

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

**Quantifizierung von Ausmaßen des Hörnervs mittels
hochauflösender MR-Bildgebungsverfahren bei gesunden
Versuchspersonen und bei Patienten mit Tinnitus**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Amr, Mohamad

2022

Dekan:	Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter:	Professor Dr. U. Klose
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. M. Himmelbach

Tag der Disputation: 12.10.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung.....	2
1.1 Kontroversen der Tinnitus-Forschung.....	2
1.2 Neue Forschungserkenntnisse der Tinnitus-Pathophysiologie.....	3
1.3 Fragestellung	4
2 Material und Methode.....	5
2.1 Patientenkollektiv und Rekrutierung der Probanden und Patienten.....	5
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien von Kontroll- und Patientenkollektiv.....	7
2.1.2 Anamnese eingeschlossener Patienten und Probanden	9
2.2 Untersuchungsmethoden	11
2.2.1 Verwendung von hochauflösenden MR Bildgebungsverfahren.....	11
2.2.2 Optimierte Parameter der pTX-SPACE-Sequenz	14
2.3 Die parasagittale Rekonstruktion.....	16
2.3.1 Anatomische Differenzierung	16
2.3.2 Referenzschichten zur Vermessung der Strukturen	19
2.4 Bestimmung der Flächen der Nervenquerschnitte.....	20
2.5 Statistische Methode	23
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Entwicklung eines Messverfahrens zur Darstellung und Beurteilung des Hörnervs (N. Cochlearis).....	24
3.2 Vergleichende Betrachtung der Nervenstrukturen	31
3.2.1 Vergleichende Betrachtung des linken und rechten Ohres bei Patienten mit Tinnitus und gesunden Probanden.....	31
3.2.2 Vergleichende Betrachtung der Nervenstrukturen zwischen Patienten mit Tinnitus und gesunden Probanden.....	35
3.2.3 Überprüfung einer Korrelation der Hörnervquerschnittsfläche zum Alter der Tinnituspatienten.....	42
3.2.4 Überprüfung einer Korrelation der Querschnittsfläche des N. Facialis zum N. Cochlearis bei Tinnituspatienten und gesunden Probanden	43
3.3 Zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse	47
4 Diskussion.....	49
4.1 Die Verwendung von hochauflösenden MR-Bildgebungsverfahren zur Darstellung und Berechnung von Ausmaßen des Hörnervs.....	49

4.2	Die Verwendung von parasagittalen Rekonstruktionen zur anatomischen Darstellung von Querschnitten der Innenohrstrukturen	51
4.3	Die Verwendung eines Auswertungsprogramms bei festgelegten Referenzschichten.....	53
4.4	Vergleichende Betrachtung der Innenohrstrukturen bei der Tinnitusgruppe und den Kontrollprobanden	56
4.5	Das Größenverhältnis des N. Cochlearis zum N. Facialis.....	61
5	Zusammenfassung.....	62
6	Literaturverzeichnis	64
	Abbildungsverzeichnis	67
	Tabellenverzeichnis.....	68
	Anhangsverzeichnis	68
7	Erklärung zum Eigenanteil	69
	Danksagung.....	70
	Anhang	71

Abkürzungsverzeichnis

ABR	Auditory brainstem response
AMP	Amplitude der ABR Welle
BOLD	Blood oxygenation level dependent
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FoV	Field of View
IAC	Inner auditory canal
IHZ	Inneren Haarzelle
L	Links
MRT	Magnetresonanztomographie
n.s.	Nicht signifikant
PTA	Pure Tone Average
pTX	Parallel transmission
R	Rechts
ROI	Region of interest
SNHL	Sensorineural hearing loss
SNR	Signal-to-noise ratio
SPL	Schalldruckpegel
T	Tesla
TE	Echozeit
TR	Repetitionenzeit
UCL	Uncomfortable level
*	Signifikante Abweichung

1 Einleitung

1.1 Kontroversen der Tinnitus-Forschung

Tinnitus gilt nach wie vor als eine der häufigsten Erkrankungen des Hörorgans, die bei einer Vielzahl der Betroffenen zu einem hohen Leidensdruck führt. Etwa 4% der deutschen Erwachsenen leiden unter einem chronischen Tinnitus und es wird eine Inzidenz von etwa 250.000 Neuerkrankungen pro Jahr vermutet (Pilgramm et al., 1999).

Es wird der seltene objektive Tinnitus vom subjektiven Tinnitus unterschieden. Während der objektive Tinnitus von einer tatsächlich existierenden Schallquelle ausgeht, beispielsweise von Strömungsgeräusche von verengten Blutgefäßen, kann beim subjektiven Tinnitus keine vom Körper ausgehende reale Schallquelle festgestellt werden (S3-Leitlinie Chronischer Tinnitus, Seite 8, Stand: September 2021)

Bei vielen Patienten besteht zudem gleichzeitig eine Überempfindlichkeit gegen laute Töne oder Geräusche (Hyperakusis) (Rosing et al., 2016; Sheppard et al., 2019).

Trotz dieser vorliegenden Prävalenz ist noch keine kausale Therapie zur Behandlung des subjektiven Tinnitus verfügbar, auch da die Ursachen für das Auftreten dieser Pathologie als noch nicht vollständig gesichert gelten. Einige Forscher vermuten die Ursache in der Peripherie des Hörsystems (Demeester et al., 2007) und werten damit eine Dysfunktion der äußeren Haarzellen als Hauptursache der Entstehung von Tinnitus. Tinnitus kann jedoch auch ohne Hörschwellenerhöhung auftreten (Geven LI et al., 2011), daher scheint die Ursache von Tinnitus möglicherweise nicht kausal mit cochlearen Strukturen korreliert zu sein, welche die Hörschwelle bestimmen. Die Hörschwelle wird über die elektro-mechanische Verstärkung äußerer Haarzellen definiert (Dallos P, 1985). Daher gehen andere Forscher davon aus, dass die Ursache von Tinnitus möglicherweise über eine abnormale Aktivität oder Degeneration des Hörnervs, beziehungsweise Haarzellsynapsen der inneren Haarzelle (IHZ), verursacht sein könnte (Knipper et al., 2013; Weisz et al., 2006, Shore et al., 2016).

So wird spekuliert, dass die Deafferentierung von Hörnerven zu einer kompensatorischen evozierten und spontanen Übererregbarkeit des Gehirns führen könnte (Shore et al., 2016, Roberts et al., 2010; Weiz et al., 2006, Norena et al. 2013, Norena et al. 2011).

Auch bei dieser Hypothese besteht eine Kontroverse im Hinblick auf Entstehung und Folgen dieser erhöhten Spontanaktivität und Übererregbarkeit des Gehirns.

Man geht davon aus, dass Tinnitus in Folge dieser kompensatorischen zentralen neuronalen Verstärkung („central neural gain“) entsteht (Norena et al., 2011; Roberts et al., 2018; Schaette et al., 2012; Shore et al., 2016).

Andere Studien hingegen vermuten keinen Zusammenhang zwischen dem Entstehen des Tinnitus und einem gesteigerten „neural gain“. Vielmehr wird ein Ausbleiben eines zentralen Verstärkungsprozesses wie „neural gain“ für die Entstehung des Tinnitus verantwortlich gemacht (Hofmeier et al., 2018; Möhrle et al., 2019).

1.2 Neue Forschungserkenntnisse der Tinnitus-Pathophysiologie

Da Tinnitus auch ohne Hörschwellenverlust auftreten kann, wird im Zusammenhang mit diesen Hypothesen ein möglicherweise differenzieller Verlust von Hörnervfasern (Deafferentierung) diskutiert. Funktionell wird zwischen den sogenannten hochfeuernden, niedrigschwelligen Hörfasern (high-firing/low-threshold-fibers) und den niedrigfeuernden, hochschwelligen Hörfasern (low-firing/high-threshold-fibers) unterschieden (Liebermann et al., 1978).

Die niedrigschwelligen Hörfasern mit hoher Feuerrate entwickeln sich erst mit Hörfunktionsbeginn und definieren die perzeptionelle Hörschwelle und damit „Stille“ (Meddis et al., 2006; Heil et al., 2008). Ein Funktionsverlust dieses Hörfasertyps könnte verschiedene beobachtete auditometrische Funktionsveränderungen bei Tinnitusprobanden erklärbar machen (Knipper et al., 2020).

Die niedrigschwellige Hörfaser mit hoher Feuerrate ist im Gegensatz zur hochschwelligen Hörfaser mit niedriger Feuerrate wesentlich stärker myelinisiert.

Dies kann unter anderem aus physiologischen Modellen abgeleitet werden, die nachweisen, dass die Leitungsgeschwindigkeit und übertragene Zündraten vom Axondurchmesser und der Myelinisierung abhängen (Sinclair et al., 2017). Durch die ausgeprägte Myelinisierung der „high-firing-rate“ Fasern ist eine gesteigerte Leitungsgeschwindigkeit möglich. Dadurch kann eine hohe Feuerrate aufrechterhalten werden. Folglich könnte man aus den Unterschieden in der Faserdichte beziehungsweise im Grad der Myelinisierung zwischen den „high- und low-firing-rate“ Hörfasern ableiten ob zum Beispiel in Tinnitusprobanden eine differenzielle Betroffenheit distinkter Hörfasern nachweisbar ist.

1.3 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Hypothese einer differenziellen Betroffenheit von distinkten Hörfasern in Patienten mit und ohne Tinnitus zu prüfen. Es soll mittels hochauflösender MR-Bildgebungsverfahren eine Veränderung der Hörnervendichte zwischen Kontrollprobanden ohne Tinnitus und Probanden mit Tinnitus geprüft werden.

Durch neue MR-Bildgebungsverfahren ist es möglich Nervengefäße und Weichgewebe mit einer hohen Auflösung und Kontraststärke abzubilden. Besonders in der Tumordiagnostik und bei der Identifikation von Aplasien, Verengungen oder Vergrößerung von Gefäßen und Nervenstrukturen wird auf die MRT-Diagnostik zurückgegriffen (Yoshida et al., 2011; Parry et al., 2005; Aagaard et al., 1998; Glastonbury et al., 2002). In der vorliegenden Studie wurden MR-Bildgebungsverfahren verwendet, um den Hörnerv in seinem Verlauf abbilden zu können (Verfahren Prof. Dr. Uwe Klose).

Die vorliegende Studie wurde an Probanden mit und ohne Tinnitus durchgeführt, die unter anderem bereits in einer Vorläuferstudie mit Hilfe funktioneller MR-Bildgebung untersucht wurden (Hofmeier et al., 2018).

In der vorliegenden Studie sollte eine Quantifizierung von Ausmaßen des Hörnervs mittels eines hochauflösenden 3T-MRT Verfahrens (Schulze et al., 2017) an den Kontroll- und Tinnitusprobanden durchgeführt werden, um den partiellen Verlust von Hörfasern und den damit verbundenen Verlust der Hörnervendichte bei Tinnituspatienten zu überprüfen.

2 Material und Methode

2.1 Patientenkollektiv und Rekrutierung der Probanden und Patienten

Die Studie umfasste insgesamt 20 Probanden und Patienten (sieben Frauen und dreizehn Männer), die in zwei Gruppen eingeteilt wurden. Die erste Gruppe bestand aus zehn Patienten, die an Tinnitus leiden und keine Schwerhörigkeit aufweisen. Hierzu wurde als Ausschlusskriterium eine Hörschwelle größer als 40 dB Schalldruckpegel (SPL) gewählt. Die zweite Gruppe beinhaltete zehn gesunde Kontrollprobanden, die keinen Tinnitus oder sonstige Erkrankungen und Einschränkungen des Hörorgans aufweisen und ebenso durch eine Hörschwelle < 40 dB Schalldruckpegel (SPL) charakterisiert waren (Tab. 1). In das Patientenkollektiv wurden erwachsene Patienten ab dem 18. bis zum 75. Lebensjahr eingeschlossen.

Tab. 1 Übersicht über Alter und Geschlecht des eingeschlossenen Patientenkollektivs

Charakteristika Gruppe 1 (Tinnitusprobanden)	Patienten n	Charakteristika Gruppe 2 (Gesunde Kontrollprobanden)	Probanden n
Geschlecht	Männlich: 7 Weiblich: 3 n = 10	Geschlecht	Männlich: 6 Weiblich: 4 n = 10
Alter	20-30 Jahre: 6 30-40 Jahre: 1 40-50 Jahre: 3 Durchschnittsalter: 34.4	Alter	20-30 Jahre: 10 Durchschnittsalter: 25,5

Unterteilung in zwei Gruppen, Gruppe 1 = Tinnitusprobanden (n=10), Gruppe 2 = Kontrollprobanden (n=10). Das Durchschnittsalter der Gruppe 1 betrug 34,4 Jahre und das von der Gruppe 2 25,5 Jahre. An der Studie haben insgesamt 13 männliche und 7 weibliche Probanden teilgenommen.

Das durchschnittliche Alter der Tinnitusprobanden lag bei 34,4 Jahren. Die Kontrollprobanden waren durchschnittlich 25,5 Jahre alt. Bei allen Tinnitusprobanden war bereits in Vorläuferstudien die Hörfähigkeit, die auditorischen Stammhirnantworten, sowie evozierte und spontane fMRT BOLD Antworten gemessen worden (Hofmeier et al., 2018). In diesen vorherigen Studien zeigte sich, dass überschwellige ABR-Wellen I – V sowie evozierte und spontane fMRT BOLD-Reaktionen bei den Tinnitusprobanden im Vergleich zu den gesunden Probanden reduziert war. Im Gegensatz dazu war der Hörschwellenverlust zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich (Hofmeier et al., 2018).

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien von Kontroll- und Patientenkollektiv

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Bereitschaft eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben (Anhang B und C). Die vorliegende Studie wurde vorab von der Ethikkommission genehmigt (Projektnummer 553/2020BO).

Das Einschlusskriterium für die Probanden der Tinnitusgruppe war das Vorliegen eines einseitigen oder beidseitigen Tinnitus. Die rekrutierten Probanden haben bereits bei Vorläuferstudien der Hals-Nasen-Ohren-Klinik Tübingen teilgenommen. Wie oben beschrieben wurden Kontroll- und Tinnitusprobanden mit einer Hörschwelle > 40 dB SPL ausgeschlossen. Darüber hinaus galten folgende Pathologien und Kontraindikationen für die Durchführung einer MRT-Untersuchung als Ausschlusskriterien:

Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, Metallprothesen, implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen), Spirale, Metallsplitter/Granatsplitter, feste Zahnspange Akupunktur-Nadel, Insulinpumpe (Tab. 2).

Tab. 2 Ein- und Ausschlusskriterien der Tinnituspatienten und Kontrollprobanden zur Teilnahme an der Studie

	Tinnituspatienten (Gruppe 1, n=10)	Kontrollprobanden (Gruppe 2, n=10)
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Vorliegen eines einseitigen oder beidseitigen Tinnitus - Teilnahme an vorläufigen Studien des Universitätsklinikums Tübingen - Keine Schwerhörigkeit (< 40 dB SPL) - Alter zwischen 18 und 75 Jahren - Keine sonstigen Erkrankungen des Hörorgans 	<ul style="list-style-type: none"> - Kein Tinnitus - Keine Schwerhörigkeit (< 40 dB SPL) - Alter zwischen 18 und 75 Jahren - Keine sonstigen Erkrankungen des Hörorgans
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Vorliegen einer Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung - Hörschwelle > 40 dB Schalldruckpegel (SPL) 	<ul style="list-style-type: none"> - Vorliegen einer Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung - Hörschwelle > 40 dB Schalldruckpegel (SPL)

Bei den Kontroll- und Tinnitusprobanden war die Hörschwelle < 40 dB Schalldruckpegel (SPL). Darüber hinaus haben die beiden Gruppen keine Erkrankungen des Hörorgans (abgesehen von Tinnitus bei Gruppe 1) aufgewiesen. Die Ausschlusskriterien entsprechen den geläufigen Kontraindikationen zur Durchführung einer MRT-Untersuchung sowie eine Hörschwelle > 40 dB Schalldruckpegel (SPL).

2.1.2 Anamnese eingeschlossener Patienten und Probanden

In der hier eingeschlossenen Tinnitusgruppe lag die in der Tabelle 3 und Tabelle 4 dargestellte Verteilung von männlichen und weiblichen Teilnehmern, mit der dargestellten Händigkeit, Alter und Tinnitus Dauer sowie Hörschwelle vor.

Wie in Tabelle 3 ersichtlich ist, beinhaltete die Tinnitusgruppe sieben männliche und drei weibliche Probanden (Tab. 3). Abgesehen von einem Probanden lag bei allen Probanden eine Rechtshändigkeit vor. Alle Probanden berichteten über einen langjährigen Tinnitus, der auf beiden Seiten wahrnehmbar ist. Die Tinnitusprobanden waren zwischen 24 und 54 Jahren alt. Anhand der Tabelle 4 werden einige Parameter der Tinnitusprobanden aus Vorläuferstudien ersichtlich. In dieser Vorläuferstudie konnten keine wesentlichen Unterschiede zu den gesunden Probanden im Hinblick auf die Hörschwelle festgestellt werden. Nur die ABR Welle V (Tab. 4) zeigte sich reduziert und verlängert bei den Tinnitusprobanden (Hofmeier et al., 2018).

In der Tabelle 5 wird die Anamnese der gesunden Kontrollprobanden ersichtlich. Sieben der Kontrollprobanden waren männlich, die restlichen drei waren weiblich. Alle Kontrollprobanden waren Rechtshänder und zwischen 23 und 30 Jahre alt (Tab. 5).

Tab. 3 Anamnese eingeschlossener Tinnitusprobanden

Patientennr.	Geschlecht	Händigkeit	Lokalisation	Alter	Beschwerdendauer [Jahre]
1	Männlich	Rechts	Beidseitig	30	9
2	Weiblich	Rechts	Beidseitig	23	8
3	Weiblich	Rechts	Beidseitig	38	21
4	Männlich	Rechts	Beidseitig	28	24
5	Weiblich	Rechts	Beidseitig	25	8
6	Männlich	Links	Beidseitig	48	unbekannt
7	Männlich	Rechts	Beidseitig	54	unbekannt
8	Männlich	Rechts	Beidseitig	27	19
9	Männlich	Rechts	Beidseitig	46	8
10	Männlich	Rechts	Beidseitig	24	6

Tab. 4 Anamnese eingeschlossener Tinnitusprobanden

Patientennr.	PTA (L)	PTA (R)	UCL (L)	AMP (L)	AMP (R)
1	11 dB	10 dB	75 dB	0,319 (μ V)	0,274 (μ V)
2	7 dB	7 dB	-	0,327 (μ V)	0,364 (μ V)
3	11 dB	10 dB	60 dB	0,152 (μ V)	0,356 (μ V)
4	9 dB	9 dB	95 dB	0,123 (μ V)	0,275 (μ V)
5	8 dB	7 dB	60 dB	0,463 (μ V)	0,316 (μ V)
6	57 dB	38 dB	75 dB	-	-
7	47 dB	41 dB	-	0,23 (μ V)	0,253 (μ V)
8	16 dB	11 dB	50 dB	0,352 (μ V)	0,486 (μ V)
9	20 dB	10 dB	65 dB	0,227 (μ V)	0,462 (μ V)
10	8 dB	10 dB	95 dB	0,341 (μ V)	-

PTA=Pure Tone Average (Reinton-Durchschnitt);

UCL=Uncomfortable level (Unbehaglichkeitschwelle); AMP= Amplitude der ABR Welle V bei 75 dB; (L)=Links; (R)=Rechts, (-) = Fehlende Messdaten

Tab. 5 Anamnese eingeschlossener Kontrollprobanden

Probandennr.	Geschlecht	Händigkeit	Alter
1	Männlich	Rechts	29
2	Weiblich	Rechts	27
3	Weiblich	Rechts	27
4	Männlich	Rechts	21
5	Weiblich	Rechts	29
6	Männlich	Rechts	30
7	Männlich	Rechts	22
8	Männlich	Rechts	24
9	Männlich	Rechts	23
10	Männlich	Rechts	23

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass in der vorliegenden Studie Tinnitus- und Kontrollgruppen eingeschlossen wurden, die sich nicht signifikant in Geschlecht, Hörschwelle, Händigkeit und Alter unterscheiden.

2.2 Untersuchungsmethoden

2.2.1 Verwendung von hochauflösenden MR Bildgebungsverfahren

Die Visualisierung von Hirnnerven stellt für die meisten Bildgebungsverfahren im Hinblick auf die räumliche Auflösung sowie des Signal-Rausch-Verhältnisses eine große Herausforderung dar. Die neuen MR-Techniken erlauben jedoch höhere Auflösungen und zudem einen hohen Bildkontrast zwischen Nerven und dem umliegenden Gewebe (Lane et al., 2004).

Die Messungen sowohl bei gesunden Versuchspersonen als auch bei Patienten mit Tinnitus wurden mittels einer 3T-Magnetresonanztomographie durchgeführt. Hierdurch sollte einerseits die interindividuelle Varianz des Hörnervquerschnitts bei den

Probanden und andererseits mögliche Veränderungen bei den Patienten mit Tinnitus untersucht werden.

Es wurde eine Messtechnik (pTX-SPACE-Sequenz) eingesetzt, die in der Abteilung für Neuroradiologie der Universitätsklinik Tübingen zur Verfügung steht und bereits bei anderen Fragestellungen verwendet wurde (Schulze et al., 2017).

Wie bei der Forschungsarbeit von Schulze et al. (2017) wurden für die qualitative Analyse der Innenohrstrukturen Querschnitte von dreidimensionalen MR-Daten mit der pTX-SPACE-Technik erhoben. In klinischen Messungen wurde mit dieser Sequenz nach Interpolation der Daten eine räumliche Auflösung von $0,2*0,2*0,4 \text{ mm}^3$ erreicht. Diese Sequenz wurde modifiziert (siehe Kapitel 2.2.2); dabei wurde die bei den klinischen Messungen verwendete Messzeit von 4 Minuten auf insgesamt 15 Minuten verlängert, um das Signal-Rausch-Verhältnis zu verbessern.

Nach der Aufnahme von Übersichtsbildern (sog. Scouts) (Abb. 1), konnten die für die Studie relevanten Strukturen eingegrenzt werden und anschließend Messungen mit sehr hoher räumlicher Auflösung aufgenommen werden.

In den Abbildungen 1A-D werden beispielhaft die Scout-Aufnahmen in den verschiedenen Ebenen dargestellt. In der Abbildung 1A ist eine axiale Schichtaufnahme des Hirns auf der Höhe des Cerebellums ersichtlich.

Die Abbildung 1B hingegen zeigt eine sagittale Ansicht des Probanden. Während in Abbildung 1C die koronare Schichtaufnahme des Probanden ersichtlich wird, wird in Abbildung 1D eine axiale Schichtaufnahme auf Höhe der Medulla oblongata dargestellt.

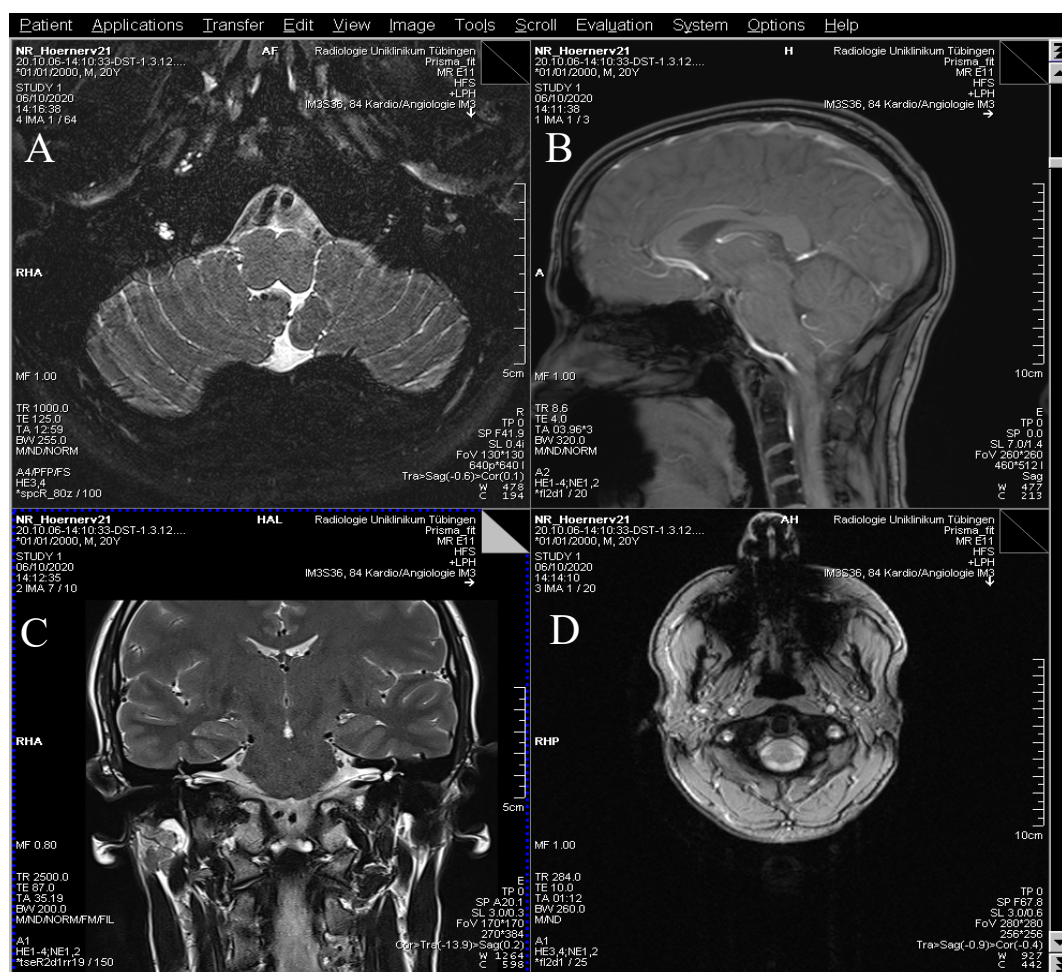


Abb. 1 Scout-Aufnahmen in verschiedenen Ebenen

A: Axiale Schichtaufnahme auf Höhe des Cerebellums

B: Sagittale Schichtaufnahme

C: Koronare Schichtaufnahme

D: Axiale Schichtaufnahme auf Höhe der Medulla oblongata

Aus den axialen Schichtaufnahmen (siehe Kapitel 2.3.1) wurden 50 parasagittale Schichten rekonstruiert, die senkrecht zum Hörnerv verlaufen. Auf diesen Schichten konnten mit einem vorhandenen Auswertungsprogramm (unpubliziertes Auswertungsprogramm Prof. Dr. Uwe Klose) die Querschnitte des linken und rechten Hörnervs bestimmt werden.

2.2.2 Optimierte Parameter der pTX-SPACE-Sequenz

Um hochauflösende und detailgetreue Aufnahmen zu ermöglichen, mit der eine potenzielle Vermessung der Innenohrstrukturen innerhalb einer parasagittalen Rekonstruktion möglich ist, wurde die pTX-SPACE-Sequenz modifiziert. Entscheidend hierfür war unter anderem die Grundauflösung (**Base Resolution**) und damit auch die Bildqualität, die abhängig von der in der Tabelle 6 angepassten Messparameter ist.

In der Tabelle 6 sind die einzelnen modifizierten Messparameter der in dieser Studie verwendeten pTX-SPACE-Sequenz aufgeführt.

Es wurde ein Field of View von 130mm verwendet und auf Reduzierungen der aufgenommenen Phasenkodierschritte verzichtet (**Tab. 6**). Hierdurch wurde die Ortsauflösung vergrößert und das Signal-Rausch-Verhältnis verbessert. Durch die dünne Schichtdicke (**Slice Thickness**) von 0,40 mm und einer Pixelausdehnung von nur 0,2 x 0,2 mm (**Tab. 6**) wurde eine hohe Detailerkennbarkeit erzielt.

Die Gewichtung sowie die Kontrastbildung des MRT-Bildes wurden durch eine Repetitionszeit von 1000 ms (**TR**) und eine Echozeit von 125ms (**TE**) beeinflusst (**Tab. 6**).

Die Anzahl der Mittlungen (**Averages**) wurden auf 4 erhöht (**Tab. 6**). Nach Modifikation der für diese Studie relevanten Parameter betrug die Messzeit (**Scan Time**) 13 Minuten und vier Sekunden (**Tab. 6**).

Tab. 6 Optimierte Messparameter der verwendeten pTX-Space-Sequenz

Sequenztyp	pTX-SPACE-Sequenz
Fov phase [%]	100
FoV read [mm]	130
Voxel Size [mm]	0.2 x 0.2 x 0.4
Slice thickness [mm]	0.40
TR [msec]	1000
TE [msec]	125
Flip angle [deg]	100
Base Resolution	320
Averages	4.0
Scan Time	13min 04 sec

FoV (Field of View) phase und read: Parameter zur Einstellung der Ortsauflösung und Signal-Rausch-Verhältnis; Voxel Size: Voxel Größe des Bildmaterials; Slice Thickness: Schichtstärke des Bildmaterials; TR: Repititionszeit; TE: Echozeit; Kippwinkel (Flip angle): Grad der Rotation, den die Längsmagnetisierung erfährt; Base Resolution: Grundauflösung des Bildmaterials; Averages: Anzahl der Signalakquisitionen; Scan Time: Messzeit des Messprotokolls

2.3 Die parasagittale Rekonstruktion

2.3.1 Anatomische Differenzierung

Innerhalb der axialen Schichtenaufnahmen (Abb. 2) war es bereits möglich, relevante anatomische Strukturen zu identifizieren.

So konnte beispielsweise der N. Facialis (Abb.2, Position 1) vom N. Intermedius (Abb.2, Position 2) unterschieden werden. Auch konnte der N. Vestibulocochlearis (Abb.2, Position 3) identifiziert werden. Darüber hinaus waren weitere Strukturen sichtbar, wie beispielsweise der laterale Canalis Semilunaris (Abb.2, Position 4) sowie diverse Kleinhirnarterien beispielhaft in Abbildung 2, Position 5 dargestellt. Die zentrale Struktur in Abbildung 2 entspricht dem Hirnstamm (Position 6).

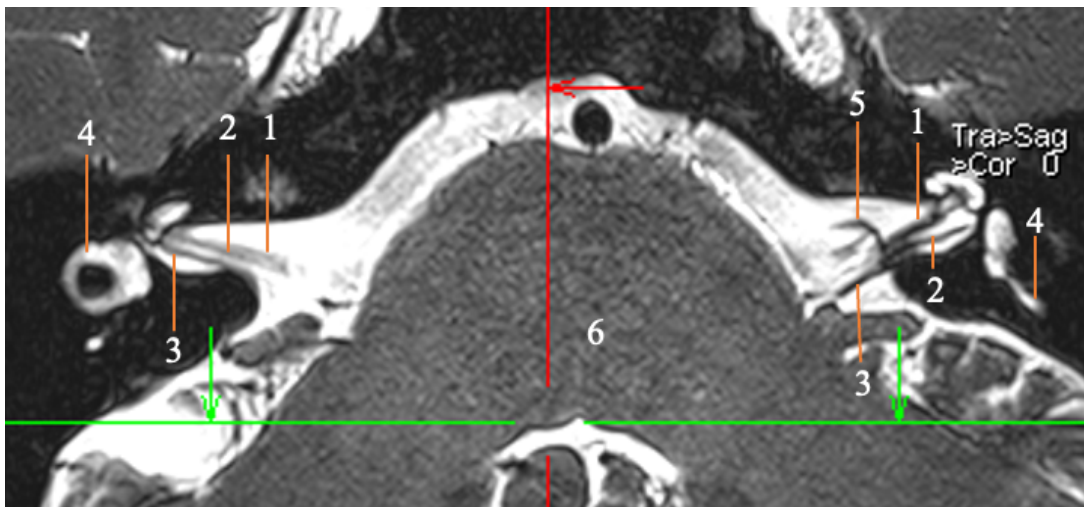


Abb. 2 Axiale Schichtaufnahme des Hirnstamms

Aufnahme auf der Höhe des Austritts des Hörnervens aus dem Hirnstamm.

N. Facialis (1), N. Intermedius (2), N. Vestibulocochlearis (3), Lateraler Canalis Semilunaris (4), Schleife der Kleinhirnarterie (5) Hirnstamm (6)

Wie in Abbildung 2 beispielhaft an einem Kontrollprobanden aufgezeigt, lässt sich die unmittelbare Nähe der Nervenstrukturen sowie die damit verbundene Notwendigkeit einer parasagittalen Rekonstruktion erklären. Anhand der axialen Schichtaufnahmen (wie Abbildung 2 beispielhaft dargestellt), konnten auf der jeweiligen Seite des Hörnervs parasagittale Rekonstruktionen angefertigt werden. Mit einer Schichtstärke von 0,4 mm pro

Schicht (Abb 3, image thickness 0.4 mm) und einer Distanz der Schichten von 0.3 mm (Abb. 3, Distance between images) wurden insgesamt 50 parasagittale Schichten auf der linken und rechten Kopfseite rekonstruiert.

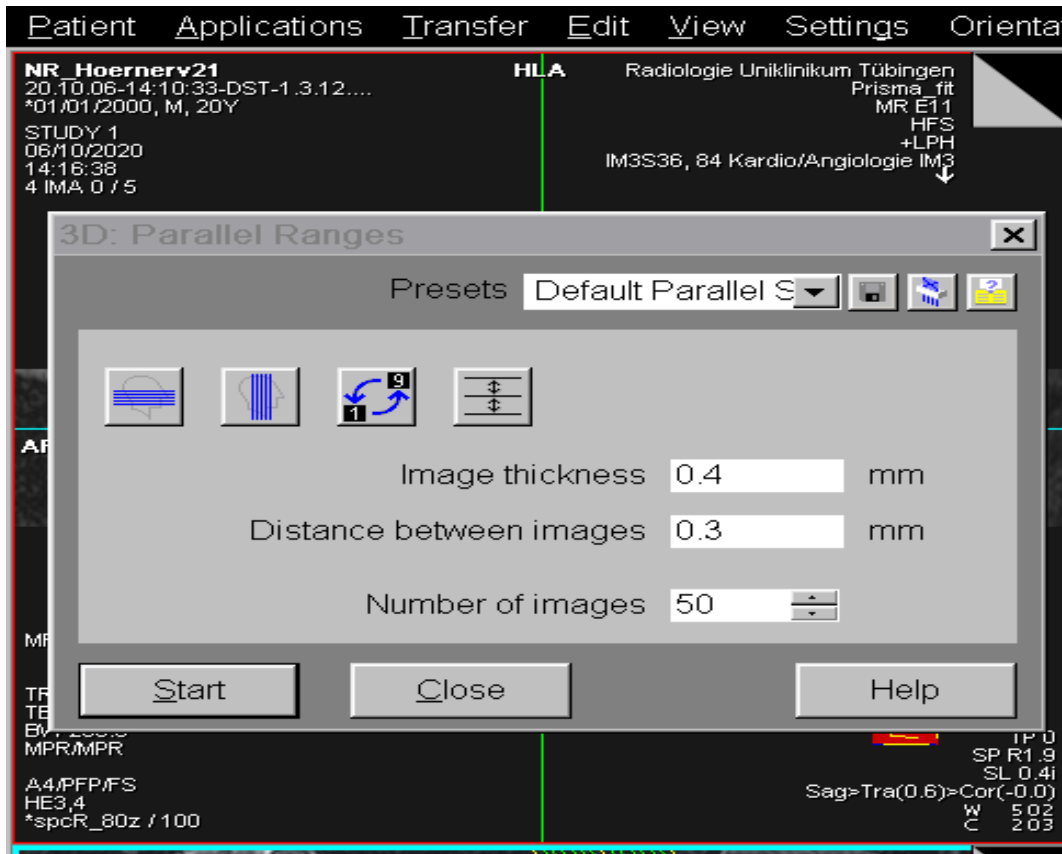


Abb. 3 Parameter der parasagittalen Rekonstruktion

Einstellung der Schichtstärke (Image Thickness), des Schichtabstands (Distance between images) und der Anzahl der rekonstruierten Schichten (Number of images)

Innerhalb der parasagittalen Ebene (Abb. 4), wurde ebenfalls eine anatomische Differenzierung durchgeführt.

So konnte beispielhaft in Abbildung 4 der N. Facialis abgebildet werden (Position 1). Deutlich davon abgrenzbar ist der N. Vestibularis, mit dem superioren und inferioren Anteil dieser Nervenstruktur (Abb. 4, Position 2 und 3). Zusätzlich wird der N. Cochlearis deutlich (Abb.4, Position 4).

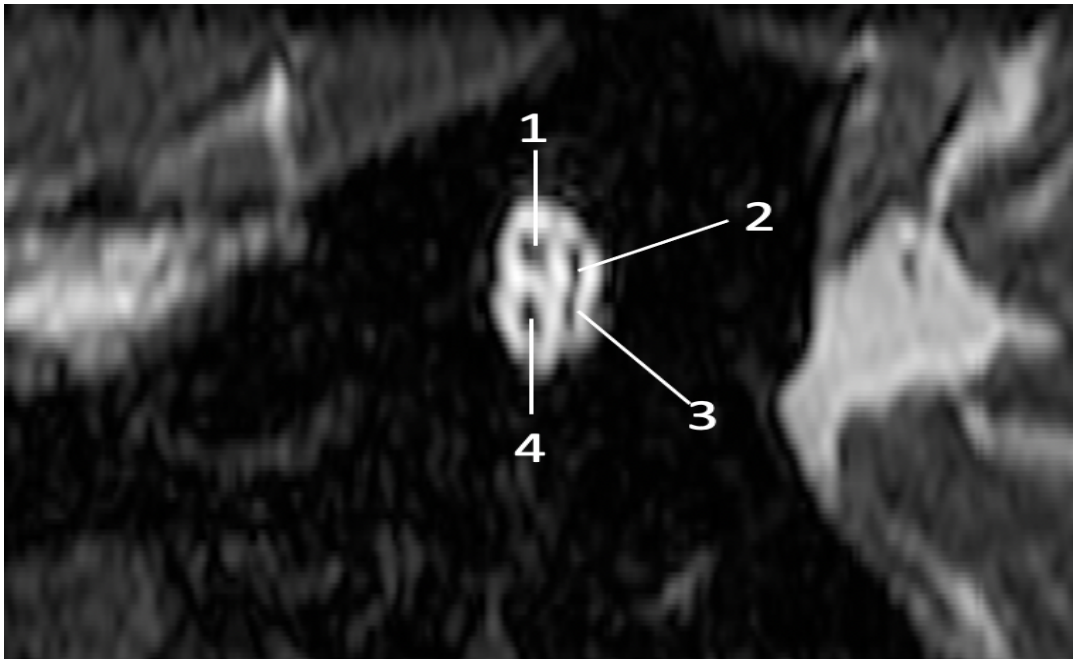


Abb. 4 Parasagittale Rekonstruktion des Hörnervs

N. Facialis (1), N. Vestibularis Superior (2), N. Vestibularis Inferior (3), N. Cochlearis (4)

Im weiteren Verlauf der Nerven in Richtung des Hirnstamms wird eine Vereinigung des N. Cochlearis und dem N. Vestibularis deutlich. Der entstehende Nerv aus den zwei einzelnen Nervenfasern entspricht dem N. Vestibulocochlearis. Dieser mündet anschließend zusammen mit dem N. Facialis in den Hirnstamm ein (Kapitel 2.3.2, [Abb. 5B](#)).

2.3.2 Referenzschichten zur Vermessung der Strukturen

Um eine vergleichende Betrachtung des Hörnervenquerschnittes durchführen zu können, ist ein Vergleich an einer reproduzierbaren Referenzschicht notwendig. Hierzu haben sich zwei verschiedene Möglichkeiten der Festlegung einer Referenzschicht ergeben:

Die erste Option entspricht der Vorgehensweise die auch Naguib et al. (2017) in seiner Arbeit zur Untersuchung des N. Cochlearis und N. Facialis angewendet hat. Zur Auswertung wurden die MR-Bilder bis zu der Ebene untersucht, auf der die drei Nerven (N. Facialis, N. Cochlearis, und der N. Vestibularis (mit dem superioren und inferioren Anteil)) in der Mitte des inneren Gehörgangs deutlich voneinander unterschieden werden konnten. Wie in Abbildung 5A dargestellt, lässt sich der N. Facialis (Position 1) vom N. Vestibularis (Position 2 (superior) und Position 3 (inferior)) und N. Cochlearis (Position 4) getrennt darstellen ([Abb. 5](#)).

Eine weitere Option bietet die Vermessung der Hörnervquerschnitts beim Eintritt in den Hirnstamm. Kurz vor dem Eintritt in den Hirnstamm ist das Nervengewebe in Kontrast zum Liquor besonders gut abgrenzbar, wodurch eine präzise Vermessung des Hörnervquerschnitts möglich ist. Die Nerven wurden dabei kurz vor dem Eintritt in den Hirnstamm in ihrem Verlauf verfolgt und die einzelnen Nervenstrukturen wurden eindeutig voneinander abgegrenzt und definiert. Der N. Vestibulocochlearis kann, wie in Abbildung 5B dargestellt folglich beim Eintritt in den Hirnstamm identifiziert und vermessen werden.

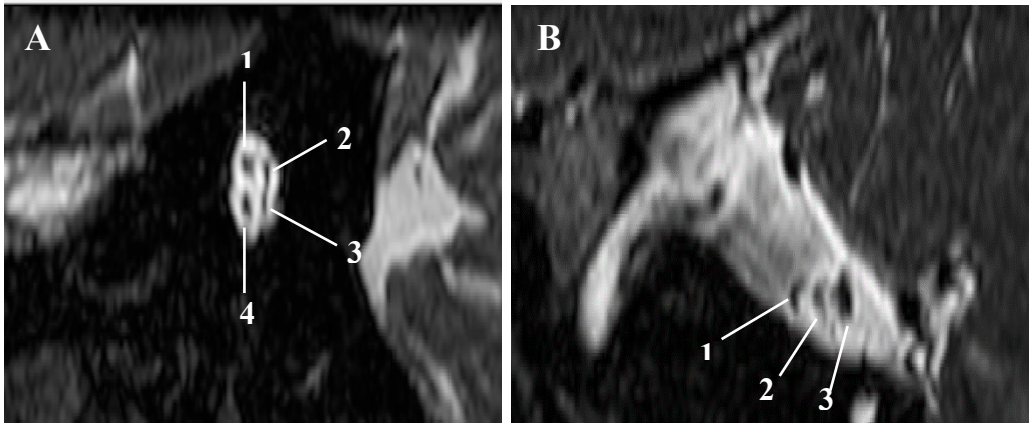


Abb. 5 Festgelegte Referenzschichten

A: Erste Referenzschicht: Ebene, an der die vier Nerven N. Facialis (1), N. Vestibularis superior (2) und N. Vestibularis inferior (3) und N. Cochlearis (4), in der Mitte des inneren Gehörgangs deutlich voneinander unterschieden werden können

B: Zweite Referenzschicht: Eintritt des N. Vestibulocochlearis in den Hirnstamm: N. Facialis (1), N. Intermedius (2), N. Vestibulocochlearis (3)

An diesen beiden Referenzschichten wurde eine vergleichende Betrachtung des Hörnervenquerschnitts durchgeführt.

2.4 Bestimmung der Flächen der Nervenquerschnitte

Mithilfe eines vorhandenen Auswertungsprogramms des Universitätsklinikums Tübingen konnten die Querschnitte des linken und des rechten Hörnervs bestimmt werden. Anhand der Helligkeitsunterschiede kann dieses Programm zwischen den Nervenstrukturen und dem Liquor unterscheiden.

Dabei konnte innerhalb jeder Schicht der parasagittalen Rekonstruktionen eine „region of interest“ (ROI) markiert werden, wie in Abbildung 6 beispielhaft an einem Kontrollprobanden dokumentiert. In dem Programm werden alle umliegenden Pixel bis zum Erreichen eines vorgegebenen Grenzwerts der Signalintensität markiert

(Abb. 6, Bild B). Diese markierte Fläche kann über mehrere Schichten und somit im Verlauf des Nervs weiter projiziert und verfolgt werden.

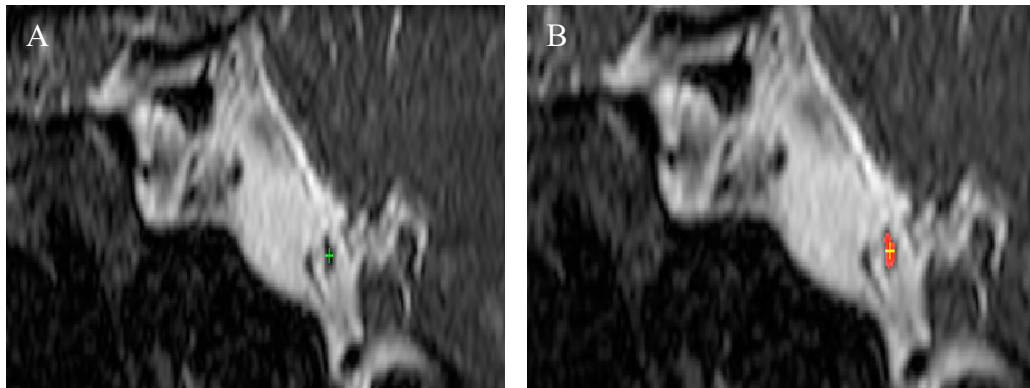


Abb. 6 Markierung der ROI

A: Markierte ROI (grünes Kreuz)

B: Mit Pixeln rot markierte Fläche (N. Vestibulocochlearis)

Aus den einzelnen Pixeln kann daraufhin der Flächeninhalt der markierten Regionen berechnet werden. Diese Werte wurden zwischen den an Tinnitus erkrankten Patienten und den gesunden Probanden verglichen.

In manchen Fällen ist die Nervenstruktur nicht eindeutig vom Liquor abgrenzbar (**Abb. 7, Bild A, helle Struktur**). So sieht man in Abbildung 7 (Bild A), dass die Unterseite der N. Cochlearis nicht gänzlich vom Liquor begrenzt ist. Dadurch fehlt die Begrenzung des Nervens durch Pixel mit hoher Signalintensität und die automatische Markierung des Nervenquerschnitts misslingt (**Abb. 7, Bild B**). Die roten Pixel, die zur Berechnung des Flächeninhaltes dienen, werden an Stellen positioniert, die nicht dem tatsächlichen Ausmaß des N. Cochlearis entsprechen (**Abb. 7, Bild B**). Diesbezüglich bietet das Auswertungsprogramm zusätzlich die Möglichkeit, Begrenzungslinien (blau) einzufügen, um eine scharfe Abgrenzung des Nervs zum Liquor zu ermöglichen (**Abb. 7, Bild C**). Wie in Abbildung 7, Bild D ersichtlich ist, konnte durch die blaue Begrenzungslinie ein präzises Ausmessen des N. Cochlearis durchgeführt werden (**Abb. 7, Bild D**). Die roten Pixel sind an der entsprechenden Stelle, sodass ein korrektes Ermitteln des Flächeninhaltes des N. Cochlearis möglich wurde (**Abb. 7, Bild D**).

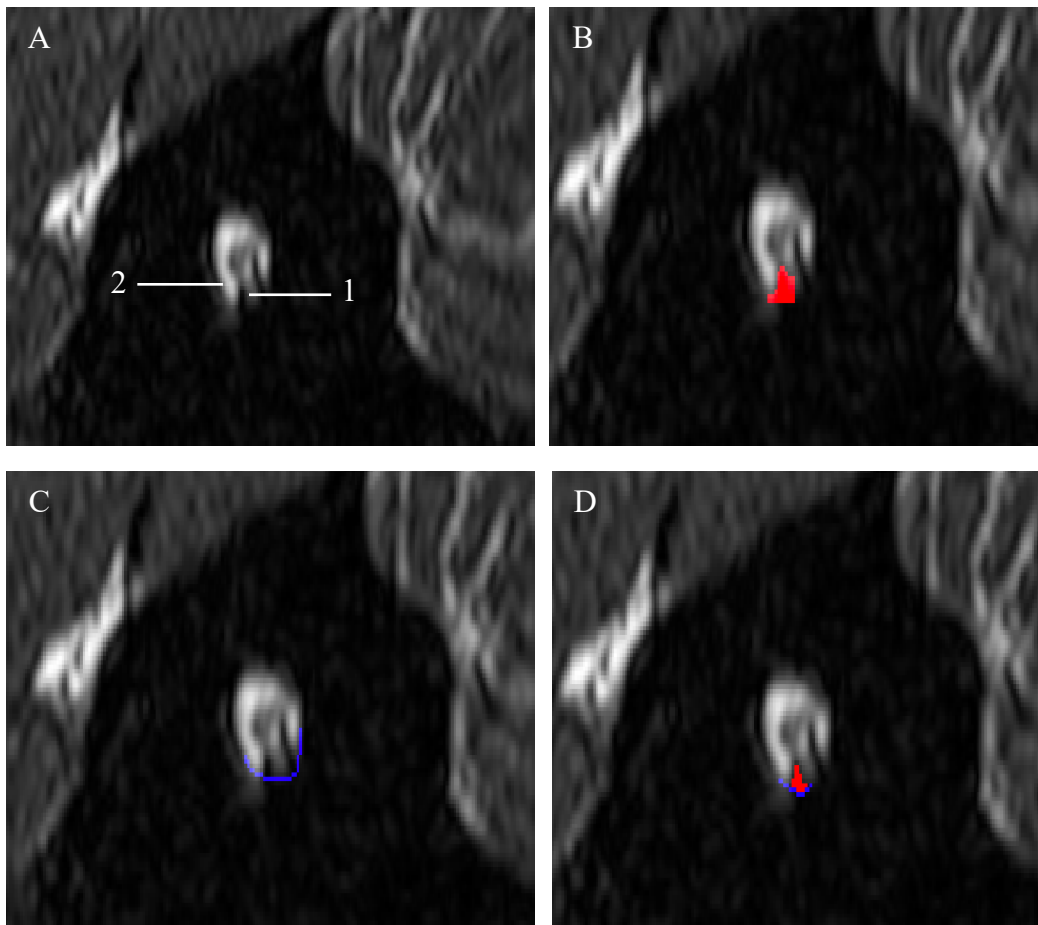


Abb. 7 Verwendung des Evaluationsprogrammes bei einer parasagittalen Rekonstruktion

A: Kaudale Begrenzung des N. Cochlearis (1) (ROI) in der parasagittalen Rekonstruktion ist nicht deutlich vom Liquor (2) abgegrenzt.

B: Das Programm kann die Querschnittsfläche des N. Cochlearis nicht korrekt ermitteln. Die Pixel (rot) gehen über die eigentliche Begrenzung des N. Cochlearis hinaus.

C: Eine Begrenzungslinie (blau) wurde manuell eingezeichnet. Diese orientiert sich an den Umrissen der anatomischen Struktur. Eine kaudale Begrenzung des N. Cochlearis konnte dadurch festgelegt werden.

D: Nach dem Einsetzen der Begrenzungslinie (blau) war das Programm in der Lage, die Querschnittsfläche des N. Cochlearis korrekt abzubilden.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in einer Vielzahl der Aufnahmen Nervenstrukturen die Nervenquerschnitte nicht ohne manuell eingetragene Begrenzungen markiert werden konnten. Durch das manuelle Einsetzen einer Begrenzungslinie, basierend auf dem anatomischen Umriss der Struktur, konnte das Programm dennoch die Nervenquerschnittsfläche ermitteln.

2.5 Statistische Methode

Die statistische Auswertung der ermittelten Nervenquerschnittsflächen wurde mit dem Programm IBM SPSS Statistics 27 durchgeführt. Für die jeweiligen Probandengruppen wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Nervenquerschnitte berechnet. Die Überprüfung von signifikanten Unterschieden erfolgte mittels des Mann-Whitney-U-Tests für nichtparametrische unabhängige Stichproben (Kapitel 3.2).

3 Ergebnisse

3.1 Entwicklung eines Messverfahrens zur Darstellung und Beurteilung des Hörnervs (N. Cochlearis)

Wie in Methoden, Kapitel 2.3.1 beschrieben, wurden bei 20 Probanden mit und ohne Tinnitus die Hörnerven dargestellt. Dazu wurden vor der ZOOMit-Sequenz zusätzlich MRT-Aufnahmen durchgeführt, um den zu untersuchenden Bereich näher zu definieren. Nach der Aufnahme von Übersichtsbildern (sog. Scout-Aufnahmen), konnten die für die Studie relevanten Strukturen wie in Material und Methoden beschrieben (Kapitel 2.2.1) die Austrittstellen des Hörnervs aus dem Hirnstamm identifiziert werden. In Abbildung 8 wird auf die Austrittsstelle des Hörnervs aus dem Hirnstamm hingewiesen. Die weißen Pfeile symbolisieren in der Abbildung 8 den Austritt des Hörnervs beider Seiten aus dem Hirnstamm, beispielhaft für einen Kontrollprobanden. Der rote Rahmen in der Abbildung zeigt den definierten Bereich zur näheren Untersuchung in den nachfolgenden Sequenzen.

Dieser Bereich wurde wie in Material und Methoden (Kapitel 2.2.1) beschrieben direkt an der Workstation des MRT-Geräts eingegrenzt, sodass anschließend Messungen mit sehr hoher räumlicher Auflösung bei allen Probanden von diesem spezifischen Bereich erfolgreich aufgenommen werden konnten.

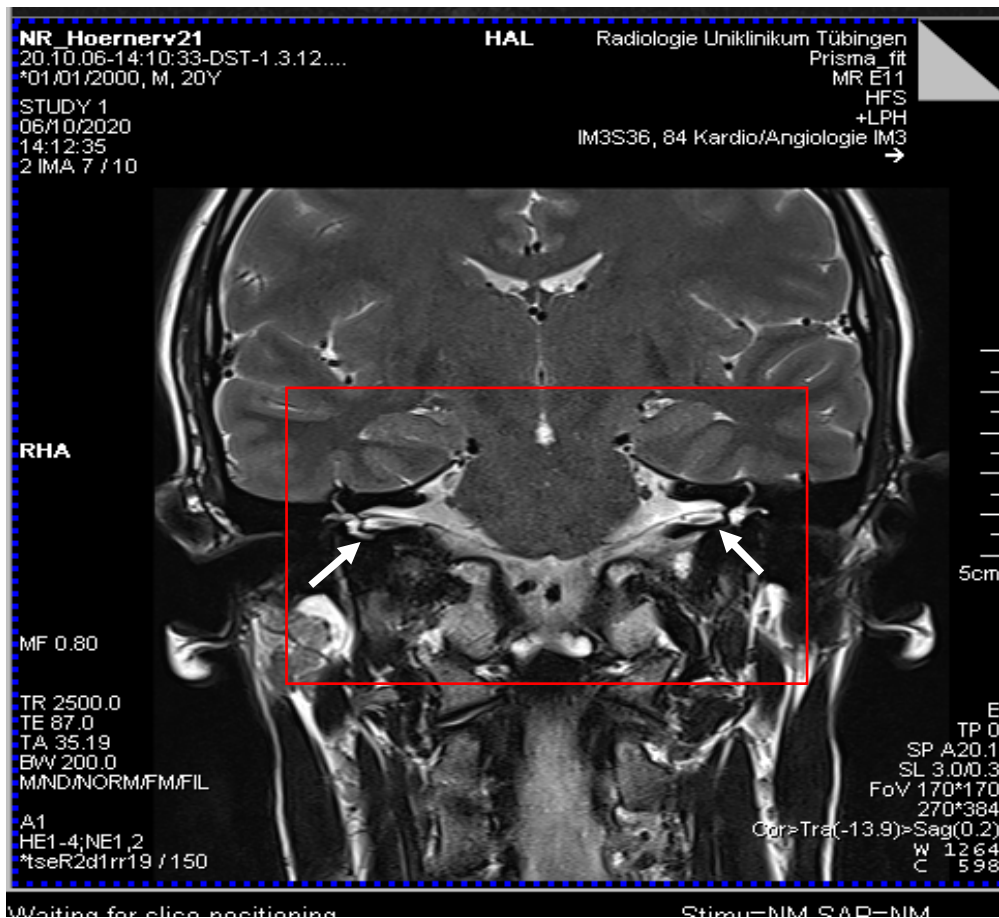


Abb. 8 Koronare Schichtaufnahme

Weißer Pfeile: Austritt des Hörnervs aus dem Hirnstamm;

Rotes Rechteck („region of interest“): Gewählter Bereich zur näheren Untersuchung in den nachfolgenden Sequenzen

Unter Berücksichtigung dieser Scout-Aufnahmen konnten dann in Folge bei allen Probanden durch die ZOOMit Sequenz im Nachgang hochauflösende axiale Schichtaufnahmen angefertigt werden.

So konnten für alle Probanden der N. Facialis und N. Intermedius (Ast des N. Facialis) vom N. Vestibulocochlearis unterschieden werden.

Mit dem verwendeten modifizierten Messprotokoll war so für alle Probanden eine detailgetreue Darstellung, Beurteilung und Vermessung des Hörnervs möglich.

Die für alle Probanden identische Einstellung der Paradigmen (Abb.9) ermöglichte eine ausreichende Bildqualität, um eine präzise Vermessung des Hörnervquerschnitts innerhalb der parasagittalen Rekonstruktion mittels des Auswertungsprogramms zu ermöglichen.

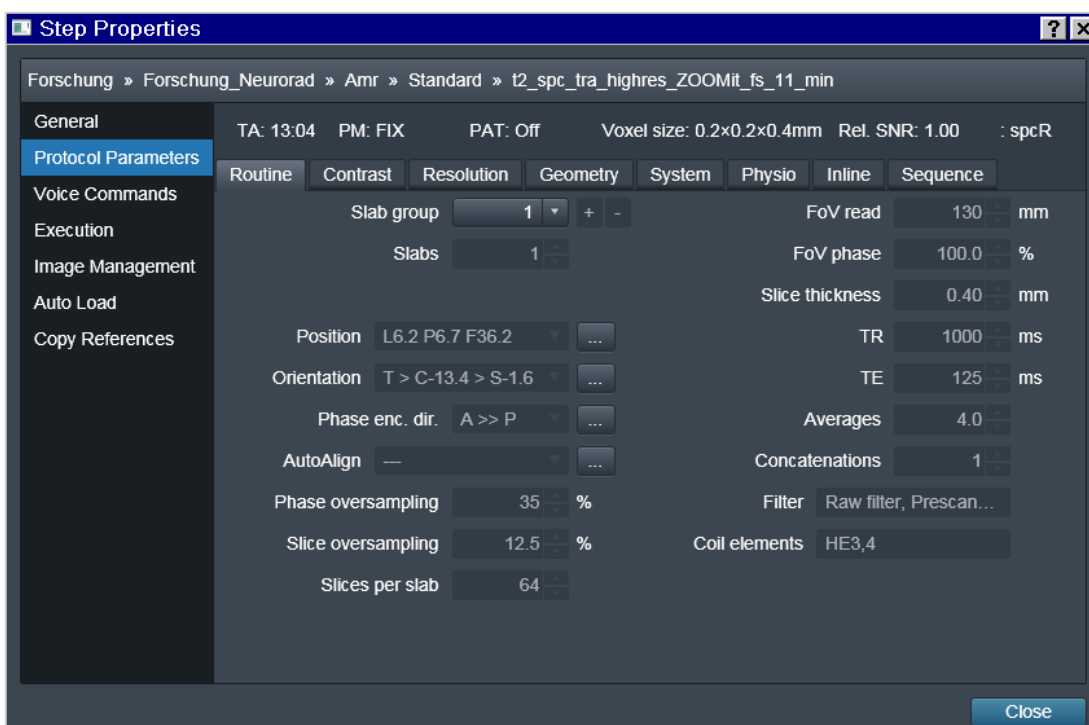


Abb. 9 Angepasste Protokoll Parameter der ZOOMit-Sequenz

Um den Querschnitt des Hörnervs abzubilden, sollten die parasagittalen Rekonstruktionen senkrecht zum Hörnerv stehen, wie in Abbildung 10 beispielhaft für einen Kontrollprobanden dargestellt wurde. Die senkrecht zum Hörnerv stehenden grünen Linien stellen dabei die parasagittalen Rekonstruktionen dar (Abb.10).

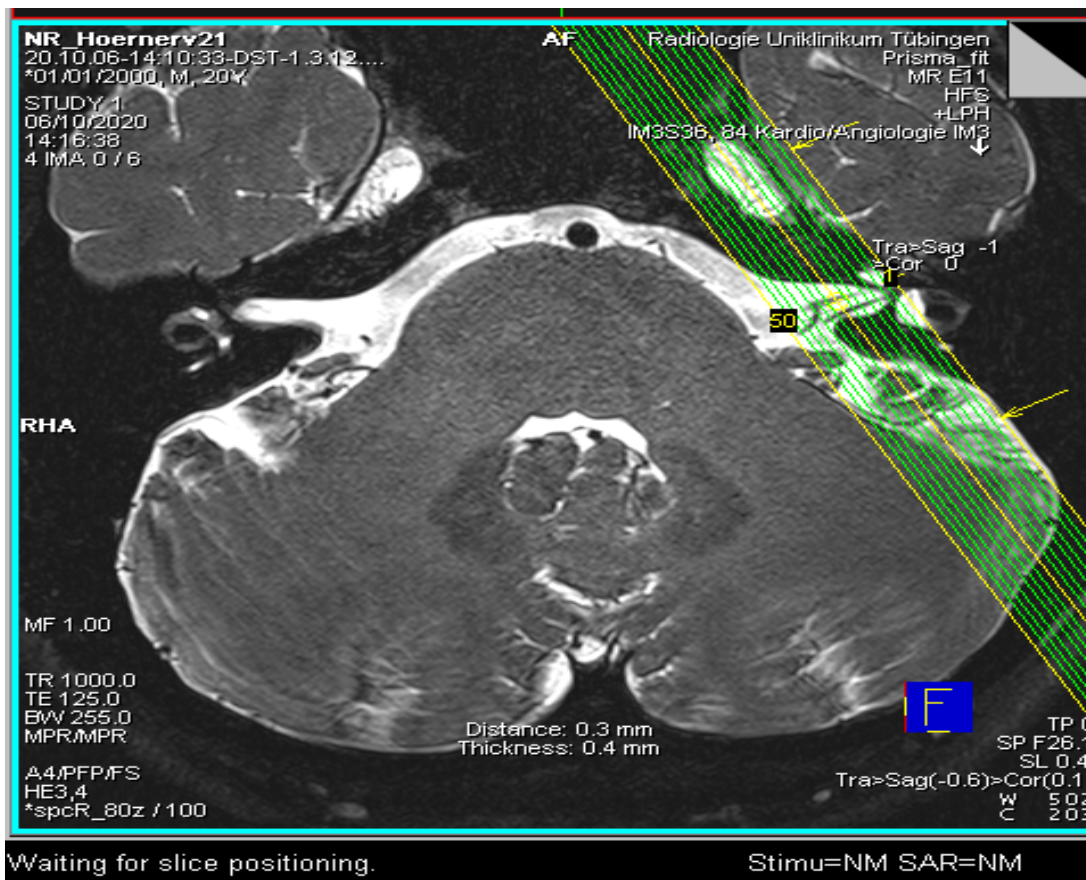


Abb. 10 Die Rekonstruktion an der MR-Workstation

Auf der axialen Schichtaufnahme wurde der Bereich der parasagittalen Rekonstruktionen definiert. Die Schichten der parasagittalen Rekonstruktionen (grüne Linien) stehen senkrecht zum Hörnerv.

Die Rekonstruktion ermöglichte bei allen Probanden eine Darstellung relevanter Nervenstrukturen sowie eine anschließende Vermessung dieser Nervenstrukturen. Der N. Vestibulocochlearis konnte für alle Probanden in seine einzelnen Äste differenziert werden.

Es gelang schließlich für alle Probanden ein erfolgreiches Anfertigen einer zum Hörnerv senkrecht stehenden parasagittalen Rekonstruktion, in der der N. Vestibularis in einen superioren und einen inferioren Anteil aufgeteilt werden konnte (**Abb. 11**).

Zudem lässt sich der N. Cochlearis in seinem Verlauf bis zur Vereinigung mit dem N. Vestibularis verfolgen. Der resultierende Nerv nach der Vereinigung dieser beiden Nervenstrukturen (N. Vestibulocochlearis) konnte bei 16 von 20 (rechtes Ohr) und 17 von 20 (linkes Ohr) Probanden beim Eintritt in den Hirnstamm identifiziert werden.

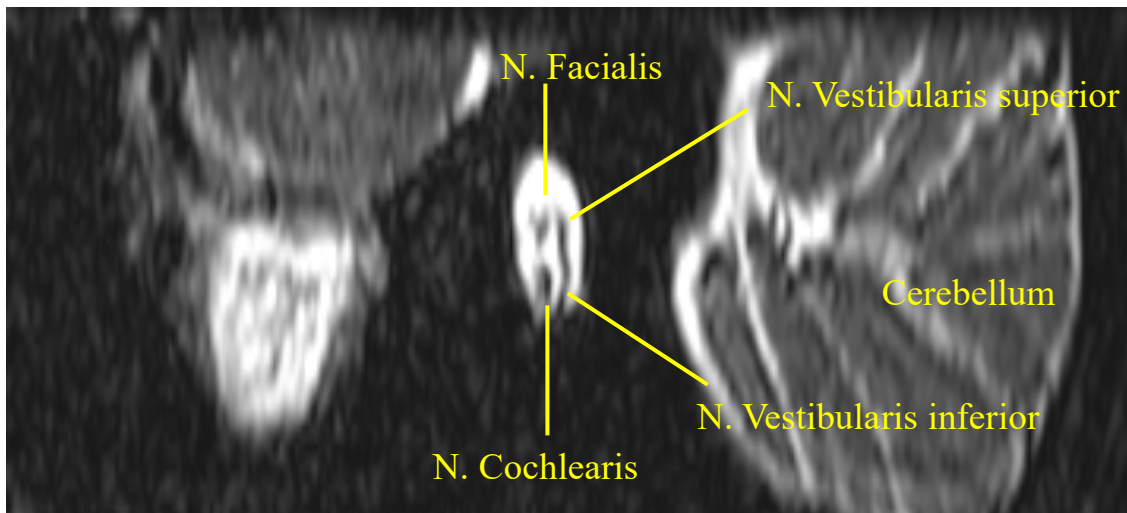


Abb. 11 Parasagittale Rekonstruktion des Hörnervs

Zusätzlich konnte der N. Facialis sowie der N. Vestibularis superior und inferior dargestellt werden.

Somit konnte anhand der Rekonstruktionen (Abb. 11) eine Beurteilung der Querschnittsfläche der einzelnen Fasern des Hörnervs ermöglicht werden und der Flächeninhalt innerhalb der parasagittalen Rekonstruktion mittels des erstellten Auswertungsprogrammes berechnet werden.

Die Anwendung einer Referenzschicht, die eine einheitliche Vermessung des Nervs zulässt, konnte in der vorliegenden Studie realisiert werden.

Die erstgewählte Referenzschicht war bei allen Probanden anwendbar und ermöglichte eine einheitliche Vermessung der Nervenstrukturen. Die Referenzschicht konnte bei allen Patienten und Probanden identifiziert werden.

Mithilfe des Auswertungsprogramms war es möglich, bei der ausgewählten Referenzschicht bei allen Probanden eine präzise und einheitliche Vermessung der Nervenstrukturen durchzuführen.

Die Anwendung der zweiten Referenzschicht zur Vermessung des N. Vestibulocochlearis war bei einigen Patienten und Probanden nicht möglich. In einigen Fällen war der Eintritt des N. Vestibulocochlearis in den Hirnstamm in Folge von Artefakten und Interferenzen mit anderen Strukturen (z.B. Blutgefäße) nicht eindeutig identifizierbar. Somit war die Messung bei einigen Patienten und Probanden nicht möglich.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass beide Referenzschichten für eine einheitliche Vermessung des Hörnervs geeignet sind. Allerdings war die Identifikation der Referenzschicht der ersten Option deutlich einfacher umsetzbar. Um den Eintritt des N. Vestibulocochlearis in den Hirnstamm zu lokalisieren, musste der Nerv vorab über eine längere Strecke nachverfolgt werden. Kleinste Artefakte, Interferenzen oder Bewegungen des Patienten während der Aufnahme, führten dazu, dass der Nerv nicht im gesamten Verlauf nachverfolgbar war. Dies erschwerte folglich die Identifikation des N. Vestibulocochlearis bei der zweiten Option.

Anhand der Beispiele ([Abb. 12](#)) wird die interindividuelle Varianz des Hörnervquerschnitts innerhalb der ersten Referenzschicht deutlich. Die rot markierten Flächen entsprechen der ROI der drei erwähnten Nervenstrukturen, die durch das Auswertungsprogramm erkannt worden sind ([Abb.12](#)). Deutlich wird in der [Abbildung 12](#), dass zwischen den Probanden deutlich anatomische Unterschiede vorliegen. Die blauen Linien entsprechen den Begrenzungslinien, die in [Material und Methoden, Kapitel 2.4](#) beschrieben worden sind.

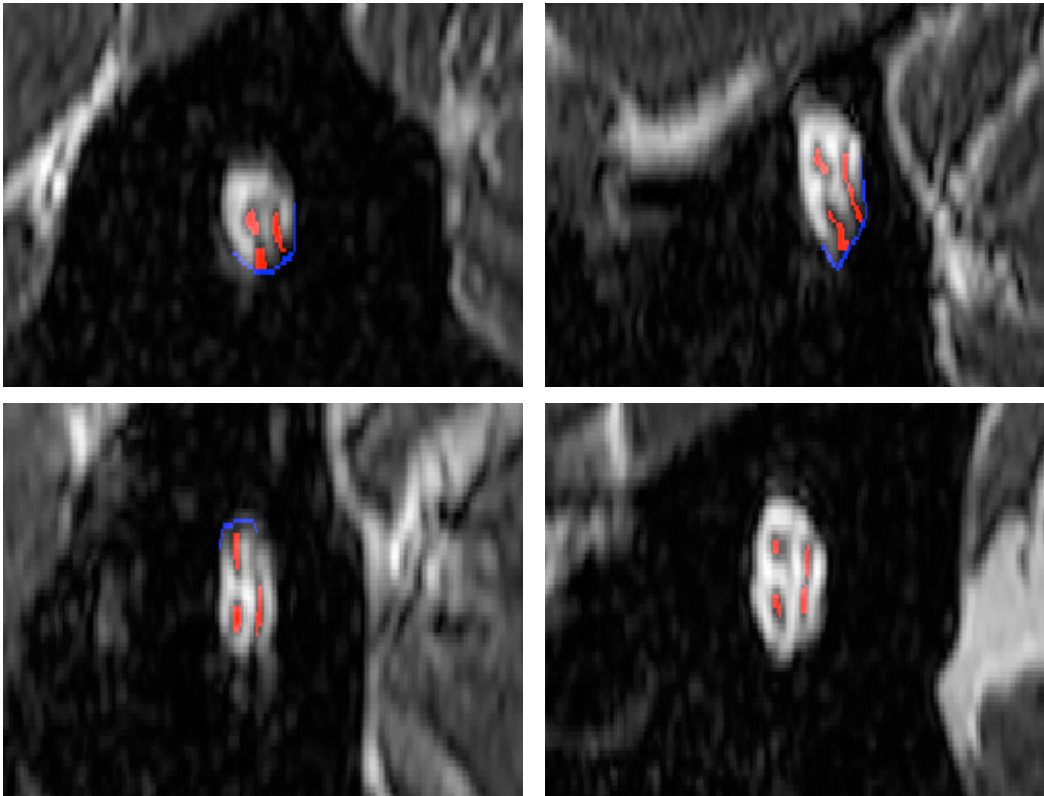


Abb. 12 Beispielhafte Abbildungen des Hörnervs

Rot markierte Flächen: Relevante Nervenstrukturen, die durch das Auswertungsprogramm zur Berechnung des Flächeninhalts markiert worden sind. Blaue Linien: Begrenzungslinien

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie eine große anatomische Varianz der Innenohrstrukturen vorlag.

Eine vergleichende Betrachtung des Hörnervquerschnitts zwischen den Tinnituspatienten und den Kontrollprobanden wurde durchgeführt und im folgenden Kapitel 3.2 dargestellt.

3.2 Vergleichende Betrachtung der Nervenstrukturen

3.2.1 Vergleichende Betrachtung des linken und rechten Ohres bei Patienten mit Tinnitus und gesunden Probanden

Die in Kapitel 3.1 angewandten Verfahrensschritte ermöglichten im nächsten Schritt die Messung der Stammhirnnerven im linken und rechten Ohr jedes Patienten und Probanden. Zur Verblindung wurden vorerst die gewonnenen Messdatensätze von Tinnituspatienten und gesunden Probanden nicht voneinander unterschieden. In Abbildung 13 wurde die Querschnittsfläche des N. Vestibularis zwischen dem linken und rechten Ohr (**Abb. 13**, blaue Kurve = linkes Ohr; orangene Kurve = rechtes Ohr) eines jeden Patienten und Probanden (**Abb. 13**, individuelle Patientenummer) vergleichend dargestellt. Deutlich wird, dass der Nervenquerschnitt zwischen beiden Seiten des Ohres zwischen den Probanden keine signifikanten Diskrepanzen ($p = 0,946$) aufweist. Es ist somit davon auszugehen, dass die Querschnittsflächen des N. Vestibularis zwischen dem rechten und linken Ohr vergleichsweise homogen sind.

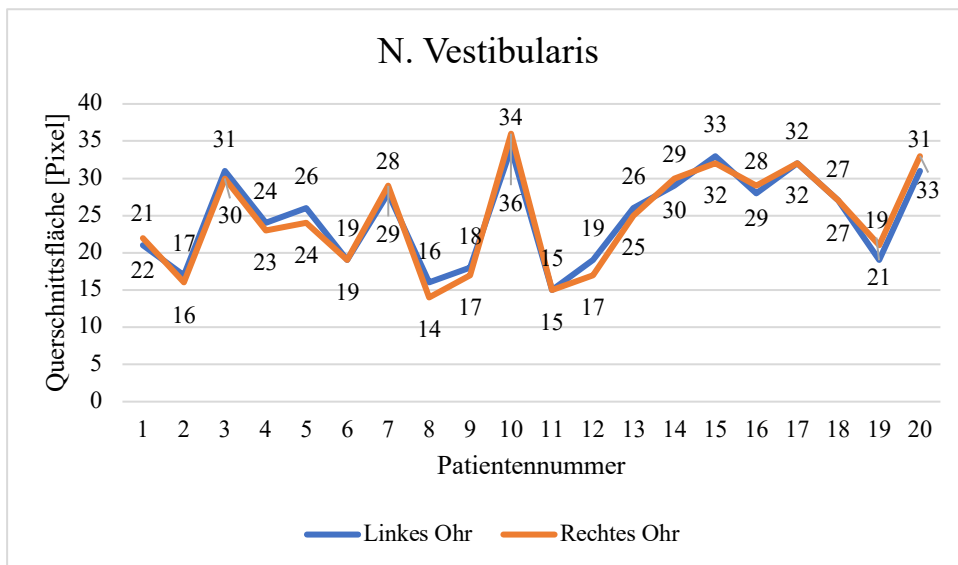


Abb. 13 Vergleichende Betrachtung der Querschnittsfläche des N. Vestibularis
 Vergleich der Querschnittsfläche des linken und rechten Ohres der Probanden
 und Tinnituspatienten (n=20). Die Tinnituspatienten wurden nicht von den
 gesunden Probanden unterschieden. Blaue Kurve = linkes Ohr;
 Orangene Kurve = rechtes Ohr

In einem nächsten Schritt wurde die Querschnittsfläche der verschiedenen Nervenstrukturen der Tinnitus- und Kontrollprobanden des linken und rechten Ohres verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis ($p = 0,851$), N. Cochlearis ($p = 0,902$) und N. Facialis ($p = 0,615$) bei den Tinnitus- und Kontrollprobanden zwischen dem linken und rechten Ohr (Abb. 14 bis Abb.16).

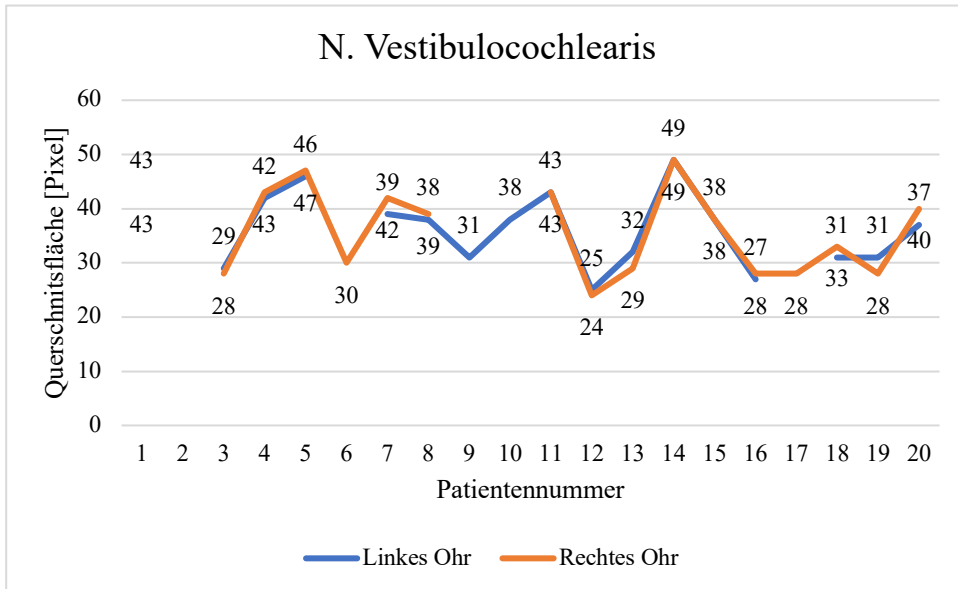


Abb. 14 Vergleichende Betrachtung der Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis

Vergleich der Querschnittsfläche des linken und rechten Ohres der Probanden und Tinnituspatienten (n=20). Bei einigen Tinnituspatienten und Probanden konnte die Querschnittsfläche nicht ermittelt werden. Die Tinnituspatienten wurden nicht von den gesunden Probanden unterschieden. Blaue Kurve = linkes Ohr; Orangene Kurve = rechtes Ohr

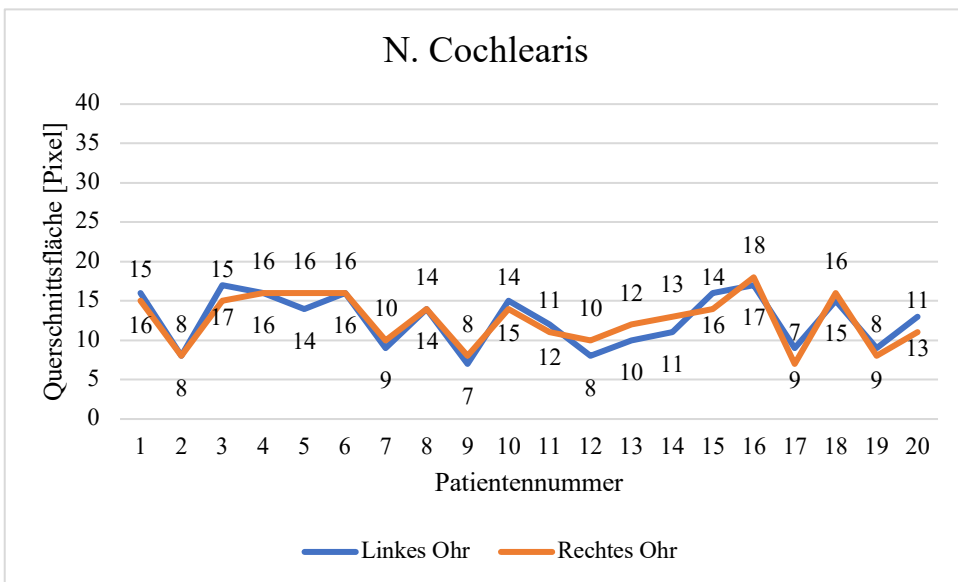


Abb. 15 Vergleichende Betrachtung der Querschnittsfläche des N. Cochlearis

Vergleich der Querschnittsfläche des linken und rechten Ohres der Probanden und Tinnituspatienten (n=20). Die Tinnituspatienten wurden nicht von den gesunden Probanden unterschieden. Blaue Kurve = linkes Ohr; Orangene Kurve = rechtes Ohr

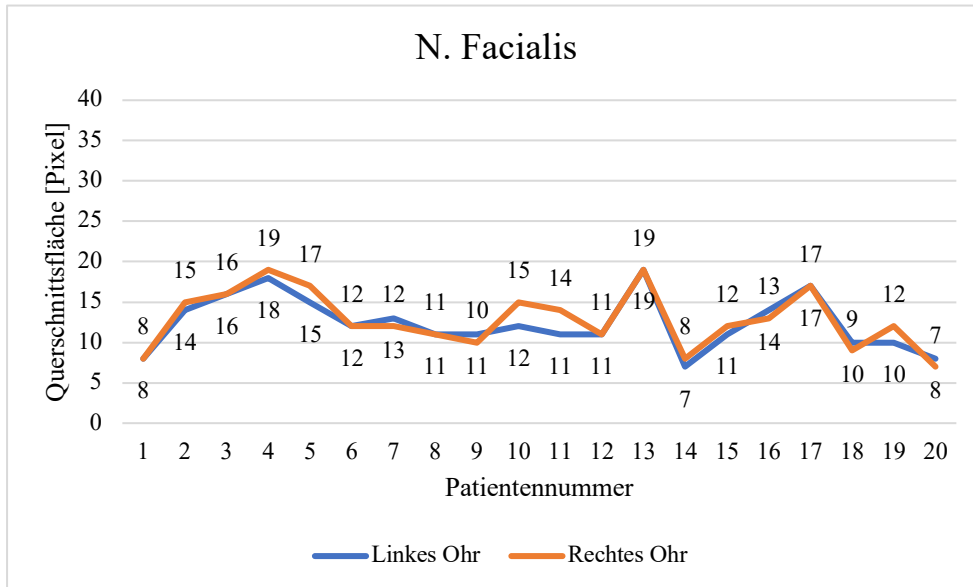


Abb. 16 Vergleichende Betrachtung der Querschnittsfläche des N. Facialis
 Vergleich der Querschnittsfläche des linken und rechten Ohres der Probanden und Tinnituspatienten (n=20). Die Tinnituspatienten wurden nicht von den gesunden Probanden unterschieden. Blaue Kurve = linkes Ohr; Orangene Kurve = rechtes Ohr

Die geringe Abweichung der Querschnittsflächen der Nervenstrukturen zwischen gesunden Probanden und Tinnituspatienten bestätigt, dass die Verwendung der zuvor angeführten Referenzschichten reproduzierbare Ergebnisse liefert. Die Referenzschichten lassen eine vergleichende Betrachtung der jeweiligen Nervenstruktur an derselben Stelle des Nervenlaufes zu.

Zusammenfassend betrachtet konnte kein signifikanter Unterschied der Querschnittsflächen der zuvor angeführten Nervenstrukturen zwischen dem linken und rechten Ohr zwischen den Individuen festgestellt werden.

3.2.2 Vergleichende Betrachtung der Nervenstrukturen zwischen Patienten mit Tinnitus und gesunden Probanden

Im Folgenden wurde die Querschnittsfläche der Nervenstrukturen der Tinnituspatienten und gesunden Probanden verglichen. Die Ausmessung der jeweiligen Nervenstrukturen erfolgte ohne vorherige Kenntnis darüber, ob ein Tinnituspatient oder ein gesunder Proband untersucht wird.

In der Abbildung 17 wurde die mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibularis beider Ohren bei Tinnituspatienten (gelber Balken) mit den gesunden Probanden (orangener Balken) verglichen.

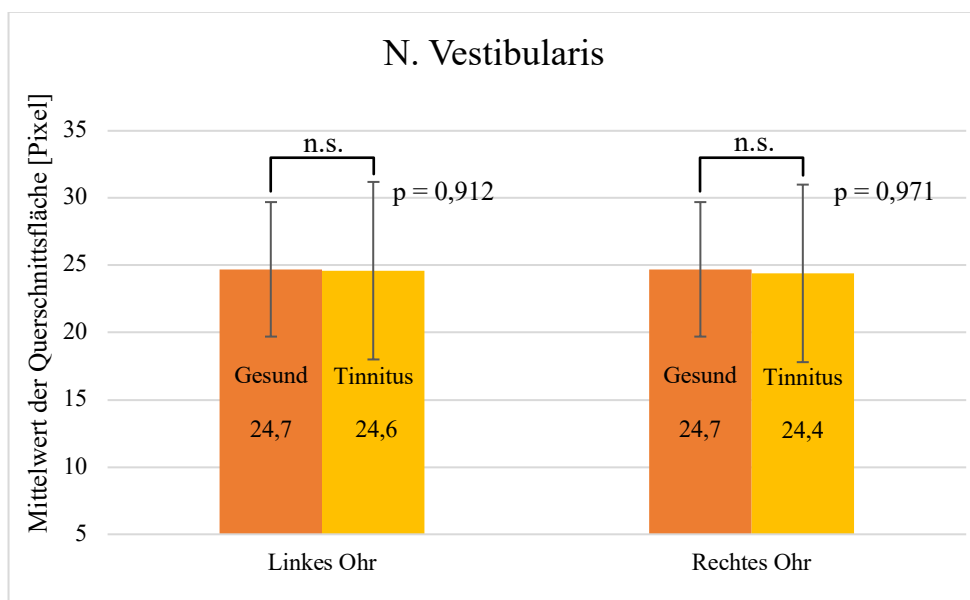


Abb. 17 Mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibularis bei gesunden Probanden und bei Tinnituspatienten

Das linke und das rechte Ohr wurden voneinander unterschieden.

Gesunde Probanden: $n=10$, orangener Balken; Tinnituspatienten: $n=10$, gelber Balken.

n.s. = Nicht signifikant: Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Querschnittsfläche des N. Vestibularis zwischen den Tinnituspatienten und den gesunden Probanden festgestellt werden.

Bei den gesunden Probanden entsprach die mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibularis auf dem linken Ohr $24,7 \pm 6,4$ Pixeln und auf dem rechten Ohr $24,4 \pm 6,6$ Pixeln.

Multipliziert man die Pixelanzahl mit dem Flächeninhalt eines Pixels ($0,2\text{mm} \times 0,2\text{mm}$) erhält man für den N. Vestibularis der gesunden Probanden eine Querschnittsfläche von

0,99 mm² ± 0,26 mm² auf der linken Seite und 0,98 mm² ± 0,26 mm² auf der rechten Seite.

Bei den Tinnituspatienten entsprach die mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibularis auf dem linken Ohr 24,6 ± 6,2 Pixeln (0,98 mm² ± 0,25 mm²) und auf dem rechten Ohr 24,4 ± 7,1 Pixeln (0,98 mm² ± 0,28 mm²).

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Querschnittsfläche des N. Vestibularis zwischen den Tinnituspatienten und den gesunden Probanden festgestellt werden (linkes Ohr: p = 0,912; rechtes Ohr: p = 0,971) (Abb. 17). Der N. Vestibularis bei Personen, die an Tinnitus leiden unterscheidet sich nicht signifikant von jenem gesunder Probanden.

Entsprechend der Abbildung 17 wurde auch der N. Vestibulocochlearis der beiden Gruppen verglichen (Abb. 18).

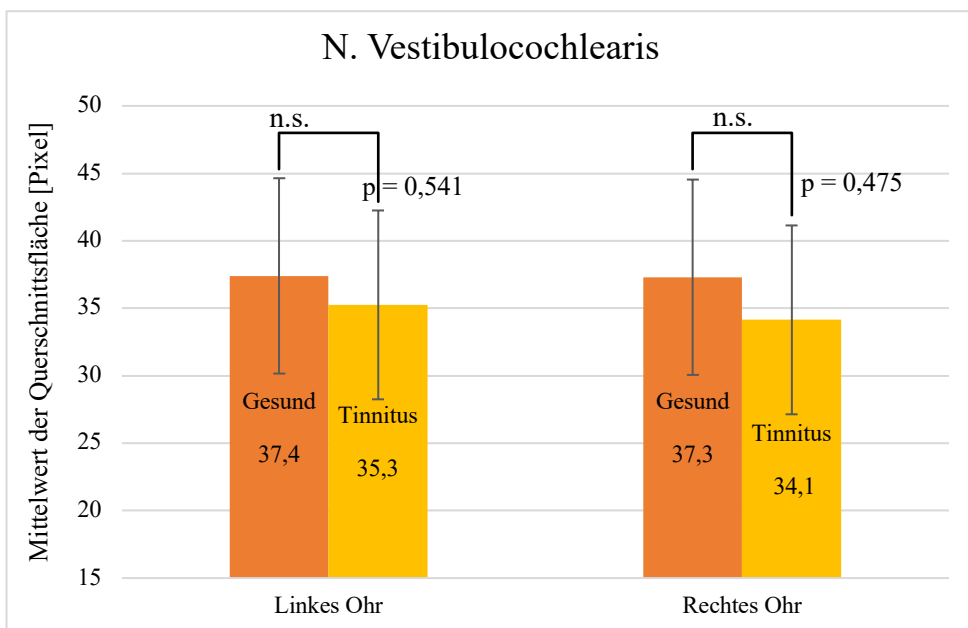


Abb. 18 Mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis bei gesunden Probanden und bei Tinnituspatienten

Das linke und das rechte Ohr wurden voneinander unterschieden. Gesunde Probanden: n=10, orangener Balken; Tinnituspatienten: n=10, gelber Balken
n.s.= Nicht signifikant: Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis zwischen den Tinnituspatienten und den gesunden Probanden festgestellt werden.

Die mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis entsprach bei den gesunden Probanden auf dem linken Ohr 37,4 ± 7, 2 Pixeln und auf dem rechten Ohr 37,3 ± 7,2

Pixeln (orangene Balken, [Abb.18](#)). Es ergibt sich für den N. Vestibulocochlearis der gesunden Probanden eine Querschnittsfläche von $1,50 \text{ mm}^2 \pm 0,29 \text{ mm}^2$ auf der linken Seite und $1,49 \text{ mm}^2 \pm 0,29 \text{ mm}^2$ auf der rechten Seite.

Bei den Tinnituspatienten entsprach die mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis auf dem linken Ohr $35,3 \pm 6,7$ Pixeln ($1,41 \text{ mm}^2 \pm 0,27 \text{ mm}^2$) und auf dem rechten Ohr $34,1 \pm 8,9$ Pixeln ($1,36 \text{ mm}^2 \pm 0,36 \text{ mm}^2$) (gelbe Balken, [Abb. 18](#)).

Die mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis war bei den Tinnituspatienten kleiner als bei den Kontrollprobanden ([Abb. 18](#)). Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied der Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis bei Tinnituspatienten und gesunden Probanden festgestellt werden (linkes Ohr: $p = 0,541$; rechtes Ohr: $p = 0,475$) ([Abb.18](#)).

Der N. Vestibulocochlearis bei Personen, die an Tinnitus leiden unterscheidet sich nicht signifikant von jenem gesunder Probanden.

Besonders relevant war im Rahmen dieser Studie die Untersuchung des N. Cochlearis. Basierend auf den Erkenntnissen vorheriger Forschungsarbeiten wird erwartet, dass bei Personen, die unter Tinnitus leiden in Folge des Verlustes von Nervenfasern eine Abnahme der Dichte des N. Cochlearis vorliegt. Der Verlust dieser Nervenfasern betrifft dabei vor allem die schnell leitenden Fasern des Hörnervs und damit diejenigen, die myelinisiert sind (Knipper et al., 2020).

In der Abbildung 19 wurde die Querschnittsfläche des N. Cochlearis bei gesunden Probanden und Tinnituspatienten verglichen. Der orangene Balken stellt dabei jeweils das linke und rechte Ohr der gesunden Probanden dar. Der gelbe Balken beschreibt das linke und rechte Ohr der Tinnitusprobanden ([Abb.19](#)).

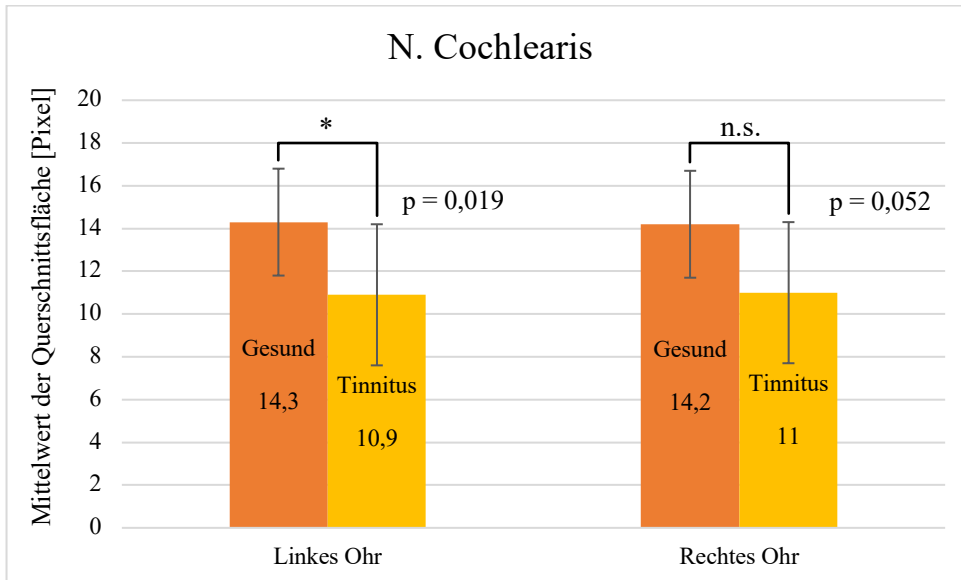


Abb. 19 Mittlere Querschnittsfläche des N. Cochlearis bei gesunden Probanden und bei Tinnituspatienten

Das linke und das rechte Ohr wurden voneinander unterschieden. Gesunde Probanden: $n=10$, orangener Balken; Tinnituspatienten: $n=10$, gelber Balken
 n.s. = Nicht signifikant; * = Signifikante Abweichung: Die Querschnittsfläche des N. Cochlearis (links) war bei den Tinnituspatienten statistisch signifikant kleiner als bei den gesunden Probanden

Die mittlere Querschnittsfläche des N. Cochlearis entsprach bei den gesunden Probanden auf dem linken Ohr $14,3 \pm 2,7$ Pixeln ($0,57 \text{ mm}^2 \pm 0,11 \text{ mm}^2$) und auf dem rechten Ohr $14,2 \pm 2,4$ Pixeln ($0,57 \text{ mm}^2 \pm 0,10 \text{ mm}^2$) (orangene Balken, **Abb.19**).

Bei den Tinnituspatienten entsprach die mittlere Querschnittsfläche des N. Cochlearis auf dem linken Ohr $10,9 \pm 3,2$ Pixeln ($0,44 \text{ mm}^2 \pm 0,13 \text{ mm}^2$) und auf dem rechten Ohr $11,0 \pm 3,4$ Pixeln ($0,44 \text{ mm}^2 \pm 0,14 \text{ mm}^2$) (gelbe Balken, **Abb.19**).

Die Querschnittsfläche des N. Cochlearis war bei den Tinnituspatienten signifikant kleiner als bei den gesunden Probanden (linkes Ohr: $p = 0,019$; rechtes Ohr: $p = 0,052$) (**Abb. 19**). Es konnte somit eine Abnahme der Querschnittsfläche des N. Cochlearis bei Patienten mit Tinnitus signifikant nachgewiesen werden.

Ebenso wurde der N. Facialis bei Patienten mit Tinnitus und gesunden Probanden untersucht. Entsprechend der Abbildungen 17 bis 19 ist in Abbildung 20 erneut ein Vergleich zwischen den beiden Gruppen aufgeführt.

Wie zuvor beschrieben, stellt der orangene Balken die gesunden Probanden und der gelbe Balken die Tinnitusprobanden sowie das jeweilige Ohr dar.

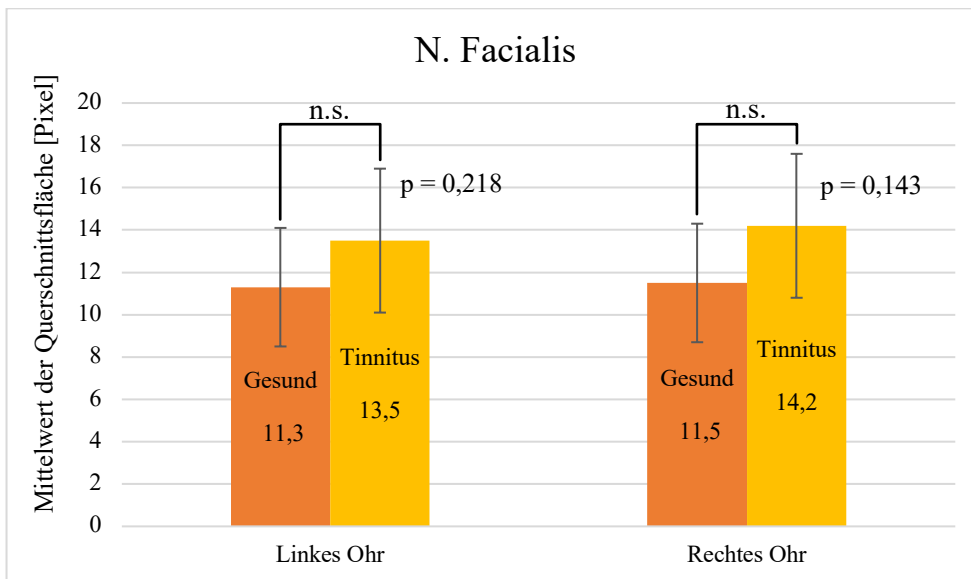


Abb. 20 Mittlere Querschnittsfläche des N. Facialis bei gesunden Probanden und bei Tinnituspatienten

Das linke und das rechte Ohr wurden voneinander unterschieden.

Gesunde Probanden: $n=10$, orangener Balken; Tinnituspatienten: $n=10$, gelber Balken

n.s. = Nicht signifikant: Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Querschnittsfläche des N. Facialis zwischen den Tinnituspatienten und den gesunden Probanden festgestellt werden.

Die mittlere Querschnittsfläche des N. Facialis entsprach bei den gesunden Probanden auf dem linken Ohr $11,3 \pm 2,6$ Pixeln ($0,45 \text{ mm}^2 \pm 0,10 \text{ mm}^2$) und auf dem rechten Ohr $11,5 \pm 3,1$ Pixeln ($0,46 \text{ mm}^2 \pm 0,12 \text{ mm}^2$) (orangene Balken, **Abb. 20**).

Bei den Tinnituspatienten entsprach die mittlere Querschnittsfläche des N. Facialis auf dem linken Ohr $13,5 \pm 3,7$ Pixeln ($0,54 \text{ mm}^2 \pm 0,15 \text{ mm}^2$) und auf dem rechten Ohr $14,2 \pm 3,9$ Pixeln ($0,57 \text{ mm}^2 \pm 0,16 \text{ mm}^2$) (gelbe Balken, **Abb. 20**).

Die mittlere Querschnittsfläche des N. Facialis war bei den Tinnituspatienten größer als bei den Kontrollprobanden.

Es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (linkes Ohr: $p = 0,218$; rechtes Ohr: $p = 0,143$) (**Abb. 20**). Bei Personen, die an Tinnitus leiden unterscheidet sich der N. Facialis nicht signifikant von jenem gesunder Probanden.

Zusammenfassend betrachtet konnte kein signifikanter Unterschied der Querschnittsflächen des N. Vestibulocochlearis, N. Facialis und N. Vestibularis zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Nur die mittlere Querschnittsfläche des N. Cochlearis zeigte sich bei den Tinnituspatienten signifikant kleiner als bei den gesunden Probanden. In Tabelle 7 und 8 sind die ermittelten p-Werte beim direkten Vergleich der Nervenquerschnittsflächen zwischen der Tinnitusgruppe und den Kontrollprobanden eingetragen. Auffällig ist, dass insbesondere die Querschnittsfläche des N. Cochlearis bei der Tinnitusgruppe signifikant kleiner war als die der gesunden Probanden (Tab. 7 und Tab. 8).

Tab. 7 Ergebnisübersicht des linken Ohrs

Linkes Ohr	N. Vestibularis		N. Vestibulo-cochlearis		N. Cochlearis		N. Facialis	
	Gesund	Tinnitus	Gesund	Tinnitus	Gesund	Tinnitus	Gesund	Tinnitus
Mittlere Querschnittsfläche [Pixel]	24,7	24,6	37,4	35,3	14,3	10,9	11,3	13,5
p-Wert	0,912		0,541		0,019		0,218	

Vergleichende Betrachtung der mittleren Querschnittsflächen der Nervenstrukturen des linken Ohrs zwischen der Tinnitusgruppe und den Kontrollprobanden. Die Querschnittsfläche des N. Cochlearis war bei der Tinnitusgruppe signifikant kleiner als bei den gesunden Probanden ($p=0,019$)

Tab. 8 Ergebnisübersicht des rechten Ohrs

Rechtes Ohr	N. Vestibularis		N. Vestibulo-cochlearis		N. Cochlearis		N. Facialis	
	Gesund	Tinnitus	Gesund	Tinnitus	Gesund	Tinnitus	Gesund	Tinnitus
Mittlere Querschnittsfläche [Pixel]	24,7	24,4	37,3	34,1	14,2	11,0	11,5	14,2
p-Wert	0,971		0,475		0,052		0,143	

Vergleichende Betrachtung der mittleren Querschnittsflächen der Nervenstrukturen des rechten Ohrs zwischen der Tinnitusgruppe und den Kontrollprobanden.

3.2.3 Überprüfung einer Korrelation der Hörnervquerschnittsfläche zum Alter der Tinnituspatienten

Es wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen der reduzierten Querschnittsfläche des Hörnervs der Tinnituspatienten und ihres Alters besteht.

In Abbildung 21 wurde die Korrelation der Querschnittsfläche des N. Cochlearis zum Alter der Tinnituspatienten veranschaulicht. Die blaue Kurve beschreibt den N. Cochlearis des linken Ohres, die orangene Kurve den des rechten Ohres (Abb. 21).

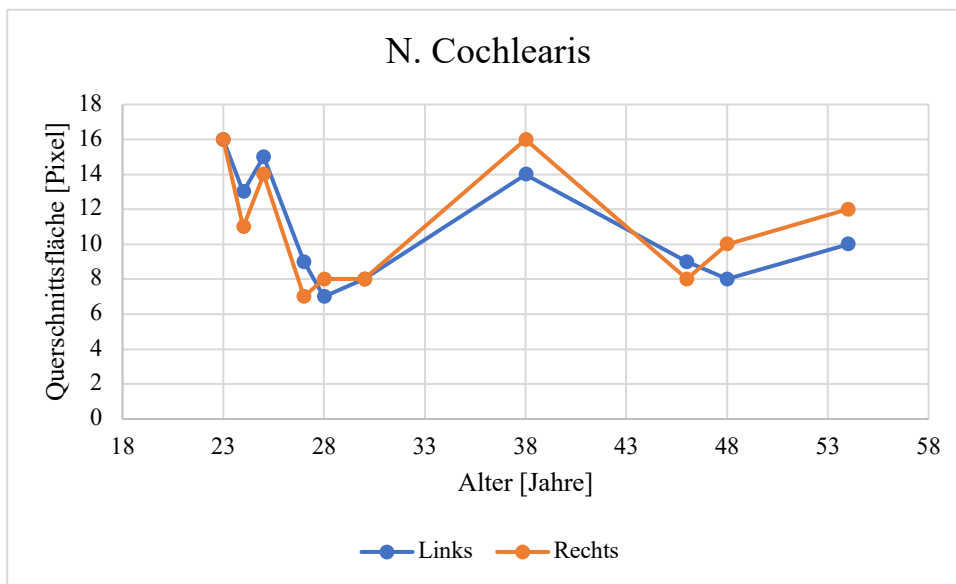


Abb. 21 Korrelation der Querschnittsfläche des N. Cochlearis zum Alter der Tinnituspatienten

Querschnittsfläche des N. Cochlearis des linken Ohres (blaue Kurve) und des rechten Ohres (orangene Kurve) in Abhängigkeit vom Alter der Tinnituspatienten ($n=10$)

Es konnte keine signifikante Korrelation der Querschnittsfläche des N. Cochlearis zum Alter der Tinnituspatienten festgestellt werden (linkes Ohr: $p=0,249$; rechtes Ohr: $p=0,788$) (Abb. 21).

Das zunehmende Alter der Patienten und Probanden hatte in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die abnehmende Querschnittsfläche des N. Cochlearis.

3.2.4 Überprüfung einer Korrelation der Querschnittsfläche des N. Facialis zum N. Cochlearis bei Tinnituspatienten und gesunden Probanden

Anschließend wurde überprüft, ob eine Korrelation zwischen den Querschnittsflächen des N. Cochlearis und des N. Facialis besteht. Es sollte eine kompensatorische Größenzunahme der Querschnittsfläche des N. Facialis in Folge der Abnahme der Querschnittsfläche des N. Cochlearis untersucht werden.

In Abbildung 22 wurden beispielhaft die Querschnittsflächen des linksseitigen N. Cochlearis und N. Facialis von den 10 Tinnituspatienten (Abb.22, Patientennummer) miteinander verglichen. Die blaue Kurve beschreibt die Querschnittsfläche des N. Cochlearis, die orangene Kurve die des N. Facialis (Abb. 22).

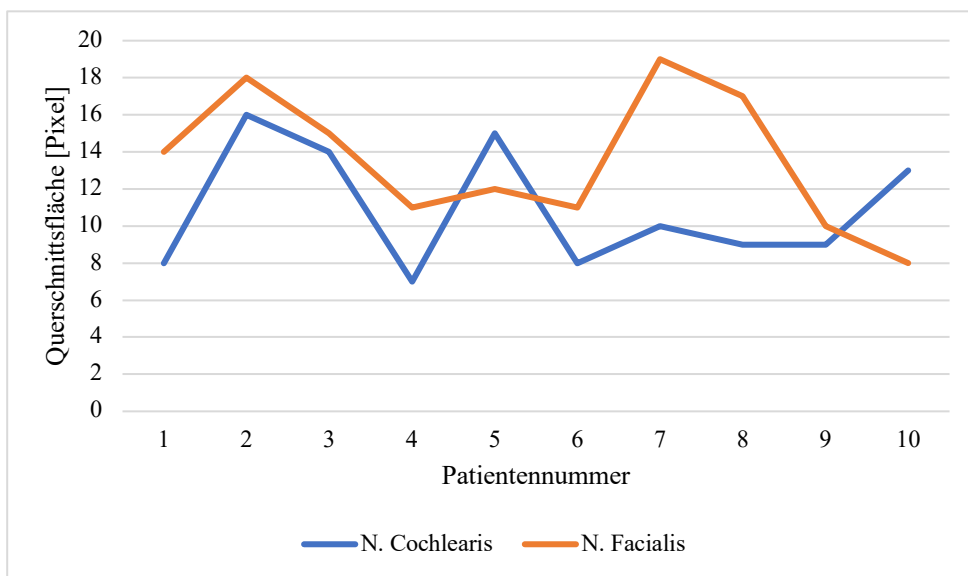


Abb. 22 Vergleich des N. Cochlearis und des N. Facialis bei Patienten mit Tinnitus

Blaue Kurve = N. Cochlearis (links), Orangene Kurve = N. Facialis (links).
Der N. Cochlearis ist bei acht von zehn Patienten mit Tinnitus kleiner als der N. Facialis (n=10)

Anhand der Abbildung 22 wird deutlich, dass der N. Cochlearis bei acht von zehn Tinnituspatienten kleiner war als der N. Facialis, wohingegen der N. Cochlearis bei den gesunden Probanden in neun von zehn Fällen größer als der N. Facialis war (Abb. 23).

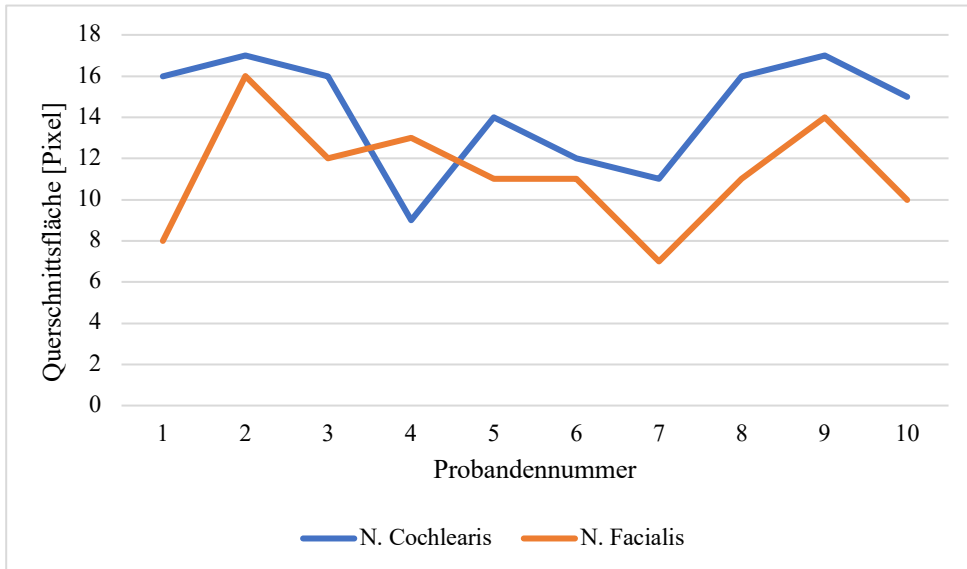


Abb. 23 Vergleich des N. Cochlearis und des N. Facialis bei gesunden Probanden
 Blaue Kurve = N. Cochlearis (links), Orangene Kurve = N. Facialis (links). Der N. Cochlearis ist bei neun von zehn gesunden Probanden größer als der N. Facialis (n=10)

Zusätzlich wurde das Größenverhältnis (Ratio) des Hörnervs zum N. Facialis berechnet. Die Querschnittsfläche des N. Cochlearis wurde durch die Querschnittsfläche des gleichseitigen N. Facialis dividiert. Während bei der Querschnittsfläche des N. Facialis keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt worden sind (Abb. 20, Kapitel 3.2.2.), war das Größenverhältnis zwischen dem N. Cochlearis und N. Facialis in der Tinnitusgruppe statistisch signifikant kleiner als bei den Kontrollprobanden (Abb. 24).

In der Abbildung 24 wird das mittlere Größenverhältnis (Ratio) zwischen dem N. Cochlearis und des N. Facialis dargestellt. Erneut repräsentieren die orangenen Balken das jeweilige Ohr der gesunden Probanden, die gelben Balken die Tinnitusgruppe.

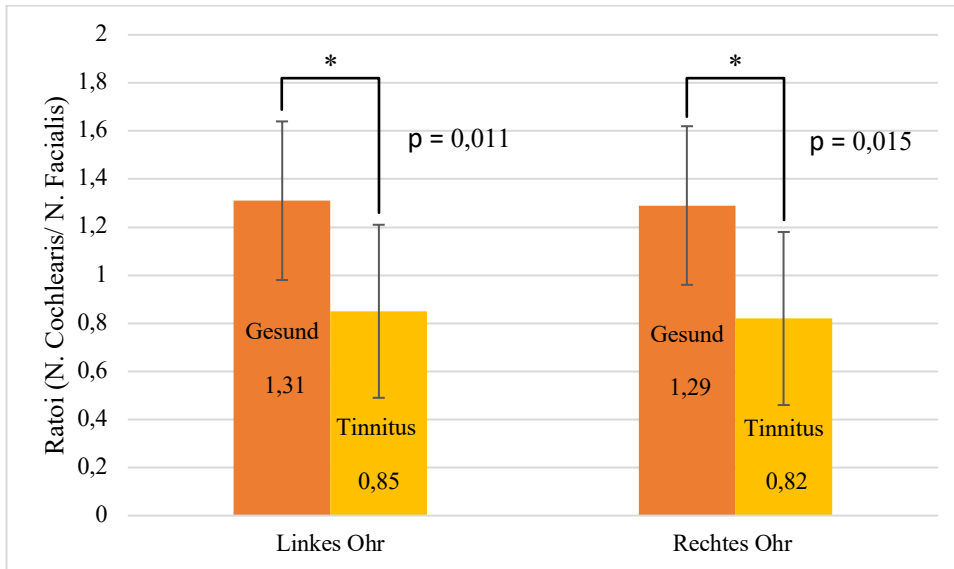


Abb. 24 Vergleich des mittleren Größenverhältnisses (Ratio) zwischen N. Cochlearis und N. Facialis bei den gesunden Probanden und Personen mit Tinnitus

Gesunde Probanden: $n=10$, orangener Balken; Tinnituspatienten: $n=10$, gelber Balken

* = Signifikante Abweichung: Das mittlere Größenverhältnis des N. Cochlearis zum N. Facialis der Tinnitusgruppe ist signifikant kleiner als das der Kontrollprobanden

Bei den Kontrollprobanden betrug das mittlere Größenverhältnis vom N. Cochlearis zum N. Facialis auf der linken Seite $1,31 \pm 0,34$ und auf der rechten Seite $1,29 \pm 0,38$ (orangene Balken, [Abb.24](#)).

In der Tinnitusgruppe betrug das mittlere Größenverhältnis auf der linken Seite $0,85 \pm 0,35$ und auf der rechten Seite $0,82 \pm 0,31$ (gelbe Balken, [Abb. 24](#)). Es konnte eine statistische Signifikanz der Abweichung auf beiden Seiten nachgewiesen werden.

Das mittlere Größenverhältnis des N. Cochlearis zum N. Facialis der Tinnitusgruppe ist signifikant kleiner als das der Kontrollprobanden ($p = 0,011$ auf der linken Seite und $p = 0,015$ auf der rechten Seite) ([Abb. 24](#)).

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde zusätzlich beispielhaft in der Abbildung 25 die Korrelation zwischen der Größe des linken N. Cochlearis und des linken N. Facialis der Tinnitusprobanden überprüft. Die blaue Kurve ergibt sich aus der jeweiligen Querschnittsfläche des N. Cochlearis und des N. Facialis eines jeden Tinnitusprobanden ([Abb. 25](#)).

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Querschnittsfläche des N. Cochlearis und des N. Facialis bei Patienten mit Tinnitus nachgewiesen werden (linkes Ohr: $p = 0,915$ (Abb. 25), rechtes Ohr; $p = 0,885$).

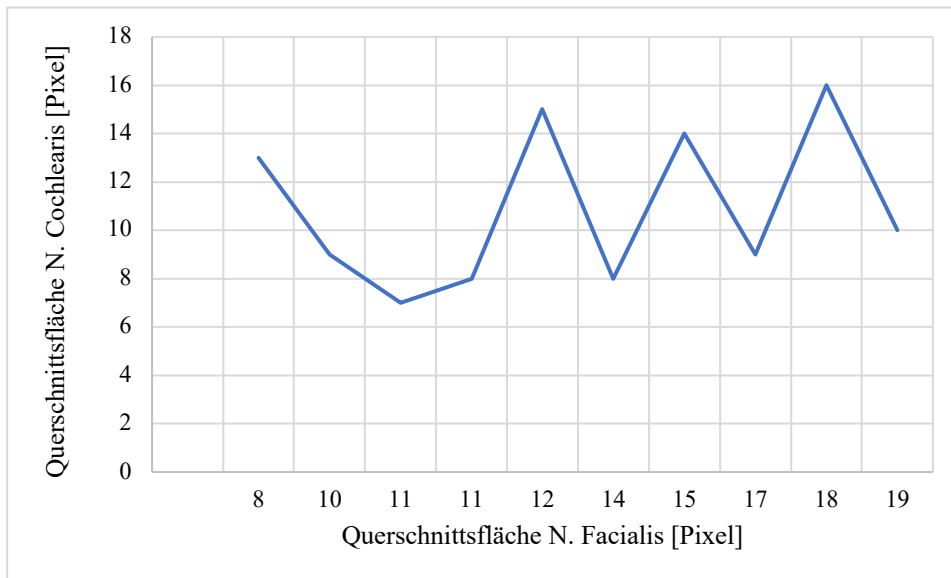


Abb. 25 Korrelation der Querschnittsflächen des linken N. Cochlearis zum N. Facialis der Tinnitusgruppe

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass bei den Kontrollprobanden der N. Cochlearis in den meisten Fällen größer als der N. Facialis war (Abb. 23), wohingegen bei der Tinnitusgruppe in den überwiegenden Fällen der N. Cochlearis kleiner als der N. Facialis war (Abb. 22). Die Berechnung des Größenverhältnisses zwischen dem N. Cochlearis und dem N. Facialis zeigte, dass bei der Tinnitusgruppe verglichen mit den Kontrollprobanden dieses Größenverhältnis signifikant kleiner ist (Abb. 24). Eine Korrelation der Nervengröße des N. Facialis zum N. Cochlearis konnte statistisch nicht signifikant nachgewiesen werden (Abb. 25).

3.3 Zusammenfassende Betrachtung der Ergebnisse

Das verwendete Messverfahren sowie die modifizierten Messparameter ermöglichten eine Darstellung und Beurteilung des Hörnervs. Anhand des entwickelten Auswertungsprogramms war eine Quantifizierung von Ausmaßen des Hörnervs sowie ein direkter Vergleich zwischen den Tinnituspatienten und gesunden Probanden möglich.

Zwischen dem linken und rechten Ohr konnte kein signifikanter Unterschied der mittleren Querschnittsflächen der untersuchten Nervenstrukturen festgestellt werden (Abb. 13 bis 16). Bei diesem Vergleich wurden die Tinnituspatienten nicht von den gesunden Probanden unterschieden.

Bei dem direkten Vergleich zwischen den Tinnituspatienten (Gruppe 1) und gesunden Probanden (Gruppe 2) ergaben sich folgende Ergebnisse:

Beim N. Vestibularis entsprach die mittlere Querschnittsfläche bei den gesunden Probanden $0,99 \text{ mm}^2 \pm 0,26 \text{ mm}^2$ auf der linken Seite und $0,98 \text{ mm}^2 \pm 0,26 \text{ mm}^2$ auf der rechten Seite (Abb. 17). Bei den Tinnituspatienten entsprach die mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibularis auf dem linken Ohr $0,98 \text{ mm}^2 \pm 0,25 \text{ mm}^2$ und auf dem rechten Ohr $0,98 \text{ mm}^2 \pm 0,28 \text{ mm}^2$ (Abb. 17). Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Größe des N. Vestibularis zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Bei der Größe des N. Vestibulocochlearis ergab sich im Vergleich zwischen den Tinnituspatienten und den gesunden Probanden keine signifikante Diskrepanz.

Bei den gesunden Probanden lag eine mittlere Querschnittsfläche von $1,50 \text{ mm}^2 \pm 0,29 \text{ mm}^2$ auf der linken Seite und $1,49 \text{ mm}^2 \pm 0,29 \text{ mm}^2$ auf der rechten Seite vor (Abb. 18). Bei den Tinnituspatienten entsprach die mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis auf dem linken Ohr $1,41 \text{ mm}^2 \pm 0,27 \text{ mm}^2$ und auf dem rechten Ohr $1,36 \text{ mm}^2 \pm 0,36 \text{ mm}^2$ (Abb. 18).

Auch bei der mittleren Querschnittsfläche des N. Facialis konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Die mittlere Querschnittsfläche des N. Facialis entsprach bei den gesunden Probanden auf dem linken Ohr $0,45$

$\text{mm}^2 \pm 0,10 \text{ mm}^2$ und auf dem rechten Ohr $0,46 \text{ mm}^2 \pm 0,12 \text{ mm}^2$ während bei den Tinnituspatienten die mittlere Querschnittsfläche des N. Facialis auf dem linken Ohr $0,54 \text{ mm}^2 \pm 0,15 \text{ mm}^2$ und auf dem rechten Ohr $0,57 \text{ mm}^2 \pm 0,16 \text{ mm}^2$ betrug (Abb. 19).

Beim N. Cochlearis hingegen konnte verglichen mit den gesunden Probanden eine signifikant kleinere mittlere Querschnittsfläche bei den Tinnituspatienten nachgewiesen werden (linkes Ohr: $p = 0,019$; rechtes Ohr: $p = 0,052$) (Abb. 20).

Die mittlere Querschnittsfläche des N. Cochlearis entsprach bei den gesunden Probanden auf dem linken Ohr $0,57 \text{ mm}^2 \pm 0,11 \text{ mm}^2$ und auf dem rechten Ohr $0,57 \text{ mm}^2 \pm 0,10 \text{ mm}^2$, während bei den Tinnituspatienten die mittlere Querschnittsfläche des N. Cochlearis auf dem linken Ohr $0,44 \text{ mm}^2 \pm 0,13 \text{ mm}^2$ und auf dem rechten Ohr $0,44 \text{ mm}^2 \pm 0,14 \text{ mm}^2$ betrug (Abb. 20).

Eine Abnahme der Dichte des N. Cochlearis bei Patienten mit Tinnitus konnte signifikant nachgewiesen werden.

Zudem zeigte die Berechnung des Größenverhältnisses zwischen dem N. Cochlearis und dem N. Facialis, dass dieses bei der Tinnitusgruppe verglichen mit den Kontrollprobanden signifikant kleiner ist (Abb. 24). Es konnte keine Korrelation der Nervengröße des N. Facialis zum N. Cochlearis statistisch nachgewiesen werden (Abb. 25).

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde an zehn vergleichbar hörgeschädigten Kontrollprobanden und zehn Tinnitusprobanden mit Hilfe eines hochauflösenden MR-Bildgebungsverfahrens erstmals eine reduzierte Hörnervquerschnittsfläche bei Tinnitusprobanden nachgewiesen. Das Ergebnis wird in Folge unter Betrachtung des eingesetzten Messverfahrens und der Relevanz der dargestellten reduzierten Hörnervquerschnittsfläche bei Tinnitus im Kontext der parallel veränderten Hörqualität und Hirnaktivität der Probanden diskutiert.

4.1 Die Verwendung von hochauflösenden MR-Bildgebungsverfahren zur Darstellung und Berechnung von Ausmaßen des Hörnervs

In der vorliegenden Studie wurde die Hypothese untersucht, ob morphologische Besonderheiten des Hörnervquerschnitts bei Tinnituspatienten nachgewiesen werden können.

Die interindividuelle Varianz des Hörnervquerschnitts bei Patienten mit Tinnitus und bei Kontrollprobanden sollte bestimmt werden. Es wurde geprüft, ob sich signifikante Unterschiede im Hörnervquerschnitt nachweisen lassen.

In der vorliegenden Studie wurde mittels einer modifizierten pTX-SPACE-Sequenz eines 3T MR-Gerätes (Schulze et al., 2017) eine qualitative Analyse von Querschnitten der Innenohrstrukturen möglich. Durch vorherige Scout-Aufnahmen konnte der für die Quantifizierung von Ausmaßen des Hörnervs relevante Bereich genauer definiert werden. Das aufgenommene Bildmaterial mit einer Schichtdicke von 0,4mm erfüllte die Voraussetzungen für eine detailgetreue Vermessung der Innenohrstrukturen.

In der Studie von Schulze et al. (2017) wurde bereits für die qualitative Analyse der Innenohrstrukturen die pTX-SPACE-Technik angewendet. Im Rahmen dieser Studie konnte ein im Vergleich zu einer Standard-SPACE-Sequenz niedrigeres Signal-Rausch-Verhältnis und eine damit verbundene höhere Auflösung der pTX-SPACE-Sequenz nachgewiesen werden.

Verglichen mit der Studie von Naguib et al. (2017) konnten in der vorliegenden Studie mittels der verwendeten pTX-SPACE Sequenz kleinere Voxel-Größen und Schichtstärken erzielt werden. Hieraus ergab sich eine erhöhte Qualität des aufgenommenen Bildmaterials.

Durch die Scout-Localizer konnte eine gute Untersuchungsqualität gewährleistet werden. Anhand der Scout-Aufnahmen konnte das Untersuchungsfenster festgelegt werden. Die pTX-Space-Sequenz konnte anschließend von diesem spezifischen Bereich (Austritt des Hörnervs aus dem Hirnstamm) hochauflösende Aufnahmen durchführen.

Die alleinige Beurteilung der Querschnitte der Innenohrstrukturen ist innerhalb der axialen Schichtaufnahmen nicht möglich. Durch die unmittelbare anatomische Nähe verschiedener Nervenstrukturen und Blutgefäße ist eine separate Beurteilung und Vermessung des Hörnervs nicht möglich.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass mittels der pTX-SPACE-Sequenz trotz einer kurzen Messzeit von etwa 13 Minuten hochauflösende Aufnahmen der Innenohrstrukturen durchgeführt werden konnten. Geringe Schichtstärken und kleine Voxel-Größen ermöglichten eine ausreichende Bildqualität, um eine parasagittale Rekonstruktion zu erstellen, aus der eine Quantifizierung von Ausmaßen des Hörnervs durchführbar ist.

4.2 Die Verwendung von parasagittalen Rekonstruktionen zur anatomischen Darstellung von Querschnitten der Innenohrstrukturen

Im Rahmen dieser Studie wurden parasagittale Rekonstruktionen der Innenohrstrukturen angefertigt, um die einzelnen Innenohrstrukturen voneinander unterscheiden zu können.

Anhand der axialen Schichtaufnahmen können zwar die einzelnen Strukturen anatomisch unterschieden werden, dennoch war hierdurch keine detailgetreue Beurteilung und Vermessung der einzelnen Nervenstrukturen möglich. Durch die parasagittalen Rekonstruktionen konnte der Querschnitt der einzelnen Nervenstrukturen identifiziert und im Verlauf des Nervens verfolgt werden. Gleichzeitig konnte der N. Cochlearis und der N. Vestibularis vor der anatomischen Vereinigung zu dem N. Vestibulocochlearis separat voneinander untersucht werden.

Da sich der N. Facialis anatomisch in unmittelbarer Nähe zu den anderen Nervenstrukturen befindet, wurde dieser ebenfalls untersucht und vermessen. Gleichzeitig konnte hierdurch ein Größenvergleich zu den Hörnerven durchgeführt werden.

In früheren Publikationen wurden parasagittale Rekonstruktionen von Innenohrstrukturen durchgeführt. In der Studie von Burmeister et al. (2011) wurden diese parasagittalen Rekonstruktionen angewendet, um den N. Intermedius zu identifizieren. Dabei wurden 27 Kontrollprobanden mittels einer CISS-Sequenz mit einem 3T MR-Gerät untersucht. Im Rahmen dieser Studie konnte festgestellt werden, dass mit parasagittalen Rekonstruktionen durchaus eine Identifizierung des N. Intermedius sowie eine Unterscheidung zu anderen Innenohrstrukturen wie beispielsweise des N. Facialis oder N. Cochlearis durchführbar ist.

Auch in der Studie von Cho et al. (2000) wurden parasagittale Rekonstruktionen des Innenohrkanals angefertigt, um bei einer 18-jährigen Patientin eine unilaterale Aplasie des N. Vestibulocochlearis zu diagnostizieren. Es konnten im Rahmen dieser Arbeit auf der gesunden Ohrseite alle Nervenstrukturen identifiziert werden, während auf der erkrankten Seite der N. Vestibulocochlearis auf der parasagittalen Rekonstruktion nicht sichtbar war und damit die Diagnose der Aplasie bestätigt werden konnte.

In der Studie „Evaluation of Pediatric Sensorineural Hearing Loss With Magnetic Resonance Imaging“ von John E McClay et al. (2008) wurden 227 Kinder mit Schallempfindungsschwerhörigkeit untersucht. In dieser Studie wurden mittels eines 1,5 T-MR-Gerätes parasagittale Rekonstruktionen mit einer Schichtdicke von 0,8 mm angefertigt, um Malformationen und Abnormalitäten des N. Cochlearis nachweisen zu können. Die Untersuchungen dieser Studie haben gezeigt, dass hochauflösende MR-Bildgebungsverfahren als diagnostisches Werkzeug bei der Beurteilung von Schallempfindungsschwerhörigkeit im Kindesalter anwendbar sind. Insbesondere zeigte sich die direkte Visualisierung des N Cochlearis sowie weiterer intrakranieller Strukturen als großer Vorteil.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass parasagittale Rekonstruktionen des Innenohrkanals eine gute Möglichkeit bieten, Nervenstrukturen abzubilden und diese voneinander zu unterscheiden. Im Rahmen dieser Studie konnten senkrecht zum Hörnerv stehende parasagittale Rekonstruktionen verwendet werden, um den Querschnitt des Hörnervs über den Verlauf hinweg zu verfolgen und auszumessen. Der N. Facialis sowie der N. Vestibularis, die sich in unmittelbarer anatomischer Nähe zum N. Cochlearis befinden, wurden dabei mitberücksichtigt. Anhand des Querschnittes des Hörnervs können eventuelle Veränderungen im Vergleich zu Gesunden diagnostiziert werden.

4.3 Die Verwendung eines Auswertungsprogramms bei festgelegten Referenzschichten

Anhand dieser parasagittalen Rekonstruktionen war eine Beurteilung der Querschnittsfläche der einzelnen Fasern des Hörnervs sowie eine Vermessung durch das Auswertungsprogramm möglich. Das Auswertungsprogramm konnte anhand der Helligkeitsunterschiede Nervenstrukturen vom Liquor unterscheiden und hierdurch den Querschnitt des Hörnervs und der anderen Nervenstrukturen automatisch berechnen. In einigen Fällen war der den Nerven umgebende Liquor nicht gänzlich erkennbar, wodurch das Programm nicht mehr in der Lage war, den Flächeninhalt automatisch zu berechnen. Zu vermuten ist, dass die Nervenstruktur in unmittelbarer Nähe zur Wand des Innenohrkanals verlief, weshalb eine Begrenzung durch den Liquor in der MR-Aufnahme nicht sichtbar war. Durch das manuelle Einzeichnen einer Begrenzungslinie konnte der Hörnervquerschnitt durch das Auswertungsprogramm wieder ermittelt werden.

In anderen Studien wurde der Querschnitt verschiedener Nervenstrukturen ohne die Zuhilfenahme eines digitalen Auswertungsprogrammes ermittelt. In der Studie von Nakimichi et. al (2013) wurde der Querschnitt des N. Cochlearis und des N. Facialis ebenfalls anhand einer parasagittalen Rekonstruktion ermittelt. Jedoch wurde hier der Durchmesser des Nerven in horizontaler und vertikaler Richtung vermessen.

Die Messwerte wurden dann in die allgemeine Formel zur Berechnung des Flächeninhaltes einer Ellipse eingesetzt. Auf diese Weise konnte der Querschnitt des Hörnervs näherungsweise berechnet werden.

Allerdings muss hier berücksichtigt werden, dass bei dieser Vorgehensweise die Vermessung von unregelmäßig geformten Nervenstrukturen wie beispielsweise des N. Vestibularis nur schwierig umsetzbar ist. Darüber hinaus ist auch der N. Cochlearis nicht immer rund- oder ellipsenförmig. Daher ist dieses Verfahren verglichen mit dem in dieser Studie verwendeten Auswertungsprogramm als weniger präzise einzustufen.

In der Studie von Naguib et. al (2017) wurde der Querschnitt des N. Cochlearis und des N. Facialis durch manuelles Einzeichnen der ROI festgelegt. Hierdurch konnte der Querschnitt der jeweiligen Struktur ermittelt werden. Verglichen mit dem in dieser Studie ver-

wendeten Auswertungsprogramm wird deutlich, dass hier der zu ermittelnde Flächeninhalt durch ein manuelles Einzeichnen festgelegt wurde. Die Größe der Querschnittsfläche basierte somit auf der Einschätzung des Untersuchenden.

Mit dem Ziel, die Abhängigkeit von der individuellen Einschätzung der Untersuchenden zu umgehen, wurde in dieser Studie anhand des verwendeten Auswertungsprogramms die Größe des Querschnitts basierend auf festgelegten Helligkeitsunterschieden ermittelt.

Um eine Berechnung der Querschnittsfläche durchführen zu können, ist eine reproduzierbare Referenzschicht notwendig. In der vorliegenden Studie konnte durch das Auswertungsprogramm anhand der ausgewählten Referenzschicht eine präzise und einheitliche Vermessung der Nervenstrukturen durchgeführt werden.

Die erste Referenzschicht entsprach der Vorgehensweise, die auch Naguib et al. (2017) in seiner Studie verwendet hatte.

Hierbei wurde die Größenbewertung der Nervenstrukturen in der Mitte des internen Gehörgangs durchgeführt, da hier die einzelnen Nervenstrukturen deutlich voneinander unterschieden werden können. Es bestätigte sich, dass diese Referenzschicht reproduzierbare Ergebnisse liefert.

Die zweite Referenzschicht entsprach der Eintrittsstelle des N. Vestibulocochlearis in den Hirnstamm. In den meisten Fällen war diese Referenzschicht reproduzierbar, da der N. Vestibulocochlearis beim Eintritt in den Hirnstamm einen ausgeprägten Kontrast zum Liquor hat.

Dennoch gab es diverse Fälle, bei denen eine Messung in dieser Referenzschicht nicht umsetzbar war. In Folge von Artefakten und Interferenzen mit anderen Strukturen (z.B. Blutgefäße) sind die Nervenstrukturen in einigen Fällen nicht eindeutig identifizierbar. In folgenden Studien könnte es sich daher anbieten, die Verwendung von Kontrastmitteln in Betracht zu ziehen, um eine konkrete Differenzierbarkeit von Blutgefäßen und Nervenstrukturen gewährleisten zu können.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das in der vorliegenden Studie verwendete Auswertungsprogramm reproduzierbare und präzise Ergebnisse liefern kann. Die ermittelten Querschnittsflächen werden dabei nach Festlegung der ROI automatisch generiert und daher nicht durch den Untersuchenden beeinflusst. Es muss lediglich in

wenigen Fällen bei fehlender Begrenzung der Nervenstruktur eine manuell eingezeichnete Begrenzungslinie eingefügt werden. Die verwendeten Referenzschichten waren beide anwendbar. Die erste Referenzschicht, in der die einzelnen Nervenstrukturen deutlich voneinander unterschieden werden konnten, erwies sich als deutlich praktikabler und sollte für nachfolgende Studien vermehrt berücksichtigt werden.

4.4 Vergleichende Betrachtung der Innenohrstrukturen bei der Tinnitusgruppe und den Kontrollprobanden

In der vorliegenden Studie wurden die Nervenquerschnittsflächen des Hörnervs von Personen mit Tinnitus und Kontrollprobanden verglichen.

Zwischen dem linken und rechten Ohr konnte kein signifikanter Unterschied der Querschnittsflächen der zuvor angeführten Nervenstrukturen festgestellt werden. Der Vergleich der Querschnittsflächen des N. Vestibulocochlearis, N. Facialis und N. Vestibularis zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Die mittlere Querschnittsfläche des N. Cochlearis erwies sich allerdings bei den Tinnituspatienten als signifikant kleiner als bei gesunden Probanden. Es konnte somit im Rahmen in dieser Studie eine Abnahme der Hörnervendichte bei Personen mit Tinnitus nachgewiesen werden.

Eine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und Probanden und der Querschnittsfläche des N. Cochlearis konnte dabei nicht festgestellt werden.

In der vorliegenden Studie konnte erstmals am Menschen eine, mit gesunden Probanden verglichene, signifikant kleinere Querschnittsfläche des Hörnervs bei Personen mit Tinnitus nachgewiesen werden. Bauer et al. (2007) konnte bereits diesen Sachverhalt im Tierversuch nachweisen. In der Studie von Bauer et al. (2007) wurden Ratten einer einzigen, einseitigen und 1-stündigen akustischen Exposition ausgesetzt (Bauer et al., 2007). Die Tiere zeigten anschließend psychophysische Beweise für einen chronischen Tinnitus. Bei Tieren mit und ohne Anzeichen von Tinnitus wurde die Integrität der Haarzellen sowie die Dichte der primären afferenten Fasern quantifiziert und verglichen (Bauer et al., 2007). Im Rahmen der Studie von Bauer et al. (2007) konnte eine signifikante Abnahme der Faserdichte bei den traumaexponierten Versuchstieren mit Tinnitus nachgewiesen werden. Dabei wurde insbesondere ein selektiver Verlust der Fasern mit großem Durchmesser bei den traumaexponierten Versuchstieren mit Tinnitus im Vergleich zu den Kontrolltieren beobachtet ($p=0,011$) (Bauer et al., 2007).

Im Rahmen der Arbeit von Bauer et al. (2007) konnte eine Korrelation zwischen dem Verlust afferenter Nervenfasern und dem Entstehen von Tinnitus nachgewiesen werden, jedoch keine Korrelation zu einem Entstehen von Hörverlust. In Folge dieser Ergebnisse beschrieb Bauer et al. (2007) den Verlust von afferenten Hörnervfasern mit großem Durchmesser als einen messbareren Prädiktor für Tinnitus nach einer akustischen Exposition.

Besonders der Verlust von hochfeuernden (high-SR) niedrighschwelligen (low-threshold) Fasern mit großem Durchmesser werden für das Entstehen von Tinnitus verantwortlich gemacht (Bauer et al., 2007)

Mit der Reifung dieser high-SR Hörfasern bildet sich gleichzeitig ein inhibitorisches Netzwerk (Knipper et al., 2020).

Hierdurch wird ein differenziertes Hören mit verbesserter Reizauflösung sowie einer aufmerksamkeitsgesteuerten Kontrastverbesserung ermöglicht. Gleichzeitig kann hierdurch das „neural gain“ in zentralen Hörbahnen nach Schäden langsamer auditiver Fasern gefördert werden (Knipper et al., 2020).

Kommt es nun zu einem kritischen Verlust dieser schnellen auditiven Fasern wird der Antrieb zur tonischen Hemmung durch das inhibitorische Netzwerk in zentralen auditivischen Schaltkreisen verringert. Eine neuronale Kompensation bzw. ein „neural gain“ kann nicht erreicht werden. Aus dem Anstieg der spontanen Zündraten (spontaneous firing rates) und der damit verbundenen zentralen Hyperaktivität entsteht Tinnitus (Knipper et al., 2020).

Wie aus physiologischen Modellen bekannt ist, sind die übertragenen Zündraten von Nervenfasern vom Grad der Myelinisierung und dem Axondurchmesser abhängig (Sinclair et al., 2017). Kommt es wie zuvor beschrieben zu einem Verlust von high-SR Fasern und damit zu einem Verlust von besonders myelinisierten Fasern, ist von einer Abnahme der Hörnervendichte auszugehen (Knipper et al., 2020). Diese Theorie konnte im Rahmen dieser Studie durch einen signifikant kleinere Hörnervendichte bei den Tinnitusprobanden nachgewiesen werden.

Da sich die schnellen auditiven Hörfasern und das damit stimulierte inhibitorische Netzwerk erst mit dem Hörbeginn entwickeln, kann durch diese Hypothese erklärt werden, weshalb Tinnitus bei Patienten mit angeborener Taubheit sehr selten auftritt (Knipper et al., 2020).

Eine Abnahme des N. Cochlearis bei Personen mit Tinnitus sowie die Fragestellung dieser Arbeit wurden in der bisherigen Literatur unzureichend diskutiert.

Allerdings wurden in mehreren Studien eine Abnahme der Größe des N. Cochlearis in Verbindung mit Hörverlust beschrieben.

Im Folgenden wird zusätzlich eine Abnahme der Hörnervdichte in Folge von Schwerhörigkeit diskutiert.

In der Studie „Assessment of the cochlear nerve to facial nerve size ratio using MR multiplanar reconstruction of the internal auditory canal in patients presenting with acquired long-standing hearing loss“ von Naguib et al. (2017) wurde der Hör- und Gesichtsnervquerschnitt bei Patienten mit langjähriger erworbener Schwerhörigkeit (sensorineural hearing loss, SNHL) untersucht.

Es wurden mittels einer T2-Magnetoresonanztomographie (MRT) 53 Patienten mit bilateraler erworbener Schwerhörigkeit (Gruppe 1) und 33 Kontrollprobanden (Gruppe 2) miteinander verglichen.

Dabei wurde beobachtet, dass die Querschnittsfläche des N. Cochlearis und der Quotient zwischen den Querschnittsflächen des N. Facialis und dem N. Cochlearis bei Patienten mit SNHL signifikant kleiner ist ($p = 0.0004$).

Die Studie von Naguib et al. (2017) zeigt, dass es in Folge einer erworbenen Schwerhörigkeit, es zu einem Verlust von Hörnervfasern und folglich zu einem Verlust der Dichte des Hörnervs kommt.

Das erhaltene Ergebnis, ist vergleichbar mit den Ergebnissen, die im Rahmen dieser Studie bei Tinnitusprobanden ermittelt worden sind. Entsprechend der Ergebnisse, die im Rahmen der vorliegenden Studie erzielt worden sind, wurde ebenfalls in der Studie von Naguib et al. (2017) keine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem Alter und der Größe der Nerven auf beiden Seiten (alle p -Werte $> 0,05$) festgestellt.

In der Studie „Imaging Findings of Cochlear Nerve Deficiency“ von Glastonbury et al. (2002) wurde der N. Cochlearis bei 22 Patienten mit SNHL untersucht. Die Bildgebung erfolgte mittels einer T2- Magnetoresonanztomographie. Abgesehen vom N. Cochlearis wurden weitere Nervenstrukturen (N. Facialis, N. Vestibularis Inferior und Superior) sowie die relative Größe des inneren Gehörgangs (inner auditory canal, IAC) und alle damit verbundenen Innenohranomalien untersucht.

Bei 12 Patienten mit angeborener Schwerhörigkeit und bei 10 Patienten mit erworbener Schwerhörigkeit wurde sowohl eine Abwesenheit als auch eine Reduktion der Querschnittsfläche des N. Cochlearis beobachtet. Eine Unterentwicklung des Innenohrkanals wurde bei 11 von 12 Patienten mit einer angeborenen Unterentwicklung des N. Cochlearis in Verbindung gebracht.

Glastonbury et al. (2002) schlussfolgerte daher, dass mittels einer hochauflösenden T2-gewichteten MR-Bildgebung sowohl eine Abwesenheit als auch eine Reduktion der Querschnittsfläche (Defizit) des N. Cochlearis festgestellt werden kann. Dieses Defizit kann mit angeborener oder erworbener Schwerhörigkeit in Verbindung gebracht werden.

Anhand der Studie von Glastonbury et al. (2002) konnte erneut eine Abnahme der Hörnervdichte bei Personen mit angeborener oder erworbener Schwerhörigkeit nachgewiesen werden.

Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam auch Furuta et al. (2000) in der Studie „Reduced Size of the Cochlear Branch of the Vestibulocochlear Nerve in a Child with Sensorineural Hearing Loss“, in der eine 12-Jährige Patientin mit unilateraler Schallempfindungsstörung untersucht wird. Die Bildgebung erfolgte mittels eines 1,5-T-MRT und anschließender Rekonstruktion von Schichten, die senkrecht zum Innenohrkanal verlaufen. Diese Bilder zeigten eine reduzierte Größe des N. Cochlearis im linken Innenohrkanal (erkrankte Seite).

Der N. Cochlearis war auf der erkrankten Seite kleiner als der N. Facialis. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit dem im Rahmen dieser Studie erzielten Ergebnis: Der N. Cochlearis war bei den Tinnitusprobanden in 90% der Fälle kleiner als der N. Facialis.

Durch die Studie von Kim et al. (1998) konnte die pathologische Veränderung der Größe des N. Cochlearis im Vergleich zu den Nachbarstrukturen verdeutlicht werden. In dieser Studie wurden mittels eines 1,5-T-MRT 35 Probanden untersucht. Die Probanden hatten keine Beschwerden oder Symptome in Bezug auf die zu untersuchenden Nerven.

Im direkten Vergleich der linken und rechten Seite waren die relativen Größen der vier Nerven bei 70% der Probanden symmetrisch. Die Symmetrie der Querschnittsfläche der Nervenstrukturen der linken und rechten Seite konnten in der vorliegenden Studie bei allen untersuchten Patienten und Probanden festgestellt werden.

In der Forschungsarbeit von Sildiroglu et al. (2010) „Evaluation of cochlear nerve size by magnetic resonance imaging in elderly patients with sensorineural hearing loss“ wurde der Hörnervquerschnitt von älteren Patienten mit Schwerhörigkeit untersucht.

Die Studiengruppe umfasste zehn Patienten mit altersbedingter Schwerhörigkeit und 14 Kontrollprobanden mit uneingeschränktem Hörvermögen.

Die Bildgebung erfolgte mittels eines 1,5-T-MRT und anschließender parasagittaler Rekonstruktion. Die mittlere Querschnittsfläche des N. Cochlearis wurden in den jeweiligen Studiengruppen ermittelt.

In der Kontrollgruppe betrug die mittlere Querschnittsfläche des N. Cochlearis 2,52 mm² und in der SNHL-Gruppe 2,32 mm². Im Gegensatz zu der hier vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Querschnittsfläche des N. Cochlearis in den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0.0616$). Auch die ermittelten Messwerte der Querschnittsfläche unterschieden sich deutlich von den hier ermittelten Messwerten. Dies könnte durch Verwendung einer alternativen Referenzschicht oder ein alternatives Vermessungsverfahren erklärt werden.

Zusammenfassend zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass eine Abnahme der Hörnervdichte bei Personen mit Tinnitus signifikant nachgewiesen werden kann.

Eine Vielzahl von früheren Publikationen haben bereits eine Abnahme der Hörnervdichte bei Personen mit Hörverlust nachweisen können.

Die Hypothese, dass es im Rahmen der Entstehung des Tinnitus zum Verlust von Hörfasern kommt, insbesondere derer, die myelinisiert sind, konnte durch eine verminderte

Querschnittsfläche bestätigt werden. Gleichzeitig zeigte sich in der vorliegenden Studie eine Symmetrie der Größe der untersuchten Nervenstrukturen zwischen der linken und rechten Seite. Eine Korrelation zwischen dem Patienten- oder Probandenalter und der Querschnittsfläche des Hörnervs konnte nicht festgestellt werden.

4.5 Das Größenverhältnis des N. Cochlearis zum N. Facialis

Im Rahmen dieser Studie wurde das Verhältnis der Größe des N. Facialis zum N. Cochlearis genauer untersucht. Es zeigte sich bei dem Großteil der Tinnituspatienten ein im Vergleich zum N. Facialis kleinerer Hörnerv, während bei dem Großteil der gesunden Probanden ein im Vergleich zum N. Facialis, größerer Hörnerv gemessen werden konnte. Auch das Größenverhältnis vom N. Cochlearis zum N. Facialis zeigte sich bei der Tinnitusgruppe signifikant kleiner als bei den Kontrollprobanden. Vergleichbare Ergebnisse erzielte auch Naguib et al. (2017) bei der Untersuchung von Patienten mit erworbenem Hörverlust. Er konnte in seiner Arbeit ein signifikant kleineres Größenverhältnis zwischen dem N. Cochlearis und dem N. Facialis bei den Patienten mit erworbenem Hörverlust feststellen. Die Größenverhältnisse der Arbeit von Naguib et al. (2017) waren vergleichbar mit den in der vorliegenden Studie erhaltenen Größenverhältnisse:

Bei den gesunden Probanden wurde bei der Arbeit von Naguib et al. ein Größenverhältnis von $1,25 \pm 0,25$ auf der linken Seite und $1,18 \pm 0,23$ auf der rechten Seite festgestellt. Bei den Patienten mit erworbenem Hörverlust wurde ein Größenverhältnis von $1,12 \pm 0,35$ auf der linken und $0,99 \pm 0,3$ auf der rechten Seite ermittelt. In der vorliegenden Studie betrug bei den Kontrollprobanden das mittlere Größenverhältnis vom N. Cochlearis zum N. Facialis auf der linken Seite $1,31 \pm 0,34$ und auf der rechten Seite $1,29 \pm 0,38$. In der Tinnitusgruppe betrug das mittlere Größenverhältnis auf der linken Seite $0,85 \pm 0,35$ und auf der rechten Seite $0,82 \pm 0,31$.

Zusammenfassend zeigt sich in der vorliegenden Studie, dass bei Personen mit Tinnitus der Hörnerv in den meisten Fällen kleiner als der N. Facialis ist. Das Größenverhältnis dieser beiden Nervenstrukturen ist bei den Personen mit Tinnitus verglichen mit den Kontrollprobanden signifikant kleiner. Eine Korrelation der Nervengröße des N. Facialis zum N. Cochlearis konnte statistisch nicht signifikant nachgewiesen werden.

5 Zusammenfassung

Tinnitus ist eine pathologische auditive Wahrnehmung, die meist als ein Rauschen, Klingeln oder Piepen wahrgenommen wird. Trotz der hohen Prävalenz in der Bevölkerung ist noch keine kausale Therapie zur Behandlung des subjektiven Tinnitus verfügbar. Dies ist unter anderem auch darauf zurückzuführen, dass das neuronale Korrelat von Tinnitus nach wie vor nicht verstanden ist und es signifikante Kontroversen gibt, welcher neuronale Mechanismus letztlich zum Entstehen von Tinnitus führt. So vertritt nach wie vor die Mehrheit der Tinnitusstudien die Auffassung, dass die Entstehung von Tinnitus mit einer verstärkten zentralen neuronalen Aktivität („neural gain“) der Hörbahn erklärbar ist. Auf der anderen Seite gibt es jüngere Studien, die umgekehrt davon ausgehen, dass das molekulare Korrelat von Tinnitus eher mit einer reduzierten zentralen neuronalen Aktivität einhergehen könnte. Studien, die eine reduzierte neuronale Aktivität als Korrelat von Tinnitus postulieren, gehen davon aus, dass diese durch eine reduzierte Funktion von schnellleitenden stärker myelinisierter Hörfasern im Innenohr erklärbar sein könnte. Eine Dysfunktion stärker myelinisierter Hörfasern könnte sich in einer Verringerung des Querschnitts des Hörnervs in der Cochlea widerspiegeln. Um diese Hypothese zu prüfen, wurde in der vorliegenden Studie mittels hochauflösender MR-Bildgebungsverfahren bei zehn Probanden mit Tinnitus und zehn gesunden Kontrollprobanden der Hörnerv dargestellt und vermessen.

Sowohl die Tinnitus- als auch die Kontrollprobanden zeigten vergleichbare Hörschwellen. Mittels einer modifizierten pTX-SPACE-Sequenz eines 3T MR-Gerätes konnten hochauflösende Aufnahmen des Hörnervs und weiterer Nervenstrukturen in anatomischer Nähe zum Hörnerv aufgenommen werden. Durch parasagittale Rekonstruktionen konnten, mit Hilfe eines spezifischen Auswertungsprogrammes des Universitätsklinikums Tübingen, die Nervenquerschnitte des N. Cochlearis, N. Facialis, N. Vestibularis und N. Vestibulocochlearis bei allen Probanden separat vermessen werden. Vor der Vermessung der Nervenquerschnitte wurde die jeweilige Gruppenzugehörigkeit (gesund oder an Tinnitus erkrankt) ausgeblendet. Es zeigte sich, dass die Nervenquerschnitte der untersuchten Strukturen zwischen dem linken und rechten Ohr bei den individuellen Personen mit Tinnitus und gesunden Probanden keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

Bei einem direkten Vergleich der Personen mit Tinnitus mit den gesunden Probanden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Betrachtung der mittleren Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis, N. Facialis und N. Vestibularis zwischen den beiden Gruppen.

Interessanterweise wurde jedoch bei den Personen mit Tinnitus, verglichen mit den gesunden Probanden, eine signifikant kleinere mittlere Querschnittsfläche des N. Cochlearis deutlich. Darüber hinaus ergab sich bei der Gruppe der Tinnituspatienten, verglichen mit den gesunden Probanden, ein signifikant kleineres Größenverhältnis zwischen dem N. Cochlearis und dem N. Facialis, wodurch ebenfalls eine Abnahme der Querschnittsfläche des Hörnervs im Verhältnis zum Gesichtsnerv deutlich wird.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse jedoch vor allem die Hypothese, dass Tinnitus mit einem Verlust von schnellleitenden stärker myelinisierten auditorischen Hörnervfasern einhergehen könnte und es dadurch zu einer Verminderung schneller auditorischer Prozessierung und Unterdrückung von internem Rauschen kommen kann.

Dieses Ergebnis zeigt erstmals, dass mit Hilfe eines modifizierten Messprotokolls der pTX-SPACE-Sequenz der Hörnerv und weitere Nervenstrukturen hochauflösend abgebildet und vermessen werden können, ein Verfahren, das für Hörerkrankungen verschiedener Ursachen in Zukunft nutzbar sein könnte.

6 Literaturverzeichnis

1. Aagaard BD, Maravilla KR, Kliot M. MR neurography. MR imaging of peripheral nerves. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 1998;6(1):179-94.
2. Bauer CA, Brozoski TJ, Myers K. Primary afferent dendrite degeneration as a cause of tinnitus. *J Neurosci Res*. 2007;85(7):1489-98.
3. Burmeister HP, Baltzer PA, Dietzel M, Krumbein I, Bitter T, Schrott-Fischer A, Guntinas-Lichius O, Kaiser WA. Identification of the nervus intermedius using 3T MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(3):460-4.
4. Cho YS, Na DG, Jung JY, Hong SH. Narrow internal auditory canal syndrome: parasagittal reconstruction. *J Laryngol Otol*. 2000;114(5):392-4.
5. Dallos P. The role of outer hair cells in cochlear function. *Prog Clin Biol Res*. 1985;176:207-30.
6. Demeester K, van Wieringen A, Hendrickx JJ, Topsakal V, Fransen E, Van Laer L, De Ridder D, Van Camp G, Van de Heyning P. Prevalence of tinnitus and audiometric shape. *B-ENT*. 2007;3 Suppl 7:37-49.
7. Furuta S, Ogura M, Higano S, Takahashi S, Kawase T. Reduced size of the cochlear branch of the vestibulocochlear nerve in a child with sensorineural hearing loss. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(2):328-30.
8. Geven LI, de Kleine E, Free RH, and van Dijk P. Contralateral suppression of otoacoustic emissions in tinnitus patients. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2011;32(2):315-21.
9. Glastonbury CM, Davidson HC, Harnsberger HR, Butler J, Kertesz TR, Shelton C. Imaging findings of cochlear nerve deficiency. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(4):635-43.
10. Heil P, Neubauer H, Brown M, Irvine DR. Towards a unifying basis of auditory thresholds: distributions of the first-spike latencies of auditory-nerve fibers. *Hear Res*. 2008;238(1-2):25-38.
11. Hofmeier B, Wolpert S, Aldamer ES, Walter M, Thiericke J, Braun C, Zelle D, Rüttiger L, Klose U, Knipper M. Reduced sound-evoked and resting-state BOLD fMRI connectivity in tinnitus. *Neuroimage Clin*. 2018;20:637-649.
12. Kim HS, Kim DI, Chung IH, Lee WS, Kim KY. Topographical relationship of the facial and vestibulocochlear nerves in the subarachnoid space and internal auditory canal. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998;19(6):1155-61.
13. Knipper M, Van Dijk P, Nunes I, Rüttiger L, Zimmermann U. Advances in the neurobiology of hearing disorders: recent developments regarding the basis of tinnitus and hyperacusis. *Prog Neurobiol*. 2013;111:17-33.
14. Knipper M, van Dijk P, Schulze H, Mazurek B, Krauss P, Scheper V, Warnecke A, Schlee W, Schwabe K, Singer W, Braun C, Delano PH, Fallgatter AJ, Ehlis AC, Searchfield GD, Munk MHJ, Baguley DM, Rüttiger L. The Neural Bases of Tinnitus: Lessons from Deafness and Cochlear Implants. *J Neurosci*. 2020;40(38):7190-7202.
15. Lane JI, Ward H, Witte RJ, Bernstein MA, Driscoll CL. 3-T imaging of the cochlear nerve and labyrinth in cochlear-implant candidates: 3D fast recovery fast spin-echo versus 3D constructive interference in the steady state techniques. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(4):618-22.

16. McClay JE, Booth TN, Parry DA, Johnson R, Roland P. Evaluation of pediatric sensorineural hearing loss with magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Sep;134(9):945-52.
17. Meddis R. Auditory-nerve first-spike latency and auditory absolute threshold: a computer model. *J Acoust Soc Am.* 2006;119(1):406-17.
18. Merchan-Perez A, Liberman MC. Ultrastructural differences among afferent synapses on cochlear hair cells: correlations with spontaneous discharge rate. *J Comp Neurol.* 1996;371(2):208-21.
19. Möhrle D, Hofmeier B, Amend M, Wolpert S, Ni K, Bing D, Klose U, Pichler B, Knipper M, Rüttiger L. Enhanced Central Neural Gain Compensates Acoustic Trauma-induced Cochlear Impairment, but Unlikely Correlates with Tinnitus and Hyperacusis. *Neuroscience.* 2019;407:146-169.
20. Naguib NNN, Hey C, Shaaban MS, Elabd AM, Hassan HHM, Gruber-Rouh T, Kaltenbach B, Harth M, Ackermann H, Stöver T, Vogl TJ, Nour-Eldin NA. Assessment of the cochlear nerve to facial nerve size ratio using MR multiplanar reconstruction of the internal auditory canal in patients presenting with acquired long-standing hearing loss. *Br J Radiol.* 2017;90(1073):20160870.
21. Nakamichi R, Yamazaki M, Ikeda M, Isoda H, Kawai H, Sone M, Nakashima T, Naganawa S. Establishing normal diameter range of the cochlear and facial nerves with 3D-CISS at 3T. *Magn Reson Med Sci.* 2013;12(4):241-7.
22. Norena AJ, Farley BJ. Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. *Hear Res.* 2013; 295:161-71.
23. Noreña AJ. An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011;35(5):1089-109.
24. Parry DA, Booth T, Roland PS. Advantages of magnetic resonance imaging over computed tomography in preoperative evaluation of pediatric cochlear implant candidates. *Otol Neurotol.* 2005;26(5):976-82.
25. Pilgramm M, Rychlik R, Leibisch H. Tinnitus in the Federal Republic of Germany: a representative epidemiological study. In: Hazell JW (Hrsg) *Proceedings of the 6th International Tinnitus Seminar, Cambridge, UK. The tinnitus and hyperacusis center, London.* 1999; 64–67.
26. Roberts LE. Neural plasticity and its initiating conditions in tinnitus. *HNO.* 2018;66(3):172-178.
27. Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA. Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. *J Neurosci.* 2010;30(45):14972-9.
28. Rosing SN, Schmidt JH, Wedderkopp N, Baguley DM. Prevalence of tinnitus and hyperacusis in children and adolescents: a systematic review. *BMJ Open.* 2016;6(6): e010596.
29. S3-Leitlinie Chronischer Tinnitus AWMF-Register-Nr. 017/064, Stand: 15.09.2021
30. Schaette R, Kempter R. Computational models of neurophysiological correlates of tinnitus. *Front Syst Neurosci.* 2012; 6:34.
31. Schulze M, Reimann K, Seeger A, Klose U, Ernemann U, Hauser TK. Improvement in imaging common temporal bone pathologies at 3 T MRI: small structures benefit from a small field of view. *Clin Radiol.* 2017;72(3): 267.e1-267.e12.
32. Sheppard A, Stocking C, Ralli M, Salvi R. A review of auditory gain, low-level noise and sound therapy for tinnitus and hyperacusis. *Int J Audiol.* 2020;59(1):5-15.
33. Shore SE, Roberts LE, Langguth B. Maladaptive plasticity in tinnitus--triggers, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(3):150-60.

34. Sildiroglu O, Cincik H, Sonmez G, Ozturk E, Mutlu H, Gocgeldi E, Tunca Keskin A, Basekim C, Kizilkaya E. Evaluation of cochlear nerve size by magnetic resonance imaging in elderly patients with sensorineural hearing loss. *Radiol Med.* 2010;115(3):483-7.
35. Sinclair JL, Fischl MJ, Alexandrova O, Heß M, Grothe B, Leibold C, Kopp-Scheinpflug C. Sound-Evoked Activity Influences Myelination of Brainstem Axons in the Trapezoid Body. *J Neurosci.* 2017;37(34):8239-8255.
36. Weisz N, Hartmann T, Dohrmann K, Schlee W, Norena A. High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation. *Hear Res.* 2006;222(1-2):108-14.
37. Yoshida T, Sone M, Naganawa S, Nakashima T. Accuracy of 3.0 Tesla magnetic resonance imaging in the diagnosis of intracochlear schwannoma. *Auris Nasus Larynx.* 2011;38(4):551-4.

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Scout-Aufnahmen in verschiedenen Ebenen	13
Abb. 2 Axiale Schichtaufnahme des Hirnstamms	16
Abb. 3 Parameter der parasagittalen Rekonstruktion	17
Abb. 4 Parasagittale Rekonstruktion des Hörnervs	18
Abb. 5 Festgelegte Referenzschichten.....	20
Abb. 6 Markierung der ROI.....	21
Abb. 7 Verwendung des Evaluationsprogrammes bei einer parasagittalen Rekonstruktion	22
Abb. 8 Koronare Schichtaufnahme.....	25
Abb. 9 Angepasste Protokoll Parameter der ZOOMit-Sequenz	26
Abb. 10 Die Rekonstruktion an der MR-Workstation.....	27
Abb. 11 Parasagittale Rekonstruktion des Hörnervs	28
Abb. 12 Beispielhafte Abbildungen des Hörnervs	30
Abb. 13 Vergleichende Betrachtung der Querschnittsfläche des N. Vestibularis	32
Abb. 14 Vergleichende Betrachtung der Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis	33
Abb. 15 Vergleichende Betrachtung der Querschnittsfläche des N. Cochlearis	33
Abb. 16 Vergleichende Betrachtung der Querschnittsfläche des N. Facialis.....	34
Abb. 17 Mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibularis bei gesunden Probanden und bei Tinnituspatienten	35
Abb. 18 Mittlere Querschnittsfläche des N. Vestibulocochlearis bei gesunden Probanden und bei Tinnituspatienten.....	36
Abb. 19 Mittlere Querschnittsfläche des N. Cochlearis bei gesunden Probanden und bei Tinnituspatienten.....	38
Abb. 20 Mittlere Querschnittsfläche des N. Facialis bei gesunden Probanden und bei Tinnituspatienten.....	39
Abb. 21 Korrelation der Querschnittsfläche des N. Cochlearis zum Alter der Tinnituspatienten.....	42
Abb. 22 Vergleich des N. Cochlearis und des N. Facialis bei Patienten mit Tinnitus ...	43
Abb. 23 Vergleich des N. Cochlearis und des N. Facialis bei gesunden Probanden.....	44
Abb. 24 Vergleich des mittleren Größenverhältnisses (Ratio) zwischen N. Cochlearis und N. Facialis bei den gesunden Probanden und Personen mit Tinnitus	45
Abb. 25 Korrelation der Querschnittsflächen des linken N. Cochlearis zum N. Facialis der Tinnitusgruppe	46

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Übersicht über Alter und Geschlecht des eingeschlossenen Patientenkollektivs..	6
Tab. 2 Ein- und Ausschlusskriterien der Tinnituspatienten und Kontrollprobanden zur Teilnahme an der Studie.....	8
Tab. 3 Anamnese eingeschlossener Tinnitusprobanden.....	10
Tab. 4 Anamnese eingeschlossener Tinnitusprobanden.....	10
Tab. 5 Anamnese eingeschlossener Kontrollprobanden.....	11
Tab. 6 Optimierte Messparameter der verwendeten pTX-Space-Sequenz.....	15
Tab. 7 Ergebnisübersicht des linken Ohrs	41
Tab. 8 Ergebnisübersicht des rechten Ohrs	41

Anhangsverzeichnis

Anhang A: Rekrutierungs-E-Mail	71
Anhang B: Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung	73
Anhang C: Probandeninformation	76

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Tübingen, Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie unter Betreuung von Prof. Dr. Uwe Klose durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof Dr. Marlies Knipper, Betreuerin.

Die klinischen Messungen wurden nach Einarbeitung durch Prof. Dr. Uwe Klose von mir mit Unterstützung durch Labormitarbeiterin Frau Silke Buschbach durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Prof. Dr. Uwe Klose durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. Uwe Klose und Prof. Dr. Marlies Knipper verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 19.12.2021

Mohamad Amr

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Erstellung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Der erste Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Uwe Klose für die Überlassung des Themas sowie der ausgezeichneten Betreuung und der Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mein Dank gilt besonders Frau Prof. Dr. Marlies Knipper, die mich im Rahmen dieser Arbeit stetig unterstützt hat. Hierbei möchte ich mich besonders für die inspirierenden Ratschläge sowie der hervorragenden und besonders hilfreichen Betreuung bedanken.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich mich bei Jakob Wertz bedanken, der mich bei offenen Fragen stetig unterstützt hat.

Mein Dank gilt auch Frau Silke Buschbach für die Einführung und Unterstützung zu Beginn der klinischen Messungen.

Zudem möchte ich mich bei Frau Kerstin Just für die Unterstützung bedanken.

Mein besonderer Dank gilt allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und Geschwistern bedanken, die mich während des Studiums und während meiner Promotion unterstützt haben.

Anhang

Anhang A: Rekrutierungs-E-Mail

Sehr geehrter Herr/Frau.,

die HNO-Klinik sucht erneut in den nächsten Wochen bis Monaten Probanden für eine Studie, zur Untersuchung der Ursachen und der Entstehung von Tinnitus

(Ohrgeräusch) und Hyperakusis (Lärmempfindlichkeit).

Wir schreiben Ihnen, weil wir noch Personen, die an Tinnitus und Hyperakusis erkrankt sind, für unsere Studie suchen.

Diese Studie ist unabhängig von anderen vorherigen Studien, auf die Sie bereits angesprochen worden sind. Wir würden uns freuen, wenn Sie uns eine kurze Rückmeldung geben könnten, ob Sie Interesse haben, an der Studie teilzunehmen.

Für die Teilnahme an der Studie erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 10€. Die Studie beinhaltet nur einen Untersuchungstermin, für den Sie ca. 30 Minuten einplanen sollten. Wenn Sie kein Interesse haben, können wir Sie auch gerne aus dem Verteiler nehmen.

In dieser Studie sollen mithilfe von MRT-Bildaufnahmen der Querschnitt des Hörnervs bestimmt werden. Dadurch soll geprüft werden, ob sich signifikante Unterschiede im Ausmaß des Hörnerv-Querschnitts nachweisen lassen. Angelehnt an diese Ergebnisse soll die Entstehung von Tinnitus und Hyperakusis ergründet und hieraus neue Möglichkeiten diagnostischer und individualisierter therapeutischer Ansätze eröffnet werden.

Für die Teilnahme an dieser Studie gelten folgende Rahmenbedingungen und Einschlusskriterien:

- keine Taubheit oder Schwerhörigkeit (Hörverlust größer als 40dB)
- keine chronischen Gehörgangs- und Mittelohrentzündungen
- keine neurologischen und psychiatrischen Grunderkrankungen
- keine Einnahme von Psychopharmaka
- keine Zuckerkrankheit, Bluthochdruck, Lungen- oder Herzerkrankung, Blutarmut oder neurologische Erkrankungen
- keinerlei magnetisches Material im Körper (z.B. Metallsplitter, Metallstaub durch Unfall oder Verletzungen, Implantate, Prothesen, Herzschrittmacher, künstliche Herzklappe, Shunt oder Port, Clips, Coils, Filter, Katheder, Hormonspirale, Platten, Nägel, Drähte, Klammer, Nähte, Zahnplomben mit Metall, Zahnspangen, Gelenkimplantate, Intrauterinpeessar etc.)
- Retainer an bis zu vier Zähnen pro Zahnreihe sind in Ordnung (Bei mehr als an vier Zähnen können Sie gerne mit uns Rücksprache halten)
- keine großflächigen Tätowierungen
- keine Klaustrophobie
- keine Schwangerschaft
- keine Abhängigkeit (auch frühere) von Alkohol, Drogen oder Medikamenten

Erläuterungen zu den Rahmenbedingungen bzw. genauere Angaben können gerne auf Anfrage erteilt werden.

Wenn Sie Interesse haben bzw. weitere Informationen erhalten möchten, melden Sie sich unter folgender E-Mail-Adresse:

tinnitus.studie@hno.uni-tuebingen.de

oder Mo-Fr 9-18 Uhr telefonisch:
0157 83803870

Die personenbezogenen Angaben werden anonymisiert bzw. pseudonymisiert, nur zu diesem Forschungszweck verwendet und nicht an Dritte weitergegeben. Auf die Freiwilligkeit der Teilnahme wird ausdrücklich hingewiesen.

Vielen Dank für die Unterstützung,
mit freundlichen Grüßen,

Mohamad Amr

Studienverantwortlicher:
Prof. Dr. Uwe Klose
Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie
Universitätsklinik Tübingen
uwe.klose@med.uni-tuebingen.de

Anhang B: Einverständniserklärung und Datenschutzerklärung

Radiologische Klinik
Abteilung für diagnostische und interventionelle
Neuroradiologie
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. U. Ernemann
Hoppe-Seyler-Str. 3, D-72076 Tübingen
Ansprechpartner: Prof. Dr. U. Kloese 07071/29-85398

Probanden-Einverständniserklärung zur Studie

*Quantifizierung von Ausmaßen des Hörnervs
mittels hochauflösender MR-Bildgebungsverfahren
bei gesunden Versuchspersonen und bei Patienten mit Tinnitus*

Über den Zweck und den Ablauf der Studie, sowie die aus meiner Teilnahme an dieser Studie resultierenden Rechte und Pflichten bin ich informiert worden. Ich bin insbesondere auch über Wesen, Bedeutung und Tragweite sowie über mögliche Risiken und Nachteile aufgeklärt worden. Ich habe eine schriftliche Patienteninformation erhalten und konnte in einem Gespräch meine Fragen klären. Alle mich interessierenden Fragen wurden in für mich verständlicher Weise beantwortet.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme freiwillig ist und ich meine Einwilligung zur Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen ohne Nachteile für mich zurückziehen kann. Ich wurde darüber informiert, dass sämtliche erhobenen personenbezogenen Daten vertraulich behandelt und pseudonymisiert ausgewertet werden.

Eine Kopie der schriftlichen Probandeninformation und dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Hinweise zur Datenverarbeitung

Im Rahmen der Studie werden personenbezogene Daten (Namen, Geburtstag, Adresse, Vorbefunde, studienbezogene Befunde einschließlich bildgebender Verfahren, Ergebnisse studienbezogener genetischer Untersuchungen u.a.) erhoben und verarbeitet.

In die Verarbeitung werden, soweit erforderlich, auch Ihre Krankheitsdaten einbezogen. Die Dokumentation Ihrer Daten und deren Archivierung erfolgt pseudonymisiert in einer geschützten elektronischen Datenbank, zu der nur befugte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter einschließlich auf das Berufs- und Datengeheimnis verpflichteter Doktorandinnen und Doktoranden Zutritt haben. Zur Überprüfung der korrekten Übertragung der Behandlungsdaten aus Ihrer Krankenakte in die verschlüsselte Studiendatenbank dürfen bevollmächtigte Personen (sogenannte Monitore) Einblick in die persönlichen Krankheitsdaten nehmen, die mit der Studie im Zusammenhang stehen. Alle beteiligten Mitarbeiter unterliegen der Schweigepflicht.

Die im Rahmen der Studie erhobenen Daten können auch für künftige Forschungsvorhaben der Klinik bzw. des Instituts genutzt und weiterverarbeitet werden.

Die Verarbeitung und Nutzung der pseudonymisierten Daten erfolgt auf Erhebungsbögen und elektronischen Datenträgern im Regelfall für die Dauer von 10 Jahren, soweit der Zweck der Studie, z. B. bei Einbringung in eine Datenbank und bei Langzeitstudien keine längere Speicherdauer erfordert.

Die im Verlauf dieser Studie gewonnenen Informationen können für wissenschaftliche Zwecke auch an Kooperationspartner im Geltungsbereich der Europäischen Datenschutz- Grundverordnung und an Kooperationspartner außerhalb des Europäischen Wirtschaftsraumes, d.h. in Länder mit geringerem Datenschutzniveau (dies gilt auch für die USA) übermittelt werden. Soweit Ihre Daten

in Länder mit geringerem Datenschutzniveau übermittelt werden, wird der Verantwortliche alle erforderlichen Maßnahmen treffen, um das Datenschutzniveau zu gewährleisten. Sollte dies nicht möglich sein, werden Ihre Daten lediglich dann übermittelt, wenn Sie in die vorgeschlagene Datenübermittlung ausdrücklich einwilligen, nachdem Sie über die für Sie bestehenden möglichen Risiken einer derartigen Datenübermittlung unterrichtet wurden.

Die Forschungsergebnisse aus der Studie werden in anonymisierter Form in Fachzeitschriften oder in wissenschaftlichen Datenbanken veröffentlicht. Bei der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse wird Ihre Identität nicht bekannt. Die Prüfarzte vor Ort können jedoch mit Hilfe einer Patientenliste bei Rückfragen die Daten zu Ihrer Person zurückführen.

Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten anfordern sowie die Überlassung einer kostenlosen Kopie verlangen und haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Sie können auch jederzeit verlangen, dass Ihre Daten gelöscht oder anonymisiert werden, so dass ein Bezug zu Ihrer Person nicht mehr hergestellt werden kann. Diese Rechte sind nach § 13 des Landesdatenschutzgesetzes bzw. § 27 des Bundesdatenschutzgesetzes insoweit beschränkt, als diese Rechte voraussichtlich die Verwirklichung der jeweiligen Forschungszwecke unmöglich machen oder ernsthaft beeinträchtigen und die Beschränkung für die Erfüllung der jeweiligen Forschungszwecke notwendig ist. Das Recht auf Auskunft besteht darüber hinaus nicht, wenn die Daten für Zwecke der wissenschaftlichen Forschung erforderlich sind und die Auskunftserteilung einen unverhältnismäßigen Aufwand erfordern würde.

Der Studienleiter (*Prof. Dr. Uwe Klose, uwe.klose@med.uni-tuebingen.de*) ist für die Datenverarbeitung und die Einhaltung der gesetzlichen Datenschutzbestimmungen verantwortlich. Bei Beschwerden können Sie sich an den Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Tübingen oder den Landesdatenschutzbeauftragten des Landes Baden-Württemberg wenden.

Für die Erhebung, Speicherung, Nutzung und Weitergabe Ihrer Daten ist Ihre ausdrückliche Zustimmung durch Unterzeichnung der Einwilligungserklärung zum Datenschutz erforderlich.

Rechtsgrundlage für die Verarbeitung Ihrer Daten sind Art. 6, 7, 9, 89 der Datenschutz-Grundverordnung in Verbindung mit §§ 4, 5, 6, 8, 9, 12, 13 des Landesdatenschutzgesetzes Baden-Württemberg (LDSG).

Einwilligungserklärung zum Umgang mit den in einer Studie erhobenen Daten:

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Erhebung und Verarbeitung von Daten und ihrer verschlüsselten (pseudonymisierten) Weitergabe einverstanden bin.

Ich stimme zu, dass bevollmächtigte Personen zum Zwecke der Überprüfung der Daten Einblick in meine persönliche Krankenakte nehmen dürfen und entbinde den behandelnden Arzt insoweit von seiner ärztlichen Schweigepflicht.

Mir ist bewusst, dass die Ergebnisse dieser Studie in medizinischen Fachzeitschriften veröffentlicht werden, allerdings in anonymisierter Form, so dass ein direkter Bezug zu meiner Person nicht hergestellt werden kann.

Ich wurde darüber informiert, dass ich jederzeit Auskunft über meine gespeicherten Daten und die Berichtigung von fehlerhaften Daten verlangen kann.

Ich weiß, dass ich jederzeit, beispielsweise beim Widerruf der Studienteilnahme, verlangen kann, dass meine bis dahin erhobenen Daten gelöscht oder unverzüglich anonymisiert werden.

Ich erkläre, dass ich über die Erhebung und Verarbeitung meiner in dieser Studie erhobenen Daten und meine Rechte angemessen informiert wurde.

Ich stimme der Verwendung der im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in der oben beschriebenen Form zu.

Kontaktinformationen:
Datenschutzbeauftragter des Universitätsklinikums Tübingen
Calwerstraße 7/4, 72076 Tübingen,
Tel. 07071 29-87667, E-Mail: dsb@med.uni-tuebingen.de

Landesbeauftragter für den Datenschutz und die Informationsfreiheit in Baden-Württemberg
Dr. Stefan Brink
Postanschrift: Postfach 10 29 32, 70025 Stuttgart
Tel.: 0711/615541-0, FAX: 0711/615541-15, E-Mail: poststelle@ldi.bwl.de

Tübingen, den _____ _____ _____
Name, Vorname des/r Probanden/in Unterschrift

Tübingen, den _____ _____ _____
Name der aufklärenden Person Unterschrift

- Im unwahrscheinlichen Fall eines Zufallsbefundes möchte ich darüber informiert werden.

(Anschrift) _____ (Telefonnr.) _____
Tübingen, den _____ _____ _____
Name des/r Proband/in Unterschrift

Anhang C: Probandeninformation

Radiologische Klinik
Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie
Ärztliche Direktorin: Prof. Dr. med. U. Ernemann
Hoppe-Seyley-Str. 3, D-72076 Tübingen
Ansprechpartner: Prof. Dr. U. Klose 07071/29-85398

Probandeninformation zur Studie

*Quantifizierung von Ausmaßen des Hörnervs
mittels hochauflösender MR-Bildgebungsverfahren
bei gesunden Versuchspersonen und bei Patienten mit Tinnitus*

Sehr geehrte Studieninteressentin oder sehr geehrter Studieninteressierter,

bei dieser Studie werden die Möglichkeiten und Vorteile von MR-Bildgebungsverfahren mit sehr großer räumlicher Auflösung eingesetzt, um den Querschnitt des Hörnervs zu bestimmen. Diese Studie wird bei gesunden Versuchspersonen und bei Patienten mit Tinnitus durchgeführt werden, um einerseits die interindividuelle Varianz des Hörnerv Querschnitts bei Probanden und andererseits mögliche Veränderungen bei Patienten mit Tinnitus zu untersuchen.

Die Teilnahme an der Studie schließt die Untersuchung in einem 3T-Magnetresonanztomographen ein. Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) handelt es sich um ein Verfahren zur Erstellung von Bildern des menschlichen Körpers, das seit mehr als 30 Jahren auch in der radiologischen Diagnostik eingesetzt wird. Es beruht auf der Aufnahme von Signalen, die von Atomkernen im Körper ausgesendet werden, wenn zuvor eine Anregung mit einem Radiowellenimpuls in einem äußeren Magnetfeld erfolgt ist. Es werden keine Röntgenstrahlen verwendet. Die Messzeit der Untersuchung soll etwa 30 Minuten betragen.

Welchen Nutzen haben Sie von der Untersuchung

Da diese Untersuchung einen rein wissenschaftlichen Charakter hat, haben Sie keinen direkten Nutzen durch Ihre Teilnahme. Die Entwicklung neuer Meßmethoden auf dem Gebiet der MRT und MRS hat jedoch für die zukünftige klinische Diagnostik einen hohen Stellenwert. Es handelt sich bei dieser Untersuchung nicht um eine diagnostische Kernspintomographie, so dass etwaiger krankhafte Veränderungen nicht zielgerichtet untersucht werden. Wenn sich aber aus den aufgenommenen Messdaten ein Hinweis auf das Vorliegen einer Erkrankung ergibt, werden Sie darüber informiert, insofern Sie damit einverstanden sind. In diesem Fall werden Sie Hinweise bekommen, welche diagnostischen Untersuchungen Sie durchführen lassen sollten.

Worauf ist vor der Untersuchung zu achten?

Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu Verletzungen und Bildstörungen führen. Deshalb müssen sämtliche metallischen, magnetischen und elektronischen Gegenstände vor Betreten des Untersuchungsraums abgelegt werden. Hierzu zählen z.B.:

- Uhren, Brillen;
- Ohrringe und anderer Schmuck (inkl. Piercing-Schmuck) sowie Haarnadeln oder Haarspangen;
- Brieftasche bzw. Portemonnaie inklusive Kreditkarten (die Magnetstreifen werden durch die MRT gelöscht!), einzelne Geldmünzen;

- Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnallen); Kleidungsstücke mit einem Reißverschluss oder mit Metallfäden, Metallknöpfen oder Ähnlichem (z.B. Metallverschluss am BH) sollten nicht getragen werden
- Kugelschreiber, Schlüssel, Taschenmesser und andere Metallteile;
- herausnehmbarer Zahnersatz, Zahnspangen;
- Hörhilfen

Risiken der Untersuchung

Bei der MR-Untersuchung sind generell keine gesundheitlichen Schäden oder Beeinträchtigungen zu erwarten. Es gibt Richtlinien und Grenzwerte für MR-Untersuchungen zum Schutz von Patienten oder Probanden. Eine spezielle technische Überwachung an den verwendeten Magnetresonanztomographen sorgt dafür, dass diese Werte nicht überschritten werden.

Außerdem ist zu beachten:

Die Untersuchung wird von medizinisch geschultem Fachpersonal vorgenommen und es werden keine intravenösen Kontrastmittel verabreicht. Trotzdem sind folgenden Risiken und Begleiterscheinungen möglich, auf die sie achten sollten:

- Hautreizungen, die durch Tätowierungen oder Make-up, in denen metallhaltige Farbstoffe enthalten sind, hervorgerufen werden.
- Leichte bis mäßige Kopfschmerzen durch die lauten Geräusche, die in der Regel von selbst wieder abklingen und meist keiner Behandlung bedürfen.
- Extrem selten: Auftreten von Ohrgeräuschen (Tinnitus), die zumeist nach der Untersuchung wieder verschwinden, ausgesprochen selten aber auch bleiben können
- kurzzeitiges Schwindelgefühl oder sensorische Reizungen beim Einfahren in den Tomographen
- Bei Hautberührungen der Beine oder der Arme oder Hände kann es in seltenen Fällen durch die eingestrahlte Hochfrequenz zu lokalen Erhitzungen oder Hautverbrennungen an den Kontaktstellen kommen. Bei der Lagerung von Personen im Magnetresonanztomographen ist deshalb darauf zu achten, dass solche Berührungen nicht auftreten.

Sie können an der MR-Untersuchung nicht teilnehmen, falls eine der im folgenden aufgeführten Bedingungen auf Sie zutrifft:

- Sie tragen nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper wie z.B.:
 - Herzschrittmacher
 - künstliche Herzklappen
 - Metallprothesen
 - implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen)
 - Spirale
 - Metallsplitter/Granatsplitter
 - feste Zahnspange
 - Akupunktur-Nadel
 - Insulinpumpe
 - Intraport etc.
 - Tätowierungen, Lidschatten
- Es besteht eine Schwangerschaft
- Sie zählen zu den Personen mit eingeschränkter Temperaturempfindung und/oder erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung des Körpers
- Eine Kreislauferkrankung kann nicht ausgeschlossen werden
- Sie haben eine Gehörkrankung oder eine erhöhte Empfindlichkeit für laute Geräusche
- Sie haben Angst vor Enge (Klaustrophobie)
- Minderjährige oder einwilligungsunfähige Probanden sind ebenfalls ausgeschlossen

Sollte während oder nach der Untersuchung oder in den darauffolgenden Tagen ein plötzliches Unwohlsein auftreten (z.B. Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Atembeschwerden, Durchfall, Schmerzen o. Ä.) sollten Sie bitte sofort den Arzt informieren.

Hinweis auf Probanden-Versicherung

Für die geplante Untersuchung wird keine separate Versicherung abgeschlossen, da bei ordnungsgemäßer Handhabung für Sie kein erkennbares und erhöhtes Risiko besteht.

Freiwilligkeit der Studienteilnahme

Es ist uns weiterhin wichtig, Ihnen mitzuteilen, dass Sie die Untersuchung **jederzeit und ohne Angabe von Gründen** abbrechen können. Es werden Ihnen dadurch **keinerlei Nachteile** entstehen.

Bestätigung der Vertraulichkeit

Die Untersuchungsergebnisse werden auf einem sogenannten Prüfbogen festgehalten, der – anstatt des Namens – nur mit einer anonymen Kennziffer und dem Geburtsdatum versehen ist.