

VERMESSUNG DES CORPUS CALLOSUM
BEI PATIENTEN MIT TINNITUS UND BEI
GESUNDEN MENSCHEN MIT HILFE DER
MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE

VERENA SCHUMMER



INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2011

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2011

© 2011 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere, Chirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

und

Sektion Biomagnetismus
der Neurologischen Universitätsklinik Heidelberg
Betreuer: PD Dr. André Rupp

**Vermessung des Corpus callosum bei Patienten mit Tinnitus und bei
gesunden Menschen mit Hilfe der Magnetresonanztomographie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Verena Schummer

Tierärztin aus Kaiserslautern

Gießen 2011

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

PD Dr. André Rupp

Tag der Disputation: 08. Dezember 2011

Meinen lieben Eltern und
meinem Patenkind Regina

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	VIII
Abkürzungsverzeichnis.....	IX
1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht.....	4
2.1 Corpus callosum.....	4
2.1.1 Endhirn (Telencephalon).....	4
2.1.2 Historische Aspekte zum Corpus callosum.....	6
2.1.3 Evolutionsbiologische Aspekte.....	7
2.1.4 Anatomie des Corpus callosum.....	9
2.1.5 Vergleichende Anatomie zwischen unterschiedlichen Säugetier-Spezies.....	14
2.1.6 Histologie des Corpus callosum.....	17
2.1.7 Postnatale Entwicklung des Corpus callosum.....	19
2.2 Funktion des Corpus callosum.....	20
2.2.1 Aspekte der Asymmetrie.....	20
2.2.2 Überlegungen der heutigen Forschung zur Funktion des Corpus callosum.....	24
2.2.2.1 Theorie der Inhibition.....	25
2.2.2.2 Theorie der Exzitation.....	26
2.2.3 Studien aus der Humanmedizin.....	28
2.2.4 Studien aus der Veterinärmedizin.....	30
2.3 Tinnitus.....	33
2.4 Mögliche Rolle des Corpus callosum bei Tinnitus.....	40
2.5 Das Corpus callosum bei Berufsmusikern.....	42
2.6 Morphometrie des Corpus callosum.....	44
2.7 Magnetresonanztomographie.....	48
2.7.1 Physikalische Grundprinzipien.....	48
2.7.2 Aufbau des Magnetresonanztomographen und die Funktionen der einzelnen Bestandteile.....	56
2.7.3 Magnetresonanztomographie bei ZNS-Erkrankungen.....	59
3 Eigene Untersuchungen.....	60
3.1 Material und Methoden.....	60
3.1.1 Patienten und Kontrollpersonen.....	60
3.1.2 Magnetresonanztomographische Aufnahmen.....	61

3.1.3	Bearbeitung der MRT-Bilder mit Hilfe von Bildbearbeitungsprogrammen.....	62
3.1.4	Vermessung des Corpus callosum.....	67
3.1.5	Berechnung der Pixelanzahl.....	69
3.1.6	Statistische Methoden.....	71
4	Ergebnisse.....	73
4.1	Ergebnisse der Studie an den Tinnitus-Patienten.....	73
4.2	Reliabilität der Messmethode.....	79
4.2.1	Intra-Rater-Reliabilität.....	79
4.2.2	Inter-Rater-Reliabilität.....	80
5	Diskussion.....	81
5.1	Das Corpus callosum bei Tinnitus-Patienten.....	81
5.2	Das Corpus callosum bei Musikern.....	95
5.3	Tinnitus bei Musikern.....	101
5.4	Schlussfolgerungen.....	102
5.4.1	Das Corpus callosum bei Tinnitus-Patienten.....	102
5.4.2	Das Corpus callosum bei Musikern.....	103
5.5	Ausblick in die Veterinärmedizin.....	103
6	Zusammenfassung.....	107
7	Summary.....	109
8	Literaturverzeichnis.....	111
	Erklärung.....	142
	Danksagungen.....	143

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.1: Seitenansicht auf die linke Großhirnhemisphäre eines menschlichen Gehirns (skizziert) zur Darstellung der Gyri und Sulci (Abbildung aus Steinbrück et al., 2008).....4

Abbildung 2.2: Transversaler Querschnitt durch das Gehirn eines Säugetieres (skizziert) zur schematischen Darstellung der Assoziations-, Kommissur- und Projektionssysteme im Bereich des Telencephalon (modifiziert nach Nickel, Schummer, Seiferle, 1984).....5

Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der Faserverläufe des Corpus callosum bei zu den Plazentatieren gehörenden Säugetieren und der Faserverläufe der Commissura rostralis bei Beuteltieren (skizziert) (modifiziert nach Aboitiz & Montiel, 2003).....8

Abbildung 2.4: Mittsagittaler transversaler anatomischer Schnitt durch das Gehirn eines Hundes zur anatomischen Darstellung des Corpus callosum (Abbildung aus Olivares et al., 2000).....10

Abbildung 2.5: Halbschematischer anatomischer Querschnitt durch das vordere Diencephalon und das Telencephalon zur Darstellung des Corpus callosum (skizziert) (modifiziert nach Nickel, Schummer, Seiferle, 1984).....11

Abbildung 2.6: Anatomischer transversaler mittsagittaler Längsschnitt durch das Gehirn eines Hundes zur Darstellung der anatomischen Einteilung des Corpus callosum (skizziert) (Abbildung aus Nickel, Schummer, Seiferle, 1984).11

Abbildung 2.7: Mittsagittale anatomische Längsschnitte durch die Gehirne verschiedener Spezies zur vergleichenden Darstellung des Corpus callosum (skizziert) (modifiziert nach Nickel, Schummer, Seiferle, 1984).....14

Abbildung 2.8: Vergleichende anatomische Darstellung des mittsagittalen Corpus callosum verschiedener Spezies (skizziert) (modifiziert nach Olivares et al., 2000).....15

Abbildung 2.9: Oben: Skizzierte midsagittale Schnittfläche eines menschlichen Corpus callosum mit topographischer Zuordnung verschiedener kortikaler Regionen. Unten: Regionale Unterschiede der Faserzusammensetzung mit unterschiedlichen Faserdurchmessern in verschiedenen Bereichen des humanen Corpus callosum (Abbildung aus Aboitiz & Montiel, 2003).....	17
Abbildung 2.10: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines sagittalen Ausschnitts aus dem Splenium des Corpus callosum verschiedener Spezies zur Darstellung der unterschiedlichen Nervenfaserdurchmesser (Abbildung aus Olivares et al., 2001).....	18
Abbildung 2.11: Dorsalansicht auf ein Pferdegehirn zur Darstellung der anatomischen Lateralisation des Säugetier-Gehirns (skizziert) (modifiziert nach Nickel, Schummer, Seiferle, 1984).....	21
Abbildung 2.12: Die dichotische Stimulation (modifiziert nach Kimura, 1967).....	23
Abbildung 2.13: Transversales midsagittales T1-gewichtetes MRT-Schnittbild eines menschlichen Gehirns zur Darstellung des Corpus callosum (rote Markierung) (Neurologie der Universität Heidelberg).....	44
Abbildung 2.14: Skizzierter transversaler midsagittaler Längsschnitt durch das Corpus callosum zur Darstellung des Schemas nach Witelson (aus Ryberg et al., 2006).....	45
Abbildung 2.15: Skizzierter transversaler midsagittaler Längsschnitt durch das Corpus callosum zur Darstellung des radialen Morphometrie-Schemas (aus Ryberg et al., 2006).....	46
Abbildung 2.16: Skizzierter transversaler midsagittaler Längsschnitt durch das Corpus callosum zur Darstellung des kurvenförmigen Schemas (aus Ryberg et al., 2006).....	46
Abbildung 2.17: Topographie des midsagittalen Corpus callosum (modifiziert nach Hofer & Frahm, 2006).....	47
Abbildung 2.18: Physikalische Eigenschaften des Protons (modifiziert nach Weishaupt et al., 2001).	

Abbildung 2.19: Die Dipole richten sich entlang des Magnetfeldes B_0 aus und rufen ihrerseits ein Magnetfeld mit der Vektorgröße MZ hervor (Abbildung modifiziert nach Weishaupt et al., 2001)..	50
Abbildung 2.20: Darstellung der verschiedenen Ausrichtungen eines Dipols unter Einfluss eines Magnetfeldes der Stärke B_0 (Abbildung modifiziert nach Thomson et al., 1993).....	51
Abbildung 2.21: Durch Hochfrequenzstimulation mit Hilfe des Magnetfeldes B_1 verschiebt sich der Magnetisierungsvektor M um den Winkel α in die XY -Ebene (Abbildung modifiziert nach Thomson et al., 1993).....	52
Abbildung 2.22: Transverse T_1 -gewichtete MRT-Aufnahme eines Hundehirns (Abbildung von http://vanat.cvm.umn.edu/mriBrainAtlas/MRIBrainHeadAtlas.html).....	55
Abbildung 2.23: Transverse T_2 -gewichtete MRT-Aufnahme eines Hundehirns (Abbildung von http://vanat.cvm.umn.edu/mriBrainAtlas/MRIBrainHeadAtlas.html).....	56
Abbildung 3.1: Darstellung eines midsagittalen MRT-Schnittbildes eines menschlichen Schädels mit Hilfe des Programmes MRIcro (Neurologie der Universität Heidelberg).....	62
Abbildung 3.2: Coronale Ansicht auf ein MRT-Schnittbild eines menschlichen Gehirns mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogrammes MRIcro.....	63
Abbildung 3.3: Coronale Ansicht auf ein MRT-Schnittbild eines menschlichen Gehirns.....	63
Abbildung 3.4: Ausschnitt einer sagittalen Ansicht auf ein midsagittales MRT-Schnittbild eines menschlichen Gehirns.....	64
Abbildung 3.5: Sagittale Ansicht auf den vorher definierten ROI-Bereich eines midsagittalen MRT-Schnittbildes eines menschlichen Gehirns.....	65
Abbildung 3.6: Darstellung des midsagittalen Schnittbildes des Corpus callosum mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogrammes MRIcro, das aus einem MRT-Schnittbild eines menschlichen Gehirns herausgearbeitet wurde.....	66

Abbildung 3.7: Darstellung eines Ausschnittes eines MRT-Schnittbildes eines menschlichen Gehirns.....	67
Abbildung 3.8: Topographie des mitsagittalen Corpus callosum nach Witelson (aus Hofer & Frahm, 2006).....	68
Abbildung 3.9: Topographie des mitsagittalen Corpus callosum nach Hofer & Frahm (aus Hofer & Frahm, 2006).....	69
Abbildung 3.10: Querschnitt des Corpus callosum nach Herausarbeiten eines Schnittbildes aus einer MRT-Aufnahme mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogrammes MRIcro zur topographischen Darstellung des Corpus callosum nach dem Schema von Witelson (1989).....	70
Abbildung 3.11: Querschnitt des Corpus callosum nach Herausarbeiten eines Schnittbildes aus einer MRT-Aufnahme mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogrammes MRIcro zur topographischen Darstellung des Corpus callosum nach dem Schema von Hofer & Frahm (2006).....	70
Abbildung 5.1: Topographie des mitsagittalen Corpus callosum nach Witelson (skizziert) zur Darstellung des Verlaufes der auditorischen Fasern (rote Umrandung) (aus Hofer & Frahm, 2006).....	82
Abbildung 5.2: Topographie des mitsagittalen Corpus callosum nach Pandya et al. (1971) (skizziert) zur Darstellung des Verlaufes der auditorischen Fasern beim Rhesusaffen (modifiziert nach Alexander & Warren, 1988).....	83
Abbildung 5.3: Topographie des mitsagittalen Corpus callosum (skizziert) nach Hofer & Frahm zur Darstellung des Verlaufes der auditorischen Fasern (rote Umrandung) (aus Hofer & Frahm, 2006).....	84
Abbildung 5.4: Mittsagittale transversale MRT-Aufnahmen des Gehirns verschiedener Säugetiere zur Darstellung des Corpus callosum (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).....	104
Abbildung 5.5: Mittsagittale transversale MRT-Aufnahmen des Gehirns zweier Hunde zur Darstellung des Corpus callosum (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).....	105

Abbildung 5.6: Mittsagittale transversale MRT-Aufnahme des Gehirns zweier Hunde zur
Darstellung des Corpus callosum (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen)..... 105

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1: Verteilung der Patienten auf die vier Untersuchungsgruppen NN, MN, NT und MT. n: Patientenzahl, NN: Nicht-Musiker ohne Tinnitus, MN: Musiker mit Tinnitus, NT: Nicht-Musiker mit Tinnitus, MT: Musiker mit Tinnitus.....	61
Tabelle 3.2: Ausgabe der Pixelberechnung der einzelnen Unterbereiche des Corpus callosum nach Bearbeitung mit der Matlab Image Toolbox.....	71
Tabelle 4.1: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Corpus callosum-Subregionen Hofer I, Hofer II, Hofer III, Hofer IV, Hofer V, Witelson I, Witelson II, Witelson III, Witelson IV, Witelson V im Vergleich zwischen Patienten mit Tinnitus (= "Tinnitus") und gesunden Kontrollprobanden (= "Nicht-Tinnitus") mit Angabe der Signifikanz vor und nach der Standardisierung der Corpus callosum-Größe in Bezug zum Gesamthirnvolumen.....	74
Tabelle 4.2: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Corpus callosum-Subregionen Hofer I, Hofer II, Hofer III, Hofer IV, Hofer V, Witelson I, Witelson II, Witelson III, Witelson IV, Witelson V im Vergleich zwischen Musikern und Nicht-Musikern mit Angabe der Signifikanz vor und nach der Standardisierung der Corpus callosum-Größe in Bezug zum Gesamthirnvolumen.....	75
Tabelle 4.3: Korrelation zwischen dem Volumen des primären auditorischen Cortex (PAC) und der Querschnittsfläche des Corpus callosum und seiner Subregionen Hofer I bis Hofer V und Witelson I bis Witelson V.....	79
Tabelle 4.4: Korrelation zwischen dem hemisphärischen Asymmetrieindex δ_S des Heschlschen Gyrus, dem Asymmetrieindex δ_{lat} seiner lateral-anterioren Anteile, dem Asymmetrieindex seiner medial-posterioren Anteile δ_{med} und der Querschnittsfläche des Corpus callosum und seiner Subregionen Hofer I bis Hofer V und Witelson I bis Witelson V.....	80

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder = Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitätsstörung
AMMA	Advanced Measures of Music Audiation
B	Magnetfeld
CC	Corpus callosum
DCN	Dorsaler Nucleus cochlearis
DMT	Dichotischer Monitoringtest
EEG	Elektroenzephalographie
EPSP	Excitatory Postsynaptic Potential = erregendes postsynaptisches Potential
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRI	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	Field of View
GABA	Gamma-aminubutyric Acid
GABRA1	Alpha1-Untereinheit des GABA-Rezeptors
GAN	Giant Axonal Neuropathy
Griech.	griechisch
HF	Hochfrequenz
Hz	Hertz
IHS	Immunhistochemie
IPSP	Inhibitory Postsynaptic Potential = inhibitorisches postsynaptisches Potential
IPTC	Inter-Trial Phase Coherence
ICV	Intracraniales Volumen
Lat.	lateinisch
LEA	Left Ear Advantage = Links-Ohr-Vorteil
MEG	Magnetenzephalographie
mHG	Medial Partition of Heschl's Gyrus = medialer Anteil des Heschlschen Gyrus
MN	Gruppe der Musiker ohne Tinnitus
MND	Motor-Neuron-Disease
MNG	Thalamus
MRI	Magnetic Resonance Imaging = Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie

MT	Gruppe der Musiker mit Tinnitus
\bar{M}_x	Magnetisierungsvektor entlang der X-Achse
NAc	Nucleus accumbens
NAD	Neuroaxonale Dystrophie
NMDA	N-Methyl-D-aspartate
NMRT	Nuclear Magnetic Resonance Tomography = Magnetresonanztomographie
NN	Gruppe der Nicht-Musiker ohne Tinnitus
NSAID	Non-steroidal Antiinflammatory Drug = Nichtsteroidales Antiphlogistikum
NT	Gruppe der Nicht-Musiker mit Tinnitus
PAC	Primärer auditorischer Cortex
PCR	Polymerase Chain Reaction = Polymerase-Kettenreaktion
PD	Protonendichte
PET	Positron-Emissions-Tomographie
PNS	Peripheres Nervensystem
REA	Right Ear Advantage = Rechts-Ohr-Vorteil
ROI	Region of Interest
SMA	Supplementär motorisches Areal
SSR	Steady-State Response
STIR	Short T ₁ Inversion Recovery
Syn	synonym
T	Zeitkonstante
TMS	Transcranielle magnetische Stimulation
vmPFC	Ventromedialer präfrontaler Cortex
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Der Begriff Tinnitus (lat. 'tinnire' für "klingeln") bezeichnet Ohrgeräusche, die entweder konstant, intermittierend, anfallsweise oder progredient von den betroffenen Personen wahrgenommen werden. Hierbei unterscheidet man im Allgemeinen den subjektiven Tinnitus, der nur vom Patienten gehört wird und nicht nachweisbar ist, vom objektiven Tinnitus, der auskultatorisch erfasst werden kann (Psyhyrembel, 2002). Der gängige Terminus „Tinnitus“ bezeichnet im Allgemeinen den subjektiven Tinnitus, welcher im Fokus dieser Doktorarbeit steht. Die Prävalenz für Tinnitus liegt bei erwachsenen Patienten bei bis zu 17 % (Hazell, 1990) und die Lebensqualität der betroffenen Personen wird durch die pathologischen Ohrgeräusche deutlich negativ beeinflusst (Eggermont & Roberts, 2004). Man unterscheidet den unilateralen Tinnitus vom bilateralen Tinnitus, wobei der unilaterale Tinnitus dadurch gekennzeichnet ist, dass die Ohrgeräusche nur in einem Ohr (rechts oder links) gehört werden, wohingegen der bilaterale Tinnitus in beiden Ohren wahrgenommen wird. Beide Formen treten sowohl mit als auch ohne Hörverlust auf (Eggermont & Roberts, 2004).

Der Pathomechanismus von Tinnitus ist weitgehend unbekannt, es wird jedoch vermutet, dass die pathologischen Ohrgeräusche ihren Ursprung in einer anomalen neuralen Aktivität im Bereich der Hörbahn haben (Eggermont, 2007). Die Tatsache, dass der wahrgenommene Tinnitus auch nach Transsektion des Hörnerves (Jackson, 1985; Jackler & Whinney, 2001) und nach Ablation der Cochlea (Lenarz et al., 1993) persistiert, lässt vermuten, dass das zentrale Nervensystem eine entscheidende Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der Ohrgeräusche spielt (Lockwood et al., 2002; Eggermont, 2005; Bartels et al., 2007).

Anhand einer MRT-Studie untersuchten Schneider und Mitarbeiter (2009) an Tinnitus-Patienten den medialen Anteil des Heschlschen Gyrus (mHG), in dem sich der primäre auditorische Cortex befindet. Diese Studie zeigt, dass der mHG bei Patienten mit Tinnitus kleiner ist als bei gesunden Kontrollprobanden und zwar in Abhängigkeit von der mit Tinnitus betroffenen Ohrseite. Bei bilateralen Ohrgeräuschen, die auf beiden Ohren wahrgenommen werden, ist das mHG-Volumen beider Hemisphären reduziert, wohingegen bei unilateralem Tinnitus der mHG der ipsilateralen Hemisphäre betroffen ist. Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass es eine Korrelation zwischen der volumetrischen Cortex-Asymmetrie und der Dichte der Nervenfasern, die über das Corpus callosum verlaufen, gibt. Dies deutet auf einen inversen Zusammenhang zwischen dem Grad der hemisphärischen Asymmetrie und dem Ausmaß der transcallosalen Projektionen hin

1 Einleitung

(Rosen et al., 1989; Galaburda et al., 1990a). Auf diesen Ergebnissen aufbauend kann man nun vermuten, dass Patienten mit unilateralem Tinnitus, der sich in einer Asymmetrie des mHG widerspiegelt, ein kleineres Corpus callosum besitzen als gesunde Personen ohne Tinnitus. Patienten mit bilateralem Tinnitus weisen aufgrund der mHG-Volumenreduzierung beider Hemisphären keine ausgeprägtere Asymmetrie im Cortex nach, nichtsdestoweniger könnte die symmetrische mHG-Volumenveränderung in der Größe des Corpus callosum sichtbar werden.

Die postnatale Entwicklung des Corpus callosum reicht bis in das dritte Lebensjahrzehnt und dauert somit, verglichen mit anderen Gehirnstrukturen, relativ lange. Man geht davon aus, dass dieser Prozess durch äußere Stimuli beeinflusst wird (Schlaug et al., 1995), insbesondere in Entwicklungsphasen, in denen die Synapsendichte zunimmt und sich die motorische Koordination entwickelt (Huttenlocher, 1979; Kinney et al., 1988). Schlaug und Mitarbeiter (1995, 2009) vermuten, dass zum Beispiel intensives Praktizieren von Musikinstrumenten während der frühen Kindheit ein solcher Stimulus sein könnte. Ihre Untersuchung des Corpus callosum bei Musikern und Nicht-Musikern zeigt, dass Musiker in bestimmten Subregionen ein signifikant größeres Corpus callosum ausgebildet haben. Das intensive Ausführen sensorimotorischer bimanueller Bewegungen könnte zu Änderungen in der Struktur im Bereich des Corpus callosum führen (Bengtsson et al., 2005). Bei Versuchen mit Tieren werden solche strukturelle Veränderungen der interhemisphärischen Projektionen als Folge von motorischem Training beobachtet (Anderson et al., 2002). Eine weitere Studie von Ridding und Mitarbeitern (2000) zeigt bei Musikern auf neurophysiologischer Ebene einen verminderten transcallosalen inhibitorischen Effekt im Vergleich zu Nicht-Musikern, was entweder durch ausgeprägtere verstärkende Verbindungen oder durch Veränderungen in der Nettobilanz der verstärkenden und inhibitorischen Verbindungen erklärt werden kann (Lee et al., 2003).

In der vorliegenden Arbeit soll die Größe des Corpus callosum in Zusammenhang mit dem mHG-Volumen und der hemisphärischen Asymmetrie betrachtet werden, die von Schneider und Mitarbeitern (2009) untersucht wurde. Die Korrelation zwischen der mHG-Volumenasymmetrie und der Größe des CC sowie zwischen der mHG-Volumenreduktion und der Größe des CC sollte im hinteren Bereich des mittleren Teils des Corpus callosum am ausgeprägtesten sein, da dort nach dem Schema nach Witelson (1989) die meisten auditorischen Fasern verlaufen.

Es wird angenommen, dass ein volumenreduzierter mHG zusammen mit einem CC, das in Bereichen kleiner ist, die für die Übertragung auditorischer Information zuständig sind, ein

1 Einleitung

geringeres Ausmaß an tonischer Inhibition generiert und somit die Entstehung von Tinnitus-verursachender Aktivität begünstigt.

Weiterhin wird in der vorliegenden Arbeit die Querschnittsfläche des Corpus callosum im Hinblick auf den Unterschied zwischen Musikern und Nicht-Musikern untersucht, da vorherige Studien gezeigt haben, dass Musiker ein größeres Corpus callosum besitzen als Nicht-Musiker (Lee et al., 2003; Bengtsson et al., 2005; Schlaug et al., 1995, 2009).

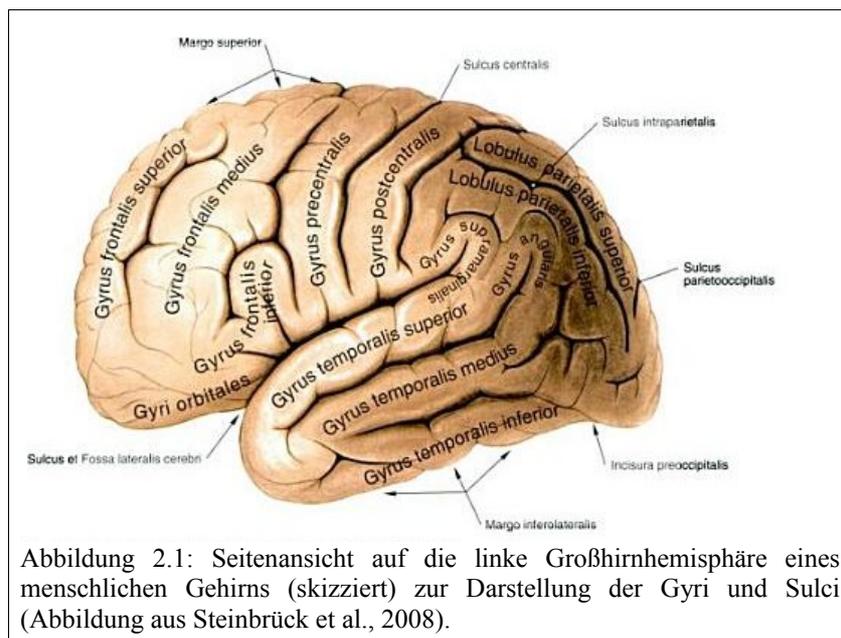
Auch in der Veterinärmedizin nimmt der Einsatz der Magnetresonanztomographie stetig zu, wenn auch noch nicht so viele Geräte für den klinischen Einsatz zur Verfügung stehen (Kneissl, 2004). Die Anzahl der Indikationen wird jedoch ständig erweitert und einige Autoren sprechen sogar schon von einem Routineverfahren (Jurina, 2010). Bei einigen neurodegenerativen Erkrankungen werden auch im Bereich der Veterinärmedizin Veränderungen des Corpus callosum auf anatomischer Ebene beschrieben. Zum Beispiel kommt es bei der Axonopathie des Labrador Retrievers regelmäßig zu einer Hypo- oder Aplasie des Hirnbalkens, was auf midsagittalen MRT-Schnittbildern deutlich erkennbar ist (Sisó et al., 2006). Durch den verstärkten Einsatz dieses bildgebenden Verfahrens im Bereich der neurodegenerativen Erkrankungen wird der diagnostische Wert der Magnetresonanztomographie auch in der Tiermedizin mit in Zukunft sehr zunehmen. Die Beurteilung des Corpus callosum auf den midsagittalen MRT-Schnittbildern ist ein vom Prinzip her einfaches und nachvollziehbares Verfahren, das für die Diagnostik neurodegenerativer Erkrankungen von großem Nutzen sein könnte. Neben dem Bereich der Diagnostik ist es des Weiteren für die Erforschung und das Verständnis der Pathogenese und der morphologischen Veränderungen beim progressiven Fortschreiten verschiedener neurodegenerativer Krankheiten im Bereich des Gehirns von großer Bedeutung.

2 Literaturübersicht

2.1 *Corpus callosum*

2.1.1 Endhirn (Telencephalon)

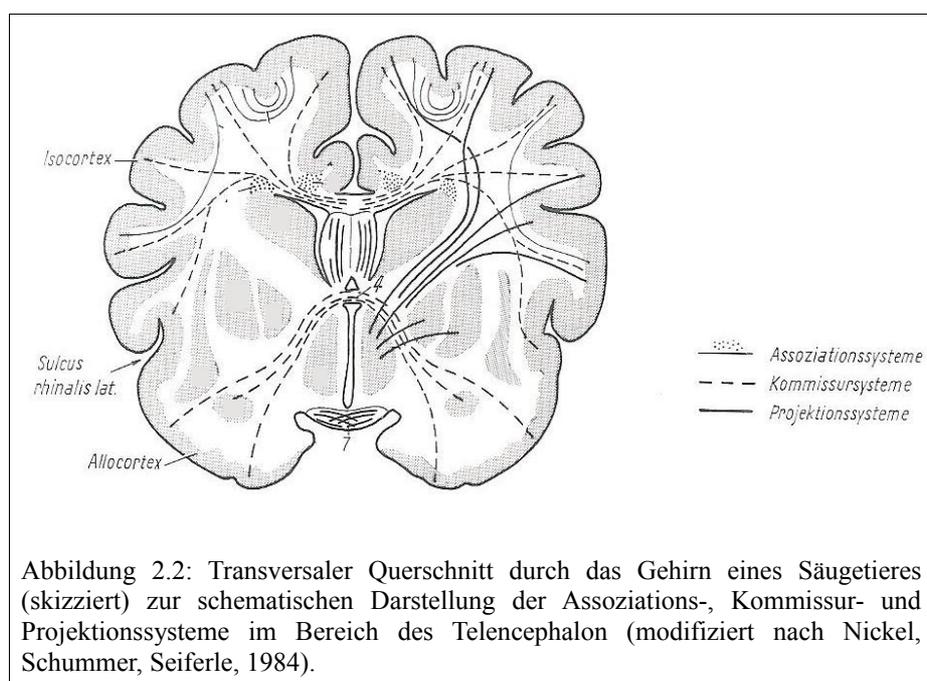
Das Endhirn (Telencephalon) stellt das komplexeste System des Gehirns dar. Es besteht aus der rechten und linken Großhirnhemisphäre, die durch die Fissura longitudinalis cerebri voneinander getrennt werden und die jeweils aus grauer und weißer Substanz aufgebaut sind. Tief in der weißen Substanz liegen die Basalganglien, die eine wichtige Rolle als motorisches Steuerungszentrum spielen. Die Großhirnrinde (Cortex cerebri) ist typischerweise gefälte, was zu einer enormen Oberflächenvergrößerung führt. Sie bildet Gyri (Windungen), die von den Sulci (Furchen) begrenzt werden (Nickel et al., 1984) (siehe Abbildung 2.1).



Die sogenannten Grenzfurchen unterteilen das Endhirn in definierte Gehirnareale. Man unterscheidet die Hauptfurchen, die innerhalb der Spezies konstant vorkommen von den Nebenfurchen, die individuell und variabel sind. Die Großhirnrinde wird in 4 Lappen eingeteilt: den Frontallappen (Lobus frontalis), den Parietallappen (Lobus parietalis), den Temporallappen (Lobus temporalis) und den Occipitallappen (Lobus occipitalis) (Steinbrück et al., 2008). Die

2 Literaturübersicht

unterschiedlichen Lappen der jeweiligen Hemisphären enthalten Areale mit spezialisierten Funktionen (Campbell, 1998). Das Großhirnmark (Corpus medullare cerebri) besteht aus weißer Substanz und enthält die markhaltigen Anteile der Nervenfasersysteme, die die beiden Hemisphären miteinander verbinden. Man unterscheidet drei verschiedene Fasersysteme: das Assoziationssystem, das Projektionssystem und das Kommissurensystem (Nickel et al., 1984) (siehe Abbildung 2.2).



Assoziationssysteme sind im Allgemeinen doppelläufig und verbinden Rindenbezirke einer Hemisphäre miteinander. Kurze Assoziationsfasern verlaufen zwischen benachbarten Windungen (Gyri), wohingegen lange Assoziationsfasern weit voneinander entfernte Rindenareale und auch verschiedene Lappen (Lobi) einer Hemisphäre untereinander verbinden (Nickel et al., 1984). Die Fasern der Assoziationssysteme verlaufen im Fasciculus longitudinalis superior und inferior, im Fasciculus uncinatus, im Fasciculus arcuatus, im Fornix und im Cingulum (Steinbrück et al., 2008).

Die Verbindung von der Großhirnrinde (Cortex cerebri) mit dem Hirnstamm und dem Rückenmark wird von den sogenannten Projektionsfasern übernommen. Informationen aus dem Körper, aber auch Erregungen aus der Umwelt, werden über die aufsteigenden Bahnen (afferente Nervenfasern) auf die Großhirnrinde projiziert, und umgekehrt werden Informationen des Cortex an die Erfolgsorgane über die absteigenden Bahnen (efferente Nervenfasern) übertragen. Man unterscheidet auch hier kurze und lange Fasern: Die kurzen Projektionsfasern verlaufen innerhalb

2 Literaturübersicht

des Gehirns und verbinden den Cortex cerebri beispielsweise mit dem Thalamus oder den Corpora geniculata (Kniehöcker), während die langen Fasern vor allem die efferenten Fasern beinhalten, die mit den motorischen Wurzelzellen der Gehirn- und Rückenmarksnerven kommunizieren. Direkte efferente Bahnen nehmen ihren Ursprung in der Area motorica, wohingegen der Ursprung indirekter efferenter Bahnen außerhalb der eigentlichen Area motorica liegt (Nickel et al., 1984). Diese Fasern verlaufen in der Capsula interna, externa und extrema (Steinbrück et al., 2008).

Die Kommissurensysteme enthalten transversal verlaufende Nervenfasern und stellen Verbindungen der rechten und linken Großhirnhemisphäre dar. Es werden sowohl homotope als auch heterotope Cortexareale miteinander verbunden. Im Paleopallium (latein. pallium = Mantel), dem stammesgeschichtlich ältesten Gehirnteil, hat sich zur interhemisphärischen Kommunikation die Commissura rostralis entwickelt. Im Archipallium (von griech. arche = Anfang), das ein Bestandteil des limbischen Systems ist und damit an Lernvorgängen und Gedächtnisbildung beteiligt ist, hat sich die Commissura hippocampi gebildet und im Neopallium, dem phylogenetisch jüngsten Teil des Hirnmantels, das Corpus callosum (Nickel et al., 1984).

2.1.2 Historische Aspekte zum Corpus callosum

Das Corpus callosum, das auch als „Hirnbalken“ bezeichnet wird, ist Teil der weißen Substanz des Gehirns und das umfassendste Nervenfaserbündel im Nervensystem von Säugetieren (Aboitiz & Montiel, 2003). Nach Aboitiz & Montiel (2003) ist das Corpus callosum ein typisches Charakteristikum von Plazentatieren, da es in dieser Spezies denselben charakteristischen Stellenwert besitzt wie die Plazenta selbst.

Eine erste Beschreibung dieser in der Evolution „neuerworbenen“ Struktur im Großhirn von Säugetieren findet man 1836 von Owen (Flower, 1865). Bei der Sektion eines Wombat, welcher zu den Beuteltieren zählt, bemerkt er ein Fehlen des Corpus callosum, wohingegen er die Commissura hippocampi als sehr gut entwickelt vorfindet. Owen schlussfolgert daraus, dass der Hirnbalken charakteristisch für Plazentatiere sei, und dass das Corpus callosum und die Commissura hippocampi in der Evolution unabhängig voneinander entstanden sein müssen, da bei intensiveren Nachforschungen an Säugetiergehirnen keinerlei Verbindungen zwischen diesen beiden Strukturen erkennbar waren. Dieses Fehlen eines primordialen Ursprungs des Balkens in Nicht-Plazentatieren

2 Literaturübersicht

deutet auf eine sehr plötzliche evolutionäre Entwicklung dieser interhemisphärischen Verbindung hin, was den Prinzipien von Darwin widerspricht. Dieser umschreibt die Evolution als „gemeinsame Abstammung mit fortwährender Modifikation“ (Campbell, 1998). 1863 beschreibt auch Huxley die Entstehung des Corpus callosum als einen evolutionären „Sprung“.

Im Gegensatz zu den vorherigen Aussagen deuten Nachforschungen von Flower im Jahre 1865 darauf hin, dass sowohl die Faserzüge des Corpus callosum der Plazentatiere als auch die Nervenfasern der dorsalen Kommissur der Beuteltiere Verbindungen des anterioren Teils der Großhirnhemisphären darstellen. Flower postuliert daraufhin, dass diese zwei Verbindungen somit zumindest teilweise homolog seien. Diese mit der Darwinschen Evolutionstheorie übereinstimmende Aussage wird von Smith (1910) unterstützt. Flower vermutet, dass Nervenfasern, die ursprünglich Teil der dorsalen Kommissur gewesen waren, einen neuen Weg zwischen den Hemisphären gefunden haben könnten - eine Aussage, die ihn später in Misskredit bringt (Smith, 1910). Es ist jedoch tatsächlich nicht auszuschließen, dass einige neocorticale Fasern bei den Beuteltieren, statt durch das Corpus callosum zu ziehen, ihren Weg durch die hippocampale Kommissur gefunden haben. Dies würde auf jeden Fall die auffällige Größe der Commissura hippocampi bei den Beuteltieren erklären (Aboitiz & Montiel, 2003).

Aus evolutionärer Sicht bleibt das Corpus callosum weiterhin ein Rätsel. Ein völliges Fehlen des Balkens aufgrund von Mutationen im Erbgut führt erstaunlicherweise nur zu wenigen dramatischen Langzeiteffekten, abgesehen vom callosalen Diskonnektionssyndrom. Dieses kann auch nach beabsichtigter Durchtrennung des Balkens in Menschen oder Tieren beobachtet werden (Gazzaniga, 2000; Schalomon & Wahlsten, 2002). Die Adaptation des Gehirns an ein fehlendes Corpus callosum lässt viele Fragen bezüglich der Evolution und seiner ursprünglichen Funktion offen.

2.1.3 Evolutionsbiologische Aspekte

Die Commissura rostralis und die Commissura hippocampi sind evolutionsbiologisch alt und kommen bei allen Wirbeltieren vor (Nickel et al., 1984). Das Corpus callosum hingegen ist stammesgeschichtlich relativ neu und ist nur bei Plazentatieren vorhanden (Abbie, 1939; Ariens Kappers et al., 1967; Sarnat & Netsky, 1974; Romer & Parsons, 1977; Aboitiz & Montiel, 2003). Die Commissura rostralis ist schon bei sehr primitiven Vertebraten, die nur ein Paleopallium

2 Literaturübersicht

besitzen, ausgebildet, da diese Tiere größtenteils auf olfaktorische Reize angewiesen sind. Evolutionsbiologisch fortgeschrittenere Vertebraten haben zusätzlich zum Paleopallium das Archipallium mit der Commissura hippocampi als zugehörige interhemisphärische Verbindung entwickelt. Die Weiterentwicklung des Gehirns führte zur Bildung des Neopallium (Neocortex), das hauptsächlich zur Verarbeitung sensorischer und motorischer Reize dient (Romer & Parsons, 1977). Die den Neocortex verbindenden Faserbündel nehmen in verschiedenen Unterklassen überraschenderweise unterschiedliche Wege: Bei den Monotremata (Kloakentiere) und den Marsupialia (Beuteltiere) verlaufen sie zusammen mit den Fasern des Paleopallium über die Commissura rostralis, weshalb bei diesen Tieren diese Kommissur im Vergleich zu anderen Säugetieren und Reptilien sehr viel stärker ausgebildet und größer ist. Möglicherweise verlaufen auch einige Fasern mit der Commissura hippocampi. Ein Nachteil dieser interhemisphärischen Verbindung über die Commissura rostralis sind die langen Distanzen, die die Nervenfasern zurücklegen müssen, wenn sie vom dorsalen cerebralen Cortex kommen und zur ventral gelegenen Kommissur ziehen. Dies kann vor allem bei Tieren mit großen Gehirnen zu einer verzögerten Übertragungszeit zwischen den Großhirnhemisphären führen (Aboitiz & Montiel, 2003). Beuteltiere mit großen Gehirnen, wie zum Beispiel das Känguru, haben den sogenannten „Fasciculus aberrans“ entwickelt und erreichen damit eine verkürzte Übertragungszeit (Abbie, 1939). Im Gegensatz hierzu bildete sich in phylogenetisch höher entwickelten Plazentatieren das eigenständige Corpus callosum aus (Abbie, 1939; Aboitiz & Montiel, 2003) (siehe Fehler: Referenz nicht gefunden).

Ontogenetisch und phylogenetisch entsteht das Corpus callosum aus der Commissura hippocampi. Es hat sich allmählich von ihr separiert, indem es sich in dorsaler Richtung gelöst und fortbewegt hat (Abbie, 1939). Auf diese Weise wurde die lange Distanz der Verbindung zwischen den Hemisphären verkürzt. Es wird vermutet, dass der Hirnbalken mit dem Ziel entstanden ist, eine schnellere interhemisphärische Transferzeit zwischen primären und sekundären sensorischen Hirnarealen zu gewährleisten (Aboitiz & Montiel, 2003).

Beim Menschen der heutigen Zeit verbindet nur noch ein kleiner Teil der Fasern des Corpus callosum die primären und sekundären Hirnareale, wohingegen die restlichen Faserbündel der Informationsübertragung der Areale höherer Ordnung dienen. Diese Veränderung der interhemisphärischen Verbindung steht im Kontrast zu den ursprünglich vermuteten Funktionen des Corpus callosum. Es ist auch nicht auszuschließen, dass das Corpus callosum ohne jeglichen

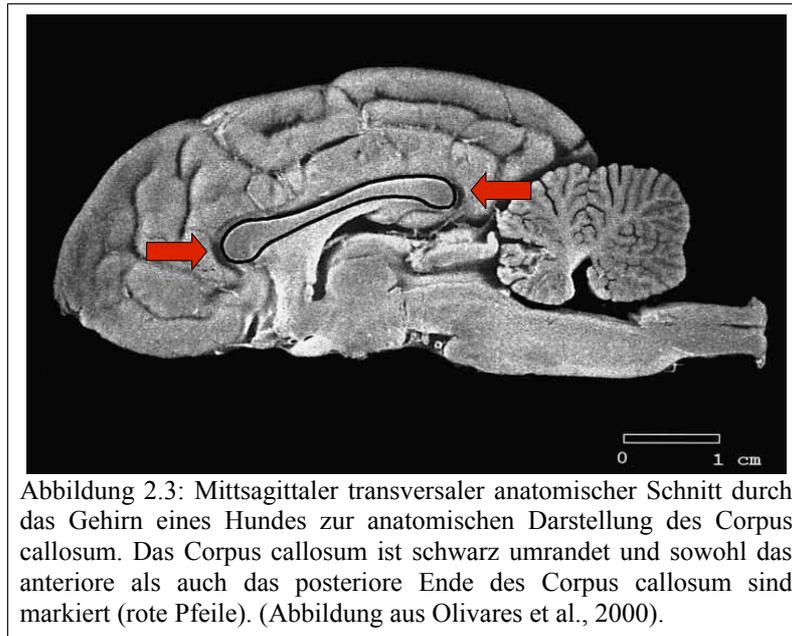
2 Literaturübersicht

höheren Zweck entstanden ist, sondern allein aus der Tatsache heraus, dass die Nervenfasern an dieser Stelle die Möglichkeit hatten, die interhemisphärische Mittellinie zu überqueren. Die Fasern zeigen zudem ein sehr unspezifisches Wachstumsverhalten, was auf eine geringe Spezifität der die Mittellinie passierenden Fasern hindeutet. Axone benutzen offenbar den vorhandenen interhemisphärischen Weg, um neue Hirnregionen zu kolonisieren. Dieses unspezifische Wachstum zeigt sich vor allem in der perinatalen Phase. In dieser Zeit nimmt die Anzahl der sich bis dahin bereits entwickelten verbindenden Nervenfasern bei Primaten wieder um 75% ab (LaMantia & Rakic, 1990b), und einige Axone kreuzen die interhemisphärische Mittellinie sogar anfangs ein zweites Mal (Hedin-Pereira et al., 1992), werden dann aber in der frühen postnatalen Phase wieder zurückgezogen. Die Frage nach dem ursprünglichen Nutzen des Corpus callosum in der Evolution bleibt weiterhin ungeklärt (Aboitiz & Montiel, 2003).

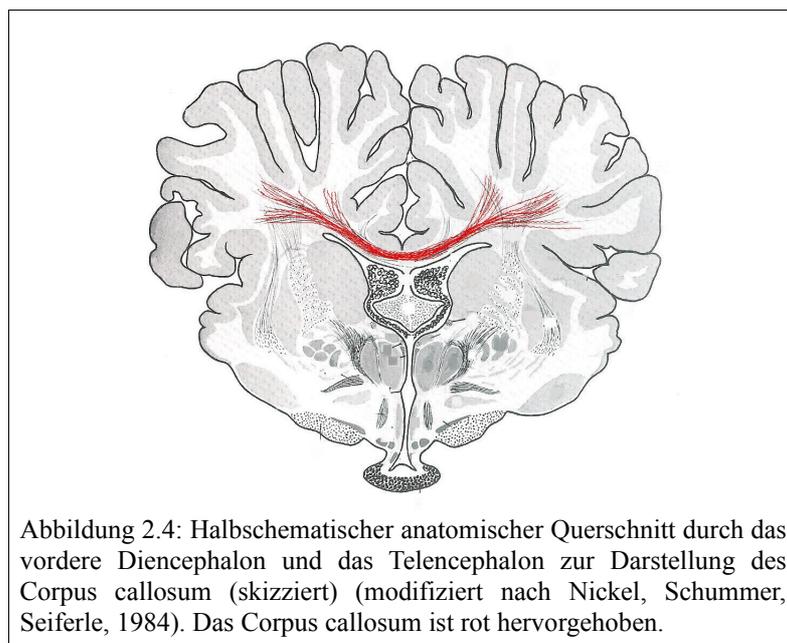
2.1.4 Anatomie des Corpus callosum

Das Corpus callosum erhält seinen Namen aufgrund der Kompaktheit seiner Fasern (lat. corpus „Körper“, callus „Schwiele“) (Raybaud, 2010). Im Medianschnitt des Gehirns stellt es eine imposante Struktur dar, die der Form nach an einen „Balken“ erinnert, weshalb man auch vom „Hirnbalken“ spricht (siehe Abbildung 2.3).

2 Literaturübersicht



Dem Verlauf der Axone nach stellt es jedoch eine transversal orientierte Faserplatte dar, die entsprechende Großhirnhemisphärenbereiche miteinander verbindet. Die seitlichen Bereiche werden als Balkenstrahlung (Radiatio corporis callosi) bezeichnet. Sie breiten sich im Markkörper der Hemisphären radial aus und durchkreuzen die Projektions- und Assoziationsfasern (Nickel et al., 1984) (siehe Abbildung 2.4).

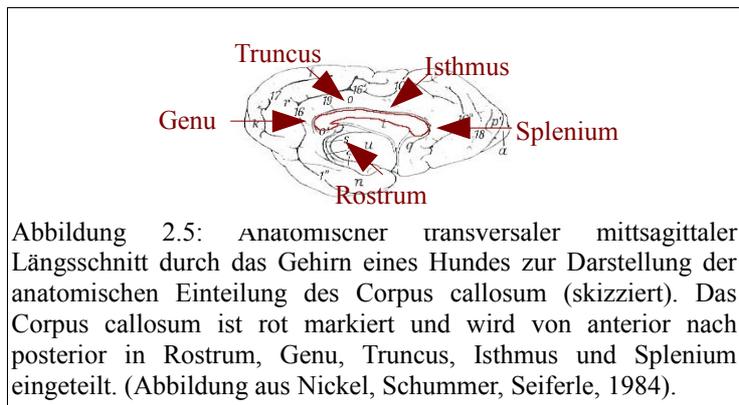


2 Literaturübersicht

Zwischen Corpus callosum und Columnae fornicis (Fornixsäulen) findet man das Septum pellucidum, die mediane Scheidewand der beiden Seitenventrikel. Der caudale ventrale Bereich des Hirnbalkens bildet das Dach der Seitenventrikel und die dorsale Fläche ist vom Induseum griseum bedeckt, in welchem die Striae longitudinales mediales und laterales verlaufen (Nickel et al., 1984; Raybaud, 2010).

Das Corpus callosum wird aus anatomischer Sicht in mehrere Segmente unterteilt, die nachfolgend im Uhrzeigersinn von anterior nach posterior gelistet sind (siehe Abbildung 2.5):

- Rostrum (Schnabel)
- Genu (Knie)
- Truncus (Stamm)
- Isthmus
- Splenium (Hinterende)



Das Rostrum hat eine semi-horizontale Ausrichtung. Es beginnt am anterioren Ende der Commissura rostralis und geht rostral in das Genu über. Es wird weitläufig angenommen, dass es das Segment des Corpus callosum ist, das sich embryologisch zuletzt entwickelt, es ist jedoch schon in der 14. Woche der fetalen Entwicklung sichtbar (Kier & Truwit, 1997). Es grenzt oben liegend an das septalen Areal oder den Gyrus subcallosus und unten liegend im anterioren Bereich an das Septum pellucidum. Die Faserzüge, die das Rostrum durchkreuzen, wurden nicht auf ihre spezifische Funktion untersucht, verbinden aber mit großer Wahrscheinlichkeit den fronto-basalen Cortex (Velut et al., 1998; Hofer & Frahm, 2006).

Das Kennzeichen des Genu ist eine abrupte anatomische Richtungsänderung, welche in einer Abknickung des Balkens sichtbar ist. Es bildet somit die anteriore Begrenzung des Septum pellucidum. Die in ihm verlaufenden Faserzüge sind Fasern des vorderen Frontallappens und stellen Verbindungen des präfrontalen Cortex dar (Hofer & Frahm, 2006). Die Nervenfasern des ventromedialen präfrontalen Cortex verlaufen im ventralen Bereich des Genu, wohingegen die des dorso-lateralen präfrontalen Cortex im dorsalen Genu verlaufen (Velut et al., 1998).

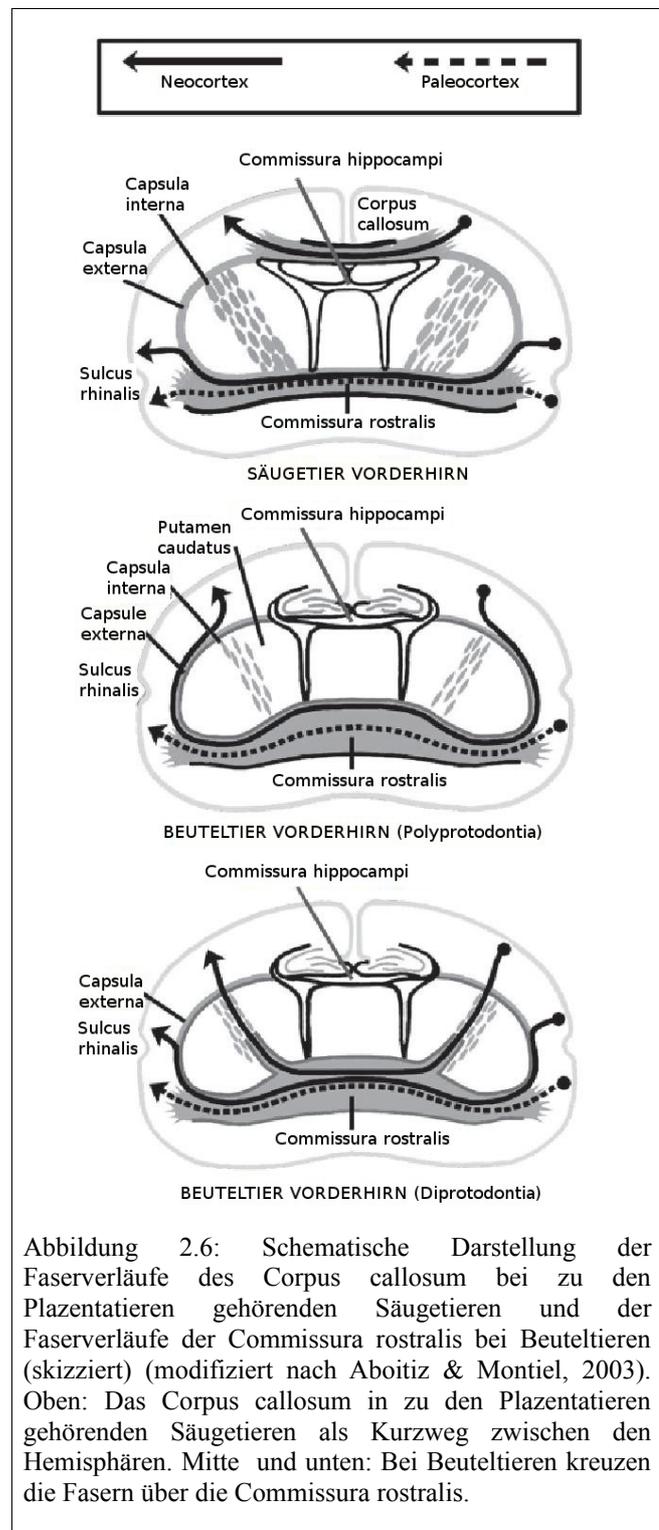
Der Truncus (Stamm) repräsentiert den horizontalen Teil des Corpus callosum. Er reicht vom Genu

2 Literaturübersicht

bis zu dem Bereich, in dem der Fornix an der Unterseite des Hirnbalkens sichtbar wird. Der Truncus begrenzt das unten liegende Septum pellucidum und bildet lateral das Dach der Seitenventrikel. Die Fasern des Truncus verbinden prämotorische und ergänzende motorische Bereiche miteinander, sowie die angrenzenden Teile der Insula und den größten Teil des darüber liegenden Gyrus cinguli (Velut et al., 1998; Hofer & Frahm, 2006).

Der Isthmus ist durch eine leicht verengte Passage charakterisiert, an der der Fornix auf das Corpus callosum trifft. Hier verlaufen Fasern der motorischen und somatosensorischen Bahnen (Velut et al., 1998; Hofer & Frahm, 2006) und des primären auditorischen Cortex (Aboitiz et al., 1992b; Aboitiz & Montiel, 2003).

Das Splenium, welches der prominenteste Teil des Corpus callosum ist, tritt über der Cisterna ambiens hervor und überdacht das Tectum mesencephali. Es ist umgeben von der Vena cerebri magna (Galen-Vene), die das Blut aus den Adergeflechten des 3. Ventrikels und der Seitenkammern ableitet. Die Fasern des Splenium ziehen bogenförmig gegen den Occipitalpol der Hemisphäre und bilden den Forceps caudalis (Nickel et al., 1984). Sie gehen in das Tapetum des Corpus callosum oder in das Stratum sagittale über, das sich in der lateralen Wand des ventrikulären Atriums befindet. Die das Splenium bildenden Faserzüge können topographisch in drei Gruppen eingeteilt werden: Fasern des oberen Bereiches verbinden Teile des posterioren parietalen Cortex, die hinteren



Die das Splenium bildenden Faserzüge können topographisch in drei Gruppen eingeteilt werden: Fasern des oberen Bereiches verbinden Teile des posterioren parietalen Cortex, die hinteren

2 Literaturübersicht

Nervenfasern enthalten Projektionsfasern des medialen occipitalen Cortex, und die Faserbündel in den unteren Teilen des Splenium verbinden Teile des medialen corticalen Temporallappens (Velut et al., 1998; Aboitiz & Montiel, 2003; Hofer & Frahm, 2006). In unmittelbarer Nähe unterhalb des Spleniums befindet sich die Commissura hippocampi.

Unmittelbar auf der Oberfläche des Corpus callosum liegt das Induseum griseum corporis callosi, das bei manchen Individuen als zarter Gyrus supracallosus ausgebildet ist. Es ist als dünner, grauer Belag sichtbar und enthält die Striae longitudinales mediales und laterales (Nickel et al., 1984). Man vermutet, dass es sich bei dieser Struktur um einen „verkümmerten“ Cortex handelt. Das Induseum wird den corticalen limbischen Arealen zugerechnet, jedoch ist seine physiologische Funktion unbekannt. Es enthält eine Gliakomponente, die die sich entwickelnden und in der 12. und 13. Schwangerschaftswoche über die Mittellinie wachsenden Fasern des Corpus callosum zur anderen Großhirnhemisphäre leitet (Raybaud, 2010).

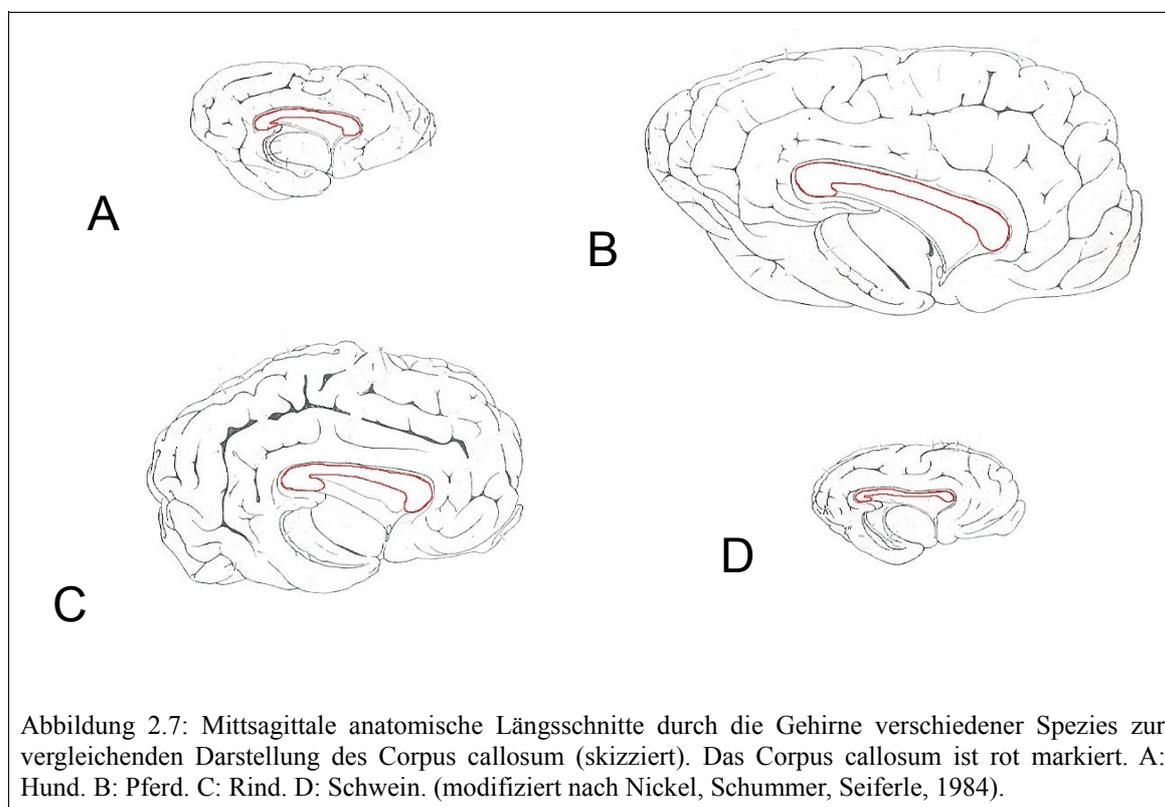
Arteriell versorgt wird das Corpus callosum hauptsächlich von den paarig angelegten Aa. pericallosae, der A. communicans anterior und den Aa. cerebri posteriores mit ihren terminalen und chorioidalen Ästen (Wolfram-Gabel et al., 1989). Die vorderen Bereiche des Hirnbalkens werden von der A. communicans anterior mit der A. subcallosa versorgt. Bei 20-33% der Menschen ist die A. communicans anterior sehr stark ausgebildet und wird als A. mediana corporis callosa bezeichnet (Türe et al., 1996; Kahilogullari et al., 2008). Aufgrund dieser ontogenetisch unterschiedlichen Entwicklung bevorzugen manche Autoren den Ausdruck „pericallosal arterial complex“ (Kakou et al., 2000). Rostrum und Genu werden zusätzlich durch die Aa. centrales mediales (syn. Aa. perforantes mediales) versorgt, die aus der A. communicans anterior entspringen und in cranialer Richtung verlaufen (Türe et al., 1996). Man unterscheidet drei Arten der direkten arteriellen Versorgung des Corpus callosum (Wolfram-Gabel et al., 1989):

- direkt perforierende callosale Arterien
- indirekt perforierende cingulo-callosale Arterien (2 - 21 pro Hemisphäre angelegt)
- lange callosale Arterien (in ca. 50% der Hemisphären angelegt) (Kakou et al., 2000).

Die perforierenden Arterien bilden zusätzlich ein Gefäßgeflecht, das dem Verlauf der callosalen Fasern folgt (Wolfram-Gabel et al., 1989).

2.1.5 Vergleichende Anatomie zwischen unterschiedlichen Säugetier-Spezies

Im Allgemeinen scheint die anatomische Form des Corpus callosum bei unterschiedlichen Säugetier-Spezies sehr ähnlich zu sein (siehe Abbildung 2.7).



Bei vergleichender Betrachtung der mittsagittalen Fläche des Corpus callosum in verschiedenen Spezies fallen jedoch auch einige Unterschiede auf. Die typischen Charakteristika des humanen Corpus callosum, nämlich ein schmaler Körper (mittleres Drittel) mit prominenten knolligen Enden, sieht man außer beim Menschen nur noch beim Hund. Katze, Pferd und Rind dagegen haben weniger ausgeprägte Enden und eine allgemein gleichmäßigere Form, wohingegen Ratte und Hase relativ kleine Enden und ein großes mittleres Drittel aufweisen (Olivares et al., 2000). Die Fasern des Balkens verbinden zum großen Teil homotope Areale des Cortex miteinander (Pandya & Seltzer, 1986), wobei die Verbindungen des Sehcorpus bei den meisten Spezies im hinteren Drittel des Corpus callosum verlaufen. Olivares et al. (2000) haben diese anatomischen Unterschiede zwischen den Spezies in Bezug zum Sehfeld des jeweiligen Tieres untersucht. Bei Katze, Hund und Mensch, deren Augen nach vorne gerichtet sind, ist die relative Fläche des mittleren Drittels des Corpus callosum signifikant kleiner und die relative Fläche des posterioren Drittels signifikant

2 Literaturübersicht

größer als bei Spezies, deren Augen primär zur Seite gerichtet sind (Rind, Pferd, Ratte und Hase) (siehe Abbildung 2.8).

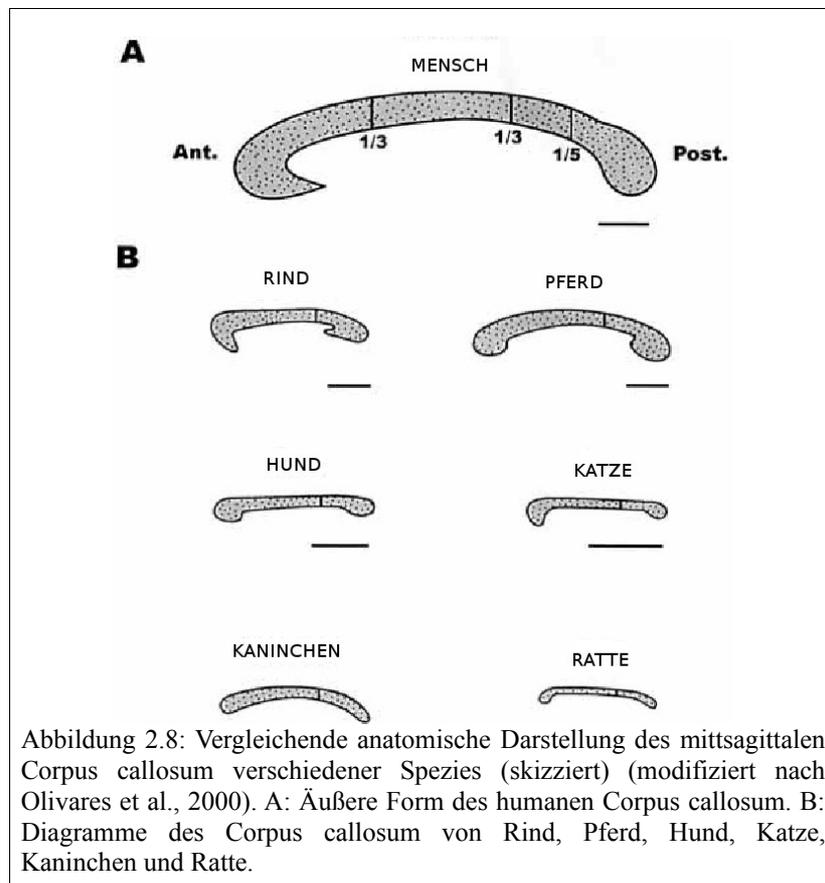


Abbildung 2.8: Vergleichende anatomische Darstellung des midsagittalen Corpus callosum verschiedener Spezies (skizziert) (modifiziert nach Olivares et al., 2000). A: Äußere Form des humanen Corpus callosum. B: Diagramme des Corpus callosum von Rind, Pferd, Hund, Katze, Kaninchen und Ratte.

Eine sehr bemerkenswerte Morphologie sieht man beim menschlichen Corpus callosum, das eine relativ lange, schlanke Fläche im mittleren Bereich aufweist und in welchem das posteriore Fünftel (Splenum) am ausgeprägtesten ist. Die relative Fläche des Spleniums ist beim Menschen signifikant größer als bei den anderen untersuchten Spezies (mit Ausnahme des Hundes), während die angrenzende Region, der Isthmus (hinteres Drittel minus Splenum), beim Menschen die kleinste Fläche aufweist. Bei den anderen Spezies hingegen ist der Übergang zum Splenium nicht so auffällig, da das Corpus callosum zum Splenium hin kontinuierlich breiter wird. Diese Breitenzunahme Richtung Splenium beginnt bereits am Anfang des posterioren Drittels (Olivares et al., 2000).

Die gesamte midsagittale Fläche des Corpus callosum zeigt bei allen Tierspezies eine starke Korrelation zu dem jeweiligen Gehirngewicht bzw. -volumen (Olivares et al., 2000). Die mittlere

2 Literaturübersicht

Querschnittsfläche des Balkens vergrößert sich mit der Zunahme des Hirngewichts um einen ungefähren exponentiellen Wert nahe $\frac{3}{4}$. Bei Kombination dieser Ergebnisse von Olivares und Mitarbeitern (2000) mit den Ergebnissen einer Studie von Haug (1987) gibt es eine exponentielle Beziehung zwischen der Fläche des Corpus callosum und der Cortexoberfläche bzw. dem Cortexvolumen, die 0,75 beträgt. Die relative Zunahme der Balkenfläche mit größer werdenden Gehirnen nimmt tendenziell in größeren Gehirnen ab (Olivares et al., 2000).

Eine aktuelle Studie von Manger und Mitarbeitern (2010), die ein erweitertes Tierspezies-Spektrum betrachtet, bestätigt diese positive allometrische Korrelation der Corpus callosum-Fläche mit dem Gehirngewicht für Primaten und auch für andere zu den Plazentatieren gehörende Säugetiere. Primaten scheinen jedoch relativ gesehen ein etwas größeres Corpus callosum zu haben als die anderen Säugetiere.

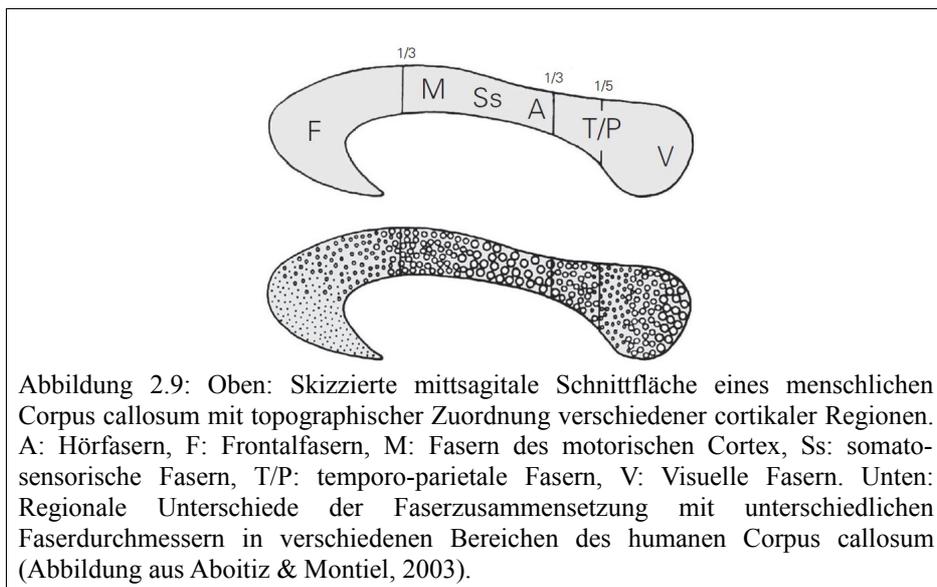
Im Gegensatz hierzu konnte bei Walen keine allometrische Korrelation zwischen der Corpus callosum-Fläche und dem Gehirngewicht nachgewiesen werden, da der Hirnbalken von Walen eine geringere relative Größe bei vergleichbarer Hirnmasse aufweist (Gilissen, 2006). Diese isometrische Korrelation zwischen den untersuchten Größen stellt eine Abweichung zu den anderen Säugetieren dar, was im Zusammenhang mit der Lateralisation physiologischer Funktionen stehen könnte. Dieser funktionalen Lateralisation kommt den Walen durch ihren unihemispherischen Schlaf eine besondere Bedeutung zu (Lyamin et al., 2008a). Eine weitere Erklärung für diesen Fund könnte aber auch der zum Gesamtgehirn relativ kleine cerebrale Cortex dieser Spezies sein, der sich möglicherweise in der Balkengröße widerspiegelt (Manger, 2006). Beim Elefanten übertrifft die Größe des Corpus callosum alle bisherigen Aufzeichnungen, was nicht verwunderlich ist, da das Elefantengehirn das größte terrestrische Säuger-Gehirn ist. Bei Betrachtung des Verhältnisses der neocorticalen grauen Substanz zum Corpus callosum ist dieses bei Elefanten nur geringfügig größer als beim Menschen. Das Elefantengehirn scheint also in seiner Organisation dem von höheren Primaten ähnlicher zu sein als dem von Walen (Hakeem et al., 2005). Manger et al. (2010) bestätigen diese Vermutung mit der Feststellung einer positiven Allometrie zwischen Balkengröße und Gehirnmasse bei Elefanten, was darauf schließen lässt, dass Elefanten eine für zu den Plazentatieren gehörende Säugetiere „typische“ relative Größe des Corpus callosum haben. Ein untersuchtes Walross hingegen wird nach Balkenvermessung eindeutig der Gruppe der Wale zugeordnet (Manger et al., 2010). Eine einfache, direkte Erklärung, die mit den physiologischen Funktionen zusammenhängt, gibt es hierfür nicht, außer eventuell durch eine zeitweise

asymmetrische Hirnaktivität, die Walrosse während des Schlafes an Land (Lyamin et al., 2008b) und gelegentlich unter Wasser zeigen (1 – 12% der im Wasser verbrachten Zeit) (Pryaslova et al., 2009).

Die beschriebenen Verhältnisunterschiede der Gehirnstrukturen zueinander unterstützen die Theorie, dass sich in der Evolution nach der phylogenetischen Separation in die zwei Gruppen der Wale und der terrestrischen Säugetiere die Enzephalisation als unabhängiger Prozess vollzogen hat, was sich in dem scheinbaren Mangel an interhemisphärischer Verbindungen beim Wal zeigt (Tarpley & Ridgway, 1994). Die Tatsache, dass die nächsten terrestrischen Verwandten der Wale, nämlich die Wiederkäuer, in dieser Hinsicht mehr den terrestrischen Säugetieren ähneln als den Walen (Hakeem et al., 2005), stimmt in dieser Hinsicht mit der Hypothese der unabhängigen Enzephalisation überein.

2.1.6 Histologie des Corpus callosum

Die topographische Zuordnung von Großhirnarealen zu Projektionsfasern in definierten Bereichen des Corpus callosum ist nur in grobem Maßstab möglich. Mehr anterior gelegene corticale Regionen sind über anteriore Bereiche des Balkens miteinander verbunden, und nach demselben Prinzip projizieren mehr posteriore Cortexareale über das posteriore Corpus callosum (siehe Abbildung 2.9).



2 Literaturübersicht

Die Genauigkeit der Topographie des Balkens variiert zwischen verschiedenen Säugetier-Spezies; im Makaken zum Beispiel ist eine genauere Zuordnung zu bestimmten Gehirnarealen möglich (Rockland & Pandya, 1986) als bei Nagern (Kim et al., 1996).

Analysen der Faserzusammensetzung bei Primaten ergeben, dass sich diese topographische Variabilität ebenfalls auf dem Niveau der einzelnen Nervenfasern widerspiegelt. Die Fasern der verschiedenen Projektionsareale des Corpus callosum zeigen bei Primaten große Unterschiede im Axondurchmesser und sind ungleichmäßig über die ganze Struktur verteilt (LaMantia & Rakic, 1990a; Aboitiz et al., 1992a). Fasern mit kleinem Durchmesser sind weniger stark myelinisiert und übertragen Informationen langsamer als Axone mit einem Durchmesser $> 3 \mu\text{m}$, welche eine ausgeprägte Myelinscheide aufweisen und für einen schnellen interhemisphärischen Informationstransfer sorgen. Letztere verbinden primäre und sekundäre sensori-motorische Bereiche, wohingegen in Arealen der frontalen und temporo-parietalen Assoziation ein langsamerer Informationsaustausch über Axone mit kleinem Durchmesser stattfindet. Bei verschiedenen anderen Säugetieren, wie zum Beispiel Carnivoren, Nagern und Ungulaten, können zumindest im posterioren Corpus callosum (Splenum) keine solchen regionalen Unterschiede im Nervenfaserdurchmesser nachgewiesen werden (Olivares et al., 2001). Dies könnte die größere Variabilität der topographischen Zuordnung des Corpus callosum zu den verschiedenen corticalen Bereichen bei diesen Spezies widerspiegeln (Olivares et al., 2001; Lomber et al., 1994). Bei Betrachtung der Fasern im Elektronenmikroskop ist ein einheitliches Erscheinungsbild der Axone zwischen unterschiedlichen Spezies erkennbar, wobei in Spezies mit großen Gehirnen häufiger auch Fasern mit größeren Diametern zu finden sind (Olivares et al., 2001) (siehe Abbildung 2.10).

Dieselbe Studie berechnet den Anteil nicht-myelinisierter Fasern an der Gesamtfaserzahl mit einem Wert von ca. 30 %; eine Prozentzahl, die zwischen den untersuchten Tierarten dieser Studie relativ konstant

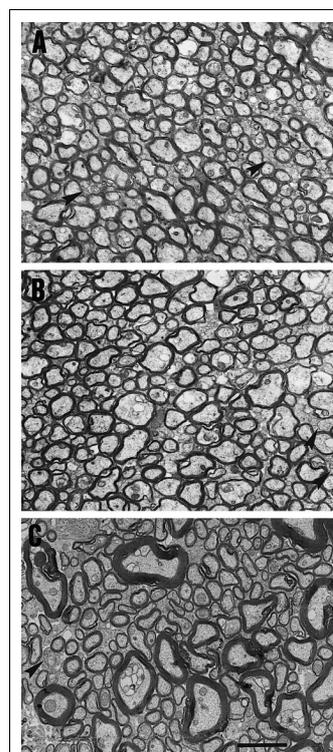


Abbildung 2.10: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines sagittalen Ausschnitts aus dem Splenium des Corpus callosum verschiedener Spezies zur Darstellung der unterschiedlichen Nervenfaserdurchmesser (Abbildung aus Olivares et al., 2001). A: Ratte; B: Katze; C: Pferd. In Spezies mit größeren Gehirnen sind Fasern mit größeren Diametern zu finden: Ratte < Katze < Pferd. Querstrich: $1 \mu\text{m}$.

ist, die aber von Ergebnissen anderer Studien abweicht. Die umfassendste Studie dieser Art, die am Primaten durchgeführt wurde, ergibt im Kontrast hierzu nur einen Anteil von 3,5 – 6,2% nicht-myelinisierter Fasern im Splenium (LaMantia & Rakic, 1990a). Diese Unterschiede sind nur durch die große Diversität an möglichen diagnostischen Kriterien bei der Faserzählung zu erklären. Der am häufigsten vorkommende Durchmesser liegt bei allen Spezies in einem Bereich von 0,11 – 0,2 μm (Olivares et al., 2001). Bei der inter-spezies-spezifischen Untersuchung der Faserstruktur des Spleniums von Olivares und Mitarbeitern (2001) wird zudem eine enge Beziehung zwischen der Faseranzahl und der Gehirngröße festgestellt, die sich bei intra-spezies-spezifischen Betrachtungen nicht bestätigt. Weiterhin zeigt sich ein Zusammenhang zwischen den Fasern mit den größten Durchmessern (Diameter der größten 0,2 % der Fasern) und der Größe des Gehirns.

2.1.7 Postnatale Entwicklung des Corpus callosum

Die postnatale Entwicklung des Corpus callosum nimmt - verglichen mit anderen Gehirnstrukturen - einen relativ langen Zeitraum in Anspruch. Der größte Teil dieses Reifungsprozesses vollzieht sich innerhalb der ersten 10 Lebensjahre, er reicht jedoch mindestens bis in das 3. Lebensjahrzehnt (Pujol et al., 1993). Es wird angenommen, dass die postnatale Entwicklung durch externe Stimuli beeinflussbar ist (Schlaug et al., 1995), insbesondere zu Zeitpunkten in der Kindheit, in denen die motorische Koordination noch nicht vollständig ausgebildet ist und die Dichte der Synapsen im Gehirn noch kontinuierlich zunimmt (Huttenlocher, 1979; Kinney et al., 1988). Ein solcher externer Stimulus im menschlichen Leben könnte beispielsweise das Erlernen und intensive Praktizieren von Musikinstrumenten sein, besonders bei einem Beginn vor dem 7. Lebensjahr (Schlaug et al., 1995). Zwei Studien von Schlaug und Mitarbeitern (1995; 2009) zeigen Unterschiede in der mittleren sagittalen Fläche des Corpus callosum zwischen Musikern und Nicht-Musikern, wobei die Musiker einen signifikant größeren anterioren Truncus aufweisen. Mit dieser Tatsache übereinstimmend zeigen Tierstudien, dass Tiere, die in einer Umgebung ohne visuelle Stimulation aufwachsen, ein Corpus callosum mit verminderter interhemisphärischer Verbindung entwickeln (Frost & Innocenti, 1986). Die kontinuierliche Zunahme der callosalen Fläche während der physiologischen postnatalen Entwicklung könnte zum Beispiel durch eine Zunahme der Myelinisierung der Nervenfasern während dieser Zeit erklärt werden, des Weiteren durch Axone mit größeren Durchmessern, durch

eine vermehrte Bildung von Axonkollateralen oder durch eine größere Anzahl von verbindenden Nervenfasern (Schlaug et al., 2009).

2.2 Funktion des Corpus callosum

2.2.1 Aspekte der Asymmetrie

Die in Abschnitt 2.1.6 beschriebene ungleichmäßige Verteilung unterschiedlicher Nervenfasertypen über die Fläche des Corpus callosum lässt vermuten, dass es, abhängig vom Fasertyp, essentielle Unterschiede in der Informationsübertragung zwischen den unterschiedlichen Arealen der zwei Großhirnhemisphären gibt. Eine Vielzahl von Axonen verbindet homotope Cortexbereiche miteinander (Innocenti, 1986), wohingegen andere Nervenfasern heterotope Cortexareale (Witelson, 1989) verknüpfen.

Die Erforschung der möglichen Funktionen des Corpus callosum basiert auf der Erforschung der Lateralisation des Gehirns, die sowohl im anatomischen als auch im funktionalen Sinn erkennbar ist (siehe Abbildung 2.11). Es wird vermutet, dass das Corpus callosum eine wichtige Rolle bei der lateralisierten Informationsverarbeitung durch jeweils eine der beiden Hemisphären spielt, die verschiedene Aufgaben übernehmen. Die anatomische Asymmetrie des Gehirns ist schon in frühen Hominiden erkennbar, wie Funde von fossilen Schädeln zeigen (Corballis, 1983). Bei einem Fund eines fossilen Neanderthaler-Schädels (LeMay, 1984) ist eine Asymmetrie der Fissura sylvia zu sehen, wie man sie beim heutigen Menschen findet (Galaburda, 1995). In weiteren fossilen Schädeln des Australopithecines, Homo habilis und Homo erectus ist eine Asymmetrie im perisylvianen Cortex erkennbar. LeMay (1984) geht sogar so weit, eine Rechtshändigkeit bei frühen Hominiden zu vermuten, basierend auf den Tatsachen, dass sie ihre Beute durch Schläge zur linken Seite erlegten, wie es rechtshändige Angreifer zu tun pflegen und dass sie ihre Werkzeuge vermehrt in der rechten Hand hielten.

2 Literaturübersicht

Heutzutage gibt es keinen Zweifel mehr an der Existenz dieser anatomischen Asymmetrie des Gehirns (Galaburda, 1995). Trotz der Vielfalt der individuellen Variationen sind einige lokalisierte Asymmetrien in allen menschlichen Gehirnen zu finden. Diese betreffen sowohl die morphologische als auch die zelluläre Ebene. Beispielsweise ist der rechte Frontallappen typischerweise größer als der linke, wohingegen der linke Temporallappen üblicherweise größer ist als der rechte (Hellige, 1993). Weiterhin ist die Myelinisierung der Axone in der rechten Hemisphäre stärker ausgeprägt als in der linken (Buono, 1997). Die meisten morphologischen Asymmetrien basieren auf den unterschiedlichen Größenverhältnissen verschiedener Gehirnstrukturen zueinander; in besonderem Maße wird dies bei den sprach-assoziierten Arealen deutlich, zu denen das Planum temporale, die Fissura sylvia und der inferiore Frontallappen (der die Area broca enthält) gehören.

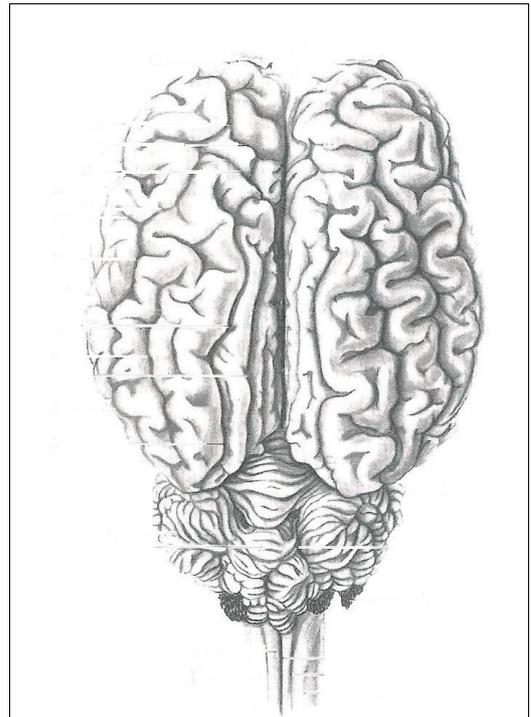


Abbildung 2.11: Dorsalansicht auf ein Pferdegehirn zur Darstellung der anatomischen Lateralisation des Säugetiergehirns (skizziert) (modifiziert nach Nickel, Schummer, Seiferle, 1984). Die rechte und die linke Hemisphäre sind deutlich durch den Interhemisphärenspalt voneinander abgegrenzt.

Die ersten Publikationen über die funktionale Asymmetrie stammen aus dem Jahre 1863. Ein Artikel von Marc Dax aus dem Jahre 1836, der aber erst im Jahre 1865 durch seinen Sohn Gustav veröffentlicht wird, beschreibt Gehirnläsionen bei Aphasiepatienten, die bei den betroffenen Personen nur in der linken Hemisphäre sichtbar sind. Paul Broca veröffentlicht im Jahre 1863 einen Artikel, in dem er postuliert, dass das Sprachzentrum, das er zwei Jahre zuvor entdeckt hat, bei acht Aphasiepatienten in der linken Gehirnhälfte saß. Die logische Schlussfolgerung aus dieser Entdeckung, dass bei allen Menschen die linke Hemisphäre die Sprachfunktionen übernimmt, veröffentlicht er im Jahre 1865. Dass die Idee der Lateralisation schon früher aufkam, zeigt eine Dissertation von Meinard Simon du Pui aus dem Jahre 1780 mit dem Titel „De homine dextro et sinistro“ (Lokhorst, 1996), in der er vom Homo duplex spricht, einem Menschen mit doppeltem Gehirn und doppeltem Verstand (Taylor, 2008). Eine konkrete Lateralisation der Gehirnfunktionen erwähnt er jedoch noch nicht (Lokhorst, 1996).

2 Literaturübersicht

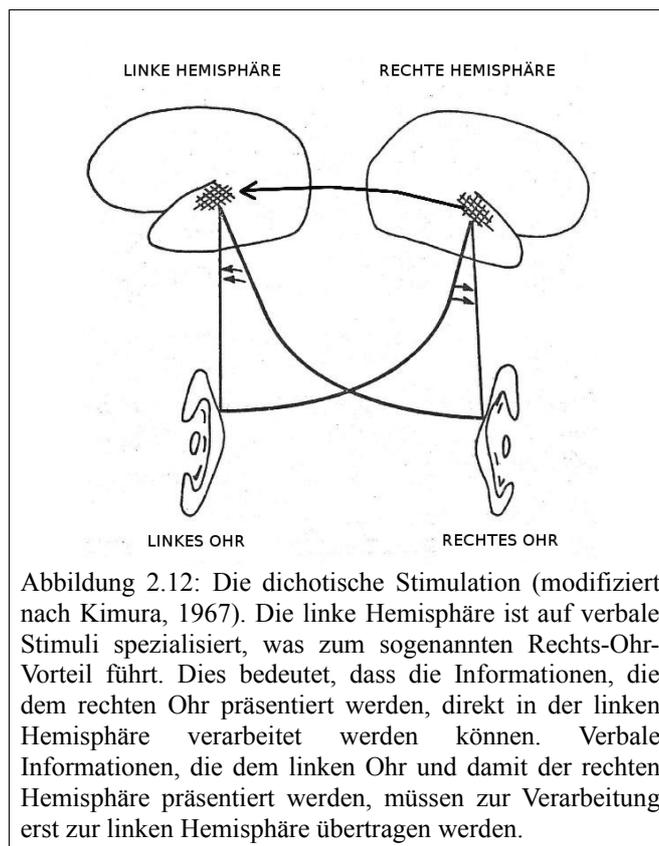
Die Asymmetrie auf struktureller Ebene impliziert eine Asymmetrie der Funktionen der einzelnen Cortexareale. Ausgehend von neurobiologischen Asymmetrien in sprach-assoziierten Gehirnarealen kann man mit Hilfe von MRT-Studien auf eine Lateralisation der Sprachfunktionen schließen (Larsen et al., 1990; Shaywitz et al., 1995), was den Zusammenhang zwischen anatomischen und funktionalen Asymmetrien verdeutlicht. Zusätzlich festigen „Split-brain“-Studien Hughlings Jacksons Vermutungen, dass die linke Gehirnhemisphäre auf linguistische Fähigkeiten spezialisiert ist und die rechte Hemisphäre die Verarbeitung von Wahrnehmungen und Empfindungen übernimmt (Hellige, 1993; Lassonde, 1986).

Eine der am häufigsten untersuchten funktionalen Lateralisationen ist die Händigkeit. Die Mehrheit der menschlichen Spezies ist genetisch rechtshändig veranlagt (Lezak, 1995). 95,50 % bis 99,67 % der Rechtshänder zeigen wiederum eine dominierende Sprachrepräsentation in der linken Hemisphäre (Lezak, 1995) und ein noch größerer Prozentsatz der Linkshänder weist eine Sprachdominanz in der rechten Hemisphäre auf.

Ein weiteres Beispiel der funktionalen Asymmetrie ist die Spezialisierung der zwei Hemisphären auf bestimmte auditorische Stimuli, was in Studien mittels dichotischem Monitoringtest (DMT) nachgewiesen wird (siehe Abbildung 2.12). In diesem Test werden beiden Ohren eines Patienten gleichzeitig zwei verschiedene auditorische Stimuli präsentiert, und die Patienten müssen im Folgenden wiederholen, was sie gehört haben. Die Sprachlateralisation mit Dominanz der linken Hemisphäre führt dazu, dass die verbale Information, die dem rechten Ohr präsentiert wird, genauer wiedergegeben werden kann (Bryden, 1988), was auch als Rechts-Ohr-Vorteil (REA = right ear advantage) bezeichnet wird. Dieser wird als Beweis der Sprachspezialisierung der linken Hemisphäre geführt, gilt aber nur für verbale Stimuli.

Im Gegensatz hierzu existiert für nicht-verbale Geräusche, wie zum Beispiel Musik, ein Links-Ohr-Vorteil (LEA = left ear advantage), der vermuten lässt, dass diese Geräusche effizienter von der rechten Hemisphäre verarbeitet werden (Bryden, 1988).

2 Literaturübersicht



Die anatomische Beziehung zwischen Gehirnasymmetrie und der Gesamtgröße des Corpus callosum wurde von Dorion und Mitarbeitern (2000) untersucht. Das Ergebnis der Studie zeigt bei männlichen Probanden eine negative Korrelation zwischen der Ausprägung der hemisphärischen Asymmetrie und der Corpus callosum-Größe, wohingegen bei Frauen scheinbar keine Verbindung zwischen den untersuchten Größen besteht. Dies deckt sich mit den erhobenen Daten von Aboitiz et al. (1992a und 1992b), deren Post-mortem-Studien eine negative Korrelation zwischen der Asymmetrie der Fissura sylvia und der Größe des Isthmus des Corpus callosum bei Männern gezeigt haben. Die Ergebnisse bestätigen die Vermutung von Galaburda und Mitarbeitern (1990a), dass, je symmetrischer die Hemisphären eines Gehirns sind, umso mehr interhemisphärische Fasern über das Corpus callosum verlaufen. Unterstützt wird diese Theorie zusätzlich durch die Ergebnisse von Studien über den Zusammenhang zwischen der Händigkeit und dem Corpus callosum (Witelson, 1985; Witelson, 1989). Nicht-beständige männliche Rechtshänder, die ein symmetrischeres Gehirn haben sollen als beständige Rechtshänder (LeMay & Culebras, 1972), haben demnach eine größere Corpus callosum-Querschnittsfläche. Bei Frauen ist sowohl in den Studien von Aboitiz und Mitarbeitern (1992a und 1992b) als auch in den Studien von Dorion et al.

(2000) eine ähnliche Tendenz erkennbar, die aber statistisch nicht signifikant ist.

Es gibt keine Zweifel an der Existenz anatomischer und funktionaler Asymmetrien im Gehirn; ungeklärt bleibt jedoch die Frage, ob das Corpus callosum einen aktiven Einfluss auf die Entstehung der Lateralisation der Funktionen hat oder nicht (Bloom & Hynd, 2005).

2.2.2 Überlegungen der heutigen Forschung zur Funktion des Corpus callosum

Es steht zur heutigen Zeit außer Frage, dass das Corpus callosum die Übertragung von Information zwischen den Großhirnhemisphären ermöglicht, jedoch steht nach wie vor die Art dieses Informationsaustausches zur Diskussion. In den 1990er Jahren werden in der existierenden Literatur zwei gegensätzliche Theorien der interhemisphärischen Interaktion diskutiert, und zwar die der exzitatorischen Funktion des Corpus callosum und die der inhibitorischen Funktion.

An diesem Punkt ist es wichtig, sich vor Augen zu führen, dass die Begriffe Inhibition und Exzitation auf neuronaler und auf funktionaler Ebene unterschiedlich definiert sind. Auf neuronaler Ebene führen verstärkte Nervenimpulse bei Exzitation postsynaptisch zur Generierung von Aktionspotentialen (erregendes postsynaptisches Potential = EPSP). Bei Inhibition erzeugen sie postsynaptisch ein Membranpotential, das negativer ist als das Ruhepotential. Die Wahrscheinlichkeit, dass daraufhin ein Aktionspotential generiert wird, ist somit erniedrigt (inhibitorisches postsynaptisches Potential = IPSP) (Campbell, 1998). Dies wird durch verschiedene Neurotransmitter und Rezeptoren ermöglicht. Da GABA (= Gamma-aminobutyric acid) ein fast ausschließlich inhibitorisch wirkender und der im Gehirn am häufigsten vorkommende Neurotransmitter ist, kann man schlussfolgern, dass es im Gehirn mehr inhibitorische neuronale Verbindungen gibt als exzitatorische (Smock, 1999). Über die callosalen Axone werden beide Formen, also sowohl inhibitorische als auch exzitatorische Impulse, weitergeleitet (Lassonde, 1986).

Auf funktionaler Ebene ist es sichtlich schwieriger, Exzitation oder Inhibition zu definieren. Eine Definition von Hellige (1993) basiert auf der Unterscheidung, ob die Informationsverarbeitung in einer spezifischen Region der einen Hemisphäre dazu tendiert, die gleiche Region in der anderen Hemisphäre zu aktivieren oder zu unterdrücken.

Die Stichhaltigkeit der beiden unterschiedlichen Theorien der Exzitation und der Inhibition ist am besten bei der Untersuchung der Größe des Corpus callosum in Bezug zur funktionalen und anatomischen Lateralisation erforscht. Bei Betrachtung des hypothetischen Falls der Inhibitionstheorie müsste also ein größeres Corpus callosum hemmender wirken, und wenn funktionale Lateralisation mit einer verstärkten Hemmung der contralateralen Hemisphäre einhergeht, sollte die Größe des Corpus callosum zunehmen, wenn die Asymmetrie des Gehirns zunimmt (Yazgan et al., 1995). Im Falle der Exzitationstheorie müsste dann im Gegensatz hierzu die Fläche des Corpus callosum mit zunehmender Lateralisation kleiner werden.

2.2.2.1 Theorie der Inhibition

Die Theorie der Inhibition wurde von zahlreichen Forschern postuliert, darunter beispielsweise Cook (1984) und Kinsbourne (1975). Sie besagt, dass das Corpus callosum aktiv zur Entwicklung der Gehirnasymmetrie beiträgt, indem es als hemmende Verbindung zwischen den Hemisphären fungiert. Über diese inhibitorische Verbindung kann eine Hemisphäre die andere hemmen, um dann in einer ganz bestimmten Funktion zu dominieren (Lassonde, 1986; Hellige, 1993).

Im Jahre 1984 veröffentlicht Cook diese homotope Inhibitionstheorie (Cook, 1984), die im Kontrast zu anderen Ansichten steht, nach denen vermutet wird, dass sich die Aktivität einer Hemisphäre in der homologen Region der anderen Hemisphäre sogar verdoppelt.

Nach Ansicht Kinsbournes (1975) stehen die zwei Hemisphären sogar in ständiger gegenseitiger hemmender Verbindung miteinander. Seine Theorie besagt weiterhin, dass der Balken als „inhibitorische Barriere“ einen falschen Informationsaustausch zwischen den Gehirnhälften für eine gegebene Funktion, für die eine Hemisphäre dominant ist, verhindert (Kinsbourne, 1975; Kinsbourne & Hiscock, 1977; Kinsbourne, 1982). Diese postulierte Theorie der Inhibition steht im Zusammenhang mit der Theorie der Metakontrolle. Präsentiert man beiden Hemisphären dieselbe Information, übernimmt die für diese Funktion dominante Hemisphäre die Steuerung (Banich, 1995) und übt einen inhibitorischen Einfluss auf die nicht-dominante andere Gehirnhälfte aus. Diese Überlegung stammt von Studien an Patienten mit vorheriger Callosotomie und basiert auf der Entdeckung, dass bei diesen Patienten immer eine beliebige Hemisphäre in der Antwort dominiert, unabhängig davon, ob es die für die Aufgabe dominierende ist (Banich, 1995).

2 Literaturübersicht

Es gibt einige Studien, die die Inhibitionstheorie unterstützen. In einer Serie von „Lexical Decision“-Tests von Banich und Belder (1990), in denen ein Stimulus jeweils nur einer der beiden Hemisphären präsentiert wird, verarbeitet jede Hemisphäre unabhängig von der anderen die ankommende Information, einschließlich der finalen Entscheidung, ob der Stimulus ein Wort oder ein Nicht-Wort ist (Hellige, 1993). Dies zeigt, dass die Hemisphären sich die Informationsverarbeitung bei komplexen Aufgaben aufteilen, entweder indem sie parallel arbeiten oder zwei verschiedene Aktionen gleichzeitig durchführen.

Weitere Unterstützung der Inhibitionstheorie kommt von Studien mit dichotischen Monitoringtests, in denen beiden Ohren zur selben Zeit unterschiedliche Informationen präsentiert werden. Die Ohren projizieren sowohl zur ipsilateralen als auch zur contralateralen Hemisphäre, wobei die Verbindungen zum contralateralen Cortex ausgeprägter und schneller sind als die Verbindungen des ipsilateralen Weges (Bryden, 1988). Der Rechts-Ohr-Vorteil für verbale Stimuli entsteht dadurch, dass die Informationsübertragung zu den Sprachzentren der linken Hemisphäre effizienter ist als die Übertragung der Information über weniger effiziente und weniger starke Projektionen zur rechten Hemisphäre. Interessanterweise werden die Personen in keiner Weise von der widersprüchlichen Informationspräsentation der anderen Seite verwirrt, was die Vermutung nahe legt, dass das Corpus callosum eine wichtige Rolle bei einer Unterdrückung des interhemisphärischen Informationsaustausches in diesen dichotischen Monitoringtests spielt. In dem genannten Fall könnte es die Informationen, die vom rechten auditorischen Cortex zum linken übertragen werden, hemmen, so dass die zwei corticalen Areale keine widersprüchlichen Informationen untereinander austauschen können (Bloom & Hynd, 2005).

2.2.2.2 Theorie der Exzitation

Im Gegensatz zur Theorie der Inhibition postuliert Sperry im Jahre 1962 die Vermutung, dass das Corpus callosum eine exzitatorische Rolle bei der interhemisphärischen Informationsverarbeitung spielen könnte, was 1981 und 1983 von Berlucchi bestätigt wird (Cook, 1984). In vielen weiteren Studien liegt der Fokus der Forschung auf der möglichen exzitatorischen Funktion des Corpus callosum (Galaburda, 1984; Lassonde, 1986; Galaburda et al., 1990a, b) mit dem Hintergedanken, dass das Corpus callosum zu einem verstärkten Informationsaustausch zwischen den Hemisphären führen (Galaburda, 1984; Lassonde, 1986; Lezak, 1995) und die jeweils unstimulierte Hemisphäre

2 Literaturübersicht

aktivieren könnte (Yazgan et al., 1995). Bestätigt wird diese Theorie durch die Effektivität der Callosotomie zur Behandlung von hartnäckigen Epilepsien, sowie durch die Tatsache, dass Menschen, die fähig sind, anspruchsvollere Aufgaben durchzuführen, ein größeres Corpus callosum besitzen. Weiterhin wird diese Theorie dadurch unterstützt, dass das Corpus callosum in Individuen kleiner ist, die eine verstärkte Verhaltenslateralisation zeigen.

Auch Kinsbourne, der zuvor ein Vertreter der Inhibitionstheorie gewesen ist, teilt nach Durchführung einer Studie, die die Absolvierung verschiedener kognitiver Aufgaben beinhaltete, die Vermutung, dass der Balken eine exzitatorische Rolle in der Informationsübertragung spielen könnte (Yazgan et al., 1995), da die Messung der Verhaltenslateralisation signifikant negativ mit der Größe des Corpus callosum korreliert. Je kleiner die Fläche des Balkens auf dem strukturellen MRT-Bild ist, desto größer ist die Lateralisation des ausgeführten Verhaltens.

Galaburda und Geschwind berichten 1984, dass symmetrischere Gehirne eine ausgeprägtere interhemisphärische Verbindung besitzen und vermuten, dass die Entwicklung von Asymmetrien im Gehirn Folge des Fehlens exzitatorischer Nervenfasern zwischen den Hemisphären ist. Dies führt zur Annahme, dass eine größere Asymmetrie mit einem kleineren Corpus callosum assoziiert ist, was schon von einigen anderen Forschern vorher vermutet wurde (Hopkins & Rilling, 2000; Preis et al., 2000). Folglich sollte das Corpus callosum in Individuen, die eine größere funktionale Asymmetrie aufweisen, kleiner sein. Dieser Zusammenhang wird bei Primaten und Walen nachgewiesen (Bloom & Hynd, 2005).

Die Integration zweier cerebraler Hemisphären über eine exzitatorische Verbindung führt zur Hypothese, dass diese Verbindung ausgeprägter und effizienter für denjenigen Cortexanteil ist, der für ganz spezifische Aufgaben zuständig ist. Dies könnte die Verarbeitung von anspruchsvollen Aufgaben erleichtern (Yazgan et al., 1995). Übereinstimmend mit dieser Hypothese gibt es Anhaltspunkte dafür, dass Intelligenz positiv mit der Größe des Spleniums korreliert (Bloom & Hynd, 2005), was die Annahme bestätigt, dass der Gehirnbalken an der Verarbeitung schwieriger Aufgaben beteiligt ist.

Die meisten Neuropsychologen definieren das Corpus callosum als Struktur, die eine exzitatorische Rolle bei der Integration der beiden Hemisphären einnimmt (Bloom & Hynd, 2005). Dies zeigt sich auch in der Tatsache, dass Patienten mit hartnäckigen Epilepsien mittels Callosotomie behandelt werden. Die Effektivität dieser Behandlungsmaßnahme unterstützt entscheidend die Theorie der

Exzitation, wobei nicht nur nachgewiesen wurde, dass die Ausbreitung der Krampfanfälle von einer Hemisphäre zur anderen verhindert wird, sondern auch, dass in gleicher Weise ebenso die krampfunterdrückende Wirkung zwischen den Hemisphären unterbrochen wird (Roberts, 1999). Dieser zweite Effekt ist nicht so weitgreifend wie der erste (Roberts, 1999), jedoch lässt seine Existenz vermuten, dass das Corpus callosum zusätzlich eine inhibitorische Funktion zwischen den cerebralen Hemisphären ausübt.

2.2.3 Studien aus der Humanmedizin

Zur Erforschung der genauen Funktion des Corpus callosum werden in der Humanmedizin zahlreiche Studien durchgeführt. Hierbei sind insbesondere Patienten nach chirurgischer Durchtrennung des Corpus callosum (Callosotomie) von Interesse. Die Callosotomie soll dazu dienen, die Übertragung schwerwiegender epileptischer Krampfanfälle zwischen den Gehirnhemisphären zu unterbrechen. Die so behandelten Patienten werden aufgrund der Durchtrennung des Gehirns in seine zwei Hälften auch als „Split-Brain“-Patienten bezeichnet (Roberts, 1999).

Im Jahre 1983 stellt Sergent bemerkenswerte Eigenschaften bei „Split-Brain“-Patienten fest. Diese zeigen wenige Jahre nach operativer Durchtrennung des Corpus callosum in den seltensten Fällen Verwirrung, verzögerte Handlungen oder eine Persönlichkeitsspaltung (Sergent, 1983), was angesichts der Tatsache zweier fast unabhängig voneinander funktionierender cerebraler Cortices erstaunlich ist. Trotzdem gibt es einige klare Anzeichen eines Diskonnektions-Syndroms: Die Patienten sind zum Beispiel nicht fähig, sensorische Informationen zu vergleichen, die den zwei Hemisphären unabhängig voneinander präsentiert werden (Lassonde, 1986). Sie können keine mit der linken Hand gefühlten Objekte, keine mit dem rechten Ohr gehörten Geräusche und keine mit dem rechten Nasenloch aufgenommenen Gerüche identifizieren und benennen (Crandall, 1985). Weiterhin zeigen diese Studien, dass das Corpus callosum ein kritischer Punkt in der Informationsübertragung zur Identifikation eines Gegenstandes und zur Bestimmung seiner genauen räumlichen Position ist (Banich, 1995).

Zusammenfassend kann man sagen, dass „Split-Brain“-Studien die Notwendigkeit des Corpus callosum zur Übertragung von Informationen an die jeweils contralaterale Gehirnhemisphäre

2 Literaturübersicht

aufdecken. Aufgrund der Schlussfolgerung, dass bei „Split-brain“-Patienten Informationen zwischen den Hemisphären geteilt und nicht unterdrückt werden, unterstützen diese Studien die Theorie der Exzitation (Bloom & Hynd, 2005).

Von weiterem Interesse sind in diesem Zusammenhang Menschen, die genetisch bedingt kein Corpus callosum besitzen (Agenesie). Patienten mit kongenitaler callosaler Agenesie zeigen typischerweise spezifische sprachliche Defizite und solche im Bereich der räumlichen Wahrnehmung, was dazu führt, dass sie Wahrnehmungs- und Sprachaufgaben tendenziell langsamer ausführen als gesunde Kontrollpersonen (Chiarello, 1995; Lezak, 1995). Diese Störungen sind vergleichbar mit denen bei Callosotomie-Patienten, und sie sind auch in diesem Fall bemerkenswert schwach ausgeprägt, wenn man die eigentliche Wichtigkeit der interhemisphärischen Kommunikation bedenkt. Die Diagnose wird gewöhnlich rein zufällig gestellt, so beispielsweise, wenn aus anderen Gründen strukturelle MRT-Aufnahmen des Gehirns nötig sind (Lezak, 1995).

Ergebnisse von Studien an Patienten mit callosaler Agenesie sprechen gegen die Theorie der Inhibition, da sich nach dieser Theorie die normalerweise lateralisierten Funktionen aufgrund des fehlenden Corpus callosum in beiden Hemisphären ausbilden müssten (Lassonde, 1986). Es gibt keinerlei Hinweise, die vermuten lassen, dass bei callosaler Agenesie die auf die Hemisphären spezialisierten Funktionen bilateral präsent sind, jedoch gibt es stichhaltige Anhaltspunkte dafür, dass sich trotz des Fehlens des Corpus callosum eine Spezialisierung der Hemisphären für bestimmte Aufgaben ausbildet (Lassonde, 1986). Gegensätzliche Forschungsergebnisse lassen sich dadurch erklären, dass das Ausbleiben der Gehirnlateralisation in diesen Fällen im Wesentlichen schon von Geburt an bestimmt ist (Hellige, 1993).

Um die Funktion des Corpus callosum und seine Bedeutung für das menschliche Gehirn besser verstehen zu können, wird der Fokus in den letzten Jahrzehnten immer wieder auf Geschlechterunterschiede gelegt. Diese werden seit langem durchgängig in der Literatur beschrieben (Oka et al., 1999). Den Ergebnissen zufolge haben Frauen ein relativ zur Cortexgröße größeres Corpus callosum. Es wurde die Theorie aufgestellt, dass ein größeres Corpus callosum eine verstärkte interhemisphärische Kommunikation im Hinblick auf die Sprachfunktionen ermöglicht. Bei Männern sind die Sprachfunktionen meist ausgeprägter lateralisiert, während sie bei Frauen tendenziell eher in beiden Hemisphären repräsentiert werden. Funktionale MRT-Aufnahmen zeigen bei Männern eine unilaterale und bei Frauen eine bilaterale Aktivität während phonologischer Verarbeitungsaufgaben (Shaywitz et al., 1995).

In der Humanmedizin ist die regionale Morphometrie des Corpus callosum gängige Praxis und wird häufig in verschiedenen Studien zur Erforschung der Ursachen, Entstehung und Entwicklung von Erkrankungen, die mit Veränderungen des Gehirns einhergehen, eingesetzt. Beispielsweise werden mit ihrer Hilfe die Schizophrenie (Mitelman et al., 2009), Depressionen (Lacerda et al., 2005), die Alzheimer-Krankheit (Teipel et al., 2002), die Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHD) (Hill et al., 2003), die Dyslexie (Rumsey et al., 1996), der Autismus (Damarla et al., 2010) und die Alkoholabhängigkeit (Venkatasubramanian et al., 2007) untersucht, um nur einige zu nennen.

2.2.4 Studien aus der Veterinärmedizin

Gehirnasymmetrie bei Primaten in Bezug zum Corpus callosum

Eine MRT-Studie an 45 Primaten (Hundsaffen, Kapuzinerartige, niedere Affen, höhere Affen und Menschen) mit dem Ziel, die Verhältnisse der Corpus callosum-Größe zum Gehirnvolumen und zur neuroanatomischen Asymmetrie zu untersuchen (Hopkins & Rilling, 2000) zeigt, dass nicht-menschliche Primaten im Vergleich zum Menschen ein größeres Corpus callosum im Verhältnis zum Gehirnvolumen und eine weniger ausgeprägte neuroanatomische Asymmetrie besitzen. Die Lateralisation scheint folglich über die Entwicklung der Primaten hin zugenommen zu haben, während die Corpus callosum-Größe abgenommen hat. Dieser Fund unterstreicht die oben beschriebene Hypothese der Exzitation. Die Autoren schlussfolgern daraus, dass sich die linksseitige Gehirnasymmetrie als Konsequenz einer reduzierten interhemisphärischen Verbindung entwickelt haben könnte. Weiterhin stellen sie die Hypothese auf, dass während der Evolution der Primaten das Gehirn größer wird und dass durch Sprossung von den lange Distanzen überwindenden interhemisphärischen axonalen Projektionen eine effizientere Informationsverarbeitung in kleineren Netzwerken möglich wurde. Spezifische Funktionen werden daraufhin auf einzelne Hemisphären beschränkt, was zur Entstehung der Lateralisation geführt haben könnte.

Gehirnasymmetrie bei Delfinen und mögliche Auswirkungen auf das Corpus callosum

Delfine und andere Wale haben bekanntlich einen zwischen den Hemisphären alternierenden Schlaf. Rottenburg und Mitarbeiter (2000) haben in einer Studie nachgewiesen, dass zu jeder beliebigen Zeit im Schlafzyklus eines Delfins jeweils eine Hemisphäre die elektroenzephalographischen Zeichen des Wachseins und die andere die Zeichen des Schlafes zeigt. Dieses Phänomen setzt eine enorme Unabhängigkeit zwischen den Hemisphären voraus. Verglichen mit der Corpus callosum-Größe von Tieren mit simultanem Schlaf in beiden Hemisphären ist der Gehirnbalken der Delfine signifikant kleiner (Tarpley & Ridgway, 1994). Dies bestätigt die Theorie von Galaburda und Geschwind (1984), die besagt, dass das Corpus callosum einen allgemeinen exzitatorischen und vereinenden Effekt auf die cerebralen Hemisphären ausübt.

Geschlechterunterschiede im Corpus callosum

Geschlechterunterschiede im Corpus callosum werden sowohl in der Humanmedizin (de Lacoste-Utamsing & Holloway, 1982; Witelson, 1985; Clarke et al., 1989; Elster et al., 1990) als auch in der Veterinärmedizin, beispielsweise bei Katzen (Tan & Kutlu, 1993), Ratten (Juraska & Kopicik, 1988) und Hunden (Aydinlioglu et al., 2000), beschrieben. In verschiedenen Primaten hingegen kann kein sexueller Dimorphismus des Hirnbalkens gefunden werden (Holloway & Heilbroner, 1992) und eine nicht geringe Anzahl an Autoren bestreiten sogar den geschlechtsspezifischen Dimorphismus im humanen Corpus callosum (Going & Dixson, 1990; Prokop et al., 1990; Allen et al., 1991; Holloway et al., 1993; Zaidel et al., 1995; Constant & Ruther, 1996; Supprian & Kalus, 1996).

In den Tierstudien betreffen die beobachteten Unterschiede Bereiche des Corpus callosum, die nicht notwendigerweise in Reproduktionsprozesse, also in geschlechterspezifische Funktionen, involviert sind. Die Ergebnisse der Humanstudien sind widersprüchlich und sagen einerseits aus, dass bei Männern sowohl das gesamte Corpus callosum als auch das Splenium im Vergleich zu denen bei Frauen größer ist (Witelson, 1985; Witelson, 1989), andererseits jedoch zeigen einige ein größeres Splenium beim weiblichen Geschlecht (Allen et al., 1991; de Lacoste-Utamsing & Holloway, 1982). Beim Hund werden signifikante Unterschiede in allen untersuchten Bereichen gefunden; das gesamte Corpus callosum, die anteriore Hälfte, die posteriore Hälfte und das Splenium sind bei männlichen Tieren größer als bei Hündinnen (Aydinlioglu et al., 2000). Studien an Ratten lassen vermuten, dass das Geschlecht eine Rolle bei der Entwicklung der funktionalen Lateralisation des

2 Literaturübersicht

Gehirns spielt (Denenberg et al., 1981; Ross et al., 1981). Die Geschlechterunterschiede in der Anzahl oder der relativen Verteilung der callosalen Axone könnten den geschlechtsspezifischen Unterschieden der Gehirnlateralisation zugrunde liegen (Allen et al., 1991). Studien an Mäusen mit Callosotomie weisen darauf hin, dass die Ontogenese des Corpus callosum eine richtungsweisende Rolle in der Entstehung der cerebralen Asymmetrie spielt (Schmidt & Caparelli-Dáquer, 1989).

Eine sehr geringe Menge an Daten über das Corpus callosum in Elefanten deutet darauf hin, dass auch hier ein sexueller Dimorphismus vorliegt, der sich in einem absolut und relativ größeren Corpus callosum bei weiblichen Tieren manifestiert (Manger et al., 2010). Elefantenherden haben eine matriachale Herdenstruktur (McComb et al., 2001), sind also gynozentrisch organisiert, was den weiblichen Elefanten anspruchsvollere kognitive Fähigkeiten abverlangt. Es ist denkbar, dass sie hierfür ein stärkeres corticales Netzwerk zwischen beiden cerebralen Hemisphären benötigen, um diese Anforderungen erfüllen zu können (Banich & Brown, 2000). Dies könnte den potentiellen absoluten und relativen Unterschied in der Corpus callosum-Größe zwischen den Elefantengeschlechtern erklären.

Beziehung zwischen funktionaler Lateralisation und callosaler Anatomie

In der Humanmedizin ist die funktionale Lateralisation seit über einem Jahrhundert bekannt, und es werden seither zahlreiche Rechts-links-Asymmetrien beschrieben (Habib, 1989). Die neurobiologischen Ursprünge und Hintergründe der hemisphärischen funktionalen Asymmetrie konnten jedoch noch nicht geklärt werden. Einige Befunde lassen indirekt vermuten, dass eine genetische Prädisposition grundlegend für die strukturelle Basis ist (Witelson & Goldsmith, 1991).

Eine Studie an Vögeln lenkt 1970 erstmals die Aufmerksamkeit auf die strukturelle und funktionale Gehirnasymmetrie in einer nicht-menschlichen Population (Nottebohm, 1970). Die Tatsache, dass auch die Großhirnhemisphären bei Tieren auf bestimmte Funktionen spezialisiert sind, wird heute nicht mehr angezweifelt (Glick, 1985). Die Bedeutung des Corpus callosum bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der funktionalen Lateralisation des Gehirns wird durch Studien an Ratten deutlich (Denenberg & Yutzey, 1985; Denenberg et al., 1986). Es wird vermutet, dass eine stärkere Lateralisation einer größeren callosalen Fläche entsprechen könnte (Berrebi et al., 1988). Ward und Mitarbeiter (1987) untersuchen beispielsweise den Zusammenhang zwischen morphologischen Variationen des Corpus callosum und der Pfotenpräferenz bei Mäusen. Nachfolgend werden

experimentelle Studien an Hunden durchgeführt, die bei dieser Spezies ebenfalls eine Pfotenpräferenz und eine Gehirnasymmetrie nachweisen können (Tan, 1987; Tan & Caliskan, 1987). Eine Erforschung des Zusammenhangs zwischen Pfotenpräferenz und Corpus callosum-Größe bei Hunden zeigt signifikante Auswirkungen der Pfotenpräferenz auf den posterioren Truncus und den Isthmus (Aydinlioglu et al., 2000). Diese Bereiche waren bei Präferenz der rechten Pfote signifikant größer, ein Ergebnis, das im Gegensatz zu dem beim Menschen steht. Aydinlioglu und Mitarbeiter (2000) schlussfolgern aus ihren Resultaten, dass der Zusammenhang zwischen der Anatomie des Corpus callosum und der Pfotenpräferenz ein gewöhnliches Charakteristikum des Säugetiergehirns sein könnte und sprechen die Vermutung aus, dass die morphologische Variation des Hirnbalkens die Basis der funktionalen Gehirnasymmetrie ist. Auch bei Elefanten können eindeutige Seiten-Präferenzen für Rüsselbewegungen während der Nahrungsaufnahme festgestellt werden (Martin & Niemitz, 2003; Haakonsson & Semple, 2009). Die Zusammenhänge zwischen den Rüssel-Seiten-Präferenzen und der Größe des Corpus callosum wurden jedoch noch nicht untersucht. Das Gehirn des Elefanten ist nach Meinung von Hakeem und Mitarbeitern (2005) insofern sehr interessant, da die Größe und Komplexität des Gehirns vergleichbar mit der von Walen und Menschen ist (Cozzi et al., 2001) und extrem viele Daten über die Strukturverhältnisse und die Konnektivität liefern könnte. Weiterhin zählen Elefanten, ebenso wie der Mensch, zu den langlebigen Spezies, und ihre Herden sind in komplexen sozialen Hierarchien organisiert (Payne, 2003; Sukumar, 2003).

2.3 Tinnitus

Das Wort „Tinnitus“ stammt vom lateinischen '*tinnire*' ab und bedeutet „klingeln“; somit ist die Erkrankung „Tinnitus“ definiert als eine auditorische Wahrnehmung von klingelnden, zischenden, summenden oder surrenden Geräuschen im Ohr bei Abwesenheit externer akustischer Stimuli (Jastreboff, 1990).

Man unterscheidet in der Literatur zwei Hauptgruppen von Tinnitus: den 'objektiven' Tinnitus und den 'subjektiven' Tinnitus. Der 'objektive' Tinnitus hat seine Ursache direkt im Körper, beispielsweise durch turbulente Blutströme, die Vibrationen hervorrufen und die durch Körpergewebe zum Ohr übertragen werden. Das wahrzunehmende Geräusch kann demnach quantitativ gemessen werden. Im Gegensatz hierzu hat der 'subjektive' Tinnitus keine

2 Literaturübersicht

identifizierbare Ursache und kann ausschließlich von der betroffenen Person wahrgenommen werden (Fioretti et al., 2011). Der letztere, den man im Allgemeinen als „Tinnitus“ bezeichnet, ist der bei weitem am häufigsten vorkommende Typ und somit im Fokus dieser Doktorarbeit.

Die Prävalenz für Tinnitus unter Erwachsenen liegt bei bis zu 17% (Hazell, 1990) und nimmt mit steigendem Alter und nach vorherigem Hörverlust zu (Lockwood et al., 2002). Viele betroffene Personen nehmen Tinnitus in Zeitintervallen wahr, die von Sekunden bis zu einigen Tagen variieren können und bei manchen Patienten ist die Wahrnehmung mit verschiedenen äußeren Stimuli, wie zum Beispiel lauten Geräuschen oder auch Medikamenten (Salicylate, Quinine, Aminoglykosid-Antibiotika), assoziiert (Lockwood et al., 2002). Im Gegensatz zu diesem episodischen Tinnitus können die Ohrgeräusche aber auch konstant wahrnehmbar sein. Circa 1 – 3% der Tinnitus-Patienten empfinden diesen als sehr störend und als einen Faktor, der die Lebensqualität maßgeblich beeinträchtigt (Baguley, 2002; Eggermont & Roberts, 2004). Dies äußert sich beispielsweise in Schlafstörungen, Beeinträchtigungen bei der Arbeit und psychischen Leiden, die das tägliche Leben auf negative Weise beeinflussen (Eggermont & Roberts, 2004).

Tinnitus-Patienten nehmen das pathologische Ohrgeräusch entweder unilateral im rechten oder im linken Ohr, bilateral in beiden Ohren, im Zentrum des Kopfes oder in Ausnahmefällen außerhalb des Kopfes wahr. Bei vielen Patienten geht Tinnitus mit einem lateralisierten Hörverlust einher, wohingegen manche Betroffene nur von einem vernachlässigbaren oder von gar keinem Hörverlust berichten. Mögliche Trigger für einen Hörverlust sind beispielsweise eine erhöhte Lärmbelastung oder auch das Altern (Eggermont & Roberts, 2004). Man vermutet, dass die Lateralisation des Hörverlustes und die wahrgenommene Lokalisation des Tinnitus in Zusammenhang stehen (Ochi et al., 2003; Van de Heyning et al., 2008).

Die pathophysiologischen Mechanismen der Tinnitus-Entstehung sind weitgehend unbekannt. Es werden in der Literatur zahlreiche Hypothesen zur Ätiologie des Tinnitus vorgestellt, jedoch konnte bis heute kein allgemein gültiger Pathomechanismus zur Erklärung der Tinnitus-Entstehung gefunden werden. Man vermutet, dass die wahrgenommenen Geräusche, die ohne externen Stimulus entstehen, von einer anomalen neuralen Aktivität ausgehen, deren Ursprung irgendwo in der Hörbahn von der Cochlea bis zum auditorischen Cortex sein kann (Eggermont, 2007). Die möglichen Theorien zur Entstehung von Tinnitus reichen von beschädigten Haarzellen mit einer unregelmäßigen Entladung und überstimulierten auditorischen Nervenfasern über hyperaktive auditorische Nerven bis zu einer mangelnden Unterdrückung von neuralen Aktivitäten im

2 Literaturübersicht

auditorischen Cortex, die sich auf die periphere Nervenaktion auswirkt (Fortune et al., 1999; Crummer & Hassan, 2004).

Häufigste Ursache von Tinnitus sind otologisch-pathologische Veränderungen (Schleuning, 1991). Tinnitus wird im Zusammenhang mit Lärmbelastung, lärmbedingter Schwerhörigkeit, Altersschwerhörigkeit, Otosklerose, Otitis, Cerumenimpaktbildung, Menièrescher Krankheit und sensori-neuralem Hörverlust beobachtet (Lockwood et al., 2002). Zu den neurologischen Ursachen zählen vestibuläre Schwannome, Multiple Sklerose und Kopfverletzungen (Lockwood et al., 2002; Crummer & Hassan, 2004). Bei 57% der Patienten mit Akustikuschwannomen wird zuerst der Tinnitus festgestellt, bevor das Schwannom radiographisch diagnostiziert wird. Bei diesen Patienten ist Tinnitus nach unilateralem Hörverlust und Bewegungsunsicherheit das am dritthäufigsten vorkommende Symptom (Wiegand & Fickel, 2009). Zu den möglichen infektiösen Ursachen von Tinnitus zählen unter anderem die Otitis media, die Meningitis, die Syphilis, aber auch andere Entzündungsprozesse, die das auditorische System betreffen (Lockwood et al., 2002). Tinnitus kann auch durch iatrogene Ursachen ausgelöst werden, zum Beispiel als Folge otologischer Chirurgie, aber auch als Nebenwirkung einiger Medikamente, beispielsweise von Salicylaten, NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs), Aminoglykosid-Antibiotika, Schleifendiuretika, einigen Chemotherapeutika, Opioiden und vielen anderen (Lockwood et al., 2002; Guitton et al., 2003). Weiterhin sieht man einige Stoffwechselerkrankungen im Zusammenhang mit Tinnitus. Hierzu zählen unter anderem der Vitamin B₁₂-Mangel, der Zinkmangel, der Hyper-/Hypothyroidismus und die Anämie. Weitere Ursachen umfassen Kiefergelenkserkrankungen oder Kieferfehlstellungen (Lockwood et al., 2002). Ebenso bringt man einige psychogene Störungen in Verbindung mit Tinnitus, zum Beispiel Depressionen, Angststörungen und Fibromyalgie (Folmer et al., 1999; Crummer & Hassan, 2004). Folmer und Mitarbeiter (1999) berichten beispielsweise von einer Korrelation zwischen Depressionen und Tinnitus. In einem Bericht über 436 Patienten mit Tinnitus zeigt sich, dass 151 (34%) dieser Patienten auch unter Depressionen leiden. Auf der Basis eines Fragebogens, der den Schweregrad des Tinnitus bewerten soll, gibt es eine signifikante Korrelation zwischen Depressionen und dem Tinnitus-Schweregrad, aber keinen Zusammenhang mit der Tinnitus-Lautstärke, was vermuten lässt, dass Tinnitus eine psychologische Komponente beinhaltet. Um diese mögliche Rolle der psychiatrischen Pathologie näher zu beschreiben untersucht eine Studie die serotonergischen Ursachen für Tinnitus und kommt zu dem Ergebnis, dass ein Serotonin-Transporter-Gen eine mögliche Rolle bei der Entstehung von Tinnitus spielen könnte (Deniz et al., 2010).

2 Literaturübersicht

Die frühen Hypothesen zur Entstehung von Tinnitus vermuten ein Auftreten der Erkrankung bei Hörverlust oder bei cochlearer Schädigung (Chung et al., 1984; Eggermont, 1990; Zenner & Ernst, 1993; König et al., 2006). Dies scheint sehr plausibel zu sein, da viele Patienten mit chronischem Tinnitus auch unter Hörschäden leiden. Im Gegensatz hierzu wird in einer anderen Studie nachgewiesen, dass Tinnitus keine Widerspiegelung zeitgleich auftretender Schädigungen der Cochlea oder der peripheren Hörbahn im Hirnstamm darstellt (Barnea et al., 1990). Die Ergebnisse basieren auf einer erweiterten Hochfrequenz-Audiometrie und einer Messung auditorischer Hirnstammantworten bei Individuen, die keine Hörschäden aufweisen. Wiederum andere Studien zeigen, dass die Wahrnehmung des Tinnitus-Geräusches mit dem Frequenzbereich des Hörverlustes korreliert. Wenn die empfundene Tinnitustonhöhe an einem Reinton gemessen wird, werden die meisten Übereinstimmungen bei Frequenzen festgestellt, deren auditorische Wahrnehmung bei dem entsprechenden Patienten gestört ist (Henry et al., 1999). Eine weitere Studie untersucht die Beziehung zwischen Tinnitus und Hörschäden bei Patienten mit unilateralem Tinnitus. Das Ergebnis zeigt einen Schwellenwertunterschied zwischen dem von Tinnitus betroffenen und dem nicht betroffenen Ohr, der nahe der Frequenz des wahrgenommenen Tinnitustones liegt. Diese Frequenz könnte den Zusammenhang zwischen Tinnitus und Hörverlust erklären (Ochi et al., 2009). Zusammen mit anderen Resultaten, die versuchen, die Schwellenwerte des Hörverlustes mit der Tinnitustonhöhe in Zusammenhang zu bringen, könnten die erhobenen Daten jedoch theoretisch insofern in ihrer Aussagekraft gemindert sein, als viele Audiogramme keine Hörschäden außerhalb des Tonhöhenbereiches zwischen 125 Hz – 8 kHz untersuchen (Ochi et al., 2009).

Auch genetische Faktoren, die zur Entstehung von Tinnitus beitragen, werden diskutiert, da es scheinbar signifikante familiäre Häufungen bei dieser Erkrankung gibt (Adams et al., 1999; Hendricks et al., 2007). Eine aktuelle Studie, die in der norwegischen Bevölkerung durchgeführt wurde, zeigt jedoch nur eine Heritabilität von 0.11, was darauf hindeutet, dass genetische Faktoren eine eher untergeordnete Rolle spielen (Kvestad et al., 2010). Diese Schätzung der Vererbbarkeit ist damit niedriger als die einer kürzlich durchgeführten Zwillingsstudie mit kleinerem Stichprobenumfang (Peterson et al., 2002).

Die Persistenz des wahrgenommenen Tinnitus nach Transsektion des Hörnervs (Jackson, 1985; Jackler & Whinney, 2001) und nach Ablation der Cochlea (Lenarz et al., 1993) ist ein Anzeichen dafür, dass das zentrale Nervensystem bei der Entstehung und Aufrechterhaltung des Tinnitus eine Rolle spielt (Lockwood et al., 2002; Eggermont, 2005; Bartels et al., 2007). Studien, die eine

2 Literaturübersicht

Beteiligung der zentralen Hörbahn bei der Entstehung von Tinnitus untersucht haben, zeigen eine Korrelation zwischen der Reorganisation der tonotopischen Struktur des primären auditorischen Cortex und der subjektiven Wahrnehmung des Tinnitus (Mühlnickel et al., 1998), weiterhin eine Hyperexzitabilität des primären auditorischen Cortex bei Tinnitus-Patienten (Diesch et al., 2004) sowie eine Störung der „long-range“-Interaktionen im Zusammenhang mit Tinnitus (Schlee et al., 2008, 2009). Diese Erkenntnisse weisen darauf hin, dass verschiedene corticale Strukturen am Pathomechanismus des Tinnitus beteiligt sind. Es gibt einige Studien, die zudem vermuten lassen, dass bei Tinnitus-Patienten verschiedene Gehirnstrukturen verändert sind. Hierzu zählen beispielsweise der mediale Anteil des Heschlschen Gyrus (Schneider et al., 2009), der rechte Colliculus inferior und der linke Hippocampus (Landgrebe et al., 2009) sowie die subcallosale Region mit dem Nucleus accumbens und dem medialen Nucleus geniculatum des Thalamus (Mühlau et al., 2006).

Einige neurophysiologische Veränderungen scheinen für Tinnitus charakteristisch zu sein. Hierzu zählen eine Reorganisation der corticalen tonotopischen Anordnung, eine erhöhte spontane Feuerungsrate in betroffenen auditorischen Nervenfasern und eine neurale Synchronie (Norena & Eggermont, 2006). Diese Charakteristika sind analog zu den Veränderungen, die bei der Entstehung chronischer Schmerzen beteiligt sind (Moller, 1997).

Die sogenannte „Remapping“-Hypothese besagt, dass chronischer Tinnitus seinen Ursprung in einer plastischen Reorganisation des auditorischen Cortex hat, die nachfolgend auf eine periphere Deafferenzierung auftritt. Man vermutet, dass dieser Prozess mit einem Verlust von Haarzellen im Innenohr beginnt, also mit einem „sensori-neuralen“ Hörverlust. Mögliche Ursachen dieser Läsionen können ein akustisches Trauma, d.h. eine laute Geräuschexposition in einem bestimmten Frequenzbereich, oder eine altersbedingte Haarzellendegeneration (entsprechend hoher Frequenzen) sein. Auch wenn diese Läsion in den entsprechenden Frequenzbereichen erhöhte Schwellenwerte verursacht, werden die benachbarten Frequenzen verstärkt, weil sich ihre corticalen Repräsentationen in den frei gewordenen Frequenzbereich ausweiten. Tatsächlich deuten vorläufige Ergebnisse von PET- (Positron-Emissions-Tomographie) und MEG- (Magnetenzephalographie) Studien auf eine Ausdehnung derjenigen Frequenzrepräsentationen im auditorischen Cortex hin, die den wahrgenommenen Tinnitus-Frequenzen entsprechen (Lockwood et al., 1998; Wienbruch et al., 2006).

Auch Tiermodelle unterstützen die These, dass die Tinnitus-Wahrnehmung einen corticalen

2 Literaturübersicht

Ursprung hat. Bestimmte Läsionen der Cochlea führen bei Katzen und Affen zu einer frequenzspezifischen Reorganisation des auditorischen Cortex und des Thalamus, jedoch nicht zu der Reorganisation von weiter peripher gelegenen Strukturen (Rajan et al., 1993; Schwaber et al., 1993; Rajan & Irvine, 1998). Die zu der Läsion benachbarten Frequenzen dringen in die freigebliebenen Gebiete ein und sind somit im Vergleich zu anderen Frequenzbereichen „überrepräsentiert“. Zusätzlich verlieren die zur Läsion benachbarten Frequenzen den intracorticalen inhibitorischen Input dieser deafferenzierten Region. Auf diese Weise zeigen corticale Neurone mit Input aus Frequenzbereichen nahe der abgeschalteten Frequenz eine permanent erhöhte spontane Aktivität („Hyperaktivität“), sowie ein vorübergehend verstärktes pulsiertes Feuern der Nervenzellen und eine erhöhte synchrone Aktivität (Norena & Eggermont, 2003; Weisz et al., 2006). Eine Hyperaktivität des auditorischen Hirnstamms kann in Tinnitus-Patienten (Melcher et al., 2000) sowie in Tiermodellen für Tinnitus (Brozoski et al., 2002; Bauer, 2003) beobachtet werden, jedoch scheint das corticale „Remapping“ die Basis der chronischen Tinnitus-Wahrnehmung zu sein (Melcher et al., 2009).

Experimente mit Katzen zeigen, dass sich die neurale Feuerungsrate erhöht, wenn man die Tiere einem akustischen Trauma aussetzt, die Feuerungsrate jedoch wieder unterdrückt wird, wenn die Katzen anschließend in einer Umgebung mit erhöhtem akustischem Geräuschpegel gehalten werden (Norena & Eggermont, 2005, 2006). Ein ähnliches Resultat erzielen Lee und Mitarbeiter (2005), die zeigen, dass Orchestermusiker keinem höheren Risiko für einen Hörverlust ausgesetzt sind, obwohl sie in großem Ausmaß einer hohen Geräuschdichte ausgesetzt sind. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass Musiker eine veränderte neurale Struktur besitzen. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen scheinen Musiker mit Tinnitus die wahrgenommenen Ohrgeräusche weniger intrusiv zu bewerten, sich auf kognitiver und emotionaler Ebene weniger gestört und sich körperlich weniger beeinträchtigt zu fühlen als Nicht-Musiker mit Tinnitus. Dies wird bei Auswertung des „Tinnitus Questionnaire“ in einer Studie von Schneider und Mitarbeitern (2009) deutlich, bei dem Musiker niedrigere Werte erzielen als Nicht-Musiker. Der „Tinnitus Questionnaire“ von Goebel & Hiller (1994, 1998) ist ein Fragebogen, der eine Einschätzung der Tinnitus-Belastung bezüglich emotionalem und sozialem Erleben geben soll. Des Weiteren fanden Schneider und Mitarbeiter (2009) heraus, dass Musiker mit Tinnitus einen weniger ausgeprägten Grad an hochfrequentem Hörverlust haben. Diese Ergebnisse lassen vermuten, dass eine ausgeprägte musikalische Tätigkeit eine vorbeugende Wirkung auf Tinnitus und Gehörschädigungen haben kann. Diese Hypothese wird von Flor und Mitarbeitern (2004) unterstützt, die herausgefunden haben, dass sich das Training von

2 Literaturübersicht

Frequenzdiskrimination positiv auf die Behandlung von Tinnitus-Patienten auswirken kann, da es die Frequenzdiskriminationsschwellenwerte (Irvine et al., 2000; Delhommeau et al., 2002) und die Organisation des primären auditorischen Cortex beeinflusst (Rutkowski & Weinberger, 2005; Polley et al., 2006).

Auch im somato-sensorischen und visuellen System kann bei Erwachsenen eine läsionsinduzierte Plastizität des Gehirns beobachtet werden (Florence & Kaas, 1995; Calford et al., 2005). Der für diesen Prozess verantwortliche zelluläre und synaptische Mechanismus beinhaltet die Demaskierung unterdrückter Inputs (Buonomano & Merzenich, 1998) und das Aussprossen neuer Verbindungen (Darian-Smith & Gilbert, 1994). Des Weiteren werden Veränderungen auf corticaler Ebene im Zusammenhang mit nachfolgenden Phantomwahrnehmungen (Ramachandran et al., 1992) und einem „Auffüllen“ der betroffenen Region mit benachbarten Frequenzrepräsentationen (Gilbert et al., 2001) beobachtet. In einem ähnlichen Forschungsgebiet über die corticale Mitwirkung bei der Entstehung von fokalen Dystonien (eine somatomotorische Erkrankung, die spezifische Körperteile betrifft, so zum Beispiel die Hände von Musikern oder Autoren) wird behauptet, dass diese Krankheit die gleichen Charakteristika wie Tinnitus besitzt (Elbert et al., 1998; Hirata et al., 2004; Breakefield et al., 2008; Flor & Diers, 2009). Zusammengefasst lassen die Befunde vermuten, dass eine läsionsinduzierte Reorganisation ähnliche Konsequenzen haben könnte und dass derselbe Prozess im auditorischen Cortex die zugrundeliegende Ursache von Tinnitus sein könnte (Rauschecker et al., 2010).

Die plastischen Veränderungen, die auf ein Cochleatrauma folgen, manifestieren sich unter anderem in einer erhöhten neuronalen spontanen Aktivität. Diesen Prozess kann man in der Hörbahn nach Anwendung von Methoden, die Taubheit induzieren, wie zum Beispiel mechanischen Läsionen der Cochlea, ototoxischen Medikamenten oder akustischer Überstimulation (Kaltenbach & Afman, 2000; Kaltenbach et al., 2000; Brozoski et al., 2002; Ma et al., 2006; Dong et al., 2009; Mulders & Robertson, 2009; Dong et al., 2010a) nicht nur im Nucleus cochlearis, sondern auch im Colliculus inferior sehen. Die neurale spontane Hyperaktivität in der zentralen Hörbahn wird mit einer möglichen Entstehung von Tinnitus in Zusammenhang gebracht (Brozoski et al., 2007; Bauer et al., 2008). Studien am Meerschweinchen zeigen einen Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Hyperaktivität im Colliculus inferior und Veränderungen in der mRNA-Expression von Genen, die mit der Erregungsübertragung zwischen Nervenzellen in Verbindung gebracht werden. Hierbei zeigt sich beispielsweise eine Herunterregulierung inhibitorischer Rezeptor-Untereinheiten (Dong et al.,

2010b). Diese Reduzierung inhibitorischer Gene könnte zu einer Erhöhung der neuronalen Exzitabilität führen und somit zu einer Verstärkung der spontanen Aktivität.

Bei Untersuchungen von Patienten mit chronischem Tinnitus entdecken Langguth und Mitarbeiter (2005) Veränderungen der Erregbarkeit des motorischen Cortex mit Hilfe der TMS (transcranielle magnetische Stimulation). Dieses Resultat stützt die Hypothese, dass es Verbindungen zwischen den auditorischen und motorischen Systemen gibt. Dies könnte bei Patienten mit chronischem Tinnitus durch generalisierte abnormale corticale Prozesse erklärt werden. Eine solche Deutung könnte auch die Vielfalt der wahrgenommenen Symptome in Abhängigkeit anderer sensorischer und motorischer crossmodaler Inputs erklären (Khedr et al., 2008). Die Tinnitus-Wahrnehmung kann sich beispielsweise im Zusammenhang mit Blickänderungen, Muskelbewegungen im Gesichts- und Mundbereich, Fingerbewegungen, Hautstimulation oder anderen Einflüssen verstärken (Bartels et al., 2007). Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, dass einige der mit Tinnitus verbundenen neuronalen Aktivitäten nicht von der peripheren Hörbahn erzeugt werden (Bartels et al., 2007). Eine Studie von Khedr und Mitarbeitern (2008) zeigt bei Tinnitus-Patienten leichte Unregelmäßigkeiten der intra- und interhemisphärischen Inhibition im motorischen Cortex, jedoch ohne Bezug zur betroffenen Ohrseite.

Das gestörte Gleichgewicht zwischen Exzitation und Inhibition kann auch mit Hilfe eines Tinnitus-Maskiergerätes gezeigt werden. Der Maskierer führt zu aufeinanderfolgenden Inhibitionsperioden (Sekunden bis Minuten), endet jedoch mit einer Wiederkehr der wahrgenommenen Ohrgeräusche (Feldmann, 1971; Terry et al., 1983; Roberts et al., 2006). Dies könnte die Auswirkung eines „Winner-takes-all“-Mechanismus sein, der zu einer Wiederherstellung eines relativ konstanten neuronalen Aktivitätsmusters nach Interferenz führt (Diesch et al., 2010a).

2.4 Mögliche Rolle des Corpus callosum bei Tinnitus

Anhand der in dieser Arbeit ausgewerteten MRT-Aufnahmen untersuchen Schneider und Mitarbeiter (2009) den medialen Anteil des Heschlschen Gyrus (mHG) bei Tinnitus-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden. Der mHG, die anatomische Lokalisation des primären auditorischen Cortex, ist laut dieser Studie bei Patienten, die unter Tinnitus leiden, kleiner als bei gesunden Vergleichspersonen. Bei bilateralem Tinnitus, der auf beiden Ohren wahrgenommen wird,

2 Literaturübersicht

ist das Volumen des mHG beider Hemisphären reduziert, wohingegen bei Patienten mit unilateralem Tinnitus fast ausschließlich eine Volumenreduktion im mHG ipsilateral zum betroffenen Ohr festgestellt werden kann (Schneider et al., 2009). Wenn der mHG der Hemisphäre contralateral zum betroffenen Ohr für die Entstehung des Ohrgeräusches verantwortlich ist, ist anzunehmen, dass der volumenreduzierte ipsilaterale mHG keine ausreichende tonische Inhibition über das Corpus callosum generiert. Sowohl homotope als auch heterotope auditorische Cortices der rechten und linken Hemisphäre sind über das Corpus callosum miteinander verbunden. Anders als beim Sehen oder der Gefühlswahrnehmung, wo nur die mittleren Areale der entsprechenden Cortices callosale Verbindungen aufweisen, erstrecken sich die interhemisphärischen callosalen Projektionen über den gesamten auditorischen Cortex (Bamiou et al., 2007). Die interhemisphärischen Verbindungen, die über das Corpus callosum verlaufen, können im funktionellen Sinne sowohl exzitatorisch als auch inhibitorisch sein (Bloom & Hynd, 2005). Man geht davon aus, dass diese Projektionen eine Kombination aus einer punktuellen Verstärkung und einer ausgedehnten lateralen Inhibition sind (Tang et al., 2007). Dies ist beispielsweise im primären somato-sensorischen Cortex erkennbar, in dem eine Reduzierung des transcallosalen Einflusses zu einer Erweiterung der rezeptiven Felder führt, beispielsweise durch eine Reduktion der umgebenden Inhibition (Clarey et al., 1996; Pluto et al., 2005). Diese Verringerung der umgebenden Inhibition ist ein Vorläufer der funktionalen corticalen Reorganisation (Rajan, 1998) und könnte bei der Entstehung von Tinnitus eine Rolle spielen (Diesch, 2004).

Aufgrund der Forschungsergebnisse, die zeigen, dass eine negative Korrelation zwischen der Dichte der transcallosalen Verbindungen und der volumetrischen Asymmetrie im Cortex der Ratte besteht, vermuten Rosen und Mitarbeiter (1989) und Galaburda et al. (1990a) eine inverse Beziehung zwischen den Projektionen über das Corpus callosum und dem Ausmaß der hemisphärischen Asymmetrie. Aboitiz und Mitarbeiter (1992a, b) und Dorion et al. (2000) berichten von dieser inversen Korrelation beim Menschen, und, mit einigen Vorbehalten bezüglich des Einflusses von Geschlecht und Händigkeit, auch Luders und Mitarbeiter (2003).

Im Beispiel der untersuchten Tinnitus-Patienten in der Studie von Schneider und Mitarbeitern (2009) ist bei Probanden mit einem unilateralem Tinnitus ein kleiner mHG ipsilateral zum betroffenen Ohr (verglichen zur Größe des mHG bei gesunden Kontrollprobanden) mit einem großen Wert des interhemisphärischen mHG-Asymmetrieindex assoziiert. Aufbauend auf der Tatsache, dass die interhemisphärische Asymmetrie mit der Größe des Corpus callosum invers

korreliert, kann man vermuten, dass Patienten mit unilateralem Tinnitus ein kleineres Corpus callosum besitzen. Wenn man annimmt, dass es eine Assoziation zwischen der mHG-Asymmetrie und der ipsilateralen Volumenverminderung des mHG bei Patienten gibt, die unter Tinnitus leiden, so lässt sich ebenso eine Korrelation zwischen der ipsilateralen mHG-Größe und der Größe des Corpus callosum vermuten. Im Gegensatz hierzu kann man bei Probanden mit bilateralem Tinnitus eine Volumenreduktion der mHG beider Hemisphären beobachten. Die mHG-Asymmetrie ist bei diesen Patienten folglich nicht stärker ausgeprägt. Nichtsdestoweniger könnte es auch bei diesen Patienten eine negative Korrelation zwischen einer mHG-Volumenverminderung und der Größe des Corpus callosum geben.

2.5 Das Corpus callosum bei Berufsmusikern

Die postnatale Entwicklung des Corpus callosum dauert, verglichen mit anderen Gehirnstrukturen, relativ lange. Die Entwicklung erreicht im ersten Jahrzehnt eines Menschenlebens ihren Höhepunkt, dauert aber bis in das dritte Jahrzehnt an (Allen et al., 1991; Pujol et al., 1993). Man geht davon aus, dass dieser Reifungsprozess vor allem zu frühen Zeitpunkten im Leben durch äußere Stimuli beeinflusst wird (Schlaug et al., 1995), in denen die Dichte der Synapsen kontinuierlich zunimmt und sich die motorische Koordination entwickelt (Huttenlocher, 1979; Kinney et al., 1988). Ein solch äußerer Stimulus kann beispielsweise intensives Musizieren sein, insbesondere während der frühen Kindheit (Schlaug et al., 1995). Schlaug und Mitarbeiter (1995, 2009) zeigen signifikante Unterschiede im mittleren Drittel des anterioren Körpers des Corpus callosum zwischen Musikern und Nicht-Musikern, wobei die Musiker eine größere mittsagittale Querschnittsfläche desselben aufweisen. Diese Hypothese wird durch Studien an Tieren unterstützt, die ohne visuelle Stimulation aufwachsen und als Folge weniger callosale Verbindungen ausbilden (Frost & Innocenti, 1986). Weitere Tierexperimente führen zu einer Fülle an Daten, die zeigen, dass beispielsweise motorisches Training zu strukturellen Veränderungen im Corpus callosum führt (Anderson et al., 2002). Beim Erlernen eines Musikinstrumentes während der Reifephase des Corpus callosum könnte das intensive zweihändige Ausführen sensori-motorischer Bewegungen ähnliche Effekte haben und zu einer stärkeren interhemisphärischen Verbindung über das Corpus callosum führen (Bengtsson et al., 2005). Diese ausgeprägtere Konnektivität kann theoretisch durch eine stärkere Myelinisierung, vergrößerte Axone, ein verstärktes Wachstum an Axon-Kollateralen oder die

2 Literaturübersicht

Quantität der Axonfasern erklärt werden (Schlaug et al., 2009). In Übereinstimmung mit Schlaug und Mitarbeitern (1995, 2009) zeigt Bengtsson mit seinen Mitarbeitern (2005), dass die Intensität musikalischen Praktizierens bei Musikern positiv mit Unterschieden in der callosalen fraktionalen Anisotropie korreliert. Ein möglicher neurophysiologischer Zusammenhang der beobachteten morphologischen Unterschiede im Corpus callosum zwischen Musikern und Nicht-Musikern wurde von Ridding et al. (2000) beschrieben, die bei Musikern einen verminderten transcallosalen inhibitorischen Effekt nachgewiesen haben. Die Folge der beobachteten anatomischen Unterschiede könnte demnach eine ausgeprägtere interhemisphärische verstärkende Verbindung sein oder eine Veränderung in der Nettobilanz der verstärkenden und inhibitorischen Verbindungen (Lee et al., 2003). Unabhängig von der Hypothese, dass eine verstärkte kontinuierliche sensorische und motorische Stimulation signifikante Effekte auf das callosale Wachstum hat, ist eine andere mögliche Erklärung dieser Entdeckungen ein genetisch determinierter Unterschied im Corpus callosum, der dazu führt, dass Musiker ein größeres Corpus callosum besitzen, das ihnen das Erlernen musikalischer Fähigkeiten und das Ausführen von koordinierten und unabhängigen bimanuellen Bewegungen erleichtert (Lee et al., 2003). Ein Vergleich des Corpus callosum von Musikern mit dem von Nicht-Musikern bezogen auf das Geschlecht zeigt bei männlichen Musikern ein größeres anteriores mittsagittales Corpus callosum als bei den männlichen Nicht-Musiker-Kontrollen; bei Frauen jedoch ist dieser Unterschied nicht zu sehen (Lee et al., 2003). Dies deutet darauf hin, dass es eine Interaktion zwischen Geschlecht und musikalischem Können gibt. Eine denkbare Erklärung hierfür könnte mit dem absoluten Gehör in Verbindung stehen. Die Inzidenz für ein absolutes Gehör ist in der weiblichen Musiker-Gruppe der Studie von Lee und Mitarbeitern (2003) sehr viel höher als bei den männlichen Kontrollpersonen. Bei Musikern mit absolutem Gehör kann ein höherer Grad an hemisphärischer Lateralisation beobachtet werden als bei Musikern ohne absolutes Gehör und bei Nicht-Musikern (Keenan et al., 2001). Verschiedene Studien lassen vermuten, dass die Größe des Corpus callosum invers mit dem Grad der Lateralisation oder der hemisphärischen Asymmetrie korreliert, was dazu führt, dass zum Beispiel mehr symmetrische Gehirne dazu tendieren, ein größeres Corpus callosum zu haben (O'Kusky et al., 1988; Witelson, 1989; Aboitiz et al., 1992b; Dorion et al., 2000). Eine andere mögliche Erklärung für die Geschlechterunterschiede innerhalb der Musiker-Gruppe ist ein mehr generalisierter Dimorphismus zwischen Männern und Frauen. Es gibt Berichte von rechtshändigen Frauen, die, im Gegensatz zu rechtshändigen Männern, eine verstärkte Symmetrie oder eine weniger ausgeprägte funktionale Lateralisation aufweisen (Amunts et al., 2000). Da man bei Frauen eine größere Tendenz zu einer

symmetrischeren Gehirnorganisation vermutet, kann man nun spekulieren, dass intensives bimanuelles Training sowohl der dominanten rechten Hand als auch der nicht-dominanten linken Hand bei weiblichen Musikern keine signifikanten Veränderungen der Lateralisation nach sich zieht und es deswegen nicht zu signifikanten Unterschieden zwischen Musikerinnen und Nicht-Musikerinnen kommt. Ebenso ist es vorstellbar, dass Musikerinnen durch intensives bimanuelles Training ihre nicht-dominante linke Hand fördern und somit eine rechtsseitige Asymmetrie entwickeln, was zu einem kleineren Corpus callosum aufgrund des mehr asymmetrischen Gehirns führt. Rechtshändige Männer hingegen, die im Allgemeinen eine größere Tendenz zu einer linksseitigen Lateralisation haben, könnten durch das bimanuelle Training die Lateralisation verringern, da die motorischen Systeme der rechten Hemisphäre gefördert werden. Dies wiederum könnte zu einem größeren Corpus callosum führen (Lee et al., 2003).

2.6 Morphometrie des Corpus callosum

Aufgrund der kompakten Bündelung myelinisierter Fasern ist das Corpus callosum auf MRT (Magnetresonanztomographie)-Bildern als prominente Struktur sichtbar (siehe Abbildung 2.13). Es steht in gutem Kontrast zur umgebenden grauen Substanz und zur Cerebrospinalflüssigkeit und kann leicht auf Aufnahmen der Medianebene des Gehirns identifiziert werden. So kann heute die zu anfangs mittels Post-mortem-Studien durchgeführte Forschung mit Hilfe von In-vivo-Studien fortgesetzt werden. Die In-vivo-Morphometrie ermöglicht des Weiteren die Durchführung longitudinaler Studien am Patienten, was eine Untersuchung des Fortschreitens neurodegenerativer Krankheiten ermöglicht, womit die Forschung enorm vorangetrieben werden kann.

Die äußere Form des Corpus callosum bietet keinerlei anatomische Anhaltspunkte, anhand derer eine sinnvolle und nachvollziehbare Abgrenzung von Untereinheiten möglich wäre. Der Versuch, das Corpus callosum dennoch in Subregionen einzuteilen, mit dem Ziel einer Zuordnung der einzelnen Bereiche zu spezifischen Cortexarealen, führt zur Entwicklung verschiedener geometrischer Morphometrie-Schemata (Ryberg et al., 2006).

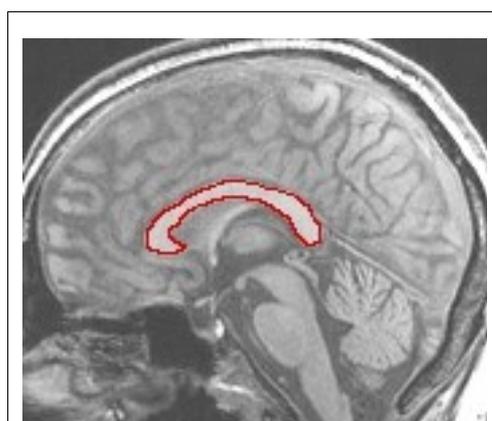
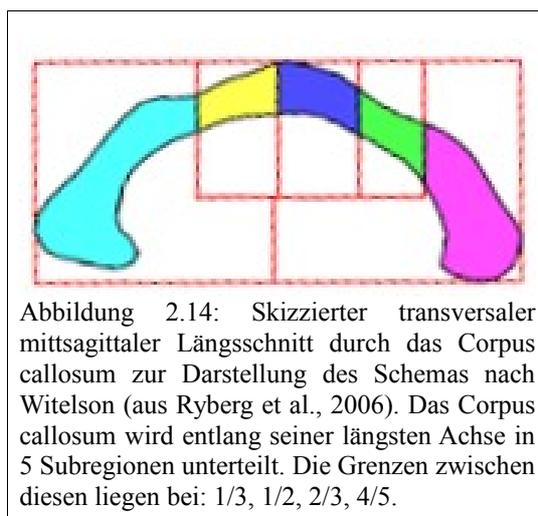


Abbildung 2.13: Transversales midsagittales T₁-gewichtetes MRT-Schnittbild eines menschlichen Gehirns zur Darstellung des Corpus callosum (rote Markierung) (Neurologie der Universität Heidelberg).

2 Literaturübersicht

Das am häufigsten verwendete Schema ist das nach Witelson (1989), bei dem das Corpus callosum der Länge nach, nämlich entlang seiner längsten Achse, in fünf Unterbereiche eingeteilt wird (siehe Abbildung 2.14). Die Unterteilungslinien liegen an folgenden Punkten entlang dieser Achse: bei ein Drittel $[1/3]$, bei ein Halb $[1/2]$, bei zwei Dritteln $[2/3]$ und bei vier Fünfteln $[4/5]$; auf diese Weise entstehen 5 Subregionen. Grundlage dieser Einteilung sind Studien an nicht-menschlichen Primaten. Die einzelnen Unterabteilungen spiegeln die topographischen Projektionen zwischen den Hemisphären nicht exakt wieder, werden aber als grobe Anhaltspunkte genutzt. Die Region I enthält hauptsächlich Fasern der präfrontalen, prämotorischen und supplementär motorischen Cortexareale, der Bereich II projiziert vor allem auf den motorischen Cortex, und die Region III enthält somatosensorische und posterior parietale Fasern. Der Bereich IV stellt den Isthmus dar und projiziert auf posterior parietale und superior temporale Cortexareale, während die Region V das Splenium repräsentiert und Fasern des occipitalen Cortex und des inferior temporalen Cortex beinhaltet (Hofer & Frahm, 2006).



Da die äußere Form des Corpus callosum zwischen einzelnen Individuen sehr variieren kann, wird alternativ das radiale Morphometrieschema bevorzugt, um einen objektiveren Vergleich zwischen den Individuen zu ermöglichen. Diese radiale Unterteilung basiert nicht auf der längsten Achse, sondern auf dem geometrischen Schwerpunkt des Corpus callosum (siehe Abbildung 2.15). Die vier radial angelegten Trennungslinien können in identischem Abstand zueinander liegen $[\pi/5, 2\pi/5, 3\pi/5, 4\pi/5]$ oder aber angelehnt an das Witelson-Schema folgende Punkte beinhalten: $\pi/3, \pi/2, 2\pi/3, 4\pi/5$ (Ryberg et al., 2006).

2 Literaturübersicht

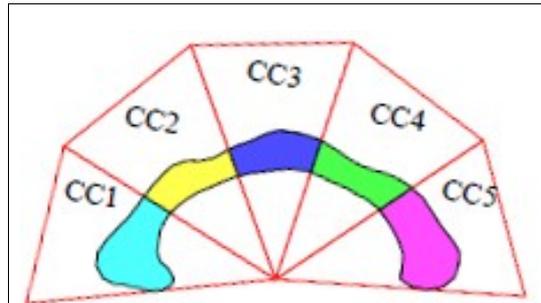


Abbildung 2.15: Skizzierter transversaler midsagittaler Längsschnitt durch das Corpus callosum zur Darstellung des radialen Morphometrie-Schemas (aus Ryberg et al., 2006). Ausgangspunkt ist der geometrische Schwerpunkt des Corpus callosum, von dem aus das Corpus callosum in 5 identisch große Unterabschnitte unterteilt wird: CC1, CC2, CC3, CC4 und CC5.

Da auch bei diesem Schema unterschiedliche Formen des Corpus callosum, wie zum Beispiel eine starke oder schwache Krümmung, nicht in vollem Maße berücksichtigt werden können, bevorzugen einige Studien ein Schema, das sich an der gesamten Länge des Corpus callosum orientiert. Das kurvenförmige Schema besitzt als Referenzlinie eine Linie, die ungefähr der medianen Achse des Corpus callosum entspricht (siehe Abbildung 2.16). Die so entstehende gesamte Bogenlänge kann entsprechend des Witelson-Schemas unterteilt werden. Die daraus resultierende Einteilung ist im Gegensatz zu den oben beschriebenen Schemata nicht durch die äußere Form des Corpus callosum, die sowohl eher zirkulär, aber auch eher lang gezogen sein kann, verzerrbar (Ryberg et al., 2006).

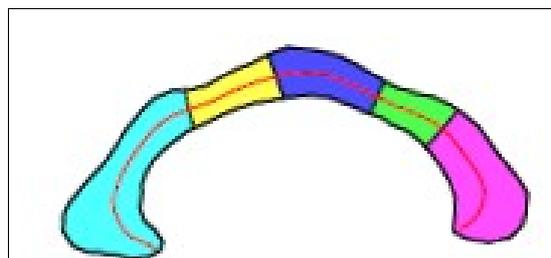
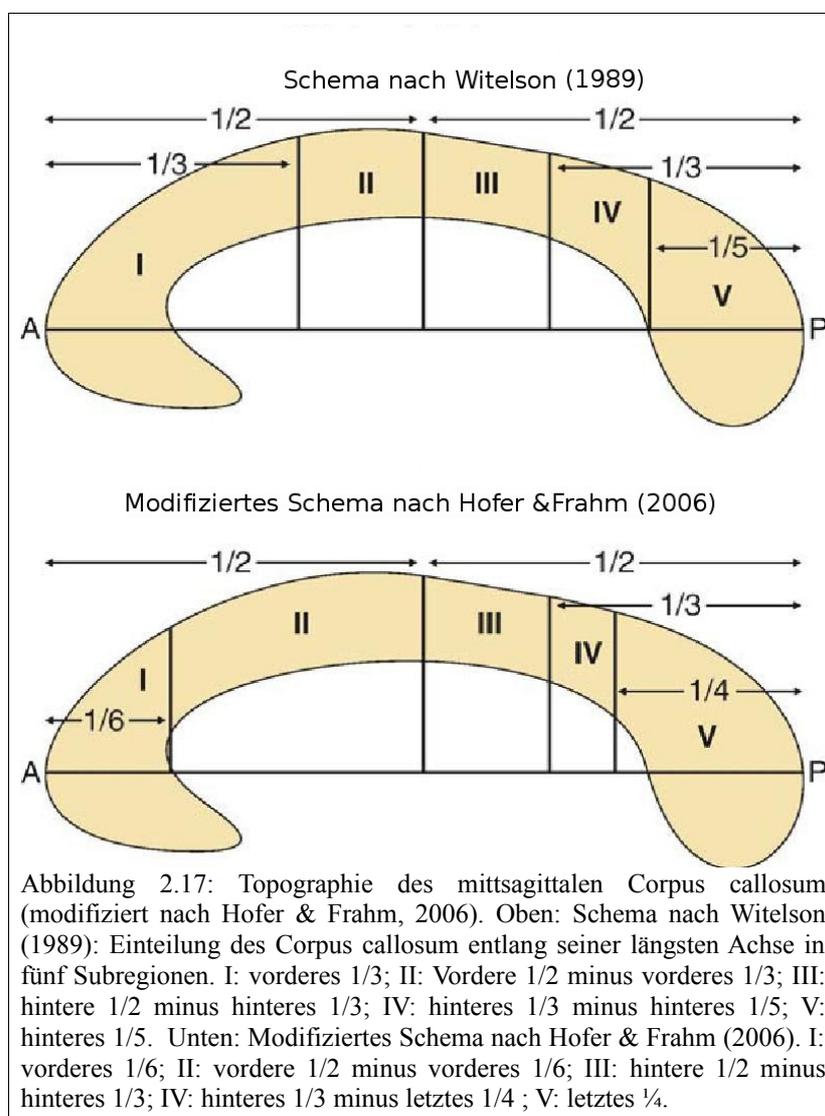


Abbildung 2.16: Skizzierter transversaler midsagittaler Längsschnitt durch das Corpus callosum zur Darstellung des kurvenförmigen Schemas (aus Ryberg et al., 2006). Die Unterteilung des Corpus callosum findet entlang seiner medianen Achse statt. Die gesamte Bogenlänge des Corpus callosum wird anhand folgender Trennlinien unterteilt: $1/3$, $1/2$, $2/3$, $4/5$.

2 Literaturübersicht

Hofer & Frahm (2006) haben das Schema nach Witelson (1989) mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung, einer Methode, die eine einzigartige Einsicht in die Mikrostruktur der weißen Substanz ermöglicht (Basser & Pierpaoli, 1996), überarbeitet. Die Ergebnisse von Witelson (1989) stammen von nicht-menschlichen Primaten, weshalb die Anwendbarkeit des Schemas beim Menschen umstritten ist. Um das Schema zu überprüfen bzw. an das humane Corpus callosum anzupassen, führen Hofer & Frahm (2006) eine Diffusions-Tensor-Bildgebungsstudie am Menschen durch. Die dahinter liegende Idee ist, ein Unterteilungsschema für das menschliche Corpus callosum zu finden, nach welchem man ganz bestimmten Subregionen unterschiedliche Funktionsbereiche zuordnen kann. Das Ergebnis von Hofer & Frahm (2006) zeigt ein im Vergleich zu Witelson (1989) ähnliches, jedoch leicht verschobenes Klassifizierungsschema mit folgenden vertikalen Unterteilungslinien (siehe Abbildung 2.17): ein Sechstel $[1/6]$, ein Halb $[1/2]$, zwei Drittel $[2/3]$ und drei Viertel $[3/4]$.



Region I enthält Fasern des präfrontalen Cortex, der Bereich II projiziert auf prämotorische und supplementär motorische Cortexareale, Region III enthält Fasern des motorischen Cortex, Region IV des sensorischen Areals und Region V projiziert auf parietale, temporale und occipitale Cortexbereiche (Hofer & Frahm, 2006). Die Änderungen betreffen hauptsächlich den vorderen Bereich und einen Teil des mittleren Körpers.

2.7 Magnetresonanztomographie

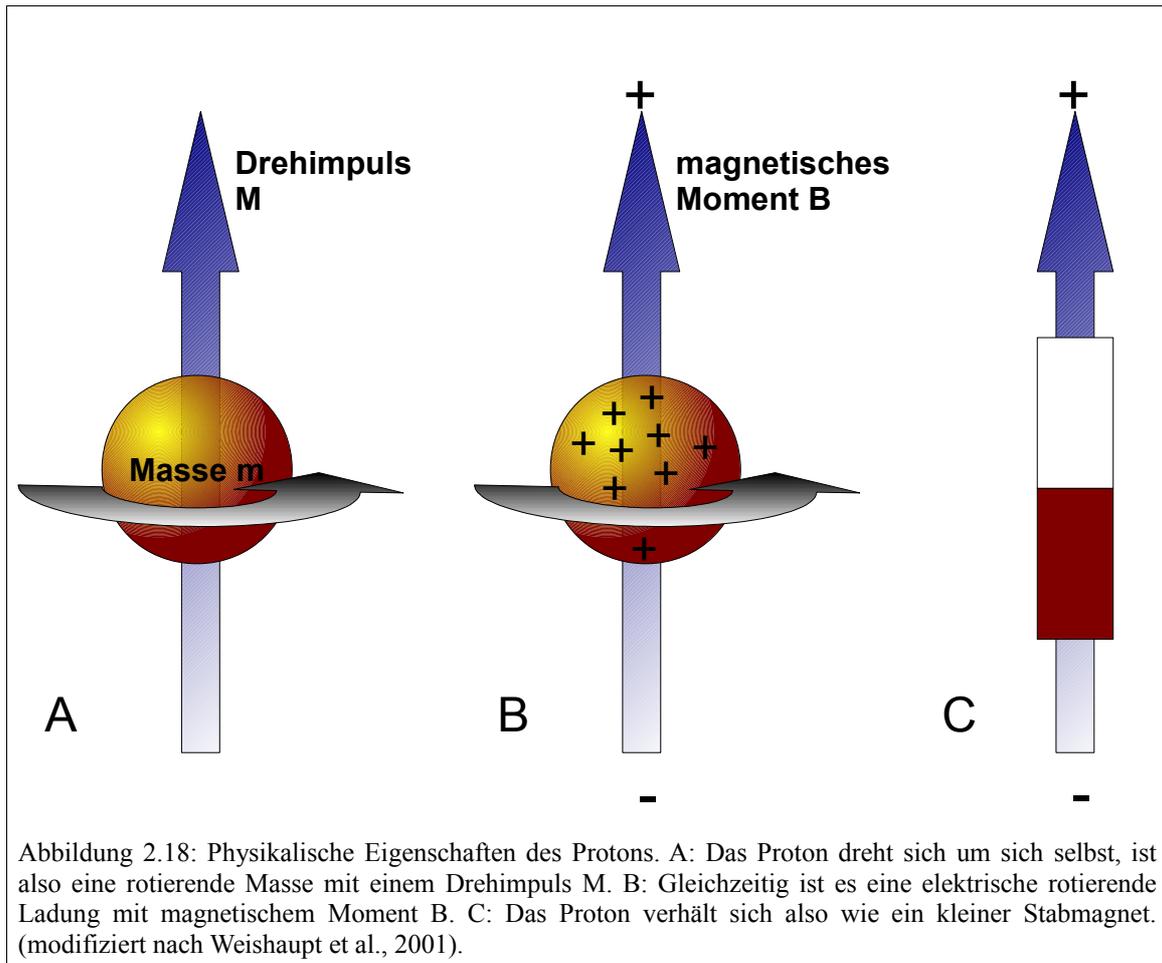
Die Magnetresonanztomographie (MRT), auch „magnetic resonance imaging“ (MRI) oder „nuclear magnetic resonance tomography“ (NMRT) genannt, ist ein Schnittbildverfahren, das Abbildungen in beliebig vielen Ebenen erlaubt.

Die Wechselwirkung zwischen Atomkernen, die magnetische Eigenschaften besitzen, und elektromagnetischer Strahlung und magnetischen Feldern nennt man kernmagnetische Resonanz. Bei dieser Resonanz werden nachweisbare Energiemengen sowohl absorbiert als auch freigesetzt. Mit Hilfe von computergestützten Techniken ist es möglich, diese Energie zur Erstellung von anatomischen Bildern zu nutzen. Dieses grundlegende Prinzip der Magnetresonanztomographie wurde im Jahre 1946 von Bloch und Purcell entdeckt. Erstmals an lebenden Tieren angewendet wurde es im Jahre 1967 (Thomson et al., 1993).

2.7.1 Physikalische Grundprinzipien

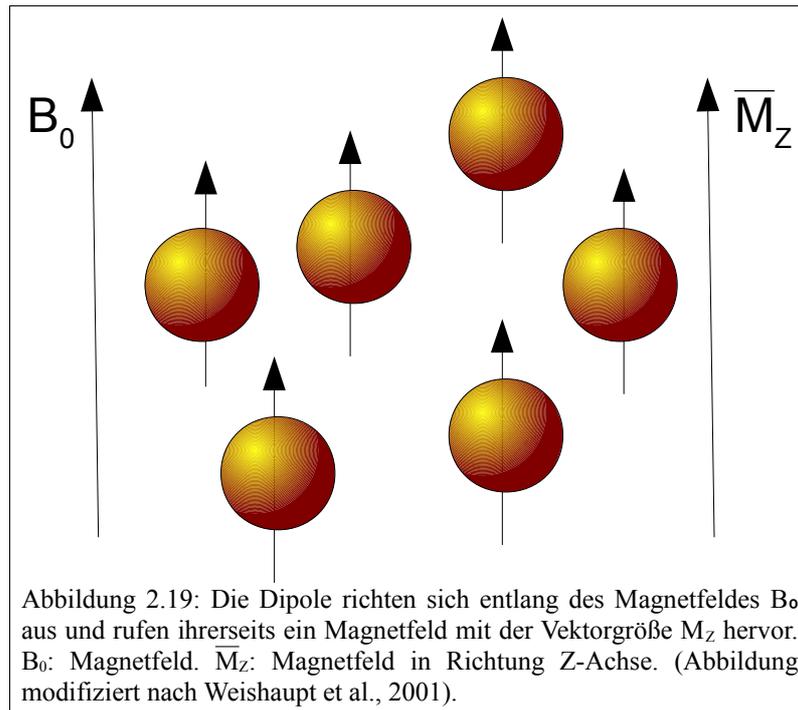
Eigenschaften von Atomkernen

Atomkerne mit einer ungleichen Anzahl von Protonen und Neutronen besitzen eine intrinsische Drehbewegung und sind elektrisch geladen. Durch Zusammenwirken dieser zwei Eigenschaften entsteht um den Atomkern herum ein magnetisches Feld (Pykett et al., 1982). Der positiv geladene Kern verhält sich, als würde er sich um seine eigene Achse drehen und wirkt auf die Umgebung wie ein kleiner magnetischer Dipol oder ein Stabmagnet (Thomson et al., 1993) (siehe Abbildung 2.18).



Ohne äußere Einflüsse sind Dipole in beliebiger Richtung im Raum ausgerichtet. Wirkt hingegen ein äußeres statisches Magnetfeld (B_0) auf sie ein, richtet sich eine schwache Mehrheit der Dipole parallel zu diesem aus und erreicht dadurch einen energetisch niedrigeren Zustand (Villafana, 1988). Das Magnetfeld bewirkt eine Präzession der Dipole mit dem Winkel Φ um die vertikalen Linien des Induktionsfeldes von B_0 . Die gesamte Stärke des von den Dipolen hervorgerufenen Magnetfeldes wird durch den Magnetisierungsvektor \bar{M} beschrieben (Pykett et al., 1982; Villafana, 1988) (siehe Abbildung 2.19). Vektoren sind bekanntlich durch ihre Stärke und ihre Richtung gekennzeichnet. Unter dem Einfluss von B_0 ist der Vektor \bar{M} parallel zum magnetischen Feld B_0 (Thomson et al., 1993).

2 Literaturübersicht

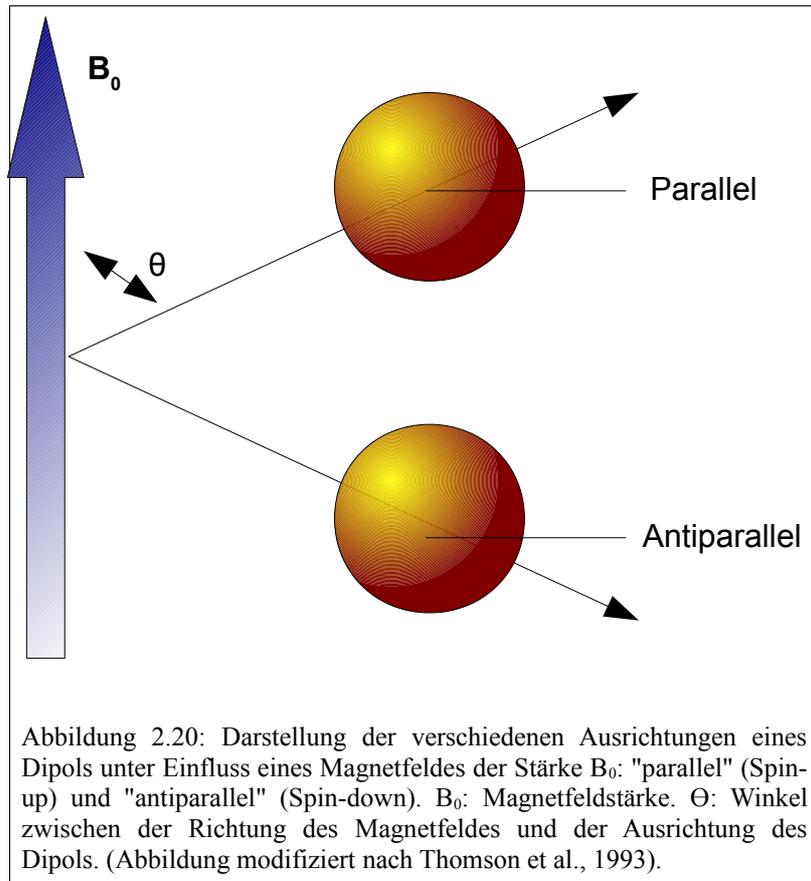


Für die Magnetresonanztomographie von biologischen Systemen ist das Wasserstoffproton aufgrund seiner magnetischen oder Spin-Eigenschaften von besonderer Bedeutung, da es in großen Mengen in lebendem Gewebe vorhanden ist (Pykett et al., 1982).

Resonanz

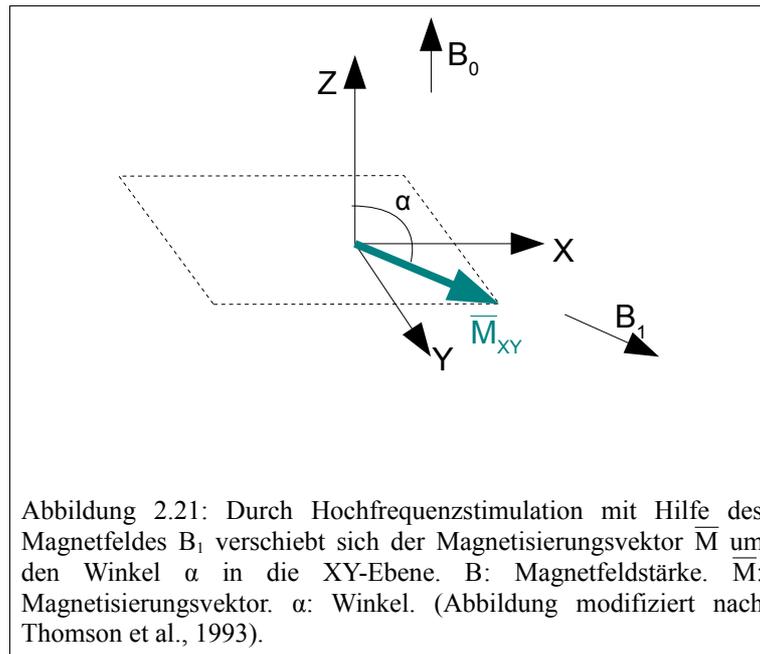
Bei der kernmagnetischen Resonanz führt die pulsatile Stimulation der ausgerichteten Atomkerne durch einen Hochfrequenzimpuls B_1 , der senkrecht zu B_0 ist, zu schnellen Atomkernschwingungen (Resonanz) zwischen verschiedenen Energiestadien (Partain et al., 1983). Wählt man die optimale Frequenz zur Stimulation der Atomkerne, so werden einige der Kerne, die sich vorher im Magnetfeld B_0 parallel ausgerichtet haben, in einen energetisch höheren Zustand angeregt (antiparalleler Zustand) (siehe Abbildung 2.20).

2 Literaturübersicht



Der Vektor \bar{M} ändert nun seine ursprünglich zu B_0 parallele Richtung in eine um den Winkel α (zu B_0) veränderte Richtung (synchron zur pulsierenden Hochfrequenzstimulation). Dies kann man am einfachsten mit Hilfe eines dreidimensionalen Koordinatensystems verdeutlichen (siehe Abbildung 2.21). Unter dem Einfluss von B_0 richtet sich \bar{M} entlang der Z-Achse aus (\bar{M}_z) (Pykett et al., 1982; Foster, 1984). Unter der Einwirkung von B_1 dreht sich \bar{M} synchron mit B_1 in die XY-Ebene. Der daraus resultierende Vektor ist \bar{M}_{XY} .

2 Literaturübersicht



Der Wert des Winkels α , der von \bar{M}_{XY} und B_0 gebildet wird, ist proportional zur Dauer und der Energie von B_1 . Eine Hochfrequenzstimulation, die \bar{M} in eine senkrechte Ebene zu B_0 dreht, ist eine 90° - oder $\pi/2$ -Anregung. Eine Stimulation, die zu einer vollständigen Umkehrung von \bar{M} führt, ist eine 180° - oder π -Anregung. Der Energieaufwand für eine 180° -Anregung ist doppelt so hoch wie der für eine 90° -Anregung (Pykett et al., 1982; Foster, 1984).

Wenn die Stimulation durch B_1 unterbrochen wird, sendet der angeregte Atomkern die vorher absorbierte Energie wieder aus und kehrt damit auf sein vorheriges Energiegrundniveau zurück. Diese abgegebene Energie ist wie ein Funksignal und wird „freies Induktionssignal“ genannt, da es in Abwesenheit eines Hochfrequenzfeldes abgegeben wird. Die Abnahme des freien Induktionssignals mit der Zeit heißt „freier Induktionszerfall“ (James et al., 1983; Kean & Smith, 1986). Die frei werdende Energie kann in einer elektrischen Empfangsspule, die den zu untersuchenden Körper umgibt, eine Spannung induzieren. Diese gemessene Spannung wird anschließend mit Hilfe eines computergestützten Rekonstruktionsprozesses in ein diagnostisches Bild konvertiert. Da nur die XY-Komponente des Vektors ein Signal in der empfangenden Spule induziert, wird das maximale Signal mit einem $\pi/2$ -Stimulus erzeugt. Demzufolge verursacht ein π -Stimulus kein Signal, da der entstehende Vektor keine XY-Komponente enthält (Pykett et al., 1982). Die Signalamplitude wird zusätzlich durch die Anzahl der angeregten Atomkerne in dem zu untersuchenden Gewebe bestimmt (Bradley, 1982).

2 Literaturübersicht

Bei einer wiederholten Stimulation des zu untersuchenden Gewebes durch Hochfrequenzimpulse bezeichnet man die Zeit zwischen den einzelnen Stimulationen oder Repetitionen als Repetitionszeit (TR) (Thomson et al., 1993).

Relaxation

Die Relaxation beschreibt den Prozess, bei dem der angeregte Atomkern unter Energieabgabe an die Umgebung wieder in sein ursprüngliches energetisches Gleichgewicht zurückkehrt. Bei diesem Vorgang unterscheidet man die Spin-Gitter-Relaxation von der Spin-Spin-Relaxation, die über zwei exponentielle Zeitkonstanten T_1 und T_2 definiert sind (Thomson et al., 1993).

T_1 -Relaxation

Nach Stimulation durch einen Hochfrequenzimpuls rotiert \bar{M} von der Z-Achse in die XY-Ebene und erzeugt somit \bar{M}_{xy} . Folglich nimmt der Wert der vertikalen Komponente \bar{M}_z ab. T_1 ist als Zeitspanne definiert, die der Atomkern benötigt, um nach einem 90° Hochfrequenzimpuls zu 63,2% wieder den Ausgangswert \bar{M}_z anzunehmen (Villafana, 1988). Nachdem der anregende Impuls abgeschaltet ist, stellt sich sukzessive die longitudinale Magnetisierung wieder ein, ein Prozess der als longitudinale Relaxation bezeichnet wird. Bei diesem Vorgang kommt es zu einem Energieaustausch zwischen den angeregten Kernspins und den sie umgebenden Gittermolekülen, die nicht mit dem Hochfrequenzimpuls in Resonanz treten, was zu der Bezeichnung Spin-Gitter-Relaxationszeit geführt hat (Pavlicek et al., 1984; Kean & Smith, 1986). Der Wert von T_1 hängt also von den physikalischen und chemischen Eigenschaften der den angeregten Atomkern umgebenden Strukturen ab. Im Allgemeinen benötigen kleinere Moleküle wie Wasser einen längeren Zeitraum zur Relaxation als mittelgroße Moleküle, wie zum Beispiel Lipide. Folglich ist der T_1 -Wert von protein-gebundenem Wasser erheblich kleiner als der von freiem Wasser. In Tumoren oder anderen Läsionen führt die Abgabe von protein-gebundenem Wasser zu einem größeren T_1 -Wert. Der T_1 -Wert von reinem Wasser ist beispielsweise circa drei Sekunden, wohingegen der von Fett in der Regel einige hundert Millisekunden beträgt. Wenn nun ein Gewebe, das eine kurze T_1 -Relaxationszeit besitzt, mittels einer Sequenz mit relativ längerer Repetitionszeit untersucht wird, wird das ausgesendete energetische Signal des Gewebes sehr stark sein. Wenn die Repetitionszeit jedoch

2 Literaturübersicht

kürzer als T_1 ist, kann der Atomkern sein Gleichgewicht nicht erreichen, bevor schon der nächste anregende Hochfrequenzimpuls auf ihn einwirkt. Das Gewebe wird in diesem Zustand als gesättigt bezeichnet. Folglich erhöht sich die Signalintensität, wenn die T_1 -Relaxationszeit kürzer ist (Pykett et al., 1982; Partain et al., 1983; Kean & Smith, 1986).

T_2 -Relaxation

Diese Form der Relaxation basiert auf Wechselwirkungen zwischen Protonen und den magnetischen Feldern anderer Atomkerne und auf den Inhomogenitäten von B_0 . Nach Stimulation eines Gewebes durch einen Hochfrequenzimpuls schwingen die angeregten Atomkerne anfangs phasengleich und verursachen so einen großen $\overline{M_{xy}}$ -Wert. Diese Phasenkohärenz geht jedoch schnell verloren, da jeder Atomkern sein eigenes kleinstes Magnetfeld besitzt, das in Wechselwirkung mit den anderen steht (Spin-Spin-Relaxation). Diese Spin-Spin-Interaktionen führen zu einem Energieaustausch zwischen den involvierten Atomkernen, so dass sich die Präzessionsfrequenz bei einigen verzögert und bei anderen verlängert. Die T_2 -Relaxationszeit beschreibt die Zeitperiode, in der 63,2% des Signals der Phasengleichheit verloren gegangen ist (Villafana, 1988).

Da B_0 kein absolut einheitliches magnetisches Feld darstellt, verursachen lokale Schwankungen der Feldstärke unterschiedliche Präzessionsfrequenzen der Atomkerne und beeinflussen den Verlust der Phasengleichheit. Dieser Effekt zusammen mit den Spin-Spin-Interaktionen wird als effektive transversale Relaxationszeit „ T_2^* “ bezeichnet (Villafana, 1988). Der T_2 -Wert der meisten biologischen Gewebe liegt zwischen 50 und 100 Millisekunden, wohingegen der des Liquor cerebrospinalis bei ungefähr 250 Millisekunden liegt. Wie bei der T_1 -Relaxation ist das Verhältnis von freiem zu gebundenem Wasser ein entscheidender Faktor zum Erkennen von Läsionen. Die Abgabe von gebundenem Wasser erhöht den T_2 -Wert. Die T_2 -Relaxation wird als transversal bezeichnet, da sie sich in der Transversalebene vollzieht. Längere T_2 -Zeiten sind mit intensiveren Signalen assoziiert, da die Zeitspanne der Phasengleichheit länger ist. Dies steht im Kontrast zur T_1 -Relaxation, bei der ein längerer T_1 -Wert mit einer Abschwächung des Signals verbunden ist. Ein Teil der T_1 -Relaxation wirkt folglich in die T_2 -Relaxation mit (Bradley, 1982; Pykett et al., 1982; Foster, 1984; Kean & Smith, 1986).

2 Literaturübersicht

Kontrast

Die Stärke des Signals, das vom untersuchten Gewebe abgegeben wird, ist abhängig von der Atomkerndichte und den Wechselwirkungen der Atomkerne mit dem sie umgebenden Umfeld. Die meisten Gewebe haben eine ähnliche Wasserstoffprotonendichte, so dass Bilder, die rein auf diesem Parameter basieren, einen schlechten Kontrast aufweisen. Die Relaxationscharakteristika der verschiedenen Gewebe sind entscheidender für die Signalstärke und den Bildkontrast (Foster, 1984; Kean & Smith, 1986; Villafana, 1988). Um T_1 -gewichtete Bilder zu erhalten, nutzt man eine relativ kurze Repetitionszeit (300-600 ms), bei deren Anwendung einige Gewebe gesättigt sind und man trotzdem von anderen Geweben mit kürzeren T_1 -Relaxationszeiten ein maximales Signal erhält. Im Fall der T_2 -gewichteten Bilder wird die Repetitionszeit erhöht (1600-3000 ms), um den T_1 -Einfluss minimal zu halten und Signale von Geweben mit langen T_2 -Relaxationszeiten zu begünstigen. Die zur Bildgebung beitragenden Signale können zu verschiedenen Zeiten erfasst werden, so dass sie die verschiedenen Relaxationen betonen. Gewebe mit kürzeren T_1 - oder längeren T_2 -Werten erzeugen kernmagnetische Resonanzsignale mit relativ starker Intensität (Helligkeit) auf dem MR-Bild (Pykett et al., 1982; Foster, 1984; Pavlicek et al., 1984). Da Liquor cerebrospinalis eine deutlich längere T_1 -Relaxationszeit als das andere Gehirngewebe besitzt, erscheint er dunkel auf T_1 -gewichteten Bildern (siehe Abbildung 2.22).

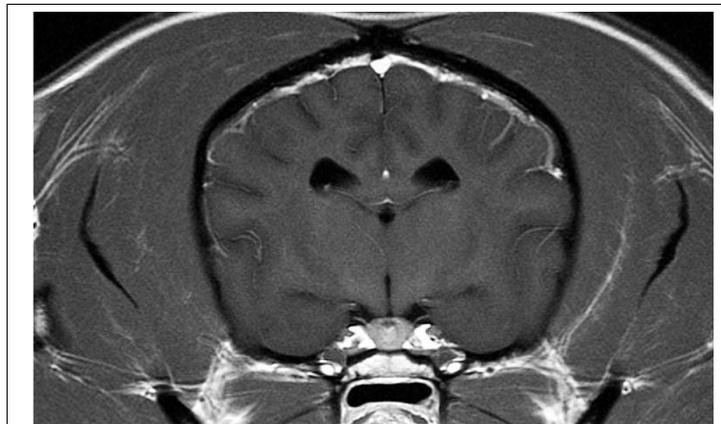


Abbildung 2.22: Transverse T_1 -gewichtete MRT-Aufnahme eines Hundegehirns. Schnittbild eines Gehirns eines 4-jährigen Beagles auf Höhe der Zunge/lingualen Gefäße. (Abbildung von <http://vanat.cvm.umn.edu/mriBrainAtlas/MRIBrainHeadAtlas.html>).

Im Gegensatz hierzu erscheint Liquor cerebrospinalis auf T_2 -gewichteten Bildern dunkel (siehe Abbildung 2.23).

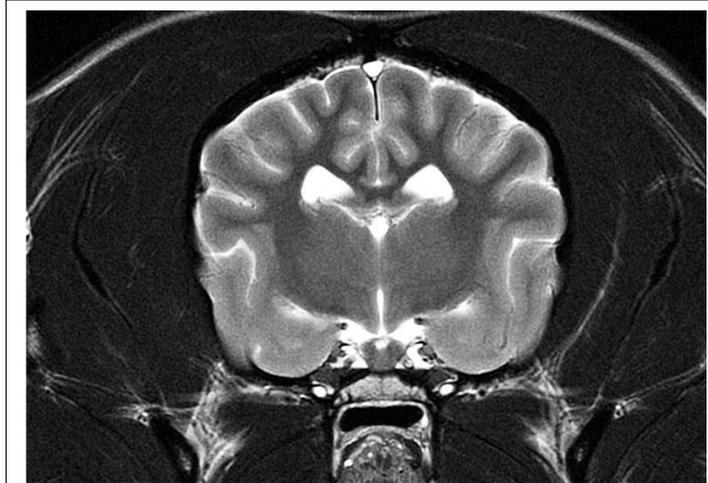


Abbildung 2.23: Transverse T₂-gewichtete MRT-Aufnahme eines Hundehirns. Schnittbild eines Gehirns eines 4-jährigen Beagles auf Höhe der Zunge/lingualen Gefäße. (Abbildung von <http://vanat.cvm.umn.edu/mriBrainAtlas/MRIBrainHeadAtlas.html>).

Je nach Grad der T₁- oder T₂-Gewichtung erscheint die graue Substanz auf T₁-gewichteten Bildern aufgrund der längeren Relaxationszeit dunkler als die weiße Substanz und auf T₂-gewichteten Aufnahmen ist es umgekehrt. Dieser Unterschied ist auf den niedrigeren Wassergehalt der weißen Substanz im Vergleich zur grauen Substanz zu erklären.

2.7.2 Aufbau des Magnetresonanztomographen und die Funktionen der einzelnen Bestandteile

Das Prinzip der MRT beruht auf der Tatsache, dass verschiedene Körpergewebe eine unterschiedliche Zusammensetzung an Wasserstoffprotonen haben. Diese Protonen liegen physiologisch in ungeordneter Richtung vor (Kneissl, 2004; Jurina, 2010).

Ein wichtiger Bestandteil eines Magnetresonanztomographen ist ein starker Magnet, der ein Magnetfeld entsprechender Feldstärke mit möglichst hoher Homogenität erzeugt (Weishaupt et al., 2001). Die Feldstärken liegen häufig in einem Bereich zwischen 0,2 bis 3 Tesla, einer Stärke, die 5000 – 20.000fach größer ist als die des Erdmagnetfeldes. Geräte mit niedrigen Feldstärken von 0,1 – 0,35 Tesla werden Niederfeldgeräte genannt. Wenn das Magnetfeld ein Körpergewebe umgibt, werden die dort vorliegenden Wasserstoffprotonen in eine Richtung ausgelenkt. Die Atomkerne

2 Literaturübersicht

können nach quantenmechanischen Gesetzen einen von zwei möglichen Energiezuständen annehmen. Der niedrigere Energiezustand führt zu paralleler und der höhere Energiezustand zu antiparalleler Ausrichtung. Die Atomkerne befinden sich so in einem thermischen Gleichgewicht (Jurina, 2010).

Um die Wasserstoffprotonen anzuregen und auszulenken, sind Hochfrequenzspulen (HF-Spulen) notwendig. Die Anregung und Auslenkung geschieht durch Erzeugung eines elektromagnetischen hochfrequenten Impulses durch die HF-Spulen. Die Protonen der niederen Energieniveaus nehmen die Energie dieses HF-Impulses auf und erreichen so ebenfalls höhere Energieniveaus. Die Besetzungszahl des höheren energetischen Niveaus nimmt auf Kosten des niedrigen zu und das thermische Gleichgewicht geht auf diese Weise verloren. Um dies zu erreichen, muss die zugeführte Energie genau der Energiedifferenz zwischen den beiden Energieniveaus entsprechen. Die quantenhafte Energiezuführung erlaubt einen exakten Übergang von einem Niveau in das andere (Weishaupt et al., 2001; Kneissl, 2004; Jurina, 2010).

Zur genauen Schichtauswahl ist ein Gradientensystem notwendig, das aus mehreren Gradientenspulen besteht. Diese Spulen erzeugen lineare Gradienten-Magnetfelder in alle drei Raumrichtungen, was zu einer sehr genau definierten Inhomogenität des vorher erzeugten starken Magnetfeldes führt. Die ausgesandten Signale der HF-Spulen zur Anregung der Protonen können so bestimmten Orten und Volumenelementen (Voxeln) zugeordnet werden (Kneissl, 2004; Jurina, 2010).

Bei Ausschaltung der HF-Spulen nehmen die angeregten Wasserstoffprotonen wieder ihre ursprüngliche Ausrichtung im Körpergewebe ein und geben dabei Energie in Form von elektromagnetischen Signalen (Resonanzsignale) ab. Die Dauer dieser Resonanzsignale ist abhängig von der Protonendichte, der Protonenbeweglichkeit, von der Magnetfeldstärke und von anderen Gewebeparametern. Die Rückkehr der Protonen in das ursprüngliche und natürliche Gleichgewicht wird auch als Relaxation bezeichnet (Kneissl, 2004; Jurina, 2010).

Die HF-Spulen, die in einem ersten Schritt zur Anregung und Auslenkung der Wasserstoffprotonen genutzt wurden, können diese von den Protonen ausgehenden Relaxations-Signale empfangen und erfassen. Dank des oben beschriebenen Gradientensystems können diese Signale exakten räumlichen Punkten zugeordnet werden (Laubenberger & Laubenberger, 1999; Kneissl, 2004; Jurina, 2010).

2 Literaturübersicht

Eine moderne Computereinheit ordnet den empfangenen Signalen in Abhängigkeit von ihrer Beweglichkeit und Verteilung Grauwerte zu und erzeugt daraus das gewünschte Schnittbild (Laubenberger & Laubenberger, 1999; Kneissl, 2004).

Weitere wichtige Bestandteile eines Magnetresonanztomographen sind eine HF-Kabine zur passiven Abschirmung gegen signalverzerrende HF-Wellen, die nach dem Prinzip eines Faradayschen Käfigs funktioniert und ein Kühlsystem, das für eine homogene Betriebstemperatur zuständig ist (Kneissl, 2004).

Um unterschiedliche Gewebecharakteristika durch Bildkontraste zu betonen, werden die Magnetfeldstärke, sowie Zeitpunkt, Dauer und Stärke der HF-Impulse verändert (Gewichtung). Verschiedene Gewichtungen sind zum Beispiel T_1 -, T_2 - und PD-Gewichtung, sowie Fett- oder Liquorunterdrückung. Ebenso ist eine Kombination dieser Gewichtungen möglich, um eine besonders hohe Sensitivität und einen guten Kontrast zu erreichen. Basis der T_1 -Gewichtung, die anatomische Details besser erkennen lässt, sind Spin-Atomgitter-Wechselwirkungen. Fett, Knochenmark, Flüssigkeiten und paramagnetische Substanzen erscheinen hell (signalreich), während straffes Bindegewebe und Knochenkompakta (Gewebe mit einer geringen Anzahl freier Protonen) dunkel (signalarm) erscheinen. Die T_2 -Gewichtung, die auf Spin-Spin-Wechselwirkungen beruht, wird zur Standarduntersuchung eingesetzt, da sie pathologische Veränderungen besonders deutlich macht. Signalreich und damit hell sind bei dieser Gewichtung Flüssigkeiten und Bereiche mit hohem Wassergehalt. Bei der PD-Gewichtung beruht auf der unterschiedlichen Protonendichte in verschiedenen Geweben. Die Fettunterdrückung (STIR = short T_1 inversion recovery) und die Liquorunterdrückung (FLAIR = fluid attenuated inversion recovery) erleichtern die Untersuchung von Weichteilgeweben, Gehirn und Rückenmark und ermöglichen eine Unterscheidung zwischen Fett bzw. Liquor von signalreichen Ödemen (Kneissl, 2004; Jurina, 2010).

Zur Beeinflussung der Gewebeparameter können zusätzlich Kontrastmittel eingesetzt werden, die in der Regel intravenös, eventuell auch intraartikulär, appliziert werden. Diese Kontrastmittel sind paramagnetische Substanzen (im Allgemeinen Gadolinium-Chelate), die das Resonanzsignal verändern und damit die Bildqualität beeinflussen. Organspezifische Kontrastmittel werden in der Veterinärmedizin noch nicht routinemäßig eingesetzt, finden aber zu Forschungszwecken durchaus verbreitet Anwendung. Weiterhin ist es dank zahlreicher spezieller Untersuchungen möglich, die Diffusion oder Perfusion von Geweben darzustellen oder Angiographien durchzuführen (Kneissl, 2004; Jurina, 2010).

2.7.3 Magnetresonanztomographie bei ZNS-Erkrankungen

Aufgrund der hohen Auflösung und des guten Weichteilkontrastes, den man mit der Magnetresonanztomographie erreichen kann, wird dieses bildgebende Verfahren in der Vergangenheit vor allem in der Humanmedizin eingesetzt, um im ZNS normale von abnormalen Strukturen voneinander unterscheiden zu können. Ein Vorteil gegenüber der Computertomographie sind die ausbleibenden Artefakte durch Strahlungsaufhärtung ausgehend von dichten, kompakten Knochen. Sie ist also besonders zur Darstellung der mittleren und caudalen Schädelgrube geeignet. Vor Etablierung dieser neuen Methoden sind die diagnostische Möglichkeiten zur intracraniellen Untersuchung auf indirekte oder mehr invasive Techniken beschränkt. Die Schwierigkeit ohne diese neuartigen Techniken Läsionen im Gehirn exakt zu lokalisieren, schließt therapeutische neurochirurgische Eingriffe von vornherein aus. Die Magnetresonanztomographie erlaubt eine genauere Diagnose und eine akkurate Lokalisation der Läsionen und eröffnet somit größere therapeutische Möglichkeiten und ein verbessertes Management von Patienten mit neurologischen Erkrankungen (Thomson et al., 1993).

In Krankheiten, die eine Demyelination verursachen, verändert sich die Zusammensetzung des Myelins hinsichtlich eines erniedrigten Lipidanteils und eines erhöhten Wasseranteils, weiterhin verursachen sie Gliosen. So entsteht eine Signalabschwächung, die durch eine Verlängerung der T_1 -Zeit bei T_1 -gewichteten Bildern zustande kommt. Flüssigkeitsansammlungen erhöhen den T_2 -Wert und verstärken die Signalintensität bei T_2 -gewichteten Aufnahmen (Thomson et al., 1993). Im Menschen erweist sich die Magnetresonanztomographie als sehr sensitiv zur Diagnose der Multiplen Sklerose, da sich mit ihrer Hilfe demyelinisierte Gewebeanteile identifizieren lassen (Bydder et al., 1983; Lukes et al., 1983). Ebenso kann das Ausmaß der Läsionen im Cerebrum, im Hirnstamm, im Cerebellum und im Rückenmark beurteilt werden (Young et al., 1981; Bydder et al., 1982). Auch bei Arteriosklerose werden Veränderungen der weißen Substanz festgestellt (Bydder et al., 1983; Kinkel et al., 1985). In der Veterinärmedizin kann die Magnetresonanztomographie sehr hilfreich sein, um Krankheiten zu identifizieren, die mit einer Demyelination einhergehen (Thomson et al., 1993).

3 Eigene Untersuchungen

In der vorliegenden Arbeit soll die Größe des Corpus callosum im Zusammenhang mit dem mHG-Volumen und der hemisphärischen Asymmetrie betrachtet werden, die von Schneider und Mitarbeitern (2009) untersucht wurde. Die Korrelation zwischen der mHG-Volumenasymmetrie und der Größe des Corpus callosum sowie zwischen der mHG-Volumenreduktion und der Größe des Corpus callosum sollte am stärksten im hinteren Bereich des mittleren Drittels des Corpus callosum ausgeprägt sein, da dort die meisten auditorischen Fasern verlaufen.

Es wird angenommen, dass ein volumenreduzierter mHG zusammen mit einem Corpus callosum, das in genau den Bereichen kleiner ist, die für die Übertragung auditorischer Information zuständig sind, ein geringeres Ausmaß an tonischer Inhibition generiert und somit die Tinnitus-Entstehung begünstigt (Schneider et al., 2009; Diesch et al., 2010a).

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Patienten und Kontrollpersonen

In der vorliegenden Studie wurden 63 Patienten mit chronischem Tinnitus und 45 gesunde Kontrollprobanden untersucht. Zu erfüllende Kriterien für die Tinnitusgruppe waren ein chronischer tonaler oder quasi-tonaler Tinnitus mit einer Tinnitus-Frequenz über 1 kHz. Die Erkrankung wurde als „chronisch“ definiert, wenn der Beginn mindestens sechs Monate zurücklag. Die Kontrollpersonen hingegen zeigten weder Symptome eines akuten noch eines chronischen Tinnitus.

Eine weitere Klassifizierung der Teilnehmer wurde durch die Einteilung in eine Musiker-Gruppe und eine Gruppe mit Nicht-Musikern vorgenommen. Die Einschlusskriterien für die „Musiker“ waren einerseits eine professionelle berufliche musikalische Expertise und andererseits die Resultate eines Musikalitäts-Tests (Advanced Measures of Music Audiation = AMMA), in dem eine Mindestpunktzahl von 25 erreicht werden musste. Die Ergebnisse dieses Tests sind unabhängig von der musikalischen Erfahrung und spiegeln lediglich die Begabung wider. Unter den 63 Patienten waren 25 Musiker, und in der Kontrollgruppe (n = 45) befanden sich 34 Musiker (siehe Tabelle 3.1).

3 Eigene Untersuchungen

Die entstandenen Gruppen waren: Nicht-Musiker ohne Tinnitus (die Gruppe NN), Musiker ohne Tinnitus (die Gruppe MN), Nicht-Musiker mit Tinnitus (die Gruppe NT) und Musiker mit Tinnitus (die Gruppe MT).

Bei den Tinnitus-Patienten wurden weiterhin die Lateralisation des Tinnitus, das Ausmaß des Hörverlustes, die Frequenz des Tinnitus, das minimale Tinnitus-maskierende Level und der individuell empfundene Schweregrad des Tinnitus anhand des „Tinnitus Questionnaire“ (TQ) bestimmt.

Ein Großteil der erhobenen Daten wurde zuvor für eine Studie zur Vermessung des Heschlschen Gyrus in Tinnitus-Patienten verwendet (Schneider et al., 2009), jedoch konnten nicht alle gesicherten Daten gelesen werden. Zusätzlich wurden einige neue Patientendaten erhoben und in der vorliegenden Arbeit ausgewertet.

Nach ausführlicher Aufklärung über Ziel und Methodik dieser Studie unterzeichneten alle Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter eine Einverständniserklärung für die Teilnahme an der vorliegenden Arbeit. Zuvor hatte die lokale Ethikkommission der Universität Heidelberg am 21.06.2005 ihr Einverständnis für diese Studie gegeben.

	NN	MN	NT	MT
n [gesamt]	11	34	38	25

Tabelle 3.1: Verteilung der Patienten auf die vier Untersuchungsgruppen NN, MN, NT und MT. n: Patientenzahl, NN: Nicht-Musiker ohne Tinnitus, MN: Musiker mit Tinnitus, NT: Nicht-Musiker mit Tinnitus, MT: Musiker mit Tinnitus.

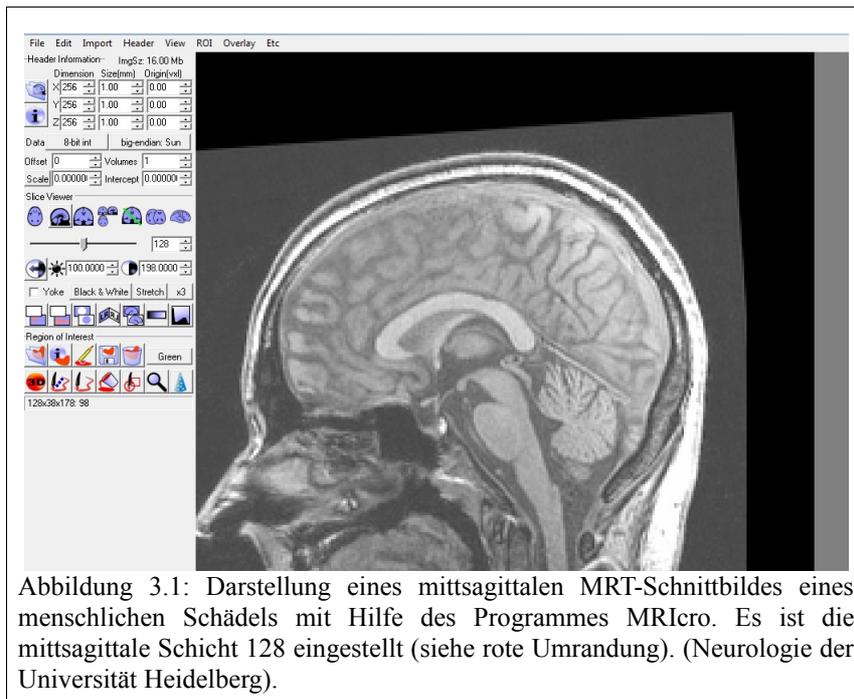
3.1.2 Magnetresonanztomographische Aufnahmen

Von allen Patienten und Kontrollpersonen wurden sagittal ausgerichtete T₁-gewichtete magnetresonanztomographische Sequenzen des Gehirns erstellt. Die Daten wurden mit Hilfe eines 3 Tesla Siemens Trio (MPRAGE) mit einer 12-Kanal-Kopfspule erhoben. Es wurden von jedem Gehirn 256 Schichten mit einer Schichtdicke von 1 mm aufgenommen. Die Repetitionszeit betrug 1930 ms und die Echozeit 4.38 ms. Die Matrix betrug 256 x 256 Pixel.

3 Eigene Untersuchungen

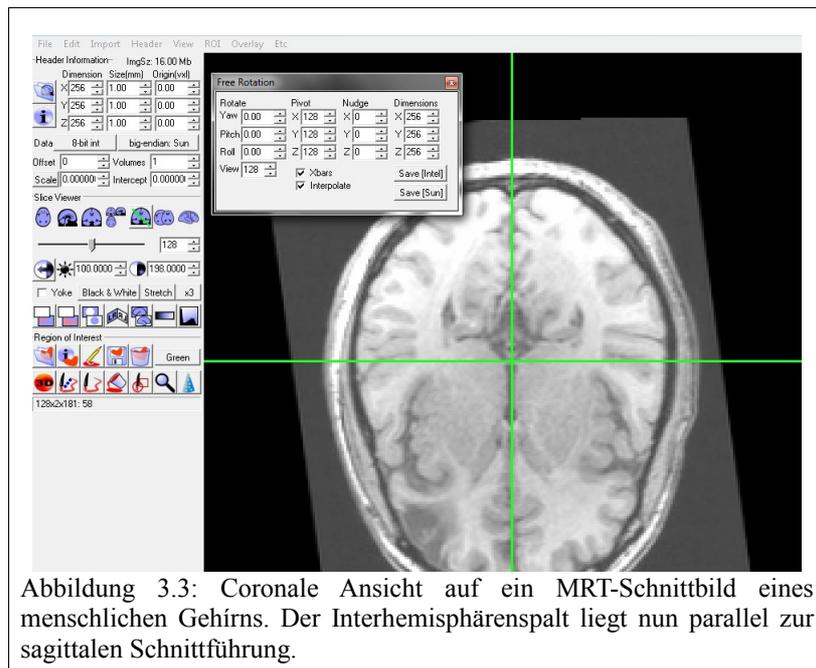
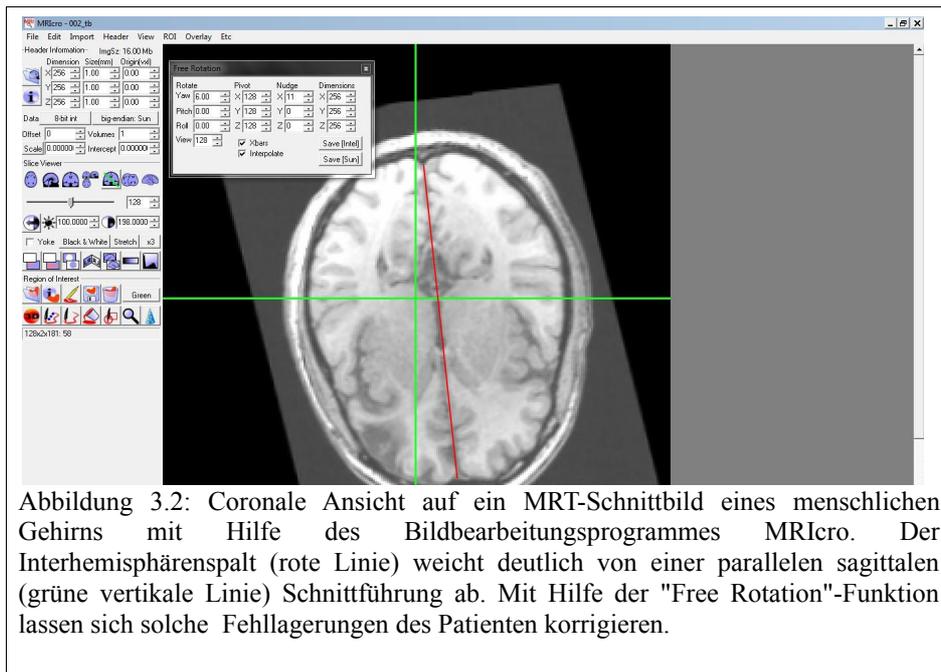
3.1.3 Bearbeitung der MRT-Bilder mit Hilfe von Bildbearbeitungsprogrammen

Mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogrammes MRICro (Version 1.40) wurden die medizinische Bilddaten im Folgenden weiter bearbeitet. Das Programm ermöglicht ein schichtweises Betrachten der dreidimensionalen MRT-Volumina (siehe Abbildung 3.1) und die Identifizierung sogenannter „Regions of Interest“ (ROI).



Als erstes wurden im Folgenden Fehllagerungen des Kopfes im Aufnahmebereich im transversen Schnittbild mit Hilfe der „Free Rotation“-Funktion korrigiert, so dass der Interhemisphärenspalt parallel zur sagittalen Schnittführung ausgerichtet wurde (siehe Abbildung 3.2 und Abbildung 3.3).

3 Eigene Untersuchungen



Die Schicht 128 ist nach Korrektur exakt die mittlere Schicht der MRT-Aufnahme (siehe Abbildung 3.3). Diese und die Schichten 127 und 129 wurden zur Auswertung herangezogen.

In der sagittalen Ansicht wurde nun eine dreidimensionale „Region of interest“ (ROI) definiert. Die

3 Eigene Untersuchungen

Funktion „Create image intensity defined 3D ROIs“ erlaubt die Definition bestimmter Bereiche innerhalb des Bildes aufgrund von Intensitätsunterschieden in den Graustufen des MRT-Bildes. Man wählt hierzu einen beliebigen Punkt innerhalb der Struktur, die von Interesse ist, aus und kann durch Angabe von zwei Schwellenwerten und eines Radius die Abgrenzung zu den umliegenden Strukturen definieren. Da sich das Corpus callosum als sehr helle Struktur auf den einzelnen Schnittbildern sehr gut von den umliegenden Gehirnbereichen abgrenzt, kann es mit Hilfe dieser Funktion gut aus den Aufnahmen herausgearbeitet werden (siehe Abbildung 3.4).

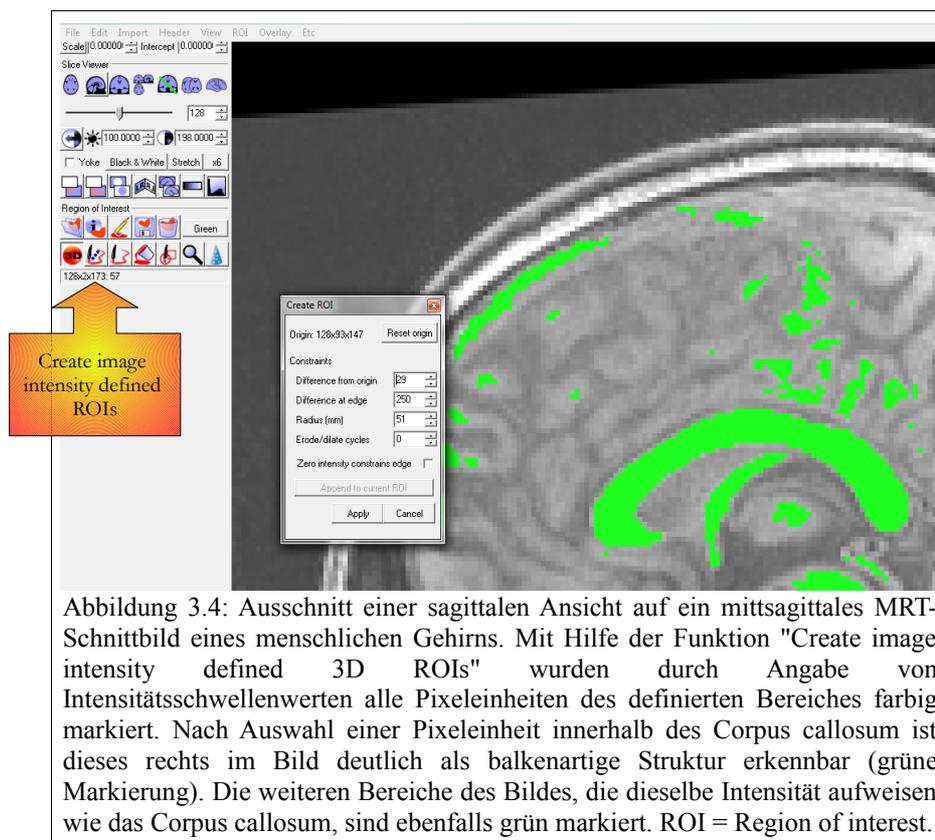


Abbildung 3.4: Ausschnitt einer sagittalen Ansicht auf ein midsagittales MRT-Schnittbild eines menschlichen Gehirns. Mit Hilfe der Funktion "Create image intensity defined 3D ROIs" wurden durch Angabe von Intensitätsschwellenwerten alle Pixeleinheiten des definierten Bereiches farbig markiert. Nach Auswahl einer Pixeleinheit innerhalb des Corpus callosum ist dieses rechts im Bild deutlich als balkenartige Struktur erkennbar (grüne Markierung). Die weiteren Bereiche des Bildes, die dieselbe Intensität aufweisen wie das Corpus callosum, sind ebenfalls grün markiert. ROI = Region of interest.

Die nun definierten ROIs können aus der aktuellen Ansicht „herausgeschnitten“ und als neues Bild im Analyze-Format zur weiteren Bearbeitung gespeichert werden. Da in der vorliegenden Arbeit nur das Corpus callosum und nicht die anderen markierten Bereiche von Interesse sind, wird aus den ROI-Bildern das Corpus callosum herausgearbeitet. Mit der Zeichenfunktion „Pen for drawing object outline (open)“ kann man Objekte auf einzelnen Schnittbildern frei Hand markieren, indem man eine äußere Umrandung festlegt. So ist es möglich, das Corpus callosum auf den Schichten 127, 128 und 129 von den anderen Bereichen des ROI abzugrenzen und schichtweise separat zu

3 Eigene Untersuchungen

speichern (siehe Abbildung 3.5).

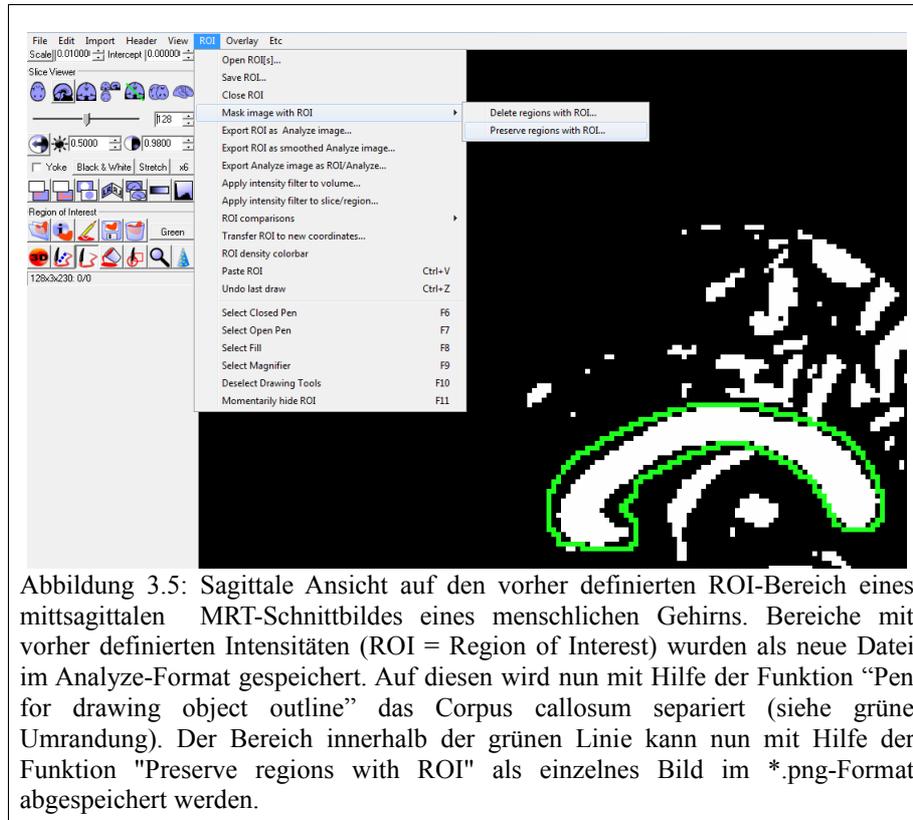


Abbildung 3.5: Sagittale Ansicht auf den vorher definierten ROI-Bereich eines midsagittalen MRT-Schnittbildes eines menschlichen Gehirns. Bereiche mit vorher definierten Intensitäten (ROI = Region of Interest) wurden als neue Datei im Analyze-Format gespeichert. Auf diesen wird nun mit Hilfe der Funktion "Pen for drawing object outline" das Corpus callosum separiert (siehe grüne Umrandung). Der Bereich innerhalb der grünen Linie kann nun mit Hilfe der Funktion "Preserve regions with ROI" als einzelnes Bild im *.png-Format abgespeichert werden.

Von den drei einzelnen ausgewählten Schichten wurde nun jeweils das Corpus callosum als *.png-File zur Bearbeitung in anderen Programmen gespeichert (siehe Abbildung 3.6).

3 Eigene Untersuchungen

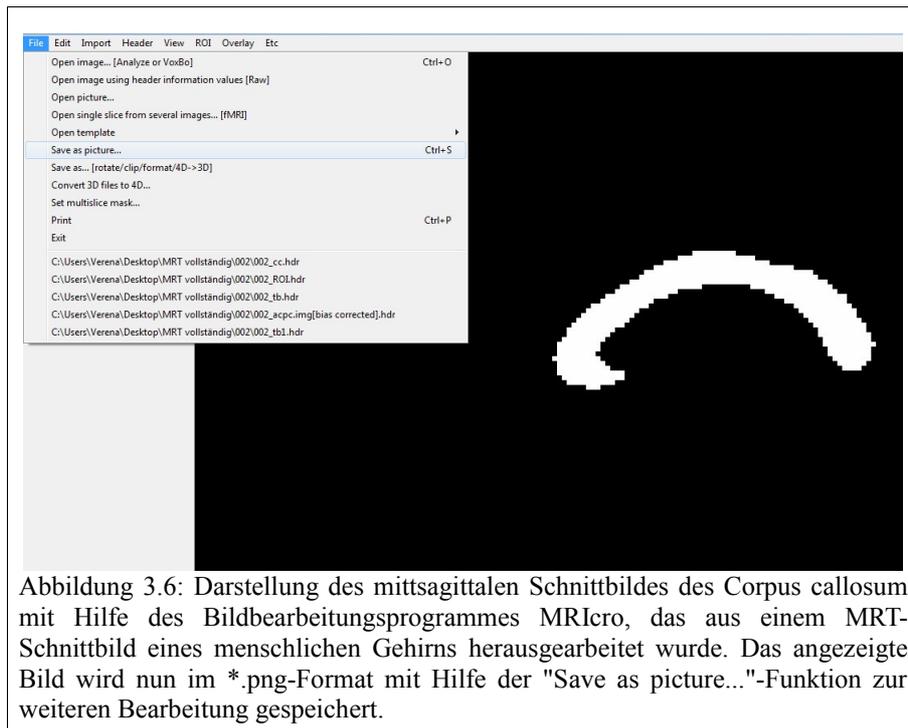
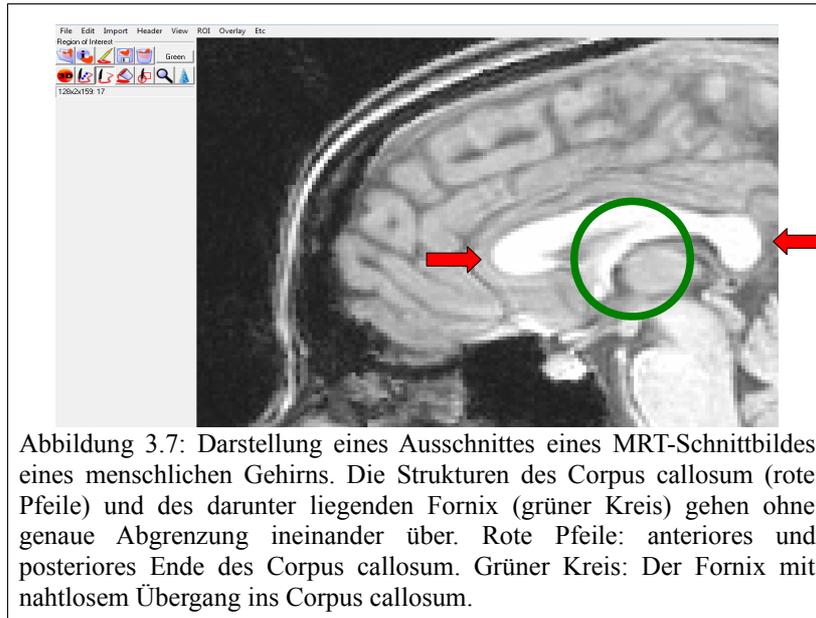


Abbildung 3.6: Darstellung des midsagittalen Schnittbildes des Corpus callosum mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogrammes MRicro, das aus einem MRT-Schnittbild eines menschlichen Gehirns herausgearbeitet wurde. Das angezeigte Bild wird nun im *.png-Format mit Hilfe der "Save as picture..."-Funktion zur weiteren Bearbeitung gespeichert.

Bei zufriedenstellender Bildqualität sind die beschriebenen Bearbeitungsschritte gut und schnell durchzuführen. Ist jedoch die Bildqualität schlecht und können die einzelnen Strukturen aufgrund der Intensität nicht gut voneinander abgegrenzt werden, stößt man schnell auf Schwierigkeiten. Sehr häufig geht der Fornix, der auf MRT-Bildern durch eine fast identische Intensität im unteren hinteren Bereich des Corpus callosum auffällt, ohne Grenze in dieses über (siehe Abbildung 3.7). In diesen Fällen muss eine manuelle Korrektur vorgenommen werden. Aber auch die Abgrenzung zu anderen umgebenden Strukturen kann sehr undeutlich sein und das Herausarbeiten mit den oben genannten Hilfsmitteln erschweren.

3 Eigene Untersuchungen



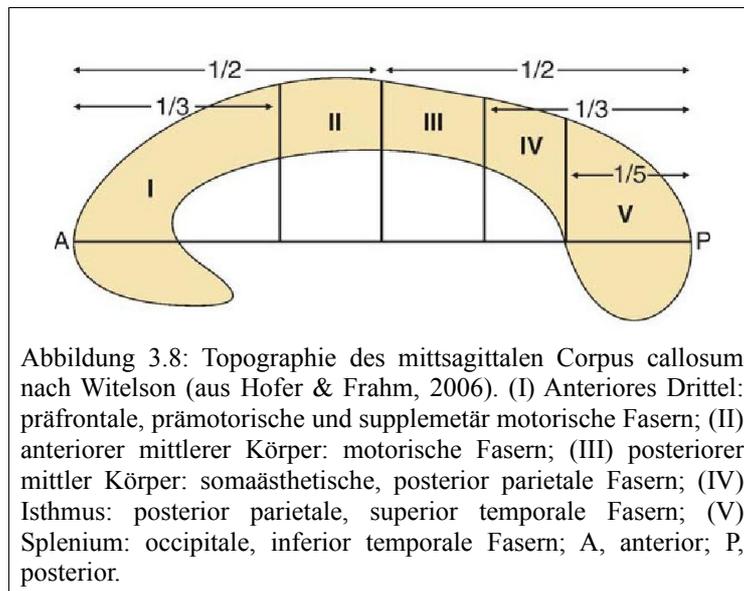
3.1.4 Vermessung des Corpus callosum

Die am häufigsten verwendete Methode zur Vermessung des Corpus callosum und zur Untersuchung verschiedener Untereinheiten ist die Methode nach Witelson (1989). Da dieses Schema auf Untersuchungen nicht-menschlicher Primaten beruht und nicht exakt die topographischen Gegebenheiten beim Menschen widerspiegelt, wurden in dieser Studie sowohl das Schema nach Witelson (1989) als auch das modifizierte Witelson-Schema von Hofer & Frahm (2006) verwendet.

Bei dem Schema nach Witelson (1989) wird das Corpus callosum der Länge nach, nämlich entlang seiner längsten Achse, in fünf Unterbereiche eingeteilt (siehe Abbildung 3.8). Die Unterteilungslinien liegen an folgenden Punkten entlang dieser Achse: bei Ein-drittel [1/3], bei Einhalb [1/2], bei Zwei-dritteln [2/3] und bei Vier-fünfteln [4/5]; auf diese Weise entstehen 5 Subregionen. Die einzelnen Unterabteilungen spiegeln die topographischen Projektionen zwischen den Hemisphären nicht exakt wieder, werden aber als grobe Anhaltspunkte genutzt. Die Region I enthält hauptsächlich Fasern der präfrontalen, prämotorischen und ergänzenden motorischen Cortexareale, der Bereich II projiziert vor allem auf den motorischen Cortex, und die Region III enthält somatosensorische und posterior parietale Fasern. Der Bereich IV stellt den Isthmus dar und projiziert auf posterior parietale und superior temporale Cortexareale, während die Region V das Splenium repräsentiert und Fasern des occipitalen Cortex und des inferior temporalen Cortex

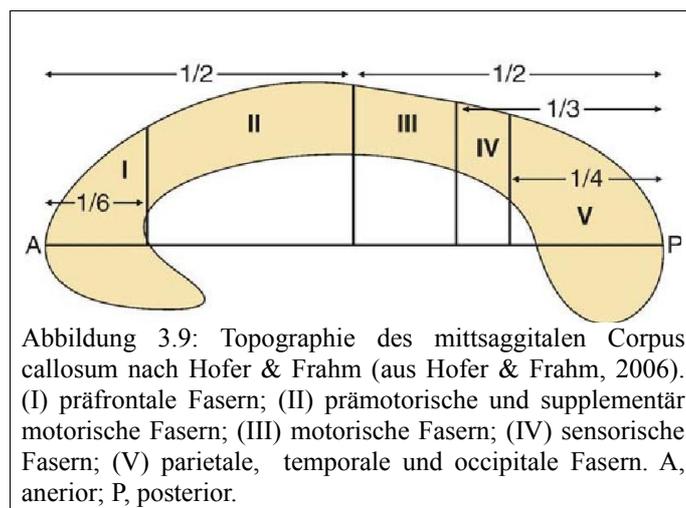
3 Eigene Untersuchungen

beinhaltet (Hofer & Frahm, 2006).



Hofer & Frahm (2006) haben das Schema nach Witelson (1989) mittels Diffusions-Tensor-Bildgebung, einer Methode, die eine einzigartige Einsicht in die Mikrostruktur der weißen Substanz ermöglicht (Basser & Pierpaoli, 1996), überarbeitet. Die Ergebnisse von Witelson (1989) stammen von nicht-menschlichen Primaten, weshalb die Anwendbarkeit des Schemas beim Menschen umstritten ist. Um das Schema zu überprüfen bzw. an das humane Corpus callosum anzupassen, führten Hofer & Frahm (2006) eine Studie am Menschen mithilfe der Diffusion-Tensor-Bildgebung durch. Die dahinter liegende Idee ist, ein Unterteilungsschema für das menschliche Corpus callosum zu finden, nach welchem man ganz bestimmten Subregionen die genauen Funktionsbereiche zuordnen kann. Hofer & Frahm (2006) erhielten ein ähnliches, jedoch leicht verschobenes Klassifizierungsschema wie Witelson (1989) mit folgenden vertikalen Unterteilungslinien (siehe Abbildung 3.4): Ein-sechstel [$1/6$], Ein-halb [$1\frac{1}{2}$], Zwei-drittel [$2/3$] und Drei-viertel [$3/4$]. Region I enthält Fasern des präfrontalen Cortex, der Bereich II projiziert auf prämotorische und supplementäre motorische Cortexareale, Region III enthält Fasern des motorischen Cortex, Region IV des sensorischen Areals und Region V projiziert auf parietale, temporale und occipitale Cortexbereiche (Hofer & Frahm, 2006). Die Änderungen betreffen hauptsächlich den vorderen Bereich und einen Teil des mittleren Körpers.

3 Eigene Untersuchungen



3.1.5 Berechnung der Pixelanzahl

Zur Berechnung der Pixelanzahlen der einzelnen Subregionen des Corpus callosum wurde die Matlab Image Toolbox verwendet. MATLAB steht für MATrix LABoratory und ist eine Programmiersprache, die häufig Anwendung für technische Berechnungen findet. Mehr Informationen über MATLAB, MathWorks und den Erwerb von Lizenzen findet man unter: www.mathworks.com.

Mit Hilfe der Matlab Image Toolbox kann man auf einfache Art und Weise die im vorherigen Schritt erstellten Bilder im *.png-Format auswerten, in dem das Programm die Bilder automatisch in die vorgegebenen Schemata einteilt und die Pixelanzahl der einzelnen Klassifizierungsbereiche und der Gesamtfläche berechnet. Da sich die Schemata nach Witelson (1989) und Hofer & Frahm (2006) an der längsten Achse des Corpus callosum orientieren, wurden einige Bilder in einem vorherigen automatischen Schritt entsprechend dieser Achse ausgerichtet. Als Ausgabe des Programmes erhielt man eine Grafikdatei, in der das Corpus callosum nach Witelson (1989) (siehe Abbildung 3.10) eingeteilt wurde, eine Grafikdatei mit der Einteilung nach Hofer & Frahm (2006) (siehe Abbildung 3.11) und die Ergebnisse der Pixelberechnung (siehe Tabelle 3.2).

3 Eigene Untersuchungen

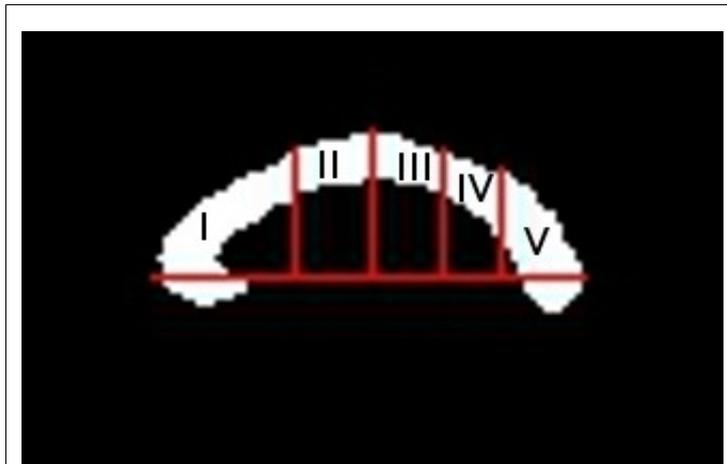


Abbildung 3.10: Querschnitt des Corpus callosum nach Herausarbeiten eines Schnittbildes aus einer MRT-Aufnahme mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogrammes MRICro zur topographischen Darstellung des Corpus callosum nach dem Schema von Witelson (1989). Das Corpus callosum wurde mit Hilfe der MATLAB Image Toolbox entlang seiner längsten Achse ausgerichtet und in die nach Witelson (1989) definierten Subregionen eingeteilt.



Abbildung 3.11: Querschnitt des Corpus callosum nach Herausarbeiten eines Schnittbildes aus einer MRT-Aufnahme mit Hilfe des Bildbearbeitungsprogrammes MRICro zur topographischen Darstellung des Corpus callosum nach dem Schema von Hofer & Frahm (2006). Das Corpus callosum wurde mit Hilfe der MATLAB Image Toolbox entlang seiner längsten Achse ausgerichtet und in die nach Hofer & Frahm (2006) definierten Subregionen eingeteilt.

3 Eigene Untersuchungen

Images/003_ROI_127.png	Images/003_ROI_128.png	Images/003_ROI_129.png
Hofer Schema Area I : 162 Area II : 143 Area III: 61 Area IV : 34 Area V : 181 Summe : 581	Hofer Schema Area I : 162 Area II : 158 Area III: 70 Area IV : 34 Area V : 177 Summe : 601	Hofer Schema Area I : 173 Area II : 148 Area III: 71 Area IV : 33 Area V : 176 Summe : 601
Witelson Schema Area I : 237 Area II : 68 Area III: 61 Area IV : 56 Area V : 159 Summe : 581	Witelson Schema Area I : 248 Area II : 72 Area III: 70 Area IV : 54 Area V : 157 Summe : 601	Witelson Schema Area I : 252 Area II : 69 Area III: 71 Area IV : 58 Area V : 151 Summe : 601

Tabelle 3.2: Ausgabe der Pixelberechnung der einzelnen Unterbereiche des Corpus callosum nach Bearbeitung mit der Matlab Image Toolbox. Die Tabelle enthält die Ergebnisse des Bildes Nr. 003, wobei in der linken Spalte die Resultate der Schicht 127, in der mittleren Spalte die Resultate der 128. Schicht und in der rechten Spalte die Ergebnisse von Schicht 129 dargestellt sind. Es wurden sowohl die Pixelanzahl der einzelnen Subregionen (Area I - V) der Schemata nach Witelson (1989) und Hofer & Frahm (2006) als auch die der gesamte Corpus callosum-Querschnittsfläche berechnet. ROI = Region of Interest.

3.1.6 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistiksoftware R (A Programming Environment for Data Analysis and Graphics, Version 2.13.0) und des Statistikprogrammes SPSS (PASW Statistics 18 Version 18.0.0).

Signifikante Unterschiede in der Fläche des gesamten Corpus callosum und seiner Subregionen zwischen den Gruppen wurden durch eine lineare Regressionsanalyse untersucht. Mit Hilfe der Regression versucht man (lineare) Vorhersageregeln für Variablen zu berechnen.

Grundlage der linearen Regressionsanalyse ist oft ein Modell aus mehreren hypothetischen Zusammenhängen. Es wurden hierbei folgende Faktoren in Betracht gezogen: „Musiker“, „Tinnitus“, „Geschlecht“ und die Interaktionen zwischen „Musiker“ und „Geschlecht“, zwischen „Musiker“ und „Tinnitus“ und zwischen „Tinnitus“ und „Geschlecht“.

Da eine signifikante lineare Korrelation zwischen der Gesamtgröße des Corpus callosum und des geschätzten Gesamthirnvolumens bestand, wurde die gemessene Corpus callosum-Querschnittsfläche in Abhängigkeit von der Gehirngröße standardisiert.

3 Eigene Untersuchungen

Um den Zusammenhang zwischen Veränderungen im Cortexvolumen und der Querschnittsfläche des Corpus callosum und seiner Unterbereiche Hofer I – V und Witelson I – V zu untersuchen, wurde eine Korrelationsanalyse mit den Volumina des primären auditorischen Cortex (PAC) der rechten und linken Hemisphäre und den Segmenten des Corpus callosum als Variablen durchgeführt.

Des Weiteren wurde die Korrelation zwischen der Asymmetrie der Volumina der Heschlschen Gyri der rechten (V_{RH}) und linken Hemisphäre (V_{LH}) und der Größe des Corpus callosum und seiner Unterbereiche berechnet. Hierzu wurde der Asymmetrieindex δ_s folgendermaßen bestimmt: $\delta_s = (V_{RH} - V_{LH}) / (V_{RH} + V_{LH})$. Es wurde sowohl die Asymmetrie der gesamten Heschlschen Gyri als auch die Asymmetrie seiner lateral-anterioren Anteile und seiner medial-posterioren Anteile in Betracht gezogen und auf ihre jeweilige Korrelation mit dem Corpus callosum untersucht.

Alle Ergebnisse wurden als signifikant angesehen, wenn die Signifikanz bei $p < 0,05$ lag.

Zur Darstellung der Intra-Rater-Reliabilität (Reliabilität der Methode bei mehrfachen Messungen eines Untersuchers) wurde auf zehn beliebigen MRT-Aufnahmen das Corpus callosum ein zweites Mal vermessen. Zur Prüfung der Inter-Rater-Reliabilität (Reliabilität der Methode bei verschiedenen Untersuchern) wurden zehn willkürlich gewählte MRT-Aufnahmen von einer zweiten Person vermessen. Hierzu wurde auf den schon ausgerichteten MRT-Schnittbildern die „Region of Interest“ neu definiert und somit die Querschnittsfläche des Corpus callosum unabhängig von den ersten Messungen bestimmt. Zum Vergleich der Übereinstimmung der Messungen wurde Crohnbachs Alpha bestimmt, das Werte zwischen 0 und +1 annehmen kann. Je näher der errechnete Wert an +1 heranreicht, desto größer ist die Übereinstimmung. Werte $> 0,8$ gelten im Allgemeinen als akzeptabel und Werte $> 0,9$ als sehr gut.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Studie an den Tinnitus-Patienten

Bei den Tinnitus-Patienten ergeben sich im Mittelwertvergleich der Corpus callosum-Subregionen I bis V bei Vergleich der Gruppen signifikante Unterschiede zwischen den Tinnitus-Patienten und der Kontrollgruppe im Bereich III, dem einzigen Bereich, der in beiden verwendeten Schemata nach Witelson (1989) und nach Hofer & Frahm (2006) identisch ist (siehe Tabelle 4.1).

Der Mittelwert für die gesamte Corpus callosum-Fläche beträgt $657,16 \text{ mm}^2$ ($s = 88,91$) bei den Patienten und $673,78 \text{ mm}^2$ ($s = 87,35$) bei den Kontrollen.

Eine Untersuchung der linearen Korrelation zwischen der Gesamtfläche des Corpus callosum und des Gesamthirnvolumens ergibt eine Signifikanz von 0,000. Die Werte für die Corpus callosum-Subregionen werden deswegen im Folgenden zusätzlich nach Standardisierung im Bezug zur Gesamtgehirnvolumen analysiert, um die interindividuelle Unterschiede so gering wie möglich zu halten.

Der Mittelwert für die Witelson-I-Fläche beträgt $258,82 \text{ mm}^2$ ($s = 40,60$) bei den Patienten und $267,15 \text{ mm}^2$ ($s = 43,54$) bei den Kontrollen ($p = 0,5240$ bzw. $p = 0,4598$ für die standardisierten Werte); für die Witelson-II-Fläche $75,90 \text{ mm}^2$ ($s = 11,27$) bei den Patienten und $79,65 \text{ mm}^2$ ($s = 11,66$) bei den Kontrollen, ($p = 0,1781$ bzw. $p = 0,18008$ für die standardisierten Werte); für die Witelson-III-Fläche $69,87 \text{ mm}^2$ ($s = 11,09$) bei den Patienten und $74,46 \text{ mm}^2$ ($s = 11,29$) bei den Kontrollen, ($p = 0,0069$ bzw. $p = 0,00701$ für die standardisierten Werte); für die Witelson-IV-Fläche $63,00 \text{ mm}^2$ ($s = 14,37$) bei den Patienten und $62,26 \text{ mm}^2$ ($s = 12,07$) bei den Kontrollen, ($p = 0,518$ bzw. $p = 0,526$ für die standardisierten Werte); für die Witelson-V-Fläche $189,55 \text{ mm}^2$ ($s = 32,16$) bei den Patienten und $190,41 \text{ mm}^2$ ($s = 27,61$) bei den Kontrollen, ($p = 0,209$ bzw. $p = 0,2000$ für die standardisierten Werte).

Der Mittelwert für die Hofer-I-Fläche beträgt $175,66 \text{ mm}^2$ ($s = 29,61$) bei den Patienten und $180,57 \text{ mm}^2$ ($s = 34,61$) bei den Kontrollen, ($p = 0,1991$ bzw. $p = 0,15515$ für die standardisierten Werte); für die Hofer-II-Fläche $159,08 \text{ mm}^2$ ($s = 25,34$) bei den Patienten und $166,20 \text{ mm}^2$ ($s = 26,19$) bei den Kontrollen, ($p = 0,71332$ bzw. $p = 0,7028$ für die standardisierten Werte); für die Hofer-III-Fläche $69,87 \text{ mm}^2$ ($s = 11,09$) bei den Patienten und $74,46 \text{ mm}^2$ ($s = 11,29$) bei den Kontrollen, ($p = 0,0069$ bzw. $p = 0,00701$ für die standardisierten Werte); für die Hofer-IV-Fläche $36,48 \text{ mm}^2$ ($s =$

4 Ergebnisse

8,22) bei den Patienten und 36,93 mm² (s = 7,48) bei den Kontrollen, (p = 0,1393 bzw. p = 0,1382 für die standardisierten Werte); für die Hofer-V-Fläche 216,03 mm² (s = 35,67) bei den Patienten und 215,63 mm² (s = 30,93) bei den Kontrollen, (p = 0,352 bzw. p = 0,357 für die standardisierten Werte).

	Tinnitus		Nicht-Tinnitus		Signifikanz (p)	Signifikanz nach Standardisierung (p)
	Mittelwert [mm ²]	Standardabweichung	Mittelwert [mm ²]	Standardabweichung		
Hofer I	175,66	29,61	180,57	34,61	0,1991	0,15515
Hofer II	159,08	25,34	166,20	26,19	0,71332	0,7028
Hofer III	69,87	11,09	74,46	11,29	0,0069*	0,00701*
Hofer IV	36,48	8,22	36,93	7,48	0,1393	0,1382
Hofer V	216,03	35,67	215,63	30,93	0,352	0,357
Witelson I	258,82	40,60	267,15	43,54	0,5240	0,4598
Witelson II	75,90	11,27	79,65	11,66	0,1781	0,18008
Witelson III	69,87	11,09	74,46	11,29	0,0069*	0,00701*
Witelson IV	63,00	14,37	62,26	12,07	0,518	0,526
Witelson V	189,55	32,16	190,41	27,61	0,209	0,2000

Tabelle 4.1: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Corpus callosum-Subregionen Hofer I, Hofer II, Hofer III, Hofer IV, Hofer V, Witelson I, Witelson II, Witelson III, Witelson IV, Witelson V im Vergleich zwischen Patienten mit Tinnitus (= "Tinnitus") und gesunden Kontrollprobanden (= "Nicht-Tinnitus") mit Angabe der Signifikanz vor und nach der Standardisierung der Corpus callosum-Größe in Bezug zum Gesamthirnvolumen. *Signifikanz < 0.05.

Beim Vergleich der Musiker-Gruppe mit den Nicht-Musikern findet man signifikante Unterschiede in den Subregionen Hofer II und Hofer IV sowie in der Witelson-I- und Witelson-II-Fläche (siehe Tabelle 4.2).

Der Mittelwert für die Witelson-I-Fläche beträgt 266,62 mm² (s = 41,21) bei den Musikern und 257,06 mm² (s = 42,55) bei den Kontrollen, (p = 0,0100 bzw. p = 0,03072 für die standardisierten Werte); für die Witelson-II-Fläche 78,98 mm² (s = 11,81) bei den Musikern und 75,65 mm² (s = 10,02) bei den Kontrollen, (p = 0,0232 bzw. p = 0,00725 für die standardisierten Werte); für die Witelson-III-Fläche 72,03 mm² (s = 10,88) bei den Musikern und 71,56 mm² (s = 12,04) bei den Kontrollen, (p = 0,9744 bzw. p = 0,28534 für die standardisierten Werte); für die Witelson-IV-Fläche 62,37 mm² (s = 12,34) bei den Musikern und 63,08 mm² (s = 14,71) bei den Kontrollen, (p = 0,105 bzw. p = 0,354 für die standardisierten Werte); für die Witelson-V-Fläche 191,70 mm² (s =

4 Ergebnisse

27,78) bei den Musikern und 187,69 mm² (s = 33,07) bei den Kontrollen, (p = 0,756 bzw. p = 0,1829 für die standardisierten Werte).

Der Mittelwert für die Hofer-I-Fläche beträgt 179,53 mm² (s = 32,67) bei den Musikern und 175,52 mm² (s = 30,82) bei den Kontrollen, (p = 0,1842 bzw. p = 0,03072 für die standardisierten Werte); für die Hofer-II-Fläche 166,05 mm² (s = 25,27) bei den Musikern und 157,19 mm² (s = 25,93) bei den Kontrollen, (p = 0,00313 bzw. p = 0,0199 für die standardisierten Werte); für die Hofer-III-Fläche 72,03 mm² (s = 10,88) bei den Musikern und 71,56 mm² (s = 12,04) bei den Kontrollen, (p = 0,9744 bzw. p = 0,28534 für die standardisierten Werte); für die Hofer-IV-Fläche 36,38 mm² (s = 7,40) bei den Musikern und 37,04 mm² (s = 8,51) bei den Kontrollen, (p = 0,0216 bzw. p = 0,0065 für die standardisierten Werte); für die Hofer-V-Fläche 217,68 mm² (s = 31,69) bei den Musikern und 213,58 mm² (s = 36,02) bei den Kontrollen, (p = 0,198 bzw. p = 0,779 für die standardisierten Werte).

	Musiker		Nicht-Musiker		Signifikanz (p)	Signifikanz nach Standardisierung (p)
	Mittelwert [mm ²]	Standardabweichung	Mittelwert [mm ²]	Standardabweichung		
Hofer I	179,53	32,67	175,52	30,82	0,1842	0,03072*
Hofer II	166,05	25,27	157,19	25,93	0,00313	0,0199*
Hofer III	72,03	10,88	71,56	12,04	0,9744	0,28534
Hofer IV	36,38	7,40	37,04	8,51	0,0216	0,0065*
Hofer V	217,68	31,69	213,58	36,02	0,198	0,779
Witelson I	266,62	41,21	257,06	42,55	0,0100	0,0668
Witelson II	78,98	11,81	75,65	11,02	0,0232	0,00725*
Witelson III	72,03	10,88	71,56	12,04	0,9744	0,28534
Witelson IV	62,37	12,34	63,08	14,71	0,105	0,354
Witelson V	191,70	27,78	187,69	33,07	0,756	0,1829

Tabelle 4.2: Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Corpus callosum-Subregionen Hofer I, Hofer II, Hofer III, Hofer IV, Hofer V, Witelson I, Witelson II, Witelson III, Witelson IV, Witelson V im Vergleich zwischen Musikern und Nicht-Musikern mit Angabe der Signifikanz vor und nach der Standardisierung der Corpus callosum-Größe in Bezug zum Gesamthirnvolumen. * Signifikanz < 0.05.

Eine Untersuchung der Korrelation zwischen den Volumina des primären auditorischen Cortex und den Corpus callosum-Unterbereichen Hofer I – V und Witelson I - V ergibt signifikante Effekte vor allem in den Bereichen Hofer II, Hofer IV, Witelson I und Witelson II (siehe Tabelle 4.3).

4 Ergebnisse

		CC gesamt	Hofer I	Hofer II	Hofer III	Hofer IV	Hofer V	Witelson I	Witelson II	Witelson III	Witelson IV	Witelson V
PAC R	Korre- lation nach Pearson	0,093	-0,125	0,320	0,103	-0,286	0,102	0,261	-0,189	0,103	0,084	-0,050
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,180	0,109	0,001*	0,155	0,002*	0,157	0,004*	0,031*	0,155	0,205	0,311
PAC R 1	Korre- lation nach Pearson	-0,030	-0,127	0,202	-0,054	-0,333	-0,002	0,175	-0,208	-0,054	-0,025	-0,133
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,383	0,105	0,022*	0,298	0,000*	0,494	0,041*	0,019*	0,298	0,401	0,095
PAC R 2	Korre- lation nach Pearson	0,015	-0,126	0,226	0,020	-0,298	0,047	0,192	-0,202	0,020	0,004	-0,078
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,441	0,107	0,012*	0,422	0,001*	0,322	0,028*	0,022*	0,422	0,483	0,220
PAC R 3	Korre- lation nach Pearson	0,081	-0,119	0,306	0,053	0,313	0,104	0,265	-0,204	0,053	0,072	-0,054
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,214	0,121	0,001*	0,299	0,001*	0,152	0,004*	0,021*	0,299	0,240	0,297
PAC R 4	Korre- lation nach Pearson	0,090	-0,136	0,318	0,109	-0,264	0,100	0,244	-0,179	0,109	0,087	-0,045
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,188	0,090	0,001*	0,141	0,004*	0,163	0,007*	0,038*	0,141	0,196	0,328
PAC R 5	Korre- lation nach Pearson	0,128	-0,126	0,356	0,140	-0,255	0,127	0,283	-0,179	0,140	0,110	-0,023
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,104	0,106	0,000*	0,084	0,005*	0,105	0,002*	0,038*	0,084	0,139	0,411
PAC R 6	Korre- lation nach Pearson	0,122	-0,114	0,338	0,131	-0,251	0,120	0,274	-0,171	0,131	0,097	-0,022
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,114	0,130	0,000*	0,097	0,006*	0,119	0,003*	0,046*	0,097	0,171	0,414
PAC R 7	Korre- lation nach Pearson	0,117	-0,105	0,313	0,144	-0,236	0,114	0,259	-0,164	0,144	0,118	-0,032
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,124	0,151	0,001*	0,078	0,009*	0,131	0,005*	0,052	0,078	0,123	0,375
PAC R 8	Korre- lation nach Pearson	0,062	-0,096	0,243	0,083	0,252	0,071	0,198	-0,143	0,083	0,061	-0,059
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,270	0,173	0,008*	0,206	0,006*	0,243	0,025*	0,079	0,206	0,274	0,281

4 Ergebnisse

	seitig)											
PAC R (med)	Korre- lation nach Pearson	0,059	-0,134	0,294	0,055	-0,310	0,081	0,242	-0,205	0,055	0,053	-0,069
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,282	0,094	0,002*	0,296	0,001*	0,213	0,008*	0,021*	0,296	0,303	0,248
PAC R (lat)	Korre- lation nach Pearson	0,110	-0,113	0,320	0,128	-0,256	0,110	0,260	-0,169	0,128	0,099	-0,035
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,140	0,133	0,001*	0,104	0,005*	0,138	0,005*	0,048*	0,104	0,165	0,364
PAC L	Korre- lation nach Pearson	0,230	-0,025	0,349	0,163	-0,200	0,235	0,348	-0,147	0,163	0,181	0,088
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,011*	0,402	0,000*	0,053	0,024*	0,010*	0,000*	0,074	0,053	0,036*	0,194
PAC L 1	Korre- lation nach Pearson	0,020	-0,091	0,148	-0,012	-0,193	0,074	0,145	-0,174	-0,012	0,045	-0,024
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,420	0,186	0,072	0,455	0,028*	0,233	0,076	0,042*	0,455	0,331	0,407
PAC L 2	Korre- lation nach Pearson	0,211	-0,066	0,326	0,138	-0,140	0,249	0,307	-0,168	0,138	0,252	0,094
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,018*	0,259	0,000*	0,086	0,084	0,007*	0,001	0,048*	0,086	0,006	0,176
PAC L 3	Korre- lation nach Pearson	0,234	-0,068	0,366	0,192	-0,160	0,255	0,330	0,155	0,192	0,239	0,100
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,010*	0,251	0,000*	0,028*	0,057	0,005*	0,000*	0,062	0,028*	0,009*	0,163
PAC L 4	Korre- lation nach Pearson	0,255	-0,028	0,372	0,213	-0,173	0,250	0,357	-0,133	0,213	0,222	0,096
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,005*	0,391	0,000*	0,017*	0,043*	0,006*	0,000*	0,095	0,017*	0,014*	0,172
PAC L 5	Korre- lation nach Pearson	0,236	-0,038	0,376	0,174	-0,214	0,237	0,365	-0,156	0,174	0,171	0,089
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,009*	0,355	0,000*	0,042*	0,017*	0,009*	0,000*	0,062	0,042*	0,045*	0,192
PAC L 6	Korre- lation nach Pearson	0,221	-0,012	0,338	0,130	-0,219	0,226	0,351	-0,144	0,130	0,144	0,088
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,014*	0,453	0,000*	0,100	0,015*	0,012*	0,000*	0,077	0,100	0,078	0,193

4 Ergebnisse

PAC L 7	Korrelation nach Pearson	0,179	0,002	0,260	0,114	-0,173*	0,181	0,273	-0,099	0,114	0,118	0,070
	Signifikanz (1-seitig)	0,038*	0,491	0,005*	0,131	0,043*	0,037*	0,003*	0,164	0,131	0,123	0,247
PAC L 8	Korrelation nach Pearson	0,231	0,033	0,313	0,163	0,205	0,206	0,353	-0,117	0,163	0,134	0,077
	Signifikanz (1-seitig)	0,011*	0,372	0,001*	0,054	0,021*	0,020*	0,000*	0,125	0,054	0,093	0,223
PAC L (med)	Korrelation nach Pearson	0,224	-0,058	0,351	0,174	-0,171	0,243	0,329	-0,159	0,174	0,225	0,088
	Signifikanz (1-seitig)	0,013*	0,283	0,000*	0,043*	0,045*	0,008*	0,000*	0,059	0,043*	0,013*	0,193
PAC L (lat)	Korrelation nach Pearson	0,221	-0,003	0,327	0,148	0,207	0,216	0,342	-0,131	0,148	0,144	0,082
	Signifikanz (1-seitig)	0,014*	0,487	0,000*	0,072	0,020*	0,016*	0,000*	0,098	0,072	0,077	0,209

Tabelle 4.3: Korrelation zwischen dem Volumen des primären auditorischen Cortex (PAC) und der Querschnittsfläche des Corpus callosum und seiner Subregionen Hofer I bis Hofer V und Witelson I bis Witelson V. PAC = primärer auditorischer Cortex, L = linke Hemisphäre, R = rechte Hemisphäre; PAC R/L 1 – 8 = 8 Unterbereiche des PAC der rechten/linken Hemisphäre; med = mediale Anteile = Unterbereiche 1 - 4; lat = laterale Anteile = Unterbereiche 5 – 8.

* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant.

Bei Berechnung der Korrelation zwischen der hemisphärischen Asymmetrie δ_s der Heschlschen Gyri und der Querschnittsfläche des Corpus callosum und seiner Subregionen zeigten sich keine signifikanten Effekte. Bei der Untersuchung der Korrelation des Asymmetrieindex δ_{lat} der lateral-anterioren Anteile des Heschlschen Gyri mit dem Corpus callosum ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Effekte, wohingegen die Korrelation bei Betrachtung des Asymmetrieindex δ_{med} der medial-posterioren Anteile im Corpus callosum-Unterbereich IV signifikant war ($p = 0,039$) (siehe Tabelle 4.4).

4 Ergebnisse

		CC gesamt	Hofer I	Hofer II	Hofer III	Hofer IV	Hofer V	Witelson I	Witelson II	Witelson III	Witelson IV	Witelson V
Asymmetrie- index δ_{lat}	Korre- lation nach Pearson	0,077	0,102	0,045	-0,065	-0,119	0,080	0,151	-0,40	-0,065	-0,045	0,060
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,224	0,159	0,330	0,263	0,121	0,217	0,068	0,348	0,263	0,330	0,277
Asymmetrie- index δ_{med}	Korre- lation nach Pearson	0,135	0,070	0,060	0,026	-0,009	0,178*	0,104	0,013	0,026	0,090	0,149
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,091	0,245	0,278	0,399	0,464	0,039*	0,153	0,449	0,399	0,188	0,071
Asymmetrie- index δ_s	Korre- lation nach Pearson	0,102	0,083	0,073	-0,026	-0,073	0,102	0,154	-0,034	-0,026	0,029	0,069
	Signifi- kanz (1- seitig)	0,159	0,208	0,236	0,400	0,237	0,158	0,064	0,371	0,400	0,387	0,248

Tabelle 4.4: Korrelation zwischen dem hemisphärischen Asymmetrieindex δ_s des Heschlschen Gyrius, dem Asymmetrieindex δ_{lat} seiner lateral-anterioren Anteile, dem Asymmetrieindex seiner medial-posterioren Anteile δ_{med} und der Querschnittsfläche des Corpus callosum und seiner Subregionen Hofer I bis Hofer V und Witelson I bis Witelson V.
* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (1-seitig) signifikant.

4.2 Reliabilität der Messmethode

4.2.1 Intra-Rater-Reliabilität

Mit Hilfe der Intra-Rater-Reliabilität kann man untersuchen, inwiefern Vermessungen zu zwei verschiedenen Zeitpunkten desselben Untersuchers miteinander übereinstimmen.

Crohnbachs Alpha für die Gesamtfläche des Corpus callosum betrug 0,978, für die Hofer-I-Fläche 0,985, für die Hofer-II-Fläche 0,986, für die Hofer-III-Fläche 0,945, für die Hofer-IV-Fläche 0,983, für die Hofer-V-Fläche 0,994, für die Witelson-I-Fläche 0,981, für die Witelson-II-Fläche 0,984, für die Witelson-III-Fläche 0,945, für die Witelson-IV-Fläche 0,980 und die für die Witelson-V-Fläche 0,988.

Dieses Ergebnis zeigt eine sehr hohe Korrelation zwischen den Messungen. Die Bewertungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten können somit als übereinstimmend bezeichnet werden, was auf eine

sehr gute Intra-Rater-Reliabilität der angewandten Methode hindeutet.

4.2.2 Inter-Rater-Reliabilität

Die Inter-Rater-Reliabilität gibt Hinweise darüber, inwiefern zwei unterschiedliche Messungen, die von zwei Untersuchern durchgeführt wurden, miteinander übereinstimmen.

Crohnbachs Alpha für die Gesamtfläche des Corpus callosum betrug 0,980, für die Hofer-I-Fläche 0,989, für die Hofer-II-Fläche 0,979, für die Hofer-III-Fläche 0,959, für die Hofer-IV-Fläche 0,963, für die Hofer-V-Fläche 0,991, für die Witelson-I-Fläche 0,968, für die Witelson-II-Fläche 0,855, für die Witelson-III-Fläche 0,959, für die Witelson-IV-Fläche 0,976 und die für die Witelson-V-Fläche 0,988.

Auch die Resultate der Inter-Rater-Reliabilität zeigen eine hohe Übereinstimmung und haben mit Ausnahme einer Flächeneinheit (mit Alpha = 0,855) alle einen Wert über 0,9.

5 Diskussion

5.1 Das Corpus callosum bei Tinnitus-Patienten

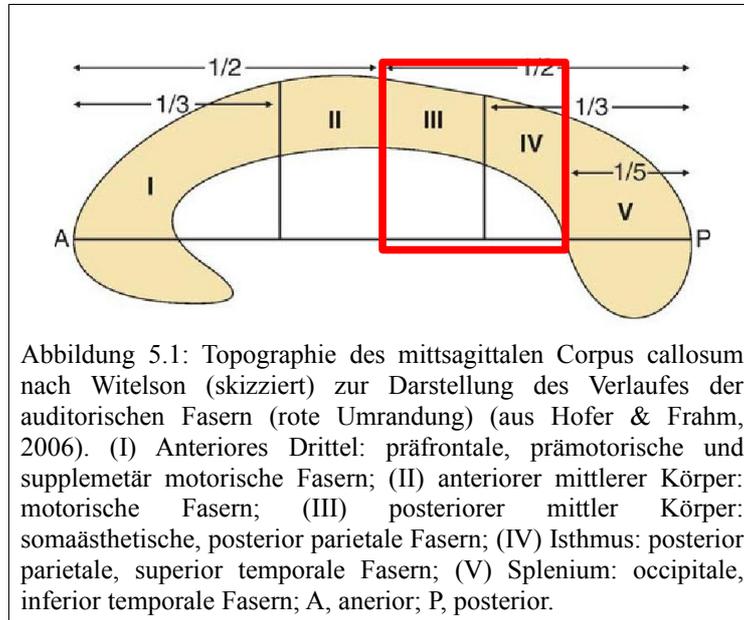
Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Personen, die unter Tinnitus leiden, in definierten Bereichen des Corpus callosum eine kleinere Querschnittsfläche aufweisen als gesunde Kontrollprobanden. Der Bereich des posterioren Truncus ist in der untersuchten Patientengruppe signifikant kleiner als in der Kontrollgruppe. Die betroffene Subregion entspricht der Region III sowohl des Morphometrieschemas nach Witelson (1989) als auch des Klassifizierungsschemas nach Hofer & Frahm (2006). Laut Witelson (1989) enthält das betroffene Corpus callosum-Segment einen Großteil der auditorischen interhemisphärischen Projektionen, die die auditorischen Cortices der rechten und linken Hemisphäre miteinander verbinden.

Eine vorangegangene Studie von Schneider und Mitarbeitern (2009) an denselben MRT-Datensätzen zeigt, dass die Tinnitus-Patienten eine Volumenreduzierung im medialen Anteil des Heschlschen Gyrus (mHG) aufweisen. Im mHG befindet sich der primäre auditorische Cortex. Man kann also die Hypothese aufstellen, dass sich die beobachtete Volumenveränderung des Cortex in einem kleineres Corpus callosum widerspiegelt, da das Corpus callosum die auditorischen Cortices der rechten und linken Hemisphäre in ihrer gesamten Ausdehnung miteinander verbindet (Bamiou et al., 2007). Die Volumenreduzierung des mHG ist abhängig von der Seite des betroffenen Ohrs. Bei Patienten mit unilateralem Tinnitus ist der auditorische Cortex ipsilateral zum betroffenen Ohr verkleinert, wohingegen man bei bilateralem Tinnitus eine Volumenveränderung des mHG in beiden Hemisphären beobachten kann (Schneider et al., 2009). Ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der hemisphärischen Asymmetrie und der Dichte der transcallosalen Verbindungen wird beispielsweise auch bei Ratten beobachtet. Rosen und Mitarbeiter (1989) sowie Galaburda et al. (1990a) vermuten eine inverse Beziehung zwischen der callosalen Konnektivität und dem Ausmaß der hemisphärischen Asymmetrie. Auch im Menschen wird diese Art der inversen Beziehung von Aboitiz et al. (1992a, b), Dorion und Mitarbeitern (2000) und mit einigen Vorbehalten, die den Einfluss des Geschlechts und der Händigkeit betreffen, auch von Luders et al. (2003) demonstriert.

Der Zusammenhang zwischen Tinnitus und den Resultaten der vorliegenden Arbeit, nämlich einer Querschnittsflächenverkleinerung der Subregion III entsprechend der Morphometrie-Schemata nach Witelson (1989) und Hofer & Frahm (2006), kann nicht eindeutig interpretiert werden. Nach dem Klassifizierungsschema von Witelson (1989) verlaufen die auditorischen Fasern durch die

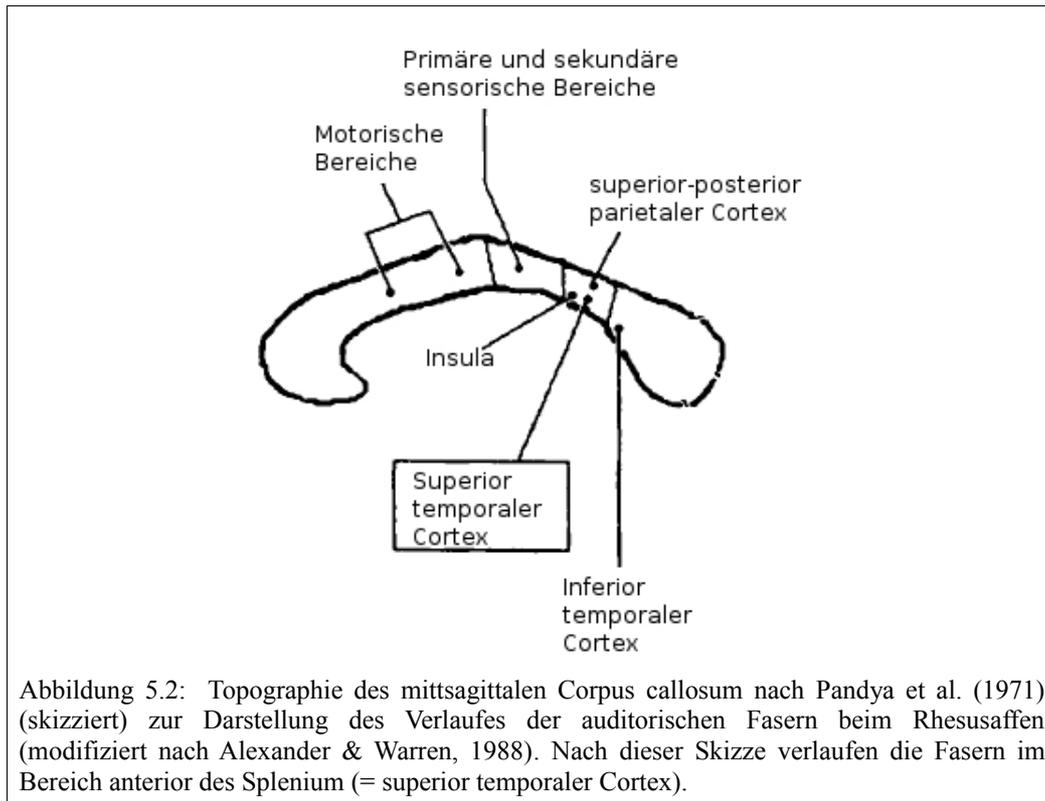
5 Diskussion

definierten Unterbereiche III und IV, die die posterior parietalen Cortices miteinander verbinden (siehe Abbildung 5.1). Dieser Verlauf der Fasern stimmt teilweise mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein.



Pandya und Mitarbeiter (1971) haben die auditorischen Fasern im Rhesusaffen lokalisiert. Laut dieser Studie verlaufen die Fasern in Bereichen anterior des Splenium, jedoch liefern die Ergebnisse wenige Anhaltspunkte über den Verlauf der auditorischen Fasern beim Menschen (siehe Abbildung 5.2).

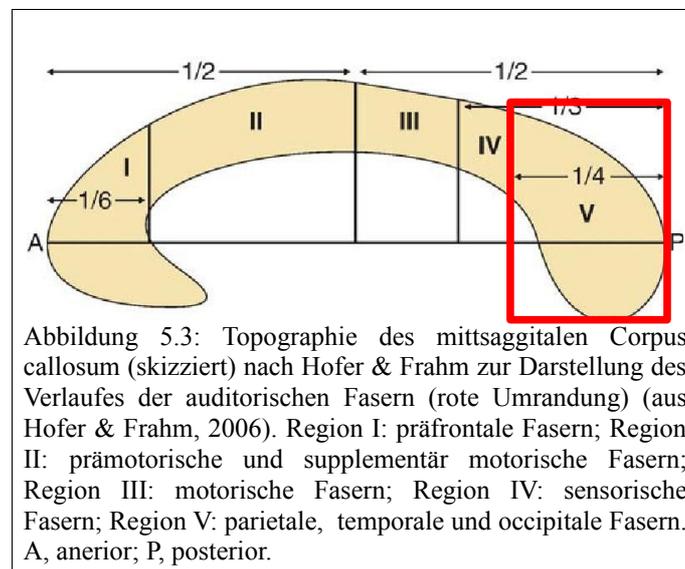
5 Diskussion



Nachdem Sparks und Geschwind (1968) mithilfe dichotischer Monitoringtests zeigen konnten, dass eine Durchtrennung des Corpus callosum mit einer kompletten Auslöschung verschiedener Stimuli (zum Beispiel Ziffern oder Tiernamen), die dem linken Ohr präsentiert werden, assoziiert ist, wurden zahlreiche Patienten mit vollständiger Transsektion des Corpus callosum auf ihre callosale auditorische Funktion hin untersucht. Springer und Gazzangia (1975) beobachteten in einer Studie, dass eine Linksohr-Auslöschung (bei Präsentation von Konsonant-Vokal-Paaren) mit einer Durchtrennung des Corpus callosum anterior des Splenium, aber posterior des ersten Drittels des gesamten Corpus callosum, korreliert. Im Gegensatz hierzu beschreiben Damasio und Mitarbeiter (1980) einen Patienten mit kompletter Transsektion des Splenium, der gar keine Links-Ohr-Auslöschung bei dichotischen Stimuli zeigt. Geffen et al. (1980) wiederum berichten von zwei Patienten mit einer breiten longitudinalen chirurgischen Durchtrennung im posterioren Teil des Corpus callosum in Verbindung mit einer Links-Ohr-Auslöschung. Des Weiteren beschreiben Jun und Nutik (1985) einen Patienten, bei dem eine Links-Ohr-Extinktion nach chirurgischer Durchtrennung des Corpus callosum über eine Länge von 2 Zentimetern anterior des Splenium

5 Diskussion

festgestellt wurde. Alexander und Warren stellen daraufhin 1988 die Hypothese auf, dass verschiedene corticale Bereiche in das dichotische Hören involviert sind, was bedeuten würde, dass auch verschiedene Segmente des Corpus callosum am dichotischen Hören beteiligt sind. Die anterioren Regionen könnten in die auditorischen Aufmerksamkeitseffekte involviert sein, wohingegen posteriore Regionen für die Übertragung auditorischer Information verantwortlich zu sein scheinen (Alexander & Warren, 1988). Eine Studie von Sugishita et al. (1995) zeigt, dass Läsionen in den hinteren 20 – 25% der Krümmungslinie des Corpus callosum zu einer Links-Ohr-Unterdrückung führen. Dieser Bereich ist identisch mit dem Splenium und manchmal mit dem hinteren Teil des Truncus des Corpus callosum (Sugishita et al., 1995). Pollmann et al. (2002) spezifizieren diese Ergebnisse und beschränken den Bereich der auditorischen Fasern, die beim dichotischen Monitoringtest beansprucht werden, auf die posterioren 17 % der Krümmungslinie des Corpus callosum. Auch die Überarbeitung des Klassifizierungsschemas von Witelson nach Hofer und Frahm (2006) ergibt einen veränderten Faserverlauf durch das Corpus callosum. Die auditorischen Fasern verlaufen hierbei nicht mehr wie bei Witelson (1989) durch den hinteren Teil des mittleren Körpers, sondern durch das posteriore Viertel des Corpus callosum (siehe Abbildung 5.3).



Auch aktuelle Studien lassen vermuten, dass die auditorischen Fasern im posterioren Bereich des Corpus callosum verlaufen. Beer und Mitarbeiter (2011) untersuchen mit Hilfe der probabilistischen Traktographie die strukturelle Konnektivität des auditorischen Cortex in gesunden Erwachsenen

und insbesondere den corticalen Kontaktbereich der Faserbündel, die ihren Ursprung im auditorischen Cortex haben. Ihre Resultate zeigen, dass Fasern, die im Heschlschen Gyrus und zu einem geringeren Grad im Planum temporale entspringen, die Hemisphäre im posterioren Teil (superiores Splenium) des Corpus callosum kreuzen (Beer et al., 2011). Diese Ergebnisse stimmen mit anderen kürzlich erhobenen Daten überein, die darauf hindeuten, dass in der Brodmann Area 41 und 42 entspringende Faserbündel über das superiore Splenium des Corpus callosum projizieren (Chao et al., 2009). Das interessanteste Ergebnis von Beer und Mitarbeitern (2011) besagt, dass Fasern, die dem Heschlschen Gyrus entspringen, auch zu verschiedenen eindeutigen Regionen des Lobus occipitalis projizieren. Der Anteil der Fasern mit Verlauf in den Lobus occipitalis ist hierbei größer als der Anteil der interhemisphärischen Fasern. Dies lässt die Existenz einer direkten strukturellen Verbindung zwischen dem auditorischen und dem visuellen Cortex im menschlichen Gehirn vermuten (Beer et al., 2011). Eine Studie von Chance und Mitarbeitern (2006) untersucht die Asymmetrie der Minisäulen im Heschlschen Gyrus und im Planum temporale und setzt diese in Verbindung zur corticalen Oberflächengröße und der axonalen Verteilung im Corpus callosum. Die stärkste Korrelation zeigt sich im Gegensatz zu den vorherigen Ergebnissen für den Heschlschen Gyrus in der Faseranzahl des posterioren Truncus, über den laut Autoren der primäre auditorische Cortex projiziert (Chance et al., 2006). Dies entspricht den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, jedoch sind die Angaben in der Literatur bezüglich der interhemisphärischen Verbindungen des auditorischen Cortex sehr widersprüchlich.

Über den Zusammenhang zwischen den Resultaten der vorliegenden Studie und dem Pathomechanismus von Tinnitus kann man nur spekulieren. Es wurde lange Zeit vermutet, dass die Ursache von Tinnitus in den meisten Fällen in einem peripheren Hörverlust liegt, der durch Lärm induziert wurde und nachfolgend zu Veränderungen in der zentralen Hörbahn führt (Jastreboff, 1990). Diese Erklärung wird durch Tiermodelle bekräftigt (Robertson & Irvine, 1989; Rauschecker, 1999; Irvine et al., 2001), welche aber keine schlüssigen Antworten zur Lokalisation und Art der Veränderungen im ZNS liefern (Eggermont & Roberts, 2004). Neurophysiologische und funktionale Bildgebungsstudien, beispielsweise mit Hilfe der Magnetenzephalographie (MEG) (Hoke et al., 1989; Mühlnickel et al., 1998; Wienbruch et al., 2006; Diesch et al., 2004; 2010a, b), der Elektroenzephalographie (EEG) (Hoke et al., 1989), der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (Arnold et al., 1996; Lanting et al., 2009) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) (Lanting et al., 2009; Melcher et al., 2009) an Tinnitus-Patienten deuten auf verschiedene hyperaktive Regionen innerhalb der Hörbahn hin. PET- (Giraud et al., 1999; Mirz et al., 1999;

2000) und MEG-Studien (Weisz et al., 2007; Schlee et al., 2009) zeigen auch eine Beteiligung anderer corticaler Areale als den klassischen auditorischen Cortex, beispielsweise die der präfrontalen und temporo-parietalen Bereiche. Weitere PET-Untersuchungen an Tinnitus-Patienten zeigen eine Aktivierung nicht-auditorischer, limbischer Gehirnstrukturen, wie den Hippocampus und die Amygdala (Lockwood et al., 1998; Mirz et al., 2000; Eichhammer et al., 2007; Shulman et al., 2009). Diese Aktivierung des limbischen Systems wird als Reflexion der emotionalen Reaktion der betroffenen Personen auf das Tinnitus-Geräusch interpretiert (Jastreboff, 2000). Ebenso wird vermutet, dass das limbische System eine viel weitgreifendere Rolle bei der Tinnitus-Entstehung spielen könnte. Obwohl das Tinnitus-Signal vermutlich im auditorischen System generiert wird, könnte es ein Fehler der limbischen Regionen sein, dieses Signal nicht zu unterdrücken, was zur Chronizität der Erkrankung führen könnte (Rauschecker et al., 2010).

Bei der Remapping-Hypothese geht man davon aus, dass Tinnitus die Folge einer peripheren Deafferenzierung ist, auf die eine plastische Reorganisation des auditorischen Cortex folgt. Als Auslöser des Prozesses vermutet man einen Verlust von Haarzellen im Innenohr, der nachfolgend auf ein akustisches Trauma oder altersbedingt auftreten kann. In bestimmten Frequenzbereichen werden hierdurch erhöhte Schwellenwerte verursacht, jedoch verstärken sich die benachbarten Frequenzen, da sich ihre corticalen Repräsentationen in den frei gewordenen Frequenzbereich ausweiten (Lockwood et al., 1998; Mühlnickel et al., 1998; Wienbruch et al., 2006).

Diese Hypothese wird von Tiermodellen unterstützt, mit Hilfe derer gezeigt wird, dass Läsionen der Cochlea bei Katzen und Affen zu einer frequenzspezifischen Reorganisation des auditorischen Cortex und des Thalamus führen (Rajan et al., 1993; Schwaber et al., 1993; Rajan & Irvine, 1998). Zur Läsion benachbarte Frequenzen dringen in den frei gewordenen Frequenzbereich ein und verlieren den intracorticalen inhibitorischen Input der deafferenzierten Region. Corticale Neurone mit Input aus den benachbarten Frequenzen zeigen somit eine erhöhte spontane Aktivität („Hyperaktivität“) sowie ein vorübergehend verstärktes pulsiertes Feuern der Nervenzellen und eine erhöhte synchrone Aktivität (Norena & Eggermont, 2003; Weisz et al., 2006).

Die Erkenntnis, dass Tinnitus-Patienten einen signifikanten Volumenverlust in der subcallosalen Region zeigen (Mühlau et al., 2006), führt zu folgender Hypothese der Entstehung von Tinnitus (Rauschecker et al., 2010): Läsionen in der Cochlea induzieren unvermeidlich einen Prozess der plastischen corticalen Reorganisation, der zu einem „Auffüllen“ des dadurch entstandenen deafferenzierten Frequenzbereiches führt. Außerdem wird mit diesem Prozess eine Hyperaktivität

(und damit ein initiales Tinnitus-Signal) in den absteigenden Nervenfasern erzeugt. Normalerweise wird dieses unerwünschte Geräuschsignal durch das limbische System identifiziert und eliminiert („abgeschaltet“), in dem es zum (inhibitorischen) Nucleus reticularis thalami rückgekoppelt wird, der es vom afferenten auditorischen Signal subtrahiert. Somit wirkt dieser Kreislauf als aktiver neuraler „Geräusch-Auslöschungs“-Mechanismus. Sind jedoch die entsprechenden limbischen Regionen in ihrer Funktion gestört, bricht diese Geräusch-Auslöschung zusammen und das Tinnitus-Signal dringt zum auditorischen Cortex vor. Dort tritt es ins Bewusstsein und führt eventuell zu einer permanenten auditorischen corticalen Reorganisation (Rauschecker et al., 2010).

Die auf ein Cochleatrauma folgende erhöhte neuronal spontane Aktivität kann man nicht nur im Nucleus cochlearis, sondern auch im Colliculus inferior sehen. Bei Studien im Meerschweinchen zeigt sich ein Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Hyperaktivität im Colliculus inferior und Veränderungen in der mRNA-Expression von Genen, die mit der Erregungsübertragung zwischen Nervenzellen in Verbindung gebracht werden. Unter anderem sieht man hierbei eine Herunterregulierung inhibitorischer GABA-Rezeptor-Untereinheiten (Dong et al., 2010b).

Eine Studie von Diesch und Mitarbeitern (2010b) untersuchte die funktionalen und strukturellen Aspekte einer Aktivitätsverstärkung und -hemmung im Hörcortex in Bezug auf Tinnitus. Die Autoren gingen der Frage nach, ob Tinnitus mit einer Verstärkung der Dominanzhierarchie zwischen simultan präsenten Aktivationsprozessen im auditorischen Cortex assoziiert ist. Für diese Untersuchung nutzten sie eine binaurale Darbietung von Tönen gleicher Tonfrequenz (Trägerfrequenz), aber mit unterschiedlicher Modulationsfrequenz. Bei der Unterscheidung zwischen contra- und ipsilateralem Input fanden sie in Übereinstimmung mit früheren Berichten (Fujiki et al., 2002; Kaneko et al., 2003), dass ein Input im contralateralen Ohr, relativ betrachtet zur entsprechenden Hemisphäre, signifikant größere „steady-state response“ (SSR)-Amplituden auslöste als ein Input im ipsilateralen Ohr. Der Unterschied erlangt Signifikanz bei Musikern mit und ohne Tinnitus und bei Nicht-Musikern mit Tinnitus. In allen Gruppen ist die „inter-trial phase coherence“ (ITPC) als Reaktion auf den contralateralen Input stärker ausgeprägt. Bei Tinnitus-Patienten gibt es eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem zeitlichen Verlauf der SSR-Amplitude, d.h. dem Anstieg bzw. Abfall der SSR-Amplitude über die Zeit, und der Input-Lateralisation bzw. der stimulierenden Frequenz. Der Anstieg der Amplitude ist bei Individuen mit Tinnitus für den contralateralen Input größer als für den ipsilateralen Input, wenn die Input-Frequenz der Tinnitus-Frequenz ähnlich ist (Diesch et al., 2010b). Der Anstieg bzw. der Abfall der

SSR-Amplituden mit der Zeit kann kurzzeitige synaptische Verstärkungen bzw. Unterdrückungen widerspiegeln. In vitro-Studien haben gezeigt, dass das repetitive Feuern präsynaptischer Neurone sowohl eine Verstärkung (Amplitudenanstieg mit der Zeit) als auch eine Unterdrückung (Amplitudenabnahme mit der Zeit) der postsynaptischen Potentiale verursachen kann (Abbott & Regehr, 2004; Oswald et al., 2006). Diese Filtercharakteristika bestimmter Synapsen sind nicht gleichbleibend und können sich mit der Zeit ändern (Dittman et al., 2000). Man kann also vermuten, dass eine Änderung im Gleichgewicht zwischen Exzitation und Inhibition die relativen Proportionen der verstärkenden und unterdrückenden Synapsen verändert. Das Fehlen einer Inhibition könnte in einen größeren Anteil von verstärkenden und einen geringeren Anteil von unterdrückenden Synapsen übertragen werden. Patienten mit Tinnitus, die eine Zunahme des Amplitudenanstiegs in Abhängigkeit von der Input-Frequenz aufweisen, haben möglicherweise im Bereich der Tinnitusfrequenz eine größere Menge verstärkender Synapsen für contralaterale Inputs und einen vermehrten Anteil unterdrückender Synapsen für ipsilaterale Inputs an und über der Schwellenfrequenz (Diesch et al., 2010b). Beim Vergleich des vom Tinnitus betroffenen Ohrs mit dem Tinnitus-freien Ohr zeigt sich, dass bei Nicht-Musikern der Input des Tinnitus-Ohrs den des Nicht-Tinnitus-Ohrs sowohl für den contralateralen als auch den ipsilateralen Input dominiert. Diese Dominanz verstärkt sich in Abhängigkeit der Stimulus-Frequenz und zwar in solcher Weise, dass die Dominanz des Tinnitus-Ohrs bei der Frequenz des wahrgenommenen Tinnitus-Geräusches am größten ist (Diesch et al., 2010b). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass eine Verstärkung der evozierten Reaktionsamplituden und eine Erhöhung der spontanen Aktivität eine Verschlechterung der inhibitorischen Prozesse und eine Hochregulierung der Verstärkung für Input-arme Frequenzbereiche in einer oder mehrerer Signalverarbeitungsstufen der afferenten Hörbahn widerspiegelt (Jastreboff & Hazell, 1993; Gerken, 1996; Syka, 2002; Eggermont & Roberts, 2004; Parra & Pearlmutter, 2007; Sun et al., 2009). Die Kombination der Verstärkung und Unterdrückung der SSR-Amplitude bei Nicht-Musikern mit unilateralem Tinnitus stimmt mit der Hypothese überein, dass der Teil der Hörbahn, der vom Tinnitus-betroffenen Ohr zum Gehirn projiziert, stärker von der Amplitudenhochregulierung und der Unterdrückung der Inhibition betroffen ist als der Teil der Hörbahn, der vom Nicht-Tinnitus-Ohr projiziert, was zu einem veränderten Exzitations- und Inhibitions-gleichgewicht zwischen beiden Wegen führt. Des Weiteren ist auch die größere „residual spontaneous activity“ bei Tinnitus-Patienten im Vergleich zu Kontrollprobanden in Übereinstimmung mit der Hypothese der Amplitudenhochregulierung. Weiterhin bestätigt diese Studie, dass bei Tinnitus-Patienten ein kleiner mHG große SSR-Amplituden und große Amplituden

5 Diskussion

der verbleibenden spontanen Aktivität voraussagt (Diesch et al., 2010b). Eine Vielzahl von Vorgängen beeinflusst das Cortexvolumen, und dieses wiederum hat Einfluss auf eine große Zahl weiterer Prozesse. Es gibt mehrere Möglichkeiten, wie es im Cortex zu einer Erhöhung der Signalamplitude (gemessen im MEG) kommen kann: entweder muss die Anzahl der aktivierten Neuronen oder ihre Phasensynchronisation oder beides zunehmen. Jede der Möglichkeiten könnte ein größeres Risiko für die Entstehung einer pathologischen Aktivität oder eines pathologischen Grades an Aktivität darstellen. Je kleiner die erzeugende Struktur ist, desto wahrscheinlicher könnte es zu einem Konflikt zwischen den Voraussetzungen für eine Amplitudenerhöhung, d.h. für eine Herunterregulierung der Inhibition und auf diesem Wege einer Amplitudenhochregulierung, sowie der Voraussetzung für eine Aufgaben-orientierte und Stimulus-spezifische Antwort kommen (Diesch et al., 2010b).

Nur ungefähr 2 % der gesamten corticalen Neurone der beiden Hemisphären sind über das Corpus callosum miteinander verbunden (Banich, 2003; Jäncke & Steinmetz, 2003). Eine große Anzahl dieser Verbindungen haben auf funktioneller Ebene einen inhibitorischen Charakter (Meyer et al., 1995; Röricht et al., 1997). Eine nicht unerhebliche Grundgesamtheit der über das Corpus callosum projizierenden Zellen sind GABAerg, und obwohl die Mehrheit der Neuronen glutamaterg ist, enden viele exzitatorische Fasern auf Interneuronen, die eine inhibitorische Funktion inne haben (Conti & Manzoni, 1994; Saron et al., 2003b). Die Anregung von Neuronen in einer der beiden Hemisphären führt im Allgemeinen zu einer initialen kurzen exzitatorischen Antwort in der contralateralen Hemisphäre, auf die eine verlängerte und oftmals weit ausgebreitete Inhibition folgt (Allison et al., 2000; Saron et al., 2003a). Es steht außer Frage, dass das Corpus callosum auch exzitatorische Funktionen übernimmt, und beide Wirkweisen sind unerlässlich für das Zusammenspiel der beiden Hemisphären und somit für das normale Funktionieren des Gehirns (Meyer et al., 1995; Bloom & Hynd, 2005). Die Hauptfunktion des Corpus callosum jedoch könnte eine wechselseitige Inhibition sein (Cook, 1984; Hoptman & Davidson, 1994; Chiarello & Maxfield, 1996). Die Separierung der hemisphärischen Funktionen scheint sich im Laufe der Evolution weiter auszubilden, da sich die Anzahl der interhemisphärischen Verbindungen verringert, und zwar sowohl in Abhängigkeit von der Gehirngröße (Jäncke & Steinmetz, 2003) als auch vom Grad der Gehirnasymmetrie (Hopkins & Marino, 2000). Die Verhaltensstörungen, die nachfolgend auf eine Callosotomie auftreten, zeigen sich nicht, wie man vermuten könnte, durch einen Verlust der Funktion des Corpus callosum, sondern vielmehr durch das Ausfallen seiner funktionalen Inhibition. Insofern sind Split-brain-Personen ähnlich zu betrachten wie Patienten, die

einen Schlaganfall oder andere neurologische Schädigungen, die das Corpus callosum betreffen, erlitten haben: die übereinkommende interhemisphärische Inhibition ist bei diesen Personen gestört (Schnider et al., 1993; Boroojerdi et al., 1996). Die inhibitorische Funktion des Corpus callosum ist eher anpassungsfähig und gestalterisch als einschränkend, und seine Fähigkeit, die Separierung der Hemisphären aufrechtzuerhalten, während zur gleichen Zeit Informationen zwischen diesen kommuniziert werden, ist essentiell für das Funktionieren des Gehirns (McGilchrist, 2010).

Wenn man davon ausgeht, dass das Corpus callosum unter bestimmten Umständen hauptsächlich inhibitorisch wirkt (Clarey et al., 1996; Kitzes & Doherty, 1994; Pluto et al., 2005; Tang et al., 2007), kann man nun vermuten, dass diese interhemisphärische Inhibition bei Tinnitus-Patienten, die ein volumenreduziertes Corpus callosum besitzen, gestört ist. Dies könnte zur Entstehung der chronischen Hyperaktivität im Hörcortex beitragen.

Weiterhin ist festzustellen, dass bei Patienten mit Tinnitus der postero-mediale Anteil des Heschlschen Gyrus (mHG), in dem sich der primäre auditorische Cortex befindet, kleiner ist als bei gesunden Kontrollprobanden. Bei Personen mit unilateralem Tinnitus kann die Volumenreduzierung in der Hemisphäre ipsilateral zum betroffenen Ohr beobachtet werden, wohingegen das contralaterale Volumen in seiner Größe unberührt bleibt. Bei bilateralem Tinnitus, der mit beiden Ohren wahrgenommen wird, kann die beschriebene Volumenverminderung des mHG in beiden Hemisphären festgestellt werden (Schneider et al., 2009). Die Ursachen dieser Volumenreduzierung im mHG sind weitgehend unbekannt. Es wird unter anderem vermutet, dass die chronische Hyperaktivität im Cortex exzitotoxische Level einer Glutamat-Rezeptor-Aktivierung hervorruft (Mattson, 2003), die ausreichend sein könnten, um die Volumenänderungen zu erzeugen. Es gibt weiterhin einige andere Berichte von einer Volumenverminderung der grauen Substanz des Cortex im Zusammenhang mit verschiedenen Schmerzgegebenheiten, die als pathologische Atrophie interpretiert wird. Auf corticaler Ebene sind chronische Rückenschmerzen mit einem kleineren Volumen der grauen Substanz im dorsolateralen präfrontalen Cortex (Apkarian et al., 2004) und im primären somatosensorischen Cortex assoziiert (Schmidt-Wilcke et al., 2006). Bei Patienten mit Fibromyalgie kann man insbesondere eine verstärkte Volumenreduzierung im medialen frontalen Cortex, in der Insula der linken Hemisphäre, im mittleren und posterioren Gyrus cinguli und im linken Gyrus parahippocampalis beobachten (Kuchinad et al., 2007). Sowohl Apkarian und Mitarbeiter (2004) als auch Kuchinad et al. (2007) haben die beobachtete Atrophie als sekundäre Folge einer Exzitotoxizität und/ oder als eine Konsequenz der Ausschüttung inflammatorischer

Wirkstoffe interpretiert. Volumetrische MRI-Daten sind vieldeutig in Bezug auf den Ursprung der pathologischen Volumenunterschiede zwischen den Gruppen bzw. in Bezug zu den zellulären und subzellulären Mechanismen, die dieser Volumenänderung zugrunde liegen (Weinberger & McClure, 2002). Um herauszufinden, ob die gesamte oder eine teilweise Volumenreduzierung im Cortex bei Tinnitus-Patienten eher durch Neurodegeneration als durch Gewebeschrumpfung entstehen, müssen Studien mit longitudinalen Designs und angemessenen Untersuchungsprotokollen durchgeführt werden.

Die Tatsache, dass bei unilateralem Tinnitus die Volumenverminderung weitgehend auf die ipsilaterale Hemisphäre relativ zum betroffenen Ohr beschränkt ist, widerspricht der Idee, dass die volumetrischen Veränderungen durch beispielsweise exzitotoxische Levels einer Glutamat-Rezeptor-Aktivierung aufgrund einer Hyperaktivität und Hyperreaktivität der afferenten Hörbahn erzeugt werden. Sowohl Hyperaktivität als auch Hyperreaktivität sind nicht auf die ipsilaterale Seite beschränkt, sondern in beiden Hemisphären messbar (Schneider et al., 2009). Schneider und Mitarbeiter (2009) kommen bei der volumetrischen Messung des mHG bei Tinnitus-Patienten zu der Schlussfolgerung, dass der Volumenunterschied zwischen Patienten und Kontrollprobanden schon vor der Tinnituserstehung vorhanden gewesen sein muss. Ein kleines mHG könnte demnach ein Gefährdungsfaktor für Tinnitus darstellen. Individuen mit einem kleinen mHG könnten mit einem größeren Risiko behaftet sein, im Rahmen einer Cochlea-Schädigung pathologische Ohrgeräusche zu entwickeln (Schneider et al., 2009).

Die beiden auditorischen Cortices sind komplett über das Corpus callosum miteinander verbunden, anders als bei den visuellen und somatosensorischen Cortices, die nur im Bereich der Mittellinie transcallosale Verbindungen aufweisen (Bamiou et al., 2007). Die interhemisphärischen Projektionen, die über das Corpus callosum verlaufen, scheinen einerseits eine fokussierte Exzitation und andererseits eine großflächige laterale Inhibition miteinander zu kombinieren (Tang et al., 2007). Im primären somatosensorischen Cortex kann man eine Erweiterung der rezeptiven Felder, d.h. eine Verkleinerung des umgebenden inhibitorischen Feldes als Folge einer Verminderung des transcallosalen Einflusses beobachten (Clarey et al., 1996; Pluto et al., 2005). Da es eine inverse Korrelation zwischen der callosalen Konnektivität der beiden Hemisphären und der hemisphärischen Asymmetrie gibt (Aboitiz et al., 1992a; Dorion et al., 2000), könnte ein kleineres mHG ipsilateral zum betroffenen Tinnitus-Ohr zusammen mit einem kleineren Corpus callosum eine geringere tonische Inhibition im contralateralen mHG erzeugen und somit eine Entwicklung

der mit Tinnitus verbundenen Aktivität ermöglichen (Schneider et al., 2009). Diese Theorie könnte die gefundenen Ergebnisse der vorliegenden Arbeit teilweise deuten. Lediglich die Hypothese der Beziehung zwischen hemisphärischer Asymmetrie und Größe des Corpus callosum kann mit den Ergebnissen dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Bei Patienten mit unilateralem Tinnitus, bei denen eine einseitige Volumenreduzierung im mHG zu sehen ist, trifft die Behauptung zu. Die Tatsache, dass das Corpus callosum auch bei Personen mit bilateralem Tinnitus, bei denen der mHG beider Hemisphären kleiner ist, eine Volumenreduzierung aufweist, widerspricht der Annahme, dass die transcallosalen Verbindungen die Symmetrie des Gehirns widerspiegeln. Ebenso widerspricht die berechnete Korrelation zwischen dem Asymmetrieindex der auditorischen Cortices und der Querschnittsfläche des Corpus callosum dieser Hypothese. Die Größe des Corpus callosum könnte demnach ebenso durch die Cortexgröße vorbestimmt sein, da seine Fasern die gesamten auditorischen Cortices miteinander verbinden. Man kann also vermuten, dass ein Individuum, das ein kleines mHG besitzt, was mit einem volumenreduzierten Corpus callosum einhergeht, ein potentiell größeres Risiko besitzt, als Folge einer Cochlea-Schädigung an Tinnitus zu erkranken. Diesch und Mitarbeiter (2010b) bestätigen die Hypothese der negativen Korrelationen zwischen dem mHG-Volumen und der SSR-Amplitude bzw. zwischen dem mHG-Volumen und der Amplitude der spontanen Aktivität bei Tinnitus-Patienten. Ein kleines mHG bei Personen mit Tinnitus prognostiziert folglich große SSR-Amplituden und große Amplituden spontaner Restaktivitäten. Dies kann entweder durch eine größere Anzahl der aktivierten Neurone oder durch eine verstärkte Phasensynchronisation dieser oder durch beides erklärt werden. Jede der Möglichkeiten tritt mit einem umso höheren Risiko ein, je kleiner die erzeugende Struktur ist. Je kleiner sich diese nämlich darstellt, umso wahrscheinlicher könnte es zu einem Konflikt zwischen der Anforderung, die Antwortamplitude zu erhöhen, d.h. die Inhibition herunter zu regeln und auf diesem Wege den Gewinn hoch zu regulieren, und der Anforderung der differentiellen Aufgaben- und Stimuluspezifischen Antwort kommen (Diesch et al., 2010b). Zusammen mit einem kleineren Corpus callosum, das nur eine reduzierte interhemisphärische Inhibition vermitteln kann, könnten diese Faktoren zur Entstehung von Tinnitus beitragen.

Ein Zusammenhang zwischen Volumenveränderungen des Cortex und des Corpus callosum ist auch in einer Studie an älteren Patienten mit bipolarer Störung erkennbar. Die Ergebnisse zeigen einen zeitgleich auftretenden Verlust der grauen Substanz und eine reduzierte Kohärenz der Fasern, die durch das Corpus callosum verlaufen (Haller et al., 2011).

Dieser Zusammenhang ist auch bei der Alzheimer-Krankheit sichtbar, bei der neben gut charakterisierten corticalen Abnormalitäten auch Veränderungen in der weißen Substanz auftreten (Brun & Englund, 1986; Englund, 1998; Bronge et al., 2002). Es ist jedoch unklar, ob die Schäden in der weißen Substanz sekundär zu den beobachteten Veränderungen der grauen Substanz entstehen, ob sie Folge eines primären Degenerationsprozesses der weißen Substanz sind, oder ob es sich um eine Kombination dieser beiden Möglichkeiten handelt (Agosta et al., 2011). Frühere Studien zeigen signifikante Korrelationen zwischen der fraktionierten Anisotropie des Corpus callosum und der Atrophie der verbundenen corticalen Areale (Sydykova et al., 2007). Agosta und Mitarbeiter (2011) weisen überzeugende und anatomisch relativ übereinstimmende Korrelationen zwischen den beobachteten Veränderungen der weißen Substanz und der regionalen Atrophie der grauen Substanz nach. In Anlehnung an das klassische Modell der sekundären Degeneration bei der Alzheimer-Krankheit sind die Atrophien im Hippocampus, im parahippocampalen Gyrus, im posterioren cingulären Cortex und/oder im Precuneus mit Schädigungen der entsprechenden interhemisphärischen Verbindungen assoziiert (d.h. im Splenium des Corpus callosum). Diese Hypothese der sekundären Degeneration der weißen Substanz bestätigt Ergebnisse vorangehender Studien über die Alzheimer-Krankheit (Xie et al., 2005; Villain et al., 2008). Mit Hilfe der Diffusionstensorbildgebung kann eine signifikante Korrelation zwischen der fraktionierten Anisotropie des Corpus callosum und einer Atrophie der verbundenen corticalen Areale nachgewiesen werden (Xie et al., 2005; Sydykova et al., 2007). Zusammengefasst kann man also vermuten, dass die zu beobachtenden Veränderungen in der weißen Substanz bei Alzheimer-Patienten hauptsächlich sekundäre Degenerationsprozesse widerspiegeln. Trotz allem kann ein direkter Effekt von Amyloid β auf die weiße Substanz nicht ausgeschlossen werden (Brun & Englund, 1986; Englund, 1998; Xu et al., 2001; Bronge et al., 2002). Bei Patienten mit leichter kognitiver Störung sind die Zusammenhänge zwischen den Veränderungen der grauen und weißen Substanz weniger deutlich als bei an Alzheimer erkrankten Personen. Die geschädigten Nervenfaserbündel der weißen Substanz zeigen keine Verbindung mit den Arealen der temporalen, parietalen und frontalen Atrophie der grauen Substanz (Agosta et al., 2011). Dies wiederum unterstützt die Hypothese eines möglichen primären und/oder mikrovasculären Ursprungs der beobachteten Veränderungen der weißen Substanz (Brun & Englund, 1986; Englund, 1998; Bronge et al., 2002) in den frühen Phasen der Erkrankung. Man kann also spekulieren, dass einige Veränderungsmuster in der weißen Substanz die späteren Stadien eines sekundären Degenerationsprozesses widerspiegeln und dass andere, vor allem in frühen Phasen der Erkrankung,

zusätzlich zu den Veränderungen der grauen Substanz auftretende Schädigungen darstellen (Agosta et al., 2011).

Auch bei anderen Erkrankungen sieht man eine Beteiligung des Corpus callosum, wie zum Beispiel bei der Pathophysiologie der Schizophrenie (Woodruff et al., 1997; Walterfang et al., 2008). Walterfang und Mitarbeiter (2008) zeigen, dass Personen mit einer Volumenreduzierung im Genu des Corpus callosum dazu tendieren, zu einem späteren Zeitpunkt erste Symptome der Schizophrenie zu entwickeln. Studien mit Diffusionstensorbildgebung bestätigen die Existenz umfassender Schädigungen der Mikrostruktur des Corpus callosum bei Schizophrenie-Patienten (Brambilla & Tansella, 2007). Folgen dieser Veränderungen könnten schlussendlich funktionell eingeschränkte Verbindungen zwischen den Hemisphären sein. Nasrallah (1985) argumentiert, dass die wichtigsten bei Schizophreniepatienten auftretenden Symptome, zu denen beispielsweise Wahnvorstellungen gehören, das Ergebnis einer abnormalen Informationsintegration über das Corpus callosum sein könnten (Nasrallah, 1985). Eine aktuelle Studie zeigt, dass bei diesen Patienten die faszilitatorischen Verbindungen zwischen dem linken prämotorischen dorsalen Areal und dem contralateralen primären Motorcortex selektiv dysfunktionell sind, wohingegen die inhibitorischen Bahnen nicht gestört sind (Ribolsi et al., 2011). Die meisten der „long-range“-Fasern, die das Corpus callosum passieren, sind funktionell faszilitatorisch (Kukaswadia et al., 2005). Es ist jedoch bekannt, dass faszilitatorische transcallosale cortico-corticale Fasern auch eine gewisse Anzahl verschiedener Klassen von GABA-ergen inhibitorischen Neuronen im Motorcortex erreichen (Xiang et al., 1998; Reis et al., 2008). Es ist also denkbar, dass die reduzierte Aktivierung der faszilitatorischen Übertragungswege des prämotorischen dorsalen Areals entweder ein geringeres Output der Neuronen dieses Areals zur Folge hat oder eine veränderte Verarbeitung des Inputs innerhalb der intracorticalen Leitungssysteme des contralateralen primären motorischen Cortex (Ribolsi et al., 2011).

Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose (ALS) zeigen ebenfalls eine Degeneration des Corpus callosum (Filippini et al., 2010) und mehrere Untersuchungen mittels Diffusionstensorbildgebung ergeben einen unterschiedlichen Grad an Veränderungen in der fraktionierten Anisotropie innerhalb des Hirnbalkens (Sach et al., 2004; Sage et al., 2009; Senda et al., 2009). Es gibt auch indirekte klinische Anhaltspunkte, die darauf hindeuten, dass das Corpus callosum bei ALS eine Rolle spielt. Insbesondere die bei ALS-Patienten beobachteten Spiegelbewegungen deuten auf eine gestörte interhemisphärische Inhibition hin (Karandreas et al., 2007). Mit Hilfe der transcraniellen

magnetischen Stimulation kann man eine reduzierte transcallosale Inhibition in den frühen Phasen der Krankheit messen und dies bemerkenswerterweise auch in Individuen, bei denen die oberen Motoneurone nicht betroffen sind (Wittstock et al., 2007). Studien mittels Diffusionstensorbildgebung an Epilepsie-Patienten, die verschiedene Parameter in Relation zur chirurgischen Callosotomie gemessen haben (Concha et al., 2006), lassen vermuten, dass die zu beobachtenden Ergebnisse von Filippini und Mitarbeitern (2010) eine sekundäre Demyelinisierung als Antwort auf eine corticale Wallersche Degeneration repräsentieren.

5.2 Das Corpus callosum bei Musikern

Das wichtigste Ergebnis dieser Arbeit in Bezug auf die morphologischen Unterschiede in der Corpus callosum-Größe zwischen Musikern und Nicht-Musikern beinhaltet die Tatsache, dass Musiker im Bereich der Subregion Hofer II einen größeren Hirnbalken haben als Nicht-Musiker. Diese Region enthält nach den Erkenntnissen von Hofer & Frahm (2006) Projektionen der prämotorischen und supplementär motorischen corticalen Areale. Der prämotorische Cortex spielt eine Rolle bei der sensorischen Bewegungsführung und bei der Kontrolle der proximalen Muskulatur und Rumpfmuskulatur (Hari et al., 1998). Das supplementär motorische Areal (SMA) ist beteiligt an der Planung von motorischen Bewegungen und an der bimanuellen Kontrolle. Des Weiteren ist die Region wichtig für Vorgänge unter „innerer Kontrolle“, so zum Beispiel für die Ausübung von Bewegungssequenzen aus dem Gedächtnis heraus (im Gegensatz zu Bewegungen, die durch ein visuelles Signal geleitet werden). Das Prä-SMA ist beim Erlernen neuer Bewegungsabfolgen von Bedeutung, und seine Neuronen sind aktiver, wenn die auszuführende Sequenz unbekannt ist. Im Gegensatz hierzu ist das SMA aktiver, wenn es darum geht, eine Sequenz auszuführen, die bereits früher gelernt wurde. Ebenso ist dieser Bereich aktiv, wenn eine Aufgabe das Zusammenspiel verschiedener Bewegungen in der korrekten Abfolge fordert (Halsband & Lange, 2006).

Musiker, die ein Streich- und/oder Tasteninstrument spielen oder erlernen, müssen ihre bimanuellen motorischen Fähigkeiten trainieren. Diese Aufgabe wird vom prämotorischen und supplementär motorischen Cortex unterstützt. Somit kann man die Hypothese aufstellen, dass die Größenzunahme im Hofer-II-Areal daraus resultiert, dass Musiker, die in der frühen Kindheit begonnen haben zu musizieren, also zu einer Zeit, in der das Corpus callosum noch in seiner Entwicklungsphase war,

durch das intensive bimanuelle Training die Entwicklung des Corpus callosum nachhaltig beeinflusst haben.

Es gibt viele interindividuelle Unterschiede in der Morphologie des Corpus callosum. Mögliche Theorien zur Erklärung dieser Tatsache beschreiben natürlich vorkommende regressive Vorgänge, wie beispielsweise den Untergang von Neuronen und die Elimination von Axonkollateralen (Cowan et al., 1984; Witelson & Kigar, 1988; LaMantia & Rakic, 1990b). Des Weiteren geht man davon aus, dass die funktionale Reifung des Corpus callosum bis in die späte Kindheit und Pubertät dauert und sich mit dem Ende des Myelinisierungszyklus überschneidet. Der Hirnbalken ist einer der letzten Faserzüge des zentralen Nervensystems, der myelinisiert wird (Yakovlev & Lecours, 1967; Rakic & Yakovlev, 1968). In-vivo-Studien haben gezeigt, dass das Corpus callosum mindestens bis in die Mitte des dritten Lebensjahrzehnts an Größe zunimmt und dass das Maximum in der ersten Dekade des menschlichen Lebens liegt (Allen et al., 1991; Cowell et al., 1992; Pujol et al., 1993). Dieser mutmaßliche Entwicklungsprozess des Corpus callosum könnte ebenso eine Periode der corticalen Plastizität darstellen, da die gesamte Kindheit von kontinuierlichen Veränderungen der corticalen synaptischen Dichte geprägt ist (Huttenlocher, 1979; Kinney et al., 1988). Die Bewegungskoordination und -kontrolle sowie der intermanuelle sensori-motorische Informationstransfer verbessern und verfeinern sich kontinuierlich zwischen dem vierten und elften Lebensjahr, einer Zeitspanne, die sich mit der Reifung des Corpus callosum überlappt (Hicks, 1930; Denckla, 1974; Kerr, 1975; Lassonde et al., 1991; Müller & Hömberg, 1992).

Schlaug und Mitarbeiter (1995) zeigten Größenunterschiede in der midsagittalen Querschnittsfläche der anterioren Hälfte des Corpus callosum zwischen Kontrollprobanden und Musikern, die zu einem frühen Zeitpunkt in der Kindheit mit dem Musizieren begonnen haben. Die Variation in der Corpus callosum-Größe wird im Allgemeinen als morphologische Basis der interhemisphärischen Konnektivität und der hemisphärischen Asymmetrie/Symmetrie angesehen, wobei vermutet wird, dass mehr symmetrisch organisierte Gehirne größere Hirnbalken haben (De Lacoste-Utamsing & Holloway, 1982; Witelson, 1985; O'Kusky et al., 1988; Witelson, 1989; Steinmetz et al., 1992). Dies könnte auch die Befunde bei den Musikern erklären, vor allem im Hinblick auf ihre verstärkte Symmetrie der motorischen Handbewegungen (Schlaug et al., 1995).

Der Größenunterschied in der anterioren Hälfte des Corpus callosum muss im Zusammenhang mit anatomischen Studien von Pandya und Seltzer (1986) gesehen werden, die bei Rhesusaffen gezeigt haben, dass hauptsächlich Fasern, die frontale motorische und präfrontale Cortices miteinander

verbinden, durch diesen Teil des Hirnbalkens verlaufen. Rosen und Mitarbeiter (1989) haben herausgefunden, dass bei Ratten die Anzahl der interhemisphärischen Verbindungen zwischen den neocorticalen sensorimotorischen Arealen zunimmt, je ausgeprägter die cytoarchitektonische volumetrische Symmetrie dieser Regionen ist. Weitere Studien haben gezeigt, dass eine Zunahme der callosalen Größe beim Menschen durch entwicklungsbedingte Veränderungen und Effekte der Händigkeit vor allem in anterioren und äußerst posterioren Regionen des Corpus callosum gesehen werden kann (Habib et al., 1991; Cowell et al., 1992). Dies bestätigt die Hypothese von LaMantia & Rakic (1990b), die bei Rhesusaffen gezeigt haben, dass diejenigen Axone, die über das anteriore Corpus callosum verlaufen, am meisten Zeit für ihre Entwicklung benötigen, bis sie ihre endgültige Größe und Morphologie erreicht haben. Ungeklärt ist die Frage, ob das größere Corpus callosum von Musikern, die früh in der Kindheit mit dem Musizieren beginnen, durch eine höhere Gesamtzahl an Fasern erklärt werden kann oder alternativ durch Axone mit größerem Durchmesser, durch mehr Axonkollateralen, durch eine stärkere Myelinisierung oder durch einen größeren Anteil myelinisierter Axone (Schlaug et al., 1995). Zusammenfassend muss das größere anteriore Corpus callosum bei Musikern, die mit dem musikalischen Training vor dem Alter von sieben Jahren begonnen haben, als morphologisches Ergebnis einer verstärkten interhemisphärischen Kommunikation zwischen den frontalen Cortices (wie dem prämotorischen und dem supplementär motorischen Cortex) interpretiert werden, die aus den komplexen bimanuellen Vorgängen resultiert (Schlaug et al., 1995).

Eine weitere mögliche Erklärung für das größere Corpus callosum bei Musikern könnte eine Überrepräsentation von Personen unter den Musikern sein, die von Geburt an eine anomal lateralisierte Gehirnsymmetrie aufweisen und denen es aus diesem Grund leichter fällt, Tasten- oder Streichinstrumente (oder beides) zu spielen, was eine unabhängige bimanuelle Leistung erfordert (Christman, 1993; Hassler & Gupta, 1993). Dies könnte insofern von Belang sein, als andere Autoren von einem größeren Corpus callosum in atypisch lateralisierten Individuen berichten (Witelson, 1985; O'Kusky et al., 1988; Witelson, 1989; Habib et al., 1991). Eine ausgeprägtere Symmetrie zeigt sich bei den Musikern in der Studie von Schlaug und Mitarbeitern (1995) in der Gruppe der rechtshändigen Personen nur bei Tests der motorischen Leistungen beider Hände, aber nicht bei den Tests der Handpräferenz. Dieser beobachtete Unterschied zwischen den beiden Tests könnte die Auswirkungen des intensiven bimanuellen Trainierens der Musiker widerspiegeln und sollte nicht als Beweis für eine grundlegende Divergenz in der Gehirnlateralisation im Vergleich zu Nicht-Musikern geführt werden (Schlaug et al., 1995).

Bezüglich der Größe des Corpus callosum bei Tieren zeigt sich in entsprechenden Studien, die sich mit der postnatalen Entwicklung des Corpus callosum befassen, dass die Anzahl der callosalen Axone bei Neonaten diejenige von jungen erwachsenen Tieren übersteigt. Dies lässt vermuten, dass die normale Entwicklung eine Remodellierung der axonalen Projektionen zwischen den Hemisphären mit nachfolgender Elimination von callosalen Axonen beinhaltet (Innocenti et al., 1977; Clarke et al., 1989; LaMantia & Rakic, 1990b). Diese Reduktion in der Anzahl der callosalen Axone, die eine selektive Elimination der Axonkollateralen oder callosalen Neurone während der frühen postnatalen Phase widerspiegelt, kann experimentell durch sich ändernde sensorische oder motorische Erfahrungen während der frühen Entwicklung manipuliert werden (Innocenti & Frost, 1979; Berrebi et al., 1988). Weitere Studien mit Menschen und anderen Säugetieren vermuten einen beachtlichen Grad an callosaler Plastizität während der Gehirnentwicklung bis hin zum Erwachsenenalter (Innocenti & Frost, 1979; Berrebi et al., 1988; Allen et al., 1991; Cowell et al., 1992; Zilles, 1992; Pujol et al., 1993). Demnach könnten äußere Faktoren, wie zum Beispiel das intensive bimanuelle motorische Training während der Entwicklung des Corpus callosum und insbesondere seines anterioren Teils, eine wichtige Rolle bei der Bestimmung seiner Komposition und Größe sein. Dies wiederum würde gut zur Hypothese der cerebralen Plastizität als adaptiver strukturell-funktionaler Prozess passen, die eine Reaktion auf Veränderungen in der Stimulationsintensität widerspiegelt (Schlaug et al., 1995).

Eine Studie von Lee und Mitarbeitern (2003) an Musikern zeigt ebenfalls einen Unterschied zwischen Musikern und Nicht-Musikern in der anterioren Querschnittsfläche des Corpus callosum. Die Ergebnisse weisen zusätzlich auf eine Interaktion zwischen Geschlecht und musikalischem Können hin, wobei ein größeres anteriores Corpus callosum nur bei männlichen Musikern, nicht jedoch bei weiblichen Personen gesehen werden kann. Die Unterschiede zu den Ergebnissen von Schlaug et al. (1995) könnten eventuell dadurch erklärt werden, dass alle In-vivo-Messungen des Corpus callosum anfällig für Messabweichungen sind (Lee et al., 2003), da die Variabilität der Corpus callosum-Größe bei den bisherigen MRT-Studien ziemlich groß ist (Dorion et al., 2000).

Frühere Studien über den mikroskopischen Faseraufbau des Corpus callosum bieten einen logischen Zusammenhang zu den Ergebnissen, dass Musiker einen größeren Hirnbalken besitzen als Nicht-Musiker. Aboitiz und Mitarbeiter (1992a) zeigen, dass es eine Korrelation zwischen einer regionalen größeren Querschnittsfläche des Corpus callosum und einer erhöhten Dichte myelinisierter Axone mittlerer Größe (Durchmesser $< 2 \mu\text{m}$) in diesem Bereich gibt. Eben diese

5 Diskussion

Axone sollen Cortexbereiche miteinander verbinden, die corticale Prozesse höherer Ordnung steuern, wie Studien am Affen ergeben haben (LaMantia & Rakic, 1990b). Beim Versuch einer Zuordnung der interhemisphärischen Verbindungen beim Rhesusaffen zeigt sich, vereinfacht dargestellt, dass Axone im anterioren Teil des Corpus callosum homotope primäre sensorimotorische, prämotorische, supplementär motorische und präfrontale Gehirnregionen miteinander verbinden, während die Projektionen im posterioren Teil die Informationsübertragung zwischen den homotopen parietalen, temporalen und occipitalen Gehirnbereichen sicherstellen (Pandya & Seltzer, 1986). Läsionsfokussierte Forschung beim Menschen zeigt eine ähnliche topographische Organisation wie die oben genannten Resultate beim Rhesusaffen (Meyer et al., 1998). Angesichts dieser Studien deuten die Resultate der Gruppenunterschiede im anterioren Corpus callosum auf einen Unterschied in der interhemisphärischen Konnektivität zwischen den rechten und linken motorischen Regionen bei männlichen Musikern hin. Die genauen zugrundeliegenden mikrostrukturellen Unterschiede im Corpus callosum sind nicht bekannt, obwohl es möglich ist, dass diese Differenzen aufgrund stärker myelinisierter transcallosaler Fasern, dickerer myelinisierter Fasern oder einer höheren Anzahl an Axonkollateralen entstehen (Lee et al., 2003). Eine Studie von Ridding und Kollegen (2000) beschreibt einen verminderten transcallosalen inhibitorischen Effekt bei Musikern im Vergleich zu den Ergebnissen bei Nicht-Musiker-Kontrollen. Eine Zunahme der interhemisphärischen verstärkenden Verbindungen oder eine Änderung in der Nettobilanz der verstärkenden und inhibitorischen Verbindungen könnte eine Konsequenz der anatomischen Befunde sein (Lee et al., 2003).

Eine Studie von Bengtsson et al. (2005) untersuchte den Zusammenhang zwischen intensivem Klavierüben und den spezifischen Effekten dieses Trainings auf die Entwicklung der weißen Substanz. Die Ergebnisse zeigen eine Korrelation zwischen dem frühen Praktizieren in der Kindheit und der fraktionalen Anisotropie in zwei Anhäufungen im Corpus callosum – eine im Isthmus, die sich in das höhere Splenium ausdehnt und eine im Truncus. Der Isthmus und das benachbarte Splenium enthalten Fasern, die die auditorischen Regionen des Gyrus temporalis superior und die parieto-temporalen Junctionen verbinden (de Lacoste et al., 1985). Der Truncus des Corpus callosum verbindet superior frontale Regionen (de Lacoste et al., 1985), zu denen die dorsalen prämotorischen Cortices und die mesialen prämotorischen Areale zählen. Sie spielen eine Schlüsselrolle sowohl bei der bimanuellen Koordination, als auch beim Erlernen und der Ausübung von Bewegungssequenzen (Tanji, 2001; Swinnen & Wenderoth, 2004).

Eine aktuelle Studie von Schlaug und Mitarbeitern aus dem Jahr 2009 untersuchte die Trainingsinduzierte Neuroplastizität bei jungen Kindern und zeigt, dass das instrumentale musikalische Training die Entwicklung des mittleren Drittels des anterioren Corpus callosum-Körpers beeinflusst. Dies sollte im Zusammenhang mit neuen Diffusionstensorbildgebungsstudien gesehen werden, die zeigen, dass die Fasern in diesem Bereich hauptsächlich zum präfrontalen Cortex, den prämotorischen und supplementär motorischen Arealen projizieren (Hofer & Frahm, 2006). Diese drei corticalen Regionen sind an der motorischen Vorbereitung und Bewegungsplanung beteiligt und haben modulierende Effekte auf die Bewegungsausübung. Die Effekte des instrumentalen Musiktrainings auf die strukturelle Entwicklung des Corpus callosum könnten durch eine Zunahme der Myelinisierung (Axone mit dickeren Myelinscheiden), der Axongröße, der Formation von Axonkollateralen oder der Anzahl der transcallosalen Fasern erklärt werden. Diese Veränderungen sind möglicherweise das Ergebnis der Interferenz von bimanuellen Aktivitäten, das sich in einer Synaptogenese der interhemisphärischen Fasern während der Entwicklung zeigt (Schlaug, 2001; Bengtsson et al., 2005).

Die Resultate der vorliegenden Arbeit bestätigen die Ergebnisse von Schlaug et al. (2009), da die Subregion II des Klassifizierungsschemas nach Hofer & Frahm (2006) mit der veränderten Region in der oben genannten Studie übereinstimmt. Intensives musikalisches Training scheint demnach einen Einfluss auf die Entwicklung des Corpus callosum zu haben, was sich in einer größeren Querschnittsfläche im Bereich der Projektionen des prämotorischen und supplementär motorischen Areals darstellt.

Die weiteren Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass Musiker in den Bereichen Hofer I und Hofer IV ein kleineres Corpus callosum besitzen, was sich allerdings durch keine weiteren Berichte in der Literatur bestätigen lässt. Die Hofer-I-Region enthält Fasern des präfrontalen Cortex, der in die Planung komplexer Verhaltensweisen, die Persönlichkeitsausbildung, die Entscheidungsfindung und die Vermittlung korrekten sozialen Verhaltens einbezogen ist (Yang & Raine, 2009). Der Hofer-IV-Bereich projiziert auf den sensorischen Cortex (Hofer & Frahm, 2006). Zur genaueren Klärung dieser Resultate sind weitere Studien mit ausreichend großen Teilnehmerzahlen nötig.

5.3 Tinnitus bei Musikern

Schneider und Mitarbeiter (2009) zeigten mit Hilfe des „Tinnitus Questionnaire“, dass Musiker, die unter Tinnitus leiden, die Aufdringlichkeit desselben, das kognitive und emotionale Leiden und die körperlichen Beschwerden niedriger bewerten und einen geringeren Grad an hochfrequentem Hörverlust haben als Nicht-Musiker mit Tinnitus. Diese Ergebnisse lassen die Frage aufkommen, ob intensives musikalisches Üben und Praktizieren einen Schutz vor Tinnitus darstellen könnte. Unterschiedliche Studien konnten zeigen, dass Frequenzdiskriminierungsstraining einen Einfluss auf die Frequenzdiskriminierungsschwellenwerte (Demany, 1985; Irvine et al., 2000; Delhommeau et al., 2002) und die tonotopische Organisation des primären auditorischen Cortex ausübt (Recanzone et al., 1993; Rutkowski & Weinberger, 2005; Polley et al., 2006).

Im Tiermodell kann gezeigt werden, dass man bei Katzen die typische corticale Reorganisation der Gehirnstruktur nach einem Lärmtrauma dadurch verhindern kann, dass man die Tiere nach dem Trauma in einer akustisch angereicherten Umgebung hält (Norena & Eggermont, 2005). Mit dieser Maßnahme wird die Verstärkung der spontanen Feuerungsrate und der Synchronisation, beides vermeintliche Charakteristika von Tinnitus, unterdrückt (Norena & Eggermont, 2006). Zudem scheint das Praktizieren von Musikinstrumenten nicht notwendigerweise ein erhöhtes Risiko für Hörschäden oder für Tinnitus bei Orchestermusikern darzustellen (Lee et al., 2005). Diese Resultate lassen vermuten, dass die musikalische Praxis die neuronalen Merkmale ändert und somit sogar ein Schutz vor Tinnitus darstellt (Diesch et al., 2010b).

Bei Musikern ist das Exzitations-Inhibitions-Gleichgewicht im auditorischen Cortex mehr in Richtung Inhibition gewichtet als bei Nicht-Musikern. Es ist wahrscheinlich, dass diese Veränderung die relativen Proportionen der verstärkenden und unterdrückenden Synapsen moduliert. Eine fehlende Inhibition kann zu einer größeren Anzahl von verstärkenden und einer kleineren Anzahl unterdrückender Synapsen führen. Es ist also gut möglich, dass Musiker, die einen kleineren Anstieg in der SSR-Amplitude als Nicht-Musiker aufweisen, einen größeren Anteil unterdrückender Synapsen haben. Tinnitus-Patienten hingegen, bei denen eine größere Steigung der SSR-Amplitude in Abhängigkeit der Input-Frequenz für contralaterale Inputs zu sehen ist und eine Abschwächung der Amplitude für ipsilaterale Inputs, könnten einen größeren Anteil von verstärkenden Synapsen für contralaterale Inputs und einen größeren Anteil unterdrückender Synapsen für ipsilaterale Inputs an und über der Schwellenfrequenz aufweisen (Diesch et al., 2010b).

Musiker mit Tinnitus zeigen ein anderes evoziertes auditorisches Antwortmuster als Nicht-Musiker mit Tinnitus. Der Unterschied zwischen contra- und ipsilateraler Hemisphäre im Hinblick auf die Dominanz des contralateralen über den ipsilateralen Input ist bei Musikern weniger ausgeprägt als bei Nicht-Musikern. Dieser Effekt scheint bei Musikern mit Tinnitus stärker zu sein als bei Musikern ohne Tinnitus und resultiert in einer Reduzierung der Dominanz des Tinnitus-Ohrs. Man könnte nun dieses Reaktionsmuster mit der Erkenntnis in Zusammenhang zu bringen, dass Musiker mit Tinnitus signifikant niedrigere Werte beim „Tinnitus Questionnaire“ bezüglich der „Aufdringlichkeit des Tinnitus“ und des „cognitiven und emotionalen Leidens“ zeigen, obwohl sie sich im Hinblick auf das Tinnitus-maskierende Level nicht unterscheiden. Das Reaktionsmuster, das Musiker mit und ohne Tinnitus zeigen, lässt im Vergleich zu Nicht-Musikern vermuten, dass ein intensives musikalisches Training und Praktizieren möglicherweise die neuronale Korrelate des Tinnitus verändern und als schützende Funktion dienen könnte (Diesch et al., 2010a). Sogar weniger intensive Übungspläne, zum Beispiel einfache Stimulationsformen wie tonales Frequenzdiskriminierungstraining, beeinflusst die Frequenzdiskriminierungsschwellenwerte (Demany, 1985; Irvine et al., 2000; Delhommeau et al., 2002) und die tonotopische Organisation des primären auditorischen Cortex (Recanzone et al., 1993; Rutkowski & Weinberger, 2005; Polley et al., 2006). Darüber hinaus könnte Frequenzdiskriminierungstraining nützlich bei der Behandlung von Tinnitus sein (Flor et al., 2004).

5.4 Schlussfolgerungen

5.4.1 Das Corpus callosum bei Tinnitus-Patienten

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Tinnitus-Patienten in der Subregion III des Morphometrieschemas nach Witelson (1989) und nach Hofer und Frahm (2006) ein kleineres Corpus callosum besitzen als gesunde Personen. Dies kann man sowohl bei Patienten mit unilateralem als auch mit bilateralem Tinnitus beobachten. Somit widersprechen die Resultate der Hypothese der inversen Korrelation zwischen einer hemisphärischen Asymmetrie und der callosalen Konnektivität der beiden Großhirnhemisphären (Rosen et al., 1989; Galaburda et al., 1990a). Im Zusammenhang mit den Ergebnissen einer Studie von Schneider und Mitarbeitern (2009), die zeigt, dass Tinnitus-Patienten im Gegensatz zur Kontrollgruppe einen kleineren mHG aufweisen, kann

man nun vermuten, dass das Corpus callosum durch die Cortexgröße vorbestimmt ist und bei dieser Patientengruppe den kleinen mHG widerspiegelt. Wenn man davon ausgehen kann, dass der mHG bei den betroffenen Personen schon vor der Entstehung des Tinnitus-Geräusches ein geringeres Volumen hatte (Schneider et al., 2009), ist es wahrscheinlich, dass der Größenunterschied im Hirnbalken auch schon vor der Wahrnehmung des pathologischen Ohrgeräusches vorhanden war. Ein kleiner mHG zusammen mit einem kleineren Corpus callosum, das möglicherweise eine geringere tonische Inhibition im contralateralen Cortex erzeugt, könnte für die betroffenen Personen das Risiko der Tinnitusentwicklung erhöhen.

5.4.2 Das Corpus callosum bei Musikern

Die vorliegende Arbeit zeigt als wichtigstes Ergebnis in Bezug auf den Unterschied zwischen Musikern und Nicht-Musikern einen Größenunterschied im Corpus callosum-Segment Hofer-II (Hofer & Frahm, 2006). Dies könnte daraus resultieren, dass Musiker, die ein Streich- und/ oder Tasteninstrument spielen oder erlernen, hierbei ihre bimanuellen motorischen Fähigkeiten trainieren. Da diese Aufgabe vom prämotorischen und supplementär motorischen Cortex unterstützt wird, dessen interhemisphärische Fasern durch das Hofer-II-Areal verlaufen, kann man die Hypothese aufstellen, dass das intensive Musizieren einen Einfluss auf die Entwicklung dieser Gehirnregionen hat. Bei Musikern, die in der frühen Kindheit beginnen zu musizieren, also zu einer Zeit, in der das Corpus callosum noch in seiner Entwicklungsphase war, könnte das intensive bimanuelle Training die Entwicklung des Corpus callosum nachhaltig beeinflussen.

5.5 Ausblick in die Veterinärmedizin

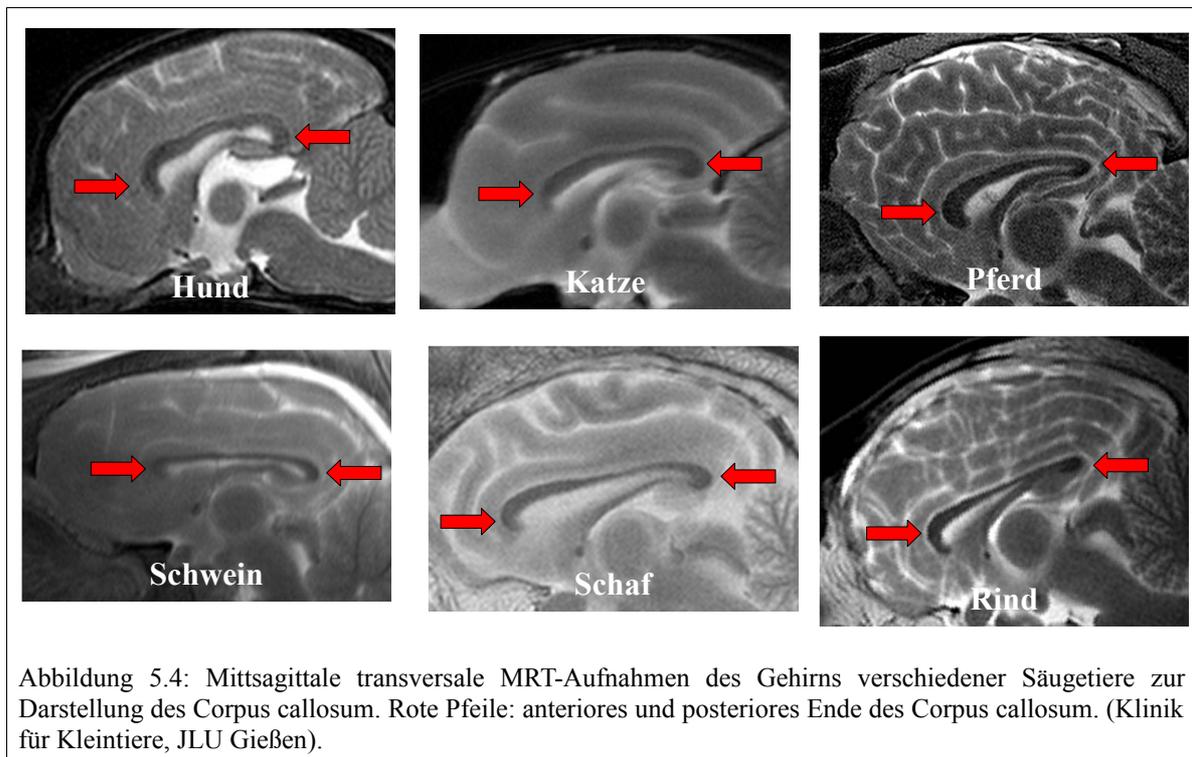
Auch in der Veterinärmedizin wird bei einigen neurodegenerativen Erkrankungen eine Atrophie des Corpus callosum als pathologische Veränderung diagnostiziert. Hierzu zählen unter anderem die Leukodystrophie des Dalmatiners, die Axonopathie des Labrador Retrievers, die Demyelination des Miniaturpudels, die multisystemische neuronale Degeneration des Cocker Spaniels und die neuroaxonale Dystrophie des Jack Russel Terriers (Braund, 2003).

Der nachgewiesene Zusammenhang zwischen dem Fortschreiten demyelinisierender Erkrankungen

5 Diskussion

und der progressiven Atrophie des Corpus callosum, beispielsweise bei der Multiplen Sklerose (Yaldizli et al., 2010) und der Alzheimer-Krankheit (Teipel et al., 2002), lassen vermuten, dass sich dies auch auf gewisse Erkrankungen in der Veterinärmedizin übertragen lässt. Hierfür kommen Krankheiten in Frage, die durch eine progressive Degeneration der weißen Substanz des Corpus callosum gekennzeichnet sind (Sisó et al., 2006).

Untersuchungen des ZNS mittels Magnetresonanztomographie werden in der Veterinärmedizin bei zahlreichen Tierarten durchgeführt (siehe Abbildung 5.4) (Kneissl, 2004; Jurina, 2010).



Die Beurteilung des Corpus callosum der verschiedenen Haussäugetierspezies mit Hilfe von MRT-Aufnahmen gestaltet sich jedoch aufgrund der Variabilität der äußeren Form als schwierig. Breit angelegte Studien, wie sie am Beispiel der Tinnitus-Patienten beim Menschen durchgeführt werden, sind in der Tiermedizin in dieser Weise nicht durchführbar, da Größen- und Rassenunterschiede keine absoluten Vergleiche zulassen (siehe Abbildung 5.5).

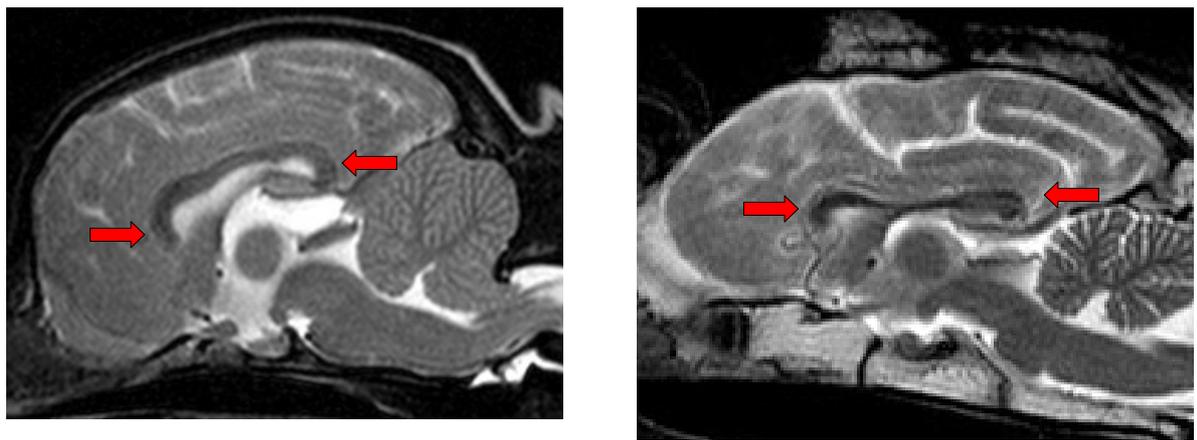


Abbildung 5.5: Mittsagittale transversale MRT-Aufnahmen des Gehirns zweier Hunde zur Darstellung des Corpus callosum. Die äußere Form des Corpus callosum weist große Unterschiede innerhalb der Spezies auf und erschwert direkte Vergleiche zwischen Individuen. Rote Pfeile: anteriores und posteriores Ende des Corpus callosum. (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

Gravierende Abweichungen der äußeren Form können jedoch im Einzelfall auf den MRT-Aufnahmen auffallen. So zeigt beispielsweise das Corpus callosum eines tauben Hund eine deutliche Volumenreduzierung im Bereich des anterioren Truncus (siehe Abbildung 5.6).



Abbildung 5.6: Mittsagittale transversale MRT-Aufnahme des Gehirns zweier Hunde zur Darstellung des Corpus callosum. Links: Das Corpus callosum eines tauben Hundes mit deutlicher Volumenreduzierung im anterioren Truncus (blauer Pfeil). Rechts: Das Corpus callosum eines gesunden Hundes. (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen)

Für die Veterinärmedizin ist die Aussagekraft der unterschiedlichen Morphometricschemata sehr eingeschränkt, was die topographische Zuordnung zu spezifischen Cortexarealen anbelangt. Die Zuordnung bestimmter Bereiche des Corpus callosum zu definierten Cortexarealen ist

5 Diskussion

beispielsweise im Makaken in genauerem Maßstab möglich (Rockland & Pandya, 1986) als bei Nagern (Kim et al., 1996). Bei Untersuchungen an Primaten wurden in den verschiedenen Projektionsarealen des Balkens unterschiedliche Axondurchmesser gefunden was darauf hindeutet, dass sich die topographischen Unterschiede innerhalb des Corpus callosum auch auf dem Niveau der einzelnen Nervenfasern widerspiegeln (LaMantia & Rakic, 1990; Aboitiz et al., 1992a). Eine Untersuchung dieser Axondurchmesser im Splenium in verschiedenen Säugetieren (Carnivoren, Nager, Ungulaten) konnte die im Primaten gefundenen regionalen Unterschiede in den Axondurchmessern nicht bestätigen (Olivares et al., 2001). Möglicherweise weist die topographische Zuordnung der interhemispherischen Verbindungen bei diesen Spezies eine größere Variabilität auf als bei den untersuchten Primaten (Olivares et al., 2001; Lomber et al., 1994).

6 Zusammenfassung

Der Pathomechanismus von Tinnitus ist weitgehend unbekannt. Die Krankheit ist durch eine Hypererregbarkeit gekennzeichnet, die aus einer Reduktion der inhibitorischen Prozesse und einer Amplitudenerhöhung auf verschiedenen Ebenen der Hörbahn resultiert. Man vermutet, dass bei Tinnitus-Patienten einige Gehirnregionen verändert sind, u.a. der mediale Anteil des Heschlschen Gyrus (mHG). Der mHG, in dem sich der primäre auditorische Cortex befindet, ist bei Patienten, die unter Tinnitus leiden, kleiner als bei gesunden Kontrollprobanden. Des Weiteren gibt es einen Zusammenhang zwischen der (den) von Tinnitus betroffenen Ohrseite(n) und der Seite der mHG-Volumenreduzierung, der sich durch einen kleineren mHG ipsilateral zum betroffenen Ohr zeigt (Schneider et al., 2009). Das Corpus callosum (CC) ist eine der wichtigsten interhemisphärischen Verbindungen des Gehirns, die homotope und heterotope Bereiche des Hörcortex der linken und rechten Hemisphäre miteinander verbindet. Diese interhemisphärischen Projektionen sind sowohl exzitatorisch als auch inhibitorisch. In der vorliegenden Arbeit wird untersucht, ob sich das wahrgenommene Tinnitus-Geräusch im CC widerspiegelt. Unsere Hypothese war, dass ein volumenverminderter mHG zusammen mit einem CC, das in genau den Segmenten verkleinert ist, in denen die auditorische Information übertragen wird, eine geringere tonische Inhibition erzeugt und dadurch die Entstehung einer Tinnitus-bedingten Aktivität ermöglicht. Da in der Literatur auch Unterschiede im CC-Volumen zwischen Berufsmusikern und Nicht-Musikern beschrieben werden und die Personen dieser Studie diese beiden Gruppen repräsentieren, ist auch dieser Vergleich Teil der vorliegenden Arbeit.

Die vorliegende MRT-Studie untersuchte mit Hilfe des medizinischen Bildbearbeitungsprogrammes MRICro und der „Matlab image toolbox“ die midsagittale Querschnittsfläche des CC von Tinnitus-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden, bei denen in einer vorherigen Studie der mHG untersucht wurde. Nachdem das CC mittels MRICro aufgrund von Intensitätsunterschieden zwischen den verschiedenen Gehirnstrukturen aus den MRT-Schnittbildern herausgeschnitten wurde, wurde es mit Hilfe der „Matlab image toolbox“ in Unterbereiche eingeteilt. Diese Bereiche wurden einerseits anhand des am häufigsten verwendeten CC-Morphometrieschemas definiert, das von Witelson eingeführt wurde und andererseits anhand des Klassifizierungsschemas nach Hofer & Frahm.

Die Ergebnisse beider CC-Morphometrieschemata zeigen einen signifikanten Unterschied in der Subregion III (posteriorer Truncus des CC) zwischen den Gruppen ($p = 0,007$), wobei die Tinnitus-

6 Zusammenfassung

Patienten eine kleinere CC-Querschnittsfläche in der midsagittalen Ebene aufweisen. Der betroffene CC-Bereich enthält nach dem Schema von Witelson einen Großteil der auditorischen Fasern, was die vorangegangene Hypothese bestätigt. Die weitläufige Annahme eines Zusammenhanges zwischen der hemisphärischen Asymmetrie und der Größe des CC kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden, da die Berechnung der Korrelation zwischen dem Asymmetrieindex der auditorischen Cortices und der Querschnittsfläche des CC kein signifikantes Resultat liefert ($p = 0,159$). Die Gegenüberstellung von den (Teil-)Volumina des auditorischen Cortex und der midsagittalen Querschnittsfläche des CC und seiner Subregionen ergibt signifikante Effekte in zahlreichen Bereichen, am häufigsten in den Subregionen Hofer II, Hofer IV, Witelson I und Witelson II, was zu der Annahme führt, dass die Größe des CC durch die Cortexgröße vorbestimmt sein könnte. Die Analyse der Musiker- und Nicht-Musiker-Gruppen zeigt in Übereinstimmung mit früheren Studien bei Musikern u.a. eine größere midsagittale Fläche im Bereich des Segmentes Hofer II (mittleres Drittel des anterioren Truncus) ($p = 0,0199$). Durch dieses Segment verlaufen sowohl Fasern des prämotorischen Cortex, die eine Rolle bei der sensorischen Bewegungsführung spielen, als auch Fasern des supplementär motorischen Cortex, die an der Planung von motorischen Bewegungen und an der bimanuellen Kontrolle beteiligt sind.

Das CC von Personen mit chronischem Tinnitus zeigt einen kleineren posterioren Truncus, was die vorherigen Befunde eines kleineren mHG-Volumens in Abhängigkeit der betroffenen Ohrseite widerspiegelt. Ein kleineres mHG-Volumen zusammen mit einem kleineren CC in genau den Bereichen, die die auditorische Information übertragen, könnte zu einem geringeren Grad an tonischer Inhibition führen und somit die Entstehung einer Tinnitus-bedingten Aktivität fördern. Die bei den Musikern beobachteten Effekte könnten das Resultat der bimanuellen Aktivitäten während des intensiven musikalischen Trainings sein, die die strukturelle Entwicklung des CC, bedingt durch eine Zunahme der Myelination, der Axongröße oder der Anzahl der Fasern, die über das CC verlaufen, beeinflusst.

7 Summary

The pathomechanism of tinnitus is largely unknown. The disorder is characterised by hyperexcitability that results from a reduction of inhibitory processes and gain increase at different stages of the auditory system. Several brain regions of tinnitus patients seem to be altered, including the medial partition of Heschl's gyrus (mHG). The mHG is the anatomical site of the primary auditory cortex and is smaller in patients suffering from tinnitus than in healthy controls. Furthermore, there is a relationship between the side of the ear(s) affected by tinnitus and the side of the mHG volume reduction with a smaller mHG at the side ipsilateral of the affected ear (Schneider et al., 2009). The Corpus callosum (CC) is the main interhemispheric commissure of the brain connecting homotopic and heterotopic auditory areas of the left and the right hemisphere. These interhemispheric projections are both excitatory and inhibitory. Here, we investigate whether tinnitus is reflected in the CC volume. Our hypothesis was that a mHG that is reduced in volume, together with a CC that is smaller in those segments in which auditory information is transmitted, may generate a lesser amount of tonic inhibition and therefore facilitate the development of tinnitus-related activity. As the literature also describes differences in the CC volume between professional musicians and non-musicians and the studied subjects represent both groups, we also investigate a comparison of those.

This MRI study examined the midsagittal cross-sectional area of the CC of tinnitus patients and healthy controls in which an examination of the mHG was carried out before, using the medical image software MRICro and the Matlab image toolbox. After having “cut out” the CC from the MRT slices with the aid of MRICro utilizing intensity differences between the different brain structures, the CC was segmented into subregions with the Matlab image toolbox. These subregions were defined on the one hand according to the most common CC morphometry scheme introduced by Witelson and on the other hand according to the classification scheme by Hofer & Frahm.

The results of both CC segmentation schemes reveal a significant difference ($p = 0,007$) in the subregion III (posterior midbody of the CC) with tinnitus patients showing a smaller CC cross-sectional area in the midsagittal plane. According to the segmentation scheme developed by Witelson (1989), the affected CC segment is known to include most of the auditory fibres. These results confirm our hypothesis. The common assumption of a relationship between hemispheric asymmetry and the volume of the CC can't be supported by the present study as the result of the correlation between the asymmetry index of the auditory cortices and the cross-sectional area of the CC doesn't show significance ($p = 0,159$). The comparison of (partial) volumes of the auditory

7 Summary

cortex and the midsagittal cross-sectional area of the CC and its subregions reveals many significant effects, especially in the subregions Hofer II, Hofer IV, Witelson I and Witelson II. Therefore it can be assumed that the CC volume is predetermined by the cortex volume. The analysis of the musician and non-musician groups is in agreement with previous studies showing a larger midsagittal area in the middle third of the anterior body of the CC (Hofer II area) in musicians ($p = 0,0199$). This area contains fibres from the premotor cortex, which is important in the sensory guidance of movements, as well as fibres from the supplementary motor area, which are involved in the planning of motor actions and bimanual control.

People suffering from chronic tinnitus show a smaller posterior midbody of the CC reflecting the previous findings of a smaller mHG volume in dependence on the side of the affected ear. A smaller mHG volume together with a smaller CC in those segments that transfer auditory information could lead to a lesser degree of tonic inhibition and therefore to a facilitation of the development of tinnitus-related activity. The observed effects in musicians could result from interference of bimanual activities during intensive instrumental music training that could influence the structural development of the CC due to growth of myelination, axon size or the number of fibres crossing the CC.

8 Literaturverzeichnis

- Abbie. The origin of the corpus callosum and the fate of the structures related to it. *J Comp Neurol*. 1939; **70**: 9-44.
- Abbott LF, Regehr WG. Synaptic computation. *Nature*. 2004; **431**: 796-803.
- Aboitiz F, Montiel J. One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *Braz J Med Bio Res*. 2003; **36**: 409-420.
- Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the corpus callosum. *Brain Res*. 1992a; **598**: 143-153.
- Aboitiz F, Scheibel AB, Zaidel E. Morphometry of the sylvian fissure and the corpus callosum, with emphasis on sex differences. *Brain*. 1992b; **115**: 1521-1541.
- Adams P, Hendershot G, Marano M. Current estimated from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat 10*. 1999; **200**: 1-203.
- Agosta F, Pievani M, Sala S, Geroldi C, Galluzzi S, Frisoni GB, Filippi M. White matter damage in Alzheimer disease and its relationship to gray matter atrophy. *Radiology*. 2011; **258**: 853-863.
- Alexander MP, Warren RL. Localization of callosal auditory pathways: A CT case study. *Neurology*. 1988; **38**: 802-804.
- Allen L, Richey M, Chai Y, Roger G. Sex differences in the corpus callosum of the living human being. *J Neurosci*. 1991; **11**: 933-942.
- Allison JD, Meador KJ, Loring DW, Figuero RE, Wright JC. Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement. *Neurology*. 2000; **54**: 135-142.
- Amunts D, Jäncke L, Mohlberg H. Interhemispheric asymmetry of the human motor cortex related to handedness and gender. *Neuropsychologia*. 2000; **38**: 304-312.
- Anderson BJ, Eckburg PB, Relucio KI. Alterations in the thickness of motor cortical subregions after motor-skill learning and exercise. *Learn Mem*. 2002; **9**: 1-9.

Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Gitelman DR. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci*. 2004; **24**: 10410-10415.

Ariens Kappers CU, Huber GC, Crosby EC. The comparative anatomy of the nervous system of vertebrates including man. Hafner, New York. 1967.

Arnold W, Bartenstein O, Oestreicher E, Römer W, Schwaiger M. Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglucose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1996; **58**: 195-199.

Aydinlioglu A, Arslan K, Cetin Ragbetli M, Riza Erdogan A, Keles P, Diyarbakirli S. Sex differences in dog corpus callosum. *EUR J Morphol*. 2000; **38**: 63-67.

Baguley DM. Mechanisms of tinnitus. *Br Med Bull*. 2002; **63**: 195-212.

Bamiou DE, Sisodiya S, Musiek FE, Luxon LM. The role of the interhemispheric pathway in hearing. *Brain Res Rev*. 2007; **56**: 170-182.

Banich MT. Interaction between the hemispheres and its implications for the processing capacity of the brain. In: Hugdahl K, Davidson RJ (ed.) *The asymmetrical brain*. MIT Press Cambridge, MA, US. 2003 261-302.

Banich MT. Interhemispheric processing: Theoretical considerations and empirical approaches. In: Davidson RJ, Hugdahl K (ed) *Brain Asymmetry*. MIT Press, Cambridge, MA. 1995 427-450.

Banich MT, Belder A. Interhemispheric interaction: How do the hemispheres divide and conquer the task?. *Cortex*. 1990; **26**: 77-94.

Banich MT, Brown WS. A life-span perspective on interaction between the cerebral hemispheres. *Dev Neuropsychol*. 2000; **18**: 1-10.

Barnea G, Attias J, Gold S, Shahar A. Tinnitus with normal hearing sensitivity: extended high-frequency audiometry and auditory-nerve brain-stem-evoked responses. *Audiology*. 1990; **29**: 36-45.

Bartels H, Staal MJ, Albers FWJ. Tinnitus and neural plasticity of the brain. *Otol Neurotol*. 2007; **28**: 178-184.

- Bauer CA. Animal models of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003; **36**: 267-285.
- Bauer CA, Turner JG, Caspary DM, Myers KS, Brozoski TJ. Tinnitus and inferior colliculus activity in chinchillas related to three distinct patterns of cochlear trauma. *J Neurosci Res.* 2008; **86**: 2564-2578.
- Beer AL, Plank T, Greenlee MW. Diffusion tensor imaging shows white matter tracts between human auditory and visual cortex. *Exp Brain Res.* 2011; [Epub ahead of print].
- Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S, Forsmann L, Forssberg H, Ullen F. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci.* 2005; **8**: 1148-1150.
- Berrebi AS, Fitch RH, Ralphe DL, Denenberg JO, Friedrich VL JR, Denenberg VH. Corpus callosum: Region-specific effects of sex, early experience and age. *Brain Res.* 1988; **438**: 216-224.
- Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition?. *Neuropsychol Rev.* 2005; **15**: 59-71.
- Boroojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci.* 1996; **144**: 160-170.
- Bradley WG. NMR Tomography. Dasonics. Interactive Education Program, Huntington Memorial Hospital, Pasadena. 1982.
- Brambilla P, Tansella M. The role of white matter for the pathophysiology of schizophrenia. *Int Rev Psychiatry.* 2007; **19**: 459-468.
- Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci.* 2008; **9**: 222-234.
- Broca P. Localisation des fonctions cérébrales. - Siège du langage articulé. *Bull Soc Anthropol.* 1863; **4**: 200-204.
- Broca P. Sur le siège de la faculté du langage articulé. *Bull Soc Anthropol.* 1865; **6**: 377-393.
- Bronge L, Bogdanovic N, Wahlund LO. Postmortem MRI and histopathology of white matter changes in Alzheimer brains. A quantitative, comparative study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002; **13**: 205-212.

8 Literaturverzeichnis

- Brozoski TJ, Bauer CA, Caspary DM. Elevated fusiform cell activity in the dorsal cochlear nucleus of chinchillas with psychophysical evidence of tinnitus. *J Neurosci.* 2002; **22**: 2383-2390.
- Brozoski TJ, Ciobanu L, Bauer CA. Central neural activity in rats with tinnitus evaluated with manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *Hear Res.* 2007; **228**: 168-179.
- Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol.* 1986; **19**: 253-262.
- Bryden MP. Handbook of dichotic listening: theory, methods, and research. Wiley, Chichester, Great Britain. 1988.
- Buono LA. Evidence for the syndrome of nonverbal learning disability in children with brain tumors. (Doctoral dissertation). *Abstr. Int.: Sect. B: Sci. Eng.* **57**: 5318.
- Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci.* 1998; **21**: 149-186.
- Bydder GM, Steiner RE, Thomas DJ. Nuclear magnetic resonance imaging of the posterior fossa: 50 cases. *Clin Radiol.* 1983; **34**: 173-188.
- Bydder GM, Steiner RE, Young IR. Clinical NMR imaging of the brain. *Am J Roentgenol.* 1982; **139**: 215-236.
- Calford MB, Chino YM, Das A, Eysel UT, Gilbert CD, Heinen SJ, Kaas JH, Ullman S. Neuroscience: rewiring the adult brain. *Nature.* 2005; **438**: E3.
- Campbell NA. Biologie. Markl J (ed) Spektrum akademischer Verlag GmbH, Heidelberg, Berlin, Oxford. 1998.
- Chance SA, Casanova MF, Switala AE, Crow TJ. Minicolumnar structures in Heschl's gyrus and Planum temporale: Asymmetries in relation to sex and callosal fiber number. *Neuroscience.* 2006; **143**: 1041-1050.
- Chao YP, Cho KH, Yeh CH, Chou KH, Chen JH, Lin CP. Probabilistic topography of human corpus callosum using cytoarchitectural parcellation and high angular resolution diffusion imaging tractography. *Hum Brain Mapp.* 2009; **30**: 3172-3187.

- Chiarello C. Hemispheric communication: mechanisms and models. Erlbaum, Hillsdale, NJ. 1995.
- Chiarello C, Maxfield L. Varieties of interhemispheric inhibition, or how to keep a good hemisphere down. *Brain Cogn.* 1996; **30**: 81-108.
- Christman S. Handedness in musicians: bimanual constraints on performance. *Brain Cogn.* 1993; **22**: 266-272.
- Chung DY, Gannon RP, Mason K. Factors affecting the prevalence of tinnitus. *Audiology.* 1984; **23**: 441-452.
- Clarey JC, Tweedale R, Calford MB. Interhemispheric modulation of somatosensory receptive fields: evidence for plasticity in primary somatosensory cortex. *Cereb Cortex.* 1996; **6**: 196-206.
- Clarke S, Kraftsik R, van der Loos H, Innocenti GM. Forms and measures of adult and developing human corpus callosum: is there sexual dimorphism?. *J comp Neurol.* 1989; **280**: 213-230.
- Concha L, Gross DW, Wheatly BM, Beaulieu C. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *Neuroimage.* 2006; **32**: 1090-1099.
- Constant D, Ruther H. Sexual dimorphism in the human corpus callosum? A comparison of methodologies. *Brain Res.* 1996; **727**: 99-106.
- Conti F, Manzoni T. The neurotransmitters and postsynaptic actions of callosally projecting neurons. *Behav Brain Res.* 1994; **64**: 37-53.
- Cook ND. Homotopic callosal inhibition. *Brain Lang.* 1984; **23**: 116-125.
- Corballis MC. Human Laterality. Academic Press, New York. 1983.
- Cowan WM, Fawcett JW, O'Leary DDM, Stanfield BB. Regressive events in neurogenesis. *Science.* 1984; **21**: 1258-1265.
- Cowell PE, Allen LS, Zalatimo NS, Denenberg VH. A developmental study of sex and age interactions in the human corpus callosum. *Brain Res Dev Brain Res.* 1992; **66**: 187-192.

- Cozzi B, Spagnoli S, Bruno L. An overview of the central nervous system of the elephant through a critical appraisal of the literature published in the XIX and XX centuries. *Brain Res Bull.* 2001; **54**: 219-227.
- Crandall PH. The dual brain: hemispheric specialization in humans. Guilford Press, New York. 1985.
- Crummer RW, Hassan GA. Diagnostic approach to tinnitus. *Am Fam Physician.* 2004; **69**: 120-126.
- Damarla SR, Keller TA, Kana RK, Cherkassky VL, Williams DL, Minshew NJ, Just MA. Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: evidence from an fMRI study of an embedded figures task. *Autism Res.* 2010; **3**: 273-279.
- Damasio AR, Chui HC, Corbett J, Kassel N. Posterior callosal section in a non-epileptic patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1980; **43**: 351-356.
- Darian-Smith C, Gilbert CD. Axonal sprouting accompanies functional reorganization in adult cat striate cortex. *Nature.* 1994; **368**: 737-740.
- Dax M. Lésions de la moitié gauche de l'encéphale coïncident avec l'oubli des signes de la pensée (lu à Montpellier en 1836). *Bulletin hebdomadaire de médecine et de chirurgie.* 1865; **2**: 259-262.
- De Lacoste-Utamsing C, Holloway RL. Sexual dimorphism in the human corpus callosum. *Science.* 1982; **216**: 1431-1432.
- De Lacoste, MC, Kirkpatrick JB, Ross ED. Topography of the human corpus callosum. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1985; **44**: 578-591.
- Delhommeau K, Micheyl C, Jouvent R, Collet L. Transfer of learning across durations and ears in auditory frequency discrimination. *Percept Psychophys.* 2002; **64**: 426-436.
- Demany L. Perceptual learning in frequency discrimination. *J Acoust Soc Am.* 1985; **78**: 1118-1120.
- Denckla M. Development of motor co-ordination in normal children. *Dev Med Child Neurol.* 1974; **16**: 729-741.
- Denenberg VH, Gall JS, Berrebi A, Yutzey DA. Callosal mediation of cortical inhibition in the lateralized rat brain. *Brain Res.* 1986; **397**: 327-332.

8 Literaturverzeichnis

- Denenberg VH, Rosen GD, Hofmann M, Gall J, Stockler J, Yutzey DA. Neonatal postural asymmetry and sex differences in the rat. *Brain Res.* 1981; **254**: 417-419.
- Denenberg VH, Yutzey DA. Hemispheric laterality, behavioral asymmetry, and the effects of early experience in rats. In: Glick SD (ed) *Cerebral lateralization in Nonhuman Species*. Academic, New York. 1985 109-133.
- Deniz M, Bayazit YA, Celenk F, Karabulut H, Yilmaz A, Gunduz B, Saridogan C, Dagli M, Erdal E, Menevse A. Significance of serotonin transporter gene polymorphism in tinnitus. *Otol Neurotol.* 2010; **31**: 19-24.
- Diesch E, Andermann M, Flor H, Rupp A. Functional and structural aspects of tinnitus-related enhancement and suppression of auditory cortex activity. *Neuroimage.* 2010a; **50**: 1545-1559.
- Diesch E, Andermann M, Flor H, Rupp A. Interaction among the components of multiple auditory steady-state responses: enhancement in tinnitus patients, inhibition in controls. *Neuroscience.* 2010b; **167**: 540-553.
- Diesch E, Struve M, Rupp A, Ritter S, Hülse M, Flor H. Enhancement of steady-state auditory evoked magnetic fields in tinnitus. *Eur J Neurosci.* 2004; **19**: 1093-1104.
- Dittman JS, Kreitzer AC, Regehr WG. Interplay between facilitation, depression, and residual calcium at three presynaptic terminals. *J Neurosci.* 2000; **20**: 1374-1385.
- Dong S, Mulders WH, Rodger J, Robertson D. Changes in neuronal activity and gene expression in guinea-pig auditory brainstem after unilateral partial hearing loss. *Neuroscience.* 2009; **159**: 1164-1174.
- Dong S, Mulders WH, Rodger J, Woo S, Robertson D. Acoustic trauma evokes hyperactivity and changes in gene expression in guinea pig auditory brainstem. *Eur J Neurosci.* 2010a; **31**: 1616-1628.
- Dong S, Rodger J, Mulders WHAM, Robertson D. Tonotopic changes in GABA receptor expression in guinea pig inferior colliculus after partial unilateral hearing loss. *Brain Res.* 2010b; **1342**: 24-32.

- Dorion AA, Chantôme M, Hasboun D, Zouaoui A, Marsault C, Capron C, Duyme M. Hemispheric asymmetry and corpus callosum morphometry: a magnetic resonance imaging study. *Neurosci Res.* 2000; **36**: 9-13.
- Du Pui MS. Dissertatio medica inauguralis de homine dextro et sinistro. In: Schlegel JCT (ed) *Thesaurus pathologico-therapeuticus*. Leipzig. 1789 1-182.
- Eggermont JJ. On the pathophysiology of tinnitus; a review and a peripheral model. *Hear Res.* 1990; **48**: 111-123.
- Eggermont JJ. Pathophysiology of tinnitus. *Prog Brain Res.* 2007; **166**: 19-35.
- Eggermont JJ. Tinnitus: neurobiological substrates. *Drug Discov Today.* 2005; **10**: 1283-1290.
- Eggermont JJ, Roberts LE. The neuroscience of tinnitus. *Trends Neurosci.* 2004; **27**: 676-682.
- Eichhammer P, Hajak G, Kleinjung T, Landgrebe M, Langguth B. Functional imaging of chronic tinnitus: the use of positron emission tomography. *Prog Brain Res.* 2007; **166**: 83-88.
- Elbert T, Candia V, Altenmüller E, Rau H, Sterr A, Rockstroh B, Pantev C, Taub E. Alteration of digital representations in somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Neuroreport.* 1998; **9**: 3571-3575.
- Elster AD, DiPersio DA, Moody DM. Sexual dimorphism of the human corpus callosum studied by magnetic resonance imaging: fact, fallacy and statistical confidence. *Brain Dev.* 1990; **12**: 321-325.
- Englund E. Neuropathology of white matter changes in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1998; **9 Suppl 1**: 6-12.
- Feldmann H. Homolateral and contralateral masking of tinnitus by noise-bands and by pure tones. *Audiology.* 1971; **10**: 138-144.
- Filippini N, Douaud G, Mackay CE, Knight S, Talbot K, Turner MR. Corpus callosum involvement is a consistent feature of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology.* 2010; **75**: 1645-1652.
- Fioretti A, Eibenstein A, Fusetti M. New trends in tinnitus management. *Open Neurol J.* 2011; **5**: 12-17.

- Flor H, Diers M. Sensorimotor training and cortical reorganization. *NeuroRehabilitation*. 2009; **25**: 19-27.
- Flor H, Hoffmann D, Struve M, Diesch E. Auditory discrimination training for the treatment of tinnitus. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2004; **29**: 113-120.
- Florence SL, Kaas JH. Large-scale reorganization at multiple levels of the somatosensory pathway follows therapeutic amputation of the hand in monkeys. *J Neurosci*. 1995; **15**: 8083-8095.
- Flower WH. On the commissures of the cerebral hemispheres of the Marsupialia and Monotremata as compared with those of placental mammals. *Phil Trans R Soc B*. 1865; **23**: 633-651.
- Folmer R, Griest S, Meikle M, Martin W. Tinnitus severity, loudness, and depression. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999; **121**: 48-51.
- Fortune DS, Haynes DS, Hall JW 3rd. Tinnitus. Current evaluation and management. *Med Clin North Am*. 1999; **83**: 153-162.
- Foster MA. Magnetic Resonance in Medicine and Biology. Pergamon Press, Oxford. 1984.
- Frost DO, Innocenti GM. Effects of sensory experience on the development of visual callosal connections. In: Leporé F, Ptito M, Jasper HH (ed) *Two Hemispheres -- One Brain: Functions of the Corpus Callosum*. Alan R. Liss, New York. 1986 255-266.
- Fujiki N, Jousmaki V, Hari R. Neuromagnetic responses to frequency-tagged sounds: a new method to follow inputs from each ear to the human auditory cortex during binaural hearing. *J Neurosci*. 2002; **22**: RC205.
- Galaburda AM. Anatomical asymmetries. In: Geschwind N, Galaburda AM (ed) *Cerebral dominance. The biological foundations*. Harvard University Press, Cambridge Massachusetts London, MA. 1984 11-25.
- Galaburda AM, Rosen GD, Sherman GF. Individual variability in cortical organization: Its relationship to brain laterality and implications to function. *Neuropsychologia*. 1990a; **28**: 529-546.
- Galaburda AM, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol*. 1990b; **18**: 222-233.

- Galaburda AM. Anatomic basis of cerebral dominance. In: Davidson RJ, Hugdahl K (ed) *Brain asymmetry*. MIT Press, Cambridge. 1995 51-73.
- Gazzangia MS. Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition?. *Brain*. 2000; **123**: 1293-1326.
- Geffen G, Walsh A, Simpson D, Jeeves M. Comparison of the effects of transcortical and transcallosal removal of intraventricular tumours. *Brain*. 1980; **103**: 773-788.
- Gerken GM. Central tinnitus and lateral inhibition: an auditory brainstem model. *Hear Res*. 1996; **97**: 75-83.
- Gilbert CD, Sigman M, Christ RE. The neural basis of perceptual learning. *Neuron*. 2001; **31**: 681-697.
- Gilissen E. Scaling patterns of interhemispheric connectivity in eutherian mammals. *Behav Brain Sci*. 2006; **29**: 16-17.
- Giraud AL, Chéry-Croze S, Fischer G, Fischer C, Vighetto A, Grégoire MC, Lavenne F, Collet L. A selective imaging of tinnitus. *Neuroreport*. 1999; **10**: 1-5.
- Glick SD. Cerebral Lateralization in Nonhuman Species. Academic Press, Orlando. 1985.
- Goebel G, Hiller W. The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Result of a multicenter study with the tinnitus questionnaire. *HNO*. 1994; **42**: 166-172.
- Goebel G, Hiller W. Der Tinnitus-Fragebogen. Hogrefe, Göttingen. 1998.
- Going JJ, Dixson A. Morphometry of the adult human corpus callosum: lack of sexual dimorphism. *J Anat*. 1990; **171**: 163-167.
- Guitton M, Caston J, Ruel J. Salicylate induces tinnitus through activation of cochlear NMDA receptors. *J Neurosci*. 2003; **23**: 3944-3952.
- Haakonsson JE, Semple S. Lateralisation of trunk movements in captive Asian elephants (*Elephas maximus*). *Laterality*. 2009; **14**: 413-422.

- Habib M. Anatomical asymmetries of the human cerebral cortex. *Int J Neurosci*. 1989; **47**: 67-80.
- Habib M, Gayraud D, Oliva A, Regis J, Salomon G, Khalil R. Effects of handedness and sex on the morphology of the corpus callosum: a study with brain magnetic resonance imaging. *Brain Cogn*. 1991; **16**: 41-61.
- Hakeem AY, Hof PR, Sherwood CC, Switzer III RC, Rasmussen LEL, Allman JM. Brain of the African Elephant (*Loxodonta africana*): Neuroanatomy from magnetic resonance images. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2005; **287**: 1117-1127.
- Haller S, Xekardaki A, Delaloye C, Canuto A, Lövblad KO, Gold G, Giannakopoulos P. Combined analysis of grey matter voxel-based morphometry and white matter tract-based spatial statistics in late-life bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2011; **36**: 100140.
- Halsband U, Lange RK. Motor learning in man: A review of functional and clinical studies. *J Physiol Paris*. 2006; **99**: 414-424.
- Hari R, Forss N, Avikainen S, Kirveskari E, Salenius S, Rizzolatti G. Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998; **95**: 15061-15065.
- Hassler M, Gupta D. Functional brain organization, handedness, and immune vulnerability in musicians and non-musicians. *Neuropsychologia*. 1993; **31**: 655-660.
- Haug H. Brain sizes, surfaces, and neuronal sizes of the cortex cerebri: a stereological investigation of man and his variability and a comparison with some mammals (primates, whales, marsupials, insectivores, and one elephant). *Am J Anat*. 1987; **180**: 126-142.
- Hazell J. Tinnitus and disability with ageing: adaption and management. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1990; **476**: 202-208.
- Hedin-Pereira C, Uziel D, Lent R. Bicommissural neurones in the cerebral cortex of developing hamsters. *Neuroreport*. 1992; **3**: 873-876.
- Hellige JB. Hemispheric asymmetry: What's right and what's left. Harvard University Press, Cambridge, MA. 1993.

Hendricks J, Huyghe J, Demeester K, Van Eyken E, Fransen E, Mäki-Torkko E, Hannula S, Jensen M, Tropitzsch A, Bonaconsa A, Mazzoli M, Espresso A, Verbruggen K, Huygen PL, Kremer H, Kunst SJ, Maninen M, Diaz-Lacava AN, Steffens M, Parving A, Pyykkö I, Dhooge D, Orzan E, Pfister MH, Bille M, Sorri M, Cremers CW, Van Laer L, Van Camp G, Wienker TF, Van de Heyning P. Familial aggregation of tinnitus: a European multicentre study. *B-ENT*. 2007; **3 Suppl 7**: 51-60.

Henry JA, Meike M, Gilbert A. Audiometric correlates of tinnitus pitch: Insights from the Tinnitus Data Registry. In: Hazell J (ed) *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*. The Tinnitus and Hyperacusis Centre, London. 1999 51-57.

Hicks JA. The acquisition of motor skills in young children. *Child Dev*. 1930; **1**: 90-103.

Hill DE, Yeo RA, Campbell RA, Hart B, Vigil J. Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology*. 2003; **17**: 496-506.

Hirata Y, Schulz M, Altenmüller E, Elbert T, Pantev C. Sensory mapping of lip representation in brass musicians with embouchure dystonia. *Neuroreport*. 2004; **15**: 815-818.

Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2006; **32**: 989-994.

Hoke M, Feldmann H, Pantev C, Lütkenhöner B, Lehnertz K. Objective evidence of tinnitus in auditory evoked magnetic fields. *Hear Res*. 1989; **37**: 281-286.

Holloway RL, Anderson PJ, Defendini R, Harper C. Sexual dimorphism of the human corpus callosum from three independent samples: relative size of the corpus callosum. *Am J Phys Anthropol*. 1993; **92**: 481-498.

Holloway RL, Heilbroner P. Corpus callosum in sexually dimorphic and nondimorphic primates. *Am J Phys Anthropol*. 1992; **87**: 349-357.

Hopkins WD, Marino L. Asymmetries in cerebral width in nonhuman primate brains as revealed by magnetic resonance imaging (MRI). *Neuropsychologia*. 2000; **38**: 493-499.

Hopkins WD, Rilling JK. A comparative MRI study of the relationship between neuroanatomical asymmetry and interhemispheric connectivity in primates: implication for the evolution of functional asymmetries. *Behav Neurosci*. 2000; **114**: 739-748.

Hoptman MJ, Davidson RJ. How and why do the two cerebral hemispheres interact?. *Psychol Bull.* 1994; **116**: 195-219.

Huttenlocher PR. Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Res.* 1979; **163**: 195-205.

Huxley TH. Man's Place in Nature. McMillan, London, UK. 1863

Innocenti GM. Cerebral cortex. Plenum Press, New York, USA. 1986.

Innocenti GM, Fiore L, Caminiti R. Exuberant projection into the corpus callosum from the visual cortex of newborn cat. *Neurosci Lett.* 1977; **4**: 237-242.

Innocenti GM, Frost DO. Abnormal visual experience stabilizes juvenile patterns of interhemispheric connections. *Nature.* 1979; **280**: 231-234.

Irvine DR, Rajan R, Brown M. Injury- and use-related plasticity in adult auditory cortex. *Audiol Neurootol.* 2001; **6**: 192-195.

Irvine DR, Martin RL, Klimkeit E, Smith R. Specificity of perceptual learning in a frequency discrimination task. *J Acoust Soc Am.* 2000; **108**: 2964-2968.

Jackler RK, Whinney D. A century of eighth nerve surgery. *Otol Neurotol.* 2001; **22**: 401-416.

Jackson P. A comparison of the effects of eighth nerve section with lidocaine on tinnitus. *J Laryngol Otol.* 1985; **99**: 663-666.

James AE, Pickens DR, Rollo FD. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Imaging. WB Saunders, Philadelphia. 1983.

Jäncke L, Steinmetz H. Anatomical brain asymmetries and their relevance for functional asymmetries. In: Hughdahl K, Davidson RJ (ed) *The Asymmetrical Brain*. The MIT Press, Cambridge, MA. 2003 187-230.

Jastreboff PJ. Tinnitus Habituation Therapy (THT) and Tinnitus Retraining Therapy (TRT). In: Tyler R (ed) *Handbook on Tinnitus*. Singular, San Diego, CA. 2000 357-376.

8 Literaturverzeichnis

- Jastreboff PJ. Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res.* 1990; **8**: 221-254.
- Jastreboff PJ, Hazell, JW. A neurophysiological approach to tinnitus; clinical implications. *Br J Audiol.* 1993; **27**: 7-17.
- Jun CL, Nutik SL. Surgical approaches to intraventricular meningiomas of the trigone. *Neurosurgery.* 1985; **16**: 416-420.
- Juraska JM, Kopicik JR. Sex and environmental influences on the size and ultrastructure of the rat corpus callosum. *Brain Res.* 1988; **450**: 1-8.
- Jurina K. Sinn und Unsinn moderner bildgebender Verfahren: MRT. *Der praktische Tierarzt.* 2010; **91**: 401-405.
- Kahilogullari G, Comert A, Arslan M. Callosal branches of the anterior cerebral artery: an anatomical report. *Clin Anat.* 2008; **21**: 383-288.
- Kakou M, Destrieux C, Velut S. Microanatomy of the pericallosal arterial complex. *J Neurosurg.* 2000; **93**: 667-675.
- Kaltenbach JA, Afman CE. Hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure and its resemblance to tone-evoked activity: a physiological model for tinnitus. *Hear Res.* 2000; **140**: 165-172.
- Kaltenbach JA, Zhang J, Afman CE. Plasticity of spontaneous neural activity in the dorsal cochlear nucleus after intense sound exposure. *Hear Res.* 2000; **147**: 282-292.
- Kaneko K, Fujiki N, Hari R. Binaural interaction in the human auditory cortex revealed by neuromagnetic frequency tagging: no effect of stimulus intensity. *Hear Res.* 2003; **183**: 1-6.
- Karandreas N, Papadopoulou M, Kokotis P, Papapostolou A, Tsivgoulis G, Zambelis T. Impaired interhemispheric inhibition in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007; **8**: 112-118.
- Kean D, Smith M. Magnetic resonance imaging: principles and applications. Williams & Wilkins, Baltimore. 1986.

Keenan JP, Thangaraj V, Halpern AR, Schlaug G. Absolute pitch and planum temporale. *Neuroimage*. 2001; **14**: 1402-1408.

Kerr R. Movement control and maturation in elementary-grade children. *Percept Mot Skills*. 1975; **41**: 151-154.

Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, Awad EM, Galal O. Cortical excitability and transcallosal inhibition in chronic tinnitus: Transcranial magnetic study. *Neurophysiology Clin*. 2008; **38**: 243-248.

Kier EL, Truwit CL. The lamina rostralis: modification of concepts concerning the anatomy, embryology, and MR appearance of the rostrum of the corpus callosum. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997; **18**: 715-722.

Kim JH, Ellman A, Juraska JM. A re-examination of sex differences in axon density and number in the splenium of the rat corpus callosum. *Brain Res*. 1996; **740**: 47-56.

Kinkel WR, Jacobs L, Polachini I. Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease): computed tomographic, nuclear magnetic resonance and clinical correlations. *Arch Neurol*. 1985; **42**: 951-959.

Kinney H, Brody B, Kloman A, Gilles F. Sequence of central nervous system myelination in human infancy II. Patterns of myelination in autopsied infants. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1988; **47**: 217-234.

Kinsbourne M. Hemispheric specialization and the growth of human understanding. *Am Psychol*. 1982; **37**: 411-420.

Kinsbourne M. The mechanism of hemispheric control of the lateral gradient of attention. In: Rabbitt PMA, Domic S (ed) *Attention and Performance V*. Academic Press, London. 1975 81-97.

Kinsbourne M, Hiscock M. Does cerebral dominance develop? In: Segalowitz SJ and Gruber FA (eds) *Language development and neurological therapy*. Academic Press, New York. 1977 171-191.

Kitzes LM, Doherty D. Influence of callosal activity on units in the auditory cortex of ferret (*Mustela putorius*). *J Neurophysiol*. 1994; **71**: 1740-1751.

8 Literaturverzeichnis

- Kneissl S. Magnetresonanztomographie. In: Kramer M (ed) *Kompendium der Allgemeinen Veterinärchirurgie*. Schlütersche Verlagsgesellschaft. 2004 126-130.
- Konig O, Schaette R, Kempter R, Gross M. Course of hearing loss and occurrence of tinnitus. *Hear Res*. 2006; **221**: 59-64.
- Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain?. *J Neurosci*. 2007; **27**: 4004-4007.
- Kukawadia S, Wagle-Shukla A, Morgante F, Gunraj C, Chen R. Interactions between long latency afferent inhibition and interhemispheric inhibitions in the human motor cortex. *J Physiol*. 2005; **563**: 915-924.
- Kvestad E, Czajkowski N, Engdahl B. Low heritability of tinnitus: results from the second Nord-Trondelag health study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; **136**: 178-182.
- Lacerda AL, Brambilla P, Sassi RB, Nicoletti MA, Mallinger AG, Frank E, Kupfer DJ, Keshavan MS, Soares JC. Anatomical MRI study of corpus callosum in unipolar depression. *J Psychiatr Res*. 2005; **39**: 347-354.
- LaMantia AS, Rakic P. Cytological and quantitative characteristics of four cerebral commissures in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*. 1990a; **291**: 520-537.
- LaMantia AS, Rakic P. Axon overproduction and elimination in the corpus callosum of the developing rhesus monkey. *J Neurosci*. 1990b; **10**: 2156-2175.
- Landgrebe M, Langguth B, Rosengarth K, Braun S, Koch A, Kleinjung T, May A, de Ridder D, Hajak G. Structural brain changes in tinnitus: grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas. *Neuroimage*. 2009; **46**: 2131-218.
- Langguth B, Eichhammer P, Zowe M, Kleinjung T, Jacob P, Binder H, Sand P, Hajak G. Altered motor cortex excitability in tinnitus patients: a hint at crossmodal plasticity. *Neurosci Lett*. 2005; **380**: 326-329.
- Lanting CP, de Kleine E, van Dijk P. Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. *Hear Res*. 2009; **255**: 1-13.

8 Literaturverzeichnis

- Larsen JP, Høien T, Lundberg I, Odegaard H. MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. *Brain Lang.* 1990; **39**: 289-301.
- Lassonde M. The facilitatory influence of the corpus callosum on intrahemispheric processing. In: Leporé F, Ptito M, Jaspers HH (ed) *Two Hemispheres - One Brain: Functions of the corpus callosum*. Alan Liss, New York. 1986 385-401.
- Lassonde M, Sauerwein H, Chicoine AJ, Geoffroy G. Absence of disconnection syndrome in callosal agenesis and early callosotomy: brain reorganization or lack of structural specificity during ontogeny?. *Neuropsychologia.* 1991; **29**: 481-495.
- Laubenberger TH, Laubenberger J. Technik der medizinischen Radiologie. Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz. Deutscher Ärzteverlag, Köln. 1999.
- Lee DJ, Chen Y, Schlaug G. Corpus callosum: musician and gender effects. *Neuroreport.* 2003; **14**: 205-209.
- Lee J, Behar A, Kunov H, Wong W. Musicians noise exposure in orchestra pit. *Applied Acoustics.* 2005; **66**: 919-931.
- LeMay M. Radiological, developmental, and fossil asymmetries. In: Geschwind N, Galaburda AM (ed) *Cerebral dominance: the biological foundations*. Harvard University Press, Cambridge, MA. 1984 26-42.
- LeMay M, Culebras A. Human brain -- morphologic differences in hemispheres demonstrable by carotid arteriography. *N Engl J Med.* 1972; **287**: 168-170.
- Lenarz T, Schreiner C, Snyder RL, Ernst A. Neural mechanisms of tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1993; **249**: 441-446.
- Lezak MD. Neuropsychological Assessment. Oxford University Press, New York. 1995.
- Lockwood AH, Salvi RJ, Burkard RF. Current Concepts: Tinnitus. *NEJM.* 2002; **347**: 904-910.
- Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy BW. The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. *Neurology.* 1998; **50**: 114-120.

8 Literaturverzeichnis

- Lokhorst GJ. The first theory about hemispheric specialization: fresh light on an old codex. *J Hist Med Allied Sci.* 1996; **51**: 293-312.
- Lomber SG, Payne BR, Rosenquist AC. The spatial relationship between the cerebral cortex and fiber trajectory through the corpus callosum of the cat. *Behav Brain Res.* 1994; **64**: 25-35.
- Luders E, Rex DE, Narr KL, Woods RP, Jancke L, Thompson PM, Mazziotta JC, Toga AW. Relationships between sulcal asymmetries and corpus callosum size: gender and handedness effects. *Cereb Cortex.* 2003; **13**: 1084-93.
- Lukes SA, Crooks LE, Aminoff MJ. Nuclear magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1983; **13**: 592-601.
- Lyamin OI, Kosenko OP, Lapierre JL, Pryaslova JP, Vyssoski A, Lipp HP, Siegel JM, Mukhametov LM. Study of sleep in a walrus. *Sleep.* 2008a; **31**: A24.
- Lyamin OI, Manger PR, Ridgway SH, Mukhametov LM, Siegel JM. Cetacean sleep: an unusual form of mammalian sleep. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008b; **32**: 1451-1484.
- Ma WL, Hidaka H, May BJ. Spontaneous activity in the inferior colliculus of CBA/J mice after manipulations that induce tinnitus. *Hear Res.* 2006; **212**: 9-21.
- Manger PR. An examination of cetacean brain structure with a novel hypothesis correlating thermogenesis to the evolution of a big brain. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 2006; **81**: 293-338.
- Manger PR, Hemingway J, Haagensen M, Gilissen E. Cross-sectional area of the elephant corpus callosum: comparison to other eutherian mammals. *Neuroscience.* 2010; **167**: 815-824.
- Martin F, Niemitz C. "Right-trunkers" and "left-trunkers": side preferences of trunk movements in wild Asian elephants (*Elephas maximus*). *J Comp Psychol.* 2003; **117**: 371-379.
- Mattson MP. Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders. *Neuromolecular Med.* 2003; **3**: 65-94.
- McComb K, Moss C, Durant SM, Baker L, Sayialel S. Matriarchs as repositories of social knowledge in African elephants. *Science.* 2001; **292**: 491-494.

- McGilchrist I. Reciprocal organization of the cerebral hemispheres. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010; **12**: 503-515.
- Melcher JR, Levine RA, Bergevon C, Norris B. The auditory midbrain of people with tinnitus: abnormal sound-evoked activity revisited. *Hear Res.* 2009; **257**: 63-74.
- Melcher JR, Sigalovsky IS, Guinan JJ Jr, Levine RA. Lateralized tinnitus studied with functional magnetic resonance imaging: abnormal inferior colliculus activation. *J Neurophysiol.* 2000; **83**: 1058-1072.
- Meyer BU, Rörich S, Gräfin von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal subjects and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain.* 1995; **118**: 429-440.
- Meyer BU, Rörich S, Woiciechowsky C. Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. *Ann Neurol.* 1998; **43**: 360-369.
- Mirz F, Gjedde A, Ishizu K, Pederson CB. Cortical networks subserving the perception of tinnitus -- a PET study. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2000; **543**: 241-243.
- Mirz F, Pederson B, Ishizu K, Johannsen P, Oevsen T, Stokilde-Jorgensen H, Gjedde A. Positron emission tomography of cortical centers of tinnitus. *Hear Res.* 1999; **134**: 133-144.
- Mitelman SA, Nikiforova YK, Canfield EL, Hazlett EA, Brickman AM, Shihabuddin L, Buchsbaum MS. A longitudinal study of the corpus callosum in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009; **114**: 144-153.
- Moller AR. Similarities between chronic pain and tinnitus. *Am J Otol.* 1997; **18**: 577-585.
- Mühlau M, Rauschecker JP, Oestreicher E, Gaser C, Röttinger M, Wohlschläger AM, Simon F, Etgen T, Conrad B, Sander D. Structural brain changes in tinnitus. *Cereb Cortex.* 2006; **16**: 1283-1288.
- Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, Flor H. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 1998; **95**: 10340-10343.

8 Literaturverzeichnis

- Mulders WH, Robertson D. Hyperactivity in the auditory midbrain after acoustic trauma: dependence on cochlear activity. *Neuroscience*. 2009; **164**: 733-746.
- Müller K, Hömberg V. Development of speed of repetitive movements in children is determined by structural changes in corticospinal efferents. *Neurosci Lett*. 1992; **144**: 57-60.
- Nasrallah HA. The unintegrated right cerebral hemispheric consciousness as alien intruder: a possible mechanism for Schneiderian delusions in schizophrenia. *Comp Psychiatry*. 1985; **26**: 273-282.
- Nickel R, Schummer A, Seiferle E. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band IV. Paul Parey Verlag, Berlin und Hamburg. 1984.
- Norena AJ, Eggermont JJ. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hear Res*. 2003; **183**: 137-153.
- Norena AJ, Eggermont JJ. Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearing loss and prevents cortical map reorganization. *J Neurosci*. 2005; **25**: 699-705.
- Norena AJ, Eggermont JJ. Enriched acoustic environment after noise trauma abolishes neural signs of tinnitus. *Neuroreport*. 2006; **17**: 559-563.
- Nottebohm F. Ontogeny of bird song. *Science*. 1970; **167**: 950-956.
- O'Kusky J, Strauss E, Kosaka B. The corpus callosum is larger with right-hemisphere cerebral speech dominance. *Ann Neurol*. 1988; **24**: 379-383.
- Ochi K, Ohashi T, Kenmochi M. Hearing impairment and tinnitus pitch in patients with unilateral tinnitus: comparison of sudden hearing loss and chronic tinnitus. *Laryngoscope*. 2003; **113**: 427-431.
- Oka S, Miyamoto O, Janjua NA, Honjo-Fujiwara N, Ohkawa M, Nagao S, Kondo H, Minami T, Toyoshima T, Itano T. Re-evaluation of sexual dimorphism in human corpus callosum. *Neuroreport*. 1999; **10**: 937-940.
- Olivares R, Michalland S, Aboitiz F. Cross-species and intraspecies morphometric analysis of the corpus callosum. *Brain Behav Evol*. 2000; **55**: 37-43.

- Olivares R, Montiel J, Aboitiz F. Species differences and similarities in the fine structure of the mammalian corpus callosum. *Brain Behav Evol.* 2001; **57**: 98-105.
- Oswald AM, Schiff MI, Reyes AD. Synaptic mechanisms underlying auditory processing. *Curr Opin Neurobiol.* 2006; **16**: 371-376.
- Pandya DN, Karol SN, Heilbron D. The topographical distribution of interhemispheric projections in the corpus callosum of the rhesus monkey. *Brain Res* 1971; **32**: 31-43.
- Pandya DN, Seltzer B. The topography of commissural fibers. In: Leporé F, Ptito M, Jasper HH (ed) *Two Hemispheres - One Brain: Functions of the corpus callosum*. Alan R Liss, New York. 1986 47-73.
- Parra LC, Pearlmutter BA. Illusory percepts from auditory adaption. *J Acoust Soc Am.* 2007; **121**: 1632-1641.
- Partain CL, Price RR, Patton JA. Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Imaging. WB Saunders Co, Philadelphia. 1983.
- Pavlicek W, Modic M, Weinstein M. Pulse sequence and significance. *Radiographics.* 1984; **4**: 49-65.
- Payne K. Animal social complexity. Havard University Press, Cambridge, MA. 2003.
- Peterson HC, Anderson T, Frederiksen H, Hoffman HJ, Christensen K. The heritability of tinnitus: a twin study. Poster presented at: Nordic Epidemiology Congress: June 9-12. Aarhus, Denmark. 2002.
- Pluto CP, Chiaia NL, Rhoades RW, Lane RD. Reducing contralateral SI activity reveals hindlimb receptive fields in the SI forelimb-stump representation of neonatally amputated rats. *J Neurophysiol.* 2005; **94**: 1727-1732.
- Polley DB, Steinberg EE, Merzenich MM. Perceptual learning directs auditory cortical map reorganization through top-down Influences. *J Neurosci.* 2006; **26**: 4970-4982.
- Pollmann S, Maertens M, von Cramon DY, Lepsien J, Hughdahl K. Dichotic listening in patients with splenial and nonsplenial callosal lesions. *Neuropsychology.* 2002; **16**: 56-64.

8 Literaturverzeichnis

- Preis S, Steinmetz H, Knorr U, Jäncke L. Corpus callosum size in children with developmental language disorder. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2000; **10**: 37-44.
- Prokop A, Oehmichen M, Zilles K. Sexual dimorphism of the corpus callosum?. *Beitr Gerichtl Med*. 1990; **48**: 263-270.
- Pryaslova JP, Lyamin OI, Siegel JM, Mukhametov LM. Behavioral sleep in the walrus. *Behav Brain Res*. 2009; **201**: 80-87.
- Pschyrembel W, Dornblüth O. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. De Gruyter, Berlin. 2002.
- Pujol J, Vendrell P, Junqué C, Martí-Vilalta JL, Capdevila A. When does human brain development end? Evidence of corpus callosum growth up to adulthood. *Ann Neurol*. 1993; **34**: 71-75.
- Pykett IL, Newhouse JH, Buonanno FS, Brady TJ, Goldman MR, Kistler JP, Pohost GM. Principles of nuclear magnetic resonance imaging. *Radiology*. 1982; **143**: 157-168.
- Rajan R. Receptor organ damage causes loss of cortical surround inhibition without tomographic map plasticity. *Nat Neurosci*. 1998; **1**: 138-143.
- Rajan R, Irvine DR. Absence of plasticity of the frequency map in dorsal cochlear nucleus of adult cats after unilateral partial cochlear lesions. *J Comp Neurol*. 1998; **399**: 35-46.
- Rajan R, Irvine DR, Wise LZ, Heil P. Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats in the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex. *J Comp Neurol*. 1993; **338**: 17-49.
- Rakic P, Yakovlev PI. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J Comp Neurol*. 1968; **132**: 45-72.
- Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Stewart M. Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Science*. 1992; **258**: 1159-1160.
- Rauschecker JP. Making brain circuits listen. *Science*. 1999; **285**: 1686-1687.
- Rauschecker JP, Leaver AM, Mühlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron*. 2010; **66**: 819-826.

- Raybaud C. The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: anatomy, development, and malformation. *Neuroradiology*. 2010; **52**: 447-477.
- Recanzone GH, Schreiner CE, Merzenich MM. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *J Neurosci*. 1993; **13**: 87-103.
- Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, Perez MA, Ragert P, Rothwell JC, Cohen LG. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol*. 2008; **586**: 325-351.
- Ribolsi M, Mori F, Magni V, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Rubino IA, Siracusano A, Bernardi G, Centonze D, Koch G. Impaired inter-hemispheric facilitatory connectivity in schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 2011; **122**: 512-517.
- Ridding MC, Brouwer B, Nordstrom MA. Reduced interhemispheric inhibition in musicians. *Exp Brain Res*. 2000; **133**: 249-253.
- Roberts DW. *The Epilepsies: Etiologies and Prevention*. Academic Press, San Diego, CA. 1999.
- Roberts LE, Moffat G, Bosnyak DJ. Residual inhibition functions in relation to tinnitus spectra and auditory threshold shift. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2006; **556**: 27-33.
- Robertson D, Irvine DR. Plasticity of frequency organization in auditory cortex of guinea pigs with partial unilateral deafness. *J Comp Neurol*. 1989; **282**: 456-471.
- Rockland KS, Pandya DN. Topography of occipital lobe commissural connections in the rhesus monkey. *Brain Res*. 1986; **365**: 174-178.
- Romer AS, Parsons TS. *The vertebrate body*. Saunders, Philadelphia. 1977.
- Rörich S, Irlbacher K, Petrow E, Meyer BU. Normwerte transkallosal und kortikospinal vermittelter Effekte einer hemisphärenselektiven elektromyographischer magnetischen Kortexreizung beim Menschen. *Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*. 1997; **28**: 34-38.

- Rosen GD, Sherman GF, Galaburda AM. Interhemispheric connections differ between symmetrical and asymmetrical brain regions. *Neuroscience*. 1989; **33**: 525-533.
- Ross DA, Glick SD, Meibach RC. Sexually dimorphic brain and behavioral asymmetries in the neonatal rat. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1981; **78**: 1958-1961.
- Rottenburg NC, Amlaner CJ, Lima SL. Behavioral, neurophysiological and evolutionary perspectives on unihemispheric sleep. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000; **24**: 817-842
- Rumsey JM, Casanova M, Mannheim GB, Patronas N, DeVaughn N, Hamburger SD, Aquino T. Corpus callosum morphology, as measured with MRI, in dyslexia men. *Biol Psychiatry*. 1996; **39**: 769-775.
- Rutkowski RG, Weinberger NM. Encoding of learned importance of sound by magnitude of representational area in primary auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; **102**: 13664-13669.
- Ryberg C, Stegmann MB, Sjöstrand K, Rostrup E, Barkhoff F, Fazekas F, Waldemar G. Corpus callosum partitioning schemes and their effect on callosal morphometry. Proc. International Society of Magnetic Resonance In Medicine – 2006. Seattle, Washington (USA). 2006.
- Sach M, Winkler G, Gauche V, Liepert J, Heimbach B, Koch MA, Büchel C, Weiller C. Diffusion tensor MRI of early upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2004; **127**: 340-350.
- Sage CA, Van Hecke W, Peeters R, Sijbers J, Robberecht W, Parizel P, Marchal G, Leemans A, Sunaert S. Quantitative diffusion tensor imaging in amyotrophic lateral sclerosis: revisited. *Hum Brain Mapp*. 2009; **30**: 3657-3675.
- Sarnat HB, Netsky MG. Evolution of the nervous system. Oxford University Press, New York. 1974.
- Saron CD, Foxe JJ, Schroeder CE, et al. Complexities of interhemispheric interaction in sensorimotor tasks revealed by high-density event-related potential mapping. In: Hugdahl K, Davidson RJ (ed) *The asymmetrical brain*. MIT Press Cambridge, MA. 2003a 341-408

8 Literaturverzeichnis

- Saron CD, Foxe JJ, Simpson GV, Vaughan HG. Interhemispheric visuomotor activation: spatiotemporal electrophysiology related to reaction time. In: Zaidel E, Iacoboni M (ed) *The Parallel Brain: The Cognitive Neuroscience of the Corpus Callosum*. MIT Press, Cambridge, MA. 2003b 171-219.
- Schalomon PM, Wahlsten D. Wheel running behavior is impaired by both surgical section and genetic absence of the mouse corpus callosum. *Brain Res Bull*. 2002; **57**: 27-33.
- Schlaug G. The brain of musicians. A model for functional and structural adaptation. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; **930**: 281-299.
- Schlaug G, Forgeard M, Zhu L, Norton A, Norton A, Winner E. Training-induced neuroplasticity in young children. *Ann N Y Acad Sci*. 2009; **1169**: 205-208.
- Schlaug G, Jäncke L, Huang Y, Staiger J, Steinmetz H. Increased corpus callosum size in musicians. *Neuropsychologia*. 1995; **33**: 1047-1055.
- Schlee W, Mueller N, Hartmann T, Keil J, Lorenz I, Weisz N. Mapping cortical hubs in tinnitus. *BMC Biol*. 2009; **7**: 80.
- Schlee W, Weisz N, Bertrand O, Hartmann T, Elbert T. Using auditory steady state responses to outline the functional connectivity in the tinnitus brain. *PLoS One*. 2008; **3**: 1-7.
- Schleuning AJ. Management of the patient with tinnitus. *Med Clin North Am*. 1991; **75**: 1225-1237.
- Schmidt SL, Caparelli-Dáquer EM. The effects of total and partial callosal agenesis on the development of morphological brain asymmetries in the BALB/cCF mouse. *Exp Neurol*. 1989; **104**: 172-180.
- Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Ganssbauer S, Draganski B, Bogdahn U, Altmeyen J, May A. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*. 2006; **125**: 89-97.
- Schneider P, Andermann M, Wengenroth M, Goebel R, Flor H, Rupp A, Diersch E. Reduced volume of Heschl's gyrus in tinnitus. *Neuroimage*. 2009; **45**: 927-939.

- Schnider A, Benson F, Rosner LJ. Callosal disconnection in multiple sclerosis. *Neurology*. 1993; **43**: 1243-1245.
- Schwaber MK, Garraghty PE, Kaas JH. Neuroplasticity of the adult primate auditory cortex following cochlear hearing loss. *Am J Otol*. 1993; **14**: 252-258.
- Semple MN, Aitkin LM. Physiology of pathway from dorsal cochlear nucleus to inferior colliculus revealed by electrical and auditory stimulation. *Exp Brain Res*. 1980; **41**: 19-28.
- Senda J, Ito M, Watanabe H, Atsuta N, Kawai Y, Katsuno M, Tanaka F, Naganawa S, Fukatsu H, Sobue G. Correlation between pyramidal tract degeneration and widespread white matter involvement in amyotrophic lateral sclerosis: a study with tractography and diffusion-tensor imaging. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009; **10**: 288-294.
- Sergent J. Unified response to bilateral hemispheric stimulation by a split-brain patient. *Nature*. 1983; **305**: 800-802.
- Shaywitz B, Shaywitz S, Pugh K, Constable T, Skudlarski P, Fulbright R, Bronen R, Fletcher J, Shankweiler D, Katz L, Gore J. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature*. 1995; **373**: 607-609.
- Shulman A, Goldstein B, Strashun AM. Final common pathway for tinnitus: theoretical and clinical implications of neuroanatomical substrates. *Int Tinnitus J*. 2009; **15**: 5-50.
- Sisó SS, Hanzlíček D, Fluehmann G, Kathmann I, Tomek A, Papa V and Vandeveld M. Neurodegenerative diseases in domestic animals: A comparative review. *Vet J*. 2006; **171**: 20-38.
- Smith. Some problems relating to the evolution of the brain. *Lancet*. 1910; **1**: 1-6.
- Smock TK. *Physiological Psychology: A neuroscience approach*. Prentice-Hall Upper Saddle River, NJ. 1999.
- Sparks R, Geschwind N. Dichotic listening in man after section of the neocortical commissures. *Cortex*. 1968; **4**: 3-16.
- Springer SP, Gazzangia MS. Dichotic testing of partial and complete split brain subjects. *Neuropsychologia*. 1975; **13**: 341-346.

8 Literaturverzeichnis

- Steinbrück I, Baumhoer D, Henle P. Intensivkurs Anatomie. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München. 2008.
- Steinmetz H, Jäncke L, Kleinschmidt A, Schlaug G, Volkmann J, Huang Y. Sex but no hand difference in the isthmus of the corpus callosum. *Neurology*. 1992; **42**: 749-752.
- Sugishita M, Otomo K, Yamazaki K, Shimizu H, Yoshiola M, Shinohara A. Dichotic listening in patients with partial section of the human corpus callosum. *Brain*. 1995; **118**: 417-427.
- Sukumar R. The living elephants: evolutionary ecology, behavior, and conservation. Oxford University Press, New York. 2003.
- Sun W, Lu J, Stolzberg D, Gray L, Deng A, Lobarinas E, Salvi RJ. Salicylate increases the gain of the central auditory system. *Neuroscience*. 2009; **159**: 325-334.
- Supprian T, Kalus P. Sexual dimorphism of the human brain -- a review of the literature. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 1996; **64**: 382-289.
- Swinnen S, Wenderoth N. Two hands, one brain: cognitive neuroscience of bimanual skill. *Trends Cogn Sci*. 2004; **8**: 18-25.
- Sydykova D, Stahl R, Dietrich O, Ewers M, Reiser MF, Schoenberg SO, Möller HJ, Hampel H, Teipel SJ. Fiber connections between the cerebral cortex and the corpus callosum in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry study. *Cereb Cortex*. 2007; **17**: 2276-2282.
- Syka J. Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev*. 2002; **82**: 601-636.
- Tan Ü. Paw preference in dogs. *Intern J Neuroscience*. 1987; **32**: 825-829.
- Tan Ü, Caliskan S. Allometry and asymmetry in the dog brain: The right hemisphere is heavier regardless of paw preference. *Int J Neurosci*. 1987; **35**: 189-94.
- Tan U, Kutlu N. Sexual dimorphism in linear measures of the corpus callosum in cats. *Int J Neurosci*. 1993; **73**: 171-181.

- Tang J, Xiao Z, Suga N. Bilateral cortical interaction: modulation of delay-tuned neurons in the contralateral auditory cortex. *J Neurosci*. 2007; **27**: 8405-8413.
- Tanji J. Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas. *Annu Rev Neurosci*. 2001; **24**: 631-651.
- Tarpley RH, Ridgway SH. Corpus callosum size in delphinid cetaceans. *Brain Behav Evol*. 1994; **44**: 156-165.
- Taylor JB. Mit einem Schlag. Th. Knaur Nachf. GmbH & Co. KG, München. 2008.
- Teipel SJ, Bayer W, Alexander GE, Zebuhr Y, Teichberg D, Kulic L, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H. Progression of corpus callosum atrophy in Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2002; **59**: 243-248.
- Terry AMP, Jones DM, Davis BR, Slater R. Parametric studies of tinnitus masking and residual inhibition. *Br J Audiol*. 1983; **17**: 245-256.
- Thomson CE, Kornegay JN, Burn RA, Dreyer BP, Hadley DM, Levesque DC, Gainsburg LA, Lane SB, Sharp NJH, Wheeler SJ. Magnetic resonance imaging - A general overview of principles and examples in veterinary neurodiagnosis. *Vet Radiol Ultrasound*. 1993; **34**: 2-17.
- Türe U, Yasargil R, Krisht AF. The arteries of the corpus callosum: a microsurgical anatomic study. *Neurosurgery*. 1996; **39**: 1075-1084.
- Van de Heyning P, Vermeire K, Diebl M, Nonn P, Anderson I, De Ridder D. Incapacitating unilateral tinnitus in single-sided deafness treated by cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008; **117**: 645-652.
- Velut S, Destrieux C, Kakou M. Anatomie morphologique du corps calleux. *Neurochirurgie*. 1998; **44 Suppl 1**: 17-30.
- Venkatasubramanian G, Anthony G, Reddy US, Reddy VV, Jayakumar PN, Benegal V. Corpus callosum abnormalities associated with greater externalizing behaviors in subjects at high risk for alcohol dependence. *Psychiatr Res*. 2007; **156**: 209-215.

- Villafana T. Fundamental physics of magnetic resonance imaging. *Rad Clin North Am.* 1988; **26**: 701-715.
- Villain N, Desgranges B, Viader F, de la Sayette V, Mézenge F, Landeau B, Baron JC, Eustache F, Chélat G. Relationships between hippocampal atrophy, white matter disruption, and grey matter hypometabolism in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2008; **28**: 6174-6181.
- Walterfang M, Wood AG, Reutens DC, Wood SJ, Chen J, Velakoulis D, McGorry PD, Pantelis C. Morphology of the corpus callosum at different stages of schizophrenia: cross-sectional study in first-episode and chronic illness. *Br J Psychiatry.* 2008; **192**: 429-434.
- Ward R, Tremblay L, Lassonde M. The relationship between callosal variation and lateralization in mice is genotype-dependent. *Brain Res.* 1987. **424**: 84-88.
- Weinberger DR, McClure RK. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain?. *Arch Gen Psychiatry.* 2002; **59**: 553-558.
- Weishaupt D, Köchli VD, Marincek B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 2001.
- 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**: 108-114.
- Weisz N, Müller S, Schlee W, Dohrmann K, Hartmann K, Hartmann T, Elbert T. The neural code of auditory phantom perception. *J Neurosci.* 2007; **27**: 1479-1484.
- Wiegand D, Fickel V. Acoustic neuroma – the patient's perspective: subjective assessment of symptoms, diagnosis, therapy, and outcome in 541 patients. *Laryngoscope.* 2009; **99**: 179-187.
- Wienbruch C, Paul I, Weisz N, Elbert T, Roberts LE. Frequency organization of the 40-Hz auditory steady-state response in normal hearing and in tinnitus. *Neuroimage.* 2006; **33**: 180-194.
- Witelson SF. The brain connection: the corpus callosum is larger in left-handers. *Science.* 1985; **229**: 665-668.

- Witelson SF. Handedness and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study. *Brain*. 1989; **112**: 799-835.
- Witelson SF, Goldsmith CH. The relationship of hand preference to anatomy of the corpus callosum in men. *Brain Res*. 1991; **545**: 545.
- Witelson SF, Kigar D. Anatomical development of the corpus callosum in humans: A review with reference to sex and cognition. In: Molfese DL & Segalowitz SJ (ed) *Brain lateralization in children: developmental implications*. Guilford Press, New York. 1988.
- Wittstock M, Wolters A, Benecke R. Transcallosal inhibition in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2007; **118**: 301-307.
- Wolfram-Gabel R, Maillot C, Koritke JG. Arterial vascularization of the corpus callosum in man. *Arch Anat Histol Embryol*. 1989; **72**: 43-55.
- Woodruff PW, Philipps ML, Rushe T, Wright IC, Murray RM, David AS. Corpus callosum size and inter-hemispheric function in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997; **23**: 189-96.
- Xiang Z, Huguenard JR, Prince DA. GABAA receptor-mediated currents in interneurons and pyramidal cells of rat visual cortex. *J Physiol*. 1998; **506**: 715-30.
- Xie S, Xiao JX, Wang YH, Wu HK, Gong GL, Jiang XX. Evaluation of bilateral cingulum with tractography in patients with Alzheimer's disease. *Neuroreport*. 2005; **16**: 1275-1278.
- Xu J, Chen S, Ahmed SH, Chen H, Ku G, Goldberg MP, Hsu CY. Amyloid-beta peptides are cytotoxic to oligodendrocytes. *J Neurosci*. 2001; **21**: RC118.
- Yakovlev PI, Lecours AR. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: Minkowski A (ed) *Regional development of the brain in early life*. Blackwell, Oxford. 1967.
- Yaldizli Ö, Atefy R, Gass A, Sturm D, Glassl S, Tettenborn B, Putzki N. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol*. 2010; **257**: 1256-1264.
- Yang Y, Raine A. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2009; **174**: 81-88.

8 Literaturverzeichnis

Yazgan MY, Wexler BE, Kinsbourne M, Peterson B, Leckman JF. Functional significance of individual variations in callosal area. *Neuropsychology*. 1995; **33**: 769-779.

Young IR, Hall AS, Pallis CA. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet*. 1981; **2**: 1063-1066.

Zaidel E, Aboitiz F, Clarke J. Sexual dimorphism in interhemispheric relations: anatomical-behavioral convergence. *Biol Res*. 1995; **28**: 27-43.

Zenner H, Ernst A. Cochlear-motor, transduction and signal-transfer tinnitus: models for three types of cochlear tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 1993; **249**: 447-454.

Zilles K. Neuronal plasticity as an adaptive property of the central nervous system. *Ann Anat*. 1992; **174**: 383-391.

Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen habe, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der “Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis” niedergelegt sind, eingehalten.

Verena Schummer

Danksagungen

Ich möchte mich hiermit ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer möchte ich für die immer fortwährende Unterstützung und die raschen Rückmeldungen danken. Er hat sich stets umgehend um alle Anliegen gekümmert und war sehr daran interessiert, die Arbeit voranzutreiben.

Ebenfalls möchte ich Herrn PD Dr. André Rupp und Herrn PD Dr. Eugen Diesch für die Bereitstellung des Themas, die stetige Unterstützung bei der Betreuung der Arbeit, für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und die fachliche Bewertung der Arbeit danken.

Fabian Sobotka danke ich ganz herzlich für seine Unterstützung bei statistischen Fragen.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern und meine Brüder, die mir während der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen.

Des Weiteren danke ich Miriam Hill, Ursula Groner, Florence Loeffler und Melanie Ruppel für das Korrekturlesen der Arbeit und die vielen aufbauenden Worte.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5847-0



9 783835 958470