

Die approbierte Originalversion dieser Diplom-/Masterarbeit ist an der Hauptbibliothek der Technischen Universität Wien aufgestellt (<http://www.ub.tuwien.ac.at>).

The approved original version of this diploma or master thesis is available at the main library of the Vienna University of Technology (<http://www.ub.tuwien.ac.at/englweb/>).



MASTERARBEIT

Behandlung des Tinnitus mit Transkranieller Magnetstimulation:
Physiologische Grundlagen und Modellierung mittels Finiter Elemente

Ausgeführt am Institut für
Analysis und Scientific Computing
der Technischen Universität Wien

unter der Anleitung von
Ao. Univ. Prof. DDDr. Frank Rattay

durch
Astrid Gasselhuber
Thalhaimergasse 37/3
1160 Wien

Wien, Oktober 2007

Danksagung

Mein größter Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie, im speziellen meiner Mutter, die mich in all den Jahren unermüdlich unterstützt und ermutigt haben und mir beigestanden sind.

Eine vollständige Aufzählung aller, die mich in den Jahren meines Studiums manchmal auch nur abschnittsweise begleitet haben, ist aus Platzgründen an dieser Stelle unmöglich, es sei aber gesagt, dass es ohne diese Menschen nicht möglich gewesen wäre mein Studium erfolgreich zu beenden. Insbesondere danke an jene, die in den letzten Momenten für mich da waren und mir geholfen haben die Nerven zu behalten, egal zu welcher Tages- und Nachtzeit.

Ich möchte auch jenen danken, die nicht an mich geglaubt haben und mich trotzdem unterstützt haben.

Mein spezieller Dank gilt Yvonne, ohne sie wäre die Fertigstellung dieser Arbeit in so kurzer Zeit wohl kaum möglich gewesen. Außerdem habe ich ihr die Erkenntnis zu verdanken, dass Mathematik auch positive Seiten hat.

Und zu guter Letzt möchte ich mich bei meinem Betreuer Prof. Rattay bedanken, dessen fachliche Hilfe und zeitliches Entgegenkommen das Einreichen der Arbeit in allerletzter Minute ermöglicht haben.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden zu Beginn physiologische Grundlagen über die Nervenzelle, das Ohr sowie den Hörvorgang behandelt.

Der anschließende Teil gibt einen umfassenden Überblick zum Thema Tinnitus. Er beinhaltet verschiedene Arten der Tinnitusklassifizierung, eine Zusammenfassung der Hypothesen zu seiner Entstehung, verschiedene Methoden der Diagnostik, sowie die Vorstellung der wichtigsten Therapieansätze.

Die weitere Arbeit befasst sich mit einer speziellen Therapieform, der transkraniellen Magnetstimulation. Es werden deren physikalische Grundlagen und die Wirkungsweise erklärt, aber auch technische Komponenten, wie etwa verschiedene Schaltungen und Spulenformen, besprochen.

Ein Finite Elemente-Modell der transkraniellen Magnetstimulation wird erstellt. Es beruht auf einer vereinfachten Geometrie und soll die wesentlichen physikalischen Zusammenhänge näher beleuchten und eine Basis für die auf experimentellen Befunden basierende Annahme liefern, dass mit Magnetfeldern, die kleiner als etwa 0,6 Tesla sind, keine Aktionspotenziale evoziert werden.

Der Maximalwert des Magnetfeldes in der Simulation erreicht direkt unter der Spule etwas über 2 Tesla. Im Cortex zeigt sich nahe dem Schädelknochen bis 2 cm in der Tiefe ein annähernd linearer Abfall des Magnetfeldes. Im Modell beträgt das Magnetfeld an der Schädeloberseite im Bereich des Cortex ca. 0,6 Tesla, ein Wert der gerade noch über der Auslösungsschwelle von Aktionspotenzialen liegt.

Aus der Simulation zeigt sich, wie sich die einzelnen Felder ausrichten. Dadurch lassen sich Rückschlüsse auf einen für die Anregung günstigen Verlauf einer Nervenfasern ziehen.

Abschließend beschäftigt sich die Arbeit mit den Annahmen, Ergebnissen und Einschränkungen des Modells und gibt einen Ausblick auf mögliche Weiterentwicklungen.

Abstract

The present work gives an introduction to physiological foundations of nerve cells, ear and auditory perception.

It provides an overall view of tinnitus and its classification, a resume of hypothesis of genesis, a presentation of techniques of diagnostics and the most important methods of treatment.

The next part deals with a specific treatment of tinnitus, the transcranial magnetic stimulation. The physical base and effect, as well as technical components like circuitries and shapes of coils are discussed.

Furthermore a finite element model of transcranial magnetic stimulation is presented. It is based on a simple geometry of head and coil and illustrates the properties of applied and induced fields. The model can be related to experimental findings which state that magnetic fields smaller than 0,6 Tesla do not evoke action potentials.

The maximum value of the magnetic field in the simulation reaches about 2 Tesla right beneath the coil. A nearly linear decrease of the magnetic field can be shown inside the cortex over a distance of 2 cm into the depth.

In the region of the cortex the simulation reaches about 0,6 Tesla. Thus it should be possible to evoke action potentials.

It can be seen from the model how electromagnetic fields are induced. Therefore conclusions can be drawn about neuron positions that facilitate activation.

Finally model assumptions, results and restrictions are discussed and an outlook on future improvements is given.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
2.	Nervenzelle	3
2.1.	Aufbau einer Nervenzelle	3
2.2.	Membranpotenzial	6
2.3.	Membranmodell.....	7
2.3.1.	Nernst Gleichung	7
2.3.2.	Goldman Gleichung.....	7
2.4.	Aktionspotenzial	8
2.5.	Ionenkanäle	9
2.5.1.	Betrachtung des einzelnen Ionenkanals.....	9
2.5.2.	Refraktärphase	11
2.5.3.	Fortpflanzung eines Aktionspotenzials.....	13
2.6.	Axon-Modell HH.....	13
2.7.	CRRSS Modell	14
3.	Physiologie.....	15
3.1.	Das Ohr	15
3.2.	Impedanzanpassung	15
3.3.	Innenohr	16
3.3.1.	Corti-Organ.....	18
3.3.2.	Haarzellen	19
3.3.3.	Otoakustische Emissionen	20
3.3.4.	Schallumsetzung im Innenohr	21
4.	Tinnitus	24
4.1.	Klassifizierung des Tinnitus	24
4.1.1.	Einteilung des subjektiven Tinnitus nach Zenner (1998).....	25
4.2.	Epidemiologie (Wissenschaft der Entstehung, Verbreitung)	27
4.3.	Hypothesen zur Pathophysiologie des Tinnitus.....	27
4.4.	Diagnostik - Subjektive Tinnituslokalisation - Tinnitusanalyse.....	29
4.4.1.	Anamnese und Feststellung der Tinnitusbelastung	30
4.4.2.	Otologische, audiologische und neurootologische Diagnostik.....	31
4.4.3.	Erweiterte medizinische Diagnostik - Bildgebende Verfahren	34
4.5.	Therapieansätze	34
4.5.1.	Physikalisch apparative Therapie	35
4.5.2.	Beratende Psychotherapie.....	35
4.5.3.	Medikamentöse Therapie.....	36
4.5.4.	Sonstige Therapieformen.....	37
5.	Transkranielle Magnetstimulation	38
5.1.	Allgemeines	38
5.1.1.	Induktion.....	38

5.1.2.	Magnetstimulation vs. Elektrostimulation	39
5.1.3.	Nebenwirkungen	40
5.2.	Prinzipieller technischer Aufbau von Magnetstimulatoren	40
5.2.1.	Bestandteile eines Magnetstimulators	40
5.2.2.	Schaltungen/Schaltplan	40
5.3.	Wirkungsweise	41
5.4.	Wirksamkeit der TMS - wesentliche Parameter	42
5.5.	Auswirkung der Pulsformen	42
5.5.1.	Spulenformen	44
5.6.	Stimulationsintensität - Motorische Schwelle	45
6.	Physikalische Grundlagen	47
6.1.	Maxwellgleichungen	47
6.2.	Quasistatische elektromagnetische Felder	49
6.3.	Lorentzkraft	50
7.	Computersimulation	51
7.1.	Finite Elemente Methode	51
7.2.	Modellgeometrie	52
7.3.	Externe Stromquelle	52
7.4.	Modellannahmen	53
7.5.	Mathematisches Modell	54
7.5.1.	Elektrodynamische Potenziale	54
7.5.2.	Berechnung des induzierten Stroms	55
8.	Ergebnisse	56
9.	Diskussion und Ausblick	63
10.	Abkürzungsverzeichnis	64
11.	Literaturverzeichnis	66

1. Einleitung

Der Begriff „Tinnitus“ bezeichnet die Wahrnehmung von Geräuschen, die nicht auf einer externen Schallquelle basieren. Ursache und Entstehung sind nach wie vor zum Großteil ungeklärt. Es gibt zahlreiche Selbsthilfegruppen und Therapieansätze, die versuchen den Leidensdruck der betroffenen Personen zu verringern.

Im Wandel der Zeit wurde mit dem Begriff „Tinnitus“ sehr unterschiedlich umgegangen.

Schriftliche Aufzeichnungen über Behandlungsmethoden von Tinnitus finden sich schon in alten Hochkulturen. Die ältesten schriftlich überlieferten Dokumente stammen aus dem alten Ägypten (1650-1532 v. Chr.). Auch bei den Babyloniern und im alten Indien wurden Behandlungsmethoden für den Tinnitus beschrieben. Meist handelte es sich dabei um Mixturen aus Kräutern und ähnlichen Zutaten.

Im alten Griechenland wurden Tinnitus und Schwerhörigkeit von Hippokrates (460 v. Chr.) nicht als eigenständige Symptomatik, sondern frei von jeglichen mystischen Erklärungen dargestellt und Aristoteles (384-322 v. Chr.) berichtete bereits über die Maskierung von Ohrgeräuschen.

Immer wieder finden sich in der Vergangenheit mystische Erklärungen für den Tinnitus. Daraus geht hervor, dass im Altertum Mystik und Heilkunde eng miteinander verknüpft waren. Auch im Aberglauben spielte das allgemein bekannte Phänomen eine wichtige Rolle. Beispielweise wurde in der assyrisch-babylonischen Medizin das Ohrensausen als „das Singen der Ohren“ bezeichnet und auf die Einwirkungen eines bösen Geistes zurückgeführt. Als Behandlung wurden deshalb, neben diversen Tinkturen, Zaubersprüche vorgeschlagen.

Das unerklärliche Phänomen Ohrensausen wurde aber nicht ausschließlich als Krankheitszeichen, sondern auch als Botschaft von Geistern und Göttern angesehen, die man sich für die Weissagung zunutze machen konnte.

Aufzeichnungen und Berichte über die Auswirkungen des Tinnitus auf den Lebensalltag sind selten und meist nur auf Grund ihrer Beschreibung in Biographien berühmter Persönlichkeiten erhalten. Zu diesen zählen unter anderem: Martin Luther (1483-1546), Jean Jacques Rousseau (1712-1778), Ludwig van Beethoven (1770-1827) und Francisco Goya (1746-1828). Die Ohrgeräusche verursachten bei ihnen zum Teil großen Leidensdruck und hatten beträchtliche Auswirkungen auf deren Lebensverlauf.

Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über das Thema Tinnitus, die physiologischen Hintergründe, mögliche Therapieansätze und den aktuellen Stand der Wissenschaft geben. Auf eine spezielle Therapieform, die transkranielle

Magnetstimulation, wird näher eingegangen. Dabei handelt es sich um eine viel versprechende Behandlungsmöglichkeit, die auch zur Therapie von Depressionen eingesetzt wird.

Einige Studien über die transkranielle Magnetstimulation zur Behandlung von Tinnitus, liefern Erfolg versprechende Ergebnisse. Die genaue Wirkungsweise konnte aber bislang noch nicht erforscht werden, ebenso wenig wie die Kriterien die ausschlaggebend sind, ob die Behandlung bei einem bestimmten Patienten erfolgreich verläuft oder nicht.

Ziel ist das Auslösen von Aktionspotenzialen in bestimmten Arealen des Gehirns, mittels durch Magnetfelder induzierter Ströme. Anhand einer Computersimulation soll der Vorgang in dieser Arbeit näher beleuchtet werden.

2. Nervenzelle

Die Nervenzelle wird auch als Neuron bezeichnet. Sie ist Bestandteil des Nervensystems höherer Lebewesen und dient zur Reizweiterleitung. Das menschliche Zentralnervensystem (ZNS) besteht aus mindestens 10^{10} Nervenzellen. Im Nervensystem findet man eine Vielzahl an Neuronen, die sich je nach Spezialisierung in Form und Größe unterscheiden (Abb. 2.1).

Man unterscheidet generell zwischen afferenten und efferenten Nervenzellen. Die afferenten Nervenzellen transportieren den Informationsfluss zum Gehirn, die efferenten leiten Impulse vom Gehirn an die Peripherie.

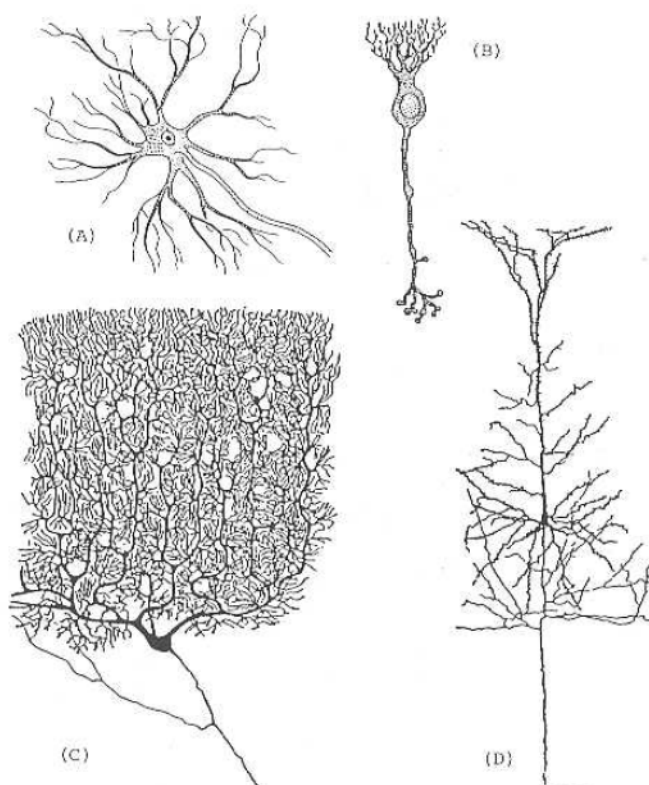


Abb. 2.1 Beispiele für typische Formen von Nervenzellen. (A) Motoneuron aus dem Rückenmark eines Säugetiers. (B) Bipolare Zelle aus der Retina eines Hundes. (C) Purkinjezelle aus dem menschlichen Kleinhirn. (D) Pyramidenzelle aus dem zerebralen Cortex eines Hasen. [Rattay 1990]

2.1. Aufbau einer Nervenzelle

Das Neuron (Abb. 2.2) besteht aus einem Zellkörper (Soma) und hat zwei Arten von Fortsätzen, das Axon (Neurit) und die Dendriten und steht über Synapsen mit anderen

Nervenzellen in Verbindung. Nervenzellen sind elektrisch erregbar und können dadurch Signale weiterleiten.

Das **Soma** von Nervenzellen ist dem Zellkörper anderer Zellen sehr ähnlich. Er enthält den Zellkern, endoplasmatisches Retikulum, Mitochondrien und verschiedene andere Organellen. Im Zellkern werden alle wichtigen Stoffe, wie z.B.: Botenstoffe (Neurotransmitter) produziert. Zur Zellteilung ist das ausgebildete Neuron nicht fähig.

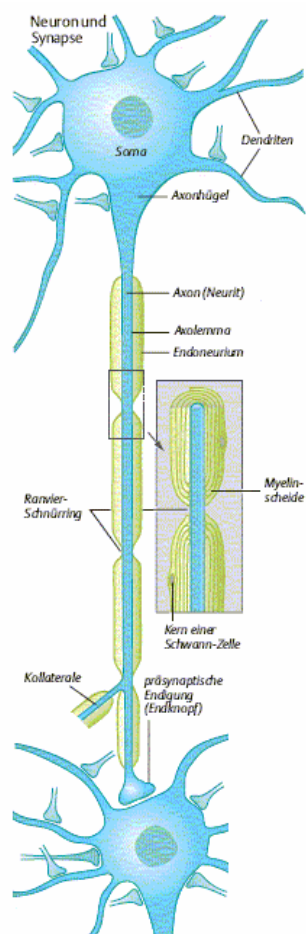


Abb. 2.2 Schematische Darstellung eines Neurons mit seinen funktionell wichtigsten Teilen. [Silberagl 2007]

Das **Axon** (Abb. 2.2) beginnt beim Zellkörper, am so genannten Axonhügel, und mündet in den Synapsen. Es kann in seiner Länge zwischen 100 μm und 1 m variieren. In den meisten Fällen ist das Axon von einer isolierenden Schicht, der so genannten Myelinscheide umgeben. Sie besteht im Zentralnervensystem aus Oligodendrozyten und im peripheren Nervensystem aus Schwannschen Zellen und ist in regelmäßigen Abständen (ca. alle 1,5 mm) unterbrochen. Diese Unterbrechungen werden als Ranviersche Schnürringe bezeichnet. Das Axon und seine Hülle bilden gemeinsam die Nervenfasern. Im Vergleich mit nicht myelinisierten Nervenfasern haben myelinisierte Fasern eine viel höhere Effizienz bezüglich Energiekonsum, Volumsverbrauch und Leitungsgeschwindigkeit. Die Beziehung zwischen Durchmesser und Fortleitungsgeschwindigkeit ist ca. linear, bei nicht myelinisierten Nervenfasern ist sie quadratisch.

Über das Axon werden in so genannten Vesikeln (Abb. 2.3) Transmittersubstanzen über Bahnen, die Mikrotubuli, vom Soma zur synaptischen Endigung der Nervenzelle transportiert.

Zellmembran

Die Zellmembran besteht wie auch bei anderen Zellen aus einer Doppellipidschicht, deren hydrophobe (wasserabweisende) Köpfchen zueinander gerichtet und die hydrophilen Anteile der extrazellulären Flüssigkeit zugewandt sind und damit das Innere der Zelle vom Extrazellulärraum trennt. In der Zellmembran befinden sich Proteine, die Ionenkanäle bilden, oder Rezeptoren für Transmittermoleküle darstellen. Sie sind nicht gleichmäßig über die Membran verteilt, sondern kommen in manchen Bereichen gehäuft vor. Membranproteine werden im Zellkörper produziert.

Dendriten

Die meist baumartig verzweigten Dendriten (Abb. 2.2) nehmen über synaptische Kontakte Signale von anderen Nervenzellen, eventuell auch von Sinneszellen, auf und leiten sie zum Zellkörper weiter.

Synapse

Die Synapsen (Abb. 2.3) sind die Kontaktstellen zwischen den Nervenzellen, deren Aufgabe ist es, ein Signal von einem Neuron auf ein anderes zu übertragen. Man unterscheidet zwischen elektrischen und chemischen Synapsen, wobei die chemischen wesentlich häufiger sind.

Elektrische Synapsen sind in der Übertragung sehr schnell, bei den chemischen Synapsen findet die Übertragung durch einen chemischen Botenstoff (Neurotransmitter) statt.

Die Synapse besteht aus drei Teilen, dem präsynaptischen Teil, welcher aus Richtung der Informationsübertragung betrachtet zur Zelle vor der Synapse gehört, dem postsynaptischen Teil, der zur Zelle nach der Synapse gehört, dazwischen liegt der synaptische Spalt, der zwischen 10-40 nm groß ist.

Bei der chemischen Übertragung werden durch ein elektrisches Signal Neurotransmitter an der präsynaptischen Membran freigesetzt. Sie diffundieren über den synaptischen Spalt zur postsynaptischen Membran, wo sie eventuelle Änderungen hervorrufen. Die Änderungen sind abhängig vom Botenstoff und vom postsynaptische Rezeptortyp. Die Neurotransmitter befinden sich in so genannten Vesikeln. Durch ein Aktionspotenzial werden die Inhaltsstoffe der Vesikel freigesetzt, je höher die Frequenz der Aktionspotenziale, desto mehr Vesikel setzen die in ihnen enthaltenen Neurotransmitter frei. Klassischer Weise wird zwischen erregenden und hemmenden Transmittern unterschieden – aber man kennt nun auch Fälle wo derselbe Botenstoff auf beide Weisen wirkt.

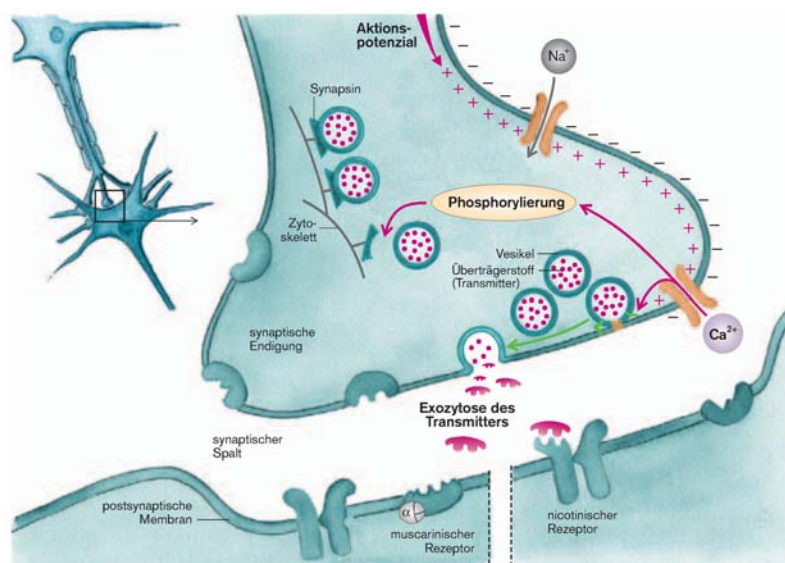


Abb. 2.3 Synapse [Klinke 2005]

2.2. Membranpotenzial

Unter Membranpotenzial versteht man die elektrische Spannung, die zwischen der Innen- und Außenseite der Zellmembran anliegt. Sie basiert auf der unterschiedlichen Verteilung (Konzentration) geladener Teilchen (Ionen) in der intrazellulären Flüssigkeit (IZF) und der extrazellulären Flüssigkeit (EZF). Besonders interessant sind die Veränderungen des Membranpotenzials bei den erregbaren Zellen, das sind die Nerven und Muskelzellen.

Befindet sich eine dieser Zellen – oder zumindest ein gewisser Zellabschnitt - im nicht erregten Zustand, also im Ruhezustand, wird das Membranpotenzial E_M dort als Ruhemembranpotenzial E_{Rest} bezeichnet.

Die wichtigsten Bestandteile einer typischen Nervenzelle des Säugetiers, die deren elektrische Eigenschaften ausmachen sind: Natrium- (Na^+), Kalium-Kationen (K^+) (= positiv geladene Teilchen) und Chlor-Anionen (Cl^-) (= negativ geladene Teilchen).

Ionenverteilung bei Ruhezustand der Zelle

Bei Neuronen von Warmblütlern ist im Ruhezustand die K^+ -Konzentration im Zellinneren ca. 35-mal höher und die Na^+ -Konzentration ca. 20-mal niedriger als im Zelläußeren. Das Ruhemembranpotenzial beträgt in Bezug auf das Zelläußere im Zellinneren etwa -70 mV.

Das Gleichgewichtspotenzial einer Zelle liegt zw. dem Gleichgewichtspotenzial für Natrium und Kalium. In der Nervenzelle findet ein konstanter Austausch von intrazellulärem Kalium und Natrium statt, was zu fortschreitender Abnahme des Ionengefälles führen würde, wenn es nicht verschiedene Mechanismen zur Aufrechterhaltung des Membranpotenzials geben würde.

Die wichtigsten **Mechanismen zur Aufrechterhaltung** des Membranpotenzials sind:

Natrium-Kalium-Ionenpumpe ($Na^+K^+ATPase$)

Durch aktiven Energietransport werden in einem Arbeitsgang drei Na^+ -Ionen aus der Zelle hinaus transportiert und gleichzeitig zwei K^+ -Ionen in die Zelle hinein gepumpt (Abb. 2.4). Bei diesem Vorgang wird Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) verbraucht. Bei Energiemangel nimmt das Ionenkonzentrationsgefälle ab und das Membranpotenzial bricht zusammen.

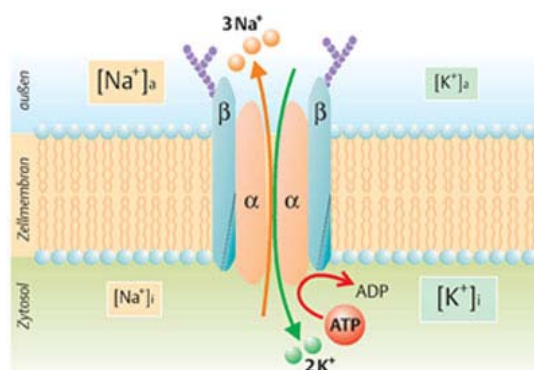


Abb. 2.4 ATPase [Silbernagl 2007]

Geringe Ruhe- Na⁺-Leitfähigkeit

Damit der Na⁺-Konzentrationsunterschied zwischen IZF und EZF nicht gleich wieder ausgeglichen wird, ist die Zellmembran unter Ruhebedingungen für Na⁺-Ionen kaum durchlässig.

Hohe K⁺-Leitfähigkeit

Die Durchlässigkeit der Membran für K⁺-Ionen ist unter Ruhebedingungen relativ hoch. Der Transport der K⁺-Ionen von der intrazellulären Flüssigkeit in die extrazelluläre Flüssigkeit erfolgt passiv.

Die treibende Kraft für das Gleichgewichtspotenzial ist der Unterschied zwischen dem aktuellen Wert des Membranpotenzials und dem Gleichgewichtspotenzial für einen bestimmten Ionentyp. Das Ruhemembranpotenzial liegt daher zwischen dem Gleichgewichtspotenzial für Kalium E_K und dem für Natrium E_{Na} . Wenn die Natriumleitfähigkeit einer Zelle größer als deren Kaliumleitfähigkeit ist, wird das Membranpotenzial näher zu E_{Na} als zu E_K liegen. Mittels der Goldman Gleichung (2.3.2) kann man das Gleichgewichtspotenzial berechnen.

Die Nachrichtenübermittlung im Nervensystem erfolgt durch Änderung des Membranpotenzials

2.3. Membranmodell

2.3.1. Nernst Gleichung

Die Nernst Gleichung beschreibt die Spannung einer Zellmembran unter dem Einfluß nur einer Ionenart. Das Membranpotenzial E_m entsteht durch die unterschiedliche innere Konzentration c_i und die äußere Ionenkonzentration c_e einer Zelle.

$$E_m = \frac{RT}{zF} \ln \frac{c_e}{c_i} \quad \text{Nernst Gleichung}$$

wobei die Gaskonstante $R=8,31441 \text{ J}/(\text{mol}\cdot\text{K})$, z ist die Valenz der verwendeten Ionengruppe (für Na⁺-Ionen ist $z=1$). Die Faraday Konstante $F=96485 \text{ C}/\text{mol}$ gibt die Ladung pro Mol an. Die Temperatur T geht in Kelvin ein, bei Raumtemperatur ($T=20^\circ\text{C}=293,15^\circ\text{K}$) beträgt der Faktor RT/F ca. 25 mV [Rattay et al. 2003].

2.3.2. Goldman Gleichung

Die Goldman Gleichung erlaubt das Berechnen eines Membranpotenzials E_m für eine Membran, die für verschiedene Ionen durchlässig ist.

Unter Berücksichtigung von Kalium K^+ , Natrium Na^+ und Chlor Cl^- hat sie folgende Form:

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K [K]_e + P_{Na} [Na]_e + P_{Cl} [Cl]_i}{P_K [K]_i + P_{Na} [Na]_i + P_{Cl} [Cl]_e} \quad \text{Goldman Gleichung}$$

wobei $[K]_i$, $[Na]_i$, $[Cl]_i$ die Ionenkonzentrationen innerhalb der Membran und $[K]_e$, $[Na]_e$, $[Cl]_e$ die Ionenkonzentrationen außerhalb der Membran sind. P_K , P_{Na} , P_{Cl} sind Permeabilitäten (Durchlässigkeiten) in [cm/sec].

Zu beachten ist, dass es sich bei Natrium und Kalium um Anionen handelt, Chlor aber ein Kation ist, weshalb $[Cl]_i$ im Zähler umgekehrt zu den anionischen Konzentrationen aufscheint.

Bei Gleichgewichtsspannung E_{rest} (=Ruhemembranpotenzial) ist die Membran am durchlässigsten für Kalium und die Ruhemembranspannung beträgt ca. -70 mV, was fast dem Nernst Potenzial für Kalium entspricht [Rattay et al. 2003].

2.4. Aktionspotenzial

Der Reiz, der in einer Nervenzelle ein Aktionspotenzial (AP) auslöst, erfolgt durch die Verringerung des Membranpotenzials (=Depolarisation). Normalerweise erfolgt dieser Reiz durch einen externen Stimulus, beispielsweise hervorgerufen durch die Aktion eines anderen Neurons. Eine geringe Depolarisation erzeugt jedoch noch kein AP, meist ist eine Depolarisation von etwa 20 mV erforderlich, also von -70mV auf -50mV. Das Auslösen eines APs erfolgt nach dem „Alles-oder-Nichts-Gesetz“, das bedeutet: wird ein bestimmtes Schwellenpotenzial überschritten, dann wird ein sich ausbreitendes AP ausgelöst, während kleine Fluktuationen der Membranspannung keine Fernwirkung haben. Die Amplitude eines APs ist unabhängig von der Stärke des Reizes.

Die Dichte der spannungsabhängigen Na^+ -Kanäle ist an der Stelle wo das Axon dem Soma entspringt, am Axonhügel, am größten, das bedeutet, dass dort die Schwelle für die Generierung eines APs am geringsten ist.

In der Depolarisationsphase werden spannungsabhängige Na^+ -Ionenkanäle der Zellmembran aktiviert, wodurch sich die Na^+ -Leitfähigkeit der Membran erhöht und Natrium in die Zelle einströmt. Zu Beginn werden immer mehr Na^+ -Ionenkanäle geöffnet, was zu einem steilen Aufstieg des Membranpotenzials bis in den positiven Bereich auf ca. +20 bis +40 mV führt (Overshoot). Die Na^+ -Leitfähigkeit sinkt bereits vor dem Erreichen des Overshoots wieder ab (Abb. 2.5), daher kommt es zu einer Potenzialumkehr und zum Wiederaufbau des Ruhemembranpotenzials (=Repolarisation). Durch die Depolarisation des Potenzials wurden vermehrt K^+ -Ionenkanäle geöffnet, wodurch die K^+ -Leitfähigkeit gestiegen ist und die Repolarisation beschleunigt wird. Die K^+ -Leitfähigkeit ist auch noch nach Erreichen des ursprünglichen Ruhemembranpotenzials erhöht, deshalb kommt es in der

Nachhyperpolarisation kurzfristig zu einem Membranpotenzial unter dem Ruhemembranpotenzial (Undershoot).

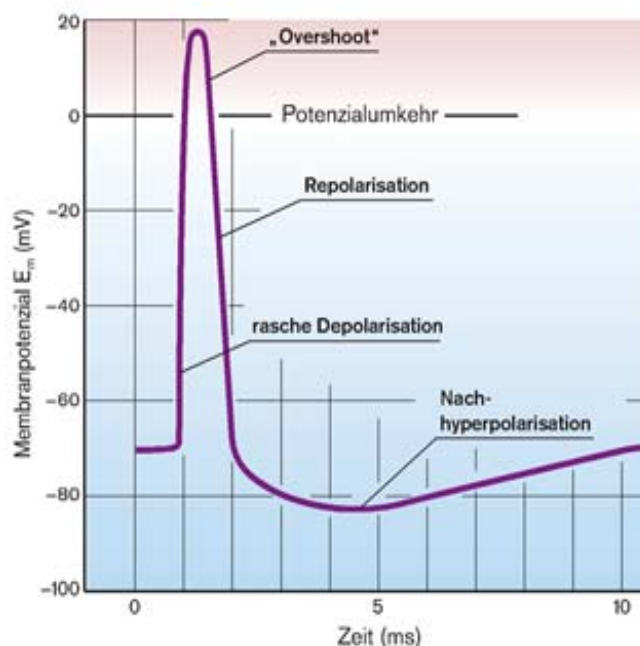


Abb. 2.5 Verlauf eines Aktionspotenzial [Klinke 2005]

2.5. Ionenkanäle

Die Doppellipidschicht der Zellmembran ist für Ionen undurchlässig, darum befinden sich in ihr eingebettet Ionenkanäle. Die Anzahl und Art der Ionenkanäle charakterisieren die Zellmembran. Ionenkanäle sind Proteinmoleküle und haben für verschiedene Ionen verschiedene Eigenschaften (verschiedene Durchlässigkeiten).

Die Ionenleitfähigkeit (Permeabilität) ist durch die Eigenschaften dieser Ionenkanäle bestimmt. Die Gesamtpermeabilität einer Membran für einen bestimmten Ionentyp ist durch die Gesamtanzahl der Ionenkanäle in der Membran bestimmt.

Ionenkanäle zeigen ein komplexes Verhalten, sie haben jeweils mehrere Funktionszustände.

2.5.1. Betrachtung des einzelnen Ionenkanals

In den Ionenkanälen befinden sich so genannte Gates. Sie können einen Ionenkanal öffnen oder verschließen und damit für Ionenströme durchlässig machen oder blockieren.

Ein Ionenkanal ist im Wesentlichen nur für einen Ionentyp durchlässig, das heißt nur selten schafft es ein „artfremdes“ Ion den nicht für ihn bestimmten Kanal zu passieren.

Es gibt viele Typen von Ionenkanälen und vermutlich sind noch gar nicht alle Arten entdeckt. Im folgenden werden die klassischen Natrium- und Kaliumkanaltypen

betrachtet, die für die Signalausbreitung in den Nervenfasern auch die wesentliche Bedeutung haben.

Natriumionenkanal

In einem Natriumionenkanal findet man zwei verschiedene Gatetypen. Das eine wird als Aktivierungsgate oder *m Gate* und das andere als Inaktivierungsgate oder *h Gate* bezeichnet. Die Zustände der Gates werden meist durch Öffnungswahrscheinlichkeiten beschrieben. Bei Ruhemembranpotenzial befinden sich praktisch alle *m* Gates im geschlossenen Zustand und 60% der *h* Gates sind geöffnet. Das bedeutet, dass in diesem Zustand kein Na^+ in das Zellinnere eindringen kann weil beide Gates passiert werden müssen wenn ein Natriumstrom durch den betrachteten Kanal fließen soll. Beide Gatetypen des Natriumionenkanals reagieren auf Depolarisation: Das *m* Gate öffnet sich schnell, das *h* Gate schließt sich langsam. Dadurch kann unmittelbar nach Sinken des Membranpotenzials Na^+ in die Zelle einströmen, da zu diesem Zeitpunkt beide Gates geöffnet sind.

Kurze Zeit (wenige ms) später kann das *m* Gate noch oder wieder geöffnet sein, aber das *h* Gate hatte ausreichend Zeit um zu reagieren und damit zu schließen. Der Ionenkanal ist somit wieder undurchlässig.

Durch das Verhalten der Gates bei Verringerung der Membranspannung steigt die Na^+ -Leitfähigkeit zuerst an und nimmt dann wieder ab, obwohl die Depolarisation noch anhält. Dieser zeitlich verzögerte Abfall der Na^+ -Leitfähigkeit im Laufe der Depolarisation wird **Natriuminaktivierung** genannt. Das alleine, also der Rückgang von g_{Na} zum Ruhezustand, würde schon ausreichen, um das Ruhemembranpotenzial wieder herzustellen.

Kaliumionenkanal

In einem Kaliumionenkanal befindet sich nur eine Art Gate, das *n Gate*. Diese Gates sind bei Ruhemembranpotenzial geschlossen. Bei Depolarisation öffnen sie sich langsam und die Kaliumleitfähigkeit steigt zeitlich verzögert zur Depolarisation. Die *n* Gates des K-Ionenkanals öffnen ungefähr zum selben Zeitpunkt, wenn sich die *h* Gates der Na^+ -Ionenkanäle schließen und damit Na^+ -Leitfähigkeit zu ihrem Ruhewert zurückkehrt.

Im Gegensatz zum Na^+ -Ionenkanal hat ein K^+ -Ionenkanal kein Gate das während der Depolarisation schließt, damit bleibt der Kanal während der gesamten Depolarisation geöffnet und schließt erst, wenn wieder Ruhemembranpotenzial erreicht wird.

Die Repolarisierungsphase entsteht durch den gleichzeitigen Abfall der Permeabilität (Durchlässigkeit) p_{Na} auf den Wert bei Ruhemembranpotenzial und dem Anstieg von p_{K} auf ein höheres Level als bei Ruhezustand.

Zu diesem Zeitpunkt ist das Verhältnis $p_{\text{Na}}/p_{\text{K}}$ kleiner als bei Ruhemembranpotenzial, wodurch sich der Undershoot des Membranpotenzials unter Ruhewert am Ende eines APs erklären lässt. Das Membranpotenzial E_{M} ist näher dem Kaliumpotenzial E_{K} , da p_{K}

noch immer höher ist als im Ruhezustand aber p_{Na} seinen Ruhewert schon wieder erreicht hat.

Das Membranpotenzial kehrt zum Ruhemembranpotenzial zurück, wenn die langsamen n Gates durch schließen auf die Repolarisation zu reagieren und zum Ruhe p_K Wert zurückzukehren.

2.5.2. Refraktärphase

Wenn die h Gates eines Na^+ -Ionenkanals geschlossen sind kann dieser, unabhängig vom Zustand der m Gates, nicht aktiviert werden (Abb. 2.6 (C) und (D)). Erfolgt in dieser Zeit ein weiterer Reiz, kann kein Aktionspotenzial ausgelöst werden. Diese Zeitspanne heißt absolute Refraktärphase. Erst wenn nach einer entsprechenden Zeitspanne wieder eine ausreichende Anzahl an h Gates geöffnet sind, ist die Nervenzelle wieder fähig ein neues AP zu erzeugen.

In der anschließenden relativen Refraktärphase ist die Auslösung eines Aktionspotenzials erschwert. Die Refraktärphase endet, wenn das Membranpotenzial wieder in seinen Ruhezustand zurückkehrt.

Die absolute Refraktärzeit beträgt ca. 1 ms, daraus ergibt sich das Limit von 1000 APs pro Sekunde (Feuerungsrate) eines Neurons.

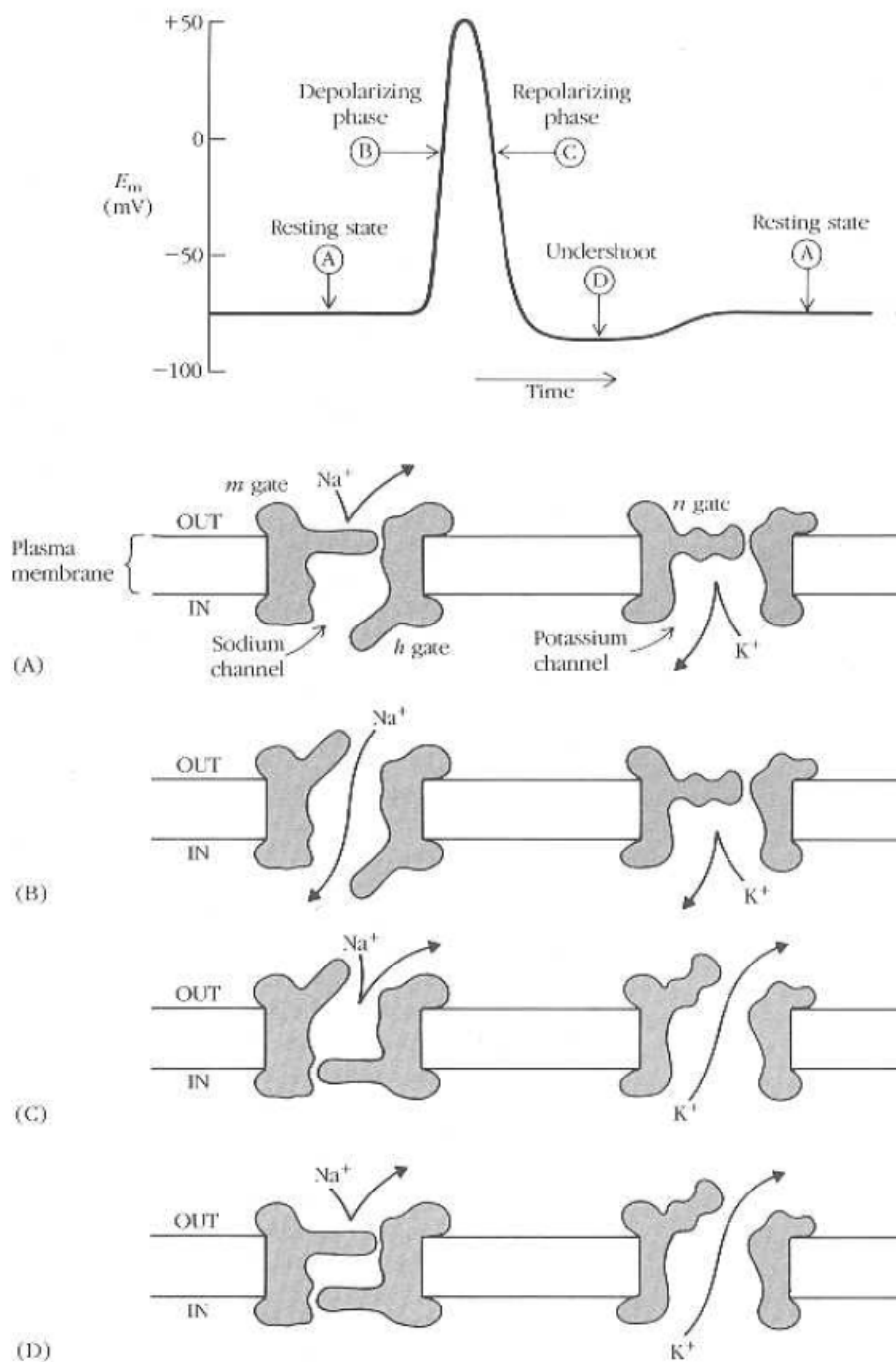


Abb. 2.6 Zustände der Natrium- und Kaliumionenkanäle in den verschiedenen Phasen eines Aktionspotenzials. (A) ist das Ruhepotenzial, beide Kanäle befinden sich in einem ionenundurchlässigen Zustand. (B) Depolarisationsphase: der Natriumkanal ist geöffnet, der Kaliumkanal noch geschlossen. (C) Repolarisationsphase: Natriumleitfähigkeit beginnt sich zu verringern, da sein h Gates schließen, ca. zeitgleich öffnet sich das n Gate des Kaliumkanals. (D) Undershoot findet statt. [Matthews 1991]

2.5.3. Fortpflanzung eines Aktionspotenzials

Wenn an einer Stelle eines Neurons, zum Beispiel am Axonhügel ein AP auftritt, bringt die starke Depolarisation an dieser Stelle das Membranpotenzial der benachbarten Region am Axon zum Depolarisieren über den Schwellwert.

Die Fortpflanzung des neuronalen Aktionspotenzials erfolgt nur in eine Richtung, da der zuvor erregte Teil des Axons noch refraktär ist und somit kein neues Aktionspotenzial entstehen kann, da sie nicht auf Depolarisation reagieren kann.

Die Geschwindigkeit in der sich ein AP entlang des Axons ausbreitet liegt zwischen 0,1 m/s und 100 m/s.

Die Myelinscheide hat eine isolierende Funktion, die Membran im Bereich der Ranvierschen Schnürringe enthält besonders viele spannungsabhängige Na^+ -Kanäle. Die Erregungsfortleitung erfolgt sprunghaft (saltatorisch) von Schnürring zu Schnürring, die Fortleitungsgeschwindigkeit wird dadurch im Vergleich zu nicht myelinisierten Fasern erhöht.

2.6. Axon-Modell HH

Das **Hodgkin Huxley Modell** (HH Modell) wird auch als Kabelmodell bezeichnet und beschreibt wie Aktionspotenziale in einer Nervenzelle zustande kommen und sich ausbreiten.

Es wurde anhand eines nicht myelinisierten Riesenaxons des Tintenfisches entwickelt. Das Modell berücksichtigt Natrium-, Kalium- und Leckströme und besteht in der lokalen Form aus vier Differenzialgleichungen erster Ordnung:

$$\frac{dV}{dt} = \left[-g_{\text{Na}} m^3 h (V - V_{\text{Na}}) - g_{\text{K}} n^4 (V - V_{\text{K}}) - g_{\text{L}} (V - V_{\text{L}}) + i_{\text{stimulus}} \right] / c \quad \text{HH-1}$$

$$\frac{dm}{dt} = [-(\alpha_m + \beta_m) m + \alpha_m] k \quad \text{HH-2}$$

$$\frac{dh}{dt} = [-(\alpha_h + \beta_h) h + \alpha_h] k \quad \text{HH-3}$$

$$\frac{dn}{dt} = [-(\alpha_n + \beta_n) n + \alpha_n] k \quad \text{HH-4}$$

$$k = 3^{0.1T - 0.63} \quad \text{HH-5}$$

wobei sich die reduzierte Membranspannung V aus dem internen, externen und der Ruhespannung ergibt: $V = V_i - V_e - V_{\text{rest}}$. g_{Na} , g_{K} , g_{L} sind die maximalen Leitfähigkeiten

für Natrium, Kalium und Leckstrom pro cm^2 . m , h und n sind so genannte Gatingvariablen, dabei handelt es sich um Wahrscheinlichkeiten (also mit Werten zwischen 0 und 1), welche die maximale Leitfähigkeit von Natrium und Kalium entsprechend den aus Experimenten ermittelten Daten reduzieren. V_{Na} , V_{K} , und V_{L} sind die Gleichgewichtspotenziale für Natrium, Kalium und Leckstrom, entsprechend der Nernst Gleichung. i_{stimulus} ist der Stimulationsstrom [$\mu\text{A}/\text{cm}^2$]. C ist die Membrankapazität pro cm^2 . α und β sind experimentelle, spannungsabhängige Variable um die Kinetik der Ionenkanäle zu quantifizieren. k ist der Temperaturkoeffizient, er beschleunigt den Gatingprozess für Temperaturen über der original Temperatur des Experiments von $6,3^\circ\text{C}$. T wird in $^\circ\text{C}$ angegeben.

Im Gegensatz zu warmblütigen Nervenfasern findet beim Hodgkin-Huxley Modell keine Weiterleitung der Aktionspotenziale bei Temperaturen über 31°C statt [Rattay et al. 2003].

2.7. CRRSS Modell

Das CRRSS Modell beschreibt Natrium und Leck- Membranstrom in einer **myelinisierten** Nervenfaser eines Säugetiers. Der Kaliumstrom ist dort so klein dass er in diesem Modell vernachlässigt wird. Das Originalmodell von Chiu, Ritchie, Rogert und Stagg (1979) wurde von Sweeney et al. (1987) von der ursprünglichen Labortemperatur von 14°C auf die übliche Körpertemperatur von 37°C transformiert [Rattay et al. 2003].

$$\frac{dV}{dt} = \left[-g_{\text{Na}} m^2 h (V - V_{\text{Na}}) - g_{\text{L}} (V - V_{\text{L}}) + i_{\text{stimulus}} \right] / c \quad \text{CRRSS-1}$$

$$\frac{dm}{dt} = \left[-(\alpha_m + \beta_m) m + \alpha_m \right] k, \quad \text{CRRSS-2}$$

$$\frac{dh}{dt} = \left[-(\alpha_h + \beta_h) h + \alpha_h \right] k \quad \text{CRRSS-2}$$

$$k = 3^{0.1T-3.7}$$

für $T=37^\circ\text{C}$ ist daher der Temperaturfaktor $k=1$.

3. Physiologie

3.1. Das Ohr

Das Ohr ist das empfindlichste Sinnesorgan des Menschen.

Es besteht aus dem **äußeren Ohr**, dem **Mittelohr** und dem **Innenohr** (Abb. 3.1).

Die Ohrmuschel und der Gehörgang bilden das äußere Ohr, am Übergang zum Mittelohr befindet sich das **Trommelfell** (Membrana tympani). Es hat eine runde bis ovale Form, ist ca. 9 mm breit, 10-11 mm hoch und 0,1 mm dick. Das Trommelfell wird von Schallwellen in Schwingung versetzt und überträgt diese auf die **Gehörknöchelchen** des Mittelohrs, welche sich im so genannten Paukenraum befinden und gelenkig miteinander verbunden sind. Die Gehörknöchelchenkette besteht aus Hammer (Malleus), Ambos (Incus) und Steigbügel (Stapes). Die Steigbügel Fußplatte drückt bei Schalleinwirkung auf eine Membran (ovales Fenster), welche sich zwischen Mittel- und Innenohr befindet. Dadurch wird der Schall auf das Innenohr weitergeleitet.

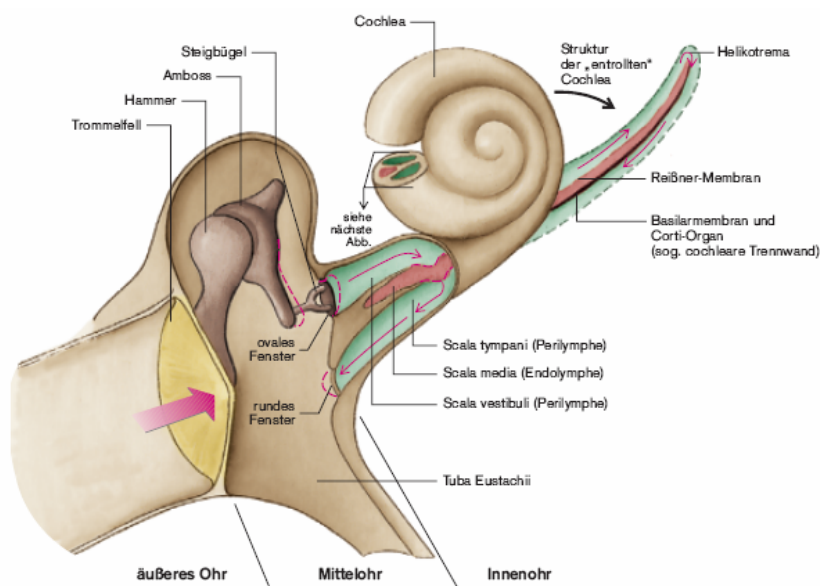


Abb. 3.1 Schematische Einteilung in äußeres, Mittel- und Innenohr. Die Cochlea ist zur besseren Darstellung auch im ausgerollten Zustand zu sehen. [Klinke 2005]

3.2. Impedanzanpassung

Im äußeren und im Mittelohr ist das schalleitende Medium Luft. Die Schwingungen des Luftschalls werden auf das Innenohr übertragen, wo das schalleitende Medium Flüssigkeit (Perilymphe) ist. Luft hat eine niedrigere Impedanz (Schallwellenwiderstand) als Flüssigkeit. Durch die unterschiedliche Schallwellenausbreitung werden

die Schallwellen beim Übergang in das andere Medium zum größten Teil reflektiert. Um große Verluste bei der Schallübertragung vom Mittel- zum Innenohr zu vermeiden, findet eine mechanische Anpassung der Widerstände - **Impedananzpassung** - statt. Abhängig vom Frequenzbereich wird dadurch ein Gewinn an Hörvermögen um 10-20 dB erreicht.

Für die Impedananzpassung ist eine Druckerhöhung am ovalen Fenster gegenüber dem Druck am Trommelfell notwendig. Im Wesentlichen wird sie durch zwei Mechanismen erreicht:

1. Die Fläche des Trommelfells ist ca. um das 17-fache größer, als die des ovalen Fensters, wodurch der Druck am ovalen Fenster erhöht wird.
2. Durch die unterschiedlich langen Hebelarme der Gehörknöchelchen, wird eine weitere Verstärkung des Schalls bewirkt.

Die schematische Schalleitung ist in Abb. 3.2 dargestellt.

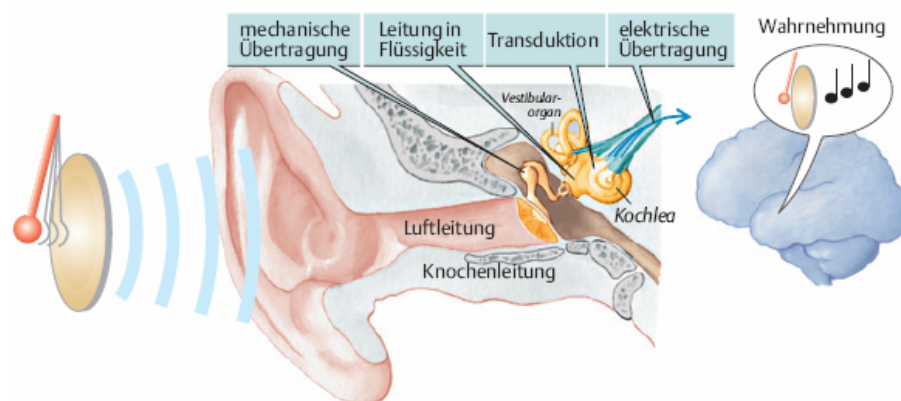


Abb. 3.2 Schematische Darstellung der Schalleitung. Für die Schnecke sind die beiden Schreibweisen Kochlea und Cochlea im deutschen gängig. [Silbernagl 2007]

3.3. Innenohr

Im **Innenohr** befindet sich die knöcherne Hörschnecke (**Cochlea** (Abb. 3.3)). Dabei handelt es sich um einen schneckenförmigen Hohlraum aus Knochen welcher vom so genannten Felsenbein umgeben wird.

Der Gang der Cochlea wickelt sich in $2 \frac{1}{2}$ Windungen schneckenförmig um eine Achse, die Modiolus genannt wird. Die Achse der Cochlea enthält die Fasern des Hörnervs, sowie Gefäße. Die Hörschnecke wird nach oben hin immer enger und hat im Querschnitt eine Pyramidenform. An der Basis hat sie einen Durchmesser von ca. 7 mm, an der Spitze ca. 3 mm und die Länge beträgt ~28-30 mm [Feldmann 1998].

Der Gang der Schnecke wird durch 2 Membranen, die **Basilarmembran** und die **Reißner-Membran**, in drei parallele Kanäle unterteilt.

Der obere Kanal: **Scala vestibuli** (Vorhoftreppe)
 Der mittlere Kanal: **Scala Media** oder Ductus cochlearis (häutiger Schneckengang)
 Der untere Kanal: **Scala tympani** (Paukentreppe)

Die **Basilarmembran** ist ein sehr schmales Band. Sie ist beim Menschen 28-35 mm lang. Ihre Breite beträgt am Beginn der Schnecke 0,15 mm und steigt bis hin zur Schneckenspitze (Apex) auf 0,45 mm an [Feldmann 1998]. Die Breite der Basilarmembran wird also im Gegensatz zum Cochleaquerschnitt zur Spitze hin größer.

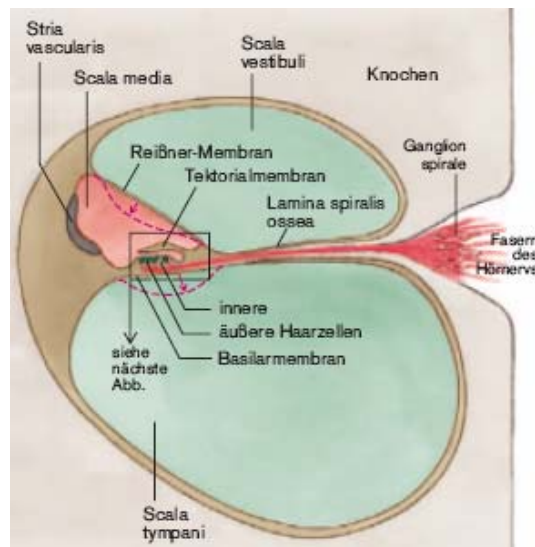


Abb. 3.3 Querschnitt durch die Cochlea. Grün stellt die Perilymphe und rot die Endolymphe dar. [Klinke 2005]

Die **Scala vestibuli** und die **Scala tympani** stehen an der Schneckenspitze über das Helikotrema (Schneckenloch) miteinander in Verbindung. Sie sind mit einer Flüssigkeit, der **Perilymphe**, gefüllt. Dabei handelt es sich um eine klare, eiweißarme Flüssigkeit mit hohem Natrium und niedrigem Kalium Gehalt.

Die **Scala Media** hat einen dreieckähnlichen Querschnitt. Sie ist ebenfalls mit Flüssigkeit, der so genannten **Endolymphe**, gefüllt. Diese enthält viel Kalium und wenig Natrium und wird in der seitlichen Wand (Stria vascularis) der Scala Media produziert.

Die Stria vascularis ist ein Gefäßnetz. Sie enthält Blutgefäße und versorgt die Cochlea mit Sauerstoff, sie ist verantwortlich für den Transport von Energieträgern und Stoffwechselprodukten.

Die Begrenzung der Scala Media nach oben, zur Scala vestibuli, erfolgt durch die Reibner-Membran, die Begrenzung nach unten, zur Scala tympani, durch die Basilarmembran. Durch die Membranen wird die strikte Trennung der Flüssigkeiten (Perilymphe, Endolymphe) aufrechterhalten.

In der Scala Media befindet sich auch das eigentliche Hörorgan: das Corti-Organ.

Potenzialverteilung der lymphatischen Räume

Der perilymphatischen Raum hat ein Potenzial von -70 mV, der endolymphatische Raum ein Potenzial von $+80$ bis $+110$ mV (Abb. 3.4).

Die unterschiedliche Elektrolytkonzentration der Kanäle entspricht ca. jener des intra- und extrazellulären Raums einer Zelle, dadurch entsteht ein Potenzial von ca. 80 mV über der Reißner-Membran.

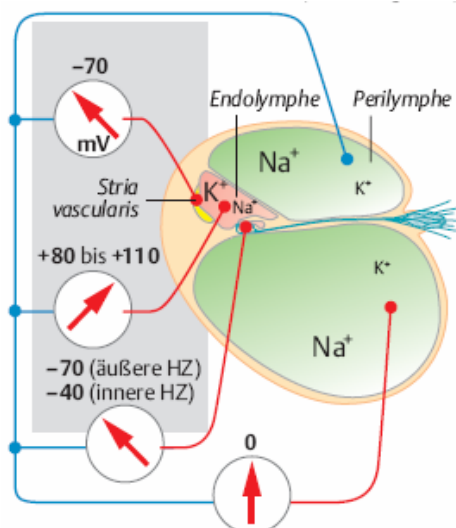


Abb. 3.4 Potenzialverteilung und Elektrolytverteilung in der Cochlea. [Silbernagl 2007]

3.3.1. Corti-Organ

Das **Corti-Organ** (Abb. 3.5) sitzt waagrecht in der Schnecke auf der Basilarmembran. Es ist Träger der Sinneszellen, der inneren- und der äußeren Haarzellen, eingebettet in Stützzellen. Äußere und innere Stützzellen begrenzen den Corti-Tunnel (Abb. 3.5). Er ist mit Corti-Lympe gefüllt, deren Zusammensetzung der Perilymphe ähnelt (viel Natrium, wenig Kalium).

Auf der Oberseite des Corti-Organs befindet sich die **Tektorialmembran** (Deckmembran), welche von Endolympe umgeben ist. Dabei handelt es sich um eine sehr lockere Membran, welche nur auf einer Seite mit dem Corti-Organ verwachsen ist. Sie deckt die Haarzellen ab und die längeren Stereozilien (siehe Kap. 3.3.2) der äußeren Haarzellen sind fest mit der Unterseite der Tektorialmembran verbunden. Die Stereozilien der inneren Haarzellen, berühren die Tektorialmembran, sind aber nicht fest mit dieser verbunden. Die Tektorialmembran ist ein gallertartiges Gebilde.

Das Corti-Organ enthält vier Reihen von **Haarzellen**. Die Haarzellen sind so genannte sekundäre Sinneszellen, das bedeutet, dass sie selbst keine Nervenfortsätze ausbilden. Sie werden vom Ganglion spirale innerviert.

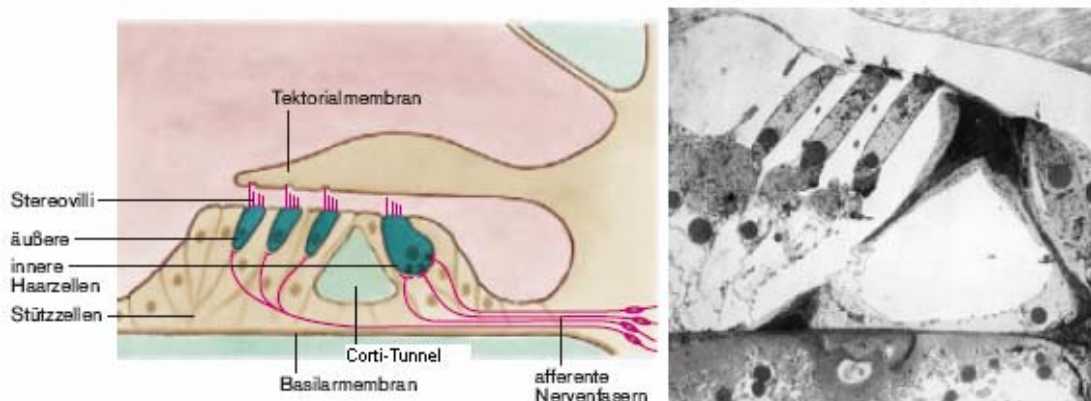


Abb. 3.5 Querschnitt durch das Corti-Organ, links im Schema, rechts in einer elektronenmikroskopischen Aufnahme. [Klinke 2005]

3.3.2. Haarzellen

Man unterscheidet innere (IHZ) und äußere Haarzellen (ÄHZ). Insgesamt enthält eine Cochlea ca. 15 000 Haarzellen. Sie sind eingebettet in ein Gerüst aus Pfeiler- und Stützzellen. Auf ihrem Kopfende befinden sich haarähnliche Strukturen, die Sinneshärchen, oder auch Stereozilien genannt (Abb. 3.5).

Innere und äußere Haarzellen sind hinsichtlich ihrer Form, Funktion und Morphologie, sehr verschieden.

Die **inneren Haarzellen** haben eine ovale Form, wenig Sinneshärchen und bilden nur eine einzige Reihe von Zellen, zur Schneckenachse hin.

Die **äußeren Haarzellen** haben eine zylindrische Form, mehr Sinneshärchen und bilden drei Reihen von Zellen, zur Stria vascularis hin.

Die **Stereozilien** sind von Geburt an vorhanden und im Falle einer Beschädigung oder Zerstörung findet keine Regeneration statt.

Jede äußere Haarzelle hat 100-120 Stereozilien, die Härchen sind verschieden lang, wobei die längsten bis zur Deckmembran des Corti-Organs reichen und mit dieser verbunden sind.

Eine innere Haarzelle hat ca. 60 Stereozilien welche nicht mit der Deckmembran verbunden sind [Feldmann 1998].

Die Spitzen der Stereozilien sind durch dünne Eiweißfäden, die so genannten „**tip links**“ miteinander verbunden. Wo diese an den Stereozilien ansetzen, liegen Ionenkanäle.

Die Haarzellen sind am unteren Ende durch **afferente bzw. efferente Nervenfasern** mit den zentralen Stationen der Hörbahn verbunden.

Afferente Fasern leiten die Information vom peripheren Hörorgan zu den Kerngebieten des Zentralnervensystems (ZNS). 90-95% der afferenten Fasern sind myelinisiert und mit den inneren Haarzellen verbunden. Jede der inneren Haarzellen ist mit 20-30 unverzweigten afferenten Nervenfasern verbunden.

Im Gegensatz dazu sind die äußeren Haarzellen nur mit 5-10% der afferenten Nervenfasern (welche nicht myelinisiert sind) verbunden, wobei jede Faser 0,6-1 mm entlang der Basilarmembran zieht und gleich eine ganze Traube von äußeren Haarzellen versorgt.

Fast alle Informationen an das ZNS stammen also von den inneren Haarzellen.

Efferente Fasern leiten Impulse vom ZNS zu den Haarzellen. Man vermutet dabei eine Art regulierenden Rückkopplungsmechanismus.

Efferent innerviert sind in erster Linie äußeren Haarzellen. Sie haben große synaptische Kontaktzonen zwischen den Nervenendigungen und der Zellmembran.

Innere und äußere Haarzellen grenzen mit der Kopfseite an Endolymphe, mit Seiten und Fußenden an Corti- bzw. Perilymphe. Durch die verschiedenen Ionenkonzentrationen besteht eine beträchtliche Potenzialdifferenz zwischen den Flüssigkeitsräumen und dem Inneren der Haarzellen. Diese wird durch Ionenpumpen aufrechterhalten.

Das intrazelluläre Potenzial der Haarzellen liegt bei -60 bis -80 mV (Abb. 3.6). An Oberfläche der Haarzellen entsteht daher eine Potenzialdifferenz von ca. 140 mV [Feldmann 1998].

Die äußeren Haarzellen haben, im Unterschied zu den inneren Haarzellen, die Fähigkeit zur aktiven Bewegung, da sie ähnlich den Muskelzellen, ein Zytoskelett aus Actin und Actinassozierten Molekülen haben.

3.3.3. Otoakustische Emissionen

Durch die Eigenschwingung der äußeren Haarzellen entstehen die so genannten **Otoakustische Emissionen** (OAE). Sie werden durch die von Schallenergie nach außen verursacht. Wenige Millisekunden nach einem Schallreiz, kann man am gesunden Ohr, im äußeren Gehörgang einen aus dem Ohr kommenden Schall messen. Der Schall wird rückwärts über die Gehörknöchelchenkette vom Trommelfell in den äußeren Gehörgang abgestrahlt.

Die OAE sind mittels Mikrophon im äußeren Gehörgang messbar und ermöglichen dadurch ein objektives Messen der Funktion der äußeren Haarzellen. OAE sind nur bis 25 dB Hörverlust messbar. Bei Innenohrstörungen können sie fehlen.

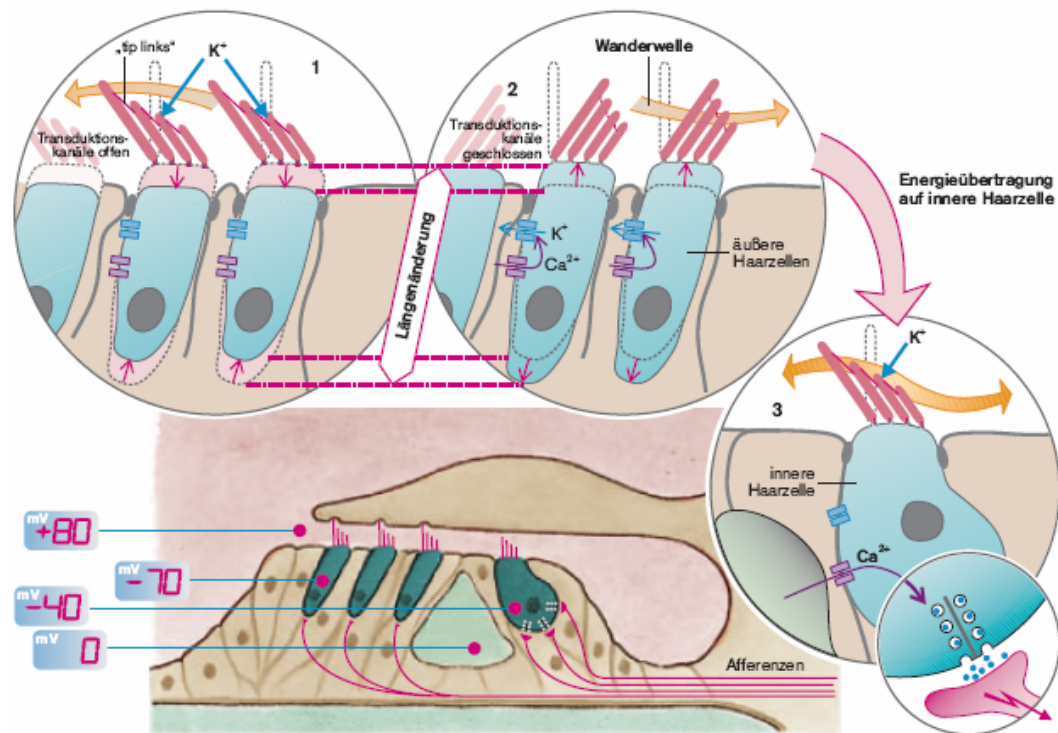


Abb. 3.6 Gesamtschema des Transduktionsmechanismus. [Klinke 2005]

3.3.4. Schallumsetzung im Innenohr

Die **Schallumsetzung im Innenohr** ist ein dreistufiger Vorgang [Klinke 2005].

Im **ersten Schritt** werden die Schallwellen, durch das Ein- und Ausschwingen der Stapesfußplatte auf das ovale Fenster, auf die Innenohrflüssigkeit übertragen. Dadurch werden auch die Basilarmembran und die Reißner-Membran in Schwingung versetzt, es entsteht eine wellenförmige Bewegung entlang der Membranen, die so genannte **Wanderwelle**. Die maximale Auslenkung der Basilarmembran liegt für jede Frequenz des eintretenden Schalls an einer anderen Stelle. Das Maximum der Wanderwelle ist abhängig von der Frequenz der Steigbügelbewegung. Hohe Frequenzen erreichen das Amplitudenmaximum am Beginn der Basilarmembran, niedrige Frequenzen an der Schnecken Spitze. Der normale Hörbereich des Menschen liegt zwischen 20Hz-16kHz.

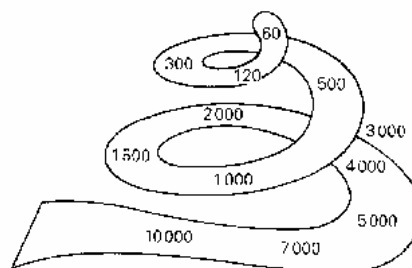


Abb. 3.7 Orte der maximalen Auslenkung der Basilarmembran in Abhängigkeit von der einwirkenden Frequenz: Ortsprinzip der Frequenzanalyse. [Feldmann 1998]

Der Grund für dieses Schwingungsverhalten ist die abnehmende Steifigkeit der Basilarmembran vom unteren Schneckenschnitt bis hin zur Spitze. An der Basis ist diese ca. 100-mal steifer als am oberen Ende. Durch die unterschiedliche Steifigkeit wird bestimmt, an welcher Stelle die Eigenfrequenz der Membran mit der Anregungsfrequenz übereinstimmt.

Jede Frequenz wird dadurch einem bestimmten Ort auf der Basilarmembran zugeordnet. Man spricht von einer Frequenz-Ortsabbildung bzw. der Ortstheorie, oder **tonotopisches Prinzip**.

Das tonotopische Prinzip wird von der Cochlea ausgehend, auch in den höheren Abschnitten des Hörsystems, vom Hörnerv bis hin zum auditorischen Cortex, beibehalten. Dadurch kann das Hörsystem verschiedene Frequenzen unterscheiden und identifizieren.

Die Haarzellen im Bereich der maximalen Auslenkung (Amplitude) werden auf diese Weise am meisten gereizt. Die Auslenkung der Basilarmembran ist winzig, bei schwachen Reizen an der Hörschwelle entspricht sie ungefähr dem Durchmesser eines Wasserstoffatoms.

Die Oszillationen der äußeren Haarzellen haben die gleiche Frequenz wie der auslösende Schallreiz.

Der Vorgang der Wanderwelle ist passiv, er ist zuerst am toten Ohr beobachtet worden. Am toten sowie auch am geschädigten Ohr sind die Maxima der Wanderwelle nicht sehr scharf, da am intakten Ohr ein zusätzlicher aktiver **Verstärkungsmechanismus** existiert, der die Wanderwelle verstärkt und damit die Frequenzselektivität verbessert.

Postuliert wurde das tonotopische Prinzip von Georg von Békésy (* 1899, † 1972). Ein ungarisch - US-amerikanischer Physiker und Physiologe. 1962 erhielt er den Nobelpreis für Medizin.

Im **zweiten Schritt** findet eine **aktive Längenänderung** der äußeren Haarzellen statt.

Die Wellenbewegung führt zu einer gleichzeitigen Auf- und Abbewegen von Basilarmembran und Tektorialmembran. Besonders im Bereich des Maximums der Wanderwelle findet eine Scherbewegung zwischen diesen beiden Membranen statt und die Stereozilien der äußeren Haarzellen werden an dieser Stelle abgebogen. Bei der Aufwärtsbewegung der Basilarmembran, werden dadurch die tip links gedehnt, und Transduktionskanäle (Ionenkanäle in der Membran der Stereozilien) öffnen sich. Bei der Abwärtsbewegung werden diese wieder geschlossen.

Die äußeren Haarzellen haben ein Membranpotenzial von ca. -70 mV. Sie sind vom +80 mV positiv geladenen Endolymphraum umgeben. Das ergibt eine Potenzialdifferenz von ca. 150 mV. Die Kaliumkonzentration in Endolymph und Haarzellen ist praktisch gleich.

Durch das Potenzialgefälle fließen bei geöffneten Ionenkanälen Kalium-Ionen in die Stereozilien und von dort weiter in die Zellkörper der Haarzellen. Die Haarzellen depolarisieren. Die Äußeren Haarzellen führen daraufhin eine aktive, oszillierende Längenänderung durch und verstärken damit lokal (im Bereich des Schwingungsmaximums) die Wanderwelle (Quelle der OAEs). Durch die Fähigkeit zur aktiven Eigenschwingung, wird die jeweils typische Frequenz verstärkt. Das Hören geringer Schallintensitäten und das Frequenzunterscheidungsvermögen werden verstärkt.

Wenn die Transduktionskanäle wieder geschlossen sind, repolarisieren die Zellen (Abb. 3.6).

Im dritten Schritt werden die inneren Haarzellen indirekt erregt.

Die äußeren Haarzellen oszillieren mit der Frequenz des auslösenden Schallreizes. Dadurch wird die Schwingungsamplitude der Wanderwelle am Maximum erhöht und in weiterer Folge werden auch die Stereozilien der inneren Haarzellen abgebogen. Die tip links der inneren Haarzellen werden gedehnt, bzw. entdehnt, wodurch sich ihre Transduktionskanäle (Ionenkanäle) öffnen, bzw. schließen.

Wie auch bei den äußeren Haarzellen fließen bei geöffneten Ionenkanälen der inneren Haarzellen K^+ -Ionen in deren Zellkörper. Antrieb ist wieder das Potenzialgefälle zwischen positiv geladenem Endolymphraum und dem negativ geladenen Inneren der Haarzelle (-40 mV). Die Depolarisation der inneren Haarzellen führt aber nicht zu deren Längenänderung, sondern zur Ausschüttung von Transmittern (Glutamat) am unteren Ende der Haarzelle. Dadurch werden die afferenten Nervenfasern erregt und Aktionspotenziale ausgelöst.

4. Tinnitus

Unter Tinnitus versteht man ein Geräusch das wahrgenommen wird, aber auf keine externe Schallquelle zurückzuführen ist.

Es wird von den Betroffenen meist als Summen, Rauschen, Pfeifen, etc. beschrieben.

4.1. Klassifizierung des Tinnitus

Man unterscheidet prinzipiell zwischen objektivem und subjektivem Tinnitus.

Der **objektive Tinnitus** hat eine physikalische, körpereigene Ursache, er kann messtechnisch erfasst werden und manchmal sogar von Außenstehenden wahrgenommen werden.

Beispiele dafür sind muskuläre Störungen, Störungen der Blutgefäße (vaskuläre Störungen), oder Tumore.

Vaskuläre Störungen entstehen beispielsweise durch Gefäßverengungen (Stenosen) oder Tumore. Sie verursachen abnorme Strömungen in Blutgefäßen und es entstehen Turbulenzen, welche Vibrationen und Geräusche erzeugen und dann als akustische Signale wahrgenommen werden können. Sie werden meist als pulsierende Geräusche beschrieben.

Bei vaskulären Geräuschen handelt es sich somit um echte akustische Schwingungen.

Muskuläre Störungen können beispielsweise durch Spasmen der Mittelohrmuskulatur entstehen. Sie werden meist als Klick-Geräusche wahrgenommen.

Als **subjektiven Tinnitus** bezeichnet man Ohrgeräusche, die nicht am Ohr gemessen oder durch externe Beobachter wahrgenommen werden können. Man geht davon aus, dass sie nicht auf physikalischen Schwingungen beruhen, es findet keine Einwirkung eines akustischen Reizes statt. Sie können daher nicht objektiv nachgewiesen bzw. gemessen werden. Die Ursachen sind nicht genau geklärt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich ausschließlich mit dem „subjektiven Tinnitus“, welcher im Folgenden nur mit „Tinnitus“ bezeichnet wird.

Der Tinnitus lässt sich weiters in kompensierten und dekompenzierten Tinnitus unterteilen.

Beim **kompensierten Tinnitus**, nimmt der Betroffene das Ohrgeräusch wahr, fühlt sich dadurch aber in seinem alltäglichen Leben nicht weiter beeinflusst.

Der **dekompensierte Tinnitus** hat oft schwerwiegende Auswirkungen auf das Leben des Patienten. Er kann zu Depressionen, Schlafstörungen, bis hin zu Arbeitsunfähigkeit führen.

4.1.1. Einteilung des subjektiven Tinnitus nach Zenner (1998)

Auf Grund der zahlreichen möglichen Entstehungsmechanismen des Tinnitus hat Zenner (1998) dafür eine anatomisch funktionelle Einteilung getroffen. Zur besseren Übersicht können darin die verschiedenen Modelle unabhängig von ihrer wissenschaftlichen Bewertung eingefügt werden. Durch die einfache Form soll eine Verständigungsbasis erreicht werden.

Zenner (1998) teilt den subjektiver Tinnitus in die einzelnen Stationen der Schallverarbeitung in Mittelohr, Innenohr und Gehirn ein (Abb. 4.1):

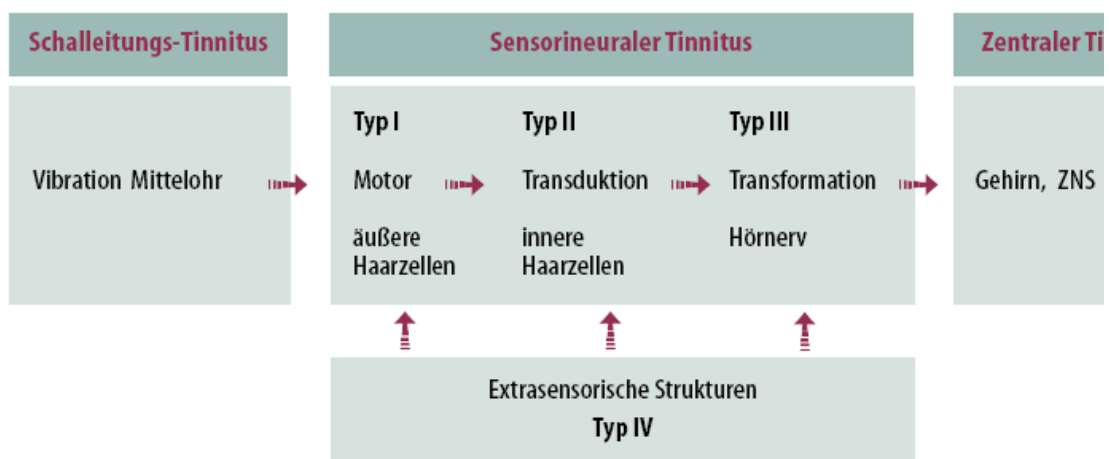


Abb. 4.1 Schematische Darstellung der Einteilung von Tinnitus nach Zenner (1998)

Der Schalleitungs-Tinnitus und der sensorineurale Tinnitus gehören zum **peripheren Tinnitus**.

Der **Schalleitungs-Tinnitus** betrifft Störungen im Mittelohr, wo durch die Schalleinwirkung die Gehörknöchelchenkette in Vibration versetzt wird.

Bsp.: Tubenventilationsstörung, Mittelohrmyoklonien

Der **Sensorineuraler Tinnitus** umfasst alle cochleären Tinnitusmodelle, sowie auch den Hörnerv betreffende. Es werden vier weitere Untergruppen unterschieden:

Typ I: Der **Motor-Tinnitus** betrifft Störungen cochleären Verstärkungsmechanismus

Bsp.: Lärmtrauma, Ionenkanalstörung äußerer Haarzellen

Typ II: Der **Transduktions-Tinnitus** betrifft Störungen der elektromechanischen Transduktion, wobei das Signal der inneren Haarzellen in ein elektrisches Signal umgewandelt wird.

Bsp.: Dauerdepolarisation bei Ionenkanalstörungen innerer Haarzellen, Störung der Stereozilien innerer Haarzellen

Typ III: Der **Transformationstinnitus** betrifft Störungen der synaptischen Übertragung des elektrischen Signals von den inneren Haarzellen auf die afferenten Hörnervenfasern.

Bsp.: Transmitterfreisetzung, synaptische Transmitterüberflutung, Schwellung der afferenten Nervenfasern

Typ IV: Der **Extrasensorischer Tinnitus** betrifft Störungen der Bereiche, die sensorischen Funktionselemente unterstützen, z.B.: das Bereitstellen der Energie durch die Stria vascularis.

Bsp.: Durchblutungsstörungen der Cochlea, Störung der Endolymphe, Nachklang – negativer Abdruck nach Lärmbelastung

Der **Zentrale Tinnitus** betrifft Störungen der Übertragung des Schallsignals über den Hörnerv ins Zentralnervensystem, wo Erkennung und Wahrnehmung stattfinden. Eine Unterteilung in zwei weitere Untergruppen kann getroffen werden:

Der **Primär zentrale Tinnitus** entsteht ausschließlich im Gehirn, also unabhängig von Innen- oder Mittelohr.

Bsp.: Hirntumoren

Der **Sekundär-zentrale Tinnitus** bezeichnet Mechanismen, die dazu führen, dass sich der ursprünglich peripher ausgelöste Tinnitus im Gehirn verselbstständigt.

Bsp.: Phantom-Tinnitus

Die Kombination verschiedener Tinnitus-Typen ist möglich. Speziell für den sekundär-zentralen Tinnitus ist immer ein anderer Tinnitus-Typ als Auslöser vorhanden [Zenner 1998].

4.2. Epidemiologie (Wissenschaft der Entstehung, Verbreitung)

Tinnitus ist eines der häufigsten otologischen Symptome.

Prävalenz (Häufigkeit):

Laut Feldmann (1998) tritt bei 35-45% aller Erwachsenen irgendwann Tinnitus auf. 8% haben auf Grund des Tinnitus das Gefühl der Belästigung oder Schlafstörungen und bei 0,5% hat das Ohrengeräusch den Stellenwert einer eigenständigen Erkrankung.

Ätiologische Faktoren (Ursachen)

Die Ursachen des Tinnitus sind großteils ungeklärt. Es werden psychosomatische Zusammenhänge und Zusammenhänge mit Alter, Lärmbelastung, Lärmtrauma, Hörsturz, sowie Hörschaden vermutet. Personen mit Hörverlust weisen signifikant häufiger Tinnitus auf. Bei den meisten Patienten liegt eine Schädigung der Haarzellen, aufgrund der unterschiedlichsten Ursachen vor.

4.3. Hypothesen zur Pathophysiologie des Tinnitus

Die Funktionsmechanismen die zu krankhaften Veränderungen und in weiterer Folge zu Tinnitus führen sind nicht gesichert. Es existiert eine Reihe von Hypothesen. Es scheint aber zumindest festzustehen, dass es nicht nur eine Art, einen Sitz und einen Ursprung von Tinnitus gibt [Feldmann 1998].

Durch Durchblutungsstörungen, akustische und andere Traumata, Medikamente, Toxische Substanzen, Stoffwechselstörungen, Entzündungen, usw. können Schäden am Corti-Organ entstehen, die Tinnitus auslösen. Folgende Mechanismen werden hierfür in der Literatur angegeben [Biesinger et al. 1998]:

- Abkopplung der äußeren Haarzellen von der Tektorialmembran
- Dauerdepolarisation auf Grund von Schäden an Ionenpumpen
- Störung von Ionenkanälen
- Fehlen organeigener Maskierung bei Sinneszellausfall
- Überaktivität verbleibender Haarzellen, bei Untergang benachbarter Haarzellen
- Überflutung der Synapsen mit Neurotransmittern
- „Nachklang – negativer Abdruck“ nach Lärmbelastung
- „Phantomreaktion“ bei Zelluntergang
- Schäden an Stützzellen mit Veränderung der Aktivität der Haarzellen
- Nervale Regulationsstörungen der Aktivität der ÄHZ
- Osmolaritätsänderung der Endolymphe

Die Auslösung von Tinnitus kann aber auch durch Schäden an anderen Strukturen verursacht werden:

- Hörnervschäden nach Operationen oder Tumoren
- Schäden an den Nervenscheiden
- Abnorme Synchronisierung der Nervenentladung
- Falsche Filterung von Spontanaktivitäten, Unterscheidung zw. Stille und nicht - Stille funktioniert nicht

Einige Mechanismen sollen im Folgenden kurz näher vorgestellt werden:

Auch ohne akustischen Reiz finden im Hörsystem Spontanaktivitäten der Neuronen statt. Die Entladungsraten liegen zwischen 0 und 100 pro Sekunde. Diese Hintergrundaktivität wird vom Hörsystem als völlige Stille interpretiert. Durch ein äußeres akustisches Signal wird die Spontanaktivität verändert (moduliert), dadurch wird ein akustisches Signal wahrgenommen. Die grundlegende Aufgabe des Hörsystems besteht also darin zu Unterscheiden, ob ein Schallsignal vorliegt oder nicht. Im Gegensatz zu den unteren Ebenen des Hörsystems scheint das Erregungsmuster des Tinnitus in den oberen Ebenen dem eines echten akustischen Reizes sehr ähnlich zu sein. Dies könnte dazu führen, dass der Tinnitus in den höheren Ebenen als echter Schallreiz interpretiert wird.

Ein teilweiser Zusammenbruch der Myelinscheiden könnte dazu führen, dass zwischen den Axonen ein direkter Kontakt entsteht und dadurch eine so genannte ephaptische Übertragung der Signale benachbarter Fasern stattfindet. Ähnliche Vorgänge könnten auch auf Grund von Zerstörung der Isolierung zwischen einzelnen Haarzellen entstehen.

Zenner (1994) hat verschiedene Möglichkeiten als Ursache für den cochleären motorischen Tinnitus postuliert. Eine davon besagt, dass eine einzelne äußere Haarzelle mit schnellen unkontrollierten Kontraktionen reagiert, wenn sie von benachbarten Zellen, sowie von der Tektorialmembran abgekoppelt wird. Die Kontraktionen sind nicht als OAE nach außen hin wahrnehmbar, können aber durch Flüssigkeitskopplung der Corti-Lymphe auf innere Haarzellen übertragen werden, dort eine Erregung auslösen, welche Tinnitus verursacht.

Die häufigste Ursache für das Auftreten von Tinnitus scheinen Defekte an inneren Haarzellen zu sein.

Defekte an Stereozilien und Ionenkanälen könne wie bei einem tropfenden Wasserhahn zu Leckstrom und Dauerentladung führen, eine defekte Isolierung zu benachbarten Zellen könnte dann eine Synchronisation mehrerer Zellen auslösen.

Oftmals findet man in der Literatur auch einen Vergleich des Tinnitus mit dem Phantomschmerz.

Bei folgenden Krankheiten tritt meist auch Tinnitus als Symptom auf:

Akutes akustisches Trauma

Es handelt sich dabei um einen Innenohrschaden, verursacht durch Knall oder extreme Lärmeinwirkung. Meist tritt ein Hochtonverlust mit Tinnitus in diesem Bereich auf.

Meniersche Krankheit

Bei der Menierschen Krankheit handelt es sich um eine Störung der Elektrolytzusammensetzung der Flüssigkeiten des Innenohrs (Endolymphe und Perilymphe). Ihre Symptome treten anfallsweise auf und bestehen aus: Hörminderung, Tinnitus, Schwindel, evtl. Übelkeit und Erbrechen.

Salicylintoxikation

Durch hohe Dosen von Salicylat kann beim Menschen eine reversible Hörstörung mit Tinnitus verursacht werden.

Hörsturz

Der Hörsturz ist eine ohne erkennbare Ursache plötzlich auftretende Schallempfindungsstörung. Sie kann von gering bis zu Taubheit reichen. Zusätzlich können Schwindel und Tinnitus auftreten.

4.4. Diagnostik - Subjektive Tinnituslokalisation - Tinnitusanalyse

Das Hauptziel der Tinnitusdiagnostik ist die differentialdiagnostische Abgrenzung verschiedener Ursachen des Symptoms Tinnitus bzw. die Ermittlung tinnitusbeeinflussender Faktoren, als Grundlage zur therapeutischen Behandlung. Tabelle 1 gibt einen detaillierten Überblick über die Möglichkeiten der Tinnitusdiagnostik.

Im Folgenden werden nur einige Punkte davon herausgegriffen und näher besprochen. Die wichtigsten Punkte stellen die Anamnese, die otologischen Untersuchungen und die Audiologischen Untersuchungen dar.

<p>1. Spezifische Tinnitus-Anamnese:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Charakter, Dauer, Lautheit des Tinnitus - mögliche oder wahrscheinliche Ursachen - Zusammenhang mit einer Hörstörung - Verstärkungsfaktoren (Lärm, Streß) - Belästigungsgrad - Einfluß auf die Lebensführung (Konzentration, Leistungsfähigkeit, Schlaf) - Sekundärsymptomatik - Maskierung durch Umgebungsgeräusche - Medikamentenliste <p>2. Otologische Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Spiegeluntersuchung, Trommelfellmikroskopie - Tubenfunktionsprüfung - Nasopharyngoskopie zur Beobachtung der Gaumenmuskulatur - Auskultation der Halsgefäße und der Ohrregion <p>3. Audiologische und neurootologische Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ton- und Unbehaglichkeitsschwelle - Überschwellige Hörprüfungen (Rekrutment) - Sprachaudiometrie - Otoakustische Emissionen (TEOAE, DPOAE, SOAE) - Impedanzprüfung - BERA, ECochG - kalorische Vestibularisprüfung <p>4. Spezielle Audiologische Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tinnitus-Matching (Frequenz, Intensität) - Tinnitus-Masking (Verdeckungskurve, minimaler Maskierungspegel, residuale Inhibition) - Subjektive Lautheitsskalierung (visuelle Analogskala) <p>5. Allgemeine medizinische Diagnostik</p> <ul style="list-style-type: none"> - körperliche Untersuchung - Blutdruck, Blutbild, BKS <p>6. Erweiterte medizinische Diagnostik (im Einzelfall nützlich)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bildgebende Verfahren (CT, MRT, Angiographie) - extra- und transkranielle Doppler-Sonographie der Hals- und intrakraniellen Gefäße) - Neurologischer Status - Internistische Untersuchung (Herz-Kreislauf Stoffwechsel, Nierenfunktion, Hämostaseologie) - Halswirbelsäulendiagnostik (Röntgen, Manualdiagnostik, Orthopäde) - Kieferorthopädischer Status (Myoarthropathie des Kiefergelenks) - Psychosomatische und psychiatrische Exploration - Allergiediagnostik - Infektionsserologische Untersuchungen (kochleo- und neurotrope Viren, Borreliose, Lues) - Immunologische Untersuchungen (gewebespezifische Antikörper, Immunelektrophorese, Rheumafaktoren) <p>7. Objektivierende diagnostische Verfahren (vorläufig nur von wissenschaftlichem Interesse)</p> <p>OAE: Spontane Emissionen und Veränderungen der Input-Output-Funktionen der DPOAE</p> <p>ESA: Ensemble Spontan aktivität des Hörnervs</p> <p>PET: Positronen-Emissions-Tomographie zum Nachweis kortikaler Aktivierung</p> <p>NIRS: Nah-Infrarot-Spektroskopie zum Nachweis kortikaler Verarbeitung</p> <p>MEG: Magnetenzephalographie zum Nachweis von Veränderungen der kortikalen Verarbeitung</p>
--

Tabelle 1 Stufendiagnostik bei Tinnitus aurium [Feldmann 1998]

4.4.1. Anamnese und Feststellung der Tinnitusbelastung

In der Anamnese soll die Vorgeschichte eines Patienten in Bezug auf seine aktuellen Beschwerden erhoben werden. Die dabei erhaltenen Einzelinformationen erlauben oftmals Rückschlüsse auf kausale Zusammenhänge.

Im tinnituspezifischen Fall sollen dabei Informationen über den bisherigen Verlauf, vor allem den zeitlichen Verlauf, Klangcharakter, Lautstärke, ein eventueller Zusammenhang mit Hörminderung, die Lokalisation (einseitig, beidseitig, etc.), die

Intensität des Belästigungsgrads, Einfluß auf die Lebensführung, modulierende Faktoren wie beispielsweise Stress, etc. gesammelt werden.

Zusätzlich zur herkömmlichen Anamnese gibt es **Standardisierte Tinnitus-Interviews**, die durch ein breites Spektrum von Fragen den bio-psycho-sozialen Aspekt des Tinnitus erfassen [Biesinger 2005].

Ein standardisiertes Tinnitus-Interview ist ein Fragebogen zur Erfassung des Schweregrads des Tinnitus. Die Auswertung ermöglicht eine Gradeinteilung.

Es gibt verschiedene Fragebögen und Gradeinteilungen, z.B. die Einteilung in drei Schweregrade nach Goebel und Hiller (2001).

Für eine schnelle Untersuchung der Tinnitusbelastung eines Patienten eignet sich der so genannte Mini-Tinnitusfragebogen (Mini-TF) nach Goebel und Hiller (2000 a) (Abb. 4.2).

Der Mini-TF besteht aus 10 Fragen und umfasst die Dimensionen: Emotion, Kognition, Anspannung, psychosoziale Belastung, Schlafstörung und Konzentrationsstörung. Er kann innerhalb weniger Minuten durchgeführt und ausgewertet werden. Er teilt den Tinnitus in vier Schweregrade (Tabelle 2) [Goebel 2003].

Tinnitus Schweregrad		Mini-TF-Score
Grad 1	Leichtgradig	0 bis 9
Grad 2	Mittelgradig	10 bis 13
Grad 3	Schwergradig	14 bis 16
Grad 4	Schwerstgradig	17 bis 20

Tabelle 2 Gradeinteilung des Mini-TF nach Goebel (2003)

4.4.2. Otologische, audiologische und neurootologische Diagnostik

Durch übliche HNO-ärztliche Untersuchung soll festgestellt werden, ob ein otologisches Krankheitsbild die Ursache des Tinnitus ist. Dazu gehören die Trommelfellmikroskopie, die Tubenfunktionsprüfung, die Endoskopie des Nasen-Rachen-Raums, etc. Durch Ton- und Sprachaudiometrie sollen eventuelle Hörschäden festgestellt werden.

MINI-TINNITUS - FRAGEBOGEN (Mini-TF)																					
<p style="font-size: small;">Ziel der folgenden Fragen ist es herauszufinden, ob Ihre Ohr- oder Kopfgeräusche Einflüsse auf Ihre Gefühle, Verhaltensweisen oder Einstellungen haben. Kreuzen Sie bitte für jede Aussage die betreffende Antwort an; es ist für jede Frage nur eine Antwort möglich.</p>																					
	<p>Name: _____</p> <p>Vorname: _____</p> <p>Geburtsdatum: _____ Geschlecht: _____</p> <p>Datum: _____</p>																				
<p>1. Oft sind meine Ohrgeräusche so schlimm, daß ich sie nicht ignorieren kann (35)</p>	<p style="text-align: center; font-size: x-small;">stimmt nicht stimmt teilweise stimmt</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>																				
<p>2. Wegen der Ohrgeräusche bin ich leichter niedergeschlagen (39)</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>																				
<p>3. Wenn die Ohrgeräusche andauern, wird mein Leben nicht mehr lebenswert sein (17)</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>																				
<p>4. Ich bin ein Opfer meiner Ohrgeräusche (47)</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>																				
<p>5. Die Ohrgeräusche sind die meiste Zeit laut (15)</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>																				
<p>6. Ich wache in der Nacht wegen meinen Ohrgeräuschen häufiger auf (4)</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>																				
<p>7. Aufgrund der Ohrgeräusche bin ich mit meiner Familie und meinen Freunden gereizter (24)</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>																				
<p>8. Wegen der Ohrgeräusche fällt es mir schwerer, mich zu entspannen (34)</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>																				
<p>9. Ich habe den Eindruck, daß ich den Ohrgeräuschen nie entkommen kann (11)</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>																				
<p>10. Die Ohrgeräusche haben meine Konzentration beeinträchtigt (48)</p>	<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="5" style="text-align: center; padding: 5px;">Für die Auswertung des Mini-TF <small>(stimmt=2; stimmt teilweise=1; stimmt nicht=0)</small></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">Summe</td> <td colspan="4" style="text-align: center; padding: 5px;"><input style="width: 50px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Schweregrad</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">0-9 <input style="width: 20px;" type="text"/></td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">10-13 <input style="width: 20px;" type="text"/></td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">14-16 <input style="width: 20px;" type="text"/></td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">17-20 <input style="width: 20px;" type="text"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">I</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">II</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">III</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">IV</td> </tr> </tbody> </table>		Für die Auswertung des Mini-TF <small>(stimmt=2; stimmt teilweise=1; stimmt nicht=0)</small>					Summe	<input style="width: 50px;" type="text"/>				Schweregrad	0-9 <input style="width: 20px;" type="text"/>	10-13 <input style="width: 20px;" type="text"/>	14-16 <input style="width: 20px;" type="text"/>	17-20 <input style="width: 20px;" type="text"/>		I	II	III	IV
Für die Auswertung des Mini-TF <small>(stimmt=2; stimmt teilweise=1; stimmt nicht=0)</small>																					
Summe	<input style="width: 50px;" type="text"/>																				
Schweregrad	0-9 <input style="width: 20px;" type="text"/>	10-13 <input style="width: 20px;" type="text"/>	14-16 <input style="width: 20px;" type="text"/>	17-20 <input style="width: 20px;" type="text"/>																	
	I	II	III	IV																	

Abb. 4.2 Muster eines Mini-TF [Biesinger 2005]

Objektive Hörprüfung

Die objektive Hörprüfung ist besonders wichtig bei Patienten die nicht in der Lage sind Angaben über ihre Hörempfinden zu machen (wie beispielsweise bei Säuglingen). Zu den objektiven Messungen gehören:

- ERA - electric response audiometry (=elektrische Reaktionsaudiometrie)
Bei dieser Untersuchung werden Hörnerven- bzw. Hirnströme gemessen, die durch akustische Signale (z.B. Klicks oder Tonimpulse) ausgelöst werden [Brunner und Nöldecke 1997].

- BERA - brainstem electric response audiometry
Dabei werden die durch akustischen Reiz provozierten Potenziale vom Hirnstamm abgeleitet. Sie heißen frühe akustisch evozierte Potenziale (FAEP). Die Reaktion erfolgt mit einer Verzögerung von bis zu 10 ms.
- OAE - otoakustische Emissionen
Die Messung der otoakustischen Emissionen hat sich zu einer der wichtigsten klinischen Untersuchungen entwickelt. Schallsignale die in der Cochlea (äußere Haarzellen) als Reaktion auf akustische Reize entstehen werden mittels Mikrophon im abgeschlossenen äußeren Gehörgang gemessen. Bei Normalhörende sind die OAE zu 98% vorhanden, ab einem Hörverlust von 25 dB verschwinden sie. Somit kann damit Schwerhörigkeit festgestellt werden (speziell bei Säuglingen). Es gibt auch spontane OAE die ohne äußere Energiezufuhr auftreten.
- Impedanzaudiometrie
Die Impedanzaudiometrie ist nur bei intaktem Trommelfell möglich, da die Impedanz der Widerstand ist, der dem Schall am Trommelfell entgegengesetzt wird. Sie umfasst die Tympanometrie und die Stapediusreflexprüfung. Bei der Tympanometrie wird die Beweglichkeit des Trommelfells unter veränderten Druckverhältnissen zwischen Mittelohr und äußerem Gehörgang geprüft. Bei der Stapediusreflexprüfung wird durch Prüftöne von 70 bis 90 dB über der Hörschwelle der Stapediusreflex ausgelöst, der bei Innenohrschwerhörigkeit nur teilweise vorhanden ist.

Tinnituspezifische Untersuchungen:

- Bestimmung von Tonhöhe und Frequenz
Dem Patienten werden Töne mit ca. 10 dB über der Hörschwelle angeboten, und bestimmt, ob der Tinnitus als höher oder tiefer empfunden wird. Am häufigsten wird der Tinnitus in hohen Frequenzbereichen wahrgenommen, meist besteht ein Zusammenhang mit einer Hörschädigung im selben Frequenzbereich.
- Bestimmung der Lautstärke
Mittels Audiometer wird dem Patienten ein Ton oder Geräusch in Signalimpulsen angeboten.
Meist liegt die festgestellte Lautstärke des Tinnitus nur wenige dB über der Wahrnehmungsschwelle, was dem subjektiven Empfinden des Patienten widerspricht.

- Messung der Verdeckbarkeit des Tinnitus
Dem Patienten wird ein Breitbandgeräusch mit steigender Intensität angeboten und er bestimmt die Lautstärke bei der sein Tinnitus gerade verdeckt wird. Die Verdeckbarkeit gibt Aufschluss darüber, wie sich Umgebungsgeräusche auf den Tinnitus auswirken und ob der Einsatz von technischen Maskierungshilfen sinnvoll wäre.

4.4.3. Erweiterte medizinische Diagnostik - Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren stellen Aktivitäten des Gehirns räumlich und zeitlich dar. In der Tinnitusdiagnostik sollen damit zerebrale Mechanismen der Entstehung, Wahrnehmung und Verarbeitung des Tinnitus erforscht werden.

Die neuronale Aktivität geht mit Stoffwechselveränderungen einher und kann durch deren Messung erfasst werden. Hauptsächlich werden dazu zwei Verfahren benutzt: PET (Positronen-Emissions-Tomographie) und fMRT (funktionelle Magnetresonanztomographie).

Studien belegen einen Zusammenhang von Tinnitus und erhöhten neuronalen Aktivitäten im auditorischen Cortex, sowie im limbischen System und in Bereichen des Frontalhirns [Biesinger 2005]. Über gesteigerte neuronale Aktivität im Bereich der zentralen Hörbahn, assoziiert mit subjektiver Tinnituswahrnehmung, berichten Moller (2003) und Wallhäuser-Franke (2001).

Die Ergebnisse einzelner Studien liefern teilweise sehr unterschiedliche Resultate, was zum Teil Studiendesign zurückzuführen sein kann. Weiters sind Einflüsse subjektiver Beeinträchtigungen, wie etwa Schwerhörigkeit, Lärmempfindlichkeit und andere körperliche Erkrankungen, aber auch emotionale Zustände, für die Ergebnisse ausschlaggebend [Biesinger 2005].

4.5. Therapieansätze

Für die Wahl der Therapie ist die Einteilung in akuten und chronischen Tinnitus ausschlaggebend.

Als akut wird der Tinnitus bezeichnet, wenn er kürzer als drei Monate besteht, meist erfolgt die Behandlung durch Durchblutungsfördernde Medikamente und diverse Infusionen.

Der chronische Tinnitus dauert länger als zwölf Monate an und seine Behandlung erfolgt meist nicht medikamentös.

Bislang ist keine Therapie bekannt, die gegenüber einem Placebo signifikant bessere Erfolge aufweisen kann.

Die Tinnitus Therapie beruht in erster Linie auf drei Säulen [Feldmann 1998]:

- Physikalisch apparative Therapie
- Beratende Psychotherapie
- Medikamentöse Therapie

Die chirurgische Therapie spielt bei der Behandlung des subjektiven Tinnitus eine untergeordnete Rolle. Als interessantes Kuriosum ist zu erwähnen, dass bei der Durchtrennung des Hörnervs, trotz anfänglichem Verschwinden der Ohrgeräusche nach und nach wieder eine Verschlechterung eintritt. Das untermauert die Hypothese der verschiedenen Entstehungsmechanismen des Tinnitus, da in solch einem Fall nicht die häufig angenommene Ursache eine Fehlfunktion der Haarzellen im Innenohr Grund für die wahrgenommenen Ohrgeräusche sein kann. Die Auswirkungen eines operativen Eingriffs auf den Tinnitus kann im Einzelfall nicht vorherbestimmt werden. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass kein operatives Verfahren existiert, das zur Tinnitustherapie geeignet wäre [Feldmann 1998].

4.5.1. Physikalisch apparative Therapie

Bei vielen Patienten ist die Maskierung der Ohrgeräusche mittels externer Geräusche möglich. Der Maskierungseffekt durch Umweltgeräusche ist ein wesentlicher Faktor für die Reduzierung der Tinnitusbelästigung, akustische Isolation verstärkt den Leidensdruck erheblich.

Bei der Maskierungstherapie können Umgebungsgereusche von natürlichen Schallquellen, wie z.B.: Regen, Brandung, usw. genutzt werden, aber auch technischen Geräuschquellen wie z.B. Radio, oder spezielle Maskierungsgeräte die Breitbandgeräusche erzeugen. Auch bereits vorhandene Hörhilfen können entsprechend angepasst werden, da bei über 80% der Tinnitus-Betroffenen die Ohrgeräusche Begleitsymptom eines Hörschadens sind.

4.5.2. Beratende Psychotherapie

Jastreboff und Hazell (1993) entwickelten ein Gesamtkonzept zur Behandlung von Patienten mit chronischem Tinnitus: die Retraining-Therapie.

Ziel ist eine Desensibilisierung des Bewusstseins für die Ohrgeräusche. Sie besteht aus mehreren Schritten:

- Counseling: Eine intensive Beratung und Aufklärung über den Tinnitus
- Abschwächung tinnitusbedingter Stressreaktionen, die gedankliche Fixierung auf Ohrgeräusche muss unterbrochen werden, eventuell auch unter zu Hilfenahme von Geräuschgeräten, Erlernen von Entspannungstechniken.
- Behandlung emotionaler und psychischer Störungen
- Behandlung von eventueller Schwerhörigkeit

4.5.3. Medikamentöse Therapie

Das Ziel der medikamentösen Behandlung ist das Beeinflussen der pathophysiologischen Prozesse, damit die dadurch ausgelöste Funktionsstörung normalisiert wird. Resultate klinisch kontrollierter Studien zeigen, dass nur bei einem kleinen Prozentsatz der Patienten können Ohrgeräusche durch Medikamente beseitigt oder wesentlich verbessert werden. Die drei grundlegenden Probleme der pharmakologischen Tinnitusbehandlung sind:

- Die Pathophysiologie die dem Tinnitus zu Grunde liegt ist nur teilweise geklärt, weshalb die Therapieansatzpunkte hypothetisch bleiben
- Es existieren nur wenige Pharmaka mit spezifischen Angriffspunkten im Bereich des auditorischen Systems, die gezielt zur Beseitigung einer Funktionsstörung eingesetzt werden können [Lenarz 1989]
- Bei manchen Pharmaka konnte zwar eine spezifische Wirkung auf die Funktionsabläufe des Innenohrs, Hörnervs, bzw. des zentralen auditorischen Systems nachgewiesen werden, deren Nebenwirkungen machen jedoch eine systematische Gabe in der erforderlichen Dosis häufig unmöglich [Feldmann 1998].

Die wichtigsten Hypothesen die als Ansatzpunkte für die medikamentöse Tinnitustherapie dienen sind [Feldmann 1998]:

- Cochleaperfusion
- Ionentransportvorgänge
- Transmission an sensorineuralen und neuronalen Synapsen
- Neurale Kodierung im Hörnerv
- Zentralauditorische Prozesse

Die meisten Medikamente die zur Tinnitusbehandlung eingesetzt werden zielen auf eine Durchblutungsförderung, bzw. bessere Sauerstoffversorgung ab. Durch die Gabe von Medikament soll die Fließeigenschaft des Blutes erhöht werden und durch die gesteigerte Cochleadurchblutung deren Sauerstoffversorgung verbessert werden.

Die Hemmung entzündlicher Vorgänge soll durch die Verabreichung von Corticoiden erreicht werden, wobei dies indirekt ebenfalls verbesserter Cochleaperfusion bewirkt.

Durch Einsatz von Substanzen die gewisse Rezeptoren blockieren, wird versucht einen gestörten Transmitterhaushalt wieder ins Gleichgewicht zu bringen.

Pathologische Spontanaktivität wird versucht durch die Gabe von Lidocain (Lokalanästhetikum) zu behandeln, was bei vielen Patienten zu vorübergehender Unterdrückung des Tinnitus führt.

4.5.4. Sonstige Therapieformen

Da bislang keine allgemein wirksame Therapieform gefunden werden konnte, gibt es viele alternative Ansätze mit denen man versucht Tinnitus zu behandeln. Einige Beispiele dafür sind:

- Hyperbare Sauerstofftherapie (Dabei wird mit Hilfe einer Druckkammer der Sauerstoffpartialdruck gesteigert, wodurch in Blut und Gewebe die absolute physikalische Menge an gelöstem Sauerstoff erhöht wird.)
- Musiktherapie
- Akupunktur
- Transkranielle Magnetstimulation

Für die meisten Methoden kann durch klinische Studien keine Wirksamkeit nachgewiesen werden, in vielen Fällen liegen aber auch keine oder unzureichende Untersuchungen vor. Die Behandlung mittels transkranieller Magnetstimulation scheint hingegen, wie aus manchen Studien hervorgeht, erfolgsversprechender zu sein, nach Kleinjung et al. (2005) handelt es sich dabei um „ein viel versprechendes Instrument zur Diagnostik und Behandlung des Tinnitus“. Es gibt aber auch kritischere Betrachtungsweisen [Plewnia et al. 2003].

Durch die Beeinflussung kortikaler Hyperaktivitäten soll die Tinnituswahrnehmung modifiziert werden. Da wie in Kap. 4.4.3 beschrieben erhöhte neuronale Aktivierungen in Verbindung mit Tinnitus festgestellt werden konnten, scheint die TMS als potenzielle Behandlungsmöglichkeit zu sein.

Die TMS wird auch in der Behandlung depressiver Erkrankungen sowie in der Diagnostik zur Untersuchung der Leitfähigkeit motorischer Bahnen mit gutem Erfolg eingesetzt [Kleinjung et al. 2005].

Auf die TMS wird in der restlichen vorliegenden Arbeit näher eingegangen.

5. Transkranielle Magnetstimulation

5.1. Allgemeines

Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) werden Bereiche des Gehirns mittels elektrischer Felder stimuliert. Im Gegensatz zur Elektrostimulation werden bei dieser Methode die elektrischen Felder durch zeitlich veränderliche Magnetfelder induziert. Es handelt es sich dabei um eine nichtinvasive Methode.

Die TMS findet Anwendung in Bereichen der Hirnforschung, zur Diagnostik in der Neurologie und als Therapieform (z.B.: bei Depressionen).

Die transkranielle Magnetstimulation wurde erstmals von Barker et al. (1985) vorgestellt.

5.1.1. Induktion

Die Magnetstimulation beruht auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion: Wird ein Leiter von Strom durchflossen, so baut sich um ihn herum ein Magnetfeld auf. Die Richtung der Feldlinien des Magnetfeldes ist abhängig von der Richtung in der der Strom fließt (Abb. 5.1). Wird die Stromrichtung im Leiter geändert, richtet sich das Magnetfeld neu aus.

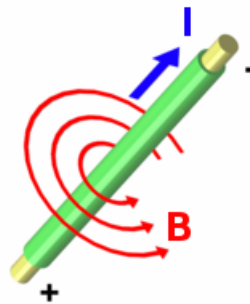


Abb. 5.1 Ein von Strom I durchflossener Leiter erzeugt ein Magnetfeld B , dessen Feldlinien kreisförmig um den Leiter herum verlaufen. Die Richtung der Feldlinien kann durch die Rechte Hand Regel bestimmt werden: wird der Leiter mit der rechten Hand so umfasst, dass der Daumen mit der Spitze in Stromrichtung zeigt, dann zeigen die Finger die Richtung des entstehenden Magnetfeldes an.

Befindet sich in einem zeitlich veränderlichen Magnetfeld leitendes Material, wie etwa das Gewebe des Schädelinneren, so wird dort elektrische Spannung induziert. Die induzierte Spannung erzeugt elektrischen Strom. Bei der TMS wird in einer Spule ein kurzer, starker Strompuls erzeugt, wodurch sich ein transientes Magnetfeld aufbaut. Die Spule wird über den zu stimulierenden Bereich gehalten (Abb. 5.2). Im Schädelinneren

entsteht ein elektrisches Feld, welches mit zunehmender Entfernung von der Spule schwächer wird.

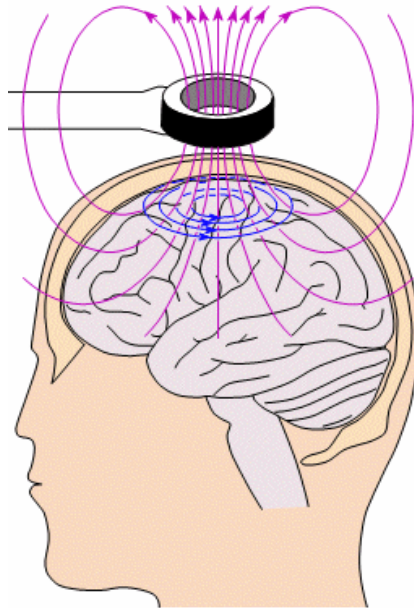


Abb. 5.2 Prinzip der Magnetstimulation. Die Spule wird über den zu stimulierenden Bereich gehalten. Die magentafarbenen Linien stellen das Magnetfeld dar, die blauen Linien den induzierten Strom. Die Richtung des induzierten Stroms hängt vom Vorzeichen der Ableitung des Magnetfeldes ab. [Malmivuo und Plonsey 1995]

5.1.2. Magnetstimulation vs. Elektrostimulation

Sowohl bei der Magnetstimulation, als auch bei der Elektrostimulation wird in das zu stimulierende Gewebe ein elektrisches Feld appliziert. Die Magnetstimulation hat den Vorteil, dass kein physischer Kontakt zwischen Spule und dem zu stimulierenden Gewebe erforderlich ist. Das Vorbereiten der Hautoberfläche für das Anbringen der Elektroden entfällt. Die Magnetstimulation ist schmerzfrei, da gegenüber der Elektrostimulation die Erregung sensorischer Nervenendigungen im Kontaktbereich der Elektroden entfällt. Ein magnetisches Feld durchdringt insbesondere nicht leitende Strukturen (wie z.B.: Knochen) ohne großen Verlust, da der induzierte elektrische Strom, dessen magnetisches Feld das applizierte magnetische Feld schwächt, reduziert ausfällt.

5.1.3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen der TMS sind selten. Es kann zu unerwünschten Muskelzuckungen und Kopfschmerzen kommen, wenn sich der zu stimulierende Bereich nicht gut genug abgrenzen lässt. Selten treten auch epileptische Anfälle auf.

Generell ist aber zu bemerken, dass bei der TMS strenge Auflagen gelten, die die Sicherheit des Probanden gewährleisten.

5.2. *Prinzipieller technischer Aufbau von Magnetstimulatoren*

5.2.1. Bestandteile eines Magnetstimulators

Ein Magnetstimulator besteht im Wesentlichen aus einem Kondensator, einer Stimulationsspule und einem elektronischen Schalter (Thyristor), welcher die Verbindung zwischen Kondensator und Spule schließt. (Abb. 5.3) Der Kondensator wird über ein Hochspannungsnetzteil auf bis zu 5000 V aufgeladen. Bei Schließen des Schalters entlädt sich der Kondensator und es fließen kurzzeitig bis zu 10000 A Strom durch die Spule. Dabei wird ein starkes transientes Magnetfeld aufgebaut. Die Richtung des dadurch im Gewebe induzierten Stroms ist entgegengesetzt zur Richtung des in der Spule fließenden Stroms. (Lenzsche Regel)

5.2.2. Schaltungen/Schaltplan

Es wird zwischen biphasischen und monophasischen Schaltungen unterschieden (Abb. 5.3).

Bei **biphasischen Schaltungen** (Abb. 5.3a) bewirkt das Magnetfeld, dass der Stromfluss anhält bis die gesamte Ladung zurück in den Kondensator geflossen ist und dieser dann mit umgekehrter Polarität wieder aufgeladen ist. Anschließend fließt die Ladung zurück in die entgegengesetzte Richtung. Es entsteht eine Sinusschwingung. Es handelt sich dabei um eine gedämpfte Schwingung, da sie aufgrund der Verluste im Schwingkreis langsam schwächer wird. Bei den meisten Stimulatoren wird der Schwingkreis nach einer Periode unterbrochen, sodass ein biphasischer Stimulationspuls entsteht.

Bei der **monophasischen Schaltung** (Abb. 5.3b) fließt der Strom nicht zurück in den Kondensator, sondern wird nach einer Viertelschwingung über eine Diode und einen Lastwiderstand abgeleitet, es entsteht ein monophasischer Impuls.

Die Frequenz der Schwingung wird durch die Kapazität des Kondensators, die Induktivität der Spule und den Widerstand bestimmt und beträgt bei herkömmlichen Stimulatoren ca. 2000-4000 Hz, was einer Schwingungsdauer von 250-500 μs entspricht [Kammer und Thielscher 2003].

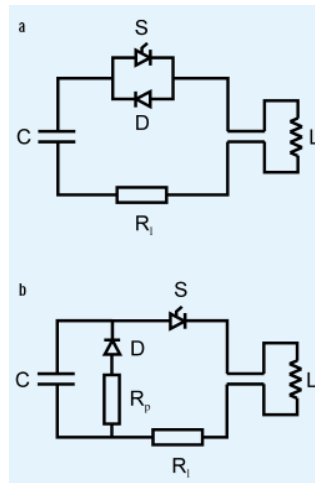


Abb. 5.3 Ersatzschaltbilder für eine a) biphasische Schaltung bzw. b) eine monophasische Schaltung. C: Kondensator, L: Stimulationsspule, S: Schalter, D: Diode, RI: Innenwiderstand des Schaltkreises, R_p: Leistungswiderstand. [Kammer und Thielscher 2003]

5.3. Wirkungsweise

Die Magnetstimulation führt im Gehirn zur Auslösung von Aktionspotenzialen der Nervenzellen im Cortex. Die durch das zeitlich veränderliche Magnetfeld induzierte Spannung ruft an den Zellmembranen eine Potenzialdifferenz hervor, was zur Hyper- bzw. Depolarisation der Neuronen führt. Bei der Depolarisation entsteht ein Aktionspotenzial.

Es wird angenommen, dass die Erregung am ehesten am Axon einer Nervenzelle stattfindet. Die erforderliche Magnetfeldstärke ist also am geringsten, wenn das induzierte elektrische Feld in Richtung des Axons verläuft. Feldkomponenten senkrecht zum Axon können vernachlässigt werden, da sie sehr viel größer sein müssten, um ein Aktionspotenzial auszulösen. Größe und Richtung des elektrischen Feldes spielen daher eine wichtige Rolle.

Das Ruhepotenzial einer Nervenzelle liegt zwischen -50 und -70 mV. Um ein Aktionspotenzial auszulösen, muss das Membranpotenzial bis zum Schwellenpotenzial angehoben werden. Durch das induzierte elektrische Feld muss das Membranpotenzial deshalb auf ca. -30 bis -40 mV depolarisiert werden. Um das gewünschte Ergebnis zu erreichen ist es ausschlaggebend wie stark das induzierte elektrische Feld ist und wie lange es anliegt.

Die Magnetstimulation mit höherer Pulsfrequenz ist effizienter.

5.4. Wirksamkeit der TMS - wesentliche Parameter

Die Wirksamkeit der TMS ist durch viele verschiedene Faktoren bestimmt. Ausschlaggebend sind: die Parameter des Schwingkreises, welche die Stimulationsfrequenz mit einer bestimmten Aufstrichgeschwindigkeit bestimmen, die Pulsform, die gespeicherte Energie und die Geometrie der Spule, sowie die schon weiter oben erwähnte Richtung des induzierten elektrischen Feldes.

5.5. Auswirkung der Pulsformen

Monophasische und biphasische Pulse, welche mit der jeweiligen Schaltung erzeugt werden, unterscheiden sich in ihrer Form (Abb. 5.4).

Bei der **monophasischen Stimulation** hat das Membranpotenzial ein einzelnes Maximum, zu Beginn des Stimulationspulses (Abb. 5.4).

Bei der **biphasischen Stimulation** hat das Membranpotenzial zwei Extrema, ein Maximum, wie auch bei der monophasischen Stimulation, zu Beginn der Stimulationspulses und ein anschließendes Minimum, welches immer stärker ist, als das initiale Maximum (Abb. 5.4c). Dadurch ist der biphasische Puls in erster Linie durch das induzierte Potenzialminimum wirksam.

Bei der monophasischen Stimulation werden also höhere Intensitäten benötigt, um die gleiche Wirkung zu erzielen.

Ob ein Axon durch ein beschriebenes Minimum oder Maximum hyper- oder depolarisiert wird, ist, wie schon weiter oben erwähnt, von der Richtung des elektrischen Feldes in Bezug auf die Lage des Axons abhängig, welche bei kortikalen Neuronen nicht bekannt ist.

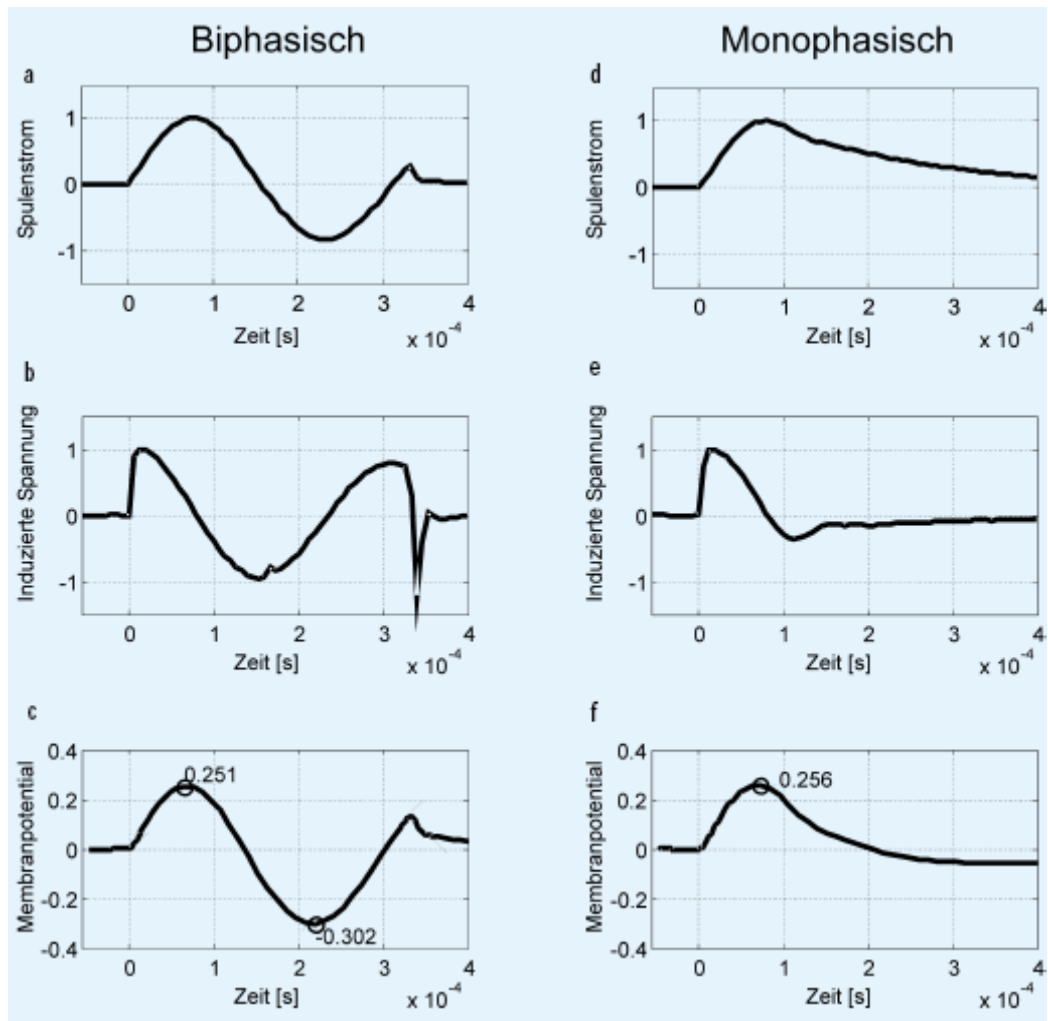


Abb. 5.4 Pulsformen von biphasischen (a, c, e) und monophasischen (b, d, f) Stimulatoren. Oben (a, d) sind die Ströme in der Spule gezeigt, in der Mitte (b, e) die im Gewebe induzierten elektrischen Felder und unten (c, f) das Membranpotential eines Modellaxons. Die induzierten Felder im Gewebe (b, e) entsprechen der Ableitung des Spulenstroms. Die Aufstreichzeit ist die Zeit, die der Strom in der Spule benötigt, um von 0 auf das Maximum anzusteigen (a, d). Nach dieser Zeit ändert sich die Polarität des induzierten elektrischen Feldes (b, e). Das Membranpotential (c, f) ergibt sich (vereinfacht ausgedrückt) aus dem Integral des induzierten elektrischen Feldes unter der Annahme einer Membranzeitkonstante von 150 ms. Der Betrag des Potentials ist beim biphasischen Puls (c) in der ersten (hier positiven) Halbwelle kleiner als in der zweiten (hier negativen) Halbwelle. [Kammer und Thielscher 2003]

5.5.1. Spulenformen

Die unterscheidet in erster Linie zwei verschiedene Spulentypen: die einfache Rundspule und die Doppelspule (Abb. 5.5, Abb. 5.6).

Bei der einfachen **Rundspule** (Abb. 5.5) befinden sich die Windungen des Leiters spiralförmig in einer Ebene. Betrachtet man die induzierte elektrische Feldstärke in einer Fläche mit bestimmtem Abstand (z.B.: 1 cm) zur Rundspule, so liegt das Maximum gegebenenfalls nicht im Mittelpunkt der Spule, sondern kreisförmig über den Spulenwindungen. Es zeigt sich ein trogförmiger Feldstärkenverlauf (Abb. 5.7). Für Spulenabstände viel größer als der Spulendurchmesser würde das Maximum in der Mitte der Spule zu liegen kommen.

Die **Doppelspule** (Abb. 5.6) wird auch als Schmetterlingsspule oder Achterspule bezeichnet. Sie besteht aus zwei nebeneinander liegenden Spulen, die gegenläufig von Strom durchflossen sind. Dies erlaubt eine etwas fokaliere Stimulation, da sich die Feldanteile in der Mitte summieren. Der Feldstärkenverlauf zeigt an dieser Stelle eine Art Zapfen (Abb. 5.7).

Die Intensität des Magnetfelds nimmt mit der Entfernung zur Spule ab. In Folge dessen kann eine größere Eindringtiefe in das Gewebe durch Erhöhung der Stimulationsintensität erreicht werden. Das induzierte Feld wird aber immer an dem näher zur Spule liegende Gewebe, also im Bereich der an der Schädeloberfläche liegenden Cortex, stärker sein, weshalb eine Erregung der Nervenzellen am ehesten dort erfolgt.

Ein Fokussieren auf eine Region in der Tiefe ist, unabhängig von Spulenform und Spulenverteilung, nicht möglich.

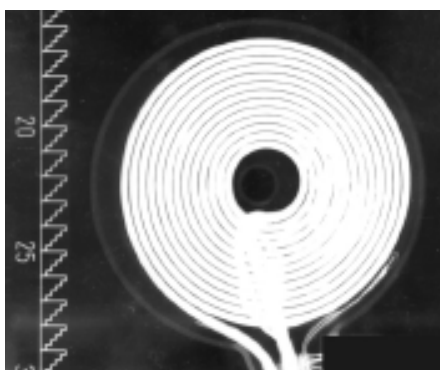


Abb. 5.5 Röntgenaufnahme einer Rundspule [Kammer und Thielscher 2003]

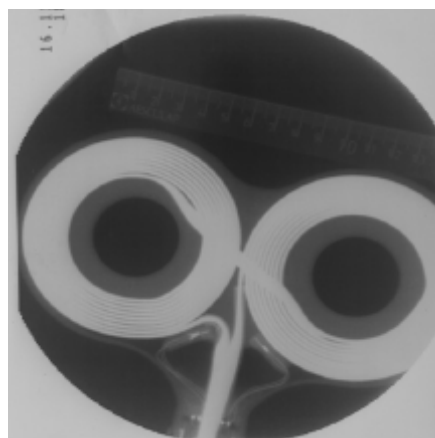


Abb. 5.6 Röntgenaufnahme einer Doppelspule [Kammer und Thielscher 2003]

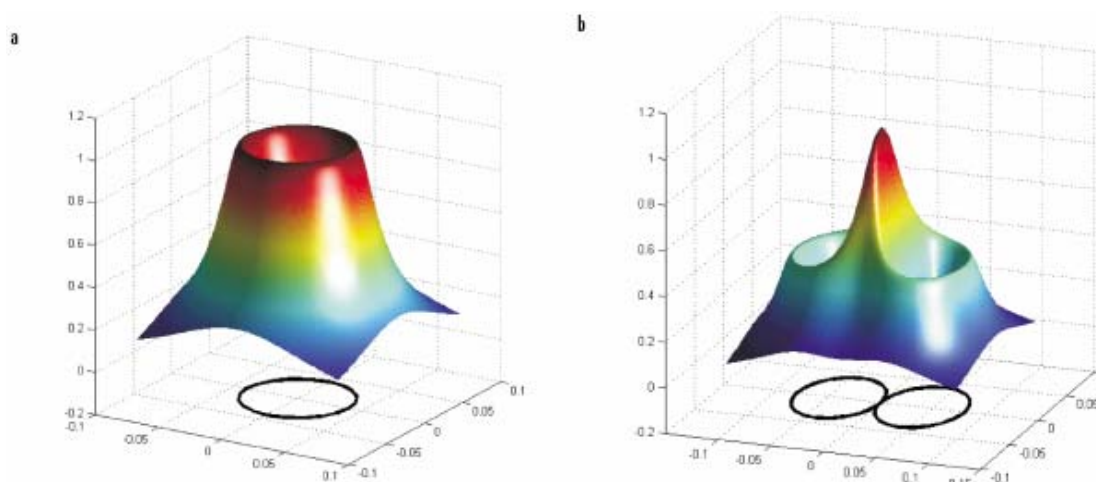


Abb. 5.7 Verteilung der elektrischen Feldstärke a) einer Rundspule, b) einer Doppelspule. Es ist der Betrag des Vektorpotenzials in Luft einen cm über der Leiterschleife dargestellt. Die Spule befindet sich in der x - y -Ebene, die z -Achse bildet die Feldstärke ab und stellt keine Raumebene dar. Die Spulen sind schematisch als Kreise dargestellt. [Kammer und Thielscher 2003]

5.6. Stimulationsintensität - Motorische Schwelle

Die Induktion des richtigen Maßes an elektrischem Strom in der Zielregion ist von großer Bedeutung, da weder Unter- noch Überstimulation Ziel führend ist.

Um das Maß der Intensität der Stimulation zu bestimmen, wird oft der so genannte **Motor Threshold (MT)**, benutzt. Dabei handelt es sich um eine Prozentangabe der Maximalleistung des Gerätes: die experimentell ermittelte, kleinste Stimulationsintensität, welche auf den motorischen Cortex angewandt werden muss, um verlässlich eine motorische Antwort zu erzeugen (z.B.: sichtbares Zucken in einem vordefiniertem Muskel der Hand).

Die Bestimmung des MT ist erforderlich um die Sicherheit zu gewährleisten und ermöglicht weiters aussagekräftige Vergleiche (zw. Verschiedenen Patienten, verschiedenen Studien, etc.).

Zu beachten ist, dass der MT zwischen verschiedenen Personen aufgrund von, Kopfform, kortikaler Erregbarkeit, medikamentöser Behandlung, beträchtlich variieren kann.

Aus Bildgebenden Verfahren ist ersichtlich, dass sich auch die Abstände der verschiedenen Bereiche des Cortex zur Oberfläche, von jenem des motorischen Cortex signifikant unterscheiden.

Wenn die Intensität der TMS, die auf nichtmotorische Region angewandt wird, auf dem MT basiert, und sich diese Regionen in der Tiefe vom motorische Cortex (zur Kopfhaut hin) unterscheiden, unterscheidet sich damit auch der Abstand der zu stimulierenden Region zur Spule, und resultiert in unterschiedlich effizienter Stimulation.

Ein Vergrößern des Abstandes zwischen Spule und stimuliertem Cortex, reduziert den Effekt der Stimulation.

Dies zeigt die Notwendigkeit der Berücksichtigung kortikaler Abstände bei der Kalibrierung der Intensität der TMS [Stokes et al. 2005].

Aus Spulenhändlerangaben (z.B.: 1,9 Tesla maximale Feldstärke von Medtronic-Dantec Doppelspule MC-B70) und Messungen der Motorischen Schwelle bei Probanden [Kammer und Thielscher 2003] lässt sich ableiten, dass das Magnetfeld der TMS mindestens bei ca. 0,6 Tesla liegen muss, um noch ein Muskelzucken bzw. eine Reaktion im EMG festzustellen. Dies führt zu der Annahme, dass Magnetfelder unter dieser Grenze, keine APs auslösen können.

Für das Auslösen von APs mittels TMS ist nicht nur die Stärke des Magnetfeldes, sondern insbesondere die Pulsform der Stimulation entscheidend (also Stärke und Dauer des Magnetfeldes). Ausschlaggebend ist die Änderung des Magnetfeldes über die Zeit, da sich das induzierte elektrische Feld proportional zu diesem Gradienten verhält. Dadurch lässt sich erklären, warum bei der Magnetresonanztomographie, bei der mit vergleichbar großen Magnetfeldern gearbeitet wird (ca. 1,5-3 Tesla) im Normalfall keine APs ausgelöst werden. Bei der Magnetresonanztomographie ist das Feld zunächst stationär, bei der TMS handelt es sich um ein transientes Feld wie bereits weiter oben erläutert.

6. Physikalische Grundlagen

6.1. Maxwellgleichungen

Die Maxwellgleichungen beschreiben elektromagnetische Felder und sind die grundlegenden Gleichungen der Elektrodynamik.

Es handelt sich dabei um ein gekoppeltes System linearer, partieller Differentialgleichungen, welches die **zeitliche Entwicklung von elektromagnetischen Feldern im Raum** beschreibt. James Clark Maxwell (1831-1879) hat die bis zum damaligen Zeitpunkt bekannten Gesetzmäßigkeiten: das amperesche Gesetz, das faradaysche Induktionsgesetz und das Gaußsche Gesetz, um den Verschiebungsstrom erweitert und die Zusammenhänge mathematisch formuliert.

Die Maxwellgleichungen können in differentieller Form und in einer äquivalenten integralen Form geschrieben werden. Die differentielle Formulierung der Feldgleichungen gilt in jedem Raum-Zeitpunkt.

Im Folgenden wird die differentielle Form verwendet, da sie zu Differentialgleichungen führt, welche mittels der finiten Elemente Methode gelöst werden können.

Man unterscheidet zwischen Feldgleichungen und Materialgleichungen. Die Feldgleichungen gelten unabhängig davon, welche Materialien sich in den Feldern befinden. Die Materialgleichungen hingegen beschreiben die elektromagnetischen Eigenschaften des Mediums, in dem sich das elektromagnetische Feld ausbreitet.

$$\nabla \times \mathbf{B} = \mu_0 \mathbf{J} + \mu_0 \varepsilon_0 \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} \quad (1)$$

$$\nabla \times \mathbf{E} = - \frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \quad (2)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{E} = \frac{\rho}{\varepsilon_0} \quad (3)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0 \quad (4)$$

Wenn sich Materie im Raum befindet, dann gehen deren spezifische Eigenschaften über die Vektorfelder \mathbf{D} (dielektrische Verschiebung) und \mathbf{H} (magnetische Feldstärke) ein und die Maxwellgleichungen nehmen folgende Form an:

$$\nabla \times \mathbf{H} = \mathbf{J} + \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} \quad (5)$$

**Maxwellgleichungen in
Materie**

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \quad (6)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{D} = \rho \quad (7)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0 \quad (8)$$

Gleichung (1) ist das Amperesches Durchflutungsgesetz, es besagt, dass die Bewegung elektrischer Ladung ein Magnetfeld verursacht. Gleichung (2) ist das Faradaysche Induktionsgesetz und besagt, dass ein zeitlich veränderliches Magnetfeld ein elektrisches Feld verursacht, das nicht wirbelfrei ist. Gleichung (3) sagt aus, dass die freien elektrischen Ladungen q die Quellen der dielektrischen Verschiebung \mathbf{D} sind und Gleichung (4) stellt fest, dass das Magnetfeld quellenfrei ist.

Die Maxwellgleichungen erklären die Beziehung der grundlegenden Größen der Elektrodynamik.

Bei den Größen \mathbf{J} , \mathbf{E} , \mathbf{D} , \mathbf{B} , \mathbf{H} handelt es sich um Vektorfelder:

Die *elektrische Stromdichte* \mathbf{J} gibt an, wie viel Strom I pro Flächeneinheit fließt und wird in $\frac{A}{m^2}$ angegeben.

Die *elektrische Feldstärke* \mathbf{E} ist die Kraft pro Ladungseinheit und wird in $\frac{V}{m}$ gemessen.

Der Verschiebungsstrom \mathbf{D} wird auch als *dielektrische Verschiebung* oder elektrische Flussdichte bezeichnet und seine Angabe erfolgt in $\frac{As}{m^2}$.

Die *Magnetische Induktion* \mathbf{B} wird auch als magnetische Flussdichte oder einfach als Magnetfeld bezeichnet. Sie gibt die Stärke des Magnetischen Flusses an. Ihre Angabe erfolgt in Tesla (T).

Die *magnetische Feldstärke* \mathbf{H} beschreibt die Stärke eines Magnetfeldes und ist die Ursache für den Magnetischen Fluss. Sie wird in $\frac{A}{m}$ angegeben.

Die *elektrische Ladungsdichte* ρ beschreibt eine Ladungsverteilung.

Die Vektorfelder \mathbf{B} und \mathbf{D} hängen über die so genannten Materialgleichungen mit den Feldern \mathbf{E} und \mathbf{H} zusammen.

Die Materialeigenschaften μ und ϵ gehen über \mathbf{D} und \mathbf{H} in die Maxwellgleichungen ein.

\mathbf{D} ist über die Materialgleichungen und die dabei auftretende dielektrische Leitfähigkeit ϵ mit \mathbf{E} verknüpft.

\mathbf{B} ist über die Materialgleichungen und die dabei auftretende magnetische Leitfähigkeit μ mit \mathbf{H} verknüpft.

\mathbf{J} ist über die Materialgleichungen und die dabei auftretende elektrische Leitfähigkeit σ mit \mathbf{E} verknüpft.

$$\mathbf{D} = \varepsilon_0 \varepsilon_r \mathbf{E} \quad (9)$$

$$\mathbf{B} = \mu_0 \mu_r \mathbf{H} \quad (10)$$

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E} \quad (\text{ohmsches Gesetz}) \quad (11)$$

wobei die Materialkonstante ε_0 für die Permittivität des Vakuums bzw. μ_0 für die Permeabilität des Vakuums steht. ε_r steht für die relative Permittivität und μ_r für die relative Permeabilität des Materials. σ ist die elektrische Leitfähigkeit, welche in S/m angegeben wird.

Eine weitere grundlegende Gleichung ist die Kontinuitätsgleichung. Sie sagt aus, dass die elektrische Ladung erhalten bleibt.

$$\text{Kontinuitätsgleichung} \quad \nabla \cdot \mathbf{J} = -\frac{\partial \rho}{\partial t} \quad (12)$$

6.2. Quasistatische elektromagnetische Felder

Elektromagnetische Felder können in verschiedene Sonderfälle eingeteilt werden, wie z.B. zeitlich langsam veränderliche Felder, welche auch als quasistatische Felder bezeichnet werden. Dies erlaubt eine Vereinfachung der Gleichungen.

Wechselströme erzeugen Wechselfelder. Quasistatische Felder variieren so langsam, dass die Laufzeit der Feldänderung durch das relevante Raumgebiet vernachlässigbar klein ist. In quasistationären Stromkreisen folgt das Magnetfeld den Stromänderungen verzögerungsfrei. Mathematisch bedeutet das, dass unter diesen Bedingungen der Verschiebungsstrom $\frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t}$ in den Maxwellgleichungen vernachlässigt werden kann:

Die Vernachlässigung des Verschiebungsstroms kann durch den Vergleich mit dem Leitungsstrom begründet werden, da der Verschiebungsstrom in Relation zum Leitungsstrom sehr viel kleiner ist.

Das quasistationäre Magnetfeld im relevanten Raumgebiet ist jeweils gleich dem, das ein stationärer Strom mit der momentanen Stromstärke des Wechselstroms erzeugen würde.

Vereinfachte Maxwellgleichungen für zeitlich langsam veränderliche Felder

$$\nabla \times \mathbf{H} = \mathbf{J} \quad (13)$$

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t} \quad (14)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{D} = qv = \rho \quad (15)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0 \quad (16)$$

Die Kontinuitätsgleichung im Fall der quasistatischen Vereinfachung lautet:

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = 0 \quad (17)$$

Unter der Annahme quasistationärer Felder, können Induktionsvorgänge, elektromagnetische Kraftübertragung, Diffusion elektromagnetischer Felder, Skineffekt, Wirbelströme, sowie Abschirmung elektromagnetischer Felder berechnet werden, nicht aber die Herleitung von Wellen, da dort der Verschiebungsstrom eine Rolle spielt.

6.3. Lorentzkraft

\mathbf{D} und \mathbf{H} hängen über die Materialgleichungen mit den Feldgrößen \mathbf{E} und \mathbf{B} zusammen, welche über die Lorentzkraft \mathbf{F} die Kraftwirkung des elektromagnetischen Feldes auf eine Ladung q beschreiben.

Die Lorentzkraft, ist die Kraft F , die eine bewegte Ladung erfährt. Sie erscheint im mitbewegten System, d.h. im Ruhesystem der Ladung, wie die Kraft eines elektrischen Feldes \mathbf{E}' .

$$\mathbf{F}/q = \mathbf{E}' \quad (18)$$

Für einen Beobachter, an dem sich das Ruhesystem der Ladung mit der Geschwindigkeit v vorbeibewegt gilt:

$$\mathbf{F}/q = (\mathbf{E} + v \times \mathbf{B}) \quad (19)$$

Damit ergibt sich im Falle eines leitenden Mediums folgende Stromdichte beobachtet werden:

$$\mathbf{J} = \sigma(\mathbf{E} + v \times \mathbf{B}) + \mathbf{J}^e \quad (20)$$

wobei es sich bei \mathbf{J}^e um eine extern erzeugte Stromdichte handelt.

Somit kann die erste Maxwellgleichung (13) durch folgende ersetzt werden:

$$\nabla \times \mathbf{H} = \sigma(\mathbf{E} + v \times \mathbf{B}) + \mathbf{J}^e \quad (21)$$

7. Computersimulation

Ein Modell einer transkraniellen Magnetstimulation soll mit Hilfe der finiten Elemente Methode erstellt werden.

Wie schon in Kap. 5 beschrieben durchfließt bei der TMS ein zeitlich veränderlicher Strom eine Spule, und erzeugt dadurch ein zeitlich veränderliches magnetisches Feld. Dieses Feld induziert in nahe liegendem leitendem Gewebe, wie dem Kopf, Strom.

Die Lösung mit Finiter Elemente Software erlaubt die Visualisierung der relevanten physikalischen Größen.

7.1. Finite Elemente Methode

Bei der finiten Elemente Methode handelt es sich um ein numerisches Verfahren für die näherungsweise Lösung partieller Differentialgleichungen. Das Modell wird durch die partiellen Differentialgleichungen beschreiben.

Das zu berechnende Gebiet wird in Teilgebiete, endlicher (finiter) Anzahl unterteilt. Daher leitet sich auch der Name der Methode ab. Bei zweidimensionalen Problemen wird das Grundgebiet in Dreiecke, Parallelogramme, oder Vierecke eingeteilt, die einzeln besser berechnet werden können, dieser Vorgang wird als Mesh bezeichnet. Ein Beispiel dafür ist in Abb. 7.1 zu sehen.

Die Finite-Elemente-Methode wird zur Berechnung der Eigenschaften von Objekten und zur Simulation physikalischer Modelle eingesetzt.

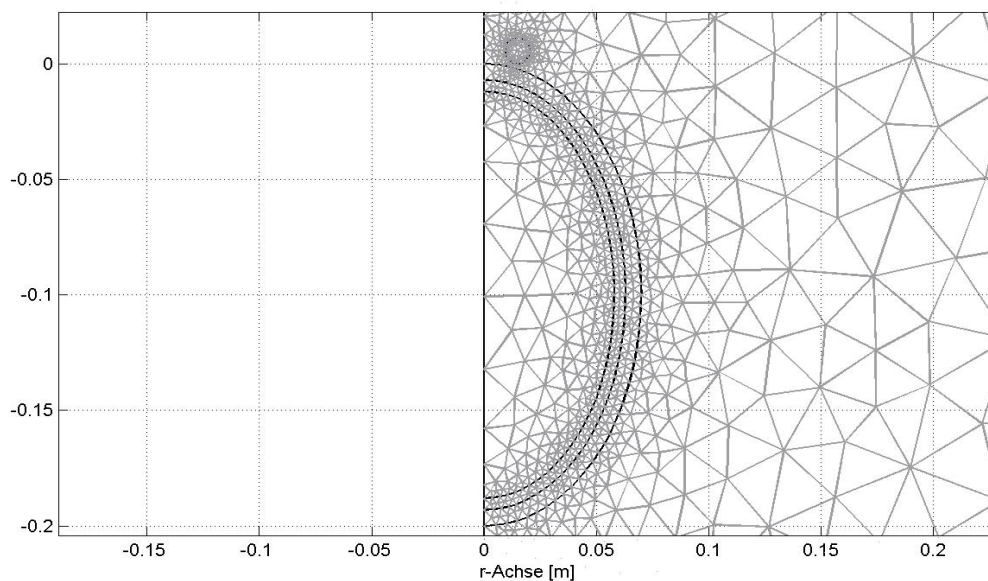


Abb. 7.1 Mesh

7.2. Modellgeometrie

Das Modell beruht auf einer vereinfachten Geometrie einer Spule und einem Kopf, in dem der Strom induziert werden soll. Der Kopf wird als Rotationskörper mit elliptischer Form modelliert, mit einer Höhe von 20 cm und einer Breite und Tiefe von jeweils 14 cm. Er wird in drei Schichten unterteilt, die den Skalp, den Schädelknochen und das Gehirn modellieren. In *Tabelle 3* sind die Dicke der Schichten und deren Leitfähigkeiten angegeben. Die stromdurchflossene Magnetspule ist symmetrisch über dem Kopf platziert und wird im Modell als Kreis dargestellt. Zwischen ihr und dem Kopf befindet sich ein Spalt, Spule und Kopf sind von Luft umgeben.

Gewebe	Dicke [mm]	Leitfähigkeit [S/m]
Skalp	7	0,45
Schädelknochen	5	0,00563
Gehirn		0,45

Tabelle 3 Daten der Schädelschichten

7.3. Externe Stromquelle

Der externe Stromquelle wird mit J^e spezifiziert und ist die Stromdichte in der Spule. Da für die Wirksamkeit der TMS nicht nur die induzierte Spannung, sondern auch deren zeitlicher Verlauf ausschlaggebend ist, wird die eingehende externe Stromdichte mit einer Pulsfunktion, die diesen zeitlichen Verlauf simulieren soll, multipliziert (22).

Da die Pulsfunktion zwischen 0 und 1 variiert entspricht J^e dem Maximalwert über den Zeitverlauf.

Gleichung (22) und Abb. 7.2 zeigen einen typischen (und im vorliegenden Modell verwendeten) Puls [Cerri 1995].

$$P(t) = At^2 e^{-\alpha t} \quad (22)$$

wobei

$$A = \frac{1}{T_{\max}^2} e^2, \quad \alpha = \frac{2}{T_{\max}} \quad \text{und } T_{\max} \approx 200 \mu\text{s}.$$

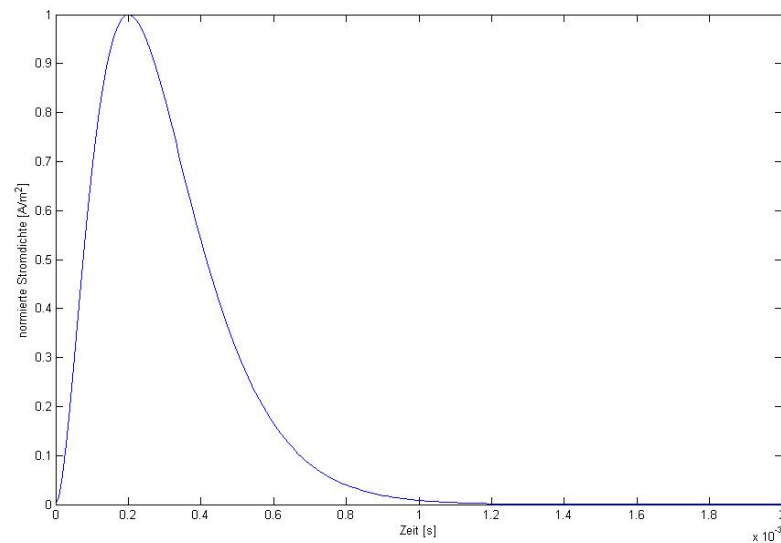


Abb. 7.2 Stimulationspuls

7.4. Modellannahmen

Auf Grund der vereinfachten Annahmen bezüglich der Geometrie des Modells, kann es axialsymmetrisch in 2D modelliert werden. Dabei wird angenommen, dass der Stromfluss \mathbf{J} , das elektrische Feld \mathbf{E} und das Vektorpotenzial \mathbf{A} ausschließlich in Winkelrichtung ϕ fließen und das magnetische Feld \mathbf{H} in der r - z -Modellierungsebene liegt (Abb. 7.3). [FEMLAB 2.3]

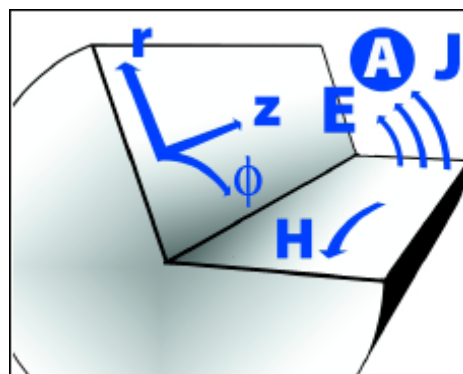


Abb. 7.3 Darstellung der Modellierungsebene
[FEMLAB 2.3]

Die Induktion des Stroms erfolgt also ausschließlich in azimuthaler Richtung $\mathbf{J}=[0, J_\phi, 0]$. Das bedeutet, dass auf Grund der axialsymmetrischen Annahme die Werte in der r - z -Ebene bei einem bestimmten Radius r und einer Höhe z für alle Winkel ϕ gleich sind. $J_\phi=J_\phi(r,z)$.

Wie in Kap. 6.2 erklärt, kann das Modell unter quasistatischen Bedingungen berechnet werden.

7.5. *Mathematisches Modell*

Die in Kap. 6.2 angeführten Maxwellgleichungen werden in eine für die Simulation geeignete Form gebracht.

Für die Berechnung ist die Darstellungsform mittels elektrodynamischer Potentiale \mathbf{A} und V (Kap. 7.5.1) geeigneter, als jene mittels \mathbf{H} - und \mathbf{E} -Feldern.

Die induzierte Stromdichte wird in zwei Schritten berechnet, da sie nicht unmittelbar aus der Berechnung für das zeitlich veränderliche Magnetfeld hervorgeht. Das heißt, dass zuerst \mathbf{A} berechnet wird und über eine zweite Gleichung die Werte für die Stromdichte abgeleitet werden.

7.5.1. Elektrodynamische Potentiale

Aufgrund der Quellenfreiheit von \mathbf{B} (16) kann das Vektorfeld durch ein Vektorpotenzial ausgedrückt werden:

$$\mathbf{B} = \nabla \times \mathbf{A} \quad (22)$$

Durch Einsetzen in die zweite Maxwellgleichung (14) und Vertauschen der zeitlichen und räumlichen Differentiation erhält man:

$$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial}{\partial t}(\nabla \times \mathbf{A}) \quad (23) \quad \rightarrow \quad \nabla \times \left(\mathbf{E} + \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t} \right) = 0 \quad (24)$$

Auf Grund der Wirbelfreiheit von (24) kann $\mathbf{E} + \partial \mathbf{A} / \partial t$ durch ein Skalarpotenzial dargestellt werden. Damit gelangt man zu folgender Darstellungsform:

$$\mathbf{E} = -\nabla V - \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t} \quad (25)$$

\mathbf{A} und V heißen elektromagnetische Potentiale, wobei \mathbf{A} das magnetisches Vektorpotenzial in [Vs/m] und V das elektrische Skalarpotenzial in [Volt] ist [Henke 2007].

7.5.2. Berechnung des induzierten Stroms

Für eine 2D Modellierung elektromagnetischer Felder, die nur eine Nicht-Null-Komponente haben, stellt die Berechnung über das Vektorpotenzial \mathbf{A} einen günstigen Ansatz dar.

Durch Einsetzen von (22), (25) und (10) in die erste Maxwellgleichung (21) erhält man folgende Darstellungsform:

$$\nabla \times (\mu^{-1} \mathbf{B} - \mathbf{M}) = \sigma \left(\left(-\nabla V - \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t} \right) + \mathbf{v} \times (\nabla \times \mathbf{A}) \right) + \mathbf{J}^e \quad (26)$$

Nochmaliges Einsetzen von (22) in (26) ergibt:

$$\nabla \times (\mu^{-1} (\nabla \times \mathbf{A}) - \mathbf{M}) = \sigma \left(\left(-\nabla V - \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t} \right) + \mathbf{v} \times (\nabla \times \mathbf{A}) \right) + \mathbf{J}^e \quad (27)$$

Und durch Umformen der Gleichung (27) erhält man:

$$\sigma \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t} + \nabla \times (\mu^{-1} \nabla \times \mathbf{A} - \mathbf{M}) - \sigma \mathbf{v} \times (\nabla \times \mathbf{A}) + \sigma \nabla V = \mathbf{J}^e \quad (28)$$

Die allgemeine Darstellung der elektrodynamischen Potentiale (28) beinhaltet also das magnetische Vektorpotenzial \mathbf{A} und das elektrische Skalarpotenzial V . Der Term $\sigma \nabla V$ kann im vorliegenden Fall jedoch vernachlässigt werden.

Die relevanten Materialeigenschaften, welche die Gleichung beeinflussen, sind die Leitfähigkeit σ , die relative Permeabilität μ und die Magnetisierung \mathbf{M} . \mathbf{v} ist die Geschwindigkeit des modellierten Objekts. Im vorliegenden Modell kann $\mathbf{M}=\mathbf{0}$, $\mathbf{v}=\mathbf{0}$ gesetzt werden.

Nachdem mit obiger Gleichung (28) $\mathbf{A}=[\mathbf{0}, A_\varphi, \mathbf{0}]$ erhalten wurde, erfolgt im 2. Schritt die Berechnung der induzierten Stromdichte \mathbf{J}^i .

Durch Einsetzen von:

$$\mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t} \quad (29) \text{ in (11)}$$

erhält man:

$$\mathbf{J}^i = -\sigma \frac{\partial \mathbf{A}}{\partial t} \quad (30)$$

8. Ergebnisse

Abb. 8.1 gibt einen Überblick über die Geometrie des Modells. Auf der Oberfläche farblich dargestellt ist das magnetische Vektorpotenzial A_φ , welches über die Gleichungen des Modells im ersten Schritt (Kap. 7.5.2) berechnet wird.

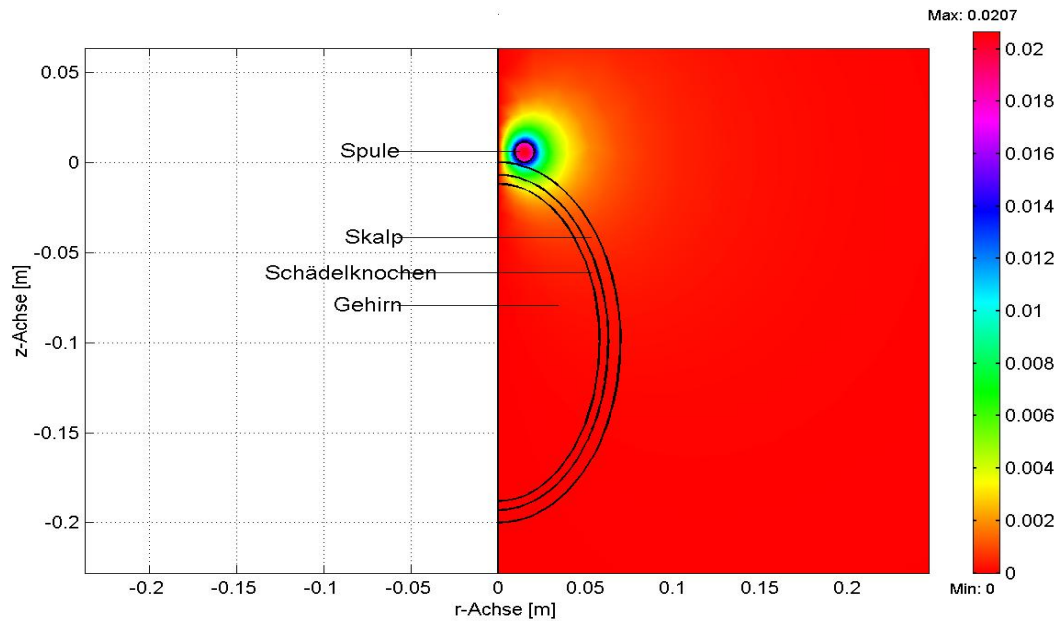


Abb. 8.1 Modellgeometrie mit der Darstellung von A_φ auf der Oberfläche

Abb. 8.2 zeigt den Stimulationspuls (Gl. 22) in der Spule mit der die externe Stromdichte multipliziert wird, um den zeitlichen Verlauf zu simulieren. Die Anstiegszeit (Zeit bis das Maximum der Amplitude erreicht ist) beträgt $200 \mu\text{s}$ und entspricht damit einer für die Anwendung typischen Form.

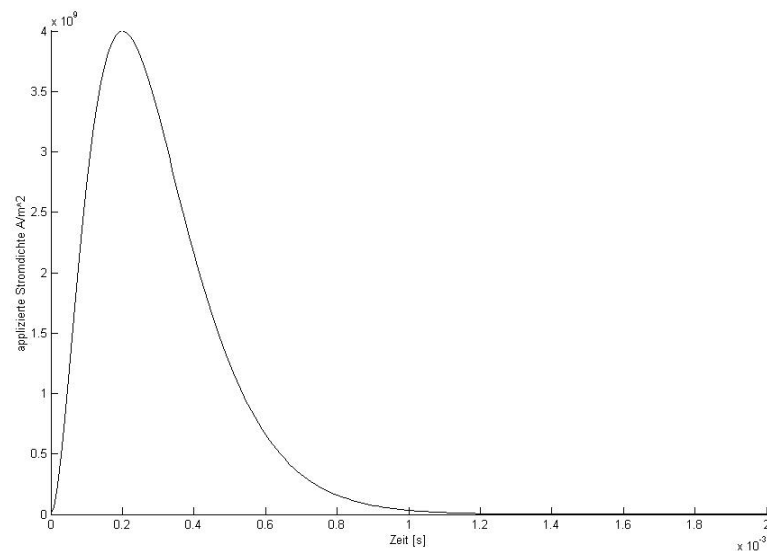


Abb. 8.2 Stimulationspuls

Im vorliegenden vereinfachten Modell liegen die Felder \mathbf{E} , \mathbf{A} und \mathbf{J} in der gleichen Ebene, der Transversalebene (= in Winkelrichtung φ) (Kap. 7.4). Das bedeutet, dass jeweils nur die φ -Komponenten der Vektoren nicht null, ihre Richtungen auf Grund der Modellannahmen also normal zur r-z-Ebene sind.

Für die Erregung einer Nervenfasers, deren Lage radial verläuft, wären diese Annahmen sehr ungünstig, da wie schon in Kap. 5.3 beschrieben, eine Nervenfasers am leichtesten durch Änderungen des elektrischen Feldes entlang ihrer Laufrichtung zu erregen ist und Komponenten, die normal zur ihr stehen, vernachlässigt werden können. Günstig für die Entstehung eines Aktionspotenzials ist also, wenn die Nervenfasers entlang der stärksten Änderung des elektrischen Feldes liegt.

Im Folgenden wird der Verlauf der φ -Komponenten der Felder \mathbf{E} , \mathbf{A} und \mathbf{J} in Abhängigkeit von der Zeit im jeweils gleichen Punkt des Cortex betrachtet. Der Punkt hat die Koordinaten $r = 0.0015$ m und $z = -0.015$ m und ist in Abb. 8.6 als kleiner roter Kreis eingezeichnet.

A_φ wurde in der Simulation durch das in Kap. 7.5 beschriebene mathematische Modell ermittelt. Sein zeitlicher Verlauf ist in Abb. 8.3 dargestellt. Aus A_φ kann durch dessen Ableitung nach der Zeit E_φ gewonnen werden (Gl. 29). E_φ ist in Abb. 8.4 zu sehen. Das Maximum von A_φ aus Abb. 8.3 bei ca. 0,55 ms, führt zu einem Nulldurchgang von E_φ im selben Zeitpunkt (Abb. 8.4). Aus E_φ kann in weiterer Folge J_φ gewonnen werden, da diese beiden Werte über die Konstante σ proportional zueinander sind (Gl. 30). Abbildung Abb. 8.5 zeigt die induzierte Stromdichte J_φ im betrachteten Punkt. Wenn man die beiden Abbildungen von Strompuls (Abb. 8.2) und J_φ (Abb. 8.5) vergleicht, fällt das unterschiedliche Vorzeichen auf, das auf die entgegengesetzte Richtung von angelegtem und induziertem Strom (Lenzsche Regel) zurückzuführen ist.

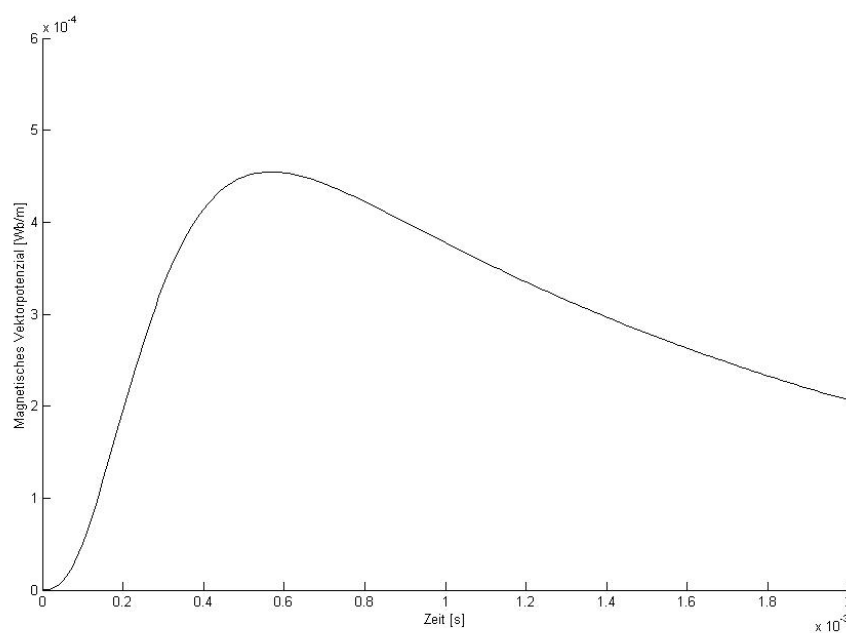


Abb. 8.3 A_φ in Abhängigkeit der Zeit

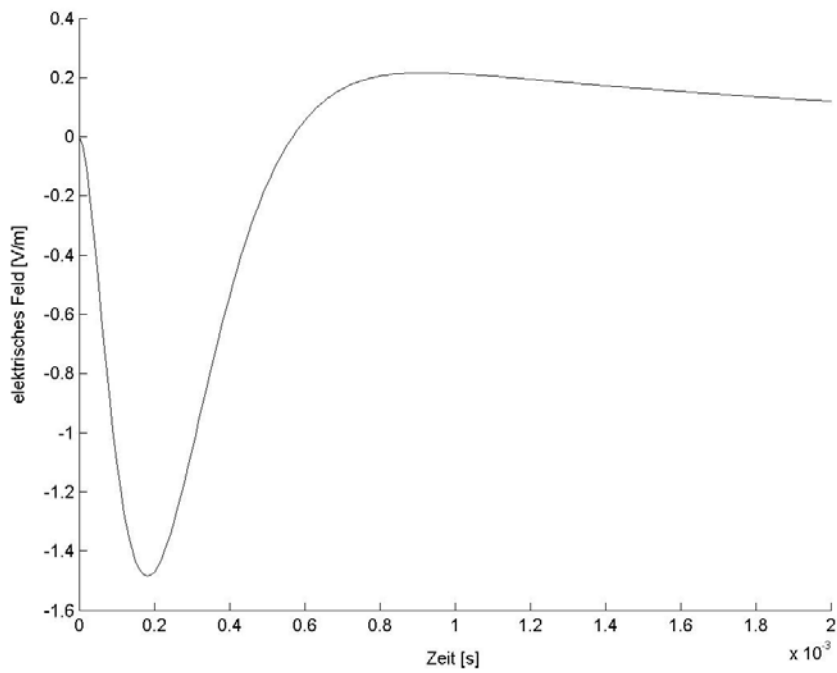


Abb. 8.4 E_φ in Abhängigkeit der Zeit

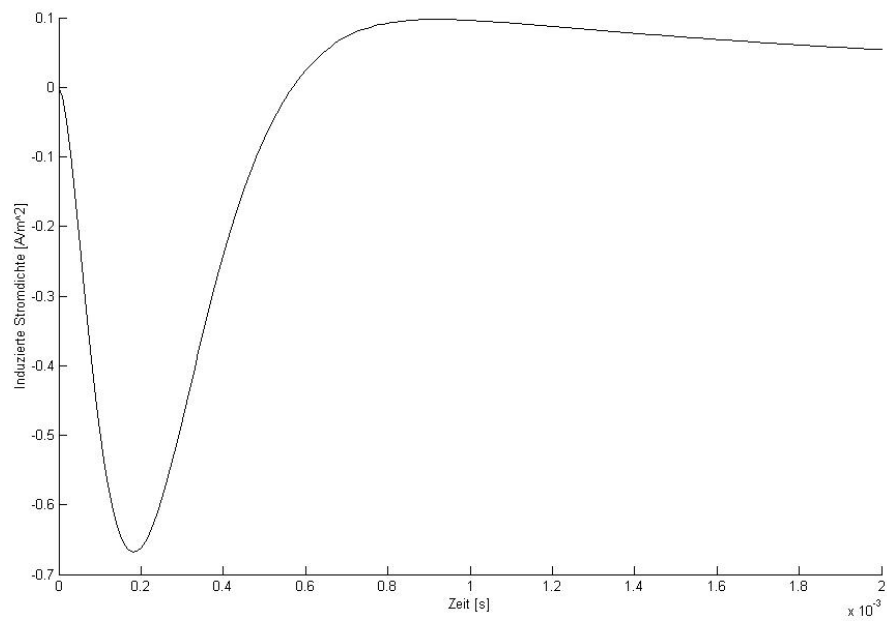


Abb. 8.5 J_φ in Abhängigkeit der Zeit

Das Magnetfeld \mathbf{B} ist in Abb. 8.6 als Oberflächenplot zu sehen.

Das Magnetfeld ist in der Mitte einer kleinen Spule am stärksten. Je größer der Innenradius einer Spule ist, desto mehr verlagert sich das Maximum des Magnetfelds vom Zentrum auf die Spulennenseite.

Zur Unterstützung der räumlichen Vorstellung des Magnetfelds sind in Abb. 8.7 die Feldlinien dargestellt. Magnetische Feldlinien geben in jedem Punkt die Richtung des Magnetfeldes an. Das Feld muss insgesamt um die z-Achse rotationsymmetrisch sein. Der Abstand zwischen benachbarten Feldlinien ist ein Anhaltspunkt für die Stärke des Magnetfeldes: je dichter die Feldlinien, desto stärker das Feld.

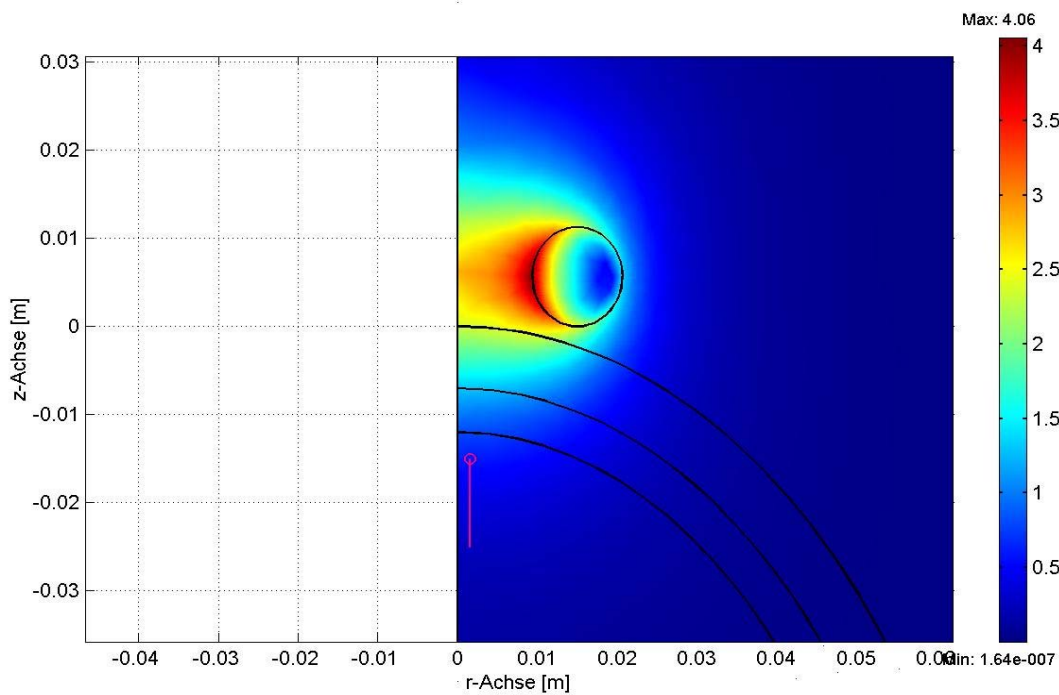


Abb. 8.6 Magnetfeld B als Oberflächenplot

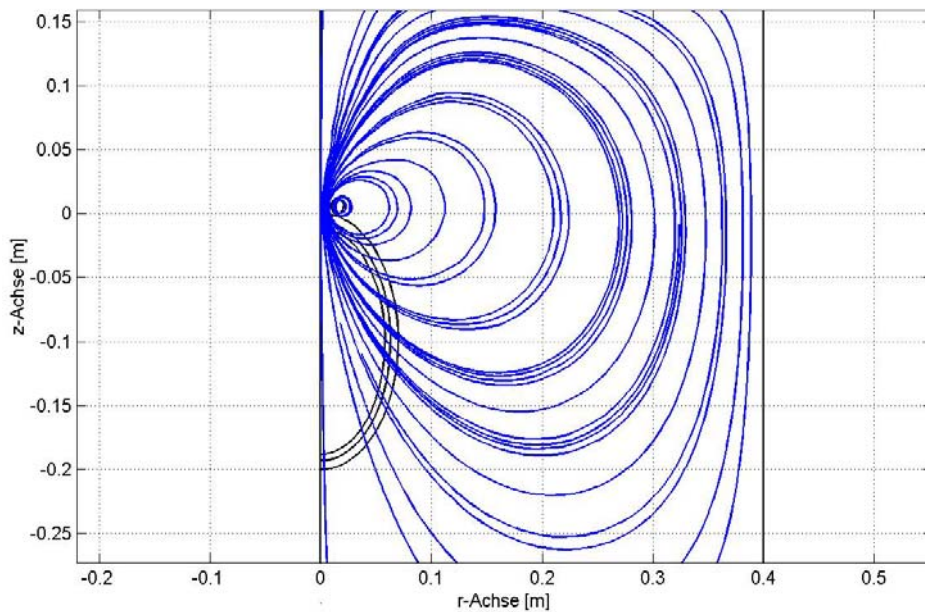


Abb. 8.7 Feldlinien des Magnetfelds \mathbf{B}

Abb. 8.8 zeigt das Magnetfeld betrachtet über die Zeit in einem Punkt im Cortex. Es handelt sich dabei wieder um den Punkt $r = 0.0015$ m und $z = -0.015$ m, der in Abb. 8.6 als kleiner roter Kreis markiert ist. Gemäß Gl. 22 ist ein gleiches Zeitverhalten von \mathbf{B} (Abb. 8.8) und \mathbf{A} (Abb. 8.3) zu erkennen.

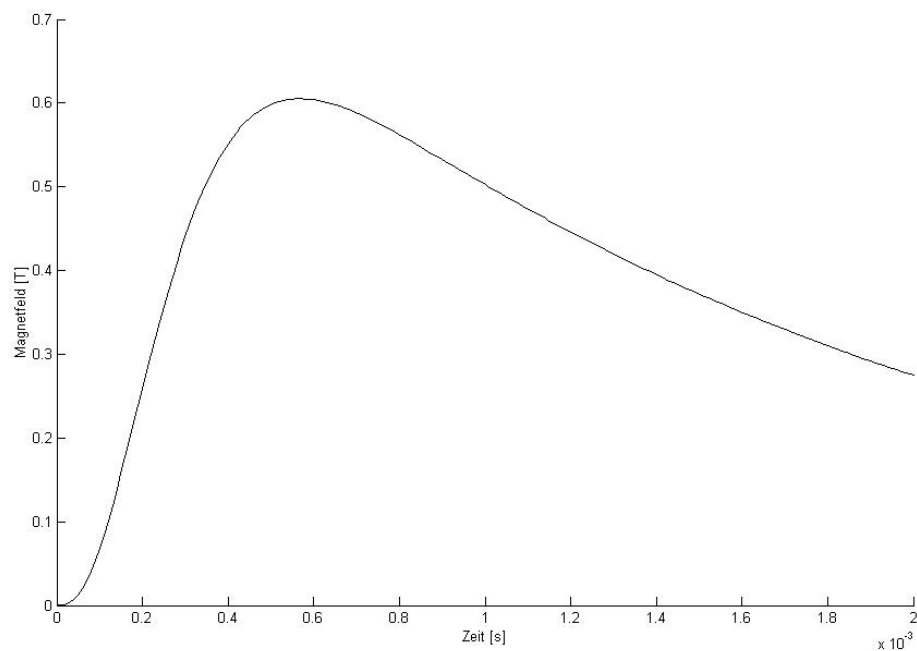


Abb. 8.8 Magnetfeld in Abhängigkeit der Zeit

Abb. 8.9 zeigt die Abnahme des Magnetfelds in der Tiefe des Gewebes, also mit steigender Entfernung zur Spule. Dabei wird eine Distanz von 2 cm betrachtet, die in Abb. 8.6 als rote Linie eingezeichnet ist. Der Abfall des **B**-Feldes in *Abb. 8.9* ist annähernd linear [Stokes 2005].

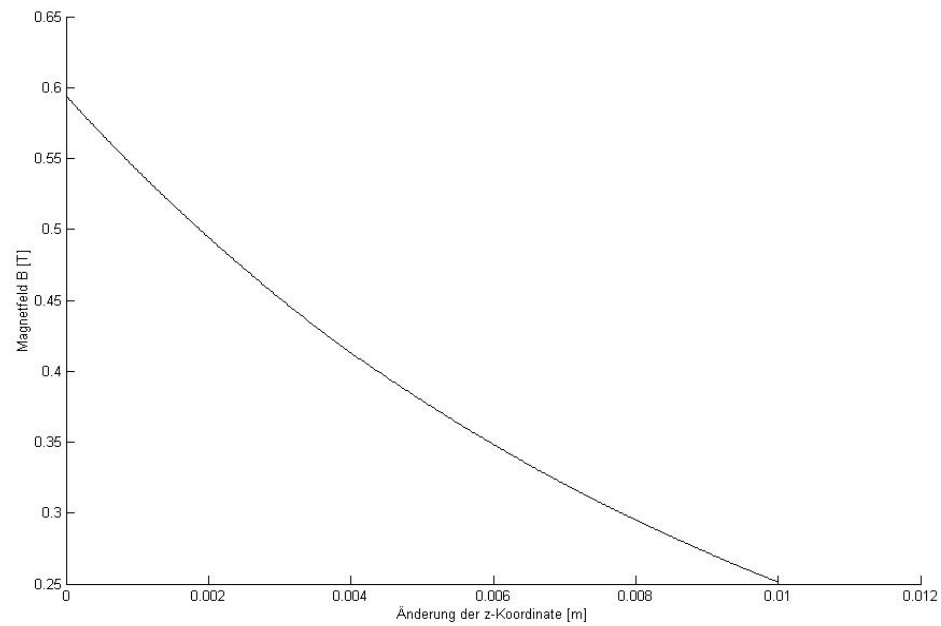


Abb. 8.9 Abfall des Magnetfelds in der Tiefe des Gewebes

Die induzierte Stromdichte J_φ ist in *Abb. 8.10* noch einmal über die Fläche dargestellt. Es ist zu erkennen, dass J_φ an der Schädeloberfläche, also bei geringerem Abstand zur Spule und unterhalb von ihr am stärksten ist [Kammer und Thielscher 2003]. Da der Cortex an der Schädeloberfläche liegt, stellt die starke Abnahme in der Tiefe keinen Hinderungsgrund für die Anwendung der TMS dar.

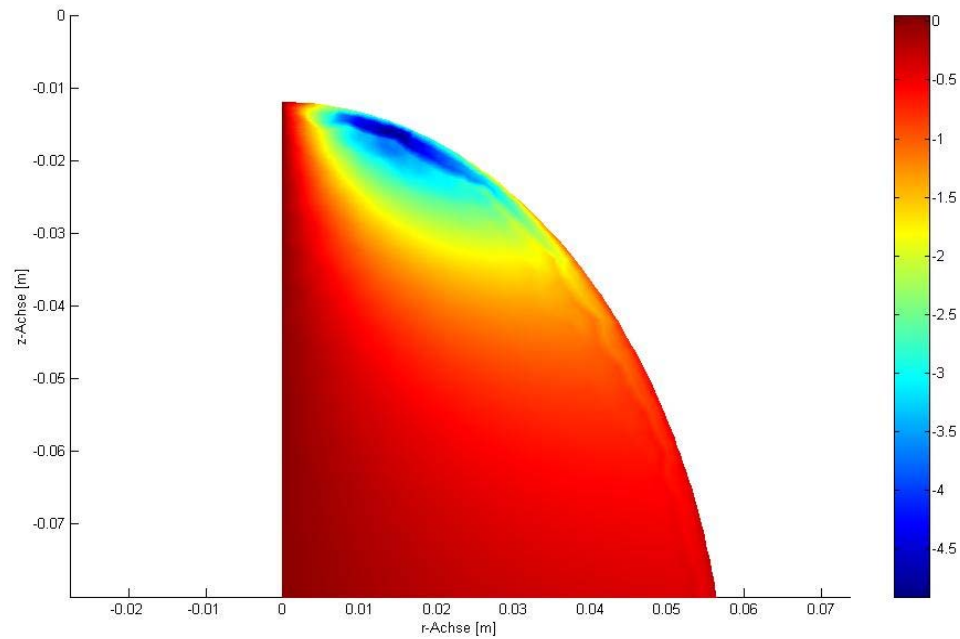


Abb. 8.10 J_φ als Oberflächenplot im Bereich des Cortex

9. Diskussion und Ausblick

Die Computersimulation der vorliegenden Arbeit beleuchtet die physikalischen Zusammenhänge der transkraniellen Magnetstimulation.

Da vermutet wird, dass ihre Wirkungsweise in der Auslösung von Aktionspotenzialen besteht, wäre es in einem nächsten Schritt interessant, die mögliche Erregung von Nervenfasern durch die TMS mit Hilfe der Ergebnisse des vorliegenden Modells zu untersuchen. Eine Weiterentwicklung des Modells wäre also deren Kopplung mit einem Nervenmodell. Das in Kap. 2.7 vorgestellten Sweeney-Modell für die myelinisierte Nervenfasern, erscheint dafür geeignet. Für die Kopplung müsste die Lage einer Nervenfasern und ihre zugehörigen E_{φ} -Werte über die Zeit bestimmt werden, welche aus dem vorhandenen Finite Elemente Modell ausgelesen werden können. Wie in Kap. 5.3 erklärt, ist die Wahl der Lage der Nervenfasern entscheidend dafür ob ein Aktionspotenzial ausgelöst werden kann. Wird die Richtung des Axons radial angenommen, ist es aus physikalischer Sicht, auf Grund der Lage der Felder, sehr viel schwieriger die Nervenfasern zu erregen.

Falls sich mit Hilfe eines gekoppelten Modells die Auslösung von Aktionspotenzialen berechnen lassen, wäre das ein starker Hinweis darauf, dass die TMS einen geeigneten Therapieansatz für die Behandlung von Tinnitus darstellt.

Für einen Ausbau des vorliegenden Modells gibt es, auf Grund der Vereinfachungen und Vernachlässigungen, viele Möglichkeiten.

Zum einen könnte die Geometrie des Modells verfeinert werden, eine Einbindung realer Patientendaten wäre vielleicht sogar denkbar. Aber auch die Modellierung der Spule bietet Möglichkeiten das Modell auszubauen, da es verschiedene Typen von Spulen gibt, die bei der TMS eingesetzt werden, könnte man beispielsweise ihre Wirkung in weiterführenden Simulationen vergleichen.

Zum anderen könnten Auswirkungen von Veränderungen untersucht werden, wie z.B.: die Variation des Stimulationspulses in Amplitude und Zeitdauer. Hierbei wären wieder speziell die Auswirkungen auf die Erregung von Aktionspotenzialen bei einer Kopplung mit einem Nervenmodell aufschlussreich.

10. Abkürzungsverzeichnis

$[Cl^-]_e$	Extrazelluläre Chlor-Ionenkonzentration [mol/l]
$[Cl^-]_i$	Intrazelluläre Chlor-Ionenkonzentration [mol/l]
$[K^+]_e$	Extrazelluläre Kalium-Ionenkonzentration [mol/l]
$[K^+]_i$	Intrazelluläre Kalium-Ionenkonzentration [mol/l]
$[Na^+]_e$	Extrazelluläre Natrium-Ionenkonzentration [mol/l]
$[Na^+]_i$	Intrazelluläre Natrium-Ionenkonzentration [mol/l]
ÄHZ	Äußere Haarzelle
AP	Aktionspotenzial
ATP	Adenosintriphosphat
B	Magnetische Induktion [T]
BERA	Brainstem electric response audiometry
C	Membrankapazität pro cm^2
c_e	Äußere Ionenkonzentration
c_i	Innere Ionenkonzentration
CRRSS	Chiu, Ritchie, Rogert, Stagg
D	Dielektrische Verschiebung [As/m^2]
dB	Dezibel
E	Elektrische Feldstärke [V/m]
E_K	Kalium-Gleichgewichtspotenzial [mV]
E_M	Membranpotenzial [mV]
EMG	Elektromyographie
E_{Na}	Natrium-Gleichgewichtspotenzial [mV]
ERA	Electric response audiometry
E_{Rest}	Ruhemembranpotenzial [mV]
EZF	Extrazelluläre Flüssigkeit
$F=96485$	Faraday Konstante [c/mol]
g_K	Kaliumleitfähigkeit [S/m^2]
g_L	Leckleitfähigkeit
g_{Na}	Natriumleitfähigkeit [S/m^2]
H	Magnetische Feldstärke [A/m]
HH	Hodgkin Huxley
IHZ	Inner Haarzelle
$i_{Stimulus}$	Stimulationsstrom [$\mu A/cm^2$]
IZF	Intrazelluläre Flüssigkeit
J	Elektrische Stromdichte [A/m^2]
k	Temperaturkoeffizient
m, h, n	Gatingvariablen: Öffnungswahrscheinlichkeiten für Ionenströme
MRT	Magnetresonanztomographie
MT	Motor Threshold

OAE	Otoakustische Emissionen
P_{Cl}	Chlorpermeabilität [cm/s]
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
P_K	Kaliumpermeabilität [cm/s]
P_K	Kaliumpermeabilität
P_{Na}	Natriumpermeabilität [cm/s]
p_{Na}	Natriumpermeabilität
$R=8,31441$	Gaskonstante [J/(mol.K)]
T	Temperatur [K] oder [°C]
TF	Tinnitus Fragebogen
TMS	Transkranielle Magnetstimulation
V_e	Extrazelluläre Spannung [mV]
V_i	Intrazelluläre Spannung [mV]
V_{Na}, V_K, V_L	Gleichgewichtspotenziale [mV]
V_{Rest}	Ruhepotential
z	Valenz
ZNS	Zentralnervensystem
α	Spannungsabhängige Variable
β	Spannungsabhängige Variable
ρ	Elektrische Ladungsdichte
σ	Elektrische Leitfähigkeit [Sm^{-1}]

11. Literaturverzeichnis

- Barker AT et al. (1985) Non-invasive stimulation of the human motor cortex. Lancet 1(8437):1106-1107*
- Biesinger E et al. (1998) Strategien in der ambulanten Behandlung des Tinnitus. HNO 46:157-169*
- Biesinger E (2005) HNO Praxis heute - Tinnitus, Band 25. Springer, Heidelberg*
- Brunner R, Nöldecke I (1997) Das Ohr - Anatomie, Pathologie, Physiologie für Hörakustiker und audiologische Assistenzberufe. Thieme, Stuttgart*
- Cerri G et al. (1995) An accurate 3-D model for magnetic stimulation of the brain cortex. Journal of Medical Engineering & Technology 19:7-16*
- Feldmann H (1998) Tinnitus - Grundlagen einer rationalen Diagnostik und Therapie. 2. Auflage, Thieme, Stuttgart*
- Goebel G, Hiller W (2000 a) Mini-Tinnitus-Fragebogen (Mini-TF): Evaluation eines praktikablen Screening-Instruments zur Erfassung der mehrdimensionalen Tinnitusbelastung einschließlich vier Tinnituschweregrade. Jahrestagung der Deutschen Audiologen und Neurootologen (ADANO), 29.3.2000 Hannover (Vortrag)*
- Goebel G, Hiller W (2001) Verhaltensmedizinische Tinnitus-Diagnostik – Eine praktische Anleitung (Manual) zur Erfassung medizinischer und psychologischer Merkmale mittels der Strukturierten Tinnitus-Interviews (STI). Testzentrale Göttingen*
- Goebel G (2003) Tinnitus und Hyperakusis. Hogrefe, Göttingen*
- Henke H (2007) Elektromagnetische Felder – Theorie und Anwendung. 3. Auflage, Springer, Berlin*
- Jastreboff PJ, Hazell JWP (1993) A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. Br J Audiol 27: 7-17*
- Kammer T und Thielscher A (2003) Physikalische und physiologische Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation. Nervenheilkunde 22: 168-76*

-
- Kleinjung T et al. (2005) Neuronavigierte repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) - Ein neuartiges Therapieverfahren zur Behandlung des chronischen Tinnitus. HNO 2005;54:439-444*
- Klinke R, Pape HC, Silbernagl S (2005) Physiologie. 5. Aufl., Thieme, Stuttgart*
- Lenarz, T (1998) Medikamentöse Tinnitus-Therapie. Thieme, Stuttgart*
- Malmivuo J, Plonsey R (1995) Bioelectromagnetism – Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields. Oxford University Press, Inc. New York*
- Matthews GG (1991) Cellular Physiology of Nerve and Muscle. Second Edition, Blackwell Scientific Publications, Boston*
- Maurer J et al. (1999) Neurootologie – mit Schwerpunkt Untersuchungstechniken. Thieme, Stuttgart*
- Moller AR (2003) Pathophysiology of tinnitus. Otolaryngo Clin N Am 36:249-266*
- Plewnia et al. (2003) Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. Ann Neurol 53:263-266*
- Rattay F (1986) Analysis of models for external stimulation of axons. IEEE-Trans. Biomed. Eng., 33, 974-977*
- Rattay F (1990) Electrical Nerve Stimulation. Theory, Experiments, and Applications. Springer, Wien*
- Rattay F, Greenberg RJ, Resatz S. (2003) Neuron Modeling. In Handbook of Neuroprosthetic Methods. Eds. W.E. Finn and P.G. LoPresti. CRC Press, 39-71*
- Silbernagl S, Despopoulos A (2007) Taschenatlas Physiologie. 7. Aufl., Thieme, Stuttgart*
- Stokes MG et al. (2005) Simple Metric For Scaling Motor Threshold Based on Scalp-Cortex Distance: Application to Studies Using Transcranial Magnetic Stimulation. J Neurophysiol 94: 4520–4527*
- Sweeney JD, Mortimer JT and Durand D (1987) Modeling of mammalian myelinated nerve for functional neuromuscular electrostimulation. IEEE 9-th ann. conf. Eng. Med. Biol. Soc. Boston. 1577-1578*

Wallhäuser-Franke E, Langner G (2001) Phantomgeräusche: Zentralnervöse Mechanismen von Tinnitus. Neuroforum 1/01:67-72

Zenner HP et al. (1994) Transitory endolymph leakage induced hearing loss and tinnitus: depolarization, biphasic shortening and loss of electromotility of outer hair cells. Eur Arch Otorhinolaryngol. 251(3):143-53

Zenner HP (1998) Eine Systematik für Entstehungsmechanismen von Tinnitus. HNO 46:699-711