

Ein Modell zur Entstehung von Tinnitus im zentralen auditorischen System auf der Grundlage neurophysiologischer Untersuchungen.

G. Langner und E. Wallhäußer-Franke

Neuroakustik, Zoologisches Institut, TU Darmstadt

Schnittspahnstr. 3, 64287 Darmstadt (gl@neuro.bio.tu-darmstadt.de)

1. Einleitung

Als Phantomgeräusch ist Tinnitus wissenschaftlichen Untersuchungen nur beschränkt zugänglich. Ein Verständnis der für Tinnitus verantwortlichen neuronalen Mechanismen ist aber wichtig für die Entwicklung einer wirksamen Therapie. In der Regel resultiert Tinnitus aus Funktionsschädigungen des Innenohres. Diese Schädigungen können vielfältiger Natur sein und dementsprechend vielfältig auch Therapien, die den Tinnitus zumindest indirekt beeinflussen. Andere Ursachen sind Verspannungen im Nacken-Hals-Bereich, seltener etwa Schädigungen des zentralen Hörsystems. Wie unterschiedlich die Ursachen auch sein mögen, letztlich muss es dabei doch spätestens im Cortex zu einer Aktivierung des Hörsystems kommen, weil die Aktivierung des Cortex offenbar eine notwendige Bedingung für eine Wahrnehmung ist.

Bisher hat sich die Forschung vor allem auf das Innenohr als möglichen Entstehungsort des Phantomgeräusches konzentriert. Da Tinnitus aber nicht immer durch einen Innenohrschaden verursacht wird, stellt sich die Frage, ob die verschiedenen Ursachen auf verschiedene Weise zum Tinnitus führen, oder ob dafür -trotz unterschiedlicher Auslöser- immer dieselben neuronalen Mechanismen verantwortlich sind. Diese müssten dann offenbar im zentralen Hörsystem lokalisiert sein.

2. Methoden

Tinnitus wurde in Mäusen (*Meriones unguiculatus*) durch Natriumsalicylat ausgelöst (0 - 350 mg/kg Körpergewicht, 4-6 Tiere/ Dosis, 5-7 verschiedene Dosen für verschiedene Versuchsreihen). In einigen Versuchsreihen wurde ein Schalltrauma zur Tinnitusgenese eingesetzt (Spielzeugpistole ~105dB SPL).

Der Nachweis neuronaler Aktivität als Tinnitusäquivalent erfolgte durch zwei Methoden. Zwei Stunden nach der letzten Salicylat- oder Kochsalzinjektion (Kontrolle) oder 0 -5 Stunden nach einem Schalltrauma wurde den Versuchstieren 2-desoxyfluoro-D-(U-14C)glukose injiziert (18 µC/Tier). Diese radioaktiv markierte Deoxyform der Glukose wird von Neuronen wie normale Glukose aufgenommen, kann dann aber im Zellstoffwechsel nicht abgebaut werden. Sie reichert sich daher in aktiven Neuronen an und kann in Gehirnschnitten anhand 14-tägiger ‚Kontaktbelichtungen‘ von Röntgenfilmen nachgewiesen werden.

Als weitere Methode, neuronale Aktivitäten nachzuweisen, wurde der immunohistochemische Nachweis eines sogenannten frühen Gens (c-fos) gewählt. Mit Hilfe von Antikörpern lässt sich das vom Gen kodierte Protein nachweisen, das von Nervenzellen insbesondere bei neuartigen Reizen gebildet wird. Zur Immunfärbung wurden 40 µm-dicke Hirschnitte von Versuchstieren mit polyklonalen c-fos-Antikörpern inkubiert (Santa Cruz, IC-chemicals). Anschließend wurden die exakten Positionen der c-fos-markierten Neurone in verschiedenen Hirnarealen unter dem Lichtmikroskop bestimmt.

Als Maß für die Hirnaktivität wurden die Anzahl der c-fos-markierten Neurone 3 Stunden nach der letzten Salicylat- oder 1 -7 Stunden nach einem Schalltrauma des auditorischen und limbischen Systems ermittelt. Hinweise auf eine mögliche Interaktion dieser Gebiete ergaben sich aus einer Korrelationsmatrix, einer Hauptkomponentenanalyse und einer multidimensionalen Skalierung, die aus den Aktivitätsdaten berechnet wurden.

Als Computersimulation wurde ein vierschichtiges Neuronenmodell mit lateraler Inhibition und positiver Rückkopplung zwischen den obersten zwei Schichten durchgerechnet. Die (insgesamt 400) Neurone wurden dabei jeweils durch einen Aktivitätswert berücksichtigt. Jede (eindimensionale) Schicht stand dabei für die tonotope Achse einer Verarbeitungsebene des auditorischen Systems. Die positive Rückkopplung zwischen den obersten Schichten (‚Thalamus‘ und Cortex) wurde in der Stärke modifiziert, um unterschiedliche Einflüsse des limbischen Systems zu simulieren.

3. Ergebnisse

Im Gegensatz zur Hypothese einer Tinnitusgenese im Innenohr zeigen unsere Ergebnisse, daß die Neurone in den Hörzentren des Hirnstammes nach Hörschäden nicht aktiviert sind. Während bei Kontrolleexperimenten die Eigengeräusche der Versuchstiere ausreichen, um das gesamte Hörsystems zu erregen, konnten wir bei einer Schädigung des Gehörs bis zum Mittelhirn nur eine *reduzierte* Aktivität beobachten. Im Einklang mit den von uns durchgeführten Hörschwellenmessungen beweist dies, daß die Haarzellen im Innenohr geschädigt und deshalb weniger erregt waren. Wäre von den Haarzellen ein Tinnitusignal ausgegangen, dann hätte sich das unbedingt auch in einer Aktivierung des Hirnstammes zeigen müssen.

Trotz der verminderten Spontanaktivität im Hirnstamm war aber in denselben Gehirnen der Hörcortex zumeist stark erregt. Obwohl also kein entsprechendes Signal aus dem Hirnstamm in den Cortex gelangt sein konnte, ist damit die notwendige Bedingung für eine

Hörempfindung erfüllt. Allerdings ist vermutlich auch eine Aktivierung des Aufmerksamkeitssystems für eine Hörwahrnehmung erforderlich. Entsprechende Kerngebiete waren aber in den Versuchstieren ebenfalls aktiviert.

Die Auszählung der c-fos-markierten Nervenzellen ergab sowohl bei verschiedenen Dosen von Salicylat als auch zu verschiedenen Zeiten nach einem Knalltrauma korrelierte Werte im Hörsystem und im limbischen System. Die stärkste Korrelation ergab sich bemerkenswerter Weise nicht zwischen verschiedenen Hörgebieten, sondern einerseits zwischen dem Cortexfeld AI und der lateralen Amygdala (0.99) und andererseits zwischen dem Cortexfeld AAF und der medialen Amygdala (0.92). In der Faktorenanalyse ergab sich eine entsprechende Einteilung in eine AI und eine AAF-Komponente, während die reduzierte Aktivität im Hirnstamm als dritte unabhängige Komponente auftrat. Schließlich wurde bei der multidimensionalen Skalierung AI eindeutig als Zentrum eines Aktivitätskreises eingeordnet, der von mehr oder weniger starken Aktivitäten im Hörsystem und im limbischen System aufgespannt wurde. Daß die Amygdala offenbar eine wichtige Rolle bei Stressreaktionen spielt, paßt gut zu der bekannten Tatsache, daß Stress Tinnitus verstärkt oder sogar auslöst. Gerade schwache oder durch Umgebungsgeräusche verdeckte Signale, könnten für unser Gehirn von großer Bedeutung sein. Löst ein solches Signal Angst oder Stress aus, dann ist offenbar auch die für Emotionen zuständige Amygdala aktiviert.

Wegen der starken Korrelation zwischen Hörcortex und Amygdala vermuten wir, daß die Amygdala die Stärke der Rückkopplung zwischen Hörcortex und Thalamus reguliert. Eine positive cortikale Rückkopplung zum Thalamus wurde bei einigen Tieren nachgewiesen. Wir glauben daher, daß sie in entscheidender Weise an der Tinnitusgenese beteiligt ist. Höherer Stress führt demnach zu stärkerer Rückkopplung, diese zu lauterem Tinnitus und dieser wiederum zu mehr Stress.

Auf der Basis unserer experimentellen Befunde, haben wir ein neuronales Modell der Tinnitusentstehung entwickelt. Es berücksichtigt, daß von den Haarzellen selbst bei Stille eine Ruheaktivität ausgeht, die soge-

nannte Spontanaktivität. Diese ist im Bereich des Hörschadens teilweise unterdrückt. Durch neuronale Filtermechanismen wird auf den folgenden Verarbeitungsebenen die Aktivität des unterdrückten Bereiches kompensatorisch angehoben. Durch cortikale Rückkopplung werden insbesondere Flanken und Spitzen dieses Bereiches weiter verstärkt und innerhalb kürzester Zeit dominant.

In einer Computersimulation wurden vier Verarbeitungsebenen des Hörsystems durch jeweils 100 Nervenzellen realisiert. Diese sind entsprechend der Tonotopie im Hörsystem nach Frequenzen sortiert. In der Computersimulation entsteht auch bei einem leichten Hörschaden, d.h. einer lokal begrenzten Verminderung der ‚Haarzellenaktivität‘, in der Regel eine starke, lokal begrenzte Aktivierung des ‚Cortex‘, wie sie auch als neuronale Reaktion auf einen Sinuston entstehen würde. Die in der Simulation entstehende Aktivierung entspricht demnach einem typischen Tinnituspfeifen.

Die Filterung und kompensatorische Anhebung des hörgeschädigten Bereiches geschieht nach unserem Modell im Rahmen der normalen Verarbeitung, stellt also keine Veränderung oder gar Störung des Hörsystems dar. Erst im Cortex führt die positive Rückkopplung zu einer deutlich erhöhten Aktivität. Je stärker die Rückkopplung ist, um so schneller entsteht der Tinnitus und um so mehr dominiert er die generelle Cortexaktivierung.

Zusammengefasst zeigen die Befunde zunächst, daß ein Hörschaden, hier ausgelöst durch Salicylat oder Knalltrauma, auch im Tiermodell Tinnitus erzeugen kann. Darüber hinaus zeigen sie aber, daß die dem Tinnitus entsprechende neuronale Aktivität erst im Cortex und nicht schon im Ohr entsteht. Ort und Mechanismus der Hörschädigung sind also zu unterscheiden vom Ort und Mechanismus des Phantomgeräusches. Da die Aktivierung erst im Cortex deutlich hervortritt, stehen die Befunde im Einklang mit der Rückkopplungshypothese zur Tinnitusentstehung. Die Stärke der Rückkopplung wird vom limbischen System (insbesondere der Amygdala) kontrolliert und ist damit stressabhängig.

Gefördert vom BMBF und vom Adolf-Messer-Preis für E. Wallhäuffer-Franke.