

N. Weisz^{1,2} · B. Langguth^{3,4}

¹ Fachbereich Psychologie, Universität Konstanz

² Zukunftskolleg, Universität Konstanz

³ Tinnituszentrum, Universität Regensburg

⁴ Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Universität Regensburg

Kortikale Plastizität und Veränderungen bei Tinnitus

Therapeutische Optionen

Tinnitus schneidet eine der spannendsten Fragen der Neurowissenschaften an: Wie entsteht eine bewusste und oft leidvolle Wahrnehmung allein aus intrinsischer Hirnaktivität, d. h. unabhängig von extern messbaren Signalen? Aus klinischer Sicht entscheidender ist jedoch die Frage, ob diese abnormale Hirnaktivität – und somit die Wahrnehmung des Geräuschs – veränderbar bzw. gar rückgängig zu machen ist? Beide Fragen sollen in unserem Beitrag angeschnitten werden. Wo steht die aktuelle Hirnforschung zu Tinnitus und welche therapeutischen Optionen ergeben sich daraus?

Entstehung im Gehirn

Subjektiver Tinnitus erfüllt alle Kriterien einer bewussten akustischen Wahrnehmung (u. a. Lokalisation, Intensität und Spektrum), allerdings ist keine externe oder körpereigene Schallquelle identifizierbar. Unabhängig davon liegen jedoch genauso wie jeder anderen bewussten Wahrnehmung neurophysiologische Korrelate zugrunde. Ursprüngliche Annahmen, dass Tinnitus bedingt ist durch eine erhöhte Spontanaktivität des Hörnervs, konnten experimentell nicht bestätigt werden [1].

Entsprechend wird in aktuellen neurowissenschaftlichen Erklärungsmodelle angenommen, dass nicht ein gesteigertes Signal aus der Peripherie Tinnitus verursacht, sondern dass eher verminderte Information aus dem Innenohr entscheidend ist für seine Entstehung. Hörverlust ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung von Tinnitus, und bei etwa 60% der Betroffenen lassen sich mit Standardaudiometrien messbare Einbußen in der Hörfähigkeit feststellen. Sogar bei Betroffenen mit wenig oder gar keinem subjektiven Hörverlust kann man mit sensitiveren Verfahren häufig Defizite nachweisen [2]. Des Weiteren erscheint nicht die absolute Ausprägung des Hörverlusts ausschlaggebend zu sein, sondern die Stärke von Diskontinuitäten (Steilheit der Audiogrammkurve) in der Hörfähigkeit [3].

Auf der Basilarmembran benachbarte Haarzellen kodieren für benachbarte Frequenzen. Diese sog. tonotope Organisation setzt sich in der gesamten zentralen Hörbahn fort, sodass im auditorischen Kortex benachbarte Frequenzen ebenfalls nebeneinander repräsentiert sind. Die Ausbreitung von neuronaler Erregung wird in der zentralen Hörbahn über hemmende und erregende modulierende Systeme kontrolliert. Zu den wichtigsten hemmenden Systemen gehört das System der lateralen Inhibition: Die Aktivierung einer bestimmten Frequenz führt zur Hemmung der

benachbarten Frequenzen. Starke Diskontinuitäten im Hörvermögen führen zu einer gestörten exzitatorisch-inhibitorischen Balance zwischen benachbarten normal afferent innervierten und deprivierten Neuronen (■ **Abb. 1**). So wurden unmittelbar nach einem Knalltrauma Veränderungen der neuronalen Aktivität im auditorischen Kortex nachgewiesen, wobei sich zunächst gesteigerte *Synchronisation* neuronaler Aktivität erhöht und erst später die *Feuerungsrate* [4].

Aus humanexperimenteller Sicht ist dieser Befund von großer praktischer Bedeutung: Noninvasive Methoden wie Magneto- und Elektroenzephalographie (MEG bzw. EEG) können lediglich die synchronisierte Aktivierung größerer Neuronenverbände messen. Somit erscheint die Untersuchung neuronaler Korrelate von Tinnitus beim Menschen mit EEG oder MEG prinzipiell möglich. Synchronisierte Aktivität weist meist kein unkoordiniertes, sondern ein rhythmisches Muster auf. Daher erscheint die Untersuchung sog. *oszillatorischer* Aktivität besonders vielversprechend.

➤ Synchronisierte Aktivität weist meist ein rhythmisches Muster auf

MEG-Untersuchungen der Konstanzer Arbeitsgruppe (s. [5] für einen Über-

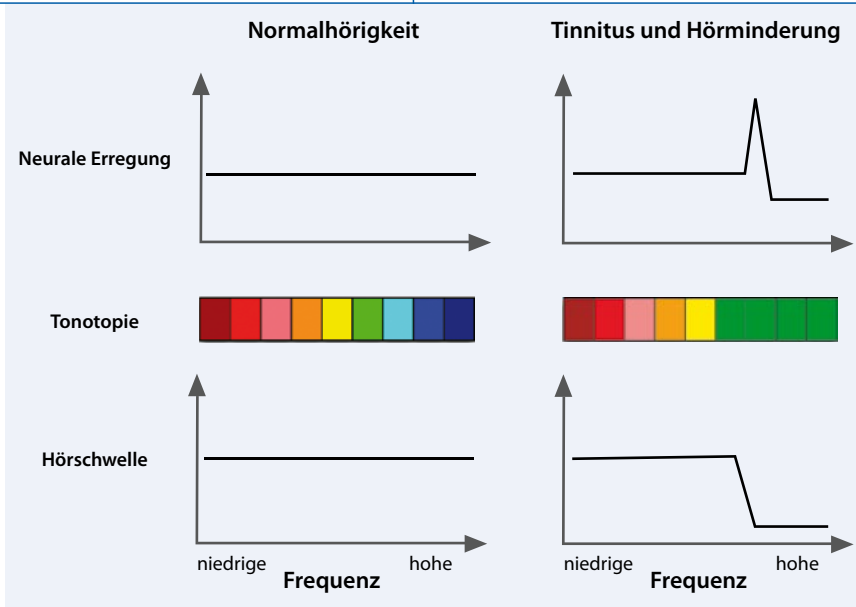


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung veränderter Hörfähigkeit, Tonotopie sowie Spontanaktivität von Neuronen im auditorischen Kortex

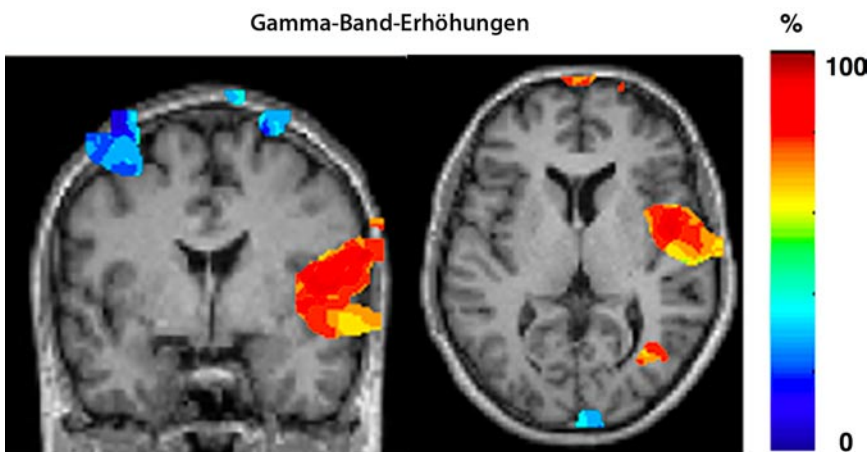


Abb. 2 ▲ Anstieg der γ -Aktivität im rechten auditorischen Kortex nach Lärm

blick) und EEG-Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen [6, 7] zeigen bei chronischen Tinnitusbetroffenen im Ruhezustand eine Reduktion des normalerweise dominanten α -Rhythmus (8–12 Hz) über temporalen Regionen, während langsamere [δ - (Delta-)/ θ - (Theta-) Rhythmen; 1–6 Hz] und schnellere [γ - (Gamma-) Rhythmus; >30 Hz] Rhythmen deutlich erhöht sind (s. auch thalamokortikale Dysrhythmien; [8]). Die δ -/ θ -Rhythmen im auditorischen Kortex bei Tinnitusbetroffenen könnten demnach das Korrelat der akustischen Deprivation durch den Hörverlust darstellen. α -Aktivität hingegen scheint Ausdruck funktioneller Inhibition zu sein. So geht starke α -Aktivität vor der Präsentation eines Reizes oder eines

TMS-Pulses u. a. mit schlechteren Detektionsleistungen [9] bzw. kleineren motorisch evozierten Potenzialen [10] einher. Bei gesunden Probanden ist in Ruhe der α -Rhythmus die dominierende Aktivität in sensorischen und motorischen Regionen, die sich nach sensorischer Stimulation bzw. einem motorischen Akt reduziert (sog. „Desynchronisation“).

Wir haben früher [5] die Hypothese formuliert, dass das dominante Ruhe- α das Produkt von Mechanismen ist, die eine „spontane Synchronisierung“ von exzitatorischen Neuronen unterdrücken. Die bei Tinnituspatienten nachgewiesene verminderte α -Aktivität in auditorischen Regionen könnte so ein durch den Hörverlust verursachtes inhibito-

risches Defizit widerspiegeln. Die bisher beschriebenen Mechanismen – so wichtig sie möglicherweise für Tinnitus sind – stellen jedoch noch nicht das neuronale Korrelat der Phantomwahrnehmung selbst dar.

Als Mindestanforderung für das neuronale Korrelat von Tinnitus gelten, dass

- die Aktivierung kontinuierlich vorhanden sein müsste und
- mit einer erhöhten Erregung zusammenhängt, die von höhergeordneten wahrnehmungsrelevanten Hirnregionen verarbeitet wird.

In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung erhöhter γ -Aktivität bei Tinnituspatienten besonders interessant. Aus tierexperimentellen Arbeiten ist bekannt, dass γ -Oszillationen stark mit schneller synchroner Feuerung von Neuronen zusammenhängen [11]. Konzeptuell ist diese Form der Aktivität für Tinnitus relevant. Zum einen wird vermutet, dass γ -Oszillationen die Aktivität von verteilten Neuronen(gruppen) synchronisieren und somit die von ihnen verarbeiteten Merkmale zu einer kohärenten Repräsentation „binden“ [12]. Des Weiteren hat die schnelle synchronisierte Aktivierung einer Neuronengruppe einen größeren postsynaptischen Einfluss als eine unsynchronisierte Aktivierung. Im Kontext der Tinnitus-erkrankung haben γ -synchronisierte Neurone im auditorischen Kortex eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, Hirnregionen zu beeinflussen, die z. B. für Aufmerksamkeit bzw. bewusste Wahrnehmung relevant sind. Zahlreiche Befunde belegen, dass bewusst im Gegensatz zu nicht bewusst wahrgenommenen Reizen [13] mit erhöhter γ -Aktivität in sensorischen Hirnregionen einhergehen. Aufgrund dieser Befunde könnte die Hypothese aufgestellt werden, dass γ -Oszillationen im auditorischen Kortex das grundlegende neuronale Korrelat von Tinnitus darstellen. Auch wenn diese Hypothese plausibel erscheint, ist die experimentelle Evidenz dafür bisher schwach. Vor allem gelang es bisher nicht, einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Lateralität der Wahrnehmung (s. [14] für eine Ausnahme bei durch langsame Wellen modulierten γ -Oszillationen) und der Lateralität der γ -Effekte nachzuweisen.

HNO 2010 DOI 10.1007/s00106-010-2178-7
© Springer-Verlag 2010

N. Weisz · B. Langguth

Kortikale Plastizität und Veränderungen bei Tinnitus. Therapeutische Optionen

Zusammenfassung

Ein wachsender Konsens in der aktuellen Tinnitusforschung legt zentralnervöse Veränderungen als Ursache für Tinnitus nahe. Zahlreiche tier- und humanexperimentelle Arbeiten konnten veränderte tonotopische Repräsentationen sowie Spontanaktivität im auditorischen Kortex zeigen. Ein kausaler Zusammenhang zwischen veränderten neurophysiologischen Prozessen und Aspekten des Tinnitus wurde aber noch nicht nachgewiesen. Des Weiteren ist es wahrscheinlich, dass die Relevanz verschiedener Prozesse sich mit fortschreitender Tinnitusbauer ändert. Diese offenen Fragen erschweren die Entwicklung

wirksamer Behandlungen. Dennoch stehen heute zahlreiche neurowissenschaftlich motivierte Behandlungen zur Verfügung bzw. lassen sich in ein neurowissenschaftliches Rahmenmodell integrieren. Dieser Artikel gibt einen Überblick über aktuelle neurowissenschaftliche Entwicklungen in der Tinnitusforschung und diskutiert ihre Implikationen für die Behandlung von Tinnitus.

Schlüsselwörter

Plastizität, neuronale · Biofeedback · Tinnitus · Elektroenzephalographie · Magnetoenzephalographie

γ -Aktivität ist jedoch aus einem weiteren, nicht direkt mit der Wahrnehmung zusammenhängenden Grund für den Tinnitus wichtig: Das relevante Zeitfenster zur Induktion synaptischer Plastizität liegt im Bereich eines γ -Zyklus (<40 ms; [15]). Man kann somit davon ausgehen, dass fortdauernde γ -Aktivität zu einer Reorganisation der betroffenen Areale führt. Eine Reorganisation sensorischer Karten wurde bei Tinnitus sowie bei Phantom-schmerz belegt [16, 17]. Obwohl Kartenreorganisation nicht als neuronales Korrelat der Wahrnehmung im engeren Sinne interpretierbar ist, repräsentiert sie evtl. über γ -Oszillationen formierte stabile und „sparsame“ („sparse“) Netze, in denen sich Erregung schnell und effizient ausbreitet. Ein solches Netz könnte in einem chronischen Zustand schwer aufzulösen sein und zur notorischen Therapieresistenz von Tinnitus beitragen.

Zu dieser Überlegung ist eine aktuelle MEG-Studie unserer Gruppe relevant [32], in der wir die *unmittelbare* Auswirkung eines Lärmtraumas auf die Spontanaktivität im auditorischen Kortex untersuchten. Wir wählten Hobby-Rockmusiker als Probanden aus, die über regelmäßigen Tinnitus nach Bandproben berichteten. Bei 13 von 14 Probanden beobachteten wir deutliche Erhöhungen der γ -Aktivität nach den Bandproben im rechten auditorischen Kortex (■ **Abb. 2**). Dieser stark lateralisierte Effekt korrespondierte nicht mit der Wahrnehmung, sondern mit einer deutlich stärker ausgeprägten Diskontinuität in der Hörfähigkeit für das linke Ohr im Vergleich zum rechten. Auf der Grundlage dieser Befunde nehmen wir an, dass ein Lärmtrauma unmittelbar zu einer Disinhibierung im auditorischen Kortex führt und unmittelbar Prozesse synaptischer Plastizität einsetzen. Es ist zu vermuten, dass dieser Zustand – falls fort-dauernd – zu stabilen funktionellen und strukturellen Veränderungen im auditorischen Kortex führt.

Diese Untersuchung deutet auf ein anderes Muster der Spontanaktivitätsveränderung bei transientem als bei chronischem Tinnitus hin: Während im MEG die dominante Veränderung bei transientem Tinnitus die γ -Erhöhung ist, fällt bei chronischem Tinnitus v. a. die α -Reduktion auf. Dies legt nahe, dass tinnitus-

Cortical plasticity and changes in tinnitus. Treatment options

Abstract

A growing consensus in current tinnitus research suggests central nervous changes as the cause of tinnitus. Several animal and human experimental studies were able to show altered tonotopic representations as well as spontaneous activity in the auditory cortex. However, a causal relationship between altered neurophysiological processes and aspects of tinnitus are still missing. Furthermore, it is likely that the importance of diverse processes changes with continuing duration of tinnitus. These open questions complicate the development of effective treat-

ments. Nevertheless, today several neuroscientifically motivated treatments are available, or treatments that can be integrated into a neuroscientific framework. This article gives an overview of current neuroscientific developments in tinnitus research and discusses their implications for the treatment of tinnitus.

Keywords

Plasticity, neuronal · Biofeedback · Tinnitus · Electroencephalography · Magnetoencephalography

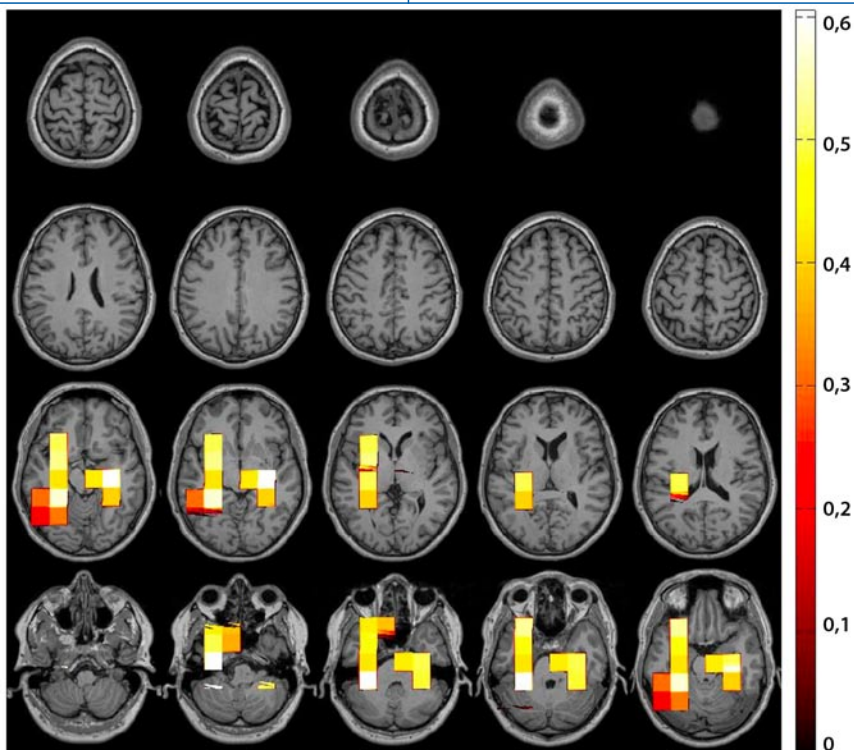


Abb. 3 ▲ Je stärker die Tinnitusbelastung, desto mehr werden bilaterale temporale Areale von anderen Regionen beeinflusst

relevante neuronale Prozesse sich evtl. im Zeitverlauf verändern. Da aktuelle tierexperimentelle Ergebnisse nahezu ausschließlich an Modellen des akuten Tinnitus gewonnen worden sind, sind sie nur bedingt auf chronischen Tinnitus übertragbar.

Tinnitus und verteilte Netze

Um Tinnitus in seiner Komplexität zu verstehen, reicht es nicht aus, Aktivitätsveränderungen im auditorischen Kortex zu beschreiben. Erst wenn eine Verbindung zu höhergeschalteten Gehirnarealen, quasi dem „Bewusstseinsnetz“ erfolgt, wird aus der sensorischen Aktivität eine bewusste Wahrnehmung [18]. Darüber hinaus sind am interindividuell stark variierenden psychischen Leidensdruck emotions- und aufmerksamkeitsrelevante Systeme beteiligt. Um derartige verteilte Netze experimentell zu identifizieren, bedienen sich Neurowissenschaftler einer großen Anzahl *funktionaler* Konnektivitätsmaße.

Bei der Untersuchung von Phasensynchronizität beobachteten wir eine veränderte Netzarchitektur bei Tinnitusbetroffenen sowohl unter Tonstimulati-

on [19] als auch unter Ruhebedingungen [20]. Vor allem in der letzteren Studie an 21 Patienten zeigten sich Veränderungen in Abhängigkeit von der Tinnitusdauer. Während bei kurz andauerndem Tinnitus (<4 Jahre) verschiedene Hirnregionen v. a. mit linkstemporalen Regionen im γ -Band gekoppelt waren, war das Netzmuster bei lang anhaltendem Tinnitus (>4 Jahre) deutlich verteilter. Dieser Befund hat eine wichtige klinische Implikation für zielgerichtete Therapiemaßnahmen. Während eine Modulation der Aktivität im linken temporalen Kortex bei kurzer Tinnitusdauer hocheffektiv sein kann, da dadurch ein wichtiger Knotenpunkt im pathologischen Netz verändert wird, wird die gleiche Maßnahme bei längerer Tinnitusdauer geringere Effekte zeigen. Dies könnte die Abnahme der Wirksamkeit der transkraniellen Magnetstimulation mit fortschreitender Tinnitusdauer erklären.

Unsere Arbeitsgruppe interessiert sich zunehmend für die Beschreibung abstrakter Netzmaße bei Tinnitus. In einem ersten Ansatz untersuchten wir die Frage nach relevanten Knotenpunkten in einem funktionellen Tinnitusnetz, d. h. in Hirnregionen, die ein überproportionales Aus-

maß an funktionellen Verknüpfungen mit anderen Hirnregionen unterhalten (sog. Hubs; [21]). Außerdem interessierten wir uns dafür, in welcher Richtung diese Beeinflussung erfolgt. Wir haben gezeigt, dass bei Tinnitusbetroffenen v. a. frontale und parietale Areale Hubs darstellen, die andere Hirnregionen in ihrer Aktivität beeinflussen. Dabei zeigte sich, dass der Einfluss auf temporale Areale stark in Abhängigkeit vom psychischen Leidensdruck moduliert wird (■ **Abb. 3**). Dies belegt, dass die auditorische Aktivität bei Tinnitusbetroffenen durch kognitive und emotionale Mechanismen beeinflusst wird. Weitere Konnektivitätsstudien werden uns dem Verständnis sowie der Behandlung von Tinnitus einen Schritt näherbringen.

Neurowissenschaftlich basierte Tinnitusbehandlungen

Mit Tinnitus assoziierte neuronale Netze umfassen sowohl Veränderungen im auditorischen Kortex als auch in „höheren“ frontalen und parietalen Gehirnarealen. Alle beteiligten Gehirnareale stellen mögliche Ansatzpunkte für die Behandlung von Tinnitus dar. Neurowissenschaftlich fundierte Behandlungen lassen sich grob danach unterteilen, ob sie versuchen,

- das der Wahrnehmung zugrunde liegende Signal im auditorischen Kortex direkt zu beeinflussen [1] oder
- höhere Areale, die für die Wahrnehmung, Aufmerksamkeitsfokussierung und affektive Bewertung relevant sind [2], oder
- die Kopplung zwischen diesen Arealen [3].

Eine Unterteilung in kausale und nicht-kausale Therapien ist in Anbetracht einer „Netzperspektive“ überholt.

Psychotherapie und Neurobiofeedback

Die Psychotherapie gehört zu den etabliertesten Behandlungsmethoden des chronischen Tinnitus [22]. Die Zielsetzung der verschiedenen psychotherapeutischen Methoden besteht darin, über eine kognitive Umstrukturierung und eine Veränderung des Verhaltens einen we-

niger belastenden Umgang mit dem Tinnitus zu erlernen. Insbesondere geht es darum, den Circulus vitiosus, der dem schweren Tinnitus häufig zugrunde liegt, zu durchbrechen (■ **Abb. 4**).

► **Die Zielsetzung der Psychotherapie ist ein weniger belastender Umgang mit dem Tinnitus**

Auch wenn bisher keine Untersuchungen vorliegen, die den Einfluss einer erfolgreichen Psychotherapie auf das neuronale Aktivitätsmuster bei Tinnitus untersucht haben, ist anzunehmen, dass die subjektive Besserung mit einer Verminderung der gesteigerten neuronalen Aktivität in den entsprechenden Gehirnarealen und einer Normalisierung der gesteigerten Verbindung zwischen den Gehirnarealen einhergeht. Hinweise dafür, welchen Einfluss Verhaltensmaßnahmen auf die Gehirnaktivität von Tinnituspatienten haben können, finden sich in einer Studie, die die Aktivierung des auditorischen Kortex bei Tinnituspatienten mit Hilfe der Positronenemissionstomographie untersucht hat: Das Lösen einer einfachen mathematischen Aufgabe führte zur verminderten Tinnituswahrnehmung und gleichzeitig auch zur Verminderung der neuronalen Aktivität im auditorischen Kortex [23]. Gehirnaktivitätsmessungen vor und nach erfolgreichen psychotherapeutischen Interventionen würden wesentlich dazu beitragen, die exakten Elemente der Therapie zu identifizieren und diese dann systematisch zu verbessern.

Ähnlich wie Psychotherapie werden beim Neurobiofeedback Top-down-Mechanismen ausgenutzt. Dabei werden operante Lernmechanismen eingesetzt, d. h. der Betroffene lernt durch eine Rückmeldung, ein für den Tinnitus relevantes Aktivitätsmerkmal willentlich zu beeinflussen. Häufig werden dabei bestimmte EEG-Spektren als Signal verwendet. In einer EEG-Studie haben wir gezeigt [24], dass eine durch Neurobiofeedback erzielte Normalisierung des α - δ -Quotienten mit einer Reduktion der Tinnitusintensität einhergeht. Allerdings ist aus dieser Studie nicht klar ersichtlich, ob diese Veränderung v. a. der Aktivität im auditorischen Kortex zuzuschreiben ist. Um dieses Ziel

zu erreichen, muss sich jedoch insgesamt die methodische Qualität von Neurofeedbackansätzen erhöhen, u. a.

- möglichst präzises Feedback aus enger umschriebenen Hirnregionen, d. h. Einsatz einer ausreichenden Zahl von EEG-Elektroden (>60), kombiniert mit modernen Quellenlokalisationsverfahren,
- gute Kontrolle externer und körperlicher Artefaktquellen (z. B. Augenbewegungen, Muskelaktivität).

Des Weiteren ist davon auszugehen, dass Neurofeedback umso effizienter ist, je genauer die dem Tinnitus zugrunde liegenden neuronalen Veränderungen im individuellen Fall identifiziert werden können.

Akustische und Hirnstimulation

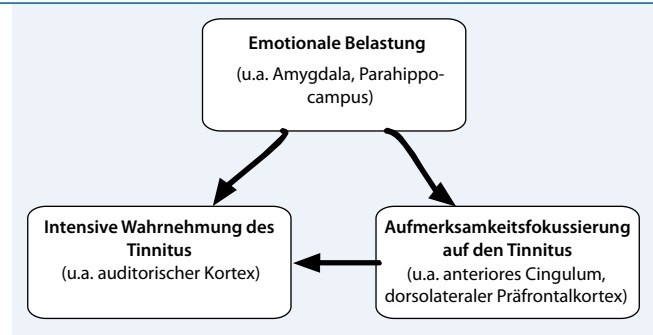
Neben den oben beschriebenen Ansätzen zur therapeutischen Beeinflussung der Top-down-Modulationen mehrten sich therapeutische Versuche, abnormale Aktivität im auditorischen Kortex direkt zu normalisieren. Eine Strategie dabei ist es, den fehlenden akustischen Input via passive akustische Stimulation, z. B. durch Hörgeräte oder Cochlear implants, zu kompensieren und somit den maladaptiven neuroplastischen Prozessen die Grundlage zu entziehen. Über positive Effekte auf Tinnitus durch Cochlear implants bei einseitiger Taubheit wurde wiederholt berichtet [25]. Auch Berichte aus der Praxis, dass das Tragen von Hörgeräten die Intensität des Tinnitus reduziert, deuten an, dass eine systematisch eingesetzte akustische Stimulation therapeutisch wirksam sein kann.

Tierexperimentell wurde nachgewiesen, dass eine massive akustische Stimulation im Hochtonbereich unmittelbar nach

einem Lärmtrauma sowohl das Ausmaß des Hörverlusts als auch die Reorganisation der tonotopen Karte im primär auditorischen Kortex reduziert [26]. Die Übertragung auf den Humanbereich wird allerdings dadurch erschwert, dass die akustische Stimulation unmittelbar nach dem Lärmtrauma erfolgte und dass es unklar ist, ob die Tiere Tinnitus wahrnahmen, und wenn ja, ob der Tinnitus für die Tiere belastend war. Erste Versuche, diesen Ansatz auf chronischen Tinnitus beim Menschen anzuwenden, ergaben keine nachweisbare Besserung des Tinnitus [27]. Allerdings reduzierte sich die Hyperakusis, wobei es sich wahrscheinlich um eine Form der Desensibilisierung handelt.

Neben der Tatsache, dass ein stabilisiertes tinnitusrelevantes neuronales Netz (d. h. in einem chronischen Zustand) möglicherweise nur schwer zu beeinflussen ist, ist ein Problem akustischer Ansätze, dass Schädigungen der Cochlea schwer vorherzusagende Veränderungen der Frequenzwahrnehmung mit sich bringen. Ein Beispiel dafür ist „off-frequency listening“ [2], d. h. dass ein akustischer Reiz mit einer Frequenz in einem stark geschädigten Bereich der Cochlea mit relativ gesunden benachbarten Haarzellen verarbeitet wird (ermöglicht durch die breite Ausdehnung der Wanderwelle). Praktisch ist es aus einem Audiogramm kaum möglich vorherzusagen, welche Regionen im auditorischen Kortex ein definierter akustischer Reiz aktiviert, sodass es leicht passieren kann, dass andere als die intendierten Regionen stimuliert werden. Diese Tatsache könnte auch für den relativ geringen Erfolg bzw. die inkonsistenten Resultate von Frequenzdiskriminationstraining [28, 29] verantwortlich sein, ein Ansatz, von dem man sich nach dem Beleg verzerrter tonotoper Karten beim Menschen [17] viel erhoffte.

Abb. 4 ► Circulus vitiosus der Tinnituswahrnehmung



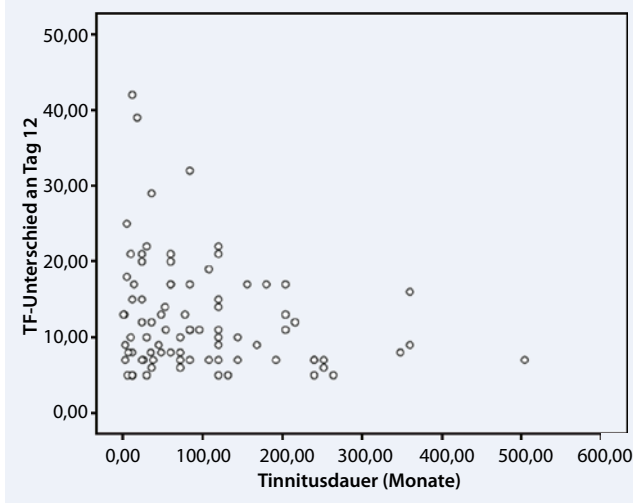


Abb. 5 ◀ Zusammenhang zwischen Tinnitusdauer und Behandlungserfolg durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS). TF Tinnitusfragebogen

Dass gezielte akustische Stimulation durchaus wirksam sein kann, belegt eine neue Studie [30]. In diesem Ansatz nutzten die Forscher Musik, aus der bestimmte Frequenzbereiche um die Tinnitusfrequenz herum herausgefiltert wurden. Gegenüber einer Placebobedingung reduzierte sich die subjektive Tinnituslautheit deutlich, jedoch ist die absolute Reduktion von etwa 20–30% über ein Jahr durchaus vergleichbar mit anderen Therapien, z. B. Neurofeedback. Die besondere Bedeutung dieser Studie liegt im Beleg, dass eine Verminderung der Tinnitussymptomatik einherging mit einer Verminderung eines neuronalen Markers – und zwar mit einer reduzierten evozierten Gehirnaktivität auf akustische Reize in der Tinnitusfrequenz. Der Grund, warum diese Studie im Vergleich zu den oben erwähnten akustischen Stimulationsansätzen erfolgreicher war, liegt höchstwahrscheinlich in einer sorgfältigen Selektion der Probanden: Diese durften zum einen kaum Hörverlust aufweisen und mussten zum anderen in der Lage sein, ihre Tinnitusfrequenz zuverlässig einschätzen zu können. Einschränkend ist auch zu erwähnen, dass die Wirksamkeit dieses vielversprechend erscheinenden Therapieansatzes erst in weiteren Studien auch bei Patienten mit Hörverlust bestätigt werden muss, bevor ein Einsatz in der Routinebehandlung empfohlen werden kann.

Ein alternativer Ansatz ist die direkte Stimulation relevanter auditorischer kortikaler Regionen, z. B. durch repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) oder implantierte Elektroden. Im motorischen System haben be-

stimmte Stimulationsformen (z. B. 1- oder 10-Hz-rTMS) Veränderungen kortikaler Erregung gezeigt, die die Dauer der Stimulation überdauerten. Liefße sich dieses Prinzip auf das auditorische System übertragen, dann wäre rTMS konzeptuell ein wirkungsvoller Ansatz, um die angenommene Übererregung im auditorischen Kortex bei Tinnitusbetroffenen positiv therapeutisch zu beeinflussen. Zahlreiche placebokontrollierte Studien mittels 1-Hz-rTMS haben statistisch signifikante Reduktionen von Tinnitus ergeben. Allerdings ist der Effekt mit im Durchschnitt maximal 20–30% Symptomreduktion relativ gering und die interindividuelle Variabilität enorm hoch. Übereinstimmend findet sich in verschiedenen Studien ein wesentlicher Einfluss der Tinnitusdauer auf das Behandlungsergebnis ([31], **Abb. 5**).

Dieser Befund unterstreicht die Annahme, dass bei Tinnitus im Zeitverlauf Veränderungen der zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen stattfinden, die unterschiedliche therapeutische Strategien für verschiedene Chronifizierungsgrade erfordern. Auch sind sowohl weitere grundlagenwissenschaftliche als auch klinische Untersuchungen notwendig, bevor eine Einschätzung getroffen werden kann, ob rTMS eine Option für die Routinebehandlung von Tinnitus darstellt. Wesentliche zu klärende Fragen umfassen die Frage der optimalen Lokalisation und des optimalen Behandlungsprotokolls für den einzelnen Patienten. Wir sind zuversichtlich, dass eine Beantwortung dieser Fragen die Wirksamkeit von rTMS in Zukunft verbes-

sert wird. Darüber hinaus sind – basierend auf einem detaillierten Verständnis der neurobiologischen Effekte der TMS – auch Kombinationsbehandlungen mit auditorischer oder pharmakologischer Stimulation oder der kombinierte synergistische Einsatz mit Neurobiofeedback oder verhaltenstherapeutischen Ansätzen denkbar.

Ausblick

Obwohl in den letzten 20 Jahren große Fortschritte im neurowissenschaftlichen Verständnis von Tinnitus zu verzeichnen sind, haben diese Bemühungen noch nicht zu einem Durchbruch in der Therapie des Tinnitus geführt – in dem Sinne, dass der Tinnitus reliabel reduziert oder gar eliminiert werden könnte. Ebenso ist ein objektiver diagnostischer Marker, der im Einzelfall diagnostisch aussagekräftig ist, trotz aller Bemühungen noch nicht in Sicht. Gründe dafür sind im Wesentlichen die immer noch geringe Zahl von Studien zu den grundlegenden neuronalen Mechanismen der verschiedenen Tinnitusformen.

Dank erheblicher Fortschritte in den letzten Jahren stehen jedoch sowohl im Bereich tierexperimenteller Untersuchungen als auch im Bereich der klinischen Forschung Methoden zur Verfügung, mit denen wesentliche offene Fragen experimentell angegangen werden können, u. a.

- Was ist das grundlegende neuronale Korrelat der Tinnituswahrnehmung?
- Wie ist das verteilte funktionelle Netz konstituiert, das die bewusste Wahrnehmung sowie affektive Aspekte repräsentiert?
- Wie findet die Kommunikation innerhalb eines solchen Netzes statt?

Auch die Identifikation protektiver Faktoren ist sowohl von grundlagenwissenschaftlicher als auch von klinischer Bedeutung, u. a. zur Beantwortung folgender Fragen:

- Warum entwickeln nicht alle Personen mit Hörverlust Tinnitus?
- Warum entwickeln manche Betroffene chronischen Tinnitus, während bei anderen die Wahrnehmung nach einiger Zeit verschwindet?

Fazit für die Praxis

Trotz der ungeklärten Fragen lassen sich bestimmte Aussagen für die Praxis treffen:

- Verschiedene therapeutische Ansätze wirken neuronal gesehen auf verschiedenen Ebenen. Es ist wesentlich, dass Kliniker ihre Therapieansätze bzgl. des Wirkorts im neuronalen Tinnitusnetz einzuordnen wissen.
- Es existieren verschiedene Formen von Tinnitus. Klinische Kriterien, wie z. B. die Beschaffenheit des Hörverlusts, die Tinnitusdauer oder die psychische Belastung, spiegeln sich in spezifischen neuronalen Korrelaten wider.
- Die Auswahl des optimalen therapeutischen Ansatzes wird entscheidend von der genauen klinischen und möglicherweise auch neurobiologischen Charakterisierung des einzelnen Tinnituspatienten abhängen. Eventuell ist in manchen Fällen eine Kombination verschiedener Ansätze wirksamer als ein einzelnes Verfahren.
- Psychotherapeutische und Neurofeedbackansätze nutzen Top-down-Modulationen aus und sind somit wahrscheinlich relativ universell einsetzbar.
- Akustische Stimulationen sind nicht sinnvoll, wenn der Tinnitus in Bereichen mit starkem Hörverlust fällt, v. a. bei geschädigten inneren Haarzellen (s. "off-frequency listening"). Dabei ist zur Abschätzung des Hörverlusts ein Routineaudiogramm nicht ausreichend.
- Bei moderatem Hörverlust und klaren Vorstellungen, welche Frequenzbereiche relevant sind, können Verfahren mit akustischer Stimulation helfen, Tinnitus zu reduzieren. Des Weiteren deuten tierexperimentelle Studien an, dass akustische Stimulation unmittelbar nach dem Tinnitus auslösenden Ereignis sowohl Hörverlust als auch maladaptive neuroplastische Prozesse vermindern kann. Daraus lässt sich die Hypothese ableiten, dass systematisch eingesetzte akustische Stimulation in einer sehr frühen Phase nach Tinnitusbeginn einer Chronifizierung vorbeugen könnte.

- Direkte Hirnstimulationen des akustischen Kortex, z. B. mittels rTMS, sind relativ ungeeignet zur Behandlung von sehr lang andauerndem Tinnitus.

Korrespondenzadresse

N. Weisz
Fachbereich Psychologie,
Universität Konstanz, D23
78457 Konstanz
nathan.weisz@uni-konstanz.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Eggermont JJ, Roberts LE (2004) Trends Neurosci 27:676–682
2. Weisz N, Hartmann T, Dohrmann K et al (2006) Hear Res 222:108–114
3. König O, Schaette R, Kempner R, Gross M (2006) Hear Res 221:59–64
4. Norena AJ, Eggermont JJ (2003) Hear Res 183:137–153
5. Weisz N, Dohrmann K, Elbert T (2007) Prog Brain Res 166:61–70
6. Moazami-Goudarzi M, Michels L, Weisz N, Jeanmonod D (2010) BMC Neurosci 11:40
7. Loo E van der, Gais S, Congedo M et al (2009) PLoS One 4:e7396
8. Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D et al (1999) Proc Natl Acad Sci U S A 96:15222–15227
9. Romei V, Brodbeck V, Michel C et al (2008) Cereb Cortex 18:2010–2018
10. Sauseng P, Klimesch W, Gerloff C, Hummel FC (2009) Neuropsychologia 47:284–288
11. Fries P, Nikolic D, Singer W (2007) Trends Neurosci 30:309–316
12. Bertrand O, Tallon-Baudry C (2000) Int J Psychophysiol 38:211–223
13. Wyart V, Tallon-Baudry C (2009) J Neurosci 29:8715–8725
14. Weisz N, Müller S, Schlee W et al (2007) J Neurosci 27:1479–1484
15. Bi G, Poo M (2001) Annu Rev Neurosci 24:139–166
16. Flor H, Elbert T, Knecht S et al (1995) Nature 375:482–484
17. Mühlhölzer W, Elbert T, Taub E, Flor H (1998) Proc Natl Acad Sci U S A 95:10340–10343
18. Dehaene S, Changeux JP, Naccache L et al (2006) Trends Cogn Sci 10:204–211
19. Schlee W, Weisz N, Bertrand O et al (2008) PLoS One 3:e3720
20. Schlee W, Hartmann T, Langguth B, Weisz N (2009) BMC Neurosci 10:11
21. Schlee W, Mueller N, Hartmann T et al (2009) BMC Biol 7:80
22. Phillips JS, McFerran D (2010) Cochrane Database Syst Rev 3, CD007330
23. Andersson G, Juris L, Classon E et al (2006) Audiol Neurootol 11:301–309
24. Dohrmann K, Weisz N, Schlee W et al (2007) Prog Brain Res 166:473–485
25. Van de Heyning P, Vermeire K, Diebl M et al (2008) Ann Otol Rhinol Laryngol 117:645–652

26. Norena AJ, Eggermont JJ (2005) J Neurosci 25:699–705
27. Norena AJ, Chery-Croze S (2007) Neuroreport 18:1251–1255
28. Flor H, Hoffmann D, Struve M, Diesch E (2004) Appl Psychophysiol Biofeedback 29:113–120
29. Herraiz C, Diges I, Cobo P et al (2010) Eur Arch Otorhinolaryngol
30. Okamoto H, Stracke H, Stoll W, Pantev C (2010) Proc Natl Acad Sci U S A 107:1207–1210
31. Frank G, Kleinjung T, Landgrebe M et al (2010) Eur J Neurol
32. Ortman et al. (2010) eingereicht