

Aus der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit Poliklinik

**Neuronavigierte kontinuierliche Theta-Burst-
Stimulation und Nahinfrarotspektroskopie des
temporalen Kortex bei chronischem Tinnitus**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Lundershausen, geb. Raab, Vincent

2017

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. A. J. Fallgatter
2. Berichterstatter: Professor Dr. M. Knipper-Breer

Tag der Disputation: 20.01.2017

Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	6
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	7
1 EINLEITUNG	9
1.1 TINNITUS-DEFINITION	9
1.2 EPIDEMIOLOGIE	9
1.3 EINTEILUNG	9
1.4 ÄTIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE DES TINNITUS	10
1.5 KLINIK.....	15
1.6 DIAGNOSTIK.....	17
1.7 NEURONALE BILDGEBUNG	19
1.8 TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION	25
1.9 TMS UND TINNITUS	28
1.10 NEURONAVIGATION	30
1.11 ZIELSETZUNG.....	32
2 MATERIAL UND METHODEN	33
2.1 PATIENTENGRUPPE.....	33
2.2 ABLAUF DER STUDIE	34
2.3 KONTROLLGRUPPE	37
2.4 FRAGEBÖGEN	37
2.5 AUDIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG.....	40
2.6 NAHINFRAROTSPEKTROSKOPIE.....	42
2.7 NEURONAVIGATION	44
2.8 TRANSKRANIALE MAGNETSTIMULATION	46
2.9 ANALYSE DER ERGEBNISSE	47
3 ERGEBNISSE	51
3.1 VERGLEICH DER STUDIENKOLLEKTIVE.....	51
3.2 KLINISCHE EFFEKTE.....	52
3.3 NAHINFRAROTSPEKTROSKOPIE.....	57
4 DISKUSSION	65
4.1 KLINISCHE VERBESSERUNG TINNITUS-BEZOGENER BESCHWERDEN DURCH CTBS.....	65
4.2 STIMULATIONSPARADIGMA	68
4.3 VORHERSAGE-PARAMETER	69
4.4 NEURONAVIGATION	71
4.5 NEURONALE BILDGEBUNG	73
4.6 NAHINFRAROTSPEKTROSKOPIE UND TINNITUS.....	80
4.7 SCHLUSSFOLGERUNG	83
5 ZUSAMMENFASSUNG	85

6	ANHANG.....	89
6.1	SF-12, PSYCHISCHER SUMMENSORE	89
6.2	SF-12, KÖRPERLICHER SUMMENSORE	91
6.3	BDI-II	93
6.4	NRS.....	95
6.5	MOTORSCHWELLE.....	97
6.6	NIRS.....	98
6.7	KORRELATION DER KLINISCHEN VERBESSERUNG DER TINNITUS-BESCHWERDEN MIT DER NIRS.....	99
7	LITERATURVERZEICHNIS	101
8	ERKLÄRUNGEN ZUM EIGENANTEIL	113
9	VERÖFFENTLICHUNGEN	115
	DANKSAGUNG	117

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: TRANSKRANIELLE MAGNETSTIMULATION	27
ABBILDUNG 2: NEURONAVIGATION.....	31
ABBILDUNG 3: STUDIENABLAUF	36
ABBILDUNG 4: POSITIONIERUNG DES PROBESETS.....	43
ABBILDUNG 5: KANÄLE DES PROBESETS	43
ABBILDUNG 6: MARKIERUNG DES ZIELGEBIETES FÜR DIE CTBS	45
ABBILDUNG 7: SCHEMA DER IMPULSE BEIM CTBS	46
ABBILDUNG 8: ANPASSUNG DER AMPLITUDENKURVE	49
ABBILDUNG 9: VERLAUF VON TF UND THI ÜBER DIE ZEIT	53
ABBILDUNG 10: VERLAUF DER NRS ÜBER DIE ZEIT.....	55
ABBILDUNG 11: NRS AN DEN EINZELNEN BEHANDLUNGSTAGEN.....	56
ABBILDUNG 12: AKTIVITÄT IM EVENT-RELATED-DESIGN	58
ABBILDUNG 13: AKTIVITÄT IM BLOCK-DESIGN	60
ABBILDUNG 14: KANÄLE IM BLOCK- UND EVENT-RELATED DESIGN MIT SIGNIFIKANTEM INTERAKTIONSEFFEKT ZWISCHEN DEN PATIENTENGRUPPEN ÜBER DIE ZEIT DER BEHANDLUNG.....	62

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: VERGLEICH DER STUDIENKOLLEKTIVE	51
TABELLE 2: TF UND THI	54
TABELLE 3: GRUPPENKONTRASTE IN DER AKTIVITÄTSVERÄNDERUNG ÜBER DIE BEHANDLUNGSZEIT	61
TABELLE 4: DESKRIPTIVE STATISTIK ZUM FRAGEBOGEN SF-12, PSS	89
TABELLE 5: PAARWEISER VERGLEICH SF-12, PSS	90
TABELLE 6: DESKRIPTIVE STATISTIK SF-12, KSS	91
TABELLE 7: PAARWEISER VERGLEICH SF-12, KSS	92
TABELLE 8: DESKRIPTIVE STATISTIK BDI-II	93
TABELLE 9: PAARWEISER VERGLEICH BDI-II	94
TABELLE 10: PAARWEISER VERGLEICH DER NRS-ITEMS	95
TABELLE 11: VERÄNDERUNG DER NRS ÜBER DIE ZEIT UND IN ABHÄNGIGKEIT DER GRUPPENEINTEILUNG	96
TABELLE 12: SIGNIFIKANTE KURZFRISTIGE MITTLERE NRS-VERÄNDERUNGEN AN EINEM BEHANDLUNGSTAG	96
TABELLE 13: MITTELWERTE UND STANDARDFEHLER DER ERHOBENEN MOTORSCHWELLEN	97
TABELLE 14: POST-HOC-TESTS	98
TABELLE 15: KORRELATION DER KLINISCHEN VERBESSERUNG DER TINNITUS-BESCHWERDEN MIT DER NIRS	99

Abkürzungsverzeichnis

A	Ampere
ANOVA	Varianzanalyse (engl. analysis of variance)
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CCITT	Comité Consultatif International Téléphonique et Télégraphique
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalographie
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
FU	Follow-Up
HB	Hämoglobin
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Hz	Hertz
MML	Minimal Masking Level
MRT	Magnetresonanztomographie
NIL	Nahinfrarotes Licht
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NRS	Numeric Rating Skale
TBS	Theta-Burst-Stimulation
TF	Tinnitus Fragebogen
THI	Tinnitus Handicap Inventory
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
SF-12	Short Form 12 Health Survey
VBM	Voxel-basierte Morphometrie

1 Einleitung

1.1 Tinnitus-Definition

Tinnitus ist ein Symptom gestörter Hörwahrnehmung, unter dem man eine Phantomwahrnehmung von Geräuschen versteht.¹

1.2 Epidemiologie

Hinsichtlich der Prävalenz gibt es zwischen Deutschland und vergleichbaren Industrienationen nur geringe Unterschiede, hier berichten 35-45% der Bevölkerung, schon einmal ein Ohrgeräusch erlebt zu haben.²

Eine weitere Studie in Deutschland von 1999, in der eine telefonische Befragung von 3000 Probanden durchgeführt wurde, ergab, dass ca. 25% der Befragten schon einmal unter einem Ohrgeräusch litt.³

Unter einem dauerhaften Ohrgeräusch, dem chronischen Tinnitus litten demnach 3,9% der Befragten, wovon die Hälfte davon angab, darunter mittelschwer bis schwer zu leiden. Ähnliche Ergebnisse zeigt auch eine englische Studie.⁴

Ebenso konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass die Prävalenz des Tinnitus bis zu einem Alter von ungefähr 70 Lebensjahren stetig zunimmt und nach diesem Zeitpunkt stabil bleibt oder sinkt.⁵⁻⁷

1.3 Einteilung

Bei der Einteilung muss man zunächst zwischen zwei Unterarten dieses Symptoms unterscheiden. Einerseits dem deutlich selteneren objektiven Tinnitus (0,01%) und andererseits dem subjektiven Tinnitus.⁸

Im Gegensatz zum subjektiven Tinnitus kann der objektive Tinnitus von einem Untersucher wahrgenommen werden. Der Betroffene hört hier körpereigene Geräusche, die verstärkt wahrgenommen werden. Beispielsweise kommen Strömungsgeräusche oder Pulsationen in kopfnahen Gefäßen bei vaskulären

Malformationen oder Klick-Geräusche bei Störungen der Gaumensegel- oder Mittelohr-Muskulatur vor.

Der subjektive Tinnitus hingegen ist allein vom Patienten wahrnehmbar.

Darüber hinaus lässt sich die Tinnitus-Belastung in eine akute und eine chronische Form unterteilen.⁸ Unterschiedliche Autoren sprechen hier ab einem Zeitpunkt von 3⁸, 6¹ oder 12 Monaten⁹ von einem chronischen Tinnitus.

Ebenso kann eine Einteilung des Tinnitus nach verschiedenen Schweregraden erfolgen.

Goebel und Hiller schlagen hierfür beispielsweise eine Kategorisierung in vier Schweregrade vor:

- Grad 1: Kein Leidensdruck
- Grad 2: Der Tinnitus wirkt störend bei Stress und psychisch-physischen Belastungen
- Grad 3: Der Tinnitus führt zu dauernder Beeinträchtigung im kognitiven, emotionalen und körperlichen Bereich
- Grad 4: Der Tinnitus führt zur massiven psychischen Dekompensation

Diese Einteilung in vier Schweregrade beruht auf dem Tinnitus-Fragebogen und ermöglicht so eine strukturierte Erfassung des klinischen Beschwerdebildes.

Je nachdem, in welchem Maß die Lebensführung durch den Tinnitus eingeschränkt ist, wird hier zwischen einer kompensierten (Grad 1 und 2) und einer dekompensierten (Grad 3 und 4) Form unterschieden.¹⁰

1.4 Ätiologie und Pathophysiologie des Tinnitus

Die genaue Ätiologie und Pathophysiologie des Tinnitus ist bisher noch nicht zufriedenstellend erklärt. Sicherlich ist das funktionelle Zusammenspiel von peripheren Neuronen mit sensorischen, kognitiven und affektiven zerebralen Systemen aber essentiell zum Verständnis und der Behandlung dieser Erkrankung.¹¹

In vielen Fällen geht der Tinnitus-Symptomatik eine dauerhafte oder vorübergehende Beeinträchtigung der Funktion des Hörens voraus.¹²⁻¹⁴

Beispiel hierfür kann ein akutes Knalltrauma, eine altersbedingte Schwerhörigkeit, eine hohe Lärmbelastung oder ein Hörsturz sein. Oft ist eine konkrete Ursache allerdings nicht greifbar und es muss von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen werden, das zu einer Beeinträchtigung des Hörens führt.^{1,15}

Unabhängig von dem Auslöser des Tinnitus, gibt es jedoch Ansätze, die versuchen die Chronifizierung des Tinnitus zu erklären.

Zunächst sorgt die beschriebene Hörminderung für einen Verlust oder eine Verminderung der sensorischen Hörwahrnehmung für den betroffenen Frequenzbereich.

Das Fehlen von peripheren Signalen zentraler auditorischer Strukturen und die anschließende Veränderung auf neuronaler Ebene (sog. zentrale Deafferenzierung) gilt als die Grundlage möglicher Theorien in der Erklärung der Chronifizierung des Tinnitus und soll hier nun erläutert werden.

Ein Schaden des peripheren auditorischen Systems mit einer Hörminderung steht bei dieser Theorie an erster Stelle.¹⁶ Dieser kann unterschiedlichster Genese sein, bei Tinnitus-Patienten handelt es sich hier aber meistens um einen Cochlea-Schaden.¹⁷ Diese Schädigungen können durch das Alter (Presbyakusis), Schalltraumata, Durchblutungsstörungen, virale oder toxische Schädigungen bedingt sein.¹

Der beschriebene Hörverlust kann bei vielen Tinnitus-Patienten bereits anamnestisch erhoben werden, lässt sich aber auch in der Tonaudiometrie bei vielen Patienten nachweisen, die primär über keine subjektive Hörminderung klagen.¹⁸

Ebenso konnte auch ohne eine Hörminderung bei Tinnitus-Patienten eine degenerierte Region der Cochlea^{19,20} oder Schäden der äußeren Haarzellen²¹ nachgewiesen werden.

Wie bereits erwähnt, legen audiometrische Testverfahren mit Tinnitus-Patienten den Schluss nahe, dass ein direkter Zusammenhang zwischen Hörminderung und Tinnitus besteht.^{13,22}

Um diesen Zusammenhang zu erklären ist eine genaue Kenntnis der Organisation und der Funktionsweise neuronaler Vernetzungen im auditorischen System Voraussetzung.

Stark vereinfacht lässt sich sagen, dass die Nervenzelle (beim Hören die inneren Haarzellen) stets eine Grundaktivität einer bestimmten Anzahl von Aktionspotentialen aufrechterhält. Die inneren Haarzellen bilden ein sogenanntes Rezeptorpotential, dies ist proportional zur Reizintensität. Ein Schallreiz einer bestimmten Frequenz sorgt dann im Verlauf der Hörbahn, je nach Schallintensität für eine Zunahme der Potentials-Frequenz. Dies gilt auf eine ähnliche Art für alle sensorischen Zellen.²³

Im Innenohr kodieren benachbarte Haarzellen für benachbarte Frequenzen. Diese tonotope Organisation setzt sich in der zentralen Hörbahn fort, sodass im auditorischen Kortex benachbarte Frequenzen ebenfalls nebeneinander repräsentiert sind. Die Weiterleitung von neuronalen Erregungen wird in der zentralen Hörbahn zusätzlich über hemmende und erregende modulierende Systeme kontrolliert.^{23 24}

An diesem Punkt setzen nun zwei unterschiedliche Theorien zur Generierung der pathologischen Geräuschwahrnehmung des Tinnitus an.

Die Theorie der Disinhibition geht davon aus, dass es als Folge der fehlenden Signale aus der Peripherie, durch neuronale Quervernetzung und das Zusammenspiel von Inhibition und Exzitation nun zu einer tonotopen Reorganisation kommt.

Zu den wichtigsten hemmenden Systemen gehört das System der lateralen Inhibition: Die Aktivierung einer bestimmten Frequenz führt zur Hemmung der benachbarten Frequenzen, dies dient physiologisch der besseren Diskrimination von Frequenz-Unterschieden.²³

Durch Störungen der lateralen Inhibition kommt es zu einer Überrepräsentation der Nervenzellen im Bereich der Grenzfrequenzen des Hörschadens.²⁵ Diese

sorgen ihrerseits für eine Ausdehnung ihres Aktivitätsbereichs auf kortikaler Ebene auf den tonotopen Bereich der vom Hörschaden betroffen ist. D.h. die Neuronen des auditorischen Kortex, die von der Trennung peripherer Signale betroffen sind, werden nun also durch die peripheren Neurone der Grenzfrequenzen des Schadens stimuliert, da die laterale Inhibition durch den peripher deafferenzierten Bereich in der Peripherie fehlt.¹⁸

Eine andere Theorie geht im Gegensatz dazu vielmehr von einer direkten neuronalen Kompensation der fehlenden peripheren Signale aus. Durch die fehlenden Afferenzen erhöhen die für die Frequenz des Hörverlusts kodierenden Neurone spontan, im Sinne einer Selbstregulation, ihre Aktivität, entweder durch eine Verminderung der Hemmung oder eine erhöhte Grundaktivität. Grundlage hierfür ist die Rückkopplungs- und Vorwärts-Inhibition.

Was für die zuletzt genannte Theorie spricht, ist, dass in einigen Audiometrie-Studien nachgewiesen werden konnte, dass die Tinnitus-Frequenz eher der Frequenz des Hörverlustes als dessen Grenzfrequenzen entspricht.^{13,18,22}

Weiterhin konnte dies durch Studien zum Zusammenhang von Tinnitus und Residual-Inhibition (s. 1.6.1) gezeigt werden. Hier konnte die Tinnitus-Wahrnehmung durch jene Frequenz am meisten unterdrückt werden, die auch der zuvor gemessenen Frequenz des größten Hörverlustes entsprach.¹⁸

Als weiteres anschauliches Beispiel konnte in der Arbeit von Schütte²⁶ durch eine akustische Deprivation einer bestimmten Frequenz mittels spezieller Ohrstöpsel ein artifizieller unilateraler hochfrequenter Hörverlust generiert werden. Die meisten Patienten beschrieben über den Zeitraum der künstlichen akustischen Deprivation von 7 Tagen eine Tinnitus-Wahrnehmung. Die Tinnitus-Frequenz entsprach auch hier der Frequenz des Hörverlustes und die Tinnitus-Wahrnehmung sistierte bei allen Patienten nach Entfernung der Ohrstöpsel.

Abgesehen von der Art der neuronalen Dysbalance und der Selbstregulation steht am Ende der Theorien eine erhöhte kortikale Aktivität des auditorischen Zentrums.

Die zeigt sich einerseits in einer erhöhten Spontanaktivität und neuronaler Synchronizität (beides Maße neuronaler Aktivität) entlang der Hörbahn.^{27 28,29}

Es konnte beispielweise anhand spezieller physiologischer Untersuchungen nachgewiesen werden, dass die Spontanaktivität der Hörbahn durch das Fehlen von Signalen aus der Peripherie zunimmt.

Darüber hinaus zeigte sich, dass es vermutlich durch komplexe laterale neuroplastische Mechanismen in neuronalen Netzwerken, die tonotop dem Bereich des Hörverlustes zuzuordnen sind, zu einer erhöhten neuronalen Synchronie kommt. Hier gehen die Autoren davon aus, dass die dadurch generierte überschwellige Aktivität zur Generierung der Tinnitus-Wahrnehmung führt.³⁰

Zusammengefasst kommt es also durch eine Veränderung inhibitorischer und exzitatorischer Mechanismen im primären und sekundären auditorischen Kortex, sowie in damit assoziierten subkortikalen Arealen zu einer vermehrten neuronalen Aktivität. Dies wird als der essentielle Pathomechanismus des chronischen Tinnitus erachtet.¹⁶

Allerdings sollte im Zusammenhang mit den vorangegangenen Studien erwähnt werden, dass es sich hier vor allem um Tieruntersuchungen handelt. Die Möglichkeit einer invasiven Messung neurophysiologischer Mechanismen, wie es im Rahmen dieser Studien der Fall ist, ist der Forschung der humanen Pathophysiologie des Tinnitus verwehrt. Hier stehen meist nur die Instrumente der nicht-invasiven kranialen Bildgebung zur Verfügung, worauf in einem der folgenden Kapitel noch einmal eingegangen wird.

Abschließend sollte noch erwähnt werden, dass diese beschriebenen Theorien auch noch einige Unklarheiten offen lassen. Sie können beispielsweise nicht erklären, wie es zur Entstehung eines Tinnitus ohne jegliche Schädigung des auditorischen Systems kommen kann. Ebenso bleibt offen warum nur einige

Menschen mit einer Hörminderung einen Tinnitus entwickeln und andere von diesem Symptom verschont bleiben.

Interindividuell unterschiedliche kortikale und subkortikale Kompensationsmechanismen (thalamokortikaler Rhythmus), Störung eines zentralen Gating-Mechanismus³¹ oder globale zerebrale Vernetzung werden in diesem Zusammenhang als entscheidende Faktoren im Rahmen der Manifestation und Chronifizierung des Tinnitus-Leidens diskutiert.³²

1.5 Klinik

Man kann beim Tinnitus nicht von einem typischen oder klassischen Beschwerdebild ausgehen, da es sich ja hier per definitionem nicht um eine Erkrankung im engeren Sinne, sondern lediglich um ein Symptom handelt.

Dieses Symptom kann Teil verschiedenster Erkrankungen, wie zum Beispiel dem Morbus Menière, Wirbelsäulen- und Kiefergelenksveränderungen, sowie die Folge von Knalltraumata oder anderer Schädigungen des Hörens sein.

Ein Tinnitus kann allerdings auch ohne eine Assoziation mit einer anderen Krankheit oder Schädigung auftreten.

Die Komplexität des Symptoms zeigt sich auch anhand des vielfältigen Charakters des Tinnitus. Er kann als reiner Ton unterschiedlicher Frequenz oder als Tongemisch, ebenso aber auch als Breit- oder Schmalband-Rauschen auftreten. Anamnestisch kommen auch alle denkbaren Formen von Pieps-, Pfeif-, Brumm- und Summ-Tönen vor. Diese können entweder dauerhaft oder nur intermittierend auftreten und können in Intensität und Tonhöhe schwanken.

Zusätzlich beschreiben einige betroffene Patienten eine Abhängigkeit des Tinnitus von Kopf-, Hals- und Kieferbewegungen oder körperlicher Belastung.

Ebenso sei hier noch einmal erwähnt, dass die meisten Patienten mit einem chronischen Tinnitus zusätzlich an einer Hörminderung leiden.¹⁰

Darüber hinaus wird bei Tinnitus-Patienten auch über Hyperakusis berichtet.

Das ist eine Geräuschüberempfindlichkeit, bei der normal laute Schallreize als unangenehm empfunden werden.¹

1.5.1 Komorbidität

Zu den häufigsten mit dem Tinnitus assoziierten Komorbiditäten gehören in erster Linie akustische Pathologien, wie z. B. Hörminderungen oder Hyperakusis sowie psychische Pathologien.

Ein Zusammenhang zwischen der Tinnitus-Erkrankung und psychischen Komorbiditäten konnte in mehreren Studien gezeigt werden.³³

Als Beispiel wären hier Depressionen (28%), Schlaf- und Konzentrationsstörungen (23,7%), sowie Angst- und Zwangsstörungen (22,5%) zu nennen.³⁴

Aufgrund einer hohen Prävalenz von Depression bei Menschen, die unter einem Tinnitus leiden, geht man hier aufgrund der ausgeprägten Assoziation dieser Krankheitsbilder von der Möglichkeit einer wechselseitigen Beeinflussung aus.³⁵

Diese psychischen Komorbiditäten sind demnach, aufgrund ihrer möglichen Funktion als operante Faktoren im Prozess der Chronifizierung des Tinnitus-Leidens von Interesse und verdienen daher in der Diagnostik besondere Aufmerksamkeit.³³

Dies zeigt sich auch durch die Tatsache, dass sich Patienten mit einem nach Goebel und Hiller dekompensiertem Tinnitus mit „Komorbiditätsraten bis zu 93%, deutlich von Personen mit einem kompensiertem Tinnitus unterscheiden“, die „vergleichsweise gesunde Komorbiditätsprofile“ haben.³⁶

Möglicherweise beeinträchtigen die mit Depression und Angst assoziierten Funktionsstörungen des serotonergen Systems auch Prozesse des auditorischen Kortex. Dann könnte die „serotonerge Vulnerabilität“ einer der Faktoren sein, die den Tinnitus verstärken.³⁷⁻³⁹

Entsprechende Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva, die den Serotoninhaushalt beeinflussen, konnten bisher jedoch kein eindeutiges Ergebnis im Sinne einer flankierenden Therapie liefern.⁴⁰

1.6 Diagnostik

Die ausführliche Anamnese stellt bei Patienten mit dem Symptom Tinnitus die Grundlage der Diagnostik dar.

Anschließend erfolgt die allgemeine körperliche Untersuchung, die aber an den Einzelfall angepasst und nicht zu umfangreich ist.

Darauf folgt die Tinnitus-spezifische und individuell angepasste Stufendiagnostik. Hierzu gehören einerseits die Erfassung des Schweregrades (evtl. mit Hilfe eines validierten Inventars) und andererseits die HNO-ärztliche Untersuchung. Dies beinhaltet eine Trommelfellmikroskopie zum Ausschluss otogener Ursachen des Tinnitus, eine Nasopharyngoskopie und die Prüfung der Tubendurchgängigkeit. Bei pulssynchronen Geräuschen sollte zusätzlich auch die Auskultation von Ohr und Arteria carotis erfolgen.^{10,41}

Anschließend wird eine Tonaudiometrie mit Bestimmung von Tinnitus-Lautheit, -Frequenzcharakter und der Verdeckungsschwelle des Tinnitus durchgeführt.^{10,41,42}

In seltenen Fällen können zusätzlich noch eine Tympanometrie und eine Prüfung des Stapediusreflex, sowie die Aufzeichnung von Puls- oder Atem-abhängigen Geräuschen erfolgen. Eine Vestibularisprüfung ist selten indiziert.

Interessanterweise hat sich gezeigt, dass weder psychoakustische Parameter wie das Audiogramm und die Tinnitus-Audiometrie, noch die Tinnitus-Ätiologie mit subjektiven Merkmalen wie Tinnitus-Lautheit, Tinnitus-Qualität oder psychischen Störungen korrelieren.³⁷

1.6.1 Audiometrie

Ein Audiometer erzeugt elektrische Wechselströme unterschiedlicher Frequenz und Intensität die einen Schallhörer betreiben, der einen möglichst reinen Ton erzeugt (frei von Obertönen).⁴³ Hiermit kann in Zusammenarbeit mit dem Untersuchten dann das individuelle subjektive Hörvermögen für Töne unterschiedlicher Frequenzen ermittelt werden.

Die Audiometrie dient in erster Linie dazu, Erkrankungen von Mittel- und Innenohr, aber auch der Hörnerven und der zentralen Hörverarbeitung

auszuschließen und zu differenzieren. Darüber hinaus können mit dem Tinnitus assoziierte Hörminderungen evaluiert werden.⁴³

Zusätzlich kann durch die Audiometrie die subjektive Tinnitus-Frequenz, die Tinnitus-Lautstärke und die Verdeckungsschwelle des Tinnitus bestimmt werden.

Die Verdeckungsschwelle des Tinnitus (auch *minimal masking level* genannt) stellt ein weiteres Werkzeug in der Tinnitus-Diagnostik dar. Sie gilt als die Lautstärke eines Hochpassbroadbandrauschens (3-12 kHz), bei der der Tinnitus nicht mehr wahrnehmbar ist.

Zusätzlich soll an dieser Stelle noch ein weiterer Aspekt der Tonaudiometrie in Bezug auf den chronischen Tinnitus erwähnt werden, die sogenannte Residual-Inhibition. Wird einem Tinnitus-Patienten ein Schmalbandrauschen im Bereich der Tinnitus-Frequenz präsentiert, wird von einer gewissen Anzahl der Patienten anschließend von einer Reduktion des eigenen Ohrgeräusches berichtet.⁴³

1.6.2 Fragebögen

Aufgrund der besprochenen Komplexität des Tinnitus-Leidens und häufigen Komorbiditäten, insbesondere bei einem ausgeprägten Krankheitsbild, haben psychometrische Testverfahren einen hohen Stellenwert in der Tinnitus-Diagnostik.

Sie sind nicht nur in der Primärdiagnostik essentiell, sondern können auch helfen individuelle Unterschiede detaillierter zu differenzieren und darauf adäquat therapeutisch zu reagieren.

Auch können psychometrische Testverfahren zur Analyse von Komorbiditäten und psychosozialen Einflussfaktoren dienen. Dies kann bei der Suche nach der Genese des Habituationsprozesses des Tinnitus von entscheidender Bedeutung sein.³³

Ein wichtiger Aspekt der Fragebögen besteht demnach in der differenzierten Erhebung der subjektiven Tinnitus-Belastung, sowie deren Charakter und letztendlich der Einteilung in verschiedene Schweregrade.

Darüber hinaus kann auch eine detaillierte Tinnitus-Anamnese mit Informationen zu Genese, Verlauf und Dauer zusätzlich über einen Fragebogen durchgeführt und so standardisiert werden.⁴⁴

Um möglich Komorbiditäten auch psychometrisch abzudecken hat man sich in dieser Studie auch etablierter Fragebögen zu Depression und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bedient.

1.7 Neuronale Bildgebung

An dieser Stelle soll auf die verschiedenen Methoden und Ergebnisse der humanen neuronalen Bildgebung in Zusammenhang mit Tinnitus eingegangen werden.

Zunächst sollte man die Bedingungen betrachten, unter denen die neuronale Bildgebung abläuft. Ein grundlegendes Problem ist hier, dass man bei einem Individuum oder einer Gruppe von Tinnitus-Patienten den Tinnitus in der Regel nicht einfach „ausschalten“ kann, um so die Tinnitus-spezifischen Aktivitäts-Veränderungen darstellen zu können.

Eine Möglichkeit die Tinnitus-Lautstärke deutlich zu reduzieren, ist die intravenöse Lidocain-Gabe. Nachteile sind das erhebliche kardiovaskuläre und neuronale Risiko und möglicherweise eine generelle Modulation des zerebralen Blutflusses, was die Aussagekraft der Ergebnisse aus der neuronalen Bildgebung abschwächt.⁴⁵

Daneben gibt es besondere Formen des Tinnitus, die durch spezielle Manöver (bestimmte Augen-, Gesichts-, und Kieferbewegungen) in ihrer Lautstärke modifiziert werden können. Diese Tinnitus-Formen sind allerdings recht speziell und es ist nicht klar, ob hier andere neuronale Mechanismen als beim „gewöhnlichen“ chronischen Tinnitus vorliegen.

Zuletzt bleibt dann noch die Möglichkeit des Vergleichs von Tinnitus-Patienten und gesunden Probanden, beispielsweise in Zusammenhang mit einer akustischen Stimulation.

An erster Stelle soll hier auf die Tinnitus-spezifischen Veränderungen im Zusammenhang mit der Elektroenzephalographie (EEG) eingegangen werden.

Das EEG misst nicht-invasiv, über Elektroden, Spannungsschwankungen an der Kopfoberfläche, die durch die Summe synchron aktiver Neuronen im Kortex entstehen. Auf diese Art lassen sich Rückschlüsse auf die zerebrale Aktivität ziehen.

Es konnte gezeigt werden, dass bei Tinnitus-Patienten eine unilaterale fokale hochfrequente Aktivität im Bereich des Temporallappens vorliegt.^{46,47} Des Weiteren konnten assoziierte zerebrale Areale identifiziert werden, die als Bestandteile eines Tinnitus-Netzwerks angesehen werden können.⁴⁷

Eine dem EEG ähnliche Untersuchungsmethode zerebraler Aktivität ist die Magnetenzephalographie (MEG). Hier werden durch eine aufwendige Messanordnung Veränderungen des Magnetfelds des Gehirns in Zusammenhang mit zerebraler Aktivität festgestellt.

In der Bildgebung mittels MEG konnten im Rahmen klinischer Studien ähnliche Ergebnisse wie bei der Bildgebung mittels EEG eruiert werden.⁴⁸

Neben der klassischen neuronalen Bildgebung mit EEG und MEG, wird auch die moderne funktionelle neuronale Bildgebung genutzt. Durch die Messung hämodynamischer Veränderungen kann so auf die neuronale Aktivität zurückgeschlossen werden.

Beispielsweise können in der Magnetresonanztomographie anhand der Resonanz von Protonen unterschiedliche Arten von Gewebe bildmorphologisch unterschieden werden. Die funktionelle Magnetresonanztomographie kann dann verschiedene magnetische Eigenschaften zwischen oxigeniertem und desoxigeniertem Hämoglobin feststellen und dadurch Rückschlüsse auf die funktionelle Aktivität bestimmter zerebraler Areale ziehen.

In vielen Studien wurde bei Tinnitus-Patienten in kortikalen auditorischen Arealen eine vermehrte Aktivität festgestellt.^{49,50}

Zusätzlich wurde in einigen Studien ebenso eine veränderte Aktivität in nicht auditorischen Arealen festgestellt:

Für die Inselrinde⁵¹⁻⁵³ und den präfrontalen Kortex⁵⁴ ist bei Tinnitus-Patienten eine erhöhte Aktivität festgestellt worden. Im Bereich des limbischen Systems zeigte sich auch eine erhöhte Aktivität^{45,55}, insbesondere im Gyrus Cinguli⁵², Gyrus Parahippocampalis⁵⁶ und der Amygdala⁵¹.

Ebenso ist für die Colliculi inferiores, Bestandteil der Hörbahn als Teil des Mittelhirns, eine vermehrte Aktivität bei Tinnitus-Patienten beschrieben.^{49,50}

Darüber hinaus konnte in der Bildgebung dargestellt werden, dass die Colliculi inferiores, bei Tinnitus-Patienten inadäquat auf akustische Stimulation reagieren. Die Autoren gehen von einer besonderen Rolle dieses Areals im Tinnitus-Geschehen aus.^{57,58}

Doch auch bei MRT-Studien sind die Ergebnisse teilweise heterogen und kommen in Einzelfällen zu gegensätzlichen Ergebnissen.^{59,60}

Eine ebenfalls MRT-basierte Methode der neuronalen Bildgebung ist die Voxelbasierte Morphometrie (VBM), die hier der Vollständigkeit halber kurz angesprochen werden soll. Auf der Grundlage einer Magnetresonanztomographie werden die Darstellungen des ZNS standardisiert, um interindividuelle Unterschiede zu nivellieren. Anschließend werden die morphologischen Unterschiede, z. B. in der Verteilung von grauer und weißer Substanz sichtbar, was möglicherweise Rückschlüsse auf bestimmte Unterschiede in der Physiologie des ZNS zulässt.⁶¹

Bezüglich der Untersuchung des Tinnitus sind die Ergebnisse der VBM äußerst heterogen und eignen sich vermutlich nur bedingt zur Untersuchung des chronischen Tinnitus.^{61,62}

Werfen wir nun einen Blick auf Positron-Emissions-Tomographie-Studien (PET) zum Thema Tinnitus. Hier wird anhand der Verteilung eines zuvor injizierten radioaktiven Tracers der regionale zerebrale Blutfluss ermittelt, um so Rückschlüsse über die zerebrale Aktivität zu gewinnen. Meist wird die PET mit der Computertomographie kombiniert (PET/CT).

Auch bei den PET-Studien kommt man zu der Erkenntnis einer veränderten Aktivität des auditorischen Kortex im Zusammenhang mit Tinnitus.

Zunächst kommen einige Studien, die die intravenöse Applikation von Lidocain zur Abschwächung des Tinnitus nutzen, zu dem Schluss, dass dies mit einer verminderten Aktivität des rechten auditorischen Kortex einhergeht.⁶³⁻⁶⁶

Langguth beschreibt zusätzlich, dass bei Tinnitus-Patienten eine vermehrte

Aktivitäts-Asymmetrie zwischen dem rechten und dem linken auditorischen Kortex vorliegt.⁶⁷

Ebenso wie bei anderen Methoden zur neuronalen Bildgebung, konnten auch in PET-Studien Tinnitus-assoziierte Aktivitätsveränderungen im Bereich des limbischen Systems, sowie in frontalen kortikalen Arealen festgestellt werden.^{45,68,69}

Es lässt sich also zusammenfassend feststellen, dass sich in den klinischen Studien zur neuronalen Bildgebung bei Tinnitus ein gewisses Muster bezüglich der neuronalen Aktivitätsveränderungen findet.

Es wirkt nicht nur plausibel, dass sich für die akustische Phantomwahrnehmung des Tinnitus als Korrelat eine erhöhte neuronale Aktivität des auditorischen Kortex feststellen lässt. Diese ließ sich auch anhand zahlreicher Studien zu unterschiedlichsten Methoden neuronaler Bildgebung zeigen.

Es ist also möglich, dass es sich hier um eine Pathologie des auditorischen Kortex handelt. Andererseits deuten die Ergebnisse darauf hin, dass subkortikale Areale wie der inferiore Colliculus, das limbische System und möglicherweise der Thalamus in einem komplexen zerebralen Netzwerk ebenso eine Rolle spielen. Hier könnte es durch eine Dysbalance hemmender und aktivierender Systeme auf globaler zerebraler Ebene zur Manifestation des Tinnitus-Geschehens kommen.

Dieses komplexe Zusammenspiel würde nicht nur eine Erklärungsmöglichkeit für die hohe Komorbidität des chronischen Tinnitus mit bestimmten Erkrankungen liefern, sondern könnte auch erklären, warum einige Menschen mit einem Hörschaden einen chronischen Tinnitus entwickeln und andere nicht.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine PET-Studie zur auditorischen Stimulation bei Wachkomapatienten und einem gesunden Kontroll-Kollektiv.⁷⁰

Hier zeigte sich in beiden Gruppen eine Aktivität im auditorischen Kortex. Bei den gesunden Probanden zeigte sich darüber hinaus eine assoziierte Aktivität im Bereich des inferioren parietalen Kortex, dem Hippocampus und dem Gyrus Cinguli, bei den Wachkoma-Patienten blieb diese assoziierte Aktivität aus.

Elgoyhen et al. gehen davon aus, dass beim Tinnitus eine ähnlich pathologische Konnektivität und Dysbalance zwischen dem auditorischen Kortex und den beschriebenen assoziierten Arealen für die Phantomwahrnehmung verantwortlich sind, und zwar als Folge einer Hörschädigung.³²

Eine Assoziation des Tinnitus mit Aktivitätsveränderungen anderer Gehirnareale ist beschrieben und auch Gegenstand zahlreicher Diskussionen. Dies sollte jedoch durch weitere Studien genauer untersucht werden und ist auch keine explizite Fragestellung der vorliegenden Arbeit.

Die erhöhte Aktivität im auditorischen Kortex stellt vermutlich einen essentiellen Bestandteil in der Pathophysiologie des Tinnitus-Geschehens dar. Hier hat die Nahinfrarotspektroskopie durch die Messung kortikaler zerebraler Aktivität einen besonderen Stellenwert, der im folgenden Kapitel erläutert wird.

1.7.1 Nahinfrarotspektroskopie

Neben den beschriebenen Methoden der neuronalen Bildgebung soll hier nun in besonderem Maß auf die im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendete Nahinfrarotspektroskopie eingegangen werden.

Die zerebrale Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist ein Messverfahren, bei dem sich Aktivitätsveränderungen bestimmter Regionen der Gehirnrinde nachweisen lassen.

Grundlage hierfür ist die Erkenntnis, dass erhöhte neuronale Aktivität mit einem erhöhten neuronalen Blutfluss einhergeht. Das sogenannte Phänomen der neurovaskulären Kopplung bildet die physiologische Grundlage für die Messung neuronaler Aktivität durch dieses bildgebende Verfahren.⁷¹

Die NIRS ist eine optische Methode, um Konzentrationsänderungen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin (Chromophoren) im zerebralen Kortex nicht-invasiv und kontinuierlich zu messen.

Durch Modifikation des Lambert-Beerschen Gesetzes^{72,73} (s.u.) lassen sich durch die Absorptionsveränderungen des nahinfraroten Lichts (NIL) die Konzentrationen von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin

(oxy-HB und deoxy-HB)⁷⁴⁻⁷⁶, die beide einen charakteristischen Absorptionsbereich aufweisen, bestimmen.^{77,78}

$$A_{\lambda} = c * \alpha_{\lambda} * d * DPF_{\lambda} + G$$

(A_{λ} : Absorption des Lichts der Wellenlänge λ ; c : Konzentration des Chromophors; α_{λ} : spezifischer Extinktionskoeffizient des Chromophors bei der Wellenlänge λ ; d : Abstand zwischen Lichtquelle und Detektor; DPF_{λ} : „differential pathlength factor“ bei λ ; G : geometrischer Korrekturfaktor für den Verlust an Licht durch Streuung).

Bei der Annahme der Konstanz der Parameter α_{λ} , DPF_{λ} , d und G errechnet sich die Konzentrationsveränderung der Chromophoren durch die Absorptionsveränderung.⁷⁹

Die Wellenlänge von nahinfrarotem Licht (NIL) bewegt sich im Bereich von 700 bis 950 nm. Damit kann das nahinfrarote Licht nahezu ungehindert jegliches biologische Gewebe durchdringen, man spricht von dem sogenannten optischen Fenster.⁷⁶ Die Transmission wird für Wellenlängen über 900 nm durch die Absorption durch Wasser deutlich verringert.⁸⁰ Das NIL weist also nach dem Durchdringen von Schädelhaut und Schädelknochen noch eine ausreichende Intensität auf, um die Konzentration der Chromophoren im Kortex zu messen.^{81,82}

Die NIRS beruht also auf der Tatsache, dass sie biologisches Gewebe durchdringt und von bestimmten Chromophoren (hier: Hämoglobin) absorbiert wird.

Die Eindringtiefe und damit auch das Messvolumen sind im Wesentlichen abhängig vom Abstand der Sende- und der Empfängeroptode.⁸³ Durch die Streuung wird das Licht im Gewebe abgelenkt, in einer entsprechenden Entfernung kann dort dann durch einen Rezeptor die Intensität des Lichts gemessen werden. Es wurde gezeigt, dass sich das Licht zwar radial ausbreitet, die Photonen, die auf den Rezeptor treffen hierbei zuvor aber einen halbkreisförmigen Bogen beschreiben.⁸⁴

Somit kann durch den Optodenabstand die Eindring- und Messtiefe bestimmt werden.^{85,86} Dabei konnte ungefähr die Hälfte des Optodenabstandes als mittlere Eindringtiefe berechnet werden.⁸⁴

Seit der Einführung der NIRS in den Bereich der funktionellen neuronalen Bildgebung in den frühen neunziger Jahre im Rahmen von klinischen Studien, hat die NIRS in bestimmten Bereichen (z. B. der Anästhesie oder Neonatologie) Einzug in die klinische Praxis gefunden.^{87 88}

Die funktionelle Nahinfrarotspektroskopie (fNIRS) wurde bisher nicht in Studien zum Tinnitus-Symptom eingesetzt. Es zeigte sich aber bereits, dass die fNIRS in Bezug auf Validität⁸⁹ und Reliabilität^{90,91} eine verlässliche Methode darstellt, um kortikale Hirnaktivität zu messen.

Dies zeigte sich auch bei der Messung von Aktivitätsveränderungen in Bezug auf akustische Stimulation.^{92,93}

Chen et al.⁹³ konnten hier zeigen, dass die von fNIRS gemessene Aktivitätsveränderung im auditorischen Kortex durch akustische Stimulation deutlich mit den Ergebnissen der akustisch-evozierten Potentiale korreliert.

Darüber hinaus konnte Plichta⁹² mithilfe von fNIRS auch Aktivitätsveränderungen nachweisen, die offensichtlich mit der emotionalen Verknüpfung akustischer Stimulation assoziiert waren. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Theorie interessant, bei der die Aktivität des auditorischen Kortex als Teil eines zentralen Verarbeitungs-Netzwerkes zu verstehen ist.

Die Vor- und Nachteile der fNIRS anderen bildgebenden Verfahren gegenüber werden in der Diskussion erläutert.

1.8 Transkranielle Magnetstimulation

Es wurde bereits mehrfach zu möglichen Ätiologien und Pathomechanismen des chronischen Tinnitus Stellung genommen. Hierbei wird immer wieder von einer erhöhten Aktivität im auditorischen Kortex und assoziierten Arealen berichtet. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der vermehrten auditorischen Aktivität und der akustischen Phantomwahrnehmung scheint logisch.

Nicht nur aufgrund des Leidensdrucks der Patienten, sondern auch um Rückschlüsse auf die Pathogenese des Tinnitus zu gewinnen ist es naheliegend, diese Überaktivität im Bereich des auditorischen Kortex modulieren zu wollen.

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) bietet eine Möglichkeit die Aktivität kortikaler Areale gezielt zu modulieren und erscheint daher als Möglichkeit einer „kausalen“ Therapie des Tinnitus.

Unter der TMS versteht man eine Technik, die eine fokale, nicht-invasive und nahezu schmerzfreie Möglichkeit darstellt, über einen elektromagnetischen Impuls eine neuronale Stimulation auszulösen.¹²

Bei einer elektrischen Nervenstimulation werden Nervenzellen direkt über einen zwischen den Elektroden fließenden Strom depolarisiert. Bei der Magnetstimulation geschieht dies auf dem Umweg des magnetischen Feldes. Eine elektrische Spule erzeugt ein Magnetfeld, welches wiederum entsprechend dem Faraday'schen Gesetz der Induktion ein elektrisches Feld und eine Spannung induziert, die dann zu einer Depolarisation von Nervenzellen führt.⁹⁴

Das Magnetfeld kann hierbei biologisches Gewebe nahezu ohne Abschwächung durchdringen, die Entfernung zum Zielareal spielt allerdings eine große Rolle.⁹⁵

Die räumliche Auflösung des Stimulationsareals ist gering.¹² Um dies zu optimieren können achtförmige Spezialspulen eingesetzt werden. Sie bestehen aus zwei konventionellen konkav nebeneinander angeordneten Rundspulen, bei denen der Strom in gegenläufiger Richtung fließt. Hierdurch addieren sich die beiden elektrischen Felder am Überschneidungspunkt der Spulen, was zu einem fokussierten Maximum des elektrischen Feldes führt.¹²

Die TMS-Spule kann Impulse unterschiedlicher Dauer und Intensität generieren. Die Stärke des elektrischen Impulses hängt von der verwendeten Spule, der Frequenz und dem Stimulator-Output ab.¹²

Meist wird jedoch ein kurzer und starker biphasischer Stromimpuls verwendet, um kurzfristig ein Magnetfeld von 1,5 bis 2 Tesla zu erzeugen.¹²

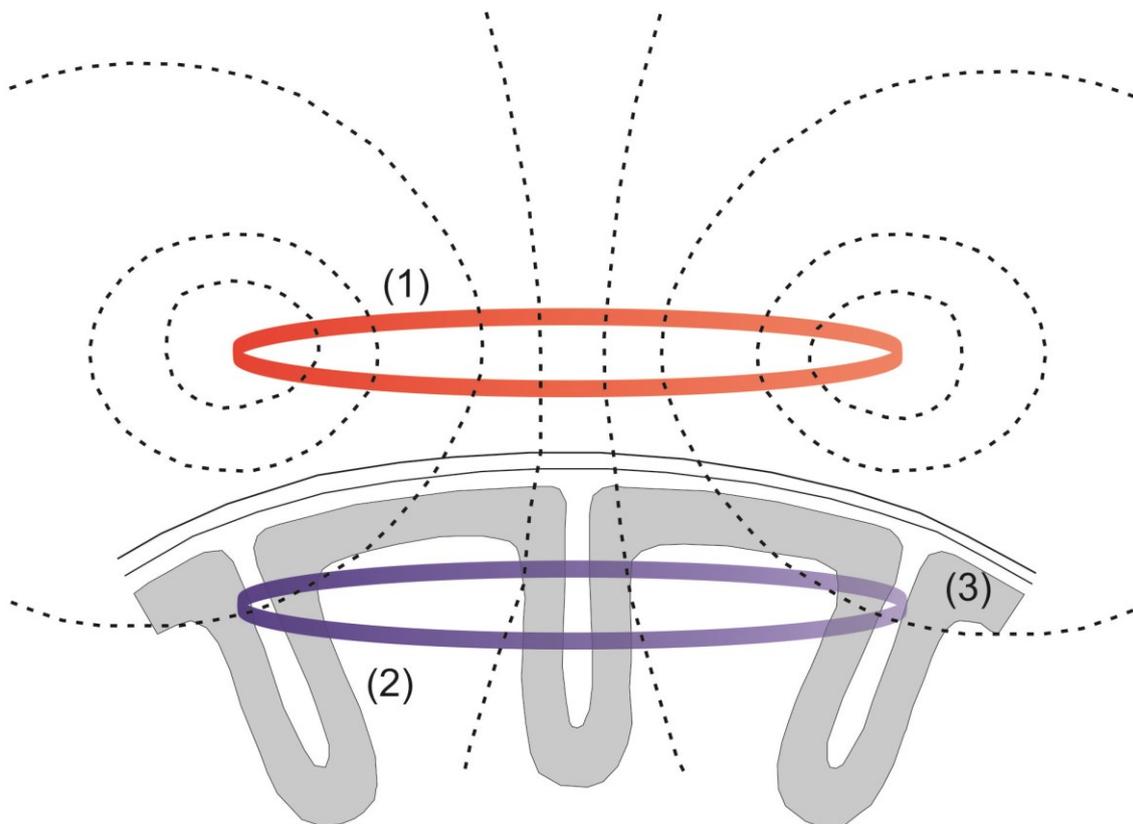


Abbildung 1: Transkranielle Magnetstimulation

Schematische Darstellung der transkraniellen Magnetstimulation, modifiziert nach Hallett (2000)⁹⁵. Durch die Stimulation der Magnetspule (1) entsteht ein Magnetfeld (Feldlinien), welches ein elektrisches Feld (2) im zerebralen Kortex (3) erzeugt.

Durch diese Art der Stimulation kann direkt ein Impuls induziert werden. Beispielsweise kann bei der Stimulation des primären Motorkortex die Kontraktion bestimmter Muskeln oder die Modulation komplexerer zerebraler Vorgänge (Händigkeit) vorgenommen werden.^{12 96}

Hier hat sich bei der Applikation von repetitiven Impulsen (rTMS) gezeigt, dass die generierten Effekte, auch über die Zeit der Stimulation hinaus zu beobachten waren.⁹⁵ Bei der rTMS können je nach der Stimulationsfrequenz hemmende und bahnende Effekte generiert werden. Eine hochfrequente rTMS von $\geq 5\text{Hz}$ kann die kortikale Erregbarkeit erhöhen und aktivitätssteigernd wirken^{12,97}, während eine niederfrequente Stimulation kortikale Aktivität und Erregbarkeit vermindert.⁹⁸

Diese beschriebenen Effekte können bis zu zwei Stunden anhalten und haben außerdem einen Einfluss auf die fokale neuronale Aktivität, sowie die Konnektivität des stimulierten Kortex-Areals mit verbundenen Hirnarealen.⁹⁶

Da die erzielten Effekte einzelner Sitzungen von rTMS meist kurzlebig sind, wurden mittlerweile neue Ansätze verfolgt, um Ausmaß und Dauer der erzielten Effekte zu optimieren. Einerseits konnte dies durch wiederholte Applikation von rTMS über mehrere Tage, andererseits über zeitlich komplexe Stimulationsmuster erreicht werden.

Hier konnte zum Beispiel mit der Theta-Burst-Stimulation (TBS), einer hochfrequenten Reizserie in einer konstanten Wiederholungsfrequenz, ein Stimulationsprotokoll entwickelt werden (continuous TBS = cTBS), dass der konventionellen rTMS im Hinblick auf die Ausprägung und Dauer der erzielten Effekte in einigen Studien überlegen scheint (s.u.).⁹⁹⁻¹⁰¹

1.9 TMS und Tinnitus

Die Möglichkeit der Modulation kortikaler Aktivität mit Hilfe von TMS, offenbart sogleich die Fragestellung nach einem therapeutischen Nutzen, insbesondere bei Erkrankungen, bei denen eine veränderte kortikale Erregbarkeit und Aktivität pathophysiologisch eine Rolle spielt.

Wie bereits erwähnt, bietet sich die TMS beim Tinnitus als mögliches Werkzeug bei der Ergründung pathophysiologischer und diagnostischer Untersuchungen, sowie als therapeutischer Ansatz an.

Erste Studien zur Behandlung des Tinnitus mit TMS waren zunächst vielversprechend, da eine kortikale Hyperaktivität scheinbar beeinflusst wurde und dies zu einer kurzfristigen Verminderung der Beschwerden führte.^{102,103} Allerdings handelte es sich stets um sehr kleine Patientenkollektive ohne eine entsprechende Kontrollgruppe.

Andere Folgestudien hingegen konnten keinen signifikanten oder nur einen geringen Behandlungseffekt bei der Therapie von Tinnitus-Patienten mit TMS nachweisen.^{104,105} Ebenso zeigten sich in vielen Studien auch hohe interindividuelle Unterschiede des Behandlungserfolgs zwischen den

Teilnehmern und die angewendeten Behandlungsregime unterschieden sich von Studie zu Studie.^{14,106}

Auf der Suche nach einem Prädiktor für interindividuelle Unterschiede im Behandlungserfolg, ließ sich erkennen, dass Patienten mit einer sehr langen Tinnitus-Dauer und einem ausgeprägten Hörverlust deutlich weniger von der TMS Therapie profitierten.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ Dies konnte in einer aktuellen retrospektiven Analyse einer großen Fallzahl jedoch nicht bestätigt werden.¹¹⁰

Durch Präselektion der Studienteilnehmer, eine Optimierung der Stimulationsparadigmen und eine wiederholte rTMS über mehrere Tage wurde weiter versucht, die Tinnitus-Therapie effektiver zu gestalten.^{14,109,111} Doch auch dies führte meist nur zu geringgradigen Veränderungen der Tinnitus-Intensität.

Im Gegensatz dazu könnte eine verbesserte Auswahl der Patienten anhand klinischer Faktoren und funktioneller neurologischer Bildgebung den Behandlungserfolg verbessern.

Lehner zeigte beispielsweise, dass die Patienten mit einem starken chronischen Tinnitus deutlich besser auf die rTMS reagierten als die Patienten mit einem nur geringen Tinnitus.¹¹⁰

Des Weiteren ist die Rolle von zerebralen Arealen, die nicht zum auditorischen Kortex gehören ja bereits diskutiert worden. Eine Pilotstudie trägt diesen Erkenntnissen bereits Rechnung und vergleicht eine multilokuläre TMS-Therapie mit einer TMS-Therapie im Bereich des auditorischen Kortex, mit vielversprechenden Ergebnissen.¹¹²

Eine neuartige TMS-Form, die Theta-Burst-Stimulation (TBS), ließ zunächst auf einen besseren Behandlungserfolg hoffen. Chung et al konnten im Zuge einer Placebo-kontrollierten Behandlungsstudie nicht nur eine Verminderung der Tinnitus-Wahrnehmung feststellen, sondern auch eine deutliche Verbesserung bezüglich der emotionalen Belastung.¹¹³

Entgegengesetzt dazu konnten andere Studien keinen Behandlungsvorteil der TBS aufzeigen.^{99,114}

Eine Kombination aus optimierten Stimulationsparadigmen (cTBS) zusammen mit einer MRT-basierten Neuronavigation deutet jedoch auf einen verbesserten Behandlungserfolg hin.^{113,115,116}

Die Analyse klinischer Daten und der neurologischen Bildgebung stellt dem zu Folge momentan einen vielversprechenden Ansatz zur Verbesserung der Behandlungseffektivität der TMS durch Selektion der Studienteilnehmer dar.^{109,116} Dies könnte auch weitere Hinweise zur Pathophysiologie des Tinnitus liefern.¹⁰¹

1.10 Neuronavigation

Damit die TMS erfolgreich angewendet werden kann, ist die Art der Positionierung essentiell. Hier ist es besonders wichtig, dass die korrekte und identische Spulenposition über dem auditorischen Kortex über den ganzen Behandlungszeitraum und auch an den verschiedenen Behandlungstagen beibehalten werden kann.¹² Durch die stereotaktische, bildgebungsgesteuerte Navigation der TMS Spule lässt dieses Ziel optimal und in Echtzeit überprüfbar erreichen.¹²

Der Nutzen der Neuronavigation bei der TMS konnte auch anhand mehrerer spezifischer Studien erfolgreich belegt werden.^{117,118}

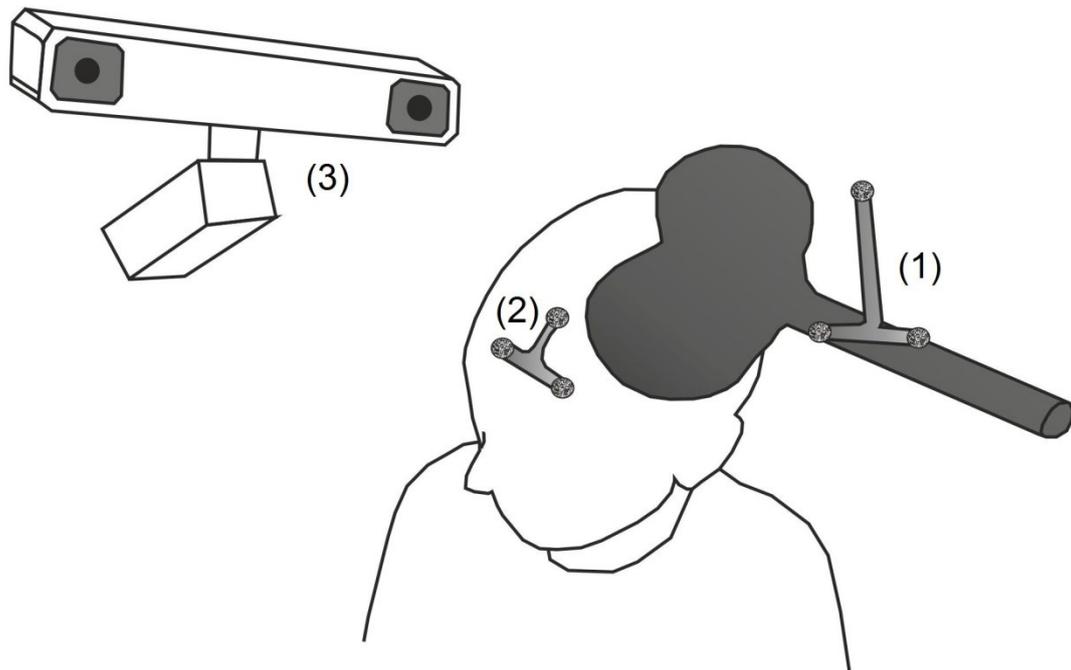


Abbildung 2: Neuronavigation

Aufbau der neuronavigierten Spulenpositionierung. Die Position von Spule (1) und des Kopfs des Patienten (2) werden mit ihren Infrarot-Markern im digitalen Koordinatensystem durch die Infrarot-Kamera (3) erfasst.

Modifiziert nach Siebner, 2007¹²

Zur optimalen Positionierung der Spule über dem auditorischen Kortex sind mehrere Schritte notwendig.

Zunächst befindet sich im Behandlungsraum ein Infrarot-Detektor-System, das über Infrarot-Markern, die am Kopf des Patienten und an der Spule angebracht sind, deren Position in einem gemeinsamen Koordinatensystem registriert.

In einer zuvor angefertigten MRT-Aufnahme des Kopfs des Patienten, kann durch eine dreidimensionale Bildrekonstruktion anschließend der primäre auditorische Kortex virtuell markiert werden.

Eine Computereinheit kann dann mit Hilfe einer Neuronavigationssoftware nach einer Referenzierungs-Prozedur die Position des auditorischen Kortex und die Position der maximalen Spulenstimulation der Achterspule anhand der MRT-Aufnahme auf dem Bildschirm in Echtzeit anzeigen.

1.11 Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit geht es einerseits darum, pathophysiologische Grundlagen des Tinnitus, wie die kortikale Hyperaktivität, zu verstehen und bestehende Modelle hierzu vergleichend heranzuziehen.

Das heißt kortikale Aktivitäten im Rahmen akustischer Stimulationsparadigmen zu messen und im Zusammenhang mit anderen patientenbezogenen Daten mit aktuellen Studien zu vergleichen.

Andererseits ist die Wirkung der Behandlung des Tinnitus mit transkranieller Magnetstimulation und deren Auswirkung auf die Beschwerdesymptomatik und die neuronalen Aktivitätsmuster eines der Hauptinteressen.

In aktuellen Studien wird zurzeit bei der Chronifizierung des Tinnitus von einer entscheidenden Rolle der kortikalen Hyperaktivität und Erregbarkeit ausgegangen. In diesem Zusammenhang ist es unser Ziel unterschiedliche Aktivitätsmuster des auditorischen Kortexes zwischen Tinnitus-Patienten und gesunden Probanden bei akustischer Stimulation nachzuweisen. Hierzu bedienen wir uns der Methode der funktionellen Nahinfrarotspektroskopie.

Diese Methode vereint gewisse Vorteile, wie eine Messung ohne Störgeräusche eine hohe zeitliche Auflösung und einen einfachen Messaufbau.

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die transkraniale Magnetstimulation eine modulierende Wirkung auf die kortikale Aktivität haben kann. Insbesondere in Bezug auf den Tinnitus lieferten einige Studien vielversprechende Ergebnisse. Durch eine Optimierung des Studienprotokolls, u.a. durch die Verwendung von cTBS und der Methode der Neuronavigation erhoffen wir uns in dieser Studie eine größere Wirksamkeit der Therapie.

In der vorliegenden Studie soll diese Beeinflussung kortikaler Hyperaktivität und Erregbarkeit beim Tinnitus auf zweierlei Wege analysiert werden. Einerseits klinisch durch die kontinuierliche Erhebung der Tinnitus-Beschwerden anhand spezifischer Fragebögen.

Andererseits soll die Veränderung der kortikalen Aktivitätsmuster mittels NIRS vor und nach der Therapie mit cTBS nachgewiesen werden. Hier erwarten wir eine Reduktion der kortikalen Hyperaktivität im auditorischen Kortex der Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe.

2 Material und Methoden

2.1 Patientengruppe

Die an Tinnitus erkrankten Patienten wurden durch Radio- und Zeitungsannoncen, sowie durch die Ambulanz der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten der Universität Würzburg auf die Studie aufmerksam gemacht und auf diese Weise rekrutiert.

Es wurden männliche und weibliche Patienten zwischen 18 und 70 Lebensjahren in die Studie aufgenommen, die unter einem subjektiven Tinnitus litten, der seit mindestens 6 Monaten bestand. Voraussetzungen waren außerdem ein Mindestwert von 38 Punkten im Tinnitus Handicap Inventory (THI) sowie ein altersentsprechend normales Hörvermögen (DIN ISO 7029). Beides wurde innerhalb von 12 Wochen vor Therapiebeginn gemessen. Eine weitere Voraussetzung war, dass die Patienten sich bisher nie einer TMS Behandlung unterzogen hatten.

Es wurden folgende Ausschlusskriterien gewählt:

1. Objektiver Tinnitus
2. Gleichzeitige andere Tinnitus-Behandlung
3. Eine Hörminderung von 70 dB in mindestens einer Frequenz
4. Klinisch relevante Komorbidität, insbesondere Diagnosen F1-F3 nach ICD10
(F1: Störungen durch psychotrope Substanzen, F2: Schizophrenie, F3: Affektive Störungen)
5. Gleichzeitige Behandlung mit psychotropen Medikamenten
6. Anamnestisch bekannte Gehirnmalformation, Kopfverletzungen, zerebrovaskuläre Ereignisse, neurodegenerative Erkrankungen oder Operationen im Kopf-Hals-Bereich
7. Schwere instabile somatische Komorbidität
8. Elektronische Implantate oder intrakranielle Metallteile
9. Bekanntes zerebrales Anfallsleiden

10. Schwangerschaft und Stillzeit
11. Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere Kontrazeption
12. Patienten, die sich nicht selbständig mit dem Prüfarzt verständigen können, oder nach dessen Einschätzung das Studienprotokoll nicht einhalten können
13. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage vor Beginn dieser Studie

Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg als Ethikvotum 86/08 am 18.08.2008 genehmigt.

2.2 Ablauf der Studie

Zu Beginn der Studie wurden alle Teilnehmer ausführlich über die Risiken und den Ablauf der Studie aufgeklärt und unterschrieben anschließend eine Einverständniserklärung.

Daraufhin wurden die Patienten im Rahmen des Erstkontaktes HNO-ärztlich und audiometrisch untersucht und die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft.

Im Anschluss an diese Untersuchung wurde in der Radiologischen Klinik eine kraniale Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) angefertigt. Dies diente zum Ausschluss organischer Ursachen des Tinnitus, wie Nervenläsionen und Malformationen, sowie der späteren Neuronavigation. In der Vorlaufzeit der 2 Wochen vor der Behandlung erfolgte dann die randomisierte einfachblinde Einteilung der Patienten in eine Verum- und eine Placebogruppe.

Der Patient wurde nun zwei Wochen vor der Behandlung von einem erfahrenen Arzt körperlich und psychiatrisch untersucht.

Daraufhin wurden folgende Fragebögen ausgefüllt: Tinnitus Fragebogen (TF), Tinnitus Handicap Inventory (THI), Tinnitus Numeric Rating Scale (NRS), Beck-Depressions-Inventar (BDI-II), Short Form Health Survey (SF-12).

Anschließend wurde mit Hilfe der NIRS die Aktivität des auditorischen Kortex während akustischer Stimulationsparadigmata gemessen.

Jeweils am Montag und am Freitag in der Woche vor der Behandlungsphase wurden erneut der TQ, der THI und die NRS ausgefüllt.

Nun folgten die zwei Behandlungswochen. Die Patienten wurden an 10 aufeinander folgenden Wochentagen, immer am Montag beginnend, mit der transkraniellen Magnetstimulation behandelt.

Am ersten, fünften und zehnten Behandlungstag wurde darüber hinaus die Motorschwellen ermittelt.

An jedem Behandlungstag wurde der Schweregrad des Tinnitus anhand der NRS ermittelt, am ersten, fünften und zehnten kamen erneut TQ, THI, BDI-II und SF-12 hinzu. Am letzten Tag der Behandlung wurde dann erneut eine NIRS unter dem oben genannten Stimulationsparadigma durchgeführt.

In den auf den Behandlungszeitraum folgenden Wochen (Follow-Up, FU), wurden in Folgewoche 1,3 und 8 jeweils die Fragebögen THI, TQ, BDI-II, SF-12 und NRS erneut bearbeitet. In Folgewoche 1 wurden die Patienten ebenfalls noch einmal audiometrisch und HNO-ärztlich untersucht.

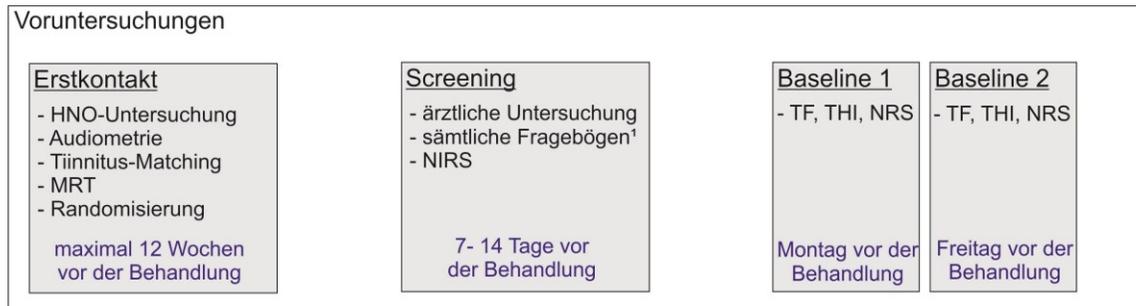


Abbildung 3: Studienablauf

Schematische Darstellung des Studienablaufs, aufgeteilt in Voruntersuchungen, Behandlungszeitraum und Follow-Up.

¹NRS, TF, THI, BDI-II, SF-12, RS-11, IAS; ² TF, THI, BDI-II, SF-12, RS-11, ³ TF, THI, BDI-II, SF-1

2.3 Kontrollgruppe

Die gesunden Probanden, die eine Kontrollgruppe zur Gruppe der Tinnitus Patienten bildeten, wurden aus dem Bekanntenkreis des Untersuchers und einer Versuchspersonenkartei der Psychiatrischen Klinik der Universität Würzburg rekrutiert.

Die Probanden waren jeweils für einen der gemessenen Tinnitus Patienten ein sogenannter „Match“, d.h. sie entsprachen sich im Geschlecht und befanden sich im gleichen Altersbereich (± 3 Lebensjahre). Somit war die Probandengruppe mit der Gruppe der Tinnitus-Patienten vergleichbar.

Darüber hinaus hatten alle Probanden anamnestisch ein gesundes Hörvermögen und keinen Tinnitus. Es galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für die Patientengruppe.

Die Probanden wurden ebenfalls ausführlich über den Ablauf der Studie informiert und unterschrieben anschließend eine Einwilligungserklärung.

Anschließend wurde nun mit Hilfe der NIRS unter Verwendung der gleichen Paradigmen wie bei den Tinnitus Patienten die Kortikale Aktivität bestimmt.

Danach beantworteten die Probanden verschiedene Fragebögen.

2.4 Fragebögen

2.4.1 Numeric Rating Scale (NRS) zum Tinnitus Schweregrad

Der Fragebogen mit verschiedenen NRS zum Tinnitus Schweregrad dient der Beurteilung der subjektiv empfundenen Tinnitus Lautheit und Belästigung.

Er beinhaltet 5 verschiedenen Skalen: Lautstärke, Unbehagen, Störungsgrad, Tinnitus-Präsenz und Tinnitus-Unannehmlichkeit. Sie werden als Ordinalskala von 1-10 dargestellt und einzeln betrachtet.

Die Numeric Rating Scale dient als Basisinstrument für Tinnitus-Evaluationsstudien und wird zur Tinnitus-Evaluation empfohlen.³³ Bezüglich Reliabilität und inhaltlicher Validität gilt die NRS zum Schweregrad des Tinnitus als zufriedenstellend.^{33,119,120}

2.4.2 Tinnitus Fragebogen

Der ursprünglich von Hallam et al. für den englischen Sprachraum entwickelte Tinnitus Questionnaire wurde von Goebel und Hiller für den deutschen Sprachraum modifiziert.¹²¹ Es stellt ein in Deutschland etabliertes, reliables und valides Testinstrument zur Quantifizierung und Differenzierung des Tinnitus und den damit assoziierten Beschwerden dar.¹²²⁻¹²⁶

Neben dem Gesamtscore bietet der Fragebogen die Möglichkeit, sechs verschiedene Subskalen zu errechnen: emotionale und kognitive Belastung, Penetranz, Hörprobleme, Schlafstörung und somatische Beschwerden.³⁶

Des Weiteren bildet der Fragebogen die Grundlage für die Einteilung des subjektiven Tinnitus in vier verschiedenen Schweregrade: leichte (0-30), mittlere (31-46), schwere (47-59) und sehr schwere Belastung (60-84).³⁶ Bis zu einer Gesamtpunktzahl von 46 wird der Tinnitus als kompensiert, und bei Werten oberhalb dieser Grenze als dekompenziert eingestuft.^{121,127}

Aus den 52 Fragen des Tests, werden 40 Items ausgewertet. Die Items werden mit 0-2 Punkten bewertet und ergeben dann einen Score von 0-84 (2 Items werden doppelt verrechnet).³⁶

Die Test-Retest-Reliabilität liegt bei $r=0.94$ für den TF-Gesamtscore und zwischen $r=0.86$ und $r=0.92$ für die einzelnen Unterskalen. Die interne Konsistenz beträgt $r=0.94$ für den TF-Gesamtscore.

In sämtlichen Skalen differenziert der TF zwischen Patienten mit kompensiertem und dekompenziertem Tinnitus. Die Interkorrelationen mit der psychopathologischen Symtombelastung (SCL-90-R) sowie Persönlichkeitsmerkmalen (FPI-R) belegen, dass im TF neben rein Tinnitus-spezifischen Belastungsfaktoren zusätzlich von einer allgemeinen psychischen Belastung ausgegangen werden muss.^{36,121,126}

2.4.3 Tinnitus Handicap Inventory

Der von Newman 1996¹²⁸ entwickelte, und später ins Deutsche übersetzte, Tinnitus Handicap Inventory (THI)^{129,130} dient der Selbstbeurteilung der Auswirkungen des Tinnitus auf das tägliche Leben.^{33,131}

Darüber hinaus wird er häufig zur Validierung und Messung von Ergebnissen in der Tinnitus-Behandlung benutzt.¹²⁶

Der THI hat einen Umfang von 25 Items mit jeweils 3 Antwortmöglichkeiten mit entsprechender Wertung (ja=0, manchmal=2, nein=4). Der Gesamtscore variiert hier also in einem Bereich von 0-100.

Der THI besitzt eine sehr gute Reliabilität ($r=0.94$), eine gute Validität ($r=0.64$) und hat sich in der klinischen Praxis gut bewährt.^{33,126,132}

2.4.4 Beck-Depressionsinventar-II

Da verschiedene Studien bereits den Zusammenhang zwischen der subjektiven Tinnitus-Belastung und psychischen Komorbiditäten, insbesondere der Depression, zeigen konnten, ist eine umfassende Diagnostik in dieser Hinsicht unabdingbar.³³

Beim Beck Depressionsinventar handelt es sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument zur Erhebung depressiver Symptomatik.

Der ursprünglich von Beck entwickelte Fragebogen BDI wurde 1996 noch einmal modifiziert, um auch Depressionskriterien des diagnostischen und statistischen Manuals in der vierten Revision (DSM-IV) zu berücksichtigen.

Der Fragebogen umfasst 21 Items, die jeweils auf einer von 0 bis 3 reichenden 4-Punkte Skala bewertet werden. In der Auswertung ergibt sich dann ein Wert zwischen 0 und 63. Ein Summenwert von 0 bis 13 gilt als unauffällig, Werte von 14 bis 19 weisen auf eine leichte Depression, Werte von 20 bis 28 auf eine mittelschwere, und Werte ab 29 auf eine schwere Depression hin.¹³³

Der BDI-II gilt hinsichtlich der Durchführung und Interpretation als objektiv.¹³⁴

Die Reliabilität gilt durch die interne Konsistenz ($0.90 \geq \alpha \geq 0.84$) und die Retest-Reliabilität ($r=0.78$, nicht-klinische Strichproben) in ausreichendem Maß als erfüllt. Durch die Modifikation des BDI anhand des DSM-IV (BDI-II) ist auch die Inhaltsvalidität erfüllt. Es besteht eine hohe Korrelation mit ähnlichen Depressions-Fragebögen ($r=0.68 - 0.98$) und kaum Korrelation mit Fragebögen zur Persönlichkeitsstruktur. Darüber hinaus gilt der BDI-II als veränderungssensitiv und diskriminiert gut zwischen den verschiedenen Schweregraden der Depression.¹³³⁻¹³⁵

2.4.5 Short Form 12 Health Survey (SF-12)

Der SF-12 ist eine adäquate Kurzform¹³⁶ des Short Form 36 Health Survey¹³⁷ und ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument um die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu erfassen. Dies wird auch aufgrund der zuvor beschriebenen Korrelation in Tinnitus-Studien als wichtiges Erhebungsinstrument angesehen.³³

Der SF-12 erhebt 8 Dimensionen, die sich konzeptionell in die Bereiche körperliche und psychische Gesundheit einteilen lassen können. Für die Auswertung steht ein computergestütztes System zur Verfügung, die verschiedenen Dimensionen der Gesundheit in Skalenwerte zwischen 0 und 100 transferieren.¹³⁷

Durch eine innere Konsistenz der Subskalen zwischen $r=0.57$ und $r=0.94$ ist die Skala homogen.³³ Durch eine Retest-Reliabilität von $\alpha=0.86$ kann eine gute Reliabilität belegt werden. Außerdem besteht eine gute Validität.¹³⁶

2.5 Audiologische Untersuchung

Im Rahmen der Screening Untersuchung und im Anschluss an die Behandlung wurden alle Patienten audiologisch untersucht.

2.5.1 Hörschwelle

Bei der Bestimmung der Hörschwelle wurden den Patienten Sinustöne unterschiedlicher Frequenzen in einem Bereich von 125 bis 8 000 Hz präsentiert.

Zunächst erfolgte die Messung der Hörschwelle über die Luftleitung für jede Seite einzeln, begonnen wird meist bei einer Tonhöhe von 1000 Hz, anschließend erfolgte die Messung über die Knochenleitung.

Der niedrigste Schalldruck eines Sinustons einer bestimmten Frequenz, bei dem eine Hörempfindung ausgelöst wurde, gab die frequenzspezifische Hörschwelle an.

2.5.2 Tinnitus-Frequenz

Im Bereich des größten Hörverlustes wurde hier zunächst ein oberschwelliger Referenzton angeboten. Die Tonhöhe wurde nun so lange verändert, dass sie dem Tinnitus in etwa gleich kommt.

Bei unilateralem Tinnitus wurde der Ton auf der kontralateralen Seite angeboten, bei bilateralem Tinnitus wurden die ipsilateralen Seiten zur Präsentation verwendet.

2.5.3 Lautheit des Tinnitus

Die Tinnitus-Lautstärke sollte möglichst genau erfasst werden.⁴³ Dies geschah in 2-dB-Schritten, gerade überschwellig beginnend in der ermittelten Tinnitus-Frequenz.

Bei unilateralem Tinnitus wurde der Ton auf der Gegenseite angeboten, bei bilateralem Tinnitus wurden die ipsilateralen Seiten zur Präsentation verwendet. Bei der Messung der Lautstärke des Tinnitus wurden gepulste Töne präsentiert, da es hierunter weder durch Hörermüdung, noch durch Residual-Inhibition zu einer Verfälschung der Angaben kommt. Diese Effekte konnten darüber hinaus mit einem „Eingabeln“ der Tinnitus-Lautstärke zwischen „lauter als der Tinnitus“ und „leiser als der Tinnitus“ vermieden und der Messwert zuverlässig bestimmt werden.⁴¹

2.5.4 Verdeckungsschwelle

Bei der Messung wurde den Patienten ein Breitbandrauschen in steigender Intensität präsentiert. Wie bereits zuvor beschrieben näherte man sich über sogenanntes „Eingabeln“ dem Schwellenwert. Auch hier wurden die Töne lediglich nur über ein bis zwei Sekunden präsentiert und entsprechende Pausen eingehalten, da es sonst zu Residual-Inhibition und Hörermüdung käme.

Lag eine unilaterale Tinnitus-Ausprägung vor, wurde der Schwellenwert der Tinnitus-Überlagerung zunächst ipsilateral und anschließend kontralateral gemessen. Lag aber eine bilaterale Ausprägung vor, musste die Verdeckungsschwelle zunächst für das ipsilaterale und bei steigendem

Schalldruck auch für die kontralaterale Seite bestimmt werden. Dies wurde für jedes Ohr einzeln durchgeführt. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Verdeckungsschwelle bei bilateraler Beschallung.⁴¹

2.6 Nahinfrarotspektroskopie

Für die Messungen wurde das Gerät ETG-4000 Optical Topography System (Hitachi Medical Co, Japan) verwendet. Die Optoden wurden mittels einer Haube, durch 2 identische „Probesets“ auf der Kopfoberfläche platziert.

Jedes Probeset fixierte 15 Optoden in 3 horizontalen Reihen, mit 5 Optoden pro Reihe. Die Optoden bestanden aus 8 Emittlern und 7 Rezeptoren, die in einem Abstand von 30mm angeordnet waren. Ein Emitter und ein benachbarter Reflektor bildeten hierbei einen Kanal, demnach bildete ein Probeset 22 Kanäle ab. Die Emitter sandten Licht mit einer Wellenlänge von 695 ± 20 nm und 830 ± 20 nm aus. Das Licht hatte eine durchschnittliche Eindringtiefe von 15-20 mm. Die Messfrequenz betrug 10 Hz.

Die Platzierung der Probesets erfolgte anhand des 10/20-Systems, wobei die mittlere vertikale Optodenreihe auf der Linie T₃-C₃-C_Z platziert wurde.¹³⁸ Die unterste horizontale Reihe wurde direkt oberhalb des Ansatzes der Ohrmuschel platziert. Anschließend wurde das Probeset mit elastischen Gummizügeln am Kopf fixiert.

Die Messung erfolgte in sitzender Position der Teilnehmer, in einem abgedunkelten, schallreduzierten Raum. Die Versuchspersonen wurden instruiert, ruhig, aber entspannt zu sitzen und dabei auf übermäßiges Schlucken oder Bewegungen während der Messung zu verzichten.

Anschließend wurde unter 2 verschiedenen Stimulationsparadigmen die Veränderung der kortikalen Aktivität gemessen.

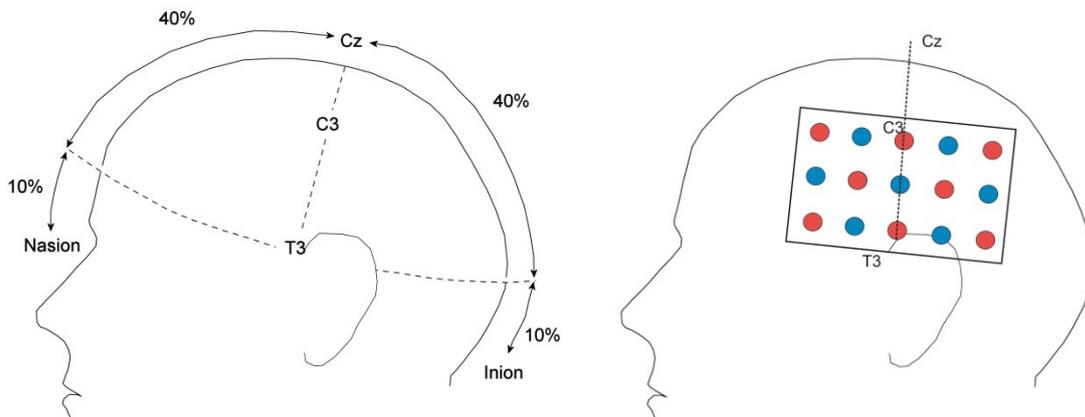


Abbildung 4: Positionierung des Probesets

Schema der Markierungspunkte zur Platzierung und Ausrichtung des Probesets an den Messpunkten.

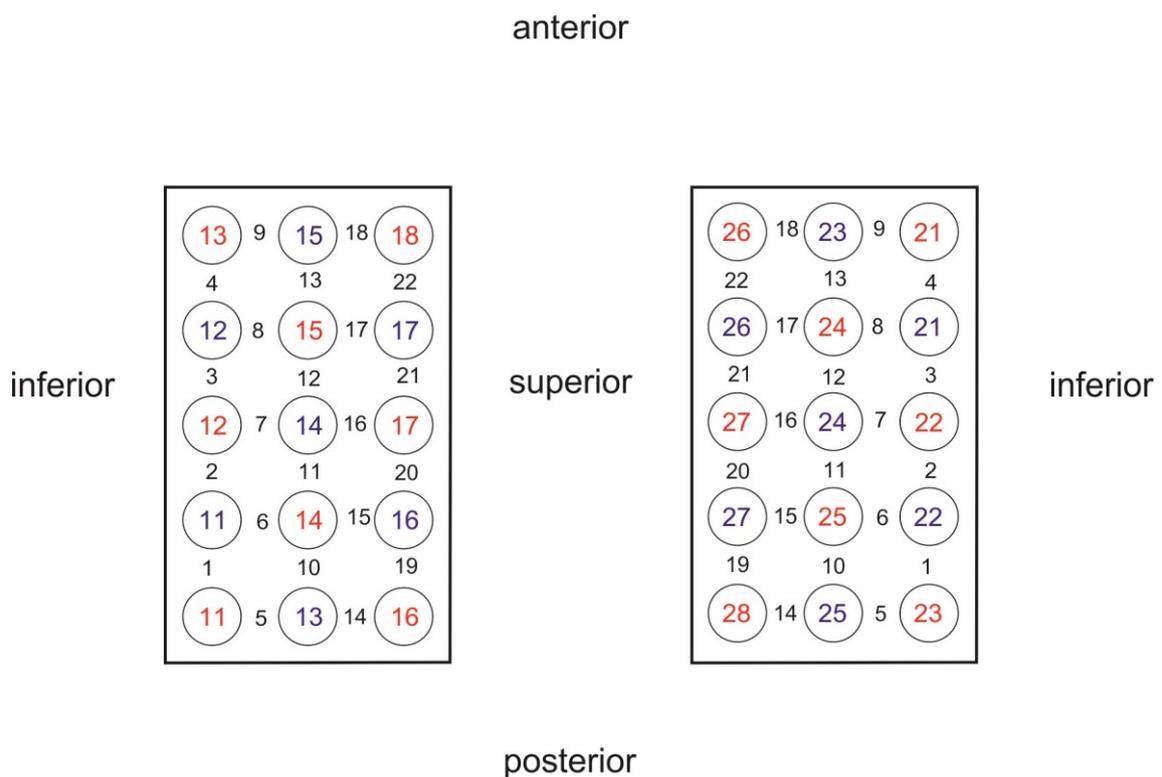


Abbildung 5: Kanäle des Probesets

Schema des Probesets in der Draufsicht. Die Optoden sind farblich nummeriert; Emitter: rot und Rezeptoren: blau. Die Messkanäle sind mit schwarzen Ziffern zwischen den Optoden markiert.

2.6.1 Stimulationsparadigmen

Hier wurden 2 akustische Stimulationsparadigmen, stets in zufälliger Reihenfolge durchgeführt.

Für die Präsentation der akustischen Stimuli wurde die Soundkarte DMX 6 Fire USB (Terratec, Deutschland) verwendet. An diese wurden die Ohrhörer E-A-R Tone® 3A (Aero Company, USA) angeschlossen und dem Patienten angepasst. Dem Patienten wurde auf beiden Seiten das CCITT-Rauschen (Comité Consultatif International Téléphonique et Télégraphique) mit einer Lautstärke von 70 dB-SPL präsentiert. Das sprachsimulierende Rauschen CCITT Rec. G 227, stammt ursprünglich aus dem Fernmeldewesen und ähnelt dem Ton-Spektrum menschlicher Sprache und den meisten Umweltgeräuschen.^{139,140}

2.6.1.1 Event Related Paradigma

Beim Stimulationsparadigma „Event Related“ wurden dem Versuchsteilnehmer 40 Einzelstimuli des CCITT-Rauschen mit einer Dauer von 1,75 Sekunden präsentiert. Die Pausen dazwischen wechselten zufällig in einem Bereich von 12 bis 14 Sekunden.

2.6.1.2 Audioblock Paradigma

Hier wurden dem Patienten 12 Blöcke mit CCITT-Rauschen präsentiert. Jeder Block und die Pausen dazwischen dauerten 20 Sekunden.

2.7 Neuronavigation

Ziel der Neuronavigation war es, die Spulenposition mit dem Fokus des Magnetfeldes relativ zum 3D-Bild der individuellen MRT-Aufnahme des Gehirns auf dem Computermonitor darzustellen und dabei die Spulenbewegung während der Stimulation in Echtzeit zu verfolgen.

Im Rahmen der Erstuntersuchung wurde von allen Patienten eine MRT-Aufnahme des Gehirns angefertigt.

Die Messung erfolgte in der Neuroradiologie der Universitätsklinik Würzburg am 3-Tesla-Scanner Magnetom TIM Trio der Firma Siemens. Hier wurde ein

MPRAGE 3D MR-Bild in T1-Wichtung erstellt. Die Messdauer betrug circa vier Minuten.

Einerseits diente das MRT dem Ausschluss organischer Ursachen des Tinnitus, vor allem aber wurde diese Aufnahme in die Navigationssoftware eingelesen. Mit Hilfe dieser Software konnte das Zielareal markiert werden.

Am Kopf des Patienten und der Spule wurde ein dynamischer Referenzrahmen angebracht. Jeder Rahmen bestand aus 3 Infrarot-reflektierenden Kugeln.¹⁴¹ Über ein Detektorsystem (Infrarotkamera) konnte nun die Positionen der Spule und des Probandenkopfes mit Hilfe einer Navigationssoftware in einem virtuellen Koordinationssystem registriert werden. Bei diesem Prozedere wurde die Spule mit der Referenzierungsplatte und der Patientenkopf mit dem Referenzierungsstab anhand anatomischer Landmarken markiert. Anschließend wurde die Spule im Verhältnis zum Kopf des Patienten durch das Navigationsprogramm visualisiert.

Es wurden die Reflektoren, die Trackingkamera Polaris und die Neuronavigations-Software der Firma Localite GmbH (St Augustin, Deutschland) verwendet.

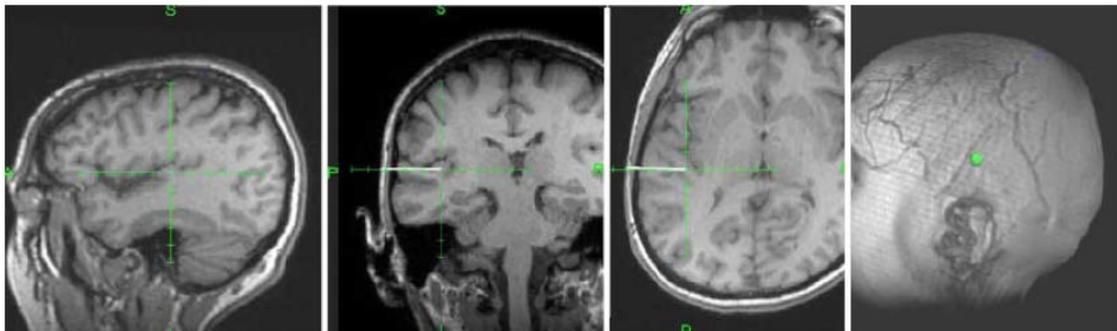


Abbildung 6: Markierung des Zielgebietes für die cTBS

Markierung des Heschl'schen Gyrus in der Neuronavigationssoftware in verschiedenen Schnittebenen und der virtuellen Aufsicht.

2.8 Transkraniale Magnetstimulation

Im Rahmen dieser Studie wurde den Patienten der Verumgruppe rTMS in Form der cTBS nach Huang mit einer Intensität von 30 % der Maximal-Stimulation appliziert. Der Fokus war hierbei neuronavigiert auf den auditorischen Kortex gerichtet.

Bei der Placebo-Bedingung wurde die Magnetspule um 45° nach kranial geneigt.

2.8.1 Transkraniale Magnetstimulation des auditorischen Kortex

Im Rahmen dieser Studie wurde das von Huang et al entwickelte Protokoll zur kontinuierlichen Theta-Burst-Stimulation verwendet.¹⁴² Hierbei handelt es sich um eine salvenartige, repetitive transkranielle Magnetstimulation.

Das heißt, es wurden hochfrequente Dreiersalven mit einer Frequenz von 5 Hz appliziert. Dabei bestand jede Dreiersalve (bursts), aus 3 biphasischen Einzelreizen gleicher Intensität, die einen Interstimulus-Intervall von 20 ms hatten, dies entspricht 50 Hz.

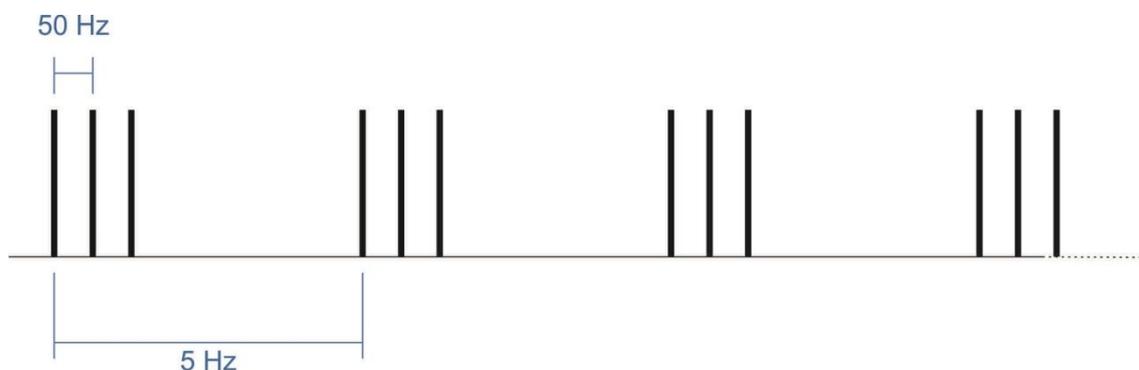


Abbildung 7: Schema der Impulse beim cTBS

Schema des Aufbaus der Einzelimpulse beim cTBS nach Huang et al.

Jede Sitzung setzte sich aus 600 Einzelimpulsen zusammen und dauerte in der Regel 50 Sekunden. Die Patienten wurden an den zehn Behandlungstagen jeweils mit zwei cTBS-Sitzungen behandelt, zwischen den Sitzungen lag eine 15 minütige Pause.

Bei den Verum-Patienten wurde die Spule 90° orthogonal zur Kalotte neuronavigiert auf den Gyrus temporales transversus gerichtet. Bei den Placebo-Patienten wurde die Spule von diesem Ausgangspunkt neuronavigiert 45° nach kranial geneigt und hatte ihren Focus außerhalb des Kortex.

Beim eingesetzten Gerät, der 70 mm Doppelspule MC-B70, MagPro®, MagOption® der Firma Medtronic beträgt zum Beispiel die Stromstärke bei biphasischer Stimulation mit 1 Hz und 35 % des Stimulator-Outputs 48 A/µsec.

2.8.2 Ruhemotorschwelle

Zusätzlich wurde die kortikale Erregbarkeit der Probanden gemessen. Bei der Messung der Reizschwelle orientierte man sich an den Leitlinien von Rossini.¹⁴³ Hierbei wird zunächst der sog. *hot spot* aufgesucht. Dabei handelt es sich um die Spulenposition am Schädel, an der der Stimulus eine isolierte Muskelkontraktion des M. adductor pollicis hervorruft. Um dies zu erreichen, wird eine eindeutig überschwellige Stimulationsintensität benutzt (das heißt 45 % der Stimulatorleistung).

Ist der *hot spot* gefunden, wird fortschreitend die Reizstärke vermindert, bis nur auf 5 von 10 Stimuli eine Reizantwort (Muskelkontraktion) folgt. Diese Stimulationsintensität ist als die Motorschwelle definiert.

2.9 Analyse der Ergebnisse

2.9.1 Klinische Daten

Zunächst erfolgt ein Vergleich der Verum-, der Placebo- und der Kontrollgruppe bezüglich der im Rahmen des Screening erhobenen Daten.

Hier wurden demographische Daten, Daten aus der Tonaudiometrie und Scores der verschiedenen Gesundheits- und Tinnitus-bezogenen Fragebögen mit T-Test, Chi-Quadrat-Test und Varianzanalyse (ANOVA) auf Unabhängigkeit der Gruppeneinteilung untersucht.

Zur Untersuchung der klinischen Effekte der TMS erfolgte für die Tinnitus-bezogenen Fragebögen eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen zu den unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten der

Fragebögen, unter Berücksichtigung des Zwischensubjektfaktors der Gruppeneinteilung.

Bei der Analyse der kurzfristigen NRS-Effekte wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt.

Das Signifikanzniveau lag bei 5 % und alle Berechnungen wurden mit Hilfe von SPSS 20.0.0.1 (SPSS Inc., USA) durchgeführt.

2.9.2 NIRS-Daten

Der eigentlichen Analyse der NIRS-Daten vorangehend, wurden zunächst Artefakte, die bei jeder Messung entstehen herausgefiltert.

Für die Bewegungsartefakte wurde die Empfehlung der Korrektur von Bewegungsartefakten von Cui¹⁴⁴ genutzt. Die Grundlage ist hier, dass sich die Chromophoren oxygeniertes und desoxygeniertes Hämoglobin während physiologischer Gehirnaktivität reziprok proportional zueinander verhalten. Bei Bewegungsartefakten kommt es allerdings zu einem deutlichen Anstieg beider Chromophoren. Bildet man nun aus beiden Chromophoren-Konzentrationen die Summe, ist diese unter physiologischer Aktivität stabil, aber bei Bewegungsartefakten erhöht. Diese Bereiche wurden bei der Analyse korrigiert. Für das Block-Design wurden sehr langsame Veränderungen der Chromophoren-Konzentrationen (sog. *drifts*) durch ein lineares Anpassungsmodell der Grundlinie ausgeglichen. Hierfür wurde zunächst das arithmetische Mittel der zehn Sekunden vor der akustischen Stimulation und das arithmetische Mittel des Intervalls zwischen der zehnten und zwanzigsten Sekunde nach der Stimulation ermittelt, um zwischen diesen Werten eine Anpassungslinie zu bilden. Für alle 12 Wiederholungen der Stimulationsblöcke wurde eine angepasste Durchschnitts-Grundlinie gebildet, so konnten die *drifts* von der Aktivitäts-Grundlinie subtrahiert werden.

Im Event-Related Design wurden langsame Drifts mit einer *high pass* Cosinus-Funktion herausgefiltert.

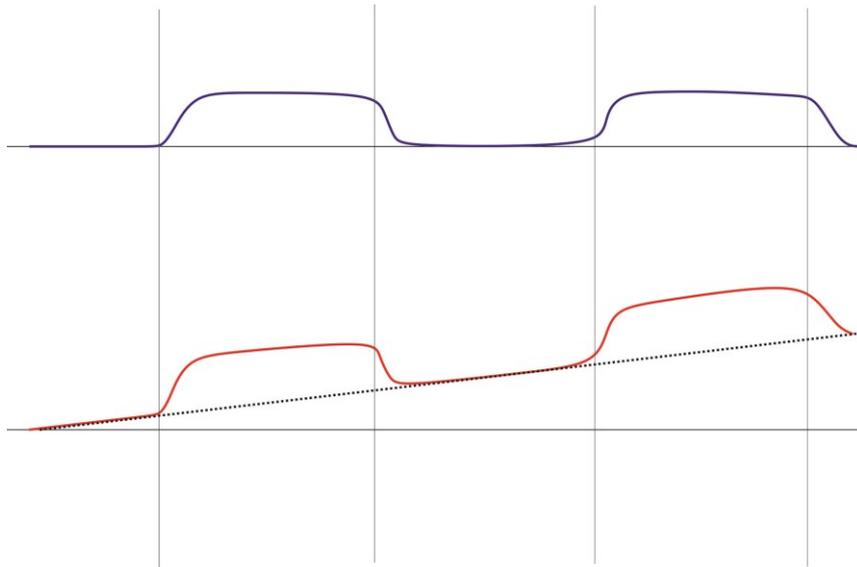


Abbildung 8: Anpassung der Amplitudenkurve

Schematische Darstellung einer Amplitudenkurve der Gehirnaktivität ohne Drift (blau) und mit Drift (rot). Der Drift wird durch eine mathematische Angleichung der Grundlinie herausgerechnet.

Zur Auswertung wurde das *general linear model* mit der Formel $Y = X\beta + \varepsilon$ herangezogen.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ Hierdurch können β -Werte der Konzentrationsveränderungen der Chromophoren ermittelt werden, die wiederum Rückschlüsse auf die neuronale Aktivität geben.

Die so ermittelten Mittel- (Block-Design) bzw. β -Werte (Event-Related-Design) der Chromophoren-Konzentration wurden für jeden Test und jeden Kanal einzeln in SPSS 20 übertragen.

Bei der funktionellen Zuordnung bestimmter NIRS-Kanäle zu Gehirnregionen wurde auf die Arbeit von Okamoto zurückgegriffen.¹⁴⁸

Zunächst wurde zur Messung der zerebralen Aktivität aller Versuchsteilnehmer während der Stimulationsparadigmen ein zweiseitiger Einstichproben-t-Test gegen Null für alle Kanäle durchgeführt.

In der zweiten Fragestellung sollte untersucht werden, inwieweit sich die NIRS-Aktivierung gesunder Kontrollen von denen der Tinnitus-Patienten unterscheidet. Dafür wurden die Daten der Tinnitus-Patienten ($n = 23$), die vor der Therapie erhoben worden waren, untereinander und mit denen der Kontrollpersonen ($n = 12$) für jedes Paradigma getrennt verglichen.

Für die Gruppenkontraste wurden die Aktivierungen der Kanäle mithilfe von ungepaarten T-Tests analysiert. Dabei wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verwendet.

Die dritte Fragestellung beschäftigte sich damit, ob sich die rTMS-Therapie auch anhand eines veränderten NIRS-Signals objektiv darstellen lässt.

Um die durch die TMS induzierten Unterschiede zwischen beiden Gruppen darstellen zu können, wurden die Aktivierungen in den Kanälen vor und nach der Therapie auf signifikante Gruppenunterschiede zu den Erhebungszeitpunkten (2x2 ANOVA mit den Faktoren Zeit (vor und nach TMS) und Gruppe (Verum- und Placebobehandlung)) untersucht.

Falls ein signifikanter Unterschied gemessen werden konnte, erfolgte eine post-hoc-Analyse. Bei allen Tests wurde ein unkorrigiertes Signifikanzniveau von $\alpha = 0,1$ verwendet.

Die erhobenen NIRS-Daten wurden mit MatLab (The MathWorks Inc., USA) ausgewertet.

3 Ergebnisse

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden 23 Patienten neuronavigiert mit TBS stimuliert und die Aktivität des auditorischen Kortex mit NIRS gemessen. Hiervon erhielten 12 Patienten die Verum-Behandlung und 11 Patienten die Placebo-Behandlung. Außerdem wurden Vergleichsdaten von insgesamt 12 Kontrollpersonen erhoben.

3.1 Vergleich der Studienkollektive

Die Teilnehmer der Studie waren im Durchschnitt 46 Jahre alt. Die Verumgruppe zeigte hier ein Durchschnittsalter von 48, die Placebogruppe von 46 und die Kontrolle von 44 Jahren. Insgesamt nahmen an der Studie 22 Männer und 12 Frauen teil. In der Verumgruppe fanden sich 6 Männer und 6 Frauen, in der Placebogruppe 7 Männer und 4 Frauen, während in der Kontrollgruppe 9 Versuchsteilnehmer männlich und 3 weiblich waren.

Die Verum- und die Placebogruppe waren hinsichtlich der zum Screening erhobenen demographischen und Tinnitus-bezogenen Daten, sowie der Daten aus dem Audiogramm und der Fragebögen vergleichbar. Die Ergebnisse aus der Screening-Untersuchung sind folgend noch einmal dargestellt.

Tabelle 1: Vergleich der Studienkollektive

Darstellung der arithmetischen Mittel, Standardabweichungen und Gruppenkontraste ausgesuchter Parameter zum Zeitpunkt des Screenings für die verschiedenen Gruppen von Studienteilnehmern. NRS: Numeric Rating Scale, T: T-Test; F: Varianzanalyse (ANOVA)

	Verum	Placebo	Kontrolle	Gruppenkontraste
Alter (Jahre)	48.17 ± 10.70	46.46 ± 11.50	43.56 ± 15.02	F=0.407; df=2.32; p=0.669
Hörverlust (dB)	20.50 ± 11.00	21.40 ± 6.70	±	T=0.223; df=16; p=0.826
Tinnitusdauer (Monate)	68.90 ± 61.40	96.80 ± 120.40	±	T=0.702; df=20; p=0.491
TF	39.42 ± 11.80	46.27 ± 15.91	±	T=1.181; df=21; p=0.251
THI	42.33 ± 17.49	50.18 ± 18.72	±	T=1.039; df=21; p=0.311
BDI-II	11.58 ± 8.83	7.00 ± 7.21	4.00 ± 6.34	T=1.356; df=21; p=0.190
NRS	7.17 ± 1.64	6.00 ± 1.84	±	T=1.605; df=21; p=0.123
Motorschwelle	34.08 ± 6.10	37.83 ± 11.08	±	T=-1.014; df=21; p=0.332

Im Vergleich zwischen Verum-, Placebo- und Kontrollgruppe fanden sich keine Unterschiede bezüglich der erhobenen demographischen Daten.

Insbesondere für die Variablen Alter, Geschlecht, berufliche und soziale Situation, Ausbildung und Händigkeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden.

3.2 Klinische Effekte

In der Darstellung der klinischen Effekte der TBS wurden die Ergebnisse aus dem TF, THI, BDI-II, SF-12 und NRS betrachtet. Die Erhebung dieser Daten erfolgte im Rahmen von Screening, Baseline, Tag 1, Tag 6 und Tag 10, sowie zu 3 Follow-Up Zeitpunkten. Zusätzlich wurde die NRS an jedem Behandlungstag vor und nach jeder Sitzung ausgefüllt. Die Auswertung erfolgte bei fehlenden Werten mit dem LOCF-Verfahren. Das LOCF-Verfahren, (englisch: *last observation carried forward*) beschreibt das Ersetzen fehlender Werte in einer longitudinalen Datenreihe durch den vorangegangenen Wert.

3.2.1 TF, THI und SF-12

Für den TF, THI und SF-12 waren signifikante Effekte über die Zeit, jedoch keine signifikanten Effekte für die Gruppenunterschiede nachweisbar. Ebenso ließ sich kein Interaktionseffekt zwischen den Gruppen über die Zeit nachweisen.

Im Einzelnen zeigten sich für den Tinnitus-Fragebogen ein Haupteffekt Zeit ($F=4.234$; $df_1=2.703$; $df_2=56.757$; $p=0.011$), aber kein Haupteffekt Gruppe ($F=2.575$; $df_1=1$; $df_2=21$; $p=0.124$). Ein Interaktionseffekt zwischen Zeit und Gruppeneinteilung ($F=0.256$; $df=2.703$; $p=0.837$) konnte ebenso nicht nachgewiesen werden.

Für den THI wurde ein Haupteffekt Zeit festgestellt ($F=4.412$; $df_1=3.391$; $df_2=71.207$; $p=0.05$), aber kein Haupteffekt Gruppe ($F=2.620$; $df_1=1$; $df_2=21$; $p=0.12$) und kein Interaktionseffekt zwischen Zeit und Gruppeneinteilung ($F=0.526$; $df=3.391$; $p=0.687$) ermittelt. Bei der Analyse des SF-12 zeigte sich für den Körperlichen Summenscore (KSS) kein signifikanter Haupteffekt über die Zeit ($F=2.984$; $df_1=2.662$; $df_2=55.897$; $p=0.45$) und

kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gruppeneinteilung ($F=0.017$; $df_1=1$; $df_2=21$; $p=0.896$).

Für den Psychischen Summenscore (PSS) war jedoch ein signifikanter Haupteffekt Zeit zu beobachten ($F=2.702$; $df_1=5$; $df_2=105$; $p=0.024$), aber kein Gruppenunterschied ($F=0.082$; $df_1=1$; $df_2=21$; $p=0.778$). Auch hier zeigte sich kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen der Gruppeneinteilung und der Zeit: $F=0.085$; $df_1=1$; $df_2=21$; $p=0.995$ (KSS) und $F=0.499$; $df_1=5$; $df_2=105$; $p=0.776$ (PSS).

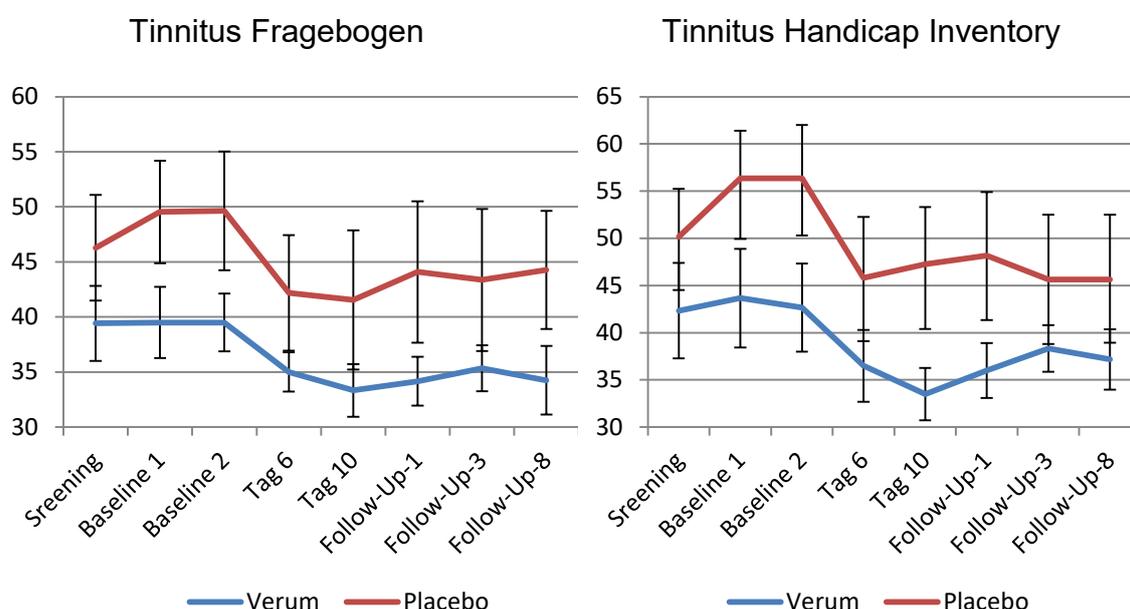


Abbildung 9: Verlauf von TF und THI über die Zeit

Darstellung der arithmetischen Mittel der tinnituspezifischen Fragebögen TF und THI für Verum- und Placebogruppe über die Zeit. Der Standardfehler ist als Fehlerindikator eingezeichnet.

Das heißt, dass es für den TF und den THI zu einem signifikanten Absinken der Scores über die Zeit kam, sich die Gruppen aber nicht im Ausmaß der Veränderungen über die Zeit unterschieden. Daneben kam es in beiden Gruppen über den gesamten Zeitraum der Studie zu einem geringen, aber signifikanten Anstieg der Lebensqualität in beiden Gruppen (s. Anhang).

Die Betrachtung von TF und THI im paarweisen Vergleich zu unterschiedlichen Erhebungszeitpunkten, zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Scores der Voruntersuchungen zu denen, die während der Behandlungsphase

erhoben wurden. Dieser signifikante Unterschied blieb auch während der ersten beiden Follow-Up Zeitpunkte erhalten.

Hierbei fiel der Score des TF im Vergleich der Voruntersuchungen zur Behandlungsphase im Mittelwert um 6 Punkte. Der Mittelwert der Follow-Up-Scores war noch 5 Punkte niedriger als der Mittelwert der Voruntersuchungen. Der Score des THI fiel während der Behandlung im Mittelwert um 8 Punkte ab, und blieb im Follow-Up um 7 Punkte niedriger als im Screening.

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass es in beiden Gruppen zu einer signifikanten Verminderung der Scores von TF und THI ab dem Zeitpunkt der Behandlung kam, die über den Zeitraum der Behandlung hinaus stabil blieb. Ein Interaktionseffekt bezüglich der Gruppeneinteilung konnte nicht beobachtet werden.

Tabelle 2: TF und THI

Paarweiser Vergleich von TF und THI Scores an Behandlungstagen und den Follow-Up Untersuchungen mit den Screening und Baseline Untersuchungen.

Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	THI	TF
<u>Tag 6</u>	Screening	p = 0.160	p = 0.084
	Baseline 1	p = 0.008	p = 0.008
	Baseline 2	p = 0.005	p = 0.001
<u>Tag 10</u>	Screening	p = 0.079	p = 0.020
	Baseline 1	p = 0.001	p = 0.003
	Baseline 2	p = 0.001	p = 0.001
<u>Follow-Up 1</u>	Screening	p = 0.215	p = 0.164
	Baseline 1	p = 0.003	p = 0.012
	Baseline 2	p = 0.007	p = 0.003
	Tag 6	p = 0.689	p = 0.725
	Tag 10	p = 0.263	p = 0.234
<u>Follow-Up 3</u>	Screening	p = 0.224	p = 0.176
	Baseline 1	p = 0.007	p = 0.033
	Baseline 2	p = 0.008	p = 0.008
	Tag 6	p = 0.761	p = 0.656
	Tag 10	p = 0.375	p = 0.144
<u>Follow-Up 8</u>	Screening	p = 0.211	p = 0.267
	Baseline 1	p = 0.025	p = 0.075
	Baseline 2	p = 0.018	p = 0.043
	Tag 6	p = 0.937	p = 0.722
	Tag 10	p = 0.693	p = 0.390

3.2.2 NRS zum Tinnitus Schwergrad

Hier zeigte sich eine signifikante Veränderung der NRS über die Zeit für alle Items ($p < 0.001$), allerdings keine signifikanten Effekte für die Gruppenunterschiede oder Gruppenunterschiede über die Zeit.

Betrachtet man die Items einzeln im paarweisen Vergleich zu verschiedenen Messzeitpunkten wird sichtbar, dass sich die zum Zeitpunkt der Behandlung erhobenen Werte deutlich von jenen unterscheiden, die zu allen anderen Zeitpunkten erhoben worden sind ($p < 0.001$). Es zeigte sich hier auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

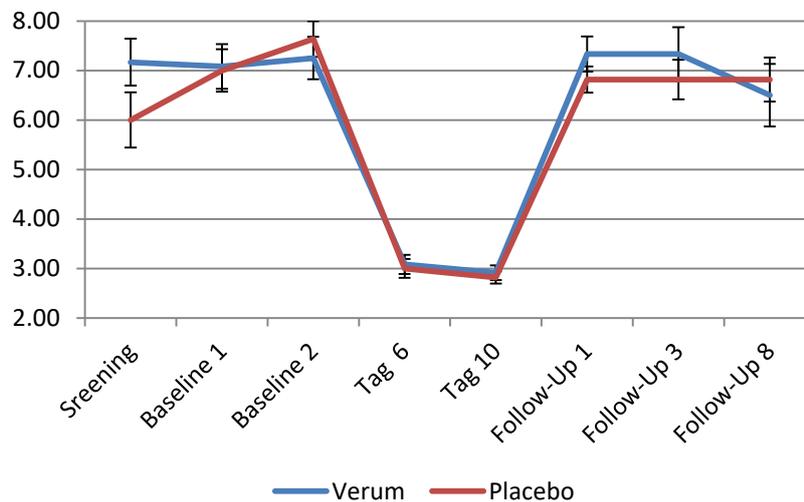


Abbildung 10: Verlauf der NRS über die Zeit

Darstellung der arithmetischen Mittelwerte für das Item 1 der NRS für die Placebo- und Verumgruppe. Der Standardfehler ist als Fehlerindikator eingezeichnet.

In der Analyse der NRS an allen einzelnen Behandlungstagen jeweils vor und nach der rTMS-Sitzung, zeigte sich eine Verringerung der Scores im Anschluss an die Behandlung. Es zeigte sich ein Haupteffekt über die Zeit ($p \leq 0.003$) (s. Anhang). Ein Interaktionseffekt für die Einteilung in Verum- oder Placebogruppe und den kurzfristigen Behandlungserfolg konnte nicht nachgewiesen werden ($p \geq 0.273$).

Das heißt also, dass sich die Scores von Verum- und Patientengruppe in gleichem Maße während des Behandlungszeitraumes verbesserten, dieser Effekt aber während des Follow-Up nicht stabil blieb. Darüber hinaus kam es nach jeder Einzelbehandlung zu einer deutlichen Verbesserung der Scores in beiden Gruppen.

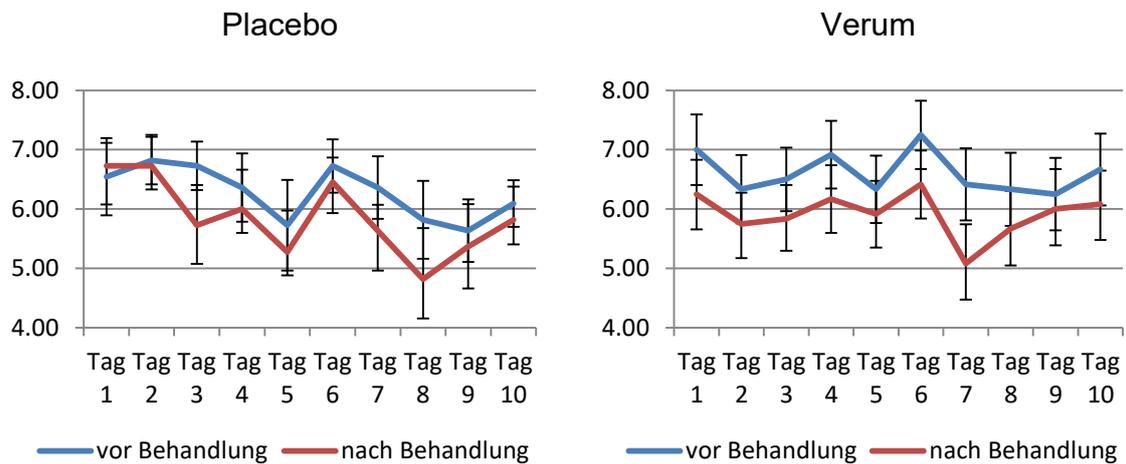


Abbildung 11: NRS an den einzelnen Behandlungstagen

Darstellung der arithmetischen Mittelwerte des Item 1 der NRS an den Behandlungstagen. Der Standardfehler ist als Fehlerindikator eingezeichnet.

3.2.3 BDI-II

Für den BDI-II konnte kein Unterschied für die Haupteffekte Zeit ($F=1.876$; $df=1.988$; $p=0.166$) und Gruppe ($F=0.896$; $df=1$; $p=0.355$) gefunden werden.

Es zeigte sich kein Interaktionseffekt zwischen Zeit und Gruppe ($F=1.277$; $df=1.988$; $p=0.289$).

3.3 Nahinfrarotspektroskopie

3.3.1 Screening-Unterschiede

3.3.1.1 Event-Related-Design

Im Event-Related-Design des NIRS im Rahmen der Screening Untersuchung war eine klare Aktivierung aller Versuchspersonen für den Bereich des auditorischen Kortex beidseits nachweisbar. Wobei sich der Aktivitätsbereich der rechten Hemisphäre (Kanal 2: $p=0.009$; Kanal 6: $p=0.005$; Kanal 7: $p<0.001$; Kanal 11: $p<0.001$; Kanal 12: $p=0.032$; Kanal 15: $p=0.030$; Kanal 16: $p<0.001$; Kanal 20: $p=0.007$; Kanal 21: $p=0.049$) deskriptiv betrachtet über mehr Kanäle ausbreitete, als der Aktivitätsbereich der linken Hemisphäre (Kanal 2: $p=0.024$; Kanal 6: $p=0.019$; Kanal 7: $p=0.018$; Kanal 10: $p=0.073$; Kanal 11: $p<0.001$; Kanal 16: $p=0.010$; Kanal 20: $p=0.045$).

Betrachtete man die verschiedenen Kanäle des Stimulationsparadigmas für jede Gruppen einzeln, zeigten sich Gruppenunterschiede. Links in Kanal 15 ($p=0.061$) und rechts in Kanal 12 ($p=0.017$) und Kanal 13 ($p=0.067$).

Patienten der Placebogruppe zeigten im Vergleich zu den anderen Gruppen eine verringerte Aktivierung in Kanal 15 links (Placebo zu Verum: $p=0.025$; Placebo zu Kontrolle: $p=0.053$; Verum zu Kontrolle: $p=0.791$).

In der Kontrollgruppe zeigte sich im Vergleich zum Patienten-Kollektiv eine erhöhte Aktivität in Kanal 12 rechts (Kontrolle zu Verum: $p=0.047$; Kontrolle zu Placebo: $p=0.033$; Verum zu Placebo: $p=0.446$) und in Kanal 13 rechts (Kontrolle zu Verum: $p=0.068$; Kontrolle zu Placebo: $p=0.131$; Verum zu Placebo: $p=0.431$). Kanal 12 und 13 sind weniger auditorischen kortikalen Arealen als dem Frontallappen zuzuordnen.

Zusammenfassend fand sich in der Placebogruppe in der rechten Hemisphäre in einem kleinen Bereich eine signifikant verminderte Aktivierung des auditorischen Kortex. Daneben zeigte sich in der Kontrollgruppe im Vergleich zum Patienten-Kollektiv eine signifikant erhöhte Aktivität im Bereich des Frontallappens.

Aktivität im Event-Related-Design

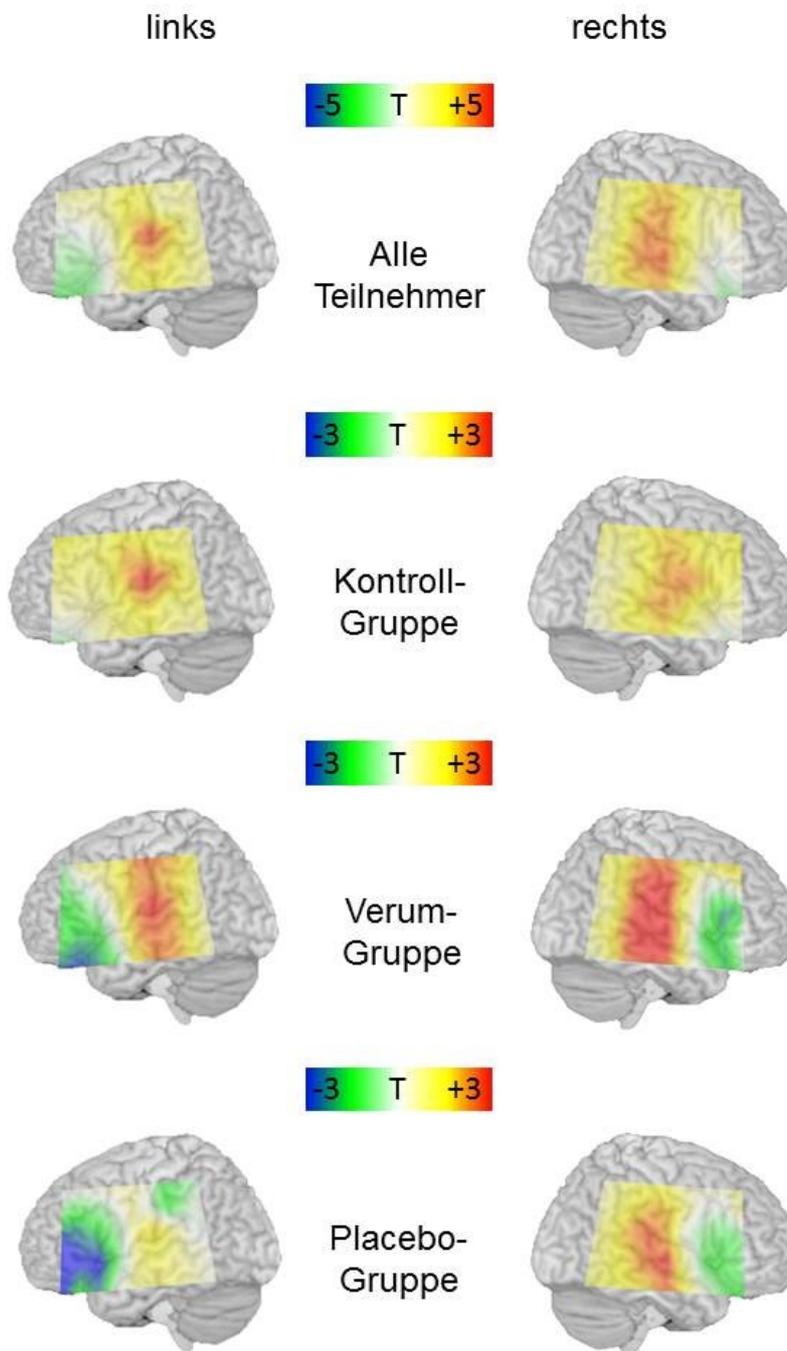


Abbildung 12: Aktivität im Event-Related-Design

Schematische Darstellung der Aktivität im Event-Related-Design in den verschiedenen Kanälen in Projektion auf ein Schema des menschlichen Gehirns. Das Ausmaß der Aktivitätsveränderungen ist farblich anhand der Signifikanz der Veränderungen für die einzelnen Kanäle codiert.

3.3.1.2 Block-Design

Für das Block-Design zeigte sich bei der Betrachtung aller Versuchsteilnehmer lediglich über der linken Hemisphäre eine Aktivierung. In Kanal 6 links: $T=2.035$; $df=34$; $p=0.05$ und in Kanal 11 links: $T=2,457$; $df=34$; $p=0.019$. Die Lokalisation dieser Aktivierung ist durchaus mit dem auditorischen Kortex vereinbar.

Die Patienten der Verumgruppe zeigten eine verminderte Aktivierung in Kanal 11 links (Verum zu Kontrolle: $p=0.024$; Verum zu Placebo: $p=0.311$; Placebo zu Kontrolle: $p=0.108$) und in Kanal 15 links (Verum zu Kontrolle: $p=0.002$; Verum zu Placebo: $p=0.030$; Placebo zu Kontrolle: $p=0.449$).

Im Bereich der rechten Hemisphäre konnte in den beiden Patientengruppen gegenüber den Kontrollpersonen eine erhöhte Aktivierung in Kanal 2 und 7 beobachtet werden: Kanal 2 (Verum zu Kontrolle: $p=0.007$; Placebo zu Kontrolle: $p=0.017$; Verum zu Placebo: $p=0.423$) und Kanal 7 (Verum zu Kontrolle: $p=0.019$; Placebo zu Kontrolle: $p=0.058$; Verum zu Placebo: $p=0.578$).

Die Aktivitätskontraste der rechten Hemisphäre der Gruppen fanden sich im Bereich des auditorischen Kortex.

Zusammenfassend für das Block- und Event-Related-Design lässt sich sagen, dass sich das Aktivitätsmuster der rechten Hemisphäre zwischen der Patienten- und der Kontrollgruppe unterschied.

In der Patientengruppe zeigte sich im Rahmen des Block-Designs eine stärkere Aktivität im Bereich des auditorischen Kortex als in der Kontrollgruppe. Im Event-Related-Design zeigte sich dafür bei der Patientengruppe eine fokussiertere Aktivität auf den auditorischen Kortex, während bei der Kontrollgruppe auch frontale Areale Aktivitätsveränderungen zeigten.

Aktivität im Block-Design

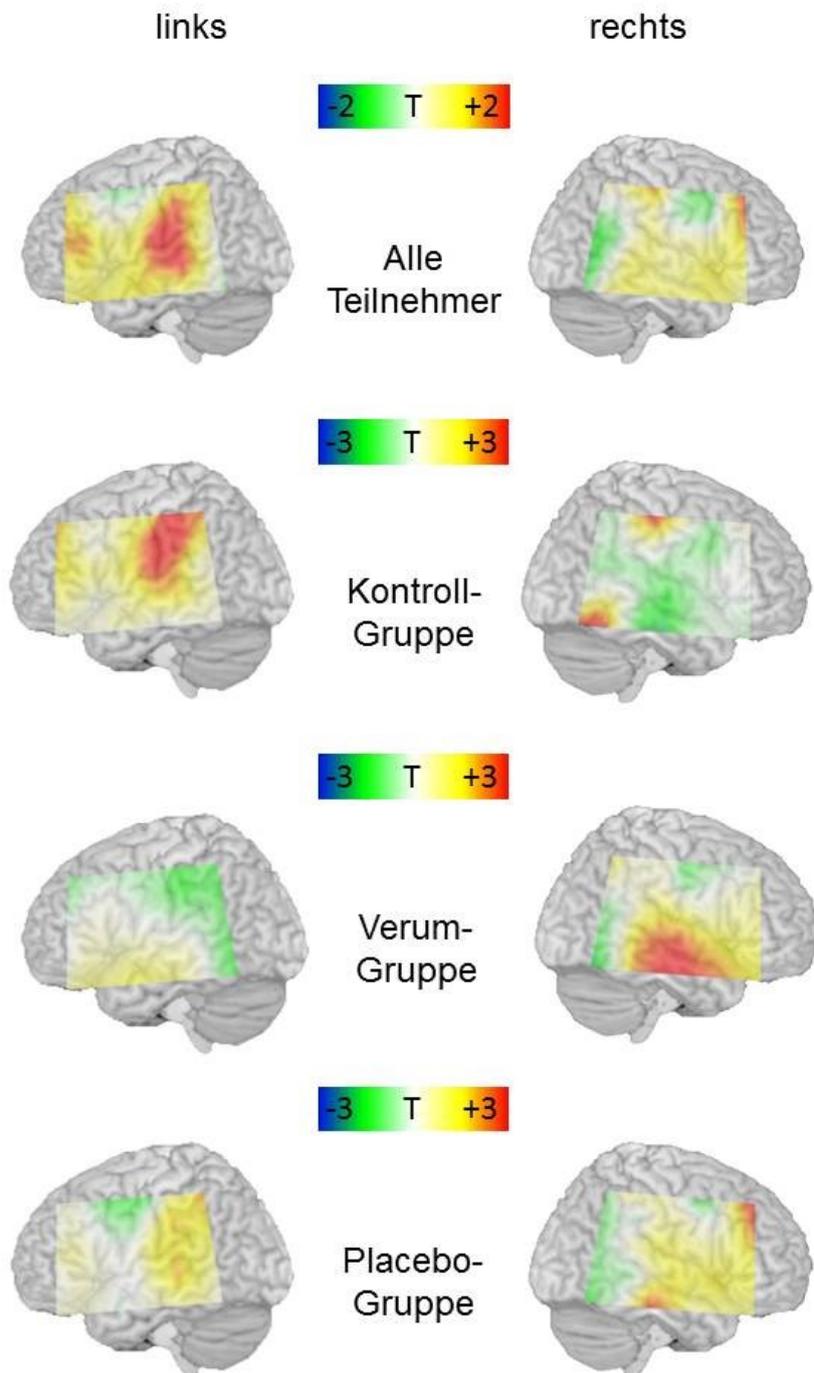


Abbildung 13: Aktivität im Block-Design

Schematische Darstellung der Aktivität im Block-Design in den verschiedenen Kanälen in Projektion auf ein Schema des menschlichen Gehirns. Das Ausmaß der Aktivitätsveränderungen ist farblich anhand der Signifikanz der Veränderungen für die einzelnen Kanäle codiert.

3.3.2 Vorher-Nacher-Vergleich

Im Folgenden wurden die NIRS-Daten aus der Screening Untersuchung und der Abschluss-Untersuchung für die Verum- und Placebogruppe miteinander verglichen.

Bei dem Vergleich der NIRS-Daten im Block-Design zeigte sich für die Gruppe der Patienten bei einigen auditorischen Kanälen (links: Kanal 5, 14, 15, und 19) ein Kontrast der Aktivität über die Zeit.

Im Rahmen des Screenings hatte die Placebogruppe hier eine höhergradige Aktivierung als die Verumgruppe. Dieses Verhältnis kehrte sich dann in der Abschlussuntersuchung um.

Im Block-Design zeigte sich für die Gruppe der Verum-Patienten in diesem Kortextbereich also eine Zunahme der Aktivität über die Zeit. Während im Gegensatz dazu in der Placebogruppe in denselben Kanälen ein deutlicher Rückgang der Aktivität über die Zeit nachweisbar war.

Im Event-Related-Design zeigte sich in einem auditorischen Kanal das gegenteilige Muster. Für den Kanal 15 links bestand über die Zeit eine Aktivitätszunahme in der Placebogruppe, während die Aktivität der Verumgruppe im Anschluss an die Behandlung abnahm.

Tabelle 3: Gruppenkontraste in der Aktivitätsveränderung über die Behandlungszeit

Darstellung des Interaktionseffekts der Behandlung und Gruppeneinteilung (Post-hoc Tests im Anhang).

Block-Design	Kanal	5	df ₁ =1	df ₂ =21	F = 5.349	p = 0.031
	Kanal	14	df ₁ =1	df ₂ =21	F = 9.880	p = 0.005
	Kanal	15	df ₁ =1	df ₂ =21	F = 3.735	p = 0.067
	Kanal	19	df ₁ =1	df ₂ =21	F = 3.075	p = 0.094
Event-Related-Design	Kanal	15	df ₁ =1	df ₂ =21	F = 8.475	p = 0.008

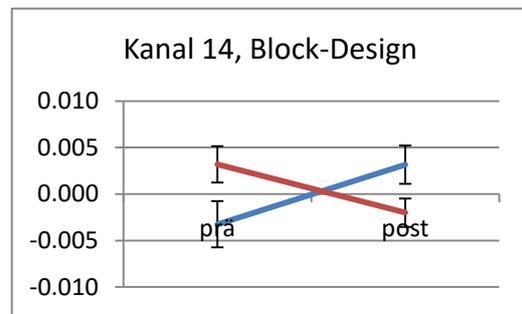
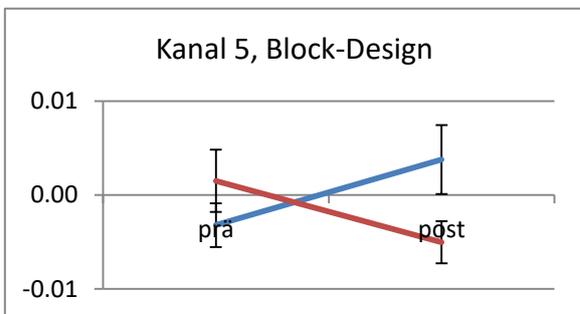
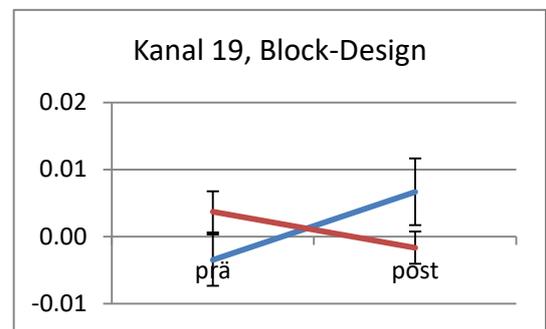
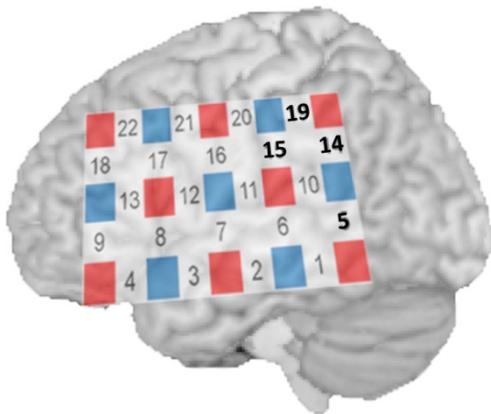
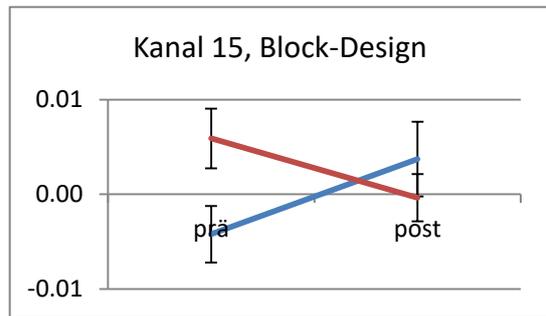
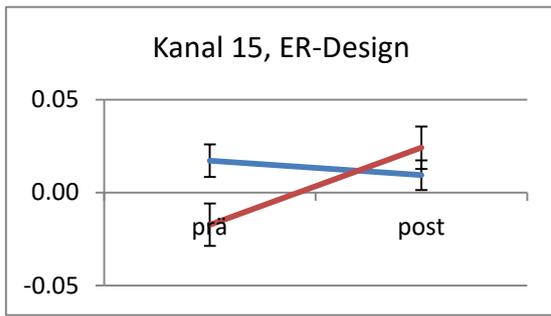


Abbildung 14: Kanäle im Block- und Event-Related Design mit signifikantem Interaktionseffekt zwischen den Patientengruppen über die Zeit der Behandlung

Darstellung der Aktivitätsmuster im NIRS für die Kanäle, die einen Gruppenunterschied zwischen Verum- und Placebogruppe für das Block- und Event-Related-Design über die Zeit zeigen. Die erste Messung (prä) erfolgte zur Screening-Untersuchung, die zweite Messung (post) erfolgte im Anschluss an den letzten Behandlungstag.

3.3.3 Prädiktor und Korrelation

Es zeigte sich eine Korrelation zwischen der Veränderung des Score der NRS im Anschluss an die erste Behandlung und der Veränderung im TF Score von der Screening-Untersuchung zum letztem Tag der Behandlung.

Je größer also die Verbesserung in der NRS nach der ersten Behandlung war, desto größer war auch die Verbesserung im TF über die Zeit der Behandlung insgesamt – allerdings nur für die Verumgruppe.

In der Verumgruppe zeigten sich für die folgenden Items die oben beschriebene Korrelation: Lautstärke $r=0.582$, $p=0.078$; Unbehagen $r=0.597$, $p=0.069$; Störungsgrad $r=0.773$, $p=0.009$; Tinnitus-Präsenz $r=0.587$, $p=0.074$ und Tinnitus-Unannehmlichkeit $r=0.722$, $p=0.018$.

Die Verbesserung im NRS Tinnitus-Störungsgrad und Tinnitus-Unannehmlichkeit sind also geeignete Prädiktoren für die Vorhersage der Verbesserung im TF.

In der Placebogruppe zeigte sich keine Korrelation für die Lautstärke $r=0.449$, $p=0.226$; Unbehagen $r=-0.338$, $p=0.374$; Störungsgrad $r=0.207$, $p=0.594$; Tinnitus-Präsenz $r=0.110$, $p=0.779$ und Tinnitus-Unannehmlichkeit $r=-0.284$, $p=0.460$.

Es konnten diesbezüglich keine weiteren klinischen Daten gefunden werden, die einen Behandlungserfolg hätten voraussagen können.

Es zeigte sich keine Korrelation der klinischen Verbesserung mit der Dauer des chronischen Tinnitus, dem Alter der Patienten, der Lateralität des Tinnitus, der Motorschwelle oder dem Depressionsinventar (BDI-II) und dem allgemeinen Gesundheitsempfinden (SF-12).

Ebenso wurde keine Korrelation zwischen den im NIRS gemessenen Aktivitätsveränderungen und den klinischen Daten der Patienten festgestellt.

(s. Anhang)

4 Diskussion

In die vorliegende Arbeit konnten 23 Tinnitus-Patienten eingeschlossen werden, davon erhielten 12 Patienten eine cTBS-Behandlung und 11 Patienten eine Scheinbehandlung über den Zeitraum von zwei Wochen.

Periinterventionell wurden verschiedene Tinnitus-bezogene Parameter erhoben und ein Neuromonitoring in Form der temporalen Nahinfrarotspektroskopie unter akustischen Stimulationsparadigmen durchgeführt.

Zusätzlich wurde bei einer gesunden Kontrollgruppe ebenso eine temporale Nahinfrarotspektroskopie unter akustischen Stimulationsparadigmen absolviert.

4.1 Klinische Verbesserung Tinnitus-bezogener Beschwerden durch cTBS

Im Rahmen der Behandlung mit cTBS kam es zu einem moderaten Abfall der Scores von TF mit durchschnittlich 6 Punkten und THI von durchschnittlich 8 Punkten. Dieser Effekt hielt auch über die Dauer der Behandlung hinaus an.

Ebenso zeigte sich in der NRS ein signifikanter klinischer Effekt mit einer durchschnittlichen Verbesserung von 4 Punkten, die jedoch nicht über den Zeitraum der Behandlung hinaus anhielt.

Allerdings traten diese Ergebnisse unabhängig von der Gruppeneinteilung auf. Auch in anderen Placebo-kontrollierten Studien zu TMS bei Tinnitus sind milde klinische Verbesserungen des Patientenkollektivs unabhängig von der Gruppeneinteilung beobachtet worden.^{99,149} Das heißt, dass auch hier die Gruppe der Patienten mit der regulären Behandlung einen ähnlichen Behandlungs-Effekt aufweist, wie die Gruppe der Patienten unter Scheinbehandlung, ohne einen signifikanten Unterschied.

Andere Studien zeigten wiederum einen deutlich signifikanten Gruppen-Unterschied.^{113,150}

Auch ein großer Review von Theodoroff und Folmer¹⁵¹ zu diesem Thema konnte aufgrund unterschiedlicher Behandlungsparadigmen und

Stimulationsorte keine konkrete Schlussfolgerung zu dieser Thematik ziehen. Es liegen Studien vor, die bei gleicher Stimulationslokalisation und gleichem Paradigma zu gegensätzlichen Schlussfolgerungen kommen.

Die vorliegenden Ergebnisse kann man auf zwei unterschiedliche Arten einordnen.

Einerseits ist ein ausgeprägter Placebo-Effekt denkbar. Das würde bedeuten, dass die transkanielle Magnetstimulation keinen Effekt auf die klinische Verbesserung der Beschwerden hätte.

Ein ausgeprägter Placebo-Effekt in Zusammenhang mit Tinnitus wurde bereits durch Duckert bei der vorgegebenen Applikation von Lidocain beschrieben. Bei der Gabe des Schein-Medikaments verspürten zwölf von zwanzig Patienten eine klinische Verbesserung, acht davon sogar eine Verbesserung der Beschwerde von über 25%. Eine Korrelation der klinischen Verbesserung mit den Daten der anschließenden Audiometrie ließ sich nicht aufzeigen.¹⁵²

Durch das mangelhafte Design, das kleine Patienten-Kollektiv und die unzureichende Reproduzierbarkeit der 30 Jahre zurückliegenden Studie reduziert sich hier jedoch die Aussagekraft.

Dennoch lässt sich aufgrund des hohen Leidensdrucks einiger Tinnitus-Patienten und einer häufigen psychiatrischen Komorbidität, eine erhöhte positive Erwartungshaltung und damit ein stark ausgeprägter Placebo-Effekt vermuten.

Durch den hohen technisch-apparativen und zeitlichen Aufwand, sowie die engmaschige persönliche Betreuung wird dieser Effekt möglicherweise zusätzlich verstärkt.

Andererseits sollte auch die Bedingung, unter der die Placebo-Behandlung durchgeführt wurde, detailliert betrachtet werden.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde die TMS-Spule bei Patienten der Placebogruppe um 45° nach kranial geneigt, sodass sich der Fokus der Stimulation außerhalb der Kalotte befand. Es wurde in dieser Position das gleiche Stimulationsparadigma durchgeführt, wie bei der Verumgruppe.

Es stellt sich also die Frage, nach der Möglichkeit einer relevanten Aktivität der TMS-Spule im Bereich des Kortex während der Scheinbehandlung.

Eine Studie, mit einer anderen Stimulationslokalisation konnte hier zeigen, dass es durch die Neigung der Spule zu einer Verringerung der Stimulationsintensität von lediglich 24 % und der Generierung überschwelliger Stimuli im Motorkortex kommen kann. Diese detaillierten Daten konnten anhand einer elektromagnetischen Messsonde im Bereich des Kortex von Rhesus-Affen, und physiologischen Untersuchungen gesunder Probanden ermittelt werden.¹⁵³

Eine weitere Studie konnte in diesem Kontext anhand von EEG-Veränderungen ebenso zeigen, dass geringgradige Stimulation durch cTBS im Rahmen einer Placebo-Stimulation einen Effekt auf die stimulierten Neuronenareale und damit verknüpfte Bereiche hat.¹⁵⁴

Diese Vermutung wird durch unsere Ergebnisse aus der hiesigen neuronalen Bildgebung noch unterstützt. Hier kommt es in der NIRS im Vergleich der Daten vor und nach der Behandlung zu einer Aktivitätsveränderung im Rahmen der akustischen Stimulationsparadigmen. Und zwar sowohl bei Patienten, die die echte Behandlung erhielten und auch jenen die nur scheinbar behandelt wurden, wenn auch in entgegengesetzten Mustern (s.u.).

Es stellt sich also die Frage, ob sich die Placebo-Wirkung auch auf kortikaler Ebene durch Aktivitätsveränderungen manifestiert oder, ob diese Veränderungen durch eine niedrig dosierte TMS hervorgerufen worden sind.

Hier werden zukünftige Studien möglicherweise klären können, welche Auswirkung niedrig dosierte cTBS auf den auditorischen Kortex bei Tinnitus-Patienten hat.

Es muss jedoch schlussfolgernd auch die Methodik der Placebo-Bedingungen der vorliegenden Studie kritisch beleuchtet werden, da die Möglichkeit einer Transkranialen Magnetstimulation im Rahmen der Placebo-Behandlung nicht ausgeschlossen werden kann. Es konnte auch bereits gezeigt werden, dass hier andere Placebo-Bedingungen deutlich besser geeignet sind.

Die Attrappe einer Doppelspule, die das typische TMS-Geräusch nachahmt und zusätzlich auf der Oberfläche Elektroden zur Platzierung auf der Kalotte

aufweist, die die typischen Faszikulationen imitieren, haben sich bereits in einer Studie bewährt.¹⁵⁵

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass in unserer Studie kein relevanter Unterschied im Therapieerfolg der beiden Gruppen beobachtet wurde. Demzufolge ist die von uns angewandte TMS der Verumgruppe, der Placebo-Behandlung nicht überlegen. Dies gilt für kurzfristige, als auch für mittelfristige klinische Effekte.

4.2 Stimulationsparadigma

Die Transkraniale Magnetstimulation bietet eine hervorragende Möglichkeit der nicht-invasiven Stimulation bestimmter kortikaler Areale. Dadurch können nicht nur im Rahmen der Forschung bestimmte Körperfunktionen mit einem verantwortlichen Kortex Areal verknüpft werden (brain mapping). Es ergibt sich hieraus auch die Möglichkeit der Therapie von Erkrankungen.

Bei der TMS ist die Art des Stimulationsparadigmas von entscheidender Bedeutung.

In dieser Studie wurde die cTBS von Huang et al. nicht exakt übernommen, sondern leicht modifiziert. Es erfolgten zwei cTBS-Sitzungen von 600 Einzelimpulsen, die durch eine Pause von 15 Minuten unterbrochen waren.

Die Intention dahinter war ein zuvor als größer beschriebener Effekt durch die Stimulation mit cTBS. Die Studien wendeten die cTBS zwar über dem frontalem Augenfeld und dem präfrontalem Kortex an, die Ergebnisse erschienen aber vielversprechend.^{156,157}

Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass eine Extensivierung der cTBS den erwünschten Effekt aufheben und sogar umkehren kann.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Es erfolgte im Rahmen der erwähnten Studien jedoch auch keine cTBS des auditorischen Kortex. Nichts desto trotz legen die Ergebnisse der Studien die Schlussfolgerung nahe, dass die in der vorliegenden Arbeit verwendete Stimulationsdauer ungünstig gewählt wurde.

Die Datenlage ist in diesem Punkt nicht ganz eindeutig und es wird weiterer Studien bedürfen, um hier eine endgültige Aussage zum optimalen Stimulationparadigma treffen zu können.

Insbesondere, da es bereits eine enorme Vielfalt an verwendeten Stimulationsparadigmen bei der TMS bei Tinnitus gibt, ohne dass sich bisher eine einzelne als eindeutig überlegen erwiesen hätte.

4.3 Vorhersage-Parameter

Bereits in vorangegangenen Studien wurde nach einem Parameter bei Tinnitus-Patienten gesucht, der Aufschluss über den Behandlungserfolg mit der Transkranialen Magnetstimulation liefern kann. Anhand bestimmter Merkmale könnte man so Patienten, die besonders gut auf die Therapie ansprechen, sogenannte „responder“, selektionieren.¹¹⁰

Laut der vorliegenden Daten eignet sich die Verbesserung in der NRS zwischen dem Ausfüllen des Fragebogens vor der ersten Behandlung und dem anschließenden erneute Ausfüllen (Prä-Post-Veränderung) in der Gruppe der Verum-Patienten als Vorhersagewert. Dies steht in Verbindung mit der Veränderung des TF-Scores über den Zeitraum der Behandlung (TF des ersten Tags zum TF des letzten Behandlungstages). Hier wird für die Items Störungsgrad und Tinnitus-Unannehmlichkeit des NRS eine signifikante positive Korrelation mit dem TF beobachtet.

Man hätte also bereits am ersten Tag der Behandlung anhand der Prä-Post-Veränderungen in den beschriebenen Items des NRS die Stärke des Behandlungseffekts der anschließenden zwei Wochen Behandlung vorhersagen können.

Dies ist momentan jedoch nur ein Hinweis, von einem sicheren Prädiktor ist man aufgrund der kleinen Gruppengrößen noch entfernt.

Andere Studien haben bereits versucht Parameter zu finden, die den Behandlungserfolg einzelner Individuen vorhersagen können um sogenannte „responder“ zu identifizieren.

Hier sind die Ergebnisse inkongruent. Während die Gruppe um Kröner-Herwig¹⁶¹ keine Patientenmerkmale ausmachen konnte, die die

Behandlung chronischen Tinnitus beeinflussen, konnte eine aktuelle Studie mehrere signifikante Korrelationen zwischen dem klinischen Erfolg (Verbesserung im TF) und bestimmter Patientenfaktoren finden: Responder waren im Rahmen der Studie jünger, hatten eine verbesserte Tiefton-Wahrnehmung, das subjektive Gefühl einer starken Beeinträchtigung des Hörens und eine kürze Tinnitus-Dauer. Darüber hinaus beschrieben die Responder die Tinnitus-Phänomenologie vermehrt als „im Kopf entstehend“. In der statistischen Analyse zeigte sich, dass die Parameter Tinnitus-Phänomenologie und subjektive Hörbeeinträchtigung sich sogar als Prädiktor eignen.¹⁶²

Beide Studien haben zwar ein relativ großes Patientenkollektiv von 83 bzw. 89 Patienten untersucht, allerdings wurde der Tinnitus hier mit der Retraining-Therapie behandelt. Außerdem sind die beschriebenen Prädiktoren der Tinnitus-Phänomenologie und der subjektiven Hörbeeinträchtigung recht unspezifisch.

Frank¹⁶³ konnte mit seiner Arbeitsgruppe eine Korrelation der Tinnitus-Lateralität mit der klinischen Verbesserung der Beschwerden der Patienten aufzeigen. Patienten mit links-lateralem und beidseitig ausgeprägtem Tinnitus zeigten durch eine links-temporale niedrigfrequenz rTMS eine deutliche Verbesserung im TF, während es bei Patienten mit rechtslateralem Tinnitus kaum zu einer klinischen Verbesserung kam.

Eine weitere Arbeit, die sich mit der rTMS und den Vorhersage-Parametern zum Behandlungserfolg auseinandergesetzt hat, kam zu interessanten Ergebnissen.¹¹⁰ Sie konnten feststellen, dass es bei initial hohen Scores im TF bei Tinnitus-Patienten zu einer deutlicheren Reduktion im Rahmen der Behandlung kam, als es bei Patienten mit einem initial niedrigem TF-Score der Fall war. Aber auch im Rahmen dieser umfangreichen Studie (n=538) ließ sich kein statistisch aussagekräftiger Prädiktor identifizieren.

Desweiteren ist eine andere Studie zu erwähnen, die Auswirkung einer einzelnen Sitzung von TBS des linken inferioren temporalen Kortex auf die

Tinnitus-Wahrnehmung untersuchte und dabei verschiedene Arten von TBS verglich.¹¹⁴

Hier konnte eine einzelne Sitzung cTBS mit 600 Einzelimpulsen zwar eine kurzzeitige signifikante Verbesserung der Beschwerden erzielen, aber kein Merkmal gefunden werden, dass „responder“ zuvor hätte identifizieren können. Interessant ist hier, dass das verwendete Stimulations-Paradigma dem in der vorliegenden Studie verwendeten Stimulationsparadigma stark ähnelt.

In der vorliegenden Studie konnte also eine Korrelation des gesamten Behandlungserfolgs mit der Verbesserung in zwei Items der NRS nach der ersten Behandlung beobachtet werden. Das kann ein Indiz für die Wirksamkeit der Behandlung sein, die Aussagekraft dieses Prädiktors bleibt allerdings vor dem Hintergrund der inkongruenten Studien zu diesem Thema und der relativ kleinen Gruppengröße gering.

Vor dem Hintergrund der heterogenen Ergebnisse und großer interindividueller Unterschiede Tinnitus-spezifischer Daten ist es schwierig einen solchen Vorhersage-Parameter überhaupt zu identifizieren.

Bisher sind keine sicheren demographischen, Tinnitus-bezogenen oder sonstigen Merkmale zur Selektion von „respondern“ bekannt.¹¹⁰

4.4 Neuronavigation

Wie zuvor bereits geschildert, ist die stets korrekte Positionierung der TMS-Spule während der Therapie von essentieller Bedeutung für eine erfolgreiche Therapie.

In der Vergangenheit ist bereits eine simple und zügige Methode anhand anatomischer Landmarken zur korrekten Positionierung der Spule vorgestellt worden.¹⁶⁴

Aktuelle Studien zeigen aber, dass durch die Hilfe der in dieser Studie verwendeten Neuronavigation eine genauere und kontinuierliche, und damit stets korrekte Positionierung der Spule möglich ist.^{165,166}

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Art der Neuronavigation ist zwar personal- und zeitaufwendiger, hat sich allerdings als leicht erlernbar und praktikabel erwiesen.

Darüber hinaus konnte auch im Rahmen einer Studie zu physiologischen Reizantworten und kortikalen Aktivitätsmessungen durch die Stimulation des Motorkortex gezeigt werden, dass die navigierte Spulenpositionierung gegenüber der konventionellen Methode signifikant stärkere physiologische und motorische Effekte erzielte.¹⁶⁷

In Bezug auf die Transkraniale Magnetstimulation bei Tinnitus-Patienten wurde diese Methode auch bereits im Rahmen anderer Studien erfolgreich angewandt, wenn auch in einer abgewandelten Form.⁶³

Langguth et al.¹⁶⁸ sind bezüglich der Empfehlung des Einsatzes der Neuronavigation zur TMS bei chronischem Tinnitus aufgrund der Vielfältigkeit der Erkrankung und ihrer neurologischen Korrelate zurückhaltender.

Der Vollständigkeit halber sollte an dieser Stelle eine weitere Methode der Neuronavigation vorgestellt werden. Sie bedient sich der Kombination aus PET und stereotaktischer Spulenpositionierung. Hierdurch kann ein zerebraler Bereich individueller abnormaler Aktivität im PET identifiziert und lokalisiert werden. Anschließend kann im Sinne einer personalisierten Medizin (personalized health care) eine spezifische Behandlung erfolgen.¹⁶⁹

Der Nutzen dieser besonderen Form der Identifikation eines Areals mit abnormaler Aktivität wird jedoch in Frage gestellt.¹⁰¹

Insgesamt lässt sich sagen, dass die MRT-basierte Neuronavigation vor dem Hintergrund der Studienlage und unseren Erfahrungen im Rahmen der vorliegenden Studie zur Optimierung der Spulenposition der rTMS bei Tinnitus zwar sinnvoll erscheint, hier aber keine abschließende Beurteilung getroffen werden kann.

4.5 Neuronale Bildgebung

Die neuronale Bildgebung anhand der NIRS und die kortikalen Aktivitätsveränderungen während eines akustischen Stimulationsparadigmas, vor und nach der TMS sind ein zentraler Punkt der vorliegenden Arbeit.

Hierdurch soll nicht nur der mögliche klinische Therapieerfolg im Rahmen der Bildgebung durch kortikale Aktivitätsveränderungen verifiziert, sondern auch grundlegende Theorien zur Chronifizierung des Tinnitus überprüft werden.

In der hier vorliegenden Arbeit konnten, im Zusammenhang mit akustischen Stimulationsparadigmen, Aktivitätsveränderungen des temporalen Kortex mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie nachgewiesen werden.

Bereits zuvor konnte der Einsatz von NIRS kortikale Aktivitätsveränderungen in Bezug auf akustische Stimulation zeigen⁹², nie jedoch in Zusammenhang mit chronischem Tinnitus.

4.5.1 Screening-Aktivität (Tinnitus vs. Kontrollen)

Im Rahmen der Screening NIRS konnte für die Patientengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe eine erhöhte und fokussierte Aktivierung des auditorischen Kortex der rechten Hemisphäre auf eine akustische Stimulation hin festgestellt werden.

Diese erhöhte kortikale Aktivität bei der Gruppe der Tinnitus-Patienten, deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien.^{50,55,170} Auch hier konnte anhand von Veränderung der kortikalen Oxigenierung oder des Metabolismus auf eine erhöhte Aktivität des auditorischen Kortex und damit assoziierter Areale geschlossen werden.⁴⁵

In den vorliegenden Metaanalysen zeigte sich, dass dies nicht nur für On-Off-Bedingungen gilt (selektives Aktivieren und Deaktivieren des Tinnitus unter besonderen Bedingungen), sondern auch für die akustische Stimulation. Konsens ist hier also eine erhöhte Aktivität in den beschriebenen Arealen bei Tinnitus Patienten in Ruhe. Diese Aktivität wird durch eine akustische Stimulation noch einmal erhöht.^{45,170}

Dieses Phänomen spielt in der Chronifizierung sicherlich eine Rolle und bildet das Korrelat des Tinnitus auf der Ebene der neuronalen Bildgebung, oder wenigstens einen Teil davon.¹⁷¹

Im Rahmen dieser Studie konnte dies jetzt erstmalig auch für die NIRS in Zusammenhang mit Tinnitus festgestellt werden. Ebenso kann die NIRS auch die Ergebnisse der MRT-Studien in diesem Bereich bestätigen, deren Makel stets die Lärm-Belastung während der Untersuchung war.⁵⁸

Interessanterweise finden sich in unserer Studie Unterschiede in der Lateralität der Aktivitätsveränderungen (d.h. welche Seite betroffen ist). Es zeigt sich, dass sich hauptsächlich das Aktivitätsmuster der rechten Hemisphäre zwischen den Patientengruppen und der Kontrollgruppe unterscheidet.

In der Patientengruppe finden sich im Rahmen des Block-Designs stärkere Aktivitäten im Bereich des auditorischen Kortex als in der Kontrollgruppe, während sich im Event-Related-Design bei der Patientengruppe im Vergleich zu der Kontrollgruppe die Aktivität mehr auf den auditorischen Kortex fokussiert.

Für die linke Hemisphäre lassen sich im Rahmen des Screenings keine signifikanten Gruppen-Unterschiede zwischen der Patienten- und Kontrollgruppe finden.

Die Tinnitus-Lateralität, die damit zusammenhängende zerebrale Lateralität bzw. Asymmetrie, sowie die möglicherweise assoziierte Pathophysiologie wird von Fachleuten rege diskutiert.

Eine der ersten Studien zu diesem Thema¹⁷² beschrieb einen fokalen linksseitigen Hypermetabolismus im PET in Zusammenhang mit chronischem Tinnitus, unabhängig von der Tinnitus-Phänomenologie. Auch eine weitere Studie zeigte ebenso eine überwiegend links-dominante Hyperaktivität bei Tinnitus-Patienten.⁶⁷

Im Gegensatz dazu gingen andere Studien in Bezug auf die Tinnitus-Phänomenologie eher von einer erhöhten Aktivität des kontralateralen auditorischen Systems aus.^{50,173}

Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der Studien, der Komplexität des auditorischen Systems und assoziierter Areale, sowie der Vielschichtigkeit der

Tinnitus-Pathologie erscheint die Suche nach einer simplen Antwort auf die Frage nach der Rolle der Lateralität nicht sinnvoll.

Eine aktuelle und größer angelegte Studie geht, auf der Suche nach einer Erklärung der Lateralität, möglicherweise einen Schritt weiter.⁶⁹ Hier konnte eine links-seitige Dominanz der Hyperaktivität festgestellt werden, ohne Korrelation zur Lateralität der Tinnitus-Phänomenologie. Ebenso bestätigen die Kollegen neben einer generellen Hyperaktivität des auditorischen Kortex und assoziierten subkortikalen Arealen, Theorien, die von einer generellen Asymmetrie bezüglich der Aktivität des Kortex ausgehen. Leider wurden diese Ergebnisse nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Die Asymmetrie der Aktivität des auditorischen Kortex wurde bereits zuvor beschrieben und ist insbesondere bei der Bewertung der hier vorliegenden Ergebnisse interessant.^{67,172}

In welchem Bezug steht die hier erhobene Asymmetrie im Rahmen des Screenings nun mit den heterogenen Ergebnissen der zuvor beschriebenen Studien?

Einerseits gilt es festzustellen, dass durch die NIRS nur Aktivitätsveränderungen im Bereich des auditorischen Kortex gemessen werden können. Andere Teile der Hörbahn, wie zum Beispiel der inferiore Kollilulus oder gar assoziierte kortikale und subkortikale Areale, die im Zusammenhang mit chronischem Tinnitus eine Rolle spielen können, werden nicht erfasst.

Allerdings ist auch in unserer Arbeit eine deutliche Asymmetrie aufgezeigt worden. Tinnitus-Patienten zeigten nur im Bereich des rechten auditorischen Kortex eine stärkere bzw. fokussiertere Aktivität als gesunde Probanden. Eine abschließende Interpretation fällt hier aber aufgrund der zuvor beschriebenen Gründe schwer.

Die Rolle der Asymmetrie in der Tinnitus-Pathophysiologie sollte nicht als zu hoch eingestuft werden. Geven et al.⁶⁸ konnten kürzlich in einer kontrollierten PET-Studie zur Asymmetrie bei chronischem Tinnitus feststellen, dass diese nicht für alle Teile der Hörbahn in gleicher Weise gilt. Darüber hinaus zeigte

sich die Asymmetrie nicht nur bei den Patienten mit chronischem Tinnitus, sondern auch bei den gesunden Probanden. Es handelt sich hier demnach möglicherweise um ein physiologisches Phänomen.

An dieser Stelle sollte jedoch auf einen weiteren Teilaspekt der Tinnitus-Pathophysiologie eingegangen werden.

Es stellt sich, unabhängig von der Lateralität die Frage, ob eine Hyperaktivität im Bereich der Hörbahn mit der klinischen Ausprägung des Tinnitus, also der subjektiven Belastung, korreliert. Dies ist insbesondere im Hinblick auf die Theorie zur Pathophysiologie des Tinnitus und der möglichen Therapieansätze interessant.

Eine MRT-Studie konnte hier eine positive Korrelation zwischen der klinischen Ausprägung des Tinnitus und der zerebralen Hyperaktivität feststellen.¹¹⁶

Und auch zwei weitere Studien zeigten einen Zusammenhang zwischen der Tinnitus-Belastung und EEG-Veränderungen. Einerseits wurde eine erhöhte synchrone α -Aktivität im subcallösen Bereich des Gyrus Cinguli und der Inselrinde, sowie des Parahippocampus und der Amygdala festgestellt.¹⁷⁴

Daneben zeigte sich in einer anderen Studie eine Korrelation zwischen der Tinnitus-Lautheit und der kontralateralen Gamma-Aktivität.¹⁷⁵

Im Rahmen unserer Studie war es leider nicht möglich eine Korrelation zwischen dem Schweregrad des Tinnitus und der Hyperaktivität des auditorischen Kortex festzustellen.

4.5.2 Vorher-Nachher-Vergleich

Vergleicht man die Aktivitätsmuster der Tinnitus-Patienten vor der Therapie mit jenen nach der Therapie, zeigt sich für die beiden akustischen Stimulationsparadigmen ein entgegengesetztes Muster.

Im Block-Design zeigt sich für die Gruppe der Verum-Patienten im Bereich des linksseitigen auditorischen Kortex eine Zunahme der Aktivität über die Zeit. Während im Gegensatz dazu in der Placebogruppe in denselben Kanälen ein deutlicher Rückgang der Aktivität über die Zeit nachweisbar ist.

Im Event-Related-Design zeigt sich das gegenteilige Muster. Für einen Kanal links besteht über die Zeit eine Aktivitätszunahme in der Placebogruppe, während die Aktivität der Verumgruppe über die Zeit abnimmt.

Es ist naheliegend, die entgegengesetzten Aktivitätsmuster zunächst mit den unterschiedlichen Stimulationsparadigmen zu erklären.

Im Block-Design werden die akustischen Reize mit einer Dauer von zwanzig Sekunden präsentiert, während die Stimulationsintervalle im ER-Design wesentlich kürzer sind.

Möglich ist demnach die neurophysiologische Anpassung des Individuums an diesen neutralen Reiz, nach Art der Habituation. Die Folge ist ein Abschwächen der Reaktion auf den Reiz.

Grundlage für dieses Phänomen ist zunächst die fortschreitende Inaktivierung präsynaptischer Calcium-Kanäle (Calcium als „second messenger“) bei fortgesetztem Reiz und damit die geringere Transmitter-Konzentration im synaptischen Spalt. Bei einem langfristig präsentierten Reiz verändert sich so schließlich auch die neuronale Verknüpfung, im Sinne der neuronalen Plastizität.²³

Insbesondere bei der Therapie des Tinnitus wird dieses Phänomen in der Geräusch-Therapie genutzt. Hier wird ebenso ein neutrales Rauschen präsentiert, wodurch die Intensität der Tinnitus-bezogenen Aktivität des auditorischen Kortex und damit verbundener Areale abgeschwächt und die Tinnitus-Wahrnehmung reduziert werden soll.^{176,177}

Durch die Habituation auf den neuen Reiz, in Zusammenspiel mit dem limbischen System und anderen assoziierten zerebralen Arealen, die u. A. für die Geräuschbewertung verantwortlich sind, soll so eine Veränderung von Tinnitus-Wahrnehmung und -Bewertung erzielt werden.¹⁷⁸

Es konnte bereits zuvor mit Hilfe der NIRS gezeigt werden, dass die Aktivität des auditorischen Kortexes auf akustische Reize durch übergeordnete Areale moduliert wird.⁹² Hier stand zwar bisher die Verknüpfung der Reize mit Emotionen im Vordergrund, aber eine Modifikation durch übergeordnete zerebraler Areale ist auch hier denkbar.

Dass es sich insbesondere im Hinblick auf die Präsentation eines Dauergeräusches beim Block-Design und einer veränderten Habituation und Verarbeitung um ein Tinnitus-spezifisches Problem handelt, ist naheliegend. Dies kann den Unterschied des Aktivitätsmusters zwischen Block-Design und Event-Related-Design erklären, allerdings nicht eindeutig belegen.¹⁷⁸

Eine andere Möglichkeit die gegensätzlichen Ergebnisse der beiden akustischen Stimulationsparadigmen vor und nach der Therapie zu interpretieren, bezieht sich auf die unterschiedlichen Screening-Daten.

Es kann sich hier um ein zeitlich begrenztes, zustandsabhängiges Merkmal im Sinne einer Momentaufnahme handeln, dass sich in den Screening-Untersuchungen manifestiert hat. Insbesondere bei der geringen Gruppengröße ist das denkbar.

Im Screening zeigt sich bereits eine hohe Aktivität im Block-Design für die Verum-Patienten und eine niedrige Aktivität für die Placebo-Patienten. Im Event-Related-Design findet sich das gegenteilige Muster.

Fast unabhängig von der Abschlussmessung entstehen so entgegengesetzte Aktivierungsmuster für die beiden Stimulationsparadigmen.

Was gegen diese Annahme spricht, ist, dass sich in einer anderen Studie ähnlich entgegengesetzte Ergebnisse in den Vorher-Nacher-Untersuchungen finden lassen. In der Studie von Lefaucher et al. konnte durch rTMS ein teilweise erheblicher klinischer Effekt erzielt werden, parallel erfolgte ein Neuromonitoring mittels akustisch evozierter Potentiale und fMRT.¹¹⁶

Es zeigte sich hier im Rahmen der Baseline-Untersuchung bei den weniger stark betroffenen Tinnitus-Patienten eine geringgradige kortikale Aktivität im Bereich des auditorischen Kortex, die nach der Therapie deutlich zunahm. Entgegengesetzt dazu wiesen die stark betroffenen Tinnitus-Patienten eine deutlich größere kortikale Aktivität des auditorischen Kortex auf, die sich im Anschluss an die Aktivität reduzierte.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die Arbeitsgruppe um Langguth.⁶⁷

Hier zeigte sich eine Korrelation zwischen einer erhöhten metabolischen Aktivität des auditorischen Kortex im PET/CT und der Reduktion des Tinnitus nach der Behandlung mit rTMS.

Lefaucher et al. gehen davon aus, dass dieser Effekte auf die kortikale Aktivität durch die rTMS bedingt sein kann.¹¹⁶ Hier könne entweder eine erhöhte neuronale Synchronität oder eine vermehrte generelle neuronale Aktivität eine Rolle spielen. Die Frage sei darüber hinaus, inwieweit diese Modulation für den klinischen Effekt verantwortlich ist.

Klammern wir nun in unserer Betrachtung das zuvor kontrovers diskutierte Block-Paradigma aus, und betrachten die Ergebnisse des ER-Paradigmas genauer. Hier zeigt sich bei der Verumgruppe eine Reduktion der Aktivität im Bereich des auditorischen Kortex im Anschluss an die Behandlung, während in der Placebogruppe eine Aktivitäts-Zunahme stattfand.

Hier passt das Muster zerebraler Aktivitätsveränderungen zu der zuvor beschriebenen Theorien einer erhöhten Aktivität im auditorischen Kortex und einer Normalisierung durch die cTBS.

In der Verumgruppe könnte die auditorische Aktivität also durch die TMS reduziert worden sein, während die Aktivität in der Placebogruppe zunahm. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre eine starke Konzentration auf das Tinnitus-Leiden während der Behandlungstage, was zu einer Zunahme der Tinnitus-Wahrnehmung führt (im Sinne einer Sensitivierung).

Die geringen Gruppengrößen und die methodisch fragwürdige Placebo-Bedingung stellen hier sicher einen strukturellen Schwachpunkt der vorliegenden Studie dar, wodurch die Aussagekraft reduziert wird.

Betrachten wir in diesem Zusammenhang auch noch einmal das Stimulations-Paradigma und die Placebo-Bedingungen. Schlussfolgernd wäre eine Kombination aus einer abgeschwächten, weil extensivierten cTBS in der Verum-Bedingung und einer geringgradig aktiven Stimulation in der Placebo-Bedingung denkbar. So könnte sich der Unterschied der verschiedenen Bedingungen nivellieren.

Nichts desto trotz geben die Ergebnisse Aussicht auf Erkenntnisse, die durch weitere Studien gewonnen werden können.

Eine weitere interessante Parallele zur Arbeit von Lefaucher ist der Aspekt der Asymmetrie.

Bei Lefaucher zeigte sich vor der rTMS eine höhere Aktivität im Bereich der zur Phänomenologie kontralateralen Hemisphäre, diese Asymmetrie nahm in Anschluss an die Behandlung deutlich ab.

Auch in unserer Studie fand sich im Screening ein Aktivitätskontrast zwischen Tinnitus-Patienten und Kontroll-Personen zunächst auf der rechten Seite. Im Vergleich der beiden Patientengruppen fand sich auch eine Asymmetrie der Aktivitätskontraste im Vorher-Nachher-Vergleich im Bereich der linken Hemisphäre. Diese Feststellung passt natürlich gut zu der Tatsache, dass die Stimulation auch im Bereich der linken Hemisphäre stattfand.

Eine Bedeutung der Asymmetrie und der Tinnitus-Lateralität in Bezug auf die Pathophysiologie des Tinnitus konnte bisher noch nicht nachgewiesen werden und wurde bereits im vorangegangenen Kapitel diskutiert.

4.6 Nahinfrarotspektroskopie und Tinnitus

Die Nahinfrarotspektroskopie als Methode der neuronalen Bildgebung hat in dieser Arbeit einen hohen Stellenwert, insbesondere, da hierzu im Zusammenhang mit chronischem Tinnitus noch keine Daten vorliegen.

Es hat sich anhand der vorliegenden Studie gezeigt, dass NIRS Aktivitätsveränderungen des auditorischen Kortex adäquat abbilden kann, insbesondere im Zusammenhang mit TMS.

Den Vorteil, der sich aus der Nutzung von NIRS zusammen mit TMS ergibt, hat bereits Noguchi et al. beschrieben.¹⁷⁹

Es wäre hier theoretisch sogar ein paralleles Arbeiten mit TMS und NIRS möglich, so dass sich keine Interferenzen zwischen Stimulation und Messung ergäben. Außerdem konnten die Kollegen feststellen, dass bei der Stimulation

des primären Motorkortex auch Aktivitätsveränderungen, die unterhalb der Ruhemotorschwelle lagen, deutlich im NIRS nachweisbar waren. Man sei also hier nicht auf einen peripheren Effekt (Muskelkontraktion) angewiesen.

Im Vergleich mit dem PET/CT weist das NIRS eine erheblich bessere zeitliche Auflösung auf. Außerdem stellt das PET/CT im Gegensatz zur NIRS eine Strahlenbelastung dar.

Ein besonderer Aspekt der NIRS ist die räumliche Auflösung, insbesondere im Hinblick auf die Aktivitätsveränderungen des auditorischen Kortex.

Bei der NIRS wird die Eindring- und Messtiefe des Lichtes durch den Optodenabstand bestimmt. Bei einem hier verwendeten Abstand von 30 mm ergibt sich eine Eindringtiefe von ca. 15 – 20 mm.

Durch die konzentrische Anordnung und tiefe Lage des primären, sekundären und tertiären auditorischen Kortex im Sulcus temporalis, hinter dem Gyrus temporalis superior, kann demzufolge nicht der ganze auditorische Kortex abgebildet werden.

Ebenso ist das Zielgebiet relativ klein, es können bei einem Optodenabstand von 30 mm also nur in einer geringen Anzahl an Kanälen Aktivitätsveränderungen dargestellt werden.

Die Eindringtiefe der Nahinfrarotspektroskopie ist zwar auf ca. 2 cm begrenzt, sie reicht aber zur Beurteilung kalottennaher kortikaler Aktivitätsveränderungen vollkommen aus.^{87,89}

Auch gegenüber der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) bietet die fNIRS einige Vorteile.

Trotz einer geringeren räumlichen Auflösung ist die zeitliche Auflösung der fNIRS dem fMRT deutlich überlegen. Hinzu kommt, dass die Messung bei akustischen Stimulationsparadigmen bei der fNIRS ohne störende Nebengeräusche durchgeführt werden kann.

In diesem Zusammenhang konnte eine MRT-Studie zeigen, dass bestimmte zerebrale Aktivität, insbesondere bei Tinnitus-Patienten, durch den Lärm des MRT beeinflusst wird.⁵⁸

Es wurde hier die Aktivität der Colliculi inferiores im fMRT auf ein akustisches Stimulationsparadigma bei Tinnitus-Patienten und gesunden Probanden gemessen und verglichen. Einerseits unter den normalen Lärm-Bedingungen und andererseits bei einer abgeschalteten Kühl-Pumpe, die für den Lärm verantwortlich ist. Die Tinnitus-Gruppe zeigte hier unter Ruhebedingungen eine deutlich höhere Aktivität auf das akustische Stimulationsschema als die Probanden. Unter den Bedingungen einer eingeschalteten Pumpe zeigte sich jedoch bei beiden Gruppen eine starke Aktivierung. Die Autoren gehen davon aus, dass die Aktivität in den Colliculi inferiores unter den Bedingungen einer eingeschalteten Pumpe bereits ein Sättigungsniveau erreicht hat.

Am Beispiel dieser Studie zeigen sich die deutlichen Einflüsse der Lärmbelastung auf die Ergebnisse der Bildgebung recht anschaulich.

Hinzu kommen der einfache Messaufbau der NIRS im Gegensatz zum MRT, die aufrechte Position während der Messung und die geringen Bewegungsartefakte.^{72,91,180}

Ein weiterer Vorteil der fNIRS gegenüber dem MRT ist das Fehlen von sogenannten Suszeptibilitätsartefakten. Beim MRT beruht, wie bereits beschrieben, die Darstellung unterschiedlicher Gewebe auf einer unterschiedlichen Magnetisierbarkeit. An der Grenze dieser Unterschiede, können sich Abbildungsartefakte bilden, die die Beurteilbarkeit der Bildgebung in diesem Bereich einschränken oder gar unmöglich machen. Dieser Effekt zeigt sich im Grenzbereich von biologischem Gewebe und Luft besonders deutlich. Zum Beispiel im orbitofrontalen oder auditorischen Kortex durch Lufteinschlüsse im Bereich der Kalotte (Nebenhöhle und Innenohr).¹⁸¹

Für das Neuromonitoring in Bezug auf Tinnitus erscheint NIRS demnach geeignet. Nicht zuletzt decken sich die hier erhobenen Daten aus dem Screening mit jenen aus MRT-, PET- und EEG-Studien.

4.7 Schlussfolgerung

Durch die Behandlung von Tinnitus-Patienten mit cTBS kam es zu einer signifikanten Verbesserung der klinischen Beschwerden. Dies geschah allerdings unabhängig von der Einteilung in die Verum- oder Placebogruppe.

Grund hierfür kann eine fehlende Wirksamkeit der cTBS, kombiniert mit einem ausgeprägten Placebo-Effekt oder eine methodisch fragliche Schein-Behandlung sein.

Es gibt im Rahmen der vorliegenden Studie deutliche Hinweise für eine höhere kortikale Aktivität des auditorischen Kortex der Tinnitus-Patienten im Vergleich zu den gesunden Kontroll-Probanden im Bereich der rechten Hemisphäre.

Auch konnten im Anschluss an die Therapie bei allen Tinnitus-Patienten Aktivitätsveränderungen im Bereich des linken, stimulierten auditorischen Kortex nachgewiesen werden. Das Muster dieser Aktivitätsveränderungen ist recht komplex und lässt reichlich Raum für Interpretation, passt aber auch zu einer fMRT-Studie bezüglich der TMS bei Tinnitus.

Trotz dieser Aktivitätsveränderungen durch die cTBS in unserer Studie, kann vor dem Hintergrund einer nicht sicher verblindeten Scheinbehandlung und nur moderater klinischer Effekte keine eindeutige Aussage zur Wirksamkeit der Behandlung getroffen werden.

Die MRT-basierte Neuronavigation hat sich als praktikabel erwiesen und kann zur Optimierung der TMS eingesetzt werden.

Auch die Nahinfrarotspektroskopie hat sich im Rahmen dieser Studie als veritables Instrument zur Messung kortikaler Aktivitätsveränderungen gezeigt und hat in Bezug auf Tinnitus einen besonderen Stellenwert.

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass Muster der Aktivitätsunterschiede zwischen Tinnitus-Patienten und gesunden Probanden in der Nahinfrarotspektroskopie mit den Ergebnissen anderer Arten neuronaler Bildgebung übereinstimmen.

5 Zusammenfassung

Einleitung

Chronischer Tinnitus kann eine belastende Erkrankung sein, deren Ätiologie sehr komplex und noch immer nicht vollständig geklärt ist.

Es konnte allerdings in der Vergangenheit gezeigt werden, dass eine erhöhte Aktivität bestimmter Gehirnregionen eng mit dieser Erkrankung in Verbindung steht.

Theta-Burst-Stimulation, eine Art der Transkraniellen Magnetstimulation, konnte bereits zur Modulation zerebraler Aktivitäten eingesetzt werden und könnte ein vielversprechendes Hilfsmittel zur Therapie des chronischen Tinnitus sein.

Zur Messung der kortikalen Aktivität wird im Rahmen der vorliegenden Studie die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) genutzt.

Material und Methoden

In der vorliegenden Studie wurden 23 Tinnitus-Patienten über einen Zeitraum von 2 Wochen mit kontinuierlicher Theta-Burst-Stimulation behandelt. Eine Verumgruppe von 12 Personen erhielt die echte Behandlung und eine Placebogruppe von 11 Personen eine Scheinbehandlung.

Die Stimulation wurde durch eine MRT-basierte Neuronavigation unterstützt.

Es wurden vor, während, und nach der Behandlungsdauer Tinnitus-bezogene Daten und damit korrelierende Parameter erfasst. Hierzu zählt insbesondere die Messung der temporalen kortikalen Aktivität während einer akustischen Stimulation durch die Nahinfrarotspektroskopie vor und nach dem Behandlungszeitraum.

Auch bei einer Gruppe gesunder Probanden wurde mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie die kortikale Aktivität während der akustischen Stimulation gemessen.

Ergebnisse

Zunächst konnte die Theorie einer erhöhten kortikalen Aktivität im Bereich des auditorischen Kortex bei Tinnitus-Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden bestätigt werden. Diese Aktivitätskontraste fanden sich in der rechten Hemisphäre.

Es kam durch die Behandlung zu einer signifikanten Besserung der klinischen Beschwerden der Patienten, allerdings unabhängig davon, ob die echte oder die scheinbare Behandlung erfolgte.

Für den Behandlungserfolg über die gesamte Behandlungsdauer in der Verumgruppe wurde ein Prädiktor gefunden. Es zeigte sich, dass die klinische Verbesserung im Anschluss an die erste Therapiesitzung, den gesamten Erfolg der Behandlung vorhersagen konnte.

Des Weiteren konnte im Anschluss an die Behandlung auch eine komplexe Veränderung in den Aktivitätsmustern des auditorischen Kortex festgestellt werden.

Im Bereich der rechten Hemisphäre fanden sich keine Aktivitätskontraste in Folge der Behandlung bezüglich der Gruppeneinteilung. Für die linke Hemisphäre zeigte sich, dass eine zuvor im Kontrast erhöhte Aktivität im Anschluss an die Behandlung abnahm, und eine zuvor vergleichsweise niedrigere Aktivität im Zuge der Behandlung stieg.

Hier waren die Muster für die Placebo- und Verumgruppe, sowie für die verschiedenen Stimulationsparadigmen gegensätzlich.

Schlussfolgerung

Mögliche Ursachen für den moderaten, aber Gruppen-unabhängigen klinischen Effekt, können die fehlende Wirksamkeit der cTBS, kombiniert mit einem ausgeprägten Placebo-Effekt, oder eine methodisch unzureichende Scheinbehandlung sein.

Es zeigt sich weiterhin, dass das Muster der posttherapeutischen Aktivitätsveränderungen recht komplex ist und reichlich Raum für Interpretation lässt. Es zeigen sich allerdings auch Parallelen zu einer fMRT-Studie bezüglich der zerebralen Aktivitätsveränderungen nach TMS bei Tinnitus.

Trotz dieser Aktivitätsveränderungen durch die cTBS in unserer Studie, kann vor dem Hintergrund einer nicht sicher verblindeten Scheinbehandlung und nur moderater klinischer Effekte keine eindeutige Aussage zur klinischen Wirksamkeit getroffen werden.

Desweiteren ist zu erwähnen, dass sich die MRT-basierte Neuronavigation als praktikabel offenbarte und zur Optimierung der TMS eingesetzt werden kann. Auch die Nahinfrarotspektroskopie als Utensil der funktionellen neuronalen Bildgebung hat insbesondere in Hinblick auf die Tinnitus-Erkrankung neben anderen Arten neuronaler Bildgebung einen hohen Stellenwert.

6 Anhang

6.1 SF-12, psychischer Summenscore

Tabelle 4: Deskriptive Statistik zum Fragebogen SF-12, PSS

	Einteilung	Mittelwert	sd	N
Screening	Verum	47.84	8.62	12.00
	Placebo	48.22	8.02	11.00
	Gesamt	48.02	8.15	23.00
Tag 6	Verum	48.69	8.29	12.00
	Placebo	47.44	10.22	11.00
	Gesamt	48.09	9.07	23.00
Tag 10	Verum	49.47	7.43	12.00
	Placebo	46.84	9.46	11.00
	Gesamt	48.21	8.37	23.00
Follow-Up 1	Verum	46.02	8.19	12.00
	Placebo	45.41	9.83	11.00
	Gesamt	45.73	8.81	23.00
Follow-Up 2	Verum	43.95	10.41	12.00
	Placebo	45.03	8.94	11.00
	Gesamt	44.47	9.53	23.00
Follow-Up 3	Verum	50.17	7.15	12.00
	Placebo	47.75	9.92	11.00
	Gesamt	49.01	8.47	23.00

Tabelle 5: Paarweiser Vergleich SF-12, PSS

Zeit (I)	Zeit (II)	Mittlere Differenz (I-II)	se	p
Screening	Tag 6	-0.04	1.47	0.98
	Tag 10	-0.12	1.52	0.94
	Follow-Up 1	2.32	1.51	0.14
	Follow-Up 2	3.54	1.89	0.08
	Follow-Up 3	-0.93	1.47	0.53
Tag 6	Screening	0.04	1.47	0.98
	Tag 10	-0.09	1.31	0.95
	Follow-Up 1	2.35	1.56	0.15
	Follow-Up 2	3.58	1.49	0.03
	Follow-Up 3	-0.89	1.33	0.51
Tag 10	Screening	0.12	1.52	0.94
	Tag 6	0.09	1.31	0.95
	Follow-Up 1	2.44	1.56	0.13
	Follow-Up 2	3.66	1.54	0.03
	Follow-Up 3	-0.81	1.00	0.43
Follow-Up 1	Screening	-2.32	1.51	0.14
	Tag 6	-2.35	1.56	0.15
	Tag 10	-2.44	1.56	0.13
	Follow-Up 2	1.22	1.63	0.46
	Follow-Up 3	-3.25	1.43	0.03
Follow-Up 2	Screening	-3.54	1.89	0.08
	Tag 6	-3.58	1.49	0.03
	Tag 10	-3.66	1.54	0.03
	Follow-Up 1	-1.22	1.63	0.46
	Follow-Up 3	-4.47	1.47	0.01
Follow-Up 3	Screening	0.93	1.47	0.53
	Tag 6	0.89	1.33	0.51
	Tag 10	0.81	1.00	0.43
	Follow-Up 1	3.25	1.43	0.03
	Follow-Up 2	4.47	1.47	0.01

6.2 SF-12, körperlicher Summenscore

Tabelle 6: Deskriptive Statistik SF-12, KSS

	Einteilung	Mittelwert	sd	N
Screening	Verum	45.28	10.04	12.00
	Placebo	45.91	10.02	11.00
	Gesamt	45.58	9.81	23.00
Tag 6	Verum	47.22	8.32	12.00
	Placebo	47.49	10.80	11.00
	Gesamt	47.35	9.36	23.00
Tag 10	Verum	48.89	6.70	12.00
	Placebo	48.39	9.31	11.00
	Gesamt	48.65	7.87	23.00
Follow-Up 1	Verum	49.28	6.78	12.00
	Placebo	50.01	8.66	11.00
	Gesamt	49.63	7.57	23.00
Follow-Up 2	Verum	48.47	6.43	12.00
	Placebo	49.37	8.78	11.00
	Gesamt	48.90	7.48	23.00
Follow-Up 3	Verum	48.78	6.81	12.00
	Placebo	49.28	8.74	11.00
	Gesamt	49.02	7.61	23.00

Tabelle 7: Paarweiser Vergleich SF-12, KSS

Zeit (I)	Zeit (II)	Mittlere Differenz (I-II)	se	p
Screening	Tag 6	-1.76	1.50	0.25
	Tag 10	-3.04	1.32	0.03
	Follow-Up 1	-4.05	1.55	0.02
	Follow-Up 2	-3.32	1.76	0.07
	Follow-Up 3	-3.43	1.76	0.06
Tag 6	Screening	1.76	1.50	0.25
	Tag 10	-1.28	1.10	0.26
	Follow-Up 1	-2.29	1.31	0.09
	Follow-Up 2	-1.57	1.15	0.19
	Follow-Up 3	-1.68	1.06	0.13
Tag 10	Screening	3.04	1.32	0.03
	Tag 6	1.28	1.10	0.26
	Follow-Up 1	-1.01	0.83	0.24
	Follow-Up 2	-0.28	0.89	0.75
	Follow-Up 3	-0.39	0.73	0.60
Follow-Up 1	Screening	4.05	1.55	0.02
	Tag 6	2.29	1.31	0.09
	Tag 10	1.01	0.83	0.24
	Follow-Up 2	0.73	0.84	0.40
	Follow-Up 3	0.62	0.83	0.46
Follow-Up 2	Screening	3.32	1.76	0.07
	Tag 6	1.57	1.15	0.19
	Tag 10	0.28	0.89	0.75
	Follow-Up 1	-0.73	0.84	0.40
	Follow-Up 3	-0.11	0.84	0.90
Follow-Up 3	Screening	3.43	1.76	0.06
	Tag 6	1.68	1.06	0.13
	Tag 10	0.39	0.73	0.60
	Follow-Up 1	-0.62	0.83	0.46
	Follow-Up 2	0.11	0.84	0.90

6.3 BDI-II

Tabelle 8: Deskriptive Statistik BDI-II

	Einteilung	Mittelwert	sd	N
Screening	Verum	11.58	8.83	12.00
	Placebo	7.00	7.21	11.00
	Gesamt	9.39	8.25	23.00
Tag 6	Verum	8.83	5.97	12.00
	Placebo	6.00	5.42	11.00
	Gesamt	7.48	5.77	23.00
Tag 10	Verum	7.33	4.94	12.00
	Placebo	5.82	6.88	11.00
	Gesamt	6.61	5.86	23.00
Follow-Up 1	Verum	7.58	5.25	12.00
	Placebo	7.18	6.15	11.00
	Gesamt	7.39	5.57	23.00
Follow-Up 2	Verum	8.33	5.18	12.00
	Placebo	7.18	6.45	11.00
	Gesamt	7.78	5.71	23.00
Follow-Up 3	Verum	8.67	6.01	12.00
	Placebo	5.91	6.28	11.00
	Gesamt	7.35	6.16	23.00

Tabelle 9: Paarweiser Vergleich BDI-II

Zeit (I)	Zeit (II)	Mittlere Differenz (I-II)	se	p
Screening	Tag 6	1.88	0.91	0.05
	Tag 10	2.72	1.32	0.05
	Follow-Up 1	1.91	1.39	0.19
	Follow-Up 2	1.53	1.40	0.29
	Follow-Up 3	2.00	1.36	0.16
Tag 6	Screening	-1.88	0.91	0.05
	Tag 10	0.84	0.65	0.21
	Follow-Up 1	0.03	0.83	0.97
	Follow-Up 2	-0.34	0.96	0.73
	Follow-Up 3	0.13	0.83	0.88
Tag 10	Screening	-2.72	1.32	0.05
	Tag 6	-0.84	0.65	0.21
	Follow-Up 1	-0.81	0.62	0.21
	Follow-Up 2	-1.18	0.69	0.10
	Follow-Up 3	-0.71	0.45	0.13
Follow-Up 1	Screening	-1.91	1.39	0.19
	Tag 6	-0.03	0.83	0.97
	Tag 10	0.81	0.62	0.21
	Follow-Up 2	-0.38	0.38	0.34
	Follow-Up 3	0.09	0.68	0.89
Follow-Up 2	Screening	-1.53	1.40	0.29
	Tag 6	0.34	0.96	0.73
	Tag 10	1.18	0.69	0.10
	Follow-Up 1	0.38	0.38	0.34
	Follow-Up 3	0.47	0.65	0.47
Follow-Up 3	Screening	-2.00	1.36	0.16
	Tag 6	-0.13	0.83	0.88
	Tag 10	0.71	0.45	0.13
	Follow-Up 1	-0.09	0.68	0.89
	Follow-Up 2	-0.47	0.65	0.47

6.4 NRS

Tabelle 10: Paarweiser Vergleich der NRS-Items

Zeit (I)	Zeit (II)	NRS 1			NRS 2			NRS 3			NRS 4			NRS 5		
		md	se	p	md	se	p	md	se	p	md	se	p	md	se	p
Screening	Baseline 1	-0.46	0.26	0.09	0.20	0.35	0.57	0.10	0.39	0.80	-0.05	0.70	0.94	-0.32	0.28	0.26
	Baseline 2	-0.86	0.39	0.04	0.03	0.24	0.90	-0.57	0.23	0.02	-0.52	0.50	0.31	-0.42	0.37	0.28
	Tag 6	3.54	0.36	< 0.01	4.60	0.30	< 0.01	4.04	0.36	< 0.01	3.98	0.55	< 0.01	3.94	0.39	< 0.01
	Tag 10	3.72	0.37	< 0.01	4.77	0.31	< 0.01	4.22	0.36	< 0.01	4.15	0.51	< 0.01	4.11	0.39	< 0.01
	Follow-Up 1	-0.49	0.37	0.20	0.44	0.31	0.17	0.01	0.37	0.98	0.11	0.50	0.83	-0.09	0.38	0.81
	Follow-Up 2	-0.49	0.44	0.27	0.45	0.34	0.20	-0.03	0.35	0.92	-0.17	0.52	0.74	-0.14	0.41	0.74
	Follow-Up 3	-0.08	0.54	0.89	1.03	0.51	0.06	0.82	0.65	0.22	0.50	0.68	0.47	0.59	0.62	0.35
Baseline 1	Screening	0.46	0.26	0.09	-0.20	0.35	0.57	-0.10	0.39	0.80	0.05	0.70	0.94	0.32	0.28	0.26
	Baseline 2	-0.40	0.25	0.12	-0.17	0.21	0.42	-0.67	0.43	0.14	-0.47	0.48	0.34	-0.10	0.20	0.64
	Tag 6	4.00	0.26	< 0.01	4.39	0.33	< 0.01	3.94	0.45	< 0.01	4.03	0.46	< 0.01	4.25	0.31	< 0.01
	Tag 10	4.17	0.29	< 0.01	4.57	0.36	< 0.01	4.12	0.49	< 0.01	4.20	0.47	< 0.01	4.43	0.33	< 0.01
	Follow-Up 1	-0.03	0.29	0.91	0.24	0.29	0.42	-0.09	0.49	0.86	0.16	0.55	0.78	0.22	0.29	0.44
	Follow-Up 2	-0.03	0.35	0.92	0.24	0.32	0.45	-0.13	0.50	0.79	-0.13	0.55	0.82	0.18	0.32	0.58
	Follow-Up 3	0.38	0.42	0.37	0.83	0.51	0.12	0.72	0.65	0.28	0.55	0.66	0.41	0.91	0.54	0.11
Baseline 2	Screening	0.86	0.39	0.04	-0.03	0.24	0.90	0.57	0.23	0.02	0.52	0.50	0.31	0.42	0.37	0.28
	Baseline 1	0.40	0.25	0.12	0.17	0.21	0.42	0.67	0.43	0.14	0.47	0.48	0.34	0.10	0.20	0.64
	Tag 6	4.40	0.22	< 0.01	4.57	0.22	< 0.01	4.61	0.29	< 0.01	4.50	0.26	< 0.01	4.35	0.26	< 0.01
	Tag 10	4.58	0.24	< 0.01	4.74	0.27	< 0.01	4.78	0.32	< 0.01	4.67	0.27	< 0.01	4.53	0.29	< 0.01
	Follow-Up 1	0.37	0.22	0.10	0.41	0.18	0.03	0.58	0.31	0.07	0.63	0.38	0.12	0.32	0.26	0.23
	Follow-Up 2	0.37	0.28	0.21	0.42	0.25	0.11	0.53	0.28	0.07	0.34	0.34	0.32	0.28	0.30	0.36
	Follow-Up 3	0.78	0.43	0.08	1.00	0.39	0.02	1.39	0.54	0.02	1.02	0.55	0.08	1.00	0.51	0.06
Tag 6	Screening	-3.54	0.36	< 0.01	-4.60	0.30	< 0.01	-4.04	0.36	< 0.01	-3.98	0.55	< 0.01	-3.94	0.39	< 0.01
	Baseline 1	-4.00	0.26	< 0.01	-4.39	0.33	< 0.01	-3.94	0.45	< 0.01	-4.03	0.46	< 0.01	-4.25	0.31	< 0.01
	Baseline 2	-4.40	0.22	< 0.01	-4.57	0.22	< 0.01	-4.61	0.29	< 0.01	-4.50	0.26	< 0.01	-4.35	0.26	< 0.01
	Tag 10	0.17	0.10	0.11	0.17	0.10	0.11	0.17	0.10	0.11	0.17	0.10	0.11	0.17	0.10	0.11
	Follow-Up 1	-4.03	0.19	< 0.01	-4.16	0.16	< 0.01	-4.03	0.22	< 0.01	-3.87	0.30	< 0.01	-4.03	0.21	< 0.01
	Follow-Up 2	-4.03	0.28	< 0.01	-4.15	0.23	< 0.01	-4.08	0.26	< 0.01	-4.15	0.25	< 0.01	-4.07	0.23	< 0.01
	Follow-Up 3	-3.62	0.37	< 0.01	-3.57	0.37	< 0.01	-3.22	0.40	< 0.01	-3.47	0.46	< 0.01	-3.35	0.36	< 0.01
Tag 10	Screening	-3.72	0.37	< 0.01	-4.77	0.31	< 0.01	-4.22	0.36	< 0.01	-4.15	0.51	< 0.01	-4.11	0.39	< 0.01
	Baseline 1	-4.17	0.29	< 0.01	-4.57	0.36	< 0.01	-4.12	0.49	< 0.01	-4.20	0.47	< 0.01	-4.43	0.33	< 0.01
	Baseline 2	-4.58	0.24	< 0.01	-4.74	0.27	< 0.01	-4.78	0.32	< 0.01	-4.67	0.27	< 0.01	-4.53	0.29	< 0.01
	Tag 6	-0.17	0.10	0.11	-0.17	0.10	0.11	-0.17	0.10	0.11	-0.17	0.10	0.11	-0.17	0.10	0.11
	Follow-Up 1	-4.21	0.20	< 0.01	-4.33	0.18	< 0.01	-4.21	0.21	< 0.01	-4.04	0.29	< 0.01	-4.21	0.22	< 0.01
	Follow-Up 2	-4.21	0.30	< 0.01	-4.33	0.24	< 0.01	-4.25	0.26	< 0.01	-4.33	0.25	< 0.01	-4.25	0.22	< 0.01
	Follow-Up 3	-3.79	0.38	< 0.01	-3.74	0.39	< 0.01	-3.39	0.42	< 0.01	-3.65	0.48	< 0.01	-3.52	0.39	< 0.01
Follow-Up 1	Screening	0.49	0.37	0.20	-0.44	0.31	0.17	-0.01	0.37	0.98	-0.11	0.50	0.83	0.09	0.38	0.81
	Baseline 1	0.03	0.29	0.91	-0.24	0.29	0.42	0.09	0.49	0.86	-0.16	0.55	0.78	-0.22	0.29	0.44
	Baseline 2	-0.37	0.22	0.10	-,413*	0.18	0.03	-0.58	0.31	0.07	-0.63	0.38	0.12	-0.32	0.26	0.23
	Tag 6	4.03	0.19	< 0.01	4.16	0.16	< 0.01	4.03	0.22	< 0.01	3.87	0.30	< 0.01	4.03	0.21	< 0.01
	Tag 10	4.21	0.20	< 0.01	4.33	0.18	< 0.01	4.21	0.21	< 0.01	4.04	0.29	< 0.01	4.21	0.22	< 0.01
	Follow-Up 2	0.00	0.26	1.00	0.00	0.21	0.99	-0.05	0.25	0.86	-0.28	0.27	0.31	-0.04	0.22	0.85
	Follow-Up 3	0.42	0.34	0.23	0.59	0.36	0.12	0.81	0.42	0.07	0.39	0.41	0.34	0.68	0.38	0.08
Follow-Up 2	Screening	0.49	0.44	0.27	-0.45	0.34	0.20	0.03	0.35	0.92	0.17	0.52	0.74	0.14	0.41	0.74
	Baseline 1	0.03	0.35	0.92	-0.24	0.32	0.45	0.13	0.50	0.79	0.13	0.55	0.82	-0.18	0.32	0.58
	Baseline 2	-0.37	0.28	0.21	-0.42	0.25	0.11	-0.53	0.28	0.07	-0.34	0.34	0.32	-0.28	0.30	0.36
	Tag 6	4.03	0.28	< 0.01	4.15	0.23	< 0.01	4.08	0.26	< 0.01	4.15	0.25	< 0.01	4.07	0.23	< 0.01
	Tag 10	4.21	0.30	< 0.01	4.33	0.24	< 0.01	4.25	0.26	< 0.01	4.33	0.25	< 0.01	4.25	0.22	< 0.01
	Follow-Up 1	0.00	0.26	1.00	0.00	0.21	0.99	0.05	0.25	0.86	0.28	0.27	0.31	0.04	0.22	0.85
	Follow-Up 3	0.42	0.34	0.23	0.58	0.35	0.11	0.86	0.40	0.05	0.68	0.35	0.07	0.72	0.37	0.07
Follow-Up 3	Screening	0.08	0.54	0.89	-1.03	0.51	0.06	-0.82	0.65	0.22	-0.50	0.68	0.47	-0.59	0.62	0.35
	Baseline 1	-0.38	0.42	0.37	-0.83	0.51	0.12	-0.72	0.65	0.28	-0.55	0.66	0.41	-0.91	0.54	0.11
	Baseline 2	-0.78	0.43	0.08	-1.00	0.39	0.02	-1.39	0.54	0.02	-1.02	0.55	0.08	-1.00	0.51	0.06
	Tag 6	3.62	0.37	< 0.01	3.57	0.37	< 0.01	3.22	0.40	< 0.01	3.47	0.46	< 0.01	3.35	0.36	< 0.01
	Tag 10	3.79	0.38	< 0.01	3.74	0.39	< 0.01	3.39	0.42	< 0.01	3.65	0.48	< 0.01	3.52	0.39	< 0.01
	Follow-Up 1	-0.42	0.34	0.23	-0.59	0.36	0.12	-0.81	0.42	0.07	-0.39	0.41	0.34	-0.68	0.38	0.08
	Follow-Up 2	-0.42	0.34	0.23	-0.58	0.35	0.11	-0.86	0.40	0.05	-0.68	0.35	0.07	-0.72	0.37	0.07

Tabelle 11: Veränderung der NRS über die Zeit und in Abhängigkeit der Gruppeneinteilung

		df	F	p
NRS 1	Zeit	3.517	67.536	<0,001
	Zeit und Einteilung	3.517	1.211	0.313
	Einteilung	1.000	0.330	0.572
NRS 2	Zeit	3.285	85.228	<0,001
	Zeit und Einteilung	3.285	1.167	0.330
	Einteilung	1.000	0.626	0.438
NRS 3	Zeit	2.866	48.257	<0,001
	Zeit und Einteilung	2.866	0.317	0.804
	Einteilung	1.000	0.424	0.522
NRS 4	Zeit	3.686	35.193	<0,001
	Zeit und Einteilung	3.686	0.963	0.428
	Einteilung	1.000	0.805	0.380
NRS 5	Zeit	2.698	61.640	<0,001
	Zeit und Einteilung	2.698	0.732	0.646
	Einteilung	1.000	0.798	0.382

Tabelle 12: Signifikante kurzfristige mittlere NRS-Veränderungen an einem Behandlungstag

	F	df 1	df 2	p
NRS 1	23.829	1	21	<0.001
NRS 2	13.557	1	21	0.001
NRS 3	11.721	1	21	0.003
NRS 4	18.276	1	21	<0.001
NRS 5	20.047	1	21	<0.001

6.5 Motorschwelle

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardfehler der erhobenen Motorschwellen

	Tag 1		Tag 6		Tag 10	
	prä	post	prä	post	prä	post
Verum	35.78 ± 2,01	36.56 ± 1,41	37.11 ± 1,91	35.89 ± 2,55	34.44 ± 1,41	34.67 ± 1,47
Placebo	37.67 ± 4,75	36.17 ± 3,93	37.00 ± 3,31	38.17 ± 2,66	37.17 ± 3,18	38.17 ± 2,34

6.6 NIRS

Tabelle 14: Post-hoc-Tests

Post-hoc-Tests für die Kanäle deren Mittelwerte sich bezüglich der Gruppeneinteilung nach der Behandlung voneinander unterscheiden. Hier erfolgt der paarweise Mittelwertvergleich zum Unterschied vor und nach der Behandlung für die einzelnen Patientengruppen und der Vergleich des Gruppenunterschieds vor und nach der Behandlung. Die signifikanten Unterschiede sind durch fette Lettern hervorgehoben.

		T	df	p
ER Kanal 15	prä-post Unterschied Verum	0.738	11	0.476
	prä-post Unterschied Placebo	-3.084	10	0.012
	Gruppenunterschied prä	2.412	21	0.025
	Gruppenunterschied post	-1.075	21	0.294
Block Kanal 5	prä-post Unterschied Verum	-1.690	11	0.119
	prä-post Unterschied Placebo	1.588	10	0.143
	Gruppenunterschied prä	-1.182	21	0.250
	Gruppenunterschied post	1.999	21	0.059
Block Kanal 14	prä-post Unterschied Verum	-2.339	11	0.039
	prä-post Unterschied Placebo	2.143	10	0.059
	Gruppenunterschied prä	-2.010	21	0.057
	Gruppenunterschied post	1.976	21	0.061
Block Kanal 15	prä-post Unterschied Verum	-1.341	11	0.207
	prä-post Unterschied Placebo	1.515	10	0.161
	Gruppenunterschied prä	-2.324	21	0.030
	Gruppenunterschied post	0.851	21	0.405
Block Kanal 19	prä-post Unterschied Verum	-1.287	11	0.225
	prä-post Unterschied Placebo	1.624	10	0.136
	Gruppenunterschied prä	-1.447	21	0.163
	Gruppenunterschied post	1.467	21	0.157

6.7 Korrelation der klinischen Verbesserung der Tinnitus-Beschwerden mit der NIRS

Tabelle 15: Korrelation der klinischen Verbesserung der Tinnitus-Beschwerden mit der NIRS

Darstellung der Korrelation der Veränderungen im TF über die Behandlungsdauer mit den Aktivitätsveränderungen im NIRS (prä-post, Kanäle mit signifikanten Veränderungen)

Block-Design links		Kanal 5	Kanal 14	Kanal 15	Kanal 19
TF-Veränderung	Korrelation nach Pearson	-.027	-.008	.003	-.149
	p	.901	.972	.989	.497
	N	23	23	23	23
Event-Related-Design		Kanal 15			
TF-Veränderung	Korrelation nach Pearson	.109			
	p	.619			
	N	23			

7 Literaturverzeichnis

1. Møller AR, Kleinjung T. Textbook of tinnitus. New York, NY [u.a.]: Springer; 2011.
2. Coles RR, Hallam RS. Tinnitus and its management. Br Med Bull. 1987;43(4):983-998.
3. Siedentop H, Kirchhoff D, Rychlik R. Tinnitus in der Bundesrepublik Deutschland. Burscheid: Institut für Empirische Gesundheitsökonomie Burscheid; 1999.
4. Sindhusake D, Mitchell P, Newall P, Golding M, Rochtchina E, Rubin G. Prevalence and characteristics of tinnitus in older adults: the Blue Mountains Hearing Study. Int J Audiol. 2003;42(5):289-294.
5. Adams PF, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1994. Vital and health statistics. Series 10, Data from the National Health Survey. 1995(193 Pt 1):1-260.
6. Benson V, Marano MA. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1995. Vital and health statistics. Series 10, Data from the National Health Survey. 1998(199):1-428.
7. Tambs K, Hoffman HJ, Borchgrevink HM, Holmen J, Samuelsen SO. Hearing loss induced by noise, ear infections, and head injuries: results from the Nord-Trøndelag Hearing Loss Study. Int J Audiol. 2003;42(2):89-105.
8. Hesse G, Ernst A. Tinnitus Diagnostik und Therapie von Ohrgeräuschen ; 17 Tabellen. Stuttgart u.a.: Thieme; 2008.
9. Probst R, Grevers G, Iro H. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
58 Tabellen ; [inklusive CD mit Hörbeispielen zu Stimm-, Sprech- und Sprachstörungen]. 3., korrigierte und aktualisierte Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2008.
10. Zenner H-P. S1-Leitlinie: Tinnitus. 2010;
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-064l_S1_Tinnitus-abgelaufen.pdf. Accessed 24.06, 2014.
11. Adjajian P, Sereda M, Hall DA. The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. Hear Res. 2009;253(1-2):15-31.
12. Siebner HR. Das TMS-Buch
Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation ; mit 40 Tabellen. Heidelberg: Springer; 2007.
13. Schecklmann M, Vielsmeier V, Steffens T, Landgrebe M, Langguth B, Kleinjung T. Relationship between Audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of tinnitus generation. PLoS One. 2012;7(4):e34878.
14. Plewnia C. Brain stimulation: new vistas for the exploration and treatment of tinnitus. CNS Neurosci Ther. 2011;17(5):449-461.
15. Weise C. Tinnitus. Psychotherapeut. 2011;56(1):61-78.
16. Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. Trends Neurosci. 2004;27(11):676-682.

17. Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus: understanding abnormal and normal auditory perception. *Front Syst Neurosci.* 2012;6:53.
18. Roberts LE, Moffat G, Baumann M, Ward LM, Bosnyak DJ. Residual inhibition functions overlap tinnitus spectra and the region of auditory threshold shift. *J Assoc Res Otolaryngol.* 2008;9(4):417-435.
19. Weisz N, Hartmann T, Dohrmann K, Schlee W, Norena A. High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation. *Hear Res.* 2006;222(1-2):108-114.
20. Schaette R, McAlpine D. Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model. *J Neurosci.* 2011;31(38):13452-13457.
21. Job A, Raynal M, Kossowski M. Susceptibility to tinnitus revealed at 2 kHz range by bilateral lower DPOAEs in normal hearing subjects with noise exposure. *Audiol Neurootol.* 2007;12(3):137-144.
22. Norena A, Micheyl C, Chery-Croze S, Collet L. Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiol Neurootol.* 2002;7(6):358-369.
23. Silbernagl S, Despopoulos A. *Taschenatlas Physiologie.* 7., vollst. überarb. und erw. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2007.
24. Weisz N, Langguth B. [Cortical plasticity and changes in tinnitus: treatment options]. *Hno.* 2010;58(10):983-989.
25. Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(26):15222-15227.
26. Schaette R, Turtle C, Munro KJ. Reversible induction of phantom auditory sensations through simulated unilateral hearing loss. *PLoS One.* 2012;7(6):e35238.
27. Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *J Neurosci.* 2010;30(45):14972-14979.
28. Rajan R, Irvine DR. Neuronal responses across cortical field A1 in plasticity induced by peripheral auditory organ damage. *Audiol Neurootol.* 1998;3(2-3):123-144.
29. Eggermont JJ, Komiya H. Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hear Res.* 2000;142(1-2):89-101.
30. Eggermont JJ. Pathophysiology of tinnitus. *Prog Brain Res.* 2007;166:19-35.
31. Rauschecker JP, Leaver AM, Muhlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron.* 2010;66(6):819-826.
32. Elgoyhen AB, Langguth B, De Ridder D, Vanneste S. Tinnitus: perspectives from human neuroimaging. *Nat Rev Neurosci.* 2015;16(10):632-642.
33. Seydel C, Zirke N, Haupt H, Szczepek A, Olze H, Mazurek B. [Psychometric instruments for the diagnosis of tinnitus]. *Hno.* 2012;60(8):732-742.

34. Dobie RA. Depression and tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003;36(2):383-388.
35. Geocze L, Mucci S, Abranches DC, Marco MA, Penido Nde O. Systematic review on the evidences of an association between tinnitus and depression. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(1):106-111.
36. Goebel G, Hiller W. Tinnitus-Fragebogen (TF). Ein Instrument zur Erfassung von Belastung und Schweregrad bei Tinnitus. Handanweisung. Hogrefe: Hogrefe; 1998.
37. Biesinger E, Archonti C. Tinnitus. Berlin: Springer; 2005.
38. Juckel G, Molnar M, Hegerl U, Csepe V, Karmos G. Auditory-evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity--first evidence in behaving cats. *Biol Psychiatry.* 1997;41(12):1181-1195.
39. Goebel G. [Tinnitus and psychiatric comorbidities]. *Hno.* 2015;63(4):272-282.
40. Robinson S. Antidepressants for treatment of tinnitus. *Prog Brain Res.* 2007;166:263-271.
41. Frank W, Konta B, Seiler G. Therapy of unspecific tinnitus without organic cause. *GMS Health Technol Assess.* 2006;2:Doc17.
42. Henry JA, Flick CL, Gilbert A, Ellingson RM, Fausti SA. Comparison of manual and computer-automated procedures for tinnitus pitch-matching. *J Rehabil Res Dev.* 2004;41(2):121-138.
43. Lehnhardt E, Hesse G. *Praxis der Audiometrie*
8 Tabellen. 9., vollst. überarb. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2009.
44. Langguth B, Goodey R, Azevedo A, et al. Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006. *Prog Brain Res.* 2007;166:525-536.
45. Lanting CP, de Kleine E, van Dijk P. Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. *Hear Res.* 2009;255(1-2):1-13.
46. Ashton H, Reid K, Marsh R, Johnson I, Alter K, Griffiths T. High frequency localised "hot spots" in temporal lobes of patients with intractable tinnitus: a quantitative electroencephalographic (QEEG) study. *Neurosci Lett.* 2007;426(1):23-28.
47. Vanneste S, De Ridder D. The auditory and non-auditory brain areas involved in tinnitus. An emergent property of multiple parallel overlapping subnetworks. *Front Syst Neurosci.* 2012;6:31.
48. Weisz N, Moratti S, Meinzer M, Dohrmann K, Elbert T. Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS medicine.* 2005;2(6):e153.
49. Boyen K, de Kleine E, van Dijk P, Langers DR. Tinnitus-related dissociation between cortical and subcortical neural activity in humans with mild to moderate sensorineural hearing loss. *Hear Res.* 2014;312:48-59.
50. Smits M, Kovacs S, de Ridder D, Peeters RR, van Hecke P, Sunaert S. Lateralization of functional magnetic resonance imaging (fMRI) activation in the auditory pathway of patients with lateralized tinnitus. *Neuroradiology.* 2007;49(8):669-679.

51. Carpenter-Thompson JR, Akrofi K, Schmidt SA, Dolcos F, Husain FT. Alterations of the emotional processing system may underlie preserved rapid reaction time in tinnitus. *Brain Res.* 2014;1567:28-41.
52. Job A, Pons Y, Lamalle L, et al. Abnormal cortical sensorimotor activity during "Target" sound detection in subjects with acute acoustic trauma sequelae: an fMRI study. *Brain Behav.* 2012;2(2):187-199.
53. Golm D, Schmidt-Samoa C, Dechent P, Kroner-Herwig B. Neural correlates of tinnitus related distress: an fMRI-study. *Hear Res.* 2013;295:87-99.
54. Seydell-Greenwald A, Leaver AM, Turesky TK, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP. Functional MRI evidence for a role of ventral prefrontal cortex in tinnitus. *Brain Res.* 2012;1485:22-39.
55. Gu JW, Halpin CF, Nam EC, Levine RA, Melcher JR. Tinnitus, diminished sound-level tolerance, and elevated auditory activity in humans with clinically normal hearing sensitivity. *J Neurophysiol.* 2010;104(6):3361-3370.
56. Maudoux A, Lefebvre P, Cabay JE, et al. Connectivity graph analysis of the auditory resting state network in tinnitus. *Brain Res.* 2012;1485:10-21.
57. Lanting CP, De Kleine E, Bartels H, Van Dijk P. Functional imaging of unilateral tinnitus using fMRI. *Acta Otolaryngol.* 2008;128(4):415-421.
58. Melcher JR, Levine RA, Bergevin C, Norris B. The auditory midbrain of people with tinnitus: abnormal sound-evoked activity revisited. *Hear Res.* 2009;257(1-2):63-74.
59. Langers DR, de Kleine E, van Dijk P. Tinnitus does not require macroscopic tonotopic map reorganization. *Front Syst Neurosci.* 2012;6:2.
60. Melcher JR, Sigalovsky IS, Guinan JJ, Jr., Levine RA. Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol.* 2000;83(2):1058-1072.
61. Adjamian P, Hall DA, Palmer AR, Allan TW, Langers DR. Neuroanatomical abnormalities in chronic tinnitus in the human brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;45:119-133.
62. Vanneste S, Van De Heyning P, De Ridder D. Tinnitus: a large VBM-EEG correlational study. *PLoS One.* 2015;10(3):e0115122.
63. Plewnia C, Reimold M, Najib A, et al. Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2007;28(3):238-246.
64. Mirz F, Pedersen B, Ishizu K, et al. Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus. *Hear Res.* 1999;134(1-2):133-144.
65. Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pedersen CB. Cortical networks subserving the perception of tinnitus--a PET study. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000;543:241-243.
66. Andersson G, Lyttkens L, Hirvela C, Furmark T, Tillfors M, Fredrikson M. Regional cerebral blood flow during tinnitus: a PET case study with lidocaine and auditory stimulation. *Acta Otolaryngol.* 2000;120(8):967-972.
67. Langguth B, Eichhammer P, Kreuzer A, et al. The impact of auditory cortex activity on characterizing and treating patients with chronic tinnitus--first results from a PET study. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2006(556):84-88.

68. Geven LI, de Kleine E, Willemsen AT, van Dijk P. Asymmetry in primary auditory cortex activity in tinnitus patients and controls. *Neuroscience*. 2014;256:117-125.
69. Schecklmann M, Landgrebe M, Poepl TB, et al. Neural correlates of tinnitus duration and distress: a positron emission tomography study. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(1):233-240.
70. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, et al. Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Arch Neurol*. 2004;61(2):233-238.
71. Roy CS, Sherrington CS. On the Regulation of the Blood-supply of the Brain. *J Physiol*. 1890;11(1-2):85-158 117.
72. Fallgatter AJ, Ehlis A, Wagerer A, Michel T, Herrmann MJ. [Near-infrared spectroscopy in psychiatry]. *Nervenarzt*. 2004;75(9):911-916.
73. Obrig H, Villringer A. Beyond the visible--imaging the human brain with light. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2003;23(1):1-18.
74. Chance B. Optical method. *Annu Rev Biophys Biophys Chem*. 1991;20:1-28.
75. Cope M, Delpy DT, Reynolds EO, Wray S, Wyatt J, van der Zee P. Methods of quantitating cerebral near infrared spectroscopy data. *Adv Exp Med Biol*. 1988;222:183-189.
76. Jobsis FF. Non-invasive, infra-red monitoring of cerebral O₂ sufficiency, bloodvolume, HbO₂-Hb shifts and bloodflow. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1977;64:452-453.
77. Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EO. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa₃ and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta*. 1988;933(1):184-192.
78. Jobsis-VanderVliet FF, Piantadosi CA, Sylvia AL, Lucas SK, Keizer HH. Near-infrared monitoring of cerebral oxygen sufficiency. I. Spectra of cytochrome c oxidase. *Neurol Res*. 1988;10(1):7-17.
79. Obrig H, Wenzel R, Kohl M, et al. Near-infrared spectroscopy: does it function in functional activation studies of the adult brain? *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology*. 2000;35(2-3):125-142.
80. Elwell CE, Cope M, Edwards AD, Wyatt JS, Reynolds EO, Delpy DT. Measurement of cerebral blood flow in adult humans using near infrared spectroscopy--methodology and possible errors. *Adv Exp Med Biol*. 1992;317:235-245.
81. Svaasand LO, Ellingsen R. Optical properties of human brain. *Photochem Photobiol*. 1983;38(3):293-299.
82. Wan S, Parrish JA, Anderson RR, Madden M. Transmittance of nonionizing radiation in human tissues. *Photochem Photobiol*. 1981;34(6):679-681.

83. van der Zee P, Arridge SR, Cope M, Delpy DT. The effect of optode positioning on optical pathlength in near infrared spectroscopy of brain. *Adv Exp Med Biol.* 1990;277:79-84.
84. Gratton G, Maier JS, Fabiani M, Mantulin WW, Gratton E. Feasibility of intracranial near-infrared optical scanning. *Psychophysiology.* 1994;31(2):211-215.
85. Harris DN, Bailey SM. Near infrared spectroscopy in adults. Does the Invos 3100 really measure intracerebral oxygenation? *Anaesthesia.* 1993;48(8):694-696.
86. McCormick PW, Stewart M, Lewis G, Dujovny M, Ausman JI. Intracerebral penetration of infrared light. Technical note. *J Neurosurg.* 1992;76(2):315-318.
87. Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application. *Neuroimage.* 2012;63(2):921-935.
88. Jahn UR, Van Aken H. Near-patient testing--point-of-care or point of costs and convenience? *British journal of anaesthesia.* 2003;90(4):425-427.
89. Huppert TJ, Hoge RD, Diamond SG, Franceschini MA, Boas DA. A temporal comparison of BOLD, ASL, and NIRS hemodynamic responses to motor stimuli in adult humans. *Neuroimage.* 2006;29(2):368-382.
90. Plichta MM, Herrmann MJ, Baehne CG, et al. Event-related functional near-infrared spectroscopy (fNIRS): are the measurements reliable? *Neuroimage.* 2006;31(1):116-124.
91. Schecklmann M, Ehlis AC, Plichta MM, Fallgatter AJ. Functional near-infrared spectroscopy: a long-term reliable tool for measuring brain activity during verbal fluency. *Neuroimage.* 2008;43(1):147-155.
92. Plichta MM, Gerdes AB, Alpers GW, et al. Auditory cortex activation is modulated by emotion: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *Neuroimage.* 2011;55(3):1200-1207.
93. Chen LC, Sandmann P, Thorne JD, Herrmann CS, Debener S. Association of Concurrent fNIRS and EEG Signatures in Response to Auditory and Visual Stimuli. *Brain Topogr.* 2015.
94. Dayan E, Censor N, Buch ER, Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci.* 2013;16(7):838-844.
95. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature.* 2000;406(6792):147-150.
96. Oliveira FT, Diedrichsen J, Verstynen T, Duque J, Ivry RB. Transcranial magnetic stimulation of posterior parietal cortex affects decisions of hand choice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(41):17751-17756.
97. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain : a journal of neurology.* 1994;117 (Pt 4):847-858.
98. Hoffman RE, Cavus I. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders. *Am J Psychiatry.* 2002;159(7):1093-1102.

99. Plewnia C, Vonthein R, Wasserka B, et al. Treatment of chronic tinnitus with theta burst stimulation: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2012;78(21):1628-1634.
100. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol*. 2011;105(5):2150-2156.
101. Langguth B, Landgrebe M, Frank E, et al. Efficacy of different protocols of transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: Pooled analysis of two randomized controlled studies. *World J Biol Psychiatry*. 2014;15(4):276-285.
102. Eichhammer P, Langguth B, Marienhagen J, Kleinjung T, Hajak G. Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series. *Biol Psychiatry*. 2003;54(8):862-865.
103. Roland NJ, Hughes JB, Daley MB, Cook JA, Jones AS, McCormick MS. Electromagnetic stimulation as a treatment of tinnitus: a pilot study. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1993;18(4):278-281.
104. Langguth B, de Ridder D, Dornhoffer JL, et al. Controversy: Does repetitive transcranial magnetic stimulation/ transcranial direct current stimulation show efficacy in treating tinnitus patients? *Brain Stimul*. 2008;1(3):192-205.
105. Plewnia C. Brain stimulation: new vistas for the exploration and treatment of tinnitus. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17(5):449-461.
106. Langguth B, De Ridder D. Tinnitus: therapeutic use of superficial brain stimulation. *Handbook of clinical neurology*. 2013;116:441-467.
107. Khedr EM, Rothwell JC, El-Atar A. One-year follow up of patients with chronic tinnitus treated with left temporoparietal rTMS. *Eur J Neurol*. 2009;16(3):404-408.
108. De Ridder D, van der Loo E, Van der Kelen K, Menovsky T, van de Heyning P, Moller A. Do tonic and burst TMS modulate the lemniscal and extralemniscal system differentially? *International journal of medical sciences*. 2007;4(5):242-246.
109. Plewnia C, Reimold M, Najib A, Reischl G, Plontke SK, Gerloff C. Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(2):152-156.
110. Lehner A, Schecklmann M, Landgrebe M, et al. Predictors for rTMS response in chronic tinnitus. *Front Syst Neurosci*. 2012;6:11.
111. Kleinjung T, Steffens T, Londero A, Langguth B. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for treatment of chronic tinnitus: clinical effects. *Prog Brain Res*. 2007;166:359-367.
112. Lehner A, Schecklmann M, Poepl TB, et al. Multisite rTMS for the treatment of chronic tinnitus: stimulation of the cortical tinnitus network--a pilot study. *Brain Topogr*. 2013;26(3):501-510.
113. Chung HK, Tsai CH, Lin YC, et al. Effectiveness of theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treating chronic tinnitus. *Audiol Neurootol*. 2012;17(2):112-120.

114. Poreisz C, Paulus W, Moser T, Lang N. Does a single session of theta-burst transcranial magnetic stimulation of inferior temporal cortex affect tinnitus perception? *BMC Neurosci.* 2009;10:54.
115. Barwood CH, Wilson WJ, Malicka AN, et al. The effect of rTMS on auditory processing in adults with chronic, bilateral tinnitus: a placebo-controlled pilot study. *Brain Stimul.* 2013;6(5):752-759.
116. Lefaucheur JP, Brugieres P, Guimont F, et al. Navigated rTMS for the treatment of tinnitus: a pilot study with assessment by fMRI and AEPs. *Neurophysiol Clin.* 2012;42(3):95-109.
117. Herwig U, Abler B, Schonfeldt-Lecuona C, et al. Verbal storage in a premotor-parietal network: evidence from fMRI-guided magnetic stimulation. *Neuroimage.* 2003;20(2):1032-1041.
118. Schonfeldt-Lecuona C, Thielscher A, Freudenmann RW, Kron M, Spitzer M, Herwig U. Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* 2005;17(4):253-259.
119. Figueiredo RR, Azevedo AA, Oliveira Pde M. Correlation analysis of the visual-analogue scale and the Tinnitus Handicap Inventory in tinnitus patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(1):76-79.
120. Kemp S, George RN. Diaries of tinnitus sufferers. *Br J Audiol.* 1992;26(6):381-386.
121. Goebel G, Hiller W. [The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire]. *Hno.* 1994;42(3):166-172.
122. Seydel C, Haupt H, Szczepek AJ, Klapp BF, Mazurek B. Long-term improvement in tinnitus after modified tinnitus retraining therapy enhanced by a variety of psychological approaches. *Audiol Neurootol.* 2010;15(2):69-80.
123. Heinecke K, Weise C, Schwarz K, Rief W. Physiological and psychological stress reactivity in chronic tinnitus. *J Behav Med.* 2008;31(3):179-188.
124. Langguth B, Kleinjung T, Fischer B, Hajak G, Eichhammer P, Sand PG. Tinnitus severity, depression, and the big five personality traits. *Prog Brain Res.* 2007;166:221-225.
125. Langenbach M, Olderog M, Michel O, Albus C, Kohle K. Psychosocial and personality predictors of tinnitus-related distress. *Gen Hosp Psychiatry.* 2005;27(1):73-77.
126. Zeman F, Koller M, Schecklmann M, Langguth B, Landgrebe M. Tinnitus assessment by means of standardized self-report questionnaires: Psychometric properties of the Tinnitus Questionnaire (TQ), the Tinnitus Handicap Inventory (THI), and their short versions in an international and multi-lingual sample. *Health Qual Life Outcomes.* 2012;10:128.
127. Lenarz T. [Tinnitus guideline. German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery]. *Laryngorhinootologie.* 1998;77(9):531-535.
128. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122(2):143-148.
129. Kleinjung T, Fischer B, Langguth B, et al. Validation of the German-Version Tinnitus Handicap Inventory (THI). *Psychiatr Prax.* 2007;34(1):140-142.

130. Kleinjung T, Fischer B, Langguth B, et al. Tinnitus Handicap Inventory - deutsche Fassung 2007.
131. Newman CW, Sandridge SA, Jacobson GP. Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. *J Am Acad Audiol.* 1998;9(2):153-160.
132. Crocetti A, Forti S, Ambrosetti U, Bo LD. Questionnaires to evaluate anxiety and depressive levels in tinnitus patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(3):403-405.
133. Hautzinger M. Beck Depressions-Inventar BDI-II ; Revision ; Manual. Vol 2. Frankfurt am Main: Pearson; 2009.
134. Herzberg P, Goldschmidt S, N H. Beck Depressions-Inventar (BDI-II). Revision. *Report Psychologie.* 2008;33(6):301-302.
135. Kuhner C, Burger C, Keller F, Hautzinger M. [Reliability and validity of the Revised Beck Depression Inventory (BDI-II). Results from German samples]. *Nervenarzt.* 2007;78(6):651-656.
136. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care.* 1996;34(3):220-233.
137. Morfeld M, Bullinger M, Kirchberger I. SF-36, Fragebogen zum Gesundheitszustand Deutsche Version des Short Form-36 Health Survey. 2., erg. u. überarb. Aufl. ed. Göttingen u.a.: Hogrefe; 2011.
138. Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology.* 1958(10):371-375.
139. Hoth S. *Medizintechnik.* Berlin Heidelberg: Springer 2011.
140. Scherg MM. Sprachverstehen im Störlärm mit dem HSM-Satztest in der Computerversion bei den 30 schlechter hörenden Probanden einer Gruppe von 60 Normalhörenden. Würzburg: Julius-Maximilians-Universität; 2004.
141. Ettinger GJ, Leventon ME, Grimson WE, et al. Experimentation with a transcranial magnetic stimulation system for functional brain mapping. *Medical image analysis.* 1998;2(2):133-142.
142. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005;45(2):201-206.
143. Rossini PM, Rossi S, Pasqualetti P, Tecchio F. Corticospinal excitability modulation to hand muscles during movement imagery. *Cereb Cortex.* 1999;9(2):161-167.
144. Cui X, Bray S, Reiss AL. Functional near infrared spectroscopy (NIRS) signal improvement based on negative correlation between oxygenated and deoxygenated hemoglobin dynamics. *Neuroimage.* 2010;49(4):3039-3046.
145. Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, et al. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimage.* 1995;2(1):45-53.
146. Plichta MM, Heinzl S, Ehli AC, Pauli P, Fallgatter AJ. Model-based analysis of rapid event-related functional near-infrared spectroscopy (NIRS) data: a parametric validation study. *Neuroimage.* 2007;35(2):625-634.

147. Schroeter ML, Bucheler MM, Muller K, et al. Towards a standard analysis for functional near-infrared imaging. *Neuroimage*. 2004;21(1):283-290.
148. Okamoto M, Dan H, Sakamoto K, et al. Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage*. 2004;21(1):99-111.
149. Hoekstra CE, Versnel H, Neggers SF, Niesten ME, van Zanten GA. Bilateral low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the auditory cortex in tinnitus patients is not effective: a randomised controlled trial. *Audiol Neurootol*. 2013;18(6):362-373.
150. Yilmaz M, Yener MH, Turgut NF, Aydin F, Altug T. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation application in treatment of tinnitus. *The Journal of craniofacial surgery*. 2014;25(4):1315-1318.
151. Theodoroff SM, Folmer RL. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for chronic tinnitus: a critical review. *Otol Neurotol*. 2013;34(2):199-208.
152. Duckert LG, Rees TS. Placebo effect in tinnitus management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1984;92(6):697-699.
153. Lisanby SH, Gutman D, Luber B, Schroeder C, Sackeim HA. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry*. 2001;49(5):460-463.
154. Opitz A, Legon W, Mueller J, Barbour A, Paulus W, Tyler WJ. Is sham cTBS real cTBS? The effect on EEG dynamics. *Frontiers in human neuroscience*. 2014;8:1043.
155. Mennemeier M, Triggs W, Chelette K, Woods A, Kimbrell T, Dornhoffer J. Sham Transcranial Magnetic Stimulation Using Electrical Stimulation of the Scalp. *Brain Stimul*. 2009;2(3):168-173.
156. Nyffeler T, Wurtz P, Luscher HR, et al. Extending lifetime of plastic changes in the human brain. *Eur J Neurosci*. 2006;24(10):2961-2966.
157. Chistyakov AV, Rubicsek O, Kaplan B, Zaaroor M, Klein E. Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum*. 2010;13(3):387-393.
158. Gamboa OL, Antal A, Laczó B, Moliadze V, Nitsche MA, Paulus W. Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimul*. 2011;4(3):145-151.
159. Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. *Exp Brain Res*. 2010;204(2):181-187.
160. Nettekoven C, Volz LJ, Kutscha M, et al. Dose-dependent effects of theta burst rTMS on cortical excitability and resting-state connectivity of the human motor system. *J Neurosci*. 2014;34(20):6849-6859.
161. Kroner-Herwig B, Zachriat C, Weigand D. Do patient characteristics predict outcome in the outpatient treatment of chronic tinnitus? *Psycho-social medicine*. 2006;3:Doc07.

162. Theodoroff SM, Schuette A, Griest S, Henry JA. Individual patient factors associated with effective tinnitus treatment. *J Am Acad Audiol.* 2014;25(7):631-643.
163. Frank G, Kleinjung T, Landgrebe M, et al. Left temporal low-frequency rTMS for the treatment of tinnitus: clinical predictors of treatment outcome—a retrospective study. *Eur J Neurol.* 2010;17(7):951-956.
164. Langguth B, Zowe M, Landgrebe M, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results. *Brain Topogr.* 2006;18(4):241-247.
165. Kim WJ, Min YS, Yang EJ, Paik NJ. Neuronavigated vs. conventional repetitive transcranial magnetic stimulation method for virtual lesioning on the Broca's area. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society.* 2014;17(1):16-21; discussion 21.
166. Cincotta M, Giovannelli F, Borgheresi A, et al. Optically tracked neuronavigation increases the stability of hand-held focal coil positioning: evidence from "transcranial" magnetic stimulation-induced electrical field measurements. *Brain Stimul.* 2010;3(2):119-123.
167. Bashir S, Edwards D, Pascual-Leone A. Neuronavigation increases the physiologic and behavioral effects of low-frequency rTMS of primary motor cortex in healthy subjects. *Brain Topogr.* 2011;24(1):54-64.
168. Langguth B, Kleinjung T, Landgrebe M, de Ridder D, Hajak G. rTMS for the treatment of tinnitus: the role of neuronavigation for coil positioning. *Neurophysiol Clin.* 2010;40(1):45-58.
169. Klirova M, Horacek J, Novak T, et al. Individualized rTMS neuronavigated according to regional brain metabolism ((18)FDG PET) has better treatment effects on auditory hallucinations than standard positioning of rTMS: a double-blind, sham-controlled study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2013;263(6):475-484.
170. Song JJ, De Ridder D, Van de Heyning P, Vanneste S. Mapping tinnitus-related brain activation: an activation-likelihood estimation metaanalysis of PET studies. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2012;53(10):1550-1557.
171. De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(20):8075-8080.
172. Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Romer W, Schwaiger M. 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.* 1996;58(4):195-199.
173. Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy BW. The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology.* 1998;50(1):114-120.
174. Vanneste S, Plazier M, der Loo E, de Heyning PV, Congedo M, De Ridder D. The neural correlates of tinnitus-related distress. *Neuroimage.* 2010;52(2):470-480.
175. van der Loo E, Gais S, Congedo M, et al. Tinnitus intensity dependent gamma oscillations of the contralateral auditory cortex. *PLoS One.* 2009;4(10):e7396.

176. Han BI, Lee HW, Kim TY, Lim JS, Shin KS. Tinnitus: characteristics, causes, mechanisms, and treatments. *J Clin Neurol.* 2009;5(1):11-19.
177. Tyler RS. Tinnitus treatment : clinical protocols. New York: Thieme; 2006.
178. Kraus KS, Canlon B. Neuronal connectivity and interactions between the auditory and limbic systems. *Effects of noise and tinnitus. Hear Res.* 2012;288(1-2):34-46.
179. Noguchi Y, Watanabe E, Sakai KL. An event-related optical topography study of cortical activation induced by single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage.* 2003;19(1):156-162.
180. Ehlis AC, Herrmann MJ, Wager A, Fallgatter AJ. Multi-channel near-infrared spectroscopy detects specific inferior-frontal activation during incongruent Stroop trials. *Biological psychology.* 2005;69(3):315-331.
181. Olman CA, Davachi L, Inati S. Distortion and signal loss in medial temporal lobe. *PLoS One.* 2009;4(12):e8160.

8 Erklärungen zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg unter Betreuung von Prof. Dr. A. Fallgatter durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Fallgatter.

Sämtliche Untersuchungen und Behandlungen wurden (nach Einarbeitung durch Dr. Sara Tupak) selbstständig durchgeführt. Lediglich die ärztliche Untersuchung erfolgte durch Dr. Thomas Pollak.

Dr. Martin Schecklmann wertete die Rohdaten der Nahinfrarot-Spektroskopie aus, sodass eine statistische Analyse möglich wurde. Die übrige Datenauswertung und die Verfassung des Manuskriptes erfolgten selbstständig und ich versichere keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Würzburg, den 25.06.2016

9 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Dr. Martin Schecklmann, Dr. Berthold Langguth, Anette Giani, Dr. Sara Tupak, Vincent Lundershausen (geb. Raab), Dr. Thomas Pollak, Csanad Várallyay, Dr. Wilma Großmann, Dr. Martin J. Herrmann , Prof. Dr. A. J. Fallgatter -

Neuronavigated left temporal continuous theta burst stimulation in chronic tinnitus –

Restorative Neurology and Neuroscience – 2016 - Band 34 Nummer 2 –
Seiten: 165-175

Dr. Martin Schecklmann, Dr. Berthold Langguth, Anette Giani, Dr. Sara Tupak, Vincent Lundershausen (geb. Raab), Dr. Thomas Pollak, Csanad Várallyay, Dr. Wilma Harnisch, Dr. Martin J. Herrmann , Prof. Dr. A. J. Fallgatter -

Functional near-infrared spectroscopy to probe state- and trait-like conditions in chronic tinnitus: a proof-of-principle study –

Neuronal Plasticity – 2014 – Band 2014 - Artikel ID 894203, 8 Seiten
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/894203>

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Dr. Fallgatter für die Ermöglichung dieser Arbeit, die gute Betreuung, sowie die kritische Durchsicht des Manuskripts. Besonders danke ich meinen Betreuern Dr. Marin Schecklmann und Dr. Sara Tupak für Ihre tatkräftige Unterstützung. Ein ganz persönlicher Dank gilt meiner Familie.