

Tinnitus aus neurowissenschaftlicher Perspektive

Der Klage-ton neuronaler Netze

N. WEISZ, K. DOHRMANN, T. ELBERT

Die neurowissenschaftliche Forschung ist der Entstehung des subjektiven Tinnitus im zentralen auditorischen System – im Zusammenspiel mit affektregulierenden Hirnstrukturen – auf der Spur. Aus den vorliegenden Erkenntnissen erwachsen neue Ansätze zu Therapie und Prävention. Nachfolgender Beitrag gibt eine kurze Übersicht über diesen derzeit sehr dynamischen Forschungsbereich, wobei der Schwerpunkt auf den Arbeiten des Fachbereichs Psychologie der Universität Konstanz liegt.

Die auditorische Phantomwahrnehmung Tinnitus ist für die Neurowissenschaften eine interessante Herausforderung: Wie kann es zu Wahrnehmungen aus geschädigten oder toten Rezeptorbereichen kommen, die gar keine Information mehr ins Gehirn übertragen?

Modelle, die versuchten, den Ursprung der Tinnitus-Wahrnehmung in erhöhten Aktivitäten des peripher-auditorischen Systems zu identifizieren, waren ohne Erfolg geblieben. So zeigen tierexperimentelle Studien, dass Phänomene, die beim Menschen Tinnitus bedingen können (z. B. Knalltrauma, Saly-cilatgabe in hohen Dosen etc.) eher von einer Abnahme peripherer Aktivität begleitet werden [1]. Zudem konnte eine – in seltenen Fällen vorgenommene – Durchtrennung des Hörnervs den Tinnitus nicht beseitigen [2].

Zentrale Ursache – peripherer Auslöser

Dass die Quelle der Tinnitus-Wahrnehmung zentral liegt, bedeutet aber nicht, dass periphere Schädigungen keine Rolle spielen – im Gegenteil, sie sind offensichtlich entscheidend an der Tinnitus-Genese beteiligt. Bei mehr als zwei Drit-

tel aller Tinnitus-Patienten lassen sich bereits anhand eines konventionellen Audiogramms in bestimmten Bereichen des Hörspektrums (in der Regel hochfrequent) erhöhte Hörschwellenwerte, also Schädigungen der Kochlea, nachweisen. Genauer können tote Regionen auf der Kochlea mittel dem TEN-Test (Threshold Equalizing Noise-Tests) dokumentiert werden [3] (Abb. 1). Damit lassen sich Schädigungen von inneren Haarzellen in distinkten kochleären Bereichen („tote Regionen“) selbst bei der Mehrzahl derjenigen Tinnitus-Patienten nachweisen, deren Audiogramm unauffällig war. Dies ergab eine Serie jüngster Untersuchungen in unserem Labor.

Interessanterweise entsprechen die Frequenzbereiche, in denen die Rezeptorschädigung deutlich ausgeprägt ist, erstaunlich gut der subjektiv berichteten Zusammensetzung der Tinnitus-Frequenz (Abb. 1). Es erscheint daher plausibel, dass der entscheidende Auslöser von Tinnitus ein – zumindest vorübergehender – verminderter sensorischer Einstrom in zentrale auditorische Strukturen ist, das heißt eine selektive, temporäre kochleäre Deafferenzierung steht am Beginn eines jeden subjektiven Tinnitus.

Adaptation des Kortex

Die Deafferenzierung distinkter Rezeptorbereiche führt ohne Zeitdifferenz zu Veränderungen der zentralen neuronalen Aktivität und – aufgrund der plastischen und adaptiven Fähigkeiten insbesondere des Kortex – zu einer veränderten neuronalen Netzwerkarchitektur: Ein Phänomen, das in Repräsentationsarealen auch als Reorganisation bezeichnet wird. Offensichtlich wird ein Teil der daraus resultierenden neuronalen „Feuerungsmuster“ dann als akustischer Reiz interpretiert (s. u.). Dabei folgen Wahrnehmungsänderungen, wie etwa bei einer Körper- oder Kopfdrehung, natürlich nicht den bekannten Gesetzmäßigkeiten. So wird dem Patienten auch bewusst, dass es sich nicht um eine externe Schallquelle handeln kann. Entsprechend kann Tinnitus insbesondere unaufgeklärte Patienten verunsichern und irritieren.

Dass die Deafferenzierung als Ausgangspunkt für Tinnitus zu werten ist, darüber sind sich Neurowissenschaftler mittlerweile einig. Allerdings ist die Frage noch nicht geklärt, welche Veränderungen im Gehirn entscheidend dafür sind, dass die Phantomwahrnehmung Tinnitus entsteht.

Veränderte neuronale Aktivität

Der bruchstückhafte sensorische Einstrom muss zu einer Veränderung der rezeptiven Felder und somit zu einer Veränderung in der Balance der sich gegenseitig hemmenden und erregenden Einflüsse führen. Deafferenzierte Neurone verfügen nicht über den tonotop vermittelten Input, den sie benötigen um divergenten erregenden Input benachbarter Frequenzbereiche zu unterdrücken. (Dieser Input ist für die „Schärfung“ neuronaler Antworten auf bestimmte Frequenzen nötig). Das bedeutet, dass sich die tonotope Repräsentation ändern muss. Andererseits bedingt der veränderte Einstrom auch Änderungen in den neuronalen Feuerungssalven und alles zusammen ändert die fortlaufende „Spontan“-Aktivität. Somit ergeben sich folgende Veränderungen, die sich allesamt im Tierexperiment nachweisen ließen:

- Änderung rezeptiver Felder,
- Reorganisation der tonotopen Karte,
- veränderte „Feueraktivität“ in einem Burst,
- veränderte (vermehrte) neuronale Spontanaktivität und damit einhergehend,
- veränderte Synchronisation.

Solche Folgephänomene einer Deafferenzierung können prinzipiell in jeder auditorischen Station im Gehirn stattfinden. In der Tat befassen sich einige, allen voran tierphysiologische Arbeiten, mit subkortikalen Veränderungen. Im beschränkten Rahmen dieses Beitrages wollen wir uns jedoch auf die Betrachtung der kortikalen Verarbeitung konzentrieren. Dies scheint sinnvoll, da die bewusste Wahrnehmung zumindest eine kortikale Mitbeteiligung impliziert.

Kortikale Reorganisation und Tinnitus-Wahrnehmung

Von den beschriebenen zentralnervösen Wirkungen ist die veränderte tonotope Organisation unmittelbar einsehbar: Auditorische Neurone, die keinen beziehungsweise einen stark reduzierten sensorischen Einstrom erfahren, suchen sich nun Erregung durch Eingänge aus benachbarten unbeschädigten Rezeptorbereichen. Frequenzen, auf die diese intakten Rezeptoren sensitiv reagieren sind folglich in den tonotopen Karten überrepräsentiert, das heißt mehr zentrale

Neurone werden bei gleicher peripherer Erregung im entsprechenden Frequenzbereich aktiviert, während das Territorium der geschädigten Frequenzbereiche schwindet.

Grundsätzlich scheint die Veränderung rezeptiver Felder von Neuronen als auch die Reorganisation sensorischer Karten (map reorganization) nach einer Deafferenzierung in allen Modalitäten beobachtbar zu sein [4]. Es stellt sich daher generell die Frage, welche Phantomschmerzungen mit dieser Kartenreorganisation in Verbindung gebracht werden können. Im somatosensorischen System lässt sich nach Amputation von Gliedmaßen gleichfalls eine deutliche kortikale Reorganisation der Karte im somatosensorischen Kortex (in der Hinterwand der Zentralfurche gelegen, Area 3b und 1) beobachten [4, 5, 6]. Das Ausmaß der Reorganisation korreliert eng mit dem Phantomschmerz, aber nicht mit anderen Phantomschmerzungen wie etwa „Tingling“ (Paraesthesien) oder „Telescoping“ (subjektive Empfindung, das sich der distale Teil des amputierten Glieds vom Stumpf „entfernt“) [4, 6].

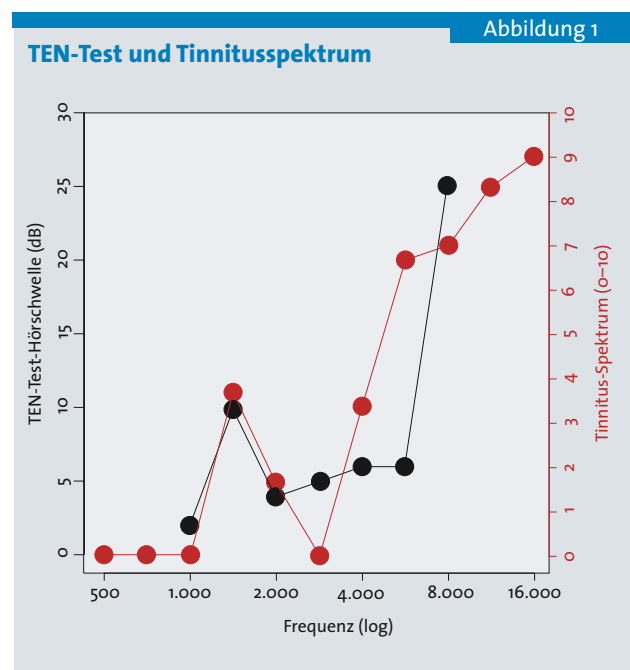
Auditorischer Input die Lösung?

Auch im Hörsystem bedingt cochleäre Schädigung offensichtlich beides: eine Reorganisation der tonotopen Karte im

auditorischen Kortex und eben auch Tinnitus [7]. Das gleichzeitige Auftreten beider Phänomene bedeutet aber natürlich noch keinen kausalen Zusammenhang. Um diese Frage zu klären, versuchten wir in einer klinischen Studie, die tonotope Karte bei Personen mit Tinnitus zu modifizieren – einerseits durch eine Kompensation der Hörminderung und andererseits mit einem Hörtraining in den Bereichen reduzierter Kartenrepräsentation. Nach den Prinzipien kortikaler Reorganisation gilt ja, dass verhaltensrelevante Stimulation eines Rezeptorareals dessen Repräsentation vergrößert [4]. Die Strategie, deafferenzierten auditorischen Hirnregionen massiv Input zuzuführen, hatte aber wenig Effekte auf Tinnitus [8].

Unsere Untersuchungen zeigten, dass die Beschaffenheit der peripheren Schädigung eine schwer zu nehmende Hürde bei inputgestützten Ansätzen ist. Wie vorausgehend erwähnt, fanden wir bei einer Mehrheit (etwa 70 %) der untersuchten Tinnitus-Betroffenen einen Befund im TEN-Test, der auf tote cochleäre Regionen im Tinnitus-Frequenzbereich hindeutet (s. Beispiel in Abb. 1). In diesen Fällen ist es zweifelhaft, ob man mit einem Hörgerät und Hörtraining die Effekte erzielen kann, die man möchte (außer eventuelle kurzzeitige Maskie-

Tinnitus-Patient mit Überlagerung der Resultate im TEN-Test (schwarze Linie und Achse) mit seinem Tinnitus-Spektrum (rote Linie und Achse). Einer Konvention gemäß sind Werte im TEN-Test bei etwa 10 dB als Indikator für cochleäre Bereiche mit weitestgehend toten inneren Haarzellen (tote Regionen) zu betrachten. Dieser Patient weist mindestens zwei solcher Regionen (um 1.500 und 8.000 Hz) auf. Dies unterstreicht den Zusammenhang einer „echten“ Deafferenzierung mit der Entwicklung von Tinnitus.



rungseffekte). Zumindest müsste der Komplexität der Schädigung und der Vielfalt der Reorganisationsphänomene [8, 9] Rechnung getragen werden, was bisher aber noch nicht versucht wurde.

Kein Tinnitus ohne abnorme Synchronisation

Wie erwähnt, zeigen tierexperimentelle Studien, dass nach Eingriffen, die beim Menschen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Tinnitus führen, Neurone im auditorischen Kortex mit einer erhöhten Rate feuern. In diesen Studien wurde aber die Aktivität einzelner beziehungsweise einiger weniger Neurone untersucht, während für Wahrnehmungen die synchronisierte Aktivität vieler tausender Neurone notwendig sein dürfte. Solch eine „makroskopische“ Aktivität ist aber nicht

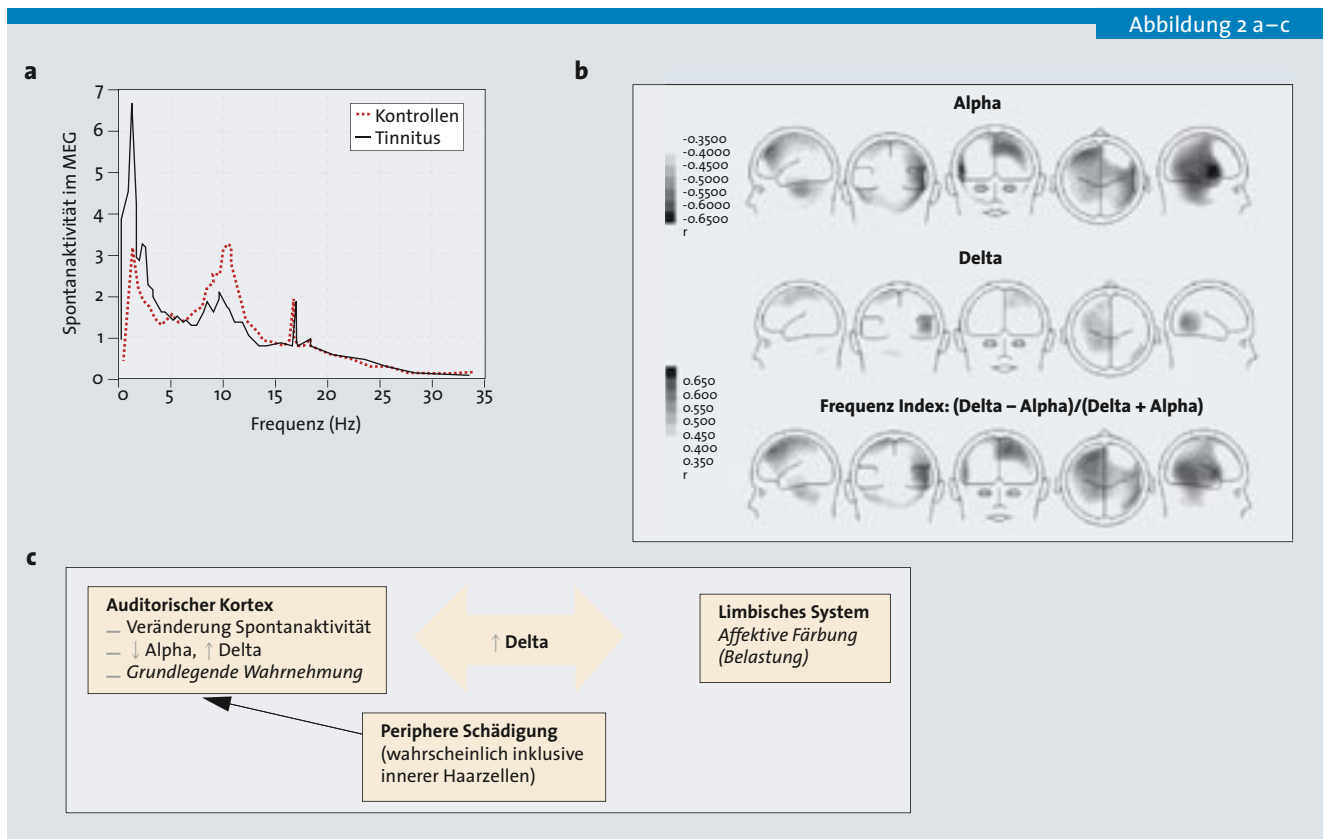
deckungsgleich mit den aus Einzelzellableitungen erhobenen Daten und lässt sich – noninvasiv – beim Menschen in Echtzeit am besten mittels Magnetenzephalografie (MEG) messen. Die oszillatorischen Signale spiegeln die Erregbarkeit von Neuronen-Ensembles wider, die sich durch ein Wechselspiel erregender und hemmender Einflüsse verändert. In einer aktuellen Studie [11] haben wir beobachtet, dass die mittels MEG erhobene Spontanaktivität bei einer Gruppe von Tinnitus-Patienten sich in bestimmten Hirnbereichen deutlich von derjenigen von Normalhörenden unterscheidet. Eine massive Erhöhung im langsamen Frequenzbereich (< 4 Hz) wird von einer Verminderung des unter Ruhe normalen 10-Hz(Alpha)-Rhythmus begleitet (Abb. 2a). Die Unterschiede liegen in Bereichen

des Temporallappens, also kortikalen Regionen, in denen Hörempfindungen verarbeitet werden, aber auch in frontalen Regionen. Solche Muster zeigen deafferenzierte neuronale Netze häufig [12] und selbst ähnliche Phänomene im Tiefschlaf könnten als funktionelle Verminderung afferenten Einstroms – wenn gleich viel weiter ausgedehnt – verstanden werden.

Fronto-temporaler Bereich entscheidend

In unserer Studie beobachteten wir ebenfalls, dass dieses veränderte Spontanaktivitätsmuster mit der Tinnitus-Belastung korrelierte (Abb. 2b). Dies war neben rechts-temporalen Regionen besonders ausgeprägt für links-frontale kortikale Bereiche. Diese fronto-temporalen Regi-

Abbildung 2 a-c



- a:** Die „makroskopische“ Spontanaktivität wie wir sie mittels MEG erheben, zeigt für die Gruppe der Tinnitus-Patienten eine deutliche Abnahme der Alpha-Aktivität (~10 Hz) und eine Zunahme langsamer Gehirnaktivität (Delta; < 4 Hz).
- b:** Diese Veränderung des Spontanaktivitätsmusters ist insbesondere in temporalen und frontalen Bereichen stark assoziiert mit der subjektiven Tinnitus-Belastung.
- c:** Aufgrund dessen vermuten wir, dass die grundlegende Wahrnehmung durch eine Veränderung des Spontanaktivitätsmusters im auditorischen Kortex entsteht. Eine Verknüpfung dieses Bereichs mit dem limbischen System (via Frontalkortex) gibt dieser Wahrnehmung ihre emotionale Färbung und beeinflusst die subjektiv empfundene Lautheit. Angedeutet ist auch unsere Ansicht, dass Tinnitus notwendigerweise durch eine – zumindest transiente – Reduktion afferenten Inputs entsteht.

© N. Weisz, Konstanz

onen sind zusammen mit dem limbischen System, mit dem sie eng verbunden sind, für emotionale Verarbeitung von zentraler Bedeutung. Aufgrund dieser Befunde war also zu vermuten, dass eine abnorme Synchronisierung makroskopischer Aktivität im auditorischen Kortex im langsamen Frequenzbereich mit der grundlegenden Entstehung einer auditorischen (Phantom-)Wahrnehmung zusammenhängt. Über Verbindungen zu frontal gelegenen Gehirnbereichen wird dieses Signal affektiv moduliert, was sich zum einen auf die empfundene Belastung, und zum anderen auf die Lautheit (dies betont im Gegensatz zur Lautstärke die subjektive Empfindung) niederschlägt. Wir vermuten, dass für die räumlich recht weite Verknüpfung temporaler und frontaler Aktivität ebenfalls eine Synchronisierung im Delta-Frequenzbereich verantwortlich ist.

Ansatz für die Tinnitus-Therapie

Wenn dieses Modell des subjektiven Tinnitus zutrifft, dann sollte eine Veränderung der Rhythmen, vor allem des Delta-Bandes, die Parameter der Tinnitus-Wahrnehmung (Lautstärke, Belastung etc. die wir mit dem auch neurophysiologisch validierten Instrument von Goebel & Hiller erfassen [13]), verändern und somit Tinnitus einer entsprechenden Behandlung zugänglich machen. Erste Daten aus unserem Labor sind sehr viel versprechend [14]. Mittels eines EEG-Neurofeedbacktrainings, bei dem den Teilnehmern Parameter der relevanten Gehirnaktivität visuell rückgemeldet werden, konnten wir dann eine deutliche Reduktion der Belastung und der Lautheit (nach [13]) feststellen, wenn die Patienten ihre oszillatorischen Rhythmen erfolgreich zu ändern lernten. Insbeson-

Subjektiver Tinnitus: Was trifft zu?	
Ja (oder zumindest vielleicht)	Nein (oder zumindest unwahrscheinlich)
Tinnitus entsteht durch eine zentrale Veränderung neuronaler Aktivität. Grundlage ist eine Deafferenzierung.	Das Tinnitus-Geräusch wird in der Peripherie erzeugt.
Deafferenzierung kann auf viele Faktoren zurückgeführt werden (u. a. Lärm, psychosomatische Probleme).	Tinnitus kann „allein“ durch psychische Probleme entstehen.
Da Deafferenzierung oft innere Haarzellen betrifft, ist input-gestützte Therapie (z. B. Hörgerät, Hörtraining) bei Tinnitus nicht immer angebracht.	Eine Erhöhung des auditorischen Inputs ist immer sinnvoll gegen den Tinnitus.
Tinnitus ähnelt phänomenologisch dem Phantom-schmerz, hat aber neuronal andere Korrelate.	Tinnitus ist ein auditorischer Phantom-schmerz mit analogen neurophysiologischen Grundlagen.
Die neuronale Spontanaktivität weicht bei Tinnitus ab.	Tinnitus hat keine neuronalen Korrelate.
Bei sehr hoher Tinnitus-Belastung ist eine Psychotherapie sinnvoll, um den Umgang mit Tinnitus zu lernen.	Isolierte Aussagen („Da kann man nichts machen“), die Hoffnungslosigkeit nach sich ziehen.
Die Edukation des Patienten ist zentral; Ziel ist unter anderem die Rationalisierung der Symptomatik.	s. o.
Prospektiv kann eine neurowissenschaftlich fundierte therapeutische Strategie (z. B. Neurofeedback) die Abweichungen normalisieren, die der Tinnitus-Wahrnehmung und Belastung zugrunde liegen.	Weil Tinnitus für immer wissenschaftlich unzugänglich ist, werden niemals kausale Therapien existieren.

dere das Ausmaß des Rückgangs der Lautheit hing eng mit dem Trainingserfolg zusammen [14]. Zu diesem Zeitpunkt können wir nicht sagen, ob diese Trainingsstrategie selektiv die Aktivität in temporalen Netzwerken (das heißt das Tinnitus-Signal selbst betreffend), die temporo-frontale Konnektivität (das heißt die emotionale Färbung) oder beides modifiziert hat. Weitere Forschungen in dieser Richtung werden unser neurowissenschaftliches Verständnis von Tinnitus verbessern und aufzeigen, inwieweit durch geeignete Modifikation neuronaler Rhythmen Tinnitus-Phänomene nachhaltig gelindert werden können.

Danksagung: Die Autoren danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie ProAkustik für die langjährige Unterstützung des Projekts. Ein Dank geht auch an Dr. Arnaud Noreña, Lyon, der für die Daten zu Abbildung 1.

**Literaturverzeichnis unter
www.hno-nachrichten.de**

**Dipl. Psych. Nathan Weisz
Dipl. Psych. Katalin Dohrmann,
Prof. Dr. rer. soz. Dipl. Psych.
Thomas Elbert**
Universität Konstanz, Fachbereich
Psychologie, 78457 Konstanz

Anzeige