Vorwort von Prof. Dr. Gerhard Goebel (DTL-Vizepräsident)

Der Beitrag von Anna Seydell-Greenwald, Georgetown University Medical Center, Department of Neuroscience, Washington, DC, USA und Assistentin von Prof. Rauschecker, stützt sich im Wesentlichen auf drei Veröffentlichungen der jüngsten Zeit, ist also hoch aktuell. Prof. Rauschecker zählt neben Prof. A. Moeller, Uni Dallas zu den Top-Tinnitus-Forschern in der USA und forscht seit einigen Jahren an der Georgetown-Uni in Washington. Er stammt aus Bayern, arbeitete früher an der Uni München.

Anna Seydell-Greenwald hat vor etwa sieben Jahren bei Frau Prof. Kröner-Herwig, Universität Göttingen Psychologie studiert und dort ihre Diplomprüfung abgelegt. Für sie ist Tinnitus nicht psychogen, sondern neurophysiologisch bedingt. Sie sieht die „Psyche" als das Ergebnis neurophysiologischer Vorgänge. Auch Depression, Angststörung oder Schizophrenie sind für sie letztlich neurophysiologische Vorgänge, die sich bildlich darstellen lassen.

Für sie hat die Bezeichnung "psychogen" im allgemeinen Sprachgebrauch oft den Beigeschmack von „nicht echt/nur eingebildet", was natürlich völlig falsch ist. Auch Tinnitus ist „echt" in dem Sinne, dass sich dahinter handfeste neurophysiologische Veränderungen im Hörsystem darstellen lassen. Das heißt aber natürlich nicht, dass die „Psyche" nichts mit Tinnitus zu tun hat. Das Tinnitus-Modell, das in dem Artikel im Detail darlegt wird, geht ja davon aus, dass das limbische System (also das „Emotionszentrum" des Gehirns) einen wesentlichen Einfluss auf den Tinnitus haben kann.

Natürlich kann Tinnitus erheblichen Stress erzeugen; sie und ihre Mitarbeiter Amber M. ***Leaver****, und Josef P.* ***Rauschecker*** *gehen aber auch davon aus, dass Stress, weil er eben das limbische System belastet, auch den Tinnitus schlimmer machen kann. Die häufig beobachteten Komorbiditäten von Tinnitus mit Depression etc. hängen wahrscheinlich damit zusammen, dass in beiden Fällen das limbische System nicht ganz so funktioniert, wie es sollte. Patienten, bei denen sich das zunächst "nur" als Depression äußert, entwickeln dann Tinnitus, wenn zu dem Problem im limbischen System auch noch ein Problem im Hörsystem auftritt (z.B. Hörverlust durch Lärm).*

Wir danken Herrn Bake, Tinnitus-SHG Hamburg, dass er Frau Anna Seydell-Greenwald motivieren konnte, diesen Beitrag für die Leser des TF zu verfassen.

Zur Rolle des limbischen Systems für die Wahrnehmung von Tinnitus

Anna Seydell-Greenwald, Amber M. Leaver, und Josef P. Rauschecker
Georgetown University Medical Center, Department of Neuroscience, Washington, DC, USA

Wie die meisten Tinnituspatienten aus eigener Erfahrung bestätigen können, besteht ein enger Zusammenhang zwischen Tinnitus und Stress. Für viele fällt der Beginn des chronischen Tinnitus in eine Phase extremen Stresses, bereits existierender Tinnitus wird unter Stress als lauter und störender empfunden, und bei manchen Patienten ist während einer initialen Übergangsphase der Tinnitus nur dann präsent, wenn ein gewisses Maß and Stress überschritten wird. Diese Beobachtungen legen nahe, dass Tinnituswahrnehmung nicht nur von der Aktivität im Hörsystem abhängt, sondern ganz wesentlich vom emotionalen Bewertungssystem des Gehirns (dem sogenannten limbischen System) mitbestimmt wird. Der vorliegende Artikel erläutert unser Tinnitusmodell, demzufolge ein intaktes limbisches System die Tinnituswahrnehmung nicht nur modulieren, sondern sogar komplett verhindern kann.

Unser Tinnitusmodell

Unserem Tinnitusmodell [1] zufolge wird Tinnitus nur dann wahrgenommen, wenn zwei Bedingungen gleichzeitig erfüllt sind. Die erste Bedingung ist, dass durch abnormale Aktivität von Nervenzellen des Hörsystems ein „Tinnitussignal" entsteht. Die zweite Bedingung ist, dass das limbische System dieses Signal nicht unterdrückt, sondern zur bewussten Wahrnehmung werden lässt. Im Folgenden erläutern wir beide Bedingungen genauer.

Bedingung 1: Entstehung eines Tinnitussignals im Hörsystem

Zur Entstehung des Tinnitussignals gibt es im Wesentlichen zwei Theorien.

Theorie 1 zufolge entsteht ein Tinnitussignal durch *Deafferenzierung*, d.h. wenn Nervenzellen im zentralen Hörsystem keine oder unzureichende Information von den Sinneszellen im Innenohr bekommen. Dies geschieht zum Beispiel, wenn Sinneszellen im Ohr durch zu starke Lärmeinwirkung, Nebenwirkungen bestimmter Medikamente, oder im Rahmen des normalen Alterungsprozesses absterben. Dieser verminderte Informationseinstrom in das zentrale Hörsystem führt dort zu Veränderungen, die die Entstehung eines

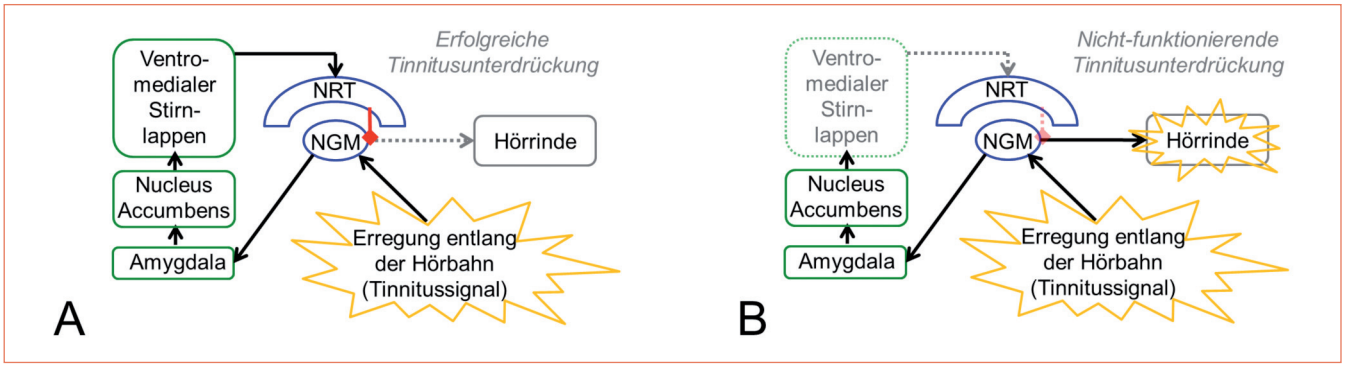

Abbildung 1: Einfluss des limbischen Systems auf die Weiterleitung des Tinnitussignals durch den Thalamus. *Schwarze Pfeile stellen erregende Verbindungen da, die rote Linie mit quadratischem Endpunkt eine hemmende Verbindung. (Im Sinne der Übersichtlichkeit sind einige Zwischenstationen zwischen Nucleus Accumbens und ventromedialem Stirnlappen nicht dargestellt.) Gestrichelte Linien stehen für ungenutzte oder schwache Verbindungen. Strukturen des Thalamus sind in blau dargestellt, Strukturen des „limbischen Systems" in grün. In Abbildung A erreicht das Tinnitussignal die Hörrinde nicht, da das limbische System dem nucleus reticularis thalami (NRT) den Auftrag gibt, die Reizweiterleitung durch den medialen Kniehöcker (NGM) zu blockieren. In Abbildung B erreicht das Tinnitussignal die Hörrinde (und damit das Bewusstsein), weil diese Blockierung nicht funktioniert. Die Abbildung ist angelehnt an eine unserer Publikationen [1].*

Tinnitussignals begünstigen [2,3]. Zentrale Nervenzellen, die unzureichend durch Informationseinstrom von außen erregt werden, erhöhen ihre Spontanaktivität; sie fangen sozusagen an, eine Nachricht weiterzugeben, ohne selbst eine erhalten zu haben – das Tinnitussignal. Darüberhinaus werden Verbindungen mit Nachbarzellen geknüpft oder verstärkt, so dass die deafferenzierten Zellen nun auf die gleichen Reize ansprechen wie ihre Nachbarn. Dadurch erhöht sich die Anzahl der Nervenzellen, die auf Töne in einem bestimmten Frequenzbereich reagieren. Das kann von Vorteil sein, weil es zu erhöhter Empfindlichkeit führt (also den Hörverlust teilweise kompensiert), aber es kann auch zu Überempfindlichkeit führen (Hyperakusis).

Theorie 2 zufolge entsteht ein Tinnitussignal, wenn Nervenzellen im zentralen Hörsystem Information von benachbarten Nervenzellen des somatosensorischen Systems übernehmen [4,5]. Auf diese Weise können zum Beispiel Muskelverspannungen im Kiefer- oder Nackenbereich zu chronischer Aktivität im Hörsystem führen, also ein Tinnitussignal erzeugen. Man spricht dann von „somatischem Tinnitus". Erregungsübertragung vom somatosensorischen in das Hörsystem erklärt auch, warum manche Tinnituspatienten ihren Tinnitus durch Kopf-, Augen- oder Kieferbewegungen verändern können.

Beide Theorien stützen sich auf solide Forschungsbefunde, wobei Theorie 2 vermutlich nur für eine spezielle Untergruppe von Tinnituspatienten zutrifft. Es ist aber auch durchaus möglich, dass für einen Patienten beide Ursachen zusammenwirken.

Die Entstehung eines Tinnitussignals allein führt nicht unbedingt zu Tinnitus

Da alle Menschen im Laufe ihres Lebens Hörsinneszellen im Innenohr verlieren, sollten nach Theorie 1 alle Menschen, insbesondere Menschen mit deutlichem Hörverlust, mit zunehmendem Alter Tinnitus wahrnehmen. Dies ist aber nicht der Fall. Zudem können die bisher dargelegten Theorien nicht erklären, warum die Tinnituswahrnehmung durch Stress beeinflusst werden kann. Es muss also noch einen weiteren Faktor geben, der mitbestimmt, ob Tinnitus wahrgenommen wird.

Bedingung 2: Unzureichende Unterdrückung des Tinnitussignals durch das limbische System

Wir verwenden „limbisches System" hier als Oberbegriff für ein Netzwerk von Hirnstrukturen, deren Zusammenwirken für die emotionale Bewertung von Reizen zuständig ist. Abbildung 1 zeigt (stark vereinfacht), wie das limbische System die Weiterleitung des Tinnitussignals zur Hörrinde (und damit zur bewussten Wahrnehmung) beeinflussen kann. Das Tinnitussignal (genau wie Erregung, die durch „echte" Geräuschquellen ausgelöst wird) muss auf seinem Weg zur Hörrinde (und damit zum Bewusstsein) den Thalamus passieren, genaugenommen einen Teil des Thalamus, der als „medialer Kniehöcker" (lateinische Abkürzung NGM, für Nucleus Geniculatum Mediale) bezeichnet wird. Der Thalamus wird oft auch als „Sekretär des Großhirns" bezeichnet, weil sich hier entscheidet, welche Signale zum Großhirn weitergeleitet und welche blockiert werden. Für die Blockierung ist der Nucleus Reticularis Thalami (NRT) zuständig, der hemmende Verbindungen zum medialen Kniehöcker und vielen anderen Thalamuskernen hat.

Vom medialen Kniehöcker aus wird das Signal aber nicht nur an die Hörrinde weitergeleitet, sondern parallel auch zur Amygdala, womit es seinen Eingang in das limbische System nimmt. Durch den ventromedialen Stirnlappen (dem mittleren oder inneren Teil des rechten und linken Stirnlappens auf der Unterseite des Gehirns) kann das limbische System Einfluss auf die Aktivität des Nucleus Reticularis Thalami nehmen und auf diese Weise indirekt bestimmen, ob ein Signal den Thalamus passiert oder nicht. Ein Signal, das weder mit starken Emotionen assoziiert ist noch eine Reaktion erfordert, wird blockiert. Aus diesem Grund wird das Dauerschnarchen ihres Partners eine junge Mutter selbst dann nicht aufwecken, wenn es direkt neben ihrem Ohr stattfindet, während das leise Weinen des Babys im Nebenzimmer sie sofort auf den Plan ruft. Das Tinnitussignal wird also nur dann wahrgenommen, wenn das limbische System seine Weiterleitung durch den Thalamus nicht durch den nucleus reticularis blockiert.

Aus unserem Modell leiten sich im Wesentlichen drei mögliche Ursachen für unzureichende Tinnitusunterdrückung ab. Die erste ist, dass Teile des limbischen Systems beschädigt oder überlastet sind (zum Beispiel durch Schädelhirntrauma oder in Phasen chronischen Stresses) und deswegen ihre Aufgabe nicht oder nur unzureichend erfüllen können. Zeitweise Überlastung könnte auch erklären, warum Tinnitus nicht immer chronisch ist, sondern, besonders in der Anfangsphase, nur gelegentlich auftritt (oft in Zeiten starker privater oder beruflicher Belastung) und dann wieder verschwindet. Dauerhafte Überlastung des limbischen Systems kann unserem Modell nach zu chronischer Schädigung (besonders des ventromedialen Stirnlappens) und damit zu chronischem Tinnitus führen, wobei das Maß der Verwundbarkeit vermutlich anlagebedingt ist. Die zweite mögliche Ursache ist, dass das limbische System selbst intakt ist, aber seine Verbindungen zum Thalamus gestört oder zu schwach sind, zum Beispiel, weil die notwendigen Botenstoffe nur in unzureichender Menge vorhanden sind. Die dritte mögliche Ursache ist, dass sowohl das limbische System als auch seine Verbindungen zum Thalamus intakt sind, aber der Tinnitus als bedrohlich bewertet und deswegen der Wahrnehmung zugänglich gemacht wird.

Die Daten hinter unserem Tinnitusmodell

Dass die in Abbildung 1 gezeigten Verbindungen zwischen dem limbischen und dem Hörsystem tatsächlich existieren, wissen wir durch die jahrelange Detailarbeit vieler verschiedener Forschungsgruppen. Auch die Rolle des limbischen Systems als „emotionaler Bewerter" und die des Thalamus als „Filterstation" und die Annahme, dass das limbische System von Tinnituspatienten sich anders verhält als das von tinnitusfreien Versuchspersonen, sind experimentell gut belegt. Allerdings wurden diese Daten bisher meist dahingehend interpretiert, dass das limbische System von Tinnituspatienten für die emotionale Reaktion auf die Tinnituswahrnehmung zuständig ist. Diesen Theorien zufolge bestimmt das limbische System lediglich, wie ein Patient auf die Tinnituswahrnehmung reagiert [6]. Das Neue an unserem Tinnitusmodell ist, dass wir das limbische System als ursächlich an der Tinnituswahrnehmung selbst beteiligt sehen, nicht nur an der emotionalen Reaktion auf diese Wahrnehmung. Die von Tinnituspatienten oft berichtete Wirkung von Stress auf die Tinnituswahrnehmung zeigt, dass diese Theorie plausibel ist. Im Folgenden erläutern wir einige unserer Forschungsergebnisse, die weitere Evidenz für das Zutreffen dieser Theorie liefern.

Reduziertes Volumen an grauer Substanz im ventromedialen Stirnlappen

Magnetresonanztomographie (MRT) ermöglicht es uns, ohne jeglichen medizinischen Eingriff Bilder des Gehirns zu erzeugen, anhand derer die Gehirne von Tinnituspatienten und tinnitusfreien Versuchspersonen verglichen werden können, um anatomische Unterschiede festzustellen. Anhand solcher Gruppenvergleiche haben wir in mittlerweile drei voneinander unabhängigen Studien [7,8,9] mit verschiedenen Versuchsteilnehmern festgestellt, dass das Volumen an grauer Substanz (also der Schicht der Gehirnrinde, die die Zellkörper der Nervenzellen enthält) im ventromedialen Stirnlappen bei Tinnituspatienten geringer ist (Abbildung 2a).

Da Tinnituspatienten allerdings im Durchschnitt höhere Punktzahlen auf Angst- und Depressionsfragebögen haben, könnte die beobachtete Volumenreduzierung statt mit der Tinnituswahrnehmung auch im Zusammenhang mit Depression oder Angst stehen. Um diese Alternativerklärung auszuschließen, bediente sich unsere neueste Studie [9] etlicher Fragebögen, um Variablen wie Lärmempfindlichkeit, Depression, Angst und Stress zu messen. Außerdem baten wir die Tinnituspatienten, die Lautstärke ihres Tinnitus auf einer Skala von 0 (unhörbar) bis 100 (extrem laut) zu beurteilen und anzugeben, wie oft ihr Tinnitus ihnen während eines normalen Tages bewusst wird (0 = gar nicht, 100 = dauernd). Korrelationsanalysen zeigten, dass die Volumenreduzierung in keinerlei Zusammenhang mit Lärmempfindlichkeit, Depression, Angst oder Stress stand.

Veränderte Aktivität im ventromedialen Stirnlappen

Jedoch fand sich in einer zweiten Studie, in der wir die Aktivität im ventromedialen Stirnlappen mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) erforschten [10], ein sehr starker Zusammenhang zwischen MRT-Ergebnissen und der Tinnituswahrnehmung (Lautstärke und Häufigkeit). Wie Abbildung 2b zeigt, unterschieden sich Tinnituspatienten und tinnitusfreie Versuchspersonen bezüglich ihrer Hirnaktivität im ventromedialen Stirnlappen, sehr nahe der Stelle, an der die Volumenreduzierung beobachtet wurde. Darüberhinaus bestand innerhalb der Patientengruppe ein starker Zusammenhang zwischen Hirnaktivität an dieser Stelle und der Tinnituswahrnehmung (Abbildung 2c). Dagegen zeigte sich, wie zuvor, kein systematischer Zusammenhang zwischen Hirnaktivität und Angst, Depression, oder Lärmempfindlichkeit.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Die oben berichteten Ergebnisse stehen im Einklang mit unserem Modell, weil sie zeigen, dass Tinnitus mit Veränderungen im ventromedialen Stirnlappen einhergeht und dass diese Veränderungen nicht einfach mit einer emotionalen Reaktion auf den Tinnitus zu tun haben, sondern mit der Wahrnehmung (und Lautstärke) des Tinnitus selbst. Allerdings sind diese Daten rein „korrelativ"; sie zeigen einen Zusammenhang, ohne darüber Auskunft zu geben, ob dieser Zusammenhang ursächlich ist. Es ist möglich, dass die Volumenreduzierung im ventromedialen Stirnlappen ursächlich für die mangelnde Tinnitusunterdrückung ist und dass die veränderte Aktivität ein Versuch des Gehirns ist, die Volumenreduzierung wettzumachen. Es ist aber auch möglich, dass die veränderte Aktivität die Manifestation eines Tinnitusunterdrückungsversuchs ist, und dass diese Daueraktivität auf lange Sicht die Nervenzellen absterben lässt (besonders bei dazu veranlagten Personen) und damit die beobachtete Volumenreduzierung bedingt.

Um diese Fragen zu klären, sind weitere Studien notwendig; erstens Langzeitstudien, in denen Volumen- und Aktivitätsveränderungen bei denselben Patienten über einen langen Zeitraum hinweg beobachtet werden, und zweitens Experimente, in denen die Aktivität des ventromedialen Stirnlappens manipuliert und die Auswirkung auf die Tinnituswahrnehmung dokumentiert wird. Was genau die Methode der Wahl für eine solche Manipulation ist (ob ein bestimmtes Medikament oder zum Beispiel Hirnstimulation, die bei Parkinson-Patienten bereits erfolgreich eingesetzt wird), ist derzeit noch offen und soll-

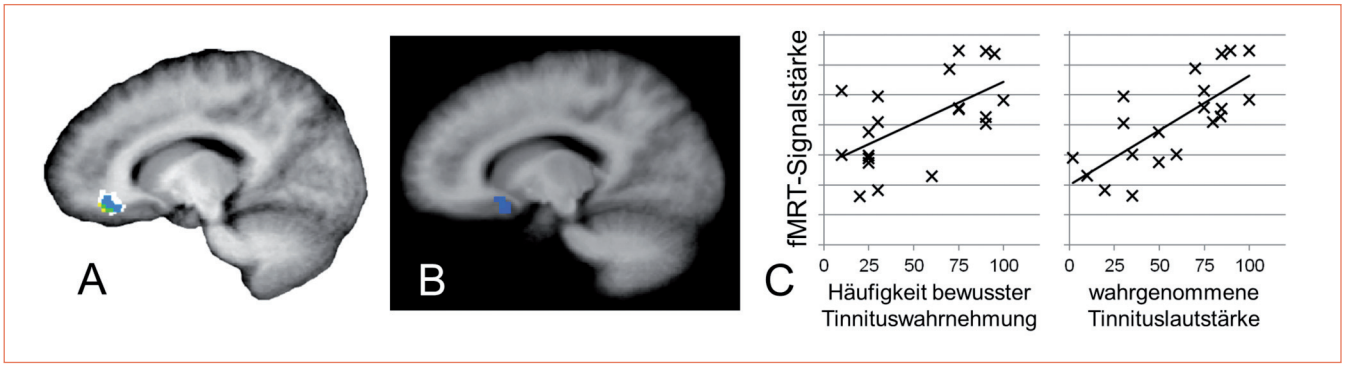

Abbildung 2: Befunde zu Veränderungen des ventromedialen Stirnlappens in Tinnituspatienten. *Abbildungen A und B zeigen Längsschnitte des Gehirns (die unscharfe Abbildung des Gehirns kommt daher, dass die Bilder vieler Versuchspersonen gemittelt wurden). Links in Abbildungen A und B ist der Stirnlappen, rechts der Okzipitallappen (im Hinterkopf). An den in blau hervorgehobenen Stellen zeigen unsere Daten Volumenreduzierung (A) und veränderte Hirnaktivität (B) im ventromedialen Stirnlappen. Abbildung C illustriert den starken Zusammenhang zwischen Aktivität im ventromedialen Stirnlappen und der Tinnituswahrnehmung. Jedes Kreuz stellt einen Tinnituspatienten dar; die diagonale Linie repräsentiert den generellen Trend in den Daten: Je häufiger und je lauter der Tinnitus wahrgenommen wird, desto stärker ist die Aktivität (und damit das fMRT-Signal) im ventromedialen Stirnlappen. Die Abbildung zeigt Ausschnitte aus zwei Publikationen [8,10].*

te in Tierversuchen getestet werden, bevor es auf Menschen übertragen wird. Deswegen ist der Weg von unseren Erkenntnissen zu einer auf Manipulation des limbischen Systems beruhenden Tinnitusbehandlung voraussichtlich noch lang.

Das heißt aber nicht, dass die Patienten ihrem Tinnitus bis auf Weiteres hilflos ausgesetzt sind. Unser Modell zeigt sehr deutlich, dass mehrere Einflussfaktoren am Tinnitusgeschehen beteiligt sind. Jeder dieser Einflussfaktoren hat das Potential, die Tür zu einer erfolgreichen Behandlung zu öffnen. Gerade für Patienten, deren Tinnitus noch relativ „frisch" ist, gibt es vielversprechende Möglichkeiten, die Entstehung des Tinnitussignals selbst rückgängig zu machen. Schnelle Behandlung nach Schalltrauma, das frühzeitige Verwenden von Hörgeräten bei beginnendem Hörverlust und operative Behandlung von Otosklerose zielen darauf ab, den Reizeinstrom ins Hörsystem zu normalisieren. Dadurch kann unter Umständen die Entstehung oder Chronifizierung des Tinnitussignals verhindert werden. Bei Patienten mit somatischem Tinnitus, deren Tinnitussignal durch die Übertragung somatosensorischer Erregung ins Hörsystem entsteht, kann erfolgreiche Behandlung von Muskelverspannungen im Nacken- oder Kieferbereich helfen.

Wenn das Tinnitussignal nicht mehr am Entstehen gehindert werden kann, sollten Behandlungsversuche darauf abzielen, das limbische System bei der Tinnitusunterdrückung zu unterstützen. Es mag derzeit nicht möglich sein, die Volumenreduzierung im ventromedialen Stirnlappen direkt zu behandeln, aber es gibt nichtsdestotrotz etliche Möglichkeiten, dem limbischen System seine Aufgabe zu erleichtern. Wenn abgeklärt ist, dass der Tinnitus nicht durch ein medizinisches Problem (wie z.B. einen Tumor am Hörnerv) ausgelöst wird, ist es zunächst wichtig, dass die Patienten verstehen, wie der Tinnitus zustande kommt. Besseres Verständnis verändert die bewusste Bewertung des Tinnitus: Was zunächst ein unerwartetes und angstauslösendes Alarmsignal war, wird dadurch zum bedeutungslosen Rauschen. Diese Umbewertung ist wichtig, weil selbst ein intaktes limbisches System den Tinnitus nur dann unterdrücken kann, wenn er nicht mit starken Emotionen assoziiert ist. Um Überlastung des limbischen Systems zu vermeiden, sind darüberhinaus das Erlernen und Ausüben von Entspannungstechniken, ausreichender Schlaf und Vermeidung von Stress generell empfehlenswert. Bei Patienten, die zusätzlich unter Depression oder Angststörungen leiden, kann deren erfolgreiche Behandlung zu deutlicher Tinnitusverminderung führen. Unser Tinnitusmodell stellt diese Behandlungsansätze auf eine handfeste physiologische Basis.

Es ist Tinnitusforschern bis jetzt nur sehr bedingt gelungen, Tinnituspatienten je nach Erscheinungsbild des Tinnitus in Untergruppen mit verschiedenen Tinnitusursachen einzuordnen. Deswegen ist es schwierig, vorherzusagen, von welcher Behandlungsmethode ein bestimmter Patient am meisten profitieren wird, und die Suche nach dieser Behandlungsmethode (oder Kombination von Behandlungsmethoden) kann für alle Beteiligten frustrierend und entmutigend sein – hoffnungslos ist sie aber nicht.

Kontakt zum Autor:

Dr. Anna Seydell-Greenwald
Georgetown University Medical Center
Department of Neuroscience
3970 Reservoir Road NW
New Research Building WP19
Washington, DC 20007
USA
E-mail: as2266@georgetown.edu
Fax: +1 202 687 0617

Die Zahlen in eckigen Klammern beziehen sich auf das Literatur-Verzeichnis zu dieser Arbeit, das unter dem Stichwort „Seydell-Greenwald TF 1/13" in der TF-Redaktion abgerufen werden kann.