

Aus dem Bereich Neuroradiologie

Theoretische Medizin und Biowissenschaften bzw. Klinische Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Therapiekontrolle bei chronischem Rauschtinnitus
nach Musiktherapie mittels struktureller und funktioneller
Magnetresonanztomographie**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2013***

vorgelegt von: Heike Hawner
geb. am: 11.01.1986 in Saarbrücken

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Zusammenfassung/Abstract	1
1.1 Zusammenfassung	1
1.2 Abstract.....	2
2 Einleitung	4
2.1 Der Tinnitus	4
2.1.1 Definition und Einteilung.....	4
2.1.2 Epidemiologie	5
2.1.3 Komorbidität	6
2.1.4 Ursachen	7
2.1.5 Tinnitus und seine Auswirkung auf die kognitive Funktion	10
2.1.6 Therapieformen	11
2.2 Gehirnfunktionen	15
2.2.1 Allgemein.....	15
2.2.2 Das limbische System	16
2.2.3 Die Insula.....	22
2.2.4 Das periaquäduktale Grau.....	24
2.3 Tinnitus und Bildgebung	25
2.4 Die Magnetresonanztomographie.....	26
2.4.1 Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI)	26
2.4.2 Die strukturelle Magnetresonanztomographie.....	31
2.5 Ziele dieser Arbeit.....	34
3 Material und Methodik.....	35
3.1 Die funktionelle Kernspintomographie	35
3.1.1 Scan-Parameter	35

3.1.2	Paradigma	35
3.1.3	Grundlagen der Datenanalyse.....	36
3.1.4	Statistische Analyse	39
3.2	Die strukturelle Kernspintomographie.....	40
3.3	Die Probanden.....	41
3.3.1	Patienten	41
3.3.2	Kontrollgruppe	43
3.4	Heidelberger Modell der Musiktherapie bei chronischem Rauschtinnitus	44
3.4.1	Wirkfaktoren des Heidelberger Modells.....	44
3.4.2	Aufbau des Heidelberger Modells bei chronischem Rauschtinnitus.....	45
3.4.3	Studiendesign.....	53
3.5	Anhang	54
4	Ergebnisse	56
4.1	Soziodemographische und audiometrische Charakteristika.....	56
4.2	Subjektive Beurteilung durch die Patienten.....	58
4.3	Strukturelle Veränderungen.....	59
4.3.1	Therapie Rauschtinnitus: post > prä, n = 14.....	59
4.3.2	Therapie Rauschtinnitus: prä > post, n = 14.....	61
4.3.3	Therapie Rauschtinnitus > Töne diskriminieren, n =14/15 (nachher > vorher). 62	
4.4	Funktionelle Veränderungen.....	67
4.4.1	Small volume correction im Bereich der Insula, n = 5	67
4.4.2	Conjunction P1 - P5: Musiktherapie Tinnitus post > prä; n = 5	69
5	Diskussion	72
5.1	Wahl der Messmethode.....	72
5.2	Strukturelle Veränderungen im Rahmen der Musiktherapie.....	72
5.2.1	Diskussion um die Neuroplastizität des Gehirns	72
5.2.2	Therapie Rauschtinnitus.....	73

5.2.3	Therapie Rauschtinnitus im Vergleich zur Kontrollgruppe.....	77
5.3	Aktivitätsänderungen in den jeweiligen Hirnarealen durch die Musiktherapie	83
5.3.1	Diskussion um die Applikation akustischer Stimuli in der funktionellen MRT ...	83
5.3.2	Diskussion um die anatomische Lokalisation der fMRT-Ergebnisse	85
5.4	Schlussfolgerung	86
6	Literaturverzeichnis	87
7	Publikationen/Danksagung.....	102
7.1	Publikationen	102
7.2	Danksagung.....	103

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1	Neurophysiologisches Tinnitus-Modell 9
Abbildung 2	Die wichtigsten Komponenten des limbischen Systems 17
Abbildung 3	Lage der Amygdala (6) in den Hemisphären 18
Abbildung 4	Lage des Hippocampus und des Fornix in den Hemisphären 20
Abbildung 5	Papez-Neuronenkreis 21
Abbildung 6	Lage der Insula im Sagittal-Schnitt (a) und Coronar-Schnitt (b) 23
Abbildung 7	Physiologie des BOLD-Effekts 27
Abbildung 8	Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals 28
Abbildung 9	Schematische Darstellung des Block-Designs (a) und des Event-Related- Designs (b) 31
Abbildung 10	Transformation in den Standardraum nach Talairach 32
Abbildung 11	Vereinfachtes Beispiel eines Schemas für die voxelbasierte Morphometrie.. 34
Abbildung 12	„Slice time correction“ 37
Abbildung 13	Bewegungskorrektur 38
Abbildung 14	Glättung 39
Abbildung 15	Konzept der Tinnitus-Entstehung des Deutschen Zentrums für Musiktherapieforschung 46
Abbildung 16	Subjektive Beurteilung der Lautstärke des Tinnitus vor der Therapie 56
Abbildung 17	Subjektive Beurteilung des Tinnitus als "lästig" vor der Therapie 57
Abbildung 18	Subjektive Beurteilung des Tinnitus als "quälend" vor der Therapie 57
Abbildung 19	Früher durchgeführte Therapieveruche der Patienten 58
Abbildung 20	Entwicklung der Werte im Tinnitus-Fragebogen 59
Abbildung 21	Substanzzunahme im Bereich des Heschl'schen Gyus 60
Abbildung 22	Substanzzunahme im Bereich des Hippocampus 61
Abbildung 23	Substanzabnahme im Bereich der Colliculi inferiores 62

Abbildung 24	Substanzzunahme im Bereich des rechten anterioren Cingulum Kortex.....	63
Abbildung 25	Substanzzunahme im Bereich des Gyrus frontalis superior (medial)	64
Abbildung 26	Substanzzunahme im Bereich des Gyrus frontalis superior (rechts lateral) ..	65
Abbildung 27	Substanzzunahme im Bereich der linken Insula	66
Abbildung 28	Cluster gesteigerter Aktivität im Bereich der Insula	68
Abbildung 29	Cluster gesteigerter Aktivität im Bereich der Insula	69
Abbildung 30	Übersicht aller Cluster mit gesteigerter Aktivität nach der Musiktherapie	70
Abbildung 31	Hypothetische Beziehung zwischen der neuronalen Aktivität und der fMRI Aktivität	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1	Einschluss- und Ausschlusskriterien..... 43
Tabelle 2	Behandlungsmanual des Heidelberger Modells der Musiktherapie bei chronischem Tinnitus 52
Tabelle 3	Punktescore im Tinnitus-Fragebogen aller 14 Patienten 58
Tabelle 4	Koordinaten der Cluster mit gesteigerter Aktivität nach der Musiktherapie ... 71

1 Zusammenfassung/Abstract

1.1 Zusammenfassung

Hintergrund: Der genaue Entstehungsmechanismus des Tinnitus ist bis heute noch nicht vollständig geklärt, und deshalb ist auch der therapeutische Zugang schwer zu fassen. Einen Erfolg versprechenden Therapieansatz bildet die in unserer Studie angewandte Musiktherapie (Argstatter et al. 2012). Ziel dabei ist es, fehlgesteuerte zentrale Prozesse umzukonditionieren und die Kopplung zwischen Tinnitus-Geräusch und negativen Emotionen zu lösen. Die Wirksamkeit der Heidelberger Musiktherapie bei tonalem Tinnitus konnte in mehreren Studien belegt werden (Argstatter et al. 2008; Argstatter et al. 2005; Argstatter et al. 2007b; Argstatter et al. 2007c). Ziel dieser Promotionsarbeit ist es, die neuronalen Veränderungen durch die Musiktherapie bei Rauschtinnitus zu untersuchen.

Material und Methodik: In der Heidelberger Therapieeinrichtung wurde für die Studie eine an die Klangqualität des Rauschens angepasste, abgewandelte Form der für den tonalen Tinnitus erprobten Musiktherapie angewandt. Als Therapiekontrolle hatte ich von den Tinnitus-Patienten jeweils vor und nach der Durchführung der Musiktherapie eine strukturelle und funktionelle MRT-Bildgebung des Schädels erstellt, um Veränderungen zu erfassen. Zum Vergleichen der anatomischen Veränderungen durch die Musiktherapie gegenüber sonstigen akustischen Einflüssen auf das Gehirn wurde eine Kontrollgruppe gesunder Probanden eingeschlossen. Die Kontrollen trainierten über eine Woche, Tonfolgen akustisch zu differenzieren. Die beiden anatomischen Scans der Musiktherapie-Gruppe (post>prä bzw. prä>post; n=14) wurden einerseits direkt durch einen paired t-test verglichen, und andererseits wurde zum Vergleich zwischen der Musiktherapie-Gruppe und der Kontrollgruppe unter Verwendung derselben Bilddatenpaare (post>prä; n=14/15) eine 2x2-ANOVA durchgeführt. Die funktionellen MRT-Datenpaare (Messung von Gehirnaktivität vor und nach Therapie) der Musiktherapie-Gruppe wurden mittels einer Conjunction-Analyse als Verfahren für kleine Stichproben verglichen (post>prä; n=5).

Ergebnis: Im Nachher-Vorher-Vergleich anatomischer Daten der Musiktherapie-Gruppe zeigte sich eine Substanzzunahme in den Bereichen des Heschl'schen Gyrus und des Hippocampus sowie eine Substanzabnahme im Bereich der Colliculi inferiores. Diese Veränderungen in den Regionen der Hörwahrnehmung waren nicht unterschiedlich im Vergleich zur Kontrollgruppe. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigt sich bei Tinnitus-Patienten jedoch eine Substanzzunahme der Insula, des Gyrus frontalis und des Gyrus cinguli. Genau diese Regionen zeigen auch funktionell eine gesteigerte Aktivität nach der Musiktherapie im Vergleich zu vorher.

Diskussion: Aus diesem Ergebnis lässt sich der Rückschluss ziehen, dass unabhängig vom subjektiven Geräuschcharakter des Tinnitus eine Dysfunktion neuronaler Netzwerke von entscheidender Bedeutung ist. Diese so genannte „Top-Down-Theorie“, also dass nicht die veränderte Hörwahrnehmung, sondern die damit verbundenen Abläufe im tertiären Assoziationskortex (der Insula) ausschlaggebend sind, wird durch unsere Studie unterstützt. Außerdem zeigt die signifikante Substanzzunahme und Mehraktivierung im fronto-parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerk, dass die Probanden vermutlich gelernt haben, ihre Aufmerksamkeit bewusst so zu lenken, dass der Einfluss dieser neuronalen Abläufe zum Aufrechterhalten des Tinnitus vermindert wird. Die subjektive Besserung aus Sicht der Probanden und das Ergebnis unserer Studie geben Hinweise für die medizinische Wirksamkeit dieser Form der Musiktherapie für rauschenden Tinnitus.

Die Relevanz dieser Ergebnisse zeigt sich daran, dass sie zur Evaluierung der Musiktherapie veröffentlicht wurden: Argstatter H, Krick C, Plinkert P, Bolay H V (2010) Musiktherapie bei nichttonalem Tinnitus (Tinnitusrauschen). Konzeptentwicklung und Behandlungsevaluation. HNO 58:1085–1093.

1.2 Abstract

Therapy control of music therapy for chronic noisiform tinnitus, using structural and functional MRI

Objectives/Hypothesis: The exact mechanism of how tinnitus develops is still not fully understood, complicating therapeutic treatment of patients. A promising approach is the music therapy which we used in our study (Argstatter et al. 2012). Its aim is both the reconditioning of malfunctional central processes and to dissolve the association of tinnitus and negative emotions. The effectiveness of music therapy for tonal tinnitus has been scientifically proven in several studies (Argstatter et al. 2008; Argstatter et al. 2005; Argstatter et al. 2007b; Argstatter et al. 2007c). The aim of this study is to demonstrate neuronal changes after treating noisiform tinnitus with music therapy.

Methods: The Heidelberg therapy centre used a music therapy that was adapted to the sound quality of noisiform tinnitus. I performed a structural and functional MRI analysis of the probands' brains before and after treatment with music therapy to visualise any changes. In order to compare anatomical changes caused by the music therapy with other audible influences on the brain, we included a control group of healthy probands. The controls trained to distinguish tone sequences over a period of one week. Both anatomical scans collected in the music therapy group (post>pre and pre>post; n=14) were directly

compared using a paired t-test; to analyze the differences between the music therapy group and the control group they were also analysed in a 2x2 ANOVA, using the same anatomical scans (post>pre; n=14/15). The functional data of the music therapy (which measured brain-activity before and after the therapy) were analysed using a conjunction analysis which is useful for small sample sizes (post>pre; n=5).

Results: The before and after comparison of our MRI data demonstrated anatomic changes in the area of the Heschl's gyrus, the hippocampus and the inferior colliculus. These changes in regions of audible perception were not different to those of the control group. Compared to the control group, however, tinnitus patients showed a significant increase of substance of the insula, Gyrus frontalis and Gyrus cinguli. It is also precisely these regions that show increased activity after music therapy treatment compared to before.

Conclusion: Based on this result we conclude that independent of the subjective character of the tinnitus sound, a dysfunction of the neuronal network is of critical importance. This study provides evidence for this so-called 'top-down theory': rather than changing audible perception, it is the modulation in the tertiary association cortex of the insula that is crucial. Furthermore, the significantly increased substance and activation in the frontoparietal attention network demonstrated that probands learnt how to control their attention in a way which reduced the influence of these neuronal processes to maintain tinnitus. The patients' subjective improved health and the results obtained from our study prove the medical relevance of music therapy for patients with noise-induced tinnitus.

The fact that our results were already published in order to evaluate the concept of music therapy underlines the importance of our findings. Argstatter H, Krick C, Plinkert P, Bolay H V (2010) Musiktherapie bei nichttonalem Tinnitus (Tinnitusrauschen). Konzeptentwicklung und Behandlungsevaluation. HNO 58:1085–1093

2 Einleitung

2.1 Der Tinnitus

2.1.1 Definition und Einteilung

Der Begriff Tinnitus kommt aus dem Lateinischen und bedeutet wörtlich „das Klingeln der Ohren“. Dabei handelt es sich um akustische Wahrnehmungen, die nicht durch von außen eintreffende Schallwellen erklärt werden können. Die Art der Ohrgeräusche kann dabei sehr variabel sein. Es werden entweder dauernd oder nur intermittierend einzelne Töne oder Geräusche beschrieben, deren Spektrum Brummen, Pfeifen, Zischen, Rauschen, Knacken und Klopfen umfasst. Dabei kann die Intensität gleichbleibend oder rhythmisch pulsierend sein (Zenner 1997). Bei über der Hälfte der chronischen Tinnitus-Patienten kann von „tonalem“ Tinnitus ausgegangen werden, das heißt, die Ohrgeräusche haben eine identifizierbare Frequenz (Pilgramm et al. 1999). Es sind einfache, unstrukturierte akustische Phänomene, ohne Signal- oder Informationscharakter und sie sind somit gegenüber akustischen Halluzinationen abgrenzbar. Er hat eine geringere Komplexität und keinen Bedeutungsinhalt. Tinnitus wird oft als eigene Krankheit angesehen, dabei handelt es sich meist um ein Symptom einer anderen Funktionsstörung unterschiedlichster Art und Lokalisation im Hörsystem (Zenner 1997). Gegen die Einteilung als eigenständige Krankheit spricht auch eine Studie, in der 93,75 % aller teilnehmenden, hörgesunden Probanden nach fünf Minuten in einem schallisolierten Raum über Tinnitus klagten (Heller and Bergman 1953). Wegen diesen vielfältigen Ursachen und dem verschiedenartigen Auftreten wird die Einordnung als Syndrom bevorzugt.

Neben den bereits erwähnten klinisch-diagnostischen Kriterien kann eine weitere Einteilung hinsichtlich des Entstehungsmechanismus, der Krankheitsdauer, Grad der Dekompensation sowie dem Ort der Entstehung vorgenommen werden.

Hinsichtlich des Entstehungsmechanismus wird unterschieden zwischen objektivem und subjektivem Tinnitus. Beim subjektiven Tinnitus handelt es sich um auditive Empfindungen, die vom Patient wahrgenommen werden ohne von außen erkennbare Schallquelle. Dies ist die am häufigsten vorkommende Form. Er kann Folge zahlreicher otologischer, internistischer, neuropsychiatrischer und psychosomatischer Erkrankungen sein. Der sehr selten auftretende objektive Tinnitus kann hingegen auch vom Untersucher gehört werden. Er entsteht meist durch Gefäßerkrankungen oder –anomalien oder durch Myoklonien der Mittelohrmuskulatur (Zenner 1997).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs lassen sich im deutschsprachigen Raum drei Phasen unterscheiden (Lenarz 1998): akuter Tinnitus (bis drei Monate), subakuter Tinnitus (drei Monate bis ein Jahr) und chronischer Tinnitus (länger als ein Jahr). Diese Einteilung richtet sich lediglich nach Erfahrungswerten; es liegen bislang keine genauen wissenschaftlichen Grundlagen vor, was die variablen Angaben in verschiedenen Quellen erklärt. In der akuten und subakuten Phase kommt es vergleichsweise häufig zu einer spontanen Heilung oder Besserung der Symptome. Je länger der Tinnitus jedoch besteht, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass er dauerhaft bestehen bleibt.

Da Tinnitus als Symptom nicht zwangsläufig zu Beeinträchtigungen führt, wird aufgrund der subjektiven Belastung und psychischen Korrelaten zwischen kompensierten und dekompenzierten Formen unterschieden. Beim kompensierten Tinnitus nimmt der Patient das Ohrgeräusch zwar wahr, fühlt sich dadurch aber nur kaum oder gar nicht gestört. Im dekompenzierten Fall wird der Tinnitus als Belastung empfunden, der die Lebensqualität einschränkt und eine Sekundärsymptomatik, wie zum Beispiel Angst, Depression, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, auslöst.

Die Einteilung nach dem Entstehungsort des Tinnitus erfolgt analog zu den anatomischen Strukturen in äußeres Ohr, Mittelohr, Innenohr, Hörnerv oder zentrales auditorisches System (Zenner 1998).

2.1.2 Epidemiologie

Da es sich bei Tinnitus um ein subjektives Phänomen handelt, ist es schwer, objektive Daten zu erheben. Sein Auftreten und seine Charakteristika lassen sich nicht messen oder quantifizieren, sondern können nur anhand von Patientenbefragungen ermittelt werden. Diese Angaben variieren, je nach der zugrunde liegenden Definition des Tinnitus, nach der ausgewählten Populationsgruppe und nach der Art, wie die Betroffenen befragt werden (Cooper 1994).

In der ersten epidemiologischen Studie in Deutschland gaben 25 % der Bürger an, Tinnitus bereits mindestens einmal in ihrem Leben wahrgenommen zu haben. Bei 3,6 % der Befragten dauerte er sogar länger als vier Wochen an. 1,5 Millionen (etwa 2 % der Bundesbürger) sehen ihr Leben durch den Tinnitus mittelgradig bis schwer beeinträchtigt (Pilgramm et al. 1999). Damit ist der Tinnitus einer der häufigsten Symptome im HNO-Bereich. Aktuellen Studien zufolge sind etwa 50 Millionen erwachsene US-Bürger von irgendeiner Form des Tinnitus betroffen, 16 Millionen davon haben ihn im letzten Jahr regelmäßig wahrgenommen. Die Anzahl derer, die Tinnitus regelmäßig wahrnimmt, steigt mit dem Alter und erreicht ihren Höhepunkt unter den 60- bis 69-Jährigen mit 14,3 %

(Shargorodsky et al. 2010). Auch bereits in einer früheren, in Schweden durchgeführten Befragung berichteten 14,2 % der Befragten oft oder immer unter Tinnitus zu leiden. 2,4 % fühlen sich ganztägig beeinträchtigt (Axelsson and Ringdahl 1989). Longitudinale Studien zeigen die Entstehung und Entwicklung des Tinnitus im Langzeit-Verlauf. In einer Studie aus Wisconsin lag zu Studienbeginn die Prävalenz bei 8,2 % der Befragten. Von fast dreitausend Teilnehmern, die zu Beginn keinen Tinnitus hatten, ergab die kumulative Inzidenz über die ersten fünf Jahre 5,7 % von neu aufgetretenem Tinnitus (Nondahl et al. 2002), nach zehn Jahren lag sie bei 12,7 % (Nondahl et al. 2010). In einer großen australischen Studie mit über 2000 Teilnehmern wurde eine Fünfjahres-Inzidenz von 18 % gezeigt, wovon die meisten Betroffenen sich aber nur gering belästigt fühlten (Gopinath et al. 2010). Aber nicht nur in diesen Kulturkreisen ist Tinnitus ein bekanntes Problem, auch Studien wie zum Beispiel aus Japan (Michikawa et al. 2010) und Ägypten (Khedr et al. 2010) berichten über eine hohe Prävalenz (Japan 18,6 %, Ägypten 17,66 % bei über 60-Jährigen). Es lässt sich feststellen, dass das Auftreten von Tinnitus durch verschiedene Lebensumstände beeinflusst wird. So ist zum Beispiel in einer ländlichen Umgebung die Häufigkeit geringer als in der Stadt, in gebildeten Gesellschaftsschichten geringer als in ungebildeten (Khedr et al. 2010) und auch bei manchen ethnischen Gruppen ist ein erhöhtes Auftreten zu verzeichnen (Shargorodsky et al. 2010). Außerdem sind eine Reihe von beeinflussbaren Gesundheits- und Verhaltensfaktoren mit dem Auftreten von Tinnitus assoziiert, wie zum Beispiel Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Schwerhörigkeit, früheres Rauchen und Lärmexposition (Khedr et al. 2010; Michikawa et al. 2010; Nondahl et al. 2010; Nondahl et al. 2002; Shargorodsky et al. 2010). Generell lässt sich also sagen, dass Tinnitus ein häufiges Problem in unserer Gesellschaft ist, dessen Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt (Daniell et al. 1998).

2.1.3 Komorbidität

Tinnitus stellt eines der häufigsten und störendsten Probleme im HNO-Bereich dar, und er verursacht verschiedene körperliche und seelische Störungen, die die Lebensqualität negativ beeinflussen (Yetiser et al. 2002). Die häufigsten damit verbundenen Symptome sind eine Belästigung im Alltagsleben und beim Schlafen, wodurch es zu generellem Unbehagen und Müdigkeit kommt (Neri et al. 2009), aber auch eine Assoziation mit Schlaflosigkeit (Folmer et al. 2001), Depression (Folmer et al. 2001; Holgers et al. 2000), Angstzuständen (Andersson and Vretblad 2000; Folmer et al. 2001) und Problemen der auditiven Wahrnehmung (Hallam et al. 1988; Tyler and Baker 1983) sind festzustellen. In extremen Fällen soll es sogar zu Suizidversuchen bzw. Suizid gekommen sein (Johnstone and Walker 1996), retrospektive Studien zeigten jedoch keinen kausalen Zusammenhang

zwischen Tinnitus und Suizid (Lewis et al. 1994). Das Ausmaß der Belästigung steht in keinem direkten Zusammenhang mit den akustischen Charakteristika, korreliert jedoch signifikant mit den psychologischen Symptomen (Luxon 1993). Der Unterschied zwischen der einfachen Wahrnehmung des Tones und der empfundenen Belästigung hängt von der Aktivierung des limbischen Systems und dem autonomen Nervensystem ab (Jastreboff P. and Hazell 2004). Die meisten Menschen gewöhnen sich jedoch an den Ton, so dass er nur noch marginal wahrgenommen und als wenig störend empfunden wird.

2.1.4 Ursachen

Die genaue Entstehung des Tinnitus ist bis heute noch ungeklärt. Fest steht, dass Tinnitus keine eigene Krankheit darstellt, sondern ein Symptom vieler verschiedener zu Grunde liegender Erkrankungen sein kann. Über sein Auftreten wird im Zusammenhang mit otologischen, neurologischen sowie infektiösen Erkrankungen berichtet, ebenso wie durch die Einnahme bestimmter Medikamente (Han et al. 2009). Häufig lässt sich jedoch kein körperlicher Ursprung ausfindig machen (Lockwood et al. 2002). Wegen der vielen unbekannteren Gründe und unzähligen Mechanismen, die an der Tinnitus-Entstehung beteiligt sind, wird ein multifaktorielles Erklärungsmodell angestrebt.

Als gemeinsamer Faktor lassen sich bei der Großzahl der Tinnitus-Patienten Hörschäden dokumentieren. Wegen dieser hohen Korrelanz ging man lange Zeit davon aus, dass Tinnitus die Folge einer peripheren, cochleären Schädigung ist (Dias and Cordeiro 2008; Kardava and Kardava 2009). Die Beobachtung, dass Tinnitus aber auch ohne cochleäre Schädigung auftreten kann und die Tatsache, dass Tinnitus auch nach einer Durchtrennung des Hörnervs nicht verschwindet (Davis A. C. and Razaie 2000), haben den Blickpunkt in den letzten Jahren von cochleären bzw. peripheren Störungen auf zentral-auditive Prozesse gelenkt. Man nimmt an, dass die periphere Hörabnahme abnorme autonome Funktionen vom zentralen Hörsystem triggert. Periphere Stimulation vermindert oder unterdrückt normalerweise ihre Wahrnehmung (Aran et al. 1992). Mehrere Studien beschäftigen sich sowohl mit dem Aspekt der cochleären als auch zentralen Störungsmechanismen (Fernandes Lda and Santos 2009; Knipper et al. 2010; Preyer and Bootz 1995; Wallhausser-Franke 1997). Auch wenn die genaue Pathophysiologie nicht vollständig geklärt ist, besteht ein wachsendes Übereinkommen, dass dysfunktionale neuroplastische Prozesse im Gehirn beteiligt sind (Kleinjung et al. 2008).

Das Problem bei der Erforschung des Tinnitus war lange Zeit das Fehlen eines entsprechenden Tiermodells. Die Versuche konnten nur am Menschen durchgeführt werden und waren deshalb sehr eingeschränkt. In diesem Zusammenhang gelang Jastreboff et al. ein

entscheidender Durchbruch (Jastreboff P. J. et al. 1988a; Jastreboff P. J. et al. 1988b). Ihnen gelang es erstmals Tinnitus als Phantomwahrnehmung in Tieren darzustellen. Nach der Gabe von beim Mensch als Tinnitus-auslösend bekannter Substanzen (Guitton et al. 2003; McFadden et al. 1984) zeigten sich Veränderungen der Spontanaktivität einzelner Neurone im inferioren Colliculus bei Ratten, passend zu einem abnormen Anstieg der neuronalen Aktivität in der Hörbahn. Dieses Paradigma erlaubt es, basierend auf der klassischen Konditionierung nach Pawlow, Tinnitus in Tieren zu messen. Entsprechend kann man Hypothesen zur Tinnitus-Entstehung testen; dies ermöglicht die Anpassung interventioneller Strategien in der Behandlung des Tinnitus. Diese Grundarbeiten wurden weiter ausgearbeitet (Jastreboff P. 1996; Jastreboff P. et al. 1999; Jastreboff P. J. et al. 1996; Jastreboff P. J. and Hazell 1993; Jastreboff P. J. et al. 1994) und das neurophysiologische Tinnitus-Modell erarbeitet. Die daraus gewonnene Erkenntnis ist, dass das auditive System nur eine sekundäre Rolle bei der Verarbeitung des Tinnitus spielt; vernetzte Areale wie das limbische System, das autonome Nervensystem und die Zentren für Gedächtnis und Aufmerksamkeit sind wichtiger (Jastreboff P. J. et al. 1994). Das neurophysiologische Tinnitus-Modell (Jastreboff P. J. et al. 1996) zeigt hypothetische Auslösefaktoren und zentrale Verarbeitungsmechanismen, die die Wahrnehmung beeinflussen, wie zum Beispiel Signaldeckung, Evaluationsprozesse und emotionale und physiologische Reaktionen (siehe Abbildung 1). Durch die Verknüpfung der Ebenen lässt sich die Möglichkeit der Entstehung von Rückkopplungsmechanismen erklären.

Die Hauptebenen und Vernetzungen können wie folgt umrissen werden:

- Die untere Ebene zeigt den möglichen Ursprung der Tinnitus-Entstehung (häufig auf Grund von Funktionsstörungen im cochleären System)
- Die mittlere Ebene zeigt subkortikale Zentren. Das peripher generierte Signal wird hier vor dem Hintergrund neuronaler Spontanaktivität als Muster erkannt und mit dem System bereits bekannter Muster verglichen (Detektion)
- Die obere Ebene zeigt den auditorischen Kortex; ausschließlich hier findet die Wahrnehmung und Evaluation der neuronalen Aktivitäten statt.

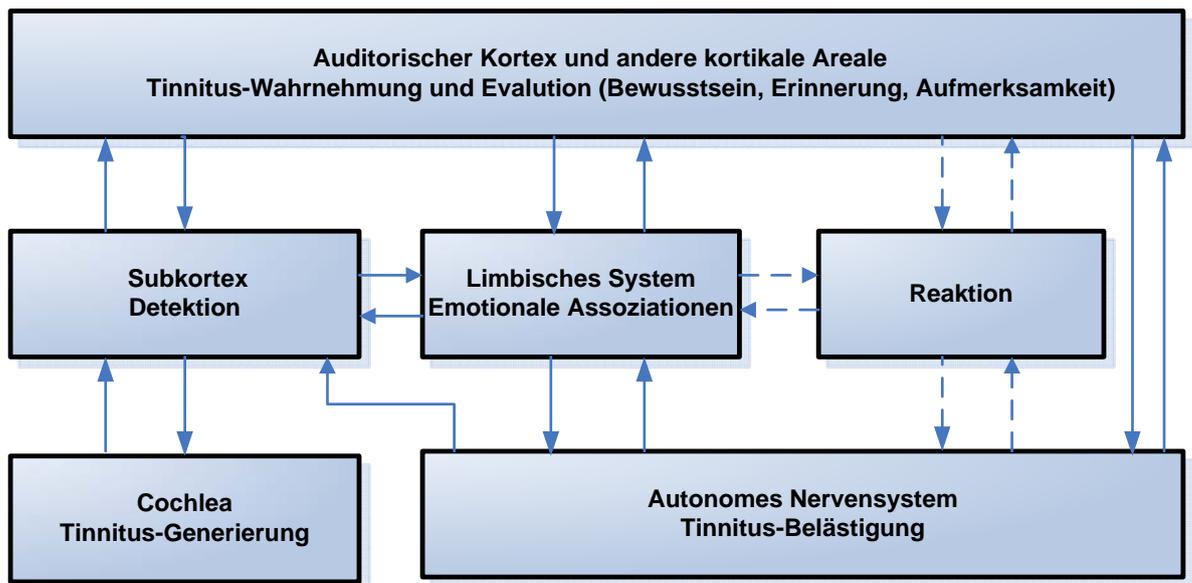


Abbildung 1 Neurophysiologisches Tinnitus-Modell
(Jastreboff P. J. and Jastreboff 2006)

Das limbische System, der präfrontale Kortex und das autonome Nervensystem stehen über enge Verbindungen mit dem auditiven Kortex in Kontakt. Diese Vernetzung erklärt die mit Tinnitus verbundenen Emotionen und Stress durch den negativ besetzten Höreindruck. Sind keine negativen Assoziationen vorhanden, sind nur die ersten drei Stufen aktiviert; der Patient hört den Tinnitus und nimmt ihn wahr, ist aber dadurch nicht gestört (Jastreboff P. J. and Jastreboff 2000). Nur wenn der Patient den Ton als Bedrohung wahrnimmt, wird die Aufmerksamkeit dauerhaft auf ihn gelenkt, es erfolgt keine Abschwächung der anfänglichen Orientierungsreaktion und der Tinnitus wird aufrechterhalten. Um diese gegenseitige Beeinflussung zu beschreiben, lassen sich im Modell zwei Regelkreise aufzeigen:

- ein oberer Regelkreis zwischen dem auditorischen System und der bewussten Wahrnehmung und Bewertung des Tinnitus und
- ein unterer Regelkreis zwischen dem auditorischen System und den unbewussten Prozessen (emotionelle Assoziationen im limbischen System, autonomes Nervensystem).

Diese Kopplungen sind nicht statisch, sondern lassen sich flexibel beeinflussen. Auf diese Plastizität baut die heute immer häufiger angewandte Tinnitus-Retraining-Therapie auf.

2.1.5 Tinnitus und seine Auswirkung auf die kognitive Funktion

Der Tinnitus beeinflusst auch kognitive Funktionen negativ. So zeigt sich vor allem eine Beeinträchtigung der Bereiche Aufmerksamkeit (Jacobson et al. 1996), mentale Aktivität (Andersson et al. 2002), Konzentrationsfähigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit (Hallam et al. 2004). Hallam et al. haben den Zusammenhang zwischen Tinnitus und geistiger Konzentrationsfähigkeit durch mehrere Testreihen erforscht (Hallam et al. 2004). In allen Bereichen (Aufmerksamkeitsaufrechterhaltung, Reaktionszeit, Redefluss, Kurz- und Langzeitgedächtnis) schnitten die Tinnitus-Patienten deutlich schlechter ab als die Kontrollgruppe ohne Tinnitus. Die Autoren vermuten daher, dass Tinnitus die Kontrolle bei Aufmerksamkeitsprozessen stört und somit die Fähigkeit, bestimmte Aufgaben zu lösen, negativ beeinflusst. Der Ton wirkt als Konkurrenz störend bei komplexen Aufgaben. Diese Ergebnisse sind übereinstimmend mit früheren theoretischen Spekulationen und veröffentlichten Ergebnissen über die Auswirkungen chronischer Schmerzen auf kognitive Prozesse. Der so genannte "Stroop-Color-Word-Test" (Stroop 1935) testet kognitive Flexibilität, Widerstand gegen äußere Stimuli und Kreativität; also Eigenschaften, die die Fähigkeit mit kognitivem Stress umzugehen und komplexe Inhalte zu verarbeiten, beeinflussen. Tinnitus-Patienten schnitten hierbei deutlich schlechter ab als eine Kontrollgruppe (Andersson et al. 2000a). Dieses Ergebnis wurde 2005 mit Hilfe einer web-basierten Version des Stroop-Test nochmals bestätigt (Andersson et al. 2005). Die Überlegung, dass die dauernde Orientierung auf den Tinnitus kognitive Ressourcen verbraucht, wurde durch Tests der Lesespanne und visuell geteilte Aufmerksamkeitsübungen geprüft (Rossiter et al. 2006). Die Kontrollgruppe wurde hinsichtlich Alter, Bildung und IQ angeglichen und andere Charakterzüge (zum Beispiel Angst) kontrolliert ausgeschlossen. Die Unterschiede in der Ausführung zeigten sich vor allem bei fordernden oder unüblichen Aufgaben, deren Lösung strategisches kontrolliertes Vorgehen forderte. Gut verinnerlichte, automatisierte Aufgaben sind dagegen nur wenig beeinflusst (LaBerge 1975), ebenso das autobiographische Langzeitgedächtnis (Andersson et al. 2003).

Der Zusammenhang zwischen Tinnitus und kognitiven Funktionen ließ sich auch auf neuronaler Ebene zeigen. In einer Studie wurden Patienten äußerer, Tinnitus-ähnlicher Stimulation ausgesetzt (Cuny et al. 2004a). Daraufhin entwickelte sich eine Asymmetrie der Hemisphären. Die Autoren schlussfolgern, dass Tinnitus die zentrale Verarbeitung von Informationen beeinflusst und es durch diese auditorische Phantomwahrnehmung zur funktionellen Reorganisation kommt. Einer weiteren Studie von Cuny et al. liegt die Annahme zu Grunde, dass die Aufrechterhaltung des Tinnitus durch ein Festsetzen dieser Phantomwahrnehmung im zentralen Hörsystem durch darauf gerichtete Aufmerksamkeit verur-

sacht wird (Cuny et al. 2004b). Erforscht wurden deshalb die Mechanismen der unfreiwilligen Aufmerksamkeitslenkung. Es zeigte sich, dass abweichende Stimuli einen klassischen Aufmerksamkeitsfang bilden, wobei eine besondere Schwierigkeit besteht, wenn die Aufgabe mit dem Tinnitus-Ohr zusammenfällt. Somit lässt sich beweisen, dass der Aufmerksamkeitsfokus sich auf den Tinnitus richtet.

Ein weiteres Phänomen ist, dass Tinnitus häufig als sehr laut wahrgenommen wird, obwohl audiologische Mess-Methoden ihn als leise beschreiben. Dem liegt ein wichtiges Prinzip der Tinnitus-Verarbeitung zu Grunde. Persönliche Tinnitus-Bewertung ist direkt mit neuronalen Netzwerken im Gehirn verbunden, die für die Produktion von Gefühlen und Kognitionen verantwortlich sind. Kognitive Prozesse können die Grenze für Tinnitus-Wahrnehmung senken, dadurch kommt es zur Hypersensitivität. Durch diesen spezifischen Lernprozess entsteht ein erhöhtes Tinnitus-Bewusstsein und dauerhafte Wahrnehmung. So entsteht der subjektiv extrem laute Tinnitus (Zenner and Zalaman 2004). Da diese Orientierung automatisch und unbewusst abläuft, ist das Unterbrechen der Prozesse sehr schwierig (Posner and Snyder 1975).

An dieser Stelle setzt die Musiktherapie an. Ihr Ziel ist es, durch Umkonditionierung die teilweise schon jahrelang bestehende Belästigung durch den Tinnitus zu mindern und damit auch die kognitive Beeinträchtigung.

2.1.6 Therapieformen

2.1.6.1 Allgemein

Es werden unterschiedlichste Therapien bei der Behandlung des Tinnitus angewandt. Die große Vielfalt lässt vermuten, dass es bisher noch keine klare, eindeutig wirksame Behandlung gibt (Howard 2001). Die Therapiemaßnahmen orientieren sich vor allem an theoretischen Überlegungen und Erfahrungswerten. Eine wirksame Tinnitus-spezifische Arzneimitteltherapie des chronischen Tinnitus steht nicht zur Verfügung. Bei chronischem Tinnitus ist meist keine ursachenbezogene Heilung möglich, es stehen vielmehr Therapieansätze zur Symptomreduktion im Vordergrund. Die aktuelle Therapiesituation lässt sich insgesamt als unbefriedigend beschreiben und weitere Forschung wird gefordert (Lenarz 1998). Die Ausweitung und die Verbesserung der Therapieverfahren sollen hauptsächlich auf die pathophysiologischen Ursachen des Tinnitus als Grundlage aufbauen (Muhlnickel et al. 1998; Salvi et al. 2000a; Weisz et al. 2004). Als Therapie der Wahl werden zurzeit neurootologisch-kognitive Therapien angesehen, die eine Desensitivierung gegenüber dem Tinnitus als Ziel haben (Zenner 2003).

Grundlage der Tinnitus-Therapie sollte in jedem Fall das sogenannte Counselling sein, was soviel bedeutet wie Aufklärung, Beratung. Es hat den Zweck, dem Patienten die dem Tinnitus zu Grunde liegenden Mechanismen zu erklären und negative Assoziationen an den Tinnitus zu lösen. Dem Patienten wird die Angst genommen, dass sich eine bedrohliche Erkrankung dahinter verbirgt. Dieser Schritt ist wichtig, um eine Gewöhnung an den Tinnitus zu erzielen. Außerdem soll der Patient seinen Tinnitus als einen neutralen Ton begreifen. Das Schaffen von positiven Assoziationen kann dabei hilfreich sein, so zum Beispiel die Charakterisierung nicht wie bisher als kreischend, reißend, sondern friedvolle Beschreibungen, wie „Musik des Gehirnes“.

Eine weitere Säule der Tinnitus-Therapie ist der sogenannte hörtherapeutische Ansatz. Die Therapien dieser Gruppe haben das Ziel, den Tinnitus-Ton durch ein externes Geräusch zu überdecken, in der Vorstellung, dass dieses leichter zu ertragen ist und besser verdrängt werden kann als der eigene Tinnitus-Ton. Die dabei angewandte Technik entwickelte sich Stück für Stück weiter. Die ersten Versuche basierten auf der Vermeidung von Stille, später entwickelte sich eine gezielte akustische Anreicherung mit Maskierungsgeräuschen (Vernon 1981) und mittlerweile ist die Überlegenheit einer adäquaten Hörgeräteversorgung bestätigt. Zahlreiche Studien zeigen die Wirksamkeit eines extern angepassten Hörgeräts für Tinnitus-Patienten bei reiner Innenohrschwerhörigkeit oder Patienten mit normaler Hörschwelle (Del Bo and Ambrosetti 2007; Trotter and Donaldson 2008). Bei kombinierter Schwerhörigkeit stoßen diese Geräte allerdings oft an ihre Leistungsgrenzen. Dann können so genannte implantierbare Hörsysteme zum Einsatz kommen. Ihr Ziel ist, genau wie bei der akustischen Anregung, eine Maskierung des Tinnitus-Tones bzw. Konditionierung des auditorischen Systems. Die positiven Auswirkungen von Cochlearimplantaten auf Tinnitus wurde in mehreren aktuellen Studien gezeigt (Baguley and Atlas 2007; Miyamoto and Bichey 2003; Quaranta et al. 2008). Es bleibt jedoch das Risiko dieser Behandlung zu beachten. Durch das Bohren und Fräsen bei der OP können potenzielle Lärmschäden und ein Tinnitus ausgelöst werden (Pau et al. 2007).

Die zweite große Gruppe der Tinnitus-Therapie ist die tinnitusspezifische Habituation. Dabei wird versucht, die bewusste Zuwendung auf den Tinnitus zu verringern, so dass er zwar noch existiert, aber nicht mehr wahrgenommen wird und belastend wirkt. Diese Art der Retraining-Therapie (TRT) basiert auf dem bereits erwähnten neurophysiologischen Tinnitus-Modell nach Jastreboff. Ziel ist es, die Regelkreise und Rückkopplungsmechanismen zu durchbrechen. Sie nutzt die Plastizität des Gehirns, um eine Habituation an die physiologischen Reaktionen und den Tinnitus-Ton selbst zu erzielen (Jastreboff P. and Hazell 2004).

Eine Untergruppe der TRT ist die Soundtherapie. Durch sie wird beabsichtigt, die Verstärkung der neuronalen Erregungsmuster im auditorischen System zu reduzieren, eine Interferenz zwischen der elektrischen Aktivität auf Grund des Tinnitus und der eines externen akustischen Signals im Zentralnervensystem herzustellen, sowie den Kontrast zwischen dem internen Tinnitus-Signal und der neuronalen Hintergrundaktivität zu verkleinern. Das Ziel ist, durch ein möglichst breitbandiges, gering überschwelliges und stabiles Hintergrundgeräusch eine Habituation an den Tinnitus zu erreichen. Eine vollständige Maskierung des Tinnitus ist dabei kontraproduktiv, da der Tinnitus dann nicht wahrgenommen wird und dadurch eine Habituation nicht eintritt (von Wedel et al. 1997). Allerdings ist die Effektivität solcher apparativen Mittel nur selten in klinischen Studien objektiv getestet worden (Jastreboff M. M. 2007). Die TRT benötigt Geduld und Disziplin, sowohl vom Patienten als auch vom sachkundigen und erfahrenen Therapeuten (Lockwood et al. 2002).

Mittlerweile haben sich abgewandelte Formen der TRT entwickelt. Mit eingefasst sind zum Beispiel die progressive Muskelentspannung nach Jacobson, physiotherapeutische Behandlungsmethoden, Aufklärung mittels Vorträgen und Training der selektiven Aufmerksamkeit, ebenso wie Veränderungen der Bewertung, der mentalen Einstellung und dem Verhalten gegenüber Tinnitus (Seydel et al. 2010). Eine weitere Therapieform im Sinne der TRT ist die in unserer Studie angewandte Heidelberger Musiktherapie. Sie versucht die aktuellen Erkenntnisse der Neurophysiologie und -psychologie (Flor et al. 2004; Muhlnickel et al. 1998; Salvi et al. 2000a) in einem musiktherapeutischen Ansatz umzusetzen.

2.1.6.2 Heidelberger Musiktherapie

Thema dieser Arbeit sollen die Veränderungen des Gehirns, die durch die Musiktherapie ausgelöst werden, sein, nicht die Musiktherapie selbst. Trotzdem möchte ich die Grundlagen darüber kurz besprechen.

Musik wird schon seit Jahrtausenden mit der Absicht heilen zu können angewendet. Dieses Vorgehen war lange Zeit nicht auf wissenschaftlichen Grundlagen aufgebaut, sondern basierte auf individueller Erfahrung, die in der Therapie mit einzelnen Patienten gesammelt wurde. Die aktuelle Forschung hat sich eine möglichst große „Evidenzbasierung“ (Hillecke et al. 2004; Smeijsters 2004) zum Ziel genommen, um als Heilmethode wissenschaftlich anerkannt zu werden. Der bisher nur subjektiv empfundene Erfolg konnte so auch statistisch belegt werden: Musiktherapeutische Interventionen erreichen insgesamt eine Effektstärke von $d = 0,8$. Das heißt mit Musiktherapie behandelte Patienten erzielen nach der Therapie einen besseren Wert als rund 79 % der Patienten einer nicht behandel-

ten Kontrollgruppe. Je spezifischer die untersuchten Krankheitsbilder waren, desto höher fielen die Effektstärken aus (Argstatter et al. 2007a). Da es sich bei Tinnitus um ein auditives Phänomen handelt, liegt die Überlegung nahe, akustische oder musikalische Ansätze in der Therapie zu nutzen. Jedoch ist zu beachten, dass viele dieser Therapien zwar mit akustischen Mitteln arbeiten, aber keine Musiktherapie im wahren Sinne sind. Im Vergleich zur Anwendung beliebiger Entspannungsmusik zeigen sie keine überlegene Wirkung (Hesse and Laubert 2001).

Das Heidelberger Modell zur musiktherapeutischen Behandlung von chronischem Tinnitus stellt entsprechend der Forderung nach einer differentiellen Musiktherapie eine multimodale Behandlung dar. Sie orientiert sich an den aktuellen Erkenntnissen der Neurophysiologie und -psychologie (Flor et al. 2004; Muhlnickel et al. 1998; Salvi et al. 2000a) und versucht diese in einem musiktherapeutischen Konzept umzusetzen. Anwendung finden zum einen psychologisch-aktivierende Maßnahmen, die den direkten Umgang mit dem Tinnitus-Ton erleichtern, zum anderen kurative Vorgehensweisen um organische Störungen zu beseitigen (Argstatter et al. 2008). Damit ist vor allem die neurophysiologische Reorganisation gemeint, so dass die Kopplung zwischen Tinnitus-Geräusch und negativen Kognitionen und Emotionen aufgehoben wird. Die Reorganisation kann an verschiedenen Stellen des Gehirns ansetzen: Veränderte Areale im auditorischen Kortex können sich durch gezielte akustische Stimulation normalisieren und so zu einer Abschwächung oder sogar zum Verschwinden des Ohrgeräusches führen (Flor et al. 2004; Herraiz et al. 2006). Ebenso wird durch die Korrektur fehlgeleiteter auditiver Aufmerksamkeitsprozesse (Andersson 2002) und durch die aktive Auseinandersetzung mit dem Tinnitus (Dobie 1999) eine Verbesserung der Tinnitus-Symptomatik erreicht. Die spezifische Wirkung der Musiktherapie lässt sich also zusammenfassend als musikalisch gestützte Reorganisation der akustischen Wahrnehmung durch gezielte musikalische Stimulation und Hörtraining beschreiben (Argstatter et al. 2005; Argstatter et al. 2007b). Die Wirksamkeit der Heidelberger Musiktherapie bei tonalem Tinnitus konnte in mehreren Studien belegt werden (Argstatter et al. 2008; Argstatter et al. 2005; Argstatter et al. 2007b; Argstatter et al. 2007c). Außerdem zeigte sich im Vergleich der Heidelberger Musiktherapie mit Studien zur Tinnitus-Retraining-Therapie (Delb et al. 2002; Henry et al. 2006; Herraiz et al. 2006; Zachriat and Kroner-Herwig 2004) mit Counselling (Henry et al. 2006; Hiller and Haerkotter 2005; Konzag et al. 2006; Schmidt et al. 2004) und mit psychologischen Tinnitus-Therapien wie der Tinnitus-Bewältigungstherapie (TBT) und der kognitiven Bewältigungstherapie (Hiller and Haerkotter 2005; Kaldo-Sandstrom et al. 2004; Schmidt et al. 2004; Zachriat and Kroner-Herwig 2004) eine überdurchschnittlich hohe Reduktion der

Tinnitus-Belastung, die sowohl statistisch als auch klinisch signifikant ist. Ziel unserer Studie ist es, die durch die Musiktherapie ausgelösten Veränderungen auf neuronaler Ebene zu analysieren.

2.2 Gehirnfunktionen

2.2.1 Allgemein

Wir untersuchen in unserer Studie welche strukturellen und funktionellen Veränderungen die Musiktherapie bei den Probanden auslöst. Dazu ist es wichtig zu verstehen, welchen Einfluss Kognition und Emotion auf die Funktion des Gehirns haben und welche Regionen für diese Prozesse von Bedeutung sind. Dies möchte ich zunächst kurz beschreiben:

Zu Beginn der Forschung auf dem Gebiet der kognitiven Wissenschaft 1953 waren Emotionen noch ein wenig beachteter Nebeneffekt des Denkens. Im weiteren Verlauf der Forschung erkannte man jedoch eine Überlappung zwischen den Gehirnregionen, die für kognitive und affektive Prozesse verantwortlich sind: Das anteriore Cingulum und der Inselkortex sind sowohl an zentralen Inhalten der kognitiven Wissenschaft, wie Gedächtnis, Langzeitgedächtnis und Aufmerksamkeitskontrolle, als auch an Aufgaben, die ausgelegt wurden, um emotionale Prozesse zu isolieren, beteiligt (Wager and Barrett 2004).

Es haben sich zwei Standpunkte zur Beziehung zwischen Kognition und Emotion heraus kristallisiert: Die erste, bereits seit den alten Griechen bekannte Theorie besagt, dass Kognition und Emotion zwei getrennte, sich gegenüberstehende Systeme verkörpern, die sich gegenseitig hemmen (Drevets and Raichle 1998; Mayberg et al. 1999; Metcalfe and Mischel 1999; Mischel et al. 1989). Die zweite sieht Emotionen als Faktor um Kognition und Verhalten anzuregen. Demnach entstehen Emotionen aus der kognitiven Bewertung von Situationen (Lazarus 1991b, a; Scherer et al. 2001; Smith and Ellsworth 1985; Smith and Lazarus 2001). Emotion und Kognition sind keine Gegensätze, sondern sich ergänzende Partner im Spiel der adaptiven Selbstregulation, jeder formt die Richtung des anderen. Heute geht man davon aus, dass ein Mittelweg zwischen diesen beiden Theorien zutrifft. Emotion stoppt keine Kognition, sie bringt sie auf ein der Situation entsprechendes Maß: In bedrohlichen Situationen wird die Aufmerksamkeit auf die mögliche Gefahr gerichtet, belanglose Gedankengänge werden gestoppt. Sichere Situationen hingegen werden durch positiven Affekt dominiert. Neue Fähigkeiten erforschen und ausbauen fördert die Erweiterung des Repertoires an Gedanken und Verhaltensweisen (Fredrickson 2001).

Einige der wichtigsten Regionen in diesem Zusammenhang sind wahrscheinlich jene, die in physikalischen Verbindungen zwischen Neokortex und entwicklungs geschichtlich älte-

ren subkortikalen Kernen liegen, also limbische und paralimbische Regionen. Zu diesen Gebieten zählt man normalerweise den Cingula Kortex, den parahippocampalen Gyrus und entorhinalen Cortex, den orbitofrontalen Cortex und die Insula (Wager and Barrett 2004).

2.2.2 Das limbische System

Das limbische System setzt sich zum größten Teil aus allokortikalen Strukturen zusammen. Ursprünglich wurde der Begriff geschaffen, um bestimmte Gehirnteile zu beschreiben, die sich wie ein Saum (lat. Limbus) um den Balken und das Zwischenhirn legen. Im Laufe der Zeit hat sich seine Bedeutung erweitert und das limbische System gilt als Schlagwort für die Emotionslokation im Gehirn. Folgende Strukturen werden meist dazu gezählt: Hippocampus, Gyrus cinguli, Gyrus parahippocampalis, Corpus amygdaloideum, Corpus mamillare (siehe Abbildung 2). Dabei geht es vor allem um die Zusammenfassung funktionell in Verbindung stehender zentralnervöser Regionen. Aus klinischen Beobachtungen besteht schon lange die Vermutung, dass die Tinnitus-Wahrnehmung eng mit Kognition und emotionalen Prozessen verbunden ist (Folmer et al. 2001; Newman et al. 1997; Zenner and Zalaman 2004). Auch Jastreboff schreibt in seinem Tinnitus-Modell (Jastreboff P. J. et al. 1994) dem limbischen System als übergeordnete, vernetzende Struktur eine wichtige Rolle zu. Durch es entstünden die mit dem Tinnitus verbundenen Emotionen und der Stress.

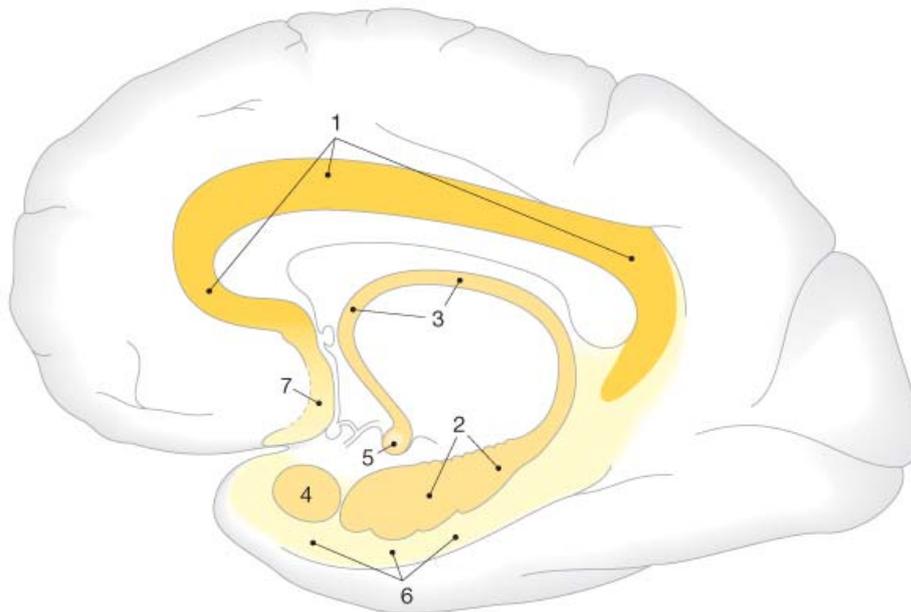


Abbildung 2 Die wichtigsten Komponenten des limbischen Systems

1 Gyrus cinguli, 2 Hippocampus mit Gyrus dentatus und 3 Fornix, 4 Corpus amygdaloideum, 5 Corpus mamillare, 6 Corpus parahippocampalis, 7 Septumregion (Trepel 2004)

2.2.2.1 Gyrus cinguli

Der Gyrus cinguli gilt als Region der Beeinflussung vegetativer Parameter und des psychomotorischen und lokomotorischen Antriebs (Trepel 2004). Ihm wird eine wichtige Funktion bei der Verarbeitung schmerzhafter Reize zugeschrieben. Einzelneuronenstudien an Affen (Koyama et al. 1998) und an Menschen (Hutchison et al. 1999; Lozano et al. 1995) haben die Reaktivität von Neuronen dieser Region auf schmerzhaft Reize gezeigt. Diese Erkenntnis wurde durch Neuroimaging-Studien an Menschen bestätigt (Casey et al. 1996; Davis K. D. et al. 1997; Peyron et al. 2000; Talbot et al. 1991; Vogt et al. 1996). Anatomisch wurde der Gyrus cinguli, basierend auf den Erkenntnissen aus mehreren Studien, in vier große Regionen unterteilt (Vogt et al. 2005). Dabei handelt es sich um den anterioren Cingula Kortex (ACC), mittleren Cingula Kortex (MCC), posterioren Cingula Kortex (PCC) und retrosplenialen Kortex (RSC). Der ACC ist wiederum unterteilt in einen subgenualen und einen pregenualen Anteil, der MCC in einen anterioren und posterioren Teil (Vogt 2005; Vogt et al. 2005). Der ACC ist an der Verarbeitung von Emo-

tionen und Schmerz beteiligt. Ebenso wird ihm eine Beteiligung bei der Verarbeitung aversiver olfaktorischer und gustatorischer Reize zugeschrieben (Royet et al. 2000; Zald et al. 1998b). Der MCC ist an kognitiven Prozessen und sensomotorischen Aufgaben beteiligt (Bush et al. 2000; Critchley 2004; Devinsky et al. 1995; Vogt 2005).

2.2.2.2 Die Amygdala

Der Begriff Amygdala stammt aus dem Griechischen und bedeutet wörtlich übersetzt Mandel, wegen ihrer mandelähnlichen Form. Es handelt sich um einen Komplex aus grauer Substanz, der aus mehreren Einzelkernen besteht und im Temporallappen, rostral des Endes des Nucleus caudatus liegt (Trepel 2004).

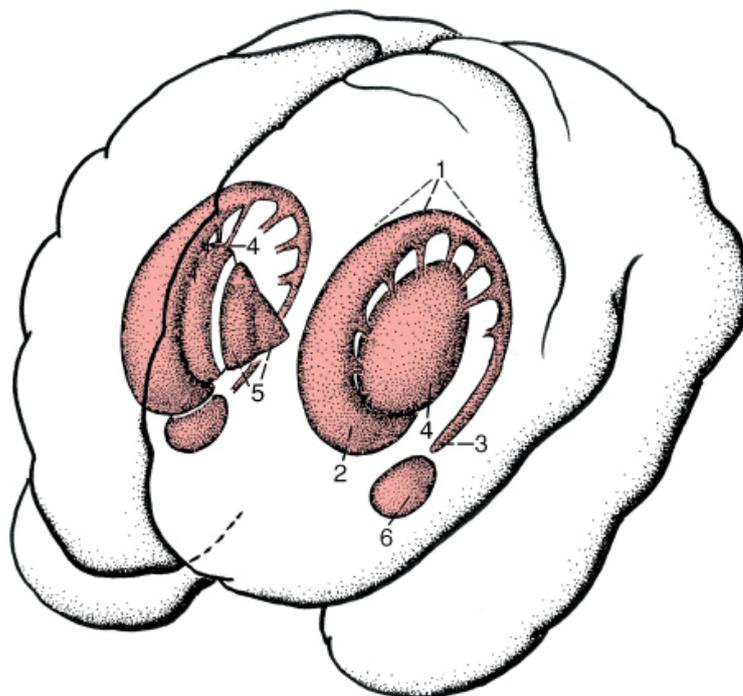


Abbildung 3 Lage der Amygdala (6) in den Hemisphären (Trepel 2004)

Die Amygdala spielt eine wichtige Rolle bei zentralen emotionsverarbeitenden Prozessen. Dabei werden einkommende Informationen aus den unterschiedlichsten sensorischen Modalitäten aufbereitet (Davis M. and Whalen 2001; Zald 2003). In Studien wurde häufig die Rolle der Amygdala in Bezug auf negative Emotionen erforscht. Ihr wird dabei eine zentrale Position im neuronalen Kreis der Verarbeitung aversiver Stimuli zugeschrieben. Sowohl während der Detektion (Adolphs et al. 1998; Adolphs et al. 1994; Scott et al. 1997) als auch der Generation (Lane et al. 1997; Taylor S. F. et al. 1998; Zald and Pardo

1997, 2002) von angstbezogenen negativen Gefühlen zeigen sich in diesem Bereich Aktivitätsänderungen. Bis jetzt wurde in funktionellen Bildstudien meist die visuelle Modalität angesprochen, indem den Probanden Bilder angstvoller Gesichtsausdrücke gezeigt wurden (Breiter et al. 1996; Morris et al. 1998; Morris et al. 1996; Phillips et al. 1998a; Phillips et al. 1997; Whalen et al. 1998). Einige Studien jedoch beschäftigten sich auch mit der Antwort auf auditorische Stimuli. Dabei zeigte sich die Beteiligung der Amygdala an der emotionalen Verarbeitung nonverbaler Eindrücke (Morris et al. 1999; Phillips et al. 1998b; Sander and Scheich 2001; Scott et al. 1997). Durch Fallstudien an Patienten mit Beschädigung der Amygdala zeigte sich ihre Funktion beim Erkennen auditorischer Warnsignale (Anderson and Phelps 1998; Scott et al. 1997). Auch die Wahrnehmung von Angst einflößender Musik ist nach Amygdalaresektion vermindert (Gosselin et al. 2005). Jedoch zeigten sich auch Aktivitätsänderungen im Bereich der Amygdala auf angenehme Reize, sie ist also auch an der Verarbeitung positiver Emotionen beteiligt (Davis M. and Whalen 2001; Hamann S. B. et al. 1999; Liberzon et al. 2003; Zald 2003).

Im Netzwerk der Emotionsverarbeitung ist die Amygdala nicht die einzige neuronale Struktur. Limbische Strukturen wie Amygdala und Hippocampus bilden dabei zusammen mit paralimbischen Strukturen, wie zum Beispiel Insula und orbitofrontaler Kortex, ein System. Sie sind an zahlreichen Aufgaben beteiligt, die der Verarbeitung vielfältiger Emotionen unterliegen (Baxter and Chiba 1999; Calder et al. 2001; Dolan 2002; Hamann S. and Canli 2004; Mega et al. 1997; Phillips et al. 2003; Robbins and Everitt 1996; Rolls 2004).

2.2.2.3 Hippocampus

Dem Hippocampus kommt eine wichtige Aufgabe in den Bereichen Gedächtnis, Verhalten und vegetativen, endokrinen, viszeralen und emotionalen Vorgängen zu. Er liegt zum größten Teil im Schläfenlappen an der Medialwand des Seitenventrikelunterhorns (siehe Abbildung 4).

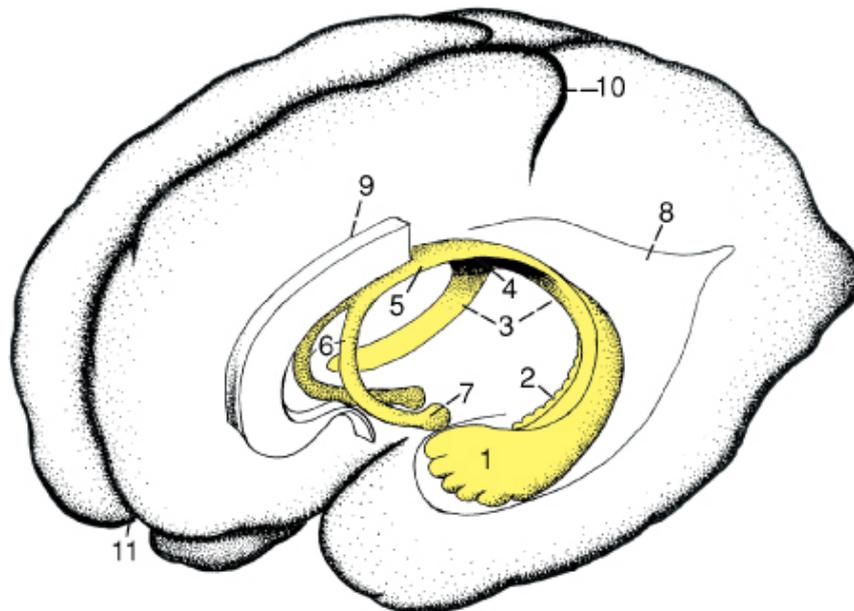


Abbildung 4 Lage des Hippocampus und des Fornix in den Hemisphären

1 Hippocampus mit Pes hippocampi, 2 Gyrus dentatus. Der Hippocampus setzt sich fort in die 3 Crura fornix, die über die 4 Commissura fornix in das 5 Corpus fornix übergehen. Dieses teilt sich vorne wieder in die beiden 6 Columnae fornix, die schließlich in den 7 Corpora mamillaria enden. 8 Hinterhorn des Seitenventrikels, 9 Corpus callosum, 10 Sulcus centralis, 11 Fissura longitudinalis cerebri (Trepel 2004)

Afferenzen empfängt er aus der Area entorhinalis des Gyrus parahippocampalis und erlangt so somatosensible, visuelle, auditorische und olfaktorische Informationen. Weitere afferente Fasern aus Thalamus, Gyrus cinguli und dem Septum ziehen zu ihm. Seine Efferenzen laufen im Fornix an das Septum, Corpus amygdaloideum, Hypothalamus und enden in den Corpora mamillaria. Über diese Verbindungen ist der Hippocampus in den Papez-Neuronenkreis eingebunden (siehe Abbildung 5). Eine Variation dieses Neuronenkreises hat eine entscheidende Funktion bei der Überführung von Inhalten vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis. Dieser Prozess, die so genannte Gedächtniskonsolidierung, bezeichnet das Lernen im engeren Sinne. Dem Hippocampus und den andern Teilen des Papez-Neuronenkreises wird dabei vor allem eine Rolle bei der Speicherung von expliziten Gedächtnisinhalten, also bestimmten Ereignissen der Vergangenheit, sachlichen Zusammenhängen, räumlichen Gegebenheiten usw. zugeschrieben (Trepel 2004). In diesem Zusammenhang ist auch seine Funktion als Langzeitgedächtnis-Speicher von auditorischen Informationen zu erwähnen. Dabei wirkt das Subiculum als Vergleichseinrichtung einkommender Signale, indem es einkommende Informationen mit bereits im Gedächtnis gespeicherten vergleicht und als Verteiler verarbeiteter Informationen dient (Naber et al.

2000). Diese Funktion wurde auch für das Cornu ammonis gezeigt, sowohl für räumliche als auch zeitliche Informationen (Sakurai 2002). Nach Verletzungen des Hippocampus können vorher präsentierte Töne nicht mehr erkannt werden (Milner 1972).

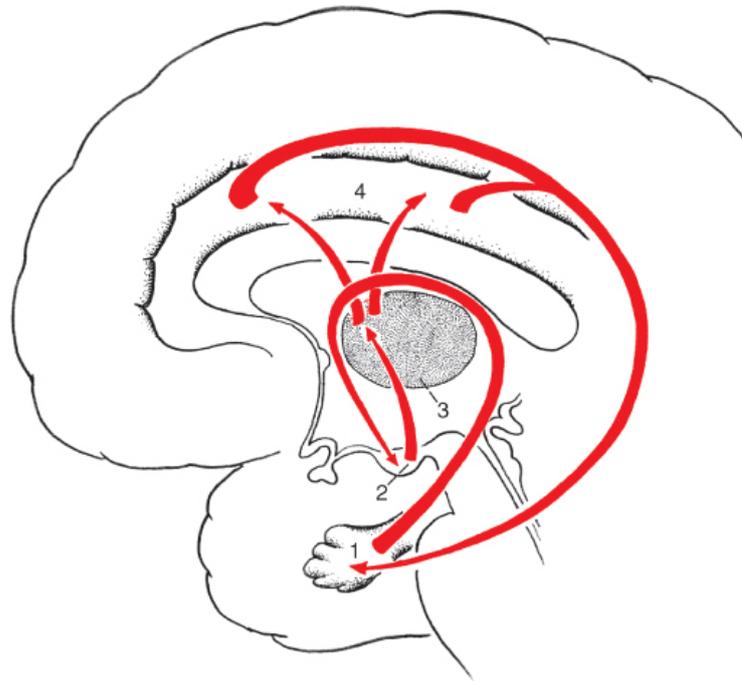


Abbildung 5 Papez-Neuronenkreis
(Trepel 2004)

Um die Funktion des Hippocampus an der emotionalen Verarbeitung nochmals detaillierter aufzugreifen, lässt sich sagen, dass er in enger Verbindung mit der Amygdala steht. Diesen beiden Strukturen wird eine Schlüsselrolle sowohl in den Bereichen Belohnung und Emotion zugeschrieben (Adolphs et al. 1995; Bardo 1998; Berridge and Robinson 1998; Morris et al. 1996; Rogan and LeDoux 1996; Zald and Pardo 1997) als auch bei opioid-vermittelten Antworten (Bot and Chahl 1996; McBride et al. 1999; Pavlovic and Bodnar 1998). Der Hippocampus lässt sich durch auditorische Stressoren aktivieren und auch auf andere emotionale Stressoren reagiert er empfindlich (Bremner 1999; Campeau and Watson 1997; Lopez et al. 1999; Phillips et al. 2003). Er ist an der Bahnung und Hemmung defensiven Verhaltens, an Angst als Reaktion auf bedrohende Stimuli (Phillips et al. 2003), ebenso wie an der Regulation der affektiven Lage, des Aufmerksamkeitssystems und des Antriebs (Mega et al. 1997; Phillips et al. 2003) beteiligt. Mehrere Studien zeigen, dass limbische und paralimbische Strukturen, einschließlich des Hippocampus, nicht nur auf emotionale Stimuli allgemein, sondern auch speziell auf Musik mit emotiona-

lem Wert reagieren (Blood and Zatorre 2001; Brown et al. 2004; Koelsch 2005; Koelsch et al. 2006).

Über eine genaue Bedeutung des Hippocampus in Bezug auf Tinnitus ist wenig bekannt, jedoch zeigen Neuroimaging-Studien deutliche Hyperaktivität dieser Region bei Tinnitus-Patienten (Lockwood et al. 1998; Shulman et al. 1995), so dass ein Zusammenhang vermutet werden kann. Shulman beschreibt in seinem „Stressmodell für Tinnitus“ eine gemeinsame neuronale Endstrecke aller Tinnitus-Patienten, wobei der Amygdalo-Hippocampalkomplex eine entscheidende Rolle spielt. Er ist für den Aufbau des paradoxen auditorischen Gedächtnisses verantwortlich, als Folge der veränderten auditorischen Maskierung, die in allen Patienten gefunden wird (Shulman 1995).

2.2.3 Die Insula

Der Inselkortex ist eine phylogenetisch alte Gehirnstruktur. Sie wurde im Laufe der Entwicklung von den anderen sich stark vergrößernden Großhirnlappen sekundär verdeckt und in die Tiefe der Fossa lateralis cerebri verlagert (Trepel 2004).

a)



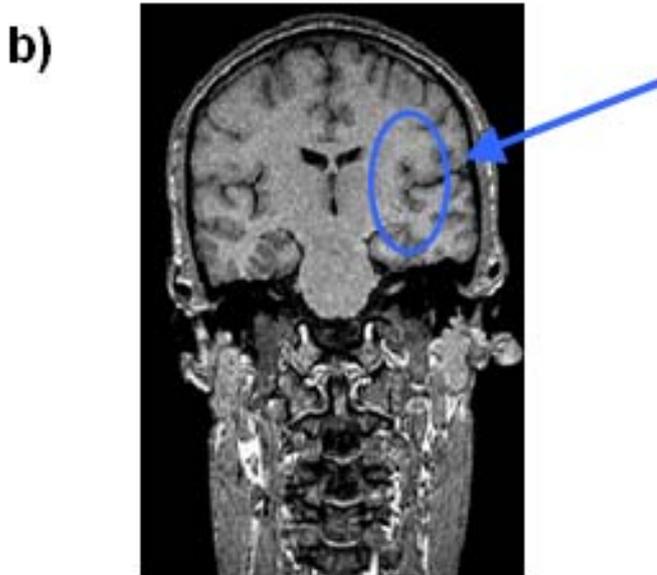


Abbildung 6 Lage der Insula im Sagittal-Schnitt (a) und Coronar-Schnitt (b)

Erstmals beschrieben wurde sie 1809 von Reil (Ture et al. 1999). Seitdem haben sich viele Studien mit ihrem Aufbau und ihrer Funktion beschäftigt. Oft wird sie mit anderen Strukturen, ihrer Funktion nach, als Teil des emotionalen und viszerosensiblen Gehirns bezeichnet (Janig and Habler 2002; Maclean 1955). Als alte Gehirnstruktur ist sie für grundlegende Aufgaben verantwortlich, die zum Überleben wichtig sind. Für diese ist die Insula als multisensorisches Kortexareal gut geeignet. Sie steht über neuronale Verbindungen in Kontakt mit primär- und sekundär-somatosensiblen Arealen, dem vorderen Cingulum, der Amygdala, dem präfrontalen Kortex, dem frontalen Operculum, dem parietalen Operculum, dem primären auditorischen Kortex, dem auditorischen Assoziationskortex, dem visuellen Assoziationskortex, dem Riechzentrum, dem Hippocampus und dem motorischen Kortex. Außerdem sind die Neuronen der Inselregion auch untereinander sehr dicht verknüpft (Trepel 2004). Sie bildet den wichtigsten Teil der viszerosensiblen Rinde (Craig 2002). Der primär gustatorische Kortex ist dort angesiedelt (Ogawa H. 1994) ebenso wie vestibuläre Kortexareale (Brandt et al. 1998; Dieterich and Brandt 2001) und das Insula-Sprachzentrum (Dronkers 1996; Price 2000; Wise et al. 1999).

Ihre Aktivität während emotionaler Aufgaben wurde durch funktionelle Bildstudien gezeigt, vor allem bei solchen, die mit negativen Gefühlen assoziiert sind (Phan et al. 2002). Sie reagiert auf emotionale Reize wie Schmerz (Wager et al. 2004), auch wenn es Bilder von anderen Menschen sind, die Schmerzen empfinden (Singer et al. 2004), auf Ekel in Form von Geruch, Geschmack (Royet et al. 2003; Small et al. 2003; Zald et al. 1998a; Zald and

Pardo 2000) oder auf durch Ekel verzerrte Gesichtsausdrücke (Krolak-Salmon et al. 2003; Phillips et al. 1998b; Phillips et al. 1997; Schienle et al. 2002; Sprengelmeyer et al. 1998) und auf andere aversive Reize. In Bezug auf Angst gibt es die so genannte Theorie der „anxiety sensitivity“, die besagt, dass besonders ängstliche Menschen interozeptive Empfindungen intensiv wahrnehmen und als Gefahr oder Bedrohung deuten (Reiss et al. 1986). Diese Tendenz wird vermutlich über einen neuronalen Regelkreis mit der Insula im Zentrum vermittelt (Paulus and Stein 2006).

Cytoarchitektonisch wurde für die Inselregion des Affen ein Aufbau bestehend aus drei Zonen gezeigt: einer agranulären, einer dysgranulären und einer granulären Zone (Mesulam and Mufson 1982a). Der Vergleich zwischen der Insula des Affen und des Menschen hat gezeigt, dass der generelle architektonische Aufbau gleich ist mit denselben Untereinheiten, so dass die Ergebnisse übertragbar sind (Mesulam and Mufson 1982a). Von funktioneller Bedeutung ist jedoch nur die Einteilung in zwei Hauptsektoren, einen anterioren sowie einen posterioren Teil (Mesulam and Mufson 1982b; Mufson and Mesulam 1982). Der anteriore Teil, der dem agranulären Kortex entspricht, ist vor allem an emotionalen Aufgaben beteiligt, der hintere Teil, entsprechend dem granulären Kortex dient der Verarbeitung von viszeralempfindungen (Dupont et al. 2003).

Das Bild der Insula als Struktur für Emotionen ist jedoch unvollständig. Sie wird auch durch kognitive Aufgaben ohne jegliche emotionale Beteiligung aktiviert (Wager and Smith 2003), so dass sie als Knotenpunkt zwischen motivierter Wahrnehmung und emotionalem Verhalten betrachtet wird (Wager and Barrett 2004).

2.2.4 Das periaquäduktale Grau

Der Begriff bezeichnet eine Ansammlung grauer Substanz, die im Mittelhirn unmittelbar den Aquädukt umschließt. Sie wird auch Substantia grisea periaqueductalis genannt. Dieser Kernkomplex generiert bzw. koordiniert über intensive Faserverbindungen zum limbischen System Angst- und Fluchtreflexe. Über absteigende Bahnen ins Rückenmark und zu monoaminergen Zellgruppen nimmt das Kerngebiet entscheidenden Einfluss auf die endogene Schmerzunterdrückung (Trepel 2004). An Tieren wurde durch Verhaltensstudien und neurophysiologische Studien gezeigt, dass diese Kerne für die Verarbeitung von Emotionen wichtig sind (Bernard and Bandler 1998; Damasio 1999; Panksepp 1998; Panksepp et al. 1997). Auch Studien am Menschen deuten darauf hin.

2.3 Tinnitus und Bildgebung

Wie bereits erwähnt, hat sich in den letzten Jahren bei der Suche nach Ursachen und Entstehungsmechanismen des Tinnitus der Fokus auf zentrale Prozesse gerichtet. Die Synapsen des menschlichen Gehirns haben die Fähigkeit, sich an die aktuellen Anforderungen anzupassen. Dieser Vorgang, den man als neuronale Plastizität bezeichnet, kann entwicklungs- oder lernbedingt oder kompensatorisch nach Schädigungen oder Verletzungen in allen Teilen des Nervensystems auftreten (Dietrich et al. 2001; Pessoa and de Weerd 2003; Rauschecker 1999; Scheich 1991). Eine bekannte Erscheinung ist zum Beispiel die Reorganisation des somatosensorischen Kortex nach Amputation, wodurch es zum Auftreten von Phantomschmerzen kommen kann (Elbert et al. 1994; Flor et al. 1995). Parallel dazu versucht man den Tinnitus als Phantomwahrnehmung des akustischen Systems zu beschreiben. Gemeinsam entstehen beide durch eine periphere Schädigung, die eine zentrale Veränderung auslösen kann (Baguley 2002; Folmer et al. 2001; Moller 1999, 2003; Tonndorf 1987). Die Erforschung der anatomischen Korrelate des Tinnitus, also der kortikalen Veränderungen, lässt Rückschlüsse auf seine Entstehung, Wahrnehmung und Verarbeitung zu. Die Entwicklung moderner bildgebender Verfahren hat es ermöglicht, diese Prozesse sichtbar zu machen und das Interesse an deren Erforschung weiter gesteigert. Bereits frühere an Tieren durchgeführte Studien zeigen, dass Tinnitus-auslösende Manipulationen zu veränderter Aktivität in verschiedenen Hirnregionen führen, so zum Beispiel im äußeren Kern des inferioren Colliculus (Chen and Jastreboff 1995; Kwon et al. 1999), des dorsalen cochleären Nucleus (Kaltenbach et al. 2005) und in verschiedenen Strukturen des auditorischen und limbischen Systems (Mahlke and Wallhauser-Franke 2004; Wallhauser-Franke et al. 1996; Wallhauser-Franke et al. 2003). Auch Bildstudien am Menschen bestätigen diese Ergebnisse. Es ließen sich Veränderungen der Gehirnstruktur zwischen dem limbischen System, präfrontalen Regionen und dem auditorischen Kortex zeigen (Lockwood et al. 1998; Mirz et al. 2000). Aktivierungen im limbischen System, wie zum Beispiel dem Nucleus caudatus und dem Cingulum (Wunderlich et al. 2010) durch fMRI gemessen und strukturelle Änderungen im Hippocampus (Landgrebe et al. 2009) bei Tinnitus-Patienten zeigen, dass auch dieses System eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie des Tinnitus spielt. Die Patienten nehmen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe auditorische Inputs in einem emotionaleren Kontext wahr. So lässt sich auch das Entstehen Tinnitus-assoziiertes Symptome wie Angst, Depression und Störung der Aufmerksamkeit und Gedächtnisfunktion erklären. Die gesteigerte Aktivität im präfrontal temporalen Netzwerk zeigt, dass Prozesse im Zusammenhang mit Aufmerksamkeit und Emotion auch eine Rolle spielen. Trotz vieler Studien ist

der genaue Entstehungsmechanismus des Tinnitus noch nicht geklärt und viele Fragen bleiben offen.

Ziel unserer Studie ist es, mit Hilfe der funktionellen und strukturellen Kernspintomographie, die durch die Musiktherapie ausgelösten Veränderungen des menschlichen Gehirns auf neuronaler Ebene sichtbar zu machen. Anhand der Ergebnisse lassen sich mögliche Rückschlüsse ziehen, welche Gehirnregionen an der Chronifizierung des Tinnitus und dessen Aufrechterhaltung beteiligt sind.

2.4 Die Magnetresonanztomographie

2.4.1 Die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI)

2.4.1.1 Einleitung

Die Methode der Kernspintomographie wurde 1973 entdeckt und hat seitdem eine rasante Entwicklung genommen. Seit zirka 20 Jahren werden mittels MRT funktionelle Untersuchungen am Gehirn durchgeführt als weitere Methode neben anderen Verfahren zum Messen von Hirnaktivität (PET, SPECT, MEG, EEG, NIRS). Bei Untersuchungen mittels MRT erhält man eine überlegene räumliche Auflösung bei einer zeitlichen Auflösung von einigen Sekunden bis hin zu einigen 100 Millisekunden. Die Methode ist völlig nicht-invasiv. Bei der heutigen Forschung stehen die Analyse von Funktionen und die Verknüpfung von Struktur und Funktion im Vordergrund. Bei dem dabei gebräuchlichsten Verfahren, der BOLD-fMRI, macht man sich zunutze, dass der Oxygenierungsgrad des Hämoglobins den MRT-Kontrast beeinflusst und somit Hirnaktivität abgebildet werden kann. Die Signaländerungen liegen dabei nur im einstelligen Prozentbereich der Bildintensität, so dass durch das geringe Signal-zu-Rausch-Verhältnis die Prüfbedingungen mehrfach wiederholt werden müssen. Die BOLD-fMRI ist mit großem Abstand in der derzeitigen funktionellen Hirnforschung der meist verwendete Ansatz zum Messen von Hirnaktivität. Man kann damit aber nicht absolut die metabolische Arbeit der Gehirnzellen messen, sondern nur einen Vergleich zwischen verschiedenen Prüfbedingungen oder Kollektiven.

2.4.1.2 Der Blood-Oxygenation-Level-Dependen-(BOLD)-Kontrast

Der am häufigsten verwendete Kontrastmechanismus basiert auf dem so genannten BOLD-Effekt. Man nutzt den Blutfluss als körpereigenes Kontrastmittel. Grundlage hierfür bildet das Hämoglobin, welches für den Sauerstofftransport im Körper zuständig ist. Es enthält ein Eisenatom und ändert, je nach Oxygenierungszustand, seine magnetischen Eigenschaften. Oxyhämoglobin ist diamagnetisch wie das umliegende Gewebe. Des-

oxyhämoglobin besitzt im Gegensatz zwei ungepaarte Eisenelektronen und ist deshalb paramagnetisch (Pauling and Coryell 1936) und führt damit zur Signalabnahme. Die Vermutung, dass in aktiven Neuronen durch den erhöhten Sauerstoffverbrauch ein schwächeres Signal entsteht, ist jedoch falsch. Metabolisch aktive Regionen senden Stoffe aus, die den regionalen Blutfluss steigern. Da der Mehrverbrauch geringer ist als die zusätzlich antransportierte Menge Sauerstoff, kommt es zu einer Erhöhung des Anteils von Oxyhämoglobin und damit zum Signalanstieg. Die Werte dieser Signaländerung können je nach verwendetem Gerät bis zu 15 % erreichen.

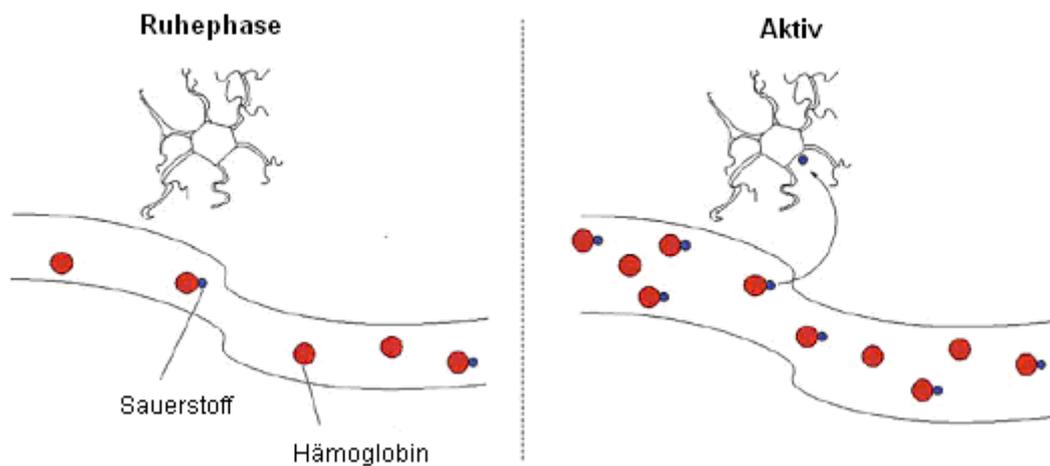


Abbildung 7 Physiologie des BOLD-Effekts (Schneider F. and Fink 2007)

Dieser Vorgang hat einen typischen zeitlichen Verlauf, den man bei der Messplanung berücksichtigen muss. Gegenüber der neuronalen Aktivierung setzt der Metabolismus sofort ein, die Kompensation kurz verzögert, so dass es zunächst kurz zum initialen Abfall der Signalstärke kommt. Die eigentliche BOLD-Antwort erreicht nach vier bis sechs Sekunden ihr Maximum, oft gefolgt von einer Deaktivierungsphase bevor sich wieder ein Gleichgewicht von Oxy- und Desoxyhämoglobin einstellt. Man spricht von der hämodynamischen Antwortfunktion.

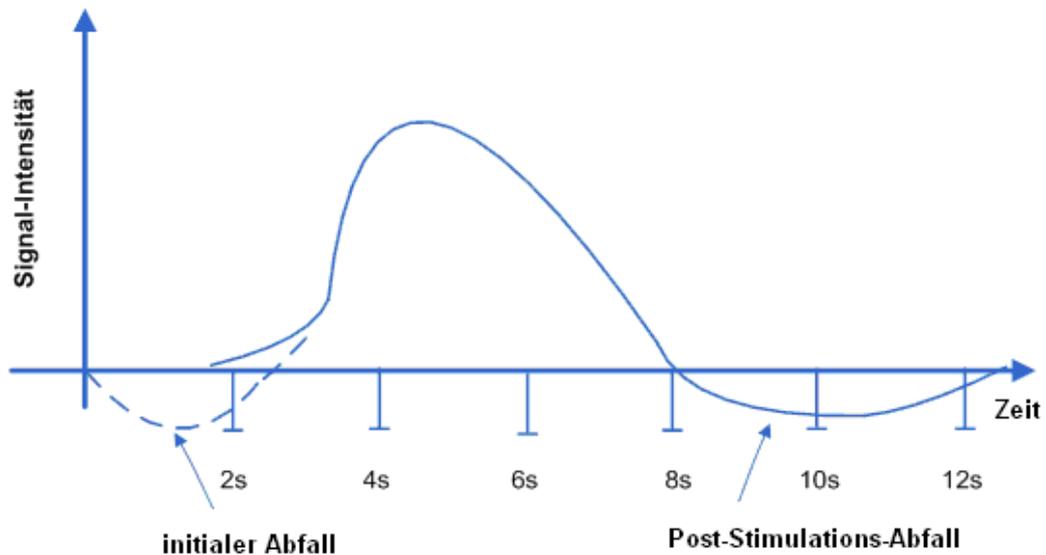


Abbildung 8 Zeitlicher Verlauf des BOLD-Signals

Auch die fMRI-Messung muss diesem zeitlichen Verlauf folgen. Es ist darauf zu achten, dass Stimulus und Antwortdetektion im richtigen Abstand gemessen werden. Außerdem darf die Wiederholungsfrequenz nicht zu hoch sein, um eine Beeinflussung durch den vorherigen Post-Stimulations-Undershoot zu vermeiden. Um dies zu erreichen, müssen bei der Planung bestimmte Umstände und Parameter berücksichtigt werden, auf die ich nun im Weiteren kurz eingehen möchte.

2.4.1.3 fMRI-Messmethoden

Heute verwendet man zur funktionellen Bildgebung meist die so genannte EPI-Sequenz (Echo Planar Imaging). Hierbei wird nach einer einzigen Anregung die gesamte Bildinformation binnen weniger Sekunden ausgelesen, so dass diese Sequenz in schneller Folge die Gehirnaktivierung aufzeichnen kann. Trotzdem ist eine zeitliche Korrektur der Aufnahmen sinnvoll, da verschiedene Punkte zu unterschiedlichen Zeiten nach der RF-Anregung ausgelesen werden. Ferner ist die Ortsauflösung bei EPI-Sequenzen (hier verwendete Matrix von 64x64 Pixel pro Schicht mit einem „Field of View“ (FOV) von 240 x 240 mm²) recht begrenzt. Die örtliche Auflösung (hier verwendete Abmessung der Raumpunkte („Voxel“) 3,75x3,75x3,00 mm³) ist dennoch höher als in elektrophysiologischen Untersuchungen wie Magnetencephalographie (MEG) oder Elektroencephalographie (EEG). Alternative Methoden wie die „Near-infrared Spektroskopie“ (NIRS) können ein begrenztes, oberflächennahes Gehirnareal örtlich und zeitlich genau erfassen, aber weder

tiefer, noch ausgedehnter messen. Zusammenfassend kann man sagen, dass die funktionelle MRT eine nicht-belastende Methode zum örtlich relativ genauen Erfassen der gesamten Gehirnaktivität darstellt.

2.4.1.4 Sequenzparameter

Auch die Sequenzparameter spielen eine entscheidende Rolle für die Qualität der Signale. Wichtig sind dabei:

- die Repetitionszeit TR,
- die Echozeit TE,
- der Flipwinkel und
- die Schichtdicke.

Die Repetitionszeit TR ist die Messzeit für einen Scan über das Gehirn. TR ist von der Anzahl der Schichten und der Messzeit pro Schicht anhängig. Je kürzer TR gewählt wird, umso zeitlich auflösender kann die BOLD-Kurve abgetastet werden. Je örtlich umfangreicher die Gehirnaktivität kartographiert werden soll, umso mehr Schichten und daher höhere TR sind nötig.

Mit der Wahl der Echozeit versucht man einen möglichst guten Kompromiss zwischen hoher Empfindlichkeit gegenüber Oxygenierungseffekten bei gleichzeitig geringem Rauschen zu schaffen. Bei längerer TE steigt das Rauschen. Üblicherweise verwendete Zeiten sind 30 – 140 ms bei EPI.

Der Flipwinkel spielt bei der EPI-Sequenz eine untergeordnete Rolle, wegen der dort verwendeten Repetitionszeiten von einigen Sekunden. Im hier vorliegenden Fall wurde ein Flipwinkel von 90° gewählt.

Auch die Schichtdicke beeinflusst die relative Signaländerung. Größere Voxel bei größerer Schichtdicke bedeuten, dass aktivierte und nicht aktivierte Bereiche zusammen abgebildet werden. Andererseits steigt die Signalausbeute mit größeren Volumina. Wenn Aktivität auch in subcortikalen Strukturen mit kleinem Volumen gemessen werden soll, empfiehlt sich die Verwendung kleinerer Voxel. Um trotzdem ein günstigeres Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erreichen, ist dann eine größere Anzahl von erforderlichen Mittelungen über die Anzahl von Applikationen der Stimuli notwendig. Dies verlängert die Messdauer der MRT-Sitzung.

2.4.1.5 Untersuchungsdesign

Die Wahl des experimentellen Paradigmas ist von entscheidender Bedeutung bei kognitions-wissenschaftlichen Experimenten. Es lassen sich die beiden großen Gruppen Block-Design und Event-Related-Design unterscheiden (siehe Abbildung 9). Das Block-Design wurde in den ersten fMRI-Untersuchungen 1992 von Kwong et al. verwendet und gilt seitdem als „Standard-Paradigma“. Es wird oft verwendet. Das Prinzip ist den klassischen experimentellen Zeitreihenparadigmen entlehnt, wobei experimentelle Bedingung und Kontrolle regelmäßig wechseln. Der genaue Ablauf ist folgendermaßen: Zuerst wird eine Serie von Bildern aufgenommen, während die experimentelle Bedingung ausgeschaltet ist (Off-Bedingung, Ruhebedingung, Kontrollbedingung oder rest). Anschließend folgt eine Serie mit experimenteller Bedingung (ON-Bedingung, Experimentalbedingung). Diese ON-OFF-Abfolgen werden, je nach Fragestellung, unterschiedlich oft wiederholt. Während eines ON- oder OFF-Blocks werden 5 bis 50 MRI-Bilder aufgenommen. Im Prinzip wechseln sich also lange Phasen unterschiedlicher Aktivität ab. Wie bereits erwähnt, setzt die hämodynamische Antwort mit einer leichten zeitlichen Verzögerung ein. Bei andauernder neuronaler Aktivität, wie in diesem Fall, stabilisiert sie sich auf einem tonischen Niveau. So können Phasen, in denen neuronale Aktivität erwartet wird, relativ unkompliziert mit den Ruhephasen verglichen werden. Der statistische Vergleich gibt Aufschluss, in welchen Hirnregionen eine Aktivierung nachgewiesen werden kann. Schwierig dabei ist die Festlegung geeigneter ON- und OFF-Bedingungen, denn sie sollen sich lediglich in der Komponente unterscheiden, die zu untersuchen ist, ansonsten aber identisch sein. Der entscheidende Nachteil des Block-Designs ist der, dass damit nur die mittlere hämodynamische Reaktion während der gesamten Aktivierungsphase gemessen wird. Einzelne Reaktionen, zum Beispiel bei falscher oder richtiger Antwort, lassen sich nicht separieren. Bei solchen Fragestellungen kommt das der EEG-Methodik entlehnte Event-Related-Design zum Einsatz. Dabei werden die experimentellen Reize gemäß dem Versuchsplan randomisiert angeboten. Mit entsprechend gewählten Interstimulationsintervallen lässt sich dann für jede einzelne Stimulusklasse eine hämodynamische Antwort messen.

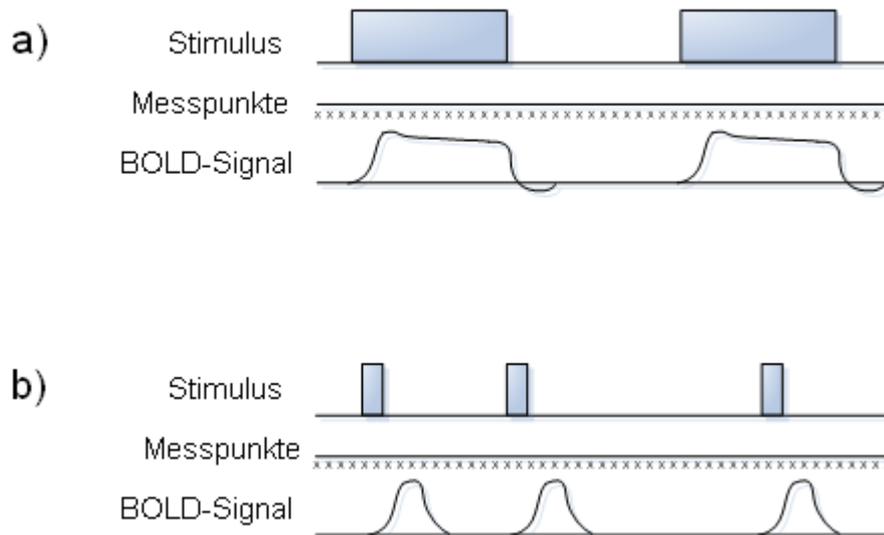


Abbildung 9 Schematische Darstellung des Block-Designs (a) und des Event-Related-Designs (b)

2.4.2 Die strukturelle Magnetresonanztomographie

2.4.2.1 Technische Grundlagen

Ziel der strukturellen Magnetresonanztomographie ist es, anatomische Strukturen in vivo zu messen um sie statistisch beschreiben zu können. In neuester Zeit rücken dabei Struktur-Funktions-Beziehungen am gesunden Gehirn in den Vordergrund. Dieses Gebiet der Forschung bezeichnet man als so genannte kognitive Neuroanatomie. Mit ihrer Hilfe ließ sich zum Beispiel erstmals die funktionelle Plastizität des menschlichen Gehirns sogar auf makrostruktureller Ebene sichtbar machen. Eine dafür grundlegende Voraussetzung ist eine sehr gute räumliche Auflösung der Bilder. Durch sie muss die optimale Segmentierung von grauer und weißer Substanz sowie von Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) und Nicht-Gehirnteilen (Knochen, Knorpel usw.) möglich sein. Dazu werden konventionelle 3-D-MRI-Sequenzen verwendet, die auf MPRAGE-Sequenzen (Magnetization Prepared Rapid Gradient Echoes) beruhen. Die Grenze um eine sinnvolle anatomische Vergleichsstudie zu gewährleisten, liegt bei einer räumlichen Auflösung von etwa 1 mm^3 . Bei schlechteren Auflösungen kommt es zu erheblichen Verfälschungen der Größenverhältnisse einzelner Gehirnvolumina, und es ist nahezu unmöglich, verschiedene anatomische Strukturen voneinander zu trennen.

2.4.2.2 Normalisierung

Um Gehirne individuell vergleichbar zu machen und so die Identifikation bestimmter Hirnstrukturen zu vereinfachen wurde das Vorgehen des Normalisierens entwickelt. Das erste solche Atlssystem wurde von den Hirnchirurgen Talairach und Tournoux 1988 entwickelt. Ursprünglich handelte es sich nur um eine reine Reskalierung der Größenverhältnisse. Das Vorgehen dabei ist folgendermaßen: Zuerst wird die Lage der so genannten primären Landmarken, die anteriore (AC) und posteriore (PC) Kommissur auf einem geeigneten Mittsagittalschnitt bestimmt. Unter Beibehalten der Form, durch eine so genannte starre Transformation (rigid body transformation) wird das Gehirn anschließend so ausgerichtet, dass die gedachte Linie durch AC und PC horizontal liegt, so dass das gesamte Gehirn waagrecht orientiert ist. Im nächsten Schritt werden die am weitesten rechts und links, anterior und posterior, inferior und superior liegenden Teile des Gehirns als räumliche Extrempositionen bestimmt. Bei dieser Definition ist das Kleinhirn ausgeschlossen. Weil ihre Lage von der Position des AC- und des PC-Punktes beeinflusst wird, nennt man sie sekundäre Landmarken. So entsteht das Koordinatensystem im Talairach-Tournoux-System, in dem die Rechts-Links-Linie die x-Achse bildet, Anterior-Posterior die y-Achse und Inferior-Superior die z-Achse. Anschließend erfolgt die lineare Reskalierung der drei Achsen. Das bedeutet, dass sie in Länge, Höhe und Breite wie das Standardgehirn festgelegt werden.

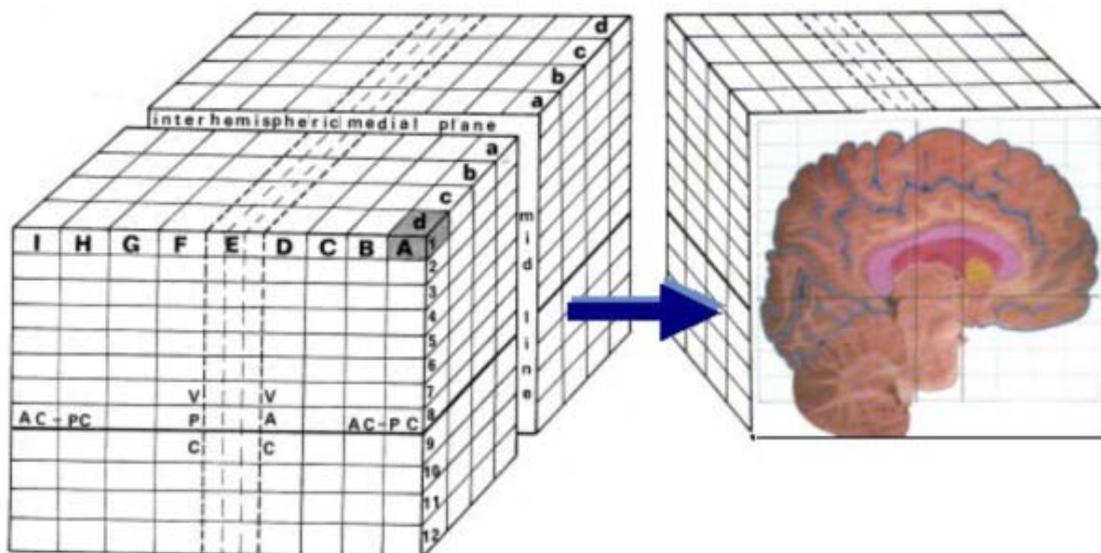


Abbildung 10 Transformation in den Standardraum nach Talairach (Siedentopf 2005)

Auch wenn dieses Vorgehen sehr oft angewendet wird, muss man sich bewusst machen, dass diese Transformation nicht eindeutig lösbar ist. Außerdem herrscht eine große interindividuelle Variabilität in Hinblick auf die Lage der Landmarken. Das ursprüngliche Normgehirn basierte auf der Vorlage eines einzigen Gehirns. Heutzutage werden Mittelungen aus einer größeren Anzahl repräsentativer Gehirne erstellt, so zum Beispiel das von SPM verwendete MNI-Gehirn (Montreal Neurological Institute)(Collins et al. 1994). Für dieses Normgehirn waren 305 Gehirne junger gesunder Personen Vorlage, die linear normalisiert und Voxel für Voxel gemittelt wurden.

2.4.2.3 Morphometrie

Bei der klassischen Morphometrie werden bestimmte anatomische Areale meist manuell segmentiert und volumetrisiert. Dieses Vorgehen setzt hervorragende Kenntnisse der menschlichen Anatomie beim Vermesser voraus und erfordert ein präzises Messprotokoll. Trotz idealer Bedingungen sind reliable Vermessungen nicht immer möglich, da manche anatomische Landmarken schwer zu identifizieren sind und so ein gewisses Maß an Variabilität beim Vermessen entsteht. Außerdem ist die Prozedur sehr zeitaufwändig, so dass mit dieser Methode nur wenige ausgewählte Areale vermessen werden können.

Die Software SPM bietet demgegenüber ein automatisiertes Verfahren der Morphometrie an („voxel based morphometry“, VBM), das selbstständig die Normalisierung und Segmentierung der Gehirne sowie die statistische Errechnung von anatomischen Unterschieden übernimmt. Hier ist die Vorgehensweise deutlich einfacher. Der Ablauf bei der voxelbasierten Morphometrie ist folgendermaßen: Zunächst werden die Gehirne linear normalisiert. Formunterschiede zwischen den Gehirnen bleiben also erhalten. Anschließend durchlaufen die Bilder eine Segmentierung, das Gehirn wird also in graue und weiße Substanz und Cerebrospinalflüssigkeit aufgeteilt. In einem weiteren Schritt kommt es zur räumlichen Glättung, dem so genannten Smoothing. Dabei haben sich Glättungsfiler mit 6 bis 12 mm als nützlich erwiesen. Das Programm SPM99 verwendet Gauß'sche Filter: Für ein Volumen mit dem angegebenen Radius wird der Mittelwert bestimmt, wobei Nachbarvoxel mit abnehmender Gewichtung in die Mittelung eingehen. Die Gewichtung folgt in jeder Dimension einer Normalverteilung. Schließlich können die Daten der statistischen Analyse zugeführt werden.

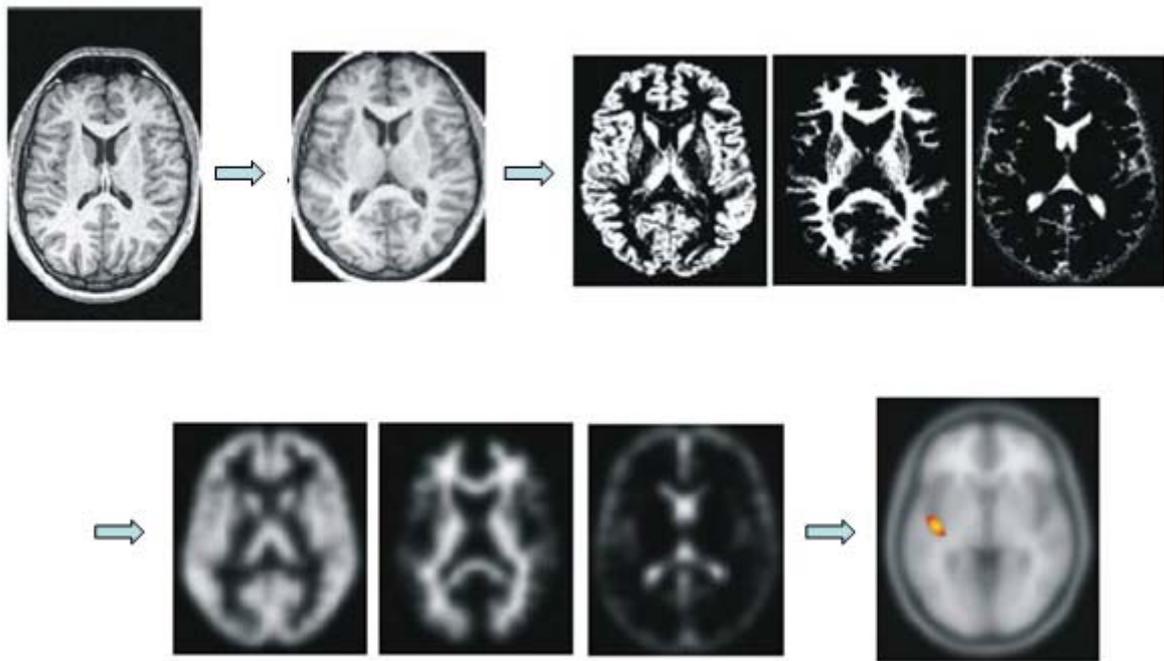


Abbildung 11 Vereinfachtes Beispiel eines Schemas für die voxelbasierte Morphometrie
Die einzelnen Schritte umfassen dabei die Normalisierung, Segmentierung, Glättung und zuletzt die Berechnung einer statistischen Karte (Schneider F. and Fink 2007).

2.5 Ziele dieser Arbeit

Ziel meiner Arbeit ist es, die Veränderungen des menschlichen Gehirns durch die Musiktherapie bei Patienten mit chronischem Rauschtinnitus auf neuronaler Ebene sichtbar zu machen und zu analysieren. Ich erwarte anhand der Auswertung der strukturellen und der funktionellen MRT-Daten im Nachher-Vorher-Vergleich mögliche Rückschlüsse ziehen zu können, welche Gehirnregionen an der Chronifizierung des Tinnitus und dessen Aufrechterhaltung beteiligt sind. Es stellt sich die Frage, ob diese Mechanismen vom subjektiven Geräuschcharakter des Tinnitus abhängig sind und welche Hinweise sich dadurch zur Erweiterung des Tinnitus-Modells finden lassen. Unser Ergebnis kann durch die gezielte Analyse neuronaler Veränderungen dazu beitragen, die medizinische Wirksamkeit der Musiktherapie zu evaluieren.

3 Material und Methodik

3.1 Die funktionelle Kernspintomographie

Berücksichtigt man die in der Einleitung genannten Messtechniken und Messparameter wird klar, warum Scan-Parameter und Paradigma wie folgt gestaltet wurden.

3.1.1 Scan-Parameter

Die funktionellen Aufnahmen wurden in einem 1,5-T Magnetom Vision Ganzkörper-MR-Scanner (Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, der mit einer Kopfspule ausgestattet ist. Wir haben eine EPI-Sequenz des ganzen Gehirns mit einer Schichtdicke von 5 mm und einer Pixelgröße von $3,75 \times 3,75 \text{ mm}^2$ benutzt (TR = 2.69 s; TE = 60 ms; 24 Schichten, axiale Richtung parallel zu der Linie zwischen anteriorer Commissur und posteriorer Commissur (AC- PC-Linie)). Eine Messung umfasste 285 Bilder, eingeschlossen 4 Prescans, die später verworfen wurden, um Sättigungseffekte auszuschließen. Das Vorhandensein neurologischer Krankheiten wurde vor der Studie durch neurologische Untersuchungen, sowie durch Standard-MR-Messungen des Gehirns ohne Kontrastmittel mit Hilfe einer Turbo-Spin-Echo T2 gewichteten Sequenz (24 Schichten, Voxelgröße $0.93 \times 0.93 \times 5 \text{ mm}^3$) und einer Turbo-Flash T1 gewichteten Sequenz (MPRAGE (magnetization prepared rapid acquisition of gradient echo); Voxelgröße $1.17 \times 1.17 \times 1.17 \text{ mm}^3$) (Mugler and Brookeman 1990) ausgeschlossen.

3.1.2 Paradigma

Das von uns verwendete Paradigma war wie folgt gestaltet: Die Probanden wurden während der MRT-Messung zwei unterschiedlichen Stimulus-Qualitäten ausgesetzt: einer visuellen Go-No-Go-Aufgabe und akustischen Reizen als Hintergrund. Als akustischer Stimulus wurden drei verschiedene Geräuschqualitäten verwendet: der individuelle Rauschtinnitus des jeweiligen Probanden, ein weißes Rauschen oder Ruhe. Um das individuelle Tinnitus-Rauschen möglichst genau imitieren zu können, wurde von den Kollegen aus Heidelberg ein computergestützter Rauschgenerator („Noise Estimator“) verwendet. Mit seiner Hilfe lässt sich die Breite und Frequenz des Rauschens bestimmen und dieses dann erzeugen. Dieser Rauschgenerator wurde von Herrn Dr. Krick mittels des Programms „LabView“ (National Instruments) entwickelt. Diese drei Bedingungen wurden den Probanden in jeweils 15 Blöcken à 17 Sekunden in willkürlicher Reihenfolge über MRT-kompatible Kopfhörer dargeboten. Die Probanden wurden aufgefordert, die akustischen Reize zu ignorieren und sich auf die visuelle Aufgabe zu konzentrieren. Den Probanden

wurde durch ein an der Kopfspule des MRT befestigtes Spiegelsystem der Blick auf eine semitransparente Leinwand ermöglicht. Dorthin wurde mit Hilfe eines Beamers deutlich sichtbar eine pseudorandomisierte Buchstabenfolge projiziert. Die Buchstabenprojektion wechselte alle 420 ms. Die Aufgabe bestand darin, bei der sogenannten Go-Bedingung einen Knopf zu drücken. Diese war erfüllt, wenn ein O direkt von einem X gefolgt wurde, jedoch bei keiner anderen Kombination. Das O wurde also genutzt um die Aufmerksamkeit sowohl auf die Go- als auch auf die No-Go-Aufgabe zu lenken. Der Go-Stimulus wurde durch ein X definiert, das direkt auf das O folgte, jede andere Kombination aus O gefolgt von einem anderen Buchstaben, wurde als No-Go-Aufgabe definiert. In der gesamten Buchstabenfolge wurden jeweils 30 Go- und No-Go-Ereignisse versteckt. Das Paradigma stellt also eine Kombination aus Event-Design (OX-Aufgabe) und Block-Design (Geräuschbedingungen) dar. Beide sind kombiniert randomisiert, so dass nicht immer dieselben Bedingungen aufeinander treffen. Diese Methode, um mithilfe eines kontinuierlich ausführenden Tests Gehirnaktivität zu untersuchen, wird auch von Schneider M. et al. beschrieben (2010). Die detaillierte von uns verwendete Buchstabenfolge mit Hervorhebung der Go- und No-Go-Bedingungen ist im Anhang dieses Kapitels beigefügt.

3.1.3 Grundlagen der Datenanalyse

Die aus der Messung gewonnenen Rohdaten wurden in SPM importiert und ausgewertet. Diese Auswertung umfasste: Bewegungskorrektur (realignment), zeitliche Korrektur (slice timing correction), räumliche Normalisierung (stereotactic normalisation) und räumliches Glätten (spatial smoothing). Anschließend können statistische und graphische Analysen durchgeführt werden. Diese Berechnungen haben wir mit der statistical parametric mapping Software (SPM5) des Wellcome Institute London durchgeführt. Diese Software stellt eine MATLAB-Applikation unter eigener Oberfläche dar. Um den gefunden Regionen die anatomische Bezeichnung zuzuordnen, wurde der Talairach Client verwendet (Lancaster et al. 1997; Lancaster et al. 2000).

3.1.3.1 Zeitliche Korrektur

Die Aufnahme der Datensätze erfolgt schichtweise, es wird also eine Schicht nach der anderen aufgenommen. Die Verzögerung zwischen den Messungen der obersten und untersten Schicht kann einige Sekunden betragen, es werden also hämodynamische Antworten zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen. Dies muss für die statistische Analyse berücksichtigt und ausgeglichen werden. Jede Schicht wird in bestimmten Abständen (TR) mehrmals hintereinander gemessen. Die Informationen zwischen diesen Messpunkten sind unbekannt, können aber interpoliert werden, zum Beispiel durch Fourier-Analyse

und Phasenkorrektur des Signals. Eine Schicht dient als Referenzschicht und alle anderen werden um die zeitliche Differenz dazu korrigiert. Da die BOLD-Reaktion mit einer gewissen Trägheit reagiert, kann man davon ausgehen, dass sehr schnelle Signalveränderungen nicht durch den Blutfluss verursacht sind, sondern durch Atmung oder Puls. Werden sie herausgefiltert, verringert sich die Varianz und eine genauere Vorhersage des Signals ist möglich.

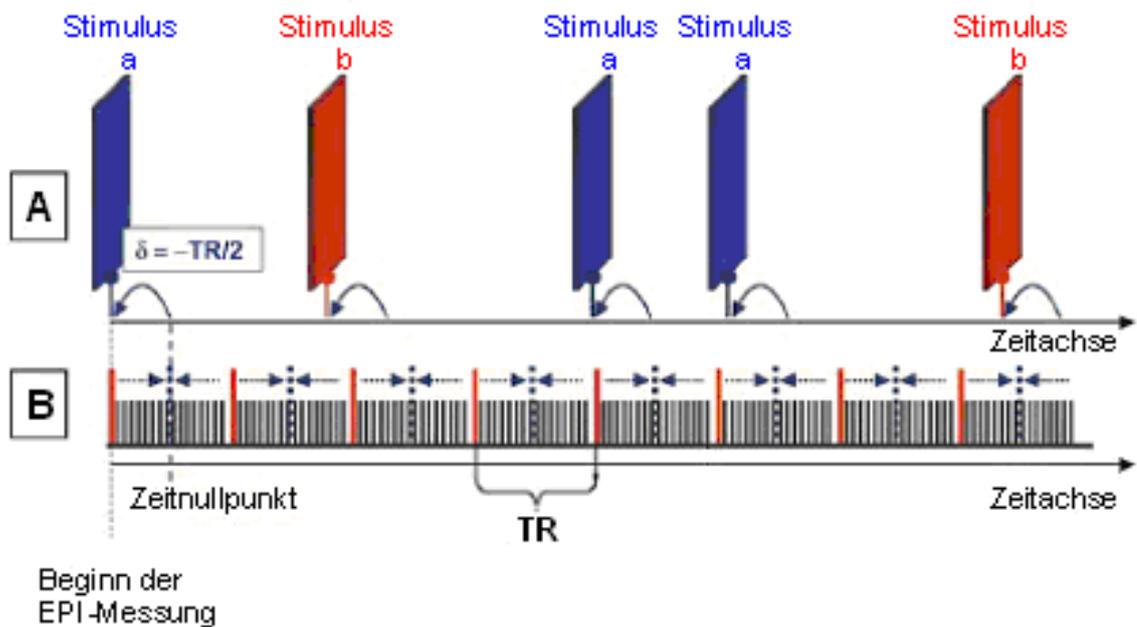


Abbildung 12 „Slice time correction“
(Schneider F. and Fink 2007)

3.1.3.2 Bewegungskorrektur

Die Aktivierung wird mit relativ hoher räumlicher Auflösung gemessen, je nachdem 1 bis 4 mm³. Ein Voxel beschreibt das Signal an einem bestimmten Ort und soll zu jedem Zeitpunkt die hämodynamische Reaktion der gleichen anatomischen Struktur wiedergeben. Die willkürlichen Bewegungen des Probanden werden während der Messung möglichst minimiert, aber kleine Artefakte, zum Beispiel durch die Atmung oder Pulsationen zerebraler Gefäße, bleiben. Um unterscheiden zu können, ob eine Signaländerung nun durch eine hämodynamische Antwort oder eine Bewegung, so dass eine andere anatomische Struktur an diesem Ort liegt, zustande kommt, nutzt man die Bewegungskorrektur. Es wird ein Referenzbild festgelegt (meist eine der ersten Aufnahmen), und alle anderen Bilder

werden dann darauf zur bestmöglichen Deckung gebracht. Mit Hilfe numerischer Korrekturalgorithmen wird die Abweichung von der Originalposition minimiert. Sechs Bewegungsparameter zur Verschiebung in die drei Raumrichtungen und zur Drehung um die drei Raumachsen werden solange berechnet, bis die resultierende Abweichung zwischen Referenz- und Arbeitsbild minimiert ist. Dieser Vorgang wird mit jedem einzelnen Bild der Messreihe durchgeführt.

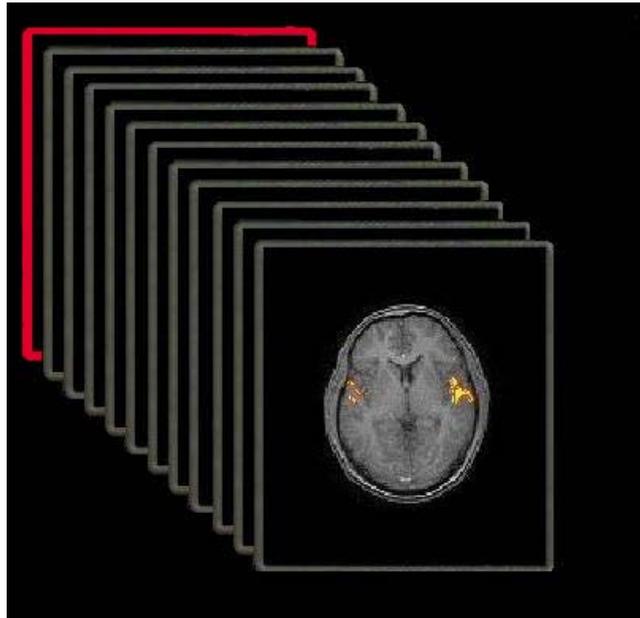


Abbildung 13 Bewegungs Korrektur

Die fMRI-Bilder werden am Referenzbild (rote Markierung) ausgerichtet (Siedentopf 2005)

3.1.3.3 Räumliche Normalisierung

Den Gruppenvergleich mehrerer Gehirne erschweren die anatomischen Unterschiede. Dabei wird, wie bei der Bewegungs korrektur, versucht, diese Unterschiede auszugleichen, so dass ein Voxel bei unterschiedlichen Aufnahmen (hier Personen) stets die gleiche Hirnstruktur abbildet. Zunächst werden die Bilder registriert und eine Reorientierung in definierter Standardausrichtung festgelegt, wie bei der Bewegungs korrektur. In einem zweiten Schritt werden Größenveränderungen und Scherungen in alle drei Raumrichtungen beachtet, um eine möglichst genaue Anpassung an das Referenzgehirn zu erreichen.

3.1.3.4 Räumliches Glätten

Die hämodynamische Reaktion ist in ihrer Ausdehnung durch die Größe des aktivierten neuronalen Netzwerks und das versorgende Kapillarnetz bestimmt. Somit sind Veränderungen in benachbarten Voxeln nicht unabhängig, sondern haben die gleiche Ursache. Die räumliche Glättung trägt dazu bei, diese definierte Abhängigkeit einzubringen, so dass sie bei der statistischen Analyse berücksichtigt werden kann. Außerdem wird der Messfehler verringert, das Glätten bewirkt eine räumliche Tiefpassfilterung und dadurch wird das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht.

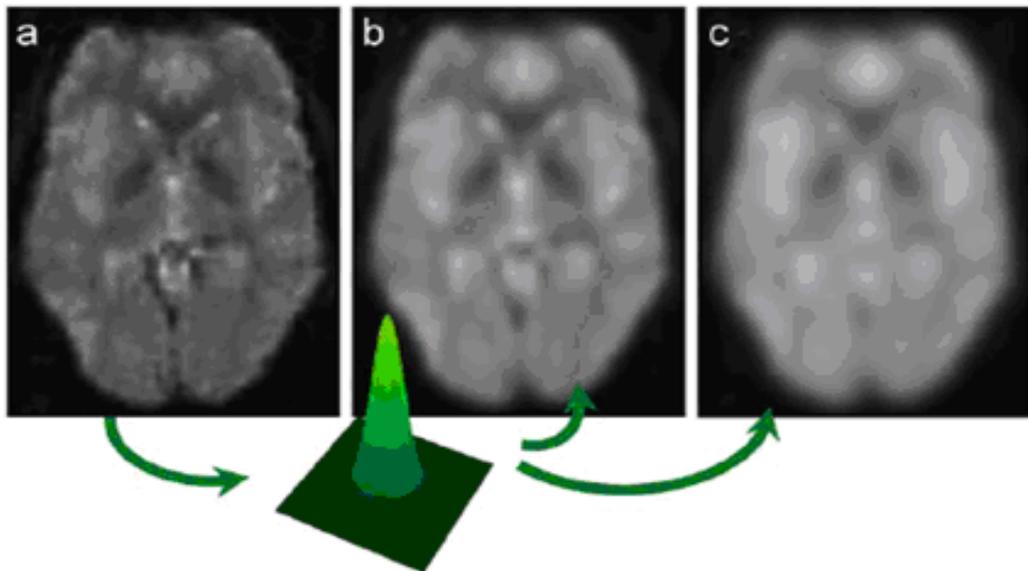


Abbildung 14 Glättung

Originalschicht eines EPI-Bildes (a) und dieselbe Schicht nach Glättung mit einer dreidimensionalen 6-mm- und 10-mm-Gauß-Funktion (b, c). Die Skizze zeigt eine zweidimensionale Gauß-Funktion (Schneider F. and Fink 2007)

3.1.4 Statistische Analyse

Zur Analyse der signifikanten Aktivitätsänderungen haben wir eine multisubject conjunction analysis angewendet. Bei dieser Methode werden Regionen markiert, in denen sich bei jedem einzelnen Probanden eine Änderung zeigt. Gehirnbereiche, die auch nur bei einem der Probanden keine Aktivierung aufweisen, werden durch diese numerische Vorgehensweise als nicht relevant gekennzeichnet. Dadurch lässt sich besonders bei einer geringen Anzahl von Probanden trotzdem eine hohe Zuverlässigkeit erzielen (Friston et al.

1999). Im Bereich der Insula haben wir zusätzlich anhand der Koordinaten aus der Veröffentlichung von Caria et al. (2010) eine „small volume correction“ angewendet, um gezielt diesen Bereich, wo wir eine Änderung erwarten, zu untersuchen. Durch diesen Schritt wird das versehentliche Beachten eines falsch-positiven Signals (durch Datenrauschen) nochmals eingeschränkt.

3.2 Die strukturelle Kernspintomographie

Die Verarbeitung und Auswertung der MRT-Daten erfolgte mit Hilfe der SPM5 Software (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Zuerst haben wir, um die Gehirne vergleichbar zu machen und so die Identifikation bestimmter Hirnstrukturen zu vereinfachen, eine Normalisierung durchgeführt. Auf diese stereotaktisch normalisierten Gehirne haben wir die Methode der voxelbasierten Morphometrie (VBM) angewendet. Sie wurde mittels der implementierten VBM-Toolbox für SPM (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm.html>) unter Anwendung der Standardparameter durchgeführt. Schließlich konnten die Daten der statistischen Analyse zugeführt werden. Für die Auswertung der strukturellen Daten im direkten Nachher-Vorher-Vergleich wendeten wir einen Paired t-Test, als Teil von SPM, an. Zum Vergleich zwischen der Musiktherapie-Gruppe und der Kontrollgruppe wurde eine 2x2-ANOVA angewendet. Dabei betrachtet man praktisch vier Gruppen von Datensätzen: Daten der Tinnitus-Patienten jeweils vor und nach der Musiktherapie, sowie Daten der gesunden Kontrollgruppe vor und nach dem Training des Tonfolgen-Diskriminierens. Es werden die Veränderungen der einen Gruppe mit den Veränderungen der anderen Gruppe vor und nach der Trainings- bzw. Therapiewoche verglichen.

Bei multiplen Paarvergleichen erhöht sich die Alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit. Um den Test auf diese Alpha-Fehlererhöhung anzupassen, wurden die gefundenen Signifikanzen durch ein post-hoc-Verfahren korrigiert (FWE, „Family-Wise Error“-Methode). Da es sich um eine sehr konservative Methode handelt, können Werte, die sich bestätigen, als sicher eingestuft werden. Daraus ergibt sich das auf Clusterlevel korrigierte Signifikanzniveau.

Um die Regionen, in denen Veränderungen stattgefunden haben, in einer anatomischen Landkarte darstellen zu können, wurde die Anatomie Toolbox verwendet (Eickhoff et al. 2005).

3.3 Die Probanden

Zur Vereinfachung werden im weiteren Text dieser Arbeit die Probanden der Musiktherapie-Gruppe als Patienten bezeichnet, im Gegensatz zu den Probanden der gesunden Kontrollgruppe.

3.3.1 Patienten

Die Auswahl der Patienten und ihre psychologische Untersuchung wurden ebenso wie die Musiktherapie in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Musiktherapieforschung (Viktor Dulger Institut) DZM e. V. und der Fakultät für Musiktherapie der SRH Hochschule Heidelberg durchgeführt. Die HNO-Klinik der Universität Heidelberg unterstützte alle medizinischen Untersuchungen. Ausschließlich die Kernspinaufnahmen wurden in der Klinik für Diagnostik und Interventionelle Neuroradiologie der Universität des Saarlandes in Homburg durchgeführt und ausgewertet.

Von April bis Juli 2008 wurde über Pressemitteilungen und im persönlichen Kontakt in der HNO-Klinik Heidelberg über die Studie informiert. Für den Erstkontakt konnten 41 Patienten gewonnen werden. An ihnen wurden ausführliche audiologische, internistische sowie psychologische Untersuchungen durchgeführt. Die Diagnostik orientierte sich an der AWMF-Leitlinie Nr. 017/064 (Lenarz 1998) und umfasste:

- HNO-ärztliche Untersuchung einschließlich Trommelfellmikroskopie, Nasopharyngoskopie, Tubendurchgängigkeit
- Tonaudiometrie
- Tympanometrie und Stapediusreflexe
- Otoakustisch Evozierte Potenziale (OAE) und Distorsionspotentiale (DPOAE)
- Hirnstammaudiometrie (BERA, Brainstem Evoked Response Auditory)
- Vestibulationsprüfung einschließlich kalorischer Prüfung
- (Kiefer-) Orthopädische Screening-Untersuchung: Halswirbelsäulendiagnostik, insbesondere auf funktionelle Störungen sowie orientierende Untersuchung des Gebisses und des Kauapparates
- Internistische Allgemeinuntersuchung zur Erfassung möglicher somatischer Komorbiditäten, insbesondere Blutdruckauffälligkeiten
- Erfassung der Tinnitus-Belastung mittels des Tinnitus-Fragebogens "TF" (Goebel and Hiller 1998) und des strukturierten Tinnitus-Interviews (Goebel and Hiller 2001)

- Psychodiagnostisches Screening mittels Symptom Checkliste nach Derogatis (SCL-90-R) und Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D).

Nur wenn die Untersuchungen im Wesentlichen unauffällig waren und insbesondere eine organische Ursache des Tinnitus ausgeschlossen werden konnte, war eine Teilnahme an der Musiktherapie möglich. Zudem wurden nur Patienten in die Studie aufgenommen, die keine psychiatrisch auffälligen Werte in den Screening-Fragebögen und keine primäre psychiatrische Diagnose aufwiesen. Insgesamt erfüllten 24 Patienten die in Tabelle 1 aufgeführten Einschlusskriterien. Ein Patient trat trotz Zusage seinen Therapieplatz ohne Begründung nicht an. Ausgeschlossen werden mussten 17 Patienten. Davon wiesen sieben Patienten keine relevanten Tinnitus-Beschwerden (zu geringe Belastung im Tinnitus-Fragebogen) und zwei Patienten eine extreme Belastung durch den Tinnitus bzw. eine psychiatrische Erkrankung auf, sodass eine stationäre Behandlung angeraten wurde. Bei drei Patienten war der Tinnitus nicht musikalisch darstellbar, vier Patienten waren so schwerhörig, dass keine Musiktherapie möglich war, ein Patient litt unter ausgeprägter Geräuschüberempfindlichkeit (Hyperakusis). Von den verbleibenden 23 Patienten wurde zunächst mit 7 eine Pilotwoche zur Erprobung der Machbarkeit der Musiktherapie durchgeführt. Die anderen 16 nahmen anschließend an einer Therapiewoche mit MRT-Messungen und einer psychologischen Auswertung teil.

Für die MRT Messung muss grundsätzlich zunächst geklärt werden, ob eine entsprechende Person ohne gesundheitliche Gefährdung untersucht werden kann. Voraussetzung dafür ist vor allem, dass sich keine ferromagnetischen Metalle im Körper befinden (Sawyer-Glover and Shellock 2000). Durch die Interaktion mit dem Magnetfeld würden Ströme und Hitze induziert und so ein erhebliches Risiko für Verletzungen bestehen. Außerdem sollten die Patienten keine Platzangst haben und nicht unter Rückenschmerzen oder Kreislauf- und Atembeschwerden leiden, um die Messung im Scanner möglichst entspannt durchführen zu können. Zwei Patienten mussten wegen Platzangst die Messungen abbrechen. Wegen technischer Probleme konnte die fMRT Messung nur bei fünf Patienten durchgeführt werden.

Tabelle 1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none">• Chronischer Tinnitus• Score im Tinnitus-Fragebogen nach Goebel & Hiller (1998) ≥ 30 und ≤ 64 (deutliche Belastung, aber nicht völlig dekompenziert)• Musikalische Darstellbarkeit des Tinnitus: Kernfrequenz und Rauschbandbreite sind bestimmbar• Keine ausgeprägte Schwerhörigkeit oder Ausgleich der Hörminderung durch Hörgeräteversorgung (Zielwert: < 40 dB Hörminderung im Bereich des Tinnitus)	<ul style="list-style-type: none">• Tinnitus hat verschiedene Klangkomponenten oder ist musikalisch nicht darstellbar• Objektive Ursache für Tinnitus z. B. Akustikusneurinom, Otosklerose o.ä.• Primäre psychiatrische Erkrankung• Ausgeprägte Hyperakusis• Hörminderung > 40 dB im Bereich des Tinnitus (trotz Hörgeräteversorgung)

3.3.2 Kontrollgruppe

Die Musiktherapie an Gesunden ist als Kontrolle nicht durchführbar, weil sie auf den jeweiligen Charakteristika des Tinnitus basiert. Deshalb haben wir eine Kontrollgruppe gesunder Probanden ($n = 15$, 7 m und 8 w) zum Vergleich der anatomischen Veränderungen durch die Musiktherapie gegenüber sonstigen akustischen Einflüssen eingeschlossen. Die Kontrollen trainierten über eine Woche Tonfolgen akustisch zu differenzieren. Zu zwei Zeitpunkten, vor und nach dem Training, wurde je ein anatomischer Gehirns scan gemessen. Diese Bilddaten entsprachen paarweise den Messungen der Tinnitus-Patienten vor und nach der Therapie. Durch die Paarung der Daten wurden somit nur die Veränderungen, aber nicht die individuelle Gehirnanatomie beachtet. Dadurch spielen auch Alter und Geschlecht der Probanden eine untergeordnete Rolle bei der statistischen Analyse mittels 2x2-ANOVA. Die Messung der Kontrollgruppe und deren Training wurde im Rahmen einer Studie des Internationalen Graduiertenkollegs über das Institut für Psychologie an der Universität des Saarlandes durchgeführt.

3.4 Heidelberger Modell der Musiktherapie bei chronischem Rauschtinnitus

Diese Studie wurde als Kooperation zwischen dem Deutschen Zentrum für Musikforschung (Viktor Dulger Institut) DZM e. V., der Fakultät für Musiktherapie der SRH Hochschule Heidelberg, der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Heidelberg und der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie der Universität Homburg/Saarland durchgeführt. Die Planung und Durchführung der Musiktherapie wurde von den Kollegen aus Heidelberg übernommen. Ich danke Frau Argstatter für die Bereitstellung der Informationen über die Heidelberger Musiktherapie. Die Darstellung erfolgt hier in gekürzter Form, für detaillierte Informationen verweise ich auf die entsprechenden Quellenangaben. In dieser Arbeit möchte ich nur die durch die Musiktherapie ausgelösten Veränderungen auf neuronaler Ebene analysieren und deuten. Die genauen Inhalte und Wirkmechanismen der Musiktherapie sind nicht Thema dieser Arbeit.

3.4.1 Wirkfaktoren des Heidelberger Modells

In der Musiktherapie finden sich viele unterschiedliche Denkansätze, ähnlich wie in der Psychotherapie. Je nach Ursprung sind diese Ansätze eher psychotherapeutisch oder durch die Technik der Musiktherapie gefärbt. Für den Bereich der Musiktherapie wurden fünf spezifische Wirkungsfaktoren vorgestellt (Hillecke and Wilker 2007), von denen die folgenden vier in der Behandlung des Tinnitus relevant sind:

3.4.1.1 Aufmerksamkeitsmodulation

Musik hat als auditives Signal eine ganz besondere Fähigkeit Aufmerksamkeit anzuziehen, stärker als alle anderen sensorischen Erfahrungen. Therapeutisch wird dieser Faktor zur Ablenkung genutzt. Er kommt in Entspannungsverfahren, bei der Anxiolyse sowie bei rezeptiven musiktherapeutischen Interventionen zum Einsatz. Im Gehirn sind an diesem Prozess wahrscheinlich die *Formatio reticularis*, der präfrontale Kortex und der Thalamus beteiligt, ähnliche Areale also, denen auch eine Rolle bei der Tinnitus-Entstehung zugeschrieben wird.

3.4.1.2 Emotionsmodulation

Musik wirkt in besonderem Maße emotionsinduzierend und –verstärkend. Während der Musiktherapie werden positive sowie negative Emotionen im Patienten aktiviert und die Erinnerung emotionaler Erlebnisse bearbeitet. Die dadurch ausgelösten emotionalen Reaktionen werden wahrscheinlich über das limbische System, den Gyrus cinguli und den rechten Frontallappen vermittelt (Jourdain 1998; Petsche 1993).

3.4.1.3 Kognitionsmodulation

Auditive Stimuli werden erst durch eine neurokognitive Leistung des Gehirns als solche wahrgenommen. Es besteht also ein Zusammenhang zwischen musikalischer Informationsverarbeitung allgemein und der Wahrnehmung des Tinnitus. Außerdem hat Musik das Potential Denkprozesse zu beeinflussen und hilft beim Aktivieren von episodischen und prozeduralen Erinnerungen. Wichtige Strukturen in diesem Zusammenhang sind der temporale Kortex und der Hippocampus. Dieser Faktor umfasst sowohl die subjektive als auch die soziokulturelle Bedeutung von Musik. Er kommt bei imaginativen musiktherapeutischen Interventionen ebenso zum Einsatz wie bei der ästhetischen Aktivierung und insbesondere bei der Aktivierung von erinnertem Wohlbefinden und psychotherapeutischen Intentionen.

3.4.1.4 Verhaltensmodulation- behavioraler Faktor (Konditionierung)

Aus lerntheoretischer Sicht kann Musik genutzt werden, um Verhaltensweisen zu konditionieren. Man versucht den Tinnitus-Ton mit angenehmen musikalischen Reizen zu verbinden und so die an ihn gebundene physiologische Erregung und negativen Emotionen zu entkoppeln (Hallam et al. 1984).

3.4.2 Aufbau des Heidelberger Modells bei chronischem Rauschtinnitus

Das entsprechende „Heidelberger Modell“ der Musiktherapie ist als störungsspezifische, empirisch wissenschaftlich orientierte, aber dennoch kreative und künstlerische Therapieform definiert (Hillecke and Wilker 2007). Die spezifische Wirkung entsteht durch Einbeziehung verschiedener psychotherapeutischer Basiskonzepte. Die Heidelberger Musiktherapie ist aus fünf Bausteinen aus übergreifenden Faktoren aufgebaut, die in weitere Untereinheiten, so genannte Module unterteilt sind. Dabei sind die psychoakustischen Eigenschaften der Ohrgeräusche von entscheidender Bedeutung. Die Technik der Therapie ist auf der Klangqualität des Tones aufgebaut. So lässt sich erklären, dass die wesentlichen Module des ursprünglichen Konzepts zur Therapie des tonalen Tinnitus auch bei Rauschtinnitus beibehalten werden können. Sie werden lediglich spezifisch auf die Klangqualität und die typischen Begleiterkrankungen angepasst.

Baustein 1: Counselling

Basiskonzept des Bausteins

In der ersten Sitzung erfolgt zunächst ein ausführliches psychoedukatives Gespräch im Sinne einer ausführlichen Beratung und Aufklärung. Dabei wird der Patient über die Funktionsweise des Gehörs und die Entstehungsmechanismen des Tinnitus informiert. Das

dem Konzept der Musiktherapie zu Grunde liegende neurowissenschaftliche Krankheitsmodell wird ihm mit Hilfe einer Abbildung näher gebracht (siehe Abbildung 15). Ziel ist es, dem Patienten ein schlüssiges Bild über seine Krankheit zu vermitteln. Ihm wird in dem Gespräch nahe gebracht, dass nicht primär die Ohren, sondern eine Reorganisation neuronaler Zentren an der Tinnitus-Entstehung und -Aufrechterhaltung beteiligt sind. So kann der Patient verstehen, wieso ein multimodaler Behandlungsansatz angestrebt wird.

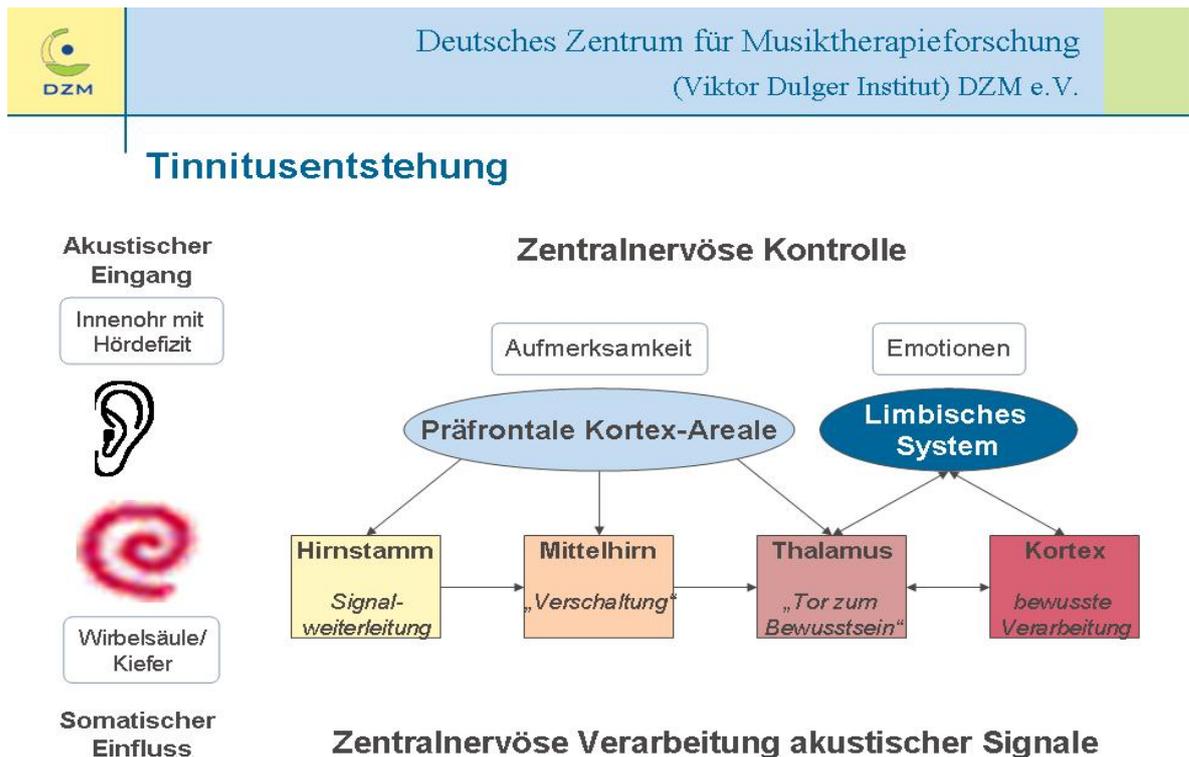


Abbildung 15 Konzept der Tinnitus-Entstehung des Deutschen Zentrums für Musiktherapieforschung

Im Rahmen der musiktherapeutischen Anamnese versucht ein erfahrener Therapeut zusammen mit dem Patienten, das Tinnitus-Rauschen möglichst genau nachzubilden. Dabei wird mittels eines Rauschgenerators die Kernfrequenz, Bandbreite und Lautstärke bestimmt. Die psychometrisch identische Bestimmung ist weniger wichtig. Es gilt viel mehr, für den Patienten ein subjektiv Tinnitus-ähnliches Geräusch entstehen zu lassen. Dieses Geräusch wird als so genanntes Tinnitus-Äquivalent bezeichnet und wird in der weiteren Therapie öfter aufgegriffen. Außerdem werden die Ergebnisse der medizinischen und psychologischen Eingangsuntersuchungen mit dem Patienten besprochen. Standardisiert werden die Bereiche Audiogramm und Tinnitus-bezogene Hörminderung, Tinnitus-

Belastungen laut Tinnitus-Fragebogen (Goebel and Hiller 1998), allgemeine psychologische Probleme und Komorbiditäten, bisherige Behandlungsansätze zur Bewältigung von Tinnitus, kraniozervikale und kardiovaskuläre Beschwerden sowie dauerhafte bzw. aktuelle Medikation besprochen. In Zweifelsfällen wird mit den behandelnden Ärzten Rücksprache gehalten bzw. eine erweiterte Diagnostik durchgeführt.

Postulierte Wirkfaktoren

Das intensive persönliche Gespräch zu Beginn der Therapie und die Aufklärung über Entstehungsmechanismen des Tinnitus sind wichtige Bestandteile der Therapie und werden bei allen anerkannten Therapieformen eingesetzt. So kann von Beginn an eine tragfähige Beziehung zwischen Patient und Therapeut entstehen, was für die weitere Planung und Durchführung der Therapie von entscheidender Bedeutung ist. Ein wichtiger Aspekt zur Steigerung der Motivation des Patienten ist die Erzeugung des Tinnitus-Äquivalents. Die Patienten erhalten dadurch die Möglichkeit, ihre Ohrgeräusche zu externalisieren und anderen Personen hörbar zu machen.

Baustein 2: Resonanzübung

Basiskonzept des Bausteins

Die aktive Resonanzübung basiert bei tonalem Tinnitus auf der individuellen, oktavierten Tinnitus-Frequenz. Da dies bei Tinnitus-Rauschen aufgrund der rauschenden Klangqualität nicht möglich ist, wird die Stimulation kraniozervikaler Resonanzräume durch schleifenartiges Umsingen der Kernfrequenz des Tinnitus mit Hilfe einer leicht erlernbaren, obertonreichen Singtechnik erreicht. Diese wird mehrmals täglich drei bis fünf Minuten als Hausaufgabe vom Patienten durchgeführt. Als Grundmetrum dient hierbei die jeweilige Herzfrequenz des Patienten zu Beginn der Therapieeinheit. Grund hierfür ist die Annahme, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren an der Entstehung und Aufrechterhaltung von Tinnitus beteiligt sein könnten. Durch die Resonanzübung kann eine aktive Maskierung des Tinnitus stattfinden. Des Weiteren fördert sie die Sensibilisierung im Kopf-Nacken-Bereich und löst dadurch auch Verspannungen.

Postulierte Wirkfaktoren

Durch gelungene Resonanzerzeugung werden nicht nur die kraniozervikale und kraniofaziale Muskulatur aktiviert, sondern auch die entsprechenden Nervenbahnen. Auf Grund der Annahme, dass zwischen somatosensorischer und auditiver Reizverarbeitung im Gehirn Querverbindungen bestehen, wird also über die gemeinsame Verschaltungseinheit des Nucleus cochlearis so eine korrigierende Stimulation der Hörbahn erreicht.

Baustein 3: Musikalisches Hörtraining

Basiskonzept des Bausteins

In den Modulen „Aufmerksamkeitstraining“ und „Neuroauditive Kortextreprogrammierung“ werden unter Einsatz standardisierter musikalischer Stimuli aktive Hör- und Diskriminationsübungen durchgeführt. Ziel ist es, dadurch dem Patienten Kontrollmöglichkeiten über auditive Prozesse zu vermitteln. Der Ablauf wird folgendermaßen gestaltet: Es werden dem Patienten standardisierte unbekannte Tonfolgen vorgespielt, deren Tempo auf der aktuellen Pulsfrequenz des Patienten beruht. Seine Aufgabe besteht jetzt darin, genau zuzuhören, zu versuchen, sich die Tonfolge zu merken und dann zu versuchen, die Tonfolge nachzusingen. Da Tinnitus häufig mit einer Hörminderung im Bereich der Tinnitus-Frequenz assoziiert ist, zeigen sich gehäuft Fehler bei Intervallen in diesem Spektrum (und des oktavierten Tinnitus-Äquivalents). Bei Rauschtinnitus zeigen sich vergleichbare Einschränkungen der Diskriminationsfähigkeit. Grund hierfür ist vermutlich, dass die Kernfrequenz auf der Läsionskarte lokalisiert ist, unabhängig von der Klangqualität der Geräusche. Diese fehlerhaft gesungenen Intervalle werden anschließend gezielt wiederholt und durch Intonationsübungen wird versucht, die Fehler zu beseitigen. Als Hausaufgabe für den Patienten sollen diese Fähigkeiten auch selbstständig, außerhalb der Therapiesitzungen weiter trainiert werden. Dazu eignet sich das regelmäßige Mitsingen von Nebenstimmen in selbst gewählter Musik, zum Beispiel aus dem Radio. Speziell die Nebenstimmen herauszuhören ist eine deutlich schwierigere Aufgabe als das bloße Mitsingen von Melodien und fordert so gezielt das bewusste Zuhören.

Postulierte Wirkfaktoren

Durch diese Übung wird dem Patienten eine weitere Kontrollmöglichkeit über akustische Prozesse vermittelt. Das gezielte Training der fehlerhaft gesungenen Intervalle führt zu einer neuronalen Reorganisation der Tonotopie im auditorischen Kortex sowie zu einer subjektiven Verbesserung des Hörvermögens. Die verbesserte Diskriminationsfähigkeit erleichtert den Umgang in alltäglichen Situationen, zum Beispiel Richtungshören und Gespräche verfolgen.

Baustein 4: Tinnitus-Landkarte

Basiskonzept des Bausteins

Die Überlegung besteht darin, dass man eine gezielte Desensibilisierung vom Tinnitus erreichen kann, wenn man sich vorher auslösende Situationen oder Tinnitus-freie Phasen bewusst macht. Ziel ist das Erkennen einzelner Situationen und Faktoren, in denen der

Tinnitus besonders laut, präsent oder penetrant empfunden wird, sowie umgekehrt Situationen, in denen sich die Belästigung mindert. Die Patienten sollen gegenüber diesen Wahrnehmungen sensibilisiert werden, ohne diese Veränderungen in numerischen Kategorien ausdrücken zu müssen. Die Zusammenstellung all dieser Tinnitus-beeinflussenden Situationen und Faktoren bezeichnet man als so genannte Tinnitus-Landkarte. Im Vergleich zu standardisierten Tinnitus-Tagebüchern ist sie ein zeitlich sehr begrenztes Instrument. Die Tinnitus-Landkarte wird als Grundlage für die Desensibilisierung ausgewertet und die Situationen und Faktoren hierarchisch geordnet.

Postulierte Wirkfaktoren

Das aufmerksame Beobachten des Tinnitus lässt den Patienten einen Verlauf erkennen. Tinnitus ist keine feste Größe, sondern er lässt sich durch äußere und innere Faktoren beeinflussen. Diese Erkenntnis bildet eine wesentliche Grundlage für die weitere Therapie, steigert die Selbstwirksamkeit und fördert die Compliance des Patienten.

Baustein 5: Tinnitus-Dekonditionierung

Basiskonzept des Bausteins

Ziel der Dekonditionierung ist die Entkopplung von Tinnitus-Erleben und psychophysiologischen Reaktionsmustern. Durch gezieltes Entspannungstraining wird versucht, körperliche Entspannung mit einer Änderung des emotionalen Befindens zu verknüpfen. Das musiktherapeutische Entspannungstraining wird zu Beginn der Therapie im Liegen durchgeführt. Um eine möglichst bequeme Position einzunehmen, stehen dem Patienten eine ergonomisch geformte Liege mit entsprechenden Polstern und je nach Bedarf Decken gegen Auskühlung zur Verfügung. Die musikalischen Reize werden ihm über bequem sitzende, größenverstellbare Kopfhörer vermittelt. Der Therapeut nimmt sie über ein baugleiches Modell ebenfalls wahr und kann so zum Beispiel die Lautstärke abgleichen. Die musiktherapeutische Entspannungsinduktion wird in Anlehnung an das musiktherapeutische Entspannungstraining nach Bolay & Selle (Bolay and Selle 1982) durchgeführt. Dabei wird dem Patienten standardmäßig ein ihm meist unbekanntes Musikstück vorgespielt. Verwendung findet hier das Musikstück „Traumphase“ von Markus Rummel, ein Stück, das unter Berücksichtigung musikpsychologischer Kriterien komponiert wurde. Ziel ist die maximale Förderung physiologischer Entspannung. Dazu sind eine einfache Harmonik, ruhiges Tempo und keine nachvollziehbaren melodischen Phrasen verwendet. Außerdem wird im Verlauf das Grundmetrum langsam gesenkt, so dass es zu einer unwillkürlichen physiologischen Herabregulierung kommt. Die entspannungsfördernde Wirkung konnte in Vorstudien überprüft werden (Argstatter et al. 2006). „Traumphase“ hat sich als wirksa-

mes und von den Patienten gut angenommenes Musikstück erwiesen. Eine Standardisierung ist hier aus vielerlei Gründen besser als improvisierte Musik oder Musik nach individuellem Geschmack.

Gängige Entspannungstherapien arbeiten oft mit dem Bild einer Phantasie- oder vorgegebenen Imaginationen. Der Nachteil ist, dass sie keinen intrinsischen Entspannungscharakter haben. So kann zum Beispiel eine Bergtour oder ein Strandspaziergang für einige sehr angenehm, für andere jedoch mit Ängsten verbunden sein. Deshalb steht bei der Musiktherapie ein vom Patienten selbst generiertes Wohlfühlbild im Mittelpunkt. Durch das eigene Erschaffen wird außerdem die Selbstwirksamkeit gesteigert und die Kreativität des Patienten gefördert. Im therapeutischen Gespräch werden dem Patienten diese Grundlagen vermittelt und ihm seine Aufgabe detailliert erklärt. Ziel ist es, während des musikalischen Entspannungstrainings ein individuelles Wohlfühlbild zu finden. Am besten hierfür eignet sich eine konkret erlebte Situation, mit der der Patient positive Erinnerungen verbindet. Das Bild sollte möglichst wenig abstrakt oder unpersönlich sein, am besten ist der Patient selbst Teil im Bild. Zudem soll das Bild überdauernd und nicht an eine bestimmte Gegebenheit gebunden sein. Nicht geeignet sind Situationen mit einer negativen Färbung, die zum Beispiel laut der Tinnitus-Landkarte als verstärkende Faktoren wirken, ebenso wie unruhig bewegte Bilder (zum Beispiel ein Autorennen) oder Situationen, in denen stellvertretend eine andere Person im Mittelpunkt steht (zum Beispiel die Tochter mit dem ersten Freund, worüber sich die Mutter freut). Geeignete Wohlfühlbilder sind zum Beispiel die Vorstellung „Sitzen am Rande eines Bergsees bei Sonnenaufgang“, „Liegen auf einer Waldlichtung neben einem plätschernden Bächlein“, „Entspanntes Ausruhen nach einem Saunagang“ oder „Betrachten eines Rosenbuschs“. Ziel ist es, die Wohlfühlbild-Imagination als Auslöser für physiologische Entspannung zu nutzen. In der Phase der musikalisch induzierten Entspannung wird über einen Rauschgenerator nun intermittierend das Tinnitus-Rauschen eingespielt. Ziel ist es, eine Entkopplung von dem Tinnitus-Geräusch und den aversiven Assoziationen zu erreichen. Aus dieser Grundlage heraus können zunehmend konkrete Situationen anhand der Tinnitus-Landkarte bearbeitet werden. Der Patient stellt sich unter Anleitung des Therapeuten eine auslösende Situation vor, beobachtet bewusst seine physiologischen und psychologischen Reaktionen und versucht diese zu kontrollieren. Durch die Kopplung des Wohlfühlbildes mit körperlicher Entspannung gelingt es sehr gut, auch physiologische Reaktionen zu regulieren. Es findet eine Entkopplung von Tinnitus-Erleben und psychophysiologischen Erregungsmustern statt. Zur Verlaufsüberprüfung wird ein unterstützendes Rückmeldesystem in Form von psychophysiologischen Messungen während der Dekonditionierung verwendet. Um die

Verknüpfung zwischen Wohlfühlbild und körperlicher Entspannung zu festigen, soll das Bild mehrmals täglich bewusst aufgerufen werden. Ziel ist die stabile Etablierung des Wohlfühlbildes als effektive selbstwirksame Möglichkeit zur Regulierung des individuellen physischen und psychischen Befindens.

Postulierte Wirkfaktoren

In der *Formatio reticularis* werden Impulse aus dem auditorischen, motorischen und limbischen System verknüpft. Gezieltes musikalisches Entspannungstraining greift in diesen Regelkreis ein. Es fördert die bewusste Steuerung emotionalen Erlebens und die unbewusste Korrektur der Tinnitus-Wahrnehmung. Somit werden fehlgesteuerte thalamische Filterfunktionen und auch andere emotionale Zentren wieder aufgebaut. Außerdem kann Musik im behavioristischen Sinne zur Konditionierung von Verhalten genutzt werden. Aus lerntheoretischer Sicht kann somit die Anwendung des Wohlfühlbildes, die an Entspannungsmusik als akustischen Reiz gekoppelt ist, und die dadurch erzeugte Reduktion des Tinnitus als effektiver Konditionierungsprozess erklärt werden.

Baustein 6: weiterführende Übungen

In den ersten vier Wochen nach Ende der Therapie führen die Patienten die Resonanzübungen weiterhin zwei- bis dreimal täglich regelmäßig durch. Weiteres Training ist nur nötig, solange der Tinnitus noch besteht, ansonsten kann diese Technik als Hilfe in Akutsituationen beibehalten werden. Die Wohlfühlbild-Imagination soll dauerhaft als festes Basistraining täglich in Ruhephasen durchgeführt werden. So stärkt sich die Kopplung des konditionierten Reizes für die Entspannungsreaktion. Als regelmäßiger Bestandteil des Alltags hilft das Basistraining bei der aktiven Stressprävention. Zusätzlich wird das Wohlfühlbild in Akutsituationen angewendet um gezielt Kontrolle über die Tinnitus-Wahrnehmung zu erlangen. Die Übungen zur neuroauditiven Kortexreprogrammierung und Hörtraining sind mit Abschluss der Therapie beendet. Die neuronale Reorganisation wurde in dieser Zeitspanne hinreichend aktiviert und ein eigenständiges Fortführen ohne Überwachung durch einen geschulten Therapeuten ist nicht sinnvoll.

Postulierte Wirkfaktoren:

Durch das Fortführen der Übungen auch nach Ende der Therapie wird dem Patienten überdauernde selbstwirksame Kontrolle über die Tinnitus-Symptomatik vermittelt. Im Sinne der sekundären Prävention helfen ihm diese Strategien im Umgang mit seinem Tinnitus und bieten eine Hilfe, um möglicher erneuter Dekompensation gezielt entgegen zu wirken.

Tabelle 2 Behandlungsmanual des Heidelberger Modells der Musiktherapie bei chronischem Tinnitus

Bausteine	Module	Techniken
Counselling	Neurowissenschaftlich fundiertes Krankheitsmodell	Visuell gestützte Aufklärung über Tinnitus-Entstehung im ZNS (Vermittlung eines Krankheitsmodells) Informationen über kardiovaskuläre Zusammenhänge
	Erstellung des Tinnitus-Äquivalents	Nachbildung des individuellen Tinnitus am Rauschgenerator (Kernfrequenz und Bandbreite)
	Erfassung somatischer und psychologischer Besonderheiten	Aufklärung über HNO-Befunde, Anamnese psychologischer und somatischer Komorbiditäten, Vortherapien, Akut- und Dauermedikation, Internistische Untersuchung (insb. Blutdruckmessung)
Resonanzübung	Resonanzübung	Stimulation von kraniozervikalen Resonanzräumen durch schleifenartiges Umsingen der (oktavierten) Kernfrequenz des Tinnitus (Obertonsingen); Tempo der Übung basiert auf der aktuellen Pulsfrequenz der Patienten (Taktell)
Musikalisches Hörtraining	Aufmerksamkeitstraining	Nachsingen vorgegebener, unbekannter, standardisierter Tonfolgen; Tempo der Übung basiert auf der aktuellen Pulsfrequenz der Patienten (Taktell)
	Neuroauditive Kortextreprogrammierung	Intonationsübung fehlerhafter Intervalle im Bereich des Tinnitus; Tempo der Übung basiert auf der aktuellen Pulsfrequenz der Patienten (Taktell)
Tinnitus-Landkarte	Erstellen einer zeitlichen Tinnitus-Landkarte	Zusammenstellung von Tinnitus-auslösenden/-verstärkenden und -abschwächenden Faktoren und Situationen
	Auswertung der Tinnitus-Landkarte	Hierarchisierung der Situationen der Tinnitus-Landkarte als Grundlage für das Desensibilisierungstraining

Bausteine	Module	Techniken
Tinnitus-Dekonditionierung	Körperliche Entspannung	Musiktherapeutisches Entspannungstraining
	Aktivierung von "erinnertem Wohlbefinden"	Erstellung eines Wohlbildes und Training der Wohlbildimagination als Auslöser (Ankerreiz) für physiologische Entspannung
	Desensibilisierung	Einspielen des "Tinnitus-Rauschens" vom Rauschgenerator in T-Landkarten Situationen
	Psychophysiologische Messung	Erfassung von "Stress-Parametern", Kontrolle der psychophysischen Reaktion des Patienten durch "Wohlbildimagination" optional: Blutdruckmessungen
Weiterführende Übungen	Wohlbild	Basistraining: dauerhafte Etablierung des Wohlbildes als konditionierender Reiz für Entspannungsreaktion "Anwendungstraining": gezielte Kontrolle der Tinnitus-Wahrnehmung in "Akutsituationen"
	Resonanzübung	Anfänglich regelmäßiges Training, dann als dauerhaftes "Notfallmedikament"

3.4.3 Studiendesign

Der komplette Aufbau und Ablauf der Musiktherapie wurde von den Kollegen der Heidelberger Musikhochschule organisiert. Die Patienten waren während dieser Woche von ihren beruflichen Verpflichtungen befreit und lebten in einer eigens für die Musiktherapie zur Verfügung gestellten Unterkunft, so dass sie auch von ihren sozialen und alltäglichen Aufgaben losgelöst waren und sich ganz der Therapie widmen konnten.

Das Studiendesign entspricht einer prospektiven Studie. Alle Patienten erhielten die Musiktherapie in Form einer Kompakttherapie (Therapiedauer eine Woche; neun Sitzungen Einzelmusiktherapie à 50 Minuten und zwei Gruppenberatungsveranstaltungen). Aufgrund der Überlegenheit der Behandlungsvarianten "Kompakt" bei Patienten mit tonalem

Tinnitus wurde auch bei der Konzeption des Behandlungsmanuals für Tinnitus-Rauschen die strikte zeitliche Begrenzung auf eine Dauer von fünf Therapietagen eingehalten. Ein ähnlich umfassendes und dabei doch zeitlich sehr begrenztes Therapieverfahren existiert derzeit weltweit nicht. Kontrolle der psychophysischen Reaktion des Patienten auf den Tinnitus wurde durch Erfassung von "Stress-Parametern" (Hautleitwerte) sowie durch die fotoelektrische Messung der Herzfrequenz mittels des Biofeedback-Geräts BIOSOM 8000 überprüft. Diese Daten wurden den Patienten zum Abschluss der Übungseinheit als visuelles Feedback zurückgemeldet.

Zum Vergleichen der anatomischen Veränderungen durch die Musiktherapie gegenüber sonstigen akustischen Einflüssen auf das Gehirn, wurde eine Kontrollgruppe gesunder Probanden eingeschlossen. Die Kontrollen trainierten über eine Woche Tonfolgen akustisch zu differenzieren.

3.5 Anhang

Hier die von uns für das Paradigma verwendete Buchstabenfolge. Die Go-Bedingungen sind jeweils grün, die No-Go-Bedingungen rot hervorgehoben:

GEFEGACBHDCEGBFGBFDFGHBHGACEAGOXDCDBCAXADGBGCGBH-
 FEBCOCDBDGCHCBGFACFXEFDFEFHGAEDHA-
 COHCBHACBxBFCBDGECBDCGBCDADGEFHAGECBCFCHOXEACFACFGB-
 GACACHDFCGHDEAEFXCEACOXHFDBHAHEDABFXFBFGCOXHDHEXDFAFADF-
 CHGHABOADCCEGBFXEBCGBACDFDGHFBCFHCOXHBFBFEDCFAD-
 FCAXCDCEGCFADFEFEBFCEHOBXHXCEAGCHDEBCAEBDABHDEHOADFEFHEB-
 CHBDHDCFXCXHFGEFDFHEFCHEFABCDAOAHAXDGDBFCGBFEDGEBGAF-
 BAHBGEGXFGFDBADOXFDCBDEDGFAECFXAHAGHEGOXHBHADFEAGECFB-
 GABFDFGDGFXCAFACHFGCFCOXBEAXFAHGFAABCBEFEDBGDACHBHECBHD-
 BOHBHFBDAEDGDFHBEDEXEHCFHBCOCDHDCBxBADFHACHDBGFOXAF-
 GBGDFHFCEBCDHFDFAHBDHGCHEXBHADHBFBOXDEDEDBCXHAB-
 DHBFGDAHFDFCEDGDFGFHOXDAFXGHGCBCABEDBFABAGEBFDFDBGDEH-
 CDEHXEGCOBFGDHCADBDHAHAEDAFCEFGBDBXHECBAFAHDFOGE-
 FAXDAHGDHCDFFBCACBDHDCHAHCGBAGEDGBOXHAFCFEHDGAEDHCXCAE-
 BCGEFCBGOXHAXDBACHDAHC FEHCHBAHCEAHAGEHOXEFBGCHADGEBHE-
 ABAXDOXFDHAEHEAEACBAEGHEGBHDFEHFCEHCDBHBAXFAFBADH-
 CHEDCDAEGABC FEHDFOAFXBGCFAGCBEAHDEACEBOBAECBGBHDA-
 HAXDGD FXBCECECBGEGEGCHCEGECFGOCFBXGAHEHFHADGEBAGBCOXED-
 GAEAGCHDAGEGEDGXHDEHFGEHGCDCFAFOFXHGDEFBHGAEHECABEAGFEBHF-

BABEGDEH OX HECAGFDCHCFBHFAXAHAFHFHGHGAEHBC OX ADABHBGBAHE-
GCHDGAGBDACFHDGAGFGAEDXAFEBE OA DFGDCDBEGAGDBHAGFXHB OH BHF-
CHDCADBEGDHBFDHCBCAHFBEXBFAHD OX EACGEDHBDFCBGHCDBEXBAB-
DBHDFGH OG BCBAECAFDEBEADEGBDFGEBGFAGCXE OX BGDGFAEFEGXAE-
FDGHABFBDCHEDGCEBDH OX GHXEFAHAFAEFAEHACHBFDG OX AGCDEDEGFGF-
HAHDGDXAC OA CGEFEHBFMGDGBHADGAHBHGDA OX AFBDXFGHGDCHG-
FEFCA OX DEHXEAEBDAHEBHBEGHGHAGA EH OC GCAGHXBDCFCGEFBGDEH-
GAGCFGFBDFGC OX EBCBHDDBEDXCEABECHDBDFAGHAF C OE AGXDAHCEACGBG-
FABAD OF XBHAEHEGHEBDECEFEHGADBGC B OX HEAEHBHEHXFHEFABEFGA EH-
DECDGHB OE ACBXHBDBEHBGBD GABGADAGCB OD FAGHDXDAFGFCEADGBFEDA-
HABFHCGDEFGAEACFD OC AFDBFCFBDCAGACXFHCECHCHFDGB OX EDEHGFE-
CEGEGBAHDHAC OA BDXBFAFABAEHBDHGFHAFGAXBEBHDHGD-
G OG AHAFDCDCFXCBDACDEHCBF OX BGHGDFHACECGDCFEFEFEBHECDHGH-
DAEBAEFBXAH OE ADABHGDHEADGAECHGDFHXBGHDH OB HEGXAE-
GAGCFCDHNBHGHBCFEFGCH OX ECHGDBEFGXFGDHCDHB OX DCEDFBHDCEH-
BFCFBADBFXDGAGHGHBFCEHFAGAGHEDCBAHGAH

4 Ergebnisse

4.1 Soziodemographische und audiometrische Charakteristika

Untersucht wurden insgesamt 14 Patienten mit chronischem Rauschtinnitus. Es handelte sich um 6 Männer und 8 Frauen im Alter von 37 bis 74 Jahren (Mittelwert 55,4, Standardabweichung 11,6). Der Tinnitus besteht bei ihnen im Durchschnitt seit $7 \pm 6,9$ Jahren. Knapp 80 % der Patienten gaben in der audiometrischen Untersuchung ein Breitbandrauschen als Tinnitus-Äquivalent an und gut 20 % ein Schmalbandrauschen. Die Kernfrequenz des Tinnitus-Rauschens lag bei 5955 ± 2361 Hz mit einer durchschnittlichen Rauschbreite von 855 ± 1077 Hz. Von 10 Patienten wurde der Tinnitus beidseits empfunden, von 4 einseitig (jeweils 2 rechts und 2 links). Die Verdeckungsschwelle des Tinnitus lag bei rund 48 ± 14 dB. Die subjektiv empfundene Lautstärke im Verhältnis zur Umgebung ist in Abbildung 16 dargestellt. Anhand der Auswertung des strukturierten Tinnitus-Interviews empfanden mehr als 90 % der Patienten den Tinnitus ständig oder teilweise/manchmal als „lästig“; rund 40 % empfanden ihn dauerhaft als „quälend“ (siehe Abbildungen 17 und 18). Die Patienten hatten bereits früher andere Therapieversuche unternommen. Diese sind in Abbildung 19 dargestellt. In der psychologischen Anamnese hatten alle untersuchten Patienten ein unauffälliges psychologisches Profil ohne psychiatrische Komorbiditäten.

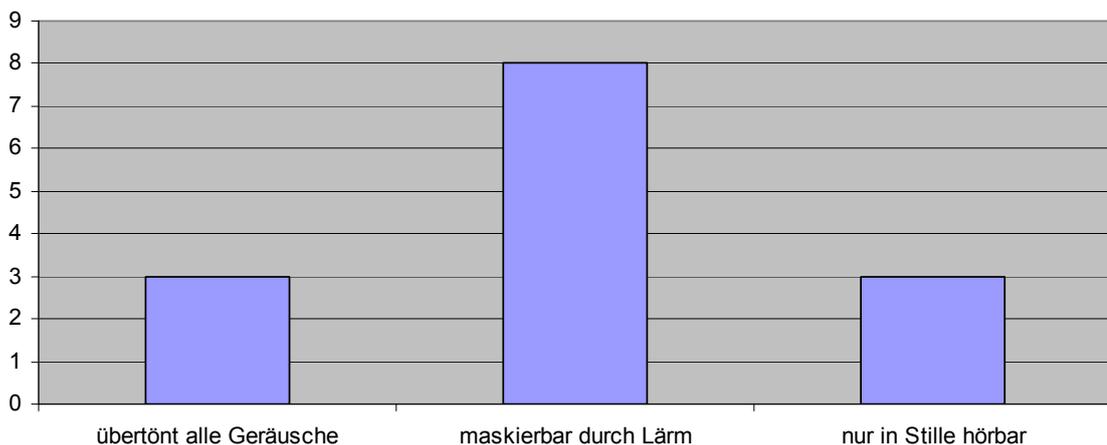


Abbildung 16 Subjektive Beurteilung der Lautstärke des Tinnitus vor der Therapie

Auf der Y-Achse ist die Anzahl der Patienten dargestellt, auf der X-Achse die entsprechende Zuordnung der Lautstärke des Tinnitus in Relation zu den Umgebungsgeräuschen durch die Patienten

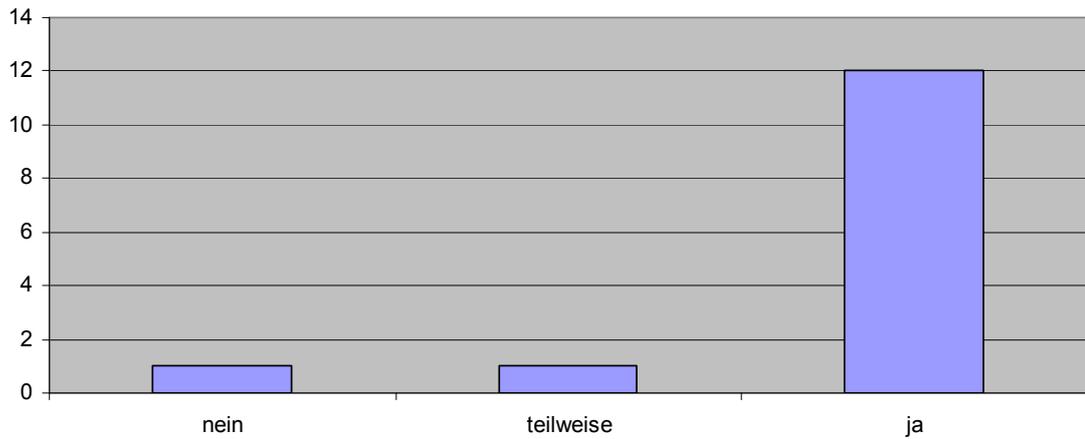


Abbildung 17 Subjektive Beurteilung des Tinnitus als "lästig" vor der Therapie
 Auf der Y-Achse ist die Anzahl der Patienten dargestellt, auf der X-Achse die entsprechende Zuordnung in drei Gruppen

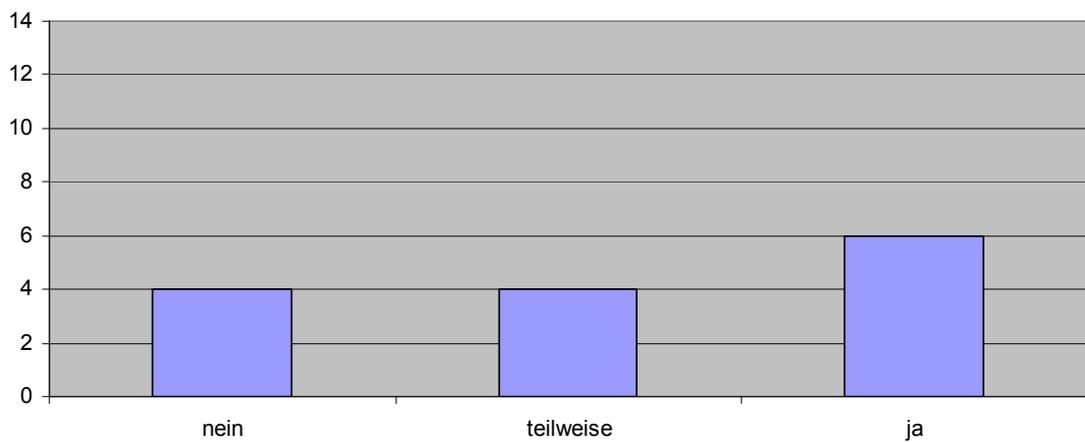


Abbildung 18 Subjektive Beurteilung des Tinnitus als "quälend" vor der Therapie
 Auf der Y-Achse ist die Anzahl der Patienten dargestellt, auf der X-Achse die entsprechende Zuordnung in drei Gruppen

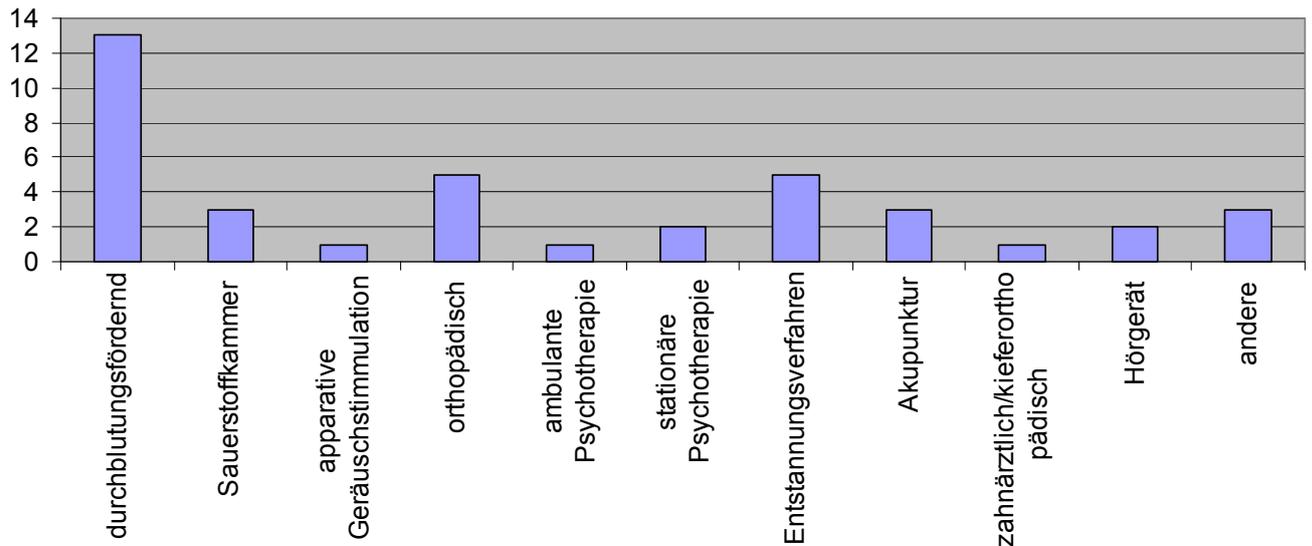


Abbildung 19 Früher durchgeführte Therapieversuche der Patienten

Auf der Y-Achse ist die Anzahl der Patienten dargestellt, auf der X-Achse die entsprechende Zuordnung zu den jeweiligen Therapieverfahren (Mehrfachnennung möglich)

4.2 Subjektive Beurteilung durch die Patienten

Die subjektiv empfundene Belastung der Patienten durch den Tinnitus wurde vor und nach der Musiktherapie mit Hilfe des Tinnitus-Fragebogens dokumentiert. Zur Auswertung wurden diese Werte in das Statistikprogramm SPSS importiert und darin ein nicht-parametrischer Test für gepaarte Werte (Wilcoxon-Test) durchgeführt. Nicht-parametrische Tests sind besser geeignet für kleine Stichproben, und es besteht keine Notwendigkeit einer Normalverteilung der Werte. Es zeigt sich eine signifikante Abnahme des Punktescores ($p < 0,01$). Im Durchschnitt geht der Wert von 43 ± 12 auf 28 ± 14 zurück. Die Werte jedes einzelnen Patienten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Punktescore im Tinnitus-Fragebogen aller 14 Patienten														
Prä	56	59	51	68	38	38	44	42	32	46	30	39	31	31
Post	55	45	29	44	20	42	19	28	14	16	17	32	26	6
Differenz	1	14	22	24	18	-4	25	14	18	30	13	7	5	25

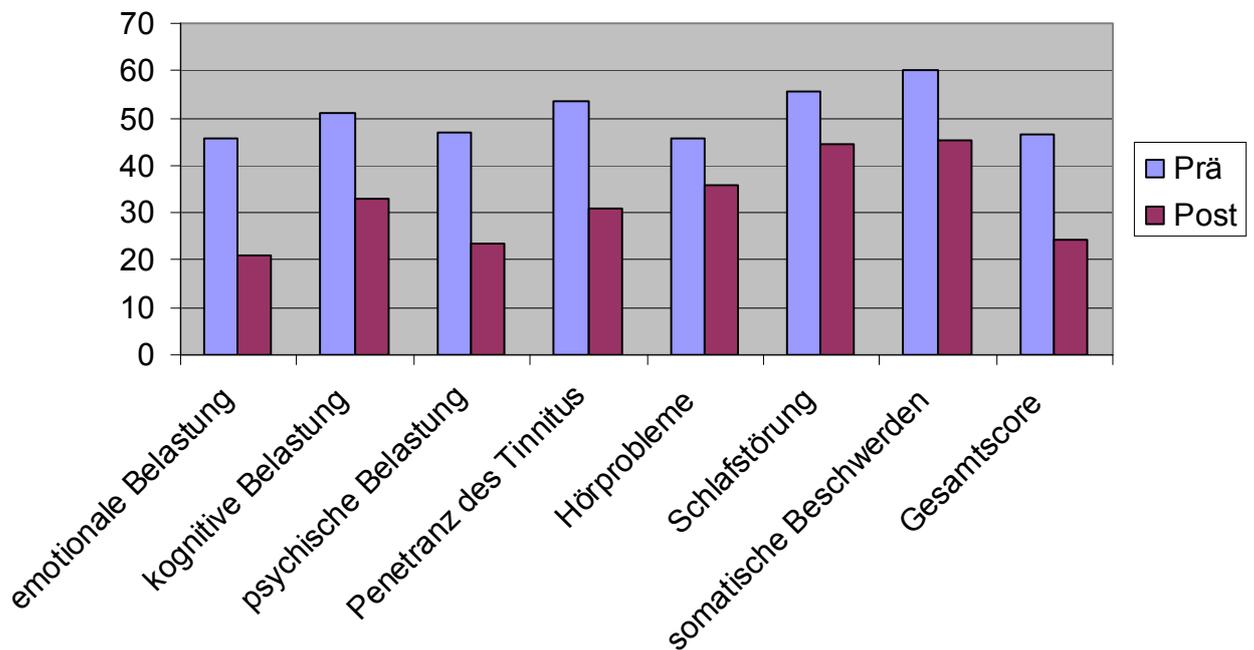


Abbildung 20 Entwicklung der Werte im Tinnitus-Fragebogen

Auf der Y-Achse ist der Mittelwert des Punktescores aller Patienten im Tinnitus-Fragebogen und der einzelnen Unterkategorien dargestellt. Die Zahlen sind Prozentrangwerte in Bezug auf den Maximalwert. Prä ist vor der Therapie, Post unmittelbar danach. Die X-Achse zeigt die einzelnen Unterkategorien und den Gesamtscore des Tinnitus-Fragebogens

4.3 Strukturelle Veränderungen

4.3.1 Therapie Rauschtinnitus: post > prä, n = 14

Zur Beurteilung der Veränderungen der grauen Hirnsubstanz durch die Musiktherapie wurden die Datensätze aller Patienten von jeweils vor und nach der Therapie mit einem gepaarten t-Test miteinander verglichen. Eine signifikante Zunahme der grauen Substanz nach der Musiktherapie lässt sich in mehreren Regionen feststellen ($p < 0,001$). Es zeigen sich Cluster im Bereich des Heschl'schen Gyrus und des Hippocampus (siehe Abbildung 21 und Abbildung 22).

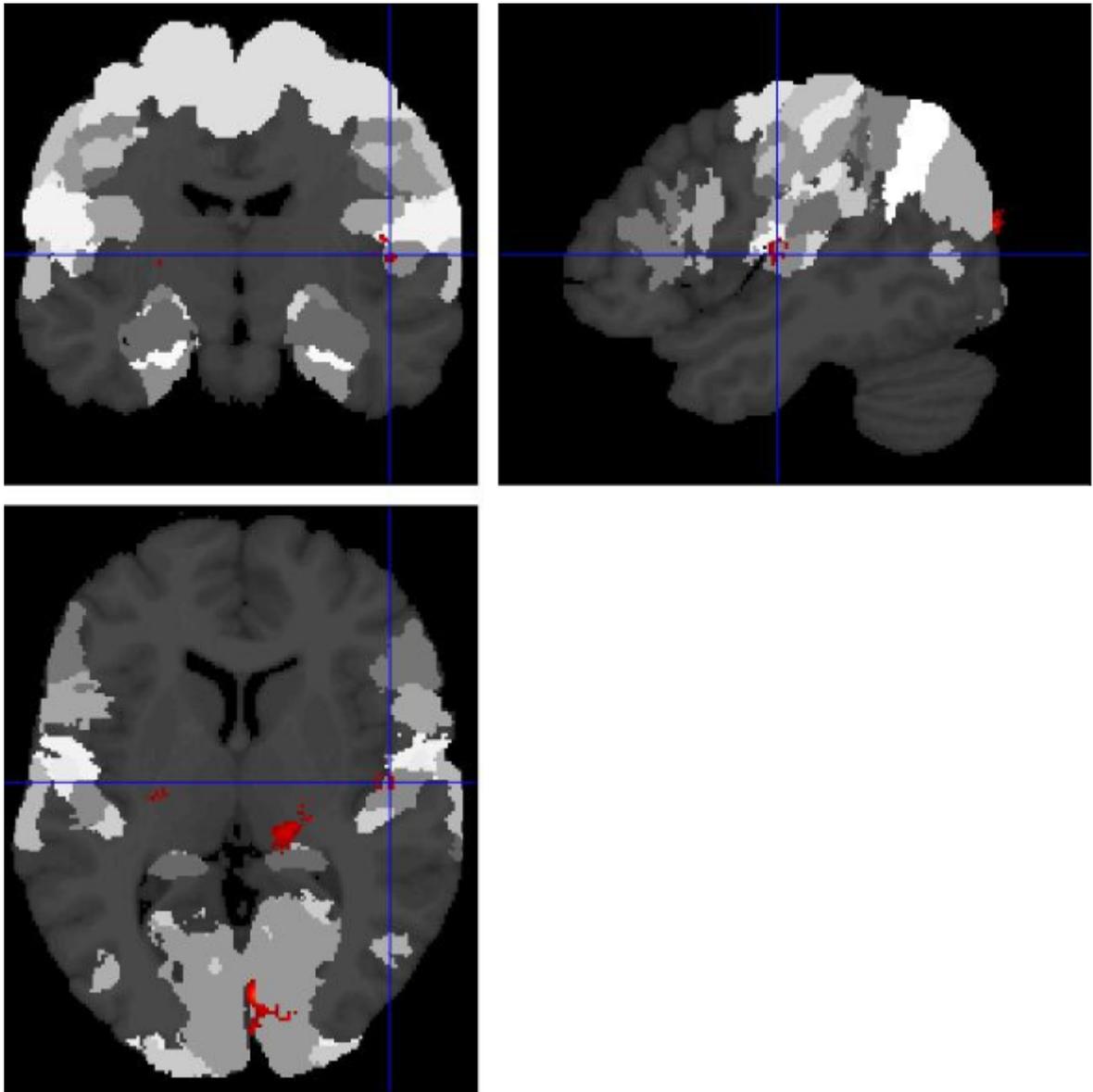


Abbildung 21 Substanzzunahme im Bereich des Heschl'schen Gyrus

Darstellung eines anatomischen Übersichtsbildes in drei Ebenen. Die Substanzzunahme durch die Musiktherapie ist in rot dargestellt (Gesamteffekt über $n=14$). Die Koordinaten des Cluster center (MNI) sind $x=48/$
 $y=-12/ z=5$.

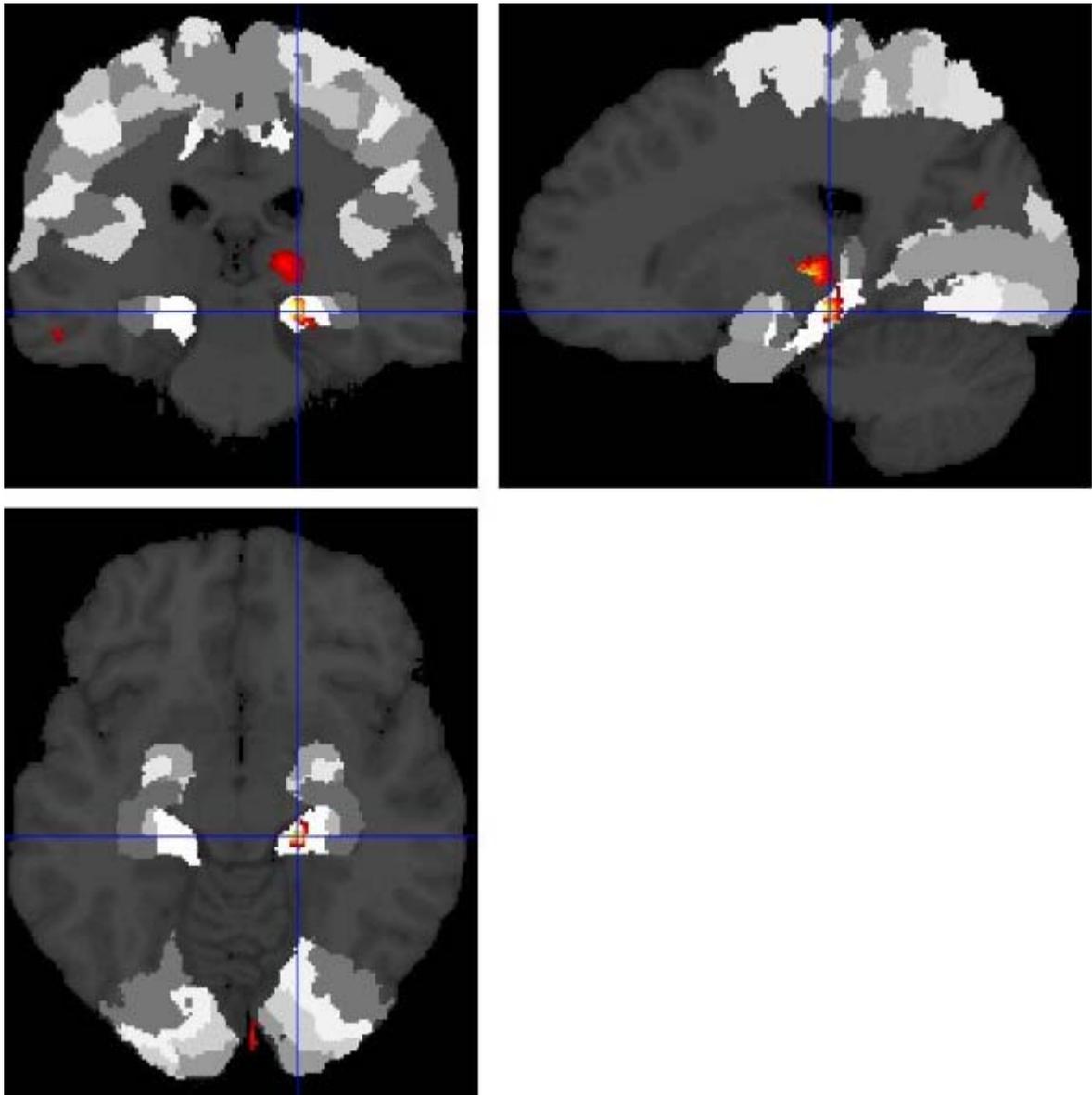


Abbildung 22 Substanzzunahme im Bereich des Hippocampus

Darstellung eines anatomischen Übersichtsbildes in drei Ebenen. Die Substanzzunahme durch die Musiktherapie ist in rot dargestellt (Gesamteffekt über $n=14$). Die Koordinaten des Cluster center (MNI) sind $x=19/$
 $y=-28/ z=-13$.

4.3.2 Therapie Rauschtinnitus: prä > post, $n = 14$

Eine Abnahme der grauen Substanz nach der Musiktherapie lässt sich lediglich im Bereich der Colliculi inferiores finden ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 23).

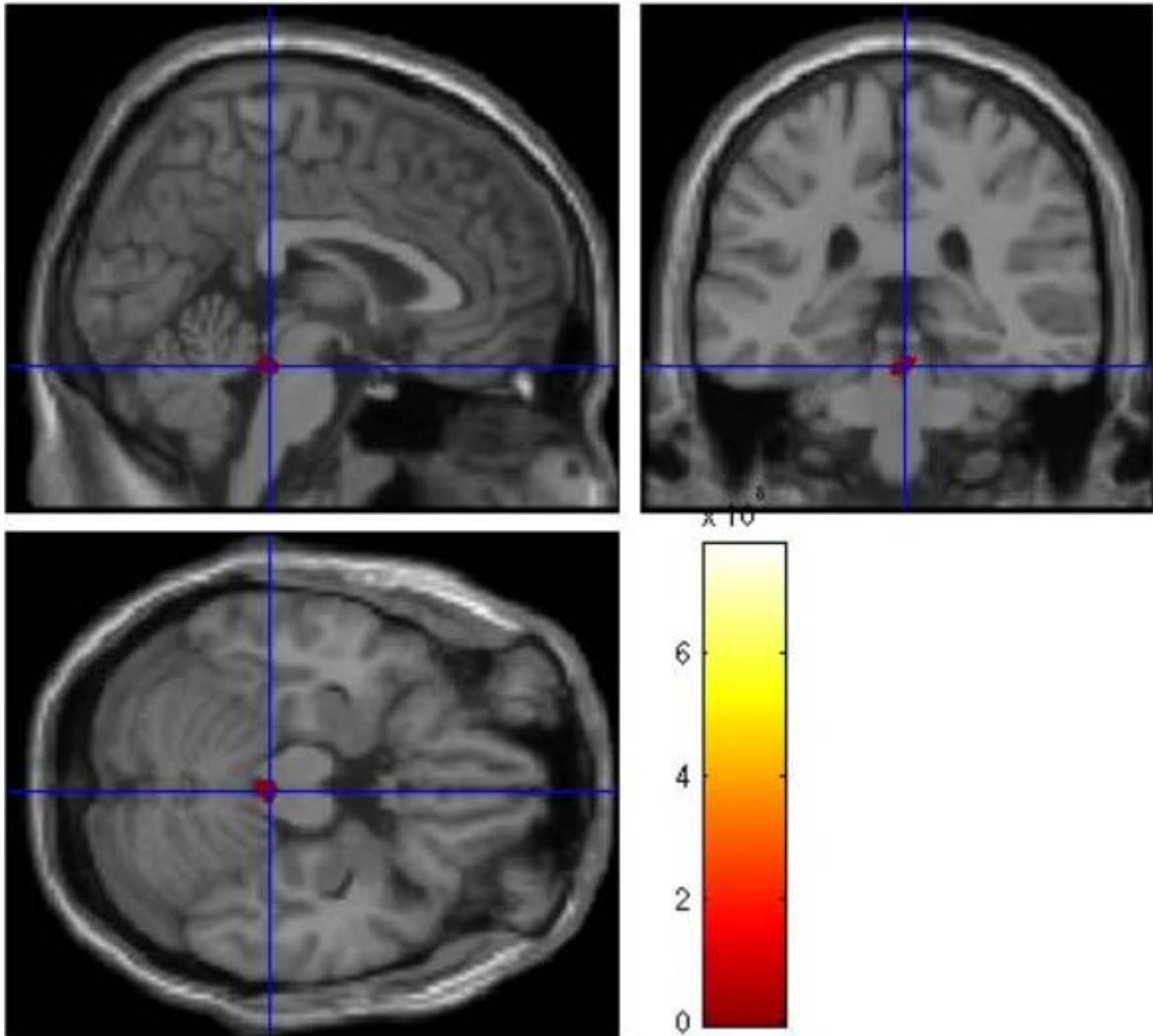


Abbildung 23 Substanzabnahme im Bereich der Colliculi inferiores

Darstellung eines anatomischen Übersichtsbildes in drei Ebenen. Die Substanzabnahme durch die Musiktherapie ist in Farbe dargestellt (Gesamteffekt über $n=14$). Die Koordinaten des Cluster center (MNI) sind $x=2/ y=-32/ z=-22$.

4.3.3 Therapie Rauschtinnitus > Töne diskriminieren, $n =14/15$ (nachher > vorher)

Die Veränderungen, die sich im Nachher-Vorher-Vergleich nach der Woche Musiktherapie zeigen, wurden mit Hilfe einer 2x2-ANOVA mit den Veränderungen im Nachher-Vorher-Vergleich durch eine Woche Tonfolgen Diskriminationsübungen verglichen, um speziell den therapeutischen Effekt der Musiktherapie zu untersuchen. Es zeigte sich eine signifikante Substanzzunahme durch die Musiktherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe in den Regionen des anterioren Cingulums, im Gyrus frontalis und in der Insula ($p<0,001$) (siehe Abbildungen 24, 25, 26 und 27). Bei multiplen Paarvergleichen erhöht sich die Alpha-

Fehler-Wahrscheinlichkeit. Um den Test auf diese Alpha-Fehlererhöhung anzupassen, wurden die gefundenen Signifikanzen durch ein post-hoc-Verfahren korrigiert (FWE, „Family-Wise Error“-Methode). Da es sich um eine sehr konservative Methode handelt, können Werte, die sich bestätigen, als sicher eingestuft werden. Daraus ergibt sich das auf Clusterlevel korrigierte Signifikanzniveau.

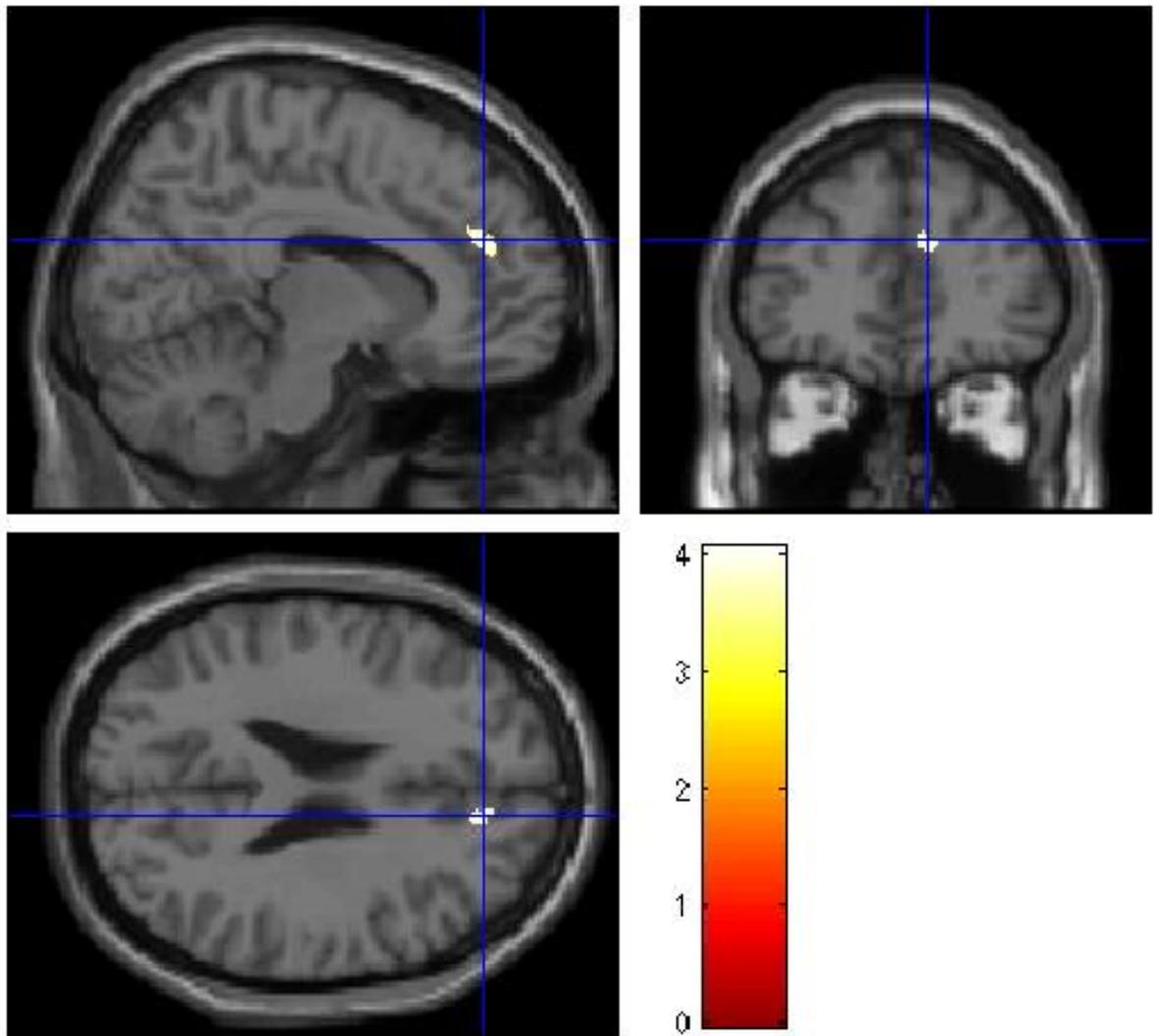


Abbildung 24 Substanzzunahme im Bereich des rechten anterioren Cingulum Kortex

Darstellung eines anatomischen Übersichtsbildes in drei Ebenen. Die Substanzzunahme durch die Musiktherapie gegenüber der Kontrolle ist in Farbe dargestellt (Gesamteffekt über $n=14/15$). Die Koordinaten des Cluster center (MNI) sind $x=11$, $y=43$, $z=25$. Der p-Wert (auf Clusterlevel corrected) beträgt 0,043.

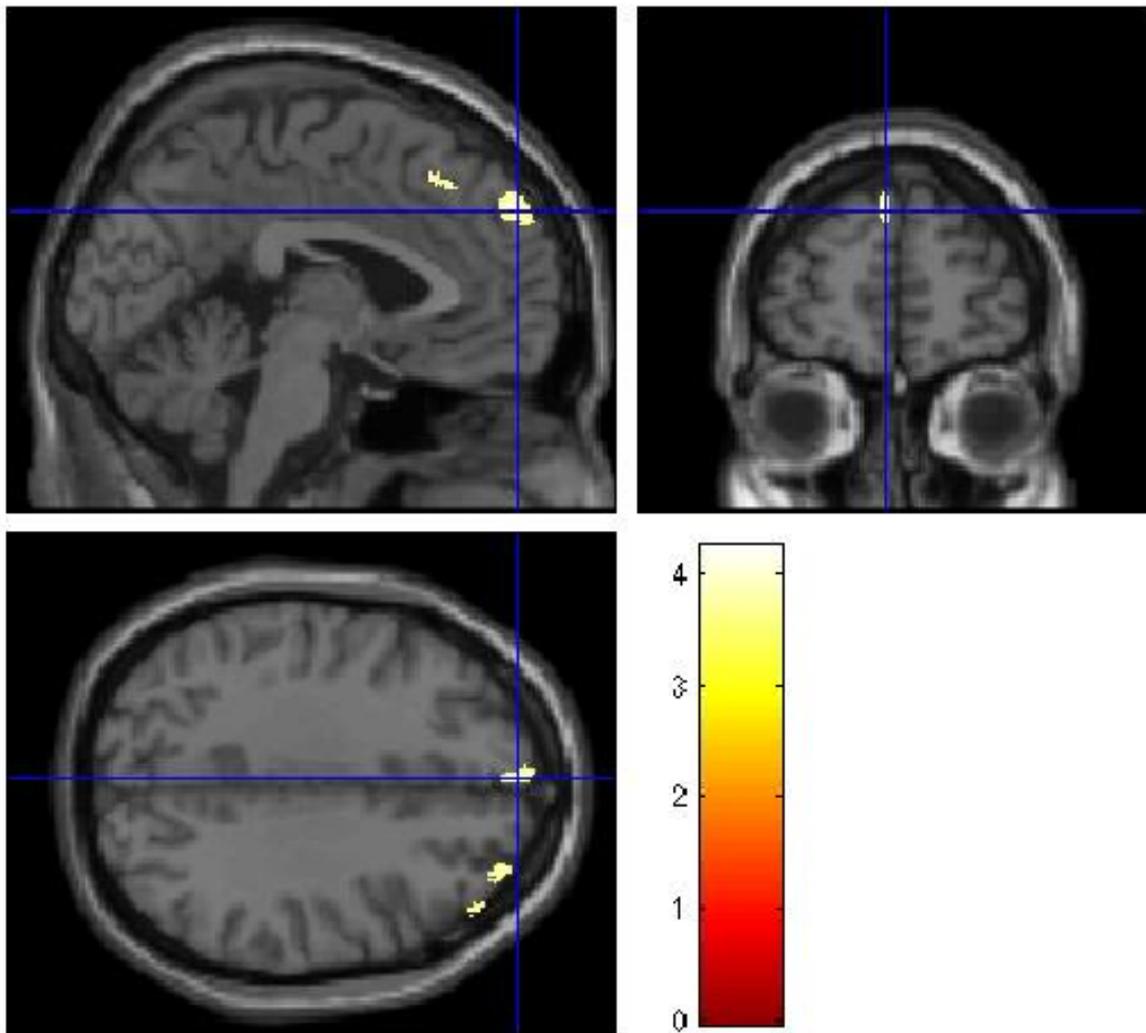


Abbildung 25 Substanzzunahme im Bereich des Gyrus frontalis superior (medial)

Darstellung eines anatomischen Übersichtsbildes in drei Ebenen. Die Substanzzunahme durch die Musiktherapie gegenüber der Kontrolle ist in Farbe dargestellt (Gesamteffekt über $n=14/15$). Die Koordinaten des Cluster center (MNI) sind $x=-2$, $y=56$, $z=35$. Der p-Wert (auf Clusterlevel corrected) beträgt 0,046.

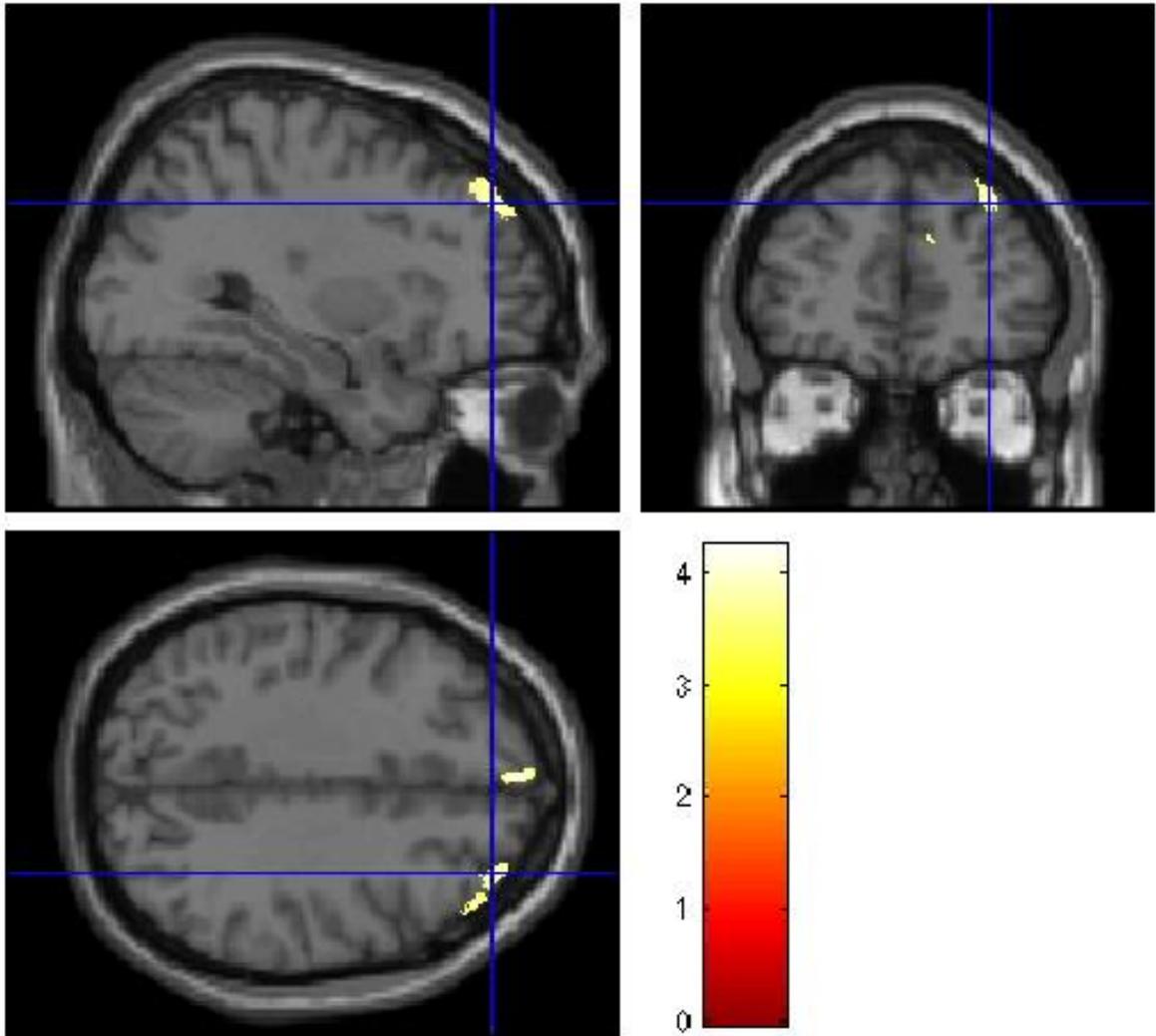


Abbildung 26 Substanzzunahme im Bereich des Gyrus frontalis superior (rechts lateral)

Darstellung eines anatomischen Übersichtsbildes in drei Ebenen. Die Substanzzunahme durch die Musiktherapie gegenüber der Kontrolle ist in Farbe dargestellt (Gesamteffekt über $n=14/15$). Die Koordinaten des Cluster center (MNI) sind $x=32$, $y=46$, $z=37$. Der p-Wert (auf Clusterlevel corrected) beträgt 0,002.

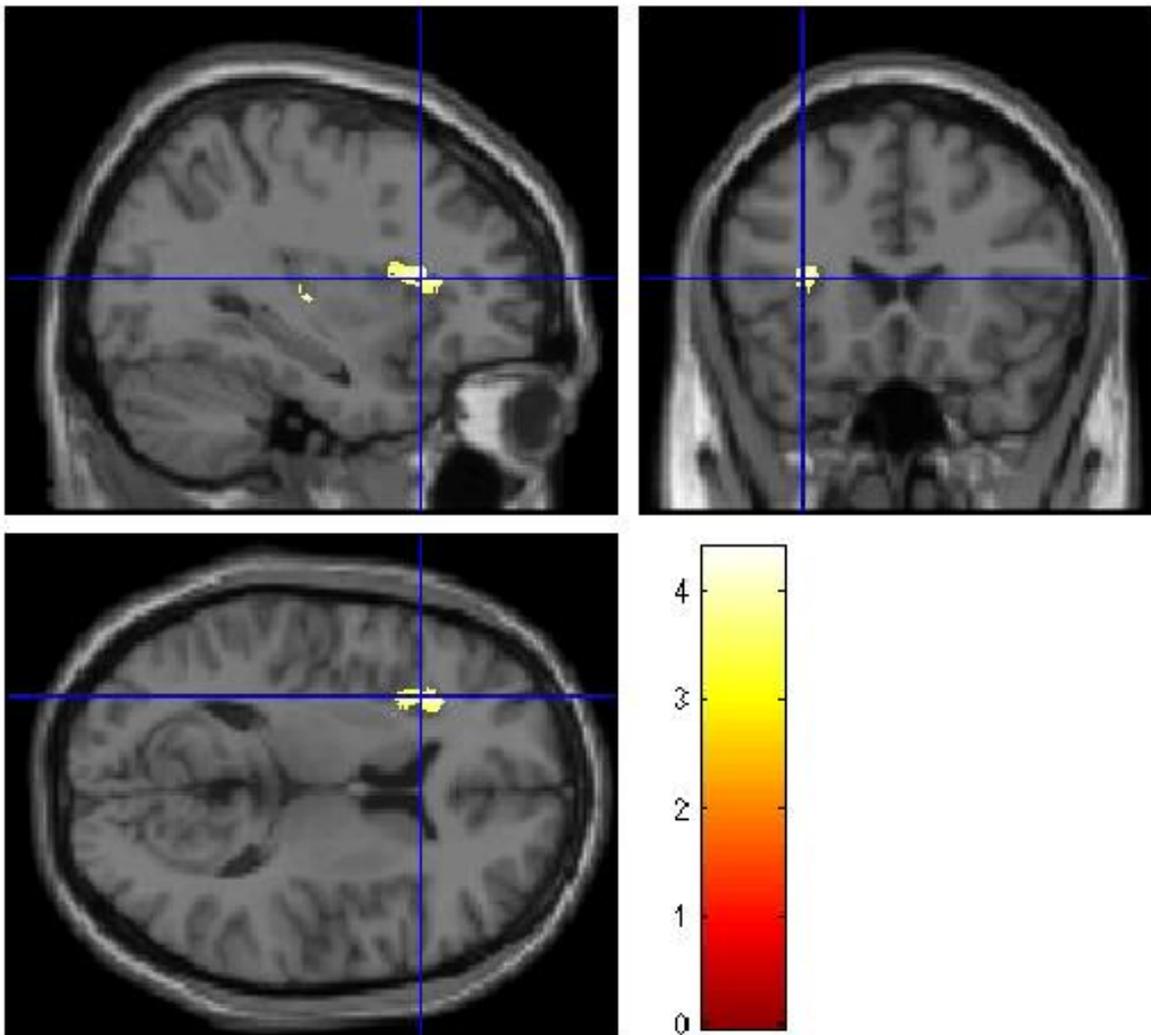


Abbildung 27 Substanzzunahme im Bereich der linken Insula

Darstellung eines anatomischen Übersichtsbildes in drei Ebenen. Die Substanzzunahme durch die Musiktherapie gegenüber der Kontrolle ist in Farbe dargestellt (Gesamteffekt über $n=14/15$). Die Koordinaten des Cluster center (MNI) sind $x=-32$, $y=21$, $z=11$. Der p-Wert (auf Clusterlevel corrected) beträgt 0,004.

4.4 Funktionelle Veränderungen

4.4.1 Small volume correction im Bereich der Insula, n = 5

Die funktionellen MRT-Daten wurden mittels Conjunction-Analyse ausgewertet, um ein Verfahren für kleine Stichproben anzuwenden. Die Signifikanzschwelle war hierbei $p < 0,005$. Wir erwarten, dass die Musiktherapie eine Änderung der emotionalen Bewertung und des Tinnitus-Empfindens bewirkt. Dementsprechend müsste sich eine Aktivitätsänderung im Bereich der Insula, dem tertiären Assoziationskortex, zeigen. Um gezielt diesen Bereich, wo wir eine Änderung erwarten, zu untersuchen, haben wir eine small volume correction angewendet. Durch diesen Schritt wird das versehentliche Beachten eines falsch-positiven Signals (durch Datenrauschen) nochmals eingeschränkt. Wir haben die Koordinaten der Inselregion aus einer Studie von Caria et al. übernommen (2010). Um diese Koordinaten der Insula (-42/15/0) haben wir eine Kugel mit dem Radius 5 mm gelegt und überprüft, ob hier eine signifikante Änderung im Vergleich der Aktivität vor und nach der Therapie eintritt. Unsere Vermutung hat sich bestätigt. Nach einer Woche Musiktherapie kommt es im Bereich der Insula zu einer signifikanten Änderung der Aktivität (siehe Abbildung 28 und Abbildung 29). Zur Korrektur kumulierter Alphafehler nach multiplen Vergleichen wurde auch hier ein post-hoc-Test angewendet (FWE-Methode). Der p-Wert (auf Voxellevel corrected) beträgt 0,019.

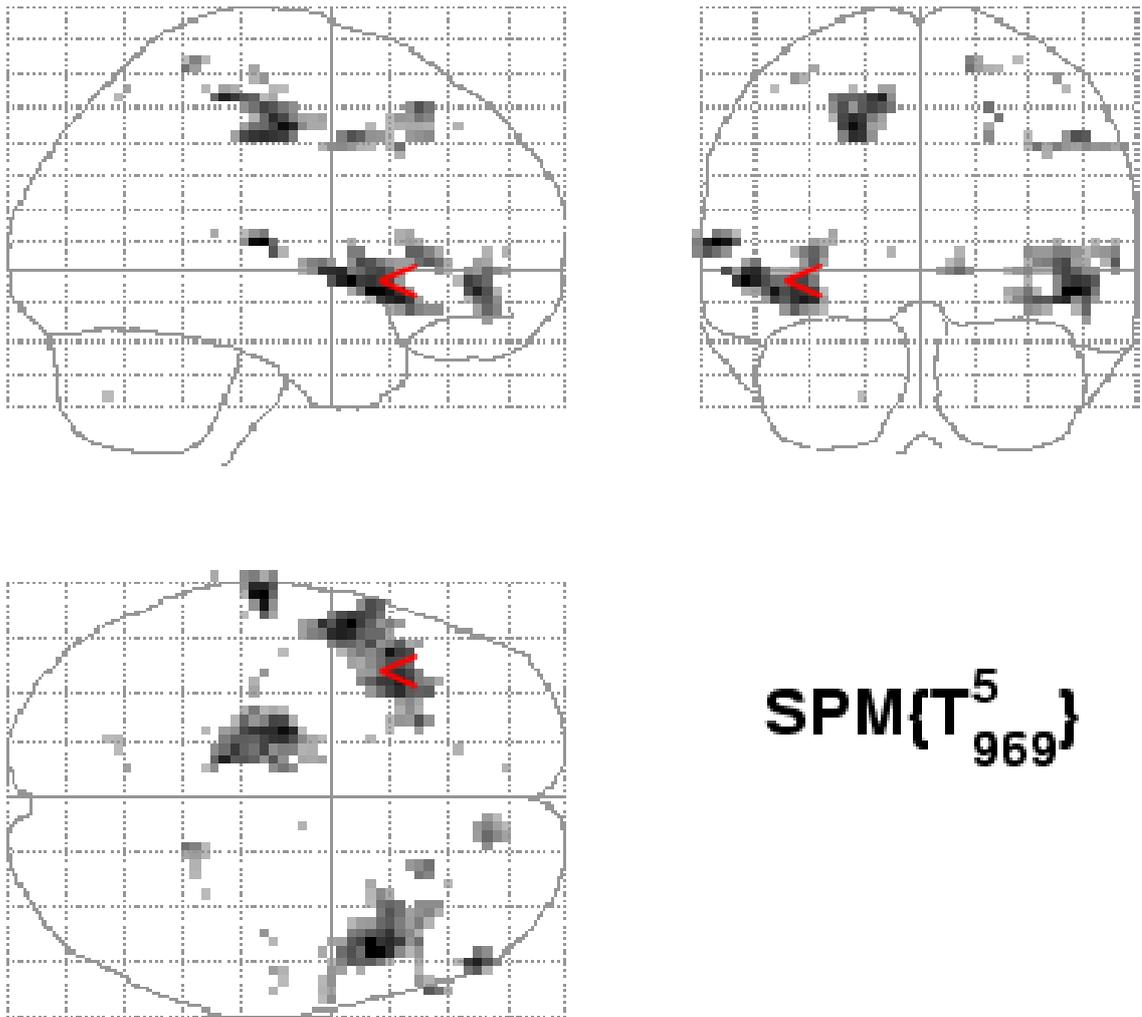


Abbildung 28 Cluster gesteigerter Aktivität im Bereich der Insula

Dargestellt ist ein schematisches Übersichtsbild in drei Ebenen. Das Cluster der Aktivitätssteigerung im Bereich der linken Insula nach der Musiktherapie im Vergleich zu vorher ist in grau dargestellt (Gesamteffekt über $n=5$). Die Koordinaten des Cluster center (MNI) sind $x=-45/ y=15/ z=-3$.

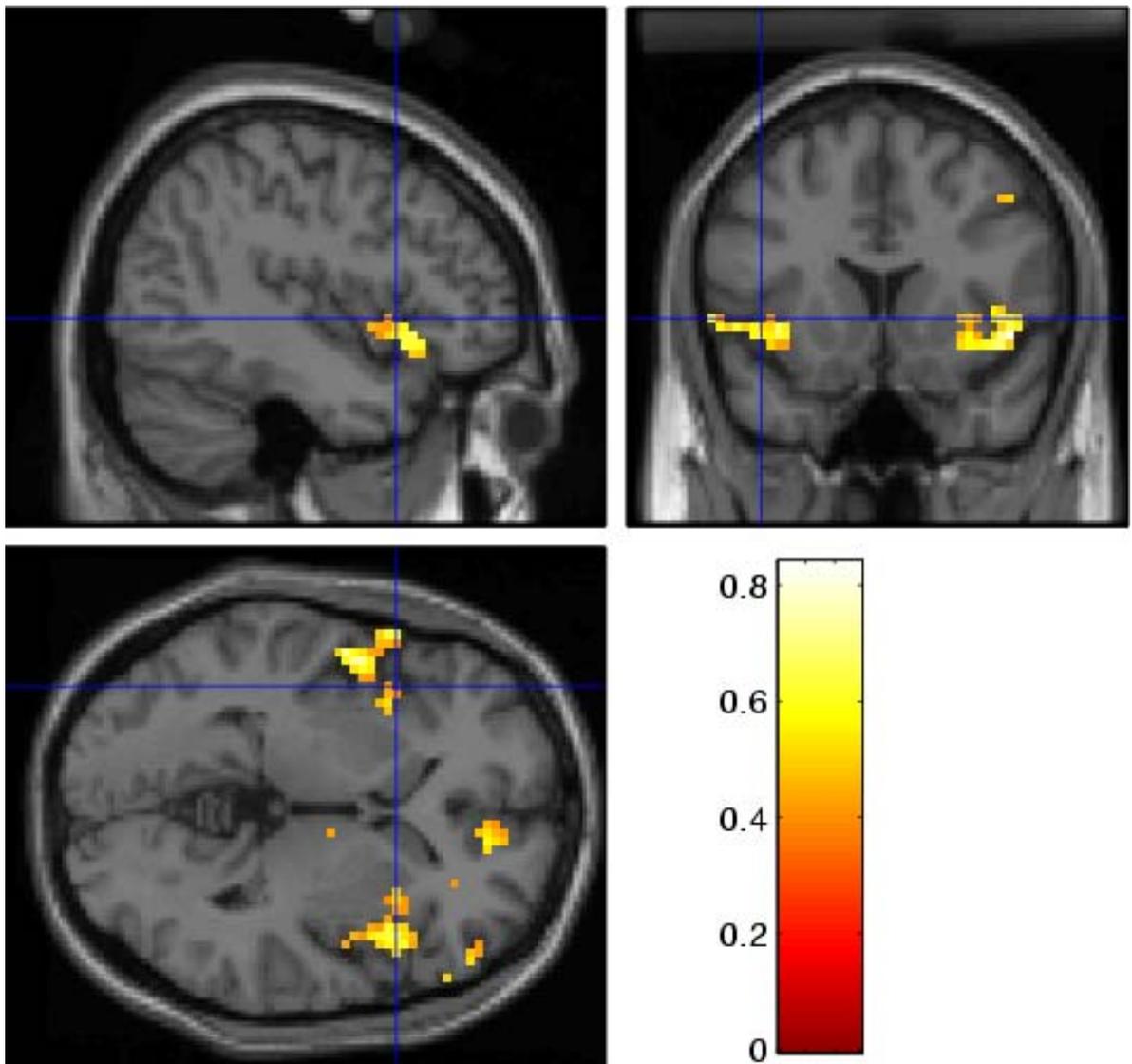


Abbildung 29 Cluster gesteigerter Aktivität im Bereich der Insula

Dargestellt ist dasselbe Aktivitätscluster wie in Abb. 28, hier eingebettet in ein anatomisches Bild zur Veranschaulichung der Lage im Bezug zu den Hirnstrukturen.

4.4.2 Conjunction P1 - P5: Musiktherapie Tinnitus post > prä; n = 5

Um weitere Regionen mit gesteigerter Aktivität zu finden, wurde eine Conjunction-Analyse über das ganze Gehirn gemessen. Die Signifikanzschwelle war hierbei $p < 0,001$. Auf diesem Signifikanzniveau war im Nachher-Vorher-Vergleich eine stärkere Aktivierung in Regionen im Lobus frontalis, Lobus temporalis und im Gyrus cinguli des limbischen Systems zu verzeichnen (siehe Abbildung 30 und Tabelle 4).

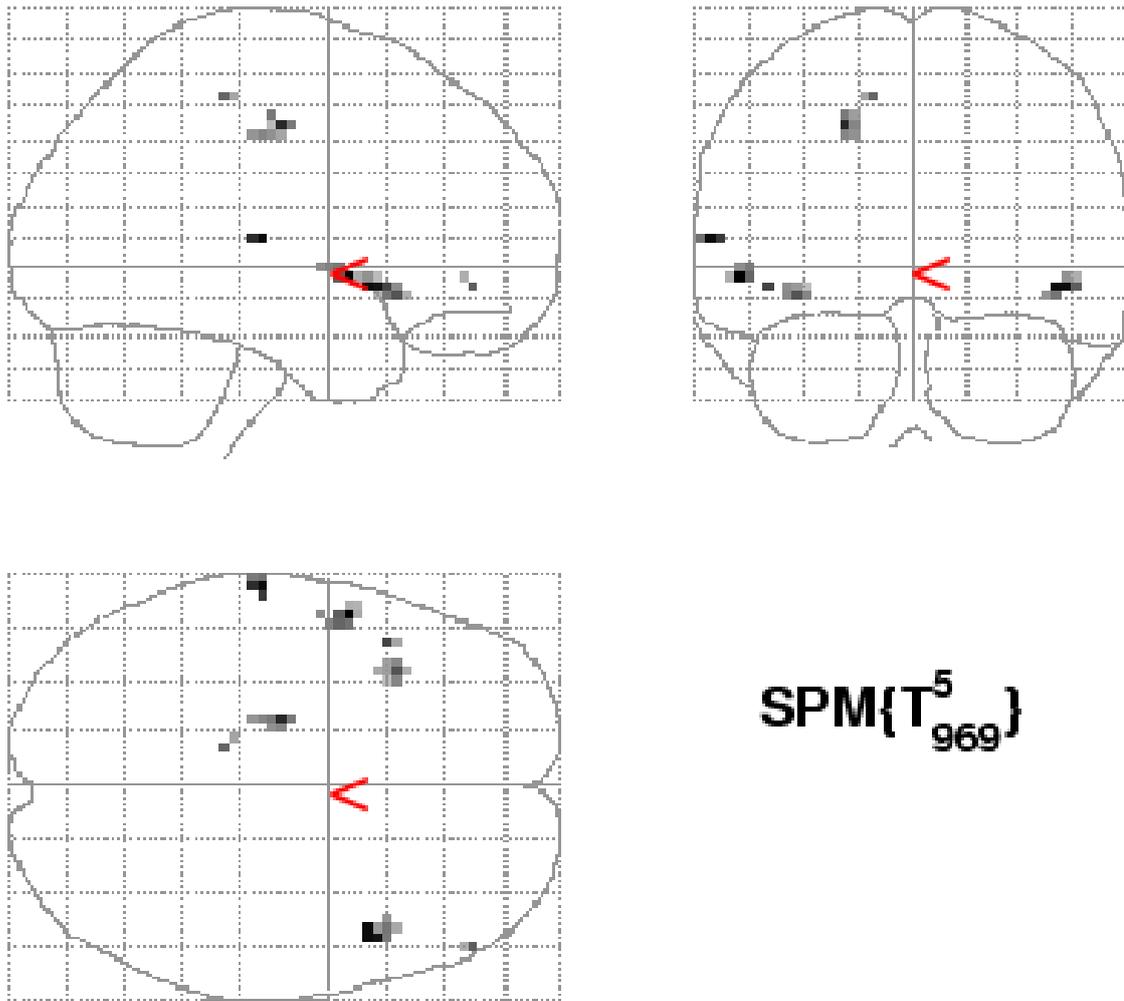


Abbildung 30 Übersicht aller Cluster mit gesteigerter Aktivität nach der Musiktherapie
 Dargestellt ist ein schematisches Übersichtsbild in drei Ebenen. Die Cluster der Aktivitätssteigerung nach der Musiktherapie im Vergleich zu vorher im Lobus frontalis, Lobus temporalis und im limbischen System sind in grau dargestellt (Gesamteffekt über n=5). Die entsprechenden Koordinaten und genauen Bezeichnungen der Regionen sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 4 Koordinaten der Cluster mit gesteigerter Aktivität nach der Musiktherapie

MNI-Koordinaten	Talairach-Koordinaten	Hirnregion mit jeweiligem Brodmann Areal	Z-Wert
-54 6 -3	-54 6 -3	BA 22, Lobus temporalis, Gyrus temporalis superior, links	3,41
-63 -21 9	-62 -20 9	BA 42, Lobus temporalis, Gyrus temporalis superior, links	3,38
48 12 -6	48 11 -6	BA 22, Lobus temporalis, Gyrus temporalis superior, rechts	3,38
-21 -15 45	-21 -13 42	BA 24, limbisches System, Gyrus cinguli, links	3,33
-45 18 -6	-45 17 -6	BA 47, Lobus frontalis, Gyrus frontalis inferior, links	3,29
-36 21 -9	-36 20 -9	BA 47, Lobus frontalis, Gyrus frontalis inferior, links	3,26
51 45 -6	51 43 -7	BA 47, Lobus frontalis, Gyrus frontalis medius, rechts	3,25
-12 -33 54	-12 -30 51	BA 5, Lobus frontalis, Lobulus paracentralis, links	3,23

5 Diskussion

5.1 Wahl der Messmethode

Der Einsatz von Magnetresonanztomographie bietet den großen Vorteil, dass sie völlig nichtinvasiv ist und keine Strahlenbelastung für den Patienten verursacht. Die Messungen können also ohne Dosislimitierung angewendet werden. Das Prinzip der funktionellen Messung beruht darauf, dass endogene Änderungen der lokalen Blutoxygenierung mit Änderungen der Gehirnaktivität korrelieren (Bandettini et al. 1992; Kwong et al. 1992; Ogawa S. et al. 1992). So lassen sich räumliche Aktivierungs-Karten vom Kortex bis zu subkortikalen Anteilen der Hörbahn erstellen (Guimaraes et al. 1998; Melcher et al. 1997). Trotz der geringen Anzahl an funktionellen Datensätzen (n=5) konnten aussagekräftige Ergebnisse erzielt werden. Anstatt der häufiger verwendeten statistischen „Random-Effects“-Methode musste jedoch die Conjunction-Analyse als Methode der Wahl für kleine Stichproben verwendet werden.

Zur statistischen Auswertung der strukturellen Daten (n=12) wurde die „Random-Effects“-Methode angewendet. Auch hier zeigten sich aussagekräftige Ergebnisse. Um beim Vergleich der Musik-Therapie-Daten gegenüber den Daten der Kontrollgruppe die statistische Aussagekraft nochmals zu erhöhen wurde eine Korrektur nach multiplen Vergleichen (family wise error correction, FWE) angewendet.

5.2 Strukturelle Veränderungen im Rahmen der Musiktherapie

5.2.1 Diskussion um die Neuroplastizität des Gehirns

Das Gehirn besitzt die Fähigkeit, sich an Veränderungen der Umwelt und damit veränderte Anforderungen anpassen zu können. Bei diesem Prozess, der so genannten Neuroplastizität, spielt nicht nur die funktionelle Ebene, sondern auch die strukturelle Anpassung eine bedeutende Rolle. Diese Annahme basiert auf mehreren Studien, die zeigen, dass es möglich ist, durch spezifisches Training selektive Veränderungen der grauen Substanz bei erwachsenen Menschen hervorzurufen (Draganski et al. 2004; Gaser and Schlaug 2003; Golestani et al. 2002; Maguire et al. 2000). Bei diesen ersten Studien blieben die Details über den genauen zeitlichen Ablauf dieser Gehirnveränderungen noch unklar. Die Arbeitsgruppe um May erforschte die strukturelle neuronale Plastizität mit Hilfe von transkranieller Magnetstimulation (May et al. 2007). Diese Technik wurde in Studien zur funktionellen Plastizität des menschlichen Kortex bereits erfolgreich verwendet (Baumer et al. 2003; Siebner and Rothwell 2003). Als Ergebnis der Studie zeigte sich,

dass bereits nach einer Woche Behandlung deutlich erkennbare Änderung der grauen Substanz der mit TMS behandelten Probanden im Vergleich zur Kontrollgruppe auftraten. Der Prozess des neuronalen Umbaus setzt also sehr schnell ein und ist bereits nach nur einer Woche zu erkennen. Auch Driemeyer et al. untersuchten den zeitlichen Verlauf zwischen dem Erlernen einer neuen Tätigkeit und strukturellen Änderungen auf neuronaler Ebene (Driemeyer et al. 2008). Sie ließen ihre Probanden lernen zu jonglieren und beobachteten mit Hilfe des MRT deren Gehirnstruktur vor dem Training und im Verlauf nach einer, nach zwei und nach fünf Wochen. Hier bestätigte sich, dass dynamische Veränderungen der Struktur der grauen Substanz sehr schnell entstehen können, bereits innerhalb einer einzigen Woche.

Wie erwartet, hat auch das einwöchige Training im Rahmen unserer Musiktherapie zu Veränderungen der Struktur der grauen Substanz geführt. Diese Veränderungen zeigen, dass das Gehirn sich entsprechend der neuartigen Informationsanforderungen angepasst hat. Die anatomische Zuordnung der strukturellen Veränderungen sollen im Folgenden näher erläutert werden.

5.2.2 Therapie Rauschtinnitus

5.2.2.1 Colliculi inferiores

Im Bereich des Mittelhirns lässt sich die genaue Lokalisation der Substanzveränderung schwer bestimmen, weil die einzelnen Kerne so dicht beieinander liegen. Auf Grund der dorsomedialen Lokalisation lässt sich vermuten, dass es sich um eine Substanzzunahme im Bereich des periaquäduktalen Grau oder der Colliculi inferiores handelt. Das periaquäduktale Grau wurde bis jetzt in wenigen funktionellen Bildstudien über Emotionen erwähnt. Das könnte zum einen dadurch begründet sein, dass diese Region in den geläufigen Hypothesen über Emotionen nicht eingeschlossen ist, zum anderen dadurch, dass eben deshalb diese Region nicht gezielt untersucht wurde. Das periaquäduktale Grau gilt zusammen mit den Hirnstammkernen als neuronales Korrelat zur Aufrechterhaltung der Homeostasis (Damasio et al. 2000). Die Aufgabe des periaquäduktalen Grau ist es, spezifische Aktionsprogramme aus chemischen, viszeralen und muskuloskeletalen Reaktionen zu generieren (Panksepp 1998) und zusammen mit Strukturen, wie zum Beispiel dem Nucleus parabrachialis, den aktuellen Zustand des Organismus zu erkennen, so dass Reaktionen ordnungsgemäß angepasst werden können (Damasio et al. 2000). Man muss allerdings bedenken, dass das periaquäduktale Grau eine sehr kleine Region ist und es schwer fällt, bei dieser geringen Zellmasse eine Substanzänderung festzustellen. Wahrscheinlicher betrifft die Substanzabnahme die etwas weiter dorsal gelegenen Colliculi infe-

riores des Tectum. Dort werden die Fasern der Hörbahn verschaltet. Die Vermutung, dass Tinnitus auf Grund einer Fehlverarbeitung von Informationen irgendwo entlang der Hörbahn entsteht, wird bereits lange diskutiert.

In der Literatur finden sich verschiedene Berichte, dass Tiere mit lärminduziertem Tinnitus eine gesteigerte Spontanaktivität im Bereich der Colliculi inferiores zeigen. Um die mit Tinnitus assoziierten neuronalen Veränderungen objektiv beurteilen zu können, haben Melcher et al. (2000) eine fMRI-Studie durchgeführt. Ihr Ziel war es, das Paradigma so zu gestalten, dass die Tinnitus-Wahrnehmung beeinflusst wird und sich somit Tinnitus-assoziierte Aktivität darstellen lässt. Als Ergebnis zeigte sich bei Probanden, die unter zu einem Ohr hin lateralisierten Tinnitus litten, eine deutlich anormale Lateralisierung der Aktivierung im inferioren Colliculus, passend zu der Lateralisierung der Tinnitus-Wahrnehmung. Die Autoren schließen daraus auf eine erhöhte Spontanaktivität in diesem Bereich, die an der Entstehung oder Verarbeitung des Tinnitus beteiligt ist. Lanting et al. verglichen ebenfalls die Reaktion des auditorischen Systems auf Sound-Stimulation bei Gesunden und Tinnitus-Patienten (Lanting et al. 2008). Auch hier zeigte sich eine klare Differenz zwischen den Tinnitus-Patienten und der Kontrollgruppe bezüglich der Reaktion des inferioren Colliculus. Im Gegensatz zu Melcher et al. 2000 zeigte sich jedoch keine Lateralisierung, sondern eine größere Amplitude der Antwort. Die Autoren schlussfolgern, dass die gesteigerte Aktivität durch eine Änderung der Balance aus Hemmung und Erregung zustande kommt. Geminderte Hemmung könnte die gesteigerte Antwort erklären und für den Tinnitus in der Wahrnehmung der Patienten verantwortlich sein. Die Arbeitsgruppe um Melcher führte 2009 eine neue Studie (mit derselben Methodik wie 2000) durch, mit dem Ziel, die Diskrepanz zu den Ergebnissen von Lanting erforschen zu können (Melcher et al. 2009). Auch hier zeigte sich eine stärkere Aktivierung im inferioren Colliculus ohne erkennbare Lateralisierung. Die Unterschiede in den Ergebnissen führen Melcher und Kollegen auf ein uneinheitliches experimentelles Prozedere zurück: Das Geräusch durch den Scanner habe einen entscheidenden Einfluss auf die Messung und müsse in diesem Zusammenhang mit beachtet werden. Außerdem sei es möglich, dass bei Melcher 2000 die Tinnitus- und Kontrollgruppen hinsichtlich anderer Faktoren außer dem Tinnitus nicht ausreichend gut zusammengestellt gewesen seien und sich dadurch Unterschiede ergeben haben könnten. Als dritter möglicher Faktor könne erwähnt werden, dass Tinnitus, der durch dieselben Charakteristika von den Patienten beschrieben wird, trotzdem auf unterschiedlicher physiologischer Basis entstanden sein könne. Trotz der Unterschiede im Detail ist diesen Studien gemeinsam, dass sie dem inferioren Colliculus eine Schlüsselrolle bei subjektivem Tinnitus zuordnen. In unserer Studie wurde bei den

Patienten im Nachher-Vorher-Vergleich eine Substanzveränderung im Bereich des Colliculus inferior festgestellt, jedoch kein Unterschied im Vergleich zur Substanzveränderung der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer Studie von Salvi et al. Diese Arbeitsgruppe untersuchte Chinchillas und konnte gesteigerte Aktivität im inferioren Colliculus als Reaktion auf eine akustische Stimulation messen (Salvi et al. 2000b). Sie vermuten, dass es im Gehirn zu einer Änderung der Verstärkereinstellungen kommt und damit das Signal aus der Chochlea hoch oder herunter reguliert werden kann. Die Reaktion im Bereich des Colliculus inferior findet somit auch ganz allgemein auf eine akustische Stimulation hin statt. Dies könnte der Grund sein, wieso sich in den Colliculi inferiores im Vergleich zwischen Musiktherapie und den Diskriminationsübungen von Tonfolgen keine signifikanten Unterschiede zeigen. Da das Gehirn auf Grund der neuronalen Plastizität sehr schnell auf Änderungen reagieren kann, stellt sich eine Substanzabnahme im Bereich der Colliculi inferiores ein. Sie kann aber als anatomisches Korrelat der gesteigerten akustischen Stimulation, unabhängig vom Tinnitus, gedeutet werden.

5.2.2.2 Hippocampus

Nach Durchführung der Musiktherapie zeigt sich im Nachher-Vorher-Vergleich eine signifikante Substanzzunahme im Bereich des Hippocampus, jedoch kein Unterschied im Vergleich zur Substanzveränderung der Kontrollgruppe.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, gilt der Hippocampus als bedeutende Region für Gedächtnisvorgänge. Dort werden neu einkommende Informationen mit bereits gespeicherten verglichen. Ebenso hat er eine Funktion als Langzeitgedächtnis-Speicher von auditorischen Informationen. Einkommende Signale werden mit bereits im Gedächtnis gespeicherten verglichen und verarbeitete Informationen verteilt (Naber et al. 2000). Unser Ergebnis lässt also die Vermutung zu, dass sowohl während der Musiktherapie als auch durch das Training des Tonfolgen-Diskriminierens ein Lernprozess stattgefunden hat.

Interessant sind die Resultate einer Studie von de Ridder et al. (2006). Diese Arbeitsgruppe hat ein Narkotikum in die den Amygdalohippocampal-Komplex versorgende Arterie von Tinnitus-Patienten injiziert und dadurch eine etwa zehn-minütige reversible Inaktivität dieser Region ausgelöst. Bei bis zu 70 % der Probanden kam es dadurch zur Unterdrückung des Tinnitus. Die Autoren deuten, dass der Hippocampus für die Aufrechterhaltung des Tinnitus von entscheidender Bedeutung ist. Das hier durchgeführte Ausschalten der Vergleichs-Funktion des Hippocampus mit dem Narkosemittel veranlasse das Gehirn, die Erinnerung über Tinnitus, die intern erzeugt werde, nicht zu aktualisieren, was in einem Verschwinden des Geräuschs resultiere. Diese Vergleichs-Funktion findet aber nicht

nur bei Tinnitus statt, sondern für Erinnerungen jeder Art. Bei unserem Ergebnis zeigt sich im Bereich des Hippocampus eine Substanzzunahme nach der einwöchigen Musiktherapie, jedoch kein Unterschied im Vergleich zu der Änderung bei der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass ganz allgemein ein Lernprozess stattgefunden hat. Es findet eine Verknüpfung zwischen Reiz und ausgelöster Reaktion statt. Ein akustischer Reiz wird mit den bekannten Informationen verglichen und erlernte Verhaltensmuster aktiviert, unabhängig vom Tinnitus.

5.2.2.3 Heschl'scher Gyrus

Nach der Musiktherapie zeigt sich im Nachher-Vorher-Vergleich eine deutliche Zunahme der Substanz im Bereich des Heschl'schen Gyrus, dem Sitz der primären Hörrinde. Im Vergleich zur Substanzänderung der Kontrollgruppe innerhalb einer Woche Töne diskriminieren zeigt sich aber kein Unterschied. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die primäre Hörrinde allgemein auf die aktive Auseinandersetzung mit musikalischen Reizen reagiert hat, sowohl durch die Musiktherapie, als auch bei der Kontrollgruppe.

Interessant in diesem Zusammenhang ist eine Studie von Mühlnickel et al. (1998). Diese Arbeitsgruppe untersuchte, ob Tinnitus mit einer veränderten kortikalen Tonotopie verbunden ist. Sie verglichen die Gehirne von Tinnitus-Patienten mit denen von gesunden Kontrollprobanden. Bei den Gesunden war die Repräsentation verschiedener Frequenzen in aufsteigender Reihenfolge von lateral nach medial geordnet und allen Frequenzen ließen sich gleichgroße Kortextareale zuordnen. Bei den Tinnitus-Patienten war diese Ordnung gestört. Die Regionen, die auf Frequenzen im Bereich des Tinnitus-Geräusches reagieren, waren überproportional vergrößert. Dabei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der subjektiven Belastung durch den Tinnitus und dem Ausmaß der Reorganisation. Ähnliche Ergebnisse, in denen sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen neuroplastischen Veränderungen im auditorischen Kortex und der Tinnitus-Frequenz oder den Charakteristiken des Tinnitus zeigt, wurden auch von Diesch (2004) und Weisz (2004) bestätigt.

Das Ziel der Musiktherapie ist es, in diesen Prozess normalisierend einzugreifen. Akustische Stimulation kann den Tinnitus abschwächen oder ganz zu dessen Verschwinden führen (Flor et al. 2004; Herraiz et al. 2006). Darauf aufbauend wird in dem Modul „Neuroauditive Kortexreprogrammierung“ aktiv die Hör- und Diskriminationsfähigkeit trainiert. Die Kontrollgruppe hat ebenso Übungen zur Diskriminationsfähigkeit ausgeführt. Es zeigt sich kein Unterschied zwischen der Substanzveränderung nach einer Woche zwischen den Probanden, die an der Musiktherapie teilgenommen haben und der Kontrollgruppe.

Dieses Ergebnis passt zu einer Studie von Recanzone et al. (1993). Diese Arbeitsgruppe hat gezeigt, dass sich durch regelmäßiges Diskriminationstraining die kortikalen Einheiten, die auf den jeweilig dargebotenen Stimulus reagieren, anpassen. Im Tierversuch an Katzen, denen durch Lärmexposition Hörschäden zugeführt wurden, zeigte sich, dass sich durch gezielte akustische Stimulation Veränderungen auf kortikaler Ebene verhindern ließen oder rückgängig gemacht werden konnten (Norena and Eggermont 2006). Auch Rauschecker bestätigt, dass frühes Musiktraining zu einer Ausweitung der Repräsentation komplexer harmonischer Sounds im auditorischen Kortex führt (Rauschecker 1999). Die Änderung im primär auditorischen Kortex lässt sich also mit der aktiven Auseinandersetzung mit musikalischen Reizen und Diskriminationstraining in Zusammenhang bringen, nicht nur speziell durch die Musiktherapie bei Tinnitus-Patienten, sondern auch bei Gesunden.

5.2.2.4 Keine Veränderung im Bereich Amygdala

Die Amygdala ist bekannt dafür, auf emotionale Stimuli zu reagieren, dennoch war in unserer Studie keine Veränderung der Substanz in diesem Bereich nach der Musiktherapie festzustellen. Dieses Ergebnis ist plausibel, wenn man bedenkt, dass die Amygdala vor allem für Stimuli, die von außen einwirken, empfänglich ist und weniger für die eigene Befindlichkeit. Für den Blick nach Innen ist eher die Insula die leitende Struktur (Wager and Barrett 2004). Die Musiktherapie arbeitet zwar mit Stimuli von außen, aber die bewirkte Änderung des inneren Befindens zeigt sich in der Insula. Es ist also nicht erstaunlich, dass keine Veränderung im Bereich der Amygdala zu erkennen ist.

5.2.3 Therapie Rauschtinnitus im Vergleich zur Kontrollgruppe

5.2.3.1 Gyrus frontalis

Nach der Musiktherapie zeigt sich gegenüber der Kontrolle eine Substanzzunahme in Bereichen, die dafür bekannt sind, an Aufmerksamkeitsprozessen beteiligt zu sein. Dieses so genannte fronto-parietale Netz der Aufmerksamkeitslenkung erstreckt sich über die frontalen und supplementären Augenfelder und verschiedene Bereiche des Sulcus intra-parietalis und des Lobus parietalis superior (Schneider F. and Fink 2007). Rizzolatti stellte diese Regionen ursprünglich in seiner „Prämotortheorie“ mit der Planung von Bewegungen in Zusammenhang (Rizzolatti et al. 1987). Aufmerksamkeitslenkung und Programmierung von Augenbewegungen sind tatsächlich eng miteinander verknüpft (Deubel and Schneider 1996), aber es zeigen sich auch Aktivierungen des fronto-parietalen Netzwerks bei nichträumlichen Aufmerksamkeitsaufgaben. Es zeigen sich typischerweise Aktivierun-

gen des präfrontalen Kortex, des orbitofrontalen Kortex, des anterioren Cingulums und des dorolateralen präfrontalen Kortex bei Aufgaben, die zum Beispiel das Arbeitsgedächtnis oder Aufmerksamkeitskontrolle erfordern (Bledowski et al. 2010; Mitchell and Phillips 2007; Murphy et al. 2003; Ochsner and Gross 2005; Wager and Smith 2003).

Die Kapazität des Gehirns um eingehende Informationen zu verarbeiten ist begrenzt. Deshalb werden konkurrierende Stimuli nach ihrer Priorität beurteilt und so ihre Wahrnehmung gefördert oder unterdrückt (Birbaumer and Schmidt 2005; Friedman and Polson 1981; Friedman et al. 1982; Lavie et al. 2004). Es zeigt sich, dass akuter psychologischer Stress während der Durchführung kognitiver Aufgaben an gesunden Probanden einen Abfall der Aktivität des dorsolateralen präfrontalen Kortex hervorruft (Qin et al. 2009). Deshalb kann man vermuten, dass diese Regionen durch Störungen, die sich auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten auswirken, wie zum Beispiel Tinnitus, verändert sein können.

Eine Studie von Aupperle et al. beschäftigt sich mit der neuronalen Aktivität bei Patienten mit posttraumatischer Belastungsstörung (PTSD) (Aupperle et al. 2012). Diese Patienten berichten, genau wie Tinnitus-Patienten, häufig über Schwierigkeiten im kognitiven Bereich, zum Beispiel der Aufmerksamkeit, des Lernens und des Gedächtnisses (Kennedy et al. 2001). Funktionelle Bildstudien an PTSD-Patienten zeigen bei kognitiven Aufgaben eine verminderte Aktivität im inferioren Frontalgyrus, dem dorsolateralen präfrontalen Kortex, dem anterioren Cingulum und dem medialen orbitofrontalen Kortex (Falconer et al. 2008; Moores et al. 2008). Aupperle et al. überprüften die Hypothese, ob stärkere neuropsychologische Einschränkungen auf Grund der PTSD zu schwächeren Signalen in präfrontalen Kortexarealen führen. Sie führten fMRI-Messungen durch, während den Probanden emotional gefärbte Bilder gezeigt wurden. Das Ergebnis zeigt ein Ungleichgewicht aus einer überaktiven Insula und einem unteraktiven präfrontalen Kortex bei den PTSD-Patienten während der Antizipation emotional negativ gefärbter Bilder. Je größer die Aktivität des präfrontalen Kortex war, desto geringer waren die Symptome der PTSD und desto besser das Abschneiden in den kognitiven Tests. Die Autoren deuten, dass der präfrontale Kortex ein Netzwerk zur Steuerung der kognitiven Leistung darstellt, und das Ausmaß der Aktivierung mit der kognitiven Leistungsfähigkeit korreliert. Dieses Ergebnis passt zu unserer Studie. Der Tinnitus stellt einen intensiven Reiz dar, der die Aufmerksamkeit auf sich zieht. Er ist anderen Stimuli gegenüber dominant, so dass sie weniger wahrgenommen und nicht auf kortikaler Ebene verarbeitet werden. Ziel des Moduls Aufmerksamkeits-training für die Patienten ist es, akustische Prozesse bewusst kontrollieren zu lernen. Nach der Musiktherapie zeigt sich eine Substanzzunahme in Bereichen des fronto-

parietalen Aufmerksamkeitsnetzwerks. Dies lässt den Schluss zu, dass es den Patienten besser gelingt, ihre Aufmerksamkeit zu fokussieren und gezielt auf relevante Aufgaben zu lenken. Dadurch, dass die Ablenkung durch den Tinnitus weniger geworden ist, stehen ihnen mehr geistige Ressourcen zur Verfügung. Sie haben also wahrscheinlich durch die Musiktherapie gelernt, ihre akustische Wahrnehmung aktiv zu steuern und so den Tinnitus auszublenden.

5.2.3.2 Insula

Im Nachher-Vorher-Vergleich zeigt sich im Vergleich der Musiktherapiegruppe gegenüber der Kontrolle eine Substanzzunahme im Bereich der anterioren Insula links.

Dieses Ergebnis ist nicht überraschend, denn die Tinnitus-Wahrnehmung ist eng mit emotionalen Prozessen verbunden. Bereits Jastreboff beschreibt in seinem Tinnitus-Modell den starken Einfluss vernetzender Gehirnareale auf die Wahrnehmung des Tinnitus und dass sich durch sie die empfundene Belastung und der Stress erklären lassen. Die Insula ist eine der bedeutendsten Gehirnregionen für emotionale Vorgänge. Wager und Barrett haben in einer Meta-Analyse die einzelnen Subregionen der Insula und ihre Funktionen detailliert untersucht (Wager and Barrett 2004). Vor allem der Subregion der anterioren Insula schreiben sie eine Rolle beim Erzeugen und Empfinden von Gefühlen zu. Ihre Aufgabe ist nicht das bloße Wahrnehmen des emotionalen Stimulus, sondern das Empfinden der damit verbundenen Gefühle und eine Bewertung des Stimulus. Dabei zeigt sich ein verstärktes Ansprechen auf negative Gefühle. Die Aktivierungen zeigen sich unterschiedlich stark, je nachdem auf welche Art die Emotionen erzeugt wurden. Am stärksten wirken auditorische Stimuli, wie Stimmen oder Schreie, oder erinnerungsbezogene Stimuli; visuelle Stimuli wirken weniger stark.

Eine andere Arbeitsgruppe beschreibt die Insula als Vermittlungspunkt zwischen zwei Aufmerksamkeitssystemen (Menon and Uddin 2010). Sie geht davon aus, dass man einzelne Gehirnregionen nicht isoliert betrachten kann, sondern als integrale Netzwerke, die nach Aufgaben zusammengeschlossen sind. Die beiden bedeutendsten Netzwerke sind dabei zum einen das „central executive network (CEN)“, bestehend aus dem dorsolateral präfrontalen Kortex und dem posterior parietalen Kortex, und zum anderen das „default mode network (DMN)“, bestehend aus dem ventromedial präfrontalen Kortex und dem posterioren Cingulum. Das CEN beschäftigt sich im Prinzip mit nach außen gerichteter Aufmerksamkeit, mit dem Ziel, eine klar gesteuerte Reaktion hervorzurufen. Das DMN wird aktiv, wenn von außen keine wichtigen Reize einströmen und der Körper Zeit hat, sich auf das innere Befinden zu konzentrieren. Als Verbindung zwischen diesen zwei

Netzwerken steht das so genannte „salience network“, mit der Insula und dem anterioren Cingulum (ACC) im Zentrum. Die Aufgabe dieses Salient-Netzwerkes ist es, zwischen den beiden anderen Netzen zu vermitteln bzw. umzuschalten. Es filtert aus allen äußeren und inneren Stimuli die wichtigsten heraus, um das Verhalten gezielt anpassen zu können (Seeley et al. 2007). Danach aktiviert oder deaktiviert es gezielt entsprechende Gehirnregionen, so dass der auffällige Stimulus bevorzugt verarbeitet werden kann. Betrachtet man die Aufgaben der Insula, so sind diese sehr vielfältig, von Körperwahrnehmung über autonome Regulation von Körpervorgängen, Beteiligung an vestibulären Prozessen, der Geschmackswahrnehmung und vieles mehr. Besonders hat sich aber eine Schlüsselrolle beim Empfinden von Gefühlen herauskristallisiert. Man kann also sagen, die Insula leitet soziale, affektive und höhere geistige Prozesse, die das Verhalten eines Menschen leiten. Dabei reagiert sie besonders stark auf abweichende, aus der Reihe fallende Stimuli. Genau diese Aufgabe, das Erkennen ungewöhnlicher, hervorspringender Reize wird von den Autoren für das salience network beschrieben. Es soll die wichtigsten aller von außen und innen einströmenden Reize erkennen und herausfiltern, um ein adäquates Verhalten ausführen zu können.

Ein Ungleichgewicht in diesem System kann zu verschiedenen Störungen und Krankheiten führen. Eine Hyperaktivität der anterioren Insula gilt als Grundlage für eine pathologisch gesteigerte Aufmerksamkeitsfunktion und zeigt sich im Zusammenhang mit Angststörungen (Paulus and Stein 2006; Stein et al. 2007). Dieses Beispiel zeigt, dass ein ausgeglichenes Maß an Aktivität der Insula notwendig ist, um adäquat auf äußere und innere Reize reagieren zu können.

Betrachtet man die Funktion der Insula als Region des Empfindens von Gefühlen und der emotionalen Bewertung von Reizen der Umwelt, lässt sich die Aktivitätsänderung dieser Region durch die Musiktherapie folgendermaßen deuten: Ziel der Musiktherapie ist es, den bedrohlichen Charakter des Tinnitus zu mindern. Die negativen Gefühle, die an die Wahrnehmung des Tinnitus-Geräuschs gekoppelt sind, sollen geschwächt werden und der teilweise jahrelange Konditionierungsprozess entkoppelt werden. Die Substanzzunahme im Bereich der Insula könnte ein Indiz dafür sein, dass die Patienten durch die Therapie gelernt haben, besser mit der Belastung durch den Tinnitus umzugehen, bzw. sie weniger als Belastung anzusehen. Das Geräusch wird zwar in vielen Fällen weiterhin wahrgenommen (Argstatter et al. 2012), aber weniger als Belastung eingeordnet, was wiederum die Aufmerksamkeit auf das Geräusch vermindern könnte. Man kann somit vermuten, dass eine Modulation des emotionalen Befindens der Patienten über das bewusste Steuern des emotionalen Erlebens der Tinnitus-Wahrnehmung stattgefunden ha-

ben mag. Insbesondere die aversiven Assoziationen an den Tinnitus könnten sich somit gemindert haben.

Eine Arbeitsgruppe um Lücken hat kürzlich versucht, die Gehirnregionen zu erforschen, die bei verschiedenen Arten der Phobie von Bedeutung sind (Lücken et al. 2011). Diese Studie ist für uns von Interesse, weil bekannt ist, dass die anteriore Insula an der Verarbeitung von Angst beteiligt ist und sich auch bei Phobikern dort eine Hyperaktivität zeigt (Etkin and Wager 2007; Shin and Liberzon 2010). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Insula an der Verarbeitung aversiver Reize beteiligt ist und dadurch auch die Neigung zur Ängstlichkeit unterstützt (Simmons et al. 2006; Stein et al. 2007). Lücken et al. präsentierten ihren Probanden die entsprechenden Phobie-Reize in Form eines Video-Paradigmas. Bei der Gruppe der Schlangen-Phobiker zeigte sich gegenüber der Kontrollgruppe eine signifikante Aktivitätsänderung im Bereich der Insula als Reaktion auf den aversiven Reiz. Da das Tinnitus-Geräusch in unserer Studie auch einen aversiven Reiz für die Probanden darstellt, haben wir eine Reaktion im Bereich der anterioren Insula erwartet. Diese Vermutung hat sich als richtig erwiesen. Dieses Ergebnis unterstützt die Annahme, dass das Tinnitus-Geräusch als aversiver Reiz wahrgenommen wird und im Laufe der Therapie seinen bedrohlichen Charakter verliert. Es findet vermutlich eine Dekonditionierung statt, und die Aversionen mindern sich.

Auch Caria et al. haben kürzlich eine Studie über Insula-Aktivität und dazugehörige Emotionen veröffentlicht (Caria et al. 2010). Ihr Ziel war es, einen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Insula-Aktivität und der entsprechenden Bewertung emotionaler Reize zu erforschen. Dazu haben sie einem Teil ihrer Probanden mit Hilfe eines Feedbacks durch Real-Time-fMRT beigebracht, bewusst die Stärke des BOLD-Signals, und damit die Aktivität im Bereich der Insula, zu steuern. Beiden Gruppen wurden visuelle emotionale Reize präsentiert. Probanden der Gruppe, die gelernt haben, ihre Insula-Aktivität zu steigern, bewerteten diese Bilder subjektiv negativer als die Kontrollgruppe. Wir haben die Koordinaten dieser Arbeitsgruppe als Anhaltspunkt genommen und bestätigt, dass sich auch durch die Musiktherapie eine Veränderung der Aktivität in diesem Bereich zeigt. Die Insula-Aktivität kann also als Marker für eine emotionale Antwort genutzt werden. Unser Ergebnis steht im Einklang mit dieser Studie und es lässt sich folgende Vermutung aufstellen: Vor der Musiktherapie empfinden die Probanden den Tinnitus als sehr belastend und störend. Im Laufe der Therapie verändert sich diese Einstellung, die negativen Empfindungen nehmen ab und das spiegelt sich durch eine Substanzzunahme im Bereich der Insula wieder.

5.2.3.3 Gyrus cinguli

Im Nachher-Vorher-Vergleich der Substanzänderung durch die Musiktherapie mit der Substanzänderung der Kontrollgruppe zeigt sich eine Zunahme im Bereich des Gyrus cinguli rechts. Er steht in engem Kontakt mit der Insula, wo sich ebenfalls eine Substanzzunahme entwickelt hat. Zwischen diesen beiden Regionen bestehen Verbindungen der weißen Substanz (van den Heuvel et al. 2009) und enge funktionelle Verbindungen (Taylor K. S. et al. 2009). Allman et al. haben eine weitere spezielle Gemeinsamkeit zwischen AI und ACC gefunden (Allman et al. 2010). In ihrem zellulären Aufbau findet sich eine besondere Art von Neuronen, die sonst nirgendwo vorkommt, sogenannte von Economo neurons (VENs) (Nimchinsky et al. 1999). Sie haben besonders große Axone, die eine schnelle Weiterleitung von Signalen ermöglichen (Allman et al. 2005). Dem Cingulum wird zusammen mit der Insula eine Schlüsselrolle bei emotionalen, Selbsterhaltungs-, sensorischen und kognitiven Funktionen zugeschrieben (Craig 2002; Critchley 2004; Critchley et al. 2003; Critchley et al. 2005; Devinsky et al. 1995) und sie stehen zusammen im Zentrum des bereits erwähnten Salient Networks (Menon and Uddin 2010).

Die Substanzzunahme im Bereich des Cingulums durch die Musiktherapie steht in Einklang mit den Ergebnissen früherer fMRI- und PET-Studien, die gezeigt haben, dass eine Vielzahl von auditorischen Verarbeitungszentren, präfrontale Aufmerksamkeitszentren und Strukturen des limbischen Systems an der Wahrnehmung des Tinnitus mitwirken (Andersson et al. 2000b; Arnold et al. 1996; Cacace et al. 1999; Giraud et al. 1999; Lockwood et al. 1998; Lockwood et al. 2001; Mirz et al. 2000; Mirz et al. 1999; Reyes et al. 2002). In diesen Studien zeigen sich uneinheitliche Muster der Aktivierung, was auf eine Heterogenität der psychoakustischen Merkmale des Tinnitus und seiner variierenden affektiven Bedeutung im Leben der Patienten zurückzuführen ist.

In unserer Studie sind gemäß den Ergebnissen aus dem Tinnitus-Fragebogen die Tinnitus-Patienten vor Therapiebeginn mehr durch den Tinnitus belastet als nach der Therapie. Ihre Aufmerksamkeit könnte vor der Therapie vermehrt nach innen auf den Tinnitus gerichtet gewesen sein. Das hatte zur Folge, dass ein Großteil der Patienten einerseits nach außen nicht voll arbeitsfähig gewesen war und andererseits durch diesen dauerhaft aktiven Aufmerksamkeits-Modus nicht in physiologischem Maß entspannen konnte. An diesem Punkt versuchte die Therapie einzugreifen. Das Heidelberger Modell der Musiktherapie ermöglichte es den Patienten, bewusst Entspannungsübungen zu lernen und in den Entspannungs-Modus wechseln zu können. Der Tinnitus verliert vermutlich seine Rolle als Zentrum der Konzentration, dem die volle Aufmerksamkeit gewidmet werden muss. Als Hinweis, dass die Therapie in den Aufmerksamkeitsprozess bzw. die Wahrnehmung und

Bewertung des Tinnitus-Reizes eingreift, zeigt sich die Substanzzunahme im Bereich der Insula und des Cingulums, den Steuerpunkten zwischen den zwei Aufmerksamkeitsnetzen.

5.3 Aktivitätsänderungen in den jeweiligen Hirnarealen durch die Musiktherapie

5.3.1 Diskussion um die Applikation akustischer Stimuli in der funktionellen MRT

Die Herausforderung bei der Verwendung von akustischen Stimuli ist deren Interaktion mit dem Scannerlärm (Bernal and Altman 2001; Cacace et al. 2000; Johnsrude et al. 2002). Mit bis zu 110 dB ist er nicht nur sehr laut, sondern auch ein amplitudenmoduliertes, periodisches Geräusch mit einem komplexen Spektrum, das leicht mit den experimentell dargebotenen Stimuli interagiert (Cho et al. 1998; Elliott et al. 1999). Eine gewisse Lärmreduzierung lässt sich, wie wir es getan haben, durch die Verwendung spezieller Kopfhörer erzielen, durch die die Stimuli präsentiert werden.

Durch die funktionelle Kernspintomographie ist es nicht möglich, den absoluten Wert der Aktivität zu messen, sondern nur die Differenz zwischen verschiedenen Bedingungen. Der Anstieg der Aktivität in bestimmten Regionen nach der Musiktherapie bedeutet also entweder, dass die durch den Stimulus ausgelöste Reaktion größer ist als zuvor oder, dass die Ruheaktivität abgenommen hat. Die Details des Zusammenhangs zwischen fMRI-Aktivierung und neuronaler Aktivität sind noch Gegenstand der Forschung, aber die Grundsätze sind klar: Die Aktivierung in einem Voxel beschreibt die Aktivität der Neuronen in diesem Bereich, die als Reaktion auf die Paradigma-Stimulation gegenüber der Ruhebedingung gesteigert oder vermindert sein kann.

Die Tinnitus-Wahrnehmung korrespondiert mit abnormal hoher Spontanaktivität in kortikalen Gebieten für Aufmerksamkeit, Emotion und Gedächtnis, die an der Verarbeitung auditorischer Informationen mitwirken (Giraud et al. 1999; Mirz et al. 1999). Auf dieser Annahme basierend versuchen zwei Modelle zu erklären, wieso bei den durch Tinnitus belasteten Patienten die Aktivität in den entsprechenden Regionen nach Durchführung der Musiktherapie gesteigert ist (Melcher et al. 2000).

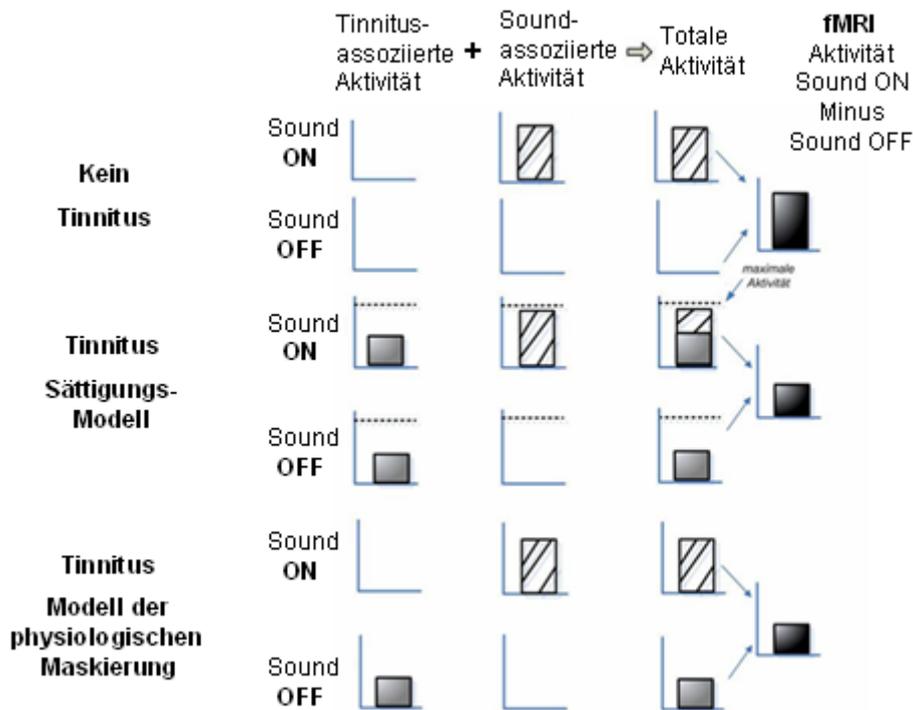


Abbildung 31 Hypothetische Beziehung zwischen der neuronalen Aktivität und der fMRI Aktivität

Beide Modelle nehmen an, dass die gesamte Aktivität sich aus zwei Komponenten zusammensetzt: aus der Tinnitus-assoziierten und der durch die Sound-Stimulation ausgelösten Aktivität. Bei gesunden Probanden ist die Gesamt-Aktivität gleich der durch Sound ausgelösten. Das erste, so genannte Sättigungsmodell, geht davon aus, dass der Anstieg der neuronalen Aktivität ein Maximum nicht übersteigen kann. Bei den Tinnitus-Patienten ist die Tinnitus-assoziierte Aktivität sowohl während der Off- als auch während der On-Phase präsent. Bei Sound Off ist die Gesamtaktivität gleich der Tinnitus-assoziierten, bei Sound On kommt die Sound-assoziierte Aktivität hinzu und zusammen überschreiten sie den möglichen Höchstwert. Deshalb ist die fMRI-Aktivierung geringer als normal. Das andere Modell geht davon aus, dass Sound-Stimulation die Tinnitus-assoziierte Aktivität mindert, indem es den Tinnitus maskiert („Modell der physiologischen Maskierung“). Die Bedingung in der Sound Off-Phase ist dieselbe wie im Sättigungsmodell. Durch die Bedingung Sound On wird jedoch die Wahrnehmung des eigenen Tinnitus-Tones maskiert und die Tinnitus-assoziierte Aktivität ist geringer als in der Sound Off-Phase. In diesem Fall ist die Aktivierung geringer als normal, weil die Aktivität für Sound Off abnormal hoch ist, für Sound On jedoch normal.

Die Kernaussage ist also, dass beim Sättigungsmodell die Spontanaktivität und die

Sound-assoziierte Aktivität durch den eingespielten Ton eine Grenze erreichen und beim Modell der physiologischen Maskierung der eingespielte Ton den spontanen Tinnitus überdeckt.

5.3.2 Diskussion um die anatomische Lokalisation der fMRT-Ergebnisse

Die funktionellen MRT-Daten geben Auskunft über das aktuelle Befinden der Patienten zum Zeitpunkt der Messung. Nach der Musiktherapie zeigt sich eine stärkere Aktivierung im Bereich der anterioren Insula beidseits, im Lobus frontalis, Lobus temporalis und im Cingulum. Dieses Ergebnis untermauert die Ergebnisse der strukturellen Messung, denn genau in diesen Regionen lässt sich anatomisch eine Substanzzunahme im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnen. Bezüglich der Insula-Aktivierung zeigt sich eine Wiederholung des Effekts der Heidelberger Musiktherapie analog zum Resultat beim tonalen Tinnitus (Argstatter et al. 2008).

Die Aktivierung dieser Regionen deutet darauf hin, dass im Empfinden der Probanden eine Veränderung stattgefunden hat. Ziel der Musiktherapie ist es, Rückkopplungsmechanismen, die negative Emotionen aufrecht erhalten, zu durchbrechen. Sie greift an mehreren Stellen in diese Regelkreise ein. Ziel des Counselling ist es, dem Patienten zu vermitteln, dass der Tinnitus keine Bedrohung für ihn darstellt. Somit wird die Grundlage geschaffen, um eine Habituation zu ermöglichen. Des Weiteren wird im Baustein der Dekonditionierung eine aktive Entkopplung von Tinnitus-Erleben und psychophysiologischen Reaktionsmustern angestrebt. Die gespeicherten aversiven Assoziationen an den Tinnitus sollen bewusst gelöscht, bzw. an körperliche Entspannung und Wohlbefinden umkonditioniert werden. Fehlgesteuerte Filterfunktionen sollen wieder normalisiert werden. Die funktionellen Daten zeigen, zusätzlich zu den anatomischen Umbauprozessen, dass eine Veränderung des Befindens und Bewertens äußerer Reize stattgefunden hat. Die Insula und das Cingulum gelten, wie bereits oben beschrieben, als emotionale Steuerzentrale, die frontoparietalen Hirnregionen als Aufmerksamkeitszentrum. Ein Aktivitätsanstieg bedeutet, dass die Spontanaktivität dieser Regionen vermindert ist. Man kann die Vermutung aufstellen, dass vor der Musiktherapie dauerhaft Prozesse ablaufen, die sich mit dem emotionalen Tinnitus auseinandersetzen und gleichzeitig kognitive Ressourcen benötigen. Im Laufe der Musiktherapie lernen die Patienten den Tinnitus als neutralen Reiz wahrzunehmen, die emotionale Komponente vermindert sich und die Fokussierung auf ihn lässt nach, was sich in einem Rückgang der Spontanaktivität äußert.

5.4 Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich aus unserem Ergebnis Rückschlüsse auf die neuronalen Prozesse des Tinnitus ziehen lassen. Von entscheidender Bedeutung ist dabei, unabhängig von dem subjektiven Geräuschcharakter des Tinnitus, eine Dysfunktion neuronaler Netzwerke.

In unserer Studie zeigen sich durch die Musiktherapie strukturelle Änderungen in den Colliculi inferiores, in dem Heschl'schen Gyrus und in dem Hippocampus. Diese Zentren der akustischen Verarbeitung werden durch die dauerhafte Wahrnehmung des Tinnitus-Geräuschs und die aktive Auseinandersetzung mit diesem Geräusch während der Therapie gereizt und passen sich strukturell an diese Anforderung an. Ebenso werden sie aber durch das Training zur Unterscheidung von Tonfolgen der Kontrollgruppe gereizt. Diese Regionen lassen sich als anatomische Korrelate des Tinnitus deuten, aber nur im Sinne der wiederholten akustischen Stimulation. Es lässt sich vermuten, dass sie keinen Einfluss auf die Bewertung des Tinnitus und die Belästigung haben, die durch ihn empfunden wird. Beim Rauschtinnitus ist, wie beim tonalen Tinnitus (Argstatter et al. 2008), wahrscheinlich nicht die veränderte Hörwahrnehmung ausschlaggebend, sondern die damit verbundenen Abläufe im tertiären Assoziationskortex, also in der Insula.

Die Regionen, in denen sich strukturelle Veränderungen im Gegensatz zur Kontrollgruppe zeigen, sind mit denen identisch, wo sich auch eine Aktivitätssteigerung verzeichnen lässt und untermauern damit gegenseitig ihre Aussagekraft. Die anteriore Insula und das anteriore Cingulum gelten als Emotionszentren. Unser Ergebnis stützt die so genannte „Top-Down-Theorie“, der zufolge Tinnitus im Gehirn entsteht und durch kognitive Mediatoren, wie bewusste Auswahl, Organisation oder Interpretation der Wahrnehmung, beeinflussbar ist (Weisz et al. 2004). Außerdem lässt sich aus der Substanzzunahme des frontoparietalen Aufmerksamkeitsnetzwerks nach der Musiktherapie vermuten, dass die Probanden gelernt haben, das Tinnitus-Geräusch aktiv auszublenden und ihre Aufmerksamkeit gezielt auf relevante Aufgaben zu lenken. Die von den Probanden nach der Therapie subjektiv empfundene Besserung und das Ergebnis unserer Studie untermauern den medizinischen Effekt der Musiktherapie. Die ursprünglich für den tonalen Tinnitus entwickelte Therapie ist nicht nur bei dieser begrenzten Patientenpopulation wirksam, sondern lässt sich in abgewandelter Form auch auf den rauschenden Tinnitus-Typ übertragen.

6 Literaturverzeichnis

1. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A (1994) Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 372: 669-72
2. Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR (1995) Fear and the human amygdala. *J Neurosci* 15: 5879-91
3. Adolphs R, Tranel D, Damasio AR (1998) The human amygdala in social judgment. *Nature* 393: 470-4
4. Allman JM, Watson KK, Tetreault NA, Hakeem AY (2005) Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends Cogn Sci* 9: 367-73
5. Allman JM, Tetreault NA, Hakeem AY, Manaye KF, Semendeferi K, Erwin JM, Park S, Goubert V, Hof PR (2010) The von Economo neurons in frontoinsular and anterior cingulate cortex in great apes and humans. *Brain Struct Funct* 214: 495-517
6. Anderson AK, Phelps EA (1998) Intact recognition of vocal expressions of fear following bilateral lesions of the human amygdala. *Neuroreport* 9: 3607-13
7. Andersson G, Eriksson J, Lundh LG, Lyttkens L (2000a) Tinnitus and cognitive interference: a stroop paradigm study. *J Speech Lang Hear Res* 43: 1168-73
8. Andersson G, Lyttkens L, Hirvela C, Furmark T, Tillfors M, Fredrikson M (2000b) Regional cerebral blood flow during tinnitus: a PET case study with lidocaine and auditory stimulation. *Acta Otolaryngol* 120: 967-72
9. Andersson G, Vretblad P (2000) Anxiety sensitivity in patients with chronic tinnitus. *Scandinavian Journal of Behaviour Therapy* 29: 57-64
10. Andersson G (2002) Psychological aspects of tinnitus and the application of cognitive-behavioral therapy. *Clin Psychol Rev* 22: 977-90
11. Andersson G, Khakpoor A, Lyttkens L (2002) Masking of tinnitus and mental activity. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 27: 270-4
12. Andersson G, Ingerholt C, Jansson M (2003) Autobiographical memory in patients with tinnitus. *Psychology and Health* 18: 667-675(9)
13. Andersson G, Bakhsh R, Johansson L, Kaldo V, Carlbring P (2005) Stroop facilitation in tinnitus patients: an experiment conducted via the world wide web. *Cyberpsychol Behav* 8: 32-8
14. Aran JM, Dauman R, Dupont J (1992) [Tinnitus: peripheral and central aspects]. *Bull Acad Natl Med* 176: 619-27
15. Argstatter H, Nickel AK, Rupp A, Hoth S, Bolay HV (2005) Musiktherapie bei chronischem Tinnitus – Pilotstudie zur Entwicklung und Überprüfung einer neuartigen Behandlungsmethode. *Musik-, Tanz- und Kunsttherapie* 16: 1-6
16. Argstatter H, Haberbosch W, Bolay HV (2006) Study of the effectiveness of musical stimulation during intracardiac catheterization. *Clin Res Cardiol* 95: 514-22
17. Argstatter H, Hillecke TK, Bradt J, Dileo C (2007a) Der Stand der Wirksamkeitsforschung - Ein Systematisches Review musiktherapeutischer Meta-Analysen. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin* 28: 39-61
18. Argstatter H, Plinkert PK, Bolay HV (2007b) Musiktherapie bei Tinnitus-Interdisziplinäre Pilotstudie zur Überprüfung des Heidelberger Modells. *HNO* 55: 375-383
19. Argstatter H, Wormit A, Plinkert PK, Bolay HV (2007c) Musiktherapie bei chronischem Tinnitus. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin* 28: 115-125
20. Argstatter H, Krick C, Bolay HV (2008) [Music therapy in chronic tonal tinnitus. Heidelberg model of evidence-based music therapy]. *HNO* 56: 678-85

21. Argstatter H, Grapp M, Hutter E, Plinkert P, Bolay HV (2012) Long-term effects of the "Heidelberg Model of Music Therapy" in patients with chronic tinnitus. *Int J Clin Exp Med* 5: 273-88
22. Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Romer W, Schwaiger M (1996) Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglucose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 58: 195-9
23. Aupperle RL, Allard CB, Grimes EM, Simmons AN, Flagan T, Behrooznia M, Cissell SH, Twamley EW, Thorp SR, Norman SB, Paulus MP, Stein MB (2012) Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 69: 360-71
24. Axelsson A, Ringdahl A (1989) Tinnitus--a study of its prevalence and characteristics. *Br J Audiol* 23: 53-62
25. Baguley DM (2002) Mechanisms of tinnitus. *Br Med Bull* 63: 195-212
26. Baguley DM, Atlas MD (2007) Cochlear implants and tinnitus. *Prog Brain Res* 166: 347-55
27. Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, Tikofsky RS, Hyde JS (1992) Time course EPI of human brain function during task activation. *Magn Reson Med* 25: 390-7
28. Bardo MT (1998) Neuropharmacological mechanisms of drug reward: beyond dopamine in the nucleus accumbens. *Crit Rev Neurobiol* 12: 37-67
29. Baumer T, Lange R, Liepert J, Weiller C, Siebner HR, Rothwell JC, Munchau A (2003) Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage* 20: 550-60
30. Baxter MG, Chiba AA (1999) Cognitive functions of the basal forebrain. *Curr Opin Neurobiol* 9: 178-83
31. Bernal B, Altman NR (2001) Auditory functional MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 176: 1009-15
32. Bernard JF, Bandler R (1998) Parallel circuits for emotional coping behaviour: new pieces in the puzzle. *J Comp Neurol* 401: 429-36
33. Berridge KC, Robinson TE (1998) What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Brain Res Rev* 28: 309-69
34. Birbaumer N, Schmidt RF (2005) *Biologische Psychologie*. Springer, Berlin, Germany
35. Bledowski C, Kaiser J, Rahm B (2010) Basic operations in working memory: contributions from functional imaging studies. *Behav Brain Res* 214: 172-9
36. Blood AJ, Zatorre RJ (2001) Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 11818-23
37. Bolay HV, Selle EW (1982) *Entspannung nach musiktherapeutischen Gesichtspunkten - Trainerhandbuch*. Arbeitskreis Musiktherapie Heidelberg und Verlag neues forum GmbH, Schweinfurt
38. Bot G, Chahl LA (1996) Induction of Fos-like immunoreactivity by opioids in guinea-pig brain. *Brain Res* 731: 45-56
39. Brandt T, Bartenstein P, Janek A, Dieterich M (1998) Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain* 121 (Pt 9): 1749-58
40. Breiter HC, Etcoff NL, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR (1996) Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. *Neuron* 17: 875-87
41. Bremner JD (1999) Does stress damage the brain? *Biol Psychiatry* 45: 797-805

42. Brown S, Martinez MJ, Parsons LM (2004) Passive music listening spontaneously engages limbic and paralimbic systems. *Neuroreport* 15: 2033-7
43. Bush G, Luu P, Posner MI (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4: 215-222
44. Cacace AT, Cousins JP, Parnes SM, Semenov D, Holmes T, McFarland DJ, Davenport C, Stegbauer K, Lovely TJ (1999) Cutaneous-evoked tinnitus. I. Phenomenology, psychophysics and functional imaging. *Audiol Neurootol* 4: 247-57
45. Cacace AT, Tasciyan T, Cousins JP (2000) Principles of functional magnetic resonance imaging: application to auditory neuroscience. *J Am Acad Audiol* 11: 239-72
46. Calder AJ, Lawrence AD, Young AW (2001) Neuropsychology of fear and loathing. *Nat Rev Neurosci* 2: 352-63
47. Campeau S, Watson SJ (1997) Neuroendocrine and behavioral responses and brain pattern of c-fos induction associated with audiogenic stress. *J Neuroendocrinol* 9: 577-88
48. Caria A, Sitaram R, Veit R, Begliomini C, Birbaumer N (2010) Volitional control of anterior insula activity modulates the response to aversive stimuli. A real-time functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 68: 425-32
49. Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA (1996) Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol* 76: 571-81
50. Chen GD, Jastreboff PJ (1995) Salicylate-induced abnormal activity in the inferior colliculus of rats. *Hear Res* 82: 158-78
51. Cho ZH, Chung SC, Lim DW, Wong EK (1998) Effects of the acoustic noise of the gradient systems on fMRI: a study on auditory, motor, and visual cortices. *Magn Reson Med* 39: 331-5
52. Collins DL, Neelin P, Peters TM, Evans AC (1994) Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 18: 192-205
53. Cooper JC, Jr. (1994) Health and Nutrition Examination Survey of 1971-75: Part II. Tinnitus, subjective hearing loss, and well-being. *J Am Acad Audiol* 5: 37-43
54. Craig AD (2002) How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nat Rev Neurosci* 3: 655-66
55. Critchley HD, Mathias CJ, Josephs O, O'Doherty J, Zanini S, Dewar BK, Cipolotti L, Shallice T, Dolan RJ (2003) Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence. *Brain* 126: 2139-52
56. Critchley HD (2004) The human cortex responds to an interoceptive challenge. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 6333-4
57. Critchley HD, Tang J, Glaser D, Butterworth B, Dolan RJ (2005) Anterior cingulate activity during error and autonomic response. *Neuroimage* 27: 885-95
58. Cuny C, Chery-Croze S, Bougeant JC, Koenig O (2004a) Investigation of functional hemispheric asymmetry of language in tinnitus sufferers. *Neuropsychology* 18: 384-92
59. Cuny C, Norena A, El Massioui F, Chery-Croze S (2004b) Reduced attention shift in response to auditory changes in subjects with tinnitus. *Audiol Neurootol* 9: 294-302
60. Damasio AR (1999) *The feeling of what Happens: Body and emotion in the making of Consciousness*. Harcourt Brace, New York
61. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, Hichwa RD (2000) Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 3: 1049-56

62. Daniell WE, Fulton-Kehoe D, Smith-Weller T, Franklin GM (1998) Occupational hearing loss in Washington state, 1984-1991: II. Morbidity and associated costs. *Am J Ind Med* 33: 529-36
63. Davis AC, Razaie EA (2000) Epidemiology of tinnitus. In: Tyler RS (ed) *Tinnitus Handbook*. San Diego, pp 1-24
64. Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ (1997) Functional MRI of pain- and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 77: 3370-80
65. Davis M, Whalen PJ (2001) The amygdala: vigilance and emotion. *Mol Psychiatry* 6: 13-34
66. 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* 50-3
67. Del Bo L, Ambrosetti U (2007) Hearing aids for the treatment of tinnitus. *Prog Brain Res* 166: 341-5
68. 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
69. Deubel H, Schneider WX (1996) Saccade target selection and object recognition: evidence for a common attentional mechanism. *Vision Res* 36: 1827-37
70. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995) Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 118 (Pt 1): 279-306
71. Dias A, Cordeiro R (2008) Association between hearing loss level and degree of discomfort introduced by tinnitus in workers exposed to noise. *Braz J Otorhinolaryngol* 74: 876-83
72. Diesch E, Struve M, Rupp A, Ritter S, Hulse M, Flor H (2004) Enhancement of steady-state auditory evoked magnetic fields in tinnitus. *Eur J Neurosci* 19: 1093-104
73. Dieterich M, Brandt T (2001) Vestibular system: anatomy and functional magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 11: 263-73, ix
74. Dietrich V, Nieschalk M, Stoll W, Rajan R, Pantev C (2001) Cortical reorganization in patients with high frequency cochlear hearing loss. *Hear Res* 158: 95-101
75. Dobie RA (1999) A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope* 109: 1202-11
76. Dolan RJ (2002) Emotion, cognition, and behavior. *Science* 298: 1191-4
77. Draganski B, Gaser C, Busch V, Schuierer G, Bogdahn U, May A (2004) Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427: 311-2
78. Drevets WC, Raichle ME (1998) Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: Implications for interactions between emotion and cognition. *Cognition & Emotion Special Issue: Neuropsychological perspectives on affective and anxiety disorders* 12(3): 353- 385
79. Driemeyer J, Boyke J, Gaser C, Buchel C, May A (2008) Changes in gray matter induced by learning--revisited. *PLoS One* 3: e2669
80. Dronkers NF (1996) A new brain region for coordinating speech articulation. *Nature* 384: 159-61
81. Dupont S, Bouilleret V, Hasboun D, Semah F, Baulac M (2003) Functional anatomy of the insula: new insights from imaging. *Surg Radiol Anat* 25: 113-9
82. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K (2005) A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage* 25: 1325-35
83. Elbert T, Flor H, Birbaumer N, Knecht S, Hampson S, Larbig W, Taub E (1994) Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 5: 2593-7

84. Elliott MR, Bowtell RW, Morris PG (1999) The effect of scanner sound in visual, motor, and auditory functional MRI. *Magn Reson Med* 41: 1230-5
85. Etkin A, Wager TD (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 164: 1476-88
86. Falconer E, Bryant R, Felmingham KL, Kemp AH, Gordon E, Peduto A, Olivieri G, Williams LM (2008) The neural networks of inhibitory control in posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 33: 413-22
87. Fernandes Lda C, Santos TM (2009) Tinnitus and normal hearing: a study on the transient otoacoustic emissions suppression. *Braz J Otorhinolaryngol* 75: 414-9
88. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375: 482-4
89. Flor H, Hoffmann D, Struve M, Diesch E (2004) Auditory discrimination training for the treatment of tinnitus. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 29: 113-20
90. Folmer RL, Griest SE, Martin WH (2001) Chronic tinnitus as phantom auditory pain. *Otolaryngol Head Neck Surg* 124: 394-400
91. Fredrickson BL (2001) The role of positive emotions in positive psychology. The broaden-and-build theory of positive emotions. *Am Psychol* 56: 218-26
92. Friedman A, Polson MC (1981) Hemispheres as independent resource systems: limited-capacity processing and cerebral specialization. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 7: 1031-58
93. Friedman A, Polson MC, Dafoe CG, Gaskill SJ (1982) Dividing attention within and between hemispheres: testing a multiple resources approach to limited-capacity information processing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 8: 625-50
94. Friston KJ, Holmes AP, Price CJ, Buchel C, Worsley KJ (1999) Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *Neuroimage* 10: 385-96
95. Gaser C, Schlaug G (2003) Brain structures differ between musicians and non-musicians. *J Neurosci* 23: 9240-5
96. Giraud AL, Chery-Croze S, Fischer G, Fischer C, Vighetto A, Gregoire MC, Lavenne F, Collet L (1999) A selective imaging of tinnitus. *Neuroreport* 10: 1-5
97. Goebel G, Hiller W (1998) *Tinnitus-Fragebogen*. Hofgrefe Verlag, Göttingen
98. Goebel G, Hiller W (2001) *Verhaltensmedizinische Tinnitus-Diagnostik. Eine praktische Anleitung zur Erfassung medizinischer und psychologischer Merkmale mittels des strukturierten Tinnitus-Interviews (STI)*. Hogrefe, Göttingen
99. Golestani N, Paus T, Zatorre RJ (2002) Anatomical correlates of learning novel speech sounds. *Neuron* 35: 997-1010
100. Gopinath B, McMahon CM, Rochtchina E, Karpa MJ, Mitchell P (2010) Incidence, persistence, and progression of tinnitus symptoms in older adults: the Blue Mountains Hearing Study. *Ear Hear* 31: 407-12
101. Gosselin N, Peretz I, Noulhiane M, Hasboun D, Beckett C, Baulac M, Samson S (2005) Impaired recognition of scary music following unilateral temporal lobe excision. *Brain* 128: 628-40
102. Guimaraes AR, Melcher JR, Talavage TM, Baker JR, Ledden P, Rosen BR, Kiang NY, Fullerton BC, Weisskoff RM (1998) Imaging subcortical auditory activity in humans. *Hum Brain Mapp* 6: 33-41
103. Guitton MJ, Caston J, Ruel J, Johnson RM, Pujol R, Puel JL (2003) Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. *J Neurosci* 23: 3944-52

104. Hallam RS, Rachman S, Hinchcliffe R (1984) Psychological aspects of tinnitus. In: Rachman S (ed) *Contributions to medical psychology*. Pergamon, Oxford, pp 31-53
105. Hallam RS, Jakes SC, Hinchcliffe R (1988) Cognitive variables in tinnitus annoyance. *Br J Clin Psychol* 27 (Pt 3): 213-22
106. Hallam RS, McKenna L, Shurlock L (2004) Tinnitus impairs cognitive efficiency. *Int J Audiol* 43: 218-26
107. Hamann S, Canli T (2004) Individual differences in emotion processing. *Curr Opin Neurobiol* 14: 233-8
108. Hamann SB, Ely TD, Grafton ST, Kilts CD (1999) Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci* 2: 289-93
109. Han BI, Lee HW, Kim TY, Lim JS, Shin KS (2009) Tinnitus: characteristics, causes, mechanisms, and treatments. *J Clin Neurol* 5: 11-9
110. Heller MF, Bergman M (1953) Tinnitus aurium in normally hearing persons. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 62: 73-83
111. Henry JA, Schechter MA, Zaugg TL, Griest S, Jastreboff PJ, Vernon JA, Kaelin C, Meikle MB, Lyons KS, Stewart BJ (2006) Clinical trial to compare tinnitus masking and tinnitus retraining therapy. *Acta Otolaryngol Suppl* 64-9
112. Herraiz C, Diges I, Cobo P, Plaza G, Aparicio JM (2006) Auditory discrimination therapy (ADT) for tinnitus management: preliminary results. *Acta Otolaryngol Suppl* 80-3
113. Hesse G, Laubert A (2001) [Tinnitus retraining therapy. Indications and treatment goals]. *HNO* 49: 764-77; quiz 777-9
114. Hillecke TK, Selle EW, Wormit A, Bolay HV (2004) Plädoyer für eine kreative Forschungsmethodenvielfalt der wissenschaftlichen Musiktherapie. *Musiktherapeutische Umschau* 25: 241-256
115. Hillecke TK, Wilker FW (2007) Ein heuristisches Wirkfaktorenmodell der Musiktherapie. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin* 28: 62-85
116. Hiller W, Haerkotter C (2005) Does sound stimulation have additive effects on cognitive-behavioral treatment of chronic tinnitus? *Behav Res Ther* 43: 595-612
117. Holgers KM, Erlandsson SI, Barrenas ML (2000) Predictive factors for the severity of tinnitus. *Audiology* 39: 284-91
118. Howard ML (2001) Myths in neurotology, revisited: smoke and mirrors in tinnitus therapy. *Otol Neurotol* 22: 711-4
119. Hutchison WD, Davis KD, Lozano AM, Tasker RR, Dostrovsky JO (1999) Pain-related neurons in the human cingulate cortex. *Nat Neurosci* 2: 403-5
120. Jacobson GP, Calder JA, Newman CW, Peterson EL, Wharton JA, Ahmad BK (1996) Electrophysiological indices of selective auditory attention in subjects with and without tinnitus. *Hear Res* 97: 66-74
121. Janig W, Habler HJ (2002) (Physiology and pathophysiology of visceral pain). *Schmerz* 16: 429-446
122. Jastreboff MM (2007) Sound therapies for tinnitus management. *Prog Brain Res* 166: 435-40
123. Jastreboff P (1996) Clinical implications of the neurophysiological model of tinnitus. In: Reich G, Vernon J (eds) *Proceedings of the Fifth International Tinnitus Seminar 1995*. Am Tinnitus Association, Portland, Oregon, USA, pp 500-507
124. Jastreboff P, Jastreboff M, Kwon O, Shi J, Hu S (1999) An animal model of noise-induced tinnitus. In: Hazell J (ed) *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar 1999*, Cambridge, UK. Biddles Short Run Books, King's Lynn/Norfolk, pp 198-202

125. Jastreboff P, Hazell J (2004) Tinnitus Retraining Therapy. Cambridge University Press, New York
126. Jastreboff PJ, Brennan JF, Coleman JK, Sasaki CT (1988a) Phantom auditory sensation in rats: an animal model for tinnitus. *Behav Neurosci* 102: 811-22
127. Jastreboff PJ, Brennan JF, Sasaki CT (1988b) An animal model for tinnitus. *Laryngoscope* 98: 280-6
128. Jastreboff PJ, Hazell JW (1993) A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *Br J Audiol* 27: 7-17
129. Jastreboff PJ, Hazell JW, Graham RL (1994) Neurophysiological model of tinnitus: dependence of the minimal masking level on treatment outcome. *Hear Res* 80: 216-32
130. Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL (1996) Neurophysiological approach to tinnitus patients. *Am J Otol* 17: 236-40
131. Jastreboff PJ, Jastreboff MM (2000) Tinnitus Retraining Therapy (TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients. *J Am Acad Audiol* 11: 162-77
132. Jastreboff PJ, Jastreboff MM (2006) Tinnitus retraining therapy: a different view on tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 68: 23-9; discussion 29-30
133. Johnsrude IS, Giraud AL, Frackowiak RS (2002) Functional imaging of the auditory system: the use of positron emission tomography. *Audiol Neurootol* 7: 251-76
134. Johnstone M, Walker M (1996) Suicide in the elderly: Recognising the signs. *General Hospital Psychiatry* 18: 257-260(4)
135. Jourdain R (1998) Das wohltemperierte Gehirn. Wie Musik im Kopf entsteht und wirkt. Spektrum, Heidelberg
136. Kaldo-Sandstrom V, Larsen HC, Andersson G (2004) Internet-based cognitive-behavioral self-help treatment of tinnitus: clinical effectiveness and predictors of outcome. *Am J Audiol* 13: 185-192
137. Kaltenbach JA, Zhang J, Finlayson P (2005) Tinnitus as a plastic phenomenon and its possible neural underpinnings in the dorsal cochlear nucleus. *Hear Res* 206: 200-26
138. Kardava AA, Kardava IA (2009) [The mechanisms of tinnitus in patients with sensor neural deafness]. *Georgian Med News* 20-4
139. Kennedy CM, Tarokh L, Stein MB (2001) Cognitive difficulties and posttraumatic stress disorder in female victims of intimate partner violence. *CNS Spectr* 6: 787-92
140. Khedr EM, Ahmed MA, Shawky OA, Mohamed ES, El Attar GS, Mohammad KA (2010) Epidemiological study of chronic tinnitus in Assiut, Egypt. *Neuroepidemiology* 35: 45-52
141. Kleinjung T, Vielsmeier V, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B (2008) Transcranial magnetic stimulation: a new diagnostic and therapeutic tool for tinnitus patients. *Int Tinnitus J* 14: 112-8
142. Knipper M, Zimmermann U, Muller M (2010) Molecular aspects of tinnitus. *Hear Res* 266: 60-9
143. Koelsch S (2005) Investigating emotion with music: neuroscientific approaches. *Ann N Y Acad Sci* 1060: 412-8
144. Koelsch S, Fritz T, DY VC, Muller K, Friederici AD (2006) Investigating emotion with music: an fMRI study. *Hum Brain Mapp* 27: 239-50
145. Konzag TA, Rubler D, Bloching M, Bandemer-Greulich U, Fikentscher E, Frommer J (2006) [Counselling versus a self-help manual for tinnitus outpatients: a comparison of effectiveness]. *HNO* 54: 599-604
146. Koyama T, Tanaka YZ, Mikami A (1998) Nociceptive neurons in the macaque anterior cingulate activate during anticipation of pain. *Neuroreport* 9: 2663-7

147. Krolak-Salmon P, Henaff MA, Isnard J, Tallon-Baudry C, Guenot M, Vighetto A, Bertrand O, Mauguiere F (2003) An attention modulated response to disgust in human ventral anterior insula. *Ann Neurol* 53: 446-53
148. Kwon O, Jastreboff MM, Hu S, Shi J, Jastreboff PJ (1999) Modification of single-unit activity related to noise-induced tinnitus in rats. In: Hazell J (ed) *Proceedings of the sixth international tinnitus seminar*, Cambridge, UK. THC, London, pp 459-462
149. Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, Kennedy DN, Hoppel BE, Cohen MS, Turner R, et al. (1992) Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 5675-9
150. LaBerge D (1975) Acquisition of automatic processing in perceptual and association learning. In: Rabbitt P, Dornic S (eds) *Attention and Performance*. Academic Press, London, pp 50-64
151. Lancaster JL, Rainey LH, Summerlin JL, Freitas CS, Fox PT, Evans AC, Toga AW, Mazziotta JC (1997) Automated labeling of the human brain: a preliminary report on the development and evaluation of a forward-transform method. *Hum Brain Mapp* 5: 238-42
152. Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, Liotti M, Freitas CS, Rainey L, Kochunov PV, Nickerson D, Mikiten SA, Fox PT (2000) Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 10: 120-31
153. Landgrebe M, Langguth B, Rosengarth K, Braun S, Koch A, Kleinjung T, May A, de Ridder D, Hajak G (2009) Structural brain changes in tinnitus: grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas. *Neuroimage* 46: 213-8
154. Lane RD, Reiman EM, Bradley MM, Lang PJ, Ahern GL, Davidson RJ, Schwartz GE (1997) Neuroanatomical correlates of pleasant and unpleasant emotion. *Neuropsychologia* 35: 1437-44
155. Lanting CP, De Kleine E, Bartels H, Van Dijk P (2008) Functional imaging of unilateral tinnitus using fMRI. *Acta Otolaryngol* 128: 415-21
156. Lavie N, Hirst A, de Fockert JW, Viding E (2004) Load theory of selective attention and cognitive control. *J Exp Psychol Gen* 133: 339-54
157. Lazarus RS (1991a) Progress on a cognitive-motivational-relational theory of emotion. *Am Psychol* 46: 819-34
158. Lazarus RS (1991b) Cognition and motivation in emotion. *Am Psychol* 46: 352-67
159. Lenarz T (1998) Leitlinien Tinnitus. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 017/064
160. Lewis JE, Stephens SD, McKenna L (1994) Tinnitus and suicide. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 19: 50-4
161. Liberzon I, Phan KL, Decker LR, Taylor SF (2003) Extended amygdala and emotional salience: a PET activation study of positive and negative affect. *Neuropsychopharmacology* 28: 726-33
162. 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: 114-20
163. 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: 472-80
164. Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF (2002) Tinnitus. *N Engl J Med* 347: 904-10
165. Lopez JF, Akil H, Watson SJ (1999) Neural circuits mediating stress. *Biol Psychiatry* 46: 1461-71
166. Lozano AM, Hutchison WD, Dostrovsky JO (1995) Microelectrode monitoring of cortical and subcortical structures during stereotactic surgery. *Acta Neurochir Suppl* 64: 30-4

167. Lueken U, Kruschwitz JD, Muehlhan M, Siegert J, Hoyer J, Wittchen HU (2011) How specific is specific phobia? Different neural response patterns in two subtypes of specific phobia. *Neuroimage* 56: 363-72
168. Luxon LM (1993) Tinnitus: its causes, diagnosis, and treatment. *BMJ* 306: 1490-1
169. Maclean PD (1955) The Limbic System (Visceral Brain) and Emotional Behavior. *Archives of Neurology and Psychiatry* 73: 130-134
170. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD (2000) Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97: 4398-403
171. Mahlke C, Wallhauser-Franke E (2004) Evidence for tinnitus-related plasticity in the auditory and limbic system, demonstrated by arg3.1 and c-fos immunocytochemistry. *Hear Res* 195: 17-34
172. May A, Hajak G, Ganssbauer S, Steffens T, Langguth B, Kleinjung T, Eichhammer P (2007) Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex* 17: 205-10
173. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, McGinnis S, Mahurin RK, Jerabek PA, Silva JA, Tekell JL, Martin CC, Lancaster JL, Fox PT (1999) Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 156: 675-82
174. McBride WJ, Murphy JM, Ikemoto S (1999) Localization of brain reinforcement mechanisms: intracranial self-administration and intracranial place-conditioning studies. *Behav Brain Res* 101: 129-52
175. McFadden D, Plattsmier HS, Pasanen EG (1984) Aspirin-induced hearing loss as a model of sensorineural hearing loss. *Hear Res* 16: 251-60
176. Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P (1997) The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9: 315-30
177. Melcher JR, Fullerton BC, Weisskoff RM (1997) Imaging human auditory function from brainstem to cortex. *Neuroimage* 5: 172
178. Melcher JR, Sigalovsky IS, Guinan JJ, Jr., Levine RA (2000) Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol* 83: 1058-72
179. Melcher JR, Levine RA, Bergevin C, Norris B (2009) The auditory midbrain of people with tinnitus: abnormal sound-evoked activity revisited. *Hear Res* 257: 63-74
180. Menon V, Uddin LQ (2010) Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 214: 655-67
181. Mesulam MM, Mufson EJ (1982a) Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain. *J Comp Neurol* 212: 1-22
182. Mesulam MM, Mufson EJ (1982b) Insula of the old world monkey. III: Efferent cortical output and comments on function. *J Comp Neurol* 212: 38-52
183. Metcalfe J, Mischel W (1999) A hot/cool-system analysis of delay of gratification: dynamics of willpower. *Psychol Rev* 106: 3-19
184. Michikawa T, Nishiwaki Y, Kikuchi Y, Saito H, Mizutani K, Okamoto M, Takebayashi T (2010) Prevalence and factors associated with tinnitus: a community-based study of Japanese elders. *J Epidemiol* 20: 271-6
185. Milner B (1972) Disorders of learning and memory after temporal lobe lesions in man. *Clin Neurosurg* 19: 421-46
186. Mirz F, Pedersen B, Ishizu K, Johannsen P, Ovesen T, Stodkilde-Jorgensen H, Gjedde A (1999) Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus. *Hear Res* 134: 133-44

187. Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pedersen CB (2000) Cortical networks subserving the perception of tinnitus--a PET study. *Acta Otolaryngol Suppl* 543: 241-3
188. Mischel W, Shoda Y, Rodriguez MI (1989) Delay of gratification in children. *Science* 244: 933-8
189. Mitchell RL, Phillips LH (2007) The psychological, neurochemical and functional neuroanatomical mediators of the effects of positive and negative mood on executive functions. *Neuropsychologia* 45: 617-29
190. Miyamoto RT, Bichey BG (2003) Cochlear implantation for tinnitus suppression. *Otolaryngol Clin North Am* 36: 345-52
191. Moller AR (1999) Pathophysiology of severe tinnitus and chronic pain. In: Hazell J (ed) *Proceedings of the Sixth International Seminar, Cambridge, UK. The Tinnitus and Hyperacusis Center, London*, pp 26-31
192. Moller AR (2003) Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 36: 249-66, v-vi
193. Moores KA, Clark CR, McFarlane AC, Brown GC, Puce A, Taylor DJ (2008) Abnormal recruitment of working memory updating networks during maintenance of trauma-neutral information in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 163: 156-70
194. Morris JS, Frith CD, Perrett DI, Rowland D, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ (1996) A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature* 383: 812-5
195. Morris JS, Friston KJ, Buchel C, Frith CD, Young AW, Calder AJ, Dolan RJ (1998) A neuromodulatory role for the human amygdala in processing emotional facial expressions. *Brain* 121 (Pt 1): 47-57
196. Morris JS, Scott SK, Dolan RJ (1999) Saying it with feeling: neural responses to emotional vocalizations. *Neuropsychologia* 37: 1155-63
197. Mufson EJ, Mesulam MM (1982) Insula of the old world monkey. II: Afferent cortical input and comments on the claustrum. *J Comp Neurol* 212: 23-37
198. Mugler JP, 3rd, Brookeman JR (1990) Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magn Reson Med* 15: 152-7
199. Muhlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H (1998) Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 10340-3
200. Murphy FC, Nimmo-Smith I, Lawrence AD (2003) Functional neuroanatomy of emotions: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3: 207-33
201. Naber PA, Witter MP, Lopes Silva FH (2000) Networks of the hippocampal memory system in rats. The pivotal role of the subiculum. *ann N Y Acad Sci* 911: 392-403
202. Neri G, Baffa C, De Stefano A, Poliandri A, Kulamarva G, Di Giovanni P, Petrucci AG, Castriotta A, Citraro L, Cerrone D, F DO, Croce A (2009) Management of tinnitus: oral treatment with melatonin and sulodexide. *J Biol Regul Homeost Agents* 23: 103-10
203. Newman CW, Wharton JA, Jacobson GP (1997) Self-focused and somatic attention in patients with tinnitus. *J Am Acad Audiol* 8: 143-9
204. Nimchinsky EA, Gilissen E, Allman JM, Perl DP, Erwin JM, Hof PR (1999) A neuronal morphologic type unique to humans and great apes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 5268-73
205. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, Klein R, Klein BE, Tweed TS (2002) Prevalence and 5-year incidence of tinnitus among older adults: the epidemiology of hearing loss study. *J Am Acad Audiol* 13: 323-31
206. Nondahl DM, Cruickshanks KJ, Wiley TL, Klein BE, Klein R, Chappell R, Tweed TS (2010) The ten-year incidence of tinnitus among older adults. *Int J Audiol* 49: 580-5
207. Norena AJ, Eggermont JJ (2006) Enriched acoustic environment after noise trauma abolishes neural signs of tinnitus. *Neuroreport* 17: 559-63

208. Ochsner KN, Gross JJ (2005) The cognitive control of emotion. *Trends Cogn Sci* 9: 242-9
209. Ogawa H (1994) Gustatory cortex of primates: anatomy and physiology. *Neuroscience Research* 20: 1-13
210. Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, Ugurbil K (1992) Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 5951-5
211. Panksepp J, Nelson E, Bekkedal M (1997) Brain systems for the mediation of social separation-distress and social-reward. Evolutionary antecedents and neuropeptide intermediaries. *Ann N Y Acad Sci* 807: 78-100
212. Panksepp J (1998) *Affective Neuroscience: The Foundations of Human Emotions*. Oxford University Press, New York
213. Pau HW, Just T, Bornitz M, Lasurashvili N, Zahnert T (2007) Noise exposure of the inner ear during drilling a cochleostomy for cochlear implantation. *Laryngoscope* 117: 535-40
214. Pauling L, Coryell CD (1936) The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 22: 210-6
215. Paulus MP, Stein MB (2006) An insular view of anxiety. *Biol Psychiatry* 60: 383-7
216. Pavlovic ZW, Bodnar RJ (1998) Opioid supraspinal analgesic synergy between the amygdala and periaqueductal gray in rats. *Brain Res* 779: 158-69
217. Pessoa L, de Weerd P, Eds. (2003). *Filling-in: from perceptual completion to cortical reorganization*. Oxford, Oxford University Press.
218. Petsche H (1993) Zerebrale Verarbeitung. In: Bruhn H, Oerter R, Rösing H (eds) *Musikpsychologie- Ein Handbuch*. Rowohlt Taschenbuchverlag, Reinbeck bei Hamburg, pp 630-638
219. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L (2000) Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 30: 263-88
220. Phan KL, Wager T, Taylor SF, Liberzon I (2002) Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI. *Neuroimage* 16: 331-48
221. Phillips ML, Young AW, Senior C, Brammer M, Andrew C, Calder AJ, Bullmore ET, Perrett DI, Rowland D, Williams SC, Gray JA, David AS (1997) A specific neural substrate for perceiving facial expressions of disgust. *Nature* 389: 495-8
222. Phillips ML, Bullmore ET, Howard R, Woodruff PW, Wright IC, Williams SC, Simmons A, Andrew C, Brammer M, David AS (1998a) Investigation of facial recognition memory and happy and sad facial expression perception: an fMRI study. *Psychiatry Res* 83: 127-38
223. Phillips ML, Young AW, Scott SK, Calder AJ, Andrew C, Giampietro V, Williams SC, Bullmore ET, Brammer M, Gray JA (1998b) Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proc Biol Sci* 265: 1809-17
224. Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R (2003) Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 54: 504-14
225. Pilgramm M, Rychlik R, Lebisch H (1999) Tinnitus in der Bundesrepublik Deutschland - eine repräsentative epidemiologische Studie. *HNO Aktuell* 7: 261-265
226. Posner M, Snyder C (1975) Facilitation and inhibition in the processing of signals. In: Rabbitt P, Dornic S (eds) *Attention and performance*. Academic Press, New York, pp
227. Preyer S, Bootz F (1995) [Tinnitus models for use in tinnitus counselling therapy of chronic tinnitus patients]. *HNO* 43: 338-51
228. Price CJ (2000) The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat* 197 Pt 3: 335-59

229. Qin S, Hermans EJ, van Marle HJ, Luo J, Fernandez G (2009) Acute psychological stress reduces working memory-related activity in the dorsolateral prefrontal cortex. *Biol Psychiatry* 66: 25-32
230. Quaranta N, Fernandez-Vega S, D'Elia C, Filipo R, Quaranta A (2008) The effect of unilateral multichannel cochlear implant on bilaterally perceived tinnitus. *Acta Otolaryngol* 128: 159-63
231. Rauschecker JP (1999) Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems. *Trends Neurosci* 22: 74-80
232. Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM (1993) Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci* 13: 87-103
233. Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, McNally RJ (1986) Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther* 24: 1-8
234. Reyes SA, Salvi RJ, Burkard RF, Coad ML, Wack DS, Galantowicz PJ, Lockwood AH (2002) Brain imaging of the effects of lidocaine on tinnitus. *Hear Res* 171: 43-50
235. Rizzolatti G, Riggio L, Dascola I, Umiltà C (1987) Reorienting attention across the horizontal and vertical meridians: evidence in favor of a premotor theory of attention. *Neuropsychologia* 25: 31-40
236. Robbins TW, Everitt BJ (1996) Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 6: 228-36
237. Rogan MT, LeDoux JE (1996) Emotion: systems, cells, synaptic plasticity. *Cell* 85: 469-75
238. Rolls ET (2004) The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn* 55: 11-29
239. Rossiter S, Stevens C, Walker G (2006) Tinnitus and its effect on working memory and attention. *J Speech Lang Hear Res* 49: 150-60
240. Royet JP, Zald D, Versace R, Costes N, Lavenne F, Koenig O, Gervais R (2000) Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 20: 7752-9
241. Royet JP, Plailly J, Delon-Martin C, Kareken DA, Segebarth C (2003) fMRI of emotional responses to odors: influence of hedonic valence and judgment, handedness, and gender. *Neuroimage* 20: 713-28
242. Sakurai Y (2002) Coding of auditory temporal and pitch information by hippocampal individual cells and cell assemblies in the rat. *Neuroscience* 115: 1153-63
243. Salvi RJ, Lockwood AH, Burkhard R (2000a) Neural plasticity and tinnitus. In: Tayler RS (ed) *Tinnitus handbook*. Singular Publishing Group, San Diego, pp 123-148
244. Salvi RJ, Wang J, Ding D (2000b) Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage. *Hear Res* 147: 261-74
245. Sander K, Scheich H (2001) Auditory perception of laughing and crying activates human amygdala regardless of attentional state. *Brain Res Cogn Brain Res* 12: 181-98
246. Sawyer-Glover AM, Shellock FG (2000) Pre-MRI procedure screening: recommendations and safety considerations for biomedical implants and devices. *J Magn Reson Imaging* 12: 92-106
247. Scheich H (1991) Auditory cortex: comparative aspects of maps and plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 1: 236-47
248. Scherer KREUGDoPGS, Schorr A, Ed, Johnstone T, Eds. (2001). *Appraisal processes in emotion: Theory, methods, research*. New York, NY: Oxford University Press.
249. Schienle A, Stark R, Walter B, Blecker C, Ott U, Kirsch P, Sammer G, Vaitl D (2002) The insula is not specifically involved in disgust processing: an fMRI study. *Neuroreport* 13: 2023-6

250. Schmidt A, Lins U, Wetscher I, Welzl-Muller K, Weichbold V (2004) [Counselling versus cognitive group therapy for tinnitus. A retrospective study of their efficacy]. *HNO* 52: 242-7
251. Schneider F, Fink GR (2007) *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie*. Springer Medizin Verlag, heidelberg
252. Schneider MF, Krick CM, Retz W, Hengesch G, Retz-Junginger P, Reith W, Rosler M (2010) Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults - a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. *Psychiatry Res* 183: 75-84
253. Scott SK, Young AW, Calder AJ, Hellawell DJ, Aggleton JP, Johnson M (1997) Impaired auditory recognition of fear and anger following bilateral amygdala lesions. *Nature* 385: 254-7
254. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD (2007) Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 27: 2349-56
255. Seydel C, Haupt H, Szczepek AJ, Klapp BF, Mazurek B (2010) Long-term improvement in tinnitus after modified tinnitus retraining therapy enhanced by a variety of psychological approaches. *Audiol Neurootol* 15: 69-80
256. Shargorodsky J, Curhan GC, Farwell WR (2010) Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med* 123: 711-8
257. Shin LM, Liberzon I (2010) The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology* 35: 169-91
258. Shulman A (1995) A Final Common Pathway for Tinnitus - The Medial Temporal Lobe System. *Int Tinnitus J* 1: 115-126
259. Shulman A, Strashun AM, Afriyie M, Aronson F, Abel W, Goldstein B (1995) SPECT Imaging of Brain and Tinnitus-Neurotologic/Neurologic Implications. *Int Tinnitus J* 1: 13-29
260. Siebner HR, Rothwell J (2003) Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 148: 1-16
261. Siedentopf CM (2005) fMRI easy. from <http://www.fmri-easy.de/start1.htm>.
262. Simmons A, Strigo I, Matthews SC, Paulus MP, Stein MB (2006) Anticipation of aversive visual stimuli is associated with increased insula activation in anxiety-prone subjects. *Biol Psychiatry* 60: 402-9
263. Singer T, Seymour B, O'Doherty J, Kaube H, Dolan RJ, Frith CD (2004) Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science* 303: 1157-62
264. Small DM, Gregory MD, Mak YE, Gitelman D, Mesulam MM, Parrish T (2003) Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron* 39: 701-11
265. Smeijsters H (2004) Kriterien für eine evidenzbasierte Indikation in der Musiktherapie. *Musiktherapeutische Umschau* 25: 207-220
266. Smith CA, Ellsworth PC (1985) Patterns of cognitive appraisal in emotion. *J Pers Soc Psychol* 48: 813-38
267. Smith CA, Lazarus RS (2001) Appraisal components, core relational themes, and the emotions. In: Parrott WG (ed) *Emotions in social psychology*. Psychology Press/Taylor & Francis, Philadelphia, pp 94-114
268. Sprengelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H (1998) Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc Biol Sci* 265: 1927-31
269. Stein MB, Simmons AN, Feinstein JS, Paulus MP (2007) Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am J Psychiatry* 164: 318-27

270. Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18: 643–662
271. Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH (1991) Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 251: 1355-8
272. Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD (2009) Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex. *Hum Brain Mapp* 30: 2731-45
273. Taylor SF, Liberzon I, Fig LM, Decker LR, Minoshima S, Koeppe RA (1998) The effect of emotional content on visual recognition memory: a PET activation study. *Neuroimage* 8: 188-97
274. Tonndorf J (1987) The analogy between tinnitus and pain: a suggestion for a physiological basis of chronic tinnitus. *Hear Res* 28: 271-5
275. Trepel M (2004) *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*. Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München
276. Trotter MI, Donaldson I (2008) Hearing aids and tinnitus therapy: a 25-year experience. *J Laryngol Otol* 122: 1052-6
277. Ture U, Yasargil DC, Al-Mefty O, Yasargil MG (1999) Topographic anatomy of the insular region. *J Neurosurg* 90: 720-33
278. Tyler RS, Baker LJ (1983) Difficulties experienced by tinnitus sufferers. *J Speech Hear Disord* 48: 150-4
279. van den Heuvel MP, Mandl RC, Kahn RS, Hulshoff Pol HE (2009) Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp* 30: 3127-41
280. Vernon J (1981) The history of masking as applied to tinnitus. *J Laryngol Otol Suppl* 76-9
281. Vogt BA, Derbyshire S, Jones AK (1996) Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. *Eur J Neurosci* 8: 1461-73
282. Vogt BA (2005) Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci* 6: 533-44
283. Vogt BA, Vogt L, Farber NB, Bush G (2005) Architecture and neurocytology of monkey cingulate gyrus. *J Comp Neurol* 485: 218-39
284. von Wedel H, von Wedel MC, Streppel M, Walger M (1997) Zur Effektivität partieller und kompletter apparativer Maskierung beim chronischen Tinnitus Untersuchungen im Hinblick auf die Retrainingstherapie. *HNO* 45: 690-694
285. Wager TD, Smith EE (2003) Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* 3: 255-74
286. Wager TD, Barrett LF (2004) From affect to control: Functional specialization of the insula in motivation and regulation. Published online at *PsycExtra*
287. Wager TD, Rilling JK, Smith EE, Sokolik A, Casey KL, Davidson RJ, Kosslyn SM, Rose RM, Cohen JD (2004) Placebo-induced changes in FMRI in the anticipation and experience of pain. *Science* 303: 1162-7
288. Wallhauser-Franke E, Braun S, Langer G (1996) Salicylate alters 2-DG uptake in the auditory system: a model for tinnitus? *Neuroreport* 7: 1585-1588
289. Wallhauser-Franke E (1997) Salicylate evokes c-fos expression in the brain stem: implications for tinnitus. *Neuroreport* 8: 725-8
290. Wallhauser-Franke E, Mahlke C, Oliva R, Braun S, Wenz G, Langer G (2003) Expression of c-fos in auditory and non-auditory brain regions of the gerbil after manipulations that induce tinnitus. *Exp Brain Res* 153: 649-654

291. Weisz N, Voss S, Berg P, Elbert T (2004) Abnormal auditory mismatch response in tinnitus sufferers with high-frequency hearing loss is associated with subjective distress level. *BMC Neurosci* 5: 8
292. Whalen PJ, Rauch SL, Etcoff NL, McInerney SC, Lee MB, Jenike MA (1998) Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J Neurosci* 18: 411-8
293. Wise RJ, Greene J, Buchel C, Scott SK (1999) Brain regions involved in articulation. *Lancet* 353: 1057-61
294. Wunderlich AP, Schonfeldt-Lecuona C, Wolf RC, Dorn K, Bachor E, Freund W (2010) Cortical activation during a pitch discrimination task in tinnitus patients and controls--an fMRI study. *Audiol Neurootol* 15: 137-48
295. Yetiser S, Tosun F, Satar B, Arslanhan M, Akcam T, Ozkaptan Y (2002) The role of zinc in management of tinnitus. *Auris Nasus Larynx* 29: 329-33
296. Zachriat C, Kroner-Herwig B (2004) Treating chronic tinnitus: comparison of cognitive-behavioural and habituation-based treatments. *Cogn Behav Ther* 33: 187-98
297. Zald DH, Pardo JV (1997) Emotion, olfaction, and the human amygdala: amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 4119-24
298. Zald DH, Donndelinger MJ, Pardo JV (1998a) Elucidating dynamic brain interactions with across-subjects correlational analyses of positron emission tomographic data: the functional connectivity of the amygdala and orbitofrontal cortex during olfactory tasks. *J Cereb Blood Flow Metab* 18: 896-905
299. Zald DH, Lee JT, Fluegel KW, Pardo JV (1998b) Aversive gustatory stimulation activates limbic circuits in humans. *Brain* 121 (Pt 6): 1143-54
300. Zald DH, Pardo JV (2000) Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol* 36: 165-81
301. Zald DH, Pardo JV (2002) The neural correlates of aversive auditory stimulation. *Neuroimage* 16: 746-53
302. Zald DH (2003) The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev* 41: 88-123
303. Zenner HP (1997) *Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Chapman&Hall, Weinheim
304. Zenner HP (1998) A Systematic Classification of Tinnitus Generator Mechanisms. *Int Tinnitus J* 4: 109-113
305. Zenner HP (2003) [Cognitive tinnitus desensitization: evidence-based and guideline-adherent habituation therapy for chronic tinnitus sensitization]. *HNO* 51: 687-9
306. Zenner HP, Zalaman IM (2004) Cognitive tinnitus sensitization: behavioral and neurophysiological aspects of tinnitus centralization. *Acta Otolaryngol* 124: 436-9

7 Publikationen/Danksagung

7.1 Publikationen

Die Daten wurden, ohne mich namentlich zu erwähnen, in folgendem Paper veröffentlicht:

Argstatter H, Krick C, Plinkert P, Bolay H V (2010) Musiktherapie bei nichttonalem Tinnitus (Tinnitusrauschen). Konzeptentwicklung und Behandlungsevaluation. HNO 58:1085–1093

7.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all jenen Personen bedanken, die mich auf unterschiedlichste Weise unterstützt und damit zu dieser Dissertationsarbeit einen wesentlichen Beitrag geleistet haben.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Wolfgang Reith, dem Klinikdirektor der Neuroradiologie in Homburg, für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, dort die MRT-Messungen und Datenauswertung durchführen zu können. In diesem Zusammenhang möchte ich auch dem Universitätsklinikum der Universität des Saarlandes danken, welches die technische Ausrüstung zur Durchführung dieser Studie bereitgestellt hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. Christoph Krick, der mir immer mit viel Rat und Tat zur Seite gestanden hat, für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei dieser Doktorarbeit.

Darüber hinaus möchte ich Frau H. Argstatter und Herrn Prof. Dr. Bolay vom Heidelberger Institut für Musiktherapieforschung herzlich für die Kooperation danken. Ohne ihre Unterstützung und die Leitung der Musiktherapie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Allen, die meine Arbeit unterstützt haben und aufbauend zur Seite standen, gilt mein aufrichtiger und herzlicher Dank. Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, die mir durch ihren ständigen Rückhalt und ihre finanzielle Unterstützung mein Studium und diese Arbeit überhaupt ermöglicht hat.