

**Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. Peter Falkai

**EEG-Untersuchung bei Patienten mit chronischem Tinnitus
im Verlauf einer Behandlung
mit repetitiver transkrazieller Magnetstimulation**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von
Christine Bremer (vormals Höhne)
aus Celle**

2016

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frank Padberg

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Robert Gürkov

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. Daniel Keeser

Dekan: Herr Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2016

INHALTSVERZEICHNIS

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | EINLEITUNG | 1 |
| 2 | THEORETISCHE GRUNDLAGEN | 3 |
| 2.1 | Tinnitus | 3 |
| | 2.1.1 Definition und Klassifikation..... | 3 |
| | 2.1.2 Epidemiologie | 8 |
| | 2.1.3 Exkurs: Physiologische Grundlagen des Hörens | 8 |
| | 2.1.4 Ätiologie..... | 11 |
| | 2.1.4.1 Einfluss somatischer Faktoren auf Tinnitus..... | 12 |
| | 2.1.4.2 Einfluss psychischer Aspekte auf Tinnitus | 14 |
| | 2.1.5 Pathophysiologie | 14 |
| | 2.1.5.1 Strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn..... | 15 |
| | 2.1.5.2 Pathophysiologische Theorien und Erklärungsansätze..... | 17 |
| | 2.1.6 Neurophysiologische Korrelate von Tinnitus dargestellt mit dem Elektroenzephalogramm | 26 |
| | 2.1.6.1 Exkurs: Elektroenzephalografie (EEG)..... | 26 |
| | 2.1.6.1.1 Frequenzenbänder im EEG | 26 |
| | 2.1.6.1.2 Evozierte Potentiale: N1, P2, P300..... | 29 |
| | 2.1.6.2 EEG und Tinnitus | 30 |
| | 2.1.7 Behandlungsmethoden | 33 |
| 2.2 | Transkraniale Magnetstimulation (TMS) | 37 |
| | 2.2.1 Historie derTMS | 38 |
| | 2.2.2 Wirkungsweise der TMS..... | 39 |
| | 2.2.3 Veränderungen im EEG nach TMS | 45 |
| | 2.2.4 Anwendung der TMS | 49 |
| 2.3 | TMS und Tinnitus | 53 |
| 3 | HYPOTHESEN UND ZIEL DER UNTERSUCHUNG | 62 |
| 3.1 | Ziel der Untersuchung | 62 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 3.2 | Hypothesen..... | 62 |
| 4. | EMPIRISCHE ÜBERPRÜFUNG DER HYPOTHESEN..... | 64 |
| 4.1 | Untersuchungsdesign..... | 64 |
| 4.2 | Untersuchungsablauf und Erhebungsintervall..... | 64 |
| 4.3 | Selektionskriterien für die Aufnahme in die Untersuchungsgruppe | 68 |
| 4.4 | Methoden..... | 69 |
| | 4.4.1 rTMS | 69 |
| | 4.4.2 EEG-Messung..... | 70 |
| | 4.4.3 Fragebögen zu Tinnitus..... | 70 |
| | 4.4.3.1 Tinnitus-Fragebogen (TF)..... | 71 |
| | 4.4.3.2 Tinnitus-Handicap-Inventory (THI) | 73 |
| 4.5 | Beschreibung der Untersuchungsgruppe..... | 74 |
| | 4.5.1 Beschreibung der Tinnituswahrnehmung | 76 |
| 4.6 | Datenanalyse | 80 |
| | 4.6.1 Analyse der EEG-Daten..... | 80 |
| | 4.6.2 Analyse der Fragebögen zu Tinnitus | 80 |
| 5 | ERGEBNISSE | 81 |
| 5.1 | EEG | 81 |
| | 5.1.1 Ruhe EEG | 81 |
| | 5.1.2 N1 | 81 |
| | 5.1.3 P2 | 82 |
| | 5.1.4 P300 | 83 |
| 5.2 | Fragebogenergebnisse..... | 84 |
| | 5.2.1 TF | 85 |
| | 5.2.2 THI..... | 85 |
| 5.3 | Hypothesen..... | 86 |
| | 5.3.1 Hypothese 1: Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen chronischen Tinnituspatienten und einer gesunden Kontrollgruppe | |

| | |
|--|-----|
| hinsichtlich der neurophysiologischen Aktivität im Ruhe-EEG und in den ereigniskorrelierten Potentialen N1, P2 und P300. | 86 |
| 5.3.1.1 Ruhe EEG..... | 86 |
| 5.3.1.2 N1 | 89 |
| 5.3.1.3 P2..... | 89 |
| 5.3.1.4 P300..... | 90 |
| 5.3.2 Hypothese 2: Der Behandlungserfolg mit rTMS äußert sich bei Patienten mit chronischem Tinnitus in signifikanten Unterschieden gegenüber Patienten mit chronischem Tinnitus, die mit einem Placebo behandelt wurden, hinsichtlich | 92 |
| 2a) einer signifikanten Reduktion der EEG Ruhe-Aktivität im Gammaband oder einer Zunahme der Aktivität im Alphaband des Ruhe-EEGs, insbesondere in links-temporalen Gehirnregionen | 92 |
| 2b) einer signifikanten Verstärkung der N1-, P2- und P300-Amplituden sowie einer signifikanten Reduktion der N1-, P2- und P300-Latenzen .. | 96 |
| 5.3.2.1 N1 | 96 |
| 5.3.2.2 P2 | 97 |
| 5.3.2.3 P300..... | 98 |
| 2c) einer Reduktion der subjektiv empfundenen Tinnitusbelastung | 103 |
| 6 DISKUSSION DER ERGEBNISSE..... | 109 |
| 6.1 Methodendiskussion | 109 |
| 6.2 Ergebnisdiskussion | 112 |
| 7 AUSBLICK | 116 |
| 8 ZUSAMMENFASSUNG..... | 118 |
| 9 LITERATURVERZEICHNIS | 120 |
| ANHANG | 153 |
| 10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 168 |
| 11 TABELLENVERZEICHNIS..... | 170 |

DANKSAGUNG

An der Realisierung der vorliegenden Dissertation sind eine Reihe von Menschen direkt und indirekt beteiligt, bei denen ich mich für ihre Hilfe und Unterstützung bedanken möchte.

Mein Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Frank Padberg, der dieses Forschungsprojekt in den vergangenen 7 Jahren fachlich unterstützt hat. Durch seine ruhige und gelassene Art habe ich immer sein Vertrauen in mich gespürt, dieses Promotionsvorhaben verwirklichen zu können.

Ganz großer Dank gilt Herrn Dr. Daniel Keeser für die Übernahme des Korreferats, seine Anregungen und die stetige Unterstützung. Seine Ratschläge und Gelassenheit, mit denen er mir zur Seite stand und die mich in Phasen des Zweifels ermutigten, haben mich immer ein großes Stück weiter gebracht.

Bei der FAZIT-Stiftung möchte ich bedanken, die mir ohne großen bürokratischen Aufwand und mit viel Vertrauen ein Promotionsstipendium zur Verfügung stellte.

Sonja Schaal hat die letzte Phase der Arbeit geprägt. Die Diskussionen mit ihr haben mir immer neue Denkanstöße gegeben.

Verena Richard, Dr. Viola Schumm, Julia Stanko und Gerhard Zahn haben mich in schwierigen Phasen der Arbeit abgelenkt, aufgebaut und mit mir über die Dissertation geschimpft. In guten Phasen haben sie sich mit mir zusammen gefreut. Danke, das hat gut getan!

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie. Meinen Eltern, Dr. Heidemarie und Dietmar Schulze sowie Dr. Peter und Hannelore Höhne, danke ich für ihr Vertrauen und ihren Rückhalt. Sie haben mir den Mut geben, mich Herausforderungen in jeder Lebenslage zu stellen. Ihr Interesse an meiner Dissertation und ihre uneingeschränkte Zuversicht in meine Fähigkeiten, die Arbeit fertig zu stellen, haben mich immer sehr motiviert.

Meine Schwestern Dr. Katharina Höhne, Dr. Elisabeth Heilmann und mich verbindet eine tiefe Zuneigung, für die ich sehr dankbar bin. Solch ein Zusammenhalt unter Geschwistern ist nicht selbstverständlich. Danke, dass ich mich auf Euch immer verlassen kann!

Elisabeth danke ich zudem für ihre inhaltliche und formale Durchsicht der Arbeit. Ihre Zuverlässigkeit und direkte Art hat das Vorankommen immer erleichtert.

Abschließend danke ich meinem Mann Andreas Bremer. Seiner Unterstützung kann ich mir immer sicher sein. Sein Stolz auf mich und seine Bewunderung für diese Arbeit haben mir stets Kraft gegeben. Dass wir nun auch durch unsere wunderbaren Kinder miteinander verbunden sind, hat unsere Liebe noch tiefer werden lassen und unsere Beziehung bereichert.

Euch allen sei diese Arbeit gewidmet!

1 EINLEITUNG

Tinnitus beschreibt die konstante akustische Wahrnehmung von Pfeiftönen, Zischen, Rauschen, Brummen, Knacken oder Klopfen in Abwesenheit eines äußeren akustischen Reizes. Etwa 10-15 % der erwachsenen Bevölkerung sind von Tinnitus betroffen (Shargorodsky et al., 2010), während 35 % irgendwann einmal Ohrgeräusche wahrgenommen haben (Vio & Holme, 2005). Bei mehr als 95 % der Erkrankten liegt ein subjektiver Tinnitus vor, welcher nicht auf eine innere Schallquelle zurückzuführen ist und nicht durch einen externen Untersucher nachgewiesen werden kann (Londero et al., 2006a).

Da der subjektive chronische Tinnitus oft einen erheblichen Leidensdruck erzeugt, die Betroffenen zuweilen sogar unter Depressionen, Angstzuständen, Schlafstörungen, Arbeitsunfähigkeit oder ähnlichen psychologischen Folgeerscheinungen leiden (McKenna et al. 1991; Erlandsson & Holgers 2001), scheint die Entwicklung einer geeigneten Behandlungsmethode unabdingbar. Bisherige Behandlungsansätze – wie medikamentöse Behandlung, beispielsweise in Form einer Infusionstherapie oder mit Antidepressiva, oder invasivere Vorgehensweisen wie die Durchtrennung des Hörnervs – konnten keine zufriedenstellenden Erfolge verzeichnen (Dobie, 1999). Da Tinnitus als eine psychophysiologische Erkrankung gilt (Davison & Neale, 2002), werden den Betroffenen häufig psychotherapeutische Behandlungsmethoden empfohlen. Die „Tinnitus-Retraing-Therapie“ (Jastreboff & Jastreboff, 2006) und die kognitiv-behaviorale Therapie (vgl. Andersson & Lyttkens, 1999) stellen häufig angewendete verhaltenstherapeutische Behandlungsweisen dar. Diese Methoden zielen auf die Steigerung der Habituation an den Tinnitus sowie die Generierung von Strategien für einen erfolgreichen Umgang mit dem Hörgeräusch ab. Jedoch vernachlässigen sie den neuronalen Ursprung des Ohrgeräusches.

Mithilfe der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) kann die kortikale Aktivität modifiziert, gesteigert oder gehemmt werden. Diverse Befunde weisen auf die Effektivität dieser Methode in der Behandlung unterschiedlicher neuronaler oder psychiatrischer Erkrankungen hin (Wassermann & Lisanby, 2001). Unter anderem zeigten sich Erfolge bei der Behandlung von Depressionen (Gershon et al., 2003) und akustischen Halluzinationen bei schizophrenen Patienten (Hoffman et al., 2000). Da bildgebende Verfahren auf eine Störung des auditorischen Kortex bei Tinnitus hindeuten (vgl. Arnold et al., 1996; Eichhammer et al., 2003a; Kleinjung et al., 2005),

scheint rTMS eine geeignete Behandlungsmethode dieser Erkrankung zu sein und wurde bereits in diversen Studien nachgewiesen (vgl. Eichhammer et al., 2003a; Plewnia et al., 2003; Langguth et al., 2004; Kleinjung et al., 2005; Londro et al., 2006b; Langguth et al., 2006a; Khedr et al., 2008; Müller et al., 2013).

Inwieweit bei Tinnituspatienten durch rTMS eine Normalisierung der neuronalen Oszillationen bewirkt werden kann, soll im Rahmen der hier vorgestellten Promotionsstudie mithilfe der Elektroenzephalographie (EEG) dargestellt werden. Zudem soll die Überlegenheit dieser Behandlungsmethode gegenüber einer Placebo-behandlung mithilfe einer placebokontrollierten Vorgehensweise aufgezeigt werden.

2 THEORETISCHE GRUNDLAGEN

2.1 Tinnitus

Im folgenden Abschnitt wird Tinnitus zunächst definiert und hinsichtlich der Klassifikation und Epidemiologie beschrieben. Im Anschluss wird in einem Exkurs auf die Physiologie des Hörens eingegangen, um darauf basierend die Ätiologie und Pathophysiologie zu erläutern. Abschließend werden Behandlungsmethoden der Phantomwahrnehmung vorgestellt.

2.1.1 Definition und Klassifikation

Als Tinnitus aurium (lat. *tinnire* = klingen; lat. *auris* = Ohr) werden wahrgenommene Geräuscheindrücke in Abwesenheit eines akustischen Reizes bezeichnet. Sie beruhen auf Funktionsstörungen im auditorischen System und enthalten keinen Informationsgehalt wie akustische Stimuli (Lenarz, 2001).

Kategorisieren lässt sich Tinnitus aurium in der 10. Revision der *International Statistical Classification of Diseases* (ICD-10) im Unterkapitel „Sonstige Krankheiten des Ohres, anderenorts nicht klassifiziert“ (H93) durch die Kodierung H93.1 Tinnitus aurium (World Health Organisation, 2007), wie die Tabelle 1 darstellt.

Tabelle 1: Klassifikation des Tinnitus aurium nach ICD-10 (World Health Organisation, 2007).

| Klassifikation nach ICD-10 |
|---|
| H60 - H95 Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes |
| H90 - H95 Sonstige Krankheiten des Ohres, anderenorts nicht klassifiziert |
| H93.1 Tinnitus aurium |

Da die Hörempfindung nicht als somatoforme Störung gilt, findet sie sich nicht in den Kategorien des *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* V (DSM V, American Psychiatric Association, 2013) und kann nur unter somatischen Aspekten klassifiziert werden (Goebel, 2003).

Aufgrund der interindividuellen, oft sogar intraindividuellen Variabilität der Tinnituswahrnehmung stellt sich die eindeutige Klassifikation als schwierig dar. In

Tabelle 2 werden einige Kriterien angeführt, hinsichtlich derer die akustische Wahrnehmung aufgegliedert werden kann.

Tabelle 2: Merkmale zur Klassifikation von Tinnituserkrankungen (Dohrmann, 2007; Goebel, 2003, S. 3, nach Feldmann, 1998 und Lenarz, 2001).

| | |
|-----------------------------------|--|
| Dauer | <ul style="list-style-type: none"> - akut (< 3 Monate) - subakut (3 bis 6 Monate) - chronisch (>12 Monate) |
| Lokalisation | <ul style="list-style-type: none"> - unilateral - bilateral mit dominanter Seite - bilateral ohne dominante Seite |
| Geräuschzusammensetzung | <ul style="list-style-type: none"> - Ton - Rauschen - Kombination aus Ton und Rauschen - andere |
| Subjektive Lautheit | Lautstärke des Tinnitus individuell auf einer Skala oder mittels audiometrischen Anpassung an einen externen Ton einschätzbar |
| Nachweisbarkeit | <ul style="list-style-type: none"> - subjektiv - objektiv |
| Präsenz | <ul style="list-style-type: none"> - temporär - intermittierend |
| Psychische Komorbidität | <ul style="list-style-type: none"> - kompensiert - dekompensiert |
| Tinnitusursachen: objektiv | <ul style="list-style-type: none"> - extrakranielle Störungen - intrakranielle Störungen - muskuläre Störungen - Funktionstörung der Tuba auditiva - Innenohrerkrankungen - neuralen Ursachen - zentrale Ursachen - zervikogene und stomatognathogene Ursachen - infektiöse Erkrankungen - Medikamente |
| - subjektiv | |

Die für die Diagnostizierung von Tinnitus vorgenommene Unterteilung in akut vs. chronisch basiert auf der Dauer der Wahrnehmung des Ohrgeräusches. Besteht der Tinnitus weniger als drei Monate, spricht man von akutem Tinnitus (Goebel, 2003). Nimmt der Tinnitus zwischen dem dritten und zwölften Monat ab, gilt er als subakut. Alle Tinnituserkrankungen mit einer Dauer von mehr als zwölf Monaten werden als

chronisch bezeichnet. Abhängig von der Tinnitusdauer variieren die Behandlungsmethoden (Goebel, 2003). Nähere Erläuterungen werden im Abschnitt 2.1.7 gegeben.

Betroffene nehmen die Ohrgeräusche unilateral (nur auf einem Ohr) oder bilateral wahr. Hierbei kann es vorkommen, dass die Empfindung auf einer Körperseite dominanter als auf der anderen ist (Dohrmann, 2007).

Ferner kann die Geräuschzusammensetzung des Tinnitus variieren. Das Ohrgeräusch kann in Form von Rauschen, einzelner hoch- oder niedrigfrequenter Töne, einer Kombination von Ton und Rauschen (Dohrmann, 2007), konstant oder pulsierend, dauerhaft oder gelegentlich auftreten (Møller, 2010a). Grundsätzlich gilt, dass die Frequenzmuster des Ohrgeräusches den Frequenzen des individuellen Hörverlusts entsprechen (Norena et al., 2002). Im Abschnitt 2.1.5.2 wird hierauf näher eingegangen.

Interindividuell lassen sich Unterschiede hinsichtlich der subjektiven Lautheit des Ohrgeräusches feststellen. Diese kann mithilfe einer visuellen Analogskala (beispielsweise 0-10; während 0 keiner und 10 einer sehr lauten Geräuschwahrnehmung entspricht) individuell eingeschätzt werden (Dohrmann, 2007). Alternativ kann im Rahmen einer audiometrischen Anpassung ein externer Ton in seiner Lautstärke an die Tinnitusintensität angepasst werden.

Bei der Diagnose einer Tinnituserkrankung wird eine Differenzierung hinsichtlich eines subjektiven oder objektiven Tinnitus vorgenommen. Lässt sich das Ohrgeräusch von außen durch eine externe Person wahrnehmen oder messen, liegt ein objektiver Tinnitus vor. Der subjektive Tinnitus, welcher als Tinnitus aurium¹ bezeichnet wird, lässt sich auf keine Schallquelle zurückführen und ist für einen externen Untersucher nicht nachweisbar.

Die Präsenz des Ohrgeräusches stellt ein weiteres Klassifikationskriterium dar. Goebel (2003) nimmt an, dass etwa jeder Zweite temporär einen Tinnitus wahrnimmt – bedingt durch eine Dysfunktion der Cochlea oder des zentralen Nervensystems. Diese zeitweiligen Ohrgeräusche können durch Lärm, Medikamente oder andere schädigende Einwirkung von Giftstoffen auf den Organismus verursacht werden. Als intermittierend wird die Tinnituswahrnehmung beschrieben, sofern sie chronisch oder wiederholt

¹ Der Tinnitus aurium ist Gegenstand der vorliegenden Studie. Zur vereinfachten Lesbarkeit wird dieser im Folgenden lediglich als Tinnitus bezeichnet.

auftritt. Ursächlich können hierfür Erkrankungen wie beispielsweise Hyperakusis, Hörstürze oder Morbus Menière sein, welche in Abschnitt 2.1.4.1 detailliert beschrieben werden. Die unterschiedlichen Ursachen stellen ein weiteres Klassifikationskriterium dar.

Mit der dichotomen Klassifizierung in kompensierten und dekompensierten Tinnitus wird auf den Leidensdruck Bezug genommen. Während einige Tinnituspatienten ihr Ohrgeräusch ignorieren oder daran habituieren können – hier wird von einem kompensierten Tinnitus gesprochen – empfinden andere die akustische Wahrnehmung als sehr störend und belastend (Goebel, 2003). In diesem Fall ist von einem dekompensierten Tinnitus die Rede. Die Stärke der Tinnitusbelastung ist laut Schlee et al. (2008a) abhängig von der Verbindung zwischen auditorischem Kortex und Frontalhirn: Je stärker diese Verbindung, umso stärker die subjektive Belastung durch das Ohrgeräusch (Schlee, 2008a).

Beim dekompensierten Tinnitus können komorbid psychische Erkrankungen wie Depressionen, Angststörungen, somatoforme Störungen, Schlafstörungen, Arbeitsunfähigkeit oder ähnliche psychologische Folgeerscheinungen auftreten (vgl. McKenna et al. 1991; Erlandsson & Holgers 2001). Viele Betroffene beklagen tinnitusbedingte Schwierigkeiten bei Schlaf, Konzentration, Hören, sozialen Interaktionen und beruflicher Tätigkeit und machen das Ohrgeräusch daher für wachsende Ängste und depressive Verstimmungen verantwortlich (Greimel & Kröner-Herwig, 2010; Oishi et al., 2011). Die hohe Komorbidität von dekompensiertem Tinnitus mit psychischen Erkrankungen oder anderen psychologischen Folgeerscheinung konnte auf neuronaler Ebene mithilfe bildgebender Verfahren begründet werden. Die mit dem Tinnitus-Fragebogen (Goebel & Hiller, 1998)² ermittelte Belastung durch das Ohrgeräusch korreliert mit der Aktivität im anterior-zingulären Kortex (Plewnia et al., 2007a) und in der anterioren Insula (Lockwood et al., 1998). Jedoch konnte nur eine schwache Korrelation zwischen der subjektiv empfundenen Tinnituslautstärke und der empfundenen Belastung durch das Ohrgeräusch ermittelt werden (Coles & Baskill, 1995 & Traserra, et al., 1995 zitiert nach Greimel & Kröner-Herwig, 2010).

² Es handelt sich hierbei um die validierte deutsche Version des von Hallam et al. (1988) entwickelten Tinnitus Questionnaire (TQ).

Klinischen Beobachtungen zufolge ist der Tinnitus, der in Zeiten emotionaler Belastungen entsteht, häufig dekompensierter Art (de Ridder, 2010). De Ridder (2010) vermutet, dass durch Stress und Tinnitus ein allgemeines neuronales Stressnetzwerk aktiviert wird, welches auch bei Schmerz aktiviert ist und den anterior-zingulären Kortex (Price, 2000; de Ridder, 2010), den orbitofrontalen Kortex, die Amygdala, den Hypothalamus, den *Lobus posterior insularis* (de Ridder, 2010), den primären motorischen Kortex und den *Polus frontalis* (Kulkarni et al., 2005) umfasst. Ist dieses Stresssystem durch emotionale Belastungen bereits aktiv, verstärkt sich die Aktivität dieses Systems durch die Entstehung eines Tinnitus und es besteht eine erhöhte Vulnerabilität für die Entwicklung eines dekompensierten Ohrgeräusches.

Differentialdiagnostisch ist es wichtig, akustische Wahrnehmungen im Rahmen einer Tinnituserkrankung von akustischen Halluzinationen als mögliche Symptome einer schizophrenen Erkrankung abzugrenzen (Goebel, 2003). Während die Hörempfindungen von Tinnituspatienten klarer umgrenzt zu sein scheinen – wie Pfeiftöne, Zischen, Brummen, Rauschen etc. – scheinen die Wahrnehmungen im Zusammenhang mit schizophrenen Erkrankungen komplexerer Art zu sein. Hier berichten die Betroffenen von auditiven Symptomen, deren Generierung mit „äußeren Einflüsse[n] wie Hochvoltlampen, Radiosendern oder anderen Strahlungsquellen“ (Goebel, 2003, S. 7) assoziiert wird.

Die dichotome Klassifikation der Tinnituserkrankung hinsichtlich der psychischen Komorbidität und des durch die Ohrgeräusche ausgelösten Leidensdrucks wird dem individuellen Erscheinungsbild und dem individuellen Erleben des Patienten jedoch nicht gerecht. Angemessener erscheint die Skalierung der Beschwerdelast mithilfe von Fragebögen, wie beispielsweise dem „Tinnitus Fragebogen“ (Goebel & Hiller, 1998) oder dem „Tinnitus Handicap Inventory“ (Newman et al., 1996/ 1998). Insgesamt gilt, dass der dekompensierte Tinnitus meist mit einer psychischen Erkrankung einher geht.

Für den objektiven und subjektiven Tinnitus lassen sich verschiedene Ursachen zur Erklärung heranziehen. Diese werden im Abschnitt 2.1.4 ausführlich beschrieben. Zunächst wird auf die Epidemiologie der Erkrankung (Abschnitt 2.1.2) sowie die Physiologie des Hörens eingegangen (Abschnitt 2.1.3).

2.1.2 Epidemiologie

Gemäß einer epidemiologischen Studie von Shargorodsky et al. (2010) weisen 10-15 % der Bevölkerung eine Tinnitus-erkrankung auf, während bei 1-2 % die Lebensqualität durch die Geräuschwahrnehmung so stark beeinträchtigt ist, dass die Betroffenen zusätzlich Schlafstörungen, Depressionen oder Ängste entwickeln. In der Studie zeigt sich darüber hinaus ein Zusammenhang zwischen Alter und Tinnitus-erkrankung, der in einer maximalen Prävalenzrate von 14,3 % für Personen zwischen 60 und 69 Jahren resultiert. Einige Studien liefern darüber hinaus Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Tinnitus, die in einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit bei Männern resultiert (Hoffmann & Reed, 2004, zitiert nach Møller, 2010b). Andere Studien konnten hier jedoch keine signifikante Korrelation feststellen (Pilgramm et al., 1999; Shargorodsky et al. 2010).

In einer in Deutschland durchgeführten repräsentativen epidemiologischen Studie mit etwa 3000 Probanden konnte eine Inzidenzrate von 0,33 % bestimmt werden. Dementsprechend kommt es zu 250.000 Neuerkrankungen pro Jahr (Pilgramm et al., 1999). Während 24,9 % der Gesamtstichprobe angaben, irgendwann einmal Geräuscheindrücke wahrgenommen zu haben, überschritt die Dauer dieser Wahrnehmung bei etwa der Hälfte (13 % der Stichprobe) eine Zeitspanne von fünf Minuten.

2.1.3 Exkurs: Physiologische Grundlagen des Hörens

Bevor auf die Ätiologie und Pathophysiologie von Tinnitus-erkrankungen näher eingegangen wird, erscheint es sinnvoll, zunächst die Grundlagen des Hörens zu erläutern, um darauf basierend die gestörten Prozesse der auditiven Wahrnehmung bei Tinnitus-erkrankungen zu erläutern.

Das Ohr lässt sich in drei Abschnitte untergliedern (Goebel, 2003). Während in Außen- und Mittelohr die Schallaufnahme und -weiterleitung geschieht, erfolgt im Innenohr die Transduktion, d. h. die Umwandlung des mechanischen Schalls in einen neuronalen Impuls, welcher vom Hörnerv in das zentrale-auditorische System weitergeleitet wird.

Erreichen Schallwellen das äußere Ohr, gelangen sie – u. a. gebündelt von der Ohrmuschel – durch den Gehörgang zum Trommelfell. Der Hörvorgang beginnt durch die Aufnahme des Schalls durch das Trommelfell, das die Schallschwingungen auf die drei Gehörknöchelchen (Hammer, Amboss und Steigbügel) überträgt. Diese befinden

sich in der Paukenhöhle und grenzen sich als Mittelohr durch das Trommelfell und das ovale Fenster vom äußeren Ohr und Innenohr ab. Durch die Weiterleitung der Schwingungsenergie vom Steigbügel auf das ovale Fenster wird der akustische Reiz schließlich zu der im inneren Ohr befindlichen *Cochlea* transportiert.

Die Hörschnecke umfasst drei übereinander liegende, flüssigkeitsgefüllte Gänge (Goebel, 2003), in denen die relevanten Nährstoffe des Innenohrs vorhanden sind (Biesinger, 2007)³. Die mit Perilymphe gefüllte *Scala vestibuli* ist durch die Reissner Membran von der mit Endolymphe gefüllte *Scala media* getrennt (Goebel, 2003). Zwischen letzterer und der ebenfalls mit Perilymphe gefüllten *Scala tympani* befindet sich die Basilmembran, auf der sich das Kortische Organ befindet.

Erreicht die schallbedingte Druckwelle das ovale Fenster, bewegen sich die Schwingungen in der Perilymphe der *Scala vestibuli* wellenförmig zur Spitze der Cochlea fort. Auf diese Weise wird eine Wanderwelle ausgelöst, die die *Scala media* zum Schwingen bringt und sich auf die Basilmembran überträgt. An dieser Stelle entstehen tonotopisch strukturierte Schwingungen, wobei hohe Frequenzen mittelohrnah unweit des ovalen Fensters, tiefe Frequenzen nahe der Spitze der Cochlea, dem Helikotrema, zur maximalen Bewegung der Basilmembran (Møller, 1993; Klinke, 1994) führen. Es kommt folglich frequenzspezifisch an bestimmten Stellen der Membran zu einem Schwingungsmaximum.

Auf der Basilmembran sitzt das Kortische Organ, wo die Transduktion, d. die Umwandlung des mechanischen Reizes in ein bioelektrisches Signal im Sinne eines Rezeptorpotentials geschieht (Klinke, 1994). Das Kortische Organ stellt das eigentliche Hörorgan dar und umfasst ca. 48000 Haarzellen (Goebel, 2003). Diese werden durch das frequenzabhängige Schwingungsmaximum der Basilmembran erregt und bilden somit direkt die Frequenz oder Tonfolge des akustischen Reizes ab (Møller, 2010c). Abhängig von ihrer Funktion lassen sich diese strukturell ähnlichen Rezeptorzellen in äußere Haarzellen (im Folgenden ÄHZ) und innere Haarzellen (im Folgenden IHZ) unterteilen (Merker, 1997). Die IHZ sind in einer, die ÄHZ in drei Reihen entlang der Windung der Cochlea angeordnet. Während die IHZ die Sinneszellen des Ohres darstellen, dienen die ÄHZ dazu, die Sensibilität der IHZ zu modulieren (Goebel, 2003).

³ Im Innenohr befinden sich keine Blutgefäße, da der Puls für das menschliche Empfinden einen beträchtlichen Lärm verursachen würde (Biesinger, 2007).

Auf diese Weise kann sich das Innenohr an verschiedene Lautstärken anpassen. Efferente Nervenfasern enden an den ÄHZ und modulieren ihre Verstärkerfunktion (Merker, 1997). Auf diese Weise können leise Töne verstärkt und laute Töne gedämpft werden. Wenn die ÄHZ an den spezifischen Frequenzorten aufgrund der ankommenden Lymphwelle erregt werden, verstärken sie durch ihre Kontraktion das Schallsignal. Gleichzeitig werden die korrespondierenden IHZ erregt und es kommt zur Schalltransduktion (Klinke, 1994). Durch die Stimulation wird in den IHZ ein Ionenfluss ausgelöst, der ein Aktionspotential entstehen lässt. Über die Ausschüttung von Neurotransmittern in den synaptischen Spalt wird der elektrische Impuls an die afferenten Nervenfasern geleitet (Biesinger, 2007). Dieser wird über den Hörnerv zum auditorischen Kortex geleitet, wo die Erkennung und Bewertung des akustischen Reizes erfolgt.

Bereits im *Nervus acusticus* erfolgt eine frequenzspezifische und entsprechend der Schalldauer spezifische Erregung der Nervenfasern (Merker, 1997). Anschließend werden die Signale beider Ohren über den *Nucleus cochlearis ventralis* ipsilateral sowie kontralateral zum Olivenkomplex weitergeleitet. Während die Neurone des *Nucleus cochlearis ventralis* durch Töne mit gleichbleibender Frequenz optimal erregt werden, reagieren die Neurone des dorsalen Kerns des *Nucleus cochlearis* optimal auf Laute mit variierender Frequenz. Gleichzeitig sind letztere Strukturen für das Erkennen der Zeitspanne des akustischen Reizes zuständig. Beide Hörkerne bewerten die Signale hinsichtlich ihrer Wichtigkeit, filtern wichtige Geräuscheindrücke heraus und leiten sie weiter (Biesinger, 2007).

Im Olivenkomplex kommen die Informationen aus beiden Ohren erstmals zusammen, wodurch das räumliche Hören und die Raumorientierung vorbereitet werden kann (Merker, 1997). Im Anschluss daran gelangt das Signal über die Hörbahn im *Lemniscus lateralis* zum *Colliculus inferior*, dessen Schichten frequenzspezifisch aktiviert werden. Zudem werden hier die zeitlichen Informationen des Schallreizes ausgewertet und es erfolgt die reizspezifische Koordination verschiedener Sinnessysteme.

Erreicht der Nervenimpuls den *Corpus geniculatum mediale*, den ventralen Thalamuskern, erfolgt die endgültige Mustererkennung des akustischen Reizes (Klinke, 1994). Die Informationen gelangen schließlich zum primären und sekundären auditorischen Kortex (Klinke, 1994), wo die endgültige Hörwahrnehmung geschieht. Der primäre auditorische Kortex ist für die Analyse der Tonfrequenz zuständig, die ca. 70 bis

100 ms nach der Reizdarbietung erfolgt (Merker, 1997). Der sekundäre auditorische Kortex unterstützt die Wahrnehmung von Sprachlauten. Akustische Reizen werden jedoch immer nur dann bewusst wahrgenommen, wenn der dorsale *Kortex cingularis anterior* und die *Insula anterioris* aktiviert sind (Sadaghiani et al., 2009). Schließlich erfolgen das Sprachverständnis im Wernicke-Areal (*Planum temporale*) und die emotionale Bewertung des Gehörten in der Amygdala, bevor über den präfrontalen Kortex Handlungen gesteuert werden. (Carter et al., 2009/2010).

Insgesamt gilt bei der Wahrnehmung akustischer Reize: Je komplexer der akustische Reiz ist, umso neurophysiologisch höher liegen die Strukturen, die seiner Erkennung dienen.

Bedeutsame Neurotransmitter der Verarbeitung akustischer Informationen sind GABA und Glutamat, die bekanntesten inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmitter im Gehirn. Sie können die Signalübertragung unterdrücken bzw. die Aufmerksamkeit für bestimmte Stimuli erhöhen (Schwarz et al., 2000). Zudem spielen sie eine wichtige Rolle in der Interaktion des *Corpus geniculatum mediale* mit dem *Colliculus inferior* sowie mit dem auditorischen Kortex (Schwarz et al., 2000). Auch Serotonin ist an der auditorischen Informationsverarbeitung beteiligt, indem es auditorische Neurone in der Reaktion auf akustische Reize beeinflusst und an kurz- wie auch langfristiger Neuroplastizität beteiligt ist (Santarelli et al., 2003; Fricker et al., 2005; Hurley & Hall, 2011). Serotonerge 5-HT1A-Rezeptoren lassen sich im auditorischen System, insbesondere im *Colliculus inferior* und dem auditorischen Kortex finden (Andorn et al., 1989).

2.1.4 Ätiologie

Bereits im Exkurs über die Physiologie des Hörens wurde die Komplexität des Hörsystems deutlich. Daher ist es nicht verwunderlich, dass eine Vielzahl von Tinnitusauslösern bei der Genese der Hörempfindung eine Rolle spielen können. Es sei darauf hingewiesen, dass die folgende Aufzählung somatischer und psychischer Einflüsse auf die Tinnitusgenerierung nicht den Anspruch der Vollständigkeit aufweist.

2.1.4.1 Einfluss somatischer Faktoren auf Tinnitus

Hinsichtlich möglicher Ursachen für objektiven Tinnitus unterscheidet Goebel (2003, S. 5) zwischen extrakraniellen (z. B. Stenosen, Klicken künstlicher Herzklappen oder fortgeleiteten Geräuschen einer Halsschlagader), intrakraniellen (z. B. Hämangiom, Hyperzirkulation bei Anämie oder Hyperämie bei akuter oder chronischer Mittelohrentzündung) und muskulären Störungen (Spasmen im Mittelohr oder Klonus der Schlundmuskulatur). Eine offene *Tuba auditiva* kann ein weiterer Ursprung für die pulsierenden, von außen wahrnehmbaren Ohrgeräusche sein.

Bezogen auf den subjektiven Tinnitus wird über eine Vielzahl verursachender Erkrankungen diskutiert, obgleich die Ätiologie in fast 40 % der Fälle nicht hinreichend geklärt werden kann (Goebel, 2003). Goebel (2003) ordnet die ätiologischen Faktoren des subjektiven Tinnitus entsprechend ihres physiologischen Ursprungs den Ursachen von Innenohrerkrankungen, neuralen, zentralen sowie zervikogenen und stomatognathogenen Ursachen (S. 5) zu. Anschließend erläutert seien infektiöse Erkrankungen und Medikamente, als deren Nebenwirkung die Hörwahrnehmung auftreten kann (vgl. Dohrmann, 2007 nach Lockwood et al., 2002 und Goebel & Büttner, 2004).

Tinnitus kann als Symptom von Funktionsstörungen des Innenohres, wie Lärmschwerhörigkeit, Knalltraumata, Otosklerose, Morbus Menière und Hörsturz auftreten. Laut klinischen Studien (Lenarz, 2001) machen Innenohrschwerhörigkeit, Lärmschäden, Morbus Menière und Hörsturz mehr als zwei Drittel der Tinnitusursachen aus. Im Zusammenhang mit einem idiopathischem Hörsturz tritt bei 60 bis 80 % der Betroffenen Tinnitus als Begleitsymptom auf (Glaninger, 1982). Meist ist dies jedoch ein Anzeichen für die Remission des Hörverlusts. Im Rahmen der rezidivierenden Schwindelattacken des Morbus Menière tritt das Ohrgeräusch dagegen nach Erkrankungsbeginn nur zeitweilig auf, nimmt jedoch im Verlauf der Erkrankung zu und wird während des Vertigo als vorübergehend intensiver empfunden (Goebel, 2003).

Als mögliche neurale Ursache der Hörempfindung wird das Akustikusneurinom diskutiert (Goebel, 2003). Bei lediglich 1 bis 2 % der Patienten stellt dieser gutartige Tumor den Auslöser des Ohrgeräusches dar.

Hirnhautverletzungen, Tumore, Schädelverletzungen oder Multiple Sklerose (Goebel, 2003) gelten als zentralnervöse, Tinnitus verursachende Erkrankungen.

Kommt es durch Infektionen wie Borreliose zu Gewebezerstörungen im Bereich des zentralen-auditiven Systems, kann die Geräuschwahrnehmung gleichfalls entstehen.

Sofern die Hörwahrnehmung durch Halsbewegungen beeinflussbar ist, liegt vermutlich ein zervikogener Tinnitus vor (Goebel, 2003). Traumen der Halswirbelsäule, Fehlstellungen der Wirbelsäule oder (möglicherweise stressbedingte) Muskelverspannungen des Nackens können hierfür ursächlich sein.

Funktionsstörungen der Halswirbelsäule gehen häufig mit Störungen des Kiefergelenks einher. Lassen sich die Geräuscheindrücke durch ruckartiges Zubeißen, Verschieben des Unterkiefers oder starkes Gähnen manipulieren, wird von einem stomatognathogenen Tinnitus gesprochen. Psychische Faktoren können die Hypertonie der Kaumuskulatur sowie der Nackenmuskulatur mit bedingen.

Bei infektiösen Erkrankungen, wie bakteriellen oder viralen Entzündungen des Innen- oder Mittelohres, kann Tinnitus als Folge oder Begleitsymptom auftreten (Dohrmann, 2007; Goebel, 2003). Da die Behandlung dieser Erkrankungen jedoch häufig mit Antibiotika erfolgt und Tinnitus als Nebenwirkung von Medikamenten auftreten kann, kann eine multifaktorielle Genese der Hörwahrnehmung laut Goebel (2003) nicht ausgeschlossen werden. Obgleich auf den Beipackzetteln diverser Medikamente davon berichtet wird, tritt Tinnitus nur in seltenen Fällen als Medikamentennebenwirkung auf (Dohrmann, 2007). Nach einer Untersuchung von Lenarz (1989) stellt die Einnahme von Medikamenten nur bei 2 % der Erkrankten den Auslöser der Ohrgeräusche dar. Unter anderem scheinen Salicylate (Cazals et al., 1998; Eggermont & Kenmochi, 1998; Norena & Eggermont, 2003; Dohrmann, 2007), Quinin, Indometacin und Tetrazyklin relevante Wirkstoffe zu sein (Dohrmann, 2007). Aber auch andere Antibiotika, Chemotherapeutika, Tuberkulostatika und Psychopharmaka können die Hörempfindung verursachen (Goebel, 2003). In Tierstudien kann unter Verwendung dieser Substanzen die Pathophysiologie der Geräuschwahrnehmung analysiert werden (Salvi et al., 2010).

Die pathophysiologischen Prozesse, die den oben diskutierten Tinnitus-auslösenden Ereignissen zugrunde liegen, sind nicht vollends bekannt. Bevor die Theorien und Erklärungsansätze hierzu näher erläutert werden, wird der Einfluss psychischer Aspekte auf die Tinnitusentstehung dargelegt.

2.1.4.2 Einfluss psychischer Aspekte auf Tinnitus

Die Annahme, dass Stress einen zentralen Einfluss auf die Tinnitusgenerierung, Hörsturz und Hyperakusis haben kann, ist weit verbreitet. Gelegentlich wird von Tinnitus als „Managerkrankheit“ (Biesinger, 2007, S. 105) gesprochen, die bei besonders hoher psychischer und physischer Belastung auftritt. Es gibt jedoch kaum methodisch überzeugende Studien, die diesen Zusammenhang belegen.

Bereits in Abschnitt 2.1.1 wurde auf die Komorbidität des Tinnitus mit psychischen Erkrankungen eingegangen. Es kann jedoch nicht festgestellt werden, ob die Betroffenen bereits vor der Entstehung der Ohrgeräusche unter einer psychischen Störung litten oder diese reaktiv auf die akustische Wahrnehmung entwickeln (Hiller & Goebel, 2001). De Ridder (2010) und Kellerhals & Hemmeler (2003) geben als klinische Beobachtung an, dass bei Patienten mit chronischem Tinnitus gehäuft eine Lebensgeschichte mit vielen belastenden Ereignissen zu finden ist, die der Tinnituserkrankung vorausgehen. Es wird vermutet, dass Personen mit einer erhöhten psychischen Vulnerabilität im Verlauf der Tinnituserkrankung mit größerer Wahrscheinlichkeit eine psychische Störung und somit einen dekompensierten Tinnitus entwickeln als andere Tinnituspatienten (Hiller & Goebel, 2001). Unter diesem Aspekt erscheint eine psychotherapeutische Behandlungsmethode (siehe Abschnitt 2.1.7) möglicherweise additiv zu einer anderen Maßnahme sinnvoll, die primär auf die Habituation an das Ohrgeräusch und die Verbesserung von Stressbewältigungskompetenzen abzielt.

2.1.5 Pathophysiologie

Es stellt sich die Frage nach den pathophysiologischen Prozessen, die den oben diskutierten Tinnitus-auslösenden Ereignissen zugrunde liegen. Bedingt durch strukturelle und funktionelle Hirnveränderungen gibt es hierzu verschiedene Theorien und Erklärungsansätze.

2.1.5.1 Strukturelle und funktionelle Veränderungen im Gehirn

Es liegt nahe, die Ursache für die Tinnituswahrnehmung am Ort des Geschehens, also im Innenohr oder dem Hörnerv selbst zu vermuten (Jastreboff, 1990). Hierzu gibt es jedoch weder aus Studien mit Tinnituspatienten noch aus Tierstudien ausreichende Belege (Dohrmann, 2007). Es gibt viele Hinweise darauf, dass die Schädigung oder der Verlust der IHZ in der Cochlea die Hörwahrnehmung bedingt (vgl. Feldmann, 1998; Lenarz, 2001; Goebel, 2003; Jastreboff & Jastreboff, 2006; Biesinger, 2007). Diese Theorie vermag es jedoch nicht, die Komplexität der Ohrgeräusche hinreichend zu erklären, da Tinnitus nicht bei allen Personen mit Schädigung der IHZ auftritt (Møller, 2010c). Dies ist ein Hinweis auf die multifaktorielle Genese der Geräuschwahrnehmung (Møller, 2010d).

Die meisten Studien legen eine wesentliche Beteiligung des zentralen auditorischen Systems nahe. Dafür spricht das Fortbestehen des Tinnitus nach Durchtrennung des Hörnervs (House & Brackmann, 1981; Matthies & Samii, 1997; Wazen et al., 1997), was eine Tinnitusgenerierung innerhalb der aufsteigenden Hörbahnen vermuten lässt. Die Annahme wird gestützt durch strukturelle, funktionell-bildgebende und elektrophysiologische Untersuchungen, mithilfe derer Funktionsveränderungen im Bereich des zentralen Nervensystems nachgewiesen werden konnten (Møller, 2003).

Mithilfe der voxelbasierten Morphometrie (im Folgenden VBM) können strukturelle Hirnveränderungen bei Tinnituspatienten festgestellt werden. Mühlau et al. (2006) können eine Verringerung der grauen Substanz in subkallosalen Arealen, einschließlich des *Nucleus accumbens* sowie eine Zunahme der Dichte im *Corpus geniculatum mediale* des *Thalamus* nachweisen. Unter Verwendung derselben Methode konnten Landgrebe et al. (2009) eine Reduzierung der grauen Substanz im *Colliculus inferior* und dem *Hippocampus* aufzeigen. Langguth & Landgrebe (2010) vermuten hierin eine Kompenstation der Hyperaktivität in diesem Areal. Die Konzentrationszunahme der grauen Substanz des Thalamus interpretieren sie als Konsequenz der sensorischen Deprivation des auditorischen Systems.

Die Befunde der VBM decken sich mit Ergebnissen bildgebender Verfahren, die ebenfalls auf eine Beteiligung dieser Strukturen an der Tinnituswahrnehmung hinweisen. Mit Fluorodesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (im Folgenden FDG-PET) kann eine verstärkte metabolische Aktivität im linken primären auditorischen Kortex aufgezeigt werden, die unabhängig von der Tinnitus-Lateralität auftritt (Arnold et al.,

1996; Wang et al., 2000; Eichhammer et al., 2003a; Kleinjung et al., 2005; Langguth et al., 2006a; Smith et al., 2007). Ähnliche Veränderungen im auditorischen Kortex zeigen auch schizophrene Patienten mit auditorischen Phantomwahrnehmungen (Dierks et al. 1999) sowie Ratten mit Salicylate-induziertem Tinnitus (Lobarinas et al., 2008; Paul et al., 2009). Auch mithilfe von Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie-Analysen (im Folgenden SPECT von engl. *single photon emission computed tomography*) (Shulman et al., 1995; Gardner et al., 2002) und funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) können Anomalien in diesem Bereich dargestellt werden (Smits et al., 2007), wobei sich zusätzlich Auffälligkeiten im sekundären auditorischen Kortex zeigen (Giraud et al., 1999). Mit [(15)O]-H₂O-PET kann eine mit Tinnitus assoziierte Verstärkung des regionalen zerebralen Blutflusses (im Folgenden rCBF von engl. *regional cerebral blood flow*) im temporoparietalen Kortex festgestellt werden (Giraud et al., 1999; Andersson et al., 2000; Plewnia et al., 2007b). Zudem gibt es diverse Hinweise auf eine Beteiligung des limbischen Systems bei der Tinnituswahrnehmung (u. a. Landgrebe et al., 2009; Schecklmann et al., 2011⁴), was auf die emotionale Komponente der Tinnituswahrnehmung verweist. Vanneste et al. (2010a) sehen in der Aktivität limbischer Strukturen das Korrelat für die mit Tinnitus einhergehende Belastung.

In fMRT-Studien und VBM-Studien kann zudem eine Mitwirkung des *Colliculus inferior* (Melcher et al., 2000; Mühlau et al., 2006; Smits et al., 2007; Lanting et al. 2008) sowie des *Corpus geniculatum mediale* (Smits et al., 2007; Landgrebe et al., 2009) an der Pathophysiologie von Tinnitus festgestellt werden.

Weitere Studien zeigen Zusammenhänge zwischen einzelnen Aspekten der Tinnituswahrnehmung und erhöhter kortikaler Aktivität auf. Lockwood et al. (1998) weisen mit einer [(15)O]-H₂O-PET-Untersuchung nach, dass ein positiver korrelativer Zusammenhang zwischen dem rCBF im auditorischen Kortex und der Tinnitusintensität besteht, der von Probanden mittels oralen oder fazialen Bewegungen beeinflusst werden kann. Schecklmann et al. (2011) zeigen, dass die Tinnitusdauer mit einer verstärkten Aktivität im rechts frontal-inferioren, dem rechts ventro-medialen präfrontalen und dem rechts posterior-zingulären Kortex zusammenhängt.

⁴ Weitere Quellen sind Lockwood et al., 1998; Mirz et al., 1999; Andersson et al., 2000; Gardner et al., 2002; Mühlau et al., 2006; Plewnia et al., 2007b; Smits et al. 2007; Shulman et al., 2007.

Die dargestellten Befunde aus der Bildgebung mit der nachgewiesenen erhöhten kortikalen Aktivität in den zentralen Strukturen des auditorischen Systems lässt eine pathologisch verstärkte Spontanaktivität im Colliculus inferior, dem Thalamus (Arnold et al., 1996; Reyes, et al. 2002; Kleinjung et al., 2005; Langguth et al., 2006a) und dem primär-auditorischen Kortex vermuten (Arnold et al., 1996; Kleinjung et al., 2005; Langguth et al., 2006a). Die pathophysiologische Relevanz dieser Strukturen wird von Studien unterstrichen, in denen die Tinnitusintensität nach Magnetstimulation der genannten Areale reduziert werden konnte. Bevor diese näher beschrieben werden, sollen die pathologischen Konzepte zur Tinnitusentstehung erläutert werden.

2.1.5.2 Pathophysiologische Theorien und Erklärungsansätze

Wie bereits dargestellt, scheint die Schädigung der Haarzellen eine wesentliche Beteiligung an der Tinnitusentstehung zu haben. Die IHZ sind mit den afferenten Nervenfasen verbunden. Werden sie geschädigt oder verlieren vollständig ihre Funktionsfähigkeit, können Informationen über die entsprechenden Frequenzen, die durch diese Rezeptorzellen verarbeitet werden, nicht mehr an höhere Areale weitergeleitet werden. Die Folge ist eine partielle Deafferenzierung (Llinás et al., 1999; Eggermont & Roberts, 2004; Møller, 2010e). Damit wird die Ausschaltung oder Störung von Nervenimpulsen beschrieben, die über die afferenten Nervenfasern von der Peripherie in das zentrale-auditorische System führen. Eggermont & Roberts (2004) weisen nach, dass die Tinnituswahrnehmung unmittelbar nach der Deafferenzierung einsetzt. Somit bewirken periphere Funktionsstörungen im Innenohr zentral-auditorische Funktionsveränderungen.

Durch die Deafferenzierung der auditorischen Peripherie wird neuronale Plastizität in zentralen Strukturen induziert (Møller, 2010e), deren Relevanz für die Tinnitusentwicklung von vielen Wissenschaftlern betont wird (vgl. Lockwood et al., 1998; Mühlnickel et al., 1998; Eggermont & Roberts, 2004; Kleinjung et al., 2005; Weisz et al. 2005; Mühlau et al., 2006; Langguth et al., 2007; May et al., 2007). Die verschiedenen pathophysiologischen Veränderungen, die durch neuroplastische Vorgänge aktiviert werden und als Korrelat der Tinnituswahrnehmung diskutiert werden, sind eine tonotope Reorganisation, eine Veränderung der Balance zwischen Inhibition und Exzitation, eine erhöhte Spontanaktivität, eine gesteigerte Synchronizität der Nervenzellaktivität sowie eine gesteigerte temporale Kohärenz der Aktivität von Nervenzellpopulationen.

Aufgrund der Funktionsstörungen oder Verluste von IHZ erhalten die Neurone des frequenzspezifischen Repräsentationsfeldes im auditorischen Kortex keine sensorischen Informationen mehr. Im Rahmen einer plastischen Reorganisation adaptiert das Nervensystem an die Störung, indem die deafferentierten Neurone die Frequenzen der angrenzenden Haarzellen repräsentieren, wodurch dieser Frequenzbereich in einem der Schädigung entsprechendem Ausmaß (Roberts, 2010) überrepräsentiert ist (Mühlnickel et al., 1998; Møller, 2010d; Roberts, 2010). Die Tinnitusfrequenzen entsprechen dann den Frequenzen des Hörverlustes (Norena et al., 2002). Mittels Magnetenzephalographie (im Folgenden MEG) konnte nachgewiesen werden, dass sich das rezeptive Feld der deafferentierten Neuronen verschiebt und korikal von einem größeren Areal im auditorischen Kortex repräsentiert wird (Mühlnickel et al., 1998). Dies erfolgt mit dem Ziel, eine nahezu unbeeinträchtigte Perzeption entsprechend des Ausgangszustands herzustellen (Eggermont & Roberts, 2004). Es gilt, dass die Stärke der Reorganisation die Schwere der Tinnituserkrankung bestimmt (Mühlnickel et al., 1998).

Die Reorganisation wird als Korrelat von Phantomschmerzen diskutiert. Die Beschreibung von Tinnitus als Phantomwahrnehmung liegt nahe, da die akustische Wahrnehmung ebenso wie Phantomschmerzen durch zentralnervöse Prozesse entsteht und ohne Beteiligung von äußeren Stimuli durch den Körper oder das Ohr aufrechterhalten wird (Møller, 2010d). Auch bei Phantomschmerzen kann kortikale Reorganisation festgestellt werden. Die hier festzustellenden neuroplastischen Veränderungen führen ebenso wie bei Tinnitus zu Überrepräsentationen der zur geschädigten benachbarten Areale im somatosensorischen Kortex (Elbert et al., 1994; Flor et al., 1995). Die Schädigung des Innenohres entspräche in diesem Vergleich der Amputation (Dohrmann, 2007).

Ob die tonotope Reorganisation die neuronale Ursache von Tinnitus darstellt oder aber korrelativ mit der Tinnituswahrnehmung auftritt, ist jedoch bislang ungeklärt (Dohrmann, 2007; Møller, 2010d). Nachgewiesen ist jedoch, dass die auf der Reorganisation basierende Verschiebung des rezeptiven Feldes zu einem neuen Muster der Gehirnaktivität führt (Eggermont & Roberts, 2004). Diese Veränderung in der neuronalen Aktivität könnte Auslöser für eine entstehende Inbalance zwischen exitatorischen und inhibitorischen Prozessen sein (Eggermont, 2005).

Im Allgemeinen sind die hemmenden und erregenden Prozesse im Nervensystem ausgewogen (Møller, 2003). Durch akustische Reize werden beide Prozessarten im zentralen Nervensystem ausgelöst (Møller, 2010e). Kommt es zu einer Störung im zen-

tralen Nervensystem, beispielsweise aufgrund einer Dysfunktion der cochlearen Rezeptoren (Eggermont & Roberts, 2004) oder einer Verletzung im Hörnerv (Møller, 2003), kann Neuroplastizität zur neuronalen Adaptation ausgelöst werden. Diese kann in einer Inbalance zu Lasten der Inhibition resultieren. Während die neurale Aktivität in der Peripherie durch eine Störung, wie beispielsweise sensorische Deprivation reduziert wird, nimmt die kortikale Erregung zu (Syka et al., 1982; Syka et al., 1994; Schlee et al., 2010). Dies betrifft vorwiegend den *Colliculus inferior* sowie den cerebralen Kortex (Møller, 2010d). Durch die verstärkte neuronale Aktivität kommt es zu Eigenschwingungen, die als Tinnitus wahrgenommen werden (Møller, 2003). Die verstärkt erregten Neuronen nehmen Geräusche ohne entsprechendes akustisches Korrelat wahr (Møller, 2010d).

Das Ungleichgewicht zwischen Inhibition und Exzitation entspricht einem Ungleichgewicht zwischen GABAergen und Glutamat-ergen Prozessen (Eggermont, 2005). Eine Studie an Ratten konnten eine verringerte GABAerge Hemmung im *Colliculus inferior* nach Lärmschädigung nachweisen (Szczepaniak & Møller, 1995).

Auch die in Abschnitt 2.1.2 erläuterte erhöhte Prävalenz von Tinnitus im höheren Lebensalter und bei Männern kann durch das verschobene Gleichgewicht zwischen hemmenden und erregenden Prozessen erklärt werden. Da die inhibitorischen Prozesse mit zunehmendem Alter abnehmen – wodurch sich die Balance zwischen Inhibition und Exzitation verschiebt – könnte dies eine Erklärung für die erhöhte Prävalenz von Tinnitus bei älteren Individuen sein (Caspary et al., 1990). Studien weisen darauf hin, dass die weiblichen Fortpflanzungshormone unter anderem die Anzahl GABAerger Rezeptoren erhöhen und damit die GABAerge Inhibition verstärken (Tremere et al., 2009, zitiert nach Møller, 2010e).

Die in PET-Studien nachgewiesene Erhöhung des rCBF und die verstärkte Gammabandaktivität, welche in MEG- und EEG-Untersuchungen aufgezeigt wurde, weisen auf eine erhöhte Exzitabilität des auditorischen Kortex' bei Tinnitus hin (Schlee et al., 2010).

Die Veränderungen in der Relation zwischen hemmenden und erregenden Prozessen zugunsten der exzitatorischen Prozesse bewirken eine erhöhte neuronale Spontanaktivität (Møller, 2010d). Daher können letztere als Folge von reduzierter sensorischer Stimulation aufgefasst werden.

Die erhöhte synchrone Feuerungsrate wird als weiteres neuronales Korrelat des Tinnitus diskutiert. Eggermont & Tass (2015) bieten einen Überblick über Theorien und Befunde zur maladaptiven neuronalen Synchronität bei Tinnitus.

Grundsätzlich signalisiert eine erhöhte neuronale Synchronität die Anwesenheit eines Geräusches, obgleich im Falle von Tinnitus dieser Eindruck fälschlicherweise entsteht (Møller, 2010e). Diverse Studien interpretieren die synchrone Feuerungsrate großer Zellverbände als den neuronalen Ursprung der Tinnituswahrnehmung (Cazals et al., 1998; Eggermont & Kenmochi, 1998; Eggermont & Roberts, 2004; Weisz et al., 2005; Dohrmann, 2007). Tierphysiologische Experimente, die auf der Verabreichung Tinnitusauslösender Mittel, wie z. B. Salicylate beruhen (Cazals et al., 1998; Eggermont & Kenmochi, 1998; Norena & Eggermont, 2003), liefern hierzu Belege.

Die synchrone Neuronenaktivität entsteht als Folge der Deafferenzierung zentral-auditorischer Prozesse nach cochlearer Schädigung. Obgleich die periphere Schädigung bewirkt, dass das entsprechende tonotope Areal des auditorischen Kortex' von thalamokortikalen Bahnen keinen Input erhält, feuern die betroffenen Neuronen verstärkt synchron (Roberts, 2010). Eggermont (2007) sieht die korrelierte neuronale Aktivität als Ursache für alle funktionalen Veränderungen im auditorischen Kortex. Es konnte nachgewiesen werden, dass der Wegfall hemmender GABAerger Einflüsse zu verstärkter synchroner Aktivierung von Neuronennetzwerken des auditorischen Systems führt, welche ebenso wie Tinnitus unmittelbar nach einer Lärmschädigung festzustellen ist (Norena & Eggermont, 2003). Die verstärkte Synchronisation der Nervenzellenaktivität könnte dann aufgrund Hebb'scher Mechanismen die tonotope Reorganisation bedingen (Eggermont & Roberts, 2004). Dohrmann (2007) vermutet, dass die verringerte Inhibition zu einer Enthemmung der Neuronen und ihren Verbindungen führt, was wiederum eine verstärkt synchrone Nervenzellenaktivität bedingt. Die verstärkte Synchronität kann sich dann über die lateralen Verbindungen ausbreiten (Eggermont, 2007). Weisz et al. (2007a) entwickelten das „Synchronization by Loss of Inhibition Model“ (im Folgenden SLIM), welches die verstärkte Synchronisation auditorischer Aktivität, im Sinne einer verstärkten Gammabandaktivität auf eine Reduktion kortikaler Inhibition zurückführt, die mit reduzierten Alpharhythmen einhergeht.

Ein Unterschied hinsichtlich der synchronen Aktivität in temporalen und frontalen Arealen zwischen gesunden Personen und Probanden mit chronischem Tinnitus konnte mittels MEG nachgewiesen werden (Weisz et al., 2005). Demnach ist Tinnitus mit einer erhöhten Delta- und reduzierten Alphabandaktivität, insbesondere in temporalen und

frontalen Arealen assoziiert. Aufgrund einer späteren Studie, in welcher sich neben reduzierten Alpha-Oszillationen erhöhte synchrone Gammabandaktivität nachweisen lies, vermuten Weisz et al. (2007b), dass aufgrund der Deafferenzierung die auditorischen Interneurone zu wenig Input erhalten.

Schlee et al. (2008b) konnten in einer MEG-Studie Zusammenhänge hinsichtlich der EEG-Phasensynchronisation zwischen verschiedenen Hirnarealen und der mittels Fragebogen erfassten Tinnitusbelastung feststellen. Sie zeigen eine negative Korrelation zwischen der empfundenen Belastung und der phasenhaften EEG Synchronisation zwischen dem anterior-zingulären Kortex und dem rechten Frontallappen sowie einem positiven Zusammenhang zwischen dem anterior-zingulären Kortex und dem rechten Parietallappen. Je stärker die Neuronenaktivität zwischen den letztgenannten Strukturen synchron verläuft, umso mehr leidet der Betroffene unter der Tinnituswahrnehmung.

Diverse Studien weisen einen korrelativen Zusammenhang zwischen der verstärkten Synchronizität und einer erhöhten neuronalen Spontanaktivität nach (Norena & Eggermont, 2003; Seki & Eggermont, 2003; Eggermont & Roberts, 2004). Während die spontane Feuerungsrate der peripheren Neuronen und im Hörnerv nach cochlearer Schädigung verringert ist, steigt sie in kortikalen und subkortikalen Arealen an (Syka, 2002; Eggermont & Roberts, 2004; Roberts, 2010). Sie kann im dorsalen *Nucleus cochlearis* (Kaltenbach, 2006), im *Colliculus inferior* sowie im primären und sekundären auditorischen Kortex (Eggermont & Roberts, 2004) nachgewiesen werden. Im Hörnerv zeigen sich dagegen sehr unterschiedliche Veränderungen der neuronalen Spontanaktivität. Wird in Tierstudien Tinnitus experimentell induziert, kann im Hörnerv verstärkte, verringerte oder gleichbleibende Spontanaktivität festgestellt werden (Eggermont & Roberts, 2004).

Die Arbeitsgruppe um Weisz et al. (2005; 2007b) konnte ein verstärktes spontanes Feuerungsverhalten (erhöhte Delta- und reduzierte Alphabandaktivität) besonders in temporalen und frontalen Arealen belegen. Auch Shulman et al. (2006) konnten Anomalitäten in der Spontanaktivität in diesen zentral-auditorischen Bereichen feststellen. Die erhöhte Aktivität in temporal-kortikalen Arealen konnte in diversen Studien repertoriert werden (Kahlbrock & Weisz, 2008; Lorenz et al., 2009).

Auch die in Abschnitt 2.1.5.1 dargestellten Ergebnisse aus PET-Studien konnten eine erhöhte metabolische Aktivität im Sinne eines erhöhten spontanen Feuerungsver-

haltens der Neuronen aufzeigen (Arnold et al., 1996; Lockwood et al., 1998; Wang et al., 2000; Eichhammer et al., 2003a; Kleinjung et al., 2005; Langguth et al., 2006a; Smith, 2007; Paul et al., 2009).

In Tierstudien konnte unter Verabreichung von Salicylaten eine erhöhte spontane Feuerungsrate zentral-auditorischer Neuronen festgestellt werden (Evans et al., 1982; Jastreboff & Sasaki, 1986; Chen & Jastreboff, 1995; Ochi & Eggermont, 1996; Eggermont & Kenmochi, 1998; Eggermont & Komiya, 2000; Kaltenbach et al., 2000, Brozoski et al., 2002; Lobarinas et al., 2008; Paul et al., 2009).

Norena & Eggermont (2003) zeigen in einer Untersuchung an Katzen, dass die Spontanaktivität der zentral-auditorischen Neuronen erst einige Stunden nach einem akustischen Trauma ansteigt, wohingegen die verstärkte Synchronizität als unmittelbare Folge des Knalltraumas festgestellt werden kann. Die Autoren sehen daher die synchrone Neuronenaktivität als ursächlich für die Tinnitusperzeption. Obgleich die Verstärkung der Spontanaktivität eine bedeutsame Rolle für die Tinnitusgenerierung zu spielen scheint, wird sie nicht als hinreichend zur Erklärung der Geräuschwahrnehmung angesehen (Norena & Eggermont, 2003; Roberts, 2010). Dies begründet Roberts (2010) damit, dass die erhöhte spontane Feuerungsrate innerhalb der tonotopen Regionen feststellbar ist, die vom Hörverlust betroffen sind (meist Regionen hoher Frequenzen) – was die Befunde von Seki & Eggermont (2003) bestätigen – jedoch auch in den weniger betroffenen (meist niedrig frequenten) Regionen. Es gibt insgesamt ausreichend Belege dafür, dass Tinnitus auf kortikaler Ebene mit einer erhöhten Spontanaktivität und einer verstärkten Synchronisation der Neuronentätigkeit – nachgewiesen durch eine erhöhte Gammabandaktivität – einhergeht (Eggermont & Roberts, 2004). Beide stellen Hinweise für eine erhöhte Exzitabilität des auditorischen Systems dar.

Møller (2010f) vermutet, dass es aufgrund der veränderten Balance zwischen hemmenden und erregenden Prozessen, wie sie oben beschrieben wurde, auch zu einer erhöhten Kohärenz⁵ der neuronalen Aktivität kommt. Studien haben ergeben, dass

⁵ Während in der Literatur mit synchronem und kohärentem Feuerungsverhalten gelegentlich das gleiche neuronale Aktivitätsmuster beschrieben wird, sei auf den Unterschied in der Bedeutung hingewiesen. Die Kohärenz neuronaler Aktivität nimmt Bezug auf die räumliche oder zeitliche Übereinstimmung von Oszillationen (Zschocke, 2009). Dagegen bezieht sich die Synchronizität von Nervenzellenaktivität auf den korrelativen Zusammenhang der sinusdalen Wellenfrequenz von Oszillationen. Dies kann auch als spektrale Kohärenz (Sanei & Chambers, (2007) bezeichnet werden.

das zeitlich kohärente Feuerungsverhalten von Nervenzellen wichtig für die Wahrnehmung von Geräuschen, also auch von Tinnitus ist (Møller, 1984; Eggermont & Roberts, 2004; Eggermont, 2007). Untersuchungen mit Tinnituspatienten konnten die Relevanz der temporal kohärenten Aktivität von Neuronen unterstreichen (Eggermont & Roberts, 2004; Eggermont, 2007). Diese kann ebenfalls durch neuronale Plastizität ausgelöst werden (Møller, 2010e). Einer nicht belegten Hypothese entsprechend könnte die gesteigerte temporale Kohärenz der Aktivität von Nervenzellpopulationen jedoch auch durch ephaptische Übertragungsprozesse zwischen zentral-auditorischen Neuronen oder Fasern des Hörnervs begünstigt werden, welche eine Geräusch bedingte Aktivierung vortäuschen (Møller, 2010e). Ephaptische Transmission entsteht häufig nach Verletzungen und Erkrankungen, wie dem Vestibular Schwannom, die mit Tinnitus assoziiert werden (Møller, 1984, Seltzer & Devor, 1979, Rasminsky, 1980, Cacace, 2003, zitiert nach Møller, 2010e).

Llinás et al. (1999) entwickelten das Modell der thalamokortikalen Dysrhythmie, die als Folge gestörter zentralnervöser Prozesse ursächlich für Tinnitus und andere Positivsymptomatiken, wie Parkinson Erkrankung und Depression angesehen wird. Eine thalamokortikale Dysrhythmie bezeichnet die Unregelmäßigkeit der neuronalen Oszillationen, die vom Thalamus zum Kortex führen (vgl. Review Artikel von De Ridder et al., 2015). Vereinfacht formuliert, ist hierbei die elektrophysiologische Kommunikation zwischen den beiden Hirnarealen gestört. Thalamokortikale Verbindungen haben oft eine hemmende Wirkung und tragen vor allem im hochfrequenten Modus (30–50Hz, Gammabandaktivität) dazu bei, dass sich spezifische Areale nicht über weite Teile des Kortex ausbreiten. Diese hemmenden Verbindungen prägen das kortikale Aktivitätsmuster und es kann in der Folge zur Deafferenzierung kommen. Fehlt dieser sensorische Einstrom in das Zentralnervensystem, resultiert aus der fehlenden lateralen Inhibition eine Interaktion zwischen Thalamus und Kortex. Es kommt zur Hyperpolarisation, d. h. Hemmung einiger thalamischer Zellen, wodurch eine Überproduktion thalamokortikaler Rythmen in niedrigen EEG-Frequenzen (Thetabandaktivität) entsteht. Diese Oszillationen entsprechen niedrigschwelligen Kalzium-Spitzen-Landungssimpulse, die aufgrund der Hyperpolarisation thalamischer Zellen auf die Öffnung von Kalzium-Ionen-Kanälen (Ca⁺-Kanäle) folgen und dadurch zu einer Verlangsamung des EEGs führen.

In Bereichen, in denen afferenzierter thalamischer Input auf deafferenzierten thalamischen Input trifft, entsteht der „Edge Effect“ (Llinás et al., 1999, S. 15224). Zusätzlich kommt neben der Thetabandaktivität zu einer Überproduktion von Gammabandaktivität,

die laut Llinás et al. (1999) das Korrelat von Tinnitus sowie möglicherweise positive Symptome, wie bei der Parkinson Erkrankung und der Depression darstellt. Wenn bestimmte kortikale Strukturen im Gehirn dazu gezwungen sind, kontinuierlich Gamma-Frequenzen hervorzubringen, generiert das Gehirn – auch bei fehlendem Zusammenhang mit der äußeren Umwelt und fehlender Intentionalität – kognitive Erfahrungen und motorisches Verhalten. Vor diesem Hintergrund vermuten Llinás et al. (1999) die Gammabandaktivität als ursächlich für die Tinnituswahrnehmung.

Dohrmann (2007) kritisiert, dass das Modell unzureichend empirisch fundiert ist. Sie bemängelt unter anderem, dass Llinás et al. (2005, zitiert nach Dohrmann, 2007) ihr Modell an nur einem Tinnituspatienten überprüften und lediglich Veränderungen der Theta-, nicht jedoch der Gammabandaktivität angaben. Darüber hinaus beanstandet Dohrmann (2007), dass in dem Modell die emotionale Komponente des Tinnitus außer Acht gelassen und damit die nachgewiesene Beteiligung frontaler und limbischer Hirnareale nicht mit einbezogen wurden. Die Verbindung zwischen auditorischem Kortex und frontoparietalen Arealen wird als bedeutsam für die bewusste Wahrnehmung des Tinnitus' gesehen (Vanneste et al. 2010a).

Anders verhält es sich in dem neurophysiologischen Tinnitusmodell von Jastreboff und Hazell (Jastreboff, 1990; Jastreboff & Hazell, 1993; Jastreboff & Hazell, 1994; Jastreboff & Hazell, 2004). Das Modell fundiert auf Tierstudien, die eine erhöhte Spontanaktivität in zentral-auditorischen Arealen nach der Vergabe Tinnitus-auslösender Substanzen nachwiesen (Jastreboff & Sasaki, 1986; Chen & Jastreboff, 1995). Das Modell vereint unterschiedliche neuronale Ebenen mit unterschiedlichen Funktionen. Nach peripherem Ursprung, durch bspw. Cochleare Schädigung, erfolgt subkortikal die Signalentdeckung, bevor im auditorischen Kortex und anderen kortikalen Arealen die Wahrnehmung und Bewertung des akustischen Signals entsteht. Diese erfolgt im Austausch mit dem limbischen System, das emotionale Assoziationen liefert. Durch eine Verbindung subkortikaler mit limbischen Strukturen wird bereits auf der Ebene der Signaldetektion unbewusst die Relevanz des Ohrgeräusches bestimmt, wodurch es zu einer Verstärkung oder Abschwächung, im Sinne einer Ignorierung des akustischen Reizes kommt. Für diesen Ansatz spricht die schwache Korrelation zwischen der Tinnitusintensität und der empfundenen Belastung durch das Ohrgeräusch (Hiller & Goebel, 2006). Die Entwickler des Mehrebenenmodells verweisen auf den Befund von Heller & Bergman (1953), welche eine Tinnituswahrnehmung bei 94 % gesunder Probanden nachwiesen, die sich in einem schallisolierten Raum aufgehalten hatten. Dieser Befund

konnte von Del Bo et al. (2008) repliziert werden. Jastreboff und Hazell (1993) sehen in diesen Befunden die Bestätigung, dass Tinnitus einer für Menschen typischen Geräuschwahrnehmung entspricht, die von manchen als relevant bewertet wird und daher verstärkt wahrgenommen wird und von anderen nicht. Auf der Basis dieses Modells entwickelten Jastreboff und Hazell (Jastreboff, 1990; Jastreboff, Hazell & Graham, 1994) die „Tinnitus-Retraing-Therapy“, welche sich eben diese Bewertungsprozesse zu Nutze macht und zum Ziel hat, die Relevanz des Ohrgeräusches zu verringern und damit dessen Wahrnehmung zu mindern. Leider mangelt es an methodisch einwandfreien Studien, welche die Effektivität der Therapiemethode und damit auch die Plausibilität des Modells stützen. Dohrmann (2007) beklagt, dass die Untersuchungen keine Kontrollgruppen aufweisen und die Behandlungsmethode in ihrer Durchführung unklar bleibt.

Anhand der Schilderungen zu pathophysiologischen Theorien und Erklärungsansätzen wird deutlich, dass der erhöhten Gammabandaktivität eine hohe Relevanz zu kommt. Diese lässt sich mit dem Ansatz der fehlenden lateralen Hemmung sowie mit der Theorie der erhöhten Synchronizität erklären. Llinás‘ Modell des "Edge Effects" legt die Überproduktion von Gammabandoszillationen als Produkt thalamokortikaler Dysrythmie aus. Im Folgenden soll daher auf diese hochfrequenten Oszillationen als neurophysiologisches Korrelat von Tinnitus näher eingegangen werden.

Zunächst kann insgesamt festgehalten werden, dass die meisten Wissenschaftler eine wesentliche Beteiligung des zentralen-auditorischen Systems an der Tinnitusgenerierung vermuten, obgleich die genaue Pathophysiologie von Tinnitus bis heute ungeklärt ist. Die Annahme wird gestützt durch strukturelle und funktionell-bildgebende Untersuchungen, mithilfe derer bei Tinnituspatienten Funktionsveränderungen im Bereich des zentralen Nervensystem nachgewiesen werden konnten. Demzufolge scheint eine gesteigerte neuronale Aktivität innerhalb der zentralen Hörbahn ursächlich an der Entstehung akustischer Phantomwahrnehmungen wie beispielsweise akustischen Halluzinationen oder auch dem chronischen Tinnitus beteiligt zu sein (Hoffman et al., 2005). Die verstärkte Desynchronisation von Alpharhythmen bei gesteigerter Synchronisation der Gammabandoszillationen in MEG oder EEG, ein erhöhter regionaler zerebraler Blutfluss (im Folgenden rCBF) im PET sowie eine erhöhte spontane Feuerungsrate der Neuronen gelten als Indikatoren für eine gesteigerte Exzitabilität im auditorischen Kortex (Schlee et al., 2010).

2.1.6 Neurophysiologische Korrelate von Tinnitus dargestellt mit dem Elektroenzephalogramm

Strukturelle und funktionell-bildgebende Daten belegen bei Patienten mit chronischem Tinnitus eine gesteigerte neuronale Aktivität, die als Folge neuroplastischer Prozesse zu interpretieren ist. Mithilfe von MEG (Llinás et al., 1999; Llinás et al., 2005; Weisz et al., 2005; Weisz et al., 2007b; Schlee et al., 2009) oder quantitativer EEG Untersuchungen (Ashton et al., 2007) konnten eine Korrelation zwischen Gammabandaktivität im auditorischen Kortex und der Wahrnehmung von Tinnitus nachgewiesen werden. Im Folgenden werden entsprechende Befunde dargestellt und mit den unter Abschnitt 2.1.5.2 aufgeführten pathophysiologischen Theorien und Erklärungsansätzen in Zusammenhang gestellt. Zuvor wird eine kurze Einführung zur Elektroenzephalografie gegeben.

2.1.6.1 Exkurs: Elektroenzephalografie (EEG)

Seit der Entdeckung der Elektroenzephalografie (im Folgenden EEG) durch Hans Berger 1929 kann die oszillatorische Hirnaktivität untersucht werden (Berger, 1929). Das Elektroenzephalogramm ermöglicht es, als nicht-invasive Methode die elektrischen Summeneffekte, die aus der simultanen Aktivität vieler Nervenzellen über teilweise große Flächen des Kortex resultieren, als Hirnaktivität in Form eines Kurvenbildes zu erfassen (Sanei & Chambers, 2007). Dies bedingt die Interkonnektivität kortikaler Strukturen durch Rückwärts- und Vorwärtskopplungsschleifen, welche inhibitorische und exzitatorische Neuronen enthalten (zum Überblick siehe Lopez da Silva 1996).

2.1.6.1.1 Frequenzenbänder im EEG

Die Aufzeichnungen des EEG beruhen auf inhibitorischen und exzitatorischen postsynaptischen Potentialen am Kortex (Homma & Ebe; 2002), die abhängig vom behavioralen Zustand des Menschen variieren. Während in Ruhe bei geschlossenen Augen regelmäßige (synchronisierte) Grundaktivität im Alphafrequenzband (8-12Hz) auftritt, führt Augenöffnen zu einer Desynchronisation des EEG-Alphabandes (Zschocke, 2002). Vermehrt auftretende Synchronisation in unterschiedlichen, häufig den niedrigfrequenten Frequenzbereichen ist ein häufiger Hinweis für eine Pathologie, so ist sie

beispielsweise in starkem Ausmaß bei epileptischer Erregungssteigerung anzufinden (Zschocke, 2002).

Die Frequenzen im EEG werden in verschiedene Frequenzbänder eingeteilt, die verschiedene Amplituden zeigen und bei unterschiedlichen Vigilanzzuständen zu finden sind. Im EEG werden die Amplituden in der Einheit Mikrovolt oder Mikrovolt quadriert, d. h. absolute Power dargestellt. In verschiedenen Hirnarealen können maximale Ausprägungen der Frequenzen mit dem EEG abgeleitet werden. Einen Überblick bietet die Tabelle 3.

Tabelle 3: Frequenzbänder im EEG von gesunden Erwachsenen nach Dohrmann (2007) und Lewine & Orrison (1995).

| Frequenzband | Frequenz (Hz) | Amplitude (µV) | Auftreten im EEG | Zustand (Erwachsener) |
|--------------|---------------|----------------|----------------------------|--|
| Delta | 0.5 – 4 | 5 – 250 | Variabel | Schlaf, Hinweis auf Störung |
| Theta | 4 – 7 | 20 – 100 | frontal, temporal | Schlaf; auch wach, affektiv |
| Alpha | 8 – 13 | 20 – 120 | okzipital, parietal | wach, entspannt bei geschlossenen Augen |
| Beta | 14 – 30 | 5 – 50 | frontal, zentral, temporal | wach, bei Aufmerksamkeit (z. B. durch Augenöffnen, Schmerzen, Kopfrechnen, Anspannung) |
| Gamma | 30 – 45 | 0 – 10 | frontal, präzentral | wach, bei kognitiven Funktionen (z. B. assoziativem Lernen) |

Die langsamen Frequenzen werden in den Delta- (0,5-3,5 Hz) und Theta-Bereich (4-7 Hz) aufgeteilt (Homma & Ebe; 2002). Gewöhnlich treten diese Frequenzbereiche im Schlafzustand auf; es wird aber auch von einer Zunahme der Thetabandaktivität bei Vigilanzabnahme (Zschocke, 2002) und Angstreduktion (Panksepp, 1998, zitiert nach Schutter et al., 2001) berichtet. Im höheren Frequenzbereich werden Alpha- und Beta-Wellen unterschieden (Sanei & Chambers, 2007). Die Frequenzen des Alphabandes, d. h. Frequenzen von 8-12 Hz, weisen die meisten gesunden Erwachsenen im Wachen und in Ruhe mit geschlossenen Augen auf (Homma & Ebe; 2002). Dies wird auch als Spontan- oder Ruhe-EEG bezeichnet und zeigt maximale Amplituden in posterioren Arealen (Lewine & Orrison, 1995). Die Verstärkung der Alphabandaktivität wird mit einer verstärkten Inhibition assoziiert; demgegenüber geht die Verringerung oder Desynchronisation dieses Frequenzmusters mit reduzierter kortikaler Hemmung und entsprechend erhöhter Erregung einher (Klimesch et al., 2007). Eine Verringerung der Alpha-

Frequenzen zeigt sich unter anderem bei der Wahrnehmung akustischer Reize (Weisz et al., 2011). Entsprechend werden verstärkte Alpha-Rhythmen als das neuronale Korrelat des Ruhezustandes im auditorischen System angesehen.

Das Betafrequenzband wird gelegentlich in die Bereiche Beta 1 (12-15 Hz), Beta 2 (15-18 Hz), Beta 3 (18-25 Hz) und High Beta (25-30 Hz) unterteilt. Diese Frequenzen kommen häufig im Frontal-, Zentral- und Temporalbereich vor und können sich mit Alpha vermischen. Bei Aufmerksamkeit durch Augenöffnen, Schmerzen, Kopfrechnen, Anspannung werden Alpha-Wellen gehemmt und die höheren Frequenzen nehmen zu. Aufgrund der unterschiedlichen Rhythmisierung der Frequenzen des Betabandes werden die Oszillationen in diesem Bereich häufig in langsame (13-21 Hz), schnelle (21-30 Hz) und Gamma-Wellen (30-45 Hz) aufgegliedert (Kropotov, 2008). Befunde zeigten, dass die Gammabandaktivität mit kognitiven Funktionen korreliert (Engel et al., 2001). So werden beispielsweise die Schwankungen des Gammabandes mit der Fähigkeit assoziiert, verschiedene Aspekte eines Objektes zu einem Ganzen zu vereinen bzw. die einzelnen kortikalen Repräsentationen eines Objekts zu einem neurophysiologischen Prozess zusammenzufügen (Keil et al., 1999; Tallon-Baudry & Bertrand, 1999; Kropotov, 2008). Es zeigte sich, dass eine erhöhte Gammabandaktivität auch bei assoziativem Lernen beteiligt ist (Miltner et al., 1999). Engel et al. (1992) konnten in einem Tierexperiment belegen, dass die Neuronen im Gammaband, welche verschiedene Merkmale desselben Objektes repräsentieren, synchron feuern und somit die Integration der Merkmale zu einem Ganzen ermöglichen. Die Synchronisation der Gammabandaktivität unterschiedlicher thalamokortikaler Areale entsteht, um beispielsweise bei akustischen Reizen unterschiedlich lokalisierte Aktivitäten dieser Frequenz zu einem auditorischen Perzeptiv zusammenzufügen (Tiitinen et al., 1993, zitiert nach de Ridder, 2010; Llinás et al., 1998; Ribary et al., 1991; Crone et al., 2001, zitiert nach de Ridder, 2010). Auch bei bewusst und unbewusst wahrgenommenen visuellen Reizen lässt sich eine Verstärkung und Synchronisation von Gammabandaktivität feststellen (Keil et al., 1999; Tallon-Baudry et al., 2005; Melloni et al., 2007; Yuval-Greenberg & Deouell, 2007; Gaillard et al., 2009; Sedley & Cunningham, 2013).

Kohärente Gammabandaktivität tritt in der Regel nur in eng umgrenzten kortikalen Regionen und lediglich für kurze Zeit auf (Menon et al., 1996; Steriade et al., 1996; Crone et al., 2001, zitiert nach de Ridder, 2010; Llinás et al., 2005). Bei anhaltender Gammabandaktivität in einem Hirnareal muss daher von einem pathologischen Phänomen ausgegangen werden (de Ridder, 2010). Beispielsweise

konnte bei der Negativsymptomatik der Schizophrenie eine reduzierte, bei den positiven Symptomen eine verstärkte Gammabandaktivität nachgewiesen werden (Lee et al., 2003). Bei Epileptikern lässt sich ebenfalls eine Erhöhung der Gamma-Oszillationen darstellen (Willoughby et al., 2003), die auch bei Patienten mit ADHS in jedoch deutlich geringerem Ausmaß zu finden ist (Yordanova et al., 2001). Zudem konnte bei Tinnitus eine Erhöhung der Gammabandaktivität nachgewiesen werden (Llinás et al., 1999; Llinás et al., 2005; Weisz et al., 2005; Weisz et al., 2007b; Schlee et al., 2009; van der Loo et al., 2009).

Viele Studien belegen, dass Alpha- und Gammabandfrequenzen häufig gemeinsam, wenn auch in inverser Beziehung auftreten (Osipova et al., 2008; Lorenz et al., 2009; Schlee et al., 2009; Schlee et al., 2010; Weisz et al., 2011). Es konnte gezeigt werden, dass Frequenzen des Gammabereichs eng mit Alpha-Frequenzen verbunden sind und von diesen moduliert werden (Osipova et al., 2008).

2.1.6.1.2 Evozierte Potentiale: N1, P2, P300

Als evozierte oder ereigniskorrelierte Potentiale werden Potentialschwankungen der Amplitude bezeichnet, die mit bestimmten Latenzen im EEG als Reaktion auf eine visuelle, akustische oder somatosensorische Reizung erfasst werden können (Homma & Ebe; 2002) oder mit kognitiven Prozessen wie Aufmerksamkeit oder Sprachverarbeitung korreliert sind (vgl. Neundörfer, 2002). Abhängig von der Art des Reizes sowie Position der Reizung sind unterschiedliche Hirnareale aktiviert. Potentialschwankungen mit kurzer Latenz (0-10 ms) werden im Hirnstamm, mit mittlerer (bis 100 ms) im Thalamus und mit langsamer Reaktionszeit im Kortex lokalisiert. Sie werden benannt nach der Richtung der Potentialschwankung im Sinne einer positiven (P) oder negativen (N) Auslenkung sowie der Latenz in Millisekunden, mit der sie in Folge des Reizes auftreten.

Zu den evozierten Potentialen werden die N100-, P100-, P200-, N200- sowie P300-Wellen gezählt. Ihre Ausprägung wird durch das Ausmaß der selektiven Aufmerksamkeit beeinflusst. Da Inhalt der vorliegenden Promotionsstudie u. a. die N100-, P200- und P300-Komponenten sind, werden diese im Folgenden näher erläutert.

Der N100-Negativierung (im Folgenden N1), welche nach ca. 100 ms auftritt, wird die automatische Reizbeachtung zugeschrieben. Als P200-Amplitude (im Folgenden P2) wird die positive Potentialschwankung nach ca. 200 ms bezeichnet. Dieses ereigniskorrelierte Potential wird mit der Erregungsweiterleitung bei nicht vorbereiteten, aber

beachteten Reizen assoziiert. Die P300-Wellen (im Folgenden P300) sind oberflächenpositive Amplituden, die überwiegend parietal-zentral und mit einer Durchschnittslatenz von 300 ms abzuleiten sind, wenn die dargebotenen Sinnesreize vom Patienten bewusst verarbeitet werden (Zschocke, 2002). Meist erfolgt die Analyse dieser evozierten Potentiale nach Darbietung akustischer Reize als Beginn einer Reaktion auf einen Reiz.

In Abbildung 1 sind die beschriebenen Potentiale nach einer akustischen Evozierung dargestellt.

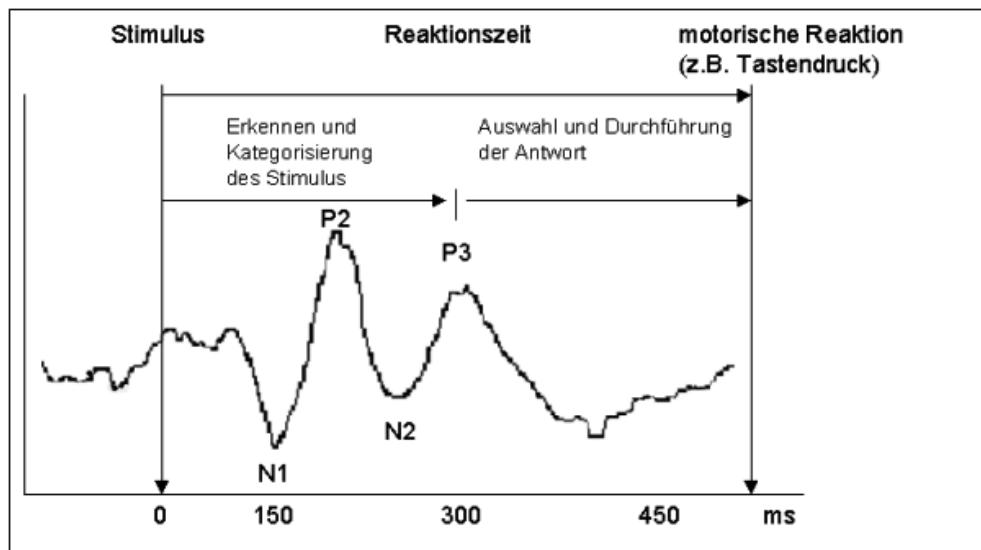


Abbildung 1: Ableitung akustisch evozierter ereigniskorrelierter Potentiale von der Kopfoberfläche nach der Präsentation unterschiedlicher Töne; N1 = N100, Ausbildung einer Negativierung nach ca. 100 ms; P2 = P200, positives Potential nach ca. 200 ms; N2 = N200, negatives Potential nach ca. 200 ms; P3 = positives P300-Potential ca. 300 ms nach akustischem Stimulus.

2.1.6.2 EEG und Tinnitus

EEG, quantitatives EEG und MEG liefern unmittelbare Nachweise neuronaler Aktivität und wurden in vielzähligen Studien bei der Erforschung von Tinnitus eingesetzt (vgl. Adjarian, 2014). Sie belegen, dass Tinnituspatienten gegenüber gesunden Kontrollgruppen eine verstärkte Delta- (Weisz et al., 2005; Moazami-Godarzi et al., 2010), Theta- (Llinás et al., 2005; Weisz et al., 2005; Moazami-Godarzi et al., 2010) und

Gammabandaktivität (Schlee et al., 2010; Weisz et al., 2011; Vanneste et al., 2011a⁶) sowie eine reduzierte Alphabandaktivität (Weisz et al., 2005; Schlee et al., 2009; Lorenz et al., 2009; Schlee et al., 2010; Weisz et al., 2011; Müller et al., 2013) aufweisen. Moazami-Godarzi et al. (2010) belegen darüber hinaus eine Überproduktion von Alpha- und Beta-Oszillationen in temporoparietalen, anterior-zingulären und parahippocampalen kortikalen Arealen sowie der posterioren Inselrinde.

Die verstärkten Oszillationen im Gamma-Frequenzbereich können bei Tinnituspatienten in temporalen (Llinás et al., 1999; Llinás et al., 2005; Weisz et al., 2005; Ashton et al., 2007; Weisz et al., 2007b; Vanneste et al., 2011a), parahippocampalen (Vanneste et al., 2011a), frontalen, parietalen und zingulären Arealen (Schlee et al., 2009) sowie am supplementär-motorischen Kortex, am dorsalen *Kortex cingularis anterior*, am rechten dorsolateralen präfrontalen Kortex (im Folgenden DLPFC) und an der *Insula* (Vanneste et al., 2011b) festgestellt werden.

Es konnte demonstriert werden, dass die Gammabandoszillationen am auditorischen Kortex kontralateral zur Tinnituswahrnehmung verstärkt waren (Weisz et al., 2007b; van der Loo et al., 2009). Vanneste et al. (2011a) fanden in einer EEG-Untersuchung unabhängig von der Seite der Tinnituswahrnehmung beidseitig eine erhöhte Gammabandaktivität sowie kontralateral zur Tinnituslokalisierung im parahippocampalen Areal.

Schlee et al. (2009) konnten zudem einen Zusammenhang zwischen der Dauer des Tinnitusleidens und der Lokalisation der verstärkten Gammabandaktivität feststellen: Während die hochfrequenten Oszillationen bei geringerer Dauer vorwiegend auf den links-temporalen Kortex beschränkt waren, zeigte sich bei Patienten mit längerer Tinnitusbelastung eine stärkere Ausbreitung dieser Frequenzen über den Kortex. Vanneste et al. (2011b) zeigten in einer EEG-Studie, dass mit zunehmender Tinnitusdauer die Aktivität am auditorischen Kortex, am supplementär-motorischen Kortex, am dorsalen *Kortex cingularis anterior* und an der *Insula* zunimmt, während die Konnektivität zwischen diesen Strukturen abnimmt. Lediglich die Gammabandaktivität zwischen dem linken primären und linken sekundären Kortex sowie der linken *Insula*

⁶ Weitere Quellen sind Llinás et al., 1999; Llinás et al., 2005; Weisz et al., 2005; Ashton et al., 2007; Weisz et al., 2007b; Schlee et al., 2009; Lorenz et al., 2009; Müller et al., 2013.

kann eine Zunahme verzeichnen. Ebenso zeige sich auch die Gammabandaktivität zwischen den auditorischen Kortices und dem rechten DLPFC verstärkt.

Gemäß Llinás et al. (1999) verursacht die abnorme, spontane und konstante Gammabandaktivität die Entstehung von Tinnitus und ist durch die Hyperpolarisation bestimmter thalamischer Kerne bedingt. Weisz et al. (2007b) vermuten, dass die Gammabandaktivität anfangs durch vorangehende Oszillationen im Theta-Frequenzbereich ausgelöst wird. Die Autoren der genannten Studie stellen darüber hinaus die Hypothese auf, dass sich die Gammabandaktivität schließlich selbst aufrecht erhält, da nach einer gewissen Zeit eine Aktivierung dieser Oszillationen bereits durch eine geringe Anzahl von Neuronen möglich ist (Weisz et al., 2007b). Auf diese Weise versuchen sie die relative Therapieresistenz von Tinnitus zu erklären. Auch de Ridder et al. (2011a) konnten feststellen, dass bei diesem akustischen Phänomen eine Kopplung von pathologischer Theta- und Gammabandaktivität vorliegt.

Diverse EEG- und MEG-Studien interpretieren die inverse Beziehung zwischen der verringerten Alpha- und erhöhten Gammabandaktivität im auditorischen Kortex als Zeichen für eine verringerte Inhibition (Lorenz et al., 2009; Schlee et al., 2009; Schlee et al., 2010; Weisz et al., 2011). Weisz et al. (2011) vermuten, dass die Verringerung der Alpha- und Verstärkung der Gammabandaktivität nicht nur das Korrelat der Wahrnehmung externer akustischer Stimuli darstellen, sondern sich bei der Wahrnehmung jeglicher akustischer, auch interner Reize wie Tinnitus zeigen.

Van der Loo et al. (2009) führen die erhöhte EEG-Aktivität im auditorischen Kortex bei Tinnituspatienten auf eine erhöhte Grunderregung zurück. Möglicherweise sei die erhöhte Gammabandaktivität nicht durch die Tinnituswahrnehmung per se, sondern durch deren wahrgenommene Intensität bedingt, da zwischen Gammabandaktivität und empfundener Tinnitusintensität ein korrelativer Zusammenhang besteht (van der Loo et al., 2009).

De Ridder (2010) fasst zusammen, dass die erhöhte Gammabandaktivität als Reaktion auf die verringerte akustische Stimulation bedingt durch die thalamokortikale Dysrhythmie entsteht. Diese wiederum resultiert in einer Minderung der lateralen Inhibition und verstärkt die Synchronizität, was die tonotope Reorganisation des auditorischen Kortex mit sich bringt. Die Reduktion der Gamma-Oszillationen stellt folglich ein wichtiges Ziel in der Behandlung von chronischem Tinnitus dar. Die verschiedenen Behandlungsmethoden für Tinnitus sollen nun vorgestellt werden.

Bei der Untersuchung evozierter Potentiale konnten im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen bei chronischen Tinnituspatienten niedrigere Amplituden der N1- und P2-Komponente (Attias et al., 1993) bestimmt werden. Es zeigten sich außerdem längere P2-Latenzen (Santos & Matas, 2010). Auch für die P300 konnte bei Probanden mit Tinnitus niedrigere P300-Amplituden (Attias et al., 1993; Attias et al., 1996) und längere –Latenzen (Attias et al., 1996; Santos & Matas, 2010; Gabr et al., 2011) nachgewiesen werden. Attias et al. (1993) interpretieren ihren Befund als Nachweis für die verminderte Signalverarbeitung im zentral-auditorischen System der betroffenen Tinnituspatienten. Sie sehen darin eine Adaptation an das dauerhafte Ohrgeräusch sowie die Beteiligung des zentral-auditorischen Systems bei Tinnitus.

2.1.7 Behandlungsmethoden

Die Behandlung von Tinnitus ist abhängig von der vermuteten Ursache, der Dauer sowie der subjektiv wahrgenommenen Beeinträchtigung des Betroffenen (kompensierter oder dekompensierter Tinnitus). Während der objektive Tinnitus insgesamt gut behandelbar ist und mit der Therapie der zugrunde liegenden Erkrankung das Ohrgeräusch regelmäßig beseitigt werden kann, gestaltet sich die Therapie von subjektivem Tinnitus als deutlich schwieriger (Goebel, 2003).

Die Methoden zur Behandlung von Tinnitus setzen entweder an den physiologischen Prozessen und Grundlagen oder den psychischen Stressoren an. Sofern die Ursache bekannt ist, erleichtert dies die Wahl der Therapie. Ist beispielsweise die Geräuschwahrnehmung auf Funktionsstörungen der Halswirbelsäule oder Störungen des Kiefergelenks zurückzuführen, wird eine orthopädische oder occlusale Therapie empfohlen (Goebel, 2003). Tritt Tinnitus als Nebenwirkung von Medikamenten auf, ist das Absetzen des Arzneimittels die Methode der Wahl.

Es gilt, dass mit der Dauer der Erkrankung die Wahrscheinlichkeit der Rekonvaleszenz abnimmt (Goebel, 2003). Die Akut- und Subakutbehandlung von Tinnitus erfolgt meist mit durchblutungsfördernden Medikamenten oder hyperbarer Sauerstofftherapie, für deren Erfolge die Datenlage jedoch unzureichend ist (vgl. Bennett et al., 2005). Da Tinnitus häufig mit plötzlichem Hörverlust auftritt und als „Hörsturzäquivalent“ (Goebel, 2003, S. 66) angesehen wird, wird in der Akutphase oft ebenfalls eine vasoaktiven Therapie gewählt (vgl. Goebel, 2003; Michel et al., 2000; Dohrmann, 2007). Die Behandlung mit GABA-Rezeptor-Agonisten (Johnson et al.,

1993) bzw. N-Methyl-D-Aspartat- (im Folgenden NMDA-) Rezeptor-Blockern (Guitton et al., 2003) bewirkt eine Entlastung, da hierbei die Inbalance zwischen Inhibition und Exzitation zugunsten der eingeschränkten Hemmung ausgeglichen wird. Unterstützend können auch Antidepressiva wie z. B. Amitriptylin oder Nortriptylin für die Behandlung psychischer Folgeerkrankungen und komorbider psychischer Störungen verabreicht werden (Goebel, 2003). Die Wirksamkeit der medikamentösen Behandlung ist jedoch wegen oft erheblicher Nebenwirkungen (Hesse et al., 1999) oder unzureichend wissenschaftlicher Belege umstritten (Lockwood et al., 2002; Conlin & Parnes, 2007). Auch konnte bei den meisten Präparaten keine Überlegenheit gegenüber Placebos festgestellt werden.

Abhängig vom medizinischen Befund können zudem operative Verfahren zur Anwendung kommen (Goebel, 2003). Diverse Befunde belegen die Wirksamkeit von Cochlear-Implantaten (Cazals et al., 1978; Portmann et al., 1979; Souliere et al., 1992; Kral & Majernik, 1996; Rubinstein et al., 2003; van de Heyning et al., 2008). Diese können die sensorische Deprivation kompensieren, indem sie den Hörnerv direkt elektrisch stimulieren (Kleine Punte et al., 2010). Auf diese Weise kann bei bis zu 74 % der Betroffenen eine Verminderung des Tinnitus' erreicht werden (Lenarz, 2001). Zeng et al. (2011) konnten im EEG am auditorischen Kortex eine Reduktion der auditorisch evzierten Reaktionen in den N1-Amplitiden sowie eine Verstärkung der spontanen Alpha-bandaktivitäten nachweisen. Frank et al. (2006) weisen jedoch auf das Risiko einer Verschlechterung hin, welche nach anfänglicher Tinnitusreduktion durch Cochlear-Implantate eintreten kann.

Es wurde bereits darauf hingewiesen (Abschnitt 2.1.5.1), dass die früher bei schwerem chronischen Tinnitus durchgeführte Durchtrennung des Hörnervs keinen Erfolg zeigte und daher als Behandlungsoption außerhalb der Diskussion steht.

In Abschnitt 2.1.5.1 wurde die Relevanz eines kortikalen Netzwerks für die Pathogenese der auditorischen Phantomwahrnehmung erläutert. Hier sollten Behandlungsmethoden ansetzen und die plastischen Veränderungen rückgängig machen. Methoden der Hirnstimulation können neuronale Aktivität in pathologisch relevanten Hirnregionen modulieren. Sie machen sich das Prinzip der Neuroplastizität zu Nutze und zielen darauf ab, mit einer erneuten plastischen Veränderung den Ausgangs- oder Normalzustand der funktionellen Organisation des auditorischen Kortex wieder herzustellen.

Als intermittierende Stimulationsmethoden gelten die (repetitive) transkranielle Magnetstimulation ((r) TMS), die transkranielle Gleichstrom-Stimulation (im Folgenden tDCS von engl. *transcranial direct current stimulation*) sowie die Elektrokonvulsionstherapie (im Folgenden EKT). Da die rTMS zentraler Bestandteil der vorliegenden Arbeit ist, soll sie in Abschnitt 2.2 ausführlich dargestellt werden.

Insgesamt existieren nur wenige Studien über die Wirksamkeit der tDCS in der Behandlung von Tinnitus. Die tDCS ist gegenüber der TMS weniger anfällig für Artefakte (durch Geräusche oder Muskelzuckungen) und die Ausrüstung ist günstiger und weniger umfangreich (Vanneste & de Ridder, 2010). Die niedrigfrequente elektrische Stimulation kann eine Modulation des Ruhemembranpotentials erzeugen. Ebenso wie bei der TMS sind die Effekte nachhaltig und abhängig von Stimulationsdauer, -intensität, -lokalität und –polatrität (Higgins & George, 2008). Während anodale Stimulation die kortikale Exzitabilität verstärkt, kommt es durch kathodale Stimulation zu einer Erregungsminderung (Siever, 2010). Im Gegensatz zur kathodalen Stimulation, bewirkt anodale tDCS über dem linken temporoparietalen Kortex eine signifikante Tinnitusreduktion (Fregni et al., 2006a). Unifrontale (Garin et al., 2011) wie auch bifrontale anodale tDCS (Vanneste & de Ridder, 2011; Frank et al., 2012) am rechten DLPFC resultiert in einer Reduktion von Tinnitusintensität und –belastung.

Die Studienlage zur EKT als weitere intermittierende Stimulationsmethode bei Tinnitus ist eher dürftig. Es existieren Einzelfallstudien über die erfolgreiche Anwendung von EKT bei schwerer Depression mit komorbid auftretendem Tinnitus (Salah et al., 1995; Been et al., 2007). Die Stimulation erfolgt jedoch wenig fokal und ist mit diversen Nebenwirkungen, insbesondere kognitiver Art verbunden (Higgins & George, 2008).

Aufgrund der weitgehenden Behandlungsresistenz des chronischen Tinnitus werden sogar sehr invasive Methoden hinsichtlich ihres Behandlungserfolges diskutiert. Diese sind zumeist aufgrund chirurgischer Eingriffe mit diversen Nebenwirkungen verbunden (Higgins & George, 2008). Zu den invasiven Methoden gehören die kortikale sowie die Vagusnervstimulation (im Folgenden VNS) als kontinuierliche Stimulationsverfahren. Die VNS hat sich als wirkungsvoll in der Behandlung von Schmerzen erwiesen (vgl. Kirner et al., 2000), da sie eine Desynchronisierung von pathologischer neuronaler Synchronizität bewirken kann. Aufgrund der Parallelen zwischen Schmerz und Tinnitus scheint diese Methode auch als Behandlungsmethode von letzterem in Frage zu kommen, wozu u.a. Schnupp (2011) Hinweise gibt. Aufgrund des Risikos diverser Nebenwirkungen (z.B. postoperative Schmerzen, Nebenwirkungen den Hals und die Stimme

betreffend (Higgins & George, 2008)) sollte bei aktuellem Forschungsstand zunächst anderen Methoden der Vorzug gegeben werden.

Diverse Untersuchungen belegen die Wirksamkeit der Stimulation durch implantierte Elektroden am Hirnstamm (Soussi & Otto, 1994) und dem auditorischen Kortex (de Ridder et al., 2004; de Ridder et al., 2006; de Ridder et al., 2007a; Friedland et al., 2007; Seidmann et al., 2008; de Ridder et al., 2011a). Auf diese Weise kann die lokale Hirnaktivität gestört und pathologisch erhöhte Aktivität reduziert werden (Higgins & George, 2008). Es konnte gezeigt werden, dass fMRT-geleitete, d. h. neurnavigierte Stimulation am auditorischen Kortex zu einer Normalisierung der Theta- und Gamma-bandszillationen (de Ridder et al., 2011a) sowie zu einer monatelangen Reduktion des Tinnitus' führen kann (de Ridder et al., 2004; de Ridder et al., 2011a). Abgesehen von operationsbedingten Nebenwirkungen kann es bei dieser kortikalen Stimulation u. a. zu Sprachstörungen, Parästhesien sowie Störungen von Gedächtnis und Kognition kommen (Higgins & George, 2008). Insgesamt handelt es sich um eine sehr invasive Behandlungsmethode, die noch weiterer Erforschung bedarf.

Nicht zuletzt seien verhaltenstherapeutische Behandlungsansätze erwähnt. Aufgrund dessen, dass bisherige Ansätze in der Behandlung von chronischem Tinnitus keine zufriedenstellenden Erfolge verzeichnen konnten (Dobie, 1999) und die Geräuschwahrnehmung außerdem als eine psychophysiologische Erkrankung gilt (Davison & Neale, 2002), werden den Betroffenen häufig psychotherapeutische Behandlungsmethoden empfohlen. Die „Tinnitus-Retraing-Therapie“ (Jastreboff & Hazell, 1993; Jastreboff & Jastreboff, 2006) und die kognitiv-behaviorale Therapie (Andersson & Lytkens, 1999) stellen häufig angewendete, verhaltenstherapeutische Behandlungsweisen dar. Die Methoden zielen darauf ab, dass die Betroffenen ihre subjektive Bewertung des Ohrgeräusches verändern (Schlee et al., 2010) und das Ohrgeräusch akzeptieren. Die Akzeptanz mit der angestrebten Habituation an den Tinnitus sowie die Generierung von Coping-Strategien sollen auf diese Weise erreicht werden. Die Methoden zeigen signifikante Erfolge (für Tinnitus-Retraing-Therapie vgl. Bartnik et al., 2001; Henry et al., 2006; für kognitiv-behaviorale Therapie vgl. Kröner-Herwig et al., 2003; Robinson et al., 2008), vernachlässigen jedoch den neuronalen Ursprung des Ohrgeräusches.

Eine weitere erfolgreiche Behandlungsform stellt das Neurofeedback-Training dar (Gosepath et al., 2001; Schenk et al., 2005; Weisz et al. (2005; Dohrmann, 2007; Crocetti et al., 2011; Weisz et al., 2011). Dohrmann (2007) erzielte mithilfe eines Neurofeedback-Trainings eine Tinnitusreduktion und die Normalisierung neuronalen

Oszillationen, nachdem diese über ein EEG zurückgemeldet wurden. Zu einem vollständigen Verschwinden des Tinnitus kam es bei 2 von 27 untersuchten Probanden. Hartmann et al. (2014) konnten eine Zunahme von Alphabandaktivität durch Neurofeedback nachweisen.

Insgesamt ist die Behandlungsmöglichkeit des chronifizierten Ohrgeräusches begrenzt und auch die oben genannten Methoden zeigen sich nur als bedingt erfolgreich. Hinzu kommt, dass mit zunehmender Dauer der Tinnituspathologie die auslösenden Strukturen immer irrelevanter und resistenter gegenüber Therapien werden, da sich die Pathologie der Geräuschwahrnehmung weiterentwickelt (Møller, 2010e). Die Veränderungen des zentralen Nervensystems erreichen irgendwann eine pathologische Stabilität, weshalb konventionelle Therapieansätze nicht mehr ausreichen, da sie an den peripheren Ursachen des Tinnitus ansetzen. Eine Induktion neuronaler Plastizität, Störung der synchronen Aktivität und Wiederherstellung des Gleichgewichtes zwischen Inhibition und Exzitabilität sollte Ziel der Behandlung sein. Vielversprechend scheint die transkranielle Magnetstimulation zu sein, die im folgenden Abschnitt näher erläutert wird.

2.2 Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Die transkranielle (lat. *trans* = durch; lat. *cranus* = der Schädel) Magnetstimulation (im Folgenden TMS) stellt ein nicht-invasives und - bei Beachtung der Anwendungsrichtlinien und Kontraindikationen (vgl. Wassermann, 1998) - nebenwirkungsarmes Verfahren, mit dessen Hilfe Hirnareale direkt stimuliert und neuronale Überaktivität effektiv normalisiert werden kann (Siebner et al., 2003). Zudem können weiter entfernte Hirnregionen aufgrund der Interkonnektivität der neuronalen Netzwerke in ihrer Aktivität moduliert werden (Siebner et al., 2003; May et al. 2006; Wagner et al., 2007).

Bei der TMS wird durch einzelne Magnetfeld-Pulse stimuliert, die seltener als einmal pro Sekunde ausgelöst werden (Wassermann, 1998). Bei der repetitiven TMS (im Folgenden rTMS) folgen mehrere Impulse (George et al., 2007a) aufeinander. Mit rTMS können nachhaltige Effekte erzielt werden, die über die Stimulationsdauer hinaus anhalten.

2.2.1 Historie derTMS

Einen geschichtlichen Überblick über die Entwicklung der TMS geben George et al. (2007a). 1896 wandte der Arzt und Physiker d'Arsonval erstmals eine Magnetspule zur Neurostimulation an, die der heutigen TMS ähnelte, jedoch den ganzen Kopf des Probanden umschloss (d'Arsonval 1896, zitiert nach George et al., 2007a). So konnten Phosphene, Vertigo und Synkopen ausgelöst werden. Pollacsek & Beer unternahmen 1902 (Beer, 1902, zitiert nach George et al., 2007a) die ersten Versuche, mithilfe einer elektromagnetischen Spule Depressionen und Neurosen zu behandeln. Kolin et al. (1959) konnten Muskelzuckungen nach peripherer Stimulation eines Frosches demonstrieren. Das erste, den heutigen ähnelnde, wenn auch technisch nicht einwandfreie TMS-Gerät wurde 1985 von Barker und Kollegen entwickelt (Barker et al., 1985, zitiert nach George et al., 2007a). Mit diesem konnten motorisch evozierte Potenziale abgeleitet werden. Pascual-Leone et al. (1994) konnten erstmals die Wirkung von schnellen Impulsfolgen darstellen und setzten damit den Anfang der rTMS. Es folgte die Anwendung der TMS und rTMS bei der Diagnostik und Behandlung diverser neurologischer und neuropsychiatrischer Pathologien.

Zur Optimierung des Erfolgs der Magnetstimulation wurden immer wieder neue Stimulationsprotokolle entwickelt, die der Vollständigkeit halber hier nur am Rande erwähnt seien, da sie nicht Gegegnstand der vorliegenden Promotionsarbeit sind. Im Gegensatz zur konventionellen (r)TMS, die regelmäßige Einzelpulse verwendet, weisen die neueren rTMS-Protokolle komplexere Stimulationsmuster auf. Dazu gehören u. a. die repetitive Doppelpulsstimulation (vgl. Lang & Siebner, 2007) und die Theta-Burst-rTMS (Huang et al., 2005). Die Stimuli der Doppelpulse folgen bei erst genannter im Abstand von Millisekunden aufeinander. Die Zeitintervalle zwischen den Stimuli eines Pulspaars sowie zwischen aufeinander folgenden Pulspaaren bestimmen maßgeblich die Wirkung dieses Stimulationsprotokolls (Lang & Siebner, 2007).

Bei der Theta-Burst-rTMS (TBS) folgen schnelle hochfrequente (50 Hz) Salven (engl. *bursts*) mit einer Wiederholungsfrequenz im Theta-Frequenzbereich (4-7 Hz) aufeinander, die entweder in einem kontinuierlichen (cTBS von engl. *continuous*) oder intermittierenden (iTBS) Modus verabreicht werden und dadurch inhibitorische oder exzitatorische Nacheffekte auslösen (Huang et al., 2005).

Bevor ein Überblick über wichtige Forschungsarbeiten gegeben wird, soll die Wirkungsweise der Magnetstimulation dargestellt werden.

2.2.2 Wirkungsweise der TMS

Die TMS macht sich das physikalische Prinzip der elektromagnetischen Induktion, zurückgehend auf Faraday (1831/1965, zitiert nach George et al., 2007a) zu Nutze, bei der ein Magnetfeld in elektrische Energie umgewandelt wird (George et al., 2007a). Die am Schädel angelegte Magnetspule wird kurzfristig (etwa 250 µs) von einem Starkstromimpuls (bis 10.000 Ampere) durchflossen, wodurch innerhalb von etwa 100 µs (Kleinjung et al., 2010) ein Magnetfeld im Bereich von 1,5 bis 2 Tesla produziert wird, bevor es wieder auf 0 Tesla abfällt. Bei der Anwendung der Magnetstimulation können folgende Parameter variiert werden: Spulenart, Stimulationsort, repetitive Stimulation oder Stimulation mit Einzelpulsen, Intensität und Frequenz der Stimulation, Anzahl der Stimuli, d. h. der Pulse pro Sitzung sowie Anzahl der Sitzungen. Entsprechend allgemein gültiger methodischer Aspekte kann darüber hinaus natürlich das Studiendesign und die Verwendung beziehungsweise Art der Kontrollbedingung modifiziert werden.

Es gibt zwei Arten von Magnetspulen. Während die Rundspule einen stärkeren und tiefer reichenden Effekt erzielt, kann mittels Schmetterlingsspule (auch Achter- oder Doppelspule genannt) fokaler stimuliert werden (Weyh & Siebner, 2007). In manchen Studien erscheint es darüber hinaus sinnvoll, eine Abschirmung zu verwenden, um das Stimulationsfeld zu fokussieren.

Zur Bestimmung der bestmöglichen Position der Magnetspule bieten sich verschiedene Methoden an. Bildgebungsgestützte Navigation kann der optimalen fokalen Stimulation dienen (vgl. Eichhammer et al., 2003a; de Ridder et al., 2005; Kleinjung et al., 2005⁷). Die Spulenpositionierung anhand des internationalen 10/20-Systems für die Anordnung von EEG-Elektroden am Schädel (nach Jasper, 1958) ist eine weitere vielgenutzte Methode (Plewnia et al., 2003; Fregni et al., 2006a; Folmer et al., 2006; Langguth et al., 2006b; Khedr et al., 2008), da sie die individuelle Kopfgröße mitberücksichtigt.

Das erzeugte Magnetfeld durchdringt die Schädeldecke und den Liquorraum fast verlustfrei (George et al., 2007a) und löst einen Stromfluss aus, der parallel, aber in ent-

⁷ Weitere Quellen sind Langguth et al., 2004; Londero et al., 2006b; Herwig & Schönenfeldt-Lecuona, 2007; Kleinjung et al., 2007; Plewnia et al., 2007a; Plewnia et al., 2007b; Rossi et al., 2007; Smith et al., 2007.

gegengesetzter Richtung zum Magnetfeld verläuft (Weyh & Siebner, 2007). Der Stromfluss löst in den direkt stimulierten Neuronen oberflächlicher kortikaler Areale eine kurzfristige Abweichung des Ruhemembranpotentials⁸ aus (Higgins & George, 2008). Übersteigt die so induzierte Membranpolarisation eine kritische Schwelle, kann ein Aktionspotential ausgelöst werden (George et al., 2007a; Weyh & Siebner, 2007; de Ridder & Møller, 2010). Aufgrund der funktionalen Interkonnektivität der Neurone können sich die Aktionspotentiale transsynaptisch fortpflanzen und auch tiefer gelegene Hirnstrukturen erreichen (Siebner et al., 2003; May et al., 2006; Kleinjung et al., 2010). Dies wird von PET-Studien belegt, die Veränderungen des Metabolismus' in vom Stimulationsort entfernten Arealen aufzeigen (Wassermann et al., 1997; Kimbrell et al., 2002; Siebner et al., 2003; George et al., 2007a). Demzufolge kann unilaterale Stimulation bilaterale Veränderungen herbeiführen. Die TMS verändert folglich die neuronale Feuerungsrate und beeinflusst die kortikale Exzitabilität. Die entstehenden transsynaptischen Effekte sind jedoch abhängig von der Pulsfrequenz, der Stimulationsdauer, -intensität, -lokalität sowie der Stimulationsfrequenz.

Im Gegensatz zur TMS kann mit der rTMS durch die schnelle Abfolge der Pulse eine nachhaltige Neuromodulation erzielt werden (Kleinjung et al., 2010; Chen et al., 1997), welche mindestens 30 Minuten über die Stimulation hinaus andauern (Ziemann, 2007), gelegentlich sogar noch 12 Monate nach der Stimulation nachzuweisen sind (Kleinjung et al., 2005; Khedr et al., 2008).

Die Stimulationsintensität entspricht der motorischen Reizschwelle (im Folgenden MT von engl. *motor threshold*) in Ruhe und wird in Prozent angegeben (Wassermann, 1998; Paulus & Siebner, 2007). Sie bezieht sich auf die minimale Intensität des TMS-Stimulus', bei welcher mindestens fünf bis zehn aufeinander folgendende Stimuli motorisch evozierte Potentiale von minimal 50 μ V im Zielmuskel auslösen. Zielmuskel ist meist der rechte *Musculus abductor pollicis brevis* (Rossini et al., 1994). Dabei besteht ein korrelativer Zusammenhang zwischen der Höhe der motorischen Reizschwelle und der Distanz zum motorischen Kortex (Kozel et al., 2000; McConnell et al., 2001). Folg-

⁸ Das Ruhemembranpotential von Neuronen beträgt etwa -70 mV (entstehend aus der Differenz des intrazellulären und extrazellulären Potentials) und ist determiniert durch die intra- und extrazelluläre Konzentration von Natrium-Ionen (Na^+), Kalium-Ionen (K^+) und Chlorid-Ionen (Cl^-) (Greger, 1996). Bei einer Depolarisation von -70 mV auf etwa -40 mV öffnen sich die sonst sehr restriktiven Na^+ -Kanäle der Zellmembran und durch eine impulsartige Ionenströmung erhöht sich das Membranpotential kurzzeitig auf +20 mV, bevor es wieder auf -75 mV zurück sinkt.

lich muss eine höhere Stimulationsintensität gewählt werden, je weiter der Stimulationsort von den motorischen Arealen entfernt ist. Obgleich sich interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der MT zeigen (McConnell et al., 2001), werden oft festgelegte Intensitäten bei der Stimulation verwendet. Hier ist auf Wassermann (1998) zu verweisen, der bei bestimmten Stimulationsfrequenzen und -intensitäten die maximale Dauer von rTMS-Reizzügen beschreibt, die als sicher eingestuft werden. Mit der Höhe der Frequenz nimmt die Reizzugdauer ab.

Die Wirkung der Magnetstimulation differiert abhängig von der Frequenzhöhe. Als niedrigfrequent gilt die TMS, wenn die Impulse mit einer Frequenz von 1 Hz, sprich einmal pro Sekunde oder weniger ausgelöst werden (Higgins & George, 2008). Bei hochfrequenter TMS erfolgt die Stimulation mit einer Frequenz größer als 10 Hz. Insgesamt gilt, dass niedrigfrequente TMS erregungsmindernd (vgl. Chen, et al., 1997) und hochfrequente TMS erregungsfördernd wirkt (vgl. Pascual-Leone et al., 1994). Bevor zwischen den Frequenzen hinsichtlich ihrer Wirkungen detailliert differenziert wird, werden die übrigen Stimulationsparameter erläutert. Hierzu gehören die Anzahl der Stimuli, d. h. d. h. Pulse pro Sitzung sowie die Anzahl der Sitzungen, die abhängig vom Ziel der Untersuchung gewählt werden können. Es gilt, dass bei niedrigerer Stimulationsfrequenz mehr Stimuli pro Tag verwendet werden können, ohne ein Sicherheitsrisiko zu erzeugen (Wassermann et al., 1998).

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, Kontrollbedingungen von TMS-Studien zu gestalten. Zentral hierbei ist, dass die Probanden eine Verum-Behandlung vermuten, jedoch keine Wirkung des Magnetfeldes auf die pathologiebezogene Hirnaktivität erfolgt. Entsprechend kann die TMS-Spule in einem 45°-Winkel (vgl. Smith et al., 2007; Lisanby et al., 2001; Lorenz et al., 2010; Marcondes et al., 2010; Weisz et al., 2011) oder 90°-Winkel (vgl. de Ridder et al., 2005) vom Schädel abgewinkelt werden. Alternativ können Areale stimuliert werden, die nachweislich mit der untersuchten Pathologie nicht in Verbindung stehen. Beispielsweise kann bei Tinnituspatienten in der Placebo-Bedingung der okzipitale Kortex (Plewnia et al., 2007a; Plewnia et al., 2007b; Khedr et al., 2008) stimuliert werden. Schlussendlich kann auch die Verwendung einer Placebo-Spule sinnvoll sein, welche oberflächliche, jedoch keine neurobiologisch relevante Sensationen auslöst (Siebner & Ziemann, 2007) und von Probanden als Verum-Stimulation interpretiert wird (Rossi et al., 2007).

Wie bereits erwähnt, zeigen hochfrequente und niedrigfrequente Magnetstimulationen unterschiedliche Wirkungen auf die neuronale Erregung. Hochfrequente rTMS bewirkt eine anhaltende Veränderung der kortikalen Exzitabilität, indem das erregende glutamaterge System stimuliert wird. Durch die Verminderung der GABAergen Inhibition entwickelt sich eine Plastizität, die der Langzeitpotenzierung (im Folgenden LTP von engl. *long-term potentiation*) ähnelt (Koeneke & Jäncke, 2007). Demgegenüber erweckt niedrigfrequente rTMS die GABAerge Hemmung (Higgins & George, 2008) und ruft eine der Langzeitdepression (im Folgenden LTD von engl. *long-term depression*) ähnliche Plastizität hervor (Chen et al., 1997; Koeneke & Jäncke, 2007). Es kommt also zu einer nachhaltigen Verringerung der synaptischen Übertragung (Higgins & George, 2008). Abhängig vom Ausmaß der Aktivierung von NMDA-Rezeptoren wird eine LTP oder eine LTD induziert (Koeneke & Jäncke, 2007).

Im Sinne des Modells von Llinás et al. (1999) kann daher mit niedrigfrequenter rTMS durch eine Reduzierung der thalamischen Deafferenzierung die thalamokortikale Dysrythmie unterdrückt werden, welche als verantwortlich für die Tinnituswahrnehmung gesehen wird. Durch die Steigerung der inhibitorischen thalamischen Funktion kann die verstärkte neuronale Synchronizität aufgelöst und die (Kleinjung et al., 2010; Tabelle 4) hochfrequenter und niedrigfrequenter (r)TMS im Vergleich.

Tabelle 4: Hochfrequente und niedrigfrequente (r)TMS im Vergleich.

| | hochfrequente (r)TMS | niedrigfrequente (r)TMS |
|----------------------------|---------------------------------|--|
| Frequenz | > 1 Hz (meist 5 - 20 Hz) | ≤ 1 Hz |
| Spontanaktivität | erhöht (mehr Aktionspotentiale) | verringert (weniger Aktionspotentiale) |
| kortikale Aktivität | erhöht (LTP) | verringert (LTD) |
| Metabolismus | gesteigert | verringert |
| GABAerge Hemmung | verringert | verstärkt |
| rCBF | verstärkt | verringert |

Bildgebende Verfahren weisen darauf hin, dass der Stromfluss, der durch die rTMS hervorgerufen wird, die Transmitterausschüttung sowie den Metabolismus beeinflusst. PET- (Smith et al., 2007) und SPECT-Studien (Marcondes et al., 2010) konnten zeigen, dass niedrigfrequente rTMS den rCBF (Speer et al., 2000; Speer et al., 2003) und die metabolische Aktivität (Wassermann et al., 1998; Kimbrell et al., 2002)

reduziert, während hochfrequente rTMS den Metabolismus (George et al., 1995; Siebner et al., 1998a) und den rCBF (Paus et al., 1997; Paus et al., 1998; Teneback et al., 1999; Speer et al., 2000; Speer et al., 2003) erhöht. Laut Stallings et al. (1997, zitiert nach Conca et al., 2003) korreliert die Anzahl der TMS-Impulse positiv mit der Zunahme der Durchblutung im SPECT. Im fMRI zeigt sich eine verstärkte Blutsauerstoffsättigung nach hochfrequenter rTMS (Tegenthoff et al., 2005). Welche Auswirkungen die rTMS auf die Hirnaktivität hat – abgebildet im EEG –, ist Gegenstand der vorliegenden Arbeit und wird in einem späteren Abschnitt (Abschnitt 2.2.3) ausführlich dargestellt.

Die transkranielle Magnetstimulation induziert überdies die Ausschüttung von Neurotransmittern und verändert damit die Hirnphysiologie. So verändert die TMS den monoaminergen Umsatz (Ben-Shachar et al., 1997; Higgins & George, 2008). In Tierstudien konnte eine Reduktion der Beta-Adrenorezeptoren (Fleischmann et al., 1996) sowie eine Zunahme der Genexpression von Astrogliazellen nachgewiesen werden (Fujiki & Steward, 1997). Zudem erhöht hochfrequente rTMS die striatale dopaminerge Aktivität am linken DLPFC (Strafella et al., 2001; Keck et al., 2002; Kanno et al., 2004; Pogarell et al., 2006; Pogarell et al., 2007) sowie im dorsalen Hippocampus und dem *Nucleus accumbens* (Keck et al., 2002).

Hochfrequente rTMS am DLPFC führt überdies zu einer Verstärkung der serotonergen 5-HT(2A) Rezeptoraktivität beidseitiger DLPFC, jedoch zu einer Reduktion im linken Hippocampus (Baeken et al., 2010) und im frontalen Kortex (Ben-Shachar et al., 1999). Einmalige rTMS erhöht die Aktivität der serotonergen 5-HT1A-Rezeptoren des *frontalen Kortex*, des *Kortex cingularis*, und des *anterior-olfaktorischen Nucleus* (Kole et al., 1999). Die nachgewiesene Beteiligung der 5-HT1A-Rezeptoren (Santarelli et al., 2003; Fricker et al., 2005) sowie die Wirkung von Serotonin (Hurley & Hall, 2011) an neuroplastischen Prozessen lässt die oben genannte Annahme der Neuromodulation durch TMS überzeugend erscheinen.

Hochfrequente rTMS erhöht außerdem die Aktivität des Wachstumsfaktors BDNF (von engl. *brain-derived neurotrophic factor*) (Higgins & George, 2008; Gersner et al., 2011; Wang et al., 2011). Der BDNF ist an neuroplastischen Prozessen (vgl. Jiang et al., 2003; Aicardi et al., 2004; Bramham & Messaoudi, 2005; Balaratnasingam & Janca, 2012) sowie an der Induktion von LTP (vgl. Jiang et al., 2003; Aicardi et al., 2004; Barco et al., 2005) und Reduktion von LTD (vgl. Jiang et al., 2003; Aicardi et al., 2004; Martinowich et al., 2007) beteiligt.

Nicht verwunderlich ist in diesem Zusammenhang, dass rTMS die Aktivität des glutamatergen sowie des GABAerogen Systems modifizieren kann, deren anhaltende Veränderungen mit der LTP und LTD verknüpft sind. Die Arbeitsgruppen um Destexhe et al. (1998) und Golshani et al. (2001) konnten zeigen, dass niedrigfrequente rTMS die GABAerge Hemmung im retikulären Nucleus des Thalamus' reduziert. Demgegenüber stärkt hochfrequente rTMS die GABAerge Hemmung (Lefaucheur et al., 2006).

Die inhibitorischen und exzitatorischen Effekte der Magnetstimulation wurden in diversen Studien indirekt anhand der kortikalen Innervationsstille (im Folgenden CSP von engl. *cortical silent period*) untersucht (Hess, 2007). Es handelt sich dabei um eine durch TMS auslösbarer Signalstille im Elektromyogramm, die je nach untersuchtem Muskel 40 bis 300 ms andauern kann. Es wird vermutet, dass die CSP durch inhibitorische kortikale Neuronen aktiviert wird (Ferbert et al., 1992; Davey et al., 1994). Durch die Gabe von GABA- oder Glutamat-Antagonisten oder -Agonisten ist die CSP in ihrer zeitlichen Dauer modifizierbar. Dies zeigen die Wirkungszusammenhänge zwischen TMS und durch GABA bzw. Glutamat ausgelöste inhibitorische bzw. exzitatorische Effekte. So kann die Gabe von GABAerogenen Medikamenten wie Baclofen (Siebner et al., 1998b), Lorazepam (Ziemann et al., 1996a), Gabapentin (Ziemann et al., 1996b), Carbamazepin (Ziemann et al., 1996b), L-Dopa (Priori et al., 1994; Nakashima et al., 1995; Bäumer et al., 2009) oder auch Ethanol (Ziemann et al., 1995) zu einer Verlängerung der CSP führen. Daneben bewirken Neuroleptika eine Verkürzung der CSP (Priori et al., 1994; Daskalakis et al., 2002).

In Abschnitt 2.1.3 wurde auf die Relevanz von Serotoninrezeptoren (Andorn et al., 1989) sowie von GABA und Glutamat (Schwarz et al., 2000) als Neurotransmitter des auditorischen Systems hingewiesen.

Insgesamt gilt die TMS als nicht-invasive und nicht schmerzhafte Stimulationsmethode, die sich durch eine exzellente Verträglichkeit und hohe Akzeptanz auszeichnet (George et al., 2007a). Dennoch sei an dieser Stelle auf die Nebenwirkungen hingewiesen, die gelegentlich im Zusammenhang mit der Stimulation auftreten. Vorübergehende, leichte Kopfschmerzen gelten als die häufigste Nebenwirkung der TMS, welche in weniger als 10 % der Fälle auftreten (Higgins & George, 2008; Kleinjung et al., 2010). Gelegentlich kommt es an den Stimulationspunkten zu lokalen Schmerzphänomenen; manchmal treten

Muskelzuckungen während der Behandlung auf. Selten kommt es zu Krampfanfällen. Bislang wurde lediglich bei einem Patienten von einem epileptischen Anfall berichtet, nachdem dieser über längere Zeit mit hochfrequenter TMS behandelt wurde (Flitman et al. 1998; zitiert nach George et al., 2007a). Durch die Formulierung von Sicherheitsbestimmungen kann dieses Risiko jedoch weitgehend reduziert werden (Wassermann et al., 1998). Insgesamt wird die Behandlung durch TMS als sicher angesehen. Die unerwünschten Effekte entstehen lediglich vorübergehend, und bisher wurde von keinen andauernden neurologischen, kognitiven oder kardiovaskulären Nebenwirkungen berichtet (Higgins & George, 2008).

Kontraindiziert ist die TMS bei Patienten mit Herzschrittmachern, Metallimplantaten im Gehirn, Gehörinterferenzen, erhöhtem Hirndruck oder bekannten epileptischen Anfallsleiden (Padberg et al., 2007) sowie bei Kindern und Schwangeren (Wassermann, 1998).

2.2.3 Veränderungen im EEG nach TMS

Mithilfe von elektroenzephalografischen Aufzeichnungen kann die Wirkung der Magnetstimulation auf die Gehirnaktivität nachgewiesen werden. Dies gelang erstmals Ilmoniemi et al. (1997), die mit einer Kombination von hochauflösendem EEG und einzelnen TMS-Impulsen am motorischen und visuellen Kortex innerhalb von Millisekunden evozierte Potenziale aufzeichnen konnten. Gegenüber fMRT und PET zeigen sich in der Kombination des EEG mit der TMS überzeugende Vorteile. Im Gegensatz zu den anderen Methoden lassen sich durch die TMS erzielte Veränderungen in der Hirnaktivität innerhalb von Millisekunden mit dem EEG darstellen, wofür die anderen beiden Methoden Sekunden bis Minuten benötigen (Huber, 2007; Wagner et al., 2007). Zudem ermöglicht das EEG eine direkte Veränderungsmessung, während im fMRT und PET nur indirekt, z. B. über den rCBF, Rückschlüsse über neuronale Variationen gezogen werden können (Huber, 2007). Hinsichtlich der räumlichen Darstellung der Effekte ist das EEG den anderen bildgebenden Verfahren jedoch deutlich unterlegen. Zudem erzeugt die TMS aufgrund des Magnetfeldes bei der simultanen EEG-Ableitung Artefakte in den Frequenzbändern (George et al., 2007b; Wagner et al., 2007).

Mit der Kombination von TMS und EEG können Hypothesen über funktionale Mechanismen, Reorganisationsmechanismen und Plasizität überprüft werden.

Ilmoniemi et al. (1997) konnten zudem nach einzelnen TMS-Impulsen mittels EEG kortikokortikale Verbindungen aufzeigen, über welche sich die ausgelöste Aktivität ausbreitete. Folglich sind mittels EEG und TMS Hypothesen über die funktionale Konnektivität überprüfbar. Es können Informationen über Funktionsveränderungen von Hirnarealen gewonnen werden, selbst wenn diese vom Stimulationsort räumlich entfernt liegen oder zeitlich nach der Stimulation auftreten. Das EEG vermag es darüber hinaus, abhängig von den aktiven Frequenzbändern, zwischen erregungsmindernden und erregungsfördernden Effekten zu unterscheiden (Wagner et al., 2007). Nach hochfrequenter rTMS kann im EEG eine Steigerung der kortikalen Aktivität nachgewiesen werden (Evers et al., 2001; Okamura et al., 2001; Bohotin et al., 2002; Oliviero et al., 2003; Aydin-Abidin et al., 2006; Esser et al., 2006; Huber et al., 2007; Restuccia et al., 2007; Barr et al., 2009; Barr et al., 2011), während sich der Effekt nach niedrigfrequenter rTMS gegenläufig verhält (Rossi et al., 2000; Enomoto et al., 2001; Schutter et al., 2001⁹). So zeigt sich nach niedrigfrequenter Stimulation eine Zunahme der Gehirnrhythmen, die bei Ruhe und Entspannung verstärkt auftreten sowie eine Reduktion hochfrequenter Oszillationen. Mit niedrigfrequente Stimulation des rechten DLPFC zeigt sich im EEG kontralateral eine Zunahme von Thetabandaktivität bei gleichzeitiger Angstreduktion (Schutter et al., 2001). Durch niedrigfrequente rTMS des linken Motorkortex⁹ kann die interhemispherische Kohärenz zwischen motorischen Arealen im Alphaband erhöht werden (Strens et al., 2002), während hochfrequente Stimulation desselben Areals die Kohärenz der Alphabandaktivität über die Stimulationszeit hinaus reduzieren kann (Oliviero et al., 2003). Zudem zeigte sich, dass 1-Hz-rTMS eine Reduktion von Beta- (Li et al., 2007; de Ridder et al., 2011c) und Gammabandoszillationen (Pastor et al., 2006; Li et al., 2007; Sokhadze et al., 2009; de Ridder et al., 2011c) bewirkt.

Mit der Kombination von einzelnen TMS-Impulsen und EEG-Ableitungen am Motorkortex konnte nachgewiesen werden, dass sowohl bei der Unterdrückung motorischer Tätigkeiten (Hummel et al., 2002) als auch in motorischen Ruhephasen (Sauseng et al., 2009) eine verstärkte Alphabandaktivität im Sinne einer verstärkten Inhibition auf-

⁹ Weitere Quellen sind Bohotin et al., 2002; Chen et al., 2003; Fumal et al., 2003; Satow et al., 2003; Schutter & van Honk, 2003; Thut et al., 2003; Hansenne et al., 2004; Fregni et al., 2005; Aydin-Abidin et al., 2006; Li et al., 2007; Restuccia et al., 2007; Brignani et al., 2008; Cooper et al., 2008; Santiago-Rodríguez et al., 2008; Sokhadze et al., 2009; Sun et al., 2011.

tritt. Demgegenüber bewirkt eine hochfrequente Stimulation eine Verstärkung der Frequenzen im EEG, die mit erhöhter Aktivierung einhergehen. Barr et al. (2009; 2011) zeigen eine Erhöhung der Gammabandaktivität nach einmaliger hochfrequenter rTMS des DLPFC. Olivero et al. (2003) belegen eine Reduktion der Alphabandoszillationen nach hochfrequenter Stimulation.

Es existieren jedoch auch gegenteilige Befunde. Bei simultaner Messung der Effekte hochfrequenter Stimulation des primären Motorkortex' im EEG konnte eine verstärkte Synchronisation der Alpha- und Beta-Rhythmen in zentralen und parietalen Arealen festgestellt werden, wobei erstere auch über die Stimulationsdauer hinweg anhielten (Veniero et al., 2011). Plewnia et al. (2008) belegen eine erhöhte Kohärenz im Alpha- und Betaband nach gleichzeitiger hochfrequenter rTMS des primären Motorkortex' und des okzipitalen Kortex'. Okamura et al. (2001) erzeugten unter Verwendung hochfrequenter rTMS des linken frontalen Kortex eine Steigerung der Aktivität im Alphaband, während Magnetstimulation von gleicher Frequenz am linken DLPFC eine Verstärkung der Oszillationen des Deltabandes bewirkte (Griskova et al., 2007). Hingegen berichten Aydin-Abidin et al. (2006) von einer verstärkten Deltabandaktivität nach fünfminütiger hochfrequenter (3 Hz) wie auch niedrigfrequenter rTMS (1 Hz). Jandl et al. (2005) weisen nach fünftägiger hochfrequenter Stimulation (10 Hz) des linken DLPFC von schizophrenen Patienten eine Minderung der Delta- und Beta- sowie eine Zunahme der Alphabandaktivität am rechten frontotemporalen Kortex und eine Abnahme der Beta-Oszillationen in temporalen und parieto-okzipitalen Regionen nach. Jin et al. (2005) konnten die Zunahme der frontalen Alphabandaktivität nach mehrtägiger hochfrequenter rTMS am DLPFC für zehn Tage bestätigen. Schutter et al. (2003) belegen eine Verlagerung der Gammabandaktivität vom linken zum rechten präfrontalen Kortex nach hochfrequenter rTMS.

Mit der Kombination von TMS und EEG können evozierte Potenziale im Subsekundenbereich aufgezeichnet werden (Ilmoniemi et al., 1997). Hinsichtlich der Wirkung der rTMS auf die evozierten Potentiale zeigen sich jedoch uneinheitliche Ergebnisse. Mit links-frontaler rTMS mit einer Frequenz von 10 Hz konnte ein Anstieg der P300-Latenz, eine Latenzverkürzung der P2 sowie ein Anstieg der N1-Amplitude erreicht werden (Jing et al., 2001a). Evers et al. (2001) konnten nach 20-Hz-rTMS über dem DLPFC eine Abnahme der P300-Latenz darstellen. Esser et al. (2006) konnten nachweisen, dass sich im EEG nach 1500 hochfrequenten rTMS Pulsen am Motorkortex eine verkürzte Reaktionszeit auf einzeln dargebotene TMS-Impulse zeigt.

Die Autoren interpretieren dies als langfristige Veränderung neuronaler Aktivität im Sinne einer LTP.

Niedrigfrequente rTMS führt dagegen zu einer Erhöhung der taktilen Reizschwellen (Satow et al., 2003) und damit zu einer Verlängerung der Reaktionszeiten (Enomoto et al., 2001; Bohotin et al., 2002; Fumal et al., 2003; Thut et al., 2003; Hansenne et al., 2004). Hansenne et al. (2004) erzielten mit 15-minütiger niedrigfrequenter rTMS (1 Hz) einen Anstieg der P300-Latenz. Cooper et al. (2008) konnten mit 1-Hz-rTMS über dem rechten DLPFC keinen Effekt auf die P300-Latenz nachweisen. In der Studie von Schecklmann et al. (2011) zeigten sich keinerlei Auswirkungen der 1-Hz-rTMS auf die Amplituden der N1- und P2-Potentiale.

Diverse Studien weisen daraufhin, dass sich im Wachzustand die von der TMS ausgelöste Hirnaktivität auch in Areale ausbreitet, die vom Stimulationsort entfernt liegen (vgl. Ilmoniemi et al., 1997; Strens et al., 2002; Plewnia et al., 2008; Veniero et al., 2011). Im Schlaf kommt es dagegen nur zu einer lokalen Aktivitätsveränderung. Huber et al. (2007) zeigen, dass mittels elfminütiger hochfrequenter rTMS des Motorkortex‘ zunächst die lokale kortikale Exzitabilität über die Stimulationsdauer hinaus erhöht war. In der anschließenden Schlafphase kam es lediglich lokal zu einer Erhöhung der Alphabandaktivität. Graf et al. (2001) konnten keinen Effekt einmaliger hochfrequenter Stimulation des linken DLPFC auf den Schlaf ihrer Probanden oder das Frequenzmuster im EEG nachweisen.

Mit der TMS ist es möglich, gestörte neuronale Netzwerke, die sich bei neuropsychiatrischer Erkrankungen zeigen, willentlich zu stören, in der Hoffnung, dass sie ihre ursprüngliche Funktionalität wieder übernehmen. Bei Epilepsie-Patienten kann nach mehrtägiger niedrigfrequenter rTMS im EEG eine Reduktion der pathologisch erhöhten Hirnaktivität festgestellt werden (Steinhoff et al., 1993; Theodore et al., 2002; Fregni et al., 2005; Cantello et al., 2007; Santiago-Rodríguez et al., 2008; Sun et al., 2011). Barr et al. (2011) konnten nach Stimulation des DLPFC mit hochfrequenter rTMS während der Lösung einer kognitiv anspruchsvollen Aufgabe eine Reduktion der pathologisch erhöhten Gammabandaktivität bei Schizophreniepatienten feststellen. Sokhadze et al. (2009) belegen nach dreiwöchiger 0.5-Hz-rTMS des DLPFC und zwei Sitzungen pro Woche eine signifikante Reduktion der pathologisch erhöhten Gammabandaktivität bei autistischen Patienten. Auch in einer Tierstudie konnte der inhibitierende Effekt niedrigfrequenter rTMS auf die Gamma-, wie auch auf die Betabandoszillationen nachgewiesen werden (Li et al., 2007). Nach niedrigfrequenter Stimulation des dorsalen anterioren

Kortex cingularis konnte das *Craving* (von engl. für Verlangen) bei Alkoholabhängigen, das mit verstärkten Beta- und Gammabandoszillationen im EEG assoziiert ist, erfolgreich reduziert werden können (de Ridder et al., 2011c).

Die genannten Befunde zur Kombination von (r)TMS und EEG liefern ein uneinheitliches Bild hinsichtlich der Wirkung auf hohe und niedrige Frequenzbänder im EEG. Dennoch überwiegen die Ergebnisse, welche auf eine Verstärkung niedrigfrequenter Oszillationen bei gleichzeitiger Verringerung hochfrequenter Oszillationen nach niedrigfrequenter Magnetstimulation und auf einen gegenläufigen Effekt nach hochfrequenter Stimulation hinweisen.

Im Folgenden wird auf die Anwendung der rTMS zunächst allgemein und dann bei Tinnitus (Abschnitt 2.3) näher eingegangen.

2.2.4 Anwendung der TMS

Die TMS wird mit unterschiedlichen Zielsetzungen angewendet. Die Stimulation an verschiedenen Arealen des Motorkortex' kann unmittelbar Muskelzuckungen des Daumen (Classen et al., 1998), der Finger (Gentner & Classen, 2006), der Hand (Hess et al., 1986), des Beins (Booth et al., 1991) sowie der Gesichtsmuskulatur (Schriever et al., 1988) auslösen. Demgegenüber können unter Verwendung von TMS Hirnareale in ihrer Aktivität blockiert und sogenannte virtuelle Läsionen erzeugt werden, wodurch die funktionellen Bedeutungen der entsprechenden Areale bestimmt werden können (Siebner & Ziemann, 2007). Hochfrequente rTMS am Okzipitallappen ruft Phosphene hervor (Barker et al., 1985; Tani et al., 2011), während niedrigfrequente okzipitale rTMS eine Hemmung induziert und die Auslösung von Phosphenen erschwert (Boroojerdi et al., 2000). Hochfrequente rTMS über dem Broca Areal kann eine vorübergehende Aphasie auslösen (Pascual-Leone et al., 1991). Die Stimulation des okzipitalen Kortex' kann, wenn sie zu einem bestimmten Zeitpunkt nach Reizdarbietung erfolgt, die visuelle Wahrnehmung erschweren (Amassian et al., 1989). Walsh et al. (1998) konnten nachweisen, dass die TMS des visuellen Areals die Wahrnehmungsleistung verbessern oder verschlechtern kann, abhängig davon, auf welche Reizeigenschaften eines sich bewegenden Suchbildes sich der Proband konzentrieren sollte. Nach vier Pulsen hochfrequenter Stimulation (20 Hz) des rechten oder linken posterior-parietalen Kortex' verlängert sich die Reaktionszeit in einer visumotorischen Aufgabe (Bestmann et al., 2002).

Seit über 15 Jahren wird die TMS bei Forschung und neurologischer Diagnostik zur Messung neuronaler Exzitabilität eingesetzt (George et al., 2007a). Zudem gewinnt sie zunehmend Bedeutung für die Behandlung neuropsychiatrischer Erkrankungen, bei denen pathologisch relevante Hirnregionen durch die TMS moduliert werden. Für die Pathologien, die mit fokaler kortikaler Hyperexzitabilität assoziiert sind (Hoffmann et al., 2002), erscheint eine Behandlung mit niedrigfrequenter rTMS zur Induktion einer Neuroplastizität im Sinne einer LTD (Chen et al., 1997) sinnvoll. Zur Modifikation neuronaler Hypoaktivität erscheint die Behandlung mit hochfrequenter rTMS als wirkungsvoll.

Daskalakis et al. (2002) konnten mittels rTMS bei Schizophreniepatienten Defizite in der kortikalen Inhibition nachweisen. Diverse Studien zeigen mittels niedrigfrequenter (1Hz) TMS am links-temporoparietalen Kortex eine erfolgreiche Behandlung therapieresistenter akustischer Halluzinationen (Hoffman et al., 2000; d'Alfonso et al., 2002; Hoffman et al., 2003¹⁰). Pathophysiologisch liegt diesen akustischen Wahrnehmungen eine gesteigerte neuronale Aktivität im Bereich des auditorischen Kortex' zugrunde. Hochfrequente rTMS (10 Hz) am DLPFC liefert eine Option zur Behandlung der schizophrenen Negativsymptomatik (Cohen et al., 1999; Hajak et al., 2004; Jandl et al., 2004; Sachdev et al., 2005; Jin et al., 2005; Prikryl et al., 2007).

Bickford et al. (1987) beschrieben erstmals Stimmungsänderungen nach TMS-Behandlung. Erste Behandlungsversuche an depressiven Patienten mittels rTMS erfolgten durch Höflich (1993). Im PET kann bei Depressiven eine metabolische Hypoaktivität festgestellt werden (George et al., 1995; Kimbrell et al., 1999), die mittels präfrontaler hochfrequenter rTMS erfolgreich behandelt werden kann (vgl. George et al., 1995; Pascual-Leone et al. 1996; Kimbrell et al., 1999; Loo et al. 1999; Padberg et al. 1999; Padberg et al., 2002; Schüle et al., 2003). Es zeigten sich antidepressive Effekte hochfrequenter Stimulation (10 Hz) des linken präfrontalen Kortex', wenn zwei (Padberg et al., 2002; Schüle et al., 2003), drei (Eranti et al., 2007; Herwig et al., 2007; Fitzgerald et al., 2009; George et al., 2010) oder bis zu sechs Wochen (O'Reardon et al., 2007) am linken DLPFC stimuliert wird. Die Symptomreduktion durch die hochfrequente rTMS

¹⁰ Weitere Quellen sind Schönenfeldt-Lecuona et al., 2004; Chibbaro et al., 2005; Hoffman et al., 2005; Poulet et al., 2005; Brunelin et al., 2006; Cordes et al., 2006; Hoffman et al., 2007; Horacek et al., 2007; Sommer et al., 2007; Stanford et al., 2008.

geht einher mit einer Normalisierung des Metabolismus im PET (Kimbrell et al., 1999), der serotonergen Aktivität (Baeken et al., 2010) sowie einer Zunahme der im SPECT dargestellte Durchblutung (Tenneback et al., 1999). Auch präfrontal platzierte niedrigfrequente rTMS zeigt sich erfolgreich in der Behandlung von Depressionen (Feinsod et al., 1998; Kimbrell et al., 1999; Klein et al. 1999; Menkes et al., 1999; Mantovani et al., 2007; George et al., 2009; Padberg & George, 2009), da mit PET eine neuronale Hyperfunktion in diesem Areal nachgewiesen werden kann (Kimbrell et al., 1999).

In jüngster Vergangenheit erfolgte die Depressionsbehandlung zunehmend mit der neuartigen H-Spule, mit der eine direkte Stimulation tiefer Hirnregionen möglich ist (im Folgenden DTMS von engl. *deep transcranial magnetic stimulation*). Auf diese Weise konnten depressive Symptome nach hochfrequenter (20 Hz) Stimulation über dem PFC gelindert werden (Levkovitz et al., 2009; Isserles et al., 2011).

Darüber hinaus zeigen sich transiente Erfolge in der Behandlung anderer psychiatrischer Erkrankungen mit rTMS. Hochfrequente rTMS am rechten DLPFC (Greenberg et al., 1997; Sachdev et al., 2001) oder linken DLPFC (Sachdev et al., 2001) kann die kortikale Hyperaktivität bei Zwangserkrankungen mindern. Auch niedrigfrequente rTMS bewirkt eine Reduktion der Zwangssymptomatik, wenn sie über dem supplementär-motorischen Areal (Mantovani et al., 2006; Kumar & Chadda, 2011) oder dem orbitofrontalen Kortex (Ruffini et al., 2009) platziert wird.

Daneben ist die posttraumatische Belastungsstörung mit Magnetstimulation beeinflussbar. Mittels hochfrequenter Stimulation des linken oder rechten DLPFC (Boggio et al., 2010) wie auch mittels niedrigfrequenter Stimulation des rechten DLPFC (Tillman et al., 2011; Watts et al., 2012) oder des Motorkortex' (Grisaru et al., 1998) können Kernsymptome abgeschwächt werden. Es zeigt sich eine Überlegenheit der hochfrequenten Stimulation des linken gegenüber dem rechten DLPFC (Boggio et al., 2010) und eine Überlegenheit der hochfrequenten gegenüber der niedrigfrequenten Stimulation des rechten DLPFC (Cohen et al., 2004).

Einzelne Studien liefern Hinweise über die erfolgreiche Symptomreduktion bei Panikstörungen mittels niedrigfrequenter rTMS am rechten DLPFC (Zwanzger et al., 2002, zitiert nach Eichhammer & Hajak, 2007; Mantovani et al., 2007).

Ebenso gibt es vereinzelte Studien, die nach hochfrequenter rTMS am linken DLPFC eine Reduktion des Cravings bei Bulimie-Patienten nach Essen (Uher et al., 2005; Claudino et al., 2010; van den Eynde et al., 2010), bei Rauchern nach Zigaretten

(Eichhammer et al., 2003b) sowie bei Alkoholabhängigen nach erfolgreicher niedrigfrequenter Stimulation des dorsalen anterioren *Kortex cingularis* (de Ridder et al., 2011c) belegen konnten.

In Tierstudien konnte ein antikonvulsiver Effekt der TMS nachgewiesen werden (Fleischmann et al., 1994), der auch beim Menschen wirkungsvoll erzeugt werden konnte. Unter einmaliger Anwendung niedrigfrequenter rTMS über der kortikalen Malformation von Epilepsiepatienten konnte die Häufigkeit von Krampfanfällen für mindestens 30 Tage reduziert werden (Fregni et al., 2005). Bei zehn Stimulationssitzungen war der Effekt noch vier Wochen (Sun et al., 2011) bzw. zwei Monate (Santiago-Rodríguez et al., 2008), bei fünf Stimulationssitzungen bis zwei Monate nach Stimulation feststellbar (Fregni et al., 2006b). Mit hochfrequenter rTMS kann eine Anfallsreduktion erzielt werden, die jedoch über die Dauer der Stimulation nicht hinaus ging (Brighina et al., 2006).

In der Behandlung unterschiedlicher Schmerzen mit Magnetstimulation zeigen sich vorwiegend hohe Frequenzen erfolgreich, da so die pathologische Exzitabilitätssteigerung durch Wiederherstellung der intrakortikalen Inhibition reduziert werden kann (Schwenkreis et al., 2007). Hochfrequente rTMS am Motorkortex kann Schmerzsymprome bei Patienten mit neuropathischen Schmerzen (Pleger et al., 2004; Hirayama et al., 2006; Lefaucheur et al., 2011), chronischen Handschmerzen (Lefaucheur et al., 2006), Phantomschmerzen (Abmed et al., 2011), Trigeminaler Neuralgie und Schmerzsyndrom nach Schlaganfall (Lefaucheur et al., 2004; Khedr et al., 2005; André-Obadia et al., 2006; Lefaucheur et al., 2011) oder anderen Läsionen (Lefaucheur et al., 2004) teilweise über die Stimulationsdauer hinaus mindern (Lefaucheur et al., 2001; Pleger et al., 2004; Khedr et al., 2005; Hirayama et al., 2006; Abmed et al., 2011). Es gibt vereinzelte Hinweise über die wirkungsvolle hochfrequente Stimulation des präfrontalen Kortex bei Fibromyalgie (Short et al., 2011), des posterior-parietalen Kortex bei zervikalem Wurzelausriss (Töpper et al., 2003), des linken DLPFC bei Migräne (Brighina et al., 2004) sowie der kontralateralen niedrigfrequenten Stimulation bei zervikalem Wurzelausriss (Töpper et al., 2003) und Phantomschmerzen (Di Rollo & Pallanti, 2011). In einer Nachuntersuchung ihrer Studie stellten André-Obadia et al. (2006) eine Überlegenheit von hochfrequenter und Placebo-Stimulation gegenüber einer niedrigfrequenten Stimulation dar. Hirayama et al. (2006) wiesen eine stärkere Schmerzreduktion nach hochfrequenter Stimulation des Motorkortex gegenüber der Stimulation anderer Areale, d. h. des primären sensomotorischen Kortex, des prämotorischen Kortex, des supplementär motorischen Areals nach.

Schwenkreis et al. (2007) summieren auf der Basis bisheriger Studien, dass in der Schmerztherapie eine Stimulation am primären motorischen Kortex mit einer hohen Frequenz (größer als 1 Hz), einer fokalen Spule, hoher Stimuluszahl pro Sitzung und wiederholten Sitzungen die größten Erfolge verspricht.

Es zeigt sich insgesamt eine uneinheitliche bzw. unzureichende Datenlage bezüglich der Wirksamkeit der rTMS bei Zwangserkrankungen, posttraumatischen Belastungsstörungen, Panikstörungen, Craving und Schmerz, weshalb hier weiterhin Forschungsbedarf besteht. Grundsätzlich scheint der linke DLPFC bei vielen Erkrankungen als Stimulationsort von hoher Relevanz zu sein, da er direkt mit dem limbischen System verbunden ist (Paus et al., 2001). Cho & Strafella (2009) konnten zeigen, dass rTMS (10 Hz) am linken DLPFC die präfrontale Dopaminausschüttung modulieren kann, was eine wichtige Erkenntnis für die zukünftige Behandlung von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen wie Parkinson, Schizophrenien und Substanzabhängigkeiten liefert. Welche Wirkung die rTMS auf die Tinnituswahrnehmung hat, soll in einem gesonderten Abschnitt dargestellt werden.

In einem Review weisen Slotema et al. (2010) darauf hin, dass aufgrund der verzeichneten Erfolge die rTMS in den Katalog standardisierter klinischer Behandlungsweise aufgenommen werden sollte, obgleich nach wie vor hoher Forschungsbedarf hinsichtlich der Anwendung dieser Methode besteht (George et al., 2009).

2.3 TMS und Tinnitus

Über die erfolgreiche Anwendung von rTMS zur Behandlung von Patienten mit chronischem Tinnitus liegen verschiedene Studien vor. Erstmals wendeten Eichhammer et al. (2003a), Langguth et al. (2003) und Plewnia et al. (2003) rTMS zur Tinnitusreduktion an. Plewnia et al. (2003) stimulierten für drei Sekunden einmalig den temporoparietalen Kortex mit hochfrequenter rTMS (10 Hz) und konnten somit das Ohrgeräusch reduzieren. Der Effekt hielt allerdings nur wenige Sekunden an. Eichhammer et al. (2003a) wiesen in einer placebo-kontrollierten Pilotstudie auf die Wirkung niedrigfrequenter rTMS auf die Tinnitus-symptomatik hin. Nach der Stimulation des primären auditorischen Kortex an fünf aufeinanderfolgenden Tage konnte bei zwei von drei Patienten eine Verbesserung der Beschwerden erwirkt werden, die eine Woche anhielt. Eine weitere kontrollierte Pilotstudie wurde von Langguth et al. (2003) mit einem

Tinnituspatienten durchgeführt. Nachdem sie mittels FDG-PET eine verstärkte metabolische Aktivität im Bereich des linken primären auditorischen Kortex gemessen hatten, konnte 1-Hz-rTMS über diesem Areal angewendet werden. Im Anschluss an die Behandlung konnte eine Reduktion des Tinnitus' sowie der kortikalen Erregung festgestellt werden, die einige Wochen fortbestand.

Da Tinnitus mit einer erhöhten kortikalen Exzitabilität im auditorischen Kortex assoziiert wird, ist die inhibitorische Wirkung der niedrigfrequenten TMS von Nutzen. Hier korreliert die Minderung des Tinnitusleidens mit der Zunahme subkortikaler inhibitorischer Prozesse (Langguth et al., 2007). Doch während niedrigfrequente TMS nach mehreren Sitzungen nachhaltigere Effekte auf die Tinnituswahrnehmung zeigt, zeigt sich hochfrequente TMS sofort wirksam in der Desynchronisierung der Hirnaktivität des linken auditorischen Kortex'. Diverse Studien bestätigen, dass die Wirkung der hochfrequenten TMS (de Ridder et al., 2004; de Ridder et al., 2005) und rTMS (Plewnia et al., 2003; Folmer et al., 2006; Fregni et al., 2006a; Langguth et al. 2008) am temporalen Kortex auf die Behandlungsdauer beschränkt ist. Dies zeigte sich bei einzelnen Sitzungen hochfrequenter Stimulation (de Ridder et al., 2004; Plewnia et al., 2003; Folmer et al., 2006; Langguth et al. 2008), jedoch auch bei mehreren Sitzungen mit jeweils verschiedenen Frequenzen (de Ridder et al., 2005; Fregni et al., 2006a). Demgegenüber kann niedrigfrequente rTMS über dem primären auditorischen Kortex chronischen Tinnitus über die Stimulationsdauer hinaus reduzieren (Eichhammer, et al., 2003a; Langguth et al., 2003; Kleinjung et al., 2005¹¹). In einigen Fällen war die Tinnituslinderung noch drei (Langguth et al., 2006a; Langguth et al., 2006b; Kleinjung et al., 2007; Khedr et al., 2008; Anders et al., 2010; Frank et al., 2010; Khedr et al., 2010), vier (Khedr et al., 2008) oder bis zu sechs Monate nach Stimulation nachzuweisen (Langguth et al., 2004; Kleinjung et al., 2005; Marcondes et al., 2010). Es konnten sogar bis zu zwölf Monate anhaltende Effekte nachgewiesen werden (Kleinjung et al., 2005). Unterstützt werden diese Befunde von Londere et al. (2006b), die bereits nach einmaliger rTMS (20 Minuten mit einer Frequenz von 1 Hz) einen signifikanten und fünf

¹¹ Weitere Quellen sind Langguth et al., 2004;; Langguth et al., 2006a; Langguth et al., 2006b; Londere et al., 2006b; Kleinjung et al., 2007; Langguth et al., 2007; Plewnia et al., 2007b; Smith et al., 2007; Khedr et al., 2008; Kleinjung et al., 2008; Anders et al., 2010; Frank et al., 2010; Khedr et al., 2010; Lorenz et al., 2010; Marcondes et al., 2010; Kreuzer et al., 2011; Lefaucheur et al., 2012; Müller et al., 2013.

Tage andauernden Effekt erzielen konnten. Daher wird die Induktion einer LTD-ähnlichen Neuroplastizität vermutet (Kleinjung et al., 2005).

Es liegen auch auch Befunde vor, in denen mit niedrigfrequenter rTMS keine nachhaltige Wirkung erzielt werden konnte (Plewnia et al., 2007a; Smith et al., 2007). Zudem konnten Khedr et al. (2008) in einem Vergleich von rTMS mit 1 Hz, 10 Hz oder 25 Hz keinen Unterschied hinsichtlich der Tinnitusreduktion feststellen, nachdem die Patienten über zwei Wochen in zehn Sitzungen behandelt wurden. Die Nachhaltigkeit der Effekte aller drei Frequenzen zeigte sich auch nach der letzten Nachuntersuchung nach drei Monaten.

Viele Studien fügen ihrem Studiendesign Kontrollbedingungen im Sinne von Placebo-Behandlungen hinzu. In der Placebo-Bedingung wird die TMS-Spule in einem 45°-Winkel (vgl. Smith et al., 2007; Lisanby et al., 2001; Lorenz et al., 2010; Marcondes et al., 2010; Weisz et al., 2011) oder 90°-Winkel (de Ridder et al., 2005) vom Schädel abgeneigt. Alternativ können Areale stimuliert werden, welche nachweislich in keinem Zusammenhang mit der tinnitusbezogenen Hirnaktivität stehen, wie der okzipitale Kortex (Plewnia et al., 2007a; Plewnia et al., 2007b; Khedr et al., 2008).

Obgleich Piccirillo et al. (2011) nach zweiwöchiger und nach vierwöchiger (Piccirillo et al., 2013) Behandlung von Tinnitus mit niedrigfrequenter rTMS am temporoparietalen Kortex keine Überlegenheit der Verum- gegenüber der Placebo-Bedingung zeigten, gibt es ausreichend Belege dafür, dass die rTMS über eine Placebo-Behandlung erhaben ist (vgl. Eichhammer, et al., 2003a; Langguth et al., 2004; de Ridder et al., 2005¹²). Dennoch sei erwähnt, dass de Ridder et al. (2005) bei 33 % der Patienten mit Placebo-Behandlung eine Tinnitusreduktion aufzeigen, obgleich diese Anzahl gegenüber 53 %, die positiv auf die Verum-Behandlung reagierten, deutlich geringer ist. Auch Folmer et al. (2006) und Londero et al (2006b) wiesen auf Effekte der Placebo-Stimulation hin, die ebenfalls der Verum-Bedingung deutlich unterlegen waren.

Die Erfolge der rTMS-Behandlung sind durch die Dauer der Tinnituserkrankung limitiert. Je länger der Tinnitus besteht, umso schwieriger ist die Beeinflussung durch die Magnetstimulation (de Ridder et al., 2004; de Ridder et al., 2005; Kleinjung et al., 2005;

¹² Weitere Quellen sind Kleinjung et al., 2005; Fregni et al., 2006a; Folmer et al., 2006; Langguth et al., 2007; Plewnia et al., 2007a; Plewnia et al., 2007b; Rossi et al., 2007; Smith et al., 2007; Khedr et al., 2008; Anders et al., 2010; Marcondes et al., 2010; Folmer et al., 2015.

Kleinjung et al., 2007; Plewnia et al., 2007b; Khedr et al., 2008; Frank et al., 2010; Khedr et al., 2010). Wie bereits in Abschnitt 2.1.7 erwähnt, gilt, dass bei einer Erkrankungsdauer von mehr als drei Jahren die Beeinflussbarkeit des Tinnitus sinkt.

Von den meisten Untersuchungen wird der linke temporale oder temporoparietale Kortex unabhängig von der Lateralität der Tinnituswahrnehmung als Stimulationsort gewählt (vgl. Langguth et al., 2003; Plewnia et al., 2003; Folmer et al., 2006¹³). Bereits in Abschnitt 2.1.5.1 wurde bezüglich der Tinnitusgenerierung auf die Relevanz des neuronalen Netzwerks hingewiesen, das den *Colliculus inferior*, den Thalamus und den primär-auditorischen Kortex umschließt. Es erscheint von großer Relevanz, dass die TMS an diesem Netzwerk angesetzt wird, eine Störung hervorruft und neben der Normalisierung der Aktivität dieser Areale eine Reduktion des Tinnitus bewirkt. Die Befunde von Studien mit Einbeziehung bildgebender Verfahren (vgl. Arnold et al., 1996; Eichhammer et al., 2003a; Langguth et al., 2003; Langguth et al., 2004; Kleinjung et al., 2005; Londero et al., 2006b; Plewnia et al., 2007b) stützen die Wichtigkeit des auditorischen Kortex der linken Hemisphäre für die Generierung der Tinnituswahrnehmung unabhängig von der Lateralität des Tinnitus. Diverse Studien konnten mittels FDG-PET (vgl. Eichhammer et al., 2003a; Kleinjung et al., 2005; Langguth et al., 2006a; Langguth et al., 2007) oder MRT (vgl. de Ridder et al., 2005; Londero et al., 2006b; Kleinjung et al., 2007; Langguth et al., 2008c) die höchste Aktivität im linken primären auditorischen Kortex bei Tinnituspatienten nachweisen und an diesem Areal erfolgreich mit rTMS stimulieren. Zudem konnten Marcondes et al. (2010) in einer SPECT-Analyse die stärkste Reduktion der metabolischen Aktivität im links-temporalen inferioren Kortex nach niedrigfrequenter rTMS aufzeigen.

Rossi et al. (2007) stellten fest, dass sich die Erfolge von niedrigfrequenter links-temporoparietaler rTMS unabhängig von der Tinnituslateralität zeigten. Demgegenüber behaupten Frank et al. (2010), dass es - im Gegensatz zu linksseitigem oder bilateralen Tinnitus - nach links-temporaler rTMS zu keiner Tinnitusreduktion kommt, wenn es sich um einen rechtsseitigen Tinnitus handelt. Auch Khedr et al. (2010) wiesen auf die Be-

¹³ Weitere Quellen sind Fregni et al., 2006a; Kleinjung et al., 2007; Rossi et al., 2007; Khedr et al., 2008; Kleinjung et al., 2008; Frank et al., 2010; Marcondes et al., 2010; Kreuzer et al., 2011; Piccirillo et al., 2011; Piccirillo et al., 2013.

deutsamkeit der Spulenplatzierung relativ zur Tinnituswahrnehmung hin. In ihrer Studie zeigte sich die kontralaterale Stimulation der ipsilateralen deutlich überlegen.

Die Anwendungen der rTMS bei Tinnituspatienten unterscheiden sich zudem hinsichtlich der Häufigkeit der Stimulation, der Impulsanzahl sowie der Methode der Veränderungsmessung. Die meisten Studien stimulieren an einem (de Ridder et al., 2004; de Ridder et al., 2005; Plewnia et al., 2003; Folmer et al., 2006), fünf (Eichhammer et al., 2003a; Langguth et al., 2003; Kleinjung et al., 2005¹⁴) oder zehn Tage (Langguth et al., 2006a; Langguth et al., 2006b; Kleinjung et al., 2007; Plewnia et al., 2007a; Khedr et al., 2008; Langguth et al., 2008c; Anders et al., 2010; Frank et al., 2010; Khedr et al., 2010; Kreuzer et al., 2011; Piccirillo et al., 2011; Weisz et al., 2011). Pro Sitzung verwenden sie zumeist wiederholte Reizserien von 1200 (Londere et al., 2006b; Rossi et al., 2007), 1500 (Khedr et al., 2008), 1800 (Plewnia et al., 2007a) oder 2000 Impulsen (Eichhammer et al., 2003a; Langguth et al., 2003; Langguth et al., 2004; Kleinjung et al., 2005; Langguth et al., 2006a; Langguth et al., 2006b; Langguth et al., 2008c; Frank et al., 2010; Khedr et al., 2010; Kreuzer et al., 2011). Plewnia et al. (2007b) stimulierten mit 1-Hz-rTMS für 5, 15 oder 30 Minuten. Sie liefern mit ihrer Studie einen Beleg dafür, dass der Stimulationserfolg abhängig von der Anzahl der Stimulationsimpulse ist. Die Stimulationsintensität variiert in den Untersuchungen zwischen 80 % MT (vgl. Poreisz et al., 2009), 90 % MT (vgl. de Ridder et al., 2005; de Ridder et al., 2007b), 100 % MT (vgl. Folmer et al., 2006; Khedr et al., 2008), 110% MT (vgl. Eichhammer et al., 2003a; Langguth et al., 2004; Kleinjung et al., 2005¹⁵).

Zur Veränderungsmessung der Tinnitusstärke werden Fragebögen wie der Tinnitus Handicap Inventory (THI) von Newman et al. (1996/ 1998) (vgl. Londere et al. 2006b; Khedr et al., 2008; Anders et al., 2010; Khedr et al., 2010; Marcondes et al., 2010; Kreuzer et al., 2011; Piccirillo et al., 2011), der Tinnitus-Fragebogen (TF) von Goebel & Hiller (1998)¹⁶ (vgl. Eichhammer et al., 2003a; Kleinjung et al., 2005; Languth et al., 2006b; Kleinjung et al., 2007; Langguth et al., 2007; Plewnia et al., 2007a; Klein-

¹⁴ Weitere Quellen sind Langguth et al., 2004; Langguth et al., 2007; Rossi et al., 2007; Lorenz et al., 2010; Marcondes et al., 2010.

¹⁵ Weitere Quellen sind Langguth et al., 2006b; Langguth et al., 2006c; Kleinjung et al., 2007; Smith et al., 2007; Langguth et al., 2008c; Lorenz et al., 2010; Kreuzer et al., 2011) und 120% MT (vgl. Plewnia et al., 2003; Fregni et al., 2006a; Londere et al., 2006; Plewnia et al., 2007b; Rossi et al., 2007).

¹⁶ In englischsprachigen Studien wurde entsprechend der von Hallam et al. (1988) entwickelte Tinnitus Questionnaire (TQ) verwendet.

jung et al., 2008; Anders et al., 2010; Frank et al., 2010; Kreuzer et al., 2011), visuelle Analogskalen (z. B. 0 bis 100, wobei 0 Wohlbefinden ohne Tinnituswahrnehmung und 100 dem schlimmsten Tinnituserleben entspricht) (vgl. de Ridder et al., 2005; Folmer et al., 2006; Fregni et al., 2006a; Rossi et al., 2007; Lorenz et al., 2010), bildgebende Verfahren (vgl. Smith et al., 2007; Marcondes et al., 2010) oder elektrophysiologischen Verfahren (Lorenz et al., 2010) verwendet. Nach niedrigfrequenter rTMS konnten Veränderungen im Metabolismus festgestellt werden (Smith et al., 2007; Marcondes et al., 2010). Mit VBM konnten bereits nach einwöchiger Behandlung mit rTMS am temporalen Kortex strukturelle Veränderungen in der grauen Substanz des auditorischen Kortex' und des Thalamus' dargestellt werden (May et al., 2006). Langguth et al. (2007) konnten die Veränderungen der kortikalen Exzitabilität nach niedrigfrequenter rTMS mit Einzel- und Doppelpuls-TMS bestimmen und dabei unter anderem eine Verlängerung der CSP feststellen, welche sie als Hinweis für die Verstärkung inhibitorischer Prozesse deuten. Ähnlich interpretierten Lorenz et al. (2010) die im MEG festgestellte Zunahme von Alpha- und Reduktion von Gammabandfrequenzen nach einer Behandlung mit niedrigfrequenter rTMS (1 Hz). In ihrer placebo-kontrollierten Untersuchung konnten sie nach fünftägiger Stimulation anhand einer visuellen Analogskala eine deutliche Reduktion der Symptomatik feststellen, die über die Stimulationsdauer hinaus anhielt.

Lefaucheur et al. (2012) konnten bezüglich der Wirkung der 1-Hz-rTMS auf die evozierten Potentiale in einer Pilotstudie mit sechs Tinnituspatienten nachweisen, dass nach der Behandlung die N1-Amplitude signifikant verringert war. Die uneinheitlichen Ergebnisse hinsichtlich der P2-Amplitude sahen sie in Abhängigkeit von der Schwere des Tinnitus'. So verringerte sich die P2-bei Patienten Amplitude mit starkem Tinnitus und nahm bei Probanden mit geringerem Ohrgeräusch zu.

Ähnlich der vorliegenden Promotionsstudie wendeten Langguth et al. (2006b) und Khedr et al. (2008) niedrigfrequente rTMS am linken Temporallappen über zehn Tage an. Zur Bestimmung des Stimulationsortes verwendeten sie das 10/20-EEG-System. Langguth et al. (2006b) stimulierten mit einer Intensität von 110 % MT und 2000 Impulsen pro Sitzung. Bereits nach fünf Behandlungstagen wurde von den 28 Probanden im TF eine Reduktion der Symptomatik angegeben, die nach der zweiten Stimulationswoche noch verstärkt auftrat. Signifikante Effekte konnten weiterhin bei der letzten Nachuntersuchung, 13 Wochen nach der letzten Stimulation mit dem TF nachgewiesen werden. Kritisch sei angemerkt, dass das Studiendesign der Autoren keine Kontrollbedingung aufwies.

In der Studie von Khedr et al. (2008) erfolgte in der Kontrollbedingung die Stimulation des okzipitalen Kortex', der von der pathologischen Hirnaktivität des Tinnitus unbeeinflusst ist. Die Autoren ließen die 16 Probanden, die mit niedrigfrequenter rTMS (100 % MT und 1500 Pulse pro Sitzung) behandelt wurden, die Veränderungen der Symptomatik mit dem THI bestimmen. Selbst bei der letzten Nachuntersuchung nach vier Monaten zeigten 75 %, d. h. zwölf Probanden noch eine partielle Symptomreduktion (21–80 %). Diese zeigte sich beim Vergleich der Ergebnisse im THI vor der Behandlung und vier Monate danach. Bei einem Tinnituspatienten war die Symptombelastung zu diesem Zeitpunkt sogar 80 % geringer als zum Zeitpunkt der Vormessung. Drei Patienten zeigten nach vier Monaten keine bis 20 % reduzierte Symptome im Vergleich zur Baseline. Khedr et al. (2008) konnten in ihrer Studie jedoch keine Überlegenheit der 1-Hz-Stimulation gegenüber der rTMS mit 10 oder 25 Hz zeigen, die ebenfalls in zehn Sitzungen angewendet wurde.

Obgleich die Stimulationseffekte der bisherigen Untersuchungen eine gewisse Nachhaltigkeit aufwiesen, remittierte der Tinnitus nicht dauerhaft. Daher wurden die Modalitäten der Stimulation in vielen Studien auf unterschiedliche Weise variiert und kombiniert, um größtmögliche Behandlungserfolge zu erzielen. Entsprechend kann auch die Anwendung der TBS Erfolge in der Behandlung von Tinnitus verzeichnen (de Ridder et al., 2007a/2007b; Meeus et al., 2009; Poreisz et al., 2009; de Ridder et al., 2010; Vanneste et al., 2010b). Da die Wirksamkeit der TBS jedoch in Abhängigkeit von der Geräuschzusammensetzung (de Ridder et al., 2010) und Lateralität des Tinnitus' (Vanneste et al., 2010b) variieren kann, besteht hier weiterer Forschungsbedarf.

Kleinjung et al. (2008) konnten eine Überlegenheit der Kombination von hoch- und niedrigfrequenter rTMS (20 Hz am linken DLPFC und 1 Hz am temporalen Kortex) gegenüber niedrigfrequenter rTMS (1 Hz am temporalen Kortex) nachweisen. Zwar zeigten sich in beiden Stimulationsbedingungen unmittelbar nach der Behandlung signifikante Symptomreduktionen im TF. Mit der kombinierten Methode konnten jedoch nach drei Monaten ausgeprägtere Langzeiteffekte nachgewiesen werden. Langguth et al. (2008c) kombinierten ebenfalls hoch- und niedrigfrequente rTMS (6 Hz und 1 Hz). Im Gegensatz zu der Untersuchung von Kleinjung et al. (2008) stimulierten Langguth et al. (2008c) nacheinander mit unterschiedlichen Frequenzen mit der Intention, durch die Vorbehandlung mit 6 Hz (90 % MT und 960 Stimuli) die inhibitorische Wirkung der niedrigfrequenten rTMS (110 % MT und 1040 Pulse pro Sitzung) zu verstärken. Es zeigten

sich signifikante Effekte bezüglich der Tinnitusreduktion im TF, und es konnte keine Überlegenheit gegenüber alleiniger niedrigfrequenter rTMS festgestellt werden.

Kreuzer et al. (2011) kombinierten in ihrer Untersuchung die Stimulation des rechten DLPFC mit der Stimulation des links-temporalen Kortex⁴, indem sie die Areale unmittelbar hintereinander mit niedrigfrequenter rTMS (jeweils mit 110 % MT und 1000 Pulse) stimulierten. Sie konnten damit jedoch keine besseren Ergebnisse hinsichtlich der mit dem THI und TQ gemessenen Symptomreduktion erwirken als mit alleiniger niedrigfrequenter rTMS (110 % MT und 2000 Pulse) des linken auditorischen Kortex⁴. In beiden Gruppen zeigten sich signifikante Verbesserungen der Symptome, die noch vier Wochen nach Behandlung feststellbar waren, sich jedoch nach zwölf Wochen kaum mehr von den Basismessungen unterschieden.

Da die Ohrgeräuschwahrnehmung durch oberflächlich angesetzte rTMS nur vorübergehend reduziert werden kann, schlagen de Ridder et al. (2004) die Implantation von Elektroden am primären oder sekundären auditorischen Kortex vor, die eine permanente Stimulation und somit eine dauerhafte Tinnitusunterdrückung möglich machen. In einer Einzelfallstudie (de Ridder et al., 2011b) konnte in derselben Arbeitsgruppe eine bereits seit einem Jahr anhaltende Tinnitusreduktion aufgezeigt werden. Mit neuronavigierter TMS konnte bei dem Patienten eine 50%ige Tinnitusunterdrückung bewirkt werden. Durch die anschließende Stimulation über implantierte extradurale Elektroden am DLPFC konnte die Symptomreduktion auf 66.67 % erhöht und bereits auf ein Jahr verlängert werden. In einer größeren Untersuchung mit 43 Probanden, die zuvor von TBS profitiert hatten, zeigten sich ebenfalls Erfolge der Stimulation des auditorischen Kortex⁴ über implantierte Elektroden (im Folgenden ACS von engl. *Auditory Cortex Stimulation*) (de Ridder et al., 2011d). Die TBS war der ACS in ihrer Wirkung jedoch deutlich überlegen. Die Effekte beider Behandlungsmethoden waren abhängig von der Geräuschzusammensetzung des Tinnitus (nur Ton, nur Rauschen oder eine Kombination von Ton und Rauschen). Die durchschnittliche Symptomremission bei tonalem Tinnitus (71 %) war doppelt so stark wie die Reduktion der Symptomatik bei rauschendem Ohrgeräusch (37 %) beziehungsweise dem kombinierten Erscheinungsbild (29 %).

Anhand der vorangegangenen Darstellungen wird die Vielzahl der empirischen Untersuchungen zu den neuropathologischen Grundlagen von Tinnitus sowie zur Wirksamkeit von rTMS als Behandlungsmethode von Tinnitus ersichtlich. Da die

Responder-Rate der Untersuchungen zur Behandlung von chronischem Tinnitus mit TMS zwischen 40 % (Folmer et al., 2006) und 83,3 % (Plewnia et al., 2007a) variierte, erscheinen entsprechende Studien zur Behandlung der Pathologie sinnvoll. In den meisten Studien reagierten 70 bis 80 % (vgl. Kleinjung et al., 2005; Langguth et al., 2006b; Plewnia et al., 2007b; Smith et al., 2007; Khedr et al., 2008) wie erwartet mit einer Reduktion der Symptomatik auf die Stimulation.

Es sind jedoch keine Studien bekannt, welche bei Tinnituspatienten die Reduktion von Gammabandaktivität und Zunahme von Alphabandaktivität infolge einer mehrtägigen Behandlung mit niedrigfrequenter rTMS anhand von EEG-Aufzeichnungen nachweisen. Bereits in Abschnitt 2.1.6.2 wurde dargestellt, dass bei zunehmender Tinnitusdauer die pathologische Gammabandaktivität großflächiger nachzuweisen ist und nicht nur auf den links-temporalen Kortex begrenzt zu sein scheint. Dieser Umstand reduziert vermutlich die Wirksamkeitswahrscheinlichkeit von links-temporaler Stimulation bei Patienten mit längerer (>4 Jahre) Leidengeschichte (Schlee et al., 2009).

Für die vorliegende Studie ist folglich entscheidend, dass bei den Probanden die Funktionsstörung im Bereich des Hörsystems eine Dauer von drei Jahren nicht überschreitet. Darüber hinaus ist ausschlaggebend, dass als Stimulationsort der temporoparietale Kortex gewählt wird. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass die Stimulation mit einer Frequenz von 1 Hz am effektivsten ist. Dies deckt sich mit den Vorschlägen von Langguth et al. (2006a), die für eine erfolgreiche Behandlung von chronischem Tinnitus mit rTMS zudem die Dauer der Behandlung sowie die Verwendung einer hohen Anzahl täglicher Stimulationen als relevant beschreiben.

Bevor die Ein- und Ausschlusskriterien näher erläutert werden, die angesichts der dargestellten Befunden eine optimale Wirkung der Behandlung mit rTMS auf die Tinnituswahrnehmung vermuten lassen, werden die Hypothesen und das Ziel der Untersuchung vorgestellt.

3 HYPOTHESEN UND ZIEL DER UNTERSUCHUNG

3.1 Ziel der Untersuchung

Ziel der Promotionsstudie ist es, zwischen chronischen Tinnituspatienten und einer alters- und geschlechtsgepaarten gesunden Kontrollgruppe signifikante Unterschiede hinsichtlich der neurophysiologischen Aktivität im Ruhe-EEG und in den ereigniskorrelierten Potentialen N1, P2 und P300 aufzuzeigen. In Bezug auf die Ruhe-EEG-Aktivität sollten diese Unterschiede in einer gesteigerten Gammabandaktivität und verringerten Alphabandaktivität, insbesondere in links-temporalen Gehirnregionen auf Seiten der Tinnituspatienten nachweisbar sein. Hinsichtlich der evozierten Potentiale sollten sich bei den Probanden mit Ohrgeräusch niedrigere Amplituden der N1-, P2- und P300-Komponenten sowie längere Latenzen der P2- und P300-Wellen nachweisen lassen.

Nachzuweisen ist, dass sich nach einer zweiwöchigen Behandlung mit links-temporalen Stimulation (10 Behandlungssitzungen jeweils Montag bis Freitag mit Frequenz 1 Hz, 2000 Stimuli pro Sitzung) die verstärkte Gammabandaktivität, insbesondere in links-temporalen Gehirnregionen im Gegensatz zu einer mit Placebo behandelten Kontrollgruppe abnimmt und die verringerte Alphabandaktivität zunimmt. Nach einer mehrtägigen Behandlung mit niedrigfrequenter rTMS (1Hz) sollen sich die Behandlungserfolge der Verum-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe in Form einer Reduzierung der Gammabandaktivität und einer Verstärkung der Alphabandaktivität anhand von Ruhe-EEG-Aufzeichnungen nachweisen lassen. Zudem ist die Zielsetzung, die Überlegenheit der rTMS gegenüber einer Scheinbehandlung in einer Erhöhung der Amplituden und einer Verkürzung der Latenzen der N1-, P2- und P300-Potentiale zu belegen. Auch hinsichtlich einer Reduktion der subjektiv empfundenen Tinnitusbelastung soll der Behandlungserfolg der rTMS sichtbar werden.

3.2 Hypothesen

Hypothese 1: Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen chronischen Tinnituspatienten und einer gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich der neurophysiologischen Aktivität im Ruhe-EEG und in den ereigniskorrelierten Potentialen N1, P2 und P300.

Hypothese 2: Der Behandlungserfolg mit rTMS äußert sich bei Patienten mit chronischem Tinnitus in signifikanten Unterschieden gegenüber Patienten mit chronischem Tinnitus, die mit einem Placebo behandelt wurden, hinsichtlich

- 2a) einer signifikanten Reduktion der EEG Ruhe-Aktivität im Gammaband oder einer Zunahme der Aktivität im Alphaband des Ruhe-EEGs, insbesondere in links-temporalen Gehirnregionen,
- 2b) einer signifikanten Verstärkung der N1-, P2- und P300-Amplituden sowie einer signifikanten Reduktion der N1-, P2- und P300-Latenzen,
- 2c) einer Reduktion der subjektiv empfundenen Tinnitusbelastung.

4. EMPIRISCHE ÜBERPRÜFUNG DER HYPOTHESEN

4.1 Untersuchungsdesign

Die hier dargestellte Studie ist eine randomisierte, placebo-kontrollierte, Parallelgruppenstudie mit einer zweiwöchigen links-temporal angesetzten rTMS-Behandlung (Frequenz 1 Hz, 2000 Impulse pro Sitzung) und der Behandlung voran- und nachgestellten EEG-Messungen.

Die Promotionsstudie ist angeregt durch eine multizentrische, placebo-kontrollierte, randomisierte Studie unter Beteiligung der Universitäten Regensburg (koordinierendes Zentrum), München (Ludwig-Maximilians-Universität), Würzburg, Homburg/Saar, Ulm und Rostock. Zielsetzung dieses Studienprojektes ist die Untersuchung des therapeutischen Effektes der rTMS in der Behandlung des chronischen Tinnitus an 138 Patienten (Alter 18–70 Jahre) mit chronischem Tinnitus (Dauer sechs Monate bis maximal vier Jahre). Die Promotionsstudie beschäftigt sich explizit mit der Auswertung und Beurteilung von EEG-Messungen von 20 chronischen Tinnituspatienten (10 mit Verum-Behandlung, 10 mit Placebo-Behandlung) vor und nach der rTMS-Behandlung sowie dem Vergleich dieser Daten mit denen einer alters- und geschlechtsgepaarten gesunden Kontrollgruppe. Die Promotionsstudie ist demnach von der Multizenter-Studie unabhängig.

Die Studie wurde nach Antragstellung von Herrn PD Dr. Frank Padberg von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München bewilligt. Alle Studienteilnehmer gaben nach ausführlicher Aufklärung über den Studienaufbau und -ablauf eine schriftliche Einverständniserklärung ab.

4.2 Untersuchungsablauf und Erhebungsintervall

Der Untersuchungsablauf entspricht dem von Landgrebe et al. (2008) dargestellten Vorgehen im Rahmen der erwähnten Multizenter-Studie. Angemerkt sei, dass die vorliegende Promotionsstudie nicht alle dort genannten Methoden einbezieht. Diese werden daher in den folgenden Beschreibungen vernachlässigt.

Zunächst wurde in einer Screeningphase die potentielle Studienteilnahme der Tinnituspatienten überprüft. Diese Überprüfung erfolgte meist bei niedergelassenen HNO-Ärzten und beinhaltete unter anderem eine strukturierte Anamnese, eine Untersuchung mit Tonschwellenaudiometrie, das Ausfüllen des THI-Fragebogens zur

Überprüfung der Studientauglichkeit sowie die ausführliche Studienaufklärung. Nach dem Screening erfolgte neun bis elf Tage vor der Behandlungsphase in der Baselinephase die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (vgl. Abschnitt 4.3). Zudem wurde mittels Tinnitusfragebögen (vgl. Abschnitt 4.4.3.1 und 4.4.3.2) ein Ausgangswert des Tinnitus Schweregrads bestimmt. Dafür wurden in dieser Studienphase die Fragebögen von jedem Patienten dreimal beantwortet, um unter Berücksichtigung der Behandlungserwartung stabile Baseline-Werte ermitteln zu können. Anschließend wurden die Studienteilnehmer durch nicht-verblindetes Studienpersonal randomisiert einer der beiden Versuchsbedingungen (Verum- vs. Placebo-Behandlung) zugeordnet. In der zweiwöchigen Behandlungsphase mit zehn Behandlungssitzungen (jeweils Montag bis Freitag) erfolgte bei den Probanden der Verum-Bedingung die Therapie mit links-temporal angesetzter rTMS (Frequenz 1 Hz). Das Spulenzentrum sollte somit über dem primär auditorische Kortex liegen. In der Placebo-Bedingung wurde die Stimulationsspule um 45 Grad abgewinkelt. Am 5. und 10. Behandlungstag sowie zu drei weiteren Zeitpunkten in der 24 Wochen andauernden Nachbeobachtungszeit (im Folgenden Follow-Up 1, Follow-Up 2 und Follow-Up 3) wurden die Veränderungen des Tinnitus Schweregrads jeweils mit dem TF und dem THI erhoben. Über die Dauer der Behandlungsphase wurden die Probanden täglich hinsichtlich auftretender unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der rTMS befragt.

Unabhängig von der Versuchsgruppenzuordnung wurden bei jedem Tinnituspatienten zwei EEG-Ableitungen vorgenommen. Zwischen den Messungen lagen mindestens elf Tage (erste Messung am ersten Behandlungstag vor der Anwendung der Stimulation, zweite Messung am letzten Behandlungstag im Anschluss an die Stimulation) und maximal drei Wochen (erste Messung in der Woche vor der Behandlung, zweite Messung in der Woche nach der Behandlung). Um etwaige Veränderungen im EEG zwischen den Messzeitpunkten der Magnetstimulation zuschreiben zu können, sollte ein größerer Zeitraum zwischen den Messungen vermieden werden.

Zur Ermittlung etwaiger Placebo-Effekte wurde bei den Probanden der Placebo-Bedingung dasselbe Vorgehen gewählt.

Eine genaue Darstellung des Studienablaufs findet sich in Tabelle 5, welche dem Studienprotokoll der Multizenter-Studie entnommen wurde (Landgrebe et al., 2008). Nicht berücksichtigte Methoden wurden in der Tabelle markiert. Darüber hinaus wurden

die EEG-Messungen der Tabelle hinzugefügt, die einen zentralen Bestandteil der hier beschriebenen Studie ausmachen.

Tabelle 5: Studienablauf nach Landgrebe et al. (2008); V = Visite; R = Randomisierung; FU =Follow-Up.

| | Screening | Baseline | R | Behandlungsphase | | | | | | | | | | Follow-Up | | |
|--------------------------------------|-------------------|------------|---|------------------|----|----|----|----|---------|----|----|-----|-----|-----------|-----------|-------------------------|
| | | | | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 | V12 (FU1) | V13 (FU2) | V14 ¹⁷ (FU3) |
| Visite | V0 | V1 | | | | | | | | | | | | | | |
| Woche | | Woche 0 | | Woche 1 | | | | | Woche 2 | | | | | Woche 3 | Woche 10 | Woche 26 |
| Tag | | -11 bis -9 | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 17 – 19 | 66 – 68 | 180 - 182 |
| Einwilligungserklärung | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| HNO-Untersuchung / Audiologie | X | | | | | | | | | | | | | X | | |
| Demographische Daten | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anamnese | X | | | | | | | | | | | | | | | |
| Begleiterkrankungen | X | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Begleitmedikation | X | X | | | | | | | | | | | X | | | |
| Körperliche Untersuchung | | X | | | | | | | | | | | X | | | X |
| Vitalparameter (HF, RR) | | X | X | | | | | | | | | | X | | | X |
| THI | (X) ¹⁸ | X | | | | | | X | | | | | X | X | X | X |
| TF, SF 12¹⁹ | | X | | | | | | X | | | | | X | X | X | X |
| NAS | | X | X | | | | X | | | | | | X | X | X | X |
| NEO FFI, RS-11 | | X | | | | | | | | | | | | | | |
| BDI-II | | X | | | | | | | | | | | X | | | |
| CGI | | X | | | | | | | | | | | X | X | X | X |
| Ein-/ Ausschlusskriterien | | X | | | | | | | | | | | | | | |
| Randomisierung | | | X | | | | | | | | | | | | | |
| rTMS Behandlung | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| Unerwünschte Ereignisse | | | | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | | |
| EEG-Ableitung | | | | X | | | | | | | | | X | | | |

¹⁷ Abschlussvisite¹⁸ Dient der Überprüfung der Studentauglichkeit und geht nicht in die statistische Auswertung mit ein¹⁹ Methoden, die nicht Gegenstand der vorliegenden Promotionsstudie sind

4.3 Selektionskriterien für die Aufnahme in die Untersuchungsgruppe

Entsprechend des Studiendesigns der Multizenter-Studie (Landgrebe et al., 2008) wurden diverse Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion von Tinnituspatienten festgelegt (vgl. Tabelle 6). Nur bei Bestätigung sämtlicher Einschluss- und Ablehnung aller Ausschlusskriterien erfolgte die Aufnahme eines Probanden in die Studie.

Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Untersuchungsgruppe.

| Einschlusskriterien | |
|----------------------------|---|
| 1. | Diagnose eines chronischen Tinnitus |
| 2. | Alter: 18-70 Jahre |
| 3. | männliche oder weibliche Patienten |
| 4. | Tinnitusdauer von 6 Monaten bis 4 Jahren |
| 5. | Beschwerdelast von mindestens 38 Punkten gemessen mit dem Tinnitus-Handicap-Inventory (Newman et al. 1996/ 1998) innerhalb von 12 Wochen vor Behandlungsbeginn |
| 6. | der Patient wurde nie zuvor mit rTMS behandelt |
| 7. | normales Hörvermögen innerhalb von 12 Wochen vor Behandlungsbeginn, festgestellt mithilfe eines Audiogramms: Hörvermögen von max. 5 dB unter der 10 % Perzentile (DIN EN ISO 7029) für das jeweilige Alter und Geschlecht in den gemessenen Standardfrequenzen sowie keine Schallleitungsstörung von mehr als 15 dB in irgendeiner Standardfrequenz |
| Ausschlusskriterien | |
| 1. | objektiver Tinnitus |
| 2. | gleichzeitige andere Tinnitusbehandlungsversuche |
| 3. | Patienten mit Innenohrschwerhörigkeit, die die 0,25 Fraktile des Altersäquivalent übersteigt |
| 4. | Patienten mit einer Schallleitungsstörung von mehr als 15 dB |
| 5. | klinisch relevante psychiatrische Komorbidität |
| 6. | begleitende Einnahme psychotroper Medikamente (z. B. Antidepressiva, Neuroleptika, Benzodiazepine) |
| 7. | Gehirnmalformationen, Kopfverletzungen, cerebrovaskuläre Ereignisse, neurodegenerative Erkrankungen in der Anamnese oder Zustand nach schweren Kopfverletzungen oder Hirnoperationen |
| 8. | schwere, instabile somatische Komorbidität |
| 9. | bekannte Epilepsie |
| 10. | Herzschrittmacher oder implantierte ferromagnetische Metallteile in der Nähe des Stimulationsortes |
| 11. | Schwangerschaft und Stillzeit |
| 12. | Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption |
| 13. | Patienten, die sich nicht selbstständig verständigen konnten oder bei denen Schwierigkeiten beim Einhalten des Studienprotokolls vermutet wurde |
| 14. | Teilnahme an einer klinischen Studie innerhalb der letzten 30 Tage |

4.4 Methoden

4.4.1 rTMS

Die rTMS wurde mit einem Magstim Rapid Stimulator (The Magstim Company Ltd., Whitland, UK) durchgeführt. Es wurde eine wassergekühlte, achterförmige 70-mm-Spule verwendet.

Vor der Stimulation wurde unter elektromyografischer Kontrolle des Aktionspotentials des *Musculus abductor pollicis brevis* (Rossini et al., 1994) die individuelle MT der Studienteilnehmer bestimmt. Die motorisch evozierten Potentiale wurden dabei mithilfe eines Amplaid EMG 14 Elektromyogrammgerätes (Fa. Micromed, Freiburg, Deutschland) aufgezeichnet. Die rTMS-Spule wurde tangential auf dem Schädel oberhalb des primären motorischen Kortex²⁰ positioniert. Bei der Erzeugung von Einzelstimuli wurde die Spule schrittweise versetzt, um den Punkt der optimalen Stimulation des rechten *Musculus abductor pollicis brevis* aufzudecken. Entsprechend des in Abschnitt 2.2.2 beschriebenen Vorgehens wurde die Stimulationsintensität so variiert, dass die MT erreicht wurde.

Die rTMS erfolgte für die Patienten der Verum-Bedingung an zehn Tagen, unterbrochen von einem Wochenende (zweimal fünf Tage). Mit einer Frequenz von 1 Hz, einer Stimulationsintensität von 110 % der motorischen Ruheschwelle und 2000 Stimuli pro Sitzung wurde die rTMS am linken primär-auditorischen Kortex appliziert. Aus der Anzahl der Stimuli und der Frequenz der rTMS ergibt sich eine Stimulationsdauer von 2000 Sekunden, d. h. 33,33 Minuten. Die Spulenlokalisierung orientierte sich an dem 10/20-System (Jasper, 1958), um der individuellen Schädelform der Probanden Rechnung tragen zu können. Das Zentrum der Spule befand sich oberhalb der Position der Elektrode T3, parallel zu der T3-Cz-Linie, jedoch kaudal verschoben²⁰. Um zu gewährleisten, dass in jeder Sitzung die Spule über der identischen Position angebracht werden konnte, erhielt jeder Proband eine enganliegende elastische Haube. Der Abstand des vorderen Haubenrandes zum Nasion wurde gemessen und das 10/20-System zur Bestimmung des linken primär-auditorischen Kortex²⁰ eingezeichnet.

²⁰ Eine genau Beschreibung der Spulenpositionierung mit Hilfe des 10-20-EEG-System findet sich bei Klupp (in Druck).

Bei den Studienteilnehmern der Placebo-Bedingung wurde die Spule zur Vermeidung von Stimulationseffekten um 45 Grad abgewinkelt, sodass die vorderen Spulenwicklung bei T3 am Kopf anlag.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die verwendeten Stimulationsparameter.

Tabelle 7: *Übersicht über die in der Promotionsstudie verwendeten Stimulationsparameter der rTMS.*

| | |
|--|-------------------------------|
| Spulenart | zirkuläre 70 mm Doppelspule |
| Stimulationsort | linker primär-auditive Cortex |
| Frequenz | 1 Hz |
| Intensität (Prozent der motorischen Ruheschwelle) | 110 % |
| Stimuli pro Sitzung | 2000 |
| Stimulationsdauer pro Sitzung | 33,33 Minuten |
| Häufigkeit (Verum-Bedingung) | 2x 5 Tage |

4.4.2 EEG-Messung

Vor der ersten und nach der letzten Behandlung mit rTMS wurde bei jedem Probanden eine zehnminütige EEG-Ruhemessung mit einem 32-Kanal-Elektroenzephalograf der Firma Neuroscan (Model 5083 Syn-Amps) aufgezeichnet. Hierzu wurden die Studienteilnehmer instruiert, während der EEG-Ruhemessung die Augen geschlossen zu halten. Es wurde eine rTMS-kompatible Elektrodenhaube (Easy Caps, EasyCap GmbH, Deutschland) und ringförmige Silber/Silberchlorid-Elektroden verwendet. Die Elektrodenpositionierung orientierte sich an dem internationalen 10/20-System von Jasper (1958). Cz wurde als Referenzelektrode, Fpz als Erdungselektrode verwendet. Um nach der Ableitung der EEG-Aufzeichnungen Augenartefakte korrigieren zu können, wurde ein Elektromyogramm (EOG) aufgezeichnet, welches 1 cm seitlich des Augenwinkels positioniert wurde. Als Ohrreferenzelektroden wurden A1 und A2 verwendet. Unter Verwendung von chloridfreiem Elektrolyt (Abralyt 2000, FMS) wurde ein Elektrodenwiderstand von weniger als 5 kΩ sichergestellt. Die Aufnahmerate betrug 1000 Hz.

4.4.3 Fragebögen zu Tinnitus

Im Folgenden werden der Tinnitus-Fragebogen (Goebel & Hiller, 1998) sowie das Tinnitus-Handicap-Inventory (Newman et al., 1996) beschrieben, die zur Erfassung der

tinnitusspezifischen Belastung zu sechs verschiedenen Zeitpunkten eingesetzt wurden. Im Einzelnen wurden sie vor der Behandlungsphase, am fünften und am letzten Behandlungstag sowie dreimal in der Nachbeobachtungsphase angewendet. Aufgrund der Veränderungssensitivität und dem regelmäßigen Einsatz beider Instrumente im deutschsprachigen Raum schienen sie für die vorliegende Promotionsstudie geeignet zu sein.

4.4.3.1 Tinnitus-Fragebogen (TF)

Der Tinnitus-Fragebogen (TF) von Goebel & Hiller (1998) ist die adaptierte deutschsprachige Version des englischen *Tinnitus Questionnaire* von Hallman et al. (1988). Es handelt sich um eine Selbstbeurteilungsskala mit 52 Items zur Erfassung der psychosozialen Belastung und des Schweregrads von chronischem Tinnitus (Goebel & Hiller, 1998). Mit Hilfe von 42 Items, die sechs faktorenanalytisch ermittelten Skalen zugeordnet sind, sollen unterschiedliche Aspekte der Tinnitusbelastung berücksichtigt werden. Diese beziehen sich auf die emotionale Belastung (im Folgenden E von engl. *emotional distress*, 12 Items), die kognitive Belastung (im Folgenden C von engl. *cognitive distress*, 8 Items), die Penetranz des Tinnitus (im Folgenden I von engl. *intrusiveness*, 8 Items), Hörprobleme (im Folgenden A von engl. *auditory perceptual difficulties*, 7 Items), Schlafstörungen (im Folgenden SI von engl. *sleep disturbances*, 4 Items) sowie somatische Beschwerden (im Folgenden So von engl. *somatic complaints*, 3 Items), die mit dem Ohrgeräusch einhergehen. Die übrigen zehn Items beziehen sich auf individuelle Aspekte der Tinnitusbelastung. Alle Items sind dreistufig Likert-skaliert (2 = „stimmt“, 1 = „stimmt teilweise“, 0 = „stimmt nicht“). In Tabelle 8 finden sich Beispiel-Items der einzelnen Skalen sowie die möglichen Punktwerte je Skala.

Tabelle 8: Beschreibung der Skalen des Tinnitus-Fragebogens nach Goebel & Hiller (1998).

| Skala | Anzahl Items | Beispiel-Item | Punktwerte |
|---|--------------|---|---------------|
| emotionale Belastung (E) | 12 | „Wenn die Ohrgeräusche andauern, wird mein Leben nicht mehr lebenswert sein.“ | 0 - 24 |
| kognitive Belastung (C) | 8 | „Ich denke oft darüber nach, ob die Ohrgeräusche jemals weggehen werden.“ | 0 - 16 |
| Penetranz des Tinnitus (I) | 8 | „Die Art, wie die Ohrgeräusche klingen, ist wirklich unangenehm.“ | 0 - 16 |
| Hörprobleme (A) | 7 | „Wegen der Ohrgeräusche fällt es mir schwerer zu telefonieren.“ | 0 - 14 |
| Schlafstörungen (SI) | 4 | „Wegen der Ohrgeräusche wache ich morgens früher auf.“ | 0 - 8 |
| somatische Beschwerden (So) | 3 | „Aufgrund der Ohrgeräusche habe ich Muskelverspannungen an Kopf und Nacken.“ | 0 - 6 |
| TF-Gesamtscore (E + C + I + A + SI + So) | | | 0 - 84 |

Neben skalenspezifischen Werten kann aus der Summierung aller Itemwerte ein Gesamtwert (0 – 84 Punkte) als Ausdruck der Belastung durch die Geräuschwahrnehmung bestimmt werden. Basierend auf einer Stichprobe von ambulanten und stationären Tinnituspatienten (n = 673) (Goebel & Hiller, 1998) lassen sich für die Ausprägungen des Gesamtwertes und entsprechend der subjektiv bewerteten Belastung durch das Ohrgeräusch Quartile bilden, woraus sich eine Einteilung in vier Schweregrade ergibt (Tabelle 9). Während Ausprägungen vom Schweregrad I oder II dem kompensierten Tinnitus zugeordnet werden, wird bei schwerem und schwerstem Tinnitus ab einem Gesamtwert von 47 Punkten von einem dekompensierten Tinnitus ausgegangen.

Tabelle 9: Schweregradeinteilung des ermittelten Tinnitusgesamtwertes im Tinnitus-Fragebogen nach Goebel & Hiller (1998).

| | Schweregrad | Beschreibung | Gesamtwert |
|---------------------------|-------------|---------------------------|------------|
| kompensierter Tinnitus | I | leichtgradiger Tinnitus | 0 – 30 |
| | II | mittelgradiger Tinnitus | 31 – 46 |
| dekompenasierter Tinnitus | III | schwergradiger Tinnitus | 47 – 59 |
| | IV | schwerstgradiger Tinnitus | 60 – 84 |

Die Reliabilität des TF ist gemäß der Werte von Goebel & Hiller (1998) sowohl für den Gesamtwert als auch für die einzelnen Skalen als sehr hoch einzuschätzen. Für die Test-Retest Reliabilität konnte ein Wert von $r = .94$ ($r = .86 - .92$ für die Subskalen) und für die interne Konsistenz von $r = .94$ ($r = .74 - .92$ für die Subskalen) bestimmt werden.

Hinsichtlich der Kriteriumsvalidität zeigen sich Übereinstimmungen mit einem Fragebogen der Deutschen Tinnitus-Liga e. V. (Goebel & Hiller, 1998). Die Autoren wiesen zudem Korrelationen zwischen dem TF und der Symptom-Checkliste-90-R (SCL-90-R) von Derogatis (1977, zitiert nach Goebel & Hiller, 1998) sowie dem Freiburger Persönlichkeitsinventar (FPI-R) von Fahrenberg et al. (1984, zitiert nach Goebel & Hiller, 1998) nach. Diese Zusammenhänge lassen darauf schließen, dass der TF nicht ausschließlich tinnitusspezifische Belastungen, sondern auch allgemeine psychische Belastungen erfasst.

4.4.3.2 Tinnitus-Handicap-Inventory (THI)

Das Tinnitus Handicap Inventory (THI) von Newman et al. (1996) ist eine international häufig verwendete, veränderungssensitive Selbstbeurteilungsskala zur Erfassung der subjektiven tinnituspezifischen Belastung. Der Fragebogen besteht aus 25 Items, die alle dreistufig Likert-skaliert sind (4 = „ja“, 2 = „gelegentlich“, 0 = „nein“). Die Items lassen sich drei Subskalen zuordnen, welche sich auf emotionale (8 Items) und funktionale Beeinträchtigungen (12 Items) beziehen und katastrophalen Effekten (5 Items) des Tinnitus‘ Rechnung tragen. Eine Übersicht über die Skalen und Beispiel-Items findet sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Beschreibung der Skalen des Tinnitus-Handicap-Inventory nach Newman et al. (1996).

| Skala | Anzahl Items | Beispiel-Item | Punktwerte |
|--------------------------------|--------------|--|------------|
| emotionale Beeinträchtigungen | 8 | „Erzeugen die Ohrgeräusche bei Ihnen ein Gefühl der Unsicherheit?“ | 0 - 32 |
| funktionale Beeinträchtigungen | 12 | „Fällt es Ihnen schwer, Ihre Aufmerksamkeit auf andere Dinge zu richten als auf die Ohrgeräusche?“ | 0 - 48 |
| katastrophale Effekte | 5 | „Haben Sie den Eindruck, dass Sie mit den Ohrgeräuschen nicht länger umgehen können?“ | 0 - 20 |
| THI-Gesamtscore | | | 0 - 100 |

Die Summe der Einzel-Items ergibt einen Gesamtwert, der einen Wert zwischen 0 und 100 annehmen kann. Das Ausmaß der Beeinträchtigungen durch das Ohrgeräusch lässt sich laut Newman et al. (1996) in fünf Schweregrade unterteilen (vgl. Tabelle 11)²¹.

Tabelle 11: Schweregradeinteilung des ermittelten Tinnitusgesamtwertes im Tinnitus-Handicap-Inventory nach Newman et al. (1996).

| Schweregrad | Beschreibung | Gesamtwert |
|-------------|--|------------|
| I | geringfügige Belastung (engl. <i>slight</i>) | 0 - 16 |
| II | leichte Belastung (engl. <i>mild</i>) | 18 - 36 |
| III | moderate Belastung (engl. <i>moderate</i>) | 38 - 56 |
| IV | starke Belastung (engl. <i>severe</i>) | 58 - 76 |
| V | sehr starke Belastung (engl. <i>catastrophic</i>) | 78 - 100 |

Als Maß für die interne Konsistenz konnten Newmann et al. (1996) ein Cronbachs Alpha von $\alpha = .93$ berechnen, was auf eine sehr gute Reliabilität des THI hinweist. Die konvergente Validität konnte u. a. mittels Korrelation des THI mit dem Tinnitus Handicap Questionnaire (Kuk et al., 1990, zitiert nach Newmann et al., 1996) bestimmt werden und kann mit $r = .78$ als zufriedenstellend angesehen werden. Dies kann als Hinweis für die Konstruktvalidität des THI gewertet werden.

4.5 Beschreibung der Untersuchungsgruppe

In die Gesamtstichprobe wurden 40 Studienteilnehmer eingeschlossen, davon 20 Probanden mit chronischem Tinnitus (>6 Monate) und 20 gesunde, mit den Tinnituspatienten alters- und geschlechtsgepaarte Probanden in der Kontrollgruppe. Die Tinnituspatienten wurden randomisiert und zu gleichen Teilen einer Verum-Bedingung und einer Placebo-Bedingung zugeordnet.

²¹ Zur Beschreibung der mit dem THI ermittelten Schweregrade der Tinnitusbelastung wurden die englischen Bezeichnungen ins Deutsche übersetzt. Da die deutschsprachigen Begriffe, insbesondere die Übersetzung des 5. Schweregrades, den Sinngehalt der englischen Bezeichnungen nur unzureichend wiedergeben, wurden die Charakterisierungen des Originals hinzugefügt.

| | |
|--------------------------|--------------------------|
| <u>Gesamtstichprobe:</u> | N = 40 |
| <u>Verum-Gruppe:</u> | n = 10 Tinnituspatienten |
| <u>Placebo-Gruppe:</u> | n = 10 Tinnituspatienten |
| <u>Kontrollgruppe:</u> | n = 20 gesunde Probanden |

Insgesamt nahmen 13 weibliche und 27 männliche Probanden an der vorliegenden Promotionsstudie teil. Dies entspricht relativen Häufigkeiten von 32,5 % und 67,5 %. Zum Zeitpunkt V0 ergab sich für alle Probanden ein Altersdurchschnitt von 47.23 Jahren mit minimal 20 Jahren und drei Monaten und maximal 71 Jahren und zwei Monaten ($M = 47.25$, $SD = 14.37$).

Die Tinnituspatienten waren zum ersten Messzeitpunkt durchschnittlich 47.3 Jahre alt, mit einem Minimum von 20 Jahren und sechs Monaten und einem Maximum von 70 Jahren und neun Monaten ($M = 47.35$, $SD = 14.651$).

14 männliche und 6 weibliche Tinnituspatienten nahmen an der Studie teil, woraus sich relative Häufigkeiten von 70 % und 30 % ergeben. Der Verum-Gruppe wurden zwei Frauen und acht Männer, der Placebo-Gruppe vier Frauen und sechs Männer randomisiert zugewiesen.

Von den 20 Studienteilnehmern der gesunden Kontrollgruppe waren 7 weiblich (35 %) und 13 männlich (65 %). Ihr Altersdurchschnitt lag bei 47.15 Jahren mit einem Minimum von 20 Jahren und drei Monaten und einem Maximum von 71 Jahren und zwei Monaten ($M = 47.15$, $SD = 14.478$).

Von den EEG-Ableitungen der insgesamt 20 Tinnituspatienten konnten 18 Datensätze in die Analyse vor Behandlungsbeginn einbezogen werden. Zwei EEG Aufzeichnungen enthielten zu viele Artefakte und mussten deshalb ausgeschlossen werden (je Tinnitusgruppe $n = 9$). Fünf Probanden erschienen nicht zur 2. EEG-Messung, weshalb von diesen nur eine Messung vorliegt. Bei einem Probanden war die 2. Aufzeichnung des Ruhe-EEGs beschädigt, so dass hier nur 14 Teilnehmer mit Tinnitusbelastung berücksichtigt wurden (Verum-Gruppe: $n = 7$; Placebo-Gruppe: $n = 7$). Folglich liegen für die Analyse der 2. Ruhe-EEG-Messung die Ableitungen von 14 bzw. bei der Analyse der N1 und P2 je 15 (Verum-Gruppe: $n = 7$; Placebo-Gruppe: $n = 8$) und der P300 16 Studienteilnehmern (Verum-Gruppe: $n = 8$; Placebo-Gruppe: $n = 8$) vor.

Aufgrund der fehlenden Rückgabe der Fragebögen eines Probanden, welcher der Verum-Gruppe zugeordnet war, konnten 19 Datensätze in die Analyse der tinnitusbezogenen Fragebögen einbezogen werden (Verum-Gruppe: $n = 9$; Placebo-Gruppe: $n = 10$). Tabelle 12 liefert einen Überblick über die einbezogenen Datensätze.

Tabelle 12: Umfänge der einbezogenen Datensätze von Kontroll-, Verum- und Placebo-Gruppe vor und nach der Behandlung in die Analyse von Ruhe-EEG, N1, P2, P300, TF und THI.

| | Prä | | post | | Kontrollgruppe |
|-----------------|-------|---------|-------|---------|----------------|
| | Verum | Placebo | Verum | Placebo | |
| Ruhe-EEG | 9 | 9 | 7 | 7 | 17 |
| N1 | 9 | 9 | 7 | 8 | 20 |
| P2 | 9 | 9 | 7 | 8 | 20 |
| P300 | 9 | 9 | 8 | 8 | 20 |
| TF | 9 | 10 | 9 | 10 | - |
| THI | 9 | 10 | 9 | 10 | - |

4.5.1 Beschreibung der Tinnituswahrnehmung

Von den 20 Tinnituspatienten machten 19 Probanden Angaben zu ihrem Ohrgeräusch und füllten vor, während und nach der Behandlung Fragebögen zur subjektiven Wahrnehmung ihres Ohrgeräusches aus. In der Screening-Visite wurden zudem soziodemographische und anamnestische Daten erhoben. Ein männlicher Patient der Verum-Gruppe brachte auch nach mehrfacher Aufforderung die Fragebögen nicht zurück. Somit beruhen die folgenden Angaben auf einer Stichprobe von 19 Patienten, von denen zwei Frauen und sieben Männer (d. h. 22,22 % und 77,78 %) der Verum-Gruppe und vier Frauen und sechs Männer (d. h. 40 % und 60 %) der Placebo-Gruppe zugeteilt waren.

Zum Zeitpunkt der Screening-Visite betrug die durchschnittliche Dauer des Tinnitus 80,53 Monate, d. h. ca. sechseinhalb Jahre ($M = 80.53$, $SD = 58.66$). Die Patienten berichteten minimal von einer 9-monatigen und maximal von einer 185-monatigen Dauer ihrer Geräuschempfindung. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Mann-Whitney-U-Test; $p = .838$).

Bezogen auf eine Skala von 0 bis 100 berichteten die Patienten im Durchschnitt von einer Lautstärke des Ohrgeräusches von 58,68 mit einem Minimum von 10 und einem Maximum von 100.

Insgesamt 12 der 19 Tinnituspatienten, d. h. sechs (66,67 %) der Verum- und sechs (60 %) der Placebo-Bedingung lebten zum Zeitpunkt der Screening-Visite mit ihrem Partner oder ihrer Familie zusammen. Zwei Probanden (22,22 %) mit Verum-Behandlung gaben an alleine zu leben, während dies 30 % (drei Patienten) mit Placebo-Behandlung berichteten. Jeweils ein Patient (11,11 % in der Verum- und 10 % in der Placebo-Gruppe) machte keine genauen Angaben zu seiner sozialen Situation.

Die Hälfte, d. h. zehn der befragten Probanden gaben an, beruflich vollbeschäftigt zu sein. Dies entsprach sechs Patienten (66,67 %) der Verum- und vier Patienten (40 %) der Placebo-Bedingung. Jeweils ein Patient beider Gruppen (d. h. 11,11 % in der Verum- und 10 % in der Placebo-Gruppe) erklärte, in Teilzeit beruflich tätig zu sein. In der Verum-Gruppe berichteten je weitere 11,11 % (je ein Patient) vorzeitig berentet bzw. in Altersruhestand zu sein. Demgegenüber befanden sich 40 % (vier Studienteilnehmer) der Placebo-Behandlung im Altersruhestand. Ein Proband (10 %) dieser Gruppe war Schüler, Student oder in Ausbildung.

Aus der Verum-Gruppe berichtete ein Studienteilnehmer (11,11 %) keinen Schulabschluss zu haben. In beiden Untersuchungsgruppen erklärten jeweils drei Patienten (d. h. 33,33 % der Verum-, 30 % der Placebo-Gruppe), die Schulbildung mit dem Realschulabschluss beendet zu haben. Je fünf Patienten (d. h. 55,56 % der Verum-, 50 % der Placebo-Gruppe), gaben hier Abitur an. 20 % der Probanden (d. h. zwei Tinnituspatienten), die der Placebo-Gruppe zugeordnet waren, schlossen ihre Schulbildung mit dem Hauptschulabschluss ab.

Insgesamt 16 der 19 Patienten, d. h. acht Patienten und somit 88,89 % der Verum-Gruppe und acht Patienten bzw. 80 % der Placebo-Gruppe, gaben an Rechtshänder zu sein. Jeweils ein Proband (11,11 % der Verum- und 10 % der Placebo-Gruppe) gab eine linke Händigkeit an. Ein Studienteilnehmer (10 %) mit Placebo-Behandlung berichtete von einer beidseitigen Händigkeit.

Hinsichtlich der Familienanamnese negierten 77,78 % (sieben Patienten) der Verum- und 100 % (zehn Patienten) der Placebo-Bedingung Tinnitusbeschwerden in ihrer Familie. Lediglich zwei Patienten (22,22 %) der Verum-Gruppe bestätigten das Auftreten des Ohrgeräusches in ihrer Familie.

Befragt nach der Ätiologie ihrer Geräuschwahrnehmung gaben in der Verum-Gruppe sechs Patienten (66,67 %) an, in Stress die Ursache zu sehen. Zwei Probanden (22,22 %) gaben „Sonstiges“ bei der Frage nach der Ursache für ihren Tinnitus an. Ein Patient sah ein Knalltrauma als ursächlich an. Sieben Patienten (70 %) der Placebo-Bedingung führten ihr Ohrgeräusch auf Stress zurück. Jeweils ein Patient (10 %) machte Veränderungen des Hörvermögens, ein Knalltrauma bzw. sonstiges dafür verantwortlich.

Jeweils 33,33 %, d. h. drei Probanden der Verum-Gruppe lokalisierten ihr Ohrgeräusch in beiden Ohren, jedoch stärker im linken bzw. rechten Ohr. Zwei Probanden (22,22 %) nahmen es in beiden Ohren gleich stark wahr, während ein Patient (11,11 %) den Tinnitus im Inneren des Kopfes lokalisierte. Ein Großteil der Probanden der Placebo-Gruppe (vier Patienten, d. h. 40 %) es im linken Ohr angab zu hören, machte es nur ein Patient (10 %) im rechten Ohr aus. Jeweils 20 % (zwei Patienten) hörten das Ohrgeräusch in beiden Ohren mit Dominanz im linken bzw. rechten Ohr. Ein Patient (10 %) gab an, den Tinnitus in beiden Ohren gleich stark zu hören.

Zudem wurde die Präsenz des Tinnitus‘ erfasst, welcher bei sieben Patienten (77,78 %) aus der Verum- und allen Probanden (100 %) der Placebo-Gruppe als ständig vorhanden beschrieben wurde. Lediglich zwei Patienten (22,22 %) der Verum-Bedingung berichteten, dass sich die Phasen mit und ohne Tonwahrnehmung abwechselten.

Eine Variabilität der Tinnituslautstärke gaben 66,67 % (sechs Patienten) der Verum- und 90 % (neun Patienten) der Placebo-Bedingung an. Dagegen stellte sich die Lautstärke bei drei Patienten (33,33 %) der Verum- und einem Patienten (10 %) der Placebo-Gruppe als konstant dar.

Bei der Beschreibung des Höreindrucks berichteten insgesamt zwölf Patienten, d. h. fünf Patienten (55,56 %) aus der Verum- und sieben Patienten (70 %) aus der Placebo-Gruppe, dass ihnen der Tinnitus wie ein einzelner Ton erscheine. In der Verum-Gruppe verglichen ihn zwei Probanden (22,22 %) mit Lärm, ein Proband (11,11 %) mit Grillen. Ein Patient (11,11 %) konnte keine genauen Angaben machen. In der Placebo-Gruppe erschien das Geräusch einem Patient (10 %) wie ein Grillen, während zwei Probanden (20 %) sonstige, nicht näher beschreibbare Empfindungen angaben.

Die Tinnituspatienten wurden ebenfalls gebeten, die Frequenz ihres Tinnitus‘ einzuordnen. Diese wurde von vier Studienteilnehmern (44,44 %) mit Verum- und drei

Probanden (30 %) mit Placebo-Behandlung als sehr hoch dargestellt. Während ebenfalls 4 (44,44 %) Probanden der erst genannten Studienbedingung die Tinnitusfrequenz als hoch und ein Patient (11,11 %) als tief wahrnahmen, wurde sie von fünf Patienten (50 %) aus der Placebo-Bedingung als hoch- und von zwei Patienten (20 %) als mittelfrequent beschrieben.

Auf die Frage nach etwaigen Vorbehandlungen erklärten drei (33,33 %) Probanden aus der Verum-Gruppe, dass sie sich zuvor nie wegen ihres Ohrgeräusches in Behandlung begeben haben. Ein Patient (11,11 %) aus der Verum- und zwei Patienten (20 %) aus der Placebo-Gruppe gaben an, eine Behandlung hinter sich zu haben, während ein Proband (11,11 %) der Verum-, jedoch sieben Probanden (70 %) der Placebo-Gruppe von zwei bis vier zuvorigen Behandlungen berichteten. Der Großteil der Verum-Gruppe (d. h. vier Probanden, 44,44 %) und ein Proband (10 %) der Placebo-Gruppe berichteten, sich bereits mehr als fünf Behandlungen unterzogen zu haben.

Weiter wurde nach der Verbindung von Stress und Tinnitus sowie Nachtschlaf und dem Ohrgeräusch gefragt. Der Großteil beider Behandlungsgruppen, d. h. sieben Patienten (77,78 %) der Verum- sowie sechs Patienten (60 %) der Placebo-Gruppe interpretierten Stress als verstärkende Bedingung ihrer Tonwahrnehmung. Ein Patient (11,11 %) mit Verum-Behandlung schrieb Stress keinen Einfluss auf das Ohrgeräusch zu im Gegensatz zu drei Patienten (30 %) mit Placebo-Behandlung. Jeweils ein Patient (11,11 % der Verum- und 10 % der Placebo-Gruppe) konnte die Frage nicht eindeutig beantworten.

In beiden Gruppen wurde von je sechs Patienten (66,67 % der Verum- und 60 % der Placebo-Behandlungsgruppe) eine Verbindung zwischen dem Nachtschlaf und Tinnitus verneint. Diese Verbindung wurde von drei Studienteilnehmern der Verum-Gruppe (33,33 %) und vier Teilnehmern der Placebo-Gruppe bestätigt.

Abschließend wurden die Tinnituspatienten nach Schwindel, Kopf- und Nackenschmerzen neben dem Ohrgeräusch befragt. Jeweils zwei Patienten der Verum-Gruppe (22,22 %) bestätigten die gelegentliche Anwesenheit dieser Symptome, während sie von je sieben (77,78 %) negiert wurde. In der Placebo-Gruppe zeigte sich ein uneinheitlicheres Bild, obgleich auch hier der Großteil der Probanden die drei Symptome wahrnahm. Neun Patienten (90 %) gegenüber einem Patient (10 %) berichteten von gelegentlichem Schwindel, während sechs (60 %) der zehn Probanden

hin und wieder unter Kopfschmerzen und acht (80 %) in der Placebo-Gruppe unter Nackenschmerzen litten.

4.6 Datenanalyse

4.6.1 Analyse der EEG-Daten

Die Analyse der EEG-Daten erfolgte mit der Software Brain Vision Analyzer[©] (Brain Products; Version 2.03). Zunächst wurden die Referenzelektroden EOG, A1 und A2 ausgeschlossen. Für die Referenzierung wurden alle Kanäle gegen Cz als Durchschnittsreferenz verwendet. Anschließend erfolgte die Filterung.

Für die Analyse des Ruhe-EEGs sowie der N1 und P2 wurde ein High-Pass Filter von 70 Hz, ein Low-Pass Filter von 0,16Hz, Slope 24dB/oct und ein Notch-Filter von 50 Hz verwendet. Bei der Datenanalyse der P300 lag der High-Pass Filter bei 70 Hz, der Low-Pass Filter bei 0,9947 Hz, Slope 24 dB/oct. Die Aufnahmerate von 1000 Hz wurde auf 250 Hz umgerechnet.

Im Rahmen der Segmentierung des EEGs wurden Segmente von mindestens 100 ms gebildet und eine Baseline-Korrektur vorgenommen (Länge: 1000 ms; Prä Stimulus: 200 ms, Post Stimulus: 800 ms). Für die Artefaktkorrektur des Ruhe-EEGs wurden alle Segmente mit einer Aktivität von +/- 50 μ V ausgeschlossen.

In die Datenanalyse der Ruhe-EEG-Aktivität wurden die Elektroden FP1, FP2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz sowie Pz einbezogen.

Die Peak-Analyse der N1, P2 und P300 wurde semiautomatisch durchgeführt. Die N1-Amplitude wurde definiert als der negativste Wert im Zeitraum von 60-160 ms, die P2-Amplitude als positivster Wert im Bereich 160 und 260 ms. Als P300-Peak wurde der positivste Wert im Zeitraum 280 bis 450 ms Post Stimulus festgelegt. Entsprechend wurden die Amplituden und Latenzen für die Elektroden Fz, Pz und Cz bestimmt.

4.6.2 Analyse der Fragebögen zu Tinnitus

Zur Vorbereitung der statistischen Analyse der Ergebnisse im TF und Thi wurde für jeden Proband und jede Skale Summenwerte berechnet.

5 ERGEBNISSE

Die Ableitungen des Ruhe-EEGs, der evozierten Potentiale sowie die Fragebogenergebnisse wurden grundlegenden statistischen Analysen unterzogen, welche im Folgenden vorgestellt werden. Anschließend werden die weiteren Ergebnisse den Hypothesen der vorliegenden Promotionsstudie zugeordnet.

5.1 EEG

5.1.1 Ruhe EEG

Die Ruhe-EEGs von jeweils neun Tinnituspatienten wurden in die Analyse der Verum- ($n = 9$) bzw. Placebo-Gruppe ($n = 9$) vor der Behandlung einbezogen. Nach der Behandlung waren beide Gruppenumfänge um zwei Probanden reduziert und umfassten sieben Probanden (Verum-Gruppe nach der Behandlung $n = 7$; Placebo-Gruppe nach der Behandlung $n = 7$). Es wurden Ruhe-EEGs von 17 Probanden der gesunden Kontrollgruppe ($n = 17$) in die Studie einbezogen. Die Mittelwerte, und Standardabweichungen für die verschiedenen Studienbedingungen und die Elektroden Fz, Cz und Pz sind im Anhang in Tabelle 25 dargestellt. Zur vereinfachten Lesbarkeit wurden die Elektroden zu frontal (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, Fz), zentral (C3, C4, Cz, T3, T4) und posterior (T5, T6, P3, P4, Pz, O1, O2) zusammengefasst.

5.1.2 N1

In die Studie konnten für die N1-Ableitungen für die beiden Versuchsgruppen vor der Behandlung jeweils neun Probanden ($n = 9$) einbezogen werden, was einem Gesamtumfang der Tinnituspatienten von 18 ($n = 18$) entspricht. Nach der Behandlung konnten sieben Probanden der Verum-Gruppe ($n = 7$) sowie acht Probanden der Placebo-Gruppe ($n = 8$) berücksichtigt werden. Die Kontrollgruppe umfasste 20 gesunde Studienteilnehmer. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler sowie die Minimal- und Maximalwerte für die verschiedenen Studienbedingungen und die Elektroden Fz, Cz und Pz sind im Anhang in Tabelle 26 dargestellt.

In der einfaktoriellen ANOVA zwischen den Gruppen ergaben sich für die N1-Amplituden (in μ V) und -Latenzen (in ms) keine signifikanten Unterschiede. Tabelle 13 liefert einen Überblick über diese Ergebnisse.

Tabelle 13: Einfaktorielle ANOVA der Versuchsgruppen für die N1-Amplituden (µV) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz.

| | | Quadrat-summe | Mittel der Quadrate | df | F | $\alpha = 5\%$ |
|---------------------|-----------------------|---------------|---------------------|----|-------|----------------|
| Fz-Latenz | zwischen den Gruppen | 582.669 | 116.534 | 5 | 0.466 | 0.800 |
| | innerhalb der Gruppen | 16270.514 | 250.316 | 65 | | |
| | gesamt | 16853.183 | | 70 | | |
| Fz-Amplitude | zwischen den Gruppen | 48.569 | 9.714 | 5 | 1.632 | 0.164 |
| | innerhalb der Gruppen | 386.866 | 5.952 | 65 | | |
| | gesamt | 435.435 | | 70 | | |
| Pz-Latenz | zwischen den Gruppen | 729.820 | 145.964 | 5 | 0.642 | 0.668 |
| | innerhalb der Gruppen | 14770.800 | 227.243 | 65 | | |
| | gesamt | 15500.620 | | 70 | | |
| Pz-Amplitude | zwischen den Gruppen | 9.846 | 1.969 | 5 | 0.612 | 0.691 |
| | innerhalb der Gruppen | 209.032 | 3.216 | 65 | | |
| | gesamt | 218.878 | | 70 | | |
| Cz-Latenz | zwischen den Gruppen | 72.047 | 14.409 | 5 | 0.083 | 0.995 |
| | innerhalb der Gruppen | 11341.137 | 174.479 | 65 | | |
| | gesamt | 11413.183 | | 70 | | |
| Cz-Amplitude | zwischen den Gruppen | 39.306 | 7.861 | 5 | 1.199 | 0.320 |
| | innerhalb der Gruppen | 426.092 | 6.555 | 65 | | |
| | gesamt | 465.398 | | 70 | | |

Der Student-Newman-Keuls-Test ($p < .05$) wurde Post-Hoc berechnet. Das harmonische Mittel von 10.073 wurde für die N1-Amplituden und Latenzen bei ungleichen Gruppengrößen über Fz, Pz und Cz bestimmt.

5.1.3 P2

In die Analyse der P2-Ableitungen konnten für beide Versuchsgruppen vor der Behandlung jeweils neun Probanden ($n = 9$) einbezogen werden. Damit wurden die Ableitungen von insgesamt 18 Tinnituspatienten ($n = 18$) vor der Behandlung betrachtet. Nach der Behandlung konnten sieben Probanden der Verum-Gruppe ($n = 7$) und acht Probanden der Placebo-Gruppe ($n = 8$) berücksichtigt werden. Die Kontrollgruppe umfasste 20 gesunde Studienteilnehmer. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler sowie die Minimal- und Maximalwerte für die verschiedenen Studienbedingungen und die Elektroden Fz, Cz und Pz sind im Anhang in Tabelle 37 dargestellt.

Mittels einfaktorieller ANOVA ergaben sich zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede für die P2-Amplituden (in μ V) und -Latenzen (in ms). Tabelle 14 liefert einen Überblick über diese Ergebnisse.

Tabelle 14: Einfaktorielle ANOVA der Versuchsgruppen für die P2-Amplituden (μ V) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz.

| | | Quadratsumme | Mittel der Quadrate | Df | F | $\alpha = 5\%$ |
|---------------------|-----------------------|--------------|---------------------|----|-------|----------------|
| Fz-Latenz | zwischen den Gruppen | 388.036 | 77.607 | 5 | 0.274 | 0.926 |
| | innerhalb der Gruppen | 18405.429 | 283.160 | 65 | | |
| | gesamt | 18793.465 | | 70 | | |
| Fz-Amplitude | zwischen den Gruppen | 16.886 | 3.377 | 5 | 0.405 | 0.844 |
| | innerhalb der Gruppen | 542.147 | 8.341 | 65 | | |
| | gesamt | 559.033 | | 70 | | |
| Pz-Latenz | zwischen den Gruppen | 2703.982 | 540.796 | 5 | 0.541 | 0.744 |
| | innerhalb der Gruppen | 64940.413 | 999.083 | 65 | | |
| | gesamt | 67644.394 | | 70 | | |
| Pz-Amplitude | zwischen den Gruppen | 9.599 | 1.920 | 5 | 0.359 | 0.874 |
| | innerhalb der Gruppen | 347.179 | 5.341 | 65 | | |
| | gesamt | 356.778 | | 70 | | |
| Cz-Latenz | zwischen den Gruppen | 3217.677 | 643.535 | 5 | 1.157 | 0.340 |
| | innerhalb der Gruppen | 36168.914 | 556.445 | 65 | | |
| | gesamt | 39386.592 | | 70 | | |
| Cz-Amplitude | zwischen den Gruppen | 33.329 | 6.666 | 5 | 0.965 | 0.446 |
| | innerhalb der Gruppen | 449.225 | 6.911 | 65 | | |
| | gesamt | 482.555 | | 70 | | |

Als Post-Hoc-Test wurde der Student-Newman-Keuls-Test ($p < .05$) angewendet. Wegen ungleicher Gruppengröße ergab sich für die P2-Amplituden und Latenzen über Fz, Pz und Cz ein harmonische Mittel von 10.073.

5.1.4 P300

Für die P300-Ableitungen konnten für die beiden Versuchsgruppen vor der Behandlung jeweils neun ($n = 9$) und nach der Behandlung acht Probanden ($n = 8$) einbezogen werden. Die Kontrollgruppe umfasste 20 gesunde Studienteilnehmer. Die Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler sowie die Minimal- und Maximalwerte für die verschiedenen Studienbedingungen und die Elektroden Fz, Cz und Pz sind im Anhang in Tabelle 37 dargestellt.

In der einfaktoriellen ANOVA zwischen den Gruppen ergaben sich für die P300-Amplituden (in μ V) und -Latenzen (in ms) signifikante Unterschiede für die Latenz an der Pz-Elektrode ($F = 4.098$, $df = 4$, $p = .006$) und der Cz-Elektrode ($F = 8.297$, $df = 4$, $p = .000$) sowie für die Amplitude an Cz ($F = 2.616$, $df = 4$, $p = .046$). Tabelle 15 liefert einen Überblick über diese Ergebnisse.

Tabelle 15: Einfaktorielle ANOVA der Versuchsgruppen für die P300-Amplituden (μ V) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz.

| | | Quadratsumme | Mittel der Quadrate | df | F | $\alpha = 5\%$ |
|---------------------|-----------------------|--------------|---------------------|----|-------|----------------|
| Fz-Latenz | zwischen den Gruppen | 12153.918 | 2430.784 | 5 | 0.997 | 0.426 |
| | innerhalb der Gruppen | 158405.181 | 2437.003 | 65 | | |
| | gesamt | 170559.099 | | 70 | | |
| Fz-Amplitude | zwischen den Gruppen | 44.728 | 8.946 | 5 | 0.931 | 0.467 |
| | innerhalb der Gruppen | 624.548 | 9.608 | 65 | | |
| | gesamt | 669.277 | | 70 | | |
| Pz-Latenz | zwischen den Gruppen | 38125.981 | 7625.196 | 5 | 2.983 | 0.017 |
| | innerhalb der Gruppen | 166128.667 | 2555.826 | 65 | | |
| | gesamt | 204254.648 | | 70 | | |
| Pz-Amplitude | zwischen den Gruppen | 41.832 | 8.366 | 5 | 1.251 | 0.296 |
| | innerhalb der Gruppen | 434.745 | 6.688 | 65 | | |
| | gesamt | 476.576 | | 70 | | |
| Cz-Latenz | zwischen den Gruppen | 104939.742 | 20987.948 | 5 | 5.392 | 0.000 |
| | innerhalb der Gruppen | 253000.990 | 3892.323 | 65 | | |
| | gesamt | 357940.732 | | 70 | | |
| Cz-Amplitude | zwischen den Gruppen | 123.747 | 24.749 | 5 | 2.329 | 0.052 |
| | innerhalb der Gruppen | 690.743 | 10.627 | 65 | | |
| | gesamt | 814.490 | | 70 | | |

Post-Hoc wurde der Student-Newman-Keuls-Test ($p < .05$) angewendet. Wegen ungleicher Gruppengröße wurde für die P300-Amplituden und Latenzen über Fz, Pz und Cz das harmonische Mittel von 10.073 angewendet.

5.2 Fragebogenergebnisse

Abgesehen von der fehlenden Rückgabe der Fragebögen eines Probanden gab es keine weiteren fehlenden Werte, und es konnten 19 Datensätze in die Analyse der tinnitusbezogenen Fragebögen einbezogen werden.

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse zum TF und anschließend zum THI dargestellt.

5.2.1 TF

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung zeigte sich für die neun Probanden der Verum-Gruppe hinsichtlich des Gesamtwertes ein Mittelwert von $M = 40.78$ ($SD = 17.167$) im TF. Am 5. Behandlungstag mit rTMS lag dieser bei $M = 40.00$ ($SD = 18.908$) und verringerte sich bis zum 12. Behandlungstag auf $M = 39.78$ ($SD = 19.123$). In der Nachbeobachtungsphase konnte bei den Patienten der Verum-Behandlung während der ersten Follow-Up-Untersuchung ein Mittelwert $M = 38.44$ ($SD = 19.603$), während Follow-Up 2 ein Wert von $M = 38.11$ ($SD = 22.206$) und zuletzt (Follow-Up 3) ein Mittel von $M = 39.00$ ($SD = 20.911$) bestimmt werden.

Für die zehn Probanden der Placebo-Gruppe lässt sich für die Baseline-Untersuchung ein Mittelwert des Gesamtwertes im TF von $M = 40.50$ ($SD = 14.74$) feststellen. Nach fünf Scheinbehandlungstagen lag dieser bei $M = 45.50$ ($SD = 22.59$) und sank zum 12. Behandlungstag auf $M = 42.30$ ($SD = 20.18$). In der Nachbeobachtungsphase lag der Summenmittelwert bei $M = 41.10$ ($SD = 19.56$). Für die 2. Follow-Up-Untersuchung konnte ein Wert von $M = 41.40$ ($SD = 23.35$) bestimmt werden, der sich bis zur letzten Nachbeobachtung (Follow-Up 3) auf $M = 40.70$ ($SD = 22.11$) veränderte.

5.2.2 THI

Für die Verum-Gruppe ließ sich für die Baseline-Untersuchung ein mittlerer Gesamtwert von $M = 60.22$ ($SD = 21.44$) ermitteln. Bis zum 5. Behandlungstag sank dieser auf $M = 47.11$ ($SD = 30.63$) und lag an Behandlungstag 12 bei $M = 47.56$ ($SD = 28.98$). In der Nachbeobachtungsphase lag der Mittelwert zum Zeitpunkt des Follow-Up 1 bei $M = 46.00$ ($SD = 28.50$), bei Follow-Up 2 bei $M = 46.67$ ($SD = 30.74$) und veränderte sich schließlich bei Follow-Up 3 auf einen Wert von $M = 48.67$ ($SD = 29.12$).

Für die Tinnituspatienten mit Placebo-Behandlung konnte bei der Baseline-Messung im THI ein mittlerer Gesamtwert von $M = 62.40$ ($SD = 22.60$) berechnet werden. Bei der zweiten Messung (5. Behandlungstag) lag der Mittelwert bei $M = 55.80$ ($SD = 27.83$) und sank zum 12. Behandlungstag auf $M = 52.80$ ($SD = 27.12$). Zum ersten Zeitpunkt der Nachbeobachtungsphase (Follow-Up 1) konnte ein mittlerer Summen-

score von $M = 54.60$ ($SD = 27.42$) bestimmt werden. Dieser veränderte sich zur Follow-Up-2-Untersuchung auf $M = 52.20$ ($SD = 29.76$) und schließlich auf $M = 51.00$ Punkte ($SD = 29.56$) bei Follow-Up 3.

5.3 Hypothesen

5.3.1 Hypothese 1: Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen chronischen Tinnituspatienten und einer gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich der neurophysiologischen Aktivität im Ruhe-EEG und in den ereigniskorrelierten Potentialen N1, P2 und P300.

5.3.1.1 Ruhe EEG

Für das Ruhe-EEG konnte mit einem unabhängigen T-Test zwischen den Tinnituspatienten und der Kontrollgruppe rechtshemisphärisch im Thetaband ein signifikanter Unterschied reduzierter absoluter Power (μV^2) an der Elektrode T4 festgestellt werden ($p = .032$). Die Betrachtung der Mittelwerte zeigt eine Verringerung der absoluten Power bei den Tinnituspatienten (Tinnituspatienten vor der Behandlung: $M = 1.486$, $SD = 0.547$; Kontrollgruppe $M = 1.947$, $SD = 0.661$).

Abbildung 2 zeigt Skalp-Darstellungen dieser Unterschiede für das gesamte Theta-Frequenzband sowie für die einzelnen Frequenzen des Thetabandes. Demnach liegen die signifikanten Unterschiede speziell im Bereich von 5 Hz.

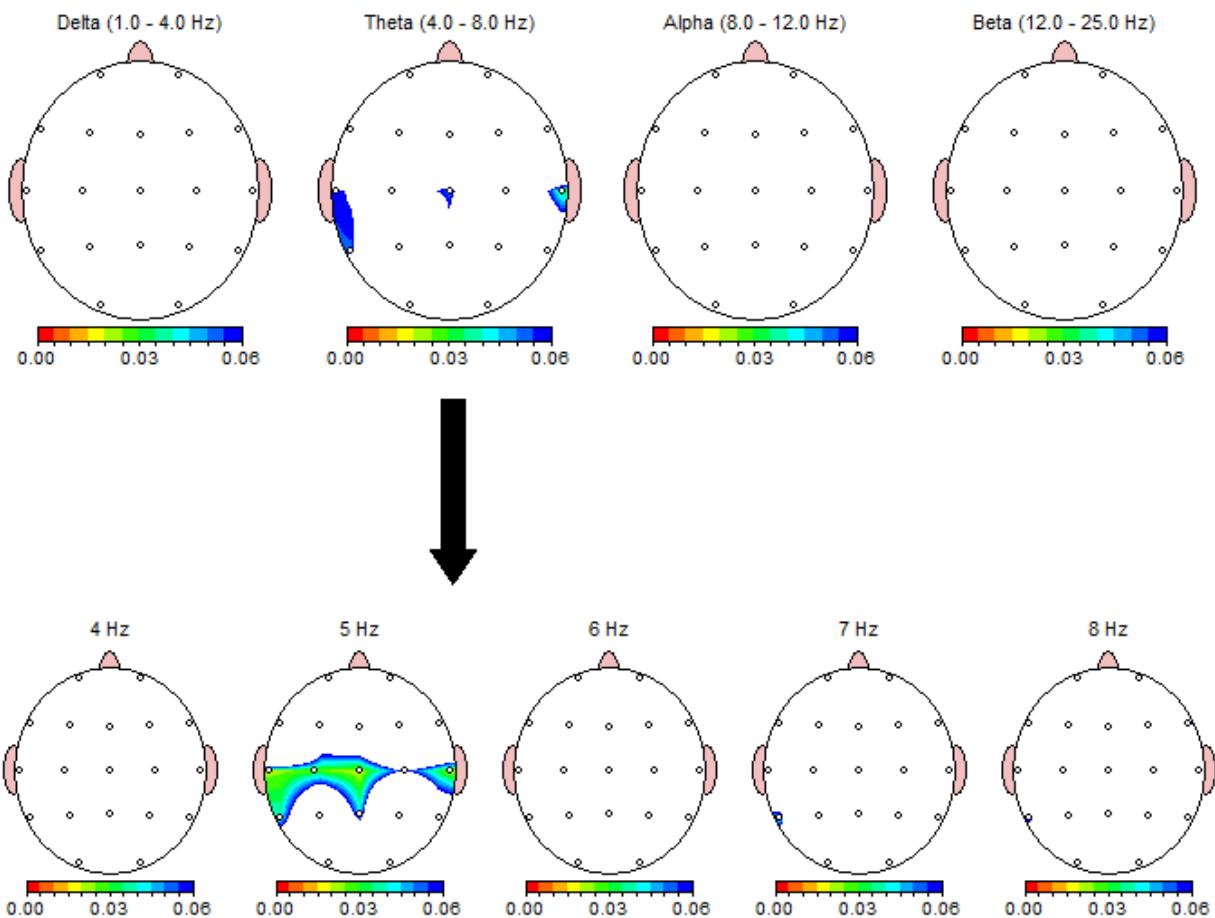


Abbildung 2: Die Skalp-Darstellungen zeigen farblich markiert die mit unabhängigen T-Tests ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten (vor der Behandlung) und der Kontrollgruppe für die absolute Power (μV^2) für $p = 0.00–0.06$ (im Farbverlauf rot bis blau). Die Unterschiede erreichen im Thetaband (4.0-8.0 Hz) für die Einzelfrequenz 5 Hz an der Elektrode T4 signifikantes Niveau.

Für die gleichen Gruppen konnten signifikante Unterschiede erhöhter absoluter Power (μV^2) der Elektroden Fz ($p = .024$) und Cz ($p = .029$) im Frequenzband High Gamma bestimmt werden. An Fz zeigte der Mittelwertvergleich eine Verringerung bei den Tinnituspatienten vor der Behandlung (Tinnituspatienten vor der Behandlung: $M = 0.1230$, $SD = 0.056$; Kontrollgruppe $M = 0.1232$, $SD = 0.199$) während für Cz auf diese Weise keine Unterschiede erkennbar sind (Tinnituspatienten vor der Behandlung: $M = 0.082$, $SD = 0.041$; Kontrollgruppe $M = 0.082$, $SD = 0.037$).

Die Unterschiede werden in Abbildung 3 mit einer Skalp-Darstellung für das gesamte Frequenzband sowie für die einzelnen Frequenzen verbildlicht. Es zeigt sich, dass die Unterschiede über das gesamte Frequenzband zu finden sind, jedoch vorwiegend bei 46-49 Hz.

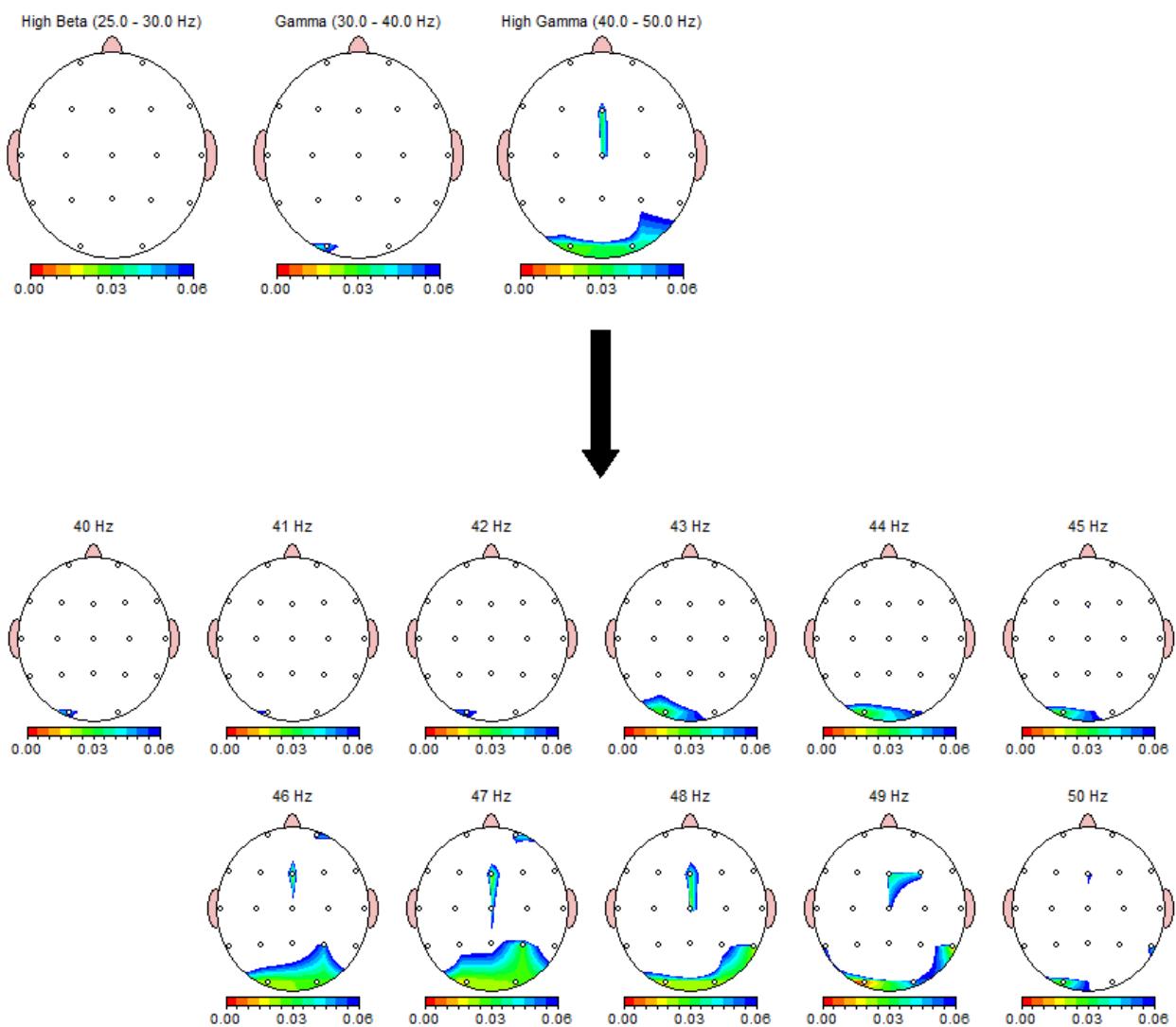


Abbildung 3: Die Skalp-Darstellungen zeigen farblich markiert die mit unabhängigen T-Tests ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten (vor der Behandlung) und der Kontrollgruppe für die absolute Power (μV^2) für $p = 0.00-0.06$ (im Farbverlauf rot bis blau). Die Unterschiede erreichen im High Gammaband (40.0-50.0 Hz) für die Einzelfrequenz 46-49 Hz an den Elektroden Fz und Cz signifikantes Niveau.

In der relativen Power (%) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Tinnituspatienten und den gesunden Probanden.

Tabelle 16 fasst die signifikanten Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten und den gesunden Probanden zur Übersicht zusammen.

Tabelle 16: Unabhängige T-Tests zwischen den Tinnituspatienten vor der Behandlung und der gesunden Kontrollgruppe in der Ruhe-EEG-Aktivität: Signifikante Unterschiede.

| Mikrovolt | Frequenzband | Elektrode | $\alpha = 5\%$ |
|---|-----------------------|-----------|----------------|
| reduzierte absolute Power (μV^2) | Theta (4-8 Hz) | T4 | .032 |
| verstärkte absolute Power (μV^2) | High Gamma (40-50 Hz) | Fz Cz | .024 .029 |

Aufgrund der kleinen Stichprobe und der nicht durchgängigen Varianzhomogenität (siehe Tabelle 27) wurde zusätzlich ein nicht-parametrischer Test durchgeführt. Mit dem Mann-Whitney U-Test konnten keine Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten und der gesunden Kontrollgruppe ermittelt werden.

5.3.1.2 N1

Mit einem unabhängigen T-Test zwischen den Tinnituspatienten vor der Behandlung und der Kontrollgruppe konnte für die N1-Ableitungen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Amplitude an der Elektrode Fz ($p = .030$) ermittelt werden (Tinnituspatienten vor der Behandlung: $M = -4.488$, $SD = 2.069$; Kontrollgruppe $M = -6.248$, $SD = 2.946$). Dieser Unterschied wies nach Bonferroni-Korrektur ($p' < .05$) kein signifikantes Niveau auf. Ebenso wies der signifikante Unterschied hinsichtlich der Cz-Amplitude zwischen den genannten Gruppen ($p = .043$) nach Bonferroni-Korrektur ($p' < .05$) kein signifikantes Ergebnis auf.

Bei nicht durchgängiger Varianzhomogenität (Pz-Latenz: $p = .003$ im Levene-Test) konnten in der nicht-parametrischen Testung ebenfalls keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 28 dargestellt.

5.3.1.3 P2

Für die P2-Ableitungen konnten mit unabhängigen T-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten vor der Behandlung und der Kontrollgruppe ermittelt werden. Bei der Überprüfung der Varianzhomogenität wies der Levene-Test bezüglich der Latenzen an der Elektrode Fz ($p = .025$) und der Amplitude an Cz ($p = .031$) auf Inhomogenitäten hin. Eine daher nachgesetzte nicht-parametrische Testung bestätigte die Ergebnisse aus den T-Tests (siehe Anhang, Tabelle 33).

5.3.1.4 P300

Beim Vergleich der Tinnituspatienten vor der Behandlung mit der gesunden Kontrollgruppe mittels unabhängiger T-Tests konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Latenz an der Pz-Elektrode ($p = .025$) festgestellt werden (Tinnituspatienten vor der Behandlung: $M = 359.78$, $SD = 62.051$; Kontrollgruppe $M = 322.00$, $SD = 38.268$). Nach Bonferroni-Korrektur ($p' < .05$) zeigte sich dieser als nicht mehr signifikant. Gleichermaßen verhielt es sich beim Vergleich der genannten Gruppen für die CZ-Latenz (Tinnituspatienten vor der Behandlung: $M = 366.22$, $SD = 78.865$; Kontrollgruppe $M = 308.40$, $SD = 29.591$). Der zunächst berechnete signifikante Unterschied ($p = .006$) konnte nach Bonferroni-Korrektur ($p' < .05$) nicht festgestellt werden.

Aufgrund der kleinen Stichprobe und der nicht durchgängigen Varianzhomogenität (Levene-Test: Fz-Latenz mit $p = .021$ und Cz-Latenz mit $p = .000$) wurde eine nicht-parametrische-Testung durchgeführt. Diese zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten und den gesunden Probanden hinsichtlich der Fz-Amplitude mit Mann-Whitney $U = 111$ ($z = -2.017$, $p = 0.044$ bei Tinnituspatienten vor der Behandlung: $M = 4.351$, $SD = 3.318$; Kontrollgruppe $M = 6.091$, $SD = 2.894$) sowie der Latenz an Pz mit $U = 100$ ($z = -2.341$, $p = 0.019$) und an Cz mit $U = 83$ ($z = -2.844$, $p = 0.004$). Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 38 aufgeführt.

In Abbildung 4 sind die Mittelwerte (μ V) des Vergleichs der Tinnituspatienten vor der Behandlung mit der gesunden Kontrollgruppe für die Elektroden Fz, Cz und Pz dargestellt. Es lassen sich Unterschiede hinsichtlich der eingezeichneten evozierten Potentialen N1, P2 und P300 erkennen, die gemäß der statistischen Berechnung kein signifikantes Niveau aufweisen.

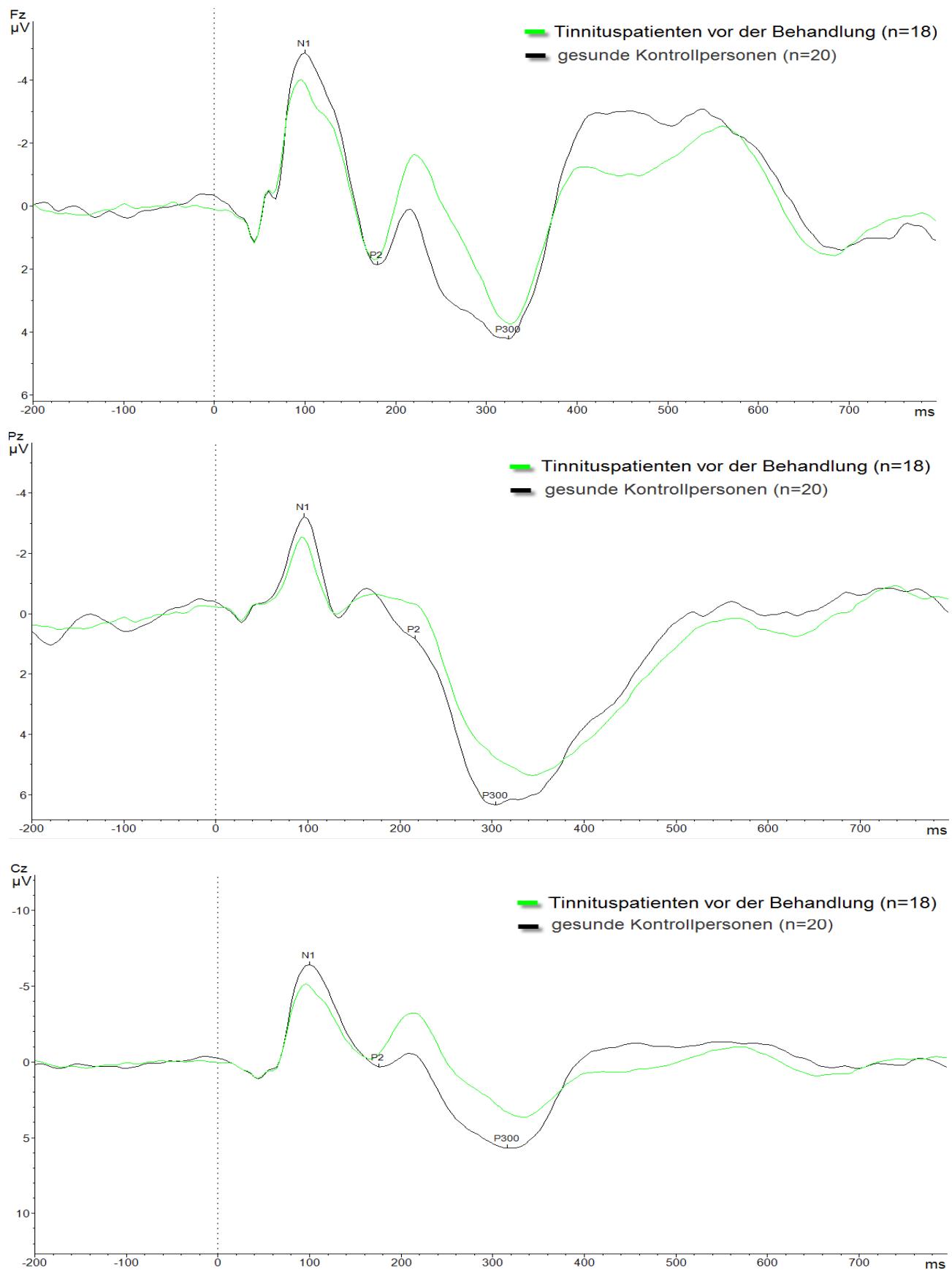


Abbildung 4: Darstellung der Mittelwerte (μ V) mit den eingezeichneten evozierten Potentialen N1, P2 und P300; X – Achse: Zeit in ms; Y- Achse: Amplitudenwerte in μ V; grün: Tinnituspatienten vor der Behandlung; schwarz: Kontrollgruppe bei Fz, Cz und Pz.

5.3.2 Hypothese 2: Der Behandlungserfolg mit rTMS äußert sich bei Patienten mit chronischem Tinnitus in signifikanten Unterschieden gegenüber Patienten mit chronischem Tinnitus, die mit einem Placebo behandelt wurden, hinsichtlich

2a) einer signifikanten Reduktion der EEG Ruhe-Aktivität im Gammaband oder einer Zunahme der Aktivität im Alphaband des Ruhe-EEGs, insbesondere in links-temporalen Gehirnregionen

Mit unabhängigen T-Tests wurden die Ruhe-EEGs der Verum-Gruppe vor und nach der Behandlung auf Unterschiede untersucht. Hinsichtlich der absoluten Power lagen keine Unterschiede von signifikantem Niveau vor.

Es zeigte sich linkshemisphärisch ein signifikanter Unterschied von verstärkter relativer Power (%) des Alphabandes an der Elektrode F7 ($p = .038$). Die Betrachtung der Mittelwerte zeigt eine Verringerung der relativen Power bei der Verum-Gruppe vor der Behandlung (Verum-Gruppe vor der Behandlung: $M = 19.429$, $SD = 8.809$; Verum-Gruppe nach der Behandlung: $M = 28.616$, $SD = 28.616$). Der Unterschied lässt sich in der Abbildung 5 des Gesamtfrequenzbandes, jedoch nicht in den Einzelfrequenzen erkennen.

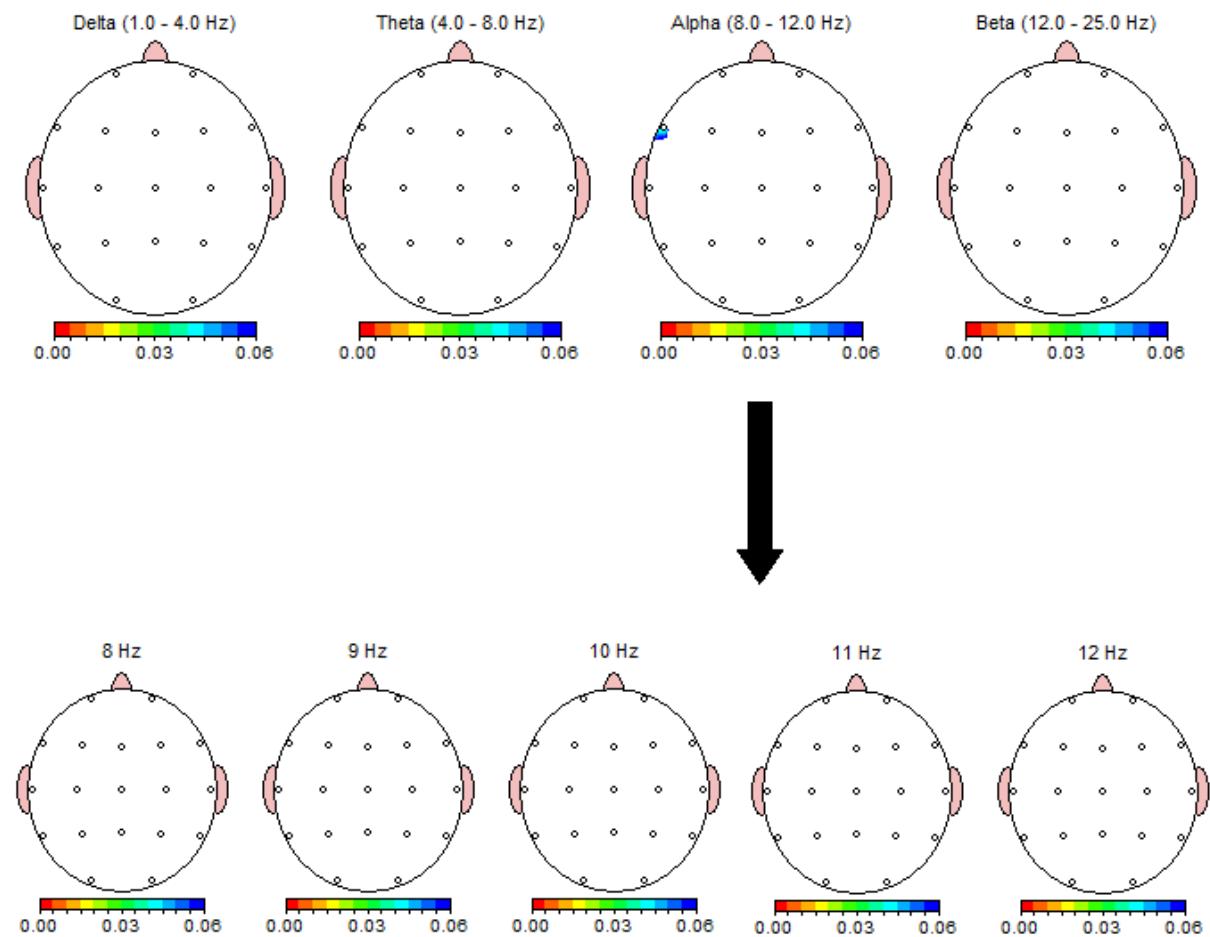


Abbildung 5: Die Skalp-Darstellungen zeigen farblich markiert die mit unabhängigen T-Tests ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen der Verum-Gruppe vor und nach der Behandlung für die relative Power (%) für $p = 0.00–0.06$ (im Farbverlauf rot bis blau). Die Unterschiede erreichen im Alphaband (8-12 Hz) an der Elektrode F7 signifikantes Niveau.

Tabelle 17 gibt einen zusammenfassenden Überblick über die signifikanten Unterschiede zwischen der Verum-Gruppe nach und vor der Behandlung in der Ruhe-Aktivität.

Tabelle 17: Unabhängige T-Tests zwischen der Verumgruppe vor und nach der Behandlung in der Ruhe-EEG-Aktivität: Signifikante Unterschiede.

| Mikrovolt | Frequenzband | Elektrode | $\alpha = 5\%$ |
|-------------------------------|-----------------|-----------|----------------|
| verstärkte relative Power (%) | Alpha (8-12 Hz) | F7 | .038 |

Die nachgesetzte nicht-parametrische Berechnung mit dem Wilcoxon Rangsummen-Test ergab für den Vergleich der beiden Ableitungszeitpunkte bei Verum-

Behandlung eine signifikante Verringerung der Aktivität im High Betaband an der Elektrode F4 ($z = -1.992$, $p = 0.046$ bei Verum-Gruppe vor der Behandlung: $M = 0.592$, $SD = 0.404$; Verum-Gruppe nach der Behandlung: $M = 0.509$, $SD = 0.442$).

Für das Gammaband konnte eine Verstärkung der Hirnaktivität an der Elektrode F3 ($z = -1.992$, $p = 0.046$ bei Verum-Gruppe vor der Behandlung: $M = 0.485$, $SD = 0.252$; Verum-Gruppe nach der Behandlung: $M = 0.336$, $SD = 0.192$) sowie eine Verringerung an F4 ($z = -1.992$, $p = 0.046$ bei Verum-Gruppe vor der Behandlung: $M = 0.537$, $SD = 0.491$; Verum-Gruppe nach der Behandlung: $M = 0.434$, $SD = 0.464$) festgestellt werden. Im Frequenzbereich von High Gamma ergab sich eine Verringerung an T6 ($z = -2.201$, $p = 0.028$ bei Verum-Gruppe vor der Behandlung: $M = 0.179$, $SD = 0.076$; Verum-Gruppe nach der Behandlung: $M = 0.131$, $SD = 0.055$).

Im Vergleich der EEG-Ruhe-Aktivitäten der Placebo-Gruppe nach und vor der Behandlung mit unabhängigen T-Tests ließen sich keine Unterschiede hinsichtlich der absoluten Power (μV^2) ermitteln.

Rechts temporal konnte ein signifikanter Unterschied der reduzierten relativen Power (%) im Betaband an T4 ($p = .023$) festgestellt werden. Abbildung 6 verdeutlicht, dass dieser Unterschied für das gesamte Frequenzband, jedoch nicht für die einzelnen Frequenzen sichtbar wurde.

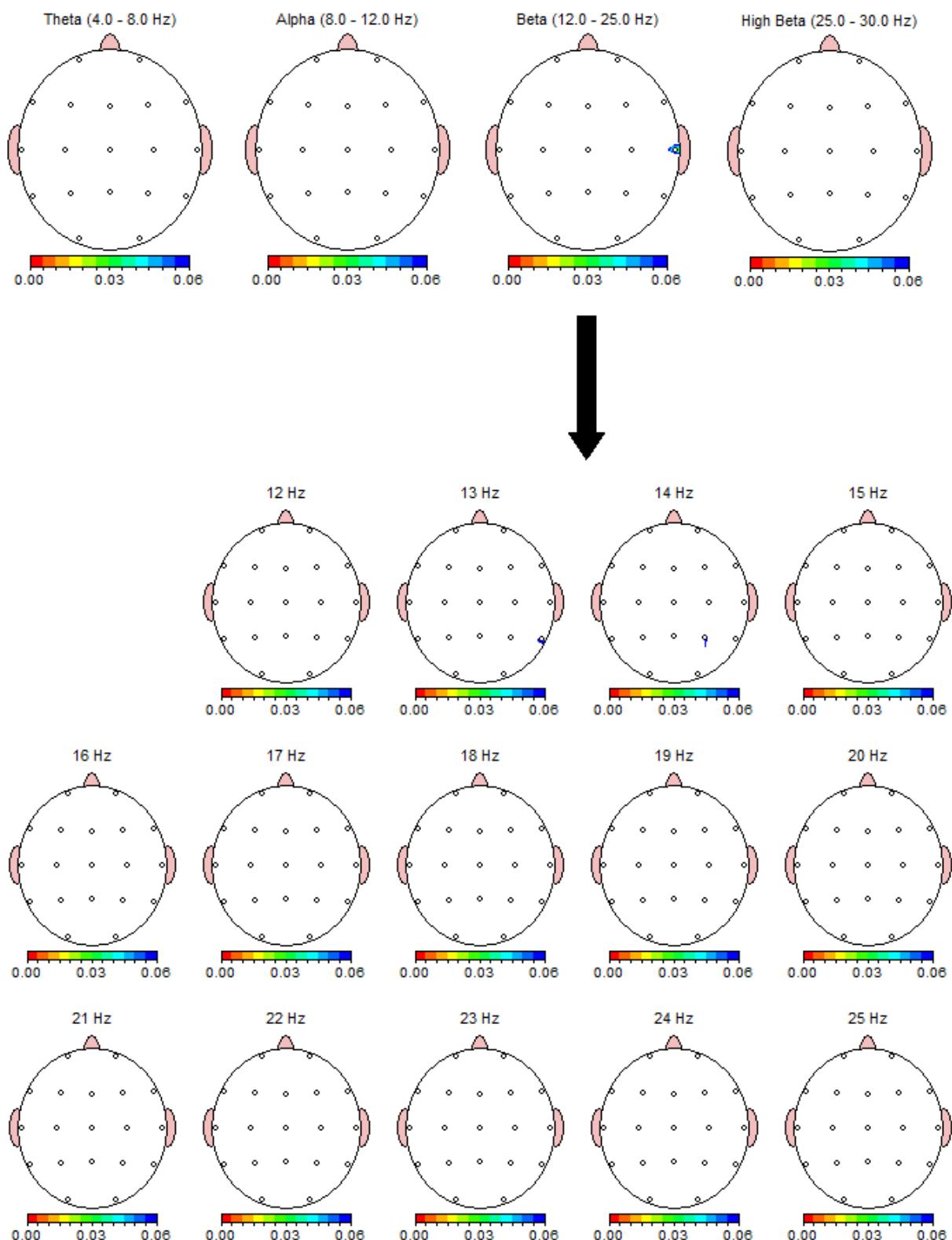


Abbildung 6: Die Skalp-Darstellungen zeigen farblich markiert die mit unabhängigen T-Tests ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe vor und nach der Behandlung für die relative Power (%) für $p = 0.00-0.06$ (im Farbverlauf rot bis blau). Die Unterschiede erreichen im Betaband (12-25 Hz) an der Elektrode T4 signifikantes Niveau.

In Tabelle 18 werden die signifikanten Ergebnisse der Vergleiche der Ruhe-EEG-Aktivitäten der Placebo-Gruppe nach und vor der Behandlung zusammengefasst.

Tabelle 18: *Unabhängige T-Tests zwischen der Placebo-Gruppe vor und nach der Behandlung in der Ruhe-EEG-Aktivität: Signifikante Unterschiede.*

| Mikrovolt | Frequenzband | Elektrode | $\alpha = 5\%$ |
|-------------------------------|-----------------|-----------|----------------|
| reduzierte relative Power (%) | Beta (12-25 Hz) | T4 | .023 |

Nicht-parametrisch konnten für die Placebo-Gruppe im Vergleich der beiden Ableitungszeitpunkte keine signifikanten Veränderungen ermittelt werden.

Zwischen der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe jeweils nach der Behandlung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich absoluter Power (μV^2) oder relativer Power (%). Die nicht-parametrische Testung bestätigte diese Ergebnisse.

Hypothese 2: Der Behandlungserfolg mit rTMS äußert sich bei Patienten mit chronischem Tinnitus in signifikanten Unterschieden gegenüber Patienten mit chronischem Tinnitus, die mit einem Placebo behandelt wurden, hinsichtlich

2b) einer signifikanten Verstärkung der N1-, P2- und P300-Amplituden sowie einer signifikanten Reduktion der N1-, P2- und P300-Latenzen

Mit unabhängigen T-Tests wurden die evozierten Potentiale beider Versuchsgruppen auf Unterschiede hinsichtlich der Amplituden und Latenzen vor und nach der rTMS-Behandlung untersucht.

5.3.2.1 N1

Hinsichtlich N1-Ableitungen konnten weder beim Vergleich der Ergebnisse der Verum-Gruppe, noch der Placebo-Gruppe zu den zwei Ableitungszeitpunkten signifikanten Unterschiede berechnet werden. Die nicht-parametrische Überprüfung bestätigte die

Ergebnisse der Vazianzanalysen. Die Ergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle 29 für die Verum-Gruppe und in Tabelle 30 für die Placebo-Gruppe.

Bei der Betrachtung der in Tabelle 26 dargestellten Mittelwerte der N1-Amplituden und -Latenzen werden jedoch Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten entsprechend der Hypothesen deutlich, obgleich diese kein signifikantes Niveau erreichen. Für die Verum-Gruppe zeigt sich nach der rTMS eine Zunahme der N1-Amplituden über Fz, Pz und Cz sowie eine Reaktionszeitverkürzung über Pz. Es zeigen sich jedoch auch Placebo-Effekte im Sinne einer reduzierten Latenz über Fz, Pz und Cz sowie einer Verstärkung der Amplitude über Cz.

Zwischen den beiden Versuchsgruppen konnten nach der Behandlung keine statistisch signifikanten Unterschiede mittels Varianzanalyse ermittelt werden. Mittels nicht-parametrischer Testungen konnten diese Befunde bestätigt werden. Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 31 dargestellt.

5.3.2.2 P2

Die Varianzanalyse ergab, dass es weder bei der Verum- noch bei der Placebo-Gruppe zu signifikanten Veränderungen hinsichtlich der P2-Amplituden oder -Latenzen kam. Die nicht-parametrische Überprüfung mittels Wilcoxon Rangsummen-Test bestätigte die Ergebnisse hinsichtlich der Placebo-Gruppe. Beim Vergleich der beiden P2-Ableitungen der Verum-Gruppe konnte für die Latenz an der Elektrode Cz die Tendenz einer Verkürzung ermittelt werden ($z = -1,892$, $p = 0.058$ bei Verum-Gruppe vor der Behandlung: $M = 168.44$, $SD = 29.288$; Verum-Gruppe nach der Behandlung: $M = 152.57$, $SD = 12.528$). Bei der Betrachtung der in Tabelle 32 abgebildeten Mittelwerte zeigen sich auch Reduktionen der P2-Reaktionszeiten über Fz nach rTMS und über Pz nach Placebo-Behandlung feststellen. Diese Unterschiede erreichen allerdings kein signifikantes Niveau.

Auch der varianzanalytische Vergleich der Placebo- und Verum-Gruppe nach der Behandlung zeigte kein signifikantes Ergebnis. Im nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Test wurde ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Latenz an der Elektrode Cz festgestellt mit $U = 11,5$ ($z = -1.916$, $p = 0.055$ bei Verum-Gruppe nach der Behandlung: $M = 152.57$, $SD = 12.528$; Placebo-Gruppe nach der Behandlung: $M = 171.00$, $SD = 21.354$). Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 36 dargestellt.

5.3.2.3 P300

Die Unterschiede hinsichtlich der P300-Amplituden und -Latenzen vor und nach der Verum-Behandlung erreichten in der ANOVA kein signifikantes Niveau. Nicht-parametrisch ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 39 im Anhang).

Bei den Patienten, die mit einem Placebo behandelt wurden, zeigten sich im Vergleich der beiden Ableitungszeitpunkte der P300-Latenzen und -Amplituden in der ANOVA keine signifikanten Unterschiede für die Elektroden Fz, Cz und Pz. Die nachgesetzte nicht-parametrischen Berechnung mit dem Wilcoxon Rangsummen-Test ergab eine signifikante Verkürzung der Latenz an der Elektrode Fz ($z = -1.961$, $p = 0.050$ bei Placebo-Gruppe vor der Behandlung: $M = 345.33$, $SD = 77.227$; Placebo-Gruppe nach der Behandlung: $M = 331.00$, $SD = 66.065$). Die Ergebnisse sind im Anhang in Tabelle 40 zusammengefasst. Bei der Betrachtung der in Tabelle 37 dargestellten Mittelwerte zeigt sich für die Placebo-Gruppe zudem eine P300-Reaktionszeitverkürzung über Pz sowie eine Verstärkung der Fz-, Pz- und Cz-Amplituden nach der Scheinbehandlung. Für die Verum-Gruppe zeigt sich bei der Mittelwertbetrachtung nach der rTMS eine höhere Cz-Amplitude.

Beim Vergleich der beiden Tinnitusgruppen nach der Behandlung konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der P300-Latenz an der Cz-Elektrode festgestellt werden ($p = .009$). Dieser zeigte sich nach Bonferroni-Korrektur ($p' < .05$) als nicht mehr signifikant. Die Betrachtung der Mittelwerte der beiden Tinnitusgruppen (siehe Anhang, Tabelle 32) veranschaulicht, dass sich die P300-Latenz der Verum-Gruppe nach rTMS erhöhte (Verum-Gruppe vor der Behandlung: $M = 324.00$, $SD = 28.071$; Verum-Gruppe nach der Behandlung: $M = 333.38$, $SD = 32.763$), während die Latenz der Placebo-Gruppe gleich blieb (Placebo-Gruppe vor der Behandlung: $M = 408.44$, $SD = 91.748$; Placebogruppe nach der Behandlung: $M = 408.00$, $SD = 84.068$). Der anschließend durchgeführte nicht-parametrischen Mann-Whitney U-Test konnte keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Cz-Latenz belegen. Es ergab sich lediglich beim Vergleich der Placebo- und Verum-Gruppe nach der Behandlung ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Amplitude an der Elektrode Cz mit $U = 9$ ($z = -2.199$, $p = 0.028$). Bei beiden Gruppen kam es durch die Behandlung zu einer Verstärkung der P300-Amplitude über Cz, die jedoch in keiner Gruppe ein signifikantes

Niveau annahm (Verum-Gruppe vor der Behandlung: $M = 6.449$, $SD = 1.957$; Verum-Gruppe nach der Behandlung: $M = 6.921$, $SD = 1.763$ und Placebo-Gruppe vor der Behandlung: $M = 3.571$, $SD = 3.507$; Placebo-Gruppe nach der Behandlung: $M = 3.759$, $SD = 2.956$).

Nachfolgend sind die Mittelwerte (μV) der erläuterten Vergleiche für die Elektroden Fz, Cz und Pz mit den eingezeichneten evozierten Potentialen N1, P2 und P300 dargestellt. Abbildung 7 zeigt die mittleren Verläufe der Verum-Gruppe jeweils vor und nach der Behandlung. In Abbildung 8 ist der Vergleich der Mittelwerte der Placebo-Gruppe zu beiden Ableitungszeitpunkten dargestellt. Abbildung 9 veranschaulicht die Unterschiede zwischen den beiden Tinnitusgruppen jeweils nach der Behandlung.

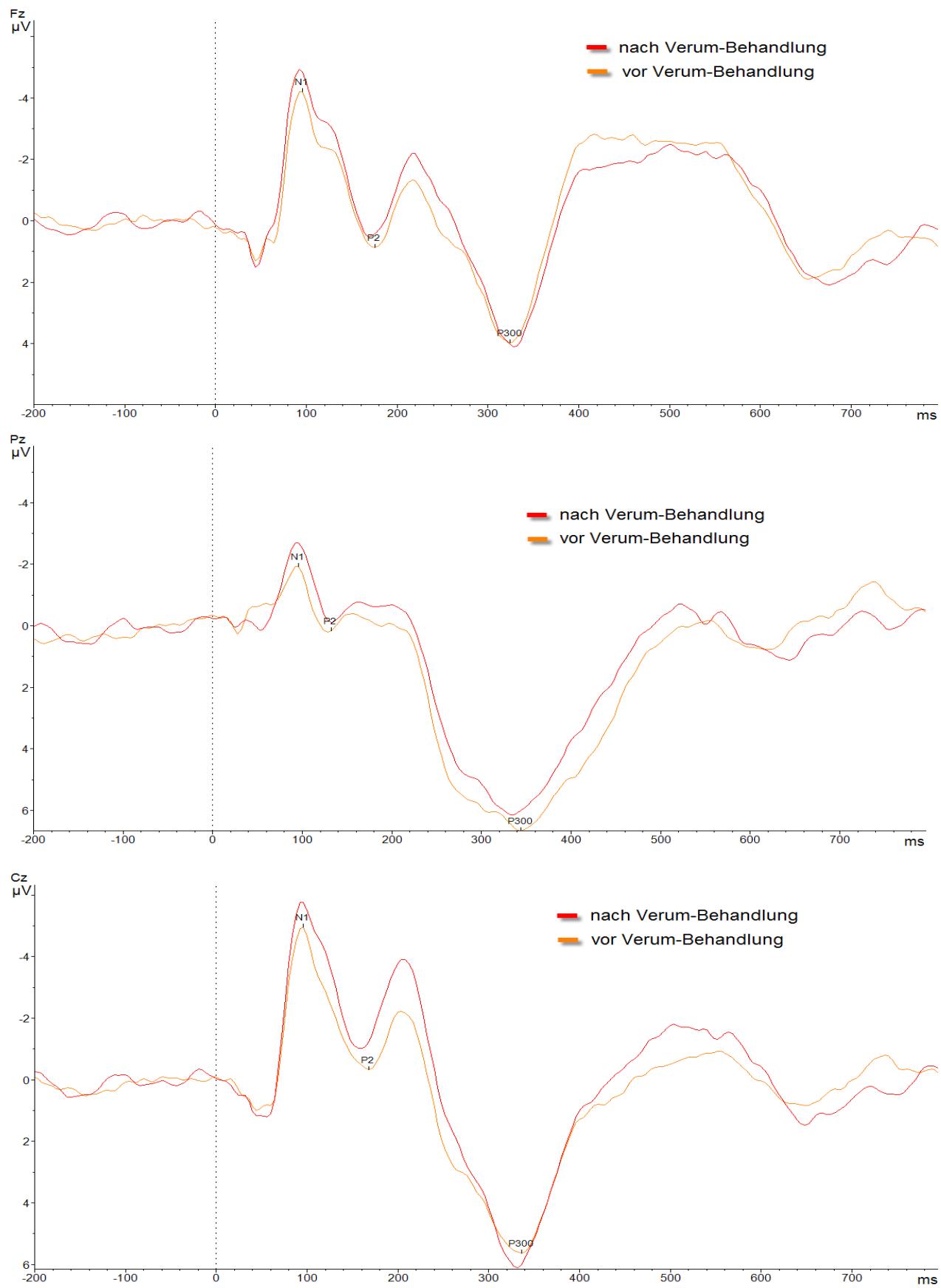


Abbildung 7: Darstellung der Mittelwerte (μ V) mit den eingezeichneten evozierten Potentialen N1, P2 und P300; X-Achse: Zeit in ms; Y-Achse: Amplitudenwerte in μ V; orange: Verum-Gruppe vor der Behandlung; rot: Verum-Gruppe nach der Behandlung bei Fz, Cz und Pz.

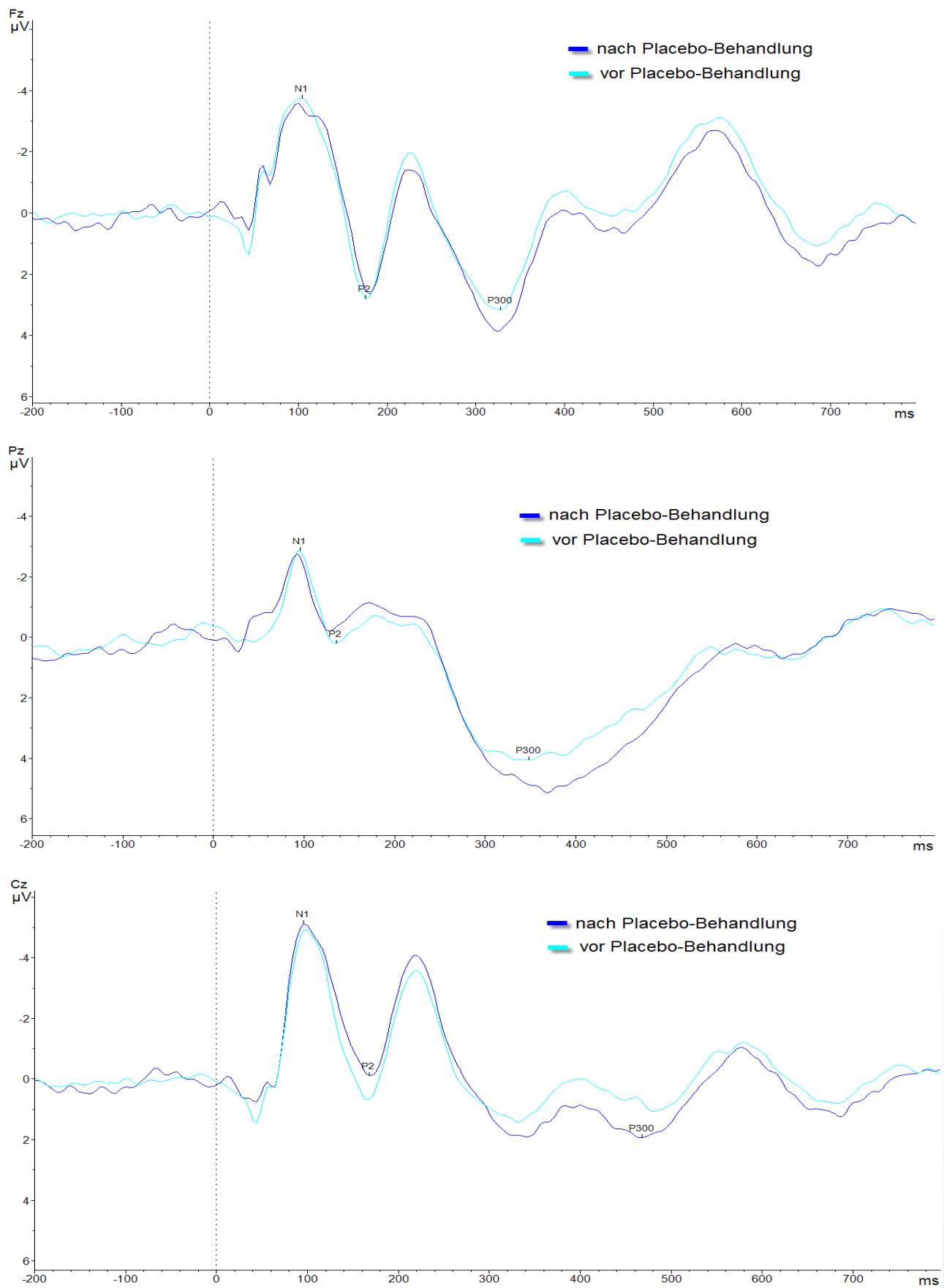


Abbildung 8: Darstellung der Mittelwerte (μ V) mit den eingezeichneten evozierten Potentialen N1, P2 und P300; X-Achse: Zeit in ms; Y-Achse: Amplitudenwerte in μ V; hellblau: Placebo-Gruppe vor der Behandlung; dunkelblau: Placebo-Gruppe nach der Behandlung bei Fz, Cz und Pz.

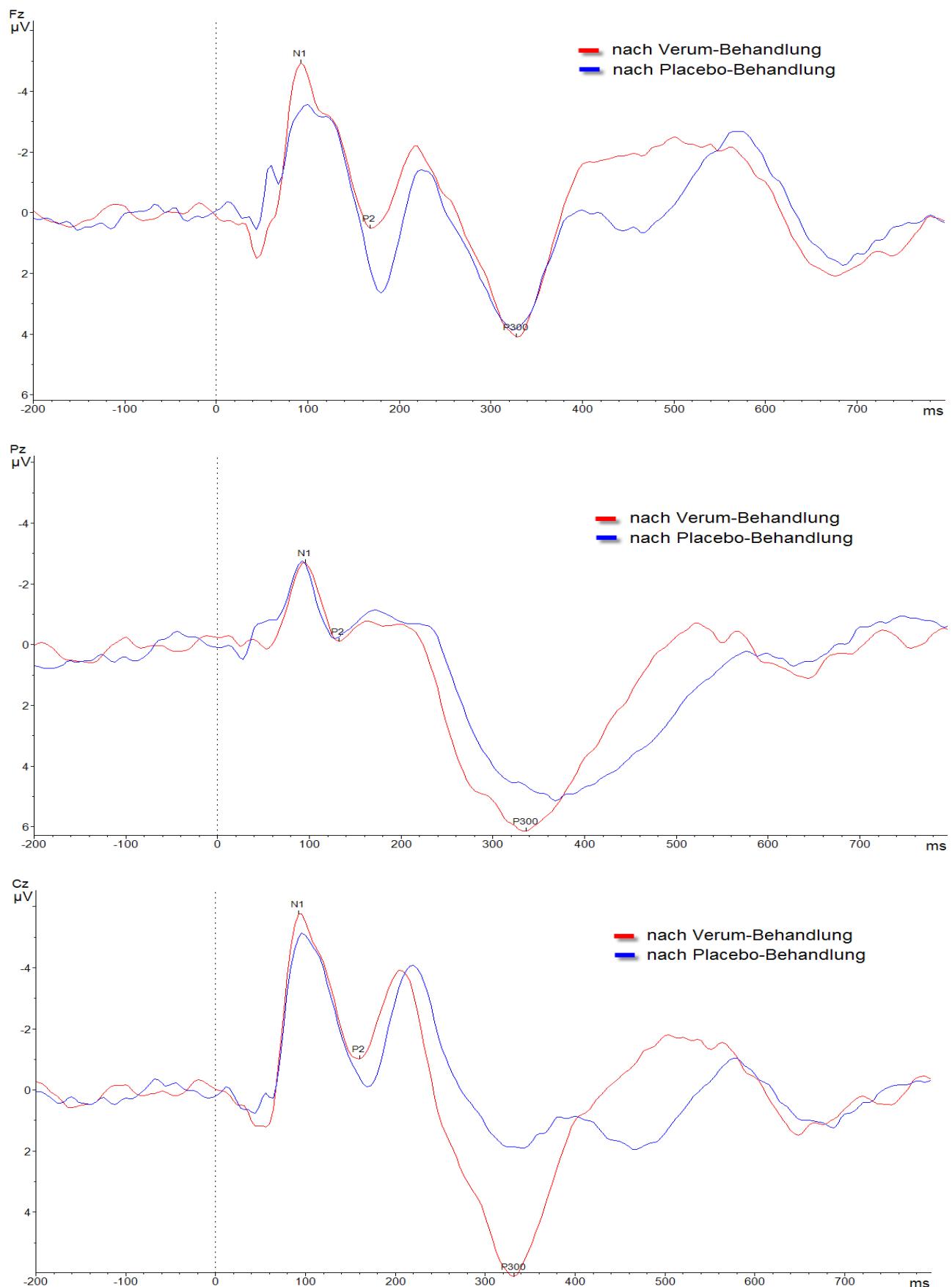


Abbildung 9: Darstellung der Mittelwerte (μ V) mit den eingezeichneten evozierten Potentialen N1, P2 und P300; X-Achse: Zeit in ms; Y-Achse: Amplitudenwerte in μ V; rot: Verum-Gruppe nach der Behandlung; dunkelblau: Placebo-Gruppe nach der Behandlung bei Fz, Cz und Pz.

Hypothese 2: Der Behandlungserfolg mit rTMS äußert sich bei Patienten mit chronischem Tinnitus in signifikanten Unterschieden gegenüber Patienten mit chronischem Tinnitus, die mit einem Placebo behandelt wurden, hinsichtlich

2c) einer Reduktion der subjektiv empfundenen Tinnitusbelastung

Im Vergleich der Mittelwerte der Verum-Gruppe im TF konnte von der Vor- bis zur Abschlussuntersuchung eine Reduktion des Gesamtwerts im TF um 4.37 % berechnet werden. Im Friedman-Test zeigte sich, dass sich die Mittelwerte der Verum-Gruppe im TF zu den einzelnen Messzeitpunkten nicht signifikant voneinander unterscheiden ($\chi^2 = 2.794$, $df = 5$, $p = .732$). Tabelle 19 zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen der TF-Gesamtwerte zu den einzelnen Messzeitpunkten.

Tabelle 19: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Test der TF-Gesamtwerte der Verum-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten

| Baseline | | Tag 5 | | Tag 12 | | Follow-Up 1 | | Follow-Up 2 | | Follow-Up 3 | | Friedman-Test | | |
|----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|---------------------------------|----|------|
| | | | | | | | | | | | | (BI – FU 3; $\alpha = 5\%$) | | |
| M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | χ^2 | Df | p |
| 40.78 | 17.17 | 40.00 | 18.91 | 39.78 | 19.12 | 38.44 | 19.60 | 38.11 | 22.21 | 39.00 | 20.91 | 2.794 | 5 | .732 |

Für die Placebo-Gruppe zeigte sich von der ersten zur letzten Messung eine Zunahme des TF-Gesamtwerts um 0.59 %. Auch hier wies der Friedman-Test auf fehlende signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten hin ($\chi^2 = 2.948$, $df = 5$, $p = .708$). In Tabelle 20 sind die Mittelwerte und die Ergebnisse des Friedman-Tests noch einmal dargestellt.

Tabelle 20: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der TF-Gesamtwerte der Placebo-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten

| Baseline | | Tag 5 | | Tag 12 | | Follow-Up 1 | | Follow-Up 2 | | Follow-Up 3 | | Friedman-Test | | |
|----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|---------------------------------|----|------|
| | | | | | | | | | | | | (BI – FU 3; $\alpha = 5\%$) | | |
| M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | χ^2 | Df | p |
| 40.50 | 14.74 | 45.50 | 22.59 | 42.30 | 20.18 | 41.10 | 19.56 | 41.40 | 23.35 | 40.70 | 22.11 | 2.948 | 5 | .708 |

Abbildung 10 zeigt die Verläufe der Mittelwerte der TF-Gesamtwerte von Verum- und Placebo-Gruppe.

TF-Gesamtwerte

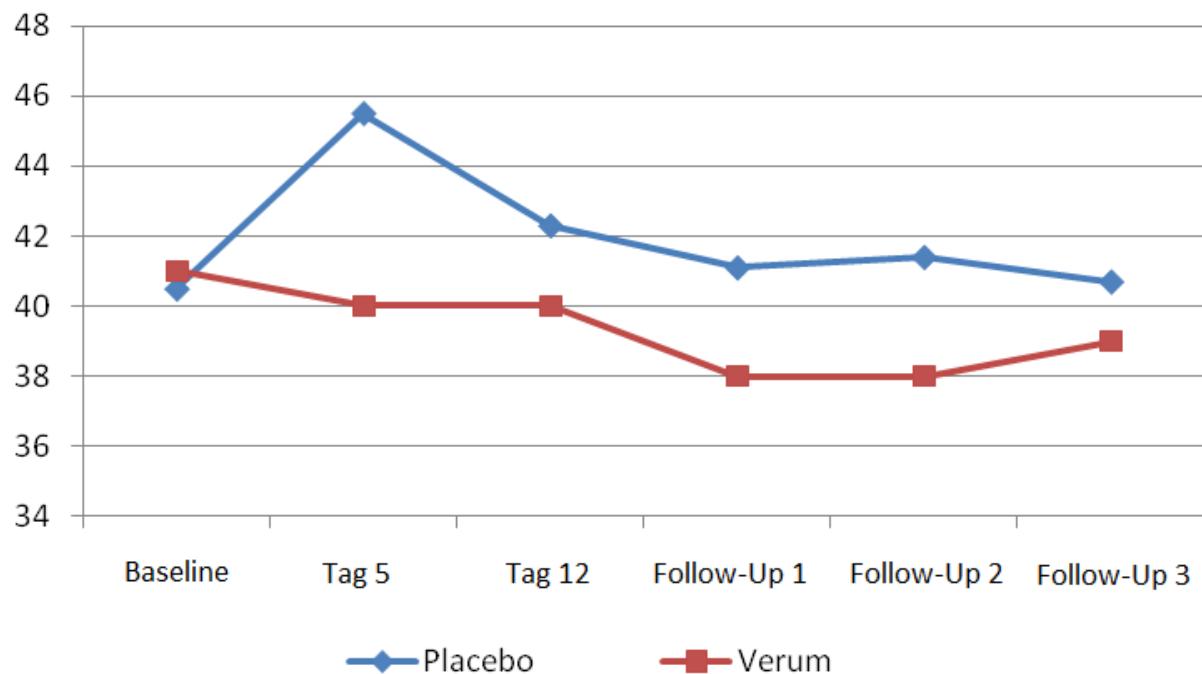


Abbildung 10: Darstellung der Mittelwerte der TF-Gesamtwerte zu den sechs verschiedenen Messzeitpunkten; rot: Verum-Gruppe; blau: Placebo-Gruppe.

Auch bezüglich der sechs Skalen des TF, emotionale Belastung, kognitive Belastung, Penetranz des Tinnitus', Hörprobleme, Schlafstörungen sowie somatische Beschwerden wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Messzeitpunkten für jede Tinnitusgruppe mit dem Friedman-Test untersucht.

In der Verum-Gruppe ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Skalenwerten des TF und den verschiedenen Messzeitpunkten. Für die emotionale Belastung konnte ein Unterschied von $X^2 = 3.521$ ($df = 5$, $p = .620$), für die kognitive Belastung von $X^2 = 4.649$ ($df = 5$, $p = .460$) und für die Penetranz des Tinnitus' von $X^2 = 6.292$ ($df = 5$, $p = .279$) bestimmt werden. Des Weiteren lagen die nicht signifikanten Unterschiede der übrigen Skalen des TF in der Verum-Gruppe für die Hörprobleme bei $X^2 = 4.145$ ($df = 5$, $p = .529$), für die Schlafstörungen bei $X^2 = 2.484$ ($df = 5$, $p = .779$) und für die somatischen Beschwerden bei $X^2 = 4.286$ ($df = 5$, $p = .509$).

Für die Patienten mit Placebo-Behandlung konnten mittels Friedman-Test ebenfalls keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Skalenwerte des TF zwischen den einzelnen Messzeitpunkten festgestellt werden. Für die emotionale Belastung ließ sich ein Wert von $X^2 = 4.315$ (df = 5, p = .505), für die kognitive Belastung von $X^2 = 4.482$ (df = 5, p = .482) und für die Penetranz des Tinnitus' von $X^2 = 3.976$ (df = 5, p = .553) bestimmen. Für die Hörprobleme ergab der Friedman-Test im Vergleich der einzelnen Beobachtungszeitpunkte $X^2 = 2.531$ (df = 5, p = .772), für die Schlafstörungen $X^2 = 8.326$ (df = 5, p = .139) sowie für die somatische Beschwerden $X^2 = 7.047$ (df = 5, p = .217).

Eine ausführliche Darstellung der Skalenmittelwerte und der Ergebnisse des Friedman-Tests beider Behandlungsgruppen finden sich im Anhang Tabelle 42 und Tabelle 43.

Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe hinsichtlich der mittleren TF-Gesamtwerte für die sechs Beobachtungszeitpunkte nachgewiesen werden. Es ergab sich für die Baseline-Untersuchung $U = 43.5$ ($z = -0.123$, p = .902), für Tag 5 $U = 38$ ($z = -0.572$, p = .567) und für Tag 12 $U = 38$ ($z = -0.573$, p = .567). Für die Nachbeobachtungsphase ließen sich für Follow-Up 1 $U = 41.5$ ($z = -0.287$, p = .774), Follow-Up 2 $U = 43$ ($z = -0.164$, p = .870) sowie für Follow-Up 3 $U = 41$ ($z = -0.327$, p = .744) bestimmen. Eine Übersicht gibt Tabelle 21.

Tabelle 21: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe hinsichtlich der mittleren TF-Gesamtwerte für die sechs Beobachtungszeitpunkte

| | Baseline | Tag 5 | Tag 12 | Follow-Up 1 | Follow-Up 2 | Follow-Up 3 |
|-----------------------|----------|--------|--------|-------------|-------------|-------------|
| Mann-Whitney U | 43,5 | 38 | 38 | 41,5 | 43 | 41 |
| z | -0,123 | -0,572 | -0,573 | -0,287 | -0,164 | -0,327 |
| α = 5 % | 0,902 | 0,567 | 0,567 | 0,774 | 0,870 | 0,744 |

Hinsichtlich der sechs Skalen des TF (emotionale Belastung, kognitive Belastung, Penetranz des Tinnitus', Hörprobleme, Schlafstörungen, somatische Beschwerden) konnten mit dem Mann-Whitney-U-Test ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen für die einzelnen Untersuchungszeitpunkte festgestellt werden. Diese sind im Anhang in Tabelle 44 detailliert dargestellt.

Bei der Analyse der Ergebnisse der Verum-Gruppe im THI zeigte sich von der Baseline- bis zur Abschlussuntersuchung eine Reduktion des Gesamtwertes um 19,18 %. Mit dem Friedman-Test konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den sechs Messzeitpunkten festgestellt werden ($X^2 = 5.798$, $df = 5$, $p = .326$). Tabelle 22 gibt einen Überblick über die mittleren Gesamtwerte und die Ergebnisse des Friedman-Tests für die Verum-Gruppe.

Tabelle 22: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der THI-Gesamtwerte der Verum-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten

| Baseline | | Tag 5 | | Tag 12 | | Follow-Up 1 | | Follow-Up 2 | | Follow-Up 3 | | Friedman-Test | | |
|----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|---------------------------------|----|------|
| | | | | | | | | | | | | (BI – FU 3; $\alpha = 5\%$) | | |
| M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | X^2 | df | P |
| 60.22 | 21.44 | 47.11 | 30.63 | 47.56 | 28.98 | 46.00 | 28.50 | 46.67 | 30.74 | 48.67 | 29.12 | 5.798 | 5 | .326 |

In der Placebo-Gruppe reduzierte sich der mittlere THI-Gesamtwert vom ersten bis zum letzten Messzeitpunkt um 18,27 %. Auch für die Untersuchungsgruppe mit Placebo-Behandlung konnten im Friedman-Test keine signifikanten Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten festgestellt werden ($X^2 = 7.347$, $df = 5$, $p = .196$). In Tabelle 23 sind die Mittelwerte sowie die Ergebnisse des Friedman-Tests der Placebo-Gruppe für den THI dargestellt.

Tabelle 23: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der THI-Gesamtwerte der Placebo-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten

| Baseline | | Tag 5 | | Tag 12 | | Follow-Up 1 | | Follow-Up 2 | | Follow-Up 3 | | Friedman-Test | | |
|----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|---------------------------------|----|------|
| | | | | | | | | | | | | (BI – FU 3; $\alpha = 5\%$) | | |
| M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | X^2 | df | P |
| 62.40 | 22.60 | 55.80 | 27.83 | 52.80 | 27.12 | 54.60 | 27.42 | 52.20 | 29.76 | 51.00 | 29.56 | 7.347 | 5 | .196 |

In Abbildung 11 sind die THI-Gesamtwerte der Patienten unter Verum- und Placebo-Bedingung zum Vergleich grafisch dargestellt.

THI-Gesamtwerte

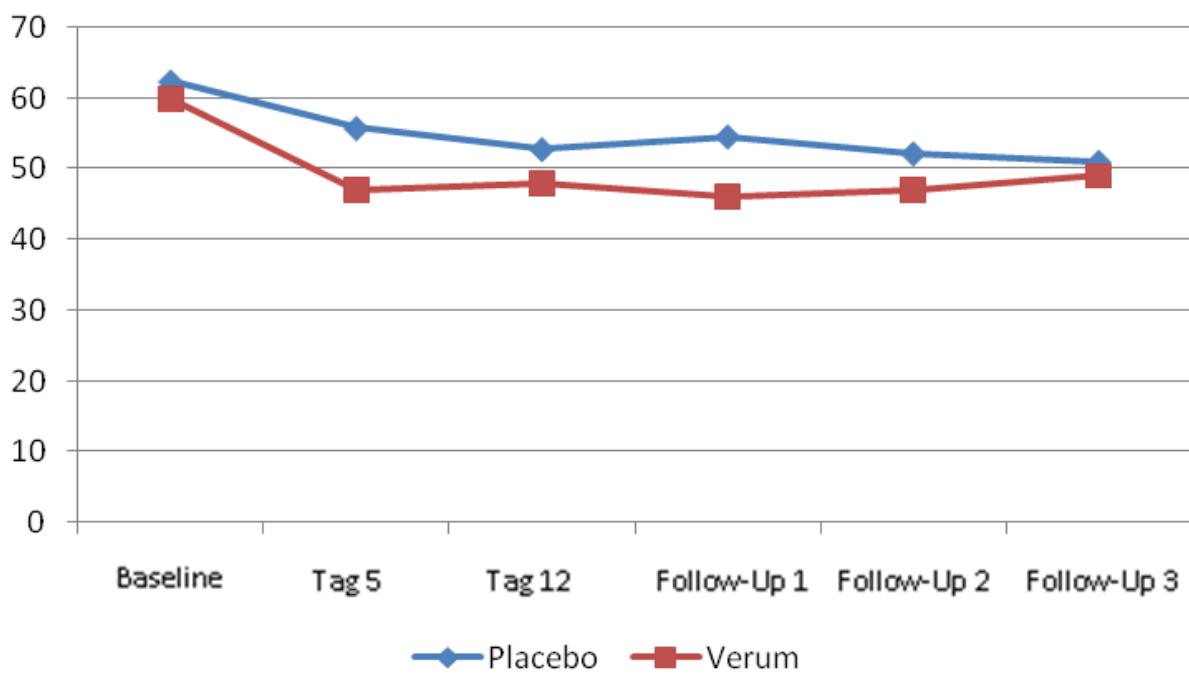


Abbildung 11: Darstellung der Mittelwerte der THI-Gesamtwerte zu den sechs verschiedenen Messzeitpunkten; rot: Verum-Gruppe; blau: Placebo-Gruppe.

Wie schon beim TF beschrieben, wurden auch die Skalen des THI für die einzelnen Messzeitpunkte und die zwei Behandlungsgruppen auf signifikante Unterschiede untersucht. Unter Anwendung des Friedman-Tests konnten in der Verum-Gruppe keine signifikanten Unterschiede zwischen den Beobachtungszeitpunkten der Skalen emotionale Beeinträchtigungen ($X^2 = 7.395$, $df = 5$, $p = .193$), funktionale Beeinträchtigungen ($X^2 = 4.870$, $df = 5$, $p = .432$) und katastrophale Effekte nachgewiesen werden ($X^2 = 10.698$, $df = 5$, $p = .058$).

Für die Placebo-Gruppe ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede. Im Friedman-Test konnte für die emotionalen Beeinträchtigungen $X^2 = 7.837$ ($df = 5$, $p = .165$), für die funktionale Beeinträchtigungen $X^2 = 6.067$ ($df = 5$, $p = .300$) und für die katastrophale Effekte $X^2 = 1.584$ ($df = 5$, $p = .903$) bestimmt werden. Im Anhang in Tabelle 45 und Tabelle 46 finden sich Aufstellungen der Skalenmittelwerte und der Ergebnisse des Friedman-Tests beider Behandlungsgruppen.

Zur Analyse der Unterschiede zwischen den Tinnitusgruppen hinsichtlich der mittleren Gesamtwerte des THI wurde der Mann-Whitney-U-Test für die sechs Beobachtungszeitpunkte durchgeführt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt

werden. Für die Baseline-Untersuchung ergab sich $U = 42.5$ ($z = -0.205$, $p = .837$), für Tag 5 $U = 37$ ($z = -0.653$, $p = .513$) und für den letzten Tag der Behandlung, Tag 12 $U = 42$ ($z = -0.245$, $p = .806$). Für die Nachuntersuchungsphase ließ sich für Follow-Up 1 $U = 38$ ($z = -0.573$, $p = .567$), für Follow-Up 2 $U = 44.5$ ($z = -0.041$, $p = .967$) und für Follow-Up 3 $U = 44.5$ ($z = -0.041$, $p = .967$) ermitteln. Eine Übersicht über die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests bietet Tabelle 24.

Tabelle 24: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe hinsichtlich der mittleren THI-Gesamtwerte für die sechs Beobachtungszeitpunkte

Gesamtwert THI

| | Baseline | Tag 5 | Tag 12 | Follow-Up 1 | Follow-Up 2 | Follow-Up 3 |
|----------------------------------|----------|--------|--------|-------------|-------------|-------------|
| Mann-Whitney U | 42.5 | 37 | 42 | 38 | 44.5 | 44.5 |
| Z | -0.205 | -0.653 | -0.245 | -0.573 | -0.041 | -0.041 |
| $\alpha = 5\%$ | .837 | .513 | .806 | .567 | .967 | .967 |

Im Vergleich der beiden Tinnitusgruppen hinsichtlich der Mittelwerte der einzelnen Skalen des THI für die sechs Beobachtungszeitpunkte ergaben sich keine Unterschiede von signifikantem Niveau. Die Ergebnisse finden sich im Anhang in Tabelle 47.

6 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

6.1 Methodendiskussion

Die hier dargestellte Studie entsprach einem randomisierten, Placebo-kontrollierten, Parallelgruppendesign mit einer zweiwöchigen rTMS-Behandlung (Frequenz 1 Hz, 2000 Impulse pro Sitzung) und der Behandlung voran- und nachgestellte EEG-Messungen und Fragebogenerhebungen. Die Gesamtstichprobe umfasste 40 Probanden mit 20 Tinnituspatienten mit mittel- bis schwergradigem chronischen Tinnitus und 20 Studienteilnehmern in der gesunden Kontrollgruppe. Jeweils 10 Tinnituspatienten wurden doppelverblindet einer Verum- und einer Placebo-Gruppe zugeordnet.

Die Stichprobengröße entsprach einer üblichen Stichprobengröße für eine neurophysiologische Pilotstudie. Diese ist aber dennoch klein und muss in größeren randomisierten Studien repliziert werden, wenngleich sie denen vergleichbarer Untersuchungen entspricht (vgl. Kleinjung et al., 2005; Rossi et al., 2007; Marcondes et al., 2010; Piccirillo et al., 2011). Es liegen diverse Studien vor, die kleinere Fallzahlen verzeichneten (Plewnia et al., 2007; Smith et al., 2007; Lee et al., 2008).

Die Positionierung der Magnetspule mithilfe des standariserten 10/20-Systems bewirkte, dass eine gezielte Stimulation erwünschter Hirnareale ermöglicht wurde. Zudem trägt die Methode dem individuellen Schädelumfang der Probanden Rechnung.

Die Verwendung der genannten Stimulationsparameter mit einer Frequenz von 1 Hz, 2000 Pulsen und 110 % MT entspricht denen diverser Studien mit nachhaltig tinnituslindernden Ergebnissen (vgl. Langguth et al., 2004; Kleinjung et al., 2005; Langguth et al., 2006a; Langguth et al., 2006b; Kleinjung et al., 2007; Khedr et al., 2008; Anders et al., 2010; Frank et al., 2010; Khedr et al., 2010; Marcondes et al., 2010). Es sei jedoch erwähnt, dass andere Studien keine Überlegenheit der niedrigfrequenten rTMS gegenüber hochfrequenter Stimulation nachweisen konnten (Khedr et al., 2008). Zudem existieren Studien, die der niedrigfrequenten rTMS keine nachhaltige Wirkung zuschreiben konnte (Plewnia et al., 2007a; Smith et al., 2007).

Die Stimulationsdauer von zwei Wochen, d. h. zehn Sitzungen stimmt ebenfalls mit einer Vielzahl von Untersuchungen überein (vgl. Langguth et al., 2006a; Kleinjung et al., 2007; Plewnia et al., 2007a; Weisz et al., 2011²²).

In diversen Studien hat sich der linke temporale Kortex unabhängig von der Tinnituslateralität als Stimulationsort bewährt. Mittels bildgebender und neurophysiologischer Verfahren lässt sich hier eine erhöhte Hirnaktivität bei Tinnituspatienten nachweisen (vgl. Eichhammer et al., 2003a; Kleinjung et al., 2005; de Ridder et al., 2005; Langguth et al., 2006a; Londero et al., 2006b; Kleinjung et al., 2007; Langguth et al., 2007 und 2008c). Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivität in diesem Areal nach der rTMS deutlich reduziert ist (vgl. Rossi et al., 2007; Marcondes et al., 2010). Der links temporale Kortex erschien daher im Rahmen der hier dargestellten Studie ein geeigneter Stimulationsort zu sein. Es muss erwähnt werden, dass andere Studien die Bedeutsamkeit der Lateralität des Tinnitus' für den Stimulationsort nachweisen und die links-temporale Stimulation bei rechtsseitigem Tinnitus als erfolglos (Frank et al., 2010) beziehungsweise die kontralaterale Stimulation der ipsilateralen deutlich überlegen befanden (Khedr et al., 2010).

Die hier durchgeführte Placebo-Behandlung durch Abwinkeln der TMS-Spule um 45 Grad ist eine übliche Methode zur Durchführung einer Scheinbehandlung (vgl. Smith et al., 2007; Lisanby et al., 2001; Lorenz et al., 2010; Marcondes et al., 2010; Weisz et al., 2011). Problematisch an der Wahl dieser Placebo-Variante ist jedoch, dass der Proband während der Behandlung keinerlei Wirkung der Stimulation, sondern lediglich das Stimulationsgeräusch wahrnimmt. Es ist zu befürchten, dass er hierbei eine Scheinbehandlung vermutet. Diese Methode scheint jedoch sinnvoller zu sein, als die Stimulation eines vom Tinnitus unabhängigen Hirnareals, welche ergebnisverfälschende Effekte mit sich bringen kann. Zudem erscheint es unwahrscheinlich, dass die Probanden Vorerfahrungen mit rTMS haben.

Eine mögliche Alternative zur Abwinklung der Spule scheint der Einsatz einer Placebo-Spule zu sein, die von den Probanden für eine reale Stimulation gehalten wird (Rossi et al., 2007).

²² Weitere Quellen sind Langguth et al., 2006b; Khedr et al., 2008; Langguth et al., 2008c; Anders et al., 2010; Frank et al., 2010; Khedr et al., 2010; Kreuzer et al., 2011; Piccirillo et al., 2011.

Lisanby et al. (2001) warnen bezüglich der Placebo-Behandlung durch eine um 45 Grad abgewinkelte Magnetspule vor der auch hierbei entstehenden kortikalen Stimulation. Dies ist jedoch eine vielfach verwendete Methode der Scheinbehandlung (vgl. Smith et al., 2007; Lisanby et al., 2001; Lorenz et al., 2010; Marcondes et al., 2010; Weisz et al., 2011). Es wurde bereits nachgewiesen, dass die rTMS über diese Placebo-Behandlung erhaben ist (vgl. Smith et al., 2007; Marcondes et al., 2010). Dennoch ist auch zukünftig die sorgfältige Auswahl und Überprüfung der Scheinbehandlung für klinische Studien unabdingbar.

Das EEG stellt eine geeignete Methode zur direkten und objektiven Veränderungsmessung von Effekten durch die rTMS dar. Es lassen sich Hypothesen über funktionale Mechanismen überprüfen und innerhalb von Millisekunden darstellen. Die Betrachtung der Ruhe-EEG-Aktivität ermöglichte, behandlungsabhängige Veränderungen in der Grund-Hirnaktivität im Ruhezustand zu ermitteln. Mit der Untersuchung evozierter Potentiale kann beurteilt werden, ob die bewusste Verarbeitung von Reizen durch die TMS-Behandlung beeinflusst wird.

Bei der Interpretation von EEGs stellt der Ausschluss von Artefakten eine wichtige Voraussetzung dar. Sensationen im EEG können leicht durch Augen- oder Muskelbewegungen hervorgerufen werden. Daher wurde in der vorliegenden Arbeit viel Wert auf das Erkennen und Ausschließen von Artefakten gelegt.

Allerdings entbehrt das EEG die Möglichkeit der genaueren räumlichen Darstellung von Behandlungseffekten. Darüber hinaus lassen sich bei simultaner EEG-Ableitung Artefakte in den Frequenzbändern, bedingt durch das durch die TMS erzeugte Magnetfeld nicht ausschließen (George et al., 2007b; Wagner et al., 2007; Adjamian, 2014).

Die hier verwendeten Fragebögen zur Erfassung der subjektiv wahrgenommenen Tinnitusbelastung stellen standardisierte und vielfach eingesetzte Verfahren in diesem Bereich dar. Wie unter 4.5.1.1 erwähnt, ist die Reliabilität des TF, bestimmt durch die Test-Retest Reliabilität und interne Konsistenz, als sehr hoch einzuschätzen. Die Kriteriumsvalidität weiß jedoch Mängel auf. Es ist nicht auszuschließen, dass der Fragebogen statt tinnituspezifischer Belastungen allgemeine psychische Belastungen erfasst. Dennoch wird er häufig in tinnitusbezogenen Untersuchungen und zur Erfassung der Wirkung von Magnetstimulation eingesetzt (vgl. Eichhammer et al., 2003a; Kleinjung

et al., 2005; Languth et al., 2006b; Kleinjung et al., 2007; Langguth et al., 2007; Plewnia et al., 2007a; Kleinjung et al., 2008; Anders et al., 2010; Frank et al., 2010; Kreuzer et al., 2011).

Der THI findet in diesem Zusammenhang ebenfalls häufig Anwendung (vgl. Londero et al. 2006b; Khedr et al., 2008; Anders et al., 2010; Khedr et al., 2010; Marcondes et al., 2010; Kreuzer et al., 2011; Piccirillo et al., 2011; Piccirillo et al., 2013). Der Fragebogen weist eine sehr gute Reliabilität auf. Die konvergente Validität ist zufriedenstellend. Da jedoch Angaben zur diskriminanten und faktoriellen Validität fehlen, können keine Rückschlüsse über die Konstruktvalidität des THI gezogen werden.

6.2 Ergebnisdiskussion

Die Intention dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob durch rTMS eine Normalisierung der neuronalen Oszillationen bei Tinnituspatienten bewirkt werden kann. Im Prä-Post-Vergleich, dem Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe sowie zu einer Placebo-Gruppe stellten das Ruhe-EEG und die evozierten Potentiale N1, P2 und P300 die zentralen Bezugswerte dar. Das Ruhe-EEG wurde auf Unterschiedlichkeiten hinsichtlich der relativen und absoluten Power geprüft. Die evozierten Potentiale wurden bezüglich Amplituden und Latenzen untersucht.

Hinsichtlich der in Hypothese 1 vermuteten Unterschiede zwischen Tinnituspatienten und einer gesunden Kontrollgruppe bezüglich der Aktivität im Ruhe-EEG zeigte sich bei der Tinnitusgruppe eine verstärkte absolute Gammagesamtaktivität in frontozentralen Bereichen. Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen diverser Studien (vgl. Llinás et al., 1999; Llinás et al., 2005; Weisz et al., 2005; Ashton et al., 2007; Weisz et al., 2007b; Schlee et al., 2009; Lorenz et al., 2009; Schlee et al., 2010; Weisz et al., 2011; Vanneste et al., 2011a). Schlee et al. (2009) lokalisierten diese ebenfalls im frontalen Bereich.

Die vorliegende Studie konnte den Befund niedriger Amplituden der N1-Komponente bei chronischen Tinnituspatienten von Attias et al. (1993) bestätigen (Ergebnis nicht gültig bei Anwendung der Bonferroni-Korrektur sowie nicht-parametrischer Testung).

Hinsichtlich der P300-Reaktionszeit ließen sich entsprechend der Hypothese 1 zentral und parietal signifikante Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten und den gesunden Probanden feststellen. Die längere Latenz der Tinnituspatienten entspricht den Befunden von Attias et al. (1996), Santos Filha & Matas (2010) sowie Gabr et al. (2011). Die in früheren Studien ermittelten niedrigeren P300-Amplituden bei Tinnituspatienten (Attias et al., 1993; Attias et al., 1996) konnten frontal bestätigt werden.

Der Erfolg der rTMS-Behandlung zeigte sich in der EEG Ruhe-Aktivität in Form einer frontalen sowie rechts-temporalen Verringerung der (High-) Gammabandaktivität (Hypothese 2a). Zudem konnte eine frontale Zunahme des relativen Anteils der Alpha-bandfrequenzen nachgewiesen werden (Hypothese 2a).

Zusammen mit dem Befund der verstärkten Gammabandaktivität in frontozentralen Bereichen bei den Tinnituspatienten vor der Behandlung gegenüber den gesunden Probanden (Hypothese 1) kann dies als Beleg für die Wiederherstellung der kortikalen Hemmung gesehen werden. Die Befunde decken sich mit den Ergebnissen von Lorenz et al. (2010) und Müller et al. (2013), welche im MEG nach niedrigfrequenter rTMS eine Wiederherstellung der kortikalen Hemmung durch eine Reduktion der Gamma- und Zunahme der Alphabandaktivität feststellten.

Die frontale Verringerung der Aktivität im High Betaband entsprechend der Ergebnisse von Li et al. (2007) und de Ridder et al. (2011c) unterstreicht den inhibierenden Effekt der niedrigfrequenten rTMS.

Eine Überlegenheit der rTMS gegenüber einer Placebo-Behandlung konnte bei Betrachtung des Ruhe-EEGs nicht eindeutig festgestellt werden. Bei der Überprüfung potentieller Placebo-Effekte wurde festgestellt, dass es nach der Scheinbehandlung zu einer rechtstemporalen Reduktion der Beta-Oszillationen im Ruhe-EEG kam. Jedoch blieben die Hirnaktivitäten in Gamma- und Alphaband unverändert.

Obgleich die statistische Überprüfung der N1 keine signifikanten Ergebnisse er gab, lassen die Vergleiche der Mittelwerte dennoch Effekte der rTMS vermuten (Hypothese 2b). Es kann eine Verkürzung der Reaktionszeit über Pz sowie eine frontale, parietale und zentrale Zunahme der N1-Amplituden festgestellt werden. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die niedrigfrequente rTMS die Amplituden verstärken kann.

Da Tinnitus mit niedrigeren Amplituden der N1-Komponente (Attias et al., 1993) einhergeht, was sich schon bei der Überprüfung der Hypothese 1 zeigte, könnte dieser Befund ein Hinweis auf eine Normalisierung des ereigniskorrelierten Potentials durch rTMS sein. Eine Replikation der vorliegenden Studie mit größerer Stichprobe wäre zur Überprüfung dieser Vermutung sinnvoll.

Die Mittelwertbetrachtung lässt auch Placebo-Effekte im Sinne einer frontal, parietal und zentral reduzierten Latenz sowie einer zentralen Verstärkung der Amplitude vermuten. Dies deckt sich mit den von de Ridder et al. (2005), Folmer et al. (2006) und Londero et al (2006b) ermittelten Effekten der Scheinbehandlung.

In der ereigniskorrelierten Ableitung P2 zeigte sich nach der Behandlung mit rTMS eine zentrale Verkürzung der Reaktionszeit. Der Befund wird gestützt durch eine Überlegenheit der Verum- gegenüber der Placebo-Behandlung im Sinne einer zentralen Latenzreduktion. Zudem lassen die Mittelwertbetrachtungen weiterhin eine frontale Latenzreduktion, jedoch nur parietal eine Reduktion der P2-Reaktionszeiten nach Placebo-Behandlung vermuten. Mit diesen Befunden kann bestätigt werden, dass auch niedrigfrequente rTMS eine Verkürzung der P2-Reaktionszeit bewirken kann. Jing et al. (2001a) wiesen diese mit 10-Hz-rTMS nach. Der Befund der vorliegenden Promotionsstudie könnte ein Hinweis auf die Reduktion der pathologisch längeren P2-Latenzen bei Tinnitus sein, wie sie Santos & Matas (2010) nachwiesen.

Es wurde untersucht, ob sich der Behandlungserfolg der rTMS bei Patienten mit chronischem Tinnitus in einer signifikanten Verstärkung der P300-Amplituden sowie einer signifikanten Reduktion der P300-Latenzen äußert. Die mit Tinnitus einhergehenden längeren P300-Latenzen (Attias et al., 1996; Santos Filha & Matas, 2010; Gabr et al., 2011) konnten durch die rTMS nicht verkürzt werden, die Mittelwertbetrachtung lässt jedoch eine zentrale Erhöhung der Amplitude vermuten.

Es konnte ein Placebo-Effekt im Sinne einer Verkürzung der frontozentralen P300-Latzen ermittelt werden. Die Betrachtung der Mittelwerte lässt zudem eine parietale Reaktionszeitverkürzung sowie eine frontale, parietale und zentrale Verstärkung der Amplituden nach der Scheinbehandlung erahnen. Die Effekte durch Scheinbehandlung decken sich mit den Vermutungen von de Ridder et al. (2005), Folmer et al. (2006) und Londero et al (2006b).

Hinsichtlich der Reduktion der subjektiv empfundenen Tinnitusbelastung konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untersuchungszeitpunkten und damit auch kein Behandlungserfolg der rTMS nachgewiesen werden. Auch zwischen den beiden Versuchsgruppen ließen sich keine Unterschiede von signifikantem Niveau feststellen. Es zeigte sich zwischen Studienbeginn und -ende eine deutliche prozentuale Verringerung der mittleren THI-Gesamtwerte in der Verum- und Placebo-Gruppe, obgleich es sich in beiden Behandlungsgruppen nicht um signifikante Reduktionen der subjektiven Tinnitusbelastung handelte. Die prozentuale Veränderung fiel im TF deutlich geringer aus. Möglicherweise sind die Unterschiede zwischen den Fragebögen von etwa 15 % in der Veränderungssensitivität der Fragebögen begründet.

Insgesamt lassen sich sowohl für die Verum- als auch für die Placebo-Behandlung Effekte im EEG darstellen. Es kann hierbei nicht von einer klaren Überlegenheit der Verum-Bedingung gesprochen werden, was die statistische Auswertung der Fragebogenergebnisse bestätigt. Diese Befunde decken sich mit den Ergebnissen von Piccirillo et al. (2011; 2013), die nach zweiwöchiger Behandlung mit niedrigfrequenter rTMS die gleiche Schlussfolgerung zogen. Auch de Ridder et al. (2005), Folmer et al. (2006) und Londero et al (2006b) wiesen auf Effekte der Placebo-Stimulation hin, die jedoch der Verum-Bedingung unterlegen waren.

Obgleich der Erfolg der niedrigfrequenten rTMS begrenzt war, kam es gemäß TF und THI dennoch zu einer vier- beziehungsweise neunzehnprozentigen Reduktion der subjektiv empfundenen Tinnitusbelastung. Das grundlegende Ziel in der Behandlung von Tinnitus sollte sein, das Ohrgeräusch zu beseitigen. Da sich die Suche nach einer optimalen Behandlungsstrategie als schwierig erweist, geht es, wie Langguth et al. (2010) beschreiben, zunächst um die bestmögliche Reduktion des Ohrgeräusches und der begleitenden Symptome, um die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Trotz weiteren Forschungsbedarfs scheint die 1-Hz-rTMS vielversprechend, einen entscheidenden Beitrag leisten zu können.

7 AUSBLICK

Die vorliegende Promotionsstudie weist einige grundsätzliche Ansatzpunkte für eine kritische Würdigung auf, welche in zukünftigen Studien Berücksichtigung finden sollten.

Die Stichprobengröße der Untersuchungsgruppe sowie der einzelnen Versuchsgruppen unterscheidet sich, wodurch die Interpretationswürdigkeit der Ergebnisse einschränkt ist. Die Versuchsgruppen sind mit nur jeweils zehn Probanden sehr klein. Der Umfang der Stichprobe sowie die nicht durchgängige Varianzhomogenität sprachen gegen die ausschließliche Durchführung parametrische Testungen. Bei einer Replikation der Studie sollte daher eine größere Stichprobe gewählt werden. Da sich die Promotionsstudie jedoch als explorative Studie zur weiteren Hypothesengenerierung versteht, entspricht der Stichprobenumfang der gängigen Praxis.

Ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis der Probanden wäre der Repräsentativität ebenfalls zuträglich. In der vorliegenden Studie machen die männlichen Tinnituspatienten mehr als zwei Drittel der Untersuchungsgruppe aus. Auch die beiden Versuchsgruppen sind hinsichtlich der Geschlechterverteilung nicht optimal vergleichbar. In der Verum-Bedingung finden sich nur 20 % weibliche Probanden, während dieses Geschlecht 40 % der Placebo-Bedingung ausmacht. Durch den Drop-Out von vier Probanden nähern sich die prozentualen Geschlechterverhältnisse bei der Betrachtung der zweiten EEG-Messungen an (25 % Frauen und 75 % Männer in der Verum-Gruppe gegenüber 37,5 % Fauen und 62,5 % Männer in der Placebo-Gruppe), weisen jedoch nach wie vor keine ausreichende Vergleichbarkeit auf. Auch auf die Vergleichbarkeit und Repräsentativität hinsichtlich der Altersverteilung sollte bei weiteren Studien stärker beachtet werden.

Die geschilderten Aspekte weisen auf eine fehlende Strukturgleichheit zwischen den beiden Gruppen hin, welche eine Voraussetzung für die Vergleichbarkeit zweier Versuchsgruppen darstellt. Dies muss bei der Interpretation der diskutierten Ergebnisse berücksichtigt werden. In kommenden Studien sollte diesem Aspekt mehr Beachtung geschenkt werden.

In diversen Untersuchungen zeigte sich, dass die Erfolge bei der Verwendung von rTMS als Behandlungsmethode - wie auch bei tDCS oder Neurofeedback - zeitlich begrenzt sind. Demgegenüber könnten letztgenannte Methoden hinsichtlich der Nachhaltigkeit ihrer Effekte im Vorteil sein, die über Implantate dauerhaft stimulieren können. Hierzu sollte die Wirkung der ACS näher überprüft werden.

Positiv ist zu bewerten, dass mit dem EEG objektive Veränderungsmessungen möglich sind, wohingegen Ergebnisse von Fragebögen wie dem TF und dem THI stets vom subjektiven Erleben der Probanden abhängig sind. Letztere sind damit deutlich anfälliger für Placebo-Effekte. Dennoch sollte auch in zukünftigen Studien die subjektive Einschätzung des Ohrgeräusches Teil des Studiendesigns sein, da bei Tinnitus als subjektiv wahrgenommenes Phänomen die von den Betroffenen empfundene Belastung eine große Relevanz hat.

Möglicherweise wäre eine Kombination von rTMS und Psychotherapie zur Behandlung des chronischen Tinnitus sinnvoll, um die Nachhaltigkeit der Effekte zu gewährleisten. Bisher konnte mit rTMS die Geräuschwahrnehmung nur vorübergehend reduziert werden. Kombiniert mit verhaltenstherapeutischer Psychotherapie könnten diese Effekte möglicherweise längerfristig stabilisiert werden. Durch die rTMS könnten neuroplastische Veränderungen erzeugt werden. Mit dem psychotherapeutischen Ansatz wäre zusätzlich eine Veränderung der subjektiven Bewertung des Ohrgeräusches sowie eine Habituation an den Tinnitus möglich.

8 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Chronischer Tinnitus beschreibt eine mindestens sechs Monate andauernde, konstante Wahrnehmung eines Geräusches ohne akustisches Korrelat. Funktionell-bildgebende und neurophysiologische Verfahren weisen auf neuroplastische Veränderungen u. a. im primär-auditorischen Kortex hin. EEG-Untersuchungen konnten eine erhöhte Gamma- sowie eine verringerte Alphabandaktivität feststellen. Ereigniskorrelierte Potentiale zeigten niedrigere Amplituden und größere Latenzen. Bisherige Behandlungsansätze konnten keine zufriedenstellenden Erfolge verzeichnen. Die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) hat sich als wirksames Verfahren zur Veränderung neuronaler Aktivität durch Induktion von Neuroplastizität etabliert und wurde bereits zur Behandlung von Tinnitus angewendet.

Ziel der vorliegenden Promotionsstudie war es, die Überlegenheit der rTMS gegenüber einer Scheinbehandlung nachzuweisen. Zudem sollten Unterschiede zwischen chronischen Tinnituspatienten und einer gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich der neurophysiologischen Aktivität im Ruhe-EEG und in den ereigniskorrelierten Potentialen N1, P2 und P300 aufgezeigt werden.

Methode: In die Stichprobe wurden 40 Studienteilnehmer eingeschlossen, 20 Probanden mit chronischem Tinnitus und 20 Probanden in der Kontrollgruppe. Die Tinnituspatienten wurden einer Verum- und einer Placebo-Bedingung zugeordnet. 1) Über den Vergleich des Ruhe-EEGs und der ereigniskorrelierten Potentiale N1, P2 und P300 wurden Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten und der Kontrollgruppe ermittelt.

Nach einer zweiwöchigen Behandlung mit links-temporaler rTMS (mit 1 Hz-Frequenz, 2000 Stimuli pro Sitzung) erfolgte der Vergleich von Verum- und Placebo-Gruppe hinsichtlich Veränderungen in 2a) Ruhe-EEG, 2b) N1-, P2- und P300-Amplituden und Latenzen sowie 2c) der subjektiv empfundenen Tinnitusbelastung, bestimmt mit dem Tinnitus-Fragebogen (TF) und dem Tinnitus-Handicap-Inventory (THI).

Ergebnisse: 1) Im Ruhe-EEG zeigte sich bei der Tinnitusgruppe eine verstärkte absolute Gammagesamtaktivität in frontalen ($p = .024$) und zentralen ($p = .029$) Bereichen. Zentral ($p = 0.004$) und parietal ($p = 0.019$) ließen sich längere P300-Latenzen feststellen. Frontal ($p = 0.044$) konnten niedrigere P300-Amplituden ermittelt werden. 2a) In der EEG Ruhe-Aktivität zeigte sich nach rTMS frontal ($p = 0.046$) sowie rechts-

temporal ($p = 0.028$) eine Verringerung der (High-) Gammabandaktivität. Auch konnte eine frontale Zunahme der Alphabandfrequenzen nachgewiesen werden ($p = .038$). 2b) Zentral zeigte sich eine Verkürzung der P2-Latenz ($p = 0.058$). Die Mittelwertvergleiche der N1 und P300 lassen Effekte der rTMS vermuten.

Eine Überlegenheit der rTMS gegenüber der Placebo-Behandlung konnte nicht eindeutig festgestellt werden.

2c) Hinsichtlich der Reduktion der subjektiv empfundenen Tinnitusbelastung zeigte sich eine prozentuale Verringerung der mittleren THI-Gesamtwerte in der Verum- und Placebo-Gruppe.

Diskussion: Die Ergebnisse lassen eine Normalisierung der EEG-Ruheaktivität und der ereigniskorrelierten Potentiale durch rTMS möglich erscheinen. Die reduzierten Gammaband- und verstärkten Alphaband-Oszillationen lassen eine neuroplastische Reorganisation durch rTMS vermuten. Möglicherweise kann auf diese Weise die kortikale Hemmung wiederhergestellt und Tinnitus reduziert werden.

Die nachgewiesenen Placebo-Effekte bestätigen die Befunde anderer Studien zu Placebo-Effekten. Es bedarf jedoch einer Replikation der hier verwendeten Studienbedingungen mit einer größeren Stichprobe, um die Überlegenheit der Verum-Behandlung zu belegen und jegliche statistisch signifikanten Effekte der rTMS aufzudecken.

9 LITERATURVERZEICHNIS

- Adjamian, P. (2014). The application of electro- and magneto-encephalography in tinnitus research - methods and interpretations. *Front Neuro*, 5 (228).
- Aicardi, G., Argilli, E., Cappello, S., Santi, S., Riccio, M., Thoenen, H. & Canossa, M. (2004). Induction of long-term potentiation and depression is reflected by corresponding changes in secretion of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101 (44), 15788-15792.
- Amassian, V. E., Cracco, R. Q., Maccabee, P. J., Cracco, J. B., Rudell, A. & Eberle, L. (1989). Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 74 (6), 458-462.
- Anders, M., Dvorakova, J., Rathova, L., Havrankova, P., Pelcova, P., Vaneckova, M., Jech, R., Holcat, M., Seidl, Z. & Raboch, J. (2010). Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study. *Neuro Endocrinol Lett.*, 31 (2), 238-249.
- Andersson, G. & Lytkens, L. (1999). A meta-analytic review of psychological treatment for tinnitus. *British Journal of Audiology*, 33, 201-210.
- Andersson, G., Lytkens, L., Hirvela, C., Furmark, T., Tillfors, M., & Fredrikson, M. (2000). Regional cerebral blood flow during tinnitus: A pet case study with lidocaine and auditory stimulation. *Acta Otolaryngol*, 120(8), 967-972.
- Andorn, A. C., Vittorio, J. A. & Bellflower, J. (1989). 3H-spiroperidol binding in human temporal cortex (Brodmann areas 41-42) occurs at multiple high affinity states with serotonergic selectivity. *Psychopharmacology (Berl)*, 99, 520-525.
- APA (American Psychiatric Association) (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. (DSM-IV)*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- 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 (4), 195-199.
- Ashton, H., Reid, K., Marsh, R., Johnson, I., Alter, K. & Griffiths, T. (2007). High frequency localised "hot spots" in temporal lobes of patients with intractable tinnitus: a quantitative electroencephalographic (QEEG) study. *Neuroscience Letters*, 426: 23-28.
- Attias, J., Urbach, D., Gold, S. & Shemesh, Z. (1993). Auditory event related potentials in chronic tinnitus patients with noise induced hearing loss. *Hear Res*, 71 (1-2), 106-113.
- Attias, J., Furman, V., Shemesh, Z. & Bresloff, I. (1996). Impaired brain processing in noise-induced tinnitus patients as measured by auditory and visual event-related potentials. *Ear Hear*, 17 (4), 327-333.

- Aydin-Abidin, S., Moliadze, V., Eysel, U. T. & Funke, K. (2006). Effects of repetitive TMS on visually evoked potentials and EEG in the anaesthetized cat: dependence on stimulus frequency and train duration. *J Physiol*, 574 (Pt 2), 443-455.
- Barco, A., Patterson, S. L., Alarcon, J. M., Gromova, P., Mata-Roig, M., Morozov, A. & Kandel, E. R. (2005). Gene expression profiling of facilitated L-LTP in VP16-CREB mice reveals that BDNF is critical for the maintenance of LTP and its synaptic capture. *Neuron*, 48 (1), 123-137.
- Baeken, C., De Raedt, R., Bossuyt, A., Van Hove, C., Mertens, J., Dobbeleir, A., Blanckaert, P. & Goethals, I. (2010). The impact of HF-rTMS treatment on serotonin (2A) receptors in unipolar melancholic depression. *Brain Stimul*, 4 (2), 104-111.
- Bäumer, T., Hidding, U., Hamel, W., Buhmann, C., Moll, C. K., Gerloff, C., Orth, M., Siebner, H. R. & Münchau, A. (2009). Effects of DBS, premotor rTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord*, 24 (5), 672-676.
- Balaratnasingam, S. & Janca, A. (2012). Brain Derived Neurotrophic Factor: A novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Ther*, 134 (1), 116-124. Epub 2012 Jan 20.
- Barker, A. T., Jalinous, R. & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106-1107.
- Barr, M. S., Farzan, F., Arenovich, T., Chen, R., Fitzgerald, P. B. & Daskalakis, Z. J. (2011). The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on gamma oscillatory activity in schizophrenia. *PLoS One*, 6 (7), e22627.
- Barr, M. S., Farzan, F., Rusjan, P. M., Chen, R., Fitzgerald, P. B. & Daskalakis, Z. J. (2009). Potentiation of gamma oscillatory activity through repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral pre-frontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 34 (11), 2359-2367.
- Bartrik, G., Fabijańska, A. & Rogowski, M. (2001). Effects of tinnitus retraining therapy (TRT) for patients with tinnitus and subjective hearing loss versus tinnitus only. *Scand Audiol Suppl*, (52), 206-208.
- Been, G., Ngo, T. T., Miller, S. M. & Fitzgerald, P. B. (2007). The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Res Rev*, 56 (2), 346-361.
- Beer, B. (1902). Über das Auftreten einer objectiven Lichtempfindung in magnetischen Felde. *Klinische Wochenschrift*, 15, 108-109.
- Bennett, M., Kertesz, T. & Yeung, P. (2005). Hyperbaric oxygen therapy for idiopathic sudden sensorineural hearing loss and tinnitus: a systematic review of randomized controlled trials. *J Laryngol Oto*, 119 (10), 791-798.
- Ben-Shachar, D., Belmaker, R. H., Grisaru, N. & Klein, E. (1997). Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. *J Neural Transm*, 104, 191-197.
- Ben-Shachar, D., Gazawi, H., Ribyad-Levin, J. & Klein, E. (1999). Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT2 receptor characteristics in rat brain. *Brain Res*, 816 (1), 78-83.

- Berger, H. (1929). Über das Elektroenzephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nerven-krankheiten*, 87, 527–570.
- Bestmann, S., Thilo, K. V., Sauner, D., Siebner, H. R. & Rothwell, J. C. (2002). Parietal magnetic stimulation delays visuomotor mental rotation at increased processing demands. *Neuroimage*, 17 (3), 1512-1520.
- Bickford, R. G. (1987). Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magnetoelectrical technique. *Neurosurgery*, 20, 110-116.
- Biesinger, E. (2007). *Tinnitus – Endlich Ruhe im Ohr*. Stuttgart: Trias Verlag.
- Boggio, P. S., Rocha, M., Oliveira, M. O., Fecteau, S., Cohen, R. B., Campanhã, C., Ferreira-Santos, E., Meleiro, A., Corchs, F., Zaghi, S., Pascual-Leone, A. & Fregni, F. (2010). Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 71 (8), 992-999.
- Bohotin, V., Fumal, A., Vandenheede, M., Gérard, P., Bohotin, C., Maertens de Noordhout, A. & Schoenen J. (2002). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain*, 125 (Pt 4), 912-922.
- Booth, K. R., Streletz, L. J., Raab, V. E., Kerrigan, J. J., Alaimo, M. A. & Herbison, G. J. (1991). Motor evoked potentials and central motor conduction: studies of transcranial magnetic stimulation with recording from the leg. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81 (1), 57-62.
- Boroojerdi, B., Prager, A., Muellbacher, W. & Cohen, L. G. (2000). Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 54 (7), 1529-1531.
- Brighina, F., Daniele, O., Piazza, A., Giglia, G. & Fierro, B. (2006). Hemispheric cerebellar rTMS to treat drug-resistant epilepsy: case reports. *Neurosci Lett*, 397 (3), 229-233.
- Brighina, F., Piazza, A., Vitello, G., Aloisio, A., Palermo, A., Daniele, O. & Fierro, B. (2004). rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci*, 227 (1), 67-71.
- Brozoski, T. J., Bauer, C. A. & Caspary, D. M. (2002). Elevated fusiform cell activity in the dorsal cochlear nucleus of chinchillas with psychophysical evidence of tinnitus. *J Neurosci*, 22 (6), 2383-2390.
- Brunelin, J., Poulet, E., Bediou, B., Kallel, L., Dalery, J., d'Amato, T. & Saoud, M. (2006). Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves source monitoring deficit in hallucinating patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 81 (1), 41-45.
- Cantello, R., Rossi, S., Varrasi, C., Olivelli, M., Civardi, C., Bartalini, S., Vatti, G., Cincotta, M., Borgheresi, A., Zaccara, G., Quartarone, A., Crupi, D., Laganà, A., Inghilleri, M., Giallonardo, A. T., Berardelli, A., Pacifici, L., Ferreri, F., Tombini, M., Gilio, F., Quarato, P., Conte, A., Manganotti, P., Bongiovanni, L. G., Monaco, F., Ferrante, D. & Rossini, P. M. (2007). Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 48 (2), 366-374.
- Carter, R., Aldridge, S., Page, M., Parker, S., Matthiesen, S., Hofmann, K. & Wissman, J. (2010). *Das Gehirn: Anatomie, Sinneswahrnehmung, Gedächtnis, Bewusstsein, Störungen*. München: Dorling Kindersley. (Original erschienen 2009: The Brain Book)

- Cacace, A. T. (2003). Expanding the biological basis of tinnitus: crossmodal origins and the role of neuroplasticity. *Hear Res*, 175, 112–32.
- Caspary, D. M., Raza, A., Lawhorn Armour B. A., Pippin, J. & Arnerić, S. P. (1990). Immunocytochemical and neurochemical evidence for age-related loss of GABA in the inferior colliculus: Implications for neural presbycusis. *Journal of Neuroscience*, 10, 2363–2372.
- Cazals, Y., Horner, K. C., & Huang, Z. W. (1998). Alterations in average spectrum of cochleoneural activity by long-term salicylate treatment in the guinea pig: A plausible index of tinnitus. *J Neurophysiol*, 80 (4), 2113–2120.
- Cazals, Y., Negrevergne, M. & Aran, J. M. (1978). Electrical stimulation of the cochlea in man: Hearing induction and tinnitus suppression. *J Am Audiol Soc*, 3, 209–213.
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M. & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48 (5), 1398–1403.
- Chen, G. & Jastreboff, P. J. (1995). Salicylate-induced abnormal activity in the inferior colliculus of rats. *Hear Res*, 82, 158–178.
- Chen, W. H., Mima, T., Siebner, H. R., Oga, T., Hara, H., Satow, T., Begum, T., Nagamine, T. & Shibasaki, H. (2003). Low-frequency rTMS over lateral premotor cortex induces lasting changes in regional activation and functional coupling of cortical motor areas. *Clin Neurophysiol*, 114 (9), 1628–1637.
- Chibbaro, G., Daniele, M., Alagona, G., di Pasquale, C., Cannavò, M., Rapisarda, V., Bella, R. & Pennisi, G. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations. *Neurosci Lett*, 383 (1-2), 54–7.
- Cho, S. S. & Strafella, A. P. (2009). rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One*, 4 (8), e6725.
- Classen, J., Liepert, J., Wise, S. P., Hallett, M. & Cohen, L. G. (1998). Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol*, 79, 1117–1123.
- Claudino, A. M., Van den Eynde, F., Stahl, D., Dew, T., Andiappan, M., Kalthoff, J., Schmidt, U. & Campbell, I. C. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cortisol concentrations in bulimic disorders. *Psychol Med*, 1–8. [Epub ahead of print]
- Cohen, E., Bernardo, M., Masana, J., Arrufat, F. J., Navarro, V., Valls, S., Boget, T., Barrantes, N., Cataigneu, S., Font, M. & Lomena, F. J. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67, 129–130.
- Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R. & Grisaru, N. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 161 (3), 515–524.

- Coles, R. R. A. & Baskill, J. L. (1995). Absolute loudness of tinnitus: Tinnitus clinic data In: *Proceedings of the Fifth International Tinnitus Seminar* (135–141). Portland, Oregon: American Tinnitus Association.
- Conca, A., Hrubos, W., di Pauli, J., Peschina, W., König, P., Hinterhuber, H. & Hausmann, A. (2003). Transkranielle Magnetstimulation und bildgebende Verfahren des ZNS. Nervenheilkunde, 7/2003. [Online]. Available: http://www.i-med.ac.at/psychiatrie/forschung_documente/rtms-labor/documents/conca_nervenheilkunde_2003.pdf
- Conlin, A. E. & Parnes, L. S. (2007). Treatment of sudden sensorineural hearing loss: A systematic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 133 (6), 573–581.
- Cooper, N. R., Fitzgerald, P. B., Croft, R. J., Upton, D. J., Segrave, R. A., Daskalakis, Z. J. & Kulkarni, J. (2008). Effects of rTMS on an auditory oddball task: a pilot study of cortical plasticity and the EEG. *Clin EEG Neurosci*, 39 (3), 139-143.
- Cordes, J., Arends, M., Mobsacher, A., Brinkmeyer, J., Kornischka, J., Eichhammer, P., Klimke, A., Winterer, G. & Agelink, M. W. (2006). Potential clinical targets of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 54 (2), 87-99.
- Crocetti, A., Forti, S., Del Bo, L. (2011). Neurofeedback for subjective tinnitus patients. *Auris Nasus Larynx*, 38 (6), 735-738.
- Crone, N. E., Boatman, D., Gordon, B. & Hao, L. (2001). Induced electrocorticographic gamma activity during auditory perception. *Brazier Award-winning article, 2001. Clin Neurophysiol*, 112, 565–582.
- d'Alfonso, A. A., Aleman, A., Kessels, R. P., Schouten, E. A., Postma, A., van der Linden, J. A., Cahn, W., Greene, Y., de Haan, E. H. & Kahn, R. S. (2002). Transcranial magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neurocognition. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14 (1), 77-79.
- d'Arsonval, A. (1896). Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. *CR Société Biologique (Paris)*, 2, 450–451.
- Daskalakis, Z. J., Christensen, B. K., Chen, R., Fitzgerald, P. B., Zipursky, R. B. & Kapur, S. (2002). Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry*, 59 (4), 347-354.
- Davey, N. J., Romaiguère, P., Maskill, D. W. & Ellaway, P. H. (1994). Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *J Physiol*, 477, 223–235.
- Davison, G. C., Neale, J. M. & Hautzinger, M. (2002). *Klinische Psychologie* (6. Aufl.). Weinheim: Beltz.
- Derogatis, L. R. (1977). *SCL-90-R, administration, scoring & procedures manual-I for the R(evised) version*. Baltimore: John Hopkins University School of Medicine.
- Del Bo, L., Forti, S., Ambrosetti, U., Costanzo, S., Mauro, D., Ugazio, G., Langguth, B. & Mancuso, A. (2008). Tinnitus aurium in persons with normal hearing: 55 years later. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 139 (3), 391-394.

- De Ridder, D. (2010). A Heuristic Pathophysiological Model of Tinnitus. In Møller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (171-197). Berlin: Springer.
- De Ridder, D., de Mulder, G., Verstraeten, E., Seidman, M., Elisevich, K., Sunaert, S., Kovacs, S., van der Kelen, K., van de Heyning, P. & Møller, A. R. (2007a). Auditory cortex stimulation for tinnitus. *Acta Neurochir Suppl*, 97 (2), 451-462.
- De Ridder, D., de Mulder, G., Verstraeten, E., van der Kelen, K., Sunaert, S., Smits, M., Kovacs, S., Verlooy, J., van de Heyning, P. & Møller, A. R. (2006). Primary and secondary auditory cortex stimulation for intractable tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 68, 48-55.
- De Ridder, D., de Mulder, G., Walsh, V., Muggleton, N., Sunaert, S. & Møller, A. R. (2004). Magnetic and electrical stimulation of the auditory cortex for intractable tinnitus. Case report. *J Neurosurg*, 100, 560-564.
- De Ridder, D & Møller, A. R. (2010). Similarities between treatments of tinnitus and central pain. In Møller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (753-762). Berlin: Springer.
- De Ridder, D., van der Loo, E., van der Kelen, K., Menovsky, T., van de Heyning, P. & Møller, A. R. (2007b). Theta, alpha and beta burst transcranial magnetic stimulation: brain modulation in tinnitus. *Int J Med Sci*, 4, 237-241.
- De Ridder, D., van der Loo, E., Vanneste, S., Gais, S., Plazier, M., Kovacs, S., Sunaert, S., Menovsky, T. & van de Heyning, P. (2011a). Theta-gamma dysrhythmia and auditory phantom perception. *J Neurosurg*, 114, 912-921.
- De Ridder, D., Vanneste, S., Kovacs, S., Sunaert, S. & Dom, G. (2011c). Transient alcohol craving suppression by rTMS of dorsal anterior cingulate: an fMRI and LORETA EEG study. *Neurosci Lett*, 496 (1), 5-10.
- De Ridder, D., Vanneste, S., Kovacs, S., Sunaert, S., Menovsky, T., van de Heyning, P. & Møller, A. R. (2011d). Transcranial magnetic stimulation and extradural electrodes implanted on secondary auditory cortex for tinnitus suppression. *J Neurosurg*, 114 (4), 903-911.
- De Ridder, D., Vanneste, S., Langguth, B. & Llinas, R. (2015). Thalamocortical Dysrhythmia: A Theoretical Update in Tinnitus. *Front Neurol*, 6, 124.
- De Ridder, D., Vanneste, S., Plazier, M., Menovsky, T., van de Heyning, P., Kovacs, S. & Sunaert, S. (2011b). Dorsolateral prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation and electrode implant for intractable tinnitus. *World Neurosurg*, 2011 Nov 7. [Epub ahead of print]
- De Ridder, D., Vanneste, S., van der Loo, E., Plazier, M., Menovsky, T. & van de Heyning, P. (2010). Burst stimulation of the auditory cortex: a new form of neurostimulation for noise-like tinnitus suppression. *J Neurosurg*, 112 (6), 1289-1294.

- De Ridder, D., Verstraeten, E., Van der Kelen, K., De Mulder, G., Sunaert, S., Verlooy, J., Van de Heyning, P. & Møller, A. R. (2005). Transcranial magnetic stimulation for tinnitus: influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol.*, 26, 616-619.
- Destexhe, A., Contreras, D. & Steriade, M. (1998). Mechanisms underlying the synchronizing action of corticothalamic feedback through inhibition of thalamic relay cells. *J Neurophysiol.*, 79, 999-1016.
- Dierks, T., Linden, D. E., Jandl, M., Formisano, E., Goebel, R., Lanfermann, H. & Singer, W. (1999). Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*, 22 (3), 615-621.
- Di Rollo, A. & Pallanti, S. (2011). Phantom limb pain: low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in unaffected hemisphere. *Case Report Med.*, 130751.
- Dobie, R. A. (1999). A review of randomized clinical trials in tinnitus. *Laryngoscope*, 109, 1202-1211.
- Dohrmann, K. (2007). *Modulierung abnormaler Gehirnaktivität bei Menschen mit chronischem Tinnitus: Entwicklung eines Neurofeedbacktrainings*. Dissertation, Universität Konstanz, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Sektion, Fachbereich Psychologie. [Online]. Available: http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=984939881&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=984939881.pdf
- Eggermont, J. J. (2005). Tinnitus: neurobiological substrates. *Drug Discov Today*, 1, 10 (19), 1283-1290.
- Eggermont, J. J. (2007). Correlated neural activity as the driving force for functional changes in auditory cortex. *Hear Res.*, 229, 69-80.
- Eggermont, J. J., & Kenmochi, M. (1998). Salicylate and quinine selectively increase spontaneous firing rates in secondary auditory cortex. *Hear Res.*, 117 (1-2), 149-160.
- Eggermont, J. J., & Komiya, H. (2000). Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hear Res.*, 142 (1-2), 89-101.
- Eggermont, J. J. & Roberts, L. E. (2004). The neuroscience of tinnitus. *Trends in Neurosciences*, 27 (11), 676-682.
- Eggermont, J. J. & Tass, P. A. (2015). Maladaptive neural synchrony in tinnitus: origin and restoration. *Front Neurol.*, 17 (6), 29.
- Eichhammer, P. & Hajak, G. (2007). Andere psychiatrische Erkrankungen. In Siebner, H. & Ziemann, U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch – Transkranielle Magnetstimulation* (621-630). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Eichhammer, P., Johann, M., Kharraz, A., Binder, H., Pittrow, D., Wodarz, N. & Hajak, G. (2003b). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry*, 64 (8), 951-953.
- Eichhammer, P., Langguth, B., Marienhagen, J., Kleinjung, T. & Hajak, G. (2003a). Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series. *Biological Psychiatry*, 54, 862-865.

- 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 (18), 2593-2597.
- Engel, A. K., König, P., Kreiter, A. K., Schillen, T. B. & Singer, W. (1992). Temporal coding in the visual cortex new vistas on integration in the nervous system. *Trends Neurosci.*, 15, 218–226.
- Engel, A. K., Fries, P. & Singer, W. (2001). Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nature Review Neuroscience*, 2, 10, 704-16.
- Enomoto, H., Ugawa, Y., Hanajima, R., Yuasa, K., Mochizuki, H., Terao, Y., Shiio, Y., Furabayashi, T., Iwata, N. K. & Kanazawa, I. (2001). Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 112 (11), 2154-2158.
- Eranti, S., Mogg, A., Pluck, G., Landau, S., Purvis, R., Brown, R. G., Howard, R., Knapp, M., Philpot, M., Rabe-Hesketh, S., Romeo, R., Rothwell, J., Edwards, D. & McLoughlin, D. M. (2007). A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression. *Am J Psychiatry*, 164 (1), 73-81.
- Erlandsson, S. I. & Holgers, K. M. (2001). The impact of perceived tinnitus severity on health-related quality of life with aspects of gender. *Noise Health*, 3, 39-51.
- Esser, S. K., Huber, R., Massimini, M., Peterson, M. J., Ferrarelli, F. & Tononi, G. (2006). A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull*, 69 (1), 86-94.
- Evans, E. F. & Borerwe, T. A. (1982). Ototoxic effects of salicylate on the responses of single cochlear nerve fibers and on cochlear potentials. *Br J Audiol*, 16, 101–108.
- Evers, S., Böckermann, I. & Nyhuis, P. W. (2001). The impact of transcranial magnetic stimulation on cognitive processing: an event-related potential study. *Neuroreport*, 12 (13), 2915-2918.
- Fahrenberg, J., Hampel, R. & Selg, H. (1984). *Das Freiburger Persönlichkeitssinventar FPI. Revidierte Fassung FPI-R und teilweise geänderte Fassung FPI-A1.*(4. Aufl). Göttingen: Hogrefe.
- Faraday, M. (1831). Effects on the production of electricity from magnetism. In Williams, L. P. (Ed.) (1965). *Michael Faraday* (p. 531). New York: Basic Books.
- Feinsod, M., Kreinin, B., Chistyakov, A. & Klein, E. (1998). Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia. *Depress Anxiety*, 7 (2), 65-68.
- Feldmann, H. (1998). *Tinnitus*. Stuttgart: Thieme.
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Colebatch, J. G. & Marsden, C. D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*, 453, 525–546.
- Fleischmann, A., Sternhaim, A., Etgen, A. M., Li, C., Grisaru, N. & Belmaker, R. H. (1994). The effect of transcranial magnetic stimulation compared with electroconvulsive shock on rat apomorphine-induced stereotypy. *Eur Neuropsychopharmacol*, 4, 449-450.

- Fleischmann, A., Sternhaim, A., Etgen, A. M., Li, C., Grisaru, N. & Belmaker, R. H. (1996). Transcranial magnetic stimulation downregulates beta-adrenoreceptors in rat cortex. *J Neural Transm*, 103, 1361-1366.
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K., McQueen, S., Maller, J. J., Herring, S., Segrave, R., Bailey, M., Been, G., Kul-karni, J. & Daskalakis, Z. J. (2009). A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*, 34 (5), 1255-1262.
- Flitman, S. S., Grafman, J., Wassermann, E. M., Cooper, V., O'Grady, J., Pascual-Leone, A. & Hallett, M. (1998). Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 50, 175-181.
- 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 (6531), 482-484.
- Folmer, R. L., Carroll, J. R., Rahim, A., Shi, Y. & Hal, M. W. (2006). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on chronic tinnitus. *Acta Otolaryngol Suppl*, (556), 96-101.
- Folmer, R. L., Theodoroff, S. M., Casiana, L., Shi, Y., Griest, S., Vachhani, J. (2015). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Chronic Tinnitus: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 141 (8), 716-722.
- Frank, W., Konta, B. & Seiler, G. (2006). Therapie des unspezifischen Tinnitus ohne organische Ursache. *GMS Health Technol Assess*, 2, Doc17.
- Frank, E., Schecklmann, M., Landgrebe, M., Burger, J., Kreuzer, P., Poepll, T. B., Kleinjung, T., Hajak, G. & Langguth, B. (2012). Treatment of chronic tinnitus with repeated sessions of prefrontal transcranial direct current stimulation: outcomes from an open-label pilot study. *J Neurol*, 259 (2), 327-333.
- Frank, G., Kleinjung, T., Landgrebe, M., Vielsmeier, V., Steffenhagen, C., Burger, J., Frank, E., Vollberg, G., Hajak, G. & Langguth, B. (2010). Left temporal low-frequency rTMS for the treatment of tinnitus: clinical predictors of treatment outcome--a retrospective study. *Eur J Neurol*, 17 (7), 951-956.
- Fregni, F., Marcondes, R., Boggio, P., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Sanchez, T. G. Nitsche, M. A. & Pascual-Leone, A. (2006a). Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *European Journal of Neurology*, 13, 996-1001.
- Fregni, F., Otachi, P. T., Do Valle, A., Boggio, P. S., Thut, G., Rigonatti, S. P., Pascual-Leone, A. & Valente, K. D. (2006b). A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*, 60 (4), 447-455.
- Fregni, F., Thome-Souza, S., Bermpohl, F., Marcolin, M. A., Herzog, A., Pascual-Leone, A. & Valente, K. D. (2005). Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. *Stereotact Funct Neurosurg*, 83 (2-3), 57-62.
- Fricker, A. D., Rios, C., Devi, L. A. & Gomes, I. (2005). Serotonin receptor activation leads to neurite outgrowth and neuronal survival. *Brain Res Mol Brain Res*, 138, 228-235.

- Friedland, D. R., Gaggl, W., Runge-Samuelson, C., Ulmer, J. L. & Kopell, B. H. (2007). Feasibility of auditory cortical stimulation for the treatment of tinnitus. *Otol Neurotol*, 28 (8), 1005–1012.
- Fujiki, M. & Steward, O. (1997). High frequency transcranial magnetic stimulation mimics the effects of ECS in upregulating astroglial gene expression in the murine CNS. *Brain Res Mol Brain Res*, 44, 301–308.
- Fumal, A., Bohotin, V., Vandenheede, M., Seidel, L., de Pasqua, V., de Noordhout, A. M. & Schoenen, J. (2003). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials: new insights in healthy subjects. *Exp Brain Res*, 150 (3), 332-340.
- Gabr, T. A., El-Hay, M. A. & Badawy, A. (2011). Electrophysiological and psychological studies in tinnitus. *Auris Nasus Larynx*, 38 (6), 678-683.
- Gaillard, R., Dehaene, S., Adam, C., Clémenceau, S., Hasboun, D., Baulac, M., Cohen, L. & Naccache, L. (2009). Converging intracranial markers of conscious access. *PLoS Biol*, 7 (3), e1000061.
- Gardner, A., Pagani, M., Jacobsson, H., Lindberg, G., Larsson, S. A., Wägner, A. & Hällstrom, T. (2002). Differences in resting state regional cerebral blood flow assessed with 99mTc-HMPAO SPECT and brain atlas matching between depressed patients with and without tinnitus. *Nucl Med Commun*, 23 (5), 429-439.
- Garin, P., Gilain, C., van Damme, J. P., de Fays, K., Jamart, J., Ossemann, M. & Vandermeeren, Y. (2011). Short- and long-lasting tinnitus relief induced by transcranial direct current stimulation. *J Neurol*, 258 (11), 1940-1948.
- Gentner, R. & Classen, J. (2006). Modular organization of finger movements by the human central nervous system. *Neuron*, 52 (4), 731-742.
- George, M. S., Bohning, D. E., Lorberbaum, J. P., Nahas, Z., Anderson, B., Borckardt, J. J., Molnar, C., Kose, S., Ricci, R. & Rastogi, K. (2007a). Overview of transcranial magnetic stimulation. In George, M. S. & Belmaker, R. H. (Eds.). *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry* (1-38). Washington DC, London: American Psychiatric Publishing, Inc.
- George, M. S., Bohning, D. E., Li, X., Nahas, Z., Denslow, S., Ramsey, D., Molnar, C., Johnson, K. A., Koola, J. & De Vries, P. (2007b). Transcranial magnetic stimulation and brain imaging. In George, M. S. & Belmaker, R. H. (Eds.). *Transcranial magnetic stimulation in clinical psychiatry* (201-223). Washington DC, London: American Psychiatric Publishing, Inc.
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., Anderson, B., Nahas, Z., Bulow, P., Zarkowski, P., Holtzheimer, P. E. 3rd, Schwartz, T. & Sackeim, H. A. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 67 (5), 507-516.
- George, M. S., Padberg, F., Schlaepfer, T. E., O'Reardon, J. P., Fitzgerald, P. B., Nahas, Z. H. & Marcolin, M. A. (2009). Controversy: Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation shows efficacy in treating psychiatric diseases (depression, mania, schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, panic, posttraumatic stress disorder). *Brain Stimul*, 2 (1), 14-21.

- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., Hallett, M. & Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 2, 6 (14), 1853-1856.
- Gershon, A. A., Dannon, P. N. & Grunhaus, L. (2003). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *American Journal of Psychiatry*, 160, 835-845.
- Gersner, R., Kravetz, E., Feil, J., Pell, G. & Zangen, A. (2011). Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals. *J Neurosci*, 31 (20), 7521-7526.
- Giraud, A. L., Chery-Croze, S., Fischer, G., Fischer, C., Vighetto, A., Gregoire, M. C., Lavenne, F. & Collet, L. (1999). A selective imaging of tinnitus. *Neuroreport*, 10 (1), 1-5.
- Goebel, G. (2003). Tinnitus und Hyperakusis. In Schulte, D., Grawe, K., Halhewig, K. & Vaitl, D. (Eds.). *Fortschritte der Psychotherapie - Manuale für die Praxis* (Bd. 20). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Goebel, G. & Büttner, U. (2004). Grundlagen zu Tinnitus: Diagnostik und Therapie. *Psychoneuro*, 30 (6), 322-329.
- Goebel, G. & Hiller, W. (1998). *Tinnitus-Fragebogen (TF): Ein Instrument zur Erfassung von Belastung und Schweregrad bei Tinnitus*. Göttingen: Hogrefe.
- Golshani, P., Liu, X. B. & Jones, E. G. (2001). Differences in quantal amplitude reflect GluR4- subunit number at corticothalamic synapses on two populations of thalamic neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98, 4172-4177.
- Gosepath, K., Nafe, B., Ziegler, E. & Mann, W. J. (2001). Neurofeedback in therapy of tinnitus. *HNO*, 49 (1), 29-35.
- Graf, T., Engeler, J., Achermann, P., Mosimann, U. P., Noss, R., Fisch, H. U. & Schlaepfer, T. E. (2001). High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left dorsolateral cortex: EEG topography during waking and subsequent sleep. *Psychiatry Res*, 107 (1), 1-9.
- Greenberg, B. D., George, M. S., Martin, J. D., Benjamin, J., Schlaepfer, T. E., Altemus, M., Wassermann, E. M., Post, R. M. & Murphy, D. L. (1997). Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry*, 154 (6), 867-869.
- Greger, R. (1996). Membranpotential. In Klinke, R. & Silbermann, S. (Hrsg.). *Lehrbuch der Physiologie* (47-58) (2. Aufl.). Stuttgart, New York: Thieme.
- Greimel, K. V. & Kröner-Herwig, B. (2010). Tinnitus from the Perspective of the Psychologist. In Möller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (223-228). Berlin: Springer.
- Grisaru, N., Amir, M., Cohen, H. & Kaplan, Z. (1998). Effect of transcranial magnetic stimulation in post-traumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, 44 (1), 52-55.

- Griskova, I., Ruksenas, O., Dapsys, K., Herpertz, S. & Höppner, J. (2007). The effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on resting EEG power spectrum in healthy subjects. *Neurosci Lett*, 419 (2), 162-167.
- Guitton, M. J., Caston, J., Ruel, J., Johnson, R. M., Pujol, R. & Puel, J. L. (2003). Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. *Journal of Neuroscience*, 23, 3944–3952.
- Hajak, G., Marienhagen, J., Langguth, B., Werner, S., Binder, H. & Eichhammer, P. (2004). High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study. *Psychological Medicine*, 34, 1157–1163.
- Hallam, R. S., Jakes, S. C. & Hinchcliffe, R. (1988). Cognitive variables in tinnitus annoyance. *Br J Clin Psychol*, 27 (Pt 3), 213-222.
- Hansenne, M., Laloyaux, O., Mardaga, S. & Ansseau, M. (2004). Impact of low frequency transcranial magnetic stimulation on event-related brain potentials. *Biol Psychol*, 67 (3), 331-341.
- Hartmann, T., Lorenz, I., Müller, N., Langguth, B., Weisz, N. (2014). The effects of neurofeedback on oscillatory processes related to tinnitus. *Brain Topogr*, 27 (1), 149-57.
- Henry, J. A., Schechter, M. A., Zaugg, T. L., Griest, S., Jastreboff, P. J., Vernon, J. A., Kaelin, C., Meikle, M. B., Lyons, K. S. & Stewart, B. J. (2006). Clinical trial to compare tinnitus masking and tinnitus retraining therapy. *Acta Otolaryngol Suppl*, (556), 64-69.
- Herwig, U. & Schönenfeldt-Lecuona, C. (2007). Neuronavigation der transkraniellen Magnetstimulation. In Siebner, H. & Ziemann, U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch – Transkranielle Magnetstimulation* (317-322). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Herwig, U., Fallgatter, A. J., Höppner, J., Eschweiler, G. W., Kron, M., Hajak, G., Padberg, F., Naderi-Heiden, A., Abler, B., Eichhammer, P., Grossheinrich, N., Hay, B., Kammer, T., Langguth, B., Laske, C., Plewnia, C., Richter, M. M., Schulz, M., Unterecker, S., Zinke, A., Spitzer, M. & Schönenfeldt-Lecuona, C. (2007). Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry*, 191, 441-448.
- Hess, C. W. (2007). Hirnstimulation – Historischer Überblick. In Siebner, H. & Ziemann, U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch – Transkranielle Magnetstimulation* (3-16). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Hess, C. W., Mills, K. R. & Murray N. M. (1986). Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neurosci Lett*, 71 (2), 235-240.
- Hesse, G., Rienhoff, N. K., Nelting, M. & Brehmer, D. (1999). Medikamentenkosten bei Patienten mit chronisch komplexen Tinnitus. *HNO*, 47 (7), 658-660.
- Higgins, E. S. & George, M. S. (2008). *Brain stimulation therapies for clinicians*. Arlington: Amer Psychiatric Pub Inc.
- Hiller, W. & Goebel, G. (2001). Komorbidität psychischer Störungen bei Tinnitus. In Goebel, G. (Hrsg.). *Ohrgeräusche. Psychosomatische Aspekte des chronischen Tinnitus* (47-68). München: Urban & Vogel.

- Hiller, W. & Goebel, G. (2006). Factors influencing tinnitus loudness and annoyance. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132 (12), 1323–1330.
- Hoffman, R. E., Boutros, N. N., Hu, S., Berman, R. M., Krystal, J. H. & Charney, D. S. (2000). Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*, 355, 1073-1075.
- Hoffman, R. E., Gueorguieva, R., Hawkins, K. A., Varanko, M., Boutros, N. N., Wu, Y. T., Carroll, K. & Krystal, J. H. (2005). Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry*, 58, 97-104.
- Hoffman, R. E., Hampson, M., Wu, K., Anderson, A. W., Gore, J. C., Buchanan, R. J., Constable, R. T., Hawkins, K. A., Sahay, N. & Krystal, J. H. (2007). Probing the pathophysiology of auditory/verbal hallucinations by combining functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex*, 17 (11), 2733-2743.
- Hoffman, R. E., Hawkins, K. A., Gueorguieva, R., Boutros, N. N., Rachid, F., Carroll, K. & Krystal, J. H. (2003). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (1), 49-56.
- Hoffmann, H. J. & Reed, G. W. (2004). Epidemiology of Tinnitus. In Snow, J. B. (Ed.). *Tinnitus: Theory and management* (16–41). BC Decker: Hamilton.
- Höflich, G., Kasper, S., Hufnagel, A., Ruhrmann, S. & Möller, H. J. (1993). Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression. *Human Psychopharmacology*, 8, 361-365.
- Homma, I. & Ebe, M. (2002). *Leitfaden für die EEG-Praxis* (3. Aufl.). München, Jena: Urban & Fischer.
- Horacek, J., Brunovsky, M., Novak, T., Skrdlantova, L., Klirova, M., Bubenikova-Valesova, V., Krajca, V., Tislerova, B., Kopecek, M., Spaniel, F., Mohr, P. & Höschl, C. (2007). Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology*, 55 (3-4), 132-142.
- House, J. W., & Brackmann, D. E. (1981). Tinnitus: Surgical treatment. *Ciba Found Symposium* 85, 204-216.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P. & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45 (2), 201-206.
- Huber, R. (2007). Transkranielle Magnetstimulation und Elektroenzephalografie. In Siebner, H. & Ziemann, U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch – Transkranielle Magnetstimulation* (345-353). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Huber, R., Esser, S. K., Ferrarelli, F., Massimini, M., Peterson, M. J. & Tononi, G. (2007). TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS One*, 2 (3), e276.
- Hummel, F., Andres, F., Altenmüller, E., Dichgans, J. & Gerloff, C. (2002). Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain*, 125 (Pt 2), 404-420.

- Hurley, L. M. & Hall, I. C. (2011). Context-dependent modulation of auditory processing by serotonin. *Hear Res*, 279 (1-2), 74-84.
- Issuerles, M., Rosenberg, O., Dannon, P., Levkovitz, Y., Kotler, M., Deutsch, F., Lerer, B. & Zangen, A. (2011). Cognitive-emotional reactivation during deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex of depressive patients affects antidepressant outcome. *J Affect Disord*, 128 (3), 235-242.
- Jandl, M., Bittner, R., Sack, A., Weber, B., Gunther, T., Pieschl, D., Kaschka, W. P. & Maurer, K. (2004). Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): an open-label pilot study. *Journal of Neural Transmission*, 112, 955–967.
- Jasper, H. H. (1958). The ten-twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10, 371-375.
- Jastreboff, P. J. (1990). Phantom auditory perception (tinnitus): Mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res*, 8 (4), 221-254.
- Jastreboff, P. J. & Hazell, J. W. P. (1993). A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *British Journal of Audiology*, 27, 7–17.
- Jastreboff, P. J., Hazell, J. W. P. & Graham, R. L. (1994). Neurophysiological model of tinnitus: dependence of the minimal masking level on the treatment outcome. *Hearing Res.*, 80, 216-232.
- Jastreboff, P. J. & Hazell, J. W. P. (2004). *Tinnitus retraining therapy*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Jastreboff, P. J. & Jastreboff, M. M. (2006). Tinnitus retraining therapy: a different view on tinnitus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 68, 23-29.
- Jastreboff, P. J. & Sasaki, C. T. (1986). Salicylate-induced changes in spontaneous activity of single units in the inferior colliculus of the guinea pig. *J Acoust Soc Am*, 80, 1384–1391.
- Jiang, B., Akaneya, Y., Hata, Y. & Tsumoto, T. (2003). Long-term depression is not induced by low-frequency stimulation in rat visual cortex *in vivo*: a possible preventing role of endogenous brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci*, 23 (9), 3761-3770.
- Jin, Y., Potkin, S. G., Kemp, A. S., Huerta, S. T., Alva, G., Thai, T. M., Carreon, D. & Bunney, W. E. Jr. (2005). Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (αTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 556–561.
- Jing, H., Takigawa, M., Okamura, H., Doi, W. & Fukuzako, H. (2001a). Comparisons of event-related potentials after repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurol*, 248, 184-192.
- Johnson, R. M., Brummett, R. & Schleuning, A. (1993). Use of alprazolam for relief of tinnitus: a double-blind study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 119, 842–845.
- Kahlbrock, N. & Weisz, N. (2008). Transient reduction of tinnitus intensity is marked by concomitant reductions of delta band power. *BMC Biol*, 2008, 6, 4.

- Kaltenbach, J. A. (2006). The dorsal cochlear nucleus as a participant in the auditory, attentional and emotional components of tinnitus. *Hear Res*, 216–217, 224–234.
- Kaltenbach, J. A., Zhang, J. & Afman, C. E. (2000). Plasticity of spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure. *Hear Res*, 147 (1-2), 282-292.
- Kanno, M., Matsumoto, M., Togashi, H., Yoshioka, M. & Mano, Y. (2004). Effects of acute repetitive transcranial magnetic stimulation on dopamine release in the rat dorsolateral striatum. *J Neurol Sci*, 217, 73–81.
- Keck, M. E., Welt, T., Müller, M. B., Erhardt, A., Ohl, F., Toschi, N., Holsboer, F. & Sillaber, I. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology*, 43, 101–109.
- Keil, A., Müller, M. M., Ray, W. J., Gruber, T. & Elbert, T. (1999). Gamma band activity in Gestalt perception. *J Neurosci*, 19 (16), 7152–7161.
- Kellerhals, B. & Hemmeler, W. (2003). Tinnitus. In Adler, R. H., Herrmann, J. M., Köhle, K., Langewitz, W., Schonecke, O. W., von Uexküll, T. & Wesiack, W. (Hrsg.). *Psychosomatische Medizin. Modelle ärztlichen Denkens und Handelns* (1193-1199) (6. Aufl.). München: Urban & Fischer.
- Khedr, E. M., Abo-Elfetoh, N., Rothwell, J. C., El-Atar, A., Sayed, E. & Khalifa, H. (2010). Contralateral versus ipsilateral rTMS of temporoparietal cortex for the treatment of chronic unilateral tinnitus: comparative study. *Eur J Neurol*, 17 (7), 976-983.
- Khedr, E. M., Kotb, H., Kamel, N. F., Ahmed, M. A., Sadek, R. & Rothwell, J. C. (2005). Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 76 (6), 833-838.
- Khedr, E. M., Rothwell, J. C., Ahmed, M. A. & El-Atar, A. (2008). Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79 (2), 212-215.
- Kimbrell, T. A., Dunn, R. T., George, M. S., Danielson, A. L., Willis, M. W., Repella, J. D., Benson, B. E., Herscovitch, P., Post, R. M. & Wassermann, E. M. (2002). Left prefrontal-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucosemetabolism in normal volunteers. *Psychiatry Res*, 115 (3), 101-113.
- Kimbrell, T. A., Little, J. T., Dunn, R. T., Frye, M. A., Greenberg, B. D., Wassermann, E. M., Repella, J. D., Danielson, A. L., Willis, M. W., Benson, B. E., Speer, A. M., Osuch, E., George, M. S. & Post, R. M. (1999). Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*, 46 (12), 1603-1613.
- Kleine Punte, A., Meeus, O. & van de Heyning, P. (2010). Cochlear implants and tinnitus. In Möller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (619-624). Berlin: Springer.

- Kleinjung, T., Eichhammer, P., Langguth, B., Jacob, P., Marienhagen, J., Hajak, G., Wolf, S. R. & Strutz, J. (2005). Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngology Head Neck Surgery*, 132, 566-569.
- Kleinjung, T., Eichhammer, P., Landgrebe, M., Sand, P., Hajak, G., Steffens, T., Strutz, J. & Langguth B. (2008). Combined temporal and prefrontal transcranial magnetic stimulation for tinnitus treatment: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 138 (4), 497-501.
- Kleinjung, T., Langguth, B. & Khedr, E. (2010). Transcranial Magnetic Stimulation. In Möller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (697-709). Berlin: Springer.
- Kleinjung, T., Steffens, T., Sand, P., Murthum, T., Hajak, G., Strutz, J., Langguth, B. & Eichhammer, P. (2007). Which tinnitus patients benefit from transcranial magnetic stimulation? *Otolaryngol Head Neck Surg*, 137 (4), 589-595.
- Klimesch, W., Sauseng, P. & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Brain Res Rev*, 53, 63–88.
- Klinke, R. (1994). Hören und Sprechen; Kommunikation des Menschen. In Klinke, R. & Silbernagl, S. (Hrsg.). *Lehrbuch der Physiologie* (569-629). Stuttgart, New York: Georg Thieme.
- Koeneke, S. & Jäncke, L. (2007). Motorisches Lernen. In Siebner, H. & Ziemann, U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch – Transkranielle Magnetstimulation* (421-428). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Kole, M.H., Fuchs, E., Ziemann, U., Paulus, W. & Ebert, U. (1999). Changes in 5-HT1A and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res*, 826, 309-312.
- Kolin, A., Brill, N. Q. & Broberg, P. J. (1959). Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. *Proc Soc Exp Biol Med*, 102, 251–253.
- Kozel, F. A., Nahas, Z., de Brux, C., Molloy, M., Lorberbaum, J. P., Bohning, D., Risch, S. C. & George, M. S. (2000). How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 12 (3), 376-384.
- Kral, A. & Majernik, V. (1996). On lateral inhibition in the auditory system. *Gen Physiol Biophys*, 15, 109–127.
- Kreuzer, P. M., Landgrebe, M., Schecklmann, M., Poepli, T. B., Vielsmeier, V., Hajak, G., Kleinjung, T. & Langguth, B. (2011). Can temporal repetitive Transcranial Magnetic Stimulation be enhanced by targeting affective components of tinnitus with frontal rTMS? A randomized controlled pilot trial. *Front Syst Neurosci*, 5, 88.
- Kröner-Herwig, B., Frenzel, A., Fritzsche, G., Schilkowsky, G. & Esser, G. (2003). The management of chronic tinnitus: comparison of an outpatient cognitive-behavioral grouptraining to minimal-contact interventions. *J Psychosom Res*, 54 (4), 381-389.
- Kropotov, J. D. (2008). *Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy*. San Diego, London: Academic Press.

- Kuk, F. K., Tyler, R. S., Russell, D. & Jordan, H. (1990). The psychometric properties of a tinnitus handicap questionnaire. *Ear Hear*, 11 (6), 434-445.
- Kulkarni, B., Bentley D. E., Elliott, R., Youell, P., Watson, A., Derbyshire, S. W. G., Frackowiak, R. S. J., Friston, K. J. & Jones, A. K. P. (2005). Attention to pain localization and unpleasantness discriminates the functions of the medial and lateral pain systems. *European Journal of Neuroscience*, 21, 3133–3142.
- Kumar, N. & Chadda, R. K. (2011). Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the supplementary motor cortex in treatment refractory patients with obsessive compulsive disorder. *Indian J Psychiatry*, 53 (4), 340-342.
- Landgrebe, M., Binder, H., Koller, M., Eberl, Y., Kleinjung, T., Eichhammer, P., Graf, E., Hajak, G. & Langguth, B. (2008). Design of a placebo-controlled, randomized study of the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic tinnitus. *BMC Psychiatry*, 8: 23.
- 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 (1), 213-218.
- Lang, N. & Siebner, H. R. (2007). Repetitive transkranielle Magnetstimulation. In Siebner, H. & Ziemann, U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch – Transkranielle Magnetstimulation* (499-511). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Langguth, B., Biesinger, E., Del Bo, L., De Ridder, D., Goodey, R., Herraiz, C., Kleinjung, T., Lainez, M. J.A., Landgrebe, M., Paolino, M., Questier, B., Sanchez, T. G. & Searchfield, G.D. (2010). Algorithm for the Diagnostic and Therapeutic Management of Tinnitus. In Møller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (381-386). Berlin: Springer.
- Langguth, B., de Ridder, D., Dornhoffer, J. L., Eichhammer, P., Folmer, R. L., Frank, E., Fregni, F., Gerloff, C., Khedr, E., Kleinjung, T., Landgrebe, M., Lee, S., Lefaucheur, J. P., Londero, A., Marcondes, R., Møller, A. R., Pascual-Leone, A., Plewnia, C., Rossi, S., Sanchez, T., Sand, P., Schlee, W., Pysch, D., Steffens, T., van de Heyning, P. & Hajak, G. (2008). Controversy: Does repetitive transcranial magnetic stimulation/ transcranial direct current stimulation show efficacy in treating tinnitus patients? *Brain Stimul*, 1 (3), 192-205.
- Langguth, B., Eichhammer, P., Kreutzer, A., Maenner, P., Marienhagen, J., Kleinjung Sand, P. & Hajak, G. (2006a). The impact of auditory cortex activity on characterizing and treating patients with chronic tinnitus - first results from a PET study. *Acta Otolaryngologica*, 556, 84-88.
- Langguth, B., Eichhammer, P., Wiegand, R., Marienhagen, J., Maenner, P., Jacob, P. & Hajak, G. (2003). Neuronavigated rTMS in a patient with chronic tinnitus. Effects of 4 weeks treatment. *Neuroreport*, 14 (7), 977-980.
- Langguth, B., Eichhammer, P., Zowe, M., Marienhagen, J., Kleinjung, T., Jacob, P., Sand, P. & Hajak, G. (2004). Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of chronic tinnitus – are there long-term effects? *Psychiatr Prax*, 31, Suppl 1, 52–54.

- Langguth, B., Kleinjung, T., Marienhagen, J., Binder, H., Sand, P. G., Hajak, G. & Eichhammer, P. (2007). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: effects on cortical excitability. *BMC Neurosci*, 2, 8, 45.
- Langguth, B. & Landgrebe, M. (2010). Findings from Structural Neuroimaging. In Møller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (157-160). Berlin: Springer.
- Langguth, B., Zowe, M., Landgrebe, M., Sand, P., Kleinjung, T., Binder, H., Hajak, G. & Eichhammer, P. (2006b). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results. *Brain Topogr*, 18 (4), 241-247.
- Lanting, C. P., De Kleine, E., Bartels, H. & Van Dijk, P. (2008). Functional imaging of unilateral tinnitus using fMRI. *Acta Otolaryngol*, 128 (4), 415–421.
- Lee, K. H., Williams, L. M., Haig, A. & Gordon, E. (2003). Gamma (40Hz) phase synchronicity and symptom dimension in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 8, 57–71.
- Lefaucheur, J. P., Brugières, P., Guimont, F., Iglesias, S., Franco-Rodrigues, A., Liégeois-Chauvel, C. & Londero, A. (2012). Navigated rTMS for the treatment of tinnitus: a pilot study with assessment by fMRI and AEPs. *Neurophysiol Clin*, 42 (3), 95-109.
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Ménard-Lefaucheur, I., Keravel, Y. & Nguyen, J. P. (2006). Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, 67 (9), 1568-1574.
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Ménard-Lefaucheur, I., Zerah, F., Bendib, B., Cesaro, P., Keravel, Y. & Nguyen, J. P. (2004). Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75 (4), 612-616.
- Lefaucheur, J. P., Ménard-Lefaucheur, I., Goujon, C., Keravel, Y. & Nguyen, J. P. (2011). Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulationtherapy for pain. *J Pain*, 12 (10), 1102-1111.
- Lenarz, T. (1989). *Medikamentöse Tinnitustherapie - Klinische und tierexperimentelle Untersuchung zur Pharmakologie der Hörbahn*. Stuttgart: Thieme.
- Lenarz, T. (2001). Probleme der Diagnostik und Therapie des chronischen Tinnitus aus HNO-ärztlicher Sicht. In Goebel, G. (2001) (Hrsg.). *Ohrgeräusche. Psychosomatische Aspekte des chronischen Tinnitus* (17-32). München: Urban & Vogel.
- Levkovitz, Y., Harel, E. V., Roth, Y., Braw, Y., Most, D., Katz, L. N., Sheer, A., Gersner, R. & Zangen, A. (2009). Deep transcranial magnetic stimulation over the prefrontal cortex: evaluation of antidepressant and cognitive effects in depressive patients. *Brain Stimul*, 2 (4), 188-200.
- Lewine, D. J. & Orrison, W. W. Jr. (1995). Magnetencephalography and magnetic source imaging. In Orrison, W. W. J., Lewine, J.D., Sanders, J.A., Hartshorne, M.F. (Eds.). *Functional brain imaging* (327-368). St.Louis: Mosby-Year Book.

- Li, L., Yin, Z. & Huo, X. (2007). The influence of low-frequency rTMS on EEG of rats. *Neurosci Lett*, 412 (2), 143-147.
- Llinás, R., Ribary, U., Contreras, D. & Pedroarena, C. (1998). The neuronal basis for consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353 (1377), 1841-1849.
- Llinás, R. R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E. & Mitra, P. P. (1999). Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Science*, 96, 15222-15227.
- Llinás, R. R., Urbano, F. J., Leznik, E., Ramirez, R. R. & Van Marle, H. J. (2005). Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends in Neuroscience*, 28 (6), 325-333.
- Lisanby, S. H., Gutman, D., Luber, B., Schroeder, C. & Sackeim, H. A. (2001). Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry*, 49, 460-463.
- Lobarinas, E., Sun, W., Stolzberg, D., Lu, J. & Salvi, R. (2008). Human brain imaging of tinnitus and animal models. *Semin Hear*, 29 (4), 333-349.
- Lockwood, A. H., Salvi, R. J., Coad, M. L., Towsley, M. L., Wack, D. S., & Murphy, B. W. (1998). The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology*, 50 (1), 114-120.
- Lockwood, A. H., Salvi, R. J., & Burkard, R. F. (2002). Tinnitus. *N Engl J Med*, 347 (12), 904-910.
- Lontero, A., Langguth, B., de Ridder, D., Bonfils, P. & Lefaucheur, J.-P. (2006a). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus? *Neurophysiologie Clinique*, 36, 145-155.
- Lontero, A., Lefaucheur, J. P., Malinvaud, D., Brugieres, P., Peignard, P., Nguyen, J. P., Avan, P. & Bonfils, P. (2006b). Magnetic stimulation of the auditory cortex for disabling tinnitus: preliminary results. *Presse Med*, 35, 200-206.
- Loo, C., Mitchell, P., Sachdev, P., McDermont, B., Parker, G. & Gandevia, S. (1999). Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *American Journal of Psychiatry*, 156, 946-948.
- Lorenz, I., Müller, N., Schlee, W., Langguth, B. & Weisz, N. (2010). Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus. *J Neurophysiol*, 104 (3), 1497-1505.
- Lorenz, I., Müller, N., Schlee, W., Hartmann, T. & Weisz, N. (2009). Loss of alpha power is related to increased gamma synchronization-A marker of reduced inhibition in tinnitus? *Neurosci Lett*, 453, 225-228.
- Lorenz, I., Müller, N., Schlee, W., Langguth, B. & Weisz, N. (2010). Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus. *J Neurophysiol*, 104 (3), 1497-1505.

- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Olivelli, M., Castrogiovanni, P. & Rossi, S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol*, 9 (1), 95-100.
- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Olivelli, M., Castrogiovanni, P. & Rossi, S. (2007). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of panic disorder (PD) with comorbid major depression. *J Affect Disord*, 102 (1-3), 277-280.
- Marcondes, R. A., Sanchez, T. G., Kii, M. A., Ono, C. R., Buchpiguel, C. A., Langguth, B. & Marcolin, M. A. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation improves tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study. *Eur J Neurol*, 17 (1), 38-44.
- Martinowich, K., Manji, H. & Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*, 10 (9), 1089-1093.
- Matthies, C. & Samii, M. (1997). Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): clinical presentation. *Neurosurgery*, 40, 1-9.
- May, A., Hajak, G., Ganssbauer, S., Steffens, T., Langguth, B., Kleinjung, T. & Eichhammer, P. (2006). Structural brain alterations following 5 days of intervention: Dynamic aspects of neuroplasticity. *Cerebral Cortex*, 17, 205-210.
- McConnell, K. A., Nahas, Z., Shastri, A., Lorberbaum, J. P., Kozel, F. A., Bohning, D. E. & George, M. S. (2001). The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biol Psychiatry*, 49 (5), 454-459.
- McKenna, L., Hallam, R. S. & Hinchcliffe, R. (1991). The prevalence of psychological disturbance in neurotology outpatients. *Clinical Otolaryngol and Allied Sciences*, 16, 452-456.
- Meeus, O., Blaivie, C., Ost, J., de Ridder, D. & van de Heyning, P. (2009). Influence of Tonic and Burst Transcranial Magnetic Stimulation Characteristics on Acute Inhibition of Subjective Tinnitus. *Otol Neurotol*, 30 (6), 697-703.
- Melcher, J. R., Sigalovsky, I. S., Guinan, J. J. Jr. & Levine, R. A. (2000). Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *Journal of Neurophysiology*, 83, 1058-1072.
- Melloni L., Molina, C., Pena, M., Torres, D., Singer, W. & Rodriguez, E. (2007). Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. *J Neurosci*, 27, 2858-2865.
- Menkes, D. L., Bodnar, P., Ballesteros, R. A. & Swenson, M. R. (1999). Right frontal lobe slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (SF r-TMS) is an effective treatment for depression: a case-control pilot study of safety and efficacy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67, 113-115.
- Merker, R. (1997). Gleichgewichtssinn, Hören, Stimme und Sprache. In Hick, C. & Hick, A. (Hrsg.). *Physiologie – Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog 1 (365-379)* (2. Aufl.). Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm: Gustav Fischer.

- Michel, O., Jahns, T., Joost-Enneking, M., Neugebauer, P., Streppel, M. & Stennert, E. (2000). The Stennert antiphlogistic-rheologic infusion schema in treatment of cochleovestibular disorders. *HNO*, 48 (3), 182.
- Miltner, W. H., Braun, C., Arnold, M., Witte, H. & Taub, E. (1999). Coherence of gamma-band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature*, 397, 434-436.
- Mirz, F., Pedersen, B., Ishizu, K., Johannsen, P., Ovesen, T., Stokilde-Jorgensen, H. & Gjedde, A. (1999). Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus. *Hearing Research*, 134, 133-144.
- Møller, A. R. (1993). Recent progress in auditory physiology. *News in Physiological Science*, 8, 53-54.
- Møller, A. R. (2003). Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am*, 36, 249-66.
- Møller, A. R. (2010a). Introduction. In Møller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (3-8). Berlin: Springer.
- Møller, A. R. (2010b). Epidemiology of tinnitus in adults. In Møller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (29-38). Berlin: Springer.
- Møller, A. R. (2010c). Anatomy and physiology of the auditory system. In Møller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (51-68). Berlin: Springer.
- Møller, A. R. (2010d). The role of neural plasticity in tinnitus. In Møller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (99-102). Berlin: Springer.
- Møller, A. R. (2010e). Pathology of the auditory system that can cause tinnitus. In Møller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (77-93). Berlin: Springer.
- Mühlau, M., Rauschecker, J. P., Oestreicher, E., Gaser, C., Rottinger, M., Wohlschlager, A. M., Simon, F., Etgen, T., Conrad, B. & Sander, D. (2006). Structural brain changes in tinnitus. *Cerebral Cortex*, 16 (9), 1283-1288.
- Müller, N., Lorenz, I., Langguth, B., Weisz, N. (2013). rTMS induced tinnitus relief is related to an increase in auditory cortical alpha activity. *PLoS One*, 8 (2), e55557.
- Nakashima, K., Wang, Y., Shimoda, M., Sakuma, K. & Takahashi, K. (1995). Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 130 (2), 209-214.
- Neundörfer, B. (2002). *EEG-Fibel: Das EEG in der ärztlichen Praxis* (5.Aufl.). München: Urban & Fischer.
- Newman, C. W., Jacobson, G. P. & Spitzer, J. B. (1996). Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 122, 143-148.

- Newman, C. W., Sandridge, S. A. & Jacobson, G. P. (1998). Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. *Journal of American Academy of Audiology*, 9, 153-160.
- Norena, A. J. & Eggermont, J. J. (2003). Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: Implications for neural correlates of tinnitus. *Hear Res.*, 183 (1-2), 137-153.
- Norena, A., Micheyl, C., Chéry-Croze, S. & Collet, L. (2002). Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: Implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiol Neurotol*, 7, 358-369.
- Ochi, K. & Eggermont, J. J. (1996). Effects of salicylate on neural activity in cat primary auditory cortex. *Hear Res*, 95 (1-2), 63-76.
- Oishi, N., Shinden, S., Kanzaki, S., Saito, H., Inoue, Y., Ogawa, K. (2011). Influence of depressive symptoms, state anxiety, and pure-tone thresholds on the tinnitus handicap inventory in Japan. *Int J Audiol*, 50 (7), 491-495.
- Okamura, H., Jing, H. & Takigawa, M. (2001). EEG modification induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 18 (4), 318-325.
- Oliviero, A., Strens, L. H., Di Lazzaro, V., Tonali, P. A. & Brown, P. (2003). Persistent effects of high frequency repetitive TMS on the coupling between motor areas in the human brain. *Exp Brain Res*, 149 (1), 107-113.
- O'Reardon, J. P., Fontech, J. F., Cristancho, M. A. & Newman, S. (2007). Unexpected reduction in migraine and psychogenic headaches following rTMS treatment for major depression: a report of two cases. *CNS Spectr*, 12 (12), 921-925.
- Osipova, D., Hermes, D. & Jensen, O. (2008). Gamma power is phase-locked to posterior alpha activity. *PLoS ONE*, 3 (12), e3990.
- Padberg, F. & George, M. S. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Exp Neurol*, 219 (1), 2-13.
- Padberg, F., Großheinrich, N. & Schläpfer, T. E. (2007). Depressive Erkrankungen. In Siebner, H. & Ziemann, U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch – Transkranielle Magnetstimulation* (609-619). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Padberg, F., Zwanzger, P., Keck, M. E., Kathmann, N., Mikhail, P., Ella, R., Rupprecht, P., Thoma, H., Hampel, H., Toschi, N. & Möller, H. J. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: relation between efficacy and stimulation intensity. *Neuropsychopharmacology*, 27, 638-645.
- Padberg, F., Zwanzger, P., Thoma, H., Kathmann, N., Haag, C., Greenberg, B. D., Hampel, H. & Möller, H. J. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Research*, 88, 163-171.
- Panksepp, J. (1998). *Affective neurosciences: The foundations of human and animal emotions*. New York: Oxford University Press.

- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F. & Catala, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348, 233-237.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M. & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117, 847-858.
- Pascual-Leone, A., Gates, J. R. & Dhuna, A. (1991). Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 41 (5), 697-702.
- Pastor, M. A., Thut, G. & Pascual-Leone, A. (2006). Modulation of steady-state auditory evoked potentials by cerebellar rTMS. *Exp Brain Res*, 175 (4), 702-709.
- Paul, A. K., Lobarinas, E., Simmons, R., Wack, D., Luisi, J. C., Spernyak, J., Mazurchuk, R., Abdel-Nabi, H. & Salvi, R. (2009). Metabolic imaging of rat brain during pharmacologically-induced tinnitus. *Neuroimage*, 44 (2), 312-318.
- Paulus, W. & Siebner, H. R. (2007). Sicherheitsaspekte und Anwendungsrichtlinien. In Siebner, H. R. & Ziemann, U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch – Transkranielle Magnetstimulation* (47-56). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Paus, T., Castro-Alamancos, M. A. & Petrides, M. (2001). Cortico-cortical connectivity of the human mid-dorsolateral frontal cortex and its modulation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci*, 14, 1405-1411.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T. & Evans, A. C. (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci*, 17 (9), 3178-3184.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T. & Evans, A. C. (1998). Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J Neurophysiol*, 79 (2), 1102-1107.
- Piccirillo, J. F., Garcia, K. S., Nicklaus, J., Pierce, K., Burton, H., Vlassenko, A. G., Mintun, M., Duddy, D., Kallogjeri, D. & Spitznagel, E. L. Jr. (2011). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 137 (3), 221-228.
- Piccirillo, J. F., Kallogjeri, D., Nicklaus, J., Wineland, A., Spitznagel, E. L. Jr., Vlassenko, A. G., Benzinger, T., Mathews, J., Garcia, K. S. (2013). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus: four-week stimulation trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 139 (4), 388-395.
- Pilgramm, M., Rychlick, R., Lebisch, H., Siedentop, H., Goebel, G. & Kirchhoff, D. (1999). *Tinnitus in the Federal Republic of Germany: A representative epidemiological study*. Paper presented at the Sixth International Tinnitus Seminar, Cambridge.
- Pleger, B., Janssen, F., Schwenkreis, P., Völker, B., Maier, C. & Tegenthoff, M. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett*, 356 (2), 87-90.

- Plewnia,C., Bartels,M. & Gerloff,C. (2003). Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation.*Annals of Neurology*, 53, 263-266.
- Plewnia, C., Reimold, M., Najib, A., Reischl, G., Plontke, S. K. & Gerloff, C. (2007a). Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78, 152–156.
- Plewnia, C., Reimold, M., Najib, A., Brehm, B., Reischl, G., Plontke, S. K. & Gerloff, C. (2007b). Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp.*, 28 (3), 238-246.
- Plewnia, C., Rilk, A. J., Soekadar, S. R., Arfeller, C., Huber, H. S., Sauseng, P., Hummel, F. & Gerloff, C. (2008). Enhancement of long-range EEG coherence by synchronous bifocal transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci*, 27 (6), 1577-1583.
- Pogarell, O., Koch, W., Popperl, G., Tatsch, K., Jakob, F., Mulert, C., Grossheinrich, N., Rupprecht, R., Möller, H. J., Hegerl, U. & Padberg, F. (2007). Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as Damphetamine. *Psychiatry Res*, 156, 251-255.
- Pogarell, O., Koch, W., Popperl, G., Tatsch, K., Jakob, F., Zwanzger, P., Mulert, C., Rupprecht, R., Möller, H. J., Hegerl, U. & Padberg, F. (2006). Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res*, 40, 307-314.
- Poreisz, C., Paulus, W., Moser, T. & Lang, N. (2009). Does a single session of theta-burst transcranial magnetic stimulation of inferior temporal cortex affect tinnitus perception? *BMC Neurosci*, 10, 54.
- Portmann, M., Cazals, Y., Negrevergne, M. & Aran, J. M. (1979). Temporary tinnitus suppression in man through electrical stimulation of the cochlea. *Acta Otolaryngol*, 87, 249–299.
- Poulet, E., Brunelin, J., Bediou, B., Bation, R., Forgeard, L., Dalery, J., d'Amato, T. & Saoud, M. (2005). Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 57 (2), 188-191.
- Price, D. D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288, 1769–1772.
- Prikryl, R., Kasparek, T., Skotakova, S., Ustohal, L., Kucerova, H. & Ceskova, E. (2007). Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double-blind, randomized controlled study. *Schizophrenia Research*, 95, 151–157.
- Priori, A., Berardelli, A., Inghilleri, M., Accornero, N. & Manfredi, M. (1994). Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain*, 117 (Pt 2), 317-323.

- Reyes, S. A., Salvi, R. J., Burkard, R. F., Coad, M. L., Wack, D. S., Galantowicz, P. J. & Lockwood, A. H. (2002). Brain imaging of the effects of lidocaine on tinnitus. *Hearing Research*, 171, 43-50.
- Roberts, L. E. (2010). Neural Synchrony and Neural Plasticity in Tinnitus. In Møller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (103-112). Berlin: Springer.
- Robinson, S. K., Viirre, E. S., Bailey, K. A., Kindermann, S., Minassian, A. L., Goldin, P. R., Pedrelli, P., Harris, J. P. & McQuaid, J. R. (2008). A randomized controlled trial of cognitive-behavior therapy for tinnitus. *Int Tinnitus J*, 14 (2), 119-126.
- Rossi, S., De Capua, A., Olivelli, M., Bartalini, S., Falzarano, V., Filippone, G. & Passero, S. (2007). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus: a randomised, crossover, double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78 (8), 857-863.
- Rossi, S., Pasqualetti, P., Rossini, P. M., Feige, B., Olivelli, M., Glocker, F. X., Battistini, N., Lucking, C. H. & Kristeva-Feige, R. (2000). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on movement-related cortical activity in humans. *Cereb Cortex*, 10 (8), 802-808.
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., Dimitrijević, M. R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, C. H., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C., Murray, N., Rothwell, J., Swash, M. & Tomberg, C. et al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91(2), 79-92.
- Rubinstein, J. T., Tyler, R. S., Johnson, A. & Brown, C. J. (2003). Electrical suppression of tinnitus with high-rate pulse trains. *Otol Neurotol*, 24, 478-485.
- Ruffini, C., Locatelli, M., Lucca, A., Benedetti, F., Insacco, C. & Smeraldi, E. (2009). Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 11 (5), 226-230.
- Sachdev, P., Loo, C., Mitchell, P. & Malhi, G. (2005). Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 59, 354-357.
- Sachdev, P. S., McBride, R., Loo, C. K., Mitchell, P. B., Malhi, G. S. & Croker, V. M. (2001). Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. *J Clin Psychiatry*, 62 (12), 981-984.
- Sadaghiani, S., Hesselmann, G. & Kleinschmidt, A. (2009). Distributed and antagonistic contributions of ongoing activity fluctuations to auditory stimulus detection. *Journal of Neuroscience*, 29 (42), 13410-13417.
- Salah, R. S., de Quardo, J. R., Jibson, M. D., Carli, T. & Tandon, R. (1995). Tinnitus and ECT. *Convuls Ther*, 11 (2), 122-125.

- Salvi, R., Lobarinas, E. & Sun, W. (2010). Behavioral animal models of tinnitus, pharmacology and treatment. In Möller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (133-144). Berlin: Springer.
- Sanei, S. & Chambers, J. (2007). *EEG signal processing*. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd.
- Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., Weisstaub, N., Lee, J., Duman, R., Arancio, O., Belzung, C. & Hen, R. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301, 805-809.
- Santiago-Rodríguez, E., Cárdenas-Morales, L., Harmony, T., Fernández-Bouzas, A., Porras-Kattz, E. & Hernández, A. (2008). Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure*, 17 (8), 677-683.
- Santos Filha, V. A. & Matas, C. G. (2010). Late Auditory evoked potentials in individuals with tinnitus. *Braz J Otorhinolaryngol*, 76 (2), 263-270.
- Satow, T., Mima, T., Yamamoto, J., Oga, T., Begum, T., Aso, T., Hashimoto, N., Rothwell, J. C. & Shiba-saki, H. (2003). Short-lasting impairment of tactile perception by 0.9Hz-rTMS of the sensorimotor cortex. *Neurology*, 60 (6), 1045-1047.
- Sauseng, P., Klimesch, W., Gerloff, C. & Hummel, F. C. (2009). Spontaneous locally restricted EEG alpha activity determines cortical excitability in the motor cortex. *Neuropsychologia*, 47 (1), 284-288.
- Shargorodsky, J., Curhan, G. C. & Farwell, W. R. (2010). Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med*, 123 (8), 711-718.
- Schecklmann, M., Volberg, G., Frank, G., Hadersdorfer, J., Steffens, T., Weisz, N., Landgrebe, M., Hajak, G., Greenlee, M., Classen, J. & Langguth, B. (2011). Paired associative stimulation of the auditory system: a proof-of-principle study. *PLoS One*, 6 (11), e27088, doi: 10.1371/journal.pone.0027088.
- Schenk, S., Lamm, K., Gündel, H. & Ladwig, K. (2005). Neurofeedbackbased EEG alpha and EEG beta training. Effectiveness in patients with chronically decompensated tinnitus. *HNO*, 53 (1), 29-37.
- Schlee, W., Weisz, N., Bertrand, O. Hartmann, T. & Elbert, T. (2008b). Using auditory steady state responses to outline the functional connectivity in the tinnitus brain. *PLoS ONE*, 3 (11), e3720.
- Schlee, W. D., Dohrmann, K., Hartmann, T. D., Lorenz, I. D., Müller, N., Elbert, T. & Weisz, N. (2008a). Assessment and modification of the tinnitus-related cortical network. *Seminars in Hearing*, 29 (3), 270-287.
- Schlee, W. D., Hartmann, T., Langguth, B. & Weisz, N. (2009). Abnormal resting-statecortical coupling in chronic tinnitus. *BMC Neuroscience*, 10, 1-11.
- Schlee, W., Lorenz, I., Hartmann, T., Müller, N., Schulz, H. & Weisz, N. (2010). A global brain model of tinnitus. In Möller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (161-170). Berlin: Springer.

- Schnupp, J. (2011). Auditory neuroscience: how to stop tinnitus by buzzing the vagus. *Curr Biol.*, 21 (7), 263-265.
- Schönfeldt-Lecuona, C., Grön, G., Walter, H., Büchler, N., Wunderlich, A., Spitzer, M. & Herwig, U. (2004). Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport*, 15 (10), 1669-1673.
- Schriefer, T. N., Mills, K. R., Murray, N. M. & Hess C. W. (1988). Evaluation of proximal facial nerve conduction by transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51 (1), 60-66.
- Schüle, C., Zwanzger, P., Baghai, T., Mikhaiel, P., Thoma, H., Möller, H. J., Rupprecht, R. & Padberg, F. (2003). Effects of antidepressant pharmacotherapy after repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: An open follow-up study. *J Psychiatr Res*, 37, 145-153.
- Schutter, D. J. & van Honk, J. (2003). Reductions in CI amplitude after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the striate cortex. *Brain Res Cogn Brain Res*, 16 (3), 488-491.
- Schutter, D. J., van Honk, J., d'Alfonso, A. A., Peper, J. S. & Panksepp, J. (2003). High frequency repetitive transcranial magnetic over the medial cerebellum induces a shift in the prefrontal electroencephalography gamma spectrum: a pilot study in humans. *Neurosci Lett*, 336 (2), 73-76.
- Schutter, D. J., van Honk, J., d'Alfonso, A. A., Postma, A. & de Haan, E. H. (2001). Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. *Neuroreport*, 12 (3), 445-447.
- Schwarz, D.W., Tennigkeit, F. & Puil, E. (2000). Metabotropic transmitter actions in auditory thalamus. *Acta Otolaryngol*, 120, 251-254.
- Schwenkreis, P., Pleger, B. & Tegenthoff, M. (2007). Schmerz. In Siebner, H. & Ziemann, U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch – Transkraniale Magnetstimulation* (599-607). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Sedley, W. & Cunningham, M. O. (2013). Do cortical gamma oscillations promote or suppress perception? An under-asked question with an over-assumed answer. *Front Hum Neurosci*, 7, 595.
- Seidman, M. D., de Ridder, D., Elisevich, K., Bowyer, S. M., Darrat, I., Dria, J., Stach, B., Jiang, Q., Tepley, N., Ewing, J., Seidman, M. & Zhang, J. (2008). Direct electrical stimulation of Heschl's gyrus for tinnitus treatment. *Laryngoscope*, 118, 491–500.
- Seki, S. & Eggermont, J. J. (2003). Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss. *Hear. Res.*, 180, 28–38.
- Shargorodsky, J., Curhan, G. C. & Farwell, W. R. (2010). Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *Am J Med*, 123 (8), 711-718.
- Short, E. B., Borckardt, J. J., Anderson, B. S., Frohman, H., Beam, W., Reeves, S. T. & George, M. S. (2011). Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain*, 152 (11), 2477-2484.

- Shulman, A., Avitable, M. J. & Goldstein, B. (2006). Quantitative encephalography power analysis in subjective idiopathic tinnitus patients: a clinical paradigm shift in the understanding of tinnitus, an electrophysiological correlate. *Int Tinnitus J*, 12 (2), 121-131.
- Shulman, A., Goldstein, B. & Strashun, A. M. (2007). Central nervous system neurodegeneration and tinnitus: a clinical experience. Part I: Diagnosis. *International Tinnitus Journal*, 13 (2), 118-131.
- Shulman, A., Strashun, A. M., Afriyie, M., Aronson, F., Abel, W. & Goldstein, B. (1995). SPECT imaging of brain and tinnitus-neurotologic/ neurologic implications. *International Tinnitus Journal*, 1 (1), 13-29.
- Siebner, H. R., Filipovic, S. R., Rowe, J. B., Cordivari, C., Gerschlager, W., Rothwell, J. C., Frackowiak, R. S. & Bhatia, K. P. (2003). Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain*, 126, 2710-2725.
- Siebner, H. R., Willoch, F., Peller, M., Auer, C., Boecker, H., Conrad, B. & Bartenstein, P. (1998a). Imaging brain activation induced by long trains of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*, 9 (5), 943-948.
- Siebner, H. R., Dressnandt, J., Auer, C. & Conrad, B. (1998b). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle and Nerve*, 21, 1209-1212.
- Siebner, H. & Ziemann, U. (2007). *Das TMS-Buch – Transkranielle Magnetstimulation*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Siever, D. (2010). *Transcranial DC Stimulation*. [Online]. Available: http://www.mindalive.com/1_0/article%2010.pdf
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W. & Sommer, D. H. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*, 71 (7), 873-884.
- Smits, M., Kovacs, S., De Ridder, D., Peeters, R. R., Van Hecke, P. & Sunaert, S. (2007). Lateralization of functional magnetic resonance imaging (fMRI) activation in the auditory pathway of patients with lateralized tinnitus. *Neuroradiology*, 49 (8), 669–679.
- Smith, J. A., Mennemeier, M., Bartel, T., Chelette, K. C., Kimbrell, T., Triggs, W. & Dornhoffer, J. L. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus: a pilot study. *Laryngoscope*, 117 (3), 529–534.
- Sokhadze, E. M., El-Baz, A., Baruth, J., Mathai, G., Sears, L. & Casanova, M. F. (2009). Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism. *J Autism Dev Disord*, 39 (4), 619-634.
- Sommer, D. H. , de Weijer, A. D., Daalman, K., Neggers, S. F., Somers, M., Kahn, R. S., Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W. & Aleman, A. (2007). Can fMRI-guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? *Schizophr Res*, 93 (1-3), 406-408.
- Souliere, C. R. Jr, Kileny, P. R., Zwolan, T. A. & Kemink, J. L. (1992). Tinnitus suppression following cochlear implantation. A multifactorial investigation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*, 118, 1291–1297.

- Soussi, T & Otto, S. R. (1994). Effects of electrical brainstem stimulation on tinnitus. *Acta Otolaryngol*, 114, 135–140.
- Speer, A. M., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., D Repella, J., Willis, M. W., Herscovitch, P. & Post, R. M. (2000). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*, 48 (12), 1133-1141.
- Speer, A. M., Willis, M. W., Herscovitch, P., Daube-Witherspoon, M., Shelton, J. R., Benson, B. E., Post, R. M. & Wassermann, E. M. (2003). Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H215O positron emission tomography: II. Effects of prefrontal cortex rTMS. *Biol Psychiatry*, 54 (8), 826-832.
- Stallings, L. E., Speer, A. M., Spicer, K. M., Cheng, K. T. & George, M. S. (1997). Combining SPECT and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Left prefrontal stimulation decreases relative perfusion locally in a dose-dependent manner. *Neuroimage*, 5, 521.
- Stanford, A. D., Sharif, Z., Corcoran, C., Urban, N., Malaspina, D. & Lisanby, S. H. (2008). rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia: a review. *Int J Neuropsychopharmacol*, 11 (4), 563-576.
- Steinhoff, B. J., Stodieck, S. R., Zivcec, Z., Schreiner, R., von Maffei, C., Plendl, H. & Paulus, W. (1993). Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the brain in patients with mesiotemporal epileptic foci. *Clin Electroencephalogr*, 24 (1), 1-5.
- Steriade, M., Amzica, F. & Contreras, D. (1996). Synchronization of fast (30–40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J Neurosci*, 16, 392–417.
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J. & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*, 21 (15), RC157.
- Strens, L. H., Oliviero, A., Bloem, B. R., Gerschlager, W., Rothwell, J. C. & Brown, P. (2002). The effects of subthreshold 1 Hz repetitive TMS on cortico-cortical and interhemispheric coherence. *Clin Neurophysiol*, 113 (8), 1279-1285.
- Sun, W., Fu, W., Mao, W., Wang, D. & Wang, Y. (2011). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partialepilepsy. *Clin EEG Neurosci*, 42 (1), 40-44.
- Syka, J. & Popelar, J. (1982). Noise impairment in the guinea pig. I. Changes in electrical evoked activity along the auditory pathway. *Hear Res.*, 8, 263–272.
- Syka, J., Rybalko, N. & Popelar, J. (1994). Enhancement of the auditory cortex evoked responses in awake guinea pigs after noise exposure. *Hear Res.*, 78, 158–168.
- Syka, J. (2002). Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev*, 82, 601–636.
- Szczepaniak, W. S. & Møller, A. R. (1995). Evidence of decreased GABAergic influence on temporal integration in the inferior colliculus following acute noise exposure: A study of evoked potentials in the rat. *Neurosci Lett*, 196, 77–80.

- Tallon-Baudry, C. & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cognit Sci*, 3, 151–162.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Hénaff, M.-A., Isnard, J. & Fischer, C. (2005). Attention modulates gamma-band oscillations differently in the human lateral occipital cortex and fusiform gyrus. *Cerebral Cortex*, 15, 654-662.
- Tani, N., Hirata, M., Motoki, Y., Saitoh, Y., Yanagisawa, T., Goto, T., Hosomi, K., Kozu, A., Kishima, H., Yorifuji, S. & Yoshimine, T. (2011). Quantitative analysis of phosphenes induced by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*, 4 (1), 28-37.
- Tegenthoff, M., Ragert, P., Pleger, B., Schwenkreis, P., Förster, A. F., Nicolas, V. & Dinse, H. R. (2005). Improvement of tactile discrimination performance and enlargement of cortical somatosensory maps after 5 Hz rTMS. *PLoS Biol*, 3 (11), e362.
- Teneback, C. C., Nahas, Z., Speer, A. M., Molloy, M., Stallings, L. E., Spicer, K. M., Risch, S. C. & George, M. S. (1999). Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11 (4), 426-435.
- Theodore, W. H., Hunter, K., Chen, R., Vega-Bermudez, F., Boroojerdi, B., Reeves-Tyer, P., Werhahn, K., Kelley, K. R. & Cohen, L. (2002). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology*, 59 (4), 560–562.
- Thut, G., Théoret, H., Pfennig, A., Ives, J., Kampmann, F., Northoff, G. & Pascual-Leone, A. (2003). Differential effects of low-frequency rTMS at the occipital pole on visual-induced alphadesynchronization and visual-evoked potentials. *Neuroimage*, 18 (2), 334-347.
- Tiiainen, H., Sinkkonen, J., Reinikainen, K., Alho, K., Lavikainen, J. & Näätänen, R. (1993). Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans. *Nature*, 364 (6432), 59-60.
- Tillman, G. D., Kimbrell, T. A., Calley, C. S., Kraut, M. A., Freeman, T. W. & Hart, J. Jr (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation and threat memory: selective reduction of combat threat memory p300 response after right frontal-lobe stimulation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 23 (1), 40-47.
- Töpper, R., Foltys, H., Meister, I. G., Sparing, R. & Boroojerdi, B. (2003). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome. *Clin Neurophysiol*, 114 (8), 1521-1530.
- Traserra, J., Doménech, J., Fusté, J., Carulla, M. & Traserra-Coderch, J. (1995). Subjective and objective intensity of tinnitus. In *Proceedings of the Fifth International Tinnitus Seminar* (193–194). Portland, Oregon: American Tinnitus Association.
- Tremere, L. A., Jeong, J. K. & Pinaud, R. (2009). Estradiol shapes auditory processing in the adult brain by regulating inhibitory transmission and plasticity-associated gene expression. *J Neurosci*, 29, 5949–5963.

- Uher, R., Yoganathan, D., Mogg, A., Eranti, S. V., Treasure, J., Campbell, I. C., McLoughlin, D. M. & Schmidt, U. (2005). Effect of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on food craving. *Biol Psychiatry*, 58 (10), 840-842.
- Van de Heyning, P., Vermeire, K., Diebl, M., Nopp, P., Anderson, I. & de Ridder, D. (2008). Incapacitating unilateral tinnitus in single-sided deafness treated by cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 117, 645–652.
- Van den Eynde, F., Claudino, A. M., Mogg, A., Horrell, L., Stahl, D., Ribeiro, W., Uher, R., Campbell, I. & Schmidt, U. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cue-induced food craving in bulimic disorders. *Biol Psychiatry*, 67 (8), 793-795.
- Van der Loo, E., Gais, S., Congedo, M., Vanneste, S., Plazier, M., Menovsky, T., Van de Heyning, P. & De Ridder, D. (2009). Tinnitus intensity dependent gamma oscillations of the contralateral auditory cortex. *PLoS One*, 4, 10, e7396.
- Vanneste, S. & de Ridder, D. (2010). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A new tool for the treatment of tinnitus? In Møller, A. R., Langguth, B., de Ridder, D. & Kleinjung, T. (Eds.). *Textbook of tinnitus: diagnosis and treatment* (711-716). Berlin: Springer.
- Vanneste, S. & de Ridder, D. (2011). Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates tinnitus intensity and tinnitus-distress-related brain activity. *Eur J Neurosci*, 34 (4), 605-614.
- Vanneste, S., Plazier, M., van der Loo, E., Ost, J., van de Heyning, P. & de Ridder, D. (2010b). Burst transcranial magnetic stimulation: which tinnitus characteristics influence the amount of transient tinnitus suppression? *Eur J Neurol*, 17 (9), 1141-1147.
- Vanneste, S., Plazier, M., van der Loo, E., van de Heyning, P., Congedo, M. & de Ridder, D. (2010a). The neural correlates of tinnitus-related distress. *Neuroimage*, 52 (2), 470-480.
- Vanneste, S., van de Heyning, P. & de Ridder, D. (2011a). Contralateral parahippocampal gamma-band activity determines noise-like tinnitus laterality: a region of interest analysis. *Neuroscience*, 199, 481-490.
- Vanneste, S., van de Heyning, P. & de Ridder, D. (2011b). The neural network of phantom sound changes over time: a comparison between recent-onset and chronic tinnitus patients. *Eur J Neurosci*, 34 (5), 718-731.
- Veniero, D., Brignani, D., Thut, G. & Miniussi C. (2011). Alpha-generation as basic response-signature to transcranial magnetic stimulation (TMS) targeting the human resting motor cortex: a TMS/EEG co-registration study. *Psychophysiology*, 48 (10), 1381-1389.
- Vio, M. M. & Holme, R. H. (2005). Hearing loss and tinnitus: 250 million people and a US\$10 billion potential market. *Drug Discovery Today*, 10, 1263-1265.
- von Leupoldt, A., Sommer, T., Kegat, S., Baumann, H. J., Klose, H., Dahme, B. & Büchel, C. (2009). Dyspnea and pain share emotion-related brain network. *Neuroimage*, 48 (1), 200–206.
- Wagner, T., Valero-Cabré, A. & Pascual-Leone, A. (2007). Noninvasive human brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng*, 9, 527–565.

- Walsh, V., Ellison, A., Battelli, L. & Cowey, A. (1998). Task-specific impairments and enhancements induced by magnetic stimulation of human visual area V5. *Proc Biol Sci*, 265 (1395), 537-543.
- Wang, H. Y., Crupi, D., Liu, J., Stucky, A., Cruciata, G., Di Rocco, A., Friedman, E., Quartarone, A. & Ghilardi, M. F. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *J Neurosci*, 31 (30), 11044-11054.
- Wang, H., Tian, J. & Yin, D. (2000). Positron emission tomography of tinnitus-related brain areas. *Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery*, 35 (6), 420–424.
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop in the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108, 1–16.
- Wassermann, E. M. & Lisanby, S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology*, 112, 1367-1377.
- Wassermann, E. M., Wedegaertner, F. R., Ziemann, U., George, M. S. & Chen, R. (1998). Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*, 250 (3), 141-144.
- Wazen, J. J., Foyt, D., & Sisti, M. (1997). Selective cochlear neurectomy for debilitating tinnitus. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 106 (7 Pt 1), 568-570.
- Weyh, T. & Siebner, H. R. (2007). Hirnstimulation – Technische Grundlagen. In Siebner, H. R. & Ziemann, U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch – Transkranielle Magnetstimulation* (17-45). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Weisz, N., Dohrmann, K. & Elbert, T. (2007a). The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation. *Prog Brain Res*, 166, 61–70.
- Weisz, N., Hartmann, T., Müller, N., Lorenz, I. & Obleser, J. (2011). Alpha rhythms in audition: cognitive and clinical perspectives. *Front Psychol*, 2, 73.
- Weisz, N., Moratti, S., Meinzer, M., Dohrmann, K. & Elbert, T. (2005). Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS Medicine*, 2 (6), e153.
- Weisz, N., Müller, S., Schlee, W., Dohrmann, K., Hartmann, T. & Elbert, T. (2007b). The neural code of auditory phantom perception. *Journal of Neuroscience*, 27, 1479–1484.
- World Health Organisation (2007). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision Version for 2007*. [Online]. Available: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
- Willoughby, J. O., Fitzgibbon, S. P., Pope, K. J., Mackenzie, L., Medvedev, A. V., Clark, C. R., Davey, M. P. & Wilcox, R. A. (2003). Persistent abnormality detected in the non-ictal electroencephalogram in primary generalised epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 51–55.

- Yuval-Greenberg, S. & Deouell, L. Y. (2007). What you see is not (always) what you hear: induced gamma band responses reflect cross-modal interactions in familiar object recognition. *Journal of Neuroscience*, 27 (5), 1090 –1096.
- Yordanova, J., Banaschewski, T., Kolev, V., Woerner, W. & Rothenberger, A. (2001). Abnormal early stages of task stimulus processing in children with attention-deficit hyperactivity disorder--evidence from event-related gamma oscillations. *Clinical Neurophysiology*, 112, 6, 1096-1108.
- Zeng, F. G., Tang, Q., Dimitrijevic, A., Starr, A., Larky, J. & Blevins, N. H. (2011). Tinnitus suppression by low-rate electric stimulation and its electrophysiological mechanisms. *Hear Res*, 277 (1-2), 61-66.
- Ziemann, U. (2007). Neuropharmakologie. In Siebner, H. & Ziemann, U. (Hrsg.). *Das TMS-Buch – Transkranielle Magnetstimulation* (333-343). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Ziemann, U., Lönnecker, S. & Paulus, W. (1995). Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain*, 118, 1437-1446.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B. J. & Paulus, W. (1996a). The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res*, 1996, 109 (1), 127-135.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B. J. & Paulus, W. (1996b). Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*, 40 (3), 367-378.
- Zschocke, S. (2002). *Klinische Elektroenzephalographie* (2. Aufl.). Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hong Kong, London, Mailand, Paris, Tokio: Springer
- Zwanzger, P., Minov, C., Ella, R., Schüle, C., Baghai, T., Möller, H. J., Rupprecht, R. & Padberg, F. (2002). Transcranial magnetic stimulation for panic. *Am J Psychiatry*, 159 (2), 315-316.

ANHANG

Tabelle 25: Stichprobenumfänge, Mittelwerte und der einzelnen Versuchsgruppen für die absolute Power im Ruhe-EEG (μV^2) frontal (für die Elektroden FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, Fz), zentral (für die Elektroden C3, C4, Cz, T3, T4) und posterior (für die Elektroden T5, T6, P3, P4, Pz, O1, O2); prä = vor der Behandlung, post = nach der Behandlung.

| | | N | Delta (1.0 - 4.0 Hz) | | Theta (4.0 - 8.0 Hz) | | Alpha (8.0 - 12.0 Hz) | | Alpha 1 (8.0 - 10.0 Hz) | | Alpha 2 (10.0 - 12.0 Hz) | |
|---|------------------------------|----|-------------------------|-------|-------------------------|-------|--------------------------|--------|----------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| | | | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD |
| frontal (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, Fz) | Verum prä | 6 | 4.074 | 0.990 | 1.827 | 0.295 | 4.324 | 2.264 | 1.613 | 0.548 | 2.711 | 1.768 |
| | Placebo prä | 8 | 2.907 | 1.705 | 1.606 | 1.056 | 2.684 | 2.854 | 1.465 | 1.798 | 1.219 | 1.150 |
| | Verum post | 6 | 4.977 | 2.850 | 1.800 | 0.642 | 4.822 | 3.819 | 1.999 | 1.710 | 2.824 | 2.241 |
| | Placebo post | 8 | 3.832 | 1.552 | 1.748 | 0.904 | 2.974 | 3.096 | 1.539 | 1.786 | 1.435 | 1.404 |
| | Tinnituspatienten prä | 14 | 3.490 | 1.347 | 1.717 | 0.676 | 3.504 | 2.559 | 1.539 | 1.173 | 1.965 | 1.459 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 3.121 | 0.797 | 1.799 | 0.629 | 3.174 | 2.296 | 1.847 | 1.716 | 1.329 | 0.740 |
| | Gesamtstichprobe | 62 | 3.733 | 1.540 | 1.749 | 0.700 | 3.581 | 2.815 | 1.667 | 1.455 | 1.914 | 1.460 |
| zentral (C3, C4, Cz, T3, T4) | Verum prä | 6 | 2.193 | 0.437 | 1.376 | 0.276 | 3.257 | 1.033 | 1.317 | 0.375 | 1.940 | 0.761 |
| | Placebo prä | 8 | 1.674 | 0.763 | 1.163 | 0.619 | 2.330 | 2.255 | 1.206 | 1.289 | 1.124 | 1.049 |
| | Verum post | 6 | 2.272 | 0.944 | 1.415 | 0.623 | 3.854 | 2.432 | 1.666 | 1.213 | 2.188 | 1.366 |
| | Placebo post | 8 | 1.895 | 0.809 | 1.252 | 0.658 | 2.794 | 2.999 | 1.408 | 1.636 | 1.387 | 1.440 |
| | Tinnituspatienten prä | 14 | 1.933 | 0.600 | 1.270 | 0.448 | 2.793 | 1.644 | 1.261 | 0.832 | 1.532 | 0.905 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 2.215 | 0.776 | 1.616 | 0.738 | 2.849 | 2.056 | 1.572 | 1.389 | 1.277 | 0.751 |
| | Gesamtstichprobe | 62 | 2.030 | 0.721 | 1.349 | 0.560 | 2.979 | 2.070 | 1.405 | 1.123 | 1.575 | 1.045 |
| posterior (T5, T6, P3, P4, Pz, O1, O2) | Verum prä | 6 | 3.179 | 0.355 | 2.097 | 0.323 | 11.864 | 6.535 | 4.297 | 2.246 | 7.567 | 4.534 |
| | Placebo prä | 8 | 2.480 | 1.305 | 1.686 | 1.088 | 6.907 | 10.335 | 3.861 | 6.800 | 3.046 | 3.815 |
| | Verum post | 6 | 3.090 | 1.282 | 2.192 | 1.223 | 12.986 | 9.211 | 4.655 | 3.517 | 8.331 | 6.339 |
| | Placebo post | 8 | 2.867 | 1.728 | 1.857 | 1.421 | 8.726 | 14.284 | 4.693 | 8.815 | 4.032 | 5.757 |
| | Tinnituspatienten prä | 14 | 2.829 | 0.830 | 1.891 | 0.706 | 9.386 | 8.435 | 4.079 | 4.523 | 5.306 | 4.175 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 2.465 | 0.867 | 2.218 | 1.279 | 7.478 | 7.593 | 4.510 | 5.731 | 2.968 | 2.263 |
| | Gesamtstichprobe | 62 | 2.818 | 1.061 | 1.990 | 1.007 | 9.558 | 9.399 | 4.349 | 5.272 | 5.208 | 4.480 |

Fortsetzung von Tabelle 25.

| | | N | Beta (12.0 - 25.0 Hz) | | | Beta 1 (12.0 - 15.0 Hz) | | Beta 2 (15.0 - 18.0 Hz) | | Beta 3 (18.0 - 25.0 Hz) | | High Beta (25.0 - 30.0 Hz) | |
|---|-----------------------|----|--------------------------|-------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|----------------------------|-------|-------------------------------|----|
| | | | M | SD | | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD |
| frontal (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, Fz) | Verum prä | 6 | 3.808 | 2.233 | 1.077 | 0.527 | 0.869 | 0.586 | 1.861 | 1.152 | 0.680 | 0.368 | |
| | Placebo prä | 8 | 2.489 | 1.280 | 0.815 | 0.584 | 0.512 | 0.254 | 1.163 | 0.531 | 0.555 | 0.255 | |
| | Verum post | 6 | 3.497 | 2.590 | 1.137 | 0.673 | 0.765 | 0.625 | 1.595 | 1.371 | 0.541 | 0.326 | |
| | Placebo post | 8 | 2.550 | 1.047 | 0.802 | 0.442 | 0.549 | 0.223 | 1.199 | 0.451 | 0.573 | 0.219 | |
| | Tinnituspatienten prä | 14 | 3.149 | 1.757 | 0.946 | 0.556 | 0.690 | 0.420 | 1.512 | 0.842 | 0.617 | 0.311 | |
| | Kontrollgruppe | 20 | 3.364 | 1.499 | 1.067 | 0.552 | 0.769 | 0.342 | 1.529 | 0.724 | 0.715 | 0.303 | |
| | Gesamtstichprobe | 62 | 3.143 | 1.734 | 0.974 | 0.555 | 0.692 | 0.408 | 1.477 | 0.845 | 0.613 | 0.297 | |
| zentral (C3, C4, Cz, T3, T4) | Verum prä | 6 | 4.374 | 2.605 | 1.276 | 0.699 | 1.118 | 0.811 | 1.980 | 1.208 | 0.681 | 0.405 | |
| | Placebo prä | 8 | 4.015 | 2.482 | 1.034 | 0.679 | 1.026 | 0.933 | 1.955 | 1.250 | 0.854 | 0.742 | |
| | Verum post | 6 | 4.911 | 3.656 | 1.366 | 0.983 | 1.138 | 1.019 | 2.406 | 1.985 | 0.857 | 0.932 | |
| | Placebo post | 8 | 3.003 | 1.201 | 0.962 | 0.519 | 0.682 | 0.274 | 1.359 | 0.509 | 0.634 | 0.326 | |
| | Tinnituspatienten prä | 14 | 4.194 | 2.544 | 1.155 | 0.689 | 1.072 | 0.872 | 1.967 | 1.229 | 0.767 | 0.573 | |
| | Kontrollgruppe | 20 | 3.725 | 1.962 | 1.155 | 0.636 | 0.944 | 0.540 | 1.628 | 0.919 | 0.647 | 0.345 | |
| | Gesamtstichprobe | 62 | 4.037 | 2.408 | 1.158 | 0.701 | 0.997 | 0.741 | 1.882 | 1.184 | 0.740 | 0.554 | |
| posterior (T5, T6, P3, P4, Pz, O1, O2) | Verum prä | 6 | 6.055 | 4.165 | 2.300 | 1.351 | 1.544 | 1.312 | 2.212 | 1.600 | 0.456 | 0.215 | |
| | Placebo prä | 8 | 3.250 | 2.027 | 1.386 | 1.160 | 0.683 | 0.372 | 1.181 | 0.584 | 0.382 | 0.192 | |
| | Verum post | 6 | 7.162 | 6.322 | 2.947 | 2.215 | 1.732 | 1.788 | 2.483 | 2.500 | 0.424 | 0.276 | |
| | Placebo post | 8 | 3.323 | 2.036 | 1.309 | 1.018 | 0.730 | 0.371 | 1.284 | 0.671 | 0.377 | 0.172 | |
| | Tinnituspatienten prä | 14 | 4.653 | 3.096 | 1.843 | 1.256 | 1.113 | 0.842 | 1.697 | 1.092 | 0.419 | 0.203 | |
| | Kontrollgruppe | 20 | 4.843 | 2.504 | 1.816 | 0.914 | 1.182 | 0.706 | 1.846 | 1.215 | 0.498 | 0.253 | |
| | Gesamtstichprobe | 62 | 4.881 | 3.358 | 1.933 | 1.319 | 1.164 | 0.899 | 1.784 | 1.277 | 0.426 | 0.218 | |

Fortsetzung von Tabelle 25.

| | | N | Gamma (30.0 - 40.0 Hz) | | | Gamma 1 (30.0 - 35.0 Hz) | | Gamma 2 (35.0 - 40.0 Hz) | | High Gamma (40.0 - 50.0 Hz) | |
|---|-----------------------|----|---------------------------|-------|-------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|--------------------------------|----|
| | | | M | SD | | M | SD | M | SD | M | SD |
| frontal (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, Fz) | Verum prä | 6 | 0.858 | 0.670 | 0.483 | 0.345 | 0.375 | 0.333 | 0.459 | 0.405 | |
| | Placebo prä | 8 | 0.537 | 0.245 | 0.339 | 0.177 | 0.198 | 0.070 | 0.204 | 0.056 | |
| | Verum post | 6 | 0.595 | 0.441 | 0.366 | 0.273 | 0.229 | 0.169 | 0.263 | 0.185 | |
| | Placebo post | 8 | 0.526 | 0.219 | 0.316 | 0.129 | 0.210 | 0.091 | 0.255 | 0.099 | |
| | Tinnituspatienten prä | 14 | 0.698 | 0.457 | 0.411 | 0.261 | 0.287 | 0.201 | 0.332 | 0.230 | |
| | Kontrollgruppe | 20 | 0.767 | 0.387 | 0.468 | 0.228 | 0.299 | 0.166 | 0.330 | 0.185 | |
| | Gesamtstichprobe | 62 | 0.664 | 0.403 | 0.397 | 0.235 | 0.266 | 0.172 | 0.307 | 0.193 | |
| zentral (C3, C4, Cz, T3, T4) | Verum prä | 6 | 0.675 | 0.612 | 0.399 | 0.317 | 0.277 | 0.304 | 0.337 | 0.397 | |
| | Placebo prä | 8 | 1.338 | 1.856 | 0.748 | 1.070 | 0.590 | 0.794 | 0.660 | 0.876 | |
| | Verum post | 6 | 0.747 | 0.849 | 0.444 | 0.477 | 0.303 | 0.374 | 0.354 | 0.475 | |
| | Placebo post | 8 | 0.712 | 0.508 | 0.406 | 0.272 | 0.306 | 0.242 | 0.336 | 0.283 | |
| | Tinnituspatienten prä | 14 | 1.007 | 1.234 | 0.573 | 0.694 | 0.433 | 0.549 | 0.498 | 0.637 | |
| | Kontrollgruppe | 20 | 0.647 | 0.427 | 0.387 | 0.232 | 0.272 | 0.225 | 0.298 | 0.269 | |
| | Gesamtstichprobe | 62 | 0.854 | 0.915 | 0.493 | 0.510 | 0.364 | 0.415 | 0.414 | 0.489 | |
| posterior (T5, T6, P3, P4, Pz, O1, O2) | Verum prä | 6 | 0.386 | 0.103 | 0.240 | 0.070 | 0.145 | 0.039 | 0.149 | 0.046 | |
| | Placebo prä | 8 | 0.336 | 0.157 | 0.211 | 0.106 | 0.125 | 0.052 | 0.117 | 0.041 | |
| | Verum post | 6 | 0.333 | 0.164 | 0.217 | 0.114 | 0.116 | 0.051 | 0.117 | 0.043 | |
| | Placebo post | 8 | 0.316 | 0.140 | 0.199 | 0.094 | 0.117 | 0.049 | 0.117 | 0.042 | |
| | Tinnituspatienten prä | 14 | 0.361 | 0.130 | 0.226 | 0.088 | 0.135 | 0.046 | 0.133 | 0.043 | |
| | Kontrollgruppe | 20 | 0.407 | 0.214 | 0.255 | 0.121 | 0.152 | 0.096 | 0.142 | 0.071 | |
| | Gesamtstichprobe | 62 | 0.356 | 0.151 | 0.225 | 0.099 | 0.132 | 0.056 | 0.129 | 0.047 | |

Tabelle 26: Stichprobenumfänge, Minimal- und Maximalwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der einzelnen Versuchsgruppen für die N1-Amplituden (μ V) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz; prä = vor der Behandlung, post = nach der Behandlung.

| | | N | Min. | Max. | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler |
|---------------------|-----------------------|----|---------|--------|------------|--------------------|----------------|
| Fz-Latenz | Verum prä | 9 | 84 | 124 | 96.00 | 12.490 | 4.163 |
| | Placebo prä | 9 | 88 | 128 | 104.00 | 14.000 | 4.667 |
| | Verum post | 7 | 80 | 124 | 100.57 | 17.653 | 6.672 |
| | Placebo post | 8 | 80 | 128 | 103.00 | 16.665 | 5.892 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | 84 | 128 | 100.00 | 13.513 | 3.185 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 76 | 140 | 104.60 | 18.548 | 4.148 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | 76 | 140 | 101.69 | 15.516 | 1.841 |
| Fz-Amplitude | Verum prä | 9 | -8.199 | -1.831 | -4.594 | 2.122 | 0.707 |
| | Placebo prä | 9 | -7.590 | -2.020 | -4.382 | 2.138 | 0.713 |
| | Verum post | 7 | -10.775 | -2.540 | -5.483 | 2.604 | 0.984 |
| | Placebo post | 8 | -7.584 | -1.595 | -4.114 | 2.264 | 0.801 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | -8.199 | -1.831 | -4.488 | 2.069 | 0.488 |
| | Kontrollgruppe | 20 | -13.210 | -2.795 | -6.248 | 2.946 | 0.659 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | -13.210 | -1.595 | -5.039 | 2.494 | 0.296 |
| Pz-Latenz | Verum prä | 9 | 80 | 148 | 105.33 | 25.377 | 8.459 |
| | Placebo prä | 9 | 72 | 116 | 95.11 | 11.274 | 3.758 |
| | Verum post | 7 | 92 | 112 | 100.00 | 8.327 | 3.147 |
| | Placebo post | 8 | 80 | 112 | 94.50 | 9.055 | 3.202 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | 72 | 148 | 100.22 | 19.762 | 4.658 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 88 | 112 | 97.60 | 7.155 | 1.600 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | 72 | 148 | 98.82 | 14.881 | 1.766 |
| Pz-Amplitude | Verum prä | 9 | -4.881 | -1.015 | -2.299 | 1.225 | 0.408 |
| | Placebo prä | 9 | -6.637 | -1.371 | -3.116 | 1.775 | 0.592 |
| | Verum post | 7 | -5.723 | -1.025 | -2.863 | 1.573 | 0.595 |
| | Placebo post | 8 | -5.679 | -1.326 | -2.968 | 1.506 | 0.533 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | -6.637 | -1.015 | -2.707 | 1.538 | 0.362 |
| | Kontrollgruppe | 20 | -7.610 | 0.108 | -3.433 | 2.304 | 0.515 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | -7.610 | 0.108 | -2.956 | 1.768 | 0.210 |
| Cz-Latenz | Verum prä | 9 | 84 | 136 | 100.44 | 16.303 | 5.434 |
| | Placebo prä | 9 | 92 | 116 | 103.11 | 7.944 | 2.648 |
| | Verum post | 7 | 88 | 132 | 103.43 | 14.501 | 5.481 |
| | Placebo post | 8 | 92 | 116 | 101.50 | 10.240 | 3.620 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | 84 | 136 | 101.78 | 12.516 | 2.950 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 84 | 136 | 103.20 | 14.602 | 3.265 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | 84 | 136 | 102.31 | 12.769 | 1.515 |
| Cz-Amplitude | Verum prä | 9 | -7.238 | -2.195 | -5.508 | 1.938 | 0.646 |
| | Placebo prä | 9 | -9.494 | -2.083 | -5.394 | 2.343 | 0.781 |
| | Verum post | 7 | -9.143 | -3.026 | -6.205 | 2.072 | 0.783 |
| | Placebo post | 8 | -9.133 | -3.305 | -5.689 | 1.853 | 0.655 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | -9.494 | -2.083 | -5.451 | 2.087 | 0.492 |
| | Kontrollgruppe | 20 | -15.464 | -1.523 | -7.171 | 3.466 | 0.775 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | -15.464 | -1.523 | -6.037 | 2.578 | 0.306 |

Tabelle 27: Signifikante Ergebnisse des Levene-Tests zur Varianzhomogenität für die Tinnituspatienten (N = 15) vor der Behandlung.

| Frequenzband | Elektrode | Levene Statistic | df 1 | df 2 | $\alpha = 5\%$ |
|------------------------------|-----------|------------------|------|------|----------------|
| Delta (1.0-4.0 Hz) | F3 | 6.465 | 1 | 12 | 0.026 |
| | C3 | 8.780 | 1 | 12 | 0.012 |
| | P3 | 16.751 | 1 | 12 | 0.001 |
| | P4 | 33.241 | 1 | 12 | 0.000 |
| | T5 | 6.960 | 1 | 12 | 0.022 |
| Theta (4.0-8.0 Hz) | C3 | 5.195 | 1 | 12 | 0.042 |
| | P4 | 5.217 | 1 | 12 | 0.041 |
| | Pz | 6.198 | 1 | 12 | 0.028 |
| Beta (12.0-25.0 Hz) | FP2 | 5.587 | 1 | 12 | 0.036 |
| | F4 | 6.326 | 1 | 12 | 0.027 |
| | C4 | 6.203 | 1 | 12 | 0.028 |
| | O1 | 7.393 | 1 | 12 | 0.019 |
| | T5 | 6.437 | 1 | 12 | 0.026 |
| | T6 | 9.383 | 1 | 12 | 0.010 |
| | Pz | 5.387 | 1 | 12 | 0.039 |
| Beta 2 (15.0-18.0 Hz) | FP1 | 5.510 | 1 | 12 | 0.037 |
| | FP2 | 7.672 | 1 | 12 | 0.017 |
| | F4 | 6.470 | 1 | 12 | 0.026 |
| | C3 | 6.325 | 1 | 12 | 0.027 |
| | C4 | 10.955 | 1 | 12 | 0.006 |
| | P3 | 8.491 | 1 | 12 | 0.013 |
| | P4 | 13.440 | 1 | 12 | 0.003 |
| | O1 | 19.509 | 1 | 12 | 0.001 |
| | O2 | 6.948 | 1 | 12 | 0.022 |
| | F7 | 10.553 | 1 | 12 | 0.007 |
| | T5 | 9.873 | 1 | 12 | 0.008 |
| | T6 | 14.622 | 1 | 12 | 0.002 |
| | Fz | 9.716 | 1 | 12 | 0.009 |
| Beta 3 (18.0-25.0 Hz) | Cz | 9.697 | 1 | 12 | 0.009 |
| | Pz | 15.100 | 1 | 12 | 0.002 |
| | FP2 | 8.419 | 1 | 12 | 0.013 |
| | F4 | 9.247 | 1 | 12 | 0.010 |
| | C3 | 4.619 | 1 | 12 | 0.053 |
| | C4 | 7.036 | 1 | 12 | 0.021 |
| | P3 | 7.702 | 1 | 12 | 0.017 |
| | P4 | 8.462 | 1 | 12 | 0.013 |
| | O1 | 6.591 | 1 | 12 | 0.025 |
| | O2 | 5.914 | 1 | 12 | 0.032 |
| | F7 | 6.110 | 1 | 12 | 0.029 |
| | T3 | 8.248 | 1 | 12 | 0.014 |
| | T5 | 5.499 | 1 | 12 | 0.037 |
| Beta 4 (25.0-40.0 Hz) | T6 | 13.823 | 1 | 12 | 0.003 |
| | Fz | 4.880 | 1 | 12 | 0.047 |

Fortsetzung von Tabelle 27

| Frequenzband | Elektrode | Levene Statistic | df 1 | df 2 | $\alpha = 5\%$ |
|----------------------------------|-----------|------------------|------|------|----------------|
| Beta 3 (18.0-25.0 Hz) | Pz | 12.871 | 1 | 12 | 0.004 |
| High Beta (25.0-30.0 Hz) | C4 | 5.666 | 1 | 12 | 0.035 |
| | F7 | 6.467 | 1 | 12 | 0.026 |
| | Pz | 6.143 | 1 | 12 | 0.029 |
| Gamma (30.0-40.0 Hz) | C3 | 4.901 | 1 | 12 | 0.047 |
| | F7 | 7.187 | 1 | 12 | 0.020 |
| | F8 | 6.451 | 1 | 12 | 0.026 |
| | T3 | 4.842 | 1 | 12 | 0.048 |
| Gamma 1 (30.0-35.0 Hz) | F7 | 6.725 | 1 | 12 | 0.024 |
| | FP2 | 4.794 | 1 | 12 | 0.049 |
| Gamma 2 (35.0-40.0 Hz) | F7 | 7.487 | 1 | 12 | 0.018 |
| | F8 | 10.269 | 1 | 12 | 0.008 |
| | T3 | 6.135 | 1 | 12 | 0.029 |
| | T5 | 6.596 | 1 | 12 | 0.025 |
| High Gamma (40.0-50.0 Hz) | FP2 | 9.601 | 1 | 12 | 0.009 |
| | C4 | 5.374 | 1 | 12 | 0.039 |
| | F7 | 7.911 | 1 | 12 | 0.016 |
| | F8 | 16.734 | 1 | 12 | 0.001 |
| | T3 | 7.258 | 1 | 12 | 0.020 |
| | T5 | 12.784 | 1 | 12 | 0.004 |

Tabelle 28: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Tinnituspatienten ($n = 18$) vor der Behandlung und die gesunde Kontrollgruppe ($n = 20$) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im N1.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|-----------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Mann-Whitney U | 155.5 | 120 | 171 | 146 | 176.5 | 121 |
| Z | -0.719 | -1.754 | -0.268 | -0.994 | -0.104 | -1.725 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.472 | 0.079 | 0.789 | 0.320 | 0.917 | 0.085 |

Tabelle 29: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Verum-Gruppe nach der Behandlung ($n = 7$) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im N1.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|----------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Z | -1.000 | -0.169 | -0.512 | -0.845 | -0.647 | -0.169 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.317 | 0.866 | 0.609 | 0.398 | 0.518 | 0.866 |

Tabelle 30: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Placebo-Gruppe nach der Behandlung ($n = 8$) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im N1.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|----------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Z | -0.276 | -0.280 | -1.228 | -0.420 | -1.518 | -0.980 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.783 | 0.779 | 0.219 | 0.674 | 0.129 | 0.327 |

Tabelle 31: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe ($n = 7$ und $n = 8$) nach der Behandlung hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im N1.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|-----------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Mann-Whitney U | 25.5 | 20 | 16 | 26 | 26.5 | 25 |
| Z | -0.292 | -0.926 | -1.447 | -0.231 | -0.180 | -0.347 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.770 | 0.355 | 0.148 | 0.817 | 0.857 | 0.728 |

Tabelle 32: Stichprobenumfänge, Minimal- und Maximalwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der einzelnen Versuchsgruppen für die P2-Amplituden (µV) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz; prä = vor der Behandlung, post = nach der Behandlung.

| | | N | Min. | Max. | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler |
|---------------------|-----------------------|----------|-------------|-------------|-------------------|---------------------------|-----------------------|
| Fz-Latenz | Verum prä | 9 | 156 | 216 | 182.67 | 19.183 | 6.394 |
| | Placebo prä | 9 | 164 | 184 | 175.56 | 6.146 | 2.049 |
| | Verum post | 7 | 160 | 216 | 177.71 | 19.163 | 7.243 |
| | Placebo post | 8 | 176 | 204 | 183.50 | 9.181 | 3.246 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | 156 | 216 | 179.11 | 14.295 | 3.369 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 132 | 216 | 179.00 | 21.633 | 4.837 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | 132 | 216 | 179.44 | 16.385 | 1.945 |
| Fz-Amplitude | Verum prä | 9 | 0.101 | 4.642 | 1.899 | 1.711 | 0.570 |
| | Placebo prä | 9 | -0.653 | 6.088 | 2.924 | 2.374 | 0.791 |
| | Verum post | 7 | -4.900 | 3.379 | 1.171 | 2.934 | 1.109 |
| | Placebo post | 8 | -2.396 | 6.231 | 2.735 | 2.952 | 1.044 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | -0.653 | 6.088 | 2.411 | 2.075 | 0.489 |
| | Kontrollgruppe | 20 | -3.198 | 10.240 | 2.589 | 3.892 | 0.870 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | -4.900 | 10.240 | 2.376 | 2.826 | 0.335 |
| Pz-Latenz | Verum prä | 9 | 132 | 216 | 176.44 | 28.597 | 9.532 |
| | Placebo prä | 9 | 132 | 216 | 169.78 | 34.878 | 11.626 |
| | Verum post | 7 | 132 | 216 | 177.14 | 34.849 | 13.172 |
| | Placebo post | 8 | 132 | 216 | 167.50 | 31.163 | 11.018 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | 132 | 216 | 173.11 | 31.129 | 7.337 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 132 | 216 | 185.00 | 30.872 | 6.903 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | 132 | 216 | 176.23 | 31.086 | 3.689 |
| Pz-Amplitude | Verum prä | 9 | -2.251 | 3.463 | 1.344 | 1.889 | 0.630 |
| | Placebo prä | 9 | -2.037 | 3.579 | 1.585 | 1.777 | 0.592 |
| | Verum post | 7 | -2.301 | 3.773 | 0.960 | 2.152 | 0.813 |
| | Placebo post | 8 | -1.698 | 3.149 | 0.870 | 1.793 | 0.634 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | -2.251 | 3.579 | 1.464 | 1.784 | 0.420 |
| | Kontrollgruppe | 20 | -3.213 | 12.684 | 1.952 | 3.154 | 0.705 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | -3.213 | 12.684 | 1.485 | 2.258 | 0.268 |
| Cz-Latenz | Verum prä | 9 | 132 | 216 | 168.44 | 29.288 | 9.763 |
| | Placebo prä | 9 | 148 | 216 | 169.33 | 20.000 | 6.667 |
| | Verum post | 7 | 132 | 168 | 152.57 | 12.528 | 4.735 |
| | Placebo post | 8 | 144 | 216 | 171.00 | 21.354 | 7.550 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | 132 | 216 | 168.89 | 24.333 | 5.735 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 132 | 216 | 177.20 | 25.034 | 5.598 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | 132 | 216 | 169.86 | 23.721 | 2.815 |
| Cz-Amplitude | Verum prä | 9 | -1.797 | 3.677 | 1.122 | 1.843 | 0.614 |
| | Placebo prä | 9 | -2.183 | 4.050 | 1.046 | 2.224 | 0.741 |
| | Verum post | 7 | -6.671 | 1.722 | -0.464 | 3.091 | 1.168 |
| | Placebo post | 8 | -2.068 | 2.992 | 0.363 | 2.268 | 0.802 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | -2.183 | 4.050 | 1.084 | 1.982 | 0.467 |
| | Kontrollgruppe | 20 | -2.760 | 9.118 | 1.871 | 3.421 | 0.765 |
| | Gesamtstichprobe | 71 | -6.671 | 9.118 | 1.072 | 2.626 | 0.312 |

Tabelle 33: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Tinnituspatienten ($n = 18$) vor der Behandlung und die gesunde Kontrollgruppe ($n = 20$) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P2.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|-----------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Mann-Whitney U | 175.5 | 174 | 137.5 | 180 | 143.5 | 156 |
| Z | -0.132 | -0.175 | -1.255 | 0.000 | -1.073 | -0.702 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.895 | 0.861 | 0.210 | 1.000 | 0.283 | 0.483 |

Tabelle 34: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Verum-Gruppe nach der Behandlung ($n = 7$) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P2.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|----------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Z | -0.604 | -0.676 | -0.632 | -0.507 | -1.892 | -1.352 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.546 | 0.499 | 0.527 | 0.612 | 0.058 | 0.176 |

Tabelle 35: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Placebo-Gruppe nach der Behandlung ($n = 8$) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P2.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|----------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Z | -1.355 | -0.280 | -0.848 | -1.540 | -0.557 | -1.192 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.176 | 0.779 | 0.396 | 0.123 | 0.577 | 0.233 |

Tabelle 36: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe ($n = 7$ und $n = 8$) nach der Behandlung hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P2.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|-----------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Mann-Whitney U | 15.5 | 20 | 23.5 | 27 | 11.5 | 22 |
| Z | -1.458 | -0.926 | -0.523 | -0.116 | -1.916 | -0.694 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.145 | 0.355 | 0.601 | 0.908 | 0.055 | 0.487 |

Tabelle 37: Stichprobenumfänge, Minimal- und Maximalwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der einzelnen Versuchsgruppen für die P300-Amplituden (µV) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz; prä = vor der Behandlung, post = nach der Behandlung.

| | | N | Min. - Max. | Mittelwert | Standardabweichung | Standardfehler |
|---------------------|-----------------------|----|-----------------|------------|--------------------|----------------|
| Fz-Latenz | Verum prä | 9 | 252 - 348 | 318.22 | 29.537 | 9.846 |
| | Placebo prä | 9 | 256 - 492 | 345.33 | 77.227 | 25.742 |
| | Verum post | 8 | 316 - 354 | 330.75 | 11.659 | 4.122 |
| | Placebo post | 8 | 252 - 480 | 331.00 | 66.065 | 23.357 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | 252 - 492 | 331.78 | 58.41 | 13.767 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 252 - 344 | 306.40 | 27.937 | 6.247 |
| | Gesamtstichprobe | 54 | 252 - 492 | 322.11 | 46.006 | 6.261 |
| Fz-Amplitude | Verum prä | 9 | 0.712 - 11.839 | 4.516 | 3.122 | 1.041 |
| | Placebo prä | 9 | 0.487 - 12.092 | 4.296 | 3.541 | 1.180 |
| | Verum post | 8 | 1.172 - 5.602 | 4.226 | 1.442 | 0.510 |
| | Placebo post | 8 | 1.092 - 10.787 | 4.330 | 3.320 | 1.174 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | -0.497 - 12.092 | 4.351 | 3.318 | 0.782 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 0.775 - 10.395 | 6.091 | 2.894 | 0.647 |
| | Gesamtstichprobe | 54 | 0.487 - 12.092 | 4.992 | 2.971 | 0.404 |
| Pz-Latenz | Verum prä | 9 | 256 - 408 | 330.22 | 50.284 | 16.761 |
| | Placebo prä | 9 | 300 - 496 | 389.33 | 60.729 | 20.243 |
| | Verum post | 8 | 268 - 372 | 334.88 | 31.602 | 11.173 |
| | Placebo post | 8 | 292 - 436 | 364.50 | 48.683 | 17.212 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | 256 - 496 | 359.78 | 62.051 | 14.626 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 280 - 452 | 322.00 | 38.268 | 8.557 |
| | Gesamtstichprobe | 54 | 256 - 496 | 342.80 | 50.464 | 6.867 |
| Pz-Amplitude | Verum prä | 9 | 4.908 - 11.441 | 7.753 | 1.949 | 0.650 |
| | Placebo prä | 9 | 1.324 - 9.604 | 5.278 | 2.986 | 0.995 |
| | Verum post | 8 | 3.687 - 9.068 | 7.036 | 1.868 | 0.660 |
| | Placebo post | 8 | 1.761 - 10.699 | 6.199 | 2.547 | 0.900 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | 1.325 - 11.441 | 6.516 | 2.758 | 0.650 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 2.403 - 14.307 | 7.433 | 2.655 | 0.594 |
| | Gesamtstichprobe | 54 | 1.324 - 14.307 | 6.885 | 2.553 | 0.347 |
| Cz-Latenz | Verum prä | 9 | 256 - 352 | 324.00 | 28.071 | 9.357 |
| | Placebo prä | 9 | 268 - 496 | 408.44 | 91.748 | 30.583 |
| | Verum post | 8 | 268 - 388 | 333.38 | 32.763 | 11.583 |
| | Placebo post | 8 | 288 - 492 | 408.00 | 84.068 | 29.723 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | 256 - 496 | 366.22 | 78.865 | 18.589 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 252 - 352 | 308.40 | 29.591 | 6.617 |
| | Gesamtstichprobe | 54 | 252 - 496 | 346.13 | 68.27 | 9.290 |
| Cz-Amplitude | Verum prä | 9 | 3.975 - 10.605 | 6.449 | 1.957 | 0.652 |
| | Placebo prä | 9 | 0.373 - 10.589 | 3.571 | 3.507 | 1.169 |
| | Verum post | 8 | 5.068 - 10.714 | 6.921 | 1.763 | 0.623 |
| | Placebo post | 8 | 0.317 - 8.273 | 3.759 | 2.956 | 1.045 |
| | Tinnituspatienten prä | 18 | -0.573 - 10.605 | 4.905 | 3.299 | 0.778 |
| | Kontrollgruppe | 20 | 0.003 - 13.864 | 6.639 | 3.855 | 0.862 |
| | Gesamtstichprobe | 54 | -0.317 - 13.864 | 5.711 | 3.364 | 0.458 |

Tabelle 38: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Tinnituspatienten ($n = 18$) vor der Behandlung und die gesunde Kontrollgruppe ($n = 20$) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P300.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|-----------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Mann-Whitney U | 126.5 | 111 | 100 | 153 | 83 | 136 |
| Z | -1.567 | -2.017 | -2.341 | -0.789 | -2.844 | -1.286 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.117 | 0.044 | 0.019 | 0.430 | 0.004 | 0.198 |

Tabelle 39: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Verum-Gruppe nach der Behandlung ($n = 7$) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P300.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|----------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Z | -0.271 | -0.507 | -0.933 | -0.507 | -1.153 | -0.676 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.786 | 0.612 | 0.351 | 0.612 | 0.249 | 0.499 |

Tabelle 40: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Placebo-Gruppe nach der Behandlung ($n = 8$) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P300.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|----------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Z | -1.961 | -0.560 | -1.014 | -0.840 | -0.141 | -0.280 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.050 | 0.575 | 0.310 | 0.401 | 0.888 | 0.779 |

Tabelle 41: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe ($n = 8$ und $n = 8$) nach der Behandlung hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P300.

| | Fz-Latenz | Fz-Amplitude | Pz-Latenz | Pz-Amplitude | Cz-Latenz | Cz-Amplitude |
|-----------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| Mann-Whitney U | 22.5 | 26 | 17 | 21 | 17 | 9 |
| Z | -0.644 | -0.231 | -1.274 | -0.810 | -1.274 | -2.199 |
| $\alpha = 5\%$ | 0.520 | 0.817 | 0.203 | 0.418 | 0.203 | 0.028 |

Tabelle 42: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der Verum-Gruppe ($n = 9$) der einzelnen Skalen des TF für die einzelnen Messzeitpunkte.

| | Baseline | | Tag 5 | | Tag 12 | | Follow-Up 1 | | Follow-Up 2 | | Follow-Up 3 | | Friedman-Test | | |
|-------------------------------------|----------|------|-------|------|--------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|---------------------------------|----|------|
| | | | | | | | | | | | | | (BI – FU 3; $\alpha = 5\%$) | | |
| | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | X ² | Df | p |
| emotionale Belastung | 11.56 | 5.27 | 10.89 | 5.71 | 10.78 | 6.10 | 10.44 | 6.73 | 10.89 | 7.64 | 11.33 | 7.25 | 3.521 | 5 | .620 |
| kognitive Belastung | 8.33 | 3.87 | 8.22 | 3.93 | 8.22 | 3.87 | 7.33 | 3.87 | 8.00 | 4.18 | 8.22 | 3.35 | 4.649 | 5 | .460 |
| Penetranz des Tinnitus ^c | 10.56 | 3.24 | 10.44 | 2.96 | 10.56 | 2.96 | 10.56 | 2.83 | 9.67 | 3.24 | 9.89 | 3.66 | 6.292 | 5 | .279 |
| Hörprobleme | 6.11 | 4.59 | 5.89 | 4.76 | 5.67 | 4.74 | 5.56 | 4.67 | 5.33 | 4.42 | 5.22 | 4.55 | 4.145 | 5 | .529 |
| Schlafstörungen | 3.11 | 3.18 | 3.44 | 3.40 | 3.22 | 3.11 | 3.33 | 3.16 | 2.78 | 3.03 | 2.89 | 2.80 | 2.484 | 5 | .779 |
| somatische Beschwerden | 1.11 | 1.36 | 1.11 | 1.54 | 1.33 | 2.06 | 1.22 | 1.48 | 1.44 | 2.01 | 1.44 | 2.01 | 4.286 | 5 | .509 |

Tabelle 43: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der Placebo-Gruppe ($n = 10$) der einzelnen Skalen des TF für die einzelnen Messzeitpunkte.

| | Baseline | | Tag 5 | | Tag 12 | | Follow-Up 1 | | Follow-Up 2 | | Follow-Up 3 | | Friedman-Test | | |
|-------------------------------------|----------|------|-------|------|--------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|---------------------------------|----|------|
| | | | | | | | | | | | | | (BI – FU 3; $\alpha = 5\%$) | | |
| | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | X ² | df | P |
| emotionale Belastung | 11.50 | 5.52 | 12.10 | 6.61 | 11.70 | 6.77 | 11.10 | 6.76 | 11.60 | 6.92 | 12.20 | 6.97 | 4.315 | 5 | .505 |
| kognitive Belastung | 7.60 | 3.84 | 10.70 | 9.03 | 8.10 | 4.58 | 7.70 | 5.10 | 7.80 | 5.20 | 7.40 | 4.67 | 4.482 | 5 | .482 |
| Penetranz des Tinnitus ^c | 10.70 | 2.95 | 10.50 | 3.34 | 10.10 | 4.20 | 10.20 | 3.74 | 9.40 | 4.53 | 9.80 | 3.91 | 3.976 | 5 | .553 |
| Hörprobleme | 5.30 | 2.98 | 6.20 | 4.24 | 6.60 | 4.53 | 6.60 | 4.27 | 6.60 | 4.90 | 6.30 | 4.50 | 2.531 | 5 | .772 |
| Schlafstörungen | 3.90 | 1.79 | 4.10 | 2.18 | 4.50 | 2.27 | 4.30 | 2.21 | 4.20 | 3.01 | 3.60 | 2.59 | 8.326 | 5 | .139 |
| somatische Beschwerden | 1.50 | 1.27 | 1.90 | 1.52 | 1.30 | 1.25 | 1.20 | 1.23 | 1.80 | 1.62 | 1.40 | 1.90 | 7.047 | 5 | .217 |

Tabelle 44: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe ($n = 9$ und $n = 10$) hinsichtlich der Mittelwerte der einzelnen Skalen des TF für die sechs Beobachtungszeitpunkte.

| | | Baseline | Tag 5 | Tag 12 | Follow-Up 1 | Follow-Up 2 | Follow-Up 3 |
|-------------------------|-----------------------|----------|--------|--------|-------------|-------------|-------------|
| emotionale Belastung | Mann-Whitney U | 42 | 40.5 | 42.5 | 44 | 44 | 43 |
| | Z | -0.247 | -0.370 | -0.205 | -0.082 | -0.082 | -0.164 |
| | $\alpha = 5\%$ | .825 | .712 | .837 | .935 | .935 | .870 |
| kognitive Belastung | Mann-Whitney U | 44.5 | 41 | 44 | 44.5 | 40 | 37.5 |
| | Z | -0.041 | -0.329 | -0.083 | -0.041 | -0.412 | -0.617 |
| | $\alpha = 5\%$ | .967 | .742 | .934 | .967 | .681 | .537 |
| Penetranz des Tinnitus' | Mann-Whitney U | 44.5 | 45 | 45 | 44.5 | 44 | 43 |
| | Z | -0.041 | 0.000 | 0.000 | -0.041 | -0.083 | -0.166 |
| | $\alpha = 5\%$ | .967 | 1.000 | 1.000 | .967 | .934 | .868 |
| Hörprobleme | Mann-Whitney U | 40 | 42 | 39.5 | 39 | 38 | 38.5 |
| | Z | -0.411 | -0.246 | -0.450 | -0.492 | -0.575 | -0.533 |
| | $\alpha = 5\%$ | .681 | .805 | .653 | .623 | .565 | .594 |
| Schlafstörungen | Mann-Whitney U | 35.5 | 38 | 32.5 | 37 | 31.5 | 38 |
| | Z | -0.784 | -0.577 | -1.030 | -0.658 | -1.117 | -0.577 |
| | $\alpha = 5\%$ | .433 | .564 | .303 | .511 | .264 | .564 |
| somatische Beschwerden | Mann-Whitney U | 35.5 | 30.5 | 40 | 44 | 36.5 | 42.5 |
| | Z | -0.805 | -1.224 | -0.435 | -0.086 | -0.718 | -0.222 |
| | $\alpha = 5\%$ | .421 | .221 | .664 | .932 | .473 | .824 |

Tabelle 45: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der Verum-Gruppe ($n = 9$) der einzelnen Skalen des THI für die einzelnen Messzeitpunkte

| | Baseline | | Tag 5 | | Tag 12 | | Follow-Up 1 | | Follow-Up 2 | | Follow-Up 3 | | Friedman-Test | | |
|--------------------------------|----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|---------------------------------|----|------|
| | | | | | | | | | | | | | (BI – FU 3; $\alpha = 5\%$) | | |
| | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | χ^2 | Df | p |
| emotionale Beeinträchtigungen | 17.56 | 7.26 | 12.89 | 10.49 | 12.67 | 9.00 | 12.44 | 9.79 | 12.89 | 9.60 | 14.22 | 8.39 | 7.395 | 5 | .193 |
| funktionale Beeinträchtigungen | 29.56 | 12.80 | 24.00 | 15.49 | 24.89 | 16.44 | 24.00 | 14.73 | 23.78 | 15.51 | 23.33 | 16.55 | 4.870 | 5 | .432 |
| katastrophale Effekte | 13.11 | 3.33 | 10.22 | 6.28 | 10.00 | 5.20 | 9.56 | 5.64 | 10.00 | 6.63 | 11.11 | 5.30 | 10.698 | 5 | .058 |

Tabelle 46: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der Placebo-Gruppe ($n = 10$) der einzelnen Skalen des THI für die einzelnen Messzeitpunkte

| | Baseline | | Tag 5 | | Tag 12 | | Follow-Up 1 | | Follow-Up 2 | | Follow-Up 3 | | Friedman-Test | | |
|--------------------------------|----------|-------|-------|-------|--------|-------|-------------|-------|-------------|-------|-------------|-------|---------------------------------|----|------|
| | | | | | | | | | | | | | (BI – FU 3; $\alpha = 5\%$) | | |
| | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | M | SD | χ^2 | Df | p |
| emotionale Beeinträchtigungen | 20.20 | 10.04 | 17.00 | 9.44 | 14.80 | 9.15 | 15.40 | 9.52 | 15.60 | 10.62 | 14.20 | 10.85 | 7.837 | 5 | .165 |
| funktionale Beeinträchtigungen | 28.80 | 9.39 | 27.60 | 13.02 | 26.60 | 13.27 | 27.80 | 12.16 | 25.80 | 13.74 | 25.60 | 13.39 | 6.067 | 5 | .300 |
| katastrophale Effekte | 13.40 | 4.99 | 11.20 | 6.48 | 11.40 | 5.82 | 11.40 | 6.93 | 10.80 | 6.68 | 11.20 | 6.34 | 1.584 | 5 | .903 |

Tabelle 47: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe ($n = 9$ und $n = 10$) hinsichtlich der Mittelwerte der einzelnen Skalen des THI für die sechs Beobachtungszeitpunkte.

| funktionale Beeinträchtigungen | | Baseline | Tag 5 | Tag 12 | Follow-Up 1 | Follow-Up 2 | Follow-Up 3 |
|--------------------------------|----------------|----------|--------|--------|-------------|-------------|-------------|
| | Mann-Whitney U | 43.5 | 41 | 44 | 39.5 | 44.5 | 38 |
| | Z | -0.123 | -0.329 | -0.082 | -0.451 | -0.041 | -0.574 |
| | $\alpha = 5\%$ | .902 | .742 | .935 | .652 | .967 | .566 |
| emotionale Beeinträchtigungen | | Baseline | Tag 5 | Tag 12 | Follow-Up 1 | Follow-Up 2 | Follow-Up 3 |
| | Mann-Whitney U | 36.5 | 35 | 39.5 | 37 | 38.5 | 41.5 |
| | Z | -0.700 | -0.820 | -0.452 | -0.656 | -0.533 | -0.287 |
| | $\alpha = 5\%$ | .484 | .412 | .651 | .512 | .594 | .774 |
| katastrophale Effekte | | Baseline | Tag 5 | Tag 12 | Follow-Up 1 | Follow-Up 2 | Follow-Up 3 |
| | Mann-Whitney U | 44.5 | 39 | 39 | 38 | 42.5 | 43.5 |
| | Z | -0.041 | -0.496 | -0.494 | -0.577 | -0.206 | -0.124 |
| | $\alpha = 5\%$ | .967 | .620 | .621 | .564 | .837 | .901 |

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

| | |
|---|----|
| Abbildung 12: Ableitung akustisch evozierter ereigniskorrelierter Potentiale von der Kopfoberfläche nach der Präsentation unterschiedlicher Töne; N1 = N100, Ausbildung einer Negativierung nach ca. 100 ms; P2 = P200, positives Potential nach ca. 200 ms; N2 = N200, negatives Potential nach ca. 200 ms; P3 = positives P300-Potential ca. 300 ms nach akustischem Stimulus. | 30 |
| Abbildung 2: Die Skalp-Darstellungen zeigen farblich markiert die mit unabhängigen T-Tests ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten (vor der Behandlung) und der Kontrollgruppe für die absolute Power (μV^2) für $p = 0.00–0.06$ (im Farbverlauf rot bis blau). Die Unterschiede erreichen im Theta- und Gammaband (4.0-8.0 Hz) für die Einzelfrequenz 5 Hz an der Elektrode T4 signifikantes Niveau. | 87 |
| Abbildung 3: Die Skalp-Darstellungen zeigen farblich markiert die mit unabhängigen T-Tests ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen den Tinnituspatienten (vor der Behandlung) und der Kontrollgruppe für die absolute Power (μV^2) für $p = 0.00–0.06$ (im Farbverlauf rot bis blau). Die Unterschiede erreichen im High Gammaband (40.0-50.0 Hz) für die Einzelfrequenz 46-49 Hz an den Elektroden Fz und Cz signifikantes Niveau. | 88 |
| Abbildung 4: Darstellung der Mittelwerte (μV) mit den eingezeichneten evozierten Potentialen N1, P2 und P300; X – Achse: Zeit in ms; Y- Achse: Amplitudenwerte in μV ; grün: Tinnituspatienten vor der Behandlung; schwarz: Kontrollgruppe bei Fz, Cz und Pz. | 91 |
| Abbildung 5: Die Skalp-Darstellungen zeigen farblich markiert die mit unabhängigen T-Tests ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen der Verum-Gruppe vor und nach der Behandlung für die relative Power (%) für $p = 0.00–0.06$ (im Farbverlauf rot bis blau). Die Unterschiede erreichen im Alphaband (8-12 Hz) an der Elektrode F7 signifikantes Niveau. | 93 |
| Abbildung 6: Die Skalp-Darstellungen zeigen farblich markiert die mit unabhängigen T-Tests ermittelten signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo-Gruppe vor und nach der Behandlung für die relative Power (%) für $p = 0.00–0.06$ (im Farbverlauf rot bis blau). Die Unterschiede erreichen im Betaband (12-25 Hz) an der Elektrode T4 signifikantes Niveau. | 95 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 7: Darstellung der Mittelwerte (μ V) mit den eingezeichneten evozierten Potentialen N1, P2 und P300; X-Achse: Zeit in ms; Y-Achse: Amplitudenwerte in μ V; orange: Verum-Gruppe vor der Behandlung; rot: Verum-Gruppe nach der Behandlung bei Fz, Cz und Pz. | 100 |
| Abbildung 8: Darstellung der Mittelwerte (μ V) mit den eingezeichneten evozierten Potentialen N1, P2 und P300; X-Achse: Zeit in ms; Y-Achse: Amplitudenwerte in μ V; hellblau: Placebo-Gruppe vor der Behandlung; dunkelblau: Placebo-Gruppe nach der Behandlung bei Fz, Cz und Pz. | 101 |
| Abbildung 9: Darstellung der Mittelwerte (μ V) mit den eingezeichneten evozierten Potentialen N1, P2 und P300; X-Achse: Zeit in ms; Y-Achse: Amplitudenwerte in μ V; rot: Verum-Gruppe nach der Behandlung; dunkelblau: Placebo-Gruppe nach der Behandlung bei Fz, Cz und Pz. | 102 |
| Abbildung 10: Darstellung der Mittelwerte der TF-Gesamtwerte zu den sechs verschiedenen Messzeitpunkten; rot: Verum-Gruppe; blau: Placebo-Gruppe. | 104 |
| Abbildung 11: Darstellung der Mittelwerte der THI-Gesamtwerte zu den sechs verschiedenen Messzeitpunkten; rot: Verum-Gruppe; blau: Placebo-Gruppe. | 107 |

11 TABELLENVERZEICHNIS

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: „Klassifikation des Tinnitus“ (Goebel. 2003. S. 3. nach Feldmann. 1998 und Lenarz.2001). | 3 |
| Tabelle 2: Merkmale zur Klassifikation von Tinnituserkrankungen (Dohrmann, 2007; Goebel, 2003, S. 3. nach Feldmann, 1998 und Lenarz, 2001). | 4 |
| Tabelle 3: Frequenzbänder im EEG von gesunden Erwachsenen nach Dohrmann (2007) und Lewine & Orrison (1995). | 27 |
| Tabelle 4: Hochfrequente und niedrigfrequente (r)TMS im Vergleich. | 42 |
| Tabelle 5: Studienablauf nach Landgrebe et al. (2008). | 67 |
| Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Untersuchungsgruppe. | 68 |
| Tabelle 7: Übersicht über die in der Promotionsstudie verwendeten Stimulationsparameter der rTMS. | 70 |
| Tabelle 8: Beschreibung der Skalen des Tinnitus-Fragebogens nach Goebel & Hiller (1998). | 72 |
| Tabelle 9: Schweregradeinteilung des ermittelten Tinnitusgesamtwertes im Tinnitus-Fragebogen nach Goebel & Hiller (1998). | 72 |
| Tabelle 10: Beschreibung der Skalen des Tinnitus-Handicap-Inventory nach Newman et al. (1996). | 73 |
| Tabelle 11: Schweregradeinteilung des ermittelten Tinnitusgesamtwertes im Tinnitus-Handicap-Inventory nach Newman et al. (1996). | 74 |
| Tabelle 12: Umfänge der einbezogenen Datensätze von Kontroll-, Verum- und Placebo-Gruppe vor und nach der Behandlung in die Analyse von Ruhe-EEG, N1, P2, P300, TF und THI. | 76 |
| Tabelle 13: Einfaktorielle ANOVA der Versuchsgruppen für die N1-Amplituden (µV) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz. | 82 |
| Tabelle 14: Einfaktorielle ANOVA der Versuchsgruppen für die P2-Amplituden (µV) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz. | 83 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 15: Einfaktorielle ANOVA der Versuchsgruppen für die P300-Amplituden (µV) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz | 84 |
| Tabelle 16: Unabhängige T-Tests zwischen den Tinnituspatienten vor der Behandlung und der gesunden Kontrollgruppe in der Ruhe-EEG-Aktivität: Signifikante Unterschiede. | 89 |
| Tabelle 17: Unabhängige T-Tests zwischen der Verumgruppe vor und nach der Behandlung in der Ruhe-EEG-Aktivität: Signifikante Unterschiede. | 93 |
| Tabelle 18: Unabhängige T-Tests zwischen der Placebo-Gruppe vor und nach der Behandlung in der Ruhe-EEG-Aktivität: Signifikante Unterschiede. | 96 |
| Tabelle 19: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Test der TF-Gesamtwerte der Verum-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten. | 103 |
| Tabelle 20: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der TF-Gesamtwerte der Placebo-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten. | 103 |
| Tabelle 21: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe hinsichtlich der mittleren TF-Gesamtwerte für die sechs Beobachtungszeitpunkte. | 105 |
| Tabelle 22: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der THI-Gesamtwerte der Verum-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten. | 106 |
| Tabelle 23: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der THI-Gesamtwerte der Placebo-Gruppe zu den einzelnen Messzeitpunkten. | 106 |
| Tabelle 24: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe hinsichtlich der mittleren THI-Gesamtwerte für die sechs Beobachtungszeitpunkte. | 108 |
| Tabelle 25: Stichprobenumfänge, Mittelwerte und der einzelnen Versuchsgruppen für die absolute Power im Ruhe-EEG (µV ²); prä = vor der Behandlung, post = nach der Behandlung. | 153 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 26: Stichprobenumfänge, Minimal- und Maximalwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der einzelnen Versuchsgruppen für die N1-Amplituden (μ V) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz; prä = vor der Behandlung, post = nach der Behandlung. | 156 |
| Tabelle 27: Signifikante Ergebnisse des Levene-Tests zur Varianzhomogenität für die Tinnituspatienten (N = 15) vor der Behandlung. | 157 |
| Tabelle 28: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Tinnituspatienten (n = 18) vor der Behandlung und die gesunde Kontrollgruppe (n = 20) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im N1. | 159 |
| Tabelle 29: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Verum-Gruppe nach der Behandlung (n = 7) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im N1. | 159 |
| Tabelle 30: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Placebo-Gruppe nach der Behandlung (n = 8) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im N1. | 159 |
| Tabelle 31: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe (n = 7 und n = 8) nach der Behandlung hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im N1. | 159 |
| Tabelle 32: Stichprobenumfänge, Minimal- und Maximalwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der einzelnen Versuchsgruppen für die P2-Amplituden (μ V) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz; prä = vor der Behandlung, post = nach der Behandlung. | 160 |
| Tabelle 33: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Tinnituspatienten (n = 18) vor der Behandlung und die gesunde Kontrollgruppe (n = 20) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P2. | 161 |
| Tabelle 34: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Verum-Gruppe nach der Behandlung (n = 7) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P2. | 161 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 35: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Placebo-Gruppe nach der Behandlung (n = 8) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P2. | 161 |
| Tabelle 36: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe (n = 7 und n = 8) nach der Behandlung hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P2. | 161 |
| Tabelle 37: Stichprobenumfänge, Minimal- und Maximalwerte, Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardfehler der einzelnen Versuchsgruppen für die P300-Amplituden (μ V) und -Latenzen (ms) der Elektroden Fz, Pz und Cz.o.... | 162 |
| Tabelle 38: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Tinnituspatienten (n = 18) vor der Behandlung und die gesunde Kontrollgruppe (n = 20) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P300. | 163 |
| Tabelle 39: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Verum-Gruppe nach der Behandlung (n = 7) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P300. | 163 |
| Tabelle 40: Ergebnisse des Wilcoxon Rangsummen-Tests für die Placebo-Gruppe nach der Behandlung (n = 8) hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P300. | 163 |
| Tabelle 41: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe (n = 8 und n = 8) nach der Behandlung hinsichtlich der Mittelwerte der Amplituden und Latenzen an den Elektroden Fz, Pz und Cz im P300. | 163 |
| Tabelle 42: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der Verum-Gruppe (n = 9) der einzelnen Skalen des TF für die einzelnen Messzeitpunkte. | 164 |
| Tabelle 43: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der Placebo-Gruppe (n = 10) der einzelnen Skalen des TF für die einzelnen Messzeitpunkte. | 164 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 44: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe (n = 9 und n = 10) hinsichtlich der Mittelwerte der einzelnen Skalen des TF für die sechs Beobachtungszeitpunkte. | 165 |
| Tabelle 45: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der Verum-Gruppe (n = 9) der einzelnen Skalen des THI für die einzelnen Messzeitpunkte. | 166 |
| Tabelle 46: Mittelwerte, Standardabweichungen und Ergebnisse des Friedman-Tests der Placebo-Gruppe (n = 10) der einzelnen Skalen des THI für die einzelnen Messzeitpunkte. | 166 |
| Tabelle 47: Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests für die Verum- und Placebo-Gruppe (n = 9 und n = 10) hinsichtlich der Mittelwerte der einzelnen Skalen des THI für die sechs Beobachtungszeitpunkte. | 167 |

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich, Christine Bremer (geb. Höhne) erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

EEG-Untersuchung bei Patienten mit chronischem Tinnitus im Verlauf einer Behandlung mit repetitiver transkranieller Magnetstimulation

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, im November 2016

Christine Bremer