

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. J. Deckert

**Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) als objektives
Nachweisverfahren bei Patienten mit chronischer
Tinnitus-Erkrankung im Rahmen einer Therapie mit
repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS)**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Inga Tamiko Dahlem
aus Hannover
Würzburg, Juli 2011

Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. med. A. J. Fallgatter

Koreferent: Prof. Dr. med. R. Hagen

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 06.03.2012

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Anatomie und Physiologie der Hörbahn	2
1.2	Klassifikation Tinnitus	5
1.2.1	Definition	5
1.2.2	Entstehungstheorien für subjektiv wahrgenommenen Tinnitus	6
1.2.3	Nachweismethoden	11
1.3	Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS)	16
1.3.1	Ist die NIRS als Nachweismethode für Tinnitus geeignet?	16
1.3.2	Definition	17
1.4	Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	20
1.4.1	Definition	20
1.4.2	Ist die rTMS eine mögliche Therapieoption bei der Behandlung von Tinnitus?	21
2	Hypothesen und Zielsetzung dieser Arbeit	23
3	Material und Methoden	24
3.1	Studienaufbau	24
3.2	Fragebögen	26
3.2.1	Tinnitusfragebogen nach Göbel & Hiller (TFB)	26
3.2.2	Tinnitus-Handicap-Inventory-Score (THI)	27
3.2.3	Tinnitus-Schweregrad-Fragebogen (TSG)	27
3.2.4	Short-Form-Health-Survey (SF-12)	27
3.2.5	Beck-Depressions-Inventar (BDI)	28
3.2.6	NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)	28
3.2.7	Resilienzskala-11 (RS-11)	28

Inhaltsverzeichnis

3.3	Versuchspersonen	29
3.3.1	Charakteristika der Kontrollpersonen und Tinnituspatienten im Vergleich	29
3.3.2	Charakteristika der Verum- und Sham-Gruppe im Vergleich.....	30
3.4	TMS-Parameter	31
3.5	NIRS Parameter	32
3.5.1	„Audioblock“: CCITT-Rauschen in Blöcken	35
3.5.2	„Event related“: CCITT-Rauschen als kurze Einzelstimuli	35
3.5.3	„Tapping“: motorische Stimulation	36
3.6	Analyse	36
3.6.1	Veränderungen der Tinnitussymptomatik im Therapieverlauf	36
3.6.2	Veränderungen des Gesundheitszustands im Therapieverlauf	37
3.6.3	Korrelation der Fragebögen.....	37
3.6.4	NIRS-Daten	38
4	Ergebnisse.....	40
4.1	Auswertung der Fragebögen	40
4.1.1	Veränderungen der Tinnitussymptomatik im Verlauf- erfasst anhand der TFB-, THI- und TSG-Werte.....	40
4.1.2	Veränderungen des Gesundheitszustands im Verlauf- erfasst anhand der BDI-, KSK- und PSK-Werte	47
4.1.3	Korrelation der Fragebögen.....	52
4.2	NIRS-Daten	53
4.2.1	Veränderungen von [O ₂ Hb] und [HHb] bei Kontrollpersonen und Tinnituspatienten	53
4.2.2	Veränderungen von [O ₂ Hb] und [HHb] bei der Verum- und Sham-Gruppe im prae-post-Vergleich	61

5 Diskussion.....	71
5.1 Vergleich der NIRS-Daten: Kontrollpersonen vs. Tinnituspatienten.....	72
5.2 Effektivität der rTMS-Therapie	75
5.2.1 Tinnitussymptomatik nach der Therapie.....	75
5.2.2 Vergleich der NIRS-Daten vor und nach Stimulation.....	80
5.3 Schlussfolgerung	84
6 Zusammenfassung	87
7 Literaturverzeichnis	89

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verlauf der Hörbahn.....	4
Abbildung 2:	Transkranielle Magnetstimulation.	21
Abbildung 3:	Studienablauf.	26
Abbildung 4:	Position der rTMS-Spule.....	32
Abbildung 5:	Projektion des linken NIRS-Probesets auf das standardisierte MNI-Gehirn.....	33
Abbildung 6:	NIRS-Stimulationsparadigma „Audioblock“: CCITT-Rauschen in Blöcken.....	35
Abbildung 7:	NIRS-Stimulationsparadigma „Event related“: CCITT-Rauschen als kurze Einzelstimuli.....	35
Abbildung 8:	NIRS-Stimulationsparadigma „Tapping“: motorische Stimulation.....	36
Abbildung 9:	Mittelwerte des Tinnitusfragebogens (TFB) im Verlauf.	41
Abbildung 10:	Differenzen zwischen den Mittelwerten des TFB an den jeweiligen Messzeitpunkten und dem mittleren Wert vor der Therapie (MW prae).....	41
Abbildung 11:	Mittelwerte des Tinnitus-Handicap-Inventory-Scores (THI) im Verlauf.....	42
Abbildung 12:	Differenzen zwischen den Mittelwerten des THI an den jeweiligen Messzeitpunkten und dem mittleren Wert vor der Therapie (MW prae).....	43
Abbildung 13:	Mittelwerte des Tinnitus-Schweregrad-Fragebogens (TSG) im Verlauf.....	44
Abbildung 14:	Differenzen zwischen den Mittelwerten des TSG an den jeweiligen Messzeitpunkten und dem mittleren Wert vor der Therapie (MW prae).....	44
Abbildung 15:	Veränderungen der TFB-Werte zum MW prae in der Verum-Gruppe.	46
Abbildung 16:	Veränderungen der TFB-Werte zum MW prae in der Sham-Gruppe	46
Abbildung 17:	Mittelwerte des Beck-Depressions-Inventar (BDI) im Verlauf.....	48
Abbildung 18:	Differenzen zwischen den Mittelwerten des BDI an den jeweiligen Messzeitpunkten und der Baseline.	48
Abbildung 19:	Mittelwerte der körperlichen Summenskala des SF-12 (KSK) im Verlauf	50
Abbildung 20:	Differenzen zwischen den Mittelwerten der KSK an den jeweiligen Messzeitpunkten und der Baseline.	50

Abbildung 21:	Mittelwerte der psychischen Summenskala des SF-12 (PSK) im Verlauf	51
Abbildung 22:	Differenzen zwischen den Mittelwerten der PSK an den jeweiligen Messzeitpunkten und der Baseline.	52
Abbildung 23:	[O ₂ Hb]- und [HHb]-Veränderungen bei den Kontrollpersonen (KP) und Tinnituspatienten (VP) für das Paradigma „Audioblock“	55
Abbildung 24:	Farbliche Darstellung der t-Werte der [HHb]-Veränderungen auf die akustische Stimulation „Audioblock“ bei den Tinnituspatienten und Kontrollpersonen für die linke und rechte Hemisphäre.....	56
Abbildung 25:	[O ₂ Hb]- und [HHb]-Veränderungen bei den Kontrollpersonen (KP) und Tinnituspatienten (VP) für das Paradigma „Event related“	58
Abbildung 26:	Farbliche Darstellung der t-Werte der [HHb]-Veränderungen auf die akustische Stimulation „Event related“ bei den Tinnituspatienten und Kontrollpersonen für die linke und rechte Hemisphäre.....	59
Abbildung 27:	[O ₂ Hb]- und [HHb]-Veränderungen bei den Kontrollpersonen (KP) und Tinnituspatienten (VP) für das Paradigma „Tapping“	60
Abbildung 28:	[O ₂ Hb]- und [HHb]-Veränderungen vor Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Audioblock“	61
Abbildung 29:	[O ₂ Hb]- und [HHb]-Veränderungen nach Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Audioblock“	62
Abbildung 30:	[HHb]-Veränderungen bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Audioblock“ im direkten prae-post-Vergleich.....	63
Abbildung 31:	[O ₂ Hb]- und [HHb]-Veränderungen vor Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Event related“	64
Abbildung 32:	[O ₂ Hb]- und [HHb]-Veränderungen nach Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Event related“ ..	65
Abbildung 33:	[O ₂ Hb]-Veränderungen bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Event related“ im direkten prae-post-Vergleich.....	66
Abbildung 34:	[O ₂ Hb]- und [HHb]-Veränderungen vor Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Tapping“	67

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 35:** [O₂Hb]- und [HHb]-Veränderungen nach Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Tapping“. 69
- Abbildung 36:** [HHb]-Veränderungen bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Tapping“ im direkten prae-post-Vergleich..... 70

1 Einleitung

Viele, wenn nicht sogar die meisten Menschen haben schon einmal in ihrem Leben Geräusche wahrgenommen, für die es keine externe Quelle gab. Diese störenden Ohrgeräusche werden als Tinnitus bezeichnet und treten häufig nach lauter Musik, Discobesuchen, oberen Atemwegsinfekten oder der Einnahme verschiedener Medikamente auf (Eggermont & Roberts, 2004). In den meisten Fällen lassen diese Geräuschempfindungen nach einigen Sekunden bis Tagen nach. Bei etwa 5 – 15 % der Bevölkerung jedoch werden sie chronisch (Heller, 2003). In etwa 1 – 3 % der Fälle sind diese Ohrgeräusche sogar so störend, dass die Lebensqualität beeinträchtigt wird. Die Betroffenen klagen über Hörprobleme, Konzentrations- und Schlafstörungen. Meist besteht ein erheblicher psychischer Leidensdruck (Dobie, 2003).

Im Gegensatz zum objektivierbaren, „organischen“ Tinnitus gibt es bis heute noch keine sichere, einfache und objektive Nachweismethode für subjektiv wahrgenommenen Tinnitus. Funktionelle Bildgebungen, wie z.B. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI), lassen zwar pathologisch gesteigerte Hirnaktivierungen in zentral-auditorischen Strukturen erkennen (siehe 1.2.3), sind jedoch kostspielig und für das Symptom Tinnitus alleine nicht indiziert.

Bedauerlicherweise ist außerdem derzeit noch keine eindeutig effektive kausale Therapie für subjektiv wahrgenommene Tinnitus bekannt.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob mithilfe der Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) Tinnitus in Form pathologischer neuronaler Aktivität im auditorischen Kortex fassbar gemacht werden kann. Ferner sollte durch NIRS-Messungen vor und nach einer Therapie mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) geprüft werden, ob mit dieser Methode ein Therapieerfolg, d.h. eine reduzierte Tinnitus-symptomatik, nachgewiesen werden kann.

1.1 Anatomie und Physiologie der Hörbahn

Zum peripheren auditorischen System gehören das äußere Ohr, das Mittelohr, das Innenohr mit dem Corti-Organ und der N. vestibulocochlearis, der VIII. Hirnnerv. Das äußere Ohr besteht aus der Ohrmuschel und dem äußeren Gehörgang. Das Mittelohr umfasst die pneumatischen Räume, die Tube, das Trommelfell und die Paukenhöhle mit den 3 Gehörknöchelchen und Binnenohrmuskeln. Das Innenohr setzt sich aus der Cochlea, die das Hörsinnesorgan darstellt, und dem Vestibularorgan zusammen, das aus Sacculus, Utriculus und den drei Bogengängen besteht (Boenninghaus, 2007).

Schallwellen werden über das äußere Ohr und den Gehörgang sowie das Trommelfell an die drei Gehörknöchelchen (Hammer, Amboß und Steigbügel) weitergeleitet. Die Schwingungen der Gehörknöchelchen-Kette werden über die mit dem ovalen Fenster verbundene Steigbügel Fußplatte auf die mit Perilymphe gefüllte Scala vestibuli der Cochlea übertragen. Das Größenverhältnis der Trommelfellfläche zur Fläche der Steigbügel Fußplatte verstärkt den Druck (Schalldrucktransformation) bei gleichzeitiger Verringerung der Schwingungsamplitude (Amplitudentransformation) im Verhältnis von 1:18 bis 1:22 (Boenninghaus, 2007). Dies ist sinnvoll und nötig, um den deutlich höheren Schallwellenwiderstand des flüssigkeitsgefüllten Perilymphschlauches zu überwinden. Nach der hydrodynamischen Theorie nach v. Békésy und Ranke bewirken die Bewegungen des Steigbügels Volumenverschiebungen der Perilymphe. Die so entstehende Flüssigkeitswelle führt zu Auslenkungen der Basilarmembran und damit zur direkten mechanischen Stimulation der Hörsinneszellen (Haarzellen) des Corti-Organs. In den Haarzellen erfolgt die Umwandlung der mechanischen in elektrische Energie (mechanoelektrische Transduktion), die in Form von Impulsen über den N. cochlearis an das zentrale auditorische System weitergeleitet wird (Boenninghaus, 2007).

Die elektrischen Signale werden gebahnt den Nuclei cochleares in der Medulla oblongata zugeführt. Von dort ziehen die Hörbahnfasern zu einem geringen Teil ipsilateral weiter nach oben und zum größeren Teil als starkes Faserbündel (Corpus trapezoideum) nach kontralateral. In diesem Bündel erfolgt eine Umschaltung der meisten Hörbahnfasern in den Nuclei olivares superiores und im

Nucleus corporis trapezoidei. Die verschalteten und unverschalteten Fasern steigen gemeinsam auf der kontralateralen Seite als Lemniscus lateralis zum Colliculus inferior der Vierhügelplatte. Im Lemniscus lateralis sind die Nuclei lemnisci lateralis eingeschaltet, in denen teilweise eine weitere Umschaltung und eine Kreuzung auf die Gegenseite erfolgen. Vom Colliculus inferior ziehen die Fasern über das Brachium colliculi inferioris zum Corpus geniculatum mediale des Thalamus. Dort werden die Hörbahnfasern noch einmal verschaltet und ziehen als Hörstrahlung zum primären auditorischen Kortex (Trepel, 2004). Dieser liegt in den Gyri temporales transversi, die auch als „Heschl-Querwindungen“ bezeichnet werden. Lateral des primären Kortex liegt der sekundäre auditorische Kortex in den Areae 42 und 22 nach Brodmann. In der dominanten Hemisphäre wird dies auch als „Wernicke-Zentrum“ bezeichnet: es ist für das Sprachverständnis zuständig (Trepel, 2004).

Auf verschiedenen Ebenen der Hörbahn gibt es Afferenzen zu der Amygdala im limbischen System (LeDoux, 1992), das unter anderem für die emotionale Bewertung und Verarbeitung von Bedeutung ist (Trepel, 2004).

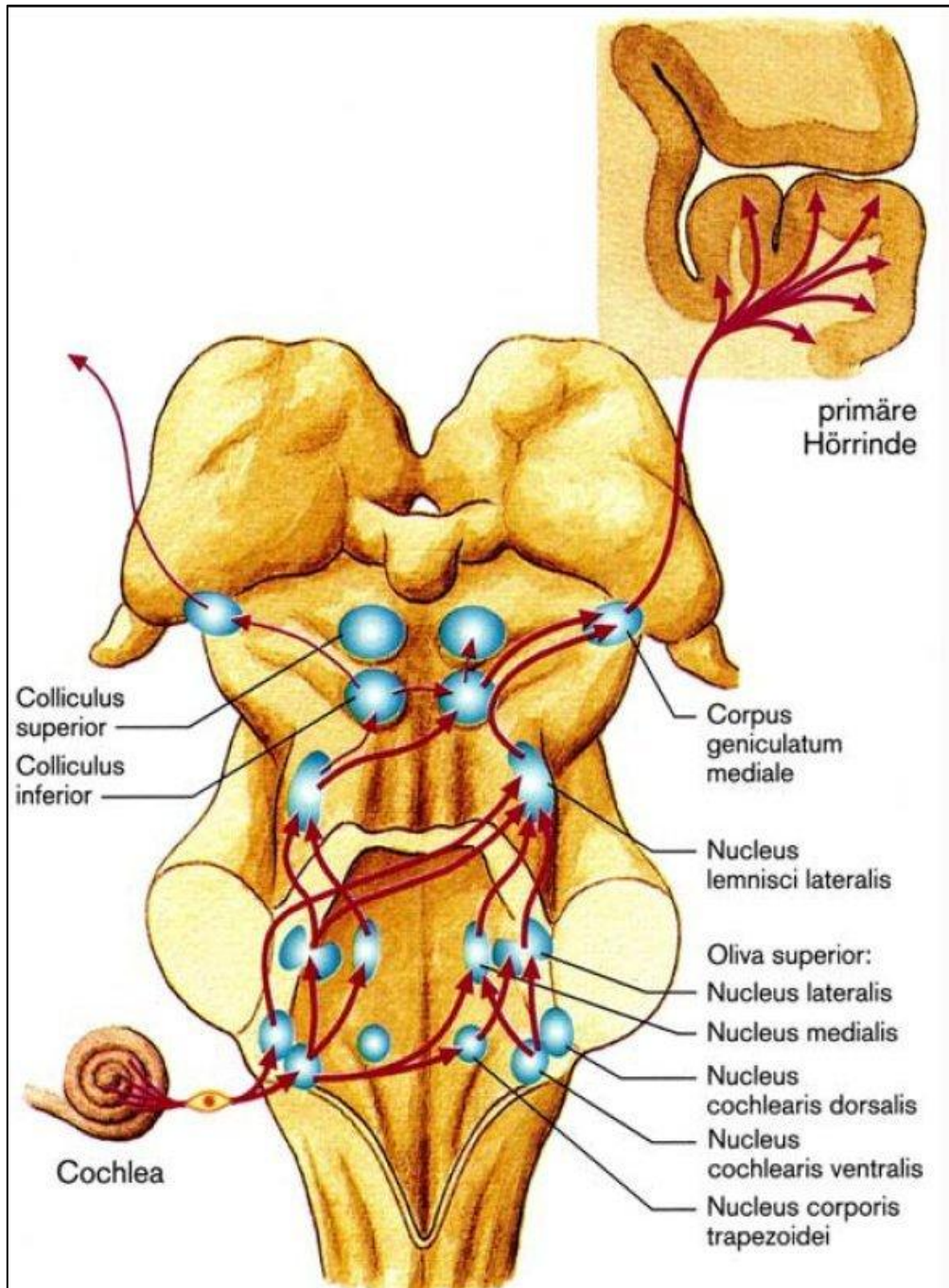


Abbildung 1: Verlauf der Hörbahn (übernommen von http://www.musik.uni-osnabrueck.de/lehrende/enders/lehre/App_Musik_I/das_gehoer.htm). Die blauen Kreise symbolisieren die Hirnnervenkerne, die roten Pfeile die Verläufe der auditorischen Nervenfasern.

1.2 Klassifikation Tinnitus

1.2.1 Definition

Tinnitus ist der medizinische Fachterminus für eine Vielzahl von störenden Ohr- und Kopfgeräuschen, die sich aufgrund ihrer Einfachheit von auditorischen Halluzinationen bei Psychosen unterscheiden (Moller, 2003). Der aus dem Lateinischen stammende Begriff „tinnitus aurium“ bedeutet Klingeln des Ohres (tinnire = klingeln, auris = Ohr) und bezeichnet unterschiedlich charakterisierte auditive Wahrnehmungen. Häufig werden diese von Betroffenen als Pfeifen, Rauschen, Summen, Klingeln, Pulsieren, Sägen, Dröhnen, Knistern, Hammerschläge und vieles mehr beschrieben.

Derartige Ohrgeräusche können mitunter zu einer reduzierten Lebensqualität (Heller, 2003), Depression, Angststörungen, Aufmerksamkeits- und Schlafstörungen, Verzweiflung und Hörproblemen führen (Pridmore, Kleinjung, Langguth, & Eichhammer, 2006)

Tinnitus war bis vor einigen Jahrzehnten ein eher seltenes Symptom, welches vorwiegend von älteren Personen beklagt wurde. Personen über 60 Jahre sind nach Coles (1984) zu 8 – 20 % von Tinnitus betroffen.

Gegenwärtig lässt sich jedoch eine deutliche Zunahme der Prävalenz verzeichnen - vermutlich zum einen durch die allgemeine Alterung der Gesellschaft (Eggermont & Roberts, 2004) und zum anderen durch den Einfluss einer zunehmenden Stress- und Lärmbelastung, insbesondere in der jüngeren Bevölkerungsgruppe (Fleischer, 1996; Struwe, 1996; Toh, Lu, Ong, & Seet, 2002). So soll bereits jeder Zwölfte unter chronischen Ohrgeräuschen leiden (Coles, 1996).

Charakterisierend für dieses Krankheitsbild, welches in der Medizin als Symptom unterschiedlicher Genese und nicht als Diagnose klassifiziert wird, ist die bewusste Wahrnehmung von Geräuschen ohne das Vorhandensein einer äußeren Schallquelle (Roberts et al., 2010).

Allgemein wird bei der Definition von Tinnitus zwischen einem subjektiven und einem objektiven Typ unterschieden (Heller, 2003; Moller, 2003). Subjektiver Tinnitus kann nur von Betroffenen selbst wahrgenommen werden. Ursächlich

können sowohl pathologische spontane Aktivitäten im auditorischen System, als auch Fehlfunktionen der Mechanismen, die eine derartige wahrnehmbare Aktivität unterdrücken, oder beides sein (Roberts, et al., 2010).

Objektiver Tinnitus hingegen kann sowohl vom Betroffenen als auch vom Untersucher gehört werden. Ursächlich sind Schallaussendungen körpereigener Schallquellen wie tonisch-klonische Kontraktionen der velopalatinen Muskulatur, des M. stapedius oder des M. tensor tympani oder atemabhängige Geräusche bei klaffender Tuba auditiva eustachii (Reiß, 2009). Des Weiteren wird beim objektiv erfassbaren Tinnitus unterschieden, ob das Ohrgeräusch pulsatil, d.h. pulsierend, oder nicht-pulsatil auftritt. Pulsatile Ohrgeräusche können auf einen Glomus-tympanicum- oder Glomus-jugulare-Tumor oder eine vaskuläre Erkrankung wie Aneurysmata oder Stenosen der A. carotis oder der A. occipitalis hinweisen (Reiß, 2009).

Zur weiteren Klassifizierung von Tinnitus dienen der Ort der Entstehung, der zeitliche Verlauf, die Qualität, eine Sekundärsymptomatik und der Schweregrad (Biesinger et al., 1998).

1.2.2 Entstehungstheorien für subjektiv wahrgenommenen Tinnitus

Die Pathomechanismen, die einem subjektiven Tinnitus zu Grunde liegen, sind sehr vielfältig und bis heute noch nicht vollständig verstanden. Lärmtraumata, Otitis media, zervikale Verletzungen, akuter Hörverlust oder auch eine einfache Erkältung können einen Tinnitus auslösen (Pridmore, et al., 2006). Tinnitus kann jedoch auch ohne einen nachweisbaren Grund auftreten (Heller, 2003).

Häufig geht Tinnitus mit einem audiometrisch messbaren Hörverlust einher (Weisz, Moratti, Meinzer, Dohrmann, & Elbert, 2005). Die deutliche Überschneidung der Frequenz-Spektren eines Hörverlustes und Tinnitus (A. Norena, Micheyl, Chery-Croze, & Collet, 2002) suggerieren einen Zusammenhang dieser beiden Phänomene. Es liegt die Vermutung nahe, dass Schäden auditorischer Strukturen an der Generierung von Tinnitus beteiligt sind.

Noch vor einigen Jahrzehnten wurde die Theorie vertreten, dass Tinnitus ausschließlich aufgrund gesteigerter spontaner Entladungsraten des N. ves-

tibulocochlearis nach Verletzung des Nerven oder der Cochlea, d.h. des peripheren auditorischen Systems, entsteht (Eggermont & Roberts, 2004). Diese Theorie kann jedoch nicht für alle Arten von Tinnitus gelten, da - wie frühere Studien zeigen - viele Patienten trotz der Durchtrennung des VIII. Hirnnerven weiterhin an ihren Ohrgeräuschen litten, meist sogar in verstärkter Form (Berliner, Shelton, Hitselberger, & Luxford, 1992; Dandy, 1941; Gardner, 1984; House & Brackmann, 1981). Nach Applikation ototoxischer Substanzen, wie Quinin und Aminoglykoside, die Tinnitus auslösen können, wurde in Tierversuchen eine konsistente Abnahme spontaner Entladungsraten des N. vestibulocochlearis gefunden (Kiang, Moxon, & Levine, 1970; Mulheran, 1999). Folglich muss zusätzlich eine zentrale Ursache vorhanden sein, die möglicherweise in einem Zusammenhang mit der veränderten Balance zwischen Stimulation und Inhibition zentraler auditorischer Strukturen steht (Eggermont & Roberts, 2004).

Nach der „Deafferenzierungs-Hypothese“ (Zeng, Nannapaneni, Zhou, Hughes, & Shore, 2009) bewirkt eine Schädigung des peripheren auditorischen Systems eine verminderte physiologische Stimulation zentraler Strukturen. Daraus resultiert eine reduzierte Inhibition in zentralen auditorischen Strukturen (Milbrandt, Holder, Wilson, Salvi, & Caspary, 2000), welche eine gesteigerte kortikale Erregbarkeit hervorruft (Salvi, Wang, & Ding, 2000). Diese Inhibitionsreduktion konnte in verschiedenen Tierversuchen nachgewiesen werden. Bei Hamstern rief eine Schädigung der äußeren Haarzellen eine erhöhte neuronale Aktivität im dorsalen Nucleus cochlearis hervor (Kaltenbach, Rachel et al. 2002). Bei Chinchillas führte eine Schädigung der cochleären Ganglienzellen zu einer Veränderung der neuronalen Aktivität im Colliculus inferior (Bauer, Turner et al. 2008). Es zeigte sich weiterhin, dass eine Überstimulation des Gehörs, z.B. durch Lärm, mit daraus bedingter cochleärer Schädigung eine Herabregulation von inhibierenden GABA-Rezeptoren (Dong, Rodger et al. 2010) und eine verstärkte Expressierung von erregenden Serotonin-Rezeptoren im Nucleus cochlearis zur Folge hat (Cransac, Cottet-Emard et al. 1998).

Diese Ergebnisse unterstützen die These, dass periphere Schäden durch z.B. ototoxische Substanzen und Lärmtraumata in zentralen auditorischen Strukturen, insbesondere in den Nuclei cochleares ventralis et dorsalis, im Colliculus inferior und im primären auditorischen Cortex, erhöhte spontane Entladungsrate, neuronale Hyperaktivität und eine gesteigerte Erregbarkeit bewirken.

Solche Veränderungen lassen sich aber auch in anderen Hirnarealen nachweisen, die nicht primär dem zentralen auditorischen System zugeordnet werden (Roberts, et al., 2010).

Dabei müssen die Schäden der peripheren Strukturen jedoch nicht zwingend als audiometrisch nachweisbare Einschränkung des Hörvermögens auftreten. Selbst wenn sich das Hörvermögen in einem klinisch normalen Rahmen (≤ 20 dB Hörverlust) befindet, lassen sich dennoch degenerierte Regionen der Cochlea (Weisz, Hartmann et al. 2006) und Schäden der äußeren Haarzellen (Job, Raynal et al. 2007) nachweisen.

Eine weitere zerebrale Veränderung, die in Tierversuchen untersucht wurde und möglicherweise mit einem Tinnitus korreliert, ist die neuronale Synchronie. Im intakten zentralen auditorischen System gibt es eine tonotopisch geordnete Repräsentation des Frequenz-Spektrums in kaudal-rostraler Richtung (Eggermont & Roberts, 2004): Jede Hörfrequenz wird an einem bestimmten Ort abgebildet.

Nach einem Lärmtrauma verändert sich die tonotopische Organisation des Kortex (Wienbruch, Paul, Weisz, Elbert, & Roberts, 2006). Kortikale Neurone der „Frequenzorte“ im Bereich des „Hörverlustes“ werden nicht mehr durch ihre ursprünglichen Frequenzen, sondern durch die örtliche Frequenzaktivität ihrer weniger geschädigten benachbarten Neurone über neu-gebildete Kollateralen stimuliert (A. J. Norena, Tomita, & Eggermont, 2003). Hinweise hierfür konnten Benson et al. (1997) bei Versuchen mit Meerschweinchen finden. Nach peripherer auditorischer Schädigung wiesen sie eine Aussprossung neuer axonaler Kollateralen in den dorsalen und ventralen Nuclei cochleares nach (Benson, Gross, Suneja, & Potashner, 1997). Dabei zeigen die Neurone der veränderten zentral-auditiven Areale auch erhöhte Spontanaktivität und eine sich mit der Zeit stei-

gernde neuronale Synchronie (Seki & Eggermont, 2003), die besonders die Lautstärke einer Tinnitus-symptomatik zu beeinflussen scheinen.

In MRT-Studien mit Tinnituspatienten zeigte sich ferner, dass die Region, die den Frequenzen des Tinnitus tonotopisch entspricht, im auditorischen Kortex pathologisch überrepräsentiert wird (Muhlnickel, Elbert, Taub, & Flor, 1998).

Außerdem wurde vermutet, dass es zusätzlich Verbindungen zwischen dem auditorischen und somatosensorischen System geben muss, da etwa zwei Drittel aller Tinnituspatienten die Lautstärke ihres Tinnitus durch das Anspannen der Nackenmuskulatur oder das Aufeinanderbeißen der Zähne beeinflussen können (Levine, 1999; Pinchoff, Burkard, Salvi, Coad, & Lockwood, 1998).

Hinweise hierfür lassen sich auch in Tierversuchen finden. Es ließ sich zeigen, dass trigeminale und dorsale Spinalganglien afferente somatosensorische Informationen aus der Peripherie an das zweite sensorische Neuron im Hirnstamm leiten, insbesondere an den Nucleus spinalis trigeminalis und die Nuclei spinales dorsales. Diese Strukturen leiten erregende Impulse an die Nuclei cochleares weiter (S. Shore, Zhou, & Koehler, 2007). Die interneuronale Übertragung erfolgt durch vesikuläre Glutamat-Rezeptoren Typ 2 (VGLUT2+). Da jedoch die Übertragung auditorischer Informationen zwischen dem N. vestibulocochlearis und dem Nucleus cochlearis ausschließlich über Glutamat-Rezeptoren vom Typ 1 (VGLUT1+) stattfindet, kann nachvollzogen werden, welche Axone Impulse an die Nuclei cochleares weiterleiten (Roberts, et al., 2010).

Ein bis zwei Wochen nach einer einseitigen Cochlea-Ablation stieg die Anzahl der VGLUT2+ in den Nuclei cochleares, während die Anzahl der VGLUT1+ sank (Zeng, et al., 2009). Physiologische Konsequenz dieser erhöhten Anzahl an VGLUT2+ ist, dass die Nuclei cochleares nach einer cochleären Schädigung und somit einer reduzierten physiologischen Stimulation sensibler für somatosensorische Impulse werden (S. E. Shore, Koehler, Oldakowski, Hughes, & Syed, 2008). Dies könnte die Beeinflussbarkeit der Tinnitus-symptomatik durch verschiedene somatosensorische Manöver erklären.

Des Weiteren fanden sich Verknüpfungen zwischen den zentralen auditorischen Strukturen und dem limbischen sowie sympathischen System. So könnte man erklären, weshalb durch Stress Tinnitus ausgelöst werden bzw. Stress einen bereits vorhandenen Tinnitus verstärken kann (Moller, 2003). Verbindungen zum limbischen System könnten ursächlich für zahlreiche emotionale Begleiterkrankungen sein, wie z.B. Angststörungen, Phonophobie, Hyperakusisreaktion und Depression. Diese werden häufiger bei Patienten mit chronischer Tinnitus-Erkrankung gefunden (Lockwood et al., 1998).

Zusammenfassend muss zwischen auslösenden und aufrechterhaltenden Pathomechanismen eines Tinnitus unterschieden werden. Es scheint bewiesen, dass Schädigungen peripherer auditorischer Strukturen die Grundlage für die Entstehung von Tinnitus sind. Durch reduzierte physiologische akustische Stimulation aus der geschädigten Peripherie kommt es zu einem gestörten Gleichgewicht zwischen zentral-auditiv erregenden und inhibierenden Stimuli. Die daraus resultierende zentrale Disinhibition scheint eine neuronale Hyperaktivität, erhöhte kortikale Erregbarkeit und gesteigerte spontane Entladungsraten zu generieren, die dem Symptom Tinnitus entsprechen könnten.

Zusätzlich kommt es zu Veränderungen der tonotopen Anordnung des Frequenz-Spektrums im zentralen auditorischen System. Es entstehen pathologische Über-Repräsentationen bestimmter Frequenzen und eine gesteigerte neuronale Synchronie, die überwiegend die Lautstärke eines Tinnitus abbilden könnten.

Ferner kommt es auf verschiedensten übergeordneten zentralnervösen Ebenen zu Verknüpfungen des auditorischen Systems mit anderen Systemen, welche die Beeinflussbarkeit der Tinnitus-symptomatik und deren Komplexität verständlich macht.

Anhand der dargestellten Vielzahl der möglichen Ursachen von Tinnitus und der interindividuellen Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten steht die Komplexität außer Frage. Folglich ist die Symptomatik sehr vielgestaltig, schwierig bis nicht nachzuweisen oder gar zu therapieren.

1.2.3 Nachweismethoden

Der objektive Nachweis eines subjektiven Tinnitus in vivo gestaltet sich kompliziert, da dieser nur von den Betroffenen selbst wahrgenommen werden kann.

In der Praxis beruht die primäre Diagnostik auf einer detaillierten Anamnese, der HNO-ärztlichen Untersuchung und einer Tonaudiometrie. Damit werden eine eventuell vorhandene Beeinträchtigung des Hörvermögens, die Tinnitus-Frequenz und der minimale Tinnitus Masking Level bestimmt. Bei Verdacht auf eine oder zum Ausschluss objektiver Ursachen wird meist zusätzlich eine weiterführende bildgebende Diagnostik wie z.B. eine kranielle MRT durchgeführt (Reiß, 2009).

Mithilfe spezieller Fragebögen, wie z.B. dem Tinnitusfragebogen nach Göbel & Hiller (TFB) und dem Tinnitus-Handicap-Inventory-Score (THI), wird versucht, den Schweregrad einer Tinnitussymptomatik und die Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen zu bestimmen.

Im Rahmen von Studien wurden zunehmend objektive Nachweismethoden, wie eine Elektroencephalographie (EEG), eine Magnetencephalographie (MEG), eine funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) und eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET), an Tinnituspatienten getestet, um die in Tierversuchen erlangten Erkenntnisse über die zu Grunde liegenden Pathomechanismen von Tinnitus auf den Menschen übertragen zu können.

1.2.3.1 Elektroencephalographie (EEG) und Magnetencephalographie (MEG)

Die EEG und MEG sind passive nicht-invasive Methoden, die elektrische und magnetische Felder messen, die auf synchronisierten neuronalen Entladungen beruhen. Diese Techniken haben eine hohe zeitliche Auflösung (~ 1 ms) und könnten eingesetzt werden, um mögliche auf Tinnitus beruhende Unterschiede in der neuronalen Synchronie nachzuweisen (A. J. Norena & Eggermont, 2003; Seki & Eggermont, 2003).

Weisz, Moratti et al. (2005) konnten signifikante Unterschiede der in Ruhe gemessenen MEG-Signale gesunder Kontrollen und von Tinnituspatienten zeigen. Bei den Tinnituspatienten zeigten sich bilateral besonders in temporalen Regio-

nen eine erhöhte Antwort im δ -Frequenz-Bereich (1,5 – 4 Hz) und eine erniedrigte Antwort im α -Frequenz-Bereich (8 – 12 Hz). Da diese Ergebnisse direkt mit der Stärke der Tinnitus-symptomatik korrelierten, nahmen die Autoren an, dass besonders die reduzierte Antwort im α -Frequenz-Bereich eine reduzierte zentrale Disinhibierung reflektiert (Weisz, et al., 2005).

1.2.3.2 Funktionale Magnetresonanztomographie (fMRI) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die fMRI und PET können nur indirekt neuronale Aktivität messen. Bei gesteigerter neuronaler Aktivität erhöht sich der Glucose- und O_2 -Bedarf in den betroffenen Hirnarealen. Dies ruft lokal eine messbare gesteigerte Durchblutung und einen Anstieg von oxygeniertem Hämoglobin (O_2Hb) hervor (Raichle & Mintun, 2006). Eine Steigerung neuronaler Aktivität korreliert somit direkt mit einem lokalen Anstieg zerebraler Durchblutung und $[O_2Hb]$.

Da jedoch Tinnituspatienten überwiegend kontinuierlich ihre Ohrgeräusche vernehmen, kann ein Tinnitus durch diese bildgebenden Methoden, die nur relative Veränderungen neuronaler Aktivität messen, nicht dargestellt werden.

Es gibt jedoch verschiedene Ansätze, dieses Problem zu bewältigen:

In früheren Studien wurden Tinnituspatienten untersucht, die die Lautheit ihres Tinnitus durch orofaziale Manöver, Augenbewegungen oder kutane Stimulation beeinflussen konnten. Wenn der Tinnitus als lauter empfunden wurde, zeigte sich im auditorischen Kortex eine gesteigerte neuronale Aktivität (Cacace et al., 1999; Giraud et al., 1999; Lockwood, et al., 1998). Da diese Tinnitus-Typen jedoch selten sind, lassen sich die gefundenen Ergebnisse nicht einfach verallgemeinern.

Eine andere Möglichkeit ist die intravenöse Applikation von Lidocain, welches kurzfristig einen Tinnitus unterdrücken kann. Nach der Gabe von Lidocain konnte eine Reduktion der Tinnitus-symptomatik und der lokalen Durchblutung gemessen werden (Andersson et al., 2000; Reyes et al., 2002).

Eine häufig angewandte Möglichkeit ist die Darbietung akustischer Stimuli. So können neuronale Aktivitäten auditorischer Strukturen in Ruhe und bei akustischer Stimulation miteinander verglichen werden. Die wenigen, im Folgenden kurz dargestellten fMRI-Studien zeigen jedoch teilweise widersprüchliche Er-

gebnisse bezüglich des Aktivierungsmusters auditorischer Strukturen auf akustische Stimulation bei Tinnituspatienten.

Melcher et al. (2000) untersuchten bei beidseitiger akustischer Stimulation die Aktivierungen in den Colliculi inferiores bei Patienten mit ein- und beidseitigem Tinnitus und gesunden Kontrollen. Die Tinnituspatienten und Kontrollpersonen stimmten bezüglich ihres Hörvermögens überein. Dies sollte sicherstellen, dass eventuell nachweisbare Unterschiede nicht auf einem unterschiedlichen Hörvermögen beruhten. Bei Patienten mit einseitigem Tinnitus konnte eine pathologisch niedrigere Aktivierung im Colliculus inferior kontralateral der Tinnituswahrnehmung gemessen werden. Melcher et al. (2000) interpretierten ihre Ergebnisse anhand von zwei Hypothesen, dem „Sättigungs-“ und dem „physiologischen Maskierungsmodell“.

Bei dem „Sättigungsmodell“ ist die neuronale Aktivität in Ruhe aufgrund der Tinnitus symptomatik pathologisch erhöht. Die neuronale Aktivität kann bei Darbietung akustischer Stimulation nur bis zu einem bestimmten Maximalwert gesteigert werden. Daraus resultieren eine pathologisch niedrigere Aktivitätssteigerung und somit ein reduziertes fMRI-Signal.

Beim „physiologischen Maskierungsmodell“ kann eine akustische Stimulation die Tinnitus-abhängige neuronale Hyperaktivität reduzieren, wenn sie die Tinnituswahrnehmung überdeckt bzw. maskiert. Bei akustischer Stimulation erfolgen eine reizbezogene neuronale Aktivierung und eine Reduktion der Tinnitus-abhängigen neuronalen Aktivierung. Insgesamt ist die neuronale Aktivität reduziert und somit auch das fMRI-Signal.

Ähnliches ließ sich auch bei Patienten finden, die an Schizophrenie erkrankt waren. Wenn die Patienten an akustischen Halluzinationen litten, zeigte sich bei akustischer Stimulation eine geringere Aktivierung auditorischer Strukturen als in halluzinationsfreien Intervallen (David et al., 1996).

Die Kontralateralität der Ergebnisse lässt sich anhand des Verlaufs der Hörbahn erklären. Auf Höhe der Medulla oblongata kreuzen fast die gesamten Nervenfasern der Hörbahn nach kontralateral (siehe 1.1). Somit ruft ein einseitiger Tinnitus, der den aktuellen Theorien zufolge meist auf einer Schädigung

des ipsilateralen peripheren auditorischen Systems beruht, Veränderungen des kontralateralen zentralen auditorischen Systems hervor.

Die von Melcher et al. (2000) gefundenen Ergebnisse konnten auch in zwei anderen Studien bestätigt werden. Bei beidseitiger akustischer Stimulation konnten Kovacs et al. (2006) und Smits et al. (2007) im auditorischen Kortex ipsilateral der Tinnituswahrnehmung eine größere Aktivierung und somit auf der kontralateralen Seite eine reduzierte Aktivierung messen. Es muss jedoch kritisch angemerkt werden, dass im Gegensatz zu der Studie von Melcher et al. (2000) bei diesen Studien die Tinnituspatienten und Kontrollpersonen bezüglich ihres Hörvermögens nicht übereinstimmten. Die Kontrollpersonen zeigten ein nahezu normales Hörvermögen, wohingegen die Patienten einen durchschnittlichen Hörverlust von 56 dB aufwiesen. Die gefundenen Unterschiede könnten somit auch andere Ursachen haben (Lanting, de Kleine, & van Dijk, 2009).

Im Gegensatz dazu zeigen aktuellere Studien gegensätzliche Ergebnisse. Bei diesen Studien wurden die Messungen allerdings zu Zeitpunkten durchgeführt, bei denen durch Abschalten des Lüftungssystems des MRT-Gerätes der Hintergrundlärm stark reduziert worden war. Ferner besaßen sowohl die Tinnituspatienten als auch die gesunden Kontrollpersonen ein nahezu normales Hörvermögen.

Lanting et al. (2008) wiesen bei Patienten mit einseitigem Tinnitus auf akustische Stimulation eine größere Aktivitätssteigerung im Colliculus inferior kontralateral der Tinnituswahrnehmung nach.

Auch Melcher et al. (2009) stellten fest, dass Tinnituspatienten auf akustische Stimulation größere Aktivitätssteigerung in den Colliculli inferiores zeigten als gesunde Kontrollpersonen, die bezüglich des Hörvermögens und des Alters mit den Tinnituspatienten übereinstimmten. Dabei wurden Messungen sowohl mit an- als auch ausgeschaltetem Lüftungssystem des MRT-Gerätes durchgeführt, um direkt nachweisen zu können, inwieweit sich die Messwerte durch den Hintergrundlärm veränderten. Bei der off-Kondition und somit deutlich reduzierten Hintergrundgeräuschen zeigte sich bei allen Patienten eine signifikant höhere Aktivierung in den Colliculli inferiores. Bei der on-Kondition fand sich keine signifikante Steigerung.

Die Autoren interpretierten diese Ergebnisse im Rahmen der „Hyperexzitabilitäts-Theorie“. Sowohl bei Tinnituspatienten als auch bei gesunden Kontrollpersonen unterscheidet sich die neuronale Aktivität in Ruhe nicht. Werden jedoch akustische Stimuli dargeboten, ist die neuronale Aktivitätssteigerung bei Tinnituspatienten deutlich stärker ausgeprägt. Dies könnte auf zentralen Veränderungen beruhen, wie niedrigen Aktivierungsschwellen, Hyperexzitabilität, Hyperaktivität und gesteigerten Entladungsraten, die bereits in Tierversuchen nachgewiesen worden waren (Eggermont & Roberts, 2004).

Im Gegensatz zu den anderen Studien konnten jedoch Melcher et al. diesmal keinen Zusammenhang zwischen der Tinnituslateralisierung und dem Aktivierungsmuster in den Colliculli inferiores finden. Unabhängig von der Lokalisierung der Tinnituswahrnehmung zeigten alle Tinnituspatienten auf akustische Stimulation eine symmetrische Aktivitätssteigerung in beiden Colliculli inferiores.

An dieser Stelle ist anzumerken, dass diese Studie derzeit die einzige ist, bei der sich beide Gruppen nicht nur bezüglich des Hörvermögens, sondern auch des Alters glichen. Dies ist ein wichtiger Aspekt, da ein höheres Lebensalter mit einer reduzierten fMRI-Aktivierung auf Stimulation einherzugehen scheint (D'Esposito, Zarahn, Aguirre, & Rypma, 1999). Dies könnte auch der Grund dafür sein, dass Lanting et al. (2008) bezüglich des Aktivierungsmusters im auditorischen Kortex auf akustische Stimulation keinen Unterschied zwischen Tinnituspatienten und gesunden Kontrollpersonen nachweisen konnten. Bezüglich des Hörvermögens stimmten beide Gruppen überein, jedoch nicht bezüglich des Alters. Die Kontrollpersonen (durchschnittliches Alter: 32,5 Jahre) waren im Schnitt 18 Jahre jünger als die Tinnituspatienten (durchschnittliches Alter: 50,8 Jahre).

Es lässt sich zusammenfassen, dass es bis heute keine eindeutigen Ergebnisse bezüglich des Aktivierungsmusters in zentralen auditorischen Strukturen auf akustische Stimulation bei Tinnituspatienten gibt. Im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen wurden sowohl niedrigere (Kovacs et al., 2006; Melcher, Sigalovsky, Guinan, & Levine, 2000; Smits et al., 2007), gleiche (Lanting, De

Kleine, Bartels, & Van Dijk, 2008) als auch höhere Aktivierungen (Melcher, Levine, Bergevin, & Norris, 2009) zentraler auditorischer Strukturen gemessen. Bei reduzierten Maschinengeräuschen und gut „gematchten“ Gruppen jedoch zeigte die aktuellste Studie von Melcher et al. (2009) bei Tinnituspatienten höhere Aktivierungen in auditorischen Strukturen auf akustische Stimulation als bei gleichaltrigen gesunden Kontrollpersonen. Daher liegt die Vermutung nahe, dass durch störenden Hintergrundlärm und Altersdifferenzen die Aktivierungsmuster bei Tinnituspatienten fälschlicherweise zu niedrig gemessen wurden. An dieser Stelle muss jedoch zusätzlich darauf hingewiesen werden, dass die Ergebnisse und daraufhin erstellten Theorien aufgrund unterschiedlicher Stimulationsparadigmen vorsichtig interpretiert werden sollten. Die verwendeten Stimulationsarten unterschieden sich deutlich bezüglich Dauer, Frequenz und Lautstärke. Lediglich beide Studien von Melcher et al. verwendeten ein beidseitiges, 30 s dauerndes Breitband-Rauschen einer Lautstärke von 55 dB.

1.3 Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS)

1.3.1 Ist die NIRS als Nachweismethode für Tinnitus geeignet?

Wie in 1.2.3 erläutert, scheinen die Maschinengeräusche der MRT-Geräte die Darstellung neuronaler Aktivität zentraler auditorischer Strukturen auf akustische Stimulation deutlich zu beeinflussen. Es kann nicht eindeutig nachvollzogen werden, ob die erhobenen Messwerte auf der Tinnitus symptomatik, dargebotener akustischer Stimulation oder den störenden Maschinengeräuschen beruhen. Somit kann es zu falschen Schlussfolgerungen und Hypothesen kommen.

Aufgrund dieser Sachlage wurde in der vorliegenden Arbeit die Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) zur Messung zentralnervöser Veränderungen gewählt. Sie ist im Gegensatz zur fMRI von sehr wenig Maschinenlärm begleitet, konträr zur PET nicht-invasiv, wiederholt anwendbar, kostengünstig und einfach in der Handhabung.

1.3.2 Definition

Die Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) ist eine nicht-invasive optische Methode, die relative Veränderungen des Oxygenierungszustandes von Hämoglobin in vivo messen kann (Fallgatter, 2004). Ursprünglich wurde sie für die klinische Überwachung von Gewebsoxygenierung benutzt (Hirtz, 1993), erlangt aber zunehmend eine größere Bedeutung im Bereich der funktionalen Untersuchung des Gehirns (Hoshi, 2003).

Nah-infrarotes Licht ist definiert als Licht einer Wellenlänge von 700 bis 1300 nm. Im Gegensatz zu sichtbarem, kann nah-infrarotes Licht, besonders bei Wellenlängen von 700 bis 900 nm, problemlos die Schädelkalotte durchdringen. Der intrakranielle Ausbreitungsweg ist halbmond- oder sichelförmig. Licht-Emitter und –Detektor bilden Ein- und Ausgang (Gratton, Maier, Fabiani, Mantulin, & Gratton, 1994).

Das Licht wird dabei nur sehr wenig gestreut und im Wesentlichen von zwei Chromophoren, oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin, absorbiert. Da diese sich in ihrem Absorptionsspektrum unterscheiden, können somit relative Konzentrationsänderungen dieser beiden Chromophoren in Echtzeit aus der Menge des absorbierten Lichts unter Anwendung eines modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes berechnet werden (Fallgatter, 2004).

Anhand der Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin lassen sich Rückschlüsse auf neuronale Aktivität ziehen. Allgemein anerkannt ist die These, dass eine Aktivierung neuronaler Strukturen initial zu einem Abfall der lokalen O_2 -Konzentration im Blut führt. Dieser Abfall führt im Rahmen der neurovaskulären Kopplung zu einer deutlich gesteigerten Durchblutung dieser Bereiche und somit zu einem Anstieg des oxygenierten Hämoglobins und einem relativen Abfall des desoxygenierten Hämoglobins (Fox & Raichle, 1986). Der Anstieg des oxygenierten Hämoglobins ist dabei der sensitivste Parameter für einen gesteigerten Blutfluss und somit für eine Steigerung neuronaler Aktivität (Hoshi, 2003).

In verschiedenen Studien konnte mittels NIRS gezeigt werden, dass in aktivierten zerebralen Arealen ein Anstieg des oxygenierten Hämoglobins und ein Abfall des desoxygenierten Hämoglobins erfolgt. Dieses typische physiologische

Aktivierungsmuster wurde im präfrontalen Kortex beim Lösen mathematischer Aufgaben (Hoshi & Tamura, 1993; Villringer, Planck, Hock, Schleinkofer, & Dirnagl, 1993) und bei der Durchführung von Wortflüssigkeitsaufgaben (Kameyama et al., 2006) beobachtet. Im okzipitalen Kortex wurde es bei visueller Stimulation (Kato, Kamei, Takashima, & Ozaki, 1993; Plichta et al., 2006; Villringer, et al., 1993) und über dem motorischen Kortex während motorischer Aufgaben (Plichta et al., 2007) gemessen.

Es scheint also, dass auch die NIRS sensitiv genug ist, beim Menschen aufgabenspezifische Veränderungen zerebraler Oxygenierung bei kognitiver Stimulation zu messen (Fallgatter, 2004).

Die NIRS-Technologie wurde seit ihrer Erstbeschreibung 1977 von Jöbsis erheblich weiterentwickelt. Die von Hoshi (2003) noch als ungenügend bezeichnete Reliabilität und Reproduzierbarkeit von NIRS-Untersuchungen konnte in zahlreichen Studien widerlegt werden (Plichta, et al., 2006, 2007; Sato et al., 2006; Watanabe, Matsuo, Kato, & Kato, 2003). Watanabe et al. (2003) untersuchten das Aktivierungsmuster des frontalen Kortex. Die bei Wortflüssigkeitsaufgaben gemessenen $[O_2Hb]$ -Anstiege und bei Hyperventilation gefundenen $[O_2Hb]$ -Abfälle stimmten mit den Werten, die einen Monat später gemessen worden waren, deutlich überein ($p < 0,0001$). Sato et al. (2006) untersuchten die Aktivierungsmuster des motorischen Kortex in einem Abstand von sechs Monaten. Es zeigte sich, dass zwar die Aktivierungen einer Versuchsperson bei den jeweiligen Messungen unterschiedlich stark ausgeprägt waren, die zeitliche Auflösung aber eine Korrelation von über 80 % zeigte. Beide Studien verglichen jedoch lediglich die NIRS-Aktivierungsmuster, die durch Block-Stimulation erreicht worden waren. Da ereigniskorrelierte Stimulationsparadigmen deutlich flexibler sind und somit immer häufiger verwendet werden, untersuchten Plichta et al. den okzipitalen und motorischen Kortex auf ereigniskorrelierte visuelle (2006) bzw. motorische Stimulation (2007). Bei beiden Studien wurden Messungen im Abstand von drei Wochen an zwölf gesunden Probanden durchgeführt. Während auf der Ebene des einzelnen Probanden die Werte lediglich eine mittelmäßige Korrelation zeigten, waren die Daten auf der Gruppenebene ein-

deutig reproduzierbar. Die Veränderungen von [O₂Hb], [HHb] und [Gesamt-Hb] auf die visuelle Stimulation zeigten bezüglich der Quantität und Lokalisierung eine Übereinstimmung von bis zu 96 % (Plichta, et al., 2006). Bei der motorischen Stimulation ergab sich bezüglich Größe und Ort der [Hb]-Veränderungen eine Reproduzierbarkeit von bis zu 89 % (Plichta, et al., 2007).

Dennoch ist weiterhin die Genauigkeit von NIRS-Untersuchungen teilweise umstritten, da bis heute noch nicht gänzlich geklärt werden konnte, ob die Absorption des nah-infraroten Lichts ausschließlich durch oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin erfolgt. So zeigte sich, dass der intrakraniell beschriebene Weg des nah-infraroten Lichts besonders bei adulten Schädeln durch Liquor (Okada et al., 1997) und durch den Oxygenierungszustand von Hämoglobin in oberflächlichen zerebralen Gefäßen beeinflusst wird. Diese Fragen könnten aber durch weiterführende Forschungen und eine breite Nutzung in Verbindung mit bereits etablierten Nachweismethoden der funktionellen Bildgebung geklärt werden (Fallgatter, 2004).

Andere Nachteile jedoch wie die geringe Eindringtiefe des nah-infraroten Lichts (ca. 30 mm), die eine nicht-invasive Darstellung tiefer liegender zerebraler Strukturen wie des Dienzephalon unmöglich macht, und die geringe räumliche Auflösung sind deutlich schwieriger zu lösen (Hoshi, 2003).

Die Vorteile einer NIRS-Untersuchung sind - wie erwähnt - die Nicht-Invasivität, eine gute zeitliche Auflösung, die Wiederholbarkeit und ein geringer Maschinenlärm, welcher besonders beim Nachweis neuronaler Aktivität auf akustische Stimulation eine bedeutende Rolle spielt. Zusätzlich können Untersuchungen mit Hilfe portabler Geräte am Krankenbett auch bei Individuen durchgeführt werden, die mit PET und fMRI physiologisch oder physikalisch nicht untersucht werden könnten.

Ein weiterer Vorteil ist, dass die NIRS keine strenge Einschränkung der körperlichen Bewegung erfordert. Somit sind z.B. auch neuronale Aktivitäten beim sprechenden Patienten messbar, die mit einer PET oder fMRI nicht durchgeführt werden können (Hoshi, 2003).

1.4 Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)

1.4.1 Definition

Unter transkranieller Magnetstimulation versteht man die fokale nicht-invasive Messung und Modulation kortikaler Erregbarkeit mit Hilfe induzierter elektromagnetischer Felder (Reiß, 2009).

Das Gerät besteht aus einer unterschiedlich geformten Drahtspule, z.B. rund oder acht-förmig. Diese Spule wird auf die Schädelkalotte aufgesetzt; sie ist mit einem Generator verbunden, der elektrische Impulse unterschiedlicher Dauer und Stärke entsenden kann.

Wird ein kurzer (100 – 300 μsec) starker¹ elektrischer Impuls in die Spule geleitet, entsteht senkrecht zu der Spule ein magnetisches Feld, meist mit einer Stärke von 1,5 – 2 Tesla (Reiß, 2009). Das magnetische Feld induziert wiederum ein korrespondierendes elektrisches Feld, welches senkrecht zum magnetischen Feld verläuft. In einem homogenen Medium bewirkt das elektrische Feld eine Fließrichtung des elektrischen Stroms in Kreisen und parallel zu der Ebene der Drahtspule. Dabei ist die Stromstärke in den beschriebenen Kreisen unterschiedlich. Am Rande ist die Stromstärke am größten, verringert sich in den zentraler verlaufenden Kreisen und ist im Zentrum nicht mehr nachweisbar (Hallett, 2000).

Es erfolgt keine direkte, sondern eine indirekte Stimulation kortikospinaler Neurone durch Beeinflussung interneuronaler Synapsen.

¹ Die Stärke des elektrischen Impulses hängt von der verwendeten Spule, der Frequenz und dem Stimulator-Output ab. Beim eingesetzten Gerät MC-B70, MagPro[®], MagOption[®] beträgt zum Beispiel die Stromstärke bei biphasischer Stimulation mit 1 Hz und 35 % des Stimulator-Outputs 48 A/ μsec (persönliche Mitteilung des technischen Dienstes der Firma Magventure GmbH, Hückelhoven, Deutschland).

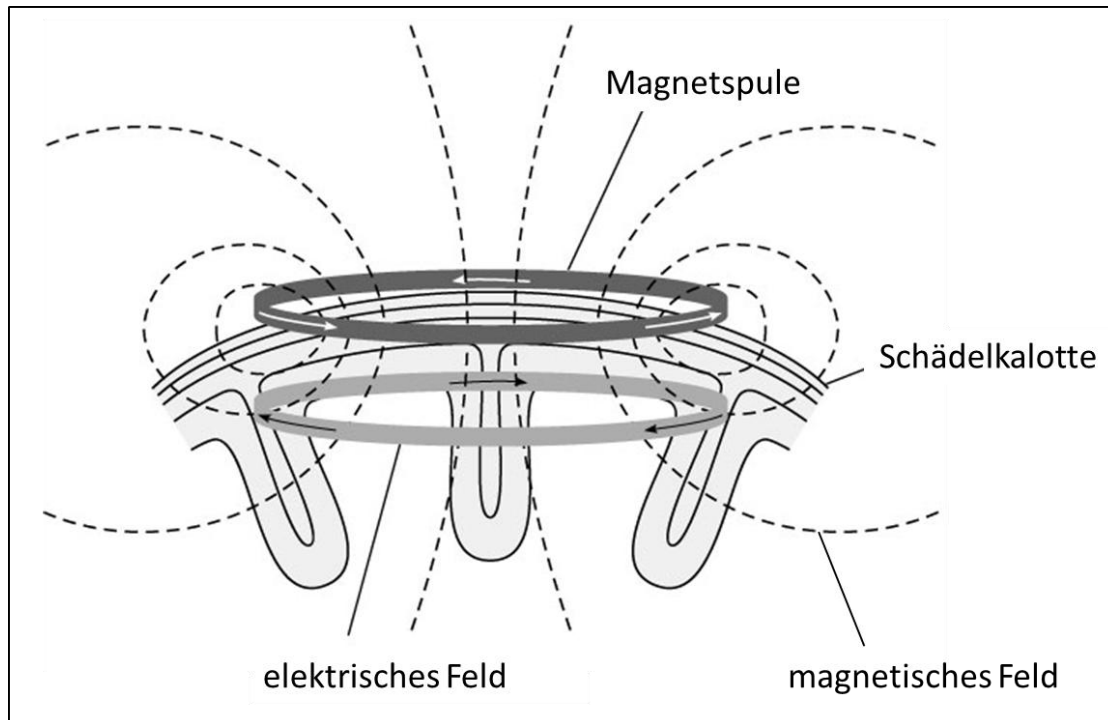


Abbildung 2: Transkranielle Magnetstimulation (übernommen von (Hallett, 2000)). Ein in die Magnetspule geleiteter elektrischer Impuls induziert senkrecht zur Magnetspule, die auf der Schädelkalotte liegt, ein magnetisches Feld. Dieses induziert wiederum parallel zu der Magnetspule ein elektrisches Feld, welches eine neuronale Stimulation bewirken kann.

Die Anwendung mehrerer einzelner TMS-Pulse am menschlichen Gehirn scheint keinen länger andauernden Effekt zu zeigen. Die Applikation repetitiver TMS-Pulse zeigte jedoch in verschiedenen Studien einen Effekt, der über die Anwendung hinaus anhielt (Hallett, 2000). In Versuchen am motorischen Kortex zeigte die repetitive Stimulation mit Frequenzen von ≥ 5 Hz eine Steigerung neuronaler Erregbarkeit (Pascual-Leone, Valls-Sole, Wassermann, & Hallett, 1994). Eine Stimulation mit Frequenzen von ≤ 1 Hz reduzierte die neuronale Erregbarkeit (Chen et al., 1997; Hoffman & Cavus, 2002), besonders in Gebieten mit gesteigerter Erregbarkeit (Speer et al., 2003).

1.4.2 Ist die rTMS eine mögliche Therapieoption bei der Behandlung von Tinnitus?

Bis heute gibt es keine sicher effektive Therapie von chronischem Tinnitus. Die meisten Therapieansätze zielen darauf den Betroffenen zu helfen, mit ihren Ohrgeräuschen umgehen und damit leben zu können. Beispielsweise sollen bei

der Tinnitus-„Retrainingstherapie“ konditionierte Reflexe zwischen einem Tinnitus und Emotionen reduziert werden (Jastreboff & Jastreboff, 2006). Zusätzlich wurde eine Vielzahl verschiedener kognitiver Verhaltenstherapien entwickelt, die mit Biofeedback-Mechanismen arbeiten (Heinecke, Weise, & Rief, 2009).

Diese Therapie-Ansätze versuchen also eine symptomatische Verbesserung und keine kausale Ursachenbeseitigung anzugehen.

Wie bereits in 1.2.2 dargestellt, beruht nach heutigem Wissensstand ein chronischer Tinnitus unter anderem auf einer gesteigerten kortikalen Erregbarkeit und Hyperaktivität vorwiegend in zentral auditorischen Strukturen (Kaltenbach, 2010; Roberts, et al., 2010). Chen et al. (1997) zeigten, dass eine niedrigfrequente rTMS kortikale Hyperaktivität und Erregbarkeit reduzieren konnte. Hierin begründet sich der therapeutische Ansatz, mit Hilfe einer rTMS auch Tinnitus zu reduzieren- als eine weitere Behandlungsmöglichkeit für Tinnituspatienten. Zahlreiche Studien konnten bereits diese Theorie bestätigen. So wurden Behandlungen mit rTMS unterschiedlicher Frequenzen und Intensitäten meist über den durch PET-Untersuchungen ermittelten hyperaktiven kortikalen Arealen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass besonders niedrig-frequente rTMS mit einer Frequenz von ≤ 1 Hz die besten Ergebnisse zur Tinnitusbehandlung erzielen konnte (De Ridder et al., 2007; Eichhammer, Langguth, Marienhagen, Kleinjung, & Hajak, 2003; Kleinjung et al., 2006; Langguth et al., 2007; Londero et al., 2006; Lorenz, Muller, Schlee, Langguth, & Weisz, 2010; Smith et al., 2007).

Es muss jedoch erwähnt werden, dass bei den meisten Studien kleine Patientengruppen (5 - 10 Patienten) untersucht und Cross-Over Designs verwendet wurden. Daher sollte die Interpretation dieser Ergebnisse mit Bedacht erfolgen.

2 Hypothesen und Zielsetzung dieser Arbeit

In der folgenden Studie wurde zwei Fragestellungen nachgegangen.

Zum einen wurde untersucht, ob bei Tinnituspatienten und Kontrollpersonen unterschiedliche Aktivierungsmuster im auditorischen Kortex auf akustische Stimulation mit Hilfe der NIRS nachweisbar sind. Im Einklang mit den aktuellsten fMRI-Studien von Lanting et al. (2008) und Melcher et al. (2009) wurde erwartet, dass Tinnituspatienten stärkere Aktivierungen im auditorischen Kortex auf akustische Stimulation zeigen als gesunde Kontrollpersonen („Hyperexzitabilitätstheorie“, siehe 1.2.3).

Zum anderen nahmen die Tinnituspatienten an einer 10-tägigen Placebo-kontrollierten rTMS-Therapie teil. In Studien (siehe weiter oben) wurde bereits gezeigt, dass eine rTMS kortikale Hyperaktivität und -exzitabilität reduzieren kann. Unter der Annahme dieser lokalen, elektromagnetischen Beeinflussbarkeit zentral auditorischer Kortexareale wurde erwartet, dass eine verbesserte Tinnitus symptomatik lediglich von Patienten der Verum-Gruppe angegeben würde. Die Tinnituswahrnehmung wurde anhand von Tinnitus-spezifischen Fragebögen wie dem Tinnitusfragebogen nach Göbel & Hiller (TFB), dem Tinnitus-Handicap-Inventory-Score (THI) und dem Tinnitus-Schweregrad-Fragebogen (TSG) klassifiziert. Schließlich war von Interesse, ob eine möglicherweise verbesserte Tinnitus symptomatik aufgrund reduzierter neuronaler Aktivität und Erregbarkeit auch mittels NIRS objektivierbar ist. Dabei sollte das Aktivierungsmuster geringer ausfallen als vor der Therapie bzw. dem Status gesunder Kontrollpersonen ähneln. Dazu wurden NIRS-Messungen vor und nach der rTMS-Therapie durchgeführt.

3 Material und Methoden

3.1 Studienaufbau

Teilnehmer wurden über niedergelassene Hals-Nasen-Ohren-Ärzte im Raum Würzburg, Anzeigen in lokalen Zeitungen und Radiosendungen gesucht und über diese Studie informiert. Mögliche Kandidaten waren alle männlichen und weiblichen Patienten im Alter zwischen 18 und 70 Jahren, bei denen subjektiver Tinnitus bestand.

Die wichtigsten Einschlusskriterien waren ein seit mindestens 6 Monaten bestehender Tinnitus, der im Tinnitus-Handicap-Inventory-Score (THI) einen Gesamtpunktwert von mindestens 38 aufwies und eine unauffällige kranielle MRT-Untersuchung. Ferner durften die Studienteilnehmer bisher noch nicht mit einer rTMS behandelt worden sein.

Ausschlusskriterien waren (1) ein Hörvermögen, welches mehr als 5 dB unter der 10 % Perzentile (DIN EN ISO 7029) für das jeweilige Alter und Geschlecht in den Standardfrequenzen lag bzw. eine Schalleitungsstörung von mehr als 15 dB in irgendeiner Standardfrequenz aufwies, (2) objektiver Tinnitus, (3) eine andere gleichzeitig stattfindende Tinnitusbehandlung, (4) klinisch relevante psychiatrische Komorbiditäten (insbesondere F1 - 3 nach ICD - 10), (5) eine gleichzeitige Behandlung mit psychotropen Medikamenten, (6) ein bekanntes zerebrales Anfallsleiden, (7) zerebrale Malformationen bzw. stattgefundenene zerebrale Eingriffe, (8) instabile schwere somatische Komorbiditäten, (9) ein Herzschrittmacher bzw. andere elektronische Implantate oder (10) intrakranielle Metallteile, (11) eine Schwangerschaft bzw. Stillzeit und (12) die Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn dieser Studie.

Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Universität Würzburg genehmigt. Nach ausführlicher Aufklärung des Studienaufbaus und -ablaufs gaben alle Studienteilnehmer eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

Bevor die Patienten in diese Studie eingeschlossen werden konnten, erfolgten eine gründliche Hals-Nasen-Ohren-ärztliche sowie eine audiometrische Untersuchung zum Ausschluss einer objektiven Tinnitusursache und zur Bestimmung von Lautheit, Frequenz und Masking Level des Tinnitus. Ferner wurde eine detaillierte medizinische Anamnese erhoben und eine gründliche allgemeinmedizinische Untersuchung durchgeführt.

Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurden die Patienten gebeten, sich 9 - 11 Tage vor Therapiebeginn zur Baseline-Erhebung wieder vorzustellen. Zu Beginn dieser Baseline-Erhebung wurde die NIRS-Messung durchgeführt. Ferner wurde anhand von Fragebögen, wie dem Tinnitusfragebogen nach Göbel & Hiller (TFB) und dem Tinnitus-Handicap-Inventory-Score (THI), die Tinnitussymptomatik charakterisiert. Zur Abschätzung der Lautheit des Tinnitus diente der Tinnitus-Schweregrad-Fragebogen (TSG). Weiterhin füllten die Studienteilnehmer Fragebögen aus, die den aktuellen Gesundheitszustand (SF-12) beschreiben und eine eventuell vorhandene depressive Symptomatik (BDI) aufdecken sollten. Zur Charakterisierung der Patienten wurden einmalig das NEO-FFI, das in Form von 60 Einzelfragen die fünf Persönlichkeitsdimensionen, Neurotizismus, Extraversion, Offenheit, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit beschreibt, und die Resilienzskala-11 (RS-11) erhoben.

Im Anschluss an die Erhebung der Baseline erfolgte die randomisierte Zuteilung der Studienteilnehmer zur Verum- bzw. Sham-Gruppe.

Am Montag und Freitag vor Therapiebeginn wurden die Patienten erneut gebeten, den TFB und THI auszufüllen. Dies diente der Ermittlung eines stabilen Ausgangswerts (MW prae) zur weiteren statistischen Auswertung der „Outcome“-Parameter.

Am ersten Tag der zehntägigen rTMS-Therapie wurde erneut der Tinnitus-Schweregrad-Fragebogen (TSG) ausgefüllt.

Am 5. und 10.Tag der Behandlung wurden der TFB, THI, TSG, BDI und SF-12 erhoben. Direkt im Anschluss an die letzte Stimulation erfolgte die zweite NIRS-Messung. Ferner wurden die allgemein-medizinische sowie die audiologische Untersuchung zur Ermittlung von Lautheit, Frequenz und Masking Level des Tinnitus wiederholt.

Der TFB, THI, TSG, BDI und SF-12 wurden bei den Follow-Up-Untersuchungen erneut ausgefüllt, die 18 (FU18d), 67 (FU67d) und 181 Tage (FU181d) nach abgeschlossener Therapie stattfanden. Dies sollte einen über die Therapiezeit hinaus anhaltenden Therapieeffekt abbilden.

Die gesunden Kontrollen nahmen nur an einer NIRS-Messung teil. Es sollte untersucht werden, ob sich die NIRS-Antwort auf akustische Stimulation bei gesunden Probanden von der Antwort chronischer Tinnituspatienten unterscheidet.

	Screening	Baseline (9-11d prae)	7d prae	3d prae	Tag1	Tag2	Tag3	Tag4	Tag5	Tag6	Tag7	Tag8	Tag9	Tag10	FU18d	FU67d	FU181d
allg.-med. Untersuch.	X													X			
audiol. Untersuch.	X													X			
NIRS		X												X			
rTMS					X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
TFB		X	X	X					X					X	X	X	X
THI		X	X	X					X					X	X	X	X
TSG		X			X				X					X	X	X	X
BDI		X							X					X	X	X	X
SF-12		X							X					X	X	X	X
NEO-FFI		X															
RS-11		X															

Abbildung 3: Studienablauf. Schematische Darstellung der erfolgten Untersuchungen und Ausgabe der verschiedenen Fragebögen an den jeweiligen Messzeitpunkten (x).

3.2 Fragebögen

3.2.1 Tinnitusfragebogen nach Göbel & Hiller (TFB)

Der Tinnitusfragebogen nach Göbel & Hiller ermittelt die durch einen Tinnitus verursachten Belastungen, wie Hör- und Schlafprobleme oder emotionale und kognitive Belastungen. Der TFB beruht auf 52 Einzelfragen, deren maximale

Antwortsumme 84 Punkte beträgt. Anhand dieses Gesamtpunktwertes teilen Göbel & Hiller Tinnitus in 4 Grade ein. 0 - 30 Punkte entsprechen Grad 1 und somit einem leichtgradigem Tinnitus. Grad 2 bezeichnet einen mittelgradigen Tinnitus mit einem Punktwert von 31 - 46. Ein Wert von 47 - 59 Punkten definiert Grad 3 und somit einen schwergradigen Tinnitus. Schwerstgradiger Tinnitus bzw. Grad 4 wird durch einen Punktwert von 60 - 84 definiert.

Ferner zeichnet sich der TFB durch seine exzellente Test-Retest-Reliabilität aus und ist insbesondere für kurze Intervalle zwischen den einzelnen Tests geeignet (Hiller, Goebel, & Rief, 1994).

3.2.2 Tinnitus-Handicap-Inventory-Score (THI)

Wie der TFB ermittelt der Tinnitus-Handicap-Inventory-Score die durch einen Tinnitus verursachten Belastungen. Bei dem THI beträgt der maximale Summenwert der 25 Fragen 100 Punkte. Je höher der Summenwert ist, desto stärker sind die durch einen Tinnitus hervorgerufenen Belastungen.

3.2.3 Tinnitus-Schweregrad-Fragebogen (TSG)

Der Tinnitus-Schweregrad-Fragebogen ermittelt die subjektiv empfundene Lautheit des Tinnitus. Der TSG besteht aus 5 Fragen, deren Antworten auf einer Skala zwischen null und zehn angegeben werden. Ein Wert von 10 entspricht einer maximalen Lautstärke. Der Mittelwert aller Antworten bildet das Gesamtergebnis.

3.2.4 Short-Form-Health-Survey (SF-12)

Die 12 Fragen des SF-12 dienen der subjektiven Bewertung des aktuellen Gesundheitszustands der Untersuchten. Die normierten Ergebnisse werden in Form einer körperlichen (KSK) und psychischen Summenskala (PSK) dargestellt. Dabei reicht der Summenwert jeder Skala von 0 bis 100, wobei ein Wert von 100 dem besten körperlichen bzw. psychischen Zustand entspricht. Nach Angaben der deutschen Gesellschaft für medizinische Soziologie (DGMS Jena, 2008) beträgt der Mittelwert der körperlichen und psychischen Summenskala jeweils 50 Punkte mit einer Standardabweichung von 10 Punkten. Die Ge-

schlechtsunterschiede sind nicht stark ausgeprägt und können bei der Interpretation vernachlässigt werden. Die psychische Summenskala (PSK) ist kaum altersabhängig. Der Mittelwert bei Männern und Frauen im Alter von bis 24 Jahren bis zu einem Alter von 75+ Jahren beträgt durchgängig etwa 50 Punkte. Die Mittelwerte der körperlichen Summenskala (KSK) jedoch sinken mit zunehmendem Alter. Bei Patienten im Alter von bis zu 24 Jahren beträgt der Mittelwert der KSK 57 Punkte, sinkt kontinuierlich und beläuft sich bei Patienten mit einem Alter von 75+ Jahren auf circa 40 Punkte.

3.2.5 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) besteht aus 21 Fragen, dessen einzelne Punktwerte summiert werden. Nach Aaron T. Beck (1987) spricht ein Wert ≤ 8 gegen das Vorhandensein einer Depression, Werte zwischen 9 - 13 einer minimalen, 14 - 19 einer leichten, 20 - 28 einer mittelschweren und Werte zwischen 29 - 63 einer schweren Depression.

3.2.6 NEO-Fünf-Faktoren-Inventar (NEO-FFI)

Das NEO-FFI beschreibt in Form von 60 Einzelfragen die fünf Persönlichkeitsdimensionen, Neurotizismus, Extraversion, Offenheit, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Zur Auswertung des Neo-FFI wurden für jede Eigenschaft getrennt die Punkte der Einzelitems addiert. Anhand von geschlechts- und altersspezifischen Normtabellen konnten die Summenwerte in standardisierte T-Werte umgerechnet werden. Die T-Werte können dabei Werte zwischen 15 und 85 annehmen. Je höher der Wert ist, desto stärker ist diese Eigenschaft bei dem Untersuchten ausgeprägt.

3.2.7 Resilienzskala-11 (RS-11)

Der Maximalwert der 11 Einzelitems der RS-11 beträgt 77 Punkte. Je höher der Summenwert ist, desto besser ist die „psychische Resistenz“ des Untersuchten.

3.3 Versuchspersonen

Insgesamt wurden 16 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Nach der Baseline-Erhebung jedoch konnten drei Patienten die Therapie aufgrund persönlicher Gründe und anderer somatischer Erkrankungen nicht beginnen.

Ferner fanden 21 gesunde Kontrollpersonen Aufnahme in die Studie. Als Ausschlusskriterien für die Kontrollpersonen dienten sämtliche neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen sowie eine Verminderung des altersentsprechenden normalen Hörvermögens und das Vorhandensein von Tinnitus.

Die Gruppe der Tinnituspatienten wurde mit den gesunden Kontrollpersonen bezüglich der Geschlechterverteilung mit Hilfe des X^2 -Tests und bezüglich des Alters mit dem T-Test verglichen.

Die Patienten der Verum- und Sham-Gruppe wurden hinsichtlich des Geschlechts, des Alters, der Tinnitusdauer und der Ergebnisse des TFB, THI, TSG, BDI, SF-12, NEO-FFI und RS-11, die bei der Baseline erhoben worden waren, miteinander verglichen. Dies diente der Kontrolle, dass durch die Randomisierung zwei homogene Gruppen gebildet wurden. Da die Gruppengrößen klein waren und von keiner Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurde dies mit dem Mann-Whitney-U-Test bzw. dem X^2 -Test geprüft.

3.3.1 Charakteristika der Kontrollpersonen und Tinnituspatienten im Vergleich

Insgesamt wurden 13 weibliche und 8 männliche gesunde, altersentsprechend normalhörende Probanden untersucht. Das mittlere Alter der 21 gesunden Kontrollpersonen betrug $26,81 \pm 7,26$ Jahre.

Die Gruppe der insgesamt 16 Tinnituspatienten bestand aus 10 männlichen und 6 weiblichen Teilnehmern. Das mittlere Alter betrug $46,06 \pm 13,31$ Jahre.

Bezüglich der Geschlechterverteilung zwischen beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($X^2_1 = 2,16$; $p = 0,14$). Hinsichtlich des Alters ergab sich natürlich ein signifikanter Unterschied ($t_{35} = 5,63$; $p < 0,001$). Im Durchschnitt waren die Kontrollpersonen 20 Jahre jünger als die Tinnituspatienten.

3.3.2 Charakteristika der Verum- und Sham-Gruppe im Vergleich

Die Verum-Gruppe ($n = 6$) bestand aus 3 weiblichen und 3 männlichen Patienten. Das mittlere Alter betrug $45,83 \pm 18,13$ Jahre. Die mittlere Tinnitusdauer belief sich auf $66,67 \pm 55,89$ Monate. Der mittlere Wert der Resilienzskala (RS-11) war $62,17 \pm 3,87$ Punkte. Bezüglich der 5 Ebenen des NEO-FFI ergaben sich für Neurotizismus ein mittlerer Wert von $51 \pm 7,4$ Punkten, für Extraversion $48,67 \pm 8,38$ Punkte, für Offenheit $41,83 \pm 7,22$ Punkte, für Verträglichkeit $52,83 \pm 11,86$ Punkte und für Gewissenhaftigkeit $55,83 \pm 9,09$ Punkte. Für die körperliche Summenskala ergab sich ein mittlerer Wert von $46,83 \pm 11,89$ Punkten, für die psychische Summenskala $47,61 \pm 9,78$ Punkte. Der mittlere BDI-Wert betrug $9,5 \pm 4,72$ Punkte. Nach Aron T. Beck (1987) entspricht dieser Wert einer minimalen Depression.

Der Mittelwert des dreimal vor der Therapie erhobenen TFB betrug $38,67 \pm 9,21$ Punkte (MW prae). Dies entspricht nach Göbel & Hiller einem mittelgradigen Tinnitus bzw. einem Grad 2. Der Mittelwert des dreimal vor der Therapie erhobenen THI war $47,11 \pm 16,8$ Punkte (MW prae). Der Mittelwert des zweimal vor der Therapie erhobenen TSG war $6,2 \pm 2,24$ Punkte (MW prae).

Die Sham-Gruppe ($n = 7$) bestand aus 4 männlichen und 3 weiblichen Patienten. Das mittlere Alter betrug $45,43 \pm 11,69$ Jahre. Die mittlere Tinnitusdauer belief sich auf $67 \pm 55,28$ Monate. Der mittlere RS-11-Wert betrug $56,71 \pm 16,05$ Punkte. Bezüglich der 5 Ebenen des NEO-FFI ergaben sich für Neurotizismus ein mittlerer Wert von $50,86 \pm 5,76$ Punkten, für Extraversion $50,86 \pm 9,89$ Punkte, für Offenheit $47,29 \pm 11,66$ Punkte, für Verträglichkeit $51,57 \pm 7,48$ Punkte und für Gewissenhaftigkeit $57,57 \pm 10,94$ Punkte. Für die körperliche Summenskala ergab sich ein mittlerer Wert von $47,49 \pm 7,38$ Punkten, für die psychische Summenskala $52,94 \pm 7,6$ Punkte. Der mittlere BDI-Wert betrug $6,57 \pm 3,59$ Punkte, welcher nach Beck gegen das Vorhandensein einer Depression spricht.

Der Mittelwert des dreimal vor der Therapie erhobenen TFB betrug $39,61 \pm 12,81$ Punkte. Auch dieser Punktwert entspricht einem mittelgradigen

Tinnitus bzw. einem Grad 2. Der Mittelwert des dreimal vor der Therapie erhobenen THI belief sich auf $45,52 \pm 19,83$ Punkte. Der Mittelwert des zweimal vor der Therapie erhobenen TSG betrug $6,26 \pm 1,34$ Punkte.

Zwischen der Verum- und Sham-Gruppe gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Geschlechterverteilung ($X^2_1 = 0,07$; $p = 0,79$), des Alters ($U = 21$; $p = 1$), der Tinnitusdauer ($U = 19$; $p = 0,84$), des RS-11 ($U = 19,5$; $p = 0,86$), des BDI ($U = 15$; $p = 0,44$) und der 5 Untergruppen des Neo-FFI (für Neurotizismus $U = 19$ mit $p = 0,81$; für Extraversion $U = 19$ mit $p = 0,81$; für Offenheit $U = 15$ mit $p = 0,42$; für Verträglichkeit $U = 20,5$ mit $p = 0,96$ und für Gewissenhaftigkeit $U = 19$ mit $p = 0,84$) sowie der körperlichen ($U = 20$; $p = 0,95$) und psychischen Summenskala ($U = 17$; $p = 0,63$).

Ferner ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des mittleren TFB-Werts ($U = 19,5$; $p = 0,87$), des mittleren THI-Werts ($U = 19$; $p = 0,81$) und des mittleren TSG-Wertes ($U = 20$; $p = 0,95$).

3.4 TMS-Parameter

In der Verum-Gruppe wurden an zehn aufeinanderfolgenden Werktagen täglich je 2000 Stimuli mit einer Intensität von 110 % der motorischen Ruheschwelle und einer Frequenz von 1 Hz über dem linken auditorischen Kortex appliziert.

Die motorische Ruheschwelle wurde für den rechten M. abductor digiti minimi bestimmt, dessen motorisch evozierte Potentiale mit einem konventionellen Elektromyogramm aufgezeichnet wurden (Brain Amp MR, MES, Germany). Zur Ermittlung der motorischen Ruheschwelle wurde die TMS-Spule über dem linken motorischen Kortex aufgelegt und einzelne Impulse mit einer Stärke von 45 % des Stimulator-Outputs entsendet. Es wurde der Ort gesucht, der die niedrigste Erregungsschwelle und die kürzeste Latenzzeit für die Generierung einer Muskelkontraktion besitzt. Über diesem Punkt („hot spot“) wurde daraufhin der Stimulator-Output so tief gesenkt bis mindestens 4 von 8 Amplituden aufeinander folgender motorisch evozierter Potentiale $\geq 50 \mu\text{V}$ waren, während sich der untersuchte Muskel in Ruhe befand (Langguth, Zowe, et al., 2006; Rossini et al., 1994).

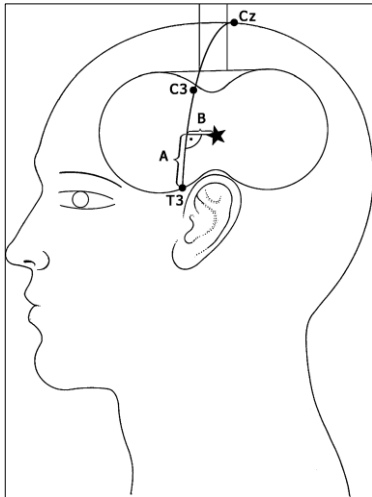


Abbildung 4: Position der rTMS-Spule (übernommen von (Langguth, Zowe, et al., 2006)). Auf der Verbindungslinie zwischen T3 und Cz wird um 2,5 cm nach cranial (Punkt A) und senkrecht dazu um 1,5 cm nach posterior (Punkt B) der Punkt markiert, auf den der Mittelpunkt der Spule zur Stimulation aufgelegt wird.

Unabhängig von der Händigkeit des Patienten und der Lateralisation der Tinnitus-symptomatik erfolgte die Stimulation über dem linken auditorischen Kortex, der anhand des 10/20 Systems ermittelt wurde. Es wurden die Punkte T3, C3 und Cz bestimmt und miteinander verbunden. Auf dieser Linie wurde von T3 um 2,5 cm nach kranial (Punkt A) und auf einer senkrecht zu T3 - Cz gedachten Linie um 1,5 cm (Punkt B) nach posterior der Punkt ermittelt, auf den die Mitte der Spule zur Stimulation aufgesetzt wurde (Langguth, Zowe, et al., 2006). Für die magnetische Stimulation wurde eine 70 mm 8-förmige Spule verwendet (MC-B70, MagPro[®] MagOption[®], Medtronic, Germany).

In der Sham-Gruppe erfolgte ein ähnliches Vorgehen. Die Spule wurde jedoch so um 45° gekippt, dass keine adäquate Stimulation erfolgen konnte.

3.5 NIRS Parameter

Bei der NIRS-Ableitung wurde das NIRS-Gerät ETG-4000 Optical Topography System (Hitachi Medical Co., Japan) verwendet. Die NIRS-Haube bestand aus zwei identischen Probe-Sets mit jeweils 22 Kanälen. Ein Kanal wurde von einem Licht-Emitter und einem -Detektor gebildet.

Jedes Probe-Set setzte sich aus 8 Emittern, die kontinuierlich Licht zwei verschiedener Wellenlängen (695 ± 20 nm und 830 ± 20 nm) entsendeten, und 7 Detektoren zusammen, die das reflektierte Licht auffingen. Der Abstand zwischen den einzelnen Optoden betrug 30 mm. Daraus resultierte eine Eindringtiefe des Lichts von circa 30 mm.

Auf jeder Seite waren die 15 Optoden in 3 Reihen zu je 5 Optoden angeordnet. Die mittlere vertikale Optoden-Reihe wurde direkt oberhalb der Ohrmuschel auf einer imaginären Verbindungslinie zwischen den Punkten T3 - C3 - Cz nach

dem 10/20 System platziert (Jasper & Radmussen, 1958; Okamoto et al., 2004).

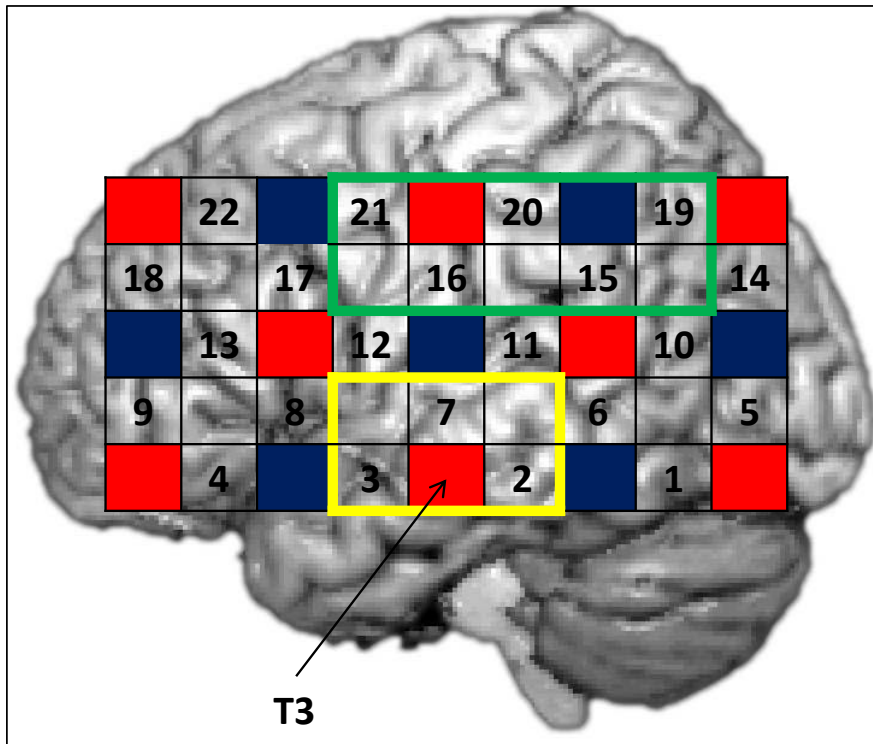


Abbildung 5: Projektion des linken NIRS-Probesets auf das standardisierte MNI-Gehirn. Die roten Felder zeigen die Licht-Emitter, die blauen die Licht-Detektoren an. Dazwischen liegen die 22 Kanäle. Die aus den Kanälen 15, 16, 19, 20 und 21 bestehende linke motorische ROI (region of interest) ist grün umrahmt. Die aus den Kanälen 2, 3 und 7 bestehende auditive (region of interest) ROI ist gelb umrahmt.

Die relativen Veränderungen des absorbierten nah-infraroten Lichts wurden mit einer zeitlichen Auflösung von 10 Hz aufgezeichnet, welche durch die Anwendung eines modifizierten Lambert-Beer-Gesetzes in Konzentrationsveränderungen von oxygeniertem (O_2Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) umgerechnet wurden (Fallgatter, 2004). Die Einheit betrug $mmol \cdot mm$. Dies bedeutet, dass die Konzentrationsveränderungen der beiden Chromophoren abhängig von der Weglänge des Lichts ist (Schecklmann et al., 2007).

Die NIRS-Messung fand in einem abgedunkelten ruhigen Raum statt. Die Studienteilnehmer erhielten die Anweisung, sich nicht zu bewegen, ihre Augen

während der Messungen geschlossen zu halten und möglichst wenig zu schlucken.

Bereits in 1.3. wurde darauf hingewiesen, dass die NIRS nur relative Veränderungen der Hämoglobin-Konzentrationen messen kann. Daher wurden neuronale Aktivitäten des auditorischen Kortex in Ruhe und auf akustische Stimulation bzw. neuronale Aktivitäten des motorischen Kortex in Ruhe und bei motorischer Stimulation miteinander verglichen.

Während der NIRS-Ableitung durchliefen die Studienteilnehmer in randomisierter Reihenfolge insgesamt drei Paradigmen, zwei akustische und ein motorisches. Das motorische Paradigma wurde bei den Studienteilnehmern durchgeführt, um eine Diskrimination von motorischen und akustischen Kortexbereichen in der NIRS-Messung zu erreichen.

Mithilfe von Ohrhörern (E-A-RTONE[®] 3A, Aero Company, USA) wurden den Teilnehmern beidseitig zwei verschiedene akustische Paradigmen in Form eines CCITT-Rauschens nach Niemeyer mit einer Lautstärke von 60 dB dargeboten. Dieses Rauschen wird durch spezielles Filtern von weißem Rauschen hergestellt und entspricht weitgehend dem Frequenzspektrum von Sprache. Es ist gut normierbar und somit für vergleichende Untersuchungen gut geeignet (Niemeyer, 1967).

Es wurden zwei unterschiedliche akustische Paradigmen gewählt um zu testen, welche Stimulation für eine optimale Aktivierung des auditorischen Kortex sorgt.

3.5.1 „Audioblock“: CCITT-Rauschen in Blöcken

Den Patienten bzw. Probanden wurden 12 Blöcke des CCITT-Rauschen mit einer Lautstärke von 60 dB dargeboten. Jeder Block dauerte 20 sec, gefolgt von einer ebenfalls 20 sec langen Ruhepause.

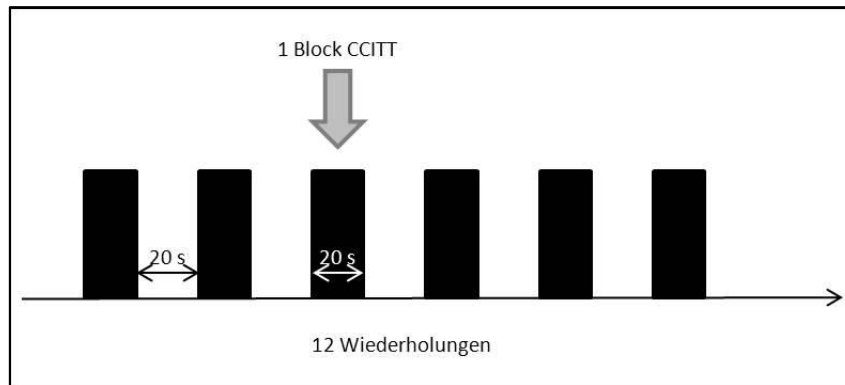


Abbildung 6: NIRS-Stimulationsparadigma „Audioblock“: CCITT-Rauschen in Blöcken. Begonnen wurde mit einer Pause von 20 sec, daraufhin folgten insgesamt 12 Blöcke des CCITT-Rauschens mit einer Dauer von jeweils 20 sec. Nach jeder Stimulation wurde für 20 sec pausiert.

3.5.2 „Event related“: CCITT-Rauschen als kurze Einzelstimuli

Bei diesem Paradigma wurde den Patienten bzw. Probanden erneut das CCITT-Rauschen in Form von 40 Stimuli über die Ohrhörer dargeboten. Dabei dauerte jeder Stimulus 1750 msec, gefolgt von einer variablen Ruhepause zwischen 12 und 14 sec.

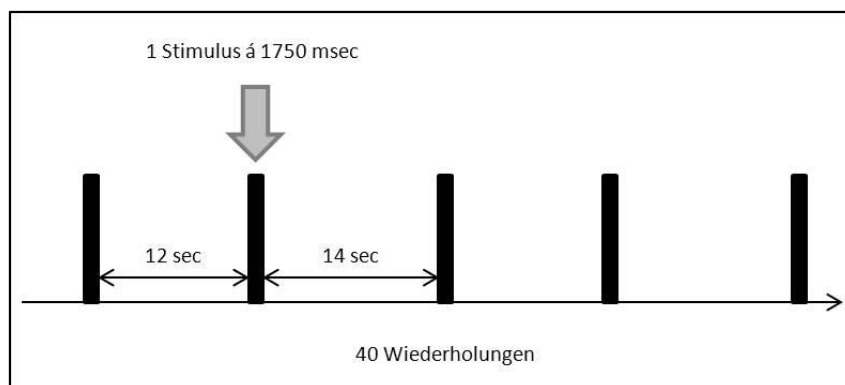


Abbildung 7: NIRS-Stimulationsparadigma „Event related“: CCITT-Rauschen als kurze Einzelstimuli. Begonnen wurde mit einer Pause von 20 sec, daraufhin folgten insgesamt 40 Stimuli des CCITT-Rauschens mit einer Dauer von jeweils 1750 msec. Nach jeder Stimulation wurde für 12 - 14 sec pausiert.

3.5.3 „Tapping“: motorische Stimulation

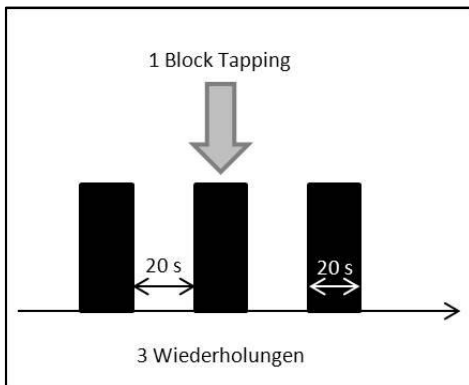


Abbildung 8: NIRS-Stimulationsparadigma „Tapping“: motorische Stimulation. Begonnen wurde mit einer Pause von 20 sec, daraufhin folgten insgesamt 3 Blöcke der motorischen Aufgabe „Tapping“ mit einer Dauer von jeweils 20 sec. Nach jeder Stimulation wurde für 20 sec pausiert.

Bei dieser Aufgabe wurde der Patient aufgefordert, dreimal 20 sec lang mit dem Zeigefinger seiner rechten Hand auf eine weiche Unterlage zu klopfen, die vor ihm auf dem Tisch lag. Jeder aktiven Phase folgte eine Ruhephase von 20 sec.

Berühren der Schulter des Patienten war das Zeichen, mit dem Klopfen zu beginnen bzw. es wieder zu beenden. Auch während dieser Messung wurde der Patient angewiesen, seine Augen geschlossen zu halten, möglichst wenig zu schlucken und sich nicht zu bewegen.

3.6 Analyse

3.6.1 Veränderungen der Tinnitus symptomatik im Therapieverlauf

Anhand des Tinnitusfragebogens nach Göbel & Hiller (TFB), des Tinnitus-Handicap-Inventory-Score (THI) und des Tinnitus-Schweregrad-Fragebogens (TSG) wurde geprüft, inwieweit die Tinnitus symptomatik durch die rTMS-Therapie beeinflusst wurde.

Für jeden Fragebogen wurde getrennt eine Co-Varianzanalyse (ANCOVA) mit „Stimulation“ (Verum vs. Sham) als Zwischensubjekt-Faktor und „Messzeitpunkte“ als Innersubjekt-Faktor durchgeführt. Untersucht wurden dabei die Ergebnisse der Fragebögen, die am letzten Tag der Therapie (Tag10) und bei den Follow-Up-Untersuchungen erhoben worden waren (FU18d, FU67d, FU181d). Der Mittelwert der vor der Therapie erhobenen Daten (MW prae) wurde als Covariate hinzugefügt.

Um darzustellen, inwieweit sich die Daten im Vergleich zum Mittelwert der vor der Therapie erhobenen Werte (MW prae) veränderten, wurde eine Varianzana-

lyse (ANOVA) mit „Stimulation“ als Zwischensubjekt-Faktor und „Messzeitpunkte“ (MW prae, Tag5, Tag10, FU18d, FU67d, FU181d) als Innersubjekt-Faktor gerechnet.

Zusätzlich wurde mithilfe einer ANOVA der unmittelbare Effekt der rTMS-Therapie bezüglich der Lautheit des Tinnitus untersucht. Verwendet wurden „Stimulation“ als Zwischensubjekt-Faktor und als Innersubjektfaktor die Ergebnisse des Tinnitus-Schweregrad-Fragebogens (TSG), die direkt vor der Therapie (Tag1) und direkt nach der Therapie (Tag 10) erhoben worden waren.

Sowohl bei den Co-Varianzanalysen (ANCOVA) als auch bei den Varianzanalysen (ANOVA) wurden die nach Greenhouse-Geiser korrigierten Werte bezüglich der Innersubjekteffekte verwendet.

Falls ein signifikanter Unterschied zwischen zwei Messzeitpunkten gezeigt werden konnte, wurde im Anschluss für die beiden Gruppen getrennt ein nicht-parametrischer Wilcoxon-Test mit einem unkorrigierten $\alpha = 0,05$ durchgeführt.

3.6.2 Veränderungen des Gesundheitszustands im Therapieverlauf

Um den gesundheitlichen Zustand der Patienten im Laufe der Therapie beschreiben zu können, wurden die Ergebnisse des BDI und der körperlichen und psychischen Summenskala des SF-12 im Verlauf untersucht.

Wie für die Auswertung des TFB, THI und TSG wurde so verfahren, dass für jeden einzelnen Fragebogen ANCOVA und ANOVA durchgeführt wurden. Als Covariate wurden die Werte verwendet, die einmalig zum Zeitpunkt der Baseline erhoben worden waren.

3.6.3 Korrelation der Fragebögen

Ferner wurde der Frage nachgegangen, inwieweit die einzelnen Fragebogenantworten (TFB, THI, TSG, BDI, SF-12) miteinander und mit der Dauer der Tinnitus-symptomatik korrelierten. Zu diesem Zweck wurden bivariate Korrelationsanalysen zwischen den bei der Baseline erhobenen Ergebnissen der einzelnen Fragebögen und der Tinnitusdauer mithilfe der nicht-parametrischen Korrelationsanalyse nach Spearman durchgeführt.

Zum Nachweis eines Therapieeffektes wurden erneut nicht-parametrische Korrelationsanalysen nach Spearman gerechnet. Dabei wurden die Differenzen der Fragebögen-Ergebnisse miteinander verglichen, die durch Subtraktion der Baseline-Werte von den Ergebnissen am Tag10 errechnet worden waren.

3.6.4 NIRS-Daten

Die erhobenen NIRS-Daten wurden mit MatLab 7.0.4 (TheMathWorks Inc., MA, USA) ausgewertet. Bevor jedoch eine statistische Analyse durchgeführt werden konnte, durchliefen die Daten mehrere Verarbeitungsschritte.

Mithilfe eines Cosinus-Filters wurden Artefakte herausgefiltert. Des Weiteren wurden für die Paradigmen „Audioblock“ und „Tapping“ die Mittelwerte der Konzentrationsunterschiede von oxygeniertem (O_2Hb) und desoxygeniertem Hämoglobin (HHb) aus allen Stimulationsblöcken für jeden Einzelkanal getrennt errechnet. Für das Paradigma „Event related“ wurden unter Verwendung des General Linear Models (GLM) mit der Formel $Y = X\beta + \epsilon$ die β -Werte bestimmt.

Positive Mittel- bzw. β -Werte der Konzentrationsveränderungen von O_2Hb zeigen einen Anstieg des oxygenierten Hämoglobins in den entsprechenden Hirnarealen an, der auf eine neuronale Aktivierung schließen lässt. Negative Werte deuten auf eine Deaktivierung hin. Für die Konzentrationsveränderungen von HHb verhält es sich genau umgekehrt.

Die so ermittelten Mittel- bzw. β -Werte von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ aus jedem einzelnen Kanal wurden für die statistische Analyse in SPSS 18 übertragen. Jeder Test wurde für jedes Paradigma, jede Seite und für die Konzentrationsveränderungen von O_2Hb und HHb getrennt durchgeführt.

Bezüglich der Veränderungen auf akustische Stimulation wurden die Veränderungen in den Kanälen 2,3 und 7 untersucht, da diese den auditorischen Kortex repräsentieren. Der Mittelwert aller 3 Kanäle wurde als auditorische ROI („region of interest“) definiert.

Für mögliche Veränderungen bei motorischer Stimulation wurden auf der linken Seite die Kanäle 15, 16, 19, 20, 21 und auf der rechten Seite die Kanäle 16, 17, 20, 21, 22 betrachtet. Auch hier wurden aus den Mittelwerten der Einzelkanäle die motorischen ROIs errechnet.

In der ersten Fragestellung sollte untersucht werden, inwieweit sich die NIRS-Aktivierung gesunder Kontrollen von denen der Tinnituspatienten unterscheidet. Dafür wurden die Daten der Tinnituspatienten ($n = 16$), die vor der Therapie erhoben worden waren, mit denen der Kontrollpersonen ($n = 21$) für jedes Paradigma getrennt verglichen.

In jeder Gruppe (Tinnituspatienten vs. Kontrollpersonen) wurde für die Kanäle der auditorischen und motorischen ROIs mithilfe von T-Tests die Aktivierung gegen Null errechnet. Die so erhobenen Werte wurden daraufhin mithilfe von T-Tests bei unabhängigen Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen untersucht. Dabei wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verwendet.

Die zweite Fragestellung beschäftigte sich damit, ob sich eine durch die rTMS-Therapie veränderte Tinnitus symptomatik auch anhand eines veränderten NIRS-Signals objektiv darstellen lässt.

Zuerst wurde der Frage nachgegangen, ob es auch schon vor der Therapie signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und Sham-Gruppe bezüglich des NIRS-Signals gab. Hierfür wurden für beide Gruppen getrennt die Aktivierungen in den Kanälen der jeweiligen ROIs, die vor der Therapie gemessen worden waren, mithilfe von T-Tests gegen Null errechnet und miteinander verglichen.

Um Unterschiede zwischen beiden Gruppen nach der Therapie darstellen zu können, wurden die Aktivierungen in den Kanälen der jeweiligen ROIs, die nach der Therapie erhoben worden waren, berechnet und miteinander verglichen.

Für den Nachweis eines Unterschiedes innerhalb einer Gruppe wurden direkte „prae-post-Vergleiche“ durchgeführt. Einerseits wurden die Mittelwerte bei verbundenen Stichproben verglichen und andererseits eine ANOVA mit „Stimulation“ als Zwischensubjektfaktor und die vor und nach der rTMS-Therapie erhobenen NIRS-Daten als Innersubjekt-Faktoren (prae vs. post) durchgeführt.

Bei allen Tests wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verwendet. Falls ein signifikanter Unterschied gemessen werden konnte, erfolgte eine post-hoc-Analyse mit dem nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test.

4 Ergebnisse

4.1 Auswertung der Fragebögen

4.1.1 Veränderungen der Tinnitus-symptomatik im Verlauf-erfasst anhand der TFB-, THI- und TSG-Werte

Bei rein deskriptiver Betrachtung der TFB-Werte sank in der Verum-Gruppe der mittlere Wert im Vergleich zu dem Mittelwert vor der Therapie (MW prae = 38,67 Punkte) am Tag10 und bei der FU18d auf 38,00 Punkte leicht ab. Bei den FU67d und FU181d stiegen die Werte wiederum bis auf 44,16 Punkte an.

In der Sham-Gruppe konnte im Vergleich zu dem Mittelwert vor der Therapie (MW prae = 39,62 Punkte) bis zur FU67d deskriptiv ein kontinuierlicher Abfall auf 37,14 Punkte gefunden werden. Bei der FU181d stieg der Mittelwert erneut minimal auf 37,83 Punkte an.

Mithilfe des T-Tests konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Mittelwerten des TFB beider Gruppen gefunden werden. Für die Differenzen der Werte am Tag5 im Vergleich zum mittleren Wert vor der Therapie zeigte sich jedoch ein Trend ($t_{11} = 2,12$; $p = 0,06$). In der Sham-Gruppe war der Mittelwert von 39,62 auf 36,28 um 3,34 Punkte gefallen, in der Verum-Gruppe jedoch von 38,67 auf 40,5 um 1,84 Punkte gestiegen.

Auch die ANCOVA zeigte keine signifikante Interaktion Stimulation x Messzeitpunkte (Greenhouse-Geiser: $F_{1,379} = 1,35$; $p = 0,29$) und keinen Stimulationseffekt ($F_1 = 0,21$; $p = 0,67$).

Bei der ANOVA konnte ein signifikanter Unterschied ($p = 0,05$) bezüglich der TFB-Werte bei der FU67d und FU181d für beide Gruppen zusammen gefunden werden (siehe Abb.9). Der Wilcoxon-Test zeigte für die Sham-Gruppe eine signifikante Steigerung der Werte ($Z = -2,02$; $p = 0,04$), nicht jedoch für die Verum-Gruppe ($Z = -1,08$; $p = 0,28$).

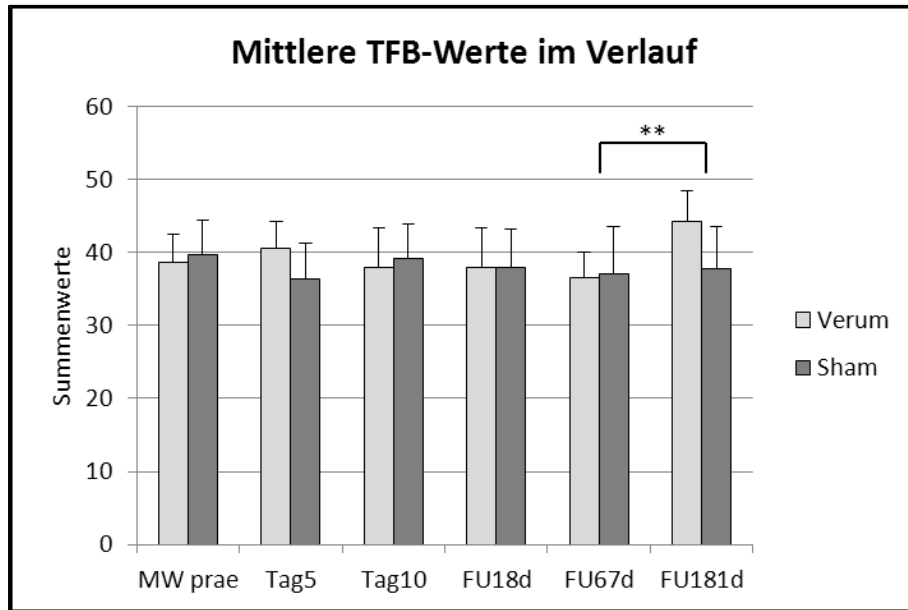


Abbildung 9: Mittelwerte des Tinnitusfragebogens (TFB) im Verlauf. Es wurden der mittlere Wert vor der Therapie (MW prae) und die Daten an den jeweiligen Messzeitpunkten aufgetragen. Die ANOVA gab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,05$) zwischen den Daten der FU67d und der FU181d für beide Gruppen zusammen an (**). Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

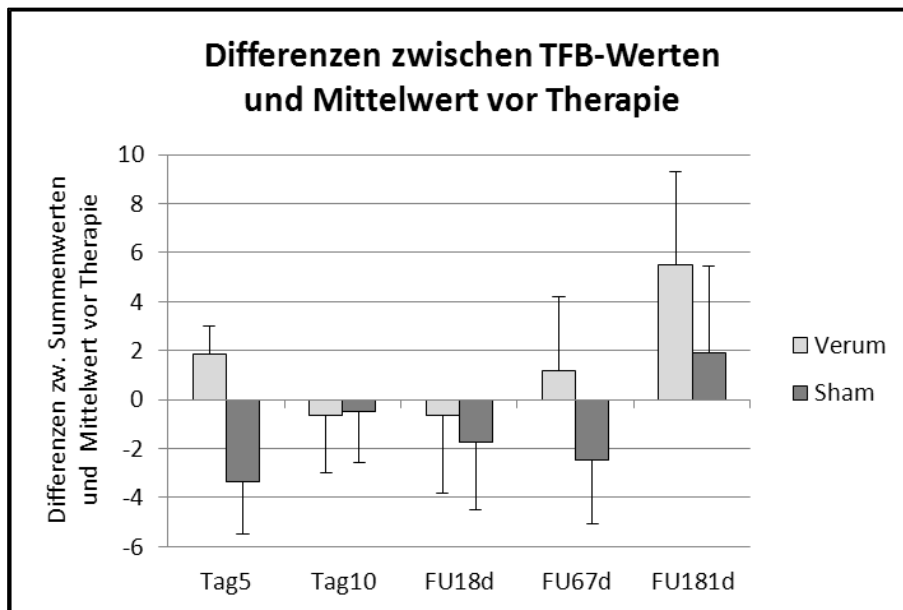


Abbildung 10: Differenzen zwischen den Mittelwerten des TFB an den jeweiligen Messzeitpunkten und dem mittleren Wert vor der Therapie (MW prae). Positive Werte geben eine Verschlechterung des Tinnitus an, negative Werte eine Verbesserung. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

Die deskriptive Betrachtung der THI-Werte zeigte, dass in der Verum-Gruppe der THI-Wert von 47,11 Punkten (MW prae) stetig bis zur FU18d auf 46 Punkte sank. Bei den FU67d und FU181d stiegen die Werte erneut bis auf 51 Punkte an.

In der Sham-Gruppe waren rein deskriptiv alle nach der Therapie erhobenen Werte niedriger als der Mittelwert vor der Therapie (MW prae = 45,53 Punkte). Die Werte sanken nach der Therapie, waren bei der FU18d mit 45,15 Punkten fast so hoch wie der Ausgangswert und reduzierten sich erneut bei der FU67d (42,29 Punkte) und FU181d (39,00 Punkte).

Der Vergleich der THI-Mittelwerte zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Auch die ANCOVA zeigte keine signifikante Interaktion Stimulation x Messzeitpunkte ($F_{1,212} = 0,98$; $p = 0,36$) und keinen Stimulationseffekt ($F_1 = 1,24$; $p = 0,29$). Ferner konnten auch bei der ANOVA keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

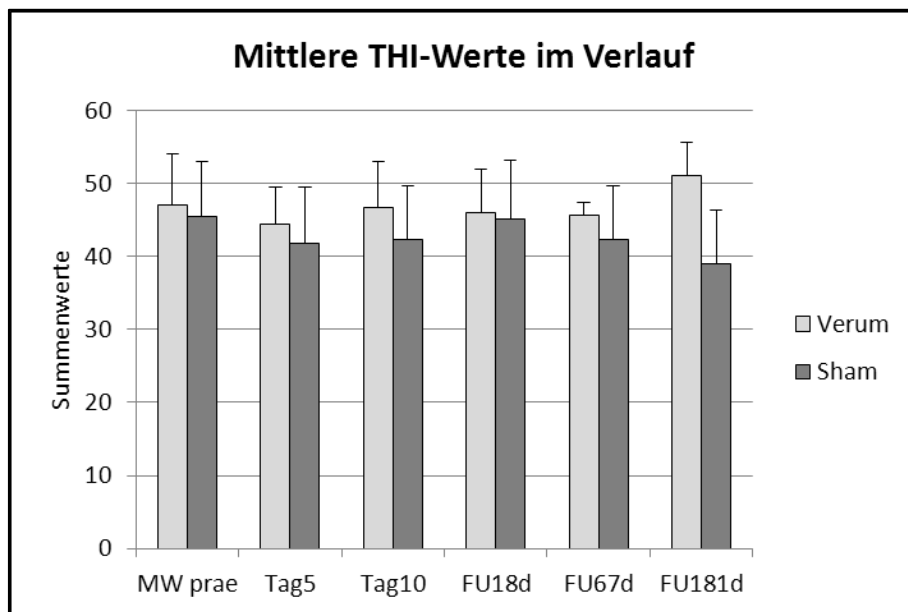


Abbildung 11: Mittelwerte des Tinnitus-Handicap-Inventory-Scores (THI) im Verlauf. Es wurden der mittlere Wert vor der Therapie (MW prae) und die Daten an den jeweiligen Messzeitpunkten aufgetragen. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

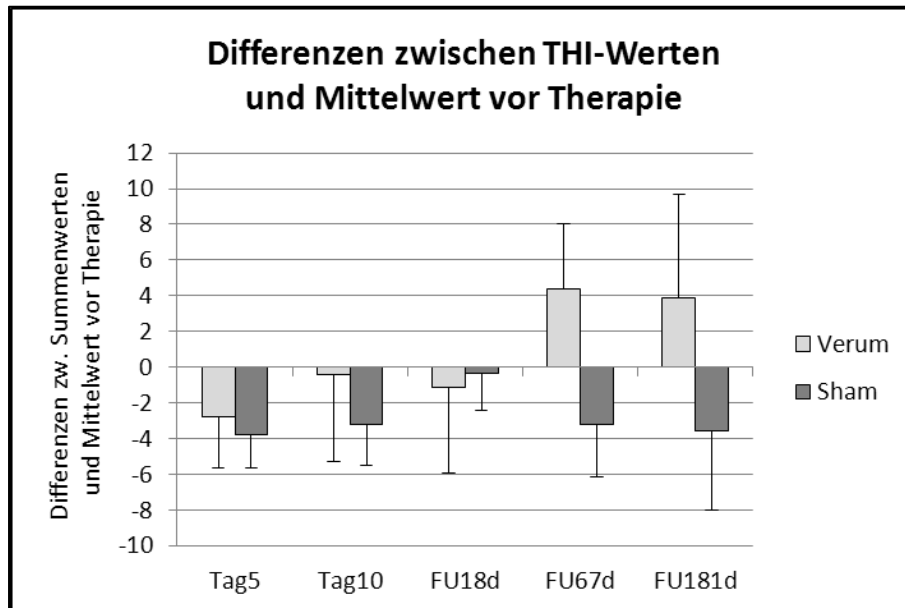


Abbildung 12: Differenzen zwischen den Mittelwerten des THI an den jeweiligen Messzeitpunkten und dem mittleren Wert vor der Therapie (MW prae). Positive Werte geben eine Verschlechterung des Tinnitus an, negative Werte eine Verbesserung. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

Bei deskriptiver Betrachtung der TSG-Werte sanken in der Verum-Gruppe die Werte bis zur FU18d stetig von 6,2 Punkten (MW prae) auf 5,16 Punkte ab. Bei der FU67d und FU181d stiegen die Werte erneut bis auf 6,87 Punkte.

In der Sham-Gruppe lagen die Werte nach der Therapie deskriptiv dauerhaft höher als der Mittelwert vor der Therapie (MW prae = 6,25 Punkte). Die Werte waren am Tag10 mit 6,83 Punkten sehr hoch, fielen daraufhin bei der FU18d auf 6,43 Punkte ab und stiegen kontinuierlich bis auf 6,9 Punkte bei der FU181d an.

Auch in diesem Falle wurde beim Vergleich der Mittelwerte und der ANOVA kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen gefunden. Die ANCOVA zeigte keine signifikante Interaktion Stimulation x Messzeitpunkte ($F_{1,699} = 0,74$; $p = 0,48$) und keinen Stimulationseffekt ($F_1 = 0,91$; $p = 0,37$).

Der Vergleich der Punktwerte, die direkt vor der ersten rTMS-Sitzung am Tag1 und direkt nach der letzten Stimulation am Tag10 erhoben worden waren, ergab weder bei der ANCOVA (Stimulationseffekt: $F_1 = 0,02$; $p = 0,9$) noch der ANOVA (Stimulationseffekt: $F_1 = 0,02$; $p = 0,89$) einen signifikanten Unterschied.

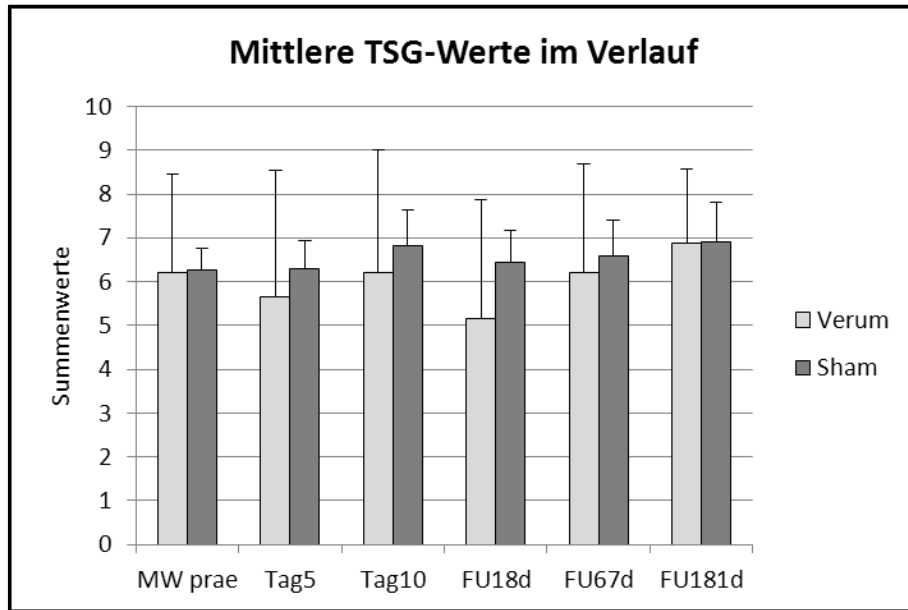


Abbildung 13: Mittelwerte des Tinnitus-Schweregrad-Fragebogens (TSG) im Verlauf. Es wurden der mittlere Wert vor der Therapie (MW prae) und die Daten an den jeweiligen Messzeitpunkten aufgetragen. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

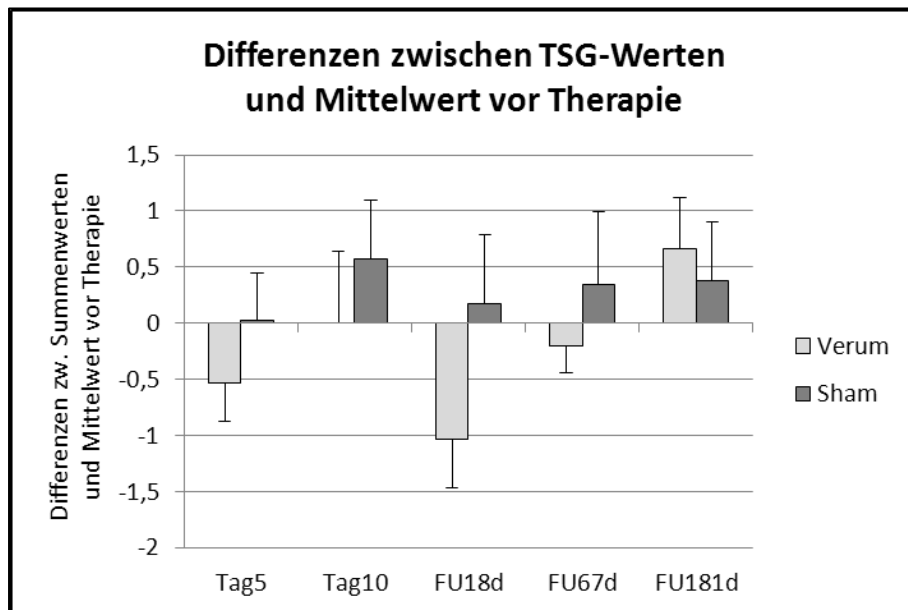


Abbildung 14: Differenzen zwischen den Mittelwerten des TSG an den jeweiligen Messzeitpunkten und dem mittleren Wert vor der Therapie (MW prae). Positive Werte geben eine Verschlechterung des Tinnitus an, negative Werte eine Verbesserung. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

Es lässt sich zusammenfassen, dass es zwischen der Verum- und Sham-Gruppe bezüglich der Verbesserung der Tinnitussymptomatik keine eindeutigen Unterschiede gab. Bei der Auswertung der drei Fragebögen TFB, THI und TSG fanden sich geringe Abfälle der Punktwerte am letzten Tag der Therapie (Tag10) und 2 Wochen nach der Therapie (FU18d). Die Werte stiegen jedoch bei den Follow-Up-Untersuchungen erneut an, teilweise sogar über den Ausgangswert vor der Therapie.

Da die Therapie überraschenderweise unabhängig von der Stimulation (Verum vs. Sham) starke interindividuelle Schwankungen zeigte, wurden die Ergebnisse der Fragebögen für jeden Patienten einzeln betrachtet. Bedauerlicherweise existieren bis heute noch keine allgemein gültigen Daten darüber, ab welchem Abfall des Punktwertes von einer eindeutigen Verbesserung eines Tinnitus gesprochen werden kann. Einige Autoren postulieren, dass jeder Punkteabfall eine Verbesserung beschreibt (Fregni et al., 2006; Plewnia et al., 2007). Da diese Studie lediglich die Patienten werten möchte, die wirklich eine Veränderung ihres Tinnitus gefühlt haben, wurde die eher konservative Definition von Kleinjung und Kollegen (2005) angewendet. Nach diesen spricht man von einer klinisch relevanten Verbesserung der Tinnitussymptomatik, wenn der TFB-Wert nach der Therapie um mindestens 5 Punkte abgefallen ist.

Dies bedeutet, dass es in der Verum-Gruppe am letzten Tag der Therapie (Tag10) zwei Patienten gab, deren Tinnitus sich verbessert hatte (VP4: -5,67 Punkte, VP12: -4,67 Punkte). Zwei Patienten berichteten jedoch über eine Verschlechterung (VP8: +8 Punkte, VP13: +5 Punkte). Ein halbes Jahr später (FU181d) konnte lediglich bei der VP6 eine klinisch relevante Verbesserung festgestellt werden (-5,67 Punkte). Drei andere Patienten zeigten jedoch eine deutliche Verschlechterung des Tinnitus (VP4: +9,33 Punkte, VP8: +16 Punkte, VP12: +15,33 Punkte).

In der Sham-Gruppe gaben am letzten Tag der Therapie zwei Patienten eine Verbesserung an (VP14: -5,67 Punkte, VP16: -9,33 Punkte). Zwei Patienten zeigten eine Verschlechterung (VP2: +5,67 Punkte, VP9: +6 Punkte). Bei der FU181d gab weiterhin die VP16 eine Verbesserung an, zwei andere Patienten zeigten jedoch eine Verschlechterung (VP3: +13 Punkte, VP9: +8 Punkte).

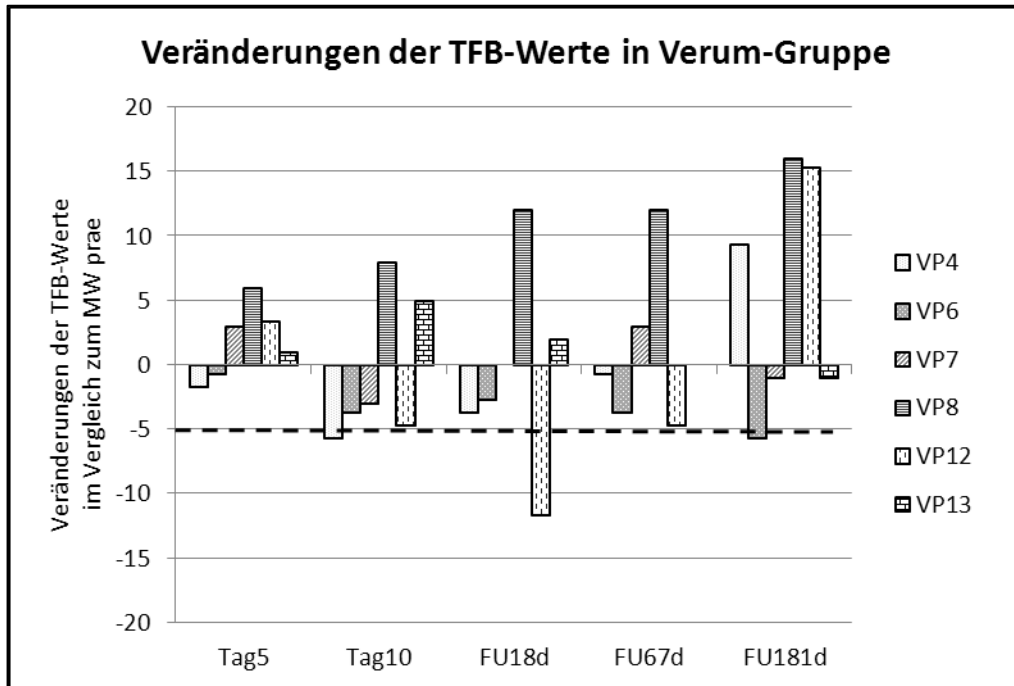


Abbildung 15: Veränderungen der TFB-Werte zum MW prae in der Verum-Gruppe. Für jeden einzelnen Patienten getrennte Darstellung der Veränderungen der TFB-Werte an den jeweiligen Messzeitpunkten im Vergleich zum MW prae. Die gestrichelte Linie markiert den Abfall um 5 Punkte, der eine klinisch relevante Verbesserung des Tinnitus laut Kleinjung und Kollegen (2005) bedeutet.

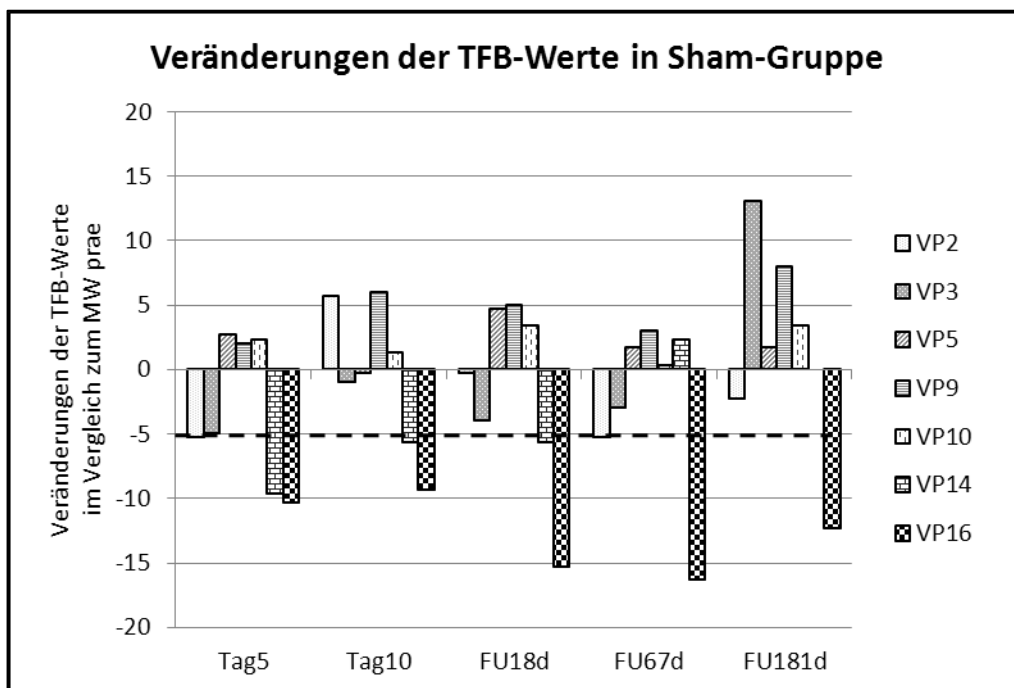


Abbildung 16: Veränderungen der TFB-Werte zum MW prae in der Sham-Gruppe. Für jeden einzelnen Patienten getrennte Darstellung der Veränderungen der TFB-Werte an den jeweiligen Messzeitpunkten im Vergleich zum MW prae. Die gestrichelte Linie markiert den Abfall um 5 Punkte, der eine klinisch relevante Verbesserung des Tinnitus laut Kleinjung und Kollegen (2005) bedeutet.

4.1.2 Veränderungen des Gesundheitszustands im Verlauf- erfasst anhand der BDI-, KSK- und PSK-Werte

Die deskriptive Betrachtung der BDI-Werte zeigte, dass sowohl in der Verum- als auch in der Sham-Gruppe alle Summenwerte nach der Therapie und bei sämtlichen Follow-Up-Untersuchungen kleiner waren als bei der Baseline-Erhebung. In der Verum-Gruppe fiel der Wert von 9,5 Punkten kontinuierlich auf 6,4 Punkte bei der FU67d. Bei der FU181d waren die Werte leicht auf 8 Punkte angestiegen.

In der Sham-Gruppe fiel der Anfangswert von 6,57 Punkten stetig auf 3,67 Punkte bei der FU181d.

Weder zwischen den Mittelwerten des BDI noch zwischen den Differenzen der Mittelwerte und dem Wert der Baseline zeigte der T-Test signifikante Unterschiede an. Die ANCOVA gab zwar keine Interaktion Stimulation x Messzeitpunkte ($F_{2,288} = 0,27$; $p = 0,79$) und keinen Stimulationseffekt ($F_1 = 0,46$; $p = 0,52$) an, aber einen signifikanten Unterschied für beide Gruppen gemeinsam zwischen den Messzeitpunkten FU18d und FU67d ($p = 0,03$) (siehe Abb.17). Der daraufhin durchgeführte Wilcoxon-Test ergab jedoch für beide Gruppen getrennt keinen signifikanten Unterschied mehr (Verum-Gruppe: $Z = -1,52$, $p = 0,13$; Sham-Gruppe: $Z = -0,96$; $p = 0,34$). Zusätzlich zeigte die ANOVA für die Variable „Messzeitpunkt“ einen signifikanten Unterschied an ($F_{2,637} = 3,26$; $p = 0,04$), der zwischen den Daten der Baseline und denen der FU18d ($p = 0,01$) gefunden werden konnte (siehe Abb.17). Der Wilcoxon-Test ergab für die Sham-Gruppe einen signifikanten Abfall des Punktwertes ($Z = -2,21$; $p = 0,02$), nicht jedoch für die Verum-Gruppe ($Z = -1,83$; $p = 0,07$).

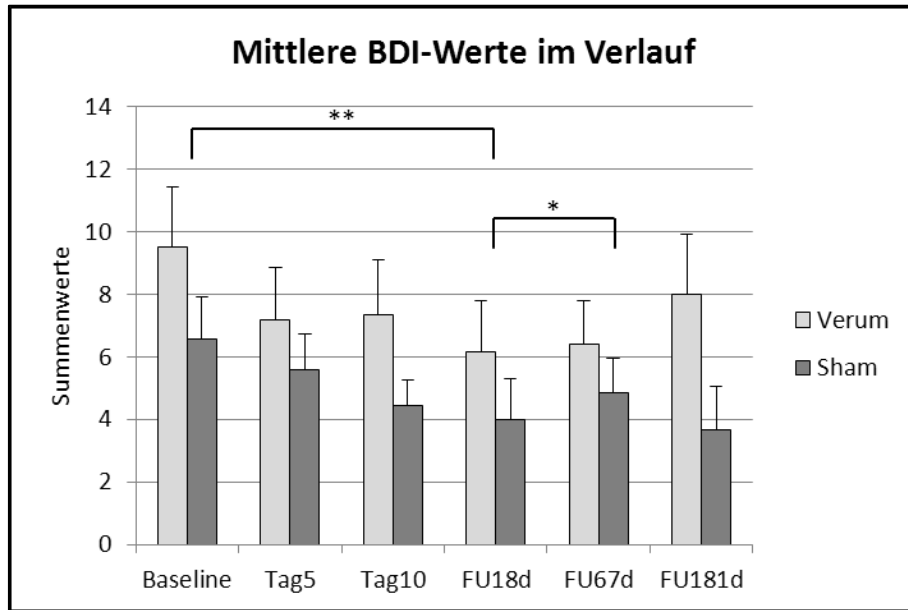


Abbildung 17: Mittelwerte des Beck-Depressions-Inventar (BDI) im Verlauf. Es wurden der Wert der Baseline und die Daten an den jeweiligen Messzeitpunkten aufgetragen. Die ANCOVA ermittelte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,03$) zwischen den Werten der FU18d und FU67d für beide Gruppen zusammen (*). Die ANOVA gab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,01$) zwischen den Daten der Baseline und der FU18d beider Gruppen zusammen an (**). Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

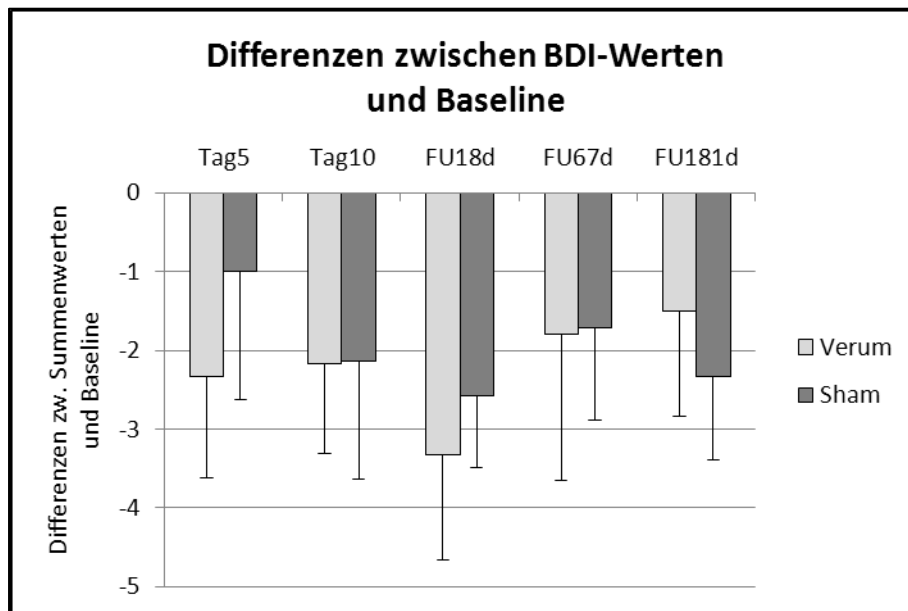


Abbildung 18: Differenzen zwischen den Mittelwerten des BDI an den jeweiligen Messzeitpunkten und der Baseline. Positive Werte geben eine Zunahme der depressiven Symptome an, negative Werte eine Abnahme. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

Die deskriptive Betrachtung der KSK-Werte zeigte, dass sowohl in der Verum- als auch in der Sham-Gruppe die Werte nach der Therapie und bei sämtlichen Follow-Up-Untersuchungen höher waren als bei der Baseline. Dabei waren jedoch die Werte der Sham-Gruppe insgesamt höher als die Werte in der Verum-Gruppe.

In der Verum-Gruppe stieg der KSK-Wert von 46,8 Punkten bei der Baseline auf 48,6 Punkte bei der FU18d an. Bei der FU67d war der Wert auf 46,1 Punkte gefallen und stieg erneut bei der FU181d auf 47,6 Punkte an.

In der Sham-Gruppe stieg der KSK-Wert von 47,5 Punkten bei der Baseline auf 50,7 Punkte bei der FU18d. Bei der FU67d reduzierte sich der Wert ein wenig auf 49,9 Punkte und stieg bei der FU181d erneut auf 52,3 Punkte an. Da nach der DGMS (Jena, 2008) der standardisierte Mittelwert bei den 45 - 54 Jährigen für beide Geschlechter bei 50 Punkten liegt, ist der Wert in der Verum-Gruppe etwas niedriger und der Wert der Sham-Gruppe etwas höher als in der Normalbevölkerung.

Der Vergleich der Mittelwerte zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Werten beider Gruppen. Die ANCOVA ergab keine signifikante Interaktion Stimulation x Messzeitpunkt ($F_{2,532} = 0,71$; $p = 0,54$) und keinen Stimulationseffekt ($F_1 = 1,92$; $p = 0,20$), aber sie zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,02$) zwischen den Werten der FU18d und FU67d für beide Gruppen zusammen an (siehe Abb.19). Der Wilcoxon-Test brachte jedoch für keine der beiden Gruppen getrennt einen signifikanten Effekt (Verum-Gruppe: $Z = -1,75$; $p = 0,08$; Sham-Gruppe: $Z = -0,85$; $p = 0,39$).

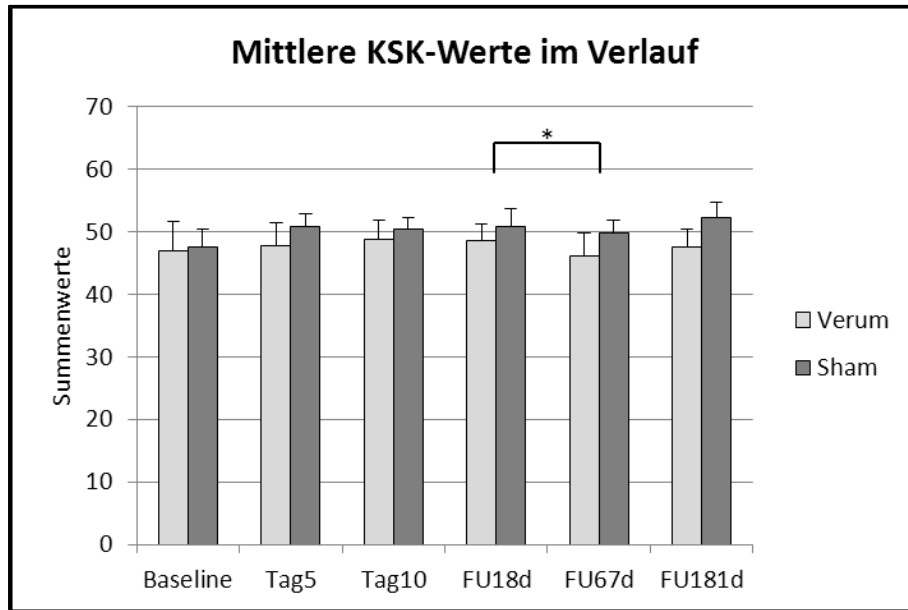


Abbildung 19: Mittelwerte der körperlichen Summenskala des SF-12 (KSK) im Verlauf. Es wurden der Wert der Baseline und die Daten an den jeweiligen Messzeitpunkten aufgetragen. Die ANCOVA ermittelte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,02$) zwischen den Werten der FU18d und FU67d für beide Gruppen zusammen (*). Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

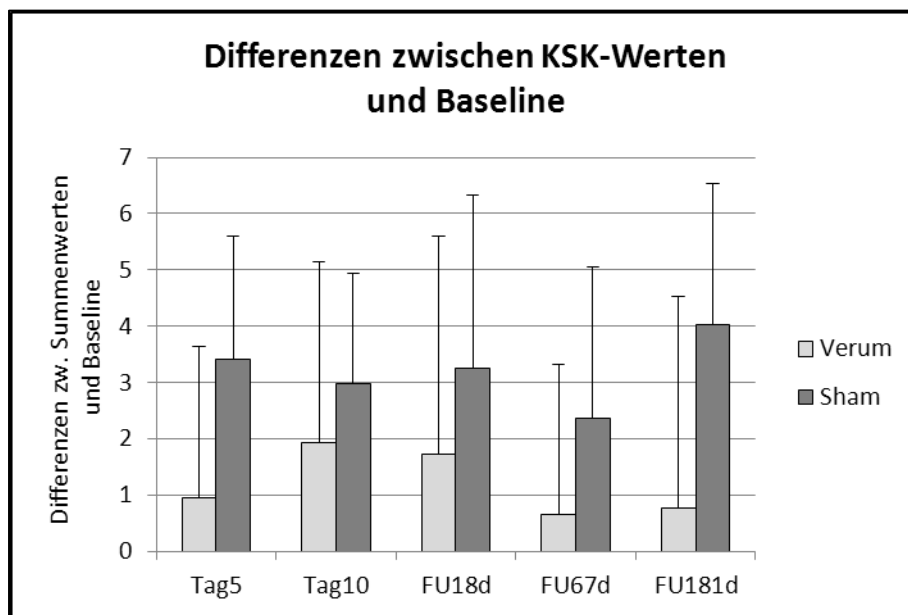


Abbildung 20: Differenzen zwischen den Mittelwerten der KSK an den jeweiligen Messzeitpunkten und der Baseline. Positive Werte geben eine Zunahme des körperlichen Gesundheitszustands an, negative Werte eine Abnahme. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

Die deskriptive Betrachtung der PSK-Werte zeigte, dass in der Verum-Gruppe der Wert von 47,6 Punkten bei der Baseline auf 45,6 Punkte am Tag10 gefallen war. Er stieg bei der FU18d auf 50,2 Punkte und fiel bei der FU181d auf 47,8 Punkte.

In der Sham-Gruppe waren die PSK-Werte im Vergleich zur Baseline bei sämtlichen Messzeitpunkten deskriptiv niedriger. Der Baseline-Wert fiel von 52,9 Punkten stetig auf 50,1 Punkte bei der FU181d. Nach der DGMS (Jena 2008) liegt der standardisierte Mittelwert für alle Altersstufen und beide Geschlechter bei 50 Punkten. Somit sind die Werte der Verum-Gruppe stets etwas niedriger und die Werte der Sham-Gruppe stets etwas höher als bei der Normalbevölkerung.

Der Mittelwerts-Vergleich, die ANCOVA und ANOVA zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen und den einzelnen Messzeitpunkten.

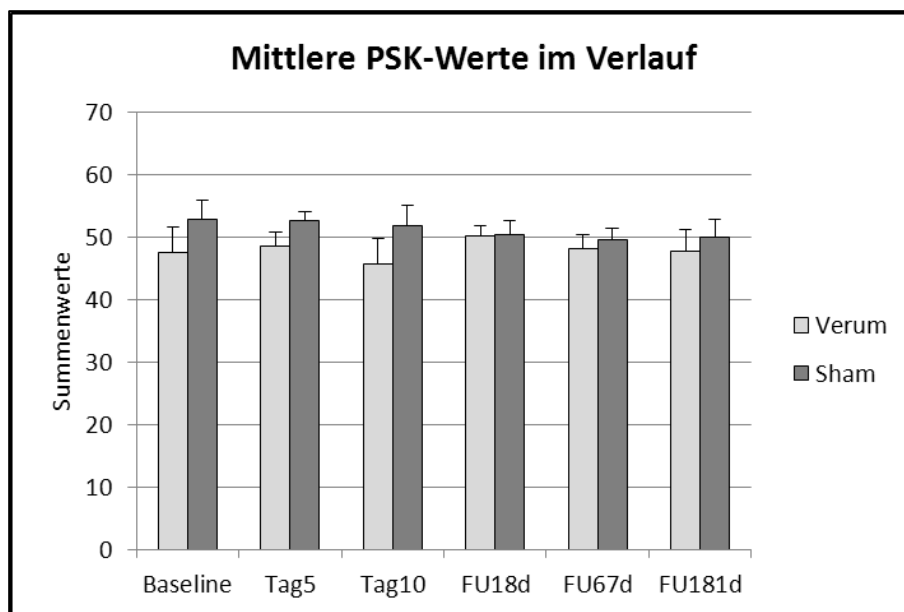


Abbildung 21: Mittelwerte der psychischen Summenskala des SF-12 (PSK) im Verlauf. Es wurden der Wert der Baseline und die Daten an den jeweiligen Messzeitpunkten aufgetragen. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

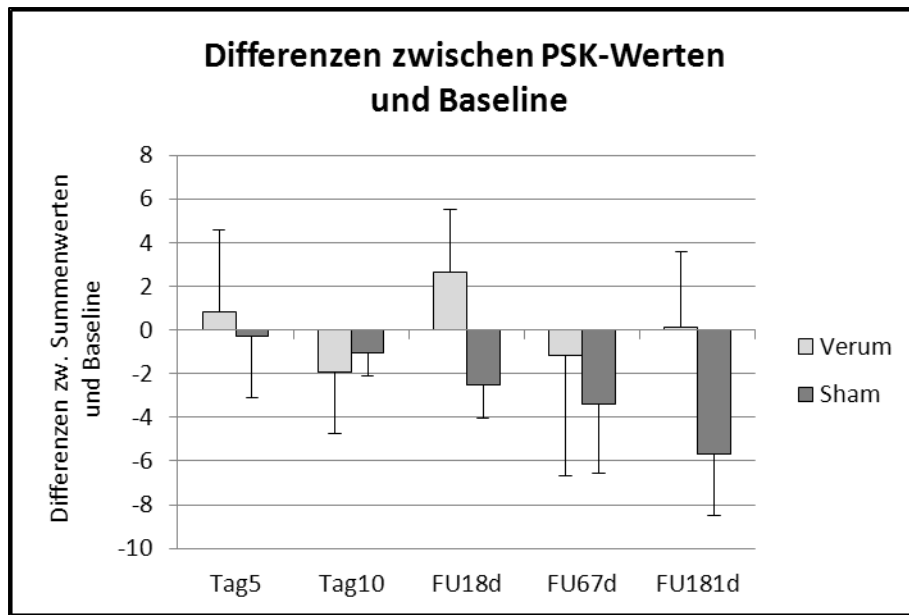


Abbildung 22: Differenzen zwischen den Mittelwerten der PSK an den jeweiligen Messzeitpunkten und der Baseline. Positive Werte geben eine Zunahme des psychischen Gesundheitszustands an, negative Werte eine Abnahme. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die mittleren BDI-Summenwerte beider Gruppen während und nach der Therapie niedriger waren als bei der Baseline-Erhebung. Dies würde für eine über die Behandlungszeit hinaus anhaltende verminderte depressive Symptomatik bei allen Patienten sprechen.

Ferner waren in beiden Gruppen zu allen Messzeitpunkten die mittleren KSK-Werte höher als bei der Baseline-Erhebung. Dies kann als ein Zeichen dafür gewertet werden, dass sich der körperliche Gesundheitszustand in beiden Gruppen gebessert hat. Diese Verbesserung war bei den Patienten der Sham-Gruppe etwas stärker ausgeprägt als in der Verum-Gruppe.

Die mittleren PSK-Werte in der Verum-Gruppe waren im Vergleich zur Baseline relativ stabil. Die Werte in der Sham-Gruppe jedoch waren etwas niedriger. Dies spräche für eine Verschlechterung des psychischen Gesundheitszustands.

4.1.3 Korrelation der Fragebögen

Bei der Korrelationsanalyse der Baseline-Werte nach Spearman zeigte sich, dass die Werte des TFB und THI signifikant positiv miteinander korrelierten ($r = 0,89$; $p < 0,001$). Eine starke Belastung durch den Tinnitus rief somit sowohl

hohe TFB-, als auch hohe THI-Punktwerte hervor. Auch die BDI-Werte korrelierten signifikant positiv mit den TFB- ($r = 0,56$; $p = 0,05$) und THI-Werten ($r = 0,72$; $p = 0,01$). Dies bedeutete, dass ein als stark belastend empfundener Tinnitus auch verstärkt depressive Symptome verursacht.

Bei der Korrelationsanalyse der Veränderungen der Werte am Tag10 im Vergleich zu den Baseline-Werten konnte gezeigt werden, dass die Veränderungen des TFB mit denen des THI ($r = 0,59$; $p = 0,03$) und des TSG ($r = 0,69$; $p = 0,01$) signifikant positiv miteinander korrelierten. Dies ließe vermuten, dass eine Zunahme der Lautstärke des Tinnitus eine Zunahme der durch den Tinnitus verursachten Belastungen hervorrufen könnte und umgekehrt.

Überraschenderweise korrelierten die Veränderungen des THI positiv mit denen des PSK ($r = 0,59$; $p = 0,03$). Dies würde bedeuten, dass eine Abnahme der THI-Werte und somit eine verbesserte Tinnitussymptomatik mit einem verschlechterten psychischen Gesundheitszustand einherginge.

Ferner korrelierten die Veränderungen des BDI negativ mit der Tinnitusdauer ($r = -0,65$; $p = 0,02$). Je länger ein Tinnitus bestand, desto größer war die Abnahme des BDI-Wertes und somit depressiver Symptome am Tag10 im Vergleich zur Baseline.

4.2 NIRS-Daten

4.2.1 Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] bei Kontrollpersonen und Tinnituspatienten

4.2.1.1 Paradigma „Audioblock“: CCITT-Rauschen in Blöcken

Auf die akustische Stimulation „Audioblock“ zeigten sich bei den Kontrollpersonen (KP) signifikante Steigerungen von [O₂Hb] im linken Kanal 3 ($t_{19} = 2,33$; $p = 0,03$), im rechten Kanal 2 ($t_{19} = 3,26$; $p = 0,004$), im rechten Kanal 3 ($t_{19} = 2,38$; $p = 0,03$), im rechten Kanal 7 ($t_{19} = 3,84$; $p = 0,001$) und in der gesamten rechten ROI ($t_{19} = 3,37$; $p = 0,003$).

Bei den Tinnituspatienten (VP) fanden sich signifikante Steigerungen von [O₂Hb] im linken Kanal 3 ($t_{15} = 2,17$; $p = 0,05$) und im rechten Kanal 3 ($t_{15} = 2,4$; $p = 0,03$).

Die deskriptive Betrachtung des Aktivierungsmusters abhängig von der Tinnituslateralisierung zeigte bei den Patienten mit beidseitigem Tinnitus ($n = 11$) lediglich im rechten Kanal 3 eine signifikante Steigerung von [O₂Hb] ($t_{10} = 2,32$; $p = 0,04$). Bei den Patienten mit linksseitigem Tinnitus ($n = 3$) konnten keine signifikanten Veränderungen und bei den Patienten mit rechtsseitigem Tinnitus ($n = 2$) ein signifikanter Abfall von [O₂Hb] im rechten Kanal 7 ($t_1 = -30,72$; $p = 0,02$) gefunden werden.

Der Mittelwerts-Vergleich zwischen den Kontrollpersonen und Tinnituspatienten ergab zwar keinen signifikanten Unterschied für [O₂Hb], aber einen signifikanten Unterschied für [HHb] im rechten Kanal 7 ($t_{34} = -2,04$; $p = 0,05$). Bei den Tinnituspatienten erfolgte ein Abfall ($t_{15} = -1,05$; $p = 0,31$), bei den Kontrollpersonen jedoch ein Anstieg ($t_{19} = 1,87$; $p = 0,08$). Bei weiterer deskriptiver Betrachtung der Veränderungen von [HHb] fiel auf, dass im linken auditorischen Kortex die [HHb]-Anstiege bei den Tinnituspatienten geringer ausfielen als bei den Kontrollpersonen. Im rechten auditorischen Kortex konnten bei den Kontrollpersonen Anstiege, bei den Tinnituspatienten jedoch Abfälle von [HHb] gemessen werden. Dies könnten Anzeichen für eine bei den Tinnituspatienten stärker ausgeprägte Aktivierung sein.

Es lässt sich zusammenfassen, dass sowohl die Kontrollpersonen als auch die Tinnituspatienten eine signifikante Aktivierung des auditorischen Kortex auf die Stimulation „Audioblock“ zeigten. Ein von der Tinnituslateralisation abhängiges Aktivierungsmuster ließ sich nicht darstellen.

Ergebnisse

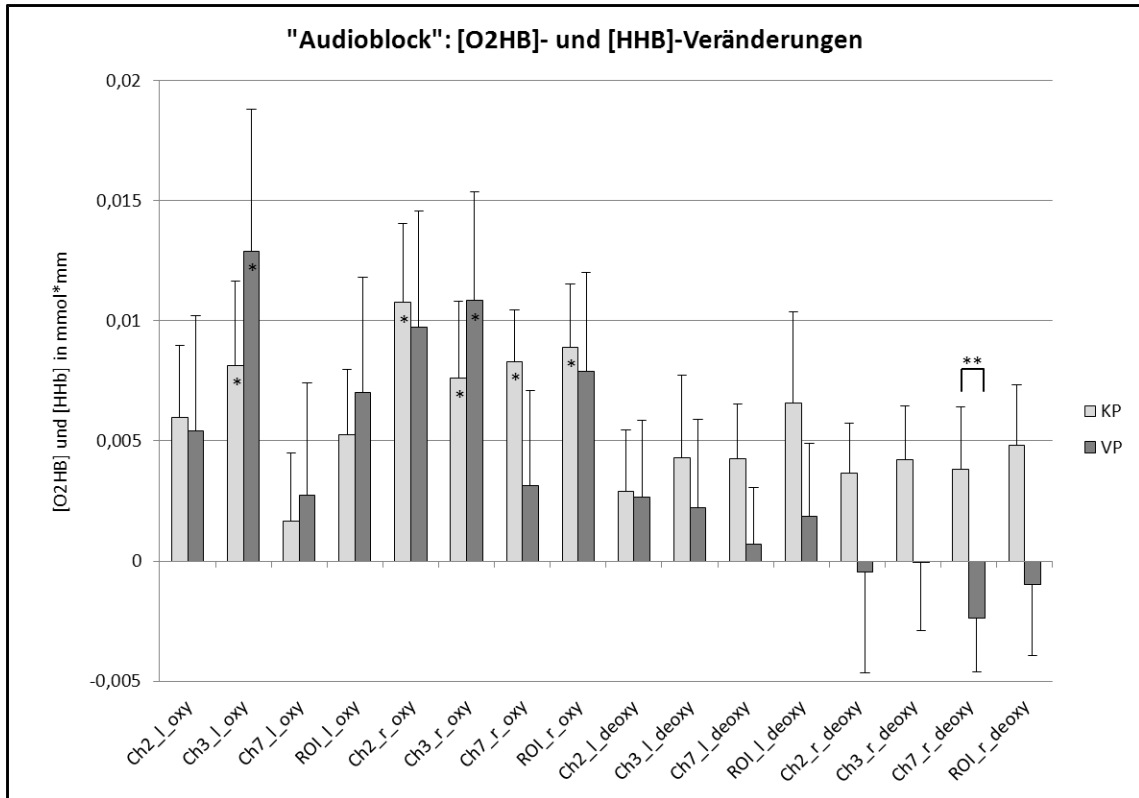


Abbildung 23: [O₂Hb]- und [HHb]-Veränderungen bei den Kontrollpersonen (KP) und Tinnituspatienten (VP) für das Paradigma „Audioblock“. Für sämtliche Kanäle (Ch) der auditorischen ROIs wurden die Mittelwerte der Veränderungen von [O₂Hb] (oxy) und [HHb] (deoxy) aufgetragen. Die mit „*“ markierten Säulen zeigen signifikante Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] an (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$). Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden mit „**“ gekennzeichnet. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

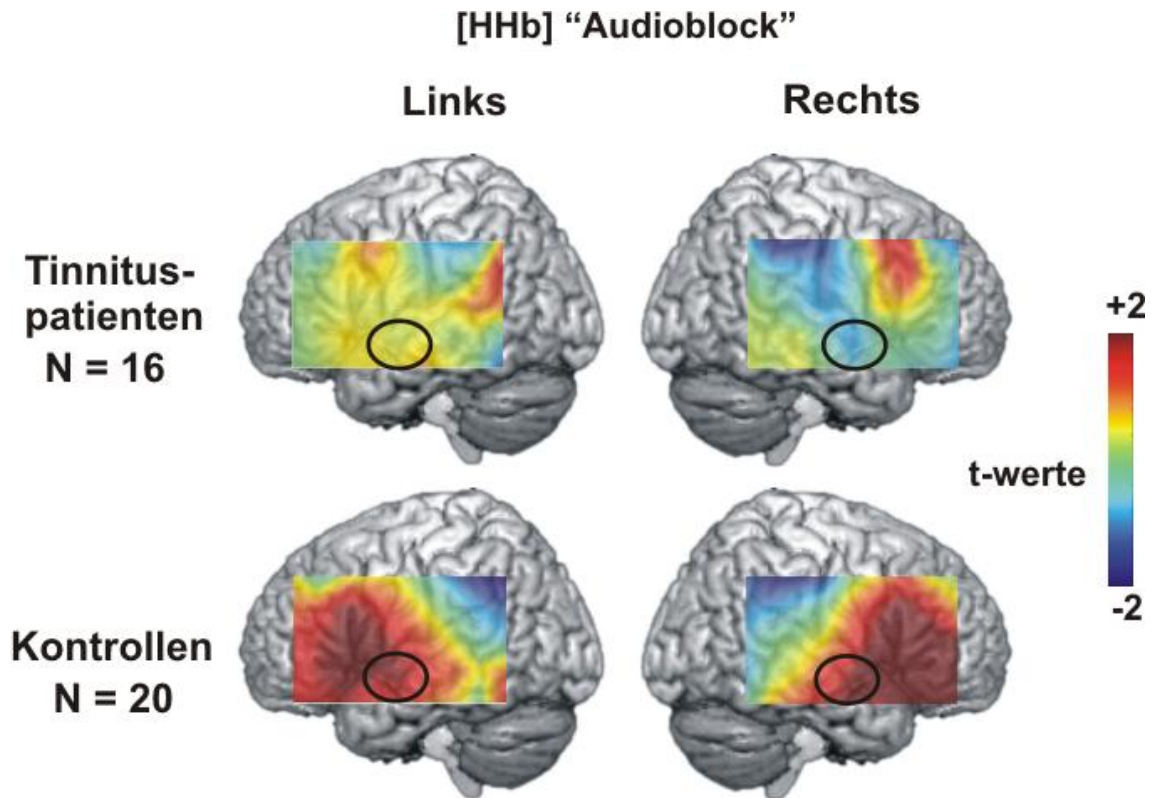


Abbildung 24: Farbliche Darstellung der t-Werte der [HHb]-Veränderungen auf die akustische Stimulation „Audioblock“ bei den Tinnituspatienten und Kontrollpersonen für die linke und rechte Hemisphäre. Positive t-Werte geben einen Anstieg von [HHb] und somit eine Deaktivierung im auditorischen Kortex an. Negative t-Werte zeigen eine [HHb]-Abnahme und somit eine Aktivierung im auditorischen Kortex. Die auditorischen ROIs wurden schwarz umrahmt.

4.2.1.2 Paradigma „Event related“: CCITT-Rauschen als kurze Einzelstimuli

Auf die akustische Stimulation „Event related“ zeigten sich bei den Kontrollpersonen (KP) signifikante Abfälle von [O₂Hb] und [HHb]. Abfälle von [O₂Hb] fanden sich im linken Kanal 2 ($t_{19} = -2,48$; $p = 0,02$), im linken Kanal 3 ($t_{19} = -3,08$; $p = 0,01$), im linken Kanal 7 ($t_{19} = -2,65$; $p = 0,02$), in der gesamten linken ROI ($t_{19} = -2,93$; $p = 0,01$) und im rechten Kanal 2 ($t_{19} = -2,11$; $p = 0,05$). Abfälle von [HHb] wurden im linken Kanal 2 ($t_{19} = -2,93$; $p = 0,01$), im linken Kanal 3 ($t_{19} = -2,94$; $p = 0,01$), im linken Kanal 7 ($t_{19} = -3,42$; $p = 0,003$), in der gesamten linken ROI ($t_{19} = -4,08$; $p = 0,001$), im rechten Kanal 2 ($t_{19} = -3,58$; $p = 0,002$), im rechten Kanal 3 ($t_{19} = -4,15$; $p = 0,001$), im rechten Kanal 7 ($t_{19} = -4,5$; $p < 0,001$) und in der gesamten rechten ROI ($t_{19} = -5,15$; $p < 0,001$) gemessen.

Bei den Tinnituspatienten (VP) konnten ebenfalls signifikante Abfälle von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ gefunden werden. Abfälle von $[O_2Hb]$ wurden im linken Kanal 2 ($t_{15} = -2,88$; $p = 0,01$), im linken Kanal 3 ($t_{15} = -2,65$; $p = 0,02$) und in der gesamten linken ROI ($t_{15} = -2,84$; $p = 0,01$) gemessen. Abfälle von $[HHb]$ konnten im linken Kanal 2 ($t_{15} = -3,16$; $p = 0,01$), im linken Kanal 3 ($t_{15} = -4,23$; $p = 0,001$), im linken Kanal 7 ($t_{15} = -5,02$; $p < 0,001$), in der gesamten linken ROI ($t_{15} = -5,31$; $p < 0,001$), im rechten Kanal 2 ($t_{15} = -3,45$; $p = 0,004$), im rechten Kanal 3 ($t_{15} = -4,51$; $p < 0,001$), im rechten Kanal 7 ($t_{15} = -5,68$; $p < 0,001$) und in der gesamten rechten ROI ($t_{15} = -6,47$; $p < 0,001$) nachgewiesen werden.

Die deskriptive Betrachtung des Aktivierungsmusters abhängig von der Tinnituslateralisierung zeigte bei den Patienten mit beidseitigem Tinnitus ($n = 11$) signifikante Abfälle von $[O_2Hb]$ im linken Kanal 2 ($t_{10} = -3,2$; $p = 0,01$), im linken Kanal 7 ($t_{10} = -2,6$; $p = 0,03$) und in der gesamten linken ROI ($t_{10} = -2,9$; $p = 0,02$). Ferner konnten signifikante Abfälle von $[HHb]$ im linken Kanal 3 ($t_{10} = -4,1$; $p = 0,002$), im linken Kanal 7 ($t_{10} = -3,5$; $p = 0,01$), im rechten Kanal 3 ($t_{10} = -3,5$; $p = 0,01$), im rechten Kanal 7 ($t_{10} = -4,3$; $p = 0,002$), in der gesamten linken ROI ($t_{10} = -3,4$; $p = 0,01$) und in der gesamten rechten ROI ($t_{10} = -4,5$; $p = 0,001$) gefunden werden. Bei den Patienten mit linksseitigem Tinnitus ($n = 3$) wurden signifikante Abfälle von $[HHb]$ sowohl im linken Kanal 7 ($t_2 = -8,3$; $p = 0,01$) als auch im rechten Kanal 7 ($t_2 = -4,7$; $p = 0,04$) gemessen. Bei den Patienten mit rechtsseitigem Tinnitus ($n = 2$) konnten keine signifikanten Veränderungen gemessen werden.

Der Mittelwerts-Vergleich zwischen den Kontrollpersonen und Tinnituspatienten zeigte einen signifikanten Unterschied bezüglich der Veränderung von $[O_2Hb]$ im rechten Kanal 3 ($t_{34} = -2,07$; $p = 0,05$). Bei den Patienten kam es zu einem Anstieg ($t_{15} = 1,08$; $p = 0,29$), bei den Kontrollpersonen zu einem Abfall ($t_{19} = -1,89$; $p = 0,07$). Ferner konnten auch Unterschiede bezüglich der Veränderung von $[HHb]$ gezeigt werden. Im linken Kanal 7 ($t_{34} = -2,42$; $p = 0,02$), im rechten Kanal 3 ($t_{34} = -2,28$; $p = 0,03$) und in der gesamten rechten ROI ($t_{34} = -2,38$; $p = 0,02$) fanden sich bei den Tinnituspatienten stärkere Abfälle von $[HHb]$ ($t_{15} = -5,03$ mit $p < 0,001$; $t_{15} = -4,51$ mit $p < 0,001$; $t_{15} = -6,47$ mit

Ergebnisse

$p < 0,001$) als bei den Kontrollpersonen ($t_{19} = -3,42$ mit $p = 0,003$; $t_{19} = -4,15$ mit $p = 0,001$; $t_{19} = -5,15$ mit $p < 0,001$).

Auf die Stimulation „Event related“ zeigten die Kontrollpersonen und Tinnituspatienten ein zweiseitiges Antwortmuster. Zum einen kam es im auditorischen Kortex zu signifikanten Abfällen von $[O_2Hb]$, was für eine Deaktivierung spricht. Zum anderen erfolgten in demselben Bereich auch signifikante Abfälle von $[HHb]$, was für eine Aktivierung spricht. Im Vergleich zeigten jedoch die Tinnituspatienten signifikant größere Abfälle von $[HHb]$ im linken Kanal 7, im rechten Kanal 3 und in der gesamten rechten ROI und einen höheren Anstieg von $[O_2Hb]$ im rechten Kanal 3. Daraus kann gefolgert werden, dass die Tinnituspatienten eine stärkere Aktivierung auf diese akustische Stimulation zeigten als die Kontrollpersonen. Auch für dieses Paradigma ließ sich kein von der Tinnituslateralisation abhängiges Aktivierungsmuster darstellen.

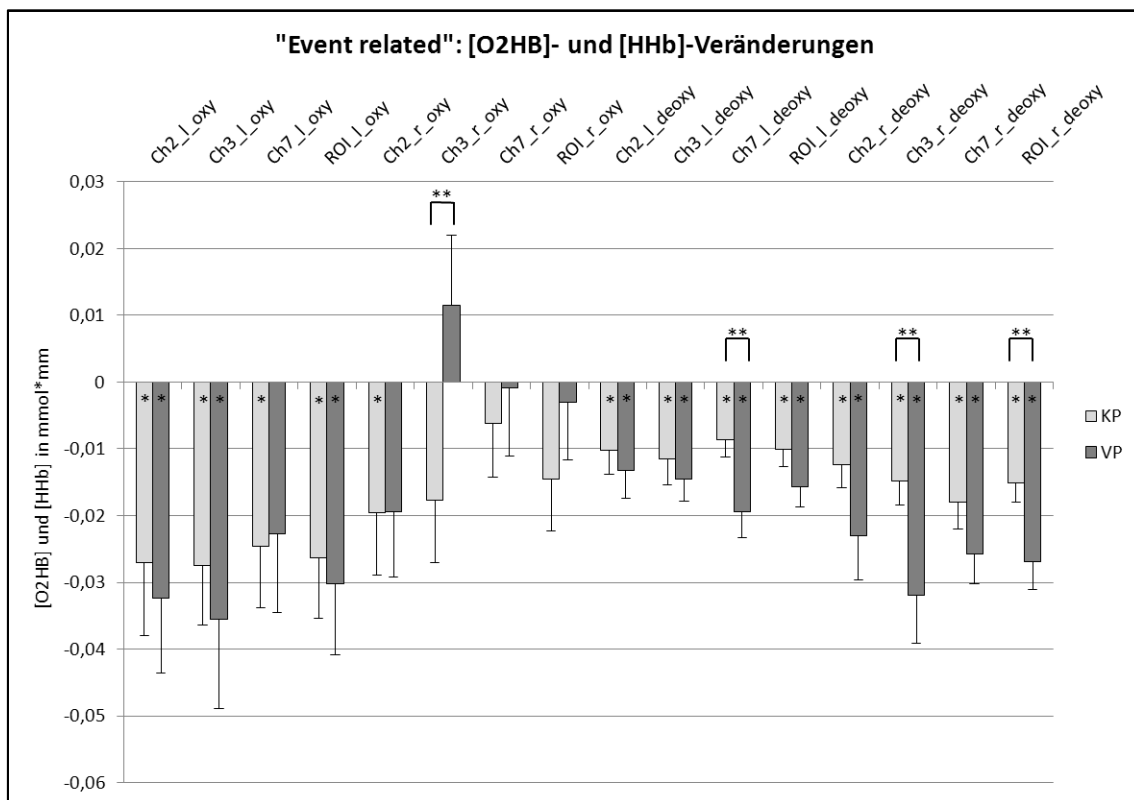


Abbildung 25: $[O_2Hb]$ - und $[HHb]$ -Veränderungen bei den Kontrollpersonen (KP) und Tinnituspatienten (VP) für das Paradigma „Event related“. Für sämtliche Kanäle (Ch) der auditorischen ROIs wurden die Mittelwerte der Veränderungen von $[O_2Hb]$ (oxy) und $[HHb]$ (deoxy) aufgetragen. Die mit „*“ markierten Säulen zeigen signifikante Veränderungen von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ an (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$). Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden mit „**“ gekennzeichnet. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

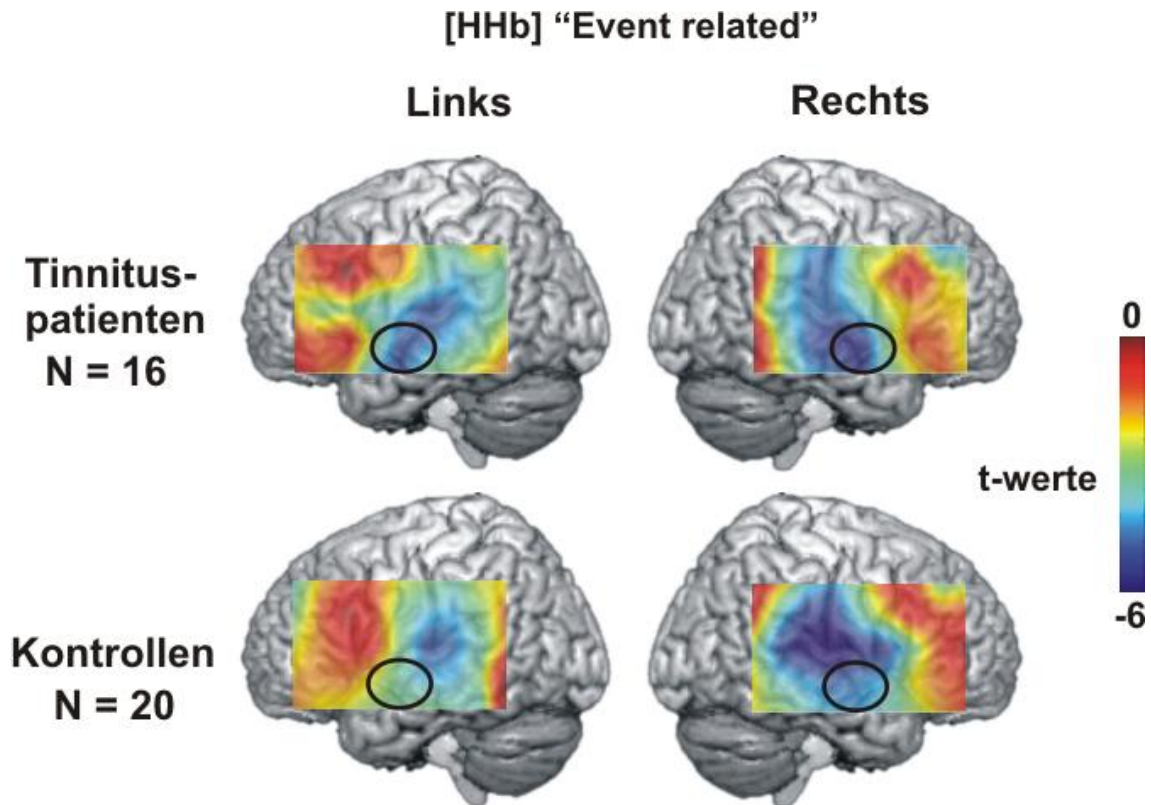


Abbildung 26: Farbliche Darstellung der t-Werte der [HHb]-Veränderungen auf die akustische Stimulation „Event related“ bei den Tinnituspatienten und Kontrollpersonen für die linke und rechte Hemisphäre. Positive t-Werte geben einen Anstieg von [HHb] und somit eine Deaktivierung im auditorischen Kortex an. Negative t-Werte zeigen eine [HHb]-Abnahme und somit eine Aktivierung im auditorischen Kortex. Die auditorischen ROIs wurden schwarz umrahmt.

4.2.1.3 Paradigma „Tapping“: motorische Stimulation

Bei motorischer Stimulation zeigten sich bei den Kontrollpersonen (KP) signifikante [O₂Hb]-Steigerungen im linken Kanal 16 ($t_{18} = 2,62$; $p = 0,02$), im linken Kanal 20 ($t_{18} = 3,22$; $p = 0,01$), im linken Kanal 21 ($t_{18} = 4,27$; $p < 0,001$), in der gesamten linken ROI ($t_{18} = 3,58$; $p = 0,002$), im rechten Kanal 16 ($t_{18} = 3,48$; $p = 0,003$), im rechten Kanal 20 ($t_{18} = 3,83$; $p = 0,001$), im rechten Kanal 21 ($t_{18} = 2,56$; $p = 0,02$) und in der gesamten rechten ROI ($t_{18} = 2,75$; $p = 0,01$).

Bei den Tinnituspatienten (VP) konnten signifikante [O₂Hb]-Steigerungen im linken Kanal 21 ($t_{15} = 2,17$; $p = 0,05$) und ein signifikanter [HHb]-Abfall in den linken Kanälen 15 ($t_{15} = -3,26$; $p = 0,01$) und 21 ($t_{15} = -2,14$; $p = 0,05$) gemessen werden.

Der Mittelwerts-Vergleich zwischen beiden Gruppen zeigte signifikante Unterschiede bezüglich der Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb]. Im linken Kanal

21 ($t_{33} = -2,18$; $p = 0,04$), im rechten Kanal 16 ($t_{33} = -2,28$; $p = 0,03$) und in der gesamten linken ROI ($t_{33} = -2,12$; $p = 0,04$) zeigten sich bei den Kontrollpersonen stärkere $[O_2Hb]$ -Anstiege ($t_{18} = 4,27$ mit $p < 0,001$; $t_{18} = 3,48$ mit $p = 0,003$; $t_{18} = 3,58$ mit $p = 0,002$) als bei den Tinnituspatienten ($t_{15} = 2,17$ mit $p = 0,05$; $t_{15} = 0,02$ mit $p = 0,99$; $t_{15} = 0,71$ mit $p = 0,49$). Im linken Kanal 15 ($t_{33} = -2,71$; $p = 0,01$) zeigte sich bei den Tinnituspatienten ein $[HHb]$ -Abfall ($t_{15} = -3,26$; $p = 0,01$), bei den Kontrollpersonen jedoch ein $[HHb]$ -Anstieg ($t_{18} = 1,44$; $p = 0,17$).

Es lässt sich zusammenfassen, dass die Kontrollpersonen eine stärkere Aktivierung des motorischen Kortex zeigten als die Tinnituspatienten. Trotz der ausschließlich rechtsseitigen motorischen Tätigkeit ließen sich jedoch bei den Kontrollpersonen Aktivierungen der rechten und linken motorischen Kortexbereiche nachweisen. Die Tinnituspatienten präsentierten hingegen eine kleinere Aktivierung ausschließlich im linken motorischen Kortex.

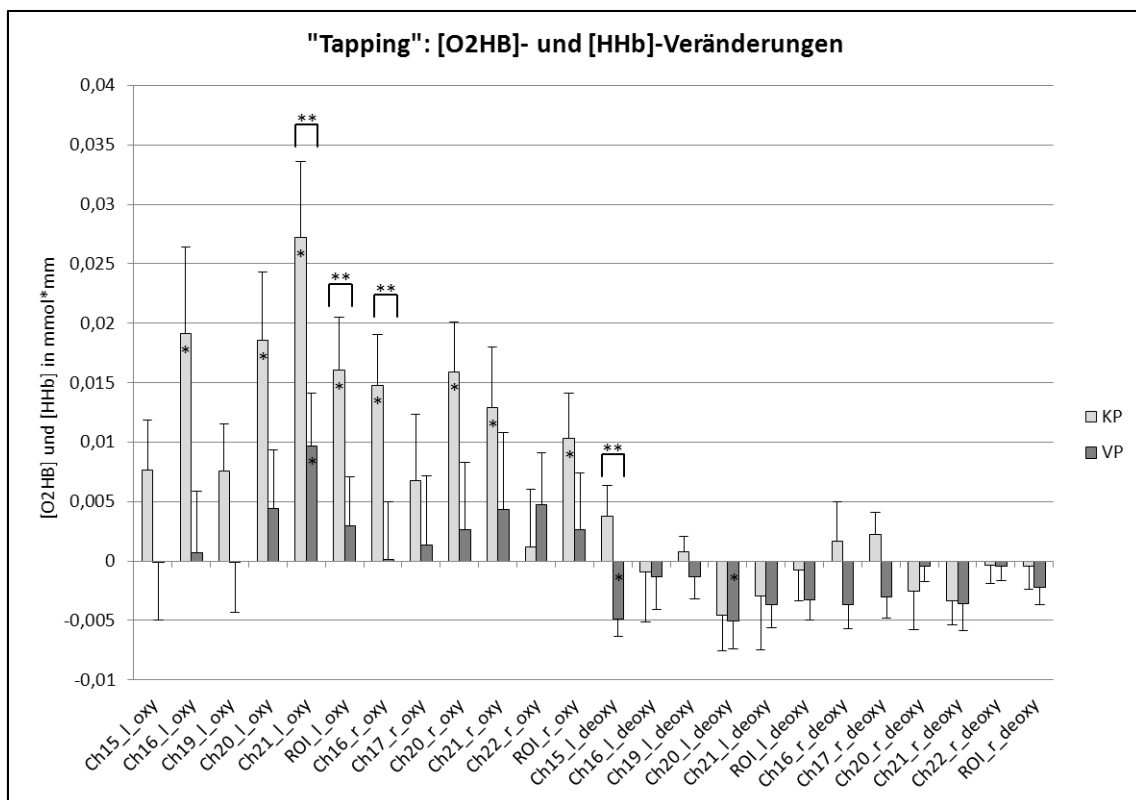


Abbildung 27: $[O_2Hb]$ - und $[HHb]$ -Veränderungen bei den Kontrollpersonen (KP) und Tinnituspatienten (VP) für das Paradigma „Tapping“. Für sämtliche Kanäle (Ch) der motorischen ROIs wurden die Mittelwerte der Veränderungen von $[O_2Hb]$ (oxy) und $[HHb]$ (deoxy) aufgetragen. Die mit „*“ markierten Säulen zeigen signifikante Veränderungen von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ an (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$). Signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden mit „**“ gekennzeichnet. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

4.2.2 Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] bei der Verum- und Sham-Gruppe im prae-post-Vergleich

4.2.2.1 Paradigma „Audioblock“: CCITT-Rauschen in Blöcken

Vor der Therapie zeigte sich bei der Verum-Gruppe eine signifikante Steigerung von [O₂Hb] im rechten Kanal 3 ($t_5 = 2,69$; $p = 0,04$).

Auch bei der Sham-Gruppe konnten eine signifikante Steigerung von [O₂Hb] im rechten Kanal 3 ($t_6 = 3,42$; $p = 0,01$) und nahezu signifikante Steigerungen von [O₂Hb] im linken Kanal 7 ($t_6 = 2,12$; $p = 0,08$) und in der gesamten rechten ROI ($t_6 = 2,27$; $p = 0,06$) gemessen werden.

Der Vergleich der Mittelwerte, die vor der Stimulation erhoben worden waren (MW prae), konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisen.

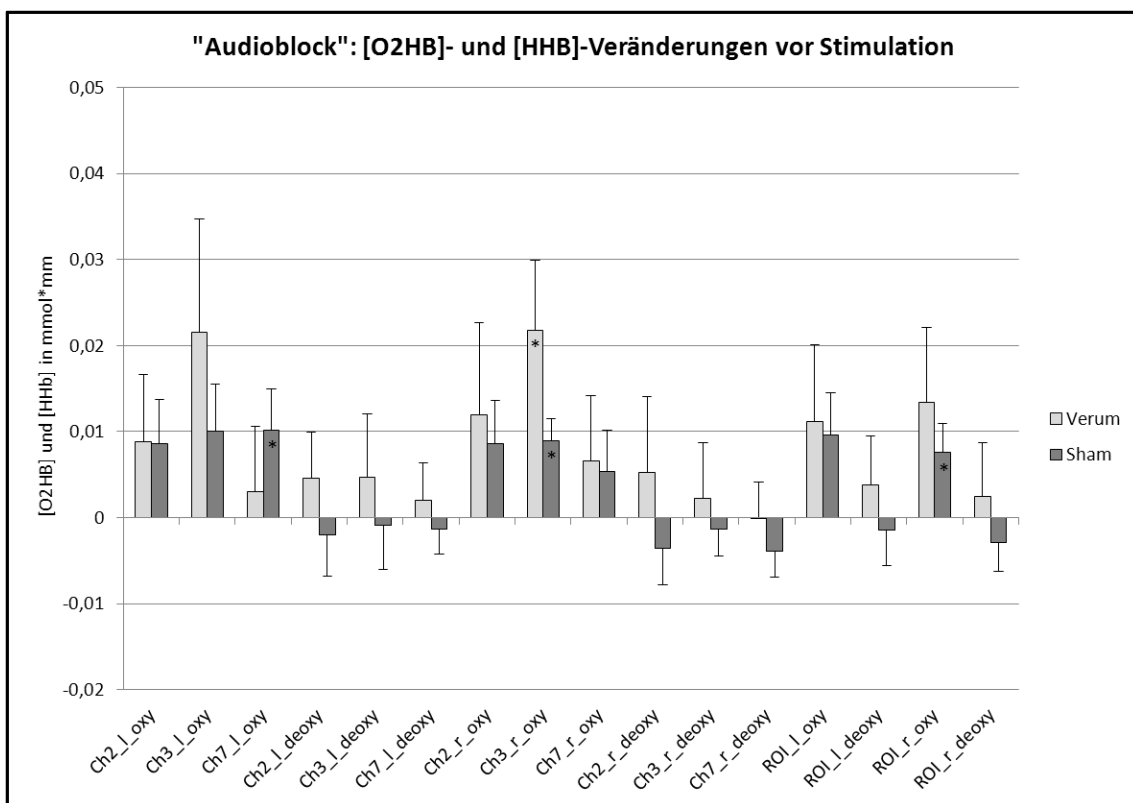


Abbildung 28: [O₂Hb]- und [HHb]-Veränderungen vor Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Audioblock“. Für sämtliche Kanäle (Ch) der auditorischen ROIs wurden die Mittelwerte der Veränderungen von [O₂Hb] (oxy) und [HHb] (deoxy) aufgetragen. Die mit „*“ markierten Säulen zeigen (nahezu) signifikante Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] an (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$). Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

Nach der Therapie wurde bei der Verum-Gruppe eine signifikante Steigerung von [HHb] im linken Kanal 7 ($t_5 = 2,66$; $p = 0,05$) gemessen.

Bei der Sham-Gruppe fanden sich keine signifikanten Veränderungen.

Der Vergleich der Mittelwerte, die nach der Therapie gemessen worden waren (MW post), ergab zwar keinen signifikanten, aber einen nahezu signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich [HHb] im linken Kanal 7 ($t_{11} = 2,04$; $p = 0,07$). Nach der Stimulation war die [HHb] in der Verum-Gruppe deutlich stärker angestiegen ($t_5 = 2,66$; $p = 0,05$) als in der Sham-Gruppe ($t_6 = -0,04$; $p = 0,97$). Dies wäre ein Zeichen dafür, dass entsprechend aktueller Hypothesen durch die rTMS eine Hyperexzitabilität reduziert werden konnte und somit die Aktivierung auf die akustische Stimulation „Audioblock“ nach Stimulation geringer ausfiel als vorher (siehe Abb. 30).

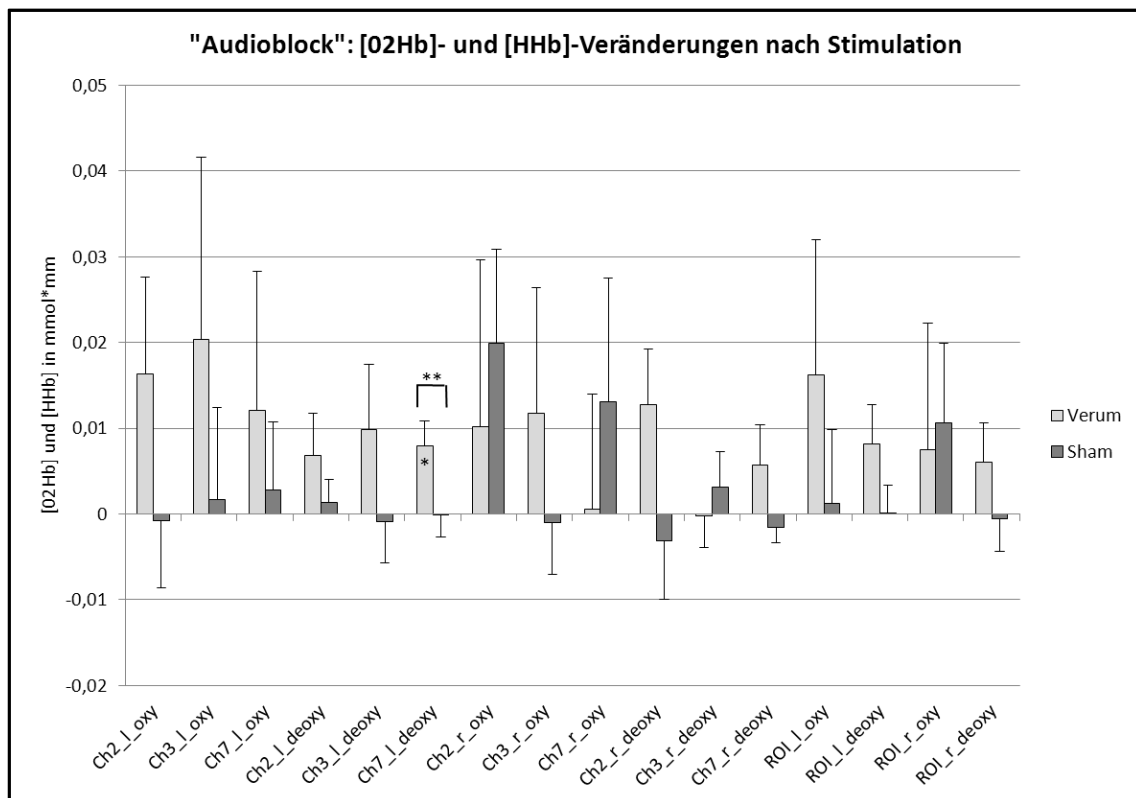


Abbildung 29: [O₂Hb]- und [HHb]-Veränderungen nach Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Audioblock“. Für sämtliche Kanäle (Ch) der auditorischen ROIs wurden die Mittelwerte der Veränderungen von [O₂Hb] (oxy) und [HHb] (deoxy) aufgetragen. Die mit „*“ markierten Säulen zeigen signifikante Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] an (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$). Der Trend zwischen beiden Gruppen wurde mit „**“ gekennzeichnet. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

Sowohl die ANOVA als auch der direkte Vergleich der prae- und post-Mittelwerte der Veränderungen von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ innerhalb einer Gruppe zeigten weder für die Verum- noch für die Sham-Gruppe signifikante Unterschiede.

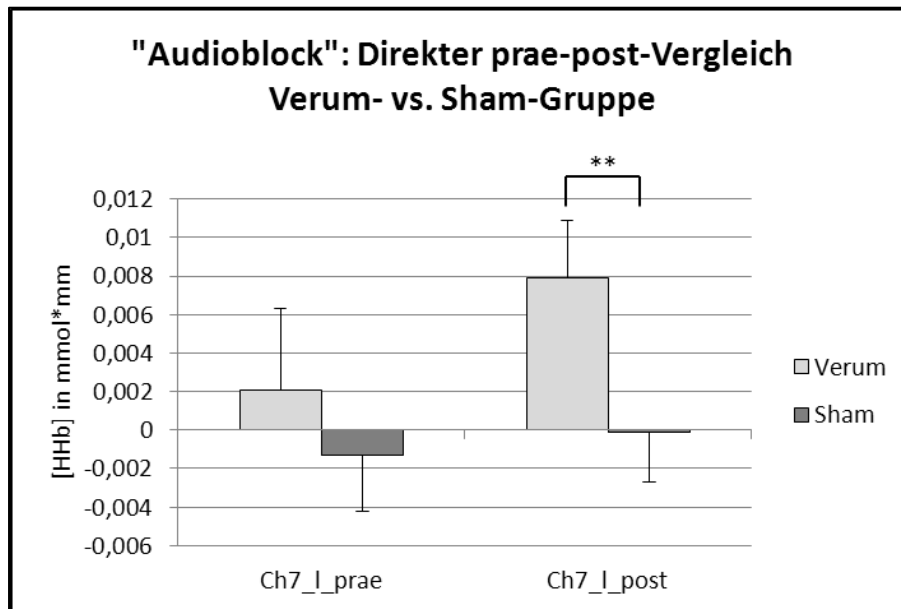


Abbildung 30: $[HHb]$ -Veränderungen bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Audioblock“ im direkten prae-post-Vergleich. Für den linken Kanal 7 (Ch_7_I) wurden die Mittelwerte der Veränderungen von $[HHb]$ vor und nach der Stimulation aufgetragen. Der Trend zwischen beiden Gruppen wurden mit „**“ gekennzeichnet. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

4.2.2.2 Paradigma „Event related“: CCITT-Rauschen als kurze Einzelstimuli

Vor der Therapie konnten bei der Verum-Gruppe signifikante und nahezu signifikante Abfälle von $[HHb]$ im linken Kanal 3 ($t_5 = -3,33$; $p = 0,02$), im rechten Kanal 3 ($t_5 = -2,98$; $p = 0,03$), im rechten Kanal 7 ($t_5 = -2,49$; $p = 0,06$) und in der gesamten rechten ROI ($t_5 = -3,69$; $p = 0,01$) gemessen werden. Ein nahezu signifikanter Anstieg von $[O_2Hb]$ wurde im rechten Kanal 3 ($t_5 = 2,31$; $p = 0,07$) gefunden.

Bei der Sham-Gruppe fanden sich signifikante Abfälle von $[HHb]$ im linken Kanal 2 ($t_6 = -2,79$; $p = 0,03$), im linken Kanal 3 ($t_6 = -3,08$; $p = 0,02$), im linken Kanal 7 ($t_6 = -7,04$; $p < 0,001$), im rechten Kanal 3 ($t_6 = -3,5$; $p = 0,01$), im rechten

Ergebnisse

Kanal 7 ($t_6 = -4,76$; $p = 0,003$), in der gesamten linken ROI ($t_6 = -6,39$; $p = 0,001$) und in der gesamten rechten ROI ($t_6 = -3,88$; $p = 0,01$). Nahezu signifikante Abfälle von $[O_2Hb]$ fanden sich im linken Kanal 2 ($t = -2,25$; $p = 0,06$), im linken Kanal 3 ($t = -2,16$; $p = 0,07$) und im rechten Kanal 2 ($t = -2,32$; $p = 0,06$).

Der Vergleich der prae-Mittelwerte zeigte einen Trend zwischen beiden Gruppen für $[O_2Hb]$ im rechten Kanal 3 ($t_{11} = 2,18$; $p = 0,05$). In der Verum-Gruppe kam es zu einem Anstieg ($t_5 = 2,31$; $p = 0,07$), bei der Sham-Gruppe jedoch zu einem Abfall ($t_6 = -0,44$; $p = 0,68$). Dies könnte darauf hindeuten, dass der rechte auditorische Kortex der Verum-Gruppe stärker aktiviert wurde als der der Sham-Gruppe.

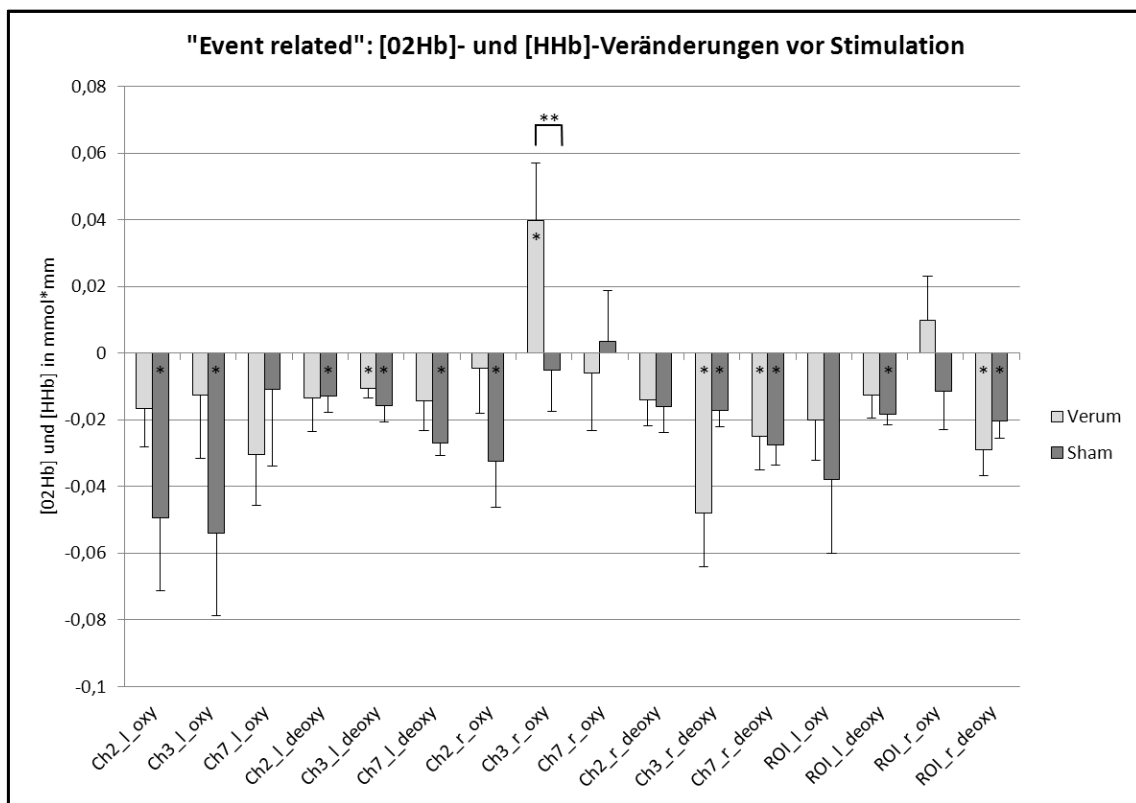


Abbildung 31: $[O_2Hb]$ - und $[HHb]$ -Veränderungen vor Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Event related“. Für sämtliche Kanäle (Ch) der auditorischen ROIs wurden die Mittelwerte der Veränderungen von $[O_2Hb]$ (oxy) und $[HHb]$ (deoxy) aufgetragen. Die mit „*“ markierten Säulen zeigen (nahezu) signifikante Veränderungen von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$ an (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$). Der Trend zwischen beiden Gruppen wurden mit „**“ gekennzeichnet. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes

Ergebnisse

Nach der Therapie wurden bei der Verum-Gruppe signifikante Abfälle von [HHb] im rechten Kanal 7 ($t_5 = -3,29$; $p = 0,02$) und in der gesamten rechten ROI ($t_5 = -3,46$; $p = 0,02$) gemessen. Nahezu signifikante Abfälle von [HHb] wurden im linken Kanal 2 ($t = -2,21$; $p = 0,08$), im linken Kanal 7 ($t = -2,22$; $p = 0,08$), im rechten Kanal 3 ($t = -2,34$; $p = 0,07$) und in der gesamten linken ROI ($t = -2,35$; $p = 0,08$) nachgewiesen.

Bei der Sham-Gruppe fanden sich signifikante Abfälle von [HHb] im rechten Kanal 3 ($t_6 = -2,58$; $p = 0,04$), im rechten Kanal 7 ($t_6 = -2,49$; $p = 0,05$) und in der gesamten rechten ROI ($t_6 = -2,65$; $p = 0,04$).

Der Vergleich der post-Mittelwerte ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

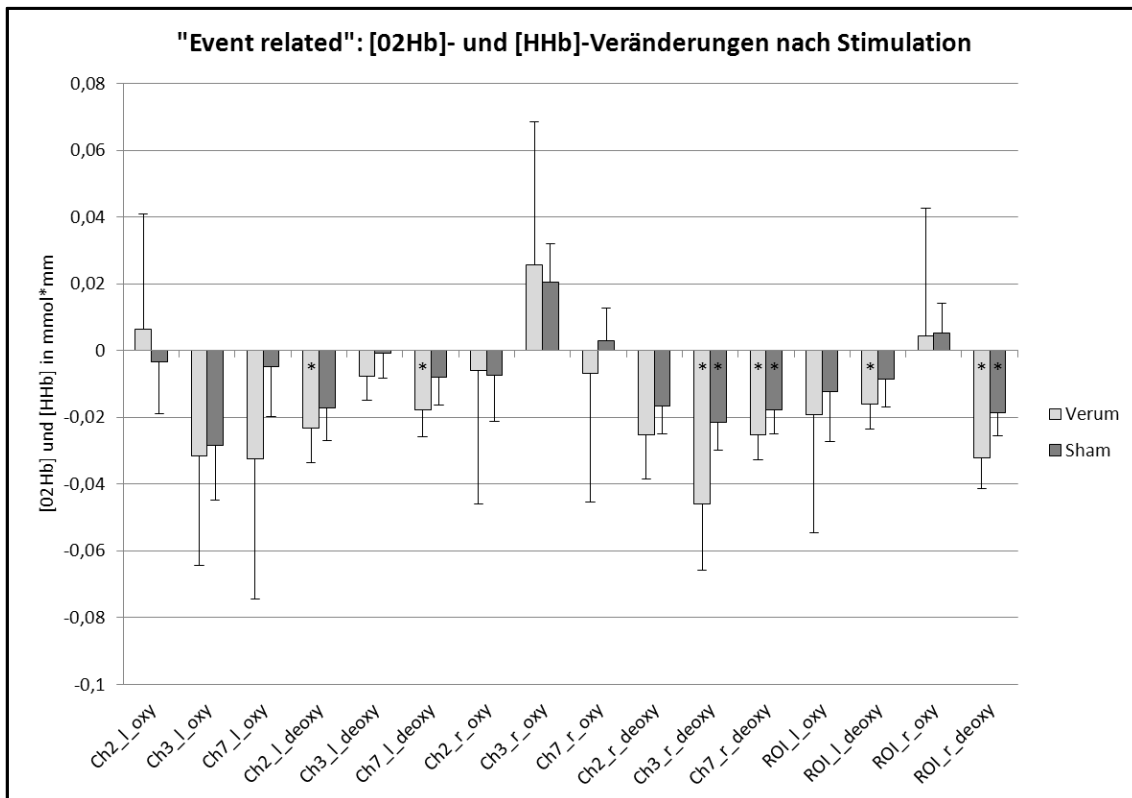


Abbildung 32: [O₂Hb]- und [HHb]-Veränderungen nach Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Event related“. Für sämtliche Kanäle (Ch) der auditorischen ROIs wurden die Mittelwerte der Veränderungen von [O₂Hb] (oxy) und [HHb] (deoxy) aufgetragen. Die mit „*“ markierten Säulen zeigen (nahezu) signifikante Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] an (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$). Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

Wie auch die ANOVA zeigte der direkte Vergleich der prae- und post-Mittelwerte der Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] innerhalb einer Gruppe weder für die Verum- noch für die Sham-Gruppe signifikante Unterschiede.

Der Vergleich der prae- und post-Mittelwerte ergab jedoch für die Sham-Gruppe einen Trend für die Veränderung von [HHb]. Im linken Kanal 7 sank [HHb] nach der Therapie geringer ab als vorher ($t_6 = -2,02$; $p = 0,09$). Dies spräche für eine geringere Aktivierung des linken auditorischen Kortex nach der Placebo-Stimulation.

Weiterhin wurde für die Sham-Gruppe eine Tendenz für die Veränderung von [O₂Hb] gefunden. Im rechten Kanal 3 ($t_6 = -2,24$; $p = 0,07$) und in der gesamten rechten ROI ($t_6 = -2,25$; $p = 0,07$) stieg [O₂Hb] nach der Placebo-Stimulation im Gegensatz zu vorher an. Dies wäre ein Zeichen dafür, dass die Aktivierung des rechten auditorischen Kortex nach der Placebo-Stimulation größer war als vorher (siehe Abb. 33).

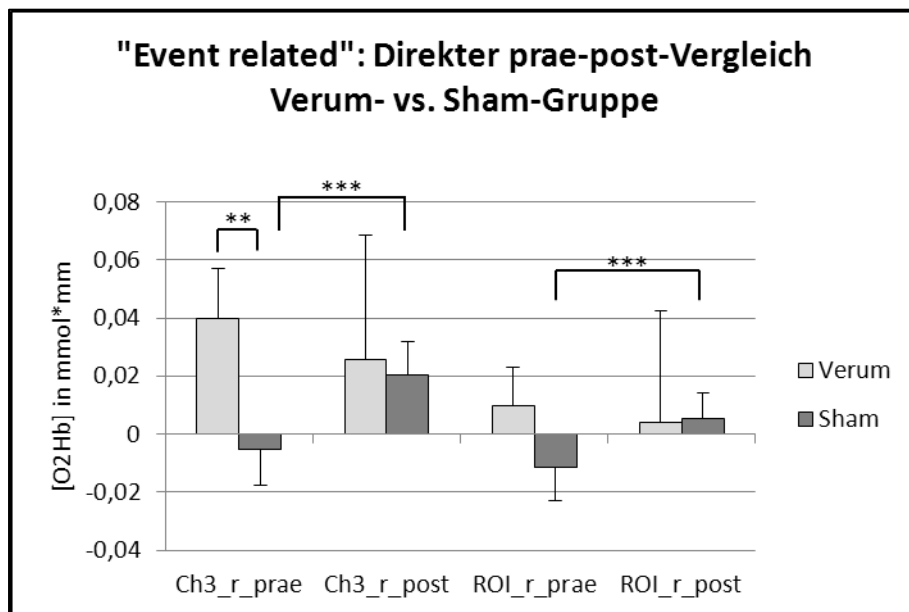


Abbildung 33: [O₂Hb]-Veränderungen bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Event related“ im direkten prae-post-Vergleich. Für den rechten Kanal 3 (Ch_3_r) und die rechte ROI (ROI_r) wurden die Mittelwerte der Veränderungen von [O₂Hb] vor und nach der Stimulation aufgetragen. Der Trend zwischen beiden Gruppen wurde mit „**“ gekennzeichnet. Der Trend zwischen den Messungen vor und nach Stimulation innerhalb der Sham-Gruppe wurde mit „***“ gekennzeichnet. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

4.2.2.3 Paradigma „Tapping“: motorische Stimulation

Vor der Therapie fanden sich bei der Verum-Gruppe signifikante und nahezu signifikante Abfälle von [HHb] im linken Kanal 15 ($t_5 = -4,73$; $p = 0,01$), im linken Kanal 20 ($t_5 = -2,54$; $p = 0,05$), im linken Kanal 21 ($t_5 = -2,45$; $p = 0,06$) und in der gesamten linken ROI ($t_5 = -2,86$; $p = 0,04$).

Bei der Sham-Gruppe ließen sich keine signifikanten Veränderungen nachweisen.

Der Vergleich der prae-Mittelwerte konnte einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich [HHb] im linken Kanal 15 ($t_{11} = -2,31$; $p = 0,04$) darstellen. In der Verum-Gruppe ($t_5 = -4,73$; $p = 0,01$) war der Abfall von [HHb] deutlich höher als in der Sham-Gruppe ($t_6 = -0,66$; $p = 0,53$). Dies könnte andeuten, dass der linke motorische Kortex der Verum-Gruppe durch die motorische Aufgabe stärker aktiviert wurde als der der Sham-Gruppe.

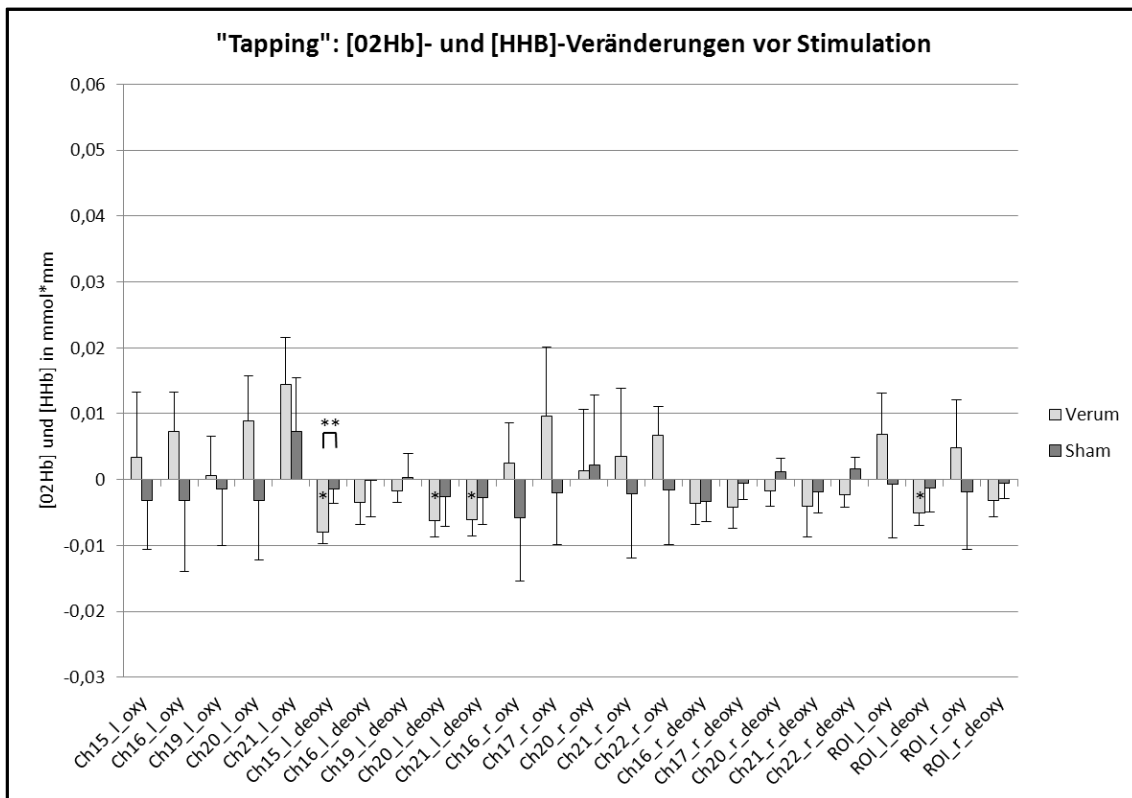


Abbildung 34: [O₂Hb]- und [HHb]-Veränderungen vor Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Tapping“. Für sämtliche Kanäle (Ch) der motorischen ROIs wurden die Mittelwerte der Veränderungen von [O₂Hb] (oxy) und [HHb] (deoxy) aufgetragen. Die mit „*“ markierten Säulen zeigen (nahezu) signifikante Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] an (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$). Der signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen wurden mit „**“ gekennzeichnet. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

Nach der Therapie wurde bei der Verum-Gruppe ein signifikanter Abfall von [HHb] im linken Kanal 21 ($t_5 = -3,84$; $p = 0,01$) und in der gesamten linken ROI ($t_5 = -3,65$; $p = 0,02$) gefunden.

Bei der Sham-Gruppe fanden sich signifikante und nahezu signifikante Steigerungen von [O₂Hb] im linken Kanal 20 ($t_6 = 2,11$; $p = 0,08$), im linken Kanal 21 ($t_6 = 3,91$; $p = 0,01$), im rechten Kanal 16 ($t_6 = 2,49$; $p = 0,02$), im rechten Kanal 20 ($t_6 = 2,43$; $p = 0,05$), im rechten Kanal 21 ($t_6 = 2,66$; $p = 0,04$), in der gesamten linken ROI ($t_6 = 3,67$; $p = 0,01$) und in der gesamten rechten ROI ($t_6 = 2,61$; $p = 0,04$). Ferner konnten signifikante und nahezu signifikante Abfälle von [HHb] im linken Kanal 21 ($t_6 = -3,04$; $p = 0,02$), im rechten Kanal 16 ($t_6 = -3,51$; $p = 0,01$) und in der gesamten rechten ROI ($t_6 = -2,13$; $p = 0,08$) gemessen werden.

Der Vergleich der post-Mittelwerte zeigte zwar keinen signifikanten, aber einen nahezu signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich [HHb] im rechten Kanal 16 ($t_{11} = 2,05$; $p = 0,06$) an. In der Verum-Gruppe stieg [HHb] nach der Stimulation an ($t_5 = 0,19$; $p = 0,85$), in der Sham-Gruppe fiel der Wert dagegen ab ($t_6 = -3,5$; $p = 0,01$). Dies könnte bedeuten, dass der rechte motorische Kortex der Verum-Gruppe geringer aktiviert wurde als der der Sham-Gruppe.

Wie auch die ANOVA zeigte der direkte Vergleich der prae- und post-Mittelwerte der Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] innerhalb einer Gruppe weder für die Verum- noch für die Sham-Gruppe signifikante Unterschiede.

Ergebnisse

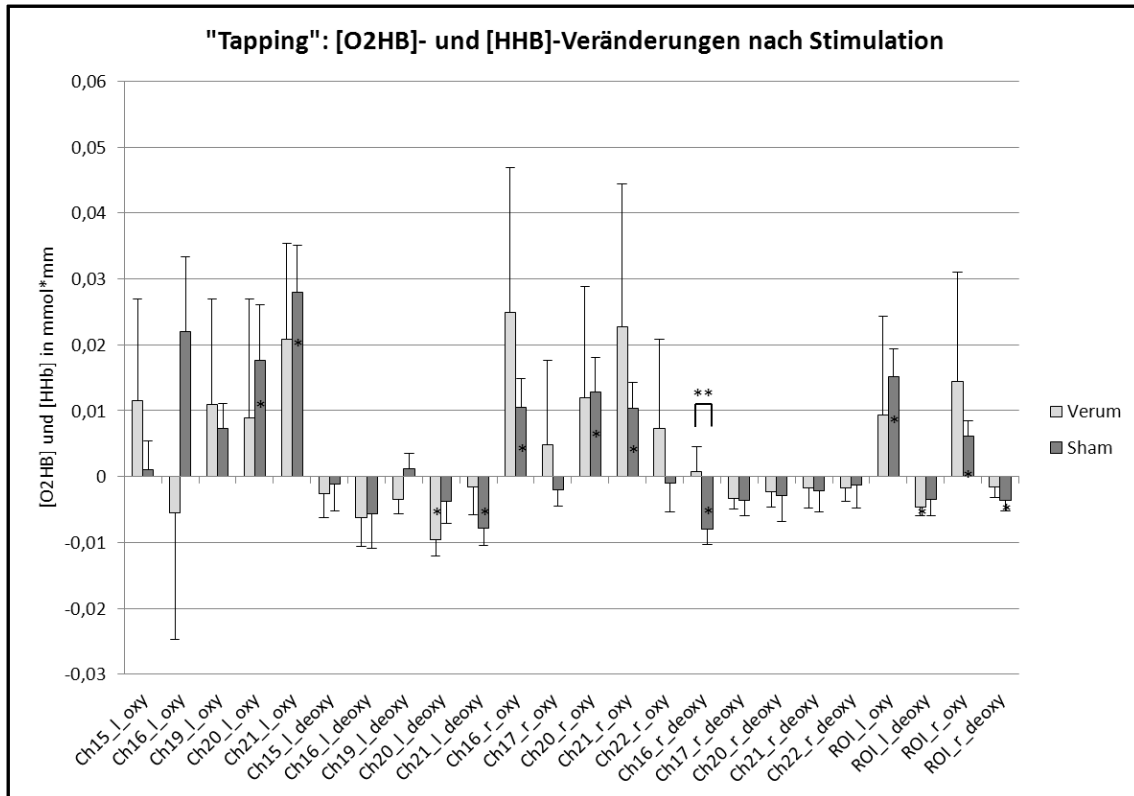


Abbildung 35: [O₂Hb]- und [HHb]-Veränderungen nach Stimulation bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Tapping“. Für sämtliche Kanäle (Ch) der motorischen ROIs wurden die Mittelwerte der Veränderungen von [O₂Hb] (oxy) und [HHb] (deoxy) aufgetragen. Die mit „*“ markierten Säulen zeigen (nahezu) signifikante Veränderungen von [O₂Hb] und [HHb] an (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$). Der Trend zwischen beiden Gruppen wurden mit „**“ gekennzeichnet. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

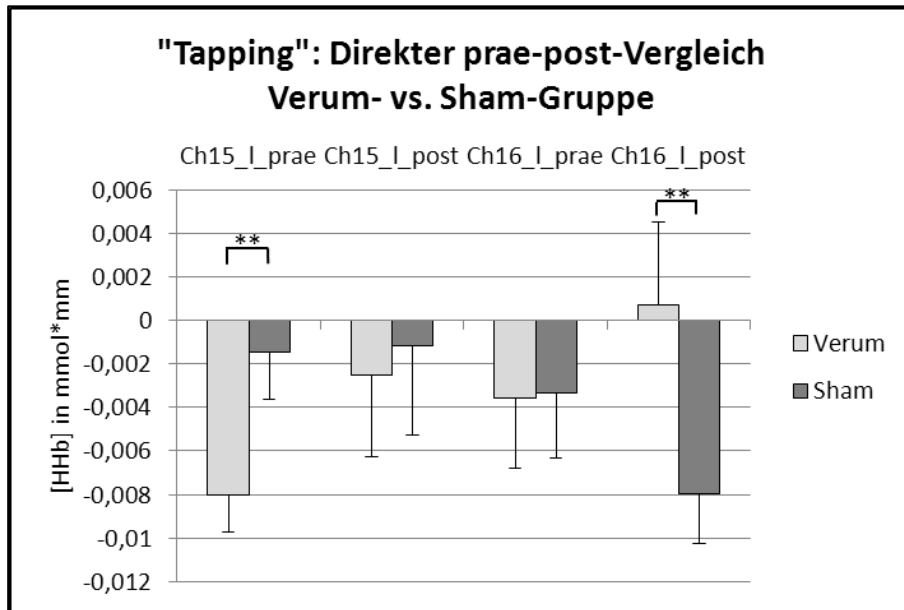


Abbildung 36: [HHb]-Veränderungen bei der Verum- und Sham-Gruppe für das Paradigma „Tapping“ im direkten prae-post-Vergleich. Für die linken Kanäle 15 (Ch_15_I) und 16 (Ch_16_I) wurden die Mittelwerte der Veränderungen von [HHb] vor und nach Stimulation aufgetragen. Die (nahezu) signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurde mit „**“ gekennzeichnet. Fehlerbalken zeigen den Standardfehler des Mittelwertes.

5 Diskussion

Tinnitus ist ein häufig vorkommender Symptomenkomplex, der individuell stark unterschiedliche Beeinträchtigungen der Lebensqualität hervorrufen kann. Bis heute sind die zugrunde liegenden Pathomechanismen nicht vollständig verstanden und nachgewiesen. Dies scheint unter anderem ein bedeutender Grund dafür zu sein, dass es derzeit noch keine strukturierte effektive Therapie gibt.

In der vorliegenden Studie wurde zwei Fragestellungen nachgegangen. Zum einen sollte geklärt werden, ob sich das Aktivierungsmuster des auditorischen Kortex auf akustische Stimulation bei Tinnituspatienten von dem gesunder Kontrollen unterscheidet. Von besonderem Interesse dabei war, inwieweit die bei Tinnituspatienten häufig festgestellte Hyperaktivität und –exzitabilität im auditorischen Kortex (De Ridder, et al., 2007; Eichhammer, et al., 2003; Kleinjung, et al., 2006; Langguth et al., 2004; Langguth, et al., 2007; Smith, et al., 2007) auch mithilfe der Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) dargestellt werden kann.

Zum anderen sollte geprüft werden, ob eine 10-tägige Therapie mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) einen Tinnitus verbessern und eine somit reduzierte Tinnitus-symptomatik auch in Form eines veränderten NIRS-Signals abgebildet werden kann.

Im Folgenden sollen 3 Themengebiete näher diskutiert werden. Erstens werden die NIRS-Daten der Tinnituspatienten und Kontrollpersonen miteinander verglichen und die Ergebnisse der vorliegenden Studie den aktuellsten Studienerkenntnissen gegenübergestellt. Zweitens wird anhand der Auswertung der Tinnitus-spezifischen Fragebögen dargelegt, welchen Einfluss die rTMS-Therapie auf einen Tinnitus ausüben konnte. Und drittens werden die vor und nach der rTMS bzw. Placebo-Stimulation erhobenen NIRS-Daten der Verum- und Sham-Gruppe miteinander und innerhalb jeder Gruppe verglichen, um zu prüfen, ob und inwiefern diese Stimulationen einen Effekt auf die NIRS-Antwort hatten.

5.1 Vergleich der NIRS-Daten: Kontrollpersonen vs. Tinnituspatienten

Auf die akustische Stimulation „Audioblock“ zeigten sowohl die Kontrollpersonen (KP) als auch die Tinnituspatienten (VP) signifikante Aktivierungen im auditorischen Kortex. Dies ließ sich anhand von $[O_2Hb]$ -Anstiegen und von $[HHb]$ -Abfällen zeigen. Während bei den Tinnituspatienten lediglich die Aktivierungen im linken und rechten Kanal 3 signifikant waren, zeigten die Kontrollpersonen Aktivitätssteigerungen in nahezu allen Kanälen beider auditorischer ROIs an. Der einzige signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte bezüglich $[HHb]$ im rechten Kanal 7 gefunden werden. Bei den Tinnituspatienten kam es zu einem Abfall, bei den Kontrollpersonen jedoch zu einem Anstieg von $[HHb]$, was für eine stärkere Aktivierung bei den Tinnituspatienten spräche. Weitere signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen konnten nicht gefunden werden. Bei der deskriptiven Betrachtung der $[HHb]$ -Veränderungen jedoch kann man einen Trend für eine stärkere Aktivierung bei den Tinnituspatienten finden. Im Gegensatz zu den Kontrollpersonen zeigten die Tinnituspatienten im rechten auditorischen Kortex Abfälle von $[HHb]$. Im linken auditorischen Kortex fielen die Steigerungen von $[HHb]$ geringer aus als bei den Kontrollpersonen. Diese größeren $[HHb]$ -Abfälle bzw. geringeren $[HHb]$ -Anstiege bei den Tinnituspatienten könnten als „stärkere“ Aktivierung auf diese akustische Stimulation interpretiert werden.

Ein von der Tinnituslateralisation abhängiges Aktivierungsmuster, das Melcher et al. (2000), Smits et al. (2007) und Kovacs et al. (2006) beschrieben, konnte diese Studie nicht zeigen- wie Melcher et al. (2009).

Auf die akustische Stimulation „Event related“ zeigten zwar beide Gruppen Abfälle von $[O_2Hb]$ und $[HHb]$, was sowohl für eine Deaktivierung als auch für eine Aktivierung des auditorischen Kortex sprechen würde. Es gab jedoch im Unterschied zu der Stimulation „Audioblock“ einige signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen, die für eine stärkere Aktivierung des auditorischen Kortex bei den Tinnituspatienten im Vergleich zu den Kontrollpersonen sprachen. Im rechten Kanal 3 zeigten die Tinnituspatienten im Gegensatz zu den Kontroll-

personen einen Anstieg von $[O_2Hb]$. Im linken Kanal 7, im rechten Kanal 3 und in der gesamten rechten ROI kam es zu deutlich stärkeren Abfällen von $[HHb]$ bei den Tinnituspatienten. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Tinnituspatienten auf diese akustische Stimulation eine signifikant stärkere Aktivierung zeigten.

Auch für dieses akustische Paradigma ließ sich kein von der Lateralisation des Tinnitus abhängiges Aktivierungsmuster zeigen.

Im Gegensatz zu früheren Studien waren zwei akustische Stimulationsparadigmen gewählt worden, die sich lediglich in der Dauer der einzelnen Stimuli unterschieden. Es sollte der Frage nachgegangen werden, ob sich die Aktivierung des auditorischen Kortex dadurch deutlich beeinflussen ließ.

Es zeigte sich, dass der auditorische Kortex der Tinnituspatienten durch das Stimulationsparadigma „Event related“ stärker aktiviert wurde als durch das Stimulationsparadigma „Audioblock“.

Über mögliche Gründe kann lediglich spekuliert werden. Möglicherweise zeigten insbesondere die Tinnituspatienten durch niedrigere Erregungsschwellen und Hyperexzitabilitäten zentraler Strukturen (Eggermont & Roberts, 2004) kurz nach dem Beginn einer akustischen Stimulation eine sehr stark ausgeprägte Aktivierung, die sich kurz danach aufgrund von Habituation rasch wieder reduzierte. Bei den Kontrollpersonen hingegen könnte sich die Aktivierung langsam bis zu einem Maximum gesteigert haben, welches aber geringer ausfiel als bei Tinnituspatienten. Da das CCITT-Rauschen bei dem Paradigma „Audioblock“ in Blöcken à 20 sec dargeboten wurde und die mittlere Aktivierung eines gesamten Blocks berechnet wurde, kann dieser zu Beginn stattgefundenen sprunghaften Aktivitätsanstieg durch eine daraufhin rasch einsetzende Habituation deutlich verringert worden sein. Dies könnte erklären, warum die Tinnituspatienten auf dieses Stimulationsparadigma keine eindeutig stärkere Aktivierung zeigten als die Kontrollpersonen. Da der Stimulus bei dem Paradigma „Event related“ nur 1750 msec dauerte, würde dies bedeuten, dass bei den Tinnituspatienten ausschließlich der Anfangspeak erfasst wurde und bei den Kontrollpersonen lediglich die sich langsam steigernde Aktivierung.

Um diese Theorie bestätigen und somit das ideale akustische Stimulationsparadigma konzipieren zu können, müssten jedoch weitere Studien durchgeführt werden.

Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die NIRS sensitiv genug ist, neuronale Aktivitätssteigerungen im auditorischen Kortex auf akustische Stimulation nachzuweisen. Sowohl die Tinnituspatienten als auch die Kontrollpersonen zeigten auf „Audioblock“ und „Event related“ eine gesteigerte neuronale Aktivität ausgedrückt durch $[O_2Hb]$ -Anstiege und $[HHb]$ -Abfälle.

Ferner konnten Ergebnisse aus fMRI-Studien bestätigt werden. Zum einen konnte diese Studie wie die von Melcher et al. (2009) keine eindeutige Abhängigkeit des Aktivierungsmusters von der Lateralisation des Tinnitus im Gegensatz zu den Studien von Melcher et al. (2000), Kovacs et al. (2006) und Smits et al. (2007) zeigen.

Zum anderen zeigten die Tinnituspatienten auf akustische Stimulation stärkere Aktivierungen im auditorischen Kortex als die gesunden Kontrollpersonen. Im Gegensatz zu Melcher et al. (2009) waren diese Unterschiede lediglich zum Teil signifikant. Ein möglicher Grund dafür könnte die Altersdifferenz zwischen beiden Gruppen gewesen sein. Beide wiesen zwar ein altersentsprechendes normales Hörvermögen auf, die Kontrollpersonen (durchschnittliches Alter: 26,8 Jahre) waren jedoch im Schnitt 20 Jahre jünger als die Tinnituspatienten (durchschnittliches Alter: 46,8 Jahre). Eine positive Korrelation zwischen höherem Lebensalter und post-stimulatorisch geringerer kortikaler Aktivität konnte sowohl durch fMRI-Darstellungen (D'Esposito, et al., 1999) als auch mittels NIRS-Untersuchungen nachgewiesen werden (Herrmann, Walter, Ehlis, & Fallgatter, 2006; Mehagnoul-Schipper et al., 2002). Dieser Zusammenhang könnte auch durch die Ergebnisse gestützt werden, die bei der motorischen Stimulation „Tapping“ gemessen worden waren. Die Tinnituspatienten zeigten eine deutlich geringere Aktivitätssteigerung im motorischen Kortex als die Kontrollpersonen.

Es muss kritisch angemerkt werden, dass die NIRS zwar im Gegensatz zur fMRI einen deutlich geringeren Maschinenlärm aufweist, jedoch wie alle elektri-

schen Geräte einen gewissen Geräuschpegel erzeugt. Daher müssten zur idealen Abschirmung vor Störgeräuschen Untersuchungen mit akustischer Stimulation in schallisolierten Hörkabinen stattfinden.

Des Weiteren sind die Gruppengrößen dieser Studie mit 16 (Tinnituspatienten) bzw. 21 Teilnehmern (Kontrollpersonen) eher klein. Aufgrund dieser Gruppengröße könnten auch eventuell vorhandene Unterschiede rechnerisch nicht signifikant gewesen sein.

5.2 Effektivität der rTMS-Therapie

5.2.1 Tinnitussymptomatik nach der Therapie

Zur Erfassung der Tinnitusymptomatik füllten die Patienten im Verlaufe der Therapie den Tinnitusfragebogen nach Göbel & Hiller (TFB), den Tinnitus-Handicap-Inventory-Score (THI) und den Tinnitus-Schweregrad-Fragebogen (TSG) aus, um Veränderungen ihres Tinnitus erfassen zu können.

Die Auswertung aller drei Fragebögen zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Es ließen sich auch innerhalb einer Gruppe zwischen den einzelnen Messzeitpunkten keine relevanten Unterschiede nachweisen.

Da jedoch der Therapieeffekt interindividuell stark schwankte, wurden die Ergebnisse des TFB für jeden Patienten einzeln betrachtet. In 4.1.1. wurde bereits darauf hingewiesen, dass es bis heute noch keine allgemein gültigen Daten darüber gibt, ab welchem Abfall des Punktwertes von einer eindeutigen Verbesserung eines Tinnitus gesprochen werden kann. In der vorliegenden Studie wurde die eher konservative Definition von Kleinjung und Kollegen (2005) angewendet. Hierbei wird ein klinisch relevanter Therapieerfolg als ein Abfall des Gesamtpunktwertes des TFB um 5 Punkte im Verhältnis zum mittleren Wert des vor der Therapie erhobenen Punktwertes („MW prae“) definiert.

Nach dieser Definition gab es in der Verum-Gruppe am letzten Tag der Therapie zwei von sechs Patienten, denen es klinisch besser ging. Zwei Patienten berichteten jedoch über eine Verschlechterung. Bei der letzten Follow-Up-Untersuchung (FU181d) konnte man lediglich bei einem Patienten eine Besse-

rung feststellen. Drei andere Patienten gaben eine deutliche Verschlechterung des Tinnitus an.

In der Sham-Gruppe gaben am letzten Tag der Therapie zwei von sieben Patienten eine Verbesserung an. Zwei Patienten berichteten über eine Verschlechterung. Bei der FU181d zeigte weiterhin ein Patient eine Verbesserung, zwei andere Patienten jedoch eine Verschlechterung.

Anhand dieser Ergebnisse konnten zwei Schlussfolgerungen gezogen werden. Zum einen konnte nicht eindeutig gezeigt werden, dass die rTMS-Therapie bezüglich der Reduktion einer Tinnitus-symptomatik der Placebo-Stimulation überlegen war. Sowohl Patienten der Verum- als auch der Sham-Gruppe gaben eine Verbesserung ihres Tinnitus an. Zum anderen schien eine rTMS-Therapie teilweise sogar einen gegenteiligen Effekt zu haben. In der Verum-Gruppe gab es auch Patienten, deren Tinnitus sich verschlechtert hatte.

Drei Ursachen scheinen von Bedeutung zu sein, warum diese Studie für die rTMS-Therapie keinen eindeutigen Therapieerfolg zeigen konnte.

Erstens können mit Hilfe der rTMS nur kortikale Hyperaktivität und –exzitabilität modifiziert werden, die lediglich einen Aspekt der zahlreichen pathologischen Veränderungen bei Tinnitus darstellen und somit nicht die einzigen Korrelate für Tinnitus sein müssen. Folglich kann nur der Tinnitus durch eine rTMS-Therapie gebessert werden, der nahezu ausschließlich auf o.g. Pathologien zu beruhen scheint. Da bei den Patienten dieser Studie kein eindeutiger Therapieeffekt erzielt werden konnte, erscheinen auch andere Ursachen bzw. Strukturen für deren Tinnitus verantwortlich.

Zweitens könnten auch methodische Ursachen, wie die Frequenz, der Stimulationsort und die Stimulationsstärke der rTMS-Therapie nicht adäquat gewesen sein.

In dieser Studie wurde mit einer Frequenz von 1 Hz stimuliert, die bereits in zahlreichen Studien eine über die Zeit der Stimulation anhaltende Reduktion kortikaler Hyperaktivität und –exzitabilität bewirkte und somit Tinnitus verbessern konnte (Chen, et al., 1997; Eichhammer, et al., 2003; Hoffman & Cavus, 2002; Langguth et al., 2003; Langguth, et al., 2004; Londero, et al., 2006;

Smith, et al., 2007). In anderen Studien schien jedoch auch eine hoch-frequente TMS Tinnitus reduzieren zu können (De Ridder et al., 2005; Khedr, Rothwell, Ahmed, & El-Atar, 2008; Khedr, Rothwell, & El-Atar, 2009).

De Ridder et al (2005) fanden sogar einen Zusammenhang zwischen der Tinnitusdauer und der Frequenz, die am effektivsten einen Tinnitus reduzieren konnte. Stimulationen mit 20 Hz schienen demnach besonders einen weniger als 3 Jahre bestehenden Tinnitus reduzieren zu können, während eine Stimulation mit 1 Hz besonders effektiv bei einem länger als 5 Jahre bestehenden Tinnitus sei.

Unabhängig von der Tinnituslateralisation und dem Ort der größten kortikalen Hyperaktivität wurde in dieser Studie der linke auditorische Kortex stimuliert. Dieser Stimulationsort wurde gewählt, da bereits in verschiedenen fMRI- und PET-Studien gezeigt werden konnte, dass unabhängig von der Tinnituslateralisation in nahezu allen Fällen der linke auditorische Kortex hyperaktiv war (Arnold, Bartenstein, Oestreicher, Romer, & Schwaiger, 1996; Kleinjung et al., 2005; Langguth, Eichhammer, et al., 2006) und dass eine linksseitige temporoparietale Stimulation den größten Therapieeffekt bewirkt hatte (Kleinjung, et al., 2006; Plewnia, Bartels, & Gerloff, 2003). Neuere Studien hingegen zeigen, dass eine Stimulation kontralateral der Tinnituswahrnehmung einen größeren Therapieerfolg bewirkte als eine Stimulation ipsilateral oder über dem linken auditorischen Kortex per se (Khedr et al., 2010).

Des Weiteren könnte auch die Stimulationsstärke von 110 % der motorischen Ruheschwelle nicht adäquat gewesen sein. Die meisten Studien verwendeten Intensitäten von 90 – 120 % der motorischen Erregungsschwelle (Kleinjung, Vielsmeier, Landgrebe, Hajak, & Langguth, 2008). Es ist jedoch bis heute nicht bewiesen, dass die für ein bestimmtes Hirnareal ermittelte Erregungsschwelle auf andere zerebrale Bereiche übertragen werden kann. Es konnte sogar gezeigt werden, dass die gemessenen Erregungsschwellen von Faktoren wie dem Abstand zwischen der Spule und der kortikalen Oberfläche (Stokes et al., 2007; Stokes et al., 2005) und der Mikrostruktur der weißen Substanz (Kloppel et al., 2008) maßgeblich abhängen.

Es lässt sich zusammenfassen, dass es bezüglich der Methodik der rTMS zur Behandlung von Tinnitus unterschiedliche und teilweise widersprüchliche Daten gibt. Sowohl niedrige (1 Hz) als auch hohe Frequenzen (20 Hz) scheinen Tinnitus positiv beeinflussen zu können. Auch Stimulationen ipsilateral, kontralateral und auch unabhängig von der Tinnituslateralisation über dem linken auditorischen Kortex zeigten eine Reduktion von Tinnitus. Ferner konnten unterschiedlichste Stimulationsstärken von 90 – 120 % der motorischen Ruheschwelle positive Effekte zeigen. Folglich ist bis heute nicht genau geklärt, welche Stimulationsart den besten Effekt auf welche Art von Tinnitus hat.

Drittens ist auch denkbar, dass trotz Kippens der Spule um 45° in der Sham-Gruppe eine geringe Stimulation erfolgte und somit eine kortikale Hyperaktivität und gesteigerte Erregbarkeit reduziert werden konnte. Dies wäre eine Erklärung dafür, dass sich bei einigen Patienten der Sham-Gruppe dieser Studie der Tinnitus verbessert hatte. Jedoch ist auch möglich, dass lediglich die Teilnahme an dieser Studie den Tinnitus bei einigen Patienten verbessert hat. Das Gefühl „etwas gegen den Tinnitus zu tun“ könnte diesen bei einigen Probanden maßgeblich positiv beeinflusst haben. Ein ähnlich stark ausgeprägter Placeboeffekt konnte bereits in anderen Studien gefunden werden (Khedr, Rothwell, Ahmed, & El-Atar, 2008).

Die zweite Beobachtung dieser Studie, nämlich eine Verschlechterung von Tinnitus durch rTMS, wurde auch bereits in anderen Studien festgestellt (Kleinjung, et al., 2006). Dafür konnten noch keine Erklärungsansätze erstellt werden. Daher kann man lediglich über mögliche Ursachen spekulieren.

Generell kann es sein, dass die rTMS unangenehmer als die Placebo-Stimulation empfunden worden ist, da sie durch Stimulation oberflächlicher Strukturen sensible Hautirritationen, Muskelzucken und Kieferbewegungen hervorrufen konnte. Hinweise hierfür könnte die deskriptive Betrachtung der KSK-Werte geben: In der Sham-Gruppe waren die Werte und somit der subjektiv empfundene körperliche Gesundheitszustand höher als in der Verum-Gruppe (siehe Abb. 19 und 20).

Ferner scheint die TMS unterschiedliche Effekte auf verschiedene Personen zu haben. Daraus resultiert die Frage, welche Faktoren eine Therapie negativ beeinflussen und warum.

In zahlreichen Studien konnte eine Korrelation zwischen der Dauer des Tinnitus und dem Therapieerfolg ermittelt werden. Je länger ein Tinnitus bestand, desto geringer war der Therapieerfolg (De Ridder, et al., 2005; Khedr, Rothwell, Ahmed, Awad, & Galal, 2008; Khedr, et al., 2009). Eine Erklärung wäre, dass zentrale Veränderungen („Bahnungen“) durch einen länger bestehenden Tinnitus nicht mehr einfach reversibel sind. Diese Korrelation konnte die vorliegende Studie zwar nicht zeigen, aufgrund der geringen Patientenzahl ist dieses Ergebnis jedoch nicht aussagekräftig.

Es ist auch denkbar, dass die Stimulationsstärke von 110 % der motorischen Ruheschwelle eventuell zu hoch gewesen sein könnte. Dies würde bedeuten, dass eine zusätzliche Erregung des auditorischen Kortex erfolgt sein und sich somit die Tinnitussymptomatik verstärkt haben könnte.

Die meisten Patienten könnten ihren Tinnitus auch als störender und belastender empfunden haben, da sie sich im Rahmen der Studie häufiger als üblich damit auseinandersetzen mussten. Es ist bekannt, dass das „Weghören“ ein möglicher Therapieansatz ist und das „Hinhören“ einen Tinnitus eher verschlechtert (Weise, Heinecke, & Rief, 2008). Somit könnte der Tinnitus unabhängig von der Stimulationsart eine größere Bedeutung erlangt und folglich eine stärkere Belastung hervorgerufen haben.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die vorliegende Studie keinen eindeutigen Therapieerfolg für die rTMS-Therapie bezüglich der Reduktion eines Tinnitus zeigen konnte. Möglicherweise beruht dies darauf, dass bei den Patienten der Verum-Gruppe die Hyperaktivität und -exzitabilität des auditorischen Kortex nicht die Hauptursachen bzw. Korrelate für deren Tinnitus waren. Ferner könnten auch die Frequenz, der Stimulationsort und die Stimulationsstärke der rTMS nicht adäquat gewesen sein. Es wäre auch denkbar, dass aufgrund eines stark ausgeprägten Placeboeffekts in der Sham-Gruppe der Unterschied zwischen

beiden Gruppen hinsichtlich einer verbesserten Tinnitus-symptomatik nicht eindeutig nachweisbar war.

Auch zeigten einige Patienten der Verum-Gruppe eine Verschlechterung ihres Tinnitus. Dies könnte daran liegen, dass die rTMS als sehr unangenehm empfunden wurde oder es durch eine zu hohe Stimulationsstärke zu einer Erregung neuronaler Strukturen und somit zu einer verstärkten Tinnitus-symptomatik gekommen sein könnte.

Möglicherweise ist der Tinnitus auch durch die im Rahmen dieser Studie intensivere Beschäftigung damit von den Betroffenen als störender empfunden worden.

Es muss jedoch wiederholt kritisch hinzugefügt werden, dass die Gruppengrößen sehr klein waren. Die Verum-Gruppe bestand aus sechs, die Sham-Gruppe aus sieben Patienten. Daher müssen die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden und lassen keine verallgemeinernden Schlussfolgerungen zu.

Des Weiteren ist auch nicht eindeutig belegt, ob eine Veränderung einer Tinnitus-symptomatik durch die drei Tinnitus-spezifischen Fragebögen, Tinnitusfragebogen nach Göbel & Hiller (TFB), Tinnitus-Handicap-Inventory-Score (THI) und Tinnitus-Schweregrad-Fragebogen (TSG), adäquat und eindeutig erfasst werden (Langguth, et al., 2004) und ab welcher Reduktion der Punktwerte von einer signifikanten Veränderung gesprochen werden kann. Bis heute existieren noch keine allgemein gültigen Daten dafür.

5.2.2 Vergleich der NIRS-Daten vor und nach Stimulation

In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass die rTMS Tinnitus positiv beeinflussen kann. Die Bewertung jedoch, ob sich ein Tinnitus verbessert hatte, erfolgte fast ausschließlich anhand von Tinnitus-spezifischen-Fragebögen, für die derzeit noch keine objektiven Normwerte bezüglich der Evaluierung von Therapieeffekten existieren (Langguth, et al., 2004).

Lediglich in zwei Studien mit Tinnituspatienten wurde ein Therapieeffekt durch eine rTMS nicht nur anhand von Fragebögen, sondern auch durch objektive bildgebende Verfahren nachgewiesen (Lorenz, et al., 2010; Smith, et al., 2007). In einer PET-Studie konnten Smith et al. (2007) bei Patienten, deren Tinnitus

sich durch eine rTMS verbessert hatte, post-therapeutisch eine verminderte neuronale Aktivität im auditorischen Kortex nachweisen. Lorenz et al. (2010) zeigten mithilfe der MEG, dass nach erfolgreicher rTMS die Aktivierung auf akustische Stimulation im auditorischen Kortex ipsilateral des Stimulationsorts der rTMS geringer ausfiel als vorher.

Die vorliegende Studie ist ebenfalls der Frage nachgegangen, ob die durch eine rTMS-Therapie vermutlich reduzierte Hyperexzitabilität im auditorischen Kortex auch tatsächlich objektiv nachweisbar ist. Methode der Wahl war die NIRS. Gemäß der „Hyperexzitabilitätstheorie“ von Melcher et al. (2009) wurde erwartet, dass sich die NIRS-Antwort auf akustische Stimulation lediglich in der Verum-Gruppe nach der rTMS-Therapie reduzieren würde. Dies sollte durch Abfälle von $[O_2Hb]$ und Anstiege von $[HHb]$ angezeigt werden.

Der T-Test zeigte für jede Gruppe getrennt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Aktivierungsmustern vor und nach der Therapie.

Bei näherer Betrachtung der NIRS-Daten finden sich jedoch Anzeichen dafür, dass eine kortikale Hyperexzitabilität deutlicher durch die Verum- als durch die Placebo-Stimulation reduziert worden war. Auf die akustische Stimulation „Audioblock“ war $[HHb]$ im linken Kanal 7 in der Verum-Gruppe nach der rTMS nahezu signifikant stärker angestiegen als in der Sham-Gruppe (siehe Abb. 30). Auf die akustische Stimulation „Event related“ zeigte die Verum-Gruppe noch vor der Therapie im rechten Kanal 3 einen signifikant stärkeren $[O_2Hb]$ -Anstieg als die Sham-Gruppe; dieser war nach der rTMS nicht mehr nachweisbar (siehe Abb. 33). Ferner wurden Anzeichen dafür gefunden, dass die rTMS nicht nur eine Hyperexzitabilität im auditorischen, sondern sogar im motorischen Kortex reduzieren konnte. Dieser überregionale Effekt wurde zwar nicht erwartet, zeigt jedoch zusätzlich an, dass rTMS prinzipiell kortikale Hyperexzitabilität reduzieren kann. Bei motorischer Stimulation zeigten die Patienten der Verum-Gruppe noch vor der rTMS einen signifikant stärkeren $[HHb]$ -Abfall im linken Kanal 15, der später nicht mehr nachweisbar war. Außerdem zeigte sich, dass in der Verum-Gruppe $[HHb]$ im rechten Kanal 16 nach der rTMS nahezu signifikant stärker angestiegen war als in der Sham-Gruppe (siehe Abb. 36).

Es konnte also mithilfe der NIRS bestätigt werden, dass die rTMS kortikale Hyperexzitabilität reduzieren kann. Da sich jedoch der Tinnitus in der Verum-Gruppe nicht eindeutig nach der rTMS-Therapie verbessert hatte, ist denkbar, dass die kortikale Hyperexzitabilität nicht das einzige pathologische Korrelat für deren Tinnitus war.

Ein weiterer möglicher Grund für den geringen Therapieerfolg könnte der regional unspezifische Effekt der rTMS auf die kortikale Erregbarkeit sein. Es fällt auf, dass nicht ausschließlich die Hyperexzitabilität des linksseitigen auditorischen Kortex, über dem die Spule positioniert worden war, durch die rTMS reduziert wurde. Sowohl der linke und rechte motorische Kortex als auch der rechte auditorische Kortex zeigten geringere Aktivitätssteigerungen auf die Stimulationsparadigmen nach der rTMS. Möglicherweise beruht dies auf der ungenügenden Kenntnis darüber, wie groß die durch eine rTMS induzierten magnetischen und elektrischen Felder sind. Somit kann nicht eindeutig postuliert werden, welche kortikalen Bereiche wie stark in ihrer neuronalen Aktivität moduliert werden. Denkbar wäre auch, dass durch zahlreiche und komplexe inter-neuronale Verbindungen die neuronale Modulation auf andere kortikale Bereiche übertragen wurde.

Neben dem Ergebnis, dass kortikale Hyperexzitabilität durch die rTMS reduziert worden ist, wurden auch Anzeichen für einen Trend in der Sham-Gruppe gefunden. Dieser Trend ist jedoch zweiseitig und könnte einerseits im Rahmen der „Hyperexzitabilitätstheorie“ von Melcher et al. (2009) und andererseits durch die „Sättigungstheorie“ von Melcher et al. (2000) erklärt werden. Wahrscheinlicher ist jedoch, dass diese Ergebnisse eher auf Artefakten und den sehr kleinen Gruppengrößen beruhen. In 1.3.2. wurde bereits darauf hingewiesen, dass die NIRS zwar zuverlässig kortikale Aktivierungen darstellen kann, die Reproduzierbarkeit jedoch maßgeblich durch die Gruppengröße beeinflusst wird. Die Messwerte einer Person zeigen aufgrund intraindividuelle Schwankungen nur eine mittelmäßige Reproduzierbarkeit, wohingegen die zu verschiedenen Messzeitpunkten erhobenen Daten bei einer Gruppe von mindestens zehn Teilnehmern bis zu 96 % übereinstimmen (Plichta, et al., 2006).

Auf die Stimulation „Event related“ sank in der Sham-Gruppe [HHb] im linken Kanal 7 nach der Placebo-Stimulation geringer ab als vorher. Nach der „Hyperexzitabilitätstheorie“ von Melcher et al. (2009) würde dies für eine verminderte Erregbarkeit des auditorischen Kortex sprechen.

Andererseits gab es auch Anzeichen für eine stärkere Aktivierung auf die akustische Stimulation „Event related“ nach der Placebo-Stimulation. Im rechten Kanal 3 und in der gesamten rechten ROI stieg [O₂Hb] nach der Therapie in der Sham-Gruppe stärker an. Nach der „Sättigungstheorie“ von Melcher et al. (2000) könnte dies bedeuten, dass nach der Placebo-Stimulation eine kortikale Hyperaktivität in Ruhe geringer war. Somit wäre die Aktivitätssteigerung nachher stärker ausgeprägt als vorher.

Auf die akustische Stimulation „Event related“ wurden jedoch sowohl Abfälle von [O₂Hb] als auch von [HHb] gefunden. Daraus könnte geschlossen werden, dass eher Veränderungen von [HHb] geeignet sind, kortikale Aktivierung im auditorischen Kortex auf dieses akustische Stimulationsparadigma anzuzeigen. Daher scheint es vertretbar, die Veränderungen von [O₂Hb] für die weitere Interpretation zu vernachlässigen.

Zusammenfassend konnte anhand geringerer Aktivitätssteigerungen auf akustische Stimulation in der Verum-Gruppe nach einer rTMS gezeigt werden, dass die rTMS Hyperexzitabilität im auditorischen Kortex reduzieren kann. Da sich jedoch die Tinnitusymptomatik in der Verum-Gruppe nicht vermindert hatte, ist zu schließen, dass eine geringere kortikale Hyperexzitabilität nicht zwangsläufig mit einem verbesserten Tinnitus einhergehen muss.

Ferner gab es auch in der Sham-Gruppe Anzeichen für eine geringere Hyperexzitabilität nach der Placebo-Stimulation. Es scheint jedoch sehr viel wahrscheinlicher, dass diese Ergebnisse durch starke intraindividuelle Schwankungen und Artefakte aufgrund kleiner Gruppengrößen maßgeblich beeinflusst wurden. Daher sollten diese Ergebnisse sehr vorsichtig interpretiert und nicht verallgemeinert werden.

5.3 Schlussfolgerung

Vorliegende Studie konnte Hinweise für die Richtigkeit der „Hyperexzitabilitätstheorie“ von Melcher et al. (2009) finden. Tinnituspatienten zeigten auf akustische Stimulation stärkere Aktivierungen im auditorischen Kortex als gesunde Kontrollpersonen. Ferner konnten geringere zentral-nervöse Aktivitätssteigerungen nach rTMS-Therapie in der Verum-Gruppe zeigen, dass die rTMS eine kortikale Hyperexzitabilität nachweislich reduzieren konnte. Da jedoch die Auswertung der Fragebögen nicht eindeutig eine Verbesserung des Tinnitus bei den Patienten der Verum-Gruppe erkennen ließ, scheint Hyperexzitabilität nicht das Hauptkorrelat für deren Tinnitus zu sein. Ferner konnte ein relativ stark ausgeprägter Placeboeffekt bei den Patienten der Sham-Gruppe gefunden werden. Dieser Placeboeffekt und eventuell auch die Tatsache, dass die rTMS lediglich die Hyperexzitabilität beeinflussen konnte, könnten Gründe dafür sein, dass für die rTMS bezüglich der Behandlung von Tinnitus kein eindeutiger Therapieerfolg gezeigt werden konnte. Dieses Ergebnis sollte jedoch besonders aufgrund der kleinen Gruppengrößen vorsichtig interpretiert werden.

Nachteile dieser Studie sind die kleinen Gruppengrößen und die Altersdifferenz zwischen den Tinnituspatienten und den gesunden Kontrollpersonen. Die Reliabilität der NIRS-Messungen hängt besonders von der Gruppengröße ab. Messungen bei einzelnen Personen werden durch starke intraindividuelle Schwankungen und Artefakte beeinflusst. Lediglich auf Gruppenebene zeigen die Messwerte eine gute Reproduzierbarkeit (Plichta, et al., 2006, 2007). Da bei älteren Patienten die NIRS-Aktivierung geringer ausgeprägt ist als bei jüngeren (Herrmann, et al., 2006; Mehagnoul-Schipper, et al., 2002), könnten eventuell vorhandene Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten und Kontrollpersonen gar nicht auffindbar gewesen sein.

Von Vorteil ist, dass alle Studienteilnehmer ein altersentsprechendes normales Hörvermögen besaßen. Dies ist von besonderer Bedeutung, da bereits zahlreiche Studien darauf hinwiesen, dass das Hörvermögen einen bedeutenden Einfluss auf das Aktivierungsmuster auditorischer Strukturen auf akustische Stimulation und auch auf einen Therapieerfolg durch eine rTMS hat (Lanting, et al., 2009). Ferner unterschieden sich die Sham- und Verum-Gruppe hinsichtlich

keines der erhobenen Parameter, wie Alter, Tinnitusdauer und den Ergebnissen der einzelnen Fragebögen. Außerdem wurde kein Cross-Over-Design verwendet, sondern ein randomisiertes Placebo-kontrolliertes Design. Es ist nicht genau bekannt, wie lange ein Effekt durch eine rTMS anhält und wie ausgeprägt ein Placeboeffekt sein kann. Es ist somit gut möglich, dass die Ergebnisse zahlreicher Cross-Over-Design-Studien (Kleinjung, et al., 2006; Langguth, et al., 2007) durch einen länger andauernden post-stimulatorischen Effekt verfälscht wurden.

Zusammenfassend kann vorliegende Studie für die rTMS keinen eindeutigen Therapieerfolg bezüglich der Behandlung von Tinnitus zeigen. Da jedoch die Gruppengrößen sehr klein waren, sind die Ergebnisse vorsichtig zu interpretieren.

Um den Effekt einer rTMS auf Tinnitus genauer erfassen und evaluieren zu können, sollten besonders die drei folgenden Punkte Beachtung finden:

Erstens sollten allgemein gültige Werte für die Tinnitus-spezifischen Fragebögen definiert werden, wann von einer signifikanten Verbesserung bzw. Verschlechterung eines Tinnitus gesprochen werden kann.

Zweitens sollten alle Studien eine Placebo-Gruppe integrieren, da bis heute noch keine eindeutige Placebo-Bedingung beschrieben wurde und ein möglicher Placeboeffekt teilweise immense Auswirkungen zu haben scheint.

Drittens sollte von Studien mit Cross-Over-Designs Abstand genommen werden, da nicht genau bekannt ist, wie lange ein Therapieeffekt andauern kann.

Die vorliegende Studie konnte jedoch einige interessante Aspekte bezüglich der objektiven Nachweisbarkeit von Tinnitus darlegen. Es zeigte sich, dass die bei fast allen Versuchspersonen anwendbare, wiederholbare, preisgünstige und risikoarme NIRS sensitiv genug und geeignet ist, eine dem Tinnitus wahrscheinlich teilweise zu Grunde liegende pathologische Hyperexzitabilität auditorischer Hirnregionen in vivo nachzuweisen.

Um die Pathophysiologie von Tinnitus weiter erhellen und besser verstehen zu können, sollten weitere NIRS-Studien mit größeren Fallstudien durchgeführt werden. Verschiedene akustische Stimulationsparadigmen sollten auch verglichen werden, um das sensitivste und effektivste Paradigma zu finden, welches

dann idealerweise generell verwendet werden sollte, um zukünftige Studienergebnisse adäquater miteinander vergleichen zu können.

6 Zusammenfassung

Subjektiver Tinnitus ist eine akustische Phantomwahrnehmung, d.h. ohne das Vorhandensein einer externen oder internen Geräuschquelle. Diese oft sehr belastende Störung steht aktuellen Studien zufolge in einem Zusammenhang mit pathologisch gesteigerter Aktivität und Erregbarkeit zentral-nervöser auditorischer Strukturen. Derartige Hyperaktivitäten und –exzitabilitäten konnten bereits experimentell durch eine repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) reduziert werden.

Die vorliegende randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie ging zwei Fragestellungen nach. Erstens sollte geprüft werden, ob sich das Aktivierungsmuster auf akustische Stimulation im auditorischen Kortex bei Tinnituspatienten von dem gesunder Kontrollpersonen unterscheidet. Zweitens sollte untersucht werden, ob durch eine rTMS eine Tinnitus-symptomatik verbessert werden kann und dies in Form einer reduzierten kortikalen Hyperaktivität auch mit der Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) nachweisbar ist.

In der Verum-Gruppe wurden an 10 aufeinanderfolgenden Werktagen täglich je 2000 Stimuli mit einer Frequenz von 1 Hz über dem linken auditorischen Kortex appliziert. Die Tinnitus-symptomatik wurde mit dem Tinnitusfragebogen nach Göbel & Hiller (TFB), dem Tinnitus-Handicap-Inventory-Score (THI) und dem Tinnitus-Schweregrad-Fragebogen (TSG) erfasst. Die NIRS-Messungen erfolgten vor und direkt nach der letzten Stimulation mit zwei verschiedenen akustischen Paradigmen und einer motorischen Kontrollaufgabe.

Es konnten deutliche Unterschiede bezüglich des Aktivierungsmusters auf akustische Stimulation im auditorischen Kortex zwischen den Tinnituspatienten und gesunden Kontrollpersonen gefunden werden. Die Tinnituspatienten zeigten signifikant stärkere Aktivierungen als die gesunden Kontrollpersonen. Diese Ergebnisse unterstützen die „Hyperexzitabilitätstheorie“ von Melcher et al. (2009). Ferner konnte, wie in der Studie von Melcher et al. (2009), kein Zusammenhang zwischen der Tinnituslateralisation und dem Aktivierungsmuster gefunden werden.

Bezüglich der Effektivität der rTMS gegenüber einer Placebo-Stimulation ließ sich kein eindeutiger Therapieerfolg nachweisen. Es konnte zwar anhand von NIRS-Messungen gezeigt werden, dass die rTMS eine kortikale Hyperexzitabilität stärker reduzierte als die Placebo-Stimulation. Es ließ sich jedoch kein Zusammenhang zwischen der geringeren Hyperexzitabilität und einer verbesserten Tinnitus-symptomatik finden. Da jedoch die Fallzahlen dieser Studie klein waren, sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

Außerdem deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die NIRS eine erfolgversprechende Methode für den objektiven Nachweis Tinnitus-assoziiierter zentralnervöser Veränderungen und möglicherweise auch von Therapieeffekten ist. Sie bietet zahlreiche Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Methoden: sie ist einfach in der Handhabung, wiederholt anwendbar, risikoarm, preisgünstig und nicht invasiv. Um die NIRS jedoch als etablierte Nachweismethode in der Klinik einsetzen zu können, sollten weitere Studien mit größeren Fallzahlen generiert werden. Auch sollten optimierte, allgemeingültige akustische Stimulationsparadigmen gefunden werden, um die Ergebnisse künftiger Studien besser miteinander vergleichen zu können.

7 Literaturverzeichnis

- Andersson, G., Lyttkens, L., Hirvela, C., Furmark, T., Tillfors, M., & Fredrikson, M. (2000). Regional cerebral blood flow during tinnitus: a PET case study with lidocaine and auditory stimulation. *Acta Otolaryngol*, 120(8), 967-972.
- Arnold, W., Bartenstein, P., Oestreicher, E., Romer, W., & Schwaiger, M. (1996). Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglucose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 58(4), 195-199.
- Benson, C. G., Gross, J. S., Suneja, S. K., & Potashner, S. J. (1997). Synaptophysin immunoreactivity in the cochlear nucleus after unilateral cochlear or ossicular removal. *Synapse*, 25(3), 243-257. doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(199703)25:3<243::AID-SYN3>3.0.CO;2-B [pii]
- Berliner, K. I., Shelton, C., Hitselberger, W. E., & Luxford, W. M. (1992). Acoustic tumors: effect of surgical removal on tinnitus. *Am J Otol*, 13(1), 13-17.
- Biesinger, E., Heiden, C., Greimel, V., Lendle, T., Hoing, R., & Albegger, K. (1998). [Strategies in ambulatory treatment of tinnitus]. *HNO*, 46(2), 157-169.
- Boeninghaus, H.-G. L., Thomas (Ed.). (2007). *HNO* (Vol. 13). Hannover: Springer Medizin Verlag.
- Cacace, A. T., Cousins, J. P., Parnes, S. M., Semenov, D., Holmes, T., McFarland, D. J., Lovely, T. J. (1999). Cutaneous-evoked tinnitus. I. Phenomenology, psychophysics and functional imaging. *Audiol Neurootol*, 4(5), 247-257. doi: aud04247 [pii]
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48(5), 1398-1403.
- Coles, R. (1996). Epidemiology, aetiology and classification. *Proceedings of the fifth International Tinnitus Seminar*, 25-29.
- D'Esposito, M., Zarahn, E., Aguirre, G. K., & Rypma, B. (1999). The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. *Neuroimage*, 10(1), 6-14. doi: 10.1006/nimg.1999.0444
- Dandy, W. E. (1941). Surgical Treatment of Meniere's Disease. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 72, 421-425.
- David, A. S., Woodruff, P. W., Howard, R., Mellers, J. D., Brammer, M., Bullmore, E., Williams, S. C. (1996). Auditory hallucinations inhibit exogenous activation of auditory association cortex. *Neuroreport*, 7(4), 932-936.
- De Ridder, D., De Mulder, G., Verstraeten, E., Seidman, M., Elisevich, K., Sunaert, S., Moller, A. (2007). Auditory cortex stimulation for tinnitus. *Acta Neurochir Suppl*, 97(Pt 2), 451-462.
- De Ridder, D., Verstraeten, E., Van der Kelen, K., De Mulder, G., Sunaert, S., Verlooy, J., Moller, A. (2005). Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice

- and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol*, 26(4), 616-619. doi: 00129492-200507000-00011 [pii]
- Dobie, R. A. (2003). Depression and tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*, 36(2), 383-388.
- Eggermont, J. J., & Roberts, L. E. (2004). The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci*, 27(11), 676-682. doi: S0166-2236(04)00276-0 [pii]
- Eichhammer, P., Langguth, B., Marienhagen, J., Kleinjung, T., & Hajak, G. (2003). Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series. *Biol Psychiatry*, 54(8), 862-865. doi: S0006322302018966 [pii]
- Fallgatter, A. J. E., A.-CH.; Wagener, A.; Michel, T.; Herrmann, M.J. (2004). Nah-Infrarot-Spektroskopie in der Psychiatrie. *Nervenarzt*, 75, 911-916.
- Fleischer, G. (1996). Die Rolle von Freizeitlärm bei der Entstehung von Tinnitus. *Tinnitus Forum*, 4, 6-7.
- Fox, P. T., & Raichle, M. E. (1986). Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(4), 1140-1144.
- Fregni, F., Marcondes, R., Boggio, P. S., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Sanchez, T. G., Pascual-Leone, A. (2006). Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *Eur J Neurol*, 13(9), 996-1001. doi: ENE1414 [pii]
- Gardner, G. (1984). Neurologic surgery and Tinnitus. *J. Laryngol. Otolology Suppl.*, 9, 311-318.
- Giraud, A. L., Chery-Croze, S., Fischer, G., Fischer, C., Vighetto, A., Gregoire, M. C., Collet, L. (1999). A selective imaging of tinnitus. *Neuroreport*, 10(1), 1-5.
- Gratton, G., Maier, J. S., Fabiani, M., Mantulin, W. W., & Gratton, E. (1994). Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning. *Psychophysiology*, 31(2), 211-215.
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147-150. doi: 10.1038/35018000
- Heinecke, K., Weise, C., & Rief, W. (2009). Psychophysiological effects of biofeedback treatment in tinnitus sufferers. *Br J Clin Psychol*, 48(Pt 3), 223-239. doi: 313763 [pii]
- Heller, A. J. (2003). Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*, 36(2), 239-248.
- Herrmann, M. J., Walter, A., Ehlis, A. C., & Fallgatter, A. J. (2006). Cerebral oxygenation changes in the prefrontal cortex: effects of age and gender. *Neurobiol Aging*, 27(6), 888-894. doi: S0197-4580(05)00148-X [pii]
- Hiller, W., Goebel, G., & Rief, W. (1994). Reliability of self-rated tinnitus distress and association with psychological symptom patterns. *Br J Clin Psychol*, 33 (Pt 2), 231-239.
- Hirtz, D. G. (1993). Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on near infrared spectroscopy. *Pediatrics*, 91(2), 414-417.

- Hoffman, R. E., & Cavus, I. (2002). Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry*, *159*(7), 1093-1102.
- Hoshi, Y. (2003). Functional near-infrared optical imaging: utility and limitations in human brain mapping. *Psychophysiology*, *40*(4), 511-520.
- Hoshi, Y., & Tamura, M. (1993). Detection of dynamic changes in cerebral oxygenation coupled to neuronal function during mental work in man. *Neurosci Lett*, *150*(1), 5-8.
- House, J. W., & Brackmann, D. E. (1981). Tinnitus: surgical treatment. *Ciba Found Symp*, *85*, 204-216.
- Jasper, H. H., & Radmussen, T. (1958). Studies of clinical and electrical responses to deep temporal stimulation in men with some considerations of functional anatomy. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, *36*, 316-334.
- Jastreboff, P. J., & Jastreboff, M. M. (2006). Tinnitus retraining therapy: a different view on tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, *68*(1), 23-29; discussion 29-30. doi: ORL2006068001023 [pii]
- Kaltenbach, J. A. (2010). Tinnitus: Models and mechanisms. *Hear Res*. doi: S0378-5955(10)00436-3 [pii]
- Kameyama, M., Fukuda, M., Yamagishi, Y., Sato, T., Uehara, T., Ito, M., Mikuni, M. (2006). Frontal lobe function in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Neuroimage*, *29*(1), 172-184. doi: S1053-8119(05)00536-7 [pii]
- Kato, T., Kamei, A., Takashima, S., & Ozaki, T. (1993). Human visual cortical function during photic stimulation monitoring by means of near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*, *13*(3), 516-520.
- Khedr, E. M., Abo-Elfetoh, N., Rothwell, J. C., El-Atar, A., Sayed, E., & Khalifa, H. (2010). Contralateral versus ipsilateral rTMS of temporoparietal cortex for the treatment of chronic unilateral tinnitus: comparative study. *Eur J Neurol*, *17*(7), 976-983. doi: ENE2965 [pii]
- Khedr, E. M., Rothwell, J. C., Ahmed, M. A., Awad, E. M., & Galal, O. (2008). Cortical excitability and transcallosal inhibition in chronic tinnitus: transcranial magnetic study. *Neurophysiol Clin*, *38*(4), 243-248. doi: S0987-7053(08)00041-5 [pii]
- Khedr, E. M., Rothwell, J. C., Ahmed, M. A., & El-Atar, A. (2008). Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *79*(2), 212-215. doi: 79/2/212 [pii]
- Khedr, E. M., Rothwell, J. C., & El-Atar, A. (2009). One-year follow up of patients with chronic tinnitus treated with left temporoparietal rTMS. *Eur J Neurol*, *16*(3), 404-408. doi: ENE2522 [pii]
- Kiang, N. Y., Moxon, E. C., & Levine, R. A. (1970). Auditory-nerve activity in cats with normal and abnormal cochleas. In: Sensorineural hearing loss. *Ciba Found Symp*, 241-273.
- Kleinjung, T., Eichhammer, P., Langguth, B., Jacob, P., Marienhagen, J., Hajak, G., Strutz, J. (2005). Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg*, *132*(4), 566-569. doi: S019459980401931X [pii]

- Kleinjung, T., Steffens, T., Langguth, B., Eichhammer, P., Marienhagen, J., Hajak, G., & Strutz, J. (2006). [Treatment of chronic tinnitus with neuronavigated repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)]. *HNO*, *54*(6), 439-444. doi: 10.1007/s00106-005-1329-8
- Kleinjung, T., Vielsmeier, V., Landgrebe, M., Hajak, G., & Langguth, B. (2008). Transcranial magnetic stimulation: a new diagnostic and therapeutic tool for tinnitus patients. *Int Tinnitus J*, *14*(2), 112-118.
- Kloppel, S., Baumer, T., Kroeger, J., Koch, M. A., Buchel, C., Munchau, A., & Siebner, H. R. (2008). The cortical motor threshold reflects microstructural properties of cerebral white matter. *Neuroimage*, *40*(4), 1782-1791. doi: S1053-8119(08)00077-3 [pii]
- Kovacs, S., Peeters, R., Smits, M., De Ridder, D., Van Hecke, P., & Sunaert, S. (2006). Activation of cortical and subcortical auditory structures at 3 T by means of a functional magnetic resonance imaging paradigm suitable for clinical use. *Invest Radiol*, *41*(2), 87-96. doi: 00004424-200602000-00005 [pii]
- Langguth, B., Eichhammer, P., Kreutzer, A., Maenner, P., Marienhagen, J., Kleinjung, T., Hajak, G. (2006). The impact of auditory cortex activity on characterizing and treating patients with chronic tinnitus--first results from a PET study. *Acta Otolaryngol Suppl*(556), 84-88. doi: R115Q82PJ6423464 [pii]
- Langguth, B., Eichhammer, P., Wiegand, R., Marienhegen, J., Maenner, P., Jacob, P., & Hajak, G. (2003). Neuronavigated rTMS in a patient with chronic tinnitus. Effects of 4 weeks treatment. *Neuroreport*, *14*(7), 977-980. doi: 10.1097/01.wnr.0000068897.39523.41
- Langguth, B., Eichhammer, P., Zowe, M., Marienhagen, J., Kleinjung, T., Jacob, P., Hajak, G. (2004). [Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of chronic tinnitus--are there long-term effects?]. *Psychiatr Prax*, *31 Suppl 1*, S52-54. doi: 10.1055/s-2004-828432
- Langguth, B., Kleinjung, T., Marienhagen, J., Binder, H., Sand, P. G., Hajak, G., & Eichhammer, P. (2007). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: effects on cortical excitability. *BMC Neurosci*, *8*, 45. doi: 1471-2202-8-45 [pii]
- Langguth, B., Zowe, M., Landgrebe, M., Sand, P., Kleinjung, T., Binder, H., Eichhammer, P. (2006). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results. *Brain Topogr*, *18*(4), 241-247. doi: 10.1007/s10548-006-0002-1
- Lanting, C. P., De Kleine, E., Bartels, H., & Van Dijk, P. (2008). Functional imaging of unilateral tinnitus using fMRI. *Acta Otolaryngol*, *128*(4), 415-421. doi: 790901836 [pii]
- Lanting, C. P., de Kleine, E., & van Dijk, P. (2009). Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. *Hear Res*, *255*(1-2), 1-13. doi: S0378-5955(09)00153-1 [pii]
- LeDoux, J. E. (1992). Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Opin Neurobiol*, *2*(2), 191-197. doi: 0959-4388(92)90011-9 [pii]

- Levine, R. A. (1999). Somatic (craniocervical) tinnitus and the dorsal cochlear nucleus hypothesis. *Am J Otolaryngol*, *20*(6), 351-362.
- Lockwood, A. H., Salvi, R. J., Coad, M. L., Towsley, M. L., Wack, D. S., & Murphy, B. W. (1998). The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology*, *50*(1), 114-120.
- Londero, A., Lefaucheur, J. P., Malinvaud, D., Brugieres, P., Peignard, P., Nguyen, J. P., Bonfils, P. (2006). [Magnetic stimulation of the auditory cortex for disabling tinnitus: preliminary results]. *Presse Med*, *35*(2 Pt 1), 200-206. doi: S0755-4982(06)74554-7 [pii]
- Lorenz, I., Muller, N., Schlee, W., Langguth, B., & Weisz, N. (2010). Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus. *J Neurophysiol*, *104*(3), 1497-1505. doi: jn.00370.2010 [pii]
- Mehagnoul-Schipper, D. J., van der Kallen, B. F., Colier, W. N., van der Sluijs, M. C., van Erning, L. J., Thijssen, H. O., Jansen, R. W. (2002). Simultaneous measurements of cerebral oxygenation changes during brain activation by near-infrared spectroscopy and functional magnetic resonance imaging in healthy young and elderly subjects. *Hum Brain Mapp*, *16*(1), 14-23. doi: 10.1002/hbm.10026 [pii]
- Melcher, J. R., Levine, R. A., Bergevin, C., & Norris, B. (2009). The auditory midbrain of people with tinnitus: abnormal sound-evoked activity revisited. *Hear Res*, *257*(1-2), 63-74. doi: S0378-5955(09)00196-8 [pii]
- Melcher, J. R., Sigalovsky, I. S., Guinan, J. J., Jr., & Levine, R. A. (2000). Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol*, *83*(2), 1058-1072.
- Milbrandt, J. C., Holder, T. M., Wilson, M. C., Salvi, R. J., & Caspary, D. M. (2000). GAD levels and muscimol binding in rat inferior colliculus following acoustic trauma. *Hear Res*, *147*(1-2), 251-260. doi: S0378-5955(00)00135-0 [pii]
- Moller, A. R. (2003). Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*, *36*(2), 249-266, v-vi.
- Muhlnickel, W., Elbert, T., Taub, E., & Flor, H. (1998). Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *95*(17), 10340-10343.
- Mulheran, M. (1999). The effects of quinine on cochlear nerve fibre activity in the guinea pig. *Hear Res*, *134*(1-2), 145-152. doi: S0378-5955(99)00076-3 [pii]
- Niemeyer, W. (1967). Sprachaudiometrie mit Sätzen. *HNO*, *15*, 335-343.
- Norena, A., Micheyl, C., Chery-Croze, S., & Collet, L. (2002). Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiol Neurootol*, *7*(6), 358-369. doi: aud07358 [pii]
- Norena, A. J., & Eggermont, J. J. (2003). Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hear Res*, *183*(1-2), 137-153. doi: S0378595503002259 [pii]

- Norena, A. J., Tomita, M., & Eggermont, J. J. (2003). Neural changes in cat auditory cortex after a transient pure-tone trauma. *J Neurophysiol*, *90*(4), 2387-2401. doi: 10.1152/jn.00139.2003
- Okada, E., Firbank, M., Schweiger, M., Arridge, S. R., Cope, M., & Delpy, D. T. (1997). Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. *Appl Opt*, *36*(1), 21-31. doi: 61021 [pii]
- Okamoto, M., Dan, H., Sakamoto, K., Takeo, K., Shimizu, K., Kohno, S., Dan, I. (2004). Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*, *21*(1), 99-111. doi: S1053811903005366 [pii]
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, *117* (Pt 4), 847-858.
- Pinchoff, R. J., Burkard, R. F., Salvi, R. J., Coad, M. L., & Lockwood, A. H. (1998). Modulation of tinnitus by voluntary jaw movements. *Am J Otol*, *19*(6), 785-789.
- Plewnia, C., Bartels, M., & Gerloff, C. (2003). Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol*, *53*(2), 263-266. doi: 10.1002/ana.10468
- Plewnia, C., Reimold, M., Najib, A., Reischl, G., Plontke, S. K., & Gerloff, C. (2007). Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *78*(2), 152-156. doi: jnnp.2006.095612 [pii]
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., & Fallgatter, A. J. (2006). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage*, *31*(1), 116-124. doi: S1053-8119(05)02542-5 [pii]
- Plichta, M. M., Herrmann, M. J., Baehne, C. G., Ehlis, A. C., Richter, M. M., Pauli, P., & Fallgatter, A. J. (2007). Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) based on craniocerebral correlations: reproducibility of activation? *Hum Brain Mapp*, *28*(8), 733-741. doi: 10.1002/hbm.20303
- Pridmore, S., Kleinjung, T., Langguth, B., & Eichhammer, P. (2006). Transcranial magnetic stimulation: potential treatment for tinnitus? *Psychiatry Clin Neurosci*, *60*(2), 133-138. doi: PCN [pii]
- Raichle, M. E., & Mintun, M. A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annu Rev Neurosci*, *29*, 449-476. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819
- Reiß, M. (Ed.). (2009). *Facharztwissen HNO-Heilkunde Differenzierte Diagnostik und Therapie* (Vol. 1.Auflage): Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Reyes, S. A., Salvi, R. J., Burkard, R. F., Coad, M. L., Wack, D. S., Galantowicz, P. J., & Lockwood, A. H. (2002). Brain imaging of the effects of lidocaine on tinnitus. *Hear Res*, *171*(1-2), 43-50. doi: S0378595502003465 [pii]

- Roberts, L. E., Eggermont, J. J., Caspary, D. M., Shore, S. E., Melcher, J. R., & Kaltenbach, J. A. (2010). Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *J Neurosci*, *30*(45), 14972-14979. doi: 30/45/14972 [pii]
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., et al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *91*(2), 79-92.
- Salvi, R. J., Wang, J., & Ding, D. (2000). Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage. *Hear Res*, *147*(1-2), 261-274. doi: S0378-5955(00)00136-2 [pii]
- Sato, H., Kiguchi, M., Maki, A., Fuchino, Y., Obata, A., Yoro, T., & Koizumi, H. (2006). Within-subject reproducibility of near-infrared spectroscopy signals in sensorimotor activation after 6 months. *J Biomed Opt*, *11*(1), 014021. doi: 10.1117/1.2166632
- Schecklmann, M., Ehlis, A. C., Plichta, M. M., Boutter, H. K., Metzger, F. G., & Fallgatter, A. J. (2007). Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance. *Psychiatry Res*, *156*(2), 129-138. doi: S0925-4927(07)00033-9 [pii]
- Seki, S., & Eggermont, J. J. (2003). Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss. *Hear Res*, *180*(1-2), 28-38. doi: S0378595503000741 [pii]
- Shore, S., Zhou, J., & Koehler, S. (2007). Neural mechanisms underlying somatic tinnitus. *Prog Brain Res*, *166*, 107-123. doi: S0079-6123(07)66010-5 [pii]
- Shore, S. E., Koehler, S., Oldakowski, M., Hughes, L. F., & Syed, S. (2008). Dorsal cochlear nucleus responses to somatosensory stimulation are enhanced after noise-induced hearing loss. *Eur J Neurosci*, *27*(1), 155-168. doi: EJN5983 [pii]
- Smith, J. A., Mennemeier, M., Bartel, T., Chelette, K. C., Kimbrell, T., Triggs, W., & Dornhoffer, J. L. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus: a pilot study. *Laryngoscope*, *117*(3), 529-534. doi: 10.1097/MLG.0b013e31802f4154
- Smits, M., Kovacs, S., de Ridder, D., Peeters, R. R., van Hecke, P., & Sunaert, S. (2007). Lateralization of functional magnetic resonance imaging (fMRI) activation in the auditory pathway of patients with lateralized tinnitus. *Neuroradiology*, *49*(8), 669-679. doi: 10.1007/s00234-007-0231-3
- Speer, A. M., Willis, M. W., Herscovitch, P., Daube-Witherspoon, M., Shelton, J. R., Benson, B. E., Wassermann, E. M. (2003). Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H215O positron emission tomography: I. Effects of primary motor cortex rTMS. *Biol Psychiatry*, *54*(8), 818-825. doi: S0006322303000027 [pii]
- Stokes, M. G., Chambers, C. D., Gould, I. C., English, T., McNaught, E., McDonald, O., & Mattingley, J. B. (2007). Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, *118*(7), 1617-1625. doi: S1388-2457(07)00157-5 [pii]

- Stokes, M. G., Chambers, C. D., Gould, I. C., Henderson, T. R., Janko, N. E., Allen, N. B., & Mattingley, J. B. (2005). Simple metric for scaling motor threshold based on scalp-cortex distance: application to studies using transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol*, *94*(6), 4520-4527. doi: 00067.2005 [pii]
- Struwe, F., Jansen, G., Schwarze, S., Schwenzer, C., Nitzsche, M. (1996). Konsequenzen von Gehörschäden durch Freizeitlärm für die spätere Berufswahl. *Tinnitus Forum*, *4*, 9-12.
- Toh, S. T., Lu, P., Ong, M., & Seet, B. (2002). Prevalence of hearing disorders in Singapore military conscripts: a role for routine audiometry screening? *Singapore Med J*, *43*(12), 622-627.
- Trepel, M. (Ed.). (2004). *Neuroanatomie* (Vol. 3). Freiburg: Elsevier Urban & Fischer.
- Villringer, A., Planck, J., Hock, C., Schleinkofer, L., & Dirnagl, U. (1993). Near infrared spectroscopy (NIRS): a new tool to study hemodynamic changes during activation of brain function in human adults. *Neurosci Lett*, *154*(1-2), 101-104.
- Watanabe, A., Matsuo, K., Kato, N., & Kato, T. (2003). Cerebrovascular response to cognitive tasks and hyperventilation measured by multi-channel near-infrared spectroscopy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *15*(4), 442-449.
- Weise, C., Heinecke, K., & Rief, W. (2008). Biofeedback-based behavioral treatment for chronic tinnitus: results of a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol*, *76*(6), 1046-1057. doi: 2008-16943-005 [pii]
- Weisz, N., Moratti, S., Meinzer, M., Dohrmann, K., & Elbert, T. (2005). Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS Med*, *2*(6), e153. doi: 04-PLME-RA-0302R2 [pii]
- Wienbruch, C., Paul, I., Weisz, N., Elbert, T., & Roberts, L. E. (2006). Frequency organization of the 40-Hz auditory steady-state response in normal hearing and in tinnitus. *Neuroimage*, *33*(1), 180-194. doi: S1053-8119(06)00694-X [pii]
- Zeng, C., Nannapaneni, N., Zhou, J., Hughes, L. F., & Shore, S. (2009). Cochlear damage changes the distribution of vesicular glutamate transporters associated with auditory and nonauditory inputs to the cochlear nucleus. *J Neurosci*, *29*(13), 4210-4217. doi: 29/13/4210 [pii]

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med. J. Deckert für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie durchführen zu können.

Herrn Prof. Dr. med. A. J. Fallgatter für die kompetente Unterstützung und einmalige Gelegenheit mit diesem spannenden Thema promovieren zu können.

Frau Dr. J. Zeller, die mir während der gesamten Zeit außerordentlich hilfsbereit und geduldig zur Seite stand. Ich möchte mich besonders für die herausragende konstruktive, intensive und kontinuierliche Betreuung meiner Arbeit bei ihr bedanken!

Frau Anette Giani und Frau Inge Gröbner für ihre unentbehrliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Studie und das geduldige Beantworten meiner zahlreichen Fragen.

meinen Eltern, die mich während meines gesamten Studiums und der Ausarbeitung meiner Dissertation konstruktiv, beispiellos geduldig und großzügig unterstützt haben.

sowie Herrn Matthias Raspe, Herrn Rainer Müller und meinen Geschwistern für ihre inhaltliche und moralische Unterstützung.