

# **Neurostimulation bei chronischem Tinnitus - Etikettenschwindel statt Hoffnung**

## **Therapie des chronischen Tinnitus**

*Wenn Patienten längere Zeit Tinnitus haben und sich dadurch belastet fühlen, dann entsteht häufig ein hoher Leidensdruck - primär suchen die Betroffenen dann nach „somatischen“ Lösungen, im besten Fall nach dem Schalter, der ihr Ohrgeräusch abstellt.*

*Wissenschaftlich anerkannte und evaluierte Verfahren zur Behandlung des chronischen Tinnitus basieren auf Habituation und kognitiver Umstrukturierung und werden mit gutem Erfolg eingesetzt. Therapieziel ist dabei - jedenfalls wenn Therapieansätze zur Beeinflussung der zentralen Hörverarbeitung einbezogen sind - den Tinnitus nicht mehr wahrzunehmen, ihn „wegfiltern“ oder ausblenden zu können. Rein psychosomatische Behandlungsansätze lehren den Patienten dagegen, seinen Tinnitus zu akzeptieren und nicht mehr als störend zu empfinden. Ein vermeintlicher Nachteil all dieser Behandlungsansätze ist, dass der Patient aktiv mitarbeiten, sich einbringen muss. Patienten wissen und verstehen zudem oft nicht, wie psychische Reaktionen mit organisch-körperlichen Symptomen zusammenhängen.*

*Medikamentöse, den Tinnitus „abschaltende“ Behandlungen stehen dagegen nach wie vor nicht zur Verfügung, sind auch selbst in mittelfristiger Zukunft nicht in Sicht. Daher werden derzeit Verfahren untersucht, die das Ziel haben, Funktionen des Gehirns und besonders des auditorischen Kortex, der Hörrinde, zu beeinflussen. Studien zur Wirkung repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS), einem aus der Depressionsbehandlung entlehnten Verfahren, können so bei einigen Patienten eine temporäre*

*Tinnituserleichterung bewirken - allerdings weisen die Studien noch sehr wenige Fallzahlen und keine Langzeitbeobachtung auf.*

## **Akustische Stimulation**

*Ein wichtiger Aspekt in der Tinnitusbehandlung ist, dass 95% der Menschen mit einem Ohrgeräusch einen mehr oder weniger ausgeprägten Hörverlust aufweisen. Die Hörbehinderung wird jedoch häufig erst durch die Auseinandersetzung mit dem Tinnitus bemerkt. Die zunehmende akustische Isolation erhöht den Leidensdruck des schwerhörigen oder hörbehinderten Tinnituspatienten. Aus diesem Grund ist besonders die Hörtherapie ein wichtiges Element moderner Tinnitusbehandlung, die den Patienten hilft, die Hörwahrnehmung durch Bewegungs-, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsübungen besonders des akustischen Systems zu intensivieren, um dadurch die Aufmerksamkeit aller Sinne wieder auf die Umwelt richten zu lernen. Dabei ist die entscheidende Grundlage, dass Lernprozesse bei Störungen des Hörsystems die Verarbeitung und Optimierung von neuen Situationen unterstützen und zum Ausgleich der Wahrnehmungsstörung führen können. Elemente der Hörtherapie sind z. B. eine Förderung der positiven Hörwahrnehmung und des Hörgenusses, um durch Aufmerksamkeitsverlagerung den Tinnitus in den Hintergrund zu drängen, Störgeräusche weg zu filtern sowie Erfahrungen mit Stille zu reflektieren. Dabei spielt auch die apparative Versorgung mit Hörgeräten bei Hörverlusten oder Noisern bei Normakusis mit Tinnitus/Hyperakusis eine große Rolle.*

*Grundlage dieser Behandlungen sind Erkenntnisse, dass ein Fehlen akustischer Reizung zu Umstrukturierungen der Hörrinde, zur Steigerung von Randfrequenzen, die der Tinnitusfrequenz benachbart sind, und zu erhöhten Aktivitäten der Hörnervenfasern und damit zur Entstehung störender Muster führen, die dann als Tinnitus oder Hyperakusis wahrgenommen werden. Durch akustische Stimulation und bestenfalls Ausgleich des Hörverlustes, etwa durch Hörgeräte, werden diese Umbaumaßnahmen in der Hörrinde zumindest teilweise wieder rückgängig gemacht.*

*In der „Therapiegeschichte“ der letzten Jahrzehnte ist mehrfach untersucht worden, ob der Tinnitus direkt und ohne Berücksichtigung eines Hörverlustes durch gezielte akustische Stimulation beeinflusst werden kann. Wirkliche Erfolge sind dabei jedoch nicht erzielt worden. Zwar konnte auch an Menschen nachgewiesen werden (mit funktioneller Kernspintomographie -Mühlnickel und Mitarbeiter), dass bei Tinnituspatienten Veränderungen im auditorischen Kortex bestehen, daraus entwickelte therapeutische Ansätze wie ein Training der Unterscheidungsfähigkeit (auditorische Diskrimination) oder ein Versuch der Auslöschung des Ohrgeräusches (Extinktionstraining) brachten allerdings keine signifikanten Verbesserungen gegenüber einer allgemeinen akustischen Übungsbehandlung.*

*Eigene Untersuchungen Mitte der 90er Jahre mit einem spezifischen Musiktherapieprogramm bei Patienten mit hochfrequentem, tonalem Tinnitus, bei dem die Musik so bearbeitet wurde, dass bei Erreichen der jeweiligen Tinnitusfrequenz die Musik steilflankig verfremdet wird („Tinnicur“), konnten keine messbaren Veränderungen der Tinnituslautheit und -belastung bewirken; dieser Behandlungsansatz wurde wieder aufgegeben, auch wenn häufig über einen entspannenden Effekt berichtet wurde.*

## **Tinnitusspezifische „Neurostimulation“**

*Unter dem Stichwort „Neurostimulation“ werden derzeit sehr vollmundig unterschiedliche Geräte vermarktet, die nach Werbeberichten nicht nur den Tinnitus heilen, sondern sogar Schwerhörigkeit verbessern sollen. Dabei handelt es sich jedoch (in beiden Fällen) um eine rein akustische Stimulation: Bei einer Neurostimulation wird der Nerv direkt stimuliert oder gereizt, etwa elektrisch durch Stromreize, während bei den beschriebenen Therapieverfahren lediglich über Kopfhörer verfremdete Musik oder speziell auf den Tinnitus abgestimmte Töne gehört werden.*

### **Musiktherapie als „Neurostimulation“**

*Diese Therapie beruft sich auf eine Studie einer Arbeitsgruppe (Pantev und Mitarbeiter) der Universität Münster, bei der 8 Tinnituspatienten regelmäßig*

*Musik hörten, die im Frequenzbereich des Tinnitus abgesenkt war. Eine gleich große Gruppe hörte Musik, die in anderen Frequenzen verändert worden war (Placebogruppe). Bei dieser sehr kleinen Studiengruppe - immerhin doppelblind placebokontrolliert – habe sich die Tinnituslautstärke signifikant gegenüber Placebo verringert - als Musik wurde zudem die Lieblingsmusik der Patienten ausgewählt. Allerdings wurde der Tinnitus nur leiser, im Mittel um 25 %. In der Placebogruppe war bei 50 % der Tinnitus ebenfalls leiser geworden, bei 50 % jedoch lauter. Allerdings ist die Tinnituslautheit ein sehr schlechtes Maß für die Belastung durch den Tinnitus und korreliert nur sehr gering mit entsprechenden Auswertungen von Tinnitusfragebögen, wie Hiller & Goebel an einer großen Gruppe von fast 5000 Tinnituspatienten zeigen konnten. Da durch die Musik- oder Klangtherapie der Tinnitus bestehen bleibt, ist besonders der Langzeiteffekt weit mehr als die Lautheit von Bedeutung. Bei dieser kleinen Gruppe von nur 8 Patienten lässt sich hierzu keine Aussage treffen. Zudem wurde die tatsächliche Belastung durch den Tinnitus gar nicht gemessen, was die Bedeutung der Studie stark einschränkt, da nicht angegeben wird ob und wie die Patienten unter ihrem Tinnitus leiden.*

*Umso erstaunlicher, dass es für diese Therapie bereits eine Vermarktung gibt: Unter Berufung auf diese Pilotstudie und eine vergleichbare Untersuchung aus Italien wird unter der Marke „TinnMusic®“ ein „Neurostimulator“ verkauft (Preis: 599 €), bei dem die spezifische Tinnitusfrequenz einprogrammiert wird und der dann jede beliebige Musik entsprechend verändert. Auch spezifisch veränderte CDs gibt es (für 40-60 €) zu kaufen. Warum allerdings diese akustische Beschallung mit Musik „Neurostimulator“ genannt wird, bleibt rätselhaft.*

## **Jülicher „Neurostimulator“ gegen Tinnitus**

*Den Weg der schnellen Vermarktung vor Überprüfung sind die Erfinder des Neurostimulators von vornherein gegangen: Ausgestattet mit dem Gütesiegel des wissenschaftlich renommierten Forschungszentrum Jülich werden eine Therapie und das dazugehörige Therapiegerät aggressiv vermarktet. Man beruft sich auf Studien, die bislang weder publiziert wurden noch in dieser Form überhaupt für eine Veröffentlichung geeignet wären:*

*Auch hier wird ein Gerät Neurostimulator genannt, obwohl es lediglich akustisch stimuliert. Für den Patienten werden um die Tinnitusfrequenz herum 4 Töne programmiert, die er dann täglich für mehrere Stunden etwas lauter als den eigenen Tinnitus per Kopf-/Ohrhörer hören soll. Die genaue Beziehung der Stimulationsfrequenzen zum Tinnitus ist von den Erfindern patentiert worden; das Gerät wird vom HNO-Arzt als Vertragspartner der Vertriebsfirma für den Patienten programmiert, an Kosten fallen 2500 € für das Gerät und ca. 500 € Behandlungskosten an.*

*Während in mehreren Fernsehsendungen bereits über „große Behandlungserfolge“ durch den Erfinder der Therapie (Tass) berichtet wurde, wurden erste Studienergebnisse in Deutschland auf wissenschaftlichen Tagungen 2010 vorgestellt, veröffentlicht wurde die Studie bislang jedoch nicht. Aus Vortrag und Poster wird ersichtlich, dass die Stimulation aus zwei Tönen unterhalb der Tinnitusfrequenz und zwei Tönen oberhalb derselben besteht.*

*Die Studie untersucht Effekte auf insgesamt 63 Patienten, von den aber nur 45 ausgewertet wurden: Sie waren unterteilt in 5 gleich große Gruppen: 10 Patienten hörten die 4 Töne 4-6 Stunden am Tag (Gruppe 1), eine andere Gruppe nur für 1 Stunde/Tag. Zwei andere Gruppen wurden entweder zusätzlich durch Hirnstrommessungen (EEG) kontrolliert oder mit insgesamt 12 Tönen stimuliert. Die „Placebogruppe“ hörte 4 Töne, die deutlich tieffrequenter, im Bereich von 300-600 Hz, waren. Sie waren damit aber auch unschwer als nicht direkt mit dem eigenen, hochfrequenten Tinnitus in Zusammenhang stehend erkennbar, als Placebostimulation damit methodisch ungeeignet. Außerdem war die Placebogruppe mit 5 Teilnehmern deutlich kleiner und hatte einen viel länger bestehenden Tinnitus.*

*Vorgelegt wurden Ergebnisse dieser 45 Patienten, die insgesamt 12 Wochen behandelt worden waren. Gemessen wurden Tinnituslautheit und -belastung mittels VAS-Skalen und durch den Tinnitus Questionnaire (TQ), aber auch die Hörschwelle.*

*Als Ergebnisse wurden in den Vorträgen präsentiert, dass sich die Lautheit des Tinnitus in den Gruppen mit 4-6 Stunden und 4-Ton-Stimulation gegenüber den anderen Gruppen verringerte und dass die Tinnitusfrequenz in diesen Gruppen um 60% (?) absank, der Tinnitus also zu einem tieferen Ton wurde. Diese Verringerung der Tinnitusfrequenz wurde gleichgesetzt mit*

*einer Verbesserung, angeblich mache eine Frequenzabsenkung des Ohrgeräusches (von 9 auf 5 kHz oder von 5 auf 3 kHz) dieses erträglicher. Eine Signifikanzberechnung erfolgte nicht, insofern ist die Gültigkeit dieser Daten bei den geringen Fallzahlen der einzelnen Gruppen zusätzlich eingeschränkt.*

*Abenteuerlich wird die Ergebnisdarstellung, wenn dargelegt wird, auch die Hörschwelle hätte sich um durchschnittlich >5 dB über das gesamte Frequenzspektrum verbessert. Dazu wird dann noch ein Beispiel gezeigt, wo eine geringe Mittelohrschwerhörigkeit vorliegt, die nach 12 Wochen Behandlung nicht mehr besteht: Akustische „Neuro“-Stimulation heilt demnach Mittelohrschwerhörigkeiten – man könnte auch sagen, dass eine akustische Stimulation zumindest nicht die Ausheilung einer Mittelohrschwerhörigkeit verhindert.*

*Hervorgehoben wurde für die Wirkung dieser akustischen Reizung mit bestimmten Tönen immer, dass sich eine Verbesserung ergibt durch eine prozentuale Verringerung der Tinnitusfrequenz - ein sehr ungewöhnlicher Messwert. Auch muss – wie bei der oben beschriebenen Studie - der nur schwache Zusammenhang zwischen Tinnituslautstärke und -belastung beachtet werden. Die Behauptung, eine tieffrequenterer Tinnitus sei besser oder erträglicher als ein hochfrequenter, entbehrt nicht nur jeden wissenschaftlichen Beweises, sondern entspricht auch nicht der allgemeinen klinischen Erfahrung: Belastend ist immer der Tinnitus, den der Patient beklagt, unabhängig von der Frequenz und eben auch der ohnehin nur subjektiv empfundenen Intensität. Insofern kann höchstens eine Veränderung an sich als positiv empfunden werden, dies ist aber nur von kurzer Dauer. Eine längere Nachbeobachtungszeit müsste dann beweisen, ob diese Effekte stabil sind.*

*Dennoch ist das Fazit der Vorträge und der entsprechenden Abstracts, die Behandlung mit dem Neurostimulator biete einen langanhaltenden Effekt der Tinnitusverbesserung und einen Hörgewinn.*

## **Diskussion**

*Schon die Tatsache, dass Therapieverfahren aggressiv vermarktet und beworben werden, obwohl sie wissenschaftlich noch gar nicht durch entsprechende Studien untersucht und publiziert wurden, ist ungewöhnlich. Aber der „Markt“ der Patienten mit chronischem Tinnitus ist groß und die Verzweiflung vieler Betroffener ebenso. Alle suchen nach dem „Schalter“, der möglichst medikamentösen oder apparativen Wunderwaffe. Während jedoch für die Einführung neuer Medikamente umfangreiche und sehr aufwendige Studien zwingend vorgeschrieben sind, ist dies bei Geräten keineswegs der Fall. Hier reicht eine CE-Kennzeichnung (Conformité Européenne). Diese bestätigt lediglich, dass nach EU-Recht Richtlinien im Zusammenhang mit der Produktsicherheit eingehalten wurden. Eine CE-Kennzeichnung lässt aber keine Rückschlüsse zu, ob das Produkt durch unabhängige Stellen auf die Einhaltung der Richtlinien überprüft wurde. Handelt es sich um ein Medizinprodukt, so gilt zwar nach dem Medizinproduktegesetz, dass es dem Patienten nicht schaden und auch keine irreführende Bezeichnung haben darf, dies bezieht sich aber nur auf den unmittelbaren Einsatz, nicht aber auf negative Langzeiteffekte. Ein fundierter Wirksamkeitsnachweis wie etwa bei Medikamenten muss jedoch nicht erbracht werden.*

*Neue Verfahren zur Behandlung chronischer Krankheiten sollten jedoch durch solide wissenschaftliche Studien besonders im Hinblick auf eine ausreichende Patientensicherheit zwingend untermauert werden.*

*Bei der Klangtherapie mit frequenzveränderter Musik scheint hier die Markteinführung zwar vorschnell vor einer wissenschaftlichen Evaluation erfolgt zu sein, aber es handelt sich letztlich um gängige Tonträger mit Musik ohne Schädigungspotential. Irreführend ist jedoch der Name Neurostimulator für dieses Verfahren, werden doch Neuronen allenfalls sehr indirekt stimuliert.*

*Der bereits viel beworbene Neurostimulator, zwar im bekannten Forschungszentrum Jülich entwickelt, aber durch eine private Firma produziert und vertrieben, stört „durch gezielte akustische Reize die krankhaft überaktiven, hochsynchronen Nervenzellverbände und führt sie so in ein "gesundes Chaos" zurück. Basis der Therapie ist die sogenannte Coordinated Reset (CR) Technologie, die schwache Impulse, individuell angepasst, zu verschiedenen Zeiten an die synchronen Nervenzellverbände*

*schickt und sie so "aus dem Takt" bringt". Dadurch sollen „Nervennetzwerke des Gehirns umstrukturiert werden“ (Pressemitteilung der Firma). Grundidee ist dazu, dass der Tinnitus durch Fehlsteuerungen im Gehirn generiert wird, wo Nervenzellen nicht gezielt und nacheinander feuern sondern übermäßig und gleichzeitig Signale abgeben. Diese Überlegung ist völlig unbewiesen und vernachlässigt besonders die Tatsache, dass fast immer Tinnitus Begleitsymptom eines Hörverlustes ist, der subjektiv gar nicht als solcher wahrgenommen werden muss. Nach fundierten Studien ist es gerade der Hörverlust, der zu Stressreaktionen in der Hörbahn führt und u.a. Umbauprozesse im auditorischen Kortex verursacht, die dann als eine gestörte Hörwahrnehmung Tinnitus oder Hyperakusis bedingen. Für diese Fälle mit begleitender Schwerhörigkeit geht es daher in erster Linie um Ausgleich der fehlenden Frequenzen, etwa durch Hörgeräte oder durch gezielte akustische Stimulation im Sinne einer Hörtherapie.*

*Eventuell ist es prinzipiell interessant bei Normalhörenden die akustische Synchronisation zu beeinflussen. Ob es sich bei diesen, nicht mehr als 5-10 % aller Tinnituspatienten ausmachenden Fällen aber um eine synchrone Feuerung von Nervenzellen handelt, ist rein hypothetisch. Eher scheint es sich um fehlende Hemmung in der Hörbahn (Inhibition) oder um gesteigerte und ungerichtete Spontanaktivität zu handeln.*

*Auch der Jülicher Neurostimulator bringt zudem den Tinnitus nicht zum Verschwinden - beschrieben wird lediglich eine Verbesserung um 30 %.*

*Da aber praktisch alle Therapien initial erst einmal wirken, ist eine Langzeitbeobachtung wesentlich. Für Habituationstherapien sind hingegen stabile Therapieeffekte durch aufwendige Langzeitstudien (Katamnese) nachgewiesen.*

*Die gleichfalls beworbene Hörverbesserung - bei eigentlich normalhörenden Patienten, noch dazu Patienten mit einer nur geringen Mittelohrschwerhörigkeit - unterstreicht den Eindruck der Unseriosität und vor allem mangelnder audiologischer Kenntnis.*

## **Fazit**



*Akustische Stimulation ist ein wesentlicher Bestandteil wirksamer Tinnitustherapien. Besonders der fast immer begleitende bzw. den Tinnitus erst auslösende Hörverlust sollte - wenn möglich - durch moderne Hörgeräte ausgeglichen und durch hörtherapeutische Ansätze verbessert werden.*

*Eine zusätzliche Stimulation im Frequenzbereich des (tonalen) Tinnitus kann sinnvoll sein, um eine fehlende Filterung oder Hemmung, aber auch eine verstärkte Spontanaktivität zu beeinflussen und kortikale Umbauprozesse plastisch zumindest teilweise rückgängig zu machen. Werden hierfür Geräte eingesetzt, die für die Patienten zudem viel Geld kosten, das sicher und zu Recht nicht von Krankenversicherungen übernommen wird, so sind umfangreiche Studien zu fordern, die einen eindeutigen Nachweis der Wirksamkeit und besonders der Patientensicherheit erbringen. Die derzeit eingeführten Geräte wie insbesondere der „Neurostimulator“ aus Jülich erbringen diesen Nachweis bislang jedoch nicht.*

Nachsatz

Inzwischen sind mir mehrere Fälle bekannt geworden, bei denen sich bei und nach der Behandlung Nebenwirkungen wie Tinnitusverstärkung und Kopfschmerzen eingestellt haben. Bei einem Patienten, der seit Jahren unter sehr hochfrequentem Tinnitus litt (10.000 Hz), wurde dabei die Tinnitusfrequenz neu bestimmt und das Gerät dann auf 6000 Hz eingestellt, obwohl der Tinnitus nach wie vor und unverändert hochfrequent war. Tatsächlich sind die Übertragungseigenschaften im Hochfrequenzbereich ab 8 kHz bei vielen Kopfhörern eingeschränkt, eine Stimulation dieser und darüber liegender Frequenzen also ohnehin problematisch. Aber dann einfach eine andere Frequenz wählen?

**Gerhard Hesse**

**Tinnitus-Klinik, Krankenhaus Bad Arolsen, (Chefarzt: Prof. Dr. Gerhard Hesse)**

**Ohr- und Hörinstitut Hesse(n)**

## Bibliografie

1. AWMF (2010) Leitlinie Tinnitus. Leitlinien der Dt. Ges. f. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie Leitlinie 017/064:1-16
2. Eggermont J (2008) Role of auditory cortex in noise and drug-induced tinnitus. *Am J Audiol* 31:Epub ahead of print
3. Eggermont J (2008) The Role of Sound in Audit and Developement Auditory Cortical Plasticity. *Ear Hear* 6:Epub ahead of print
4. Flor H, Hoffmann D, Struve M, Diesch E. (2004) Auditory discrimination training for the treatment of tinnitus. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 29:113-120
5. Goebel G, Kahl M, Arnold W et al. (2006) 15-year prospective follow-up study of behavioral therapy in a large sample of inpatients with chronic tinnitus. *Acta Oto-Laryngologica* 126 70-79
6. Herraiz C, Diges I, Cobo P et al. (2008) Cortical reorganisation and tinnitus: principles of auditory discrimination training for tinnitus management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 266:9-16
7. Hesse G (2008) Neurootologisch-psychosomatische Habituationstherapie. *Therapieansätze bei chronischem Tinnitus*. *HNO* 56:686-693
8. Hesse G (2000) Ohrgeräusche. In: Lehnhardt E, Laszig, R. (ed) *Praxis der Audiometrie*. Thieme, Stuttgart
9. Hesse G, Andres R, Schaaf H et al. (2008) DPOAE und laterale Inhibition bei chronischem Tinnitus *HNO* 56:694-700
10. Hiller W, Goebel G (2007) When Tinnitus Loudness and Annoyance are Discrepant: Audiological Characteristics and Psychological Profile. *Audiol Neurootol* 12:391-400
11. Kleinjung Ts, T; Strutz, J; Eichhammer, P; Hajak, G; Langguth, B (2006) Transkranielle Magnetstimulation zur Behandlung von Tinnitus. *HNO* 54:665-666
12. Lorenz I, Müller N, Schlee W et al. (2009) Loss of alpha power is related to increased gamma a synchronization-A marker of reduced inhibition in tinnitus? *Neurosci Lett*. 453:225-228
13. Mazurek B, Stöver T, Haupt H et al. (2007) Die Rolle der kochleären Neurotransmitter in Bezug auf Tinnitus. *HNO* 55:964-971
14. Mühlnickel W, Elbert T, Taub E et al. (1998) Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci* 95(17):10340-10343
15. Nelting M, Schaaf H, Rienhoff Nk, Hesse G. (1999) Katamnesis-study (1 or 2 years after in-patient treatment). In: Hazell J (ed) *Proceedings of the sixth international Tinnitus Seminar. The Tinnitus and Hyperacusis Centre, London, Cambrige*, p 558 - 559
16. Okamoto H, Stracke H, Stoll W et al. (2009) Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28:Epub ahead of print.
17. Schaaf H Ec, Kastellis G, Hesse G. (2010) Treatment of tinnitus needs a combined neurootological and psychosomatic approach. *Otolaryngol Pol*. 2010 64:78-82
18. Struve M, Diesch E, Fior H (2007) Extinction training for tinnitus. *Prog Brain Res*. 166:461-466