

Neurologische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Hemmer)

**Veränderungen der zerebralen grauen Substanz
beim Tinnitus aurium
– eine Voxel-basierte Morphometrie-Studie –**

Franz Sebastian Simon

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. M. Mühlau
2. Univ.-Prof. Dr. Dr. Th. R. Tölle

Die Dissertation wurde am 13.04.2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 09.02.2011 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

0.	Verzeichnis der Abkürzungen	3
1.	Einleitung	4
1.1.	Der Tinnitus aurium	4
1.2.	Der Tinnitus und die funktionelle Bildgebung	6
1.3.	Morphometrie des menschlichen Gehirns	7
1.3.1.	Die klassische Morphometrie	8
1.3.2.	Die Voxel-basierte Morphometrie	8
1.4.	Aufgabenstellung	9
2.	Material und Methoden	10
2.1.	Probanden	10
2.2.	Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM)	11
2.2.1.	Kernspintomografie	14
2.2.2.	Datenvorverarbeitung	14
2.2.3.	Statistische Analyse	15
3.	Ergebnisse	17
3.1.	Charakterisierung der Tinnitus-Gruppe	17
3.2.	Strukturelle Unterschiede zwischen der Tinnitus- und der Kontrollgruppe	18
3.2.1.	Nicht modulierte Daten	18
3.2.2.	Modulierte Daten	20
4.	Diskussion	21
5.	Zusammenfassung	26
6.	Literaturverzeichnis	27

0. Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ACx	auditorischer Kortex (primär und sekundär)
AH	auditorischer Hirnstamm
Amy	Corpora amygdaloidea
BA	Brodman Area
FWHM	Full width at half maximum
GMv, GMd	Corpus geniculatum mediale, dorsaler (d) bzw. ventraler (v) Anteil
Min.	Minimum
Max.	Maximum
NAC	Nucleus accumbens
NRT	Nucleus reticularis thalami
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomografie
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
ROI	Region of interest (interessierende Region)
Rph	Nucleus raphe
SD	Standardabweichung
SPM	Statistical Parametric Mapping
Tab.	Tabelle
VBM	Voxel-basierte Morphometrie

1. Einleitung

1.1. Der Tinnitus aurium

Tinnitus aurium (lat.: Geklingel der [in den] Ohren), kurz Tinnitus, bezeichnet die Wahrnehmung von Geräuschen in Abwesenheit eines adäquaten externen (außerhalb des Körper gelegenen) Stimulus. Mitunter wird zwischen dem subjektiven und objektiven Tinnitus unterschieden. Als subjektiver Tinnitus wird eine Wahrnehmung von Geräuschen ohne das Vorhandensein adäquater physikalischer Geräuschquellen bezeichnet. Beim objektiven Tinnitus existieren hingegen Geräuschquellen innerhalb des Körpers, wie zum Beispiel Strömungsturbulenzen zerebraler Gefäßanomalien. Wie gemeinhin üblich wird im Folgenden der Begriff Tinnitus im Sinne eines subjektiven Tinnitus aurium gebraucht.

Der Tinnitus ist ein häufiges Phänomen, das mit dem Alter zunimmt und vor allem bei Schwerhörigkeit vermehrt auftritt. Mehr als 50% der über 60jährigen berichten von derartigen Wahrnehmungen und ein relevanter Anteil der Betroffenen hat sich aus Furcht vor einer ernsthaften Erkrankung zumindest einmal einem Arzt vorgestellt (Lockwood et al. 2002).

Die Bemühungen, eine wirksame Behandlung dieser weit verbreiteten Störung zu entwickeln, scheiterten bislang an der noch weitgehend ungeklärten Pathophysiologie des Tinnitus (Lockwood et al. 2002). Zur Entstehung des Tinnitus wurden zahlreiche Hypothesen aufgestellt (Lockwood et al. 2002, Eggermont und Roberts 2004). Es wurden kochleäre Modelle vorgeschlagen. Diese postulieren spontane otoakustische Emissionen oder eine Schädigung der äußeren Haarzellen, so dass es zu einem funktionellen Ungleichgewicht zwischen inneren und äußeren Haarzellen kommt. Die Tatsache, dass der Tinnitus überzufällig häufig bei Schwerhörigen auftritt (Lockwood et al. 2002), gilt nahezu als Beweis dafür, dass derartige kochleäre Mechanismen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung des Tinnitus spielen. Ebenso klar ist jedoch auch, dass in der

Mehrzahl der Fälle nicht alleine kochleäre Mechanismen den Tinnitus bewirken. Nicht alle Patienten, die an einem Hörverlust leiden, entwickeln einen Tinnitus. Selbst nach einer operativen Durchtrennung des achten Hirnnervs persistiert der Tinnitus in der Mehrzahl der Fälle (Wiegand et al. 1996, Andersson et al. 1997). Zudem korreliert die psychometrisch gemessene Intensität des Tinnitus in nur geringem Maße mit der Prognose und dem Leidensdruck der Betroffenen (Eggermont et al. 2004, Henry und Meikle 2000, Jastreboff et al. 1994). So geben unabhängig vom Leidensdruck die meisten Betroffenen bei Darbietung von Vergleichstönen eine Lautstärke von 2-3 dB innerhalb der Tinnitusfrequenz bzw. von 10-15 dB außerhalb der Tinnitusfrequenz an.

In den letzten Jahren richtete die Forschung ihre Aufmerksamkeit verstärkt auf retrokochleäre bzw. zentrale Mechanismen. Von besonderem Interesse ist das Modell von Jastreboff. Dieses Modell geht davon aus, dass kochleäre Prozesse an der Entstehung eines schwach ausgeprägten Tinnitus beteiligt sind. Idealerweise wird nach einem kurzen Zeitintervall diese Wahrnehmung auf der Grundlage emotionaler Bewertungsprozesse ausgeblendet. Gelingt dies nur unzureichend oder überhaupt nicht, kann die Tinnitus-spezifische Aktivität nicht unterdrückt und sogar verstärkt werden. Dieses Modell von Jastreboff ist populär, allerdings werden keine konkreten Hirnregionen benannt, in denen die Modulation der Tinnitus-spezifischen Aktivität erfolgen soll (Jastreboff 1990, Jastreboff et al. 1994, Jastreboff und Sasaki 1994). Andere Modelle, die von einer peripheren Entstehung und einer darauf folgenden zentralen Entstehung des Tinnitus ausgehen, postulieren eine entscheidende Rolle des primären auditorischen Kortex, der auch als Ort der Wahrnehmung des Tinnitus gilt (Arnold et al. 1996). Andere betonen die Gemeinsamkeiten von Tinnitus und Schmerz (Rauschecker 1999). So soll der Tinnitus mit neuroplastischen Veränderungen des auditorischen Kortex einhergehen, wie sie auch beim Phantomschmerz (Flor et al. 1995) nachgewiesen wurden (Mühlnickel et al. 1998).

1.2. Der Tinnitus und die funktionelle Bildgebung

Im letzten Jahrzehnt wurde der Tinnitus intensiv mit funktioneller Bildgebung untersucht. Das größte methodische Problem ist dabei das Fehlen einer adäquaten Kontrollbedingung, so dass zumeist Sonderformen des Tinnitus untersucht wurden. Diese Formen des Tinnitus zeichnen sich zum Beispiel dadurch aus, dass sie streng seitenbetont auftreten (Melcher et al. 2000) oder sich durch Bewegung der Mund- und Gesichtsmuskulatur (Lockwood et al. 1998) hinsichtlich ihrer Lautstärke beeinflussen lassen.

Lockwood et al. untersuchten Patienten, die in der Lage waren, die Lautstärke ihres Tinnitus durch Gesichtsbewegungen zu beeinflussen. Die durch die Gesichtsbewegungen ausgelösten Veränderungen des Tinnitus spiegelten sich in einer Veränderung der kontralateral zum Tinnitus gelegenen kortikalen Durchblutung wieder, welche mittels PET gemessen wurde. Bemerkenswert war dabei die Beteiligung limbischer Strukturen. Eine unilaterale kochleäre Stimulation zeigte hingegen bilaterale Veränderungen der kortikalen Durchblutung (Lockwood et al. 1998).

Melcher et al. wiesen eine Aktivitätsminderung im Bereich des kontralateralen Colliculus inferior nach Maskierung des Tinnitus durch akustische Reize nach. Daher gehen die Autoren von einer außergewöhnlich hohen Aktivität im Bereich des kontralateralen Colliculus inferior bei Tinnitus-Patienten aus.

Beide Studien zeigen eine zerebrale Beteiligung bei Tinnitus-Patienten und widersprechen der Annahme einer rein kochleären Genese (Melcher et al. 2000).

Weitere Studien versuchten zerebrale Veränderungen mittels Positronen-Emissions-Tomografie (Arnold et al. 1996), Magnetresonanztomografie (Giraud et al. 1999; Mirz et al. 1999) und der Magnetenzephalografie (Mühlnickel et al. 1998) morphologisch darzustellen. Um unter kontrollierten Bedingungen arbeiten zu können, untersuchten diese Studien zumeist ebenfalls seltene Unterformen des Tinnitus.

Desweiteren wurden gesunde Personen mit Tinnitus-Patienten verglichen (Mirz et al. 2000a,b, Mühlnickel et al. 1998) und damit gezeigt, dass bei Tinnitus-Patienten hauptsächlich der primäre und der sekundäre Kortex übermäßig aktiviert sind, welche für die Wahrnehmung des Tinnitus verantwortlich gemacht werden.

Beim Menschen konnte mit Hilfe der Magnetenzephalografie bisher eine einzige Studie direkte Hinweise dafür liefern, dass die Frequenzrepräsentation im primär auditorischen Kortex, nämlich im Bereich der Tinnitusfrequenz, verändert ist (Mühlnickel et al. 1998).

Weitere Studien, die mit der Maskierung des Tinnitus unter Verwendung von Lidocain (Mirz et al. 1999) und Geräuschen (Melcher et al. 2000) arbeiteten, haben rechts temporal und frontal gelegene kortikale Areale als möglichen Ursprung des Tinnitus identifiziert.

1.3. Morphometrie des menschlichen Gehirns

Die Einführung der Magnetresonanztomografie (MRT) in die klinische Radiologie Mitte der achtziger Jahre stellte einen großen Fortschritt für die Diagnose neurologischer Erkrankungen dar. Dennoch ist bei vielen neurologischen Krankheiten bei Ansicht struktureller MRT-Bilder, z.B. hochaufgelöster T1-gewichteter Bilder, kein pathologischer Befund zu erkennen. Prinzipiell gibt es dafür zwei Erklärungen. Entweder gibt es tatsächlich keine strukturellen Veränderungen, die mit dieser Methode erfassbar sind, oder die Veränderungen sind nicht mit dem bloßen Auge erkennbar. Dann würden bestehende Unterschiede erst durch Messungen innerhalb dieser Bilder erkennbar. Eventuell sind jedoch die so detektierbaren Unterschiede so gering, dass ein Gruppenvergleich notwendig wird, um diese subtilen strukturellen Veränderungen nachzuweisen.

1.3.1. Die klassische Morphometrie

Hier werden zumeist Hypothesen überprüft, die bei bestimmten Störungen konkreten Hirnregionen eine Bedeutung beimessen. Dazu werden hochaufgelöste MRT-Bilder aufgenommen. Dann umfahren die nach Möglichkeit verblindeten Untersucher Bildschirm für Bildschirm die Hirnregion des Interesses (ROI, Region of Interest). Anschließend kann dann das Volumen dieser Hirnregion für jeden einzelnen Versuchsteilnehmer ermittelt und ein Gruppenvergleich durchgeführt werden (Caviness et al. 1989 und 1995). Problematisch sind bei dieser Technik, dass bereits sehr gute Hypothesen vorhanden sein müssen und im Einzelnen nicht nachvollzogen werden kann, wie viele Hirnregionen ausgemessen wurden, und ob dementsprechend für multiple statistische Tests korrigiert wurde.

1.3.2. Die Voxel-basierte Morphometrie

Vor diesem Hintergrund erschien die Etablierung morphometrischer Verfahren notwendig, welche die hypothesenfreie Analyse über das gesamte Gehirn hinweg erlauben. Genau dieses wird mit der Voxel-basierten Morphometrie (VBM) realisiert. Dazu werden die Intensitätswerte der Bildpunkte (engl.: voxel aus **v**olume **x** **e**lement) an den neuroanatomisch korrespondierenden Stellen miteinander verglichen, was ohne Bildvorverarbeitung allerdings unmöglich ist, da auch gesunde Gehirne eine erhebliche morphologische Varianz aufweisen. Nach Abschluss der Vorverarbeitung kann eine statistische Analyse Bildpunkt für Bildpunkt bzw. Voxel für Voxel, d.h. Voxel-basiert, erfolgen.

Der Fortschritt durch die VBM liegt darin, dass diese Methode durch den Untersucher nicht beeinflussbar ist. Die VBM erlaubt eine objektive, gleichförmige und umfassende Bemessung anatomischer Unterschiede im gesamten Gehirn. Seit Einführung der Methode Ende der 90er Jahre wurden

bereits zahlreiche Krankheiten untersucht und dadurch deren Pathophysiologie näher beleuchtet. Das eindrucklichste Beispiel ist die Identifizierung einer vermehrten Dichte der grauen Substanz im Hypothalamus bei Cluster-Kopfschmerzpatienten (May et al. 1999), die dazu geführt hat, dass mittlerweile therapieresistenten Patienten genau dort Stimulationssonden implantiert wurden, was zu einer eindrucklichen Besserung der Beschwerden führte (Leone et al. 2004).

1.4. Aufgabenstellung

Aufgrund der Vielfalt bestehender Hypothesen über den Tinnitus und der begrenzten Möglichkeiten, den Tinnitus mit funktioneller Bildgebung zu untersuchen, wurden Tinnitus-Patienten und gesunde Kontrollpersonen mit VBM untersucht, um regionale strukturelle Veränderungen zu detektieren, die mutmaßlich eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des Tinnitus spielen.

Zur Untersuchung der zentralen Komponente des Tinnitus wurden Patienten ausgewählt, die eine normale Standardaudiometrie hatten, d.h. mutmaßlich eine schwache periphere Komponente aufwiesen.

2. Material und Methoden

2.1. Probanden

In Übereinstimmung mit der Erklärung von Helsinki aus dem Jahre 2000 wurden alle Teilnehmer der Studie über den Zweck und die Absicht dieser Studie aufgeklärt, bevor sie ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Untersuchung gaben. Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München geprüft und zugelassen. Sämtliche Probanden mit Tinnitus wurden aus der Ambulanz der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung des Klinikums rechts der Isar, wo sie zwischen 2001 und 2003 in Behandlung waren, rekrutiert. Von insgesamt 30 Patienten, die im Laufe der Studie rekrutiert wurden, konnten nur 28 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Bei einer Patientin konnte zum Untersuchungszeitpunkt eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden, so dass diese nicht kernspintomografisch untersucht werden durfte. Ein weiterer Patient, der zur Untersuchung geladen wurde, erschien nicht zum vereinbarten Termin. Jeder Patient, der in die Studie eingeschlossen wurde, erhielt eine audiometrische Untersuchung. Auf diesem Weg konnte sichergestellt werden, dass in der Studie kein Teilnehmer eingeschlossen wurde, der einen Hörverlust von mehr als 25 dB in einer der sechs Frequenzen der Standardaudiometrie aufwies. Desweiteren wurden bei den in die Studie eingeschlossenen Probanden, abgesehen vom Tinnitus, keine weiteren auditorischen Beschwerden (z.B. Hypakusis oder Hyperakusis) festgestellt. Ebenso wurden Probanden aus der Studie ausgeschlossen, die neurologische oder psychiatrische Störungen aufwiesen. Alle Patienten wurden ausführlich neuropsychiatrisch exploriert. Zudem füllten alle Studienteilnehmer den Fragebogen nach Gerhard Göbel und Wolfgang Hiller (Goebel und Hiller 1994, Hiller 1994) aus, um den durch den Tinnitus verursachten Leidensdruck zu erfassen.

Die beiden zu vergleichenden Personengruppen wurden bezüglich Alter und Geschlecht einander angepasst. Die 28 Personen der Kontrollgruppe hatten abgesehen von kurzzeitigen Episoden (z.B. für wenige Minuten nach einem Diskobesuch) noch nie die Erfahrung eines Tinnitus gemacht. Sowohl in der Gruppe der Patienten als auch in der Gruppe der gesunden Vergleichspersonen reichte die Lebensalterspanne von 26 Jahre bis 53 Jahre. Das durchschnittliche Lebensalter der an einem Tinnitus leidenden Probanden lag bei 40 Jahren, das durchschnittliche Lebensalter der gesunden Vergleichspersonen lag bei 39 Jahren. In beide Gruppen wurden jeweils 15 Frauen eingeschlossen.

2.2. Die Voxel-basierte Morphometrie (VBM)

Dieses Verfahren wurde für morphometrische Gruppenvergleiche des menschlichen Gehirns (insbesondere der grauen Substanz) entwickelt. Dabei werden die Intensitätswerte der Bildpunkte (engl.: voxel aus **v**olume **x** **e**lement) an den neuroanatomisch korrespondierenden Stellen miteinander verglichen, was eine komplexe Bildvorverarbeitung voraussetzt, da auch gesunde Gehirne eine erhebliche morphologische Varianz aufweisen, so dass sie selbst mit dem Einsatz gängiger linearer geometrischer Operationen (z.B. Verschiebung, Drehung, Streckung) nicht zur Deckung gebracht werden können. Dies gelingt erst mit dem Einsatz nicht-linearer geometrischer Operationen. Dieser Prozess, die sog. Normalisierung, stellt das Kernstück der VBM dar (Ashburner et al. 2000) und erfordert weitere Vorverarbeitungsschritte. Diese Vorverarbeitungsschritte sind:

- **Segmentierung.** Dabei werden pro Proband 3 Bilder errechnet, die Wahrscheinlichkeitsbilder mit Intensitätswerten zwischen 0 und 1 für jedes der 3 intrakraniellen Kompartimente (graue und weiße Substanz

sowie Liquor) darstellen. Damit werden im Wesentlichen zwei Probleme gelöst:

- 1) Grauwertausgleich (anschließend weist jedes Bild die gleiche Graustufe auf und ist daher mit allen anderen Bildern direkt vergleichbar);
- 2) Bias correction (Ausgleich niederfrequenter Schwankungen, die im Wesentlichen auf Magnetfeldinhomogenitäten beruhen).

- **Glätten.** Dabei werden die Intensitätswerte aller Bildpunkte mit den Intensitätswerten der benachbarten Bildpunkte verrechnet, um zufällige Effekte zu reduzieren, und echte Effekte zu verstärken. Außerdem werden die nach der Normalisierung verbliebenen morphologischen Unterschiede weiter ausgeglichen, indem Unterschiede in der Größe (z.B. in der Breite des kortikalen Bandes) in Unterschiede in der Höhe eines Voxel-Wertes „übersetzt“ werden.

Die meisten dieser Schritte funktionieren besser, wenn andere bereits durchgeführt wurden, so dass die Vorverarbeitung zum Teil iterativ erfolgt. Ein sehr effizienter Algorithmus (Abb. 1) ist das sog. „optimierte Protokoll“ (Good et al. 2001).

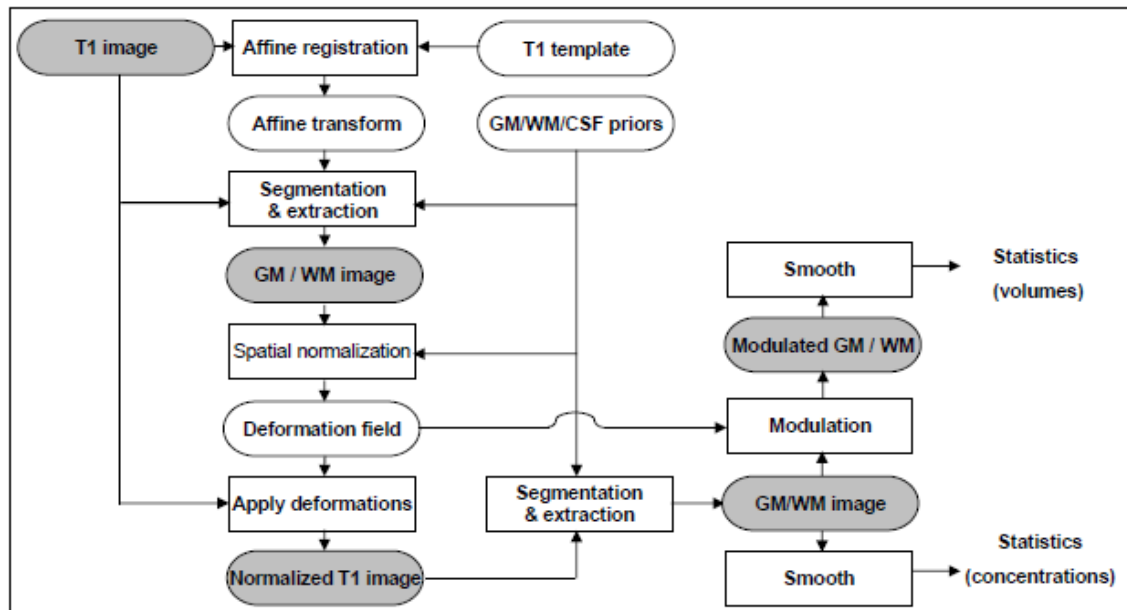


Abb. 1: Das optimierte Protokoll (Good et al. 2001)

Nach Abschluss der Vorverarbeitung befinden sich sämtliche Bilder in ein und demselben stereotaktischen Raum, der mit einem Talairach-Koordinatensystem beschrieben wird. Dabei stellt die Commissura anterior den Koordinatenursprung dar. Die drei senkrecht aufeinander stehenden Ebenen werden durch den Hemisphärenspalt und die Verbindung aus Commissura anterior und posterior definiert. Die mit SPM2 errechneten Koordinaten entsprechen dem Atlas aus dem Montreal Neurological Institute (MNI Koordinaten). Mit den so vorverarbeiteten Daten kann schließlich analog zur funktionellen Kernspintomografie eine statistische Analyse Bildpunkt für Bildpunkt bzw. Voxel für Voxel, d.h. Voxel-basiert, erfolgen.

2.2.1. Kernspintomografie

Jeder Proband wurde an ein und demselben Gerät (Siemens MAGNETOM Symphony, 1.5 Tesla) mit ein und derselben Sequenz (Magnetisation prepared rapid gradient echo = MPRAGE, TR: 1520ms, TE: 3,93ms, TI: 800ms, flip angle: 15°, Matrix-Größe: 256x256 Pixel, 160 sagittale Schnitte, Schnittdicke: 1,0 mm) untersucht.

2.2.2. Datenvorverarbeitung

Die Berechnung der Daten wurde auf Pentium 400 Computern unter dem Betriebssystem LINUX durchgeführt. Zunächst wurden alle Bilder hinsichtlich struktureller Abnormitäten oder technischer Artefakte analysiert. Dabei wurden keine Auffälligkeiten entdeckt. Dann wurden die MRT-Bilder mit einer hauseigenen Routine konvertiert, um sie für das MATLAB-basierte Auswertungsprogramm SPM2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) lesbar zu machen.

Die weitere Vorverarbeitung erfolgte nach dem optimierten Protokoll (Good et al. 2001). Hierzu wurde eine automatisierte Routine in Form einer Erweiterung von SPM2, VBM2, benutzt (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/>). Es wurden die voreingestellten Standardparameter verwandt.

Als Folge der räumlichen Normalisierung kann das Volumen einzelner Gehirnregionen gestreckt, aber auch gestaucht werden. Wird die Information, welche der Normalisierungsprozess generiert, in die Analyse einbezogen, spricht man von Modulation der Daten. Dabei werden im vorletzten Vorverarbeitungsschritt (also vor der Glättung) die Wahrscheinlichkeitskarten der grauen Substanz mit der Deformationsmatrix multipliziert. Bei der Deformationsmatrix handelt es sich um dreidimensionale Bilder, wobei jeder Voxel einen Wert enthält (Jacobische Determinante), der ein Maß dafür darstellt, ob das Gehirn bei der Normalisierung an diesem

Punkt gestaucht oder gestreckt wurde. Da nach wie vor umstritten ist, ob die Modulation erfolgen soll, wurden sowohl die modulierten als auch die nicht modulierten Bilder der grauen Substanz analysiert.

Schließlich erfolgte das Glätten der Bilder mit einem Gaußschen Filter von 8mm FWHM (full width at half maximum). So entstanden zwei Bilder pro Proband, die in die Analyse gingen: ein geglättetes moduliertes Bild und ein geglättetes nicht moduliertes Bild.

2.2.3. Statistische Analyse

Die vorverarbeiteten Bilder wurden mit Hilfe von SPM2 analysiert. Es erfolgte der Voxel-weise Zweistichproben t-Test für ungepaarte Stichproben. Die Korrektur für multiple statistische Tests erfolgte mit der so genannten „false discovery rate“, wie sie in SPM2 implementiert ist (Genovese et al. 2002). Als Signifikanzgrenze wurde ein korrigierter P-Wert von $< 0,05$ gewählt. Ferner wurden nur Veränderungen für relevant erachtet, deren Anzahl zusammenhängender Voxel (sog. Cluster) nach der sog. Cluster-Level-Korrektur (Friston et al. 1996) signifikant war (P-Wert von $< 0,05$, korrigiert). Sämtliche Analysen wurden in vier Varianten durchgeführt: Einerseits mit den modulierten und nicht modulierten Daten, andererseits erfolgte die Korrektur für multiple statistische Tests entweder für das gesamte Gehirn oder nur für das auditorische System. Dies war nötig, da Korrekturen für das aus fast einer Million Voxeln bestehende Gehirn sehr konservativ sind und eine strenge a-priori Hypothese bestand, dass Veränderungen vorwiegend im auditorischen System zu erwarten sind. Diese interessierende Region (ROI, Region of Interest) wurde als Summe mehrerer, jeweils bilateraler Areale gemäß Tabelle 1 definiert.

Das Ergebnis dieser Analysen sind Statistical Parametric Maps (SPMs), wobei der Wert eines jeden Voxels einem statistischem Maß (z.B. einem T-Wert) entspricht und nur signifikante Voxel angezeigt werden.

Anatomische Region	Definition (ggf. Radius; MNI-Koordinaten)
Nuclei cochlearis ventralis et dorsalis	5mm; ± 10 , -38, -45
Obere Olive	5mm; ± 13 , -35, -41
Colliculus inferior	5mm; ± 6 , -33, -11
Corpus geniculatum mediale	5mm; ± 17 , -24, -2
Primär und sekundär auditorischer Kortex gemäß BA 41, 42 und 22	Masken aus dem sog. WFU Pickatlas (Maldjian et al. 2003)

Tab. 1: Definition der Regions of Interest

3. Ergebnisse

3.1. Charakterisierung der Tinnitus-Gruppe

Bei allen ausgewählten Probanden veränderte sich weder die Qualität noch die Lokalisation des Tinnitus-Geräusches in den letzten drei Monaten vor der Kernspinuntersuchung. Kein Proband gab an, den Tinnitus ausschließlich in einem Ohr zu hören. Sieben Probanden gaben keine dominierende Kopfseite bezüglich der Intensität des Tinnitus-Geräusches an. 13 Patienten sagten aus, sie würden den Tinnitus in beiden Ohren oder im Bereich der Kopfmittle wahrnehmen, konnten aber eine leichtgradige Asymmetrie zugunsten einer Seite benennen. Von diesen Personen gaben wiederum fünf Personen die rechte Seite und acht Personen die linke Seite an. Die restlichen acht Probanden konnten eine deutliche Dominanz zugunsten einer Seite angeben, wobei je vier Probanden die rechte bzw. linke Seite benannten.

Die Qualität des Tinnitus-Geräusches beschrieben 16 Patienten als ein hochfrequentes Pfeifen, zwei Patienten bezeichneten den Tinnitus als ein Klingeln, neun Patienten gaben an, ein Summen zu hören und nur ein Patient bezeichnete das Tinnitus-Geräusch als ein Zischen. Die Tonhöhe des Tinnitus wurde von 24 Probanden als hoch beschrieben. Drei der Probanden beschrieben den von ihnen empfundenen Tinnitus als ein Geräusch von mittlerer Tonhöhe. Nur ein Proband gab an, einen Tinnitus tiefer Tonhöhe wahrzunehmen. Acht Probanden hörten mehrere Töne. Die mit Hilfe des Tinnitus-Fragebogens nach Goebel und Hiller (1994) generierten Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Element (max. Punktzahl)	Min.	Max.	Median	Durch- schnitt	SD
1 Emotionale Belastung (24)	0	18	8	7	5
2 Kognitive Belastung (16)	0	14	5	5	4
3 Psychische Belastung (40)	0	32	13	12	8
4 Penetranz (16)	0	15	7	7	4
5 Hörprobleme (14)	0	9	1	2	2
6 Schlafstörungen (8)	0	6	2	2	2
7 Somatische Beschwerden	0	5	0	1	1
8 Summe aus 1-2 & 4-7	0	58	26	25	16
9 Subjektive Lautstärke (10)	2	10	5	5	2
10 Dauer in Monaten	7	240	37	53	52

Tab. 2: Charakterisierung der Tinnitus-Gruppe anhand des Fragebogens nach Goebel und Hiller (1994)

3.2. Strukturelle Unterschiede zwischen der Tinnitus- und der Kontrollgruppe

3.2.1. Nicht modulierte Daten

Hier fanden sich lediglich Veränderungen im Bereich der Hörbahn. Die Tinnitus-Gruppe zeigte eine Verdichtung der grauen Substanz im Bereich des posterioren Thalamus einschließlich des - zur Hörbahn gehörenden - Corpus geniculatum mediale (Abb. 2). Nach Herabsetzen des Schwellenwertes ($P < 0,05$ unkorrigiert) fand sich auch eine Dichtezunahme im korrespondierenden Areal auf der linken Seite, jedoch in keinem anderen Areal, insbesondere nicht im Bereich des primär auditorischen Kortex (Abb. 2).

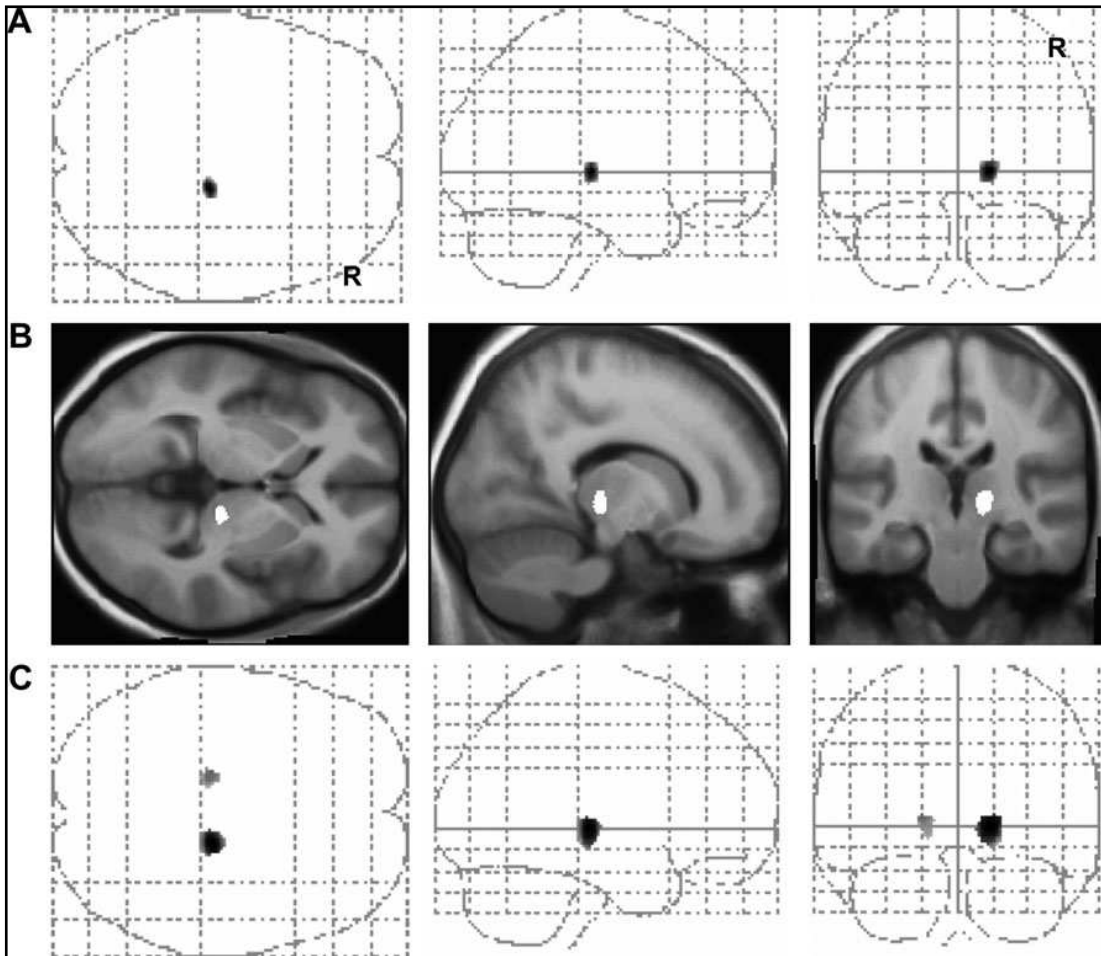


Abb. 2:

Nicht modulierte Daten innerhalb des auditorischen Systems. Zunahme der Dichte an grauer Substanz im rechten Corpus geniculatum mediale. MNI-Koordinaten des Höchstwertes: 15, -23, -1.

- A) Maximum Intensity Projection.
- B) Projektion auf das T1-gewichtete Mittelwertbild aller Versuchsteilnehmer.
- C) Maximum Intensity Projection nach Reduktion des Schwellenwertes ($P < 0,05$ unkorrigiert).

3.2.2. Modulierte Daten

Hier fanden sich keine Veränderungen im Bereich der Hörbahn. Lediglich die Area subcallosa inklusive großer Teile des Nucleus accumbens wies eine Verminderung der grauen Substanz auf (Abb. 3).

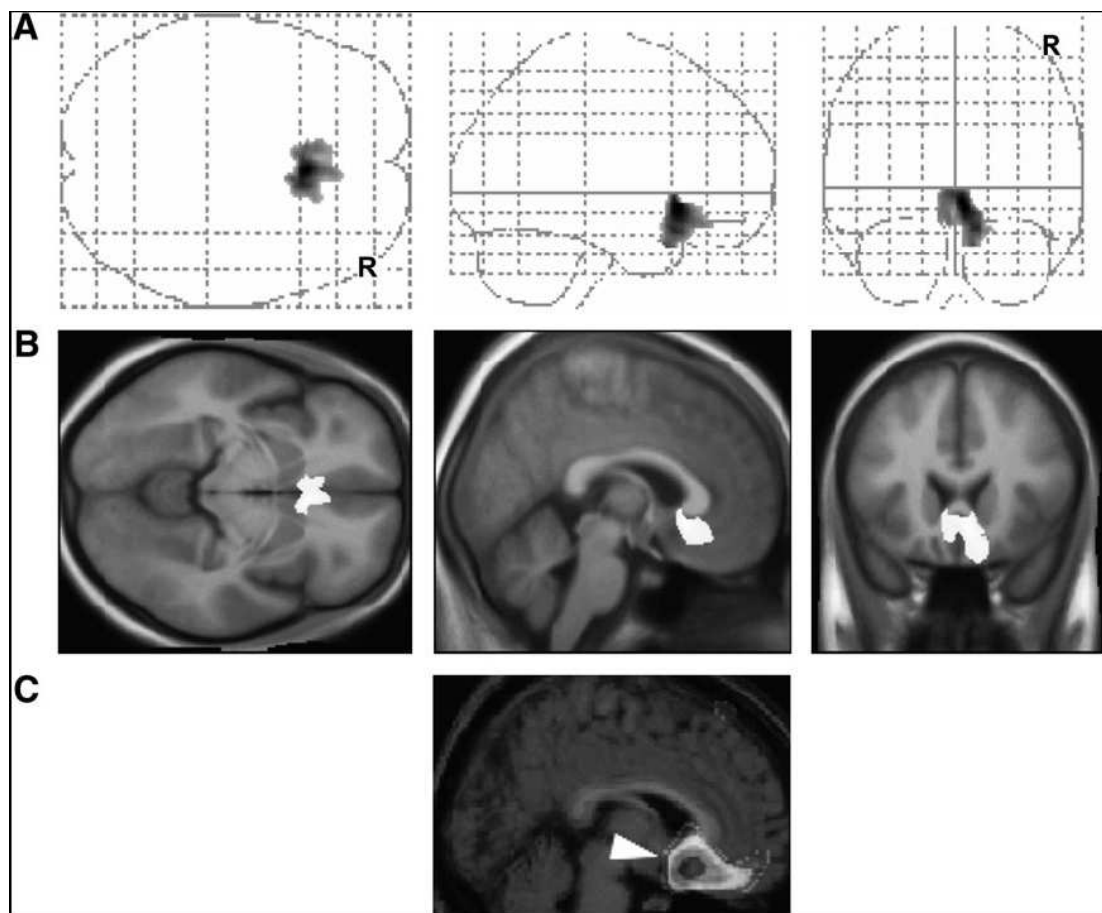


Abb. 3:

Modulierte Daten der Ganzhirnanalyse. Abnahme der grauen Substanz in der Area subcallosa. MNI-Koordinaten des Höchstwertes: 4, 20, -6.
A) Maximum Intensity Projection.
B) Projektion auf das T1-gewichtete Mittelwertbild aller Versuchsteilnehmer.
C) Zum Vergleich (siehe Diskussion) Aktivitätsmaximum aus der Studie von Blood et al. (1999).

4. Diskussion

Obgleich der Tinnitus als eine sehr heterogene Störung angesehen wird, hatte diese Studie zum Ziel, Bereiche des Gehirns zu lokalisieren, welche regelhaft an der Entstehung dieser Störung beteiligt sind. Mit Hilfe der Voxel-basierten Morphometrie wurden Patienten, die an Tinnitus leiden ohne eine Hypakusis zu besitzen, mit gesunden Kontrollpersonen verglichen. Dabei konnte ein Mehr an grauer Substanz im Corpus geniculatum mediale sowie eine Weniger an grauer Substanz im Bereich des Nucleus accumbens nachgewiesen werden.

Überraschend zeigten sich innerhalb des auditorischen Systems nur Veränderungen im Bereich des Thalamus. Ein signifikanter Anstieg im Bereich des posterioren auditorischen Thalamus wurde zunächst nur rechtsseitig nachgewiesen. Nachdem die Signifikanzschwelle gesenkt wurde, konnten Konzentrationsanstiege der grauen Substanz in beiden posterioren Thalami nachgewiesen werden. Die Seitenbetonung dieses Effektes hin zur rechten Hemisphäre könnte eine Seitenbetonung der Tinnituswahrnehmung zur kontralateralen linken Seite widerspiegeln, was aber durch die Befragung der Probanden nicht eindeutig belegt wurde (links/rechts = 12/9).

Die Abwesenheit von durch die Voxel-basierte Morphometrie nachweisbaren Veränderungen im Bereich des auditorischen Kortex überrascht vor dem Hintergrund einer angenommenen Beteiligung dieses Areals an der Entstehung des Tinnitus (Arnold 1996; Mühlnickel 1998; Rauschecker 1999). Als Erklärungen erscheinen sowohl eine ungenügende Sensitivität der VBM als auch das tatsächliche Fehlen von Veränderungen möglich. So ist die Normalisierung in diesem Bereich problematisch (sehr variable und zumeist asymmetrische Steigungswinkel der Sylvischen Fissur). Zudem könnten subtile Dichteunterschiede im primären auditorischen Kortex, die frequenzabhängig sein dürften, bei der Untersuchung eines vergleichsweise heterogenen Patientenkollektivs mit einem Glättungsfaktor von 8 mm der

Detektion entgehen. Allerdings gibt es durchaus Argumente für ein Fehlen von Veränderungen im auditorischen Kortex. So weisen verschiedene Studien darauf hin, dass die sensorische Plastizität bei Erwachsenen mit einer Interaktion zwischen Kortex und Thalamus einhergeht (Ergenzinger et al. 1998; Rauschecker 1998; Suga und Ma 2003; Chowdhury et al. 2004) und die entscheidenden Prozesse möglicherweise im Thalamus stattfinden. Im somatosensorischen System führen periphere Denervierungen zu Veränderungen im Bereich der kortikalen Landkarte, verursachen jedoch noch ausgeprägtere reorganisatorische Vorgänge im Thalamus (Ergenzinger et al. 1998; Rauschecker 1998; Chowdhury et al. 2004). In diesen Modellen führt eine abnorme kortikale Aktivität (ausgelöst durch eine verminderte GABA-erge Hemmung) zu einer ausgeprägten Neuordnung der Projektionen im Bereich des Thalamus mittels einer NMDA-Rezeptor-vermittelten, kortikofugalen Modulation thalamischer Neurone (Ergenzinger et al. 1998; Chowdhury et al. 2004). Dazu passen auch die Ergebnisse einer VBM-Untersuchung von Menschen nach Gliedmaßenamputation, die nur Veränderungen im Thalamus nachweisen konnte (Draganski et al. 2006). Weitere Beweise für die thalamische Plastizität durch Modulation auf höheren Ebenen des auditorischen Systems werden von elektrophysiologischen Studien geliefert (Suga und Ma 2003). Innerhalb des Corpus geniculatum mediale wurde die größte Plastizität in dessen makrozellulären Bereichen gefunden, welche ebenfalls somatosensorische Eingänge besitzen und glutaminerge Projektionen zu den lateralen Corpora amygdaloidea senden (Le Doux 1992), einem Bereich des limbischen Systems, welcher u.a. bei negativen Konditionierungsprozessen und Empfindung von Angst beteiligt ist (Weinberger 2004). Ferner wird eine bedeutende Rolle bei der thalamischen Plastizität dem Nucleus reticularis thalami zugeschrieben, der ein Ziel von unspezifischen Eingängen darstellt und die Fähigkeit besitzt, die thalamokortikalen Übertragungen durch inhibitorische Verbindungen zu thalamischen Schaltzellen zu kontrollieren (Guillery und Harting 2003).

Außerhalb des auditorischen Systems fand sich überraschend eine verminderte graue Substanz im Bereich des Nucleus accumbens (NAC). Dieser Bereich, der auch ventrales Striatum genannt wird, gehört zu den paralimbischen Strukturen und wird mit zahlreichen, vorwiegend emotional gefärbten Funktionen in Verbindung gebracht. Zahlreiche Argumente können für eine Beteiligung dieser Struktur an der Entstehung des Tinnitus angeführt werden. So wurde bei einer PET-Studie (Blood et al. 1999) Probanden Musik vorgespielt, die im Verlauf mit Dissonanzen gestört wurde. Das Ausmaß an damit verursachten unangenehmen Emotionen korrelierte dabei stark mit einem Aktivitätsabfall im NAC, praktisch an genau der Stelle, die auch die vorliegende Untersuchung identifizierte (Abb. 3). Eine weitere Studie zeigt eine Aktivierung im Bereich der Area subcallosa, welche durch unangenehme Töne ausgelöst wurde (Zald und Pardo 2002). Ferner spielt dieses Areal eine tragende Rolle in der Steuerung von adaptiven und reaktiven Verhaltensmustern auf äußere Reize. So ist beim Menschen der NAC sowohl während instrumenteller als auch während pawlowscher Konditionierung aktiv (O'Doherty et al. 2004). In Tierversuchen zeigte sich, dass der NAC sowohl an dem Erlernen von Vermeidungsverhalten als auch während des Lernens aus Erfahrungen beteiligt ist (McCullough et al. 1993; Schultz 2004). Der NAC erhält glutaminerge Eingänge aus den Corpora amygdaloidea (Koob 2000) sowie serotinerge Eingänge (Simpson et al. 2000) aus dem Nucleus raphe des Hirnstamms (Brown und Molliver 2000). Dieser ist an der Steuerung des Schlafens und des Wachseins beteiligt, was mit der Tatsache in Zusammenhang stehen könnte, dass viele Tinnitus-Patienten das Geräusch stärker wahrnehmen, wenn sie müde sind. Gegenseitige Verbindungen bestehen auch zwischen dem NAC und dem Thalamus, insbesondere dem Nucleus reticularis thalami (O'Donnell et al. 1997), so dass der NAC einen hemmenden Einfluss auf die thalamokortikale Übertragung ausüben kann. Insofern könnte das Weniger an grauer Substanz im Bereich des NAC bei Tinnitus-Patienten mit einer verminderten Hemmung eines auditorischen Signals auf thalamischer Ebene einhergehen.

Vor dem Hintergrund eines Mehr an grauer Substanz im Corpus geniculatum mediale und eines Weniger an grauer Substanz im NAC wurde ein Tinnitus-Modell (Abb. 4) vorgeschlagen (Mühlau et al. 2006), das sowohl auditorische als auch nicht auditorische Mechanismen berücksichtigt.

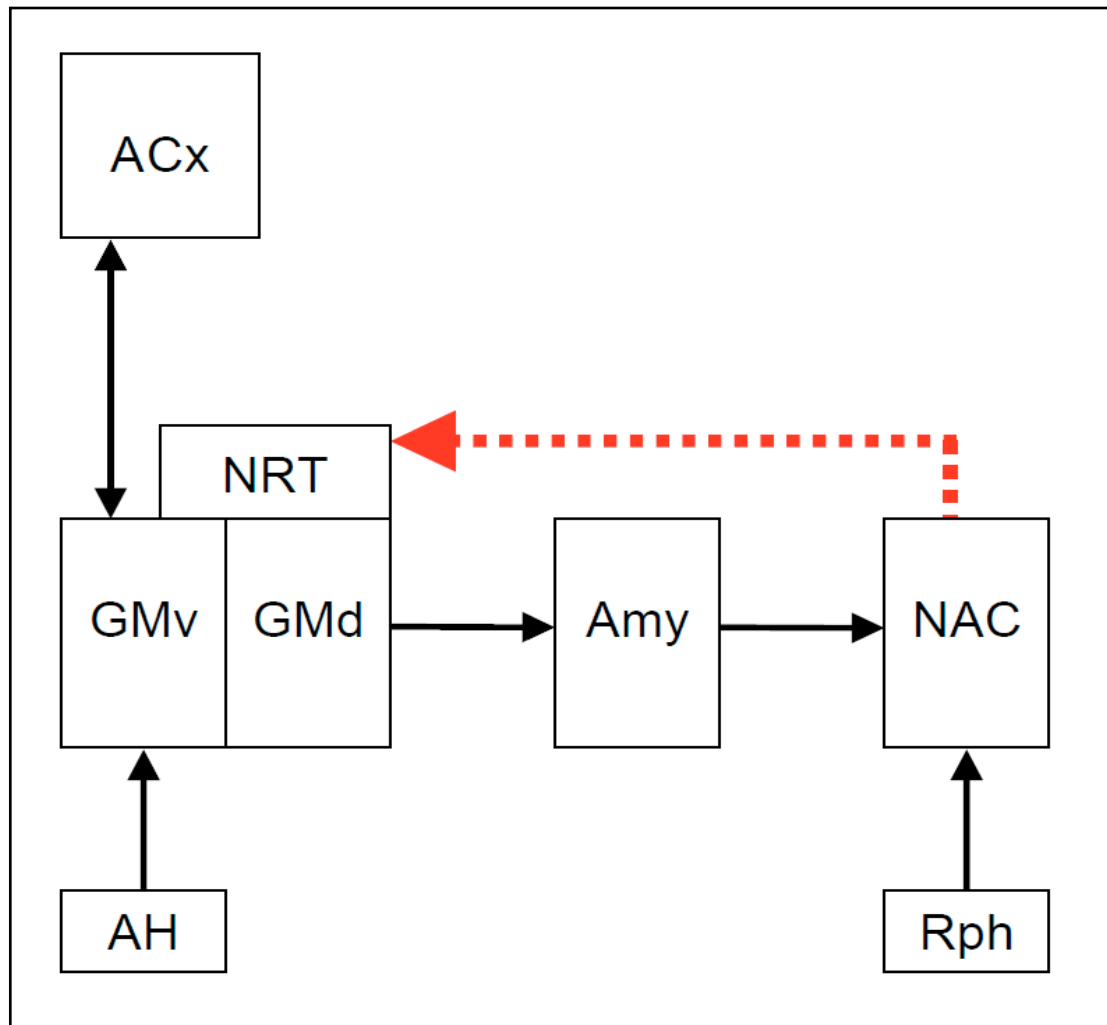


Abb. 4:

Tinnitus-Modell nach Mühlau et al. 2006. AH: auditorischer Hirnstamm, GMv und GMd: Corpus geniculatum mediale – dorsaler (d) bzw. ventraler (v) Anteil, NRT: Nucleus reticularis thalami, Amy: Corpora amygdaloidea, NAC: Nucleus accumbens, Rph: Nucleus raphe, ACx: auditorischer Kortex (primär und sekundär), durchgehende Pfeile: exzitatorische Projektionen, gestrichelter Pfeil: inhibitorische Projektion (siehe Text).

Dieses Modell geht davon aus, dass in der auditorischen Peripherie, also in dem Innenohr, oder im Hirnstamm Signale entstehen, die im auditorischen Kortex als Tinnitus wahrgenommen werden. Die Auslöser dieser Signale können vielfältig sein, z.B. eine inadäquate Stimulation im Rahmen von Lärm- und Knall-Traumata oder ein funktionelles Ungleichgewicht zwischen äußeren und inneren Haarzellen. In der Folge wird diese Wahrnehmung emotional negativ bewertet. Diese negative Bewertung erfolgt im Corpus amygdaloideum, das laut Hypothese eine Chronifizierung, d.h. die Entstehung eines Tinnitus, verhindert, indem es über den NAC und den Nucleus reticularis thalami einen inhibitorischen Einfluss auf das Corpus geniculatum mediale und damit auf die Weiterleitung des Signals zum auditorischen Kortex ausübt (Abb. 4). Gelingt dies nicht, wie es das Weniger an grauer Substanz im NAC suggeriert, könnte dies, korrespondierend zum Mehr an grauer Substanz im hinterem Thalamus, zu neuroplastischen Prozessen im Corpus geniculatum mediale führen, welche die Tinnitussignale verstärken. Einschränkend sei an dieser Stelle betont, dass das vorgeschlagene Modell einen hypothetischen Charakter hat und es weiterer Untersuchungen bedarf, um dessen Stellenwert einschätzen zu können.

Damit liegt der wesentliche Beitrag dieser Studie in der Lokalisation von Hirnarealen, die eine andere Dichte an grauer Substanz aufweisen und deshalb mutmaßlich in der Pathophysiologie des Tinnitus eine entscheidende Rolle spielen.

5. Zusammenfassung

Der Tinnitus aurium ist eine häufige Störung und durch die Wahrnehmung eines Geräusches in Abwesenheit eines adäquaten physikalischen Stimulus gekennzeichnet. Nach bisherigen Erkenntnissen spielen pathophysiologisch sowohl periphere, d.h. im Innenohr gelegene als auch zentrale, d.h. im zentralen Nervensystem gelegene Prozesse eine entscheidende Rolle, wie das gehäufte Auftreten des Tinnitus bei Schwerhörigkeit, aber auch das Fortbestehen des Tinnitus nach operativer Durchtrennung eines Hörnervs nahe legen. Ziel der vorgelegten Arbeit war die Detektion von Arealen, in denen die zerebrale graue Substanz von Tinnitus-Patienten eine andere Dichte als bei gesunden Kontrollpersonen aufweist, so dass eine wesentliche pathophysiologische Bedeutung dieser Hirnareale für die Entstehung des Tinnitus angenommen werden kann. Dazu wurden 28 Tinnitus-Patienten und 28 gesunde Kontrollpersonen kernspintomografisch untersucht (T1-Wichtung, Voxelgröße 1x 1x 1x mm) und mittels Voxel-basierter Morphometrie analysiert. Es konnte ein Mehr an grauer Substanz im Corpus geniculatum mediale und eine Weniger an grauer Substanz im Nucleus accumbens nachgewiesen werden. Dieser Befund hat zur Entwicklung eines pathophysiologischen Modells des Tinnitus geführt, welches einer gestörten, vom Nucleus accumbens ausgehenden Hemmung aufsteigender Tinnitus-spezifischer Signale auf thalamischer Ebene eine zentrale Bedeutung zuschreibt.

6. Literaturverzeichnis

- Andersson G, Kinnefors A, Ekvall L, Rask-Andersen H. 1997. Tinnitus and translabyrinthine acoustic neuroma surgery. *Audiol Neurootol* 2:403-409.
- Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Romer W, Schwaiger M. 1996. Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglucose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 58:195-199.
- Ashburner J, Friston KJ. 2000. Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage* 11:805-821.
- Blood AJ, Zatorre RJ, Bermudez P, Evans AC. 1999. Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. *Nat Neurosci* 2:382-387.
- Brown P, Molliver ME. 2000. Dual serotonin (5-HT) projections to the nucleus accumbens core and shell: relation of the 5-HT transporter to amphetamine-induced neurotoxicity. *J Neurosci* 20:1952-1963.
- Caviness VS Jr., Filipek PA, Kennedy DN. 1989. Magnetic resonance technology in human brain science, blueprint for a program based upon morphometry. *Brain Dev* 11: 1-13
- Caviness VS Jr., Kennedy DN, Makris N, Bates J. 1995. Advanced application of magnetic resonance imaging in human brain science. *Brain Dev* 17: 399-408
- Chowdhury SA, Greek KA, Rasmusson DD. 2004. Changes in corticothalamic modulation of receptive fields during peripheral injury-induced reorganization. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 7135-7140.
- Draganski B, Moser T, Lummel N, Gänssbauer S, Bogdahn U, Haas F, May, A. 2006. Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *Neuroimage* 31: 951-7.
- Eggermont JJ, Roberts LE. 2004. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci* 27:676-682.
- Ergenzinger ER, Glasier MM, Hahm JO, Pons TP. 1998. Cortically induced

- thalamic plasticity in the primate somatosensory system. *Nat Neurosci* 1:226-229.
- Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. 1995. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375:482-484.
- Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. 2002. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15:870-878.
- Giraud AL, Chery-Croze S, Fischer G, Fischer C, Vighetto A, Gregoire MC, Lavenne F, Collet L. 1999. A selective imaging of tinnitus. *Neuroreport* 10:1-5.
- Goebel G, Hiller W. 1994. [The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire]. *HNO* 42:166-172.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. 2001. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage* 14:21-36.
- Guillery RW, Harting JK. 2003. Structure and connections of the thalamic reticular nucleus: advancing views over half a century. *J Comp Neurol* 463:360-371.
- Henry JA, Meikle MB. 2000. Psychoacoustic measures of tinnitus. *J Am Acad Audiol* 11:138-155.
- Hiller W, Goebel G, Rief W. 1994. Reliability of self-rated tinnitus distress and association with psychological symptom patterns. *Br J Clin Psychol* 33(Pt 2):231-239.
- Jastreboff PJ. 1990. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res* 8:221-254.
- Jastreboff PJ, Hazell JW, Graham RL. 1994. Neurophysiological model of tinnitus: dependence of the minimal masking level on treatment outcome. *Hear Res* 80:216-232.
- Jastreboff PJ, Sasaki CT. 1994. An animal model of tinnitus: a decade of development. *Am J Otol* 15:19-27.

- Koob GF. 2000. Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. *Ann N Y Acad Sci* 909:170-185.
- LeDoux JE. 1992. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr Opin Neurobiol* 2:191-197.
- Leone M, May A, Franzini A, Broggi G, Dodick D, Rapoport A, Goadsby PJ, Schoenen J, Bonavita V, Bussone G. 2004. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia* 24:934-937.
- Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF. 2002. Tinnitus. *N Engl J Med* 347:904-910.
- Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy BW. 1998. The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology* 50: 114-120.
- Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. 2003. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 19:1233-1239.
- May A, Ashburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. 1999. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 5:836-838.
- McCullough LD, Sokolowski JD, Salamone JD. 1993. A neurochemical and behavioral investigation of the involvement of nucleus accumbens dopamine in instrumental avoidance. *Neuroscience* 52:919-925.
- Melcher JR, Sigalovsky IS, Guinan JJ Jr, Levine RA. 2000. Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol* 83: 1058-1072.
- Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pedersen CB. 2000a. Cortical networks subserving the perception of tinnitus-a PET-study. *Acta Otolaryngol Suppl* 543: 241-3
- Mirz F, Gjedde A, Sodkilde-Jorgensen H, Pedersen CB. 2000b. Functional brain imaging of tinnitus like perception induced by aversive auditory stimuli. *Neuroreport* 11: 633-7
- Mirz F, Pedersen B, Ishizu K, Johannsen P, Ovesen T, Stodkilde-Jorgensen

- H, Gjedde A. 1999. Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus. *Hear Res* 134:133-144.
- Mühlau M, Rauschecker JP, Oestreicher E, Gaser C, Röttinger M, Wohlschläger AM, Simon F, Etgen T, Conrad B, Sander D. 2006. Structural brain changes in tinnitus. *Cerebral Cortex* 16: 1283-1288.
- Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. 1998. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:10340-10343.
- O'Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ. 2004. Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304:452-454.
- O'Donnell P, Lavin A, Enquist LW, Grace AA, Card JP. 1997. Interconnected parallel circuits between rat nucleus accumbens and thalamus revealed by retrograde transsynaptic transport of pseudorabies virus. *J Neurosci* 17:2143-2167.
- Rauschecker JP. 1998. Cortical control of the thalamus: top-down processing and plasticity. *Nat Neurosci* 1:179-180.
- Rauschecker JP. 1999. Auditory cortical plasticity: a comparison with other sensory systems. *Trends Neurosci* 22:74-80.
- Schultz W. 2004. Neural coding of basic reward terms of animal learning theory, game theory, microeconomics and behavioural ecology. *Curr Opin Neurobiol* 14:139-147.
- Simpson JJ, Davies WE. 2000. A review of evidence in support of a role for 5-HT in the perception of tinnitus. *Hear Res* 145:1-7.
- Suga N, Ma X. 2003. Multiparametric corticofugal modulation and plasticity in the auditory system. *Nat Rev Neurosci* 4:783-794.
- Weinberger NM. 2004. Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat Rev Neurosci* 5:279-290.
- Wiegand DA, Ojemann RG, Fickel V. 1996. Surgical treatment of acoustic neuroma (vestibular schwannoma) in the United States: report from the Acoustic Neuroma Registry. *Laryngoscope* 106:58-66.
- Zald DH, Pardo JV. 2002. The neural correlates of aversive auditory stimulation. *Neuroimage* 16:746-753.