

Aus dem Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

Tinnitus – Konditionierungsmodell

Einfluss konditionierter auditiver und visueller Stimuli auf das limbische System als Wirkmodell des emotionalen Lernens (am Beispiel Tinnitus)

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2010

Vorgelegt von: AWENDER, Nicolas

Geboren am: 27. September in Heidelberg

Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang Reith

Inhaltsverzeichnis

I. Zusammenfassung / Abstract

I.1 *Zusammenfassung (Deutsch)*

I.2 *Abstract (English)*

II. Einleitung

II.1 *Funktionelle Aspekte des Phänomen „Tinnitus“*

II.2 *Forschungsschwerpunkte und Therapieansätze*

II.3 *Das Experiment*

III. Material und Methode

III.1 *Versuchspersonen / Material*

III.2 *Vorgehensweise*

III.3 *Paradigma*

III.4 *Bildgebung*

III.5 *Statistische Analyse*

III.5 a) *Bearbeitung der Datensätze*

III.5 b) *Statistische Auswertung*

IV. Ergebnisse / Auswertung der Daten

IV.1 a) *Auffassung und Verarbeitung von Ton und Emotion*

IV.1 b) *Modell des graduellen Wandels in der CP und RP*

IV.1 c) *Conjunction Analysis*

V. Diskussion

VI. Fazit

VII. Literaturverzeichnis

VIII. Abkürzungen

IX. Publikationen / Dank

X. Lebenslauf

I.ZUSAMMENFASSUNG / ABSTRACT

I.1 Zusammenfassung (Deutsch):

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Untersuchung des gezielten Einflusses emotional konditionierter auditiver Stimuli auf die neuronale Verarbeitung im limbischen System und im primären auditiven Kortex. Sie erforscht die Wirkung eines Tinnitus-ähnlichen Tons, der über visuelle Stimuli in einen emotionalen Kontext eingebettet wurde. Die Studie wurde anhand von Untersuchungen an freiwilligen Studenten mittels funktioneller Kernspintomographie (fMRI) realisiert. Der simulierte Tinnitus-Ton wurde den Probanden per Kopfhörer während der Phasen unseres Experimentes übertragen.

Bei den Versuchspersonen handelt es sich um Medizinstudenten der Universität Homburg im ausgewogenen Geschlechterverhältnis. Sieben männliche und sechs weibliche Studenten nahmen am Experiment teil.

Wir entwickelten in unserem Versuch ein Modell, das die subjektive Lautstärke des Tinnitus-ähnlichen Tons über den Einfluss von Emotionen modulieren kann. Hierbei verknüpften wir die emotionalen Effekte durch Bilder aus dem International Affective Picture System (IAPS) mit entsprechenden Tönen einer, dem realen Tinnitus-Ton ähnlichen Tonfrequenz. Durch den Einsatz visueller Darstellungen für die emotionale Konditionierung sollte eine „Fixierung“ auf die eingespielten Tonsignale vermieden werden, also eine direkte Aufmerksamkeitsverschiebung gegenüber dem auditiven Eindruck.

Die negativ emotionale „Konditionierungsphase“ (CP) stellt den ersten Teil unseres Experimentes dar und wurde bei der Einspielung des simulierten Tinnitus-ähnlichen Tons durch den Einsatz von Bildmaterial abstoßenden Inhalts erzielt. Im zweiten Teil des Experimentes, der anschließenden „Retraining-Phase“ (RP), erzeugten wir die umgekehrte Konditionierung des simulierten Tons auf eine angenehme Empfindung durch den Einsatz von Bildmaterial emotional positiven Inhalts. Wir untersuchten die Effekte auf die auditive und emotionale Verarbeitung des Hörerlebnisses während der Präsentation von sporadisch eingesetzten neutralen Bildern, um den Einfluss einer direkten emotionalen Stimulierung auszuschließen. Hierdurch sollten Veränderungen der Reizverarbeitung durch emotionale Konditionierungsprozesse abgebildet werden.

Das Ziel unserer Studie ist die Erforschung emotionaler Einflüsse auf die Empfindungsintensität des Tinnitus-ähnlichen Tons und die Modulierung der Hirnaktivität im primär auditiven Kortex durch den emotionalen Kontext.

Unsere Hypothese beinhaltete zum einen das Postulat einer Steigerung des subjektiven Tonempfindens nach Konditionierung mit negativen Eindrücken (erster Versuchsteil, CP) und unterstellte zum anderen eine Abschwächung der Empfindungsintensität nach umgekehrt positiver Konditionierung (zweiter Versuchsteil, RP). Das Modell der Modulierbarkeit der Hörempfindung durch den emotionalen Kontext wurde über die Konjunktion beider Teilprozesse überprüft.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten in hörverarbeitenden Hirnzentren einen deutlichen Anstieg der Hirnaktivität durch negative Konditionierung, sowie einen deutlichen Abschwächungseffekt der Hirnaktivität nach umgekehrt positiver Konditionierung. Somit konnte also die Modulierbarkeit der akustischen Wahrnehmung des „simulierten“ Tinnitus-Tons bewiesen werden.

Diese Erkenntnisse bieten somit einen neuen Ansatz in der Tinnitus-Forschung, da nachweislich die emotionale Beeinflussung durch den Dekonditionierungsprozess in unserem Experiment eine positive Wirkung zeigte. Wir konnten im fMRI eine abnehmende Hirnaktivität (hämodynamische Antwort) signifikant nachweisen und damit eine subjektive akustische Intensitätsminderung des eingespielten Tinnitus-Tons. Durch weitergehende Studien könnte erforscht werden, ob die emotionale Beeinflussung bei Tinnituspatienten einen therapeutischen Benefit zeigen kann.

I.2 Abstract (English):

The present study analyzes the examination of specific influence in emotional conditioned auditory stimulation on neuronal processing in the limbic system and primary auditory cortex. The experiment explores the effect of a tinnitus like sound, integrated in an emotional context. The study has been realized by the assignment of healthy voluntary test persons on the basis of functional magnetic resonance, imaging (fMRI).

Six female and seven male medical students of Saarland University medical School underwent the experiment in an equalized gender relation.

Thus a model has been created, which is able to modulate the subjective loudness of a tinnitus sound by the influence of emotions. Hereby we assigned the emotional effects with pictures from the International Affective Picture System (IAPS) combined with accordant sounds of a tinnitus like sound in a similar frequency concerning the real tinnitus sound.

The emotional conditioning process should avoid a direct attentional shift towards the auditive impression by using visual presentations.

The negative emotional conditioning phase, CP (1st part) has been attained by using abhorrend illustrations. After a following retraining phase, RP (2nd part) we induced inverted conditioning on pleasant perception by the use of emotional positive connotated images. We examined the effects on auditive and emotional processing of the hearing experience during the presentation of intermittent neutral pictures to eliminate the influence of direct emotional stimulation.

Furthermore changes of stimulus processing should be presented by emotional conditioning operation.

The intention of the present study is the discovery of emotional influences on the perception intensity of tinnitus like sound and the modulation of brain activity in the primary auditive cortex by means of emotional context.

Our hypothesis comprised on one hand the postulate of augmentation of subjective sound perception after CP (1st part) and on the other hand assumed attenuation of perception intensity after positive conditioning, RP (2nd part). The model of modulation capability concerning hearing perception via the emotional context has been verified by conjunction of both sub-processes.

Thus the modulation cabability of acustic perception of the simulated tinnitus like sound has been proved.

These cognitions emphazise the important main focus in tinnitus research, due to the detection of strong emotional influence via deconditioning process, which leads to an significant positive effect, in this case to the attenuation towards acustic perception of a tinnitus like sound.

Further studies could find out, whether emotional influence causes a therapeutic benefit on real tinnitus patients.

II. EINLEITUNG

Im Rahmen vorausgegangener Studien zur Therapie des Tinnitus (Ohrgeräusch) wurden auf vielen Ebenen wichtige therapeutische Ansätze herausgearbeitet. Hierzu zählen die Ursprünge der Verhaltenstherapie, die ihre Wurzeln in den 1960er Jahren trägt, wie auch die kognitive – bzw. Wahrnehmungstherapie und auch kombinierte Verfahren, die sich aus verhaltens- und wahrnehmungstherapeutischen Komponenten zusammensetzen.

Parallel zu dieser Entwicklung konnten auch psychoanalytische und psychotherapeutische Vorgehensweisen (systematische Desensibilisierung etc.) Erfolge verzeichnen.

Den aktuellsten Forschungsschwerpunkt im Rahmen der Tinnitustherapie stellt derzeit die sogenannte „Tinnitus retraining therapy“ (TRT) dar. Es handelt sich um ein nach P.Jastreboff und J.Hazell entwickeltes Therapiekonzept bei chronischem Tinnitus, welches die Elemente: Aufklärung und Beratung (Counseling), psychologische Behandlung und apparativ-akustische Behandlungsmaßnahmen umfasst, Delb et al. (2002).

Für das Verständnis der komplexen Mechanismen, die dem Phänomen Tinnitus zugrunde liegen, und den therapeutischen Überlegungen, auf denen moderne Therapiekonzepte ausgerichtet sind, ist es unerlässlich, einen Einblick in die steuernden Mechanismen unseres neuronalen Netzwerks im Gehirn zu gewinnen.

In den folgenden Kapiteln möchte ich eine Einleitung in das Phänomen „Tinnitus“ geben, einen Einblick in die Pathophysiologie und die funktionellen Verflechtungen gewähren und die aktuellen Forschungsschwerpunkte hervorheben.

Im Anschluss möchte ich auf die Gestaltung unseres Experimentes überleiten und den besonderen Charakter des emotionalen Lernens am Beispiel „Tinnitus“ darstellen.

II.1 Funktionelle Aspekte des Phänomen „Tinnitus“

Das Phänomen „Tinnitus“ kann als auditives Tonempfinden ohne korrespondierende Tonquelle verstanden werden. Es lässt sich durch das Zusammenwirken vielfältiger Faktoren erklären, die im Sinne eines bislang noch nicht vollständig erforschten Ursachenkomplexes zu verstehen sind. So sind im Rahmen der Tinnitusforschung verschiedene Modelle gestaltet worden, die sich mit den unterschiedlichsten Beeinflussungsmöglichkeiten und Therapieansätzen beschäftigen, um zur Entschlüsselung der Tinnitus-Pathophysiologie beizutragen.

Aktuelle Forschungsschwerpunkte und weiterführende Informationen zur Tinnitusforschung werden im anschließenden Kapitel detailliert beschrieben. Im Folgenden wird auf die Pathophysiologie des Tinnitus genauer eingegangen und die emotionale Beeinflussung, sowie das komplexe Netzwerk der auditiven Informationsverarbeitung hinsichtlich der involvierten Hirnstrukturen, genauer dargestellt.

Vordergründig werden bei der Tinnituserstehung häufig Durchblutungsstörungen und Hörsturz, z.B. nach einer Mittelohrentzündung, sowie auch die möglichen Folgen eines akustischen Traumas, beispielsweise eines Knall-, oder auch mechanischen Traumas, z.B. im Rahmen eines HWS-Traumas als mögliche Auslöser des klinischen Erscheinungsbildes diskutiert. Weiterhin kann, bezogen auf die Tinnitus-Pathophysiologie, eine gewisse Korrelation mit der Schädigung der äußeren und inneren Sinneszellen des Innenohrs, den Haarzellen, die untereinander durch sogenannte „Tip-links“ verbunden sind, beobachtet werden. Durch ein mögliches Abknicken dieser sensiblen Verbindungen der inneren Haarzellen untereinander können dauerhafte Schäden entstehen, die einen Tinnitus auslösen oder dessen Auftreten begünstigen können, Mazurek (2001).

Des Weiteren ist die Verminderung, Veränderung bzw. Verlust der Beweglichkeit der feinen Härchen ein entscheidender Faktor in der Tinnituserstehung, Mazurek (2001).

Interessanterweise entsteht ein Tinnitus nicht nur bei Patienten, die ein Hörtrauma bzw. Durchblutungsstörungen erleiden, sondern auch bei Normalhörenden, die einen Tinnitus „spontan“ durch vermehrte Aktivität der äußeren Haarzellen entwickeln können, Mazurek (2001).

Die Haarzellen stehen mit vielen Nervenfasern in Verbindung, die Impulse aus hörverarbeitenden Bereichen des Gehirns empfangen können. Zu diesen Bereichen gehört u. a. das **limbische System**¹, das Sitz unserer Gefühlswelt und emotionalen Verarbeitens ist, Mazurek (2001).

Hören bedeutet die Aufnahme und Verarbeitung von Schallsignalen. Das Innenohr ist die zentrale Instanz, die akustische Umweltsignale von den Haarzellen in elektrische Signale umwandelt, die von den Hörnervfasern an das Gehirn weitergeleitet werden. Auf der Ebene des Hirnstamms werden vom akustischen System gesteuerte Reflexe (z.B. Fluchtreflex), der z.B. von einer Autohupe ausgelöst werden kann, verarbeitet. Parallel dazu kommt dem limbischen System (der Gefühlswelt) eine zentrale Rolle zu, da hier die ankommenden Signale „eingeschätzt“ und bewertet werden, Jastreboff (1990)

So werden Geräusche als angenehm (Musik), unangenehm (z.B. quietschende Reifen) oder sogar bedrohlich wahrgenommen. Dieser Sachverhalt der emotionalen Bewertung und Verarbeitung der auditiven Information wird in meiner Forschungsarbeit aufgegriffen und in das Paradigma des Experiments eingebunden. Die Gestaltung des Experiments wird auf den folgenden Seiten erläutert.

Diese Wahrnehmung ist ein nicht nur ein passiver Prozess, sondern wird auch aktiv gesteuert. Auf subkortikaler Ebene können bedeutungslose akustische Signale bereits herausgefiltert werden. Dieser Vorgang wird als **Habituation**² beschrieben. Aufgrund dieser Filterwirkung werden bedeutungslose Laute gar nicht erst bewusst wahrgenommen. Bei Tinnitus ist, nach Jastreboff et al. (1990) die schützende Filterwirkung des Unterbewusstseins aber gestört und die Ohrgeräusche erreichen das Bewusstsein. In der Folge wird dem Tinnitus ein großes Maß unserer akustischen Aufmerksamkeit zuteil, so dass er trotz seines in der Regel geringen „physikalischen Pegels“ überdeutlich erscheint.

„Tinnitus ist nie lauter als der Aufprall eines trockenen Blattes auf den Boden. Und Sie meinen, ein ICE mit 240 km/h brause durch Ihren Kopf! Verantwortlich für diesen Effekt ist eine Reaktionskette zwischen Wahrnehmung, Emotion und Aufmerksamkeit, die Rückkopplungen erzeugt und durch den Betroffenen selbst gesteuert wird.“

Lebisch (2001)

Ein weiterer Punkt soll das Verständnis des Tinnitus verdeutlichen: Es gibt keine absolute Stille. Das bedeutet, dass jeder Mensch ein bestimmtes Grundrauschen, eine so genannte Tinnitus-Bereitschaft hat, die durch unterschiedliche Mechanismen verstärkt bzw. getriggert werden kann, Jastreboff et al. (1990).

Bleibt das Ohrgeräusch über einen längeren Zeitraum bestehen, kann der Tinnitus-Ton, der unser limbisches System mit negativen Assoziationen und somit körperlichen Stressreaktionen verbindet, von unserem Gehirn „gelernt“ werden und in Form eines chronischen Tinnitus zu einer steten Beeinträchtigung der normalen Lebensführung führen.

Erfolgt nun eine negative Assoziation des Tinnitus mit negativ gefärbten bzw. angstbesetzten Empfindungen, erhält er eine bedrohliche Qualität. Die Konsequenz ist eine Erhöhung der Durchlässigkeit der zentralen Filter für dieses vermeintlich wichtige, in diesem Fall bedrohliche Signal. So wird das Signal Tinnitus mit einer negativ besetzten emotionalen Reaktion unter Beteiligung des vegetativen Nervensystems gekoppelt. Nach einiger Zeit wird das Signal Tinnitus bereits subkortikal erkannt und die emotionalen Reaktionen laufen ohne die Beteiligung des auditiven Kortex ab; eine willentliche Beeinflussung ist nicht mehr möglich, Delb et al (2002).

Gelingt es nun mit Hilfe einer geeigneter Therapie, die mit der Wahrnehmung des Tinnitus verknüpften negativen Emotionen zu reduzieren oder die Verbindung zwischen Tinnitus und negativer emotionaler Reaktion zu lösen, so vermindert oder durchbricht mal die postulierte negative Feedbackschleife. So resultiert ein langsames „Ausschleichen“ des Reflexes (Habituation). Dieser angestrebte Vorgang kann als Wirkprinzip der Tinnitus-Retraining-Therapie (TRT) angesehen werden, Delb et al (2002).

Jeder Mensch hat Ohrgeräusche, eine sogenannte Tinnitus-Bereitschaft. Dabei ist das menschliche Gehirn jedoch in der Lage 70 % der ständig vorhandenen Schallquellen wegzufiltern."

Mazurek (2001)

Abb.1 zeigt die Interaktion von auditorischen, limbischen, autonomen und kortikalen Systemen, wie im neurophysiologischen Modell postuliert

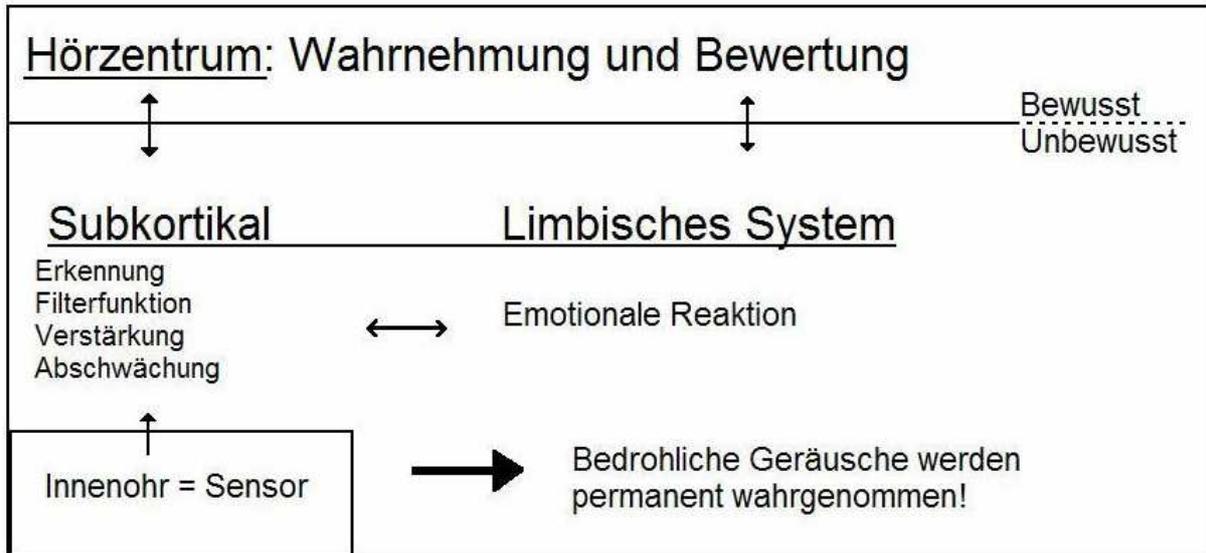


Abb.1: Das neurophysiologische Modell des Tinnitus (nach Jastreboff 1999)

II.2 Forschungsschwerpunkte und Therapieansätze:

Unabhängig davon, welche Verfahren zum Einsatz kommen, ist die Grundlage therapeutischer Überlegungen die Frage nach der Beeinflussbarkeit der Informationsübertragung, die sich zwischen dem Innenohr, dem limbischen System und dem auditiven Kortex abspielt.

Ich möchte im Folgenden einige wichtige Studien und Forschungsschwerpunkte vorstellen, die die Elemente: Emotion, Aufmerksamkeit und Wahrnehmung umfassen und so einen Einblick in das komplexe Netzwerk der auditiven Informationsübertragung geben.

Im Vergleich mit epidemiologischen Studien kann ein Bevölkerungsanteil von ca. 15% ausgemacht werden, bei dem Tinnitus mindestens einmal in Leben vorgekommen ist, Delb et al. (2002). In einer Untergruppe der betroffenen Bevölkerung stellt Tinnitus ein schwerwiegendes Problem mit weitreichenden Konsequenzen dar, die verschiedene Lebensbereiche des Patienten betreffen, Delb et al. (2002).

Jastreboff et al. (1990) war unter den ersten Wissenschaftlern, denen es gelang, Tinnitus als ein Phänomen zu anzusehen, das nicht nur durch die peripheren auditiven Strukturen, sondern auch durch zentrale Gehirnstrukturen mit Beinhaltung des limbischen Systems geprägt ist.

In Anlehnung an das Tinnitus Modell von Jastreboff et al. (1990) resultiert Tinnitus aus dem „Informationsfluss“, der von der Quelle, z.B. der Cochlea ausgeht, durch subkortikale Filter und so genannte Erkennungsstationen verläuft, bis die Signale in auditiven und anderen dazugehörigen kortikalen Zentren wahrgenommen, bewertet, und miteinander in Interaktion stehen. (vgl. **Abb.1**)

Dieser Informationsfluss zeigt eine starke emotionale Gewichtung, kann sich einerseits in Habituation bzw. Gewöhnung ausdrücken und wird dadurch quasi „unterschwellig“ oder manifestiert sich andererseits auch in Verstärkung, Delb et al. (2002).

Bei Patienten mit Tinnitus und schwachen psychischen Auswirkungen ist der Faktor Habituation, also Unterordnung oder Verlernen des zuvor bedeutenden Reizes dominierend. Hingegen unterliegen die Mechanismen im Falle eines

Tinnitusgeschehens mit starken psychischen Auswirkungen einer Verstärkung der emotionalen und vegetativen Reaktionen, Delb et al. (2002).

Diese emotionale Gewichtung hängt von vielen Faktoren ab, wie z.B. auch dem Grad einer Depression. Durch die enge Verzahnung zwischen Tinnitus und den damit assoziierten negativen emotionalen Empfindungen kann von einem sich verstärkenden Aufmerksamkeitsfokus ausgegangen werden, der als Trigger wirkt und sich im Sinne eines Circulus vitiosus verstärkt.

Vielen Studien ist es jedoch nicht gelungen eine Korrelation zwischen psychoakustischen Merkmalen wie Tonhöhe, Tonlage, Lautstärke und auch dem therapeutischen Outcome herzustellen, Henry and Meikle (2000), Delb et al. (1999) und Jastreboff et al. (1994), Delb et al. (2002). Die Einbeziehung der nichtauditiven Hirnstrukturen, als einer der wichtigsten Aspekte dieses Modells, wurde mittels PET und MRI Studien vielfach bestätigt, Lockwood (1998).

Lockwood (1998) demonstrierte in PET Studien, dass Patienten durch orofaziale Bewegungen die Intensität des Tinnitusempfindens modifizieren können. Die Tinnitus bezogene Hirnaktivierung zeigte deutliche Signalanhebungen unilateral im Temporallappen kontralateral zum Tinnitus wahrnehmenden Ohr. Darüber hinaus konnten signifikant Aktivierungen in Teilen des limbischen Systems, hippocampalen Regionen und im Kerngebiet der Nuclei lenticulares ausgemacht werden.

Mühlau et al. (2006) beobachtete in seinen Studien bei Tinnituspatienten eine abschwächende Aktivierung in der Area subcallosa und dem Nucleus accumbens, sowie eine verstärkende Aktivierung im auditiven Thalamus im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Das Mitwirken emotionaler Prozesse konnte durch fokale Anästhesie der amygdalohippocampalen Region demonstriert werden, de Ridder et al. (2006)

In dieser Studie wurde der amygdalohippocampale Komplex von sechs Tinnitus Patienten gezielt durch den Einsatz eines Lokalanästhetikums zeitweise deaktiviert. Vier Patienten wiesen den unilateralen -, zwei den bilateralen Tinnitus auf. Den Patienten wurde 80mg Amobarbital in die A. choroidea anterior injiziert, die diese Hirnregion versorgt. Ziel der Studie war die Beurteilung des Einflusses auf die

Tinnituswahrnehmung bzw. die Empfindungsqualität. Bei den vier unilateralen Tinnitus-Patienten konnte ipsilateral eine Suppression von ca. 30% und kontralateral eine deutliche Abschwächung von 60-70% der Empfindung gemessen werden. Allerdings bezog sich die Abschwächung dieses Effekts auf den „Reinton“- bzw. „Pfeifton“-Tinnitus; rauschende Tonqualitäten konnten nicht supprimiert werden.

Zwei Patienten mit bilateralem Tinnitus wiesen keinen Unterdrückungseffekt auf, unabhängig von der Art des Tinnitus.

Zusammenfassend kann hier der Informationsfluss bzw. die Vernetzung beider Hirnhälften unter Einbeziehung des auditiven kontralateralen Pfades hervorgehoben werden. Die Ergebnisse zeigen bei Patienten mit chronischem unilateralem Tinnitus eine Beeinflussung des kontralateralen amygdalohippocampalen Komplexes unter dem Gesichtspunkt der Tinnituswahrnehmung hinsichtlich des Reinton-Tinnitus.

Wallhäusser-Franke et al., (1996, 1997, 2003) konnte in Tierversuchen zeigen, dass ein Lärmtrauma und die Applikation ototoxischer Medikamente wie z.B. Acetylsalicylsäure zu Tinnitus führt, und sich in einer Reduktion der Hörnervenaktivität und der Aktivität des Nucleus cochlearis, sowie in einer Signalanhebung kortikaler auditiver Zentren äußert. Des Weiteren konnten Aktivitäten in Teilen des limbischen Systems, z.B. in der Amygdala und im Locus coeruleus nachgewiesen werden.

Weitere vorläufige Studienergebnisse konnten zeigen, dass die Empfindung negativer Emotionen in Verbindung mit neutralen Tönen, wie sie durch das Phänomen „Tinnitus“ charakterisiert ist, dem Prinzip der klassischen Konditionierung zugeordnet werden kann, Büchel et al. (1999).

In dieser Studie wurden ereignisbezogene fMRI-Messungen durchgeführt, um die hämodynamische Antwort, die durch die sogenannte aversive Spurenkonditionierung (trace conditioning) vermittelt wird, zu charakterisieren.

Die Spurenkonditionierung ist dadurch gekennzeichnet, dass der konditionierte Stimulus (CS) vor Beginn des unkonditionierten Stimulus (US) endet, wobei man je nach Länge des Intervalls zwischen einer kurzspurigen (Intervall: 0-5 sec) und einer langspurigen (Intervall > 60 sec.) unterscheidet. Aversiv meint in diesem Zusammenhang eine Konditionierung durch negativ abschreckende Reize wie im Folgenden erläutert.

Während der Konditionierungsphase wurden neutrale akustische Klänge mit einem abschreckenden Ton gepaart, der in dieser Studie den unkonditionierten Stimulus (US) darstellt. Hier wurden die neuronalen Antworten, die sowohl durch konditionierte (CS+) als auch nicht konditionierte (CS-) Stimuli erzeugt wurde untereinander verglichen, indem 50% mit CS+ gepaart war und der unkonditionierte Stimulus für sich betrachtet es ermöglichte, die Analyse auf die CS+ induzierte Antwort zu beschränken.

Die unterschiedlichen Ergebnisse (CS+ vs. CS-) wurden bezogen auf den Konditionierungsvorgang im anterioren Cingulum und der vorderen Insula, also in Hirnregionen, die vornehmlich die emotionale Verarbeitung von Angstprozessen charakterisieren, untersucht. Unterschiedliche Antworten konnten ebenso in der Amygdala und interessanterweise im Hippocampus verzeichnet werden.

Der **Hippocampus**³ zählt zu den evolutionär ältesten Strukturen des Gehirns. Er befindet sich im Temporallappen und ist eine zentrale Schaltstation des limbischen Systems. Es gibt einen Hippocampus pro Hemisphäre. Er stellt somit ein wichtiges Bindeglied in der Kette der emotionalen Informationsverarbeitung dar und erfüllt wichtige Aufgaben im Rahmen der Lern – und Gedächtnisfunktion.

Die zusätzliche Aktivierung des anterioren Hippocampus im Experiment unterstützt die Sichtweise, dass dieser die Funktion aufweist, innerhalb der Spurenkonditionierung eine „Gedächtnisspur“ aufrecht zu erhalten, zwischen dem Ende des CS+ und dem verzögerten Beginn des US, und somit das assoziative Lernen ermöglicht.

In der Studie von Straube et al. (2007) wurden diese Zusammenhänge genauer erforscht. Im Fokus der Betrachtung steht der zeitliche Verlauf der **Amygdala**⁴-Aktivierung während der aversiven Konditionierung.

Das so genannte Corpus amygdaloideum, kurz Amygdala, ist das Kernstück der emotionalen Informationsverarbeitung im limbischen System. Verschiedene Forschergruppen untersuchten im Rahmen von Habitationsvorgängen die Aktivierungsintensität der Amygdala bei konditionierten Stimuli und verzeichneten entweder eine gleich bleibende Reaktion oder ein schnelles Muster der Habituation. Konkret wurde in dieser fMRI-Studie die Aktivität der Amygdala während der

aversiven Konditionierung unter dem Gesichtspunkt der Abhängigkeit von Aufmerksamkeitsprozessen untersucht.

Die Ergebnisse der Studie von Straube et al. (2007) zeigen, dass der zeitliche Verlauf der Amygdala Aktivierung („time course“) während dem aversiven assoziativen Lernen signifikant durch den Prozess der Aufmerksamkeit als auch durch die Zeit moduliert wird.

In Übereinstimmung zum neurophysiologischen Tinnitus-Modell spielt die Entstehung eines konditionierten Reflexes ebenso eine wichtige Rolle hinsichtlich der Tinnitus-Entstehung und der qualitativen Hörempfindung, Jastreboff (1996), Jastreboff and Hazell (2004)

Bezogen auf das Tinnitus-Modell bedeutet dies, ein subjektives Tinnitusleiden entwickelt sich vorzugsweise, wenn die initiale Tinnituswahrnehmung negative Empfindungen nach sich zieht. Eben diese Assoziation zwischen dem Tinnitus-Signal und der emotionalen Reaktion resultiert in einer Aufmerksamkeitsverschiebung gegenüber dem Tinnitus-Signal, das dann kontinuierlich empfunden wird und durch emotionale Assoziationen permanent verstärkt, bzw. getriggert wird. In diesen Mechanismus sind die Amygdala und andere Teile des limbischen Systems als primärer Strukturen involviert.

Zenner et al., (2006) modifizierte das Modell in einer Weise, in der das Erlernen eines konditionierten Reflexes durch einen Mechanismus der Sensibilisierung ersetzt wurde. Sensibilisierung bedeutet im Zusammenhang mit diesem Modell eine Verstärkung der Ansprechbarkeit nach wiederholter Präsentation eines fallspezifischen Stimulus basierend auf der **neuronalen Plastizität⁵** des Gehirns.

In beiden Modellen ist die Bildung einer starken Assoziation zwischen dem Tinnitus und negativen Emotionen die Basis für die Entwicklung des subjektiv störenden Tinnitus.

Beim chronischen Tinnitus erhält der Tinnitus die damit assoziierten Informationen wie Angst, Hilflosigkeit, Depressionen etc. durch den Langzeitspeicher, in welchem diese Emotionen gespeichert sind. Wenn Tinnitus nach einem emotional bewertenden Prozess in Erscheinung tritt, wird die Aufmerksamkeit auf das Tinnitus-Signal gelenkt und die damit assoziierte gespeicherte „Langzeitspeicher-Information“ aktiviert. Diese emotional negative Information kann beim Betroffenen Abwehrreaktionen hervorrufen, die wiederum das autonome vegetative

Nervensystem aktivieren -, und die psychovegetativen Reaktionen im Sinne eines Circulus vitiosus triggern können.

Behält man diesen Zusammenhang im Sinn, sollte die Konditionierung eines neutralen Tones mit definierten negativen Emotionen (unter Verwendung des International Affective Picture System) Lang et al. (2005) in einem Aktivierungsmuster von Hirnstrukturen resultieren, die unter der Verwendung von funktioneller Kernspintomographie (fMRI) dargestellt werden können, wie sie in einigen Aspekten in Tinnitus Patienten gezeigt wird. Um diese Vermutung zu beweisen, haben wir das Konditionierungsexperiment mit der Verwendung neutraler Töne und des International Affective Picture Systems gestaltet.

Im Gegensatz zur Studie von Büchel et al. (1999) verwendeten wir visuelle Elemente für die emotionale Konditionierung, um direkte Effekte der Aufmerksamkeitsverschiebung gegenüber dem auditiven Empfinden zu vermeiden.

Um hier eine „Tinnitus-Entwicklungsphase“ und eine „Retrainingphase“ zu schaffen, erzeugten wir eine Phase negativer emotionaler Konditionierung (CP) durch die Kombination von Bildern abscheulichen Inhalts. Diese Phase wird von einer Retrainingphase (RP) gefolgt, die die umgekehrte Konditionierung auf angenehme Empfindungen durch den Einsatz positiv ansprechender Bilder erzeugt.

¹ Das **limbische System** leitet sich ab von (lat. Limbus, Saum, Rand) und ist ein phylogenetisch altes, zum Archipallidum zählendes funktionelles System des Gehirns (ZNS), das der Verarbeitung von Emotionen und der Entstehung von Triebverhalten dient. Dem limbischen System werden auch intellektuelle Leistungen zugesprochen. Es umfasst den limbischen Kortex (Hippocampus, Indusium griseum, Gyrus parahippocampalis und des Gyrus cinguli, Corpus amygdaloideum, Corpus maillare), das limbische Mittelhirn und extra und intramurale limbische Fasern. Über die afferenten Bahnen werden Erregungen vom Thalamus, der Formatio reticularis und indirekt vom Neocortex empfangen. Die efferenten Bahnen laufen über den Fornix und bilden größtenteils Rückmeldekreise mit afferenten Fasern. Funktionell ist das limbische System die dem Hypothalamus direkt übergeordnete Zentrale des endokrinen und vegetativ-nervösen Regulationssystems. Vom limbischen Kortex können angeborene Trieb – und Instinkthandlungen ausgelöst und beeinflusst werden. Das gesamte limbische System ist wesentlich für die affektive Tönung des Gesamtverhaltens, für emotionale Reaktionen (Wut, Furcht, Zuneigung etc.) verantwortlich. Die Sichtweise, bestimmte Funktionen (wie z.B. die Triebe) nur auf das limbische System zu beziehen und als vom Rest des Gehirns funktionell abgegrenzt zu betrachten, gilt heute als veraltet. Andere kortikale und nicht-kortikale Strukturen des Gehirns üben einen enormen Einfluss auf das limbische System aus. Die Entstehung von Emotion und Triebverhalten muss also immer als Zusammenspiel vieler Gehirnteile gesehen werden und darf nicht dem Limbischen System allein zugesprochen werden. Das limbische System ist auch für die Ausschüttung von Endorphinen, körpereigenen Opioiden, verantwortlich. (Pschyrembel, klinisches Wörterbuch 257.Auflage)

² **Habituation** stellt eine abnehmende Bereitschaft dar, auf einen Reiz zu reagieren, der wiederholt dargeboten wird. Bei Habituation handelt es sich nicht um eine Ermüdung der Muskulatur und auch nicht um eine Abstumpfung der Sinnesorgane, sondern tatsächlich um eine Gewöhnung an zentral-nervöser Stelle. Die Reaktion auf diesen Reiz schwächt sich dann allmählich ab und unterbleibt schließlich womöglich völlig. Hält man nach Eintritt der Habituation den Reiz genügend lange fern, nimmt die Reaktionsbereitschaft des Individuums in der Regel wieder zu. (vgl. Gudemann, 1995)

³ Im Gegensatz zu einem weit verbreiteten Irrtum ist der **Hippocampus** nicht nach dem Seepferdchen (lateinisch *Hippocampus* „Seepferdchen“) benannt. Der Name leitet sich von einem Meeresungeheuer aus der griechischen Mythologie ab (von griechisch *hippos* „Pferd“, von griechisch *kampos* „Seeungeheuer“, „Wurm“), dessen vordere Hälfte ein Pferd, der hintere Teil ein Fisch ist. Das innen, zum Lobus piriformis gelegene Ende des Hippocampus ähnelt beim Menschen den Flossen dieses sagenhaften Ungeheuers. (Koch, Berg 1985). Funktionell ist der Hippocampus ein großes Integrationsgebiet, das die ihm zugeleiteten Informationen in zahlreichen Schaltkreisen verbindet. Bei den Afferenzen (zugeleitete Signale) handelt es sich vor allem um Signale aus den sensorischen Kortexgebieten (Sehen, Hören, Riechen, Berührung), aber auch aus dem limbischen System selbst, z.B. aus den Nuclei septales, Amygdala, sowie aus dem Hypothalamus und dem Hirnstamm. Efferente Signale werden über den Fornix in zahlreiche Kortexgebiete, bevorzugt ins Frontalhirn projiziert. Diese Verbindungen sind für die Einstimmung des Kortex (Motivation) und für das Einspeichern von Erinnerungen (Lernen und Gedächtnis) wichtig. Schiebler (2003)

⁴ Die **Amygdala** (latinisiert aus griechisch αμυγδαλή „Tonsillen-Mandel“, abgeleitet vom altgriechischen Neutrum αμύγδαλον „Mandel“ bezogen auf die so bezeichnete Frucht) tritt jeweils paarig auf (Plural: *Amygdalae*) und ist ein Kerngebiet des Gehirns im medialen Teil des Temporallappens. Sie wird auch als Mandelkern oder lateinisch fachsprachlich als das Corpus amygdaloideum bezeichnet und ist Teil des Limbischen Systems. Die Amygdala ist wesentlich an der Entstehung der Angst beteiligt und spielt allgemein eine wichtige Rolle bei der emotionalen Bewertung und Widererkennung von Situationen sowie der Analyse möglicher Gefahren: sie verarbeitet externe Impulse und leitet die vegetativen Reaktionen ein. Eine Zerstörung beider Amygdalae führt zum Verlust von Furcht- und Aggressionsempfinden und so zum Zusammenbruch der mitunter lebenswichtigen Warn- und Abwehrreaktionen. Forschungsergebnisse aus dem Jahr 2004 deuten darauf hin, dass die Amygdala an der Wahrnehmung jeglicher Form von Erregung, also affekt- oder lustbetonter Empfindungen, einschließlich des Sexualtriebes beteiligt sein könnte. (Kandel et al 2000, Purves et al 2004, Blair, Schafe, Bauer 2001)

⁵ Unter **neuronaler Plastizität** versteht man die Eigenschaft von Synapsen, Nervenzellen oder auch ganzen Hirnarealen, sich in Abhängigkeit von der Verwendung in ihren Eigenschaften zu verändern. Abhängig vom betrachteten System spricht man von synaptischer Plastizität oder kortikaler Plastizität. (Hebb 1949)

II.3 Das Experiment:

Um die negativen emotionalen Empfindungen wie Ängste, Schlafstörungen, Depressionen, etc. die mit dem Tinnitus eng in Verbindung stehen zu durchbrechen, wird wie in den bereits dargestellten Studien aufgeführt, bevorzugt auf das nach dem russischen Mediziner und Physiologen Iwan **Petrowitsch Pawlow**⁶ beschriebene Prinzip der Konditionierung zurückgegriffen, Büchel et al. (1999).

Im Rahmen seines bekannten Forschungsprojekts, das unmittelbar aus seinen mit dem Nobelpreis gewürdigten Studien hervorging, stellte er fest, dass die Speichelsekretion eines Hundes (Pawlowscher Hund) nicht erst mit dem Fressvorgang beginnt, sondern bereits beim Anblick der Nahrung. Andere Reize, z.B. ein Klingelton, kann die Sekretion von Speichel und Verdauungssekreten auslösen, wenn er regelmäßig dem Füttern vorgeschaltet wird. Nach Pawlow lässt sich das Geschehen durch die mehrmalige Interaktion des Reizes mit der Futtergabe erklären. Nach einer Weile reicht dann der vormals neutrale Reiz (Klingelton) aus, um die Speichelsekretion auszulösen. Dies bezeichnete Pawlow als konditionierten Reflex, Mette (1958).

Die Grundüberlegung in Bezug auf unser Experiment ist nach Pawlow, der Versuch, ein negativ empfundenes akustisches Signal, den Tinnitus-Ton, in einer bestimmten Weise an eine positive Empfindung zu koppeln (positive Konditionierung).

Damit wäre die Vorstellung des gezielten emotionalen Einflusses auf das limbische System verdeutlicht, das für die positive, negative oder neutrale Bewertung und Einschätzung der Gefühlsempfindung eines Geräuschs ausschlaggebend ist.

Im Tinnitus-Konditionierungsmodell stellt sich für mich die Frage, in wieweit ein Versuchskonzept mit gesunden Probanden möglichst ähnliche Bedingungen schafft, denen der Tinnitus-Patient ausgesetzt ist.

Diese Überlegungen sind im Rahmen von fMRI-Messungen (funktionelle Kernspintomografie) gut umsetzbar, da hier relativ einfach die Bildgebung über die Rückprojektion, wie auch die Einspielung der akustischen Signale mittels Kopfhörer umgesetzt werden kann.

Die Probanden sind keiner schädigenden ionisierenden Strahlung, sondern einem 1,5 Tesla starken Magnetfeld innerhalb des Kernspintomographen ausgesetzt. Nach

dem BOLD-Prinzip der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) können Hirnareale mit gesteigerter Aktivität durch die Durchblungsverhältnisse des oxygenierten Blutes optisch dargestellt werden. Die Grundprinzipien, auf denen die Kernspintomographie (MRT) aufbaut, sowie das BOLD-Prinzip der fMRI werden im Teil **III.4 Bildgebung** näher erläutert.

Das Tinnitus-Konditionierungsmodell sieht 3 Phasen vor:

Die **Negativ - Konditionierungsphase (CP)**, in welcher dem Probanden Bilder unterschiedlichen emotionalen Inhalts gezeigt werden. Es handelt sich sowohl um Bilder mit unterschiedlichem positivem emotionalem Inhalt, als auch um solche mit negativem Inhalt.

Negative Bilder sind mit einem eingespielten Tinnitus-Ton einer bestimmten Tonfrequenz assoziiert; die positiven Bilder sind an fünf verschiedene emotional „positive“ auditive Signale (in diesem Falle Vogelgezwitscher, Seemöwenlaute, Meeresrauschen...) einer dem Tinnitus-Ton ähnlichen Frequenz gekoppelt ohne den simulierten Tinnitus ähnlichen Ton.

Dem Probanden werden in der Röhre des Kernspintomographen in gleicher Gewichtung abwechselnd positive, negative und neutrale Bilder gezeigt. Innerhalb dieser „Negativ“- Konditionierungsphase (CP) soll eine gewisse Polarität aufgebaut werden, also ein immer stärker zunehmender Kontrast, der sich durch die einerseits unangenehme Darstellung negativ gefärbter Bilder in Verbindung mit dem ebenso unangenehmen Tinnitus-Signal und den positiven Bildern, die mit emotional angenehmen Empfindungen mit Vogelgezwitscher, erklärt.

In einer anschließenden kurzen **Erholungsphase** werden anatomische MRT-Aufnahmen gemacht und dem Probanden die Möglichkeit gegeben, die Aufmerksamkeit abzuschalten und sich zu erholen.

Die zweite Phase, die **Retrainingphase (RP)**, stellt praktisch die Umkehrung der ersten Phase dar.

Negativ dargestellte Bilder werden jetzt mit den fünf positiven, als angenehm empfundenen akustischen Signalen gekoppelt und die positiven Bilder mit dem Tinnitus Signal.

Während des Versuchsablaufs erhalten wir so messbaren Daten, die uns Aufschluss über die Gehirnaktivität in verschiedenen Hirnarealen geben. Der Fokus soll hierbei, durch die vermutlich zu erwartende vermehrte Aktivität in emotionalen Hirnzentren, auf die Amygdala bzw. das limbische System gerichtet sein.

Aus diesem Sachverhalt kann nun die Frage formuliert werden, ob es gelingt, im ersten Versuchsteil nachweislich eine signifikante Aktivitätszunahme der beschriebenen emotionalen Zentren, sowie Areale der Hörbahn im Temporallappen als Maß für das akustische Empfinden darzustellen. Wenn die Verifizierung dieser Hypothese gelänge, wäre der Nachweis einer emotionalen Verstärkung des Tinnitus-Tons durch einen visuellen „Triggermechanismus“ auf dem Boden der Konditionierung nach Pawlow erbracht.

Im zweiten Teil des Experiments soll analysiert werden, ob es möglich ist, die unangenehme Verstärkung, die der Proband durch die Assoziation des Tinnitus-Tons mit den Bildern negativen emotionalen Inhalts erfährt, wieder aufzuheben, bzw. abzuschwächen. Hieraus kann die zweite Hypothese formuliert werden: die Frage nach dem Abschwächungseffekt einer bereits negativ konditionierten Empfindung. Wenn uns hier der Nachweis gelänge, könnte durch eine Verminderung der Hirnaktivität in den bereits aufgeführten emotionalen Zentren ein möglicher Abschwächungseffekt auch auf eine Verminderung der negativen Empfindung des Tinnitus-Tons hindeuten.

Somit könnte dieser positive Effekt, sollte er sich im Experiment signifikant darstellen, als eine neue Erkenntnis betrachtet werden, aus dem möglicher therapeutischer Nutzen gezogen werden kann.

⁶ **Iwan Petrowitsch Pawlow** (* 14. September^{jul.}/ 26. September 1849^{greg.} in Rjasan; † 27. Februar 1936 in Leningrad) war ein russischer Mediziner und Physiologe. Er erhielt 1904 den Nobelpreis für Physiologie für seine Arbeiten über die Verdauungsdrüsen. Weiterhin erarbeitete er wichtige Grundlagen für die Verhaltensforschung und legte damit einen Grundstein für die behavioristischen Lerntheorien. Er war der Überzeugung, dass Verhalten auf Reflexen beruhen kann, und entdeckte das Prinzip der Klassischen Konditionierung. Dabei unterschied er zwischen unkonditionierten (auch *natürlich* genannten) und konditionierten Reflexen (die durch Lernen erworben werden), Mette (1958).

III. MATERIAL UND METHODE

Zum MRT-Scan benutzten wir einen 1,5 - Tesla Magnetresonanz Tomographen von Siemens.

III.1 Versuchspersonen / Material

An dieser Studie nahmen 13 rechtshändige Medizinstudenten teil. (6 weibliche und 7 männliche). Das Durchschnittsalter lag bei 24.3 ± 1.3 Jahre.

Die Probanden wurden über den Ablauf des Experiments, mögliche Risiken, sowie über die Einflüsse des Magnetfeldes im Kernspintomographen informiert. Neurologische Erkrankungen, die die Versuchsdurchführung beeinflussen könnten, sind wurden zuvor ausgeschlossen worden. Alle Versuchsteilnehmer gaben entsprechend der Vereinbarung von Helsinki eine Einverständniserklärung ab.

Durchgeführt wurde ein Standard Kernspin Scan ohne Kontrastmittel unter Verwendung von „spin echo“ T2 (36 slices, Voxelgröße $0.72 \times 0.72 \times 3 \text{ mm}^3$) und turbo flash T1-gewichtete Sequenz (magnetization prepared acquisition of gradient echo [MPRAGE] $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ Voxelgröße).

III.2 Vorgehensweise

Für das Experiment wurden drei Versuchsbedingungen unter Einbeziehung negativer, positiver und neutraler Bilder mit niedrigem Arousal-Effekt (Wert des emotionalen Ausdrucksvermögens eines Bildes) unter Verwendung des International Affective Picture System, Lang et al. (2005) angenommen.

In der Konditionierungsphase (CP) waren negative Bilder einem 6000Hz Sinus-Ton (Tinnitus Ton) zugeordnet und positive Bilder in Verbindung mit Sounddateien von Seemöwenlauten, Vogelgezwitscher und Meeresrauschen einer dem Tinnitus-Ton ähnlichen Tonfrequenz assoziiert.

In der Retrainingphase (RP) wurden beide Ton-Bedingungen in Relation zu den emotional behafteten Bildern ausgetauscht.

In jedem Fall war die Neutralbedingung zusammen mit dem Tinnitus-Ton verknüpft.

Jeder Versuchsdurchgang begann mit dem akustischen Stimulus 500ms, bevor die visuelle Darstellung startete.

III.3 Paradigma

Das Paradigma sieht drei experimentelle Phasen vor. In der **ersten Phase**, der **Konditionierungsphase (CP)**, wurden den Probanden ca. 23 Minuten lang verschiedene Bilder in der Kernspinnröhre über eine Spiegelvorrichtung per Rückprojektion auf einer Leinwand gezeigt.

Es wurden neutrale Bilder und solche sowohl negativen -, als auch positiven emotionalen Inhalts dargestellt. Die negativ und positiv gefärbten Bilder wurden aus einer Bilddatensammlung für Forschungszwecke (International Affective Picture System), Lang et al. (2005) entnommen, nach zunehmenden Arousal-Wert ausgewählt und nach dem Zufallsprinzip den Probanden gezeigt.

Die auditiven Signale wurden über ein Schlauchsystem per Kopfhörer an die Probanden übermittelt.

Jeder Versuchsdurchgang begann mit dem akustischen Stimulus 500ms, bevor die visuelle Darstellung startete. Die auditive Soundpräsentation dauerte über die Bilddarstellung hinaus 5 Sekunden an, um einen ausreichenden „Impact“, also Einwirkeffekt zu garantieren. Während der Präsentation wurden verschiedene variable Intervalle ohne externen Sound von 5.9 sec mittlerer Dauer eingestreut, um die „träge“ hämodynamische Antwort in der Messung zu berücksichtigen. In diesen Phasen wurde den Probanden ein einfarbiges Mosaikbild gezeigt.

Negative Bilder wurden mit einem Ton der Frequenz 6000Hz, der über die Dauer der präsentierten Bilder andauerte gekoppelt und mit einer Latenz von 500ms vor den entsprechenden Bildern eingespielt. Dieser Ton sollte möglichst realistisch das Hörempfinden eines Tinnitus-Patienten nachahmen, daher wurde exakt diese Tonfrequenz gewählt.

In gleicher Weise sind die positiven Bilder an ein entsprechend positiv gefärbtes auditives Signal in Form von Vogelgezwitscher gekoppelt worden. Hier verwendeten wir verschiedenartige Geräusche (Vogelzwitschern, Seemöwenlaute, Meeresrauschen) verwendet, die der Tonfrequenz des Tinnitus-Tons ähnlich waren.

Die neutralen Bilder wurden zwischen die positiven und negativen Bilder eingestreut und ohne Tonsignal gekoppelt. So konnte eine Bildsequenz von 518 Gesamtbildern geschaffen werden.

Die **zweite Phase** stellte eine Art **Erholungsphase** dar und dauerte 18 Minuten. Hier wurden den Probanden keine Bilder gezeigt, sondern T1-, und T2-gewichtete MRT-Aufnahmen zur anatomischen Darstellung des Probandenschädels durchgeführt. Die Probanden konnten hier die Augen schließen und ihre Aufmerksamkeit abschalten.

Die **dritte Phase**, hier als **Retrainingphase (RP)** bezeichnet, dauerte 27 Minuten an und beschreibt das Umkehrprinzip des 1. Teils. Durch das Koppeln der auditiven Signale in umgekehrter Weise an die präsentierten Bilder sollte versucht werden, den im ersten Teil aufgebauten Kontrast wieder aufzuheben. Positive Bilder waren also mit dem Tinnitus-Ton -, und negative Bilder mit Vogelgezwitscher verbunden.

Jede Versuchsbedingung wurde 48 x in der CP und RP wiederholt.

Mit dieser Darstellung soll untersucht werden, ob es möglich ist, die unangenehme Verstärkung, die der Proband durch die Assoziation des Tinnitus-Tons mit den Bildern negativen emotionalen Inhalts möglicherweise erfährt, wieder aufzuheben, bzw. abzuschwächen.

Während des Versuchs wurden die Probanden gebeten, eine Aufgabe zu erfüllen. Empfindet ein liegender Proband ein Bild subjektiv belebt, sollte dieser mit gehobenen Daumen ein Zeichen geben. War das Bild unbelebt, konnte der Daumen wieder gesenkt werden. Die Aufgabe diente lediglich dazu, ein Aufmerksamkeitspotential aufzubauen, Straube et al. (2007), da das bloße Betrachten der Bilder über die lange Zeit ermüdend wirkt. Der Proband war nicht über den Sinngehalt der Aufgabe informiert und nahm an, diese Aufgabe sei fester Bestandteil des Paradigmas.

Insgesamt dauerte die gesamte Messung pro Proband etwa eine Stunde und 10 Minuten. Wir untersuchten 13 Probanden im gleichen Geschlechterverhältnis, also 6 weibliche und 7 männliche Probanden.

Die **Tabelle 1** zeigt das Paradigma unseres Experimentes in schematischer Form. Die linke Spalte stellt die jeweilige Versuchsbedingung der entsprechenden Phase des Experiments (rechte Spalten) gegenüber

Tabelle 1: *Konditionierung und Stimuli in zwei funktionellen Durchläufen*

| Phasen des Experiments & emotionale Stimulierung | Konditionierungsphase (CP) | | Retrainingphase (RP) | |
|--|--|------------------------|--|------------------------|
| | <i>Sounds</i> | <i>Bilder</i> | <i>Sounds</i> | <i>Bilder</i> |
| <i>Neutral</i> | 6000 Hz - simulierter Tinnitus ähnlicher Ton | Niedriger Arousal-Wert | 6000 Hz - simulierter Tinnitus ähnlicher Ton | Niedriger Arousal-Wert |
| <i>Negativ</i> | 6000 Hz - simulierter Tinnitus ähnlicher Ton | unangenehm | Vogelgezwitscher, Seemöwenlaute | unangenehm |
| <i>Positiv</i> | Vogelgezwitscher, Seemöwenlaute | angenehm | 6000 Hz - simulierter Tinnitus ähnlicher Ton | angenehm |

III.4 Bildgebung

Zum allgemeinen Verständnis über die Messvorgänge im Kernspintomographen möchte ich kurz die physikalischen Grundprinzipien erläutern, auf denen die klassische visuelle MRT-Darstellung aufbaut, und die Möglichkeiten der funktionellen Bildgebung (fMRI) darstellen. Hierzu möchte ich zunächst einige Sachverhalte nennen, die im Folgenden an das Grundverständnis der Magnetresonanztomographie (MRT) anknüpfen.

Wenn dem Leser die Funktionsprinzipien geläufig sind, kann die folgende Erläuterung übersprungen –, und mit Kapitel III.5 Statistische Analyse fortgefahren werden.

- Protonen im Gewebe oszillieren in einem von außen angelegten Magnetfeld (Kernspintomograph). Dies wird als **Präzession** der Kernspins bezeichnet.
- Die **Oszillationsfrequenz** ist abhängig von der Magnetfeldstärke.
- Protonen sind in der Lage Energie zu absorbieren, wenn elektromagnetische Energie mit Oszillationsfrequenz eingestrahlt wird -> **Resonanz**
- Der Übergang in den Gleichgewichtszustand erfolgt durch Abgabe dieser Energie -> **MRT-Signal**
- Das „Einpendeln“ in den Gleichgewichtszustand erfolgt nicht instantan, sondern erfordert eine gewisse Zeit und wird durch zwei Prozesse bestimmt:
 - o Kernmagnetisierung parallel zum magnetischen Feld (Spin-Gitter-Relaxation) -> **Längsrelaxation T1**
 - o Kernmagnetisierung senkrecht zum magnetischen Feld (Spin-Spin-Relaxation) -> **Querrelaxation T2**
- Die MRT Signalstärke ist von drei Parametern abhängig:
 - o **(1) Protonendichte** (PD) des Gewebes:
 - > Je höher die Dichte, desto stärker das Signal
 - (2) T1-Zeit:**
 - > Relaxationszeit der Magnetisierung parallel zum Feld
 - (3) T2-Zeit:**
 - > Relaxationszeit der Magnetisierung senkrecht zum Feld

- Der MRT Bildkontrast ist von der PD, T1 und T2 verschiedener Gewebearten abhängig.
- Für die Weichteile im Körper gilt:
 - o PD ist extrem homogen (nur geringer Anteil an Signaldifferenz)
 - o T1 und T2 differieren stark (Hauptkontrast)
 - o T1 und T2 sind von der Viskosität / Festigkeit des Gewebes abhängig.
- Generell gilt also: Je starrer / steifer bzw. zäher / zähflüssiger das Gewebe, umso kürzer sind die T1 und T2-Zeiten.
- Die unterschiedliche Bildgebung wird durch Akzentuierung verschiedener Gewebeeigenschaften bestimmt. (PD-,T1-,T2-Wichtung)

Das MRT dient der Erzeugung von Schnittbildern aufgrund magnetischer Eigenschaften des Gewebes. Es handelt sich um eine nicht-invasive Messmethode, die beliebig oft wiederholbar ist und keine Strahlung emittiert.

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) ermöglicht die Unterscheidung von aktiven und weniger bzw. nicht aktiven Hirnregionen. Lehnertz (2006)

Auf dem MRT-Prinzip aufbauend, möchte ich auch hier einige wesentliche Fakten zum Verständnis aufführen:

- Grundlage der fMRI-Messung sind hämodynamische Prozesse, die Hirnaktivierung darstellen können -> BOLD-Prinzip
- BOLD = Blood Oxygenation Level Dependency:
 - Blut besteht aus oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin
 - o oxy-Hämoglobin (Hb) ist diamagnetisch
 - § gepaarte Elektronen; Summe der magnetischen Momente = 0
 - > kein Einfluss auf das MR-Signal
 - o desoxy-Hämoglobin (dHb) ist paramagnetisch
 - § freie Elektronen; Summe der magnetischen Momente $\neq 0$
 - § Suszeptilitätsänderungen führen zu lokalen Feldinhomogenitäten
 - § -> kleineres MR-Signal bedeutet verkürzte T2-Zeit
 - § dHb fungiert als körpereigenes Kontrastmittel

Durchblutete Hirnregionen zeigen demnach vermehrte Hirnaktivität an und können mittels fMRI (BOLD-Prinzip) sichtbar gemacht werden. Lehnertz (2006)

Die funktionelle Bildgebung (fMRI) wurde in einem 1.5-T Magnetom Sonata (Siemens, Erlangen, Deutschland) Ganzkörper Kernspintomographen mit „head volume coil“ durchgeführt.

Zum Einsatz kam eine EPI (echo planar imaging) Mosaiksequenz mit 3-mm Schichtdicke und $3.59 \times 3.59 \text{ mm}^2$ Pixelgröße, die das gesamte Hirn umgibt (TR = 3.05 sec; TE = 60 msec; 36 slices, Axial-Ausrichtung: parallel von der vorderen Kommissur [comm. anterior], AC) nach der hinteren Kommissur [comm. posterior], PC -> (AC-PC)

Die funktionelle Bewertung umfasst 518 Bilder in der Konditionierungsphase (CP) und Retrainingphase (RP); alle beinhalten 4 Prescans, um im weiteren Verlauf Sättigungseffekte zu vernachlässigen.

III.5 Statistische Analyse

III.5 a) Bearbeitung der Datensätze

Die gewonnenen Datensätze (fMRI, T1, T2) lagen in DICOM-Format vor. Zunächst galt es, die Daten in ein anderes Format („Analyze“) umzuwandeln. Die Bilder wurden mittels eines Programms, MRICro, in das Analyze-Format konvertiert. Die weitere Datenverarbeitung erfolgte mit dem Programm SPM99 (Statistical Parametric mapping) auf Basis von Matlab. (in III.5 b näher erläutert). Es wurden nun einige Korrekturen an den vorliegenden fMRI-Scans vorgenommen.

Zuerst erfolgte die „slice time correction“: Da ein Scandurchgang (1 Volume, bestehend aus x Schichten) eine gewisse Zeitspanne (x Sekunden) benötigt, werden die Aktivierungen der verschiedenen Schichten eines Volumes zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen, sodass ein Volume (ein gesamter Kopf) nicht wirklich ein Aktivierungsmuster zu einem bestimmten Zeitpunkt darstellt, sondern verschiedene Aktivierungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Mithilfe der „slice time correction“ wird diese Ungenauigkeit korrigiert und alle Schichten eines gesamten Volume einem bestimmten, gleichen Zeitpunkt zugeordnet.

Um die neuausgerichteten „Volumes“ wieder in neue Schnitte zu überführen, kam eine „sinc interpolation“ zum Einsatz. Anschließend erfolgte die Bewegungskorrektur (motion correction), welche darauf abzielte, die während einer längeren MR Session unvermeidbar auftretenden Bewegungen der Probanden auszugleichen. Daraufhin wurden die Volumes normalisiert, d.h. in einen einheitlichen Referenzraum überführt,

damit die verschiedenen Positionen vergleichbar werden. Zum Schluss erfolgte das Smoothing, die Glättung der Volumes. Alle Bilder wurden räumlich normalisiert / ausgeglichen zu einer Standardschablone /-matrize von $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ Voxel und räumlich geglättet mit einem 8-mm full width half maximum (FWHM) isotropischen Gaussfilter.

III.6 b) Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mit „Statistical Parametric Mapping“ (SPM; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK; online at <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk>), ausgeführt in MatLab 6.1 (Mathworks, Natick, MA).

Für jede Bewertung / Beurteilung wurde die Varianz jedes Voxels in Übereinstimmung mit dem „general linear model“ unter Verwendung eines „boxcar models“ für versuchsspezifische Hirnaktivität und eines „event-related model“ (ereignisbezogenes Modell) mit linear parametrischen Design für die Analyse des ständigen Wechsels der Hirnaktivität nach Beginn der Neutralbedingung während des Zeitverlaufs geschätzt.

Wir verwendeten die lineare Darstellung als eine Annäherung an die Aktivitätsänderung in den zwei entgegengesetzten Richtungen für die CP und RP.

Jedes Modell wurde in die hämodynamische Antwortfunktion eingebunden und diente als Prädiktor bzw. Einflusswert.

Die erste zeitliche Abweichung wurde dem „ereignisbezogenen Design“ hinzugefügt als Regressor für die Variabilität der Zeitverschiebung der HRF. Niederfrequenz-Abweichungen wurden über einen high-pass Filter unter Verwendung einer niederfrequenten Cosinusfunktion entfernt Holmes et al., (1997).

Individuelle regional spezifische Effekte zwischen Bedingungen oder Ereignissen und „baseline“ wurden mit linearen Kontrasten berechnet und erstellten eine t-Statistik für jeden Voxel.

Zur Betrachtung der interindividuellen Varianzen / Unterschiede wurden Gruppen Analysen berechnet, die ein random effects model verwendeten.

Vergleiche zwischen Bedingungen in einer Session wurden mittels „gepaarten t-Test“ berechnet.

Die "Conjunction analysis" über beiden CP und RP-Sessions wurde von vier individuell untereinander vernetzten Effekten aus zwei gegensätzlichen Bedingungen unter Verwendung von „multiple regression statistics“ erstellt.

Statistical maps wurden teilweise über der Signifikanzschwelle von $p < 0.001$ (unkorrigiert) und 5 Voxel extend threshold verzeichnet.

Für die Modellentwicklung wurden nur diese Voxel mit einem Signifikanzlevel entweder über $p < 0.00001$ (unkorrigiert) oder $p < 0.05$ nach Korrektur für multiple Vergleiche isoliert dargestellt.

IV. ERGEBNISSE / AUSWERTUNG DER DATEN

IV.1 a) Auffassung und Verarbeitung von Ton und Emotion

Die folgende Abbildung 2 präsentiert die von uns ausgewählten akustischen Sounds (Vogelgezwitscher, Seemöwenlaute etc.) im Vergleich zum 6000Hz Tinnitus-Ton) in visueller Darstellung.

Natürliche Geräusche wie Vogelgezwitscher und Seemöwenlaute führten zu einer zunehmenden Aktivität im primären auditiven Kortex (rechte und linke „cluster centers“ in x/y/z Koordinaten: 55/-25/5 mm und 57 /-33/7 mm) im Vergleich zum 6000 Hz Sinus-Ton (**Abb.2**) Dieser Effekt war über die RP und CP- Phase berechnet. Positive und negative Emotionen wurden in entsprechender Weise den Tönen zugeordnet.

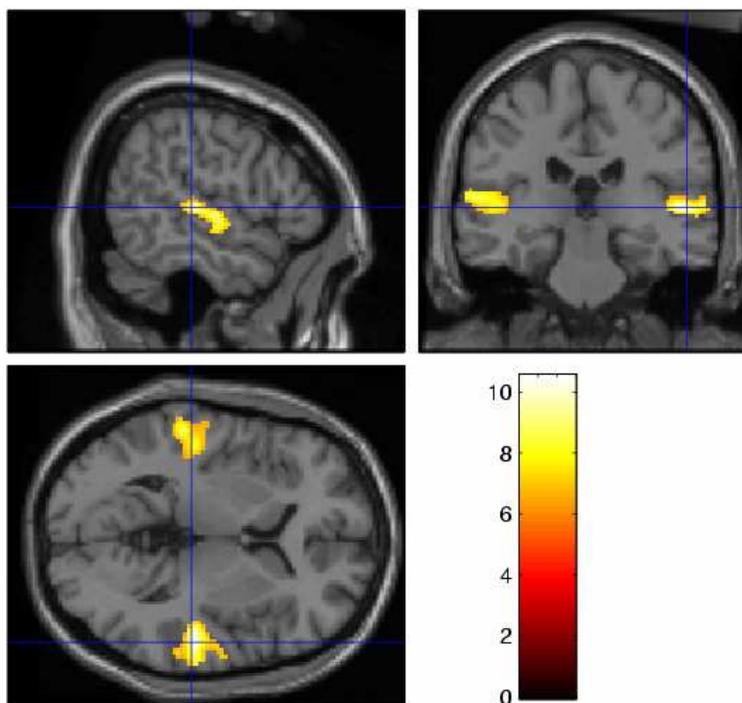


Abb.2: Natürliche Töne (Vogelgezwitscher, Seemöwenlaute) ergaben einen größeren Effekt im bilateralen auditiven Kortex (rechte und linke „cluster centers“ in x/y/z Koordinaten: 55/-25/5 mm und 57/-33/7 mm) im Vergleich zum 6000HZ Sinus-Ton ($p < 0,05$, korrigiert für multiple Vergleiche).

Tabelle 2: *Natürliche Töne (Seemöwenlaute, Vogelgezwitscher vs. Sinus-Ton (6000 Hz)*

| Anatomische Region | BA | MNI | Talairach | Z-Wert |
|--------------------|-------|--------------|-------------|--------|
| Gyrus temp. sup. | 22 | 56, -26, 4 | 55, -25, 5 | 6,44 |
| Gyrus temp. med. | 21 | 56, -14, 0 | 55,-14, 1 | 6 |
| Gyrus temp. med. | 21 | 62, - 6, -2 | 61, -6, -1 | 3.89 |
| Gyrus temp. sup. | 22 | -58,-34, 6 | -57, -33, 7 | 3.86 |
| Gyrus temp. sup. | 22 | -58, 26, 10 | -57,-25, 11 | 3.71 |
| Gyrus temp. sup. | 22,42 | -42, -34, 14 | -57,-32, 14 | 3.47 |

Die folgende Abbildung 3 präsentiert die aktivierten Hirnregionen nach der Betrachtung negativer Bilder (negative Emotionen) im Vergleich zu den neutralen Stimuli

Die Bewertung negativer Emotionen vs. neutraler Stimuli wird in der CP-Phase mittels „paired t-test“ dargestellt.

Negative visuelle Stimuli resultieren in Amygdala-Aktivität (-28/1/-22; Z=4.18) und in Aktivitätszunahme des vorderen visuellen Pfades (Seebahn) (**Abb.3**); besonders rechts betont im Gyrus fusiformis (46/-45/-15; Z=5.82).

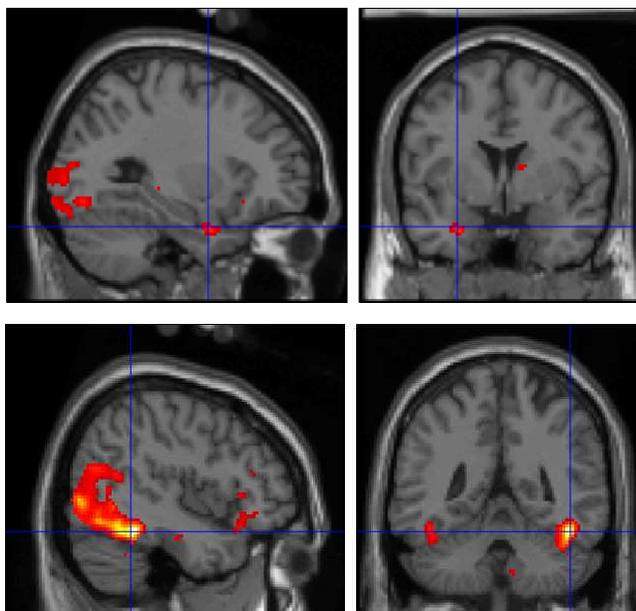


Abb.3: Das Betrachten von Bildern mit abstoßendem Inhalt (negative Emotionen) resultiert in einer Aktivitätszunahme der linken Amygdala (-28/1/-22) und zunehmender Aktivierung des rechts betonten Gyrus fusiformis ($\pm 46/-45/-15$) ($p < 0.001$; 5 Voxel „extent threshold“).

Tabelle 3: Aktiviere Hirnregionen, dargestellt durch visuelle Stimulation mit negativen emotional affektierten Bildern nach dem International Affective Picture System (Threshold: $p < 0.001$ unkorrigiert, 5 voxel minimum cluster extend)

| Anatomische Region | BA | MNI | Talairach | Z-Wert |
|-----------------------------------|-------|---------------|--------------|--------|
| <i>Limb. System / Hippocampus</i> | | | | |
| Amygdala, links | - / - | -28, 2, -26 | -28, -1, -19 | 4.18 |
| Hippocampus, links | - / - | -28, -30, -2 | -27, -31, 2 | 3.47 |
| Gyrus parahippocamp. links | 28 | -22, -26, -6 | -21, -27, -1 | 4.18 |
| Hinteres Cingulum, rechts | 23 | 2, -62, 16 | 2, -60, 17 | 4.33 |
| <i>Temporal / Okzipital</i> | | | | |
| Gyrus fusiformis, rechts | 37 | 48, -56, -18 | 47, -57, -10 | 5.45 |
| Gyrus temporalis med. links | 21 | -58, -20, -12 | -54, -22, -6 | 4.86 |
| Gyrus temporalis med, rechts | 21 | 58, -2, -18 | 55, -5, -11 | 3.71 |
| Lobus temporalis sup., links | 38 | -34, 10, -32 | -34, 5, -25 | 4.04 |
| Lobus temporalis sup., rechts | 38 | 46, 22, -18 | 44, 17, -11 | 3.61 |
| <i>Parietal / Okzipital</i> | | | | |
| Lobus parietalis sup., rechts | 7 | 26, -60, 50 | 27, -56, 45 | 3.55 |
| Precuneus, rechts | 19 | 26, -78, 34 | 27, -74, 32 | 3.51 |
| Lobus occipitalis, links | 18 | -2, -80, 2 | -1, -77, 6 | 3.30 |
| Lobus occipitalis, rechts | 30 | 2, -68, 8 | 2, -66, 11 | 3.46 |
| Gyrus occipitalis inf. , links | 19 | -40, -78, -2 | -40, -77, 3 | 5.60 |
| <i>Frontal</i> | | | | |
| Gyrus frontalis medius | 10 | 2, 56, -8 | 1, 50, -9 | 4.14 |
| Gyrus frontalis medius | 11 | 0, 36, -20 | 0, 31, -19 | 3.69 |
| Gyrus frontalis inf., links | 47 | -32, 22, -10 | -31, 18, -6 | 4.04 |
| Gyrus forntalis inf., links | 45 | -48, 18, 18 | -46, 16, 18 | 3.78 |
| Gyrus frontalis inf., rechts | 45 | 50, 26, 0 | 48, 23, 4 | 3.67 |
| Gyrus frontalis inf., rechts | 46 | 50, 46, 0 | 49, 44, 2 | 4.26 |
| Gyrus frontalis med., links | 9 | -44, 14, 28 | -42, 13, 27 | 3.36 |
| Gyrus frontalis med., rechts | 46 | 50, 30, 18 | 48, 30, 19 | 3.82 |
| Gyrus frontalis med., rechts | 9 | 38, 16, 28 | 37, 16, 28 | 3.62 |
| <i>Mittelhirn / Cerebellum</i> | | | | |
| Thalamus, rechts | - / - | 14, -4, 12 | 13, -5, 13 | 4.38 |
| Substantia nigra, links | - / - | -14, -22, -10 | -13, -23, -4 | 3.95 |
| Substantia nigra, rechts | - / - | 6, -14, -12 | 5, -15, -6 | 4.00 |
| Mittelhirn, rechts | - / - | 8, -26, -4 | 8, -27, 0 | 4.28 |
| Cerebellum, rechts | - / - | 10, -30, -16 | 9, -31, -9 | 3.86 |
| Cerebellum, rechts | - / - | 46, -46, -20 | 44, -47, -12 | 5.82 |
| Cerebellum tons. links | - / - | -10, -56, -46 | -9, -58, -36 | 3.89 |
| Cerebellum tons. rechts | - / - | 10, -44, -44 | 10, -46, -34 | 3.76 |

IV.1 b) Modell des graduellen Wandels in der CP und RP

Darstellung der Aktivitätszunahme in der CP-Phase:

Die Repräsentation der Hirnregionen zeigte eine lineare Aktivitätszunahme während der CP-Phase in der bilateralen vorderen Insula und Amygdala (siehe **Abb.4a**) Des Weiteren wurden Hirnareale im Gyrus temporalis transversalis und im Hirnstamm aktiviert. (siehe **Abb.4b**)

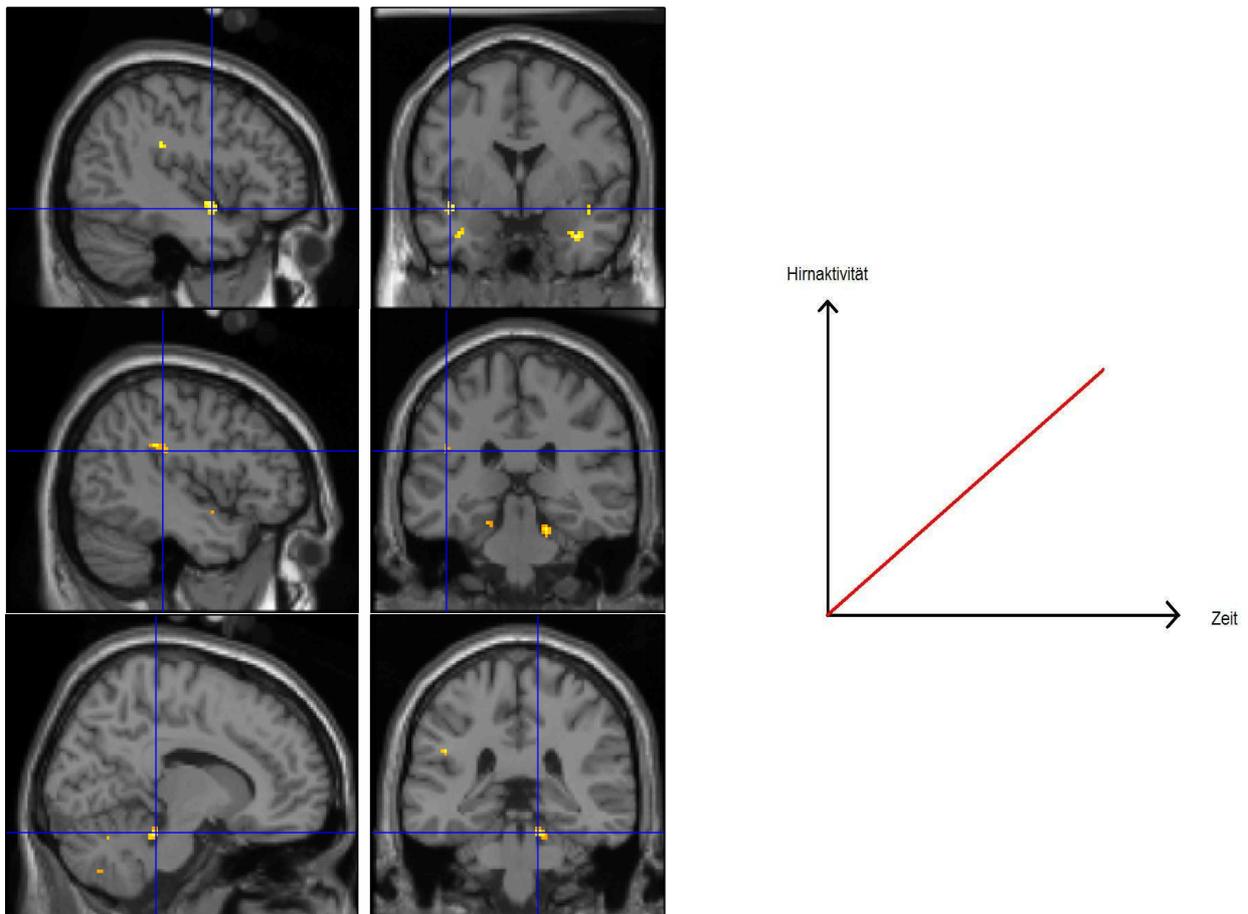


Abb.4a+4b: Darstellung von Hirnarealen mit linearer Aktivitätszunahme während der CP in Amygdala, vorderer Insula, Gyrus temporalis transversalis und Colliculus inferior ($p < 0.001$, 5 Voxel "extent threshold")

Das rechte Diagramm zeigt den linearen Verlauf der zunehmenden Hirnaktivität in vereinfachter Form

Tabelle 4: Aktivierte Hirnregionen zeigen zunehmende Aktivität während der CP-Phase
(Konditionierungsphase / Negativierung)
(Schwellenwert / treshold: $p < 0.001$ unkorrigiert, 5 voxel minimum cluster extend)

| Anatomische Region | BA | MNI | Talairach | Z-Wert |
|-----------------------------------|-------|---------------|---------------|--------|
| <i>Limbisches System / Insula</i> | | | | |
| Amygdala, links | - / - | -36, 0, -26 | -35, -3, -19 | 3.35 |
| Amygdala, rechts | - / - | 36, 0, -28 | 34, -4, -20 | 3.89 |
| Insula, links | 13 | -42, 0, -12 | -40, -3, -7 | 3.86 |
| Insula, rechts | 13 | 40, -14, 6 | 38, -15, 9 | 3.71 |
| Insula, rechts | 13 | 44, -4, -12 | 41, -7, -6 | 3.47 |
| Insula, rechts | 13 | 44, 8, -12 | 41, 4, -6 | 3.28 |
| Gyrus parahippocamp., links | 35 | -20, -26, -20 | -19, -27, -13 | 4.24 |
| Gyrus parahippocamp., links | 35 | 22, -20, -20 | 21, -21, -13 | 3.39 |
| <i>Zentral / Parietal</i> | | | | |
| Gyrus postcentralis | 2 | -64, -24, 34 | -62, -23, 32 | 3.39 |
| Lobus parietalis inf., links | 40 | -46, -36, 28 | -45, -35, 28 | 3.79 |
| Gyrus supramarginalis, rechts | 40 | 58, -42, 30 | 57, -40, 30 | 3.32 |
| <i>Temporal</i> | | | | |
| Gyrus temp. transvers., links | 41 | -42, -32, 26 | -42, -30, 25 | 3.56 |
| Gyrus temporalis sup., links | 42 | -64, -26, 16 | -61, -26, 17 | 3.33 |
| Gyrus temporalis sup., rechts | 38 | 42, 8, -20 | 40, 3, -13 | 3.55 |
| Gyrus fusiformis, rechts | 37 | 42, -52, -24 | 41, -53, -16 | 3.74 |
| <i>Cerebellum / Mittelhirn</i> | | | | |
| Colliculus inf., links | - / - | -2, -40, -30 | -1, -41, -21 | 4.27 |
| Gyrus temporalis sup., rechts | - / - | 14, -36, -22 | 13, -37, -14 | 4.19 |
| Cerebellum, rechts | - / - | 20, -64, -22 | 20, -64, -14 | 4.21 |
| Cerebellum, rechts | - / - | 42, -58, -30 | 42, -60, -21 | 3.57 |
| Cerebellum, rechts | - / - | 10, -72, -44 | 11, -72, -33 | 3.26 |

Darstellung der Aktivitätsminderung in der RP-Phase:

Hirnareale mit verminderter Aktivität konnten während der RP-Phase in der rechten Amygdala, Lobus orbitofrontale, Gyrus temporalis transversalis und Hirnstamm dargestellt werden.

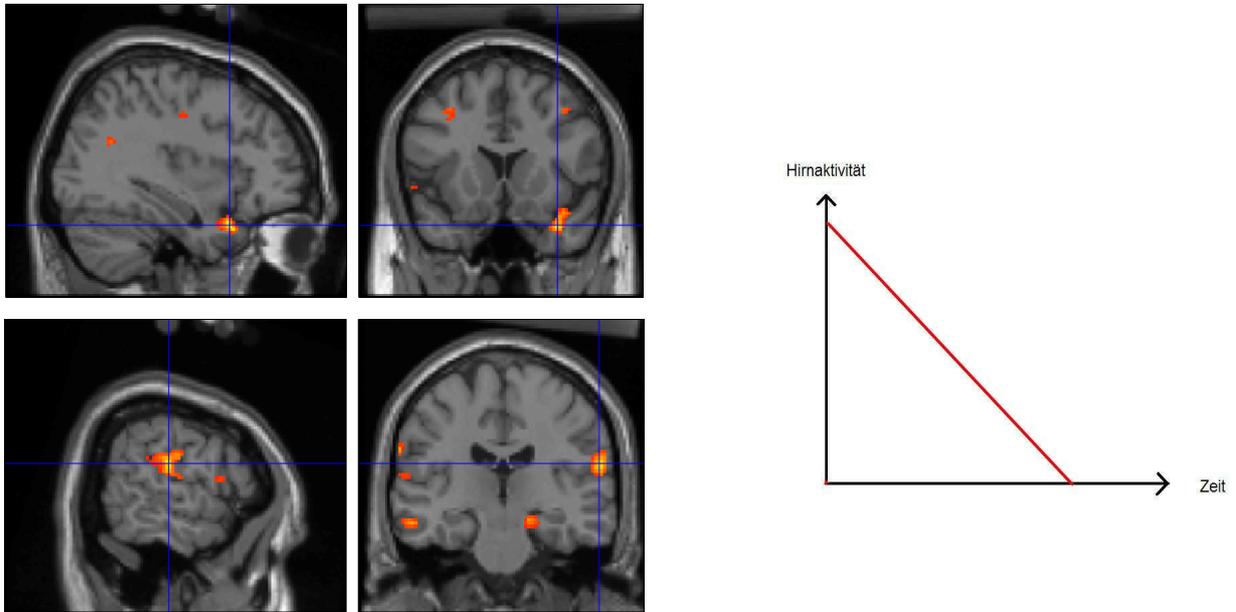


Abb.5: Lineare Aktivitätsabnahme während der RP-Phase wurde unter anderem in der rechten Amygdala und Gyrus temporalis transversalis beobachtet.

Das rechte Diagramm zeigt den linearen Verlauf der Hirnaktivität in vereinfachter Form (abnehmende Hirnaktivität)

Tabelle 5: *Aktiviere Hirnregionen zeigen eine Aktivitätsminderung während der RP-Phase (Retrainingphase / Positivierung)*
(Schwellenwert / threshold: $p < 0.001$ unkorrigiert, 5 voxel minimum cluster extend)

| Anatomische Region | BA | MNI | Talairach | Z-Wert |
|-----------------------------------|-------|---------------|---------------|--------|
| <i>Limbisches System / Insula</i> | | | | |
| Amygdala, rechts | - / - | 26, 8, -34 | 25, 3, -26 | 4.42 |
| Amygdala, rechts | - / - | 22, 0, -18 | 21, -3, -12 | 3.42 |
| Insula, links | 13 | -28, -30, 18 | -27, -29, 19 | 3.78 |
| Insula, links | 13 | -44, -14, 2 | 42, -15, 6 | 3.68 |
| Cingulum ant., rechts | 32 | 14, 44, 0 | 13, 40, 0 | 3.47 |
| Gyrus parahippocamp., rechts | 20 | 10, -38, 4 | 10, -38, 7 | 3.75 |
| Hippocampus, rechts | - / - | 32, -30, -6 | 31, -31, 0 | 3.34 |
| <i>Zentral / Parietal</i> | | | | |
| Gyrus precentralis, rechts | 6 | 40, -12, 38 | 39, -10, 36 | 3.79 |
| Gyrus postcentralis, links | 2 | -64, -22, 30 | -62, -21, 29 | 3.82 |
| Gyrus postcentralis, links | 40 | -62, -24, 14 | -59, -24, 15 | 3.29 |
| Gyrus postcentralis, rechts | 40 | 62, -22, 20 | 59, -21, 21 | 4.23 |
| Gyrus supramarginalis, links | 40 | -56, -58, 34 | -56, -56, 33 | 3.34 |
| Gyrus supramarginalis, rechts | 40 | 58, -52, 36 | 58, -49, 35 | 3.37 |
| Lobus parietalis inf., links | 39 | -38, -66, 44 | -38, -63, 41 | 3.69 |
| Lobus parietalis inf., links | 40 | -64, -32, 26 | -62, -31, 26 | 3.50 |
| Lobus parietalis inf., rechts | 40 | 54, -28, 22 | 52, -27, 23 | 4.38 |
| <i>Temporal</i> | | | | |
| Primärer auditiver Kortex, links | 42 | -64, -16, 8 | -61, -17, 10 | 3.61 |
| Gyrus temporalis sup., links | 22 | -54, -14, 4 | -51, -15, 7 | 3.29 |
| Gyrus temporalis sup., links | 22 | -54, -44, 12 | -52, -43, 14 | 3.26 |
| Gyrus temporalis sup., links | 22 | -38, -52, 12 | -37, -51, 14 | 3.93 |
| Gyrus temporalis sup., links | 39 | -56, -66, 28 | -56, -64, 28 | 3.60 |
| Gyrus temporalis sup., links | 38 | -32, 12, -36 | -32, 6, -29 | 3.34 |
| Gyrus temporalis sup., links | 21/22 | -64, -34, 0 | -60, -34, 4 | 4.50 |
| Gyrus temporalis sup., rechts | 38 | 36, 16, -28 | 34, 10, -20 | 4.31 |
| Gyrus temporalis sup., rechts | 39 | 46, -48, 4 | 45, -47, 8 | 4.01 |
| Gyrus temporalis medius, links | 21 | -56, -22, -16 | -52, -24, -10 | 3.89 |
| Gyrus temporalis medius, links | 39 | -44, -62, 28 | -44, -60, 28 | 3.63 |
| Gyrus temporalis med., rechts | 39 | 44, -60, 24 | 45, -58, 24 | 4.48 |
| Gyrus temporalis med., rechts | 21 | 64, -12, -16 | 60, -15, -9 | 3.47 |
| Nucleus caudatus, rechts | - / - | 30, -34, 2 | 29, -34, 5 | 3.67 |

| | | | | |
|--------------------------------|-------|---------------|---------------|------|
| <i>Cerebellum / Mittelhirn</i> | | | | |
| Hirnstamm, links | - / - | -6, -38, -30 | -5, -39, -21 | 4.95 |
| Hirnstamm, rechts | - / - | 4, -44, -30 | 4, -45, -21 | 3.81 |
| Thalamus, links | - / - | -26, -28, 8 | -25, -28, 10 | 3.33 |
| Thalamus, rechts | - / - | 18, -22, -14 | 17, -22, 15 | 3.77 |
| Cerebellum, links | - / - | -22, -56, -32 | -21, -57, -23 | 3.51 |
| Cerebellum, rechts | - / - | 42, -56, -28 | 42, -57, -19 | 3.45 |
| Cerebellum, rechts | - / - | 4, -48, 0 | 4, -47, 4 | 3.43 |
| | | | | |
| <i>Frontal</i> | | | | |
| Gyrus frontalis sup., links | 8 | -32, 24, 52 | -31, 26, 47 | 3.51 |
| Gyrus frontalis sup., rechts | 8 | 42, 20, 52 | 42, 23, 49 | 3.69 |
| Gyrus frontalis sup., rechts | 8 | 20, 40, 50 | 20, 42, 45 | 3.24 |
| Gyrus frontalis medius, links | 6 | -38, 12, 54 | -37, 14, 49 | 3.42 |
| Gyrus frontalis medius, links | 9 | -34, 20, 38 | -33, 20, 35 | 3.59 |
| Gyrus frontalis medius, rechts | 8 | 26, 26, 38 | 26, 27, 36 | 3.47 |
| Gyrus frontalis medius, rechts | 8 | 42, 28, 46 | 42, 30, 43 | 3.20 |
| Gyrus frontalis inf., links | 45 | -52, 20, -4 | -50, 16, 0 | 3.53 |
| Gyrus frontalis inf, rechts | 9 | 40, 16, 42 | 39, 18, 40 | 3.42 |
| Gyrus frontalis inf. rechts | 44 | 62, 10, 10 | 59, 8, 13 | 3.25 |
| Gyrus frontalis medius | 25 | 4, 30, -18 | 3, 25, -16 | 3.76 |
| | | | | |
| <i>Okzipital</i> | | | | |
| Precuneus, links | 7 | -2, -64, 54 | -1, -60, 48 | 3.82 |
| Precuneus, rechts | 31 | 14, -52, 26 | 14, -50, 26 | 4.43 |
| Precuneus, rechts | 31 | 20, -50, 34 | 20, -47, 32 | 3.49 |
| Gyrus lingualis, links | 19 | -32, -56, 0 | -31, -55, 4 | 3.67 |

IV.1 c) Conjunction analysis

Solche Hirnregionen, die in der Lage sind emotionale Effekte in beiden Richtungen anzupassen bzw. abzustimmen wurden mittels "Conjunction analysis" während der CP- und RP-Phase bewertet, um unidirektional Effekte wie Aufmerksamkeitseinschränkung, Müdigkeit etc. auszuschließend bzw. herauszufiltern. Es konnten Cluster in der rechten Amygdala, der bilateralen vorderen Insula, dem primären auditiven Kortex und im Hirnstamm gefunden werden (siehe **Abb.6**)

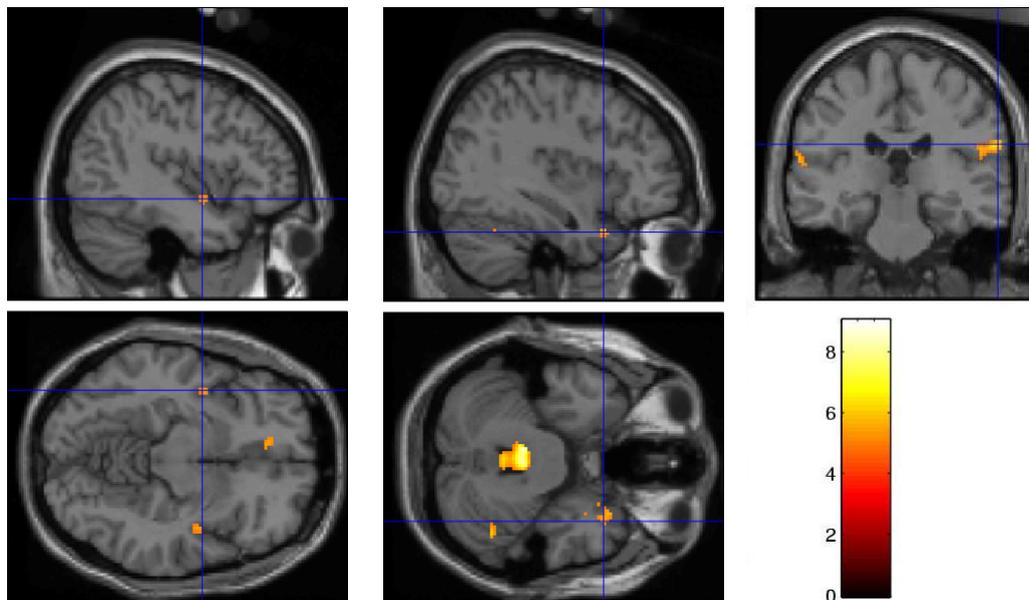


Abb.6: "Conjunction analysis" einschließlich CP und RP-Effekte zeigen Aktivität der bilateralen vorderen Insula, rechten Amygdala, primären auditiven Kortex und Hirnstamm (*unkorrigiert: $p < 0.00001$, 5 Voxel extent threshold; **korrigiert für multiple Vergleiche: $p < 0.05$).

Tabelle 6: *Conjunction analysis über die CP und RP Phase zeigt Areale mit reziprokem Anstieg in der RP-Phase im Verhältnis zur CP-Phase*
(Schwellenwert / treshold: $p < 0.05$, korrigiert für multiple Vergleiche).

| Anatomische Region | BA | MNI | Talairach | Z-Wert |
|-----------------------------------|-------|--------------|---------------|--------|
| <i>Limbisches System / Insula</i> | | | | |
| Amygdala, rechts | - / - | 24, -8, -14 | 23, -10, -8 | 4.90 |
| Vorderes Cingulum, links | 32 | -8, 40, -12 | -8, 35, -11 | 5.06 |
| Hinteres Cingulum, rechts | 31 | 18, -64, -22 | 18, -64, -14 | 5.67 |
| Vordere Insula, rechts | 13 | 44, -4, -12 | 41, -7, -6 | 4.99 |
| Hintere Insula, rechts | 13 | 46, -36, 18 | 45, -35, 19 | 5.23 |
| Gyrus parahippocamp. links | 34 | -18, -8, -26 | -18, -10, -18 | 4.99 |
| Gyrus parahippocamp. rechts | 35 | 20, -16, -16 | 19, -18, -9 | 5.20 |
| <i>Zentral</i> | | | | |
| Gyrus postcentralis links | 2 | -64, -22, 28 | -62, -21, 27 | 5.20 |
| <i>Temporal</i> | | | | |
| Fissura sylvii, links | 41/42 | -62, -26, 16 | -59, -26, 17 | 5.19 |
| Fissura sylvii, rechts | 40/41 | 62, -26, 24 | 60, -25, 24 | 5.13 |
| Sylvian fissure, right | 40/41 | 58, -34, 22 | 56, -33, 23 | 5.04 |
| Lobus temporalis sup. rechts | 38 | 38, 14, -30 | 36, 8, -22 | 4.99 |
| Gyrus temporalis sup. links | 38 | -36, 10, -28 | 34, 4, -20 | 4.88 |
| <i>Cerebellum / Mittelhirn</i> | | | | |
| Hirnstamm, links | - / - | -6, -38, -30 | -5, -39, -21 | 7.12 |
| Cerebellum, rechts | - / - | 46, -58, -30 | 46, -60, -21 | 5.49 |
| Cerebellum, rechts | - / - | 10, -70, -40 | 10, -70, -30 | 4.99 |

Abb.7: Neben den bereits dargestellten Aktivierungsmustern der Temporallappenregion (primärer auditiver Kortex), Amygdala und Hirnstamm zeigt sich hier eine deutliche bilaterale Aktivierung des Nucleus caudatus (Striatum) in der Negativierungsphase unseres Experiments.

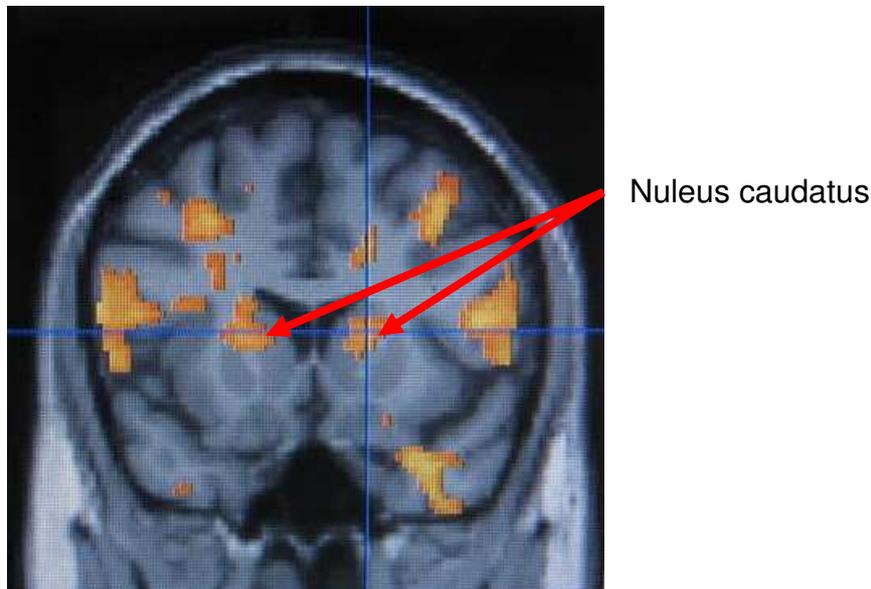


Abb.7: Bilaterale Aktivierung des Nucleus caudatus (rote Pfeile), dargestellt in der Negativierungsphase

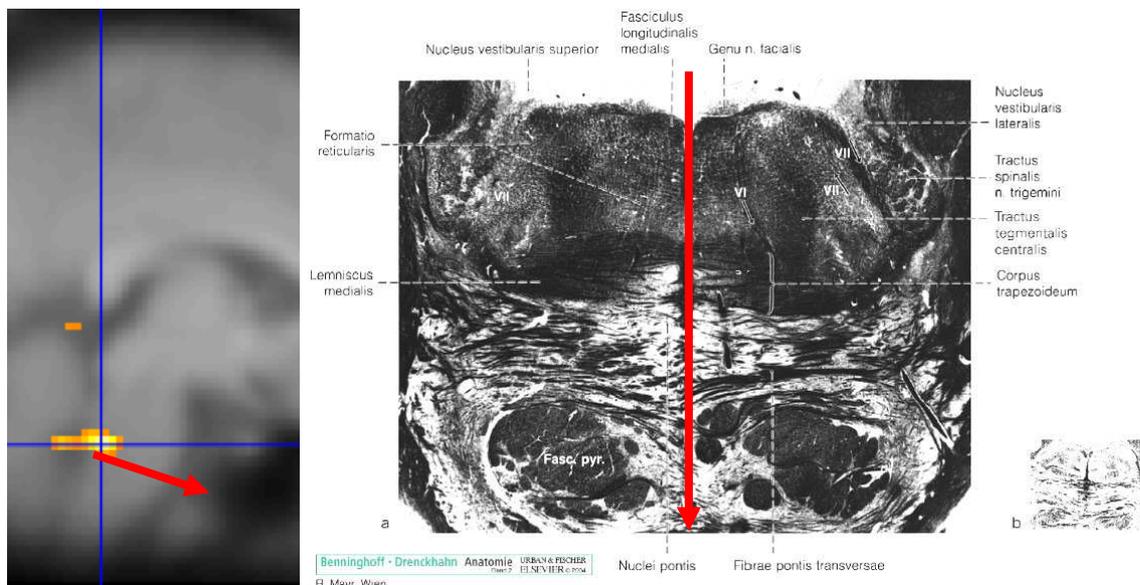


Abb.8: Links: Aktivierung des tegmentalen Centers im Hirnstamm durch dynamische Effekte der Negativierung und Positivierung; wie bereits per “Conjunction analysis” aufgedeckt. Rechts: Schnitt durchs Metencephalon zeigt korrespondierende anatomische Strukturen in Ausrichtung der roten Pfeile.

V. DISKUSSION

Unsere Ergebnisse liefern den Beweis, dass die Wahrnehmung eines neutralen Tones, im Falle des Experimentes der simulierte Tinnitus-Ton (6000Hz Tonfrequenz), mittels Kombination mit negativ gefärbtem emotionalen Inhalt, modifiziert werden kann.

Die in diesen Prozess miteinbezogenen Hirnstrukturen sind die Amygdala, Teile des Temporallappens und der vorderen Insula, sowie Anteile des Striatums bzw. des Nucleus caudatus. Wir konnten diesen Zusammenhang in einer Aktivitätszunahme während der Konditionierungsphase (CP) einerseits und gleichermaßen einer Aktivitätsabnahme während der Retrainingphase (RP) darstellen.

Anders ausgedrückt, kann die Aktivierung durch visuell evozierte negative Emotionen (ausgelöst mittels negativer Bilder) mit Bildern positiven emotionalen Inhalts umgekehrt werden. Die Schlüsselrolle einer, der hier am deutlichsten im Vordergrund stehenden Hirnstrukturen, besonders im Hinblick auf die aversive Konditionierung, scheint die Amygdala zu spielen, Büchel et al. (1999), Straube et al. (2007), Alvarez (2008)

Es kann grundsätzlich angenommen werden, dass die Amygdala wie auch der Hippocampus, eine Hauptrolle im Erlernen und dem Ausdruck konditionierter Ängste spielt. Dies konnte anhand experimenteller Studien wie auch bei Studien in vivo demonstriert werden, Büchel et al. (1999), Alvarez (2008).

Alvarez et al. (2008) verwendete in seinen Studien ein kontextbezogenes „Angst-Konditionierungs-Paradigma“ mit einem visuellen Stimulus als konditionierten -, und einem „Fußschock“ als unkonditionierten Stimulus. Hauptaktivierungsregionen waren hier der rechte vordere Hippocampus und die Amygdala. Darüber hinaus konnten Aktivierungsmuster im Thalamus, der vorderen Insula, des vorderen subungualen Cingulums und der parahippocampalen Region, sowie dem unteren frontalen wie auch dem parietalen Kortex nachgewiesen werden. Ein strukturelles Gleichungsmodell leitet sich dahingehend aus den Forschungsergebnissen ab, dass sich die Amygdala als Schlüsselquelle efferenter und afferenter Verbindungen im so genannten kontextbezogenen „Angst-Konditionierungs-Paradigma“ darstellt, wie es durch die Autoren beschrieben wurde.

Büchel et al. (1999) verwendete einen neutralen Ton als den konditionierten und einen unangenehm lauten Ton als unkonditionierten Stimulus. In diesem Experiment zeigte sich eine starke Involvierung der Amygdala während der aversiven Konditionierung. Die Aktivierung der Amygdala schwächte sich zunehmend über den gesamten Zeitverlauf des Experiments ab.

Straube et al. (2007) konnte zeigen, dass ebendieser Effekt vermutlich durch den Effekt der Aufmerksamkeit gegenüber dem Stimulus begründet ist. Die Forschungsergebnisse zeigten während des Konditionierungsexperiments eine zunehmende Aktivierung, wenn sich der Aufmerksamkeitsfokus auf den Stimulus richtete, hingegen eine abnehmende Aktivität, als sich die Aufmerksamkeit nicht auf diesen richtete. Wie auch in unserem Experiment wurde die Aufmerksamkeit auf den visuellen Stimulus mittels einer Aufgabe gelenkt.

Wir fanden eine zunehmende Aktivität in der Amygdala-Region während der aversiven Konditionierungsphase (CP), die auch in Übereinstimmung mit den Studien von Straube et al. (2007) gezeigt werden konnte.

Des Weiteren zeigten unsere Ergebnisse, dass die Amygdala nicht nur allein durch aversives Lernen involviert ist, sondern auch während der positiven Konditionierung in der RP Phase. Dies konnte gleichermaßen in experimentellen Studien an Affen nachgewiesen werden, Paton et al. (2006). Dieser beobachtete die neuronale Hirnaktivierung in der Amygdala einerseits während der positiven Konditionierung; hier bewirkten positive Stimuli positive Emotionen (Konditionierung durch Belohnung), und andererseits während der negativen Konditionierung mit entsprechender negativer emotionaler Ausprägung (Konditionierung durch Bestrafung).

Bestimmte neuronale Populationen in der Amygdala waren hier in den Prozess der negativen Konditionierung involviert, gefolgt von der Phase der positiven Konditionierung.

Die Autoren folgerten, dass sich in diesem Areal eine „Repräsentation“ emotionaler Werte widerspiegelt, die durch einen gegebenen Stimulus innerhalb der Amygdala und verschiedenartig untereinander vernetzten Hirnstrukturen charakterisiert sind. Hierzu zählen u.a. das vorderes Striatum, sensorischer Kortex, Hippocampus und auch subkortikale Hirnareale.

Außerdem können Signale, die den „Stimuluswert“ während der Konditionierungsexperimente widerspiegeln, die Aufmerksamkeit durch Projektionen vom Zentralkern der Amygdala (Nucleus amygdaloideus) auf das vordere Tegmentum und die Substantia nigra, beeinflussen, Fudge and Haber (2002).

Weiterhin konnte in Studien von Fendt et al. (1996) ein efferenter amygdalofugaler Pfad zur pontinen Formatio reticularis aufgezeigt werden, welcher den Ausdruck des konditionierten emotionalen Zustandes vermittelt. Die Funktion der Amygdala innerhalb des Gehirns und ihre Rolle in der auditiven Angst-Konditionierung ist umfangreich von Ledoux (2007) analysiert worden (siehe Ledoux (2007) for a review. In Übereinstimmung mit Ledoux (2007) und Lanuza et al. (2004) konvergiert der konditionierte Stimulus (in unserem Experiment der auditive Stimulus) und der unkonditionierte Stimulus (in unserem Experiment durch Bilder mit definiertem emotionalen Inhalt dargestellt) in dem lateralen Anteil der Amygdala.

Die laterale Amygdala empfängt Signale vom visuellen und auditiven System über den Thalamus und kortikale Pfade. Die Konvergenz des konditionierten und unkonditionierten Stimulus induziert eine **synaptische Plastizität**⁷ in der lateralen Amygdala.

Nach der Konditionierungsphase wird der emotionale Gehalt eines gegebenen Stimulus in zentralen Anteilen der Amygdala gespeichert. Die gespeicherten Informationen fließen gewissermaßen direkt durch die laterale Amygdala, um die damit vernetzten Areale der zentralen Amygdala zu verbinden. Der abgehende Informationsfluss der zentralen Amygdala kontrolliert emotionale Reaktionen, die Verhaltensmuster, sowie autonome und endokrine Antworten involvieren.

Bezogen auf das neurophysiologische Tinnitus-Modell, Jastreboff (1990, 2007) kann die Entwicklung eines subjektiv quälenden Tinnitus grundsätzlich über den gleichen Mechanismus wie oben aufgeführt für die aversive Konditionierung verwendet werden. Hierbei spielt der Tinnitus seine Rolle als konditionierten Stimulus, wohingegen die Tinnitus bezogenen „angstinduzierten“ Wahrnehmungen, als ein unkonditionierter Stimulus über kortikale Inputs der Amygdala gesteuert werden.

Durch das Erzeugen einer gewissen Plastizität in der lateralen Amygdala, ist der emotionale Gehalt des Tinnitus definiert, und die entsprechenden emotionalen und autonomen bzw. vegetativen Reaktionen werden eingeleitet. In Anlehnung an den Speicher der emotionalen Tinnitus-Information, wird der Input der Amygdala

über die thalamischen Pfade zunehmend bedeutsamer und die durch Tinnitus vermittelnden emotionalen Reaktionen werden ohne kortikale Bewertung dargestellt. Hier sollte von einem signifikanten Mitwirken der Amygdala in der Pathophysiologie des Tinnitus, wie in fMRI-Studien und auch experimentellen Studien gezeigt, ausgegangen werden. In der Tat zeigen verschiedene fMRI - und experimentelle Studien die Involvierung der Amygdala beim Phänomen Tinnitus.

De Ridder et al. (2006) injizierte Amobarbital wahlweise in die linke und rechte A.choroidea anterior bei sechs männlichen Patienten mit Tinnitus. Die A.choroidea anterior versorgt das Stromgebiet der amygdalohippocampalen Region. Die Autoren fanden heraus, dass nach der Injektion eine Suppression des Tinnitus von 30% ipsilateral und 70% kontralateral resultierte. Dennoch führten einige fMRI-Studien keine Aktivierung der Amygdala in ihren Ergebnissen auf, Mühlau et al. (2006), Smits et al. (2007), Lockwood et al. (1998), Lockwood et al. (2001)

Andere Studienergebnisse fokussierten auf die Aktivierung des colliculus inferior, Melcher et al. (2000)

Hingegen konnte in experimentellen Tierversuchen eine überaus starke Aktivierung der Amygdala hinsichtlich des Phänomens Tinnitus nach einem Hörtrauma oder der Injektion von Acetylsalicylsäure nachgewiesen werden, Wallhäusser-Franke et al. (1996, 1997, 2003)

Dolcos et al. (2004) zeigte den Teilnehmern seiner Studie angenehme, unangenehme und neutrale Bilder während einer fMRI-Session, und befragte die Teilnehmer nach dem erfolgten fMRI-Scan nach ihrer Merkfähigkeit in Bezug auf die präsentierten Bilder. Für jeden Teilnehmer zeigte sich die Hirnaktivität während des Prozesses gewissermaßen isoliert in Antworten von Bildern, an die sich im Anschluss erinnert wurde, gegenüber Bildern, die unmittelbar wieder vergessen wurden.

Verglichen mit diesem Aktivierungsmuster, gelingt ein neuronaler Marker für eine erfolgreiche Verschlüsselung der Elemente in das Langzeitgedächtnis, der sogenannte „Difference in memory effect“ oder „Dm effect“. Der Dm-Effekt in der Amygdala und anderen Strukturen des Temporallappens war nachweislich größer für emotional behaftete Bilder als für neutrale Bilder. Ferner korrelierten die emotionalen Dm-Effekte in höchstem Maße mit verschiedenen anderen Hirnregionen des Temporallappens. Dies konnte durch die Amygdala und anderen Strukturen des

Temporallappens, die während der erfolgreichen Verschlüsselung der emotionalen Information funktionell gepaart sind, gezeigt werden.

Dolcos (2005) und La Bar (2007) führten ein Jahr, nachdem sich die Teilnehmer dem Prozess der Bilderkennung unterzogen haben, eine fMRI-Studie zur Analyse des „Widererkennungsspeichers“ durch. Für jeden Teilnehmer wurden die entsprechenden Antworten, also die aus dem fMRI-Scan resultierenden Aktivierungsänderungen, abgegrenzt in solche von Bildern, an die sich unmittelbar erinnert wurde und jene, welche vergessen wurden. Verglichen mit diesem Aktivierungsmuster dient hier ein „neutraler Marker“ für das erfolgreiche Wiedererkennen von Gedächtnisinhalten des Langzeitspeichers. In der Amygdala und anderen Regionen des Temporallappens war die Hirnaktivität für das erfolgreiche Wiedererkennen emotionaler Bilder (positive und negative) relativ gegenüber den neutralen Bildern erhöht bzw. vergrößert worden.

Diese Aktivität korrelierte stärker mit den Temporallappenregionen bei emotionalen Bildern gegenüber den neutralen Bildern und hat gewissermaßen eine dichtere funktionelle Vernetzung während der erfolgreichen Wiedererkennung emotionaler Elemente zur Folge, als dies beim Wiedererkennungsprozesses von neutralen Bildern der Fall ist. Diese und auch andere Studien heben deutlich die zentrale Position der Amygdala im emotionalen Gedächtnis hervor. Dieser funktionelle Zusammenhang könnte auch mit den Ergebnissen der Studie von de Ridder et al (2006) in Einklang gebracht werden.

Hingegen scheint die Rolle der Amygdala weiterhin unklar, wenn ein mit emotionalem Gehalt assoziierter Stimulus permanent über Jahre hin präsentiert wird. Es wäre durchaus denkbar, dass in diesem Fall die Amygdala nicht permanent aktiviert wird, sondern in eine Art „Stand-by-Modus“ eintritt, welche wiederum das Fehlen der Amygdalaaktivität in Studien an chronischen Tinnituspatienten, wie bereits oben in Text erwähnt, erklären könnte. Weitergehende Studien, die sich auf die Rolle der Amygdala bei Tinnituspatienten richten, sollten diesen noch ungeklärten Sachverhalt weiter untersuchen.

In unserem Experiment konnten wir neben der bedeutenden Rolle der Amygdala auch die Aktivierung anderer Hirnstrukturen nachweisen. Während der CP Phase und auch der RP-Phase konnten wir auch die Aktivierung der vorderen und hinteren Insula nachweisen. In Übereinstimmung mit Wager and Barrett (2004) und auch

Jasmin et al. (2004) vermittelt die vordere Insula zwischen Emotion, Aufmerksamkeit und dem Empfinden der auditiven Wahrnehmung einerseits, wie auch dem Schmerzempfinden und den inneren emotionalen Zustand andererseits.

Emotionale Vorgänge scheinen gewissermaßen eine Schlüsselrolle in der Verstärkung des subjektiven Tonempfindens zu spielen.

In einer neuen Studie von Smits et al. (2007) war bei Tinnitus-Patienten die Insularegion aktiviert, wohingegen andere Autoren keine Aktivierung dieser Region verzeichnen konnten, Mühlau et al. (2006), Lockwood et al. (1998) oder in ihren Studien den Fokus auf andere Hirnstrukturen richteten, Melcher et al. (2006). Hingegen konnte die Aktivierung der vordere Insula von Alvarez et al. (2008), Büchel et al. (1999) als häufig in Konditionierungsexperimenten beschrieben werden.

Die Aktivierung von Hirnstammstrukturen, die im vorliegenden Experiment vorwiegend in der *Formatio reticularis* beobachtet wurde, kann als ein Korrelat für eine sich ändernde Aufmerksamkeit betrachtet werden, Smythies (1997) und sich aufgrund der emotionalen Konditionierung und Habituation in beiden Richtungen im Verhältnis zum konditionierten Stimulus, der in unserem Experiment verwendet wurde, begründen, Kaltenbach (2006).

Die pontine *Formatio reticularis* erlangt die innere Aufmerksamkeit und den emotionalen Zustand in Alarm-Situationen und Zuständen einer erweiterten visuellen und auditiven Wahrnehmung über die *Colliculi inferiores et superiores*, Coimbra et al (2005).

Diese Steuerung der Vigilanz und Emotionen über die *Formatio reticularis* beinhaltet auch die Involvierung der serotoninergen Raphekerne. Dies könnte auch als die Basis für die symptomatische Verschlechterung im Sinne der Komorbiditäten, wie z.B. der Depression, Schlaflosigkeit, Stress etc. angesehen werden, Supprian et al. (2004).

Vorhergehende Experimente konnte einen efferenten amygdalofugalen Pfad zur *Formatio reticularis* beschreiben, über welchen der Ausdruck des konditionieren emotionalen Zustandes vermittelt wird, Fendt et al. (1996).

Diese zentralnervösen Verbindungen waren wiederum in der Lage, höhere Befehlszentren für akustische Empfindungen, wie z.B. den primären auditiven Zentren über die *Colliculi inferiores* im Mesencephalon zu bahnen, Bartholomé and Gil-Loyzaga (2005).

Andererseits scheinen eindeutige Strukturen der Formatio reticularis für die verhaltensgesteuerte Habituation akustischer Alarmsignale verantwortlich zu sein, Weber et al. (2002).

Im gleichen Kontext entdeckte Jasmin et al. (2004) Projektionen von der vorderen Insula zum Hirnstamm, welche bei der Kontrolle der absteigenden Schmerzbahnen mitwirken. Demzufolge könnte dieses Hirnstammareal möglicherweise als kritisch hinsichtlich der psychiatrischen Ausprägung der Tinnitus-Pathogenese einerseits und der Verhaltenstherapie bei dekompensierten Tinnitus andererseits bewertet werden. Die pontine Formatio reticularis nach bestem Wissensstand in Studienergebnissen bei Tinnitus-Patienten nicht als aktiviert aufgeführt.

Nach folgendem Schema, scheint die CP unseres Experimentes einen „Alarmstatus“ ,Alpini, Cesarani (2006) zu simulieren, den die Formatio reticularis, die beiderseits gesteigerte Vigilanz und Hörempfindung steuert, miteinbezieht.

Der 2. Teil des Experimentes (RP) war in der Lage, eine Herunterregulierung dieses Prozesses durch Abschwächung der Hirnaktivität in der Formatio reticularis zu leisten.

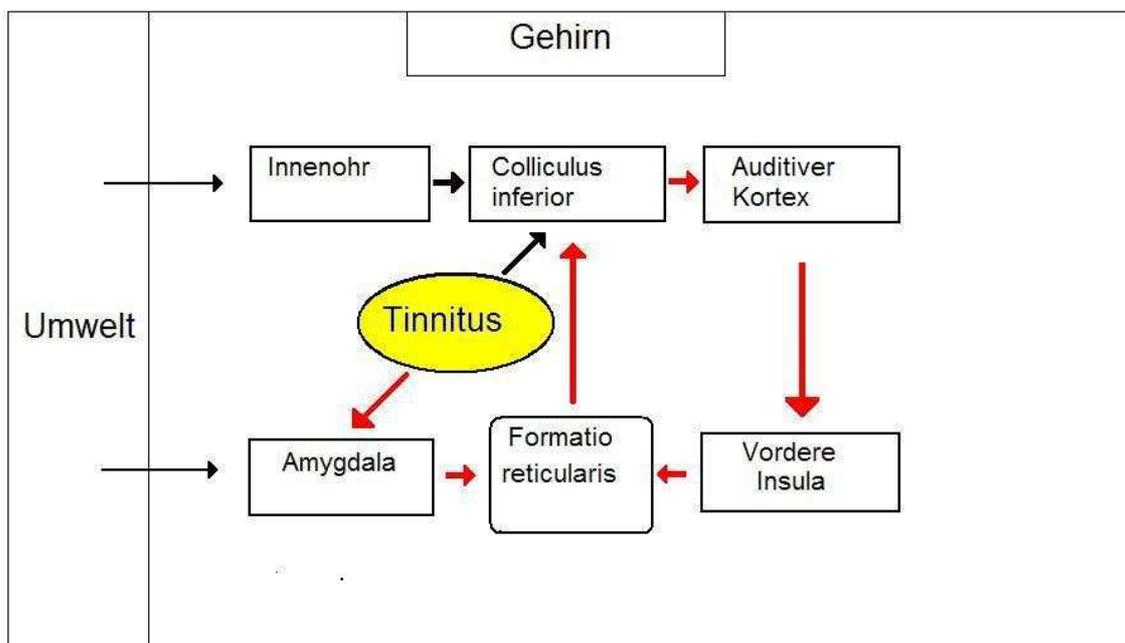


Abb.8: Tinnitus Modell unter Einbeziehung der Formatio reticularis als auditiver Modulator der subjektiven Tinnitusempfindung

Des Weiteren konnten wir mit den Ergebnissen unseres Experimentes nachweisen, dass der Tinnitus- Ton selbst nicht nur durch die Aktivität des primären auditiven Kortex (unter Berücksichtigung verschiedener Tonfrequenzen) bedingt ist, sondern auch andere Faktoren, insbesondere solche mit emotionalen Gehalt, wie Stress, Angst etc. eine wichtige Rolle hinsichtlich der Entstehung von Tinnitusbeschwerden spielen, Alpini, Cesarani (2006).

In Übereinstimmung mit unserem Experiment zeigten sich auch Parallelen zu den Forschungsergebnissen von J.A. Grahn et al. (2009). In der Studie ergaben sich deutliche Beeinträchtigungen der Lern - und Gedächtnisfunktion in Bereich der Basalganglien bei Patienten mit Morbus Parkinson. Eine besondere Bedeutung hinsichtlich zielgerichteter Bewegungsmuster wird hier dem **Nucleus caudatus**⁸ in Abgrenzung zum Putamen beigemessen. In unserem Experiment zeigte sich in der Conjunction analysis (siehe **Abb.7**) eine deutliche Aktivität im Bereich des Nucleus caudatus bei den Vorgängen des „emotionalen Lernens“, wie im Versuch über die Phasen der Konditionierung bzw. Dekonditionierung erkennbar.

In der aufgeführten Studie von Grahn et al. (2009) zeigten sich Parallelen zu den PET- Studien von Lockwood (1998). Er konnte die Modifizierbarkeit der Tinnitusempfindung durch orofaziale Bewegungen nachweisen.

Unter anderem konnten signifikante Aktivierungen in Teilen des limbischen Systems, den hippocampale Regionen, und auch im Kerngebiet der Nuclei lenticulares ausgemacht werden. Offensichtlich scheinen bestimmte einfache (Studien Lockwood) und auch komplexere Bewegungsmuster (M. Parkison, Studie J.A. Grahn) einen deutlichen Einfluss hinsichtlich der Tinnitusempfindung zu haben.

⁷ **Synaptische Plastizität** ist ein Begriff, der die aktivitätsabhängige Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung beschreibt. Diese Änderungen können sowohl durch Änderungen der Morphologie als auch der Physiologie der Synapse verursacht werden. Synaptische Plastizität ist ein wichtiger Forschungsgegenstand der Neurowissenschaften, da sie als ein möglicher neurophysiologischer Mechanismus für Lernprozesse und Gedächtnis gilt. (Kishida, Klann 2007)

⁸ Der **Nucleus caudatus** (v. lat. nucleus „Kern“ und cauda „Schwanz“, „Schweif“) ist ein paariges großes Kerngebiet im Telencephalon (Endhirn). Er ist ein Anteil der Basalganglien und damit für die Kontrolle willkürlicher Bewegungen mitverantwortlich. Der Nucleus caudatus liegt in der Tiefe der Großhirnhemisphären, direkt an der Wand des ersten bzw. zweiten Hirnventrikels und wölbt sich teilweise in diese vor. Er hat ein C-förmiges Aussehen mit einem breiteren, vorn liegenden Kopf (Caput nuclei caudati), einem Körper (Corpus nuclei caudati) und einem Schwanz (Cauda nuclei caudati). Der Nucleus caudatus ist durch einen Streifen weißer Substanz (also Nervenfasern), der Capsula interna, vom seitlich davon liegenden Putamen abgegrenzt. Putamen und Nucleus caudatus werden auch zum Corpus striatum („Streifenkörper“) zusammengefasst. (Yeterian, Pandya 1995, Wilson 1914)

VI. FAZIT

Im Endeffekt zeigten unsere Resultate, dass der auditive Kortex nicht in erster Linie verantwortlich für die Steigerung der subjektiven Tinnitusintensität verantwortlich ist. Dies würde beispielsweise den auch nur kurzzeitigen Nutzen von Methoden wie der transkraniellen Magnetstimulation von auditiven Zentren erklären. Tatsächlich modulieren wie bereits detailliert beschrieben, emotionale Vorgänge und Aufmerksamkeitskontrolle die auditive Empfindung in entscheidender Weise. Hierbei spielt die neuronale bzw. synaptische Plastizität eine entscheidende Rolle. Diese Mechanismen sollten in die klinische Bedeutung von Tinnitus-Patienten miteinbezogen werden.

Die neuronale Plastizität ist hier für das Verständnis dieser komplexen Wirkmechanismen besonders hervorzuheben. Besonders auf synaptischer Ebene (synaptische Plastizität) ist die Modellierbarkeit von Hirnstrukturen, hier also die Einbeziehung von Strukturen des limbischen Systems zu erkennen. Die synaptische Plastizität, also die aktivitätsbedingte Änderung der Stärke der synaptischen Übertragung gilt als neurophysiologischer Mechanismus für Lernprozesse und könnte auch hier die beschriebenen emotionalen Lernvorgänge bzgl. Habituation, Konditionierung, etc. entscheidend mitbestimmen. Die Informationsverarbeitung hinsichtlich peripherer auditiver Strukturen sollte vielmehr nicht als „starres Gebilde“ verstanden werden, sondern die Miteinbeziehung von Arealen des limbischen Systems berücksichtigt werden, besonders der Amygdala als emotionaler Modulator, sowie Strukturen des Hirnstamms (Formatio reticularis) als auch die anderen oben aufgeführten Hirnareale.

Zusammenfassend kann in unserer Studie, wie auch in anderen Konditionierungsexperimenten, die in der wissenschaftlichen Literatur aufgeführt werden, ein Aktivierungsmuster festgestellt werden, das deutliche Ähnlichkeiten mit Mustern aufweist, die in fMRI-Studien an Tinnitus-Patienten, als auch in experimentellen Studien (z.B. unter Verwendung von Salicylsäure und Hörtrauma) für die Entstehung des Tinnitus, gefunden wurden.

Besonders gilt dieses Aktivierungsmuster für die Amygdala-Region.

Die Beeinflussung der Amygdala kann vom neurophysiologischen Tinnitus-Modell, wie bereits in umfangreichen experimentellen Studien von Wallhäusser-Franke et al. (1996, 1997) gezeigt wurde, angenommen werden.

Auch das Experiment von de Ridder (2006) zeigte die Involvierung der Amygdala bei Tinnitus-Patienten. Allerdings konnten andere Studien die Beteiligung der Amygdala oder deren Mitwirken, falls vorhanden, nicht in ihren Ergebnissen verifizieren.

Es kann nun die Vermutung aufgestellt werden, dass die Amygdala nur in Fällen eines akuten oder subakuten Tinnitus aktiv ist. Dies wurde auch in Tierversuchen zwecks Tinnitusinduktion mittels Salicylsäure an Ratten nachgewiesen.

Darüber hinaus schwächt sich die Aktivität der Amygdala bei Patienten mit chronischem Tinnitus und permanenter Tinnituspräsenz über die Zeit ab, kann jedoch unter bestimmten Bedingungen wieder in Erscheinung treten, z.B. wenn dieser durch Umgebungsgeräusche eine bestimmte Zeit maskiert bleibt.

Eine Involvierung anderer Hirnstrukturen, wie z.B. der vorderen Insula, die in unserem Experiment aktiviert waren, konnte bei Tinnitus-Patienten nicht regelmäßig verzeichnet werden.

Tatsächlich scheint das von Forschern festgestellte Aktivierungsmuster in den existierenden fMRI-Studien bei Tinnitus-Patienten teilweise unvereinbar zu sein.

Ein Grund hierfür ist vermutlich die Inhomogenität der Patientengruppen, ein Problem, mit dem man sich in weiteren Studien befassen sollte.

Frühere Studien konzentrierten sich eher auf definierte Areale, solche wie den Colliculus inferior und den auditiven Kortex und boten wesentlich vielversprechendere Ergebnisse.

Es erweist sich als notwendig, ähnliche Studien zu gestalten, die ihren Fokus auf die Amygdala, die Formatio reticularis, Insula, und anderen Strukturen richten, um diese Prozesse, die in den Ablauf des emotionalen Informationsgehalts involviert sind, näher zu untersuchen und zu klären.

Des Weiteren könnte in weiterführenden Studien untersucht werden, ob sich ein therapeutischer Benefit, also eine signifikante Symptombesserung (wie in unserem Experiment bei gesunden Probanden nachgewiesen) bei realen Tinnituspatienten zeigt, die sich beispielsweise vor Beginn der TRT einer Konditionierungs- und Retrainingssitzung unterziehen.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) Alpini D, Cesarani A (2006). Tinnitus as an alarm bell: stress reaction tinnitus model. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 68:31-37
- 2.) Alvarez RP, Biggs AB, Chen G, Oine DS, Grillon C (2008) Contextual fear conditioning in humans: cortical-hippocampal and amygdale contributions. *J Neuroscience* 28; 6211-6219.
- 3.) Bartolomé MV, Gil-Loyzaga P (2005). Serotonergic innervation of the inner ear: is it involved in the general physiological control of the auditory receptor? *Int Tinnitus J.* 11:119-125
- 4.) Büchel C, Dolan RJ, Armony JL, Friston KJ (1999). Amygdala-hippocampal involvement in human aversive trace conditioning revealed through event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 19:10869-10876
- 5.) Coimbra NC, De Oliveira R, Freitas RL, Ribeiro SJ, Borelli KG, Pacagnella RC, Moreira JE, da Silva LA, Melo LL, Lunardi LO, Brandão ML (2005). Neuroanatomical approaches of the tectum-reticular pathways and immunohistochemical evidence for serotonin-positive perikarya on neuronal substrates of the superior colliculus and periaqueductal gray matter involved in the elaboration of the defensive behavior and fear-induced analgesia. *Exp Neurol.* 197:93-112
- 6.) Delb W., D'Amelio R., Schonecke O., Iro H. (1999). Are there psychological or audiological parameters determining tinnitus impact? Vortrag beim 6th International Tinnitus Seminar, 5.-9.9.1999, Cambridge. Kurzfassung in: Delb W., D'Amelio R. Schonecke O., Iro H. (1999). Are there psychological or audiological parameters determining tinnitus impact? In: Hazell J. (Ed.). *Proceedings of the 6th International Tinnitus Seminar, The Tinnitus and Hyperacusis Centre, London,* 446- 451.
- 7.) Delb W, D'Amelio R, Boisten CJ, Plinkert PK (2002). Evaluation of the tinnitus retraining therapy as combined with a cognitive behavioral group therapy. *HNO* 50:997-1004
- 8.) De Ridder D, Fransen H, Francois O, Sunaert S, Kovacs S, Van De Heyning P (2006). Amygdalohippocampal involvement in tinnitus and auditory memory. *Acta Otolaryngol Suppl.* 556:50-53

- 9.) Dolcos, F (2004). Dissociable effects of arousal and valence on prefrontal activity indexing emotional evaluation and subsequent memory: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 23 (2004); 64-74.
- 10.) Fendt M, Koch M, Schnitzler HU (1996). Lesions of the central gray block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behav Brain Res.* 74:127-13
- 11.) Fudge JL, Haber SN (2002). Defining the caudal ventral striatum in primates: cellular and histochemical features, *Neuroscience* 2002 Dec 1;22(23):10078-82.
- 12.) Grahn, J, Parkinson J, Owen A (2009). The role of the basal ganglia in learning and memory: Neuropsychological studies
- 13.) Gudemann, W. (1995). *Lexikon der Psychologie*. Gütersloh: Bertelsmann Lexikon Verlag
- 14.) Hazell JW, Jastreboff PJ (1990). Tinnitus. I: Auditory mechanisms: a model for tinnitus and hearing impairment. *J Otolaryngol.* 19:1-5
- 15.) Hebb DO (1949), *The Organization of Behavior: a neuropsychological approach*. Wiley, New York 1949
- 16.) Kishida KT, Klann E (2007): Sources and Targets of Reactive Oxygen Species in Synaptic Plasticity and Memory. *Antioxid Redox Signal.* 2007 Jan 1
- 17.) Henry JA, Meikle MB (2000) Psychoacoustic measures of tinnitus. *J Am Acad Audiol* 11, 138- 155.
- 18.) Holmes AP, Josephs O, Buchel C, Friston KJ (1997): Statistical modelling of low-frequency confounds in fMRI. *Neuroimage* 5(Suppl): 480
- 19.) Jasmin L, Burkey AR, Granato A, Ohara PT (2004). Rostral agranular insular cortex and pain areas of the central nervous system: a tract-tracing study in the rat. *J Comp Neurol.* 468:425-440
- 20.) Jastreboff PJ (1990) Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception.
- 21.) Jastreboff PJ, Hazell JW, Graham RL (1994) Neurophysiological model of tinnitus: dependence of the minimal masking level on treatment outcome. *Hear Res* 80, 216- 232.

- 22.) Jastreboff PJ, Hazell WP (2004) Tinnitus Retraining Therapy- Implementing the Neurophysiological Model. Cambridge University Press, Cambridge, UK.
- 23.) Jastreboff PJ (1996) Processing of the Tinnitus within the brain, In: Reich GE, Vernon JA: Proceedings of the fifth international tinnitus seminar, American Tinnitus Association, Portland, Oregon, USA.
- 24.) Jastreboff PJ (2007). Tinnitus retraining therapy. Prog Brain Res. 166:415-423
- 25.) Kaltenbach JA (2006). The dorsal cochlear nucleus as a participant in the auditory, attentional and emotional components of tinnitus. Hear Res. 216-217:224-234
- 26.) Kandel E, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science. McGraw-Hill Medical, 4 edition (January 5, 2000)
- 27.) LaBar (2007) Beyond fear emotional memory mechanisms in the human brain. Curr Dir Psychol Sci. 16(4): 173–177.
- 28.) Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (2005). International affective picture system (IAPS): Digitized photographs, instruction manual and affective ratings. Technical Report A-6. University of Florida, Gainesville, FL.
- 29.) Lanuza E, Nader K, Ledoux JE (2004) Unconditioned stimulus pathways to the amygdala: effects of posterior thalamic and cortical lesions on fear conditioning. Neuroscience 125; 305- 315.
- 30.) Lebisch, H. Dipl.-Ing., Gründungsmitglied der Tinnitusforschungsgruppe Bad Meinberg aus dem Symposium (2001) „Tinnitus – Der Phantomschmerz unseres Hörsinnes“
- 31.) Lehnertz, K., FMRT Erläuterungen, Weishaupt, Köchli, Marincek: Wie funktioniert MRI?, Springer 2006
- 32.) Ledoux JE (2007) The amygdala. Curr Biol 17:R868-874
- 33.) Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy BW (1998) The functional Neuroanatomy of tinnitus. Evidence for limbic system links and neural plasticity. Neurology 50, 114-120.
- 34.) Lockwood AH, Wack DS, Burkard RF, Coad ML, Reyes SA, Arnold SA, Salvi RJ (2001) The functional anatomy of gaze evoked tinnitus and sustained lateral gaze. Neurology 56; 472-480.

- 35.) Mazurek B., Dr. med., HNO-Ärztin und Leiterin der Forschungslabors für Innenohrbiologie an der Charité aus dem Symposium (2001) „Tinnitus – Der Phantomschmerz unseres Hörsinnes“
- 36.) Melcher JR, Sigalowsky LS, Guinen JJ, Lenine RA (2000) J Neurophysiol 83; 1058-1072.
- 37.) Mette A (1958) „Iwan Petrowitsch Pawlow. Sein Leben und sein Werk“
- 38.) Mühlau M, Rauschecker JP, Oestreicher E, Gaser C, Röttinger M, Wohlschläger AM, Simon F, Etgen T, Conrad B, Sander D (2006) Cerebral Cortex, 16, 1283-1288.
- 39.) Paton JJ, Belova MA, Morrison SE, Salzman CD (2006) The primate amygdala represents the positive and negative value of visual stimuli during learning. Nature 439; 865-870.
- 40.) Pschyrembel, klinisches Wörterbuch. „Limbisches System“, 257. Auflage, S. 1507
- 41.) Schiebler TH, Schmidt W, Lehrbuch Anatomie (2003) S.818 - 819
- 42.) Smits M (2007). Lateralization of functional magnetic resonance imaging (fMRI) activation in the auditory pathway of patients with lateralized tinnitus
- 43.) Smythies J (1997). The functional neuroanatomy of awareness: with a focus on the role of various anatomical systems in the control of intermodal attention. Conscious Cogn. 6:455-481
- 44.) Straube T, Weiss T, Mentzel HJ, Miltner WH (2007). Time course of amygdala activation during aversive conditioning depends on attention. Neuroimage 34:462-469
- 45.) Supprian T, Reiche W, Schmitz B, Grunwald I, Backens M, Hofmann E, Georg T, Falkai P, Reith W (2004). MRI of the brainstem in patients with major depression, bipolar affective disorder and normal controls. Psychiatry Res. 131:269-276
- 46.) Talairach J, Tournoux P (1993). Referently Oriented Cerebral MRI Anatomy. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York
- 47.) Wager TD, Barrett LF (2004). From affect to control: Functional specialization of the insula in motivation and regulation. Published online at PsycExtra

- 48.) Wallhäusser-Franke E, Mahlke C, Oliva R, Braun S, Wenz G, Langner G:
Expression of c-fos in auditory and non-auditory brain regions of the gerbil after manipulations that induce tinnitus. *Exp Brain Res.* 2003;153:649-54.
- 49.) Wallhäusser-Franke E: Salicylate evokes c-fos expression in the brain stem: implications for tinnitus. *Neuroreport.* 1997; 8: 725-8.
- 50.) Wallhäusser-Franke E, Braun S, Langner G: Salicylate alters 2-DG uptake in the auditory system: a model for tinnitus? *Neuroreport.* 1996; 7:1585-8.
- 51.) Weber M, Schnitzler HU, Schmid S (2002). Synaptic plasticity in the acoustic startle pathway: the neuronal basis for short-term habituation? *Eur J Neurosci.* 16:1325-1332
- 52.) Wilson SA K (May 1914) "An experimental research into the anatomy of the corpus striatum". *Brain* 36 (3-4): 427-492. doi:10.1093/brain/36.3-4.427.
- 53.) Yeterian EH, Pandya DN (1995), "Corticostriatal connections of extrastriate visual areas in rhesus monkeys," *The Journal of Comparative Neurology* 352(3):436-457, 1995. PMID: 7706560
- 54.) Zenner HP, Pfister M, Birbaumer N (2006). Tinnitus sensitization: Sensory and psychophysiological aspects of a new pathway of acquired centralization of chronic tinnitus. *Otol Neurotol.* 27:1054-1063

VIII. ABKÜRZUNGEN

Allgemein

- a. = annus, (-i) *lat.*: Jahr(e)
- d. = dies, (-ei) *lat.*: Tag(e)
- BA = Brodmann area
- RP = Retraining phase = Therapiephase
- CP = conditioning phase = Konditionierungsphase (nach Pavlov)
- SPM = statistical parametric mapping (Programm zur statistischen Auswertung)
- BOLD = „Blood Oxygenation Level Dependency“
- HRF = hemodynamic response function
- fMRI = functional magnetic resonance imaging
- MR = Magnet Resonanz
- MRT = Magnet Resonanz Tomographie
- MNI = Montreal Neurological Institute
- PET = Positronenemissionstomographie
- VBM = Voxel based morphometry
- VP = Versuchsperson

Kennzeichnung der Hirnregionen

- CA = Commissura anterior
- Ci = Cingulum
- Corp Amygd. = Corpus amygdaloideus
- GC = Gyrus cinguli
- GF = Gyrus fusiformis
- GFi = Gyrus frontalis inferior
- GFd = Gyrus frontalis medialis
- GFm = Gyrus frontalis medius
- GFs = Gyrus frontalis superior
- Gh = Gyrus parahippocampi
- GPrC = Gyrus praecentralis
- GpoC = Gyrus postcentralis
- GTs = Gyrus temporalis superior
- GTm = Gyrus temporalis medius

GTi = Gyrus temporalis inferior
GTT = Gyri temporales transversi
Hi = Hippocampus
INS = Insula
Lpc = Lobulus paracentralis
LPs = Lobulus parietalis superior
Lpi = Lobulus parietalis inferior
PCu = Praecuneus
SI = Sulcus lateralis cerebri
T = Tegmentum
U = Uncus

IX. PUBLIKATION / DANK

Zu allererst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Klinikdirektor Prof. W. Reith bedanken, der es mir ermöglichte, an meiner klinischen Forschungsarbeit im Bereich des Fachs Neuroradiologie zu promovieren. Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. rer. med. Christoph Krick, dem Betreuer meiner Promotionsarbeit großen Dank für das ständige Engagement und den Zeitaufwand aussprechen, der nicht selten auch Wochenendarbeit im MRT-Labor bedeutete und ebenso ständige telefonische Erreichbarkeit bei der technischen Umsetzung der Kernspinnmessung sowie allen weiteren Anliegen bzgl. meiner Promotionsarbeit.

Ebenso danke ich allen 13 Probandinnen und Probanden, die sich die Zeit genommen haben am Projekt „Tinnitus-Konditionierungsmodell“ mitzuwirken. Für diese Aufgabe war es nötig, länger als eine Stunde ruhig in der Kernspinnröhre zu liegen, um Bewegungsartefakte in der Messung zu vermeiden. Gleichermäßen möchte ich auch allen Mitarbeiterinnen, Mitarbeitern und MTA der Neuroradiologie, die mir bei der Einweisung in die Steuerung des Kernspintomographen behilflich waren, große Anerkennung aussprechen und herzlich dafür danken.

Ich danke in gleicher Weise meinem befreundeten Doktoranden Claude Pascucci, der mir sehr konstruktive Ratschläge bzgl. der äußeren Gestaltung und Gliederung meiner Dissertation gegeben hat und mir beim Korrekturlesen behilflich war.

Erfreulicherweise konnten wir unsere Studie in enger Zusammenarbeit mit der HNO-Abteilung der Universität des Saarlandes unter Leitung der Forschungsgruppe von Herrn PD Dr. Wolfgang Delb unter dem Titel „**Brain activation during emotional conditioning: implications for tinnitus pathophysiology**“ in der **BMC Neuroscience** zur Publikation einreichen, wofür ich mich herzlich bedanke.

X. LEBENSLAUF

Persönliche Angaben

Name, Vorname : Awender, Nicolas

Geburtsdatum : 27. September 1979

Geburtsort : Heidelberg

Nationalität : Deutsch

Anschrift: Josef-Braun-Ufer 12

68165 Mannheim

Schulische Laufbahn und Studium

1986 – 1989/90: Grundschule Bad Brückenau

1990 – 1992: Keune Grundschule in Trier

1992 – 1994: Freie Waldorfschule in Trier

1994 – 1999: Hindenburggymnasium in Trier

1999: Abschluss der allgemeinen Hochschulreife am Hindenburg Gymnasium Trier

1999: Beginn des Zivildienstes beim DRK und Ausbildung zum Rettungssanitäter

2000 – 2002: Ehrenamtliche Tätigkeit als Rettungssanitäter beim DRK

10 / 2002: Beginn Studium der Humanmedizin an der Uniklinik Homburg

03 / 2005: Abschluss der Ärztlichen Vorprüfung (Physikum)

04 / 2005: Beginn des klinischen Studienabschnitts

2007: Beginn meiner Promotionsarbeit im Fach Neuroradiologie

2008: Beginn des Praktischen Jahres am Universitätsklinikum Homburg

1. Tertial: Anästhesie
2. Tertial: Chirurgie
3. Tertial: Innere Medizin

05 / 2009: Ärztliche Prüfung

Praktika / Famulaturen:

09 / 2001: Krankenpflegepraktikum auf einer internistisch – nephrologischen Station im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Trier

2005 – 2008:

1. Famulatur: Innere Medizin am Elisabeth-Krankenhaus in Zweibrücken
2. Famulatur: Anästhesie in der Allgemein Chirurgie Universitätsklinik Homburg
3. Famulatur: Praxisfamulatur in der Gemeinschaftspraxis Dres. med. Bunte / Kössler im Fach Innere Medizin (Kardiologie, Gastroenterologie)
4. Famulatur: Auslandsfamulatur im Fach Neurologie und Kardiologie am Tokai University Hospital in Isehara, Japan

Beruflicher Werdegang:

10 / 2009: Beginn meiner Tätigkeit als Assistenzarzt in der Anästhesie im Theresienkrankenhaus in Mannheim