00569-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00569-X)
- Fischl, B [B.], Salat, D. H., van der Kouwe, A. J. W., Makris, N., Ségonne, F [Florent], Quinn, B. T. & Dale, A. M [Anders M.] (2004). Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage*, 23 Suppl 1, S69-84. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.016>
- Fischl, B [B.], Sereno, M. I. & Dale, A. M [A. M.] (1999). Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *NeuroImage*, 9(2), 195–207. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0396>
- Fuller, T., Cima, R., Langguth, B [Berthold], Mazurek, B [Birgit], Vlaeyen, J. W. & Hoare, D. J. (2020). Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD012614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012614.pub2>
- Goto, M., Abe, O [Osamu], Hagiwara, A., Fujita, S., Kamagata, K., Hori, M., Aoki, S., Osada, T., Konishi, S., Masutani, Y., Sakamoto, H., Sakano, Y., Kyogoku, S. & Daida, H. (2022). Advantages of Using Both Voxel- and Surface-based Morphometry in Cortical Morphology Analysis: A Review of Various Applications. *Magnetic resonance in medical sciences : MRMS : an official journal of Japan*

- Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 21(1), 41–57.
<https://doi.org/10.2463/mrms.rev.2021-0096>
- Green, D. M. (1993). A maximum-likelihood method for estimating thresholds in a yes-no task. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 93(4 Pt 1), 2096–2105. <https://doi.org/10.1121/1.406696>
- Hassankhani, A., Stein, J. M., Haboosheh, A. G., Vossough, A., Loevner, L. A. & Nabavizadeh, S. A. (2021). Anatomical Variations, Mimics, and Pitfalls in Imaging of Patients with Epilepsy. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 31(1), 20–34.
<https://doi.org/10.1111/jon.12809>
- Hesse, G. (2016a). Evidence and evidence gaps in tinnitus therapy. *GMS current topics in otorhinolaryngology, head and neck surgery*, 15, Doc04.
<https://doi.org/10.3205/cto000131>
- Hesse, G. (2016b). *Tinnitus* (2., überarbeitete und erweiterte Auflage). Thieme.
<https://eref.thieme.de/ebooks/1153629> <https://doi.org/10.1055/b-003-125874>
- Hesse, G., Kastellis, G. & Mazurek, B [Birgit] (2022). S3-Leitlinie zu chronischem Tinnitus überarbeitet: Was derzeit zu Diagnostik und Therapie empfohlen wird und was nicht [Not Available]. *Hno-Nachrichten*, 52(5), 32–37.
<https://doi.org/10.1007/s00060-022-8403-7>
- Husain, F. T., Medina, R. E., Davis, C. W., Szymko-Bennett, Y., Simonyan, K., Pajor, N. M. & Horwitz, B. (2011). Neuroanatomical changes due to hearing loss and chronic tinnitus: a combined VBM and DTI study. *Brain research*, 1369, 74–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.10.095>
- Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M., Roy, N., Frosch, M. P., McKee, A. C., Wald, L. L., Fischl, B [Bruce] & van Leemput, K. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *NeuroImage*, 115, 117–137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.042>
- Iglesias, J. E., Insausti, R., Lerma-Usabiaga, G., Bocchetta, M., van Leemput, K., Greve, D. N., van der Kouwe, A., Fischl, B [Bruce], Caballero-Gaudes, C. & Paz-Alonso, P. M. (2018). A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology. *NeuroImage*, 183, 314–326.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.08.012>

- Jäncke, L. & Peper, M. (2022). *Plastizität im Dorsch Lexikon der Psychologie*.
<https://dorsch.hogrefe.com/stichwort/plastizitaet>
- Jarach, C. M., Lugo, A., Scala, M., van den Brandt, P. A., Cederroth, C. R., Odone, A., Garavello, W., Schlee, W., Langguth, B [Berthold] & Gallus, S. (2022). Global Prevalence and Incidence of Tinnitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology*, 79(9), 888–900.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2189>
- Jastreboff, P. (1990). Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neuroscience research*, 8(4), 221–254.
[https://doi.org/10.1016/0168-0102\(90\)90031-9](https://doi.org/10.1016/0168-0102(90)90031-9)
- Jastreboff, P. (2004). The Neurophysiological Model of Tinnitus. In J. B. Snow (Hrsg.), *Book cum disc. Tinnitus: Theory and management* (S. 96–107). BC Decker.
- Khedr, E. M., Ahmed, M. A., Shawky, O. A., Mohamed, E. S., El Attar, G. S. & Mohammad, K. A. (2010). Epidemiological study of chronic tinnitus in Assiut, Egypt. *Neuroepidemiology*, 35(1), 45–52. <https://doi.org/10.1159/000306630>
- Kurth, F., Luders, E. & Gaser, C. (2015). Voxel-Based Morphometry. In A. W. Toga (Hrsg.), *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (S. 345–349). Elsevier Science. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00304-3>
- Landgrebe, M [Michael], Langguth, B [Berthold], Rosengarth, K., Braun, S., Koch, A., Kleinjung, T [Tobias], May, A., Ridder, D. de & Hajak, G [Goeran] (2009). Structural brain changes in tinnitus: grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas. *NeuroImage*, 46(1), 213–218.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.069>
- Landry, E. C., Sandoval, X. C. R., Simeone, C. N., Tidball, G., Lea, J. & Westberg, B. D. (2020). Systematic Review and Network Meta-analysis of Cognitive and/or Behavioral Therapies (CBT) for Tinnitus. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*, 41(2), 153–166. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000002472>
- Langguth, B [B.] (2011). A review of tinnitus symptoms beyond 'ringing in the ears': a call to action. *Current medical research and opinion*, 27(8), 1635–1643.
<https://doi.org/10.1185/03007995.2011.595781>

- Langguth, B [B.], Goodey, R., Azevedo, A., Bjorne, A., Cacace, A [A.], Crocetti, A., Del Bo, L [L.], Ridder, D. de [D.], Diges, I., Elbert, T., Flor, H., Herraiz, C., Ganz Sanchez, T., Eichhammer, P., Figueiredo, R [R.], Hajak, G [G.], Kleinjung, T [T.], Landgrebe, M [M.], Londero, A [A.], . . . Vergara, R. (2007). Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006. In A. R. Møller, B. Langguth, G. Hajak, T. Kleinjung & A. Cacace (Hrsg.), *Progress in Brain Research: Bd. 166. Tinnitus: Pathophysiology and Treatment: Pathophysiology and Treatment* (1. Aufl., Bd. 166, S. 525–536). Elsevier textbooks. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66050-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66050-6)
- Langguth, B [B.], Kreuzer, P. M., Kleinjung, T [Tobias] & Ridder, D. de (2013). Tinnitus: causes and clinical management. *The Lancet. Neurology*, 12(9), 920–930. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70160-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70160-1)
- Langguth, B [B.] & Landgrebe, M [M.]. (2011). Findings from Structural Neuroimaging. In A. R. Møller, B. Langguth, D. Ridder & T. Kleinjung (Hrsg.), *SpringerLink Bücher. Textbook of Tinnitus* (S. 157–159). Springer. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-145-5_19
- Langguth, B [B.], Landgrebe, M [M.], Kleinjung, T [T.], Sand, G. P. & Hajak, G [G.] (2011). Tinnitus and depression. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 12(7), 489–500. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.575178>
- Leiner, D. J. (2021). *SoSci Survey* (Version 3.2.19) [Computer software]. <https://www.sosicisurvey.de>
- Li, Y [Yuefeng], Yan, J., Zhu, X., Zhu, Y., Qin, J., Zhang, N. & Ju, S. (2018). Increased hippocampal fissure width is a sensitive indicator of rat hippocampal atrophy. *Brain research bulletin*, 137, 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.11.014>
- Lockwood, A. H., Salvi, R. J. & Burkard, R. F. (2002). Tinnitus. *The New England journal of medicine*, 347(12), 904–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMra013395>
- Mahoney, C. J., Rohrer, J. D., Goll, J. C., Fox, N. C., Rossor, M. N. & Warren, J. D. (2011). Structural neuroanatomy of tinnitus and hyperacusis in semantic dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 82(11), 1274–1278. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.235473>

- Mazurek, B [B.], Stöver, T., Haupt, H., Klapp, B. F., Adli, M., Gross, J. & Szczepek, A. J. (2010). Bedeutung von Stress : Seine Rolle im auditorischen System und bei der Tinnitusentstehung [The significance of stress: its role in the auditory system and the pathogenesis of tinnitus]. *HNO*, 58(2), 162–172. <https://doi.org/10.1007/s00106-009-2001-5>
- Meyer, M., Neff, P., Liem, F., Kleinjung, T [Tobias], Weidt, S., Langguth, B [Berthold] & Scheckmann, M. (2016). Differential tinnitus-related neuroplastic alterations of cortical thickness and surface area. *Hearing research*, 342, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.08.016>
- Møller, A. R. (2007a). The role of neural plasticity in tinnitus. *Progress in brain research*, 166, 37–45. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66003-8](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66003-8)
- Møller, A. R. (2007b). Tinnitus: presence and future. *Progress in brain research*, 166, 3–16. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66001-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66001-4)
- Møller, A. R., Langguth, B [Berthold], Ridder, D. & Kleinjung, T [Tobias] (Hrsg.). (2011). *SpringerLink Bücher. Textbook of Tinnitus*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-145-5>
- Mühlau, M., Rauschecker, J. P [J. P.], Oestreicher, E., Gaser, C., Röttinger, M., Wohlschläger, A. M., Simon, F., Etgen, T., Conrad, B. & Sander, D. (2006). Structural brain changes in tinnitus. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 16(9), 1283–1288. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj070>
- Peter, N. & Kleinjung, T [Tobias] (2019). Neuromodulation for tinnitus treatment: an overview of invasive and non-invasive techniques. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, 20(2), 116–130. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1700117>
- Profant, O., Škoch, A., Tintěra, J., Svobodová, V., Kuchárová, D., Svobodová Buriánová, J. & Syka, J. (2020). The Influence of Aging, Hearing, and Tinnitus on the Morphology of Cortical Gray Matter, Amygdala, and Hippocampus. *Frontiers in aging neuroscience*, 12, 553461. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.553461>
- Pupić-Bakrač, J. & Pupić-Bakrač, A. (2020). Comorbidity of Chronic Tinnitus and Psychological Stress - Which Came First, the Chicken or the Egg? *Psychiatria Danubina*, 32(Suppl 4), 412–419. <https://doi.org/Review>
- R Core Team. (2022). *R: A Language and Environment for Statistical Computing* (Version 4.2.0) [Computer software]. R Foundation for Statistical Computing. Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>

- Reuter, M., Rosas, H. D. & Fischl, B [Bruce] (2010). Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *NeuroImage*, 53(4), 1181–1196. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.020>
- Reuter, M., Schmansky, N. J., Rosas, H. D. & Fischl, B [Bruce] (2012). Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *NeuroImage*, 61(4), 1402–1418. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>
- Revelle, W. (2022). *psych: Procedures for Personality and Psychological Research* (Version 2.2.9) [Computer software]. Northwestern University. Evanston, Illinois, USA. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=psych>
- Ridder, D. de [D.], Schlee, W., Vanneste, S., Londero, A [Alain], Weisz, N., Kleinjung, T [Tobias], Shekhawat, G. S., Elgoyhen, A. B [Ana Belén], Song, J.-J., Andersson, G., Adhia, D., Azevedo, A. A. de, Baguley, D. M., Biesinger, E [Eberhard], Binetti, A. C., Del Bo, L [Luca], Cederroth, C. R., Cima, R., Eggermont, J. J., . . . Langguth, B [Berthold] (2021). Tinnitus and tinnitus disorder: Theoretical and operational definitions (an international multidisciplinary proposal). *Progress in brain research*, 260, 1–25. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.12.002>
- RStudio Team. (2022). *RStudio: Integrated Development Environment for R* (Version 2022.02.2) [Computer software]. RStudio, Inc. Boston, MA, USA. <http://www.rstudio.com/>
- Salvi, R., Langguth, B [Berthold], Kraus, S., Landgrebe, M [Michael], Allman, B., Ding, D. & Lobarinas, E. (2011). Tinnitus and Hearing Loss and Changes in Hippocampus. *Seminars in Hearing*, 32(02), 203–211. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1277243>
- Sasaki, M., Sone, M [M.], Ehara, S. & Tamakawa, Y. (1993). Hippocampal sulcus remnant: potential cause of change in signal intensity in the hippocampus. *Radiology*, 188(3), 743–746. <https://doi.org/10.1148/radiology.188.3.8351342>
- Schauberger, P. & Walker, A. (2023). *openxlsx: Read, Write and Edit xlsx Files* (Version 4.2.5.2) [Computer software]. <https://CRAN.R-project.org/package=openxlsx>
- Schecklmann, M., Vielsmeier, V., Steffens, T., Landgrebe, M [Michael], Langguth, B [Berthold] & Kleinjung, T [Tobias] (2012). Relationship between Audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of

- tinnitus generation. *PLoS one*, 7(4), e34878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034878>
- Ségonne, F [F.], Dale, A. M [A. M.], Busa, E [E.], Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K. & Fischl, B [B.] (2004). A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage*, 22(3), 1060–1075. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.032>
- Ségonne, F [F.], Pacheco, J. & Fischl, B [Bruce] (2007). Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE transactions on medical imaging*, 26(4), 518–529. <https://doi.org/10.1109/TMI.2006.887364>
- Sled, J. G., Zijdenbos, A. P. & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE transactions on medical imaging*, 17(1), 87–97. <https://doi.org/10.1109/42.668698>
- Soleymani, T., Pieton, D., Pezeshkian, P., Miller, P., Gorgulho, A. A., Pouratian, N. & Salles, A. A. F. de (2011). Surgical approaches to tinnitus treatment: A review and novel approaches. *Surgical neurology international*, 2, 154. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.86834>
- Tae, W.-S., Yakunina, N., Lee, W. H., Ryu, Y.-J., Ham, H.-K., Pyun, S.-B. & Nam, E.-C. (2018). Changes in the regional shape and volume of subcortical nuclei in patients with tinnitus comorbid with mild hearing loss. *Neuroradiology*, 60(11), 1203–1211. <https://doi.org/10.1007/s00234-018-2093-2>
- Trepel, M. (2017). *Neuroanatomie: Struktur und Funktion* (7th ed.). Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG. <https://livivo.idm.oclc.org/login?url=https://ebookcentral.proquest.com/lib/zbmed-ebooks/detail.action?docID=5553843>
- Uchida, Y., Nishita, Y., Kato, T., Iwata, K., Sugiura, S., Suzuki, H., Sone, M [Michihiko], Tange, C., Otsuka, R., Ando, F., Shimokata, H. & Nakamura, A. (2018). Smaller Hippocampal Volume and Degraded Peripheral Hearing Among Japanese Community Dwellers. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 319. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00319>
- Venables, W. N. & Ripley, B. D. (2002). *Modern Applied Statistics with S* (Version Fourth Edition) [Computer software]. Springer. New York. <https://www.stats.ox.ac.uk/pub/MASS4/>
- Wang, H.-F., Zhang, W [Wei], Rolls, E. T., Li, Y [Yuzhu], Wang, L., Ma, Y.-H., Kang, J., Feng, J., Yu, J.-T. & Cheng, W. (2022). Hearing impairment is

- associated with cognitive decline, brain atrophy and tau pathology. *EBioMedicine*, 86, 104336. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104336>
- Warnes, G. R., Bolker, B. & Lumley, T. (2022). *gmodels: Various R Programming Tools for Model Fitting* (Version 2.18.1.1) [Computer software]. SAIC-Frederick RCJcRCJaC, Program IFbtIR, NIH. <https://CRAN.R-project.org/package=gmodels>
- Wise, T., Radua, J., Via, E., Cardoner, N., Abe, O [O.], Adams, T. M., Amico, F., Cheng, Y., Cole, J. H., Azevedo Marques Périco, C. de, Dickstein, D. P., Farrow, T. F. D., Frodl, T., Wagner, G., Gotlib, I. H., Gruber, O., Ham, B. J., Job, D. E., Kempton, M. J., . . . Arnone, D. (2017). Common and distinct patterns of grey-matter volume alteration in major depression and bipolar disorder: evidence from voxel-based meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 22(10), 1455–1463. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.72>
- Yoo, H. B., Ridder, D. de & Vanneste, S. (2016). The Importance of Aging in Gray Matter Changes Within Tinnitus Patients Shown in Cortical Thickness, Surface Area and Volume. *Brain topography*, 29(6), 885–896. <https://doi.org/10.1007/s10548-016-0511-5>
- Zhao, Y., Chen, L., Zhang, W [Wenjing], Xiao, Y., Shah, C., Zhu, H., Yuan, M., Sun, H., Yue, Q., Jia, Z., Zhang, W [Wei], Kuang, W., Gong, Q. & Lui, S. (2017). Gray Matter Abnormalities in Non-comorbid Medication-naive Patients with Major Depressive Disorder or Social Anxiety Disorder. *EBioMedicine*, 21, 228–235. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.06.013>

8. Danksagung

Ich möchte meine aufrichtige Dankbarkeit gegenüber all den Menschen ausdrücken, die mich auf meiner Reise zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades begleitet und unterstützt haben.

Insbesondere möchte ich bei meinem Doktorvater Prof. Martin Schecklmann bedanken, für das freundliche Überlassen des Themas sowie die herausragende fachliche Anleitung während dieser spannenden Zeit.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meinem Betreuer Dr. Stefan Schoisswohl, der stets geduldig meine Fragen und auftretenden Problemen beantwortete und mir half, die mit einer wissenschaftlichen Arbeit verbundenen Herausforderungen zu bewältigen. Ebenso möchte ich mich bei PD Dr. Patrick Neff bedanken, der mir die Funktionsweise der Voxel-basierten Morphometrie näherbrachte und mich tatkräftig bei den Analysen unterstützte.

An dieser Stelle möchte ich meiner Familie und meinen Freunden von Herzen danken. Besonders meinen Eltern, Tho Cuong und Le Yen, gebührt mein aufrichtiger Dank, da sie den Grundstein für meinen Lebensweg legten, ohne den die Verwirklichung dieser Dissertation nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt zudem meinem Bruder Henry, der nicht nur durch seine hilfreichen Ratschläge, sondern auch durch unsere gemeinsamen nächtlichen League of Legends Rank Sessions zu einer unverzichtbaren Stütze wurde.

Zum Schluss möchte ich meiner langjährigen Partnerin Jasmin meinen tiefsten Dank aussprechen. Ihre Geduld und liebevolle Unterstützung haben mich nicht nur in den Höhen und Tiefen dieser akademischen Reise, sondern auch bei den Abenteuern des Lebens begleitet.

9. Lebenslauf

Persönliche Angaben

Name: Anthony Ngu
Geburtsdatum: 01.03.1996
Geburtsort: Fürth, Deutschland
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Ausbildung

10/2016 - 03/2023 **Studium der Humanmedizin**
an der Universität Regensburg
Ärztliche Prüfung: 06.12.2022 (Note: 2,16)
Approbation als Arzt nach § 3 BÄO: 16.01.2023

10/2015 - 09/2016 **Studium der Zahnmedizin**
an der Universität des Saarlandes - Campus Homburg
Exmatrikulation: 30.09.2016

09/2006 - 06/2015 **Hardenberg-Gymnasium Fürth**
Allgemeine Hochschulreife: 26.06.2015 (Note: 1,5)

09/2012 - 05/2013 **Austauschjahr**
an der Wayland Union Highschool, Michigan, USA

Regensburg, den 22.11.2023

Eidesstattliche Erklärung

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

(Ort, Datum)

(Unterschrift)