

Aus dem Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie  
Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Amplitudenmodulierte akustische Stimulation bei subjektivem tonalen Tinnitus -  
Ein Grundlagenexperiment

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Lisa Zielonka

2020



Aus dem Lehrstuhl für Psychiatrie und Psychotherapie  
Prof. Dr. med. Rainer Rupprecht  
der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

Amplitudenmodulierte akustische Stimulation bei subjektivem tonalen Tinnitus -  
Ein Grundlagenexperiment

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Lisa Zielonka

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig  
1. Berichterstatter: PD Dr. Winfried Schlee  
2. Berichterstatter: PD Dr. Veronika Vielsmeier  
Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2020

---

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	10
1.1	Tinnitus.....	10
1.1.1	Definition .....	10
1.1.2	Klassifikation .....	11
1.1.3	Ätiologie .....	12
1.1.4	Pathophysiologie.....	12
1.1.4.1	Neuronale Plastizität .....	13
1.1.4.2	Central Gain Enhancement.....	14
1.1.4.3	Modell der thalamokortikalen Dysrhythmie .....	14
1.1.5	Komorbiditäten .....	15
1.1.6	Diagnostik .....	15
1.1.7	Therapieoptionen .....	16
1.2	Akustische Stimulation bei subjektivem chronischen Tinnitus .....	16
1.2.1	Wirkmechanismen.....	17
1.2.1.1	Sound Enrichment .....	17
1.2.1.2	Laterale Inhibition.....	17
1.2.1.3	Residuale Inhibition.....	18
1.2.1.4	Brain Wave Entrainment .....	18
1.2.2	Therapieverfahren .....	19
1.2.2.1	Masker .....	19
1.2.2.2	Tinnitus-Retraining-Therapie .....	20
1.2.2.3	Musiktherapie.....	20
1.2.2.4	Elektrische Neurostimulation .....	21
1.2.2.5	Coordinated Reset (CR®) Neuromodulation .....	21
1.3	Amplitudenmodulierte akustische Stimulation.....	22

---

1.3.1	Physikalische Grundlagen und Begriffsklärung.....	22
1.3.2	Stand der Forschung.....	24
1.3.3	Ziel dieser Arbeit .....	26
2.	Material und Methoden .....	29
2.1	Studiendesign .....	29
2.2	Studienablauf .....	29
2.3	Auswahl der Stichprobe .....	33
2.4	Geräte und Software .....	33
2.5	Fragebögen und Skalen.....	34
2.5.1	Tinnitus Sample Case History Questionnaire .....	35
2.5.2	Tinnitus Severity Scale.....	35
2.5.3	Tinnitus Handicap Inventory.....	35
2.5.4	Tinnitus-Fragebogen .....	36
2.5.5	Mini-Hyperacusis Questionnaire .....	36
2.5.6	Visuelle Analogskala .....	36
2.5.7	Matching-Fragebogen .....	37
2.5.8	Stimulationsfragebogen .....	37
2.6	Akustische Stimuli .....	39
2.7	Statistik.....	40
3.	Ergebnisse .....	41
3.1	Das Probandenkollektiv .....	41
3.2	Matching.....	42
3.3	Stimulation .....	43
3.3.1	Primäres Outcome-Kriterium Lautstärke .....	43
3.3.1.1	Gesamtheit der Stimuli.....	44
3.3.1.2	Einzelne Stimuli .....	46
3.3.1.3	Betrachtung der Stimulationsachsen .....	49

---

3.3.2	Sekundäre Outcome-Kriterien.....	51
3.3.2.1	Gesamtheit der Stimuli.....	52
3.3.2.2	Betrachtung der Stimulationsachsen .....	54
3.3.2.3	Bester Stimulus.....	55
3.3.3	Visuelle Analogskala .....	56
3.4	Drop-Out .....	57
4.	Diskussion.....	59
4.1	Probandenkollektiv.....	59
4.2	Matching.....	60
4.3	Stimulation .....	60
4.3.1	Gesamtbetrachtung.....	60
4.3.2	Betrachtung der Stimulationsachsen .....	62
4.3.2.1	AM vs. Pure Tone .....	62
4.3.2.2	10 Hz vs. 40 Hz.....	64
4.3.2.3	MML vs. 60 dB SL.....	66
4.3.3	Wirksamster Stimulus .....	67
4.3.4	Explorativer Ansatz .....	68
4.3.5	Wirkmechanismen auf dem Prüfstand .....	69
4.3.6	Visuelle Analogskala .....	71
4.4	Limitationen.....	72
4.5	Quintessenz .....	73
4.6	Ausblick.....	74
5.	Zusammenfassung.....	75
6.	Anhang.....	76
6.1	Zusätzliche Analysen und Erkenntnisse .....	76
6.1.1	Unterschiede zwischen ausgewählten Probandengruppierungen .....	76
6.1.2	Sonderfall - Dauerhafte Tinnitusunterdrückung .....	79

---

6.1.2.1	Gesamtergebnisse .....	80
6.1.2.2	Interpretation .....	83
6.2	Studiendokumente .....	85
6.2.1	Anschreiben .....	85
6.2.2	Probandenaufklärung .....	87
6.2.3	Probandeneinwilligung .....	89
6.2.4	Matching-Fragebogen Dokument.....	90
6.2.5	Stimulationsfragebogen Dokument .....	92
7.	Literaturverzeichnis .....	93
8.	Danksagung .....	101

---

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Amplitude und Amplitudenmodulationsfrequenz .....	23
Abbildung 2: <i>Palette Gear</i> Gerät zum Matching des Tinnitusstones .....	30
Abbildung 3: Beispiel für die Tinnitus-Lautstärke im Verlauf .....	31
Abbildung 4: Studienablauf in chronologischer Reihenfolge .....	32
Abbildung 5: Visuelle Analogskala.....	37
Abbildung 6: Manikins zur emotionalen Bewertung des Stimulus .....	38
Abbildung 7: Übersicht über die sieben applizierten Stimuli.....	39
Abbildung 8: Audiogramme des Patientenkollektivs .....	42
Abbildung 9: Tinnitus-Lautstärke im Verlauf - Stimuli gesamt .....	44
Abbildung 10: Häufigkeiten der Effekte - Stimuli gesamt (n = 203) .....	45
Abbildung 11: Häufigkeiten der Effekte - Stärkste Unterdrückung (n = 29).....	45
Abbildung 12: Tinnitus-Lautstärke im Verlauf - Stimuli einzeln.....	47
Abbildung 13: Häufigkeiten der Effekte - Stimuli einzeln (n = 29).....	48
Abbildung 14: Tinnitus- und Stimulationslautstärke der Stimulationsachsen .....	50
Abbildung 15: Emotionale Bewertung - Stimuli einzeln .....	53
Abbildung 16: Emotionale Bewertung - Stimulationsachsen .....	54
Abbildung 17: Visuelle Analogskala – Alle Probanden .....	57
Abbildung 18: Tinnitus-Lautstärke im Verlauf – Stimuli einzeln für Sonderfall .....	81
Abbildung 19: Emotionale Bewertung der Stimuli – Sonderfall .....	82
Abbildung 20: Visuelle Analogskala – Sonderfall .....	83

---

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientenkollektiv (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) .....	41
Tabelle 2: Matching-Ergebnisse .....	42
Tabelle 3: Mixed effects model ANOVA für Stimulus, Zeit und Stimulus x Zeit (Neff et al., 2019).....	46
Tabelle 4: Gemischtes Modell - Tinnitus-Lautstärke AM vs. Pure Tones nach Neff et al. (2019) .....	48
Tabelle 5: T-Tests - Tinnitus-Lautstärke Stimulationsachsen .....	50
Tabelle 6: Mittelwerte - Emotionale Bewertung .....	52
Tabelle 7: Gemischtes Modell - Emotionale Bewertung AM vs. Pure Tones nach Neff et al.(2019) .....	53
Tabelle 8: Mittelwerte - Emotionale Bewertung der Stimuli .....	55
Tabelle 9: T-Tests – Emotionale Bewertung Stimulationsachsen .....	55
Tabelle 10: Signifikanzwerte der T-Tests – Tinnitus-Lautstärke Gruppierungen .....	76
Tabelle 11: Mittelwerte Tinnitus-Lautstärke [%] gruppiert durch mittleren Hörverlust	77

## Abkürzungsverzeichnis

AM	Amplitudenmodulation
AM-Stimuli	Alle Stimuli, deren Amplitude moduliert wurde
MML	Minimum Masking Level
MML-Stimuli	Alle Stimuli, die mit 6 dB über MML appliziert wurden
SL	Sensation Level
60 dB-Stimuli	Alle Stimuli, die mit 60 dB über dem SL appliziert wurden
RI	Residuale Inhibition
TF	Tinnitus-Fragebogen
THI	Tinnitus Handicap Inventory
TSCHQ	Tinnitus Sample Case History Questionnaire
Mini-HQ9	Gekürzte Fassung des Hyperacusis Questionnaire
VAS	Visuelle Analogskala
EEG	Elektroenzephalographie
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
MEG	Magnetenzephalographie
rTMS	Repetitive transkranielle Magnetstimulation
TRT	Tinnitus-Retraining-Therapie

## **1. Einleitung**

Tinnitus ist ein weltweites Problem, das ein Drittel der Menschen mindestens einmal in ihrem Leben und 10 – 15 % aller Menschen langfristig betrifft (Heller, 2003). Als Risikofaktoren gelten Hörprobleme, steigendes Alter und männliches Geschlecht (Langguth et al., 2013; Lockwood et al., 2002; McCormack et al., 2016; Møller et al., 2011). Bei mehr als drei Millionen Betroffenen allein in Deutschland (Goebel & Büttner, 2004) birgt dieses Leiden nicht nur Probleme für den Einzelnen, sondern hat auch einen nicht zu unterschätzenden sozioökonomischen Einfluss (Friberg et al., 2012; Hesse et al., 1999). So kann der Leidensdruck bei Tinnitus nicht nur zu Arbeitsunfähigkeit sondern bis hin zu Suizid führen (Møller et al., 2011). Chronischer Tinnitus ist bei älteren Menschen häufiger als bei jüngeren, kann jedoch in jedem Alter auftreten (Eggermont & Roberts, 2004). Allerdings wird in jüngeren Generationen eine höhere Tinnitusprävalenz festgestellt als in vorangegangenen Generationen, was in Zukunft weiter steigende Prävalenzzahlen erwarten lässt (Nondahl et al., 2012) und ebenfalls die Relevanz des Volksleidens Tinnitus für die Forschung unterstreicht.

Im Folgenden wird zunächst näher auf Tinnitus im Allgemeinen eingegangen, bevor das experimentelle Therapieverfahren der akustischen Stimulation erläutert wird.

Zuletzt wird deren Sonderform, die amplitudenmodulierte Stimulation, betrachtet, welche Gegenstand dieser Dissertation ist. Hier wird besonders auf den aktuellen Stand der Forschung eingegangen, um daraus die Ziele und Hypothesen dieser Arbeit abzuleiten.

### **1.1 Tinnitus**

#### **1.1.1 Definition**

Tinnitus bezeichnet das Wahrnehmen einer Hörempfindung ohne einen korrespondierenden externen akustischen Stimulus (Langguth et al., 2013; Lockwood et al., 2002). Trotz dieser klaren Definition kann Tinnitus nicht als homogene Störung, sondern muss vielmehr als großes Feld mit zahlreichen variablen Subtypen und sich voneinander unterscheidenden Varianten verstanden

werden (Møller et al., 2011). Diese Diversität birgt sowohl für die Ursachenforschung als auch die Therapie eine große Herausforderung. Die wahrgenommenen Geräusche werden oft als „Pfeifen, Rauschen [oder] Brummen“ (Goebel, 2015) beschrieben.

### **1.1.2 Klassifikation**

Der Tinnitus ist auf verschiedene Arten klassifizierbar. Man unterscheidet zum einen zwischen subjektiv und objektiv (Heller, 2003). Der Großteil der Patienten leidet unter einem subjektiven Tinnitus, was bedeutet, dass der Tinnitus nicht durch eine im Körper befindliche Tonquelle verursacht wird. Der seltene objektive Tinnitus wird dadurch definiert, dass er im Körper erzeugt wird sowie vom Untersucher gehört werden kann (Langguth et al., 2013). Diese Geräusche werden beispielsweise durch Störungen von Blutgefäßen oder Muskeln im Bereich des Hörorgans hervorgerufen (Goebel & Büttner, 2004; Langguth et al., 2013), wie es bei Vorliegen eines pulsatilen Tinnitus der Fall ist (Heller, 2003). In der vorliegenden klinischen Studie nehmen ausschließlich Patienten mit nachgewiesen subjektivem Tinnitus teil.

Außerdem ist die Unterscheidung von akutem und chronischem Tinnitus geläufig. Als akut wird der Tinnitus bezeichnet, wenn der Patient diesen seit weniger als drei Monaten hat. Darüber hinaus gilt er nach aktueller S3-Leitlinie als chronisch (Zenner et al., 2015). Diese Studie befasst sich ausschließlich mit Patienten, die an chronischem Tinnitus leiden.

Heller (2003) beschreibt eine weitere wichtige Unterscheidung zwischen pulsatilem und nicht-pulsatilem Tinnitus, wobei bei pulsatilem Tinnitus weiter in vaskulären und nicht-vaskulären unterschieden wird. Nicht-vaskuläre Fälle sind gewöhnlich ausgelöst durch Myoklonien der Gaumenmuskulatur oder der Muskulatur innerhalb des Gehörorgans, während vaskuläre Arten zahlreiche arterielle oder venöse Ursachen haben (Heller, 2003). Pulsatiler Tinnitus stellt für die Teilnahme an der vorliegenden Studie ein Ausschlusskriterium dar.

Schließlich besteht eine weitere Unterscheidungsmöglichkeit des Tinnitus in kompensierte und dekompenzierte Ausprägung (Biesinger & Iro, 2005; Zenner et al., 2017a). In 15 % der Fälle chronisch Betroffener ist von einem dekompenzierten Tinnitus auszugehen (Goebel & Büttner, 2004). Dekompensierter Tinnitus kann zu zahlreichen Komorbiditäten mit massiver Einschränkung der Lebensqualität

führen (Dobie, 2003; Moller, 2000). Hierauf wird in *1.1.6 Komorbidität* näher eingegangen.

Der Disstress, den der Patient dabei empfindet, ist nicht so sehr von den Tinnitus-Charakteristika, sondern vielmehr von seiner Persönlichkeit, Komorbiditäten und den Umweltbedingungen abhängig (Goebel, 2015; Møller et al., 2011).

### **1.1.3 Ätiologie**

Bis heute ist die Ätiologie des Tinnitus nicht abschließend geklärt und Gegenstand intensiver Forschungen. Im Folgenden werden einige Erklärungsansätze vorgestellt, die Grundlage der therapeutischen Herangehensweise bei Tinnitus sind.

Tinnitus ist nicht, wie ehemals vermutet, eine Krankheit des Ohres, sondern eine Störung, die im Gehirn stattfindet (Cacace, 2003; Roberts et al., 2010). Meist entsteht Tinnitus nach einer Cochlearläsion, wie z. B. durch plötzlichen Hörverlust, Presbyakusis, Lärmtraumata oder ototoxische Medikamente (Langguth et al., 2013; Rizzi & Hirose, 2007; Zenner et al., 2017a). Trotzdem muss sich dieser Innenohrschaden nicht im Audiogramm als Erhöhung der Hörschwelle zeigen. Es gilt also, dass nicht jeder Tinnitus-Patient schlecht hört und nicht jeder schlecht Hörende einen Tinnitus hat. (Langguth et al., 2013)

In 25 – 40 % der Fälle lässt sich keine Ursache finden. Man spricht dann von idiopathischem Tinnitus (Goebel & Büttner, 2004).

### **1.1.4 Pathophysiologie**

In zahlreichen Studien wird versucht, die Pathophysiologie des chronischen Tinnitus zu ergründen. Vieles weist darauf hin, dass Tinnitus die Folge von zentral generierter abnormer Aktivität des Gehirns ist (Noreña & Eggermont, 2003).

Versuche, etwaige Korrelate des Tinnitus mittels funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), Elektroenzephalogramm (EEG) sowie Magnetenzephalogramm (MEG) darzustellen, führen zur Prämisse, dass dem Tinnitus ein Hörverlust bzw. eine sensorische Deprivation aufgrund einer Schädigung des Nervus cochlearis und konsekutiver Deafferenzierung, also der Ausschaltung sensibler Impulse, die beim Höreindruck normalerweise an das zentrale Nervensystem (ZNS) weitergeleitet würden, vorausgeht. Zwar kann in der Audiometrie nicht bei jedem Tinnituspatienten ein Hörverlust nachgewiesen werden

(Elgoyhen et al., 2015), dennoch gibt es Hinweise dafür, dass in solchen Fällen ein verborgener Hörverlust zugrunde liegt (Paul et al., 2017).

Die daraus folgende sensorische Deprivation bewirkt weitreichende funktionelle und strukturelle Veränderungen im auditiven System (Noreña, 2011). Da diese beobachteten neurophysiologischen Veränderungen oft gemeinsam auftreten und wie der Tinnitus nach einer Deafferenzierung beobachtet werden, ist es schwierig, festzustellen, welche davon kausal mit dem Tinnitus zusammenhängen (Auerbach et al., 2014; Eggermont & Tass, 2015).

So lassen sich verschiedene Korrelate der Schädigung beobachten, wie die Umgestaltung der tonotopen Karte mittels neuronaler Plastizität, die Erhöhung der zentralen Aktivität und die Veränderung der natürlichen Gehirnstromoszillationen. Sie werden nachfolgend weiter ausgeführt und erklärt.

#### **1.1.4.1 Neuronale Plastizität**

Das Nervensystem von Säugetieren kann sich nach Schädigungen in hohem Maße umorganisieren. Diese Umverteilung zum Zwecke der Nutzung von deafferentiertem Nervengewebe nach einer Schädigung wird als neuronale Plastizität bezeichnet. (Depner et al., 2014)

Der auditive Kortex weist eine tonotope Gliederung auf. Das bedeutet, dass jeder gehörten Frequenz ein korrespondierender Ort im auditiven Kortex des Gehirns zugewiesen ist. (Merzenich et al., 1975)

Wie zuvor beschrieben, geht dem Tinnitus meist eine Läsion des Hörapparates voraus. Infolge kommt es zu einer Deafferenzierung. Tierexperimente belegen, dass bei solch einer Läsion die kortikalen Nervenzellen, die den Bereich des Hörverlustes repräsentieren, nicht mehr auf die ihnen sonst zugehörige Frequenz ansprechen. Stattdessen verlagern sie ihre Einstellung und repräsentieren dann stattdessen Frequenzen am Rande des Hörverlustes, die nun infolge dessen allerdings überrepräsentiert sind. (Eggermont & Komiya, 2000; Elgoyhen et al., 2015; Noreña, 2011)

Dies wird als Grund für die Entstehung eines Tinnitus vermutet.

Gegen diese Theorie spricht allerdings, dass zum einen nicht alle Tinnituspatienten einen Hörverlust aufweisen und zum anderen geringer Hörverlust nicht zu einer Reorganisation der tonotopen Karte führt. So könnte der Vorgang der

Umstrukturierung des auditiven Kortex nicht Korrelat des Tinnitus, sondern so wie der Tinnitus selbst, Folge der Deafferenzierung sein. (Elgoyhen et al., 2015)

Zudem konnte im Gegensatz zur Synchronizität (s. 1.1.5.3 *Modell der kortikalen Dysrhythmie*) zwischen der kortikalen Reorganisation und subjektiven Tinnitus-Charakteristika kein konsistenter Zusammenhang gefunden werden (Tass et al., 2012).

#### **1.1.4.2 Central Gain Enhancement**

Tierversuche zeigen, dass Cochlearläsionen zu pathologisch erhöhten Entladungsraten der Nervenzellen der Gehörbahn führen können (Jastreboff & Hazell, 1993; Kaltenbach et al., 2002; Noreña, 2011; Schaette & Kempster, 2006). Dieser als Central Gain Enhancement bezeichnete Vorgang (Auerbach et al., 2014) wird vermutlich durch sog. homöostatische Plastizität hervorgerufen. Das ist ein regulatorischer Mechanismus, der es den Neuronen ermöglicht, die eigene Aktivität in Abhängigkeit der zugeführten sensorischen Energie zu verändern und so die Stabilität der neuronalen Netzwerke aufrechtzuerhalten. Wenn also durch eine Läsion weniger Energie zugeführt wird, können die Neurone kompensatorisch die zentrale auditive Aktivität erhöhen, um Schwankungen in den Entladungsraten zu vermeiden, was der Grund für die Entstehung von Tinnitus sein könnte. (Auerbach et al., 2014)

#### **1.1.4.3 Modell der thalamokortikalen Dysrhythmie**

Im EEG sowie im MEG werden Gehirnströme mittels auf der Kopfhaut angebrachter Elektroden abgeleitet und bildlich dargestellt. Die abgeleiteten Ströme werden je nach Aktivitätszustand des Gehirns durch verschiedene Oszillationsfrequenzen ausgedrückt, die entsprechend der Frequenzbereiche als  $\delta$ - (1-4 Hz),  $\theta$ - (5-7 Hz),  $\alpha$ - (8-13 Hz),  $\beta$ - (14-30 Hz) oder  $\gamma$ -Wellen (35-80 Hz) bezeichnet werden. (Behrends et al., 2010b)

Bei Tinnitus, wie auch bei anderen psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen wie Depression, Neuralgie und Parkinson-Syndrom, können Veränderungen dieser natürlichen Oszillationen nachgewiesen werden (Llinas et al., 1999). Nach einer Deafferenzierung kommt es zur Verminderung von  $\alpha$ - zugunsten der  $\theta$ -Aktivität in der entsprechenden Ableitung (De Ridder et al., 2015), gemeinsam mit einer erhöhten Synchronizität in den Entladungen (Eggermont & Tass, 2015)

sowie einer erhöhten  $\gamma$ -Aktivität in den Arealen der beiden auditiven Kortizes, welche den deafferenzierten Bereich begrenzt (De Ridder et al., 2015; Vanneste et al., 2011; Weisz et al., 2005, 2007). Dies wird als thalamokortikale Dysrhythmie bezeichnet (De Ridder et al., 2015; Llinás et al., 2005). Diese pathologische Synchronizität weist eine hohe Korrelation mit der Tinnitus-Lautstärke auf. Ebenso besteht hier eine Kopplung der pathologischen  $\theta$ - und  $\gamma$ -Aktivitäten (De Ridder et al., 2015; Llinas et al., 1999), welche der Mechanismus sein könnte, der für die bewusste Wahrnehmung des Tinnitus verantwortlich ist (De Ridder et al., 2011, 2015).

### **1.1.5 Komorbiditäten**

Tinnitus kann mit zahlreichen begleitenden Störungen, Komorbiditäten genannt, einhergehen, die bei den Patienten viel Leidensdruck hervorrufen können. Häufig kommen diese aus dem „psychiatrische[n] und [...] psychosomatische[n]“ Formenkreis (Zenner et al., 2015), wie Angstzustände, Depression oder Schlaflosigkeit (Møller et al., 2011), können aber beispielweise auch Kopfschmerzen, Schwindel, Hörverlust oder Hyperakusis beinhalten (Landgrebe et al., 2010; Langguth et al., 2013; Møller et al., 2011). Je stärker der Patient durch den Tinnitus beeinträchtigt ist, desto wahrscheinlicher liegt auch eine Komorbidität vor (Zenner et al., 2017a). Dabei kann der Tinnitus sowohl den Komorbiditäten vorausgehen als auch als Folge derselben auftreten (Goebel, 2015; Zenner et al., 2015). Sowohl bei der Entstehung von Tinnitus als auch der Entstehung der Komorbiditäten könnte eine verstärkte Aktivierung des Nucleus cochlearis dorsalis eine Rolle spielen (Kaltenbach, 2006; Levine & Oron, 2015). Das Vorliegen von Komorbiditäten kann die Anpassung an den Tinnitus und den gesunden Umgang mit diesem behindern (Zirke et al., 2010).

### **1.1.6 Diagnostik**

Die derzeit geltenden S3-Leitlinien empfehlen bei Verdacht auf Vorliegen eines chronischen Tinnitus, eine weiterführende Diagnostik durchzuführen. Diese umfasst beispielweise HNO-ärztliche, neurologische oder zahnärztliche Untersuchungen, um den Tinnitus klassifizieren zu können und etwaige behebbare Ursachen zu identifizieren (Zenner et al., 2015). So werden auch die Probanden der vorliegenden Studie im Vorfeld in der interdisziplinären Tinnitus-Sprechstunde der Universität

Regensburg vorgestellt, um unter anderem einen objektiven Tinnitus auszuschließen.

### **1.1.7 Therapieoptionen**

Gegenwärtig ist noch keine Heilung von Tinnitus möglich (Eggermont & Roberts, 2004), dennoch gibt es viele verschiedene Therapien und Therapieansätze. Wichtig ist dabei die Unterscheidung zwischen akutem und chronischem Tinnitus.

Akuter Tinnitus soll laut S1-Leitlinie wie ein Hörsturz behandelt werden. Das impliziert die hochdosierte systemische Anwendung von Glukokortikoiden. Bei geringer Beeinträchtigung des Gehörs kann in Absprache mit dem Patienten allerdings auch „wenige Tage [...] eine Spontanremission abgewartet werden“. (Arnold et al., 2014)

Dahingegen empfiehlt die entsprechende Leitlinie bei chronischem Tinnitus bislang lediglich die kognitive Verhaltenstherapie (Cima et al., 2012; Martinez-Devesa et al., 2010; Zenner et al., 2017a, 2017b). Sie kann und soll je nach Patienten individuell durch sog. basistherapeutische Maßnahmen wie Counseling, hörtherapeutische Maßnahmen, Halswirbelsäulen-Therapie, zahnärztliche Funktionstherapie oder der Teilnahme an Selbsthilfegruppen unterstützt werden. Die Anwendung von Arzneimitteln wird lediglich bei zusätzlich vorliegenden Komorbiditäten empfohlen. Für sonstige Verfahren, wie elektrische und elektromagnetische Verfahren, hyperbarer Sauerstoff oder Akupunktur, liegen aktuell entweder keine Evidenz oder noch nicht genügend Daten vor. (Zenner et al., 2015)

Ein weiteres Verfahren, für das aktuell noch keine Empfehlung ausgesprochen wird, ist die akustische Stimulation (Zenner et al., 2015), auf die die vorliegende Studie aufbaut und auf welche im Folgenden näher eingegangen wird.

## **1.2 Akustische Stimulation bei subjektivem chronischen Tinnitus**

Im Folgenden werden zunächst die Wirkmechanismen der akustischen Stimulation dargelegt, um anschließend auf die einzelnen Therapieverfahren einzugehen, welche sich diese Wirkungsweisen zunutze machen.

### 1.2.1 Wirkmechanismen

Beim Therapieverfahren der akustische Stimulation wird meist darauf abgezielt, pathologische neurophysiologische Veränderungen rückgängig zu machen. Im Folgenden werden die im Hinblick darauf relevanten neuronalen Mechanismen erläutert. Die zugehörigen Stimulationsverfahren selbst werden in 1.2.2. *Therapieverfahren* genauer dargestellt.

In engem Zusammenhang mit den Wirkmechanismen stehen die neurophysiologischen Korrelate des Tinnitus, welche in 1.1.5 *Pathophysiologie* erklärt sind.

#### 1.2.1.1 Sound Enrichment

Sound Enrichment kann als *Anreicherung der Umgebungsgeräusche* übersetzt werden. Es kommt hier also zu einem gesteigerten auditiven Input. So wird das zentrale auditive System stimuliert und der sensorischen Deprivation, einer möglichen Ursache einer Tinnitusentstehung, vorgebeugt (Hobson et al., 2012; Norena, 2005; Noreña, 2015). So soll mittels erhöhter neuronaler Aktivität im Hintergrund die Aktivität des Tinnitus-Signales gesenkt werden, was die Habituation, also die Gewöhnung an den Tinnitus, fördert (Jastreboff & Jastreboff, 1999).

Dieser Wirkmechanismus spielt beim Einsatz von Hörgeräten, Maskern und der Tinnitus-Retraining-Therapie eine Rolle (Hobson et al., 2012; Jastreboff & Jastreboff, 1999).

#### 1.2.1.2 Laterale Inhibition

Die afferente Hörbahn besteht neben exzitatorischen auch aus inhibitorischen Netzwerken. Wird ein Neuron von vorgeschalteten Zellen erregt, gibt es diese Aktivität nicht nur an die nachgeschaltete Nervenzelle weiter, sondern inhibiert auch die es umgebenden Nervenzellen mittels Interneuronen. Dies bezeichnet man als laterale Inhibition. (Pantev et al., 2004)

Durch das Aussparen der Tinnitusfrequenz, wie dies beispielsweise bei der Musiktherapie der Fall ist, wird diese Frequenz durch umgebende Neurone stärker gehemmt, was sich positiv auf den Tinnitus auswirkt (Pantev et al., 2012a).

### 1.2.1.3 Residuale Inhibition

RI ist die temporäre Verminderung oder Unterdrückung des Tinnitusstones im Anschluss an einen akustischen Stimulus (Noreña, 2011). Etwa in 80 % (Galazyuk et al., 2019) der Tinnituspatienten kann hiermit eine Suppression des Tinnitus erreicht werden. Sie hält meist nicht länger als eine Minute an und ist neben der Lautstärke des Stimulus auch abhängig von der Frequenz desselben. Die Stärke der Unterdrückung ist größer, wenn die Übereinstimmung der Frequenzen von Stimulus und Tinnitus hoch ist. (Fournier et al., 2018; Roberts, 2007; Roberts et al., 2008)

Der hier vorliegende Wirkmechanismus könnte im kurzzeitigen Wiederherstellen des Gleichgewichts zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Neuronen (Eggermont & Tass, 2015) und somit der Unterbrechung der hypersynchronen Aktivität liegen (Roberts, 2007). Es konnte gezeigt werden, dass zumindest die spontane Nervenzellaktivität nach einem akustischen Stimulus reduziert wird, was der Charakteristik der RI entspricht (Galazyuk et al., 2019).

In seiner Übersichtsarbeit vermutet Pienkowski (2019), dass Stimuli, die residuale Inhibition hervorrufen, auf lange Sicht die besten Ergebnisse unter den akustischen Therapieverfahren liefern könnten (Pienkowski, 2019).

### 1.2.1.4 Brain Wave Entrainment

Auch bei dem Prinzip des Brain Wave Entrainments wird auf die Reversibilität der neurophysiologischen Veränderungen, genauer auf die Normalisierung der bei Tinnitus pathologisch veränderten Oszillationen (s. 1.1.5.3 *Modell der thalamokortikalen Dysrhythmie*), abgezielt. Als Entrainment wird die Anpassung der Gehirnströme an einen extern vorgegebenen Rhythmus bezeichnet. Appliziert man also einen Stimulus, der der physiologischen Frequenz der Gehirnoszillationen entspricht, sollten sich entsprechend dieser Theorie die Gehirnoszillationen in Richtung dieser Frequenzen hin verändern. (David et al., 2010)

Dies bietet eine Grundlage für die Applikation von modulierten Stimuli, nicht nur beispielsweise in der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS), sondern gerade auch in der akustischen Tinnitus therapie.

In der vorliegenden Studie wird hierfür sowohl eine Amplitudenmodulation von 10 Hz als auch von 40 Hz verwendet, um mittels  $\alpha$ - bzw.  $\gamma$ -Entrainment eine Lautstärkenminderung des Tinnitus zu erreichen.

### **1.2.2 Therapieverfahren**

Die akustische Stimulation als Therapieverfahren subsummiert ein sehr variables Feld an Therapien. Während bei manchen Therapien auf eine Gewöhnung an den Tinnitus gesetzt wird, zielen die meisten jedoch auf die Behandlung der dem Tinnitus zugrundeliegenden neurologischen Korrelate ab. Hier liegt die Annahme zugrunde, dass die hinter dem Tinnitus vermuteten neurophysiologischen Korrelate reversibel sind. Während man bei einer Läsion des Nervus cochlearis davon ausgeht, dass diese nicht behoben werden kann, besteht bei den daraus resultierenden zentralen Veränderungen die Annahme, dass diese reversibel sind. Gelänge es, diese neurophysiologischen Veränderungen zu reduzieren, könnte das den Tinnitus therapieren. (Dohrmann et al., 2007; Noreña, 2015)

Im Folgenden werden die verschiedenen akustischen Stimulationsverfahren vorgestellt, um einen Überblick über den derzeitigen Stand auf diesem Forschungsgebiet zu ermöglichen.

Im Anschluss soll das Augenmerk besonders auf die amplitudenmodulierte akustische Stimulation gelegt werden. Da diese Methode die Grundlage der vorliegenden Arbeit darstellt, wird ihr im anschließenden Abschnitt ein eigenes Kapitel gewidmet.

#### **1.2.2.1 Masker**

Bei einem Masker handelt es sich um einen Frequenzgenerator, der den Tinnitus des Patienten überdecken, maskieren soll. Masker werden oft mit einem Hörgerät kombiniert (Vernon & Meikle, 2003a) und zielen darauf ab, durch die Überdeckung des Tinnitusstones die Aufmerksamkeit des Patienten abzulenken und so den Leidensdruck zu verringern (Hobson et al., 2012; Vernon, 1977). Dazu wird schmalbandiges, auf die individuelle Tinnitusfrequenz und -lautstärke angepasstes Rauschen appliziert (Vernon & Meikle, 2008; Watanabe et al., 1997).

Außerdem ist unabhängig davon ein weiterer Vorteil, dass durch Masker ein Sound Enrichment (Hobson et al., 2012; Jastreboff & Jastreboff, 1999) erzielt wird (s. 1.2.1.1 *Sound Enrichment*).

Allerdings fehlen derzeit Belege dafür, dass die Lautstärke oder der Schweregrad des Tinnitus durch alleinigen Einsatz von Maskern gemindert werden können (Hobson et al., 2012).

### **1.2.2.2 Tinnitus-Retraining-Therapie**

Die TRT ist nach Jastreboff (1999) definiert als Kombination aus sog. Retraining Counseling und einer akustischen Therapie. Sie soll so zur Habituation des Gehirns an den Tinnitus beitragen und ist somit eine von mehreren Tinnitus-Habituations-Therapien (THT). (Jastreboff & Jastreboff, 1999; Tass et al., 2012)

Counseling meint hier eine Form der erklärenden Beratung, bei der der Patient über das auditive System und die vermuteten, dem Tinnitus zugrundeliegenden pathologischen Mechanismen aufgeklärt wird (Phillips & McFerran, 2010).

Bei der akustischen Therapie wird der Patient mittels Hörgeräten lauterer Umgebungsgeräuschen als normal ausgesetzt, was einem Sound Enrichment entspricht (s. 1.2.1.1 *Sound Enrichment*). Im Gegensatz zu Maskern soll hier der Tinnitus aber gerade nicht überdeckt werden, um den größten Effekt zu erzielen. (Jastreboff & Jastreboff, 1999)

Mittels TRT soll die Aktivität von limbischem und autonomem Nervensystem sowie ihre Verbindung zum auditiven System verringert werden. Hierbei kommt es nicht zu einer plötzlichen Verbesserung, vielmehr ist mit einer stufenweisen Verringerung des Tinnitus über einen langen Zeitraum zu rechnen. (Jastreboff & Jastreboff, 1999)

### **1.2.2.3 Musiktherapie**

Pantev et al. (2012) haben mit dem Tailor-made Notched Music Training (TMNMT) eine Musik-Therapie entwickelt, bei der aus Musikstücken die individuelle (*tailor-made*) Tinnitusfrequenz ausgespart (*notched*) wird. Als zugrundeliegende Mechanismen werden die laterale Inhibition und die Habituation durch kortikale Plastizität postuliert, wobei der Effekt der lateralen Inhibition führend ist. (Pantev et al., 2012a)

Kortikale Plastizität meint hier, dass sich im Rahmen dieser Therapie die Hyperaktivität und Hypersynchronizität als vermutete Korrelate des Tinnitus zurückbilden und so der Tinnitus leiser und erträglicher für den Patienten wird (Pantev et al., 2012a, 2012b). So dokumentieren verschiedene Studien eine Minderung der subjektiven Tinnitus-Lautstärke (Okamoto et al., 2010; Stein et al., 2016). Dies wird ebenso durch Verbesserungen der Ergebnisse im THI (s. 2.5.3 *Tinnitus Handicap Inventory*) untermauert (Li et al., 2016), obgleich sich bezüglich der Belastung durch den Tinnitus ein ansonsten inkonsistentes Bild ergibt (Stein et al., 2016).

#### **1.2.2.4 Elektrische Neurostimulation**

Studien der letzten Jahre kombinieren die akustische mit der elektrischen Stimulation von Nerven. Hierbei wird beispielweise in einer doppelblinden kontrollierten Studie mittels Vagus-Nerv-Stimulation eine starke Verbesserung der psychischen Belastung erzielt, was anhand des THI belegt wird (Tyler et al., 2017). Ein Nachteil ist jedoch die Invasivität der Methode, da die Elektroden zur Stimulation chirurgisch eingebracht werden müssen. Als akustische Therapie werden hier Töne verwendet, die allesamt im Frequenzspektrum um den Tinnitus angeordnet sind. Hiermit wird eine asynchrone Aktivierung und dadurch Durchbrechung der erhöhten Synchronizität bezweckt. (Tyler et al., 2017)

Ein weniger invasives Verfahren verfolgt die doppelblinde Cross-over-Studie von Marks et al. (2018), in der neben einer akustischen Stimulation auf Höhe der Tinnitusfrequenz die elektrische Stimulation mittels Hautelektroden im Bereich der Halswirbelsäule oder der Wange, dem Innervationsgebiet des Nervus trigeminus, erfolgt. Ziel hierbei ist die Adressierung des Nucleus cochlearis dorsalis, einem vermuteten wichtigen Schaltpunkt der Hörbahn bezüglich der Tinnitusentstehung. Diese Therapie zeigt sich allerdings nur bei Applikation beider Therapieteile als wirksam, nicht, wenn ausschließlich die akustische Stimulation erfolgt. (Marks et al., 2018)

#### **1.2.2.5 Coordinated Reset (CR<sup>®</sup>) Neuromodulation**

Der von Tass et al. (2012) postulierte Wirkmechanismus des sog. *Coordinated Reset* zielt auf die Desynchronisierung der hinter der Tinnitusentstehung vermuteten Synchronizität zentraler Entladungen ab. In der korrespondierenden Studie werden

Patienten für 4 – 6 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von 12 Wochen mit Sinustönen ober- und unterhalb der Tinnitusfrequenz stimuliert. Während in dieser und der darauffolgenden Follow-up-Studie eine Normalisierung der Gehirnoszillationen (s. 1.1.5.3 *Modell der thalamokortikalen Dysrhythmie*) erreicht wird (Adamchic et al., 2014; Tass et al., 2012), können diese Effekte allerdings in einer neueren placebokontrollierten Studie nicht repliziert werden (Haller & Hall, 2017).

### **1.3 Amplitudenmodulierte akustische Stimulation**

Obwohl bisherige Untersuchungen zur Anwendung der amplitudenmodulierten akustischen Stimulation bei Tinnitus erfolgsversprechende Ergebnisse erzielen, ist die amplitudenmodulierte akustische Stimulation ein bislang noch wenig erforschtes Therapieverfahren bei Tinnitus. Darum widmet sich die vorliegende Arbeit der weiteren Ergründung dieses Themas.

#### **1.3.1 Physikalische Grundlagen und Begriffsklärung**

Die simpelsten Töne können durch eine reine Sinusfunktion dargestellt werden. Man bezeichnet sie als Sinustöne (Eimert, 1954). Jeder Ton besteht aus einer Druckwelle, die definiert wird durch Frequenz und Amplitude. Stehen diese Töne in einem „geordneten, harmonischen Verhältnis“ (Behrends et al., 2010a) zueinander, ergibt dies Klang, z. B. den charakteristischen Klang eines Instrumentes. Dahingegen kommt es bei Geräuschen, wie beispielsweise dem Rauschen einer Autobahn, zu „Tonmischungen, die den gesamten Frequenzbereich abdecken können“ (Behrends et al., 2010a).

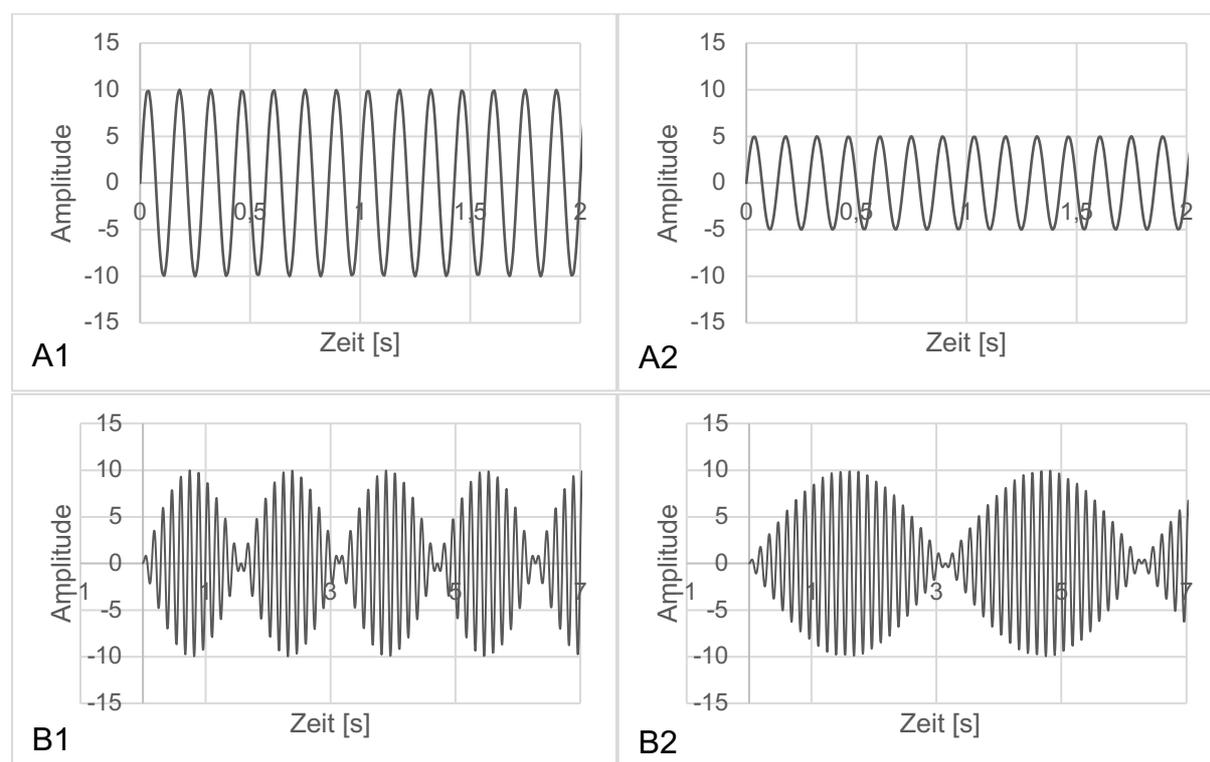
Die Frequenz definiert die Tonhöhe und wird in Hertz [Hz] als Schwingungen pro Sekunde [1/s] beschrieben. Je höher ein Ton wahrgenommen wird, desto höher ist seine Frequenz und umgekehrt ist der Ton umso tiefer, je niedriger seine Frequenz ist.

Die Amplitude ist ein Maß für den Schalldruck, der in Pascal [Pa] ausgedrückt wird. Bezogen auf das menschliche Gehör wird zur Quantifizierung der Lautstärke allerdings der Schalldruckpegel in Dezibel [dB] angegeben, der ein logarithmisches

Maß des Schalldrucks darstellt. Nimmt der Schalldruckpegel beispielsweise um 20 dB zu, verzehnfacht sich der Schalldruck (Behrends et al., 2010a).

Allen in dieser Studie verwendeten Stimuli werden zunächst reine Sinustöne zugrunde gelegt.

Die graphische Darstellung von Sinustönen zeigen die Teilabbildungen A1 und A2 der *Abbildung 1*.



**Abbildung 1: Amplitude und Amplitudenmodulationsfrequenz**

Die Graphen unterscheiden sich lediglich in ihrer Amplitude, die bei dem Graphen in A1 bei 10 und bei Graph A2 bei 5 liegt. Die Amplitude beschreibt also das Ausmaß der Schwingung um den Nullpunkt. Man sieht dies auch am Graphen selbst. Während Graph A1 eine Auslenkung von Maximal +10 bis -10 erfährt, wird Graph A2 lediglich bis 5 bzw. -5 ausgelenkt. Der Ton in Teilabbildung A1 ist also lauter als in A2. Die Frequenz, die als Anzahl der vollständigen Zyklen innerhalb einer Sekunde definiert ist, bleibt bei allen vier in der Abbildung dargestellten Tönen die gleiche. Auch bei den in der Studie verwendeten Tönen wurde stets dieselbe, für den jeweiligen Patienten individuelle Frequenz verwendet.

Für mehr Übersichtlichkeit beträgt die für *Abbildung 1* verwendete Frequenz 7 Hz, obwohl die Stimuli Frequenzen im Bereich von 400 bis 16.000 Hz aufwiesen.

Teilabbildungen *B1* und *B2* derselben Abbildung sollen nun das Prinzip der Amplitudenmodulation verdeutlichen, welches bei den hier verwendeten Stimuli Anwendung fand. Man sieht bei den Graphen, dass die Zeit, in der ein Zyklus durchlaufen wird, gleichbleibt. Die Tonhöhe ändert sich also nicht, wohingegen die Amplitude zyklisch ab- und zunimmt. Amplitudenmodulation bedeutet also, dass die Lautstärke mit einer gewissen Geschwindigkeit fällt und steigt. Diese Geschwindigkeit oder auch Änderungsfrequenz wird ebenso wie die Tonhöhe in Hz angegeben (s. *Abbildung 1*) und ist in Teilabbildung *B1* doppelt so hoch wie in *B2*, da einer dieser Zyklen doppelt so schnell durchlaufen wird wie in *B1*.

In der vorliegenden Studie werden im Hinblick auf  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Entrainment für die Amplitudenmodulation Frequenzen von 10 Hz und 40 Hz gewählt.

### **1.3.2 Stand der Forschung**

Bislang gibt es nur wenige Studien, die sich mit der akustischen Stimulation mittels amplitudenmodulierter Töne auseinandersetzen. Die vorliegende Studie baut auf Erkenntnissen von Reavis et al. (2012), Tyler et al. (2014) und Neff et al. (2017) auf.

Reavis et al. (2012) verglichen als Erste in einer Studie amplitudenmodulierte (AM) mit nicht amplitudenmodulierten (Pure Tone) Stimuli. Sie untersuchten 17 verschiedene Töne, die den 20 Patienten mit chronischem Tinnitus jeweils drei Minuten mit einer Lautstärke knapp unter der des Tinnitus dargeboten wurden. Es handelte sich hierbei genauer um ein schmalbandiges Rauschen, Sinustöne, amplitudenmodulierte und frequenzmodulierte Töne in jeweils vier verschiedenen Frequenzen sowie um ein weißes Rauschen als Kontrollstimulus. Die Amplitudenmodulation wurde hierbei mit einer Frequenz von 40 Hz durchgeführt. Es zeigte sich, dass modulierte Stimuli besser als unmodulierte und hohe Töne besser als tiefe wirken. Die hier vermuteten zugrundeliegenden Wirkweisen sind die Durchbrechung der thalamokortikalen Dysrhythmie, residuale Inhibition und Habituation an den Tinnitus. Beim Vergleich der Probanden, die gut auf die Intervention ansprachen, mit denen, die kaum eine Tinnitusunterdrückung erfuhren, finden sich kaum signifikante Unterschiede bezüglich ihrer demographischen Daten. (Reavis et al., 2012)

Tyler et al. (2014) stimulierten 56 Patienten mit chronischem Tinnitus für jeweils zwei Minuten mit insgesamt sechs Stimuli. Es wurden ein mit 40 Hz amplitudenmodulierter Ton auf Höhe der Tinnitusfrequenz und ein breitbandiges Rauschen verwendet. Sowohl die Töne als auch das Rauschen wurden jeweils in drei verschiedenen Lautstärken unterhalb der Tinnitus-Lautstärke dargeboten. Hier zeigte sich, dass AM-Stimuli einen signifikant stärkeren Effekt auf die Tinnitus-Lautstärke haben als die Rauschstimuli. Tyler und Kollegen schlossen daraus, dass zum einen AM-Stimuli wirksamer sind und zum anderen, dass eine Wirkung auch bei mit niedriger Lautstärke präsentierten Stimuli erreicht werden kann. (Tyler et al., 2014)

Der vorliegenden Studie ging ein Paper von Neff et al. (2017) voraus, dem die Dissertation von Michels (2019) zugrunde liegt. Auf beide wird in dieser Arbeit Bezug genommen, da einige Ergebnisse nur in der Dissertation enthalten sind. Die Studie fand wie die vorliegende Arbeit ebenfalls im Bezirksklinikum Regensburg, in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg statt und kann als Vorgängerstudie zu der vorliegenden Arbeit angesehen werden. 29 Patienten, die unter chronischem tonalem Tinnitus litten, wurden in zwei Stimulationsblöcken zuerst mit den sieben verschiedenen Stimuli für jeweils drei Minuten stimuliert. Es handelte sich hierbei um drei amplitudenmodulierte, zwei ausschließlich in Höhe der Tinnitusfrequenz amplitudenmodulierte und zwei nicht-modulierte Töne. Die Amplitudenmodulation erfolgte in allen Fällen mit 10 Hz. Die drei amplitudenmodulierten Stimuli bestanden aus einem tiefen Ton mit 108 Hz und zwei Stimuli auf Höhe der Tinnitusfrequenz, wobei von diesen einer nur amplitudenmoduliert und der andere zusätzlich mit 10 Hz frequenzmoduliert wurde. Bei den zwei nur auf Höhe der Tinnitusfrequenz modulierten Tönen handelte es sich um ein sog. rosa Rauschen und um Musikstücke, von denen der Patient zuvor individuell seinen Favoriten ausgewählt hatte. Für die zwei unmodulierten Töne fanden ein rosa Rauschen und ein Sinuston in der Tinnitusfrequenz Anwendung.

Im zweiten Block wurden die Stimulationsdauer, -art und -lautstärke variiert. Es nahmen an diesem zweiten Block nur noch 28 Patienten teil. Diese wählten den für sie hinsichtlich emotionaler Bewertung und Wirksamkeit besten Stimulus individuell aus den bisher verwendeten Stimuli aus. Dieser sowie der AM-Stimulus auf Höhe der Tinnitusfrequenz (*Tinnitus AM*) wurden nun jeweils für sechs Minuten mit einem Fade-out in den letzten 30 s sowie mit 30 dB dargeboten, was also insgesamt erneut

sechs Stimulationen ergab. Unter allen Stimuli zeigte sich der auf Höhe der Tinnitusfrequenz befindliche amplitudenmodulierte Sinuston als der wirksamste aller Stimuli. Eine Verlängerung der Stimulationsdauer auf sechs Minuten erzielte keine stärkere Tinnitus-Suppression. Beim Vergleich von 60 versus 30 dB schnitt die lautere Darbietung knapp signifikant besser ab. Das Fade-out zeigte einen Trend zu geringerer Unterdrückung, wobei dieser Unterschied nicht signifikant wurde.

Insgesamt zeigte sich, dass amplitudenmodulierte Töne auf oder um die Tinnitusfrequenz eine signifikant höhere Suppression des Tinnitus erreichen können als rauschhafte Stimuli und es wurde gefolgert, dass AM-Töne wirksamer sind als Pure Tones (Michels, 2019; Neff et al., 2017).

### **1.3.3 Ziel dieser Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit ist es, durch die Suche nach einer individuellen, kausalen Therapie einen Beitrag zur Tinnitusforschung zu leisten. Genauer geht es darum, die Eignung amplitudenmodulierter Töne als Tinnitus-Therapie weiter zu evaluieren. Zum einen wird der bereits in der vorherigen Studie als wirksam vermutete amplitudenmodulierte Stimulus anhand verschiedener Parameter weiterentwickelt, um so dem Ziel, den wirksamsten Stimulus zu finden, ein Stück näher zu kommen. Zum anderen wird die emotionale Bewertung der Stimuli untersucht, die für eine klinische Anwendung ebenfalls von großem Interesse und nicht zu unterschätzender Bedeutung ist.

Die vorliegende Studie knüpft in vielen Punkten an die vorangegangene an. Der amplitudenmodulierte Sinuston auf Höhe der Tinnitusfrequenz war bei Neff et al. (2017) der wirksamste Stimulus, weshalb er weiterentwickelt und für ein nachvollziehbareres und aussagekräftigeres Design in festen Bedingungen, den sog. Stimulationsachsen variiert (s. 2.6 *Akustische Stimuli*) wird. Diese Achsen sind die Modulationsfrequenz und die Lautstärke. Da in einigen Studien festgestellt wurde, dass akustische Behandlungen auf Höhe der Tinnitusfrequenz wirksamer sind (Schaette et al., 2010), wird dies für alle Stimuli dieser Studie beibehalten. Den amplitudenmodulierten Tönen werden Pure Tone-Pendants gegenübergestellt, um zu erproben, ob die mehrfach berichteten Ergebnisse, dass AM-Töne wirksamer sind als unmodulierte, replizierbar sind.

Reavis et al. (2012) erzielten mit einer Amplitudenmodulation von 40 Hz beachtliche Ergebnisse und auch bei Tyler et al. (2014) wurde mit 40 Hz stimuliert. Im Sinne eines  $\alpha$ -Entrainments wäre dennoch eine Modulation von 10 Hz sinnvoller und müsste der Pathophysiologie und dem Verständnis von Entrainment nach besser funktionieren. Neff et al. (2017) verwendeten in ihrer Studie ebenfalls eine 10 Hz-Modulation, doch noch nie wurden systematisch die Modulationsfrequenzen miteinander verglichen, weshalb dies weiterer Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist.

Sowohl bei der Studie von Reavis als auch bei der von Tyler befindet sich die Stimuluslautstärke unter der des Tinnitus. Neff und Kollegen (2017) stimulierten dagegen mit 60 dB über der Wahrnehmungsschwelle (SL). Auch die Stimulationsachse Lautstärke soll hier näher betrachtet werden, indem in dieser Studie für die Hälfte der Stimuli eine Lautstärke 6 dB über dem Minimum Masking Level und für die andere Hälfte eine Lautstärke von 60 dB über dem Sensation Level (SL) appliziert wird, wobei vermutet wird, dass die 60 dB-Stimuli eine größere Suppression hervorrufen.

Außerdem wird bezüglich der Lautstärke eines einzelnen Stimulus ein explorativer Ansatz verfolgt. Dieser Ton wird 6 dB unterhalb des nahe der Tinnitusfrequenz gemessenen Sensation Levels dargeboten, kann vom Patienten also nicht gehört werden. Die Idee dahinter ist, zu erfahren, ob, um eine Wirkung des Versuchsaufbaus zu erzielen, das aktive Hören des Stimulus vonnöten ist oder ob durch die Beschallung des Hörapparats selbst schon eine Wirkung erzielt werden kann. Dies hätte weitreichende Folgen für eine eventuelle spätere therapeutische Anwendung dieser Methode. Denn für Patienten wäre es dann möglich, ihren Tinnitus zu behandeln, ohne ein teils als störend empfundenenes Geräusch permanent anhören zu müssen.

Alle angewendeten Stimuli werden in *2.6 Akustische Stimuli* genau definiert und übersichtlich dargestellt.

Der Anspruch an eine Therapie sollte generell sein, dass sie wirksam, kostengünstig, einfach zugänglich, unkompliziert anwendbar und verträglich ist. Fast alle dieser Anforderungen sind per se bei der amplitudenmodulierten akustischen Therapie erfüllt. Doch gerade die letzten beiden Punkte der Praktikabilität und Verträglichkeit dürfen nicht unterschätzt werden, da jede Therapie nur wirken kann, wenn der

Patient compliant ist und sie auch tatsächlich anwendet. Deshalb werden hier zusätzlich sowohl die Brauchbarkeit der Matching-Methode als auch die emotionale Stimulus-Bewertung durch den Patienten untersucht als Maße für Praktikabilität der Methode und Akzeptanz durch den Patienten.

Aus den vorangegangenen Erörterungen lassen sich folgende Hypothesen formulieren, die in dieser Arbeit diskutiert und beantwortet werden.

Hypothese 1)

*Amplitudenmodulierte Stimuli (AM) zeigen eine stärkere Suppression als nicht-amplitudenmodulierte Stimuli (Pure Tones).*

Hypothese 2)

*Amplitudenmodulierte Stimuli zeigen mit 10 Hz Amplitudenmodulation eine stärkere Suppression als mit 40 Hz.*

Hypothese 3)

*Mit 60 dB SL dargebotene Stimuli zeigen eine stärkere Suppression als mit 6 dB über Minimum Masking Level dargebotene Stimuli.*

Hypothese 4)

*Der verfolgte Therapieansatz ist praktikabel und für den Patienten gut verträglich. Dies gilt insbesondere für die Anwendung amplitudenmodulierter Stimuli.*

*Als Maß für die Praktikabilität dient die Bewertung des Matchings und die emotionale Bewertung der Stimuli als Maß für die Akzeptanz durch den Patienten und somit die Verträglichkeit.*

Explorativer Ansatz

*Wie ist die Wirksamkeit des unter dem Sensation Level präsentierten Stimulus?*

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei vorliegender Studie handelt es sich um ein Grundlagenexperiment. Die Testungen wurden im Zeitraum von März bis Mai 2017 im Bezirksklinikum Regensburg, in der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg, durchgeführt. Der Versuchsaufbau sah je Patient einen einmaligen Termin von etwa zweieinhalb Stunden vor.

### 2.2 Studienablauf

Das verwendete Anschreiben sowie die Aufklärungs- und Einwilligungsbögen sind im Anhang unter *6.2.1 Anschreiben*, *6.2.2 Probandenaufklärung* und *6.2.3 Probandeneinwilligung* einsehbar.

Die Aufklärung wurde von einem approbierten Arzt durchgeführt.

Mittels *unipark.com*, einer Befragungssoftware für Universitäten und Hochschulen, beantworteten die Probanden zunächst standardisierte Fragebögen am Computer. Es wurden so der Tinnitus-Fragebogen, das Tinnitus Handicap Inventory, eine Kurzfassung des Hyperakusis-Fragebogens, der Tinnitus Severity Scale und das Tinnitus Sample Case History Questionnaire erhoben.

Mit der visuellen Analogskala für subjektive Tinnitus-Lautstärke wurde der Proband im Anschluss an die vorherigen Fragebögen über die aktuelle subjektive Lautstärke seines Tinnitustones befragt.

Hiernach wurde eine Audiometrie zur Testung des Hörvermögens im Bereich von 125 bis 8000 Hz durchgeführt.

Nach der Bestimmung des Hörvermögens wurde das Minimum Masking Level ermittelt.

Danach stellte der Proband nach einer Einführung durch den Operator seinen Tinnitus in Lautstärke, Frequenz und Lateralität (Panning) mit dem Gerät *Palette Gear* (s. *Abbildung 2*) nach, wobei zwischen Grob- und Feineinstellung bei

der Frequenz unterschieden werden konnte. Es waren Frequenzen in einem Bereich von 40 bis 16.000 Hz nachstellbar. Lateralität ist hier gemeint als Tinnitus-Dominanz zur einen oder anderen Seite hin. Es bestand auch die Möglichkeit, den Tinnituston mittig einzustellen, also auf beiden Seiten gleich laut zu hören.

Außerdem gab ein sog. Oktavverwechslungsknopf die Möglichkeit, zwischen dem eingestellten Ton, der darunter liegenden Oktave und der darüber liegenden Oktave hin und her zu schalten. So sollte eine Verwechslung der mitunter vor allem für Laien ähnlich klingenden Oktavtöne vermieden werden, indem den Probanden die Möglichkeit gegeben wurde, zu überprüfen, ob der eingestellte Ton auch in der Tonlage mit dem Tinnituston übereinstimmte.

Die dem Probanden nahegelegte Reihenfolge war hierbei, zunächst die Einstellung eines nicht zu lauten und dennoch gut hörbaren Tones mit dem Lautstärkereglern, danach die Einstellung des Pannings, die Tinnitusfrequenzeinstellung zunächst grob, dann fein, die Überprüfung mittels Oktavverwechslungsknopfes und zuletzt die finale Einstellung der Lautstärke vorzunehmen. Zudem wurde empfohlen, intermittierend den Ton mit dem An-/Aus-Knopf ganz auszuschalten, um auf den Tinnitus zu hören und ihn so besser mit dem eingestellten Ton vergleichen zu können.

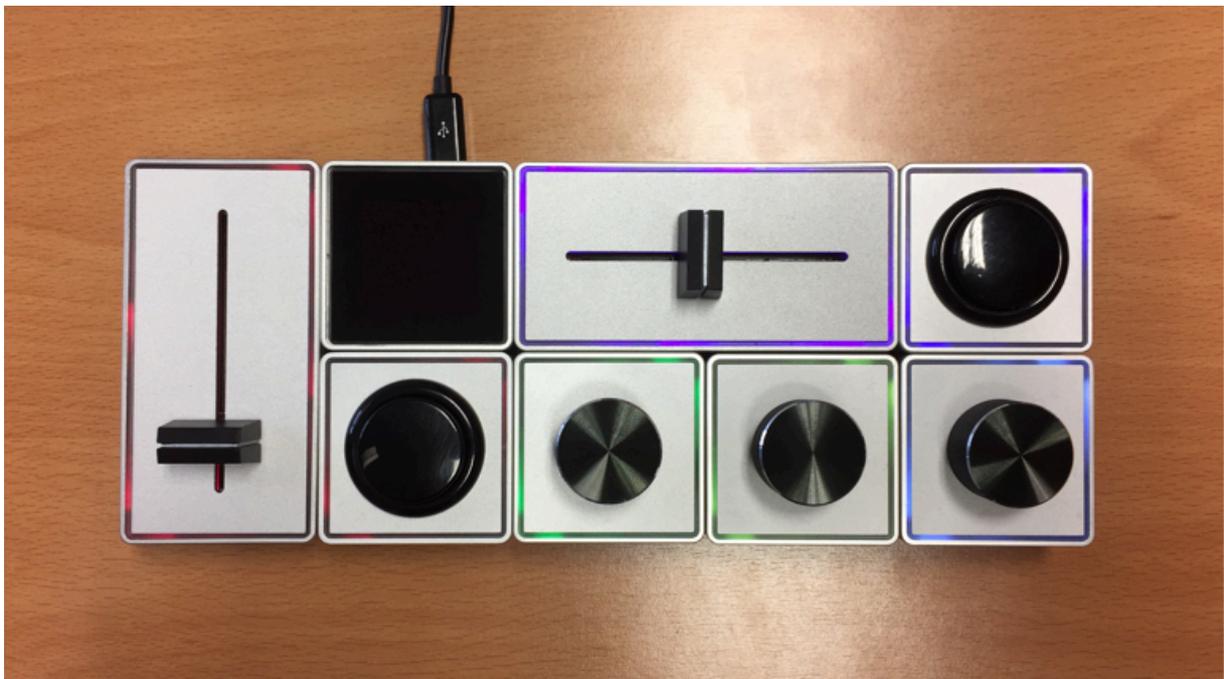
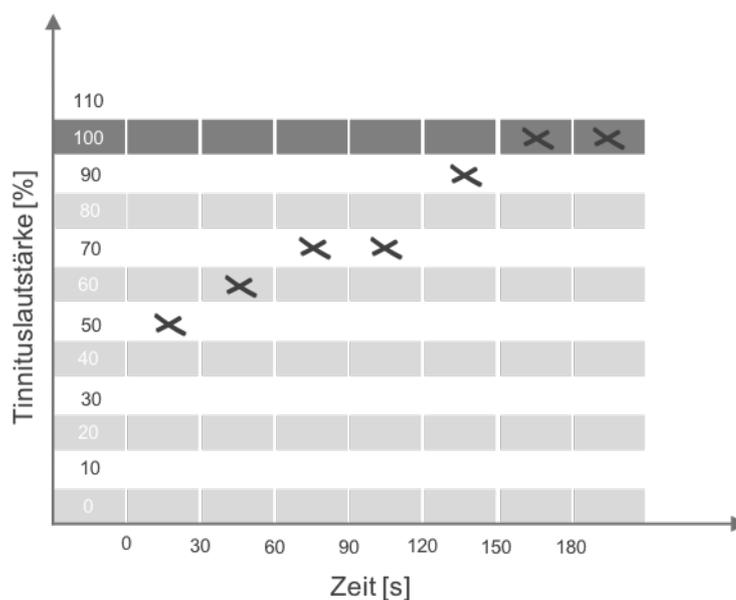


Abbildung 2: *Palette Gear* Gerät zum Matching des Tinnitustones

Die Einschätzung des Probanden zur Übereinstimmung des gematchten Tones mit dem eigenen Tinnitus, zur Brauchbarkeit des Matchingprozederes, als auch zur eventuellen Veränderung des Tinnitus nach der Stimulation wurde danach mittels eines Fragebogens vom Probanden erfasst und auch vom Operator im Lab Book festgehalten und bewertet. Hierbei wurden Punkte von 1 bis 10 vergeben, wobei 1 für „keine Übereinstimmung“, beziehungsweise für „unbrauchbar“ stand, eine 10 hingegen für „perfekte Übereinstimmung“, beziehungsweise „sehr brauchbar“ (s. 6.2.4 *Matching-Fragebogen Dokument*).

Mit den so durch Audiometrie, MML-Bestimmung und Matching gesammelten Daten wurden mit dem Programm *MATLAB*<sup>®</sup> die Stimuli erstellt und den Probanden über Kopfhörer dargeboten.

Bei den Stimuli handelte es sich um sieben Töne, die nacheinander jeweils 3 Minuten abgespielt wurden. Nach diesen drei Minuten behielt der Proband die Kopfhörer aufgesetzt, um etwaige Störgeräusche von außen zu minimieren und die Beurteilung des Tinnitus für den Probanden einfacher zu gestalten. In einem Zeitraum von wiederum drei Minuten wurde dieser nach der Lautstärke seines Tinnitus in 10 %-Schritten gefragt. Ab dem Ende der Stimulation wurde die Tinnitus-Lautstärke inklusive des Zeitpunkts 0 alle 30 Sekunden erhoben. Beispielhaft für das Auftragen der Lautstärke gegen die Zeit ist diesem Absatz *Abbildung 3* beigelegt.

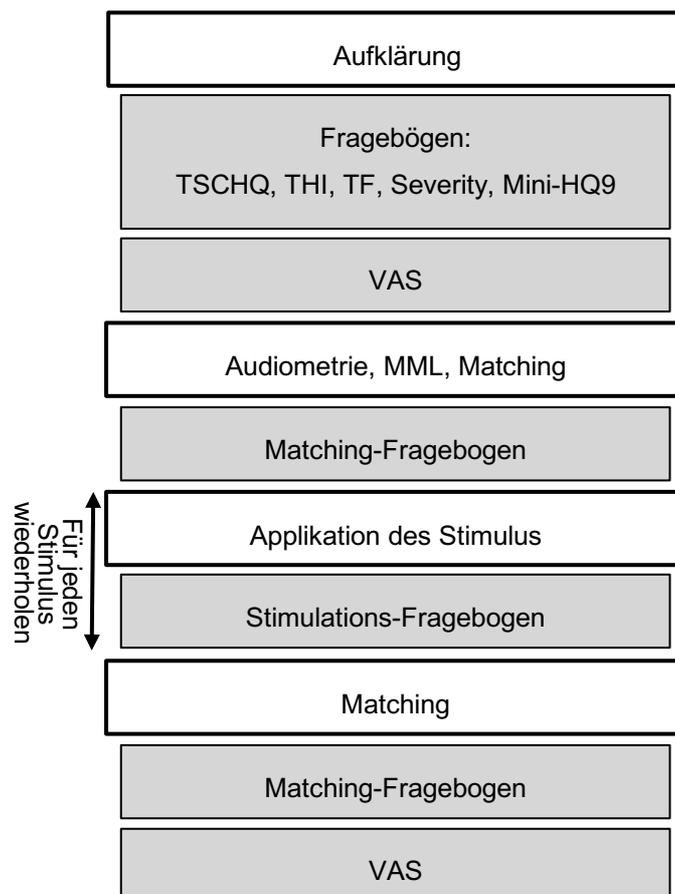


**Abbildung 3: Beispiel für die Tinnitus-Lautstärke im Verlauf**

Nach dieser Befragung wurden die Kopfhörer abgelegt und der Patient füllte einen Fragebogen (s. 2.5.8 *Stimulationsfragebogen*) mit Fragen zu derzeitiger Belastung durch den Tinnitus, Veränderung des Tinnitus durch die Stimulation und zur Bewertung des Stimulus an sich aus. Die Befragung hinsichtlich der Lautstärke des Tinnitus und das Ausfüllen des Fragebogens fand nach jedem Stimulus statt, insgesamt also sieben Mal (s. 6.2.5 *Simulationsfragebogen Dokument*). Nach Abschluss der Stimulation führte der Patient nochmals mit demselben *Palette Gear* Gerät wie zuvor ein Matching seines Tinnitustones durch und bewertete dieses erneut mit dem gleichen Fragebogen wie zuvor (s. 6.2.4 *Matching-Fragebogen Dokument*).

Am Ende der Testung gaben die Probanden nochmals auf der visuellen Analogskala an, wie laut ihr Tinnitus im Moment des Ausfüllens war.

In *Abbildung 4* ist der Studienablauf nochmals als Übersicht abgebildet.



**Abbildung 4: Studienablauf in chronologischer Reihenfolge**

Zur genaueren Beschreibung der Geräte, Software, Fragebögen und Skalen siehe *2.4 Geräte und Software* und *2.5 Fragebögen und Skalen*.

### **2.3 Auswahl der Stichprobe**

Das Patientenkollektiv bestand aus Männern und Frauen, die sich allesamt bereits im Rahmen der Tinnitusprechstunde im Bezirksklinikum Regensburg vorgestellt hatten. Diese Vorstellung in der Tinnitusprechstunde geschah in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Regensburg und beinhaltete somit sowohl eine HNO-ärztliche Untersuchung als auch eine Vorstellung in der Tinnitusprechstunde des Bezirksklinikums Regensburg. Im Vorfeld der Studie wurde also jeder Proband von somatischer sowie psychiatrischer Seite untersucht.

Die Rekrutierung erfolgte mittels postalischen Anschreibens, welches in voller Länge im Anhang unter Punkt *6.2.1 Anschreiben* einzusehen ist.

Teilnehmen konnten alle Männer und Frauen im Alter von 18 - 75 Jahren, die an einem chronischen tonalen subjektiven Tinnitus litten.

Ausschlusskriterium stellte die gleichzeitige Durchführung einer anderen Tinnitus-Behandlung dar, um eine Verfälschung der Testergebnisse zu vermeiden. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit einem pulsierenden oder rauschhaften Tinnitus, schweren internistischen, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen und Patienten mit regelmäßigem Konsum illegaler Rauschmittel. Im Falle der Einnahme von Psychopharmaka war Bedingung, dass diese seit mindestens zehn Tagen stabil eingestellt waren.

### **2.4 Geräte und Software**

Im Folgenden sind in chronologischer Reihenfolge ihrer Verwendung nach die Geräte und die Software der Studie aufgeführt.

Die Daten der Fragebögen wurden mittels der Software und Internetseite *unipark.com* erhoben, beziehungsweise mittels einer Druckversion auf Papier ausgefüllt, sofern der Proband keinerlei Erfahrung mit dem Computer hatte. Der

verwendete Computer war hierbei und während der gesamten Durchführung ein *Dell OptiPlex 790* Computer mit Betriebssystem Microsoft® *Windows 7*, einem Arbeitsspeicher von 16 GB RAM und einem *Intel® Core™ i3-2100 CPU @ 3.10GHz* Prozessor. Außerdem wurde während der Studiendurchführung die externe Soundkarte *RME Babyface Pro* verwendet.

Die Audiometrie wurde mit dem Gerät *Madsen Electronics Midimate 622 D* mit *Sennheiser HDA 200* Kopfhörern durchgeführt. Mit derselben Ausrüstung wurde das MML bestimmt.

Das Matching wurde mittels der Software *PaletteApp 2* und *Max 7 (64-bit)* durchgeführt. Die Hardware war hier *Palette Gear*, womit mittels Schieberegler und Drehknöpfen individuell Lautstärke, Lateralität und Frequenz eingestellt werden konnten.

Mit der Software *MATLAB R2015a* wurden die Stimuli als Wavesound-Dateien erstellt und mittels Microsoft® *Windows Media Player 12* über die *Sennheiser HDA 200* Kopfhörer abgespielt.

Die Überprüfung der Lautstärkenobergrenze vor dem Matching erfolgte mit dem Schallpegelmessgerät *NTi AUDIO XL2*.

Die Reihenfolge, mit der die Stimuli dargeboten wurden, erfolgte randomisiert. Sie wurde mittels der Webseite *www.random.org* erstellt.

Die Dissertation wurde mit *Microsoft® Word für MAC Version 16.35*, *Microsoft® Excel für MAC Version 16.35* und *Microsoft® PowerPoint für MAC Version 16.35* verfasst. Mit dem Add-In *Mendeley Desktop 1.19.6* wurden Zitate eingefügt. Die statistische Auswertung erfolgte mit *IBM® SPSS® Statistics 24* und *Microsoft® Excel für MAC Version 16.35*.

## **2.5 Fragebögen und Skalen**

Zu Beginn der Testung wurden am Computer die Fragebögen TSCHQ, Tinnitus Severity Scale, THI, TF und Mini-HQ9 erhoben.

Die visuelle Analogskala wurde nach der Beantwortung der vorher genannten Fragebögen und nach Ende der gesamten Testung vom Probanden per Hand bearbeitet.

Der Matching-Fragebogen wurde jeweils nach dem ersten und dem zweiten Matching vom Patienten zur Evaluation des Matchingprozederes ausgefüllt.

Nach jedem Stimulus erhielt der Proband einen Stimulationsfragebogen, insgesamt sieben an der Zahl. So wurden Belastung durch den Tinnitus, Veränderungen in Tonhöhe oder Art des Tinnitus und die Bewertung des Stimulus selbst erfasst.

In *Abbildung 4* wurde bereits der Studienablauf in chronologischer Reihenfolge dargestellt. Enthalten ist auch die Darstellung des Einsatzes der Fragebögen. Sie kann zum besseren Verständnis dort nochmal vor Augen geführt werden.

### **2.5.1 Tinnitus Sample Case History Questionnaire**

Der TSCHQ (Langguth et al., 2007) ist ein Fragebogen mit 35 Items, welche neben der Demographie auch Tinnitus-Charakteristika und Komorbidität erfassen. Ergänzt wurde der TSCHQ um Fragen zu Zivilstand, höchstem Schulabschluss und Dauer der Krankschreibung durch den Tinnitus im letzten Monat. Ebenfalls wurden vier Fragen zur musikalischen Ausbildung der Probanden hinzugefügt. Die Frage nach derzeitiger psychiatrischer Behandlung wurde durch die Frage nach Einnahme von Psychopharmaka ergänzt.

### **2.5.2 Tinnitus Severity Scale**

Mittels Tinnitus Severity Scale wird der Schweregrad des Tinnitus zum Zeitpunkt der Befragung bestimmt, wobei vom Probanden sechs Fragen bezüglich momentaner Beeinträchtigung durch den Tinnitus, Lautstärke, Unbehaglichkeit, Lästigkeit, Ignorierbarkeit und als wie unangenehm der Tinnitus empfunden wird, beantwortet werden. Die Patienten können in 11 Stufen, bzw. im Fall der Kategorie Beeinträchtigung in 5 Stufen zwischen *1 gar nicht* und *11*, bzw. *5 extrem* wählen, wobei bei der Kategorie Ignorierbarkeit der Tinnitus zwischen *1 sehr leicht zu ignorieren* und *11 unmöglich zu ignorieren* eingeordnet wird. (Langguth et al., 2007)

### **2.5.3 Tinnitus Handicap Inventory**

Der THI (Newman et al., 2008) wird zur Erfassung der psychischen Belastung, die durch den Tinnitus entsteht, erhoben und quantifiziert den Einfluss des Tinnitus auf den Alltag (Heller, 2003). In dieser Studie wird die validierte, deutsche Fassung (Seydel et al., 2012) verwendet. Sie umfasst 25 Items, bei denen der Proband sich

zwischen „ja“, „gelegentlich“ und „nein“ entscheidet. Anhand eines Summenscores von maximal 100 Punkten wird der Schweregrad von 1 *slight*, 2 *mild*, 3 *moderate*, 4 *severe* bis 5 *catastrophic* eingeteilt, wobei die einzelnen Bereiche von 0-16 (*slight*), 18-36 (*mild*), 38-56 (*moderate*), 58-76 (*severe*) und 78-100 (*catastrophic*) reichen (McCombe et al., 2001).

#### **2.5.4 Tinnitus-Fragebogen**

Mit dem TF ist es möglich, sich ein Bild vom subjektiven Schweregrad des Tinnitus zu machen. Mittels dreistufiger Antwortmöglichkeiten „stimmt“, „stimmt teilweise“ und „stimmt nicht“ beantwortet der Patient die 52 Fragen zu emotionaler und kognitiver Belastung, Permanenz des Tinnitus, Hörproblemen, Schlafstörungen und somatischen Beschwerden. Hierbei wird ein Summenscore von maximal 84 Punkten gebildet. Dieser wird unterteilt in *leicht* (0-30), *mittelgradig* (31-46), *schwer* (47-59) und *sehr schwer* (60-84). (Goebel & Hiller, 1994)

#### **2.5.5 Mini-Hyperacusis Questionnaire**

Der Mini-HQ9 ist die deutsche Kurzfassung des Hyperacusis Questionnaire (Khalifa et al., 2002). Damit wird mittels neun Items Hyperakusis bezüglich Aufmerksamkeit, emotionaler Bewertung und Einfluss auf das Sozialleben quantifiziert und charakterisiert. Hierbei können die Probanden Aussagen bezüglich der Hyperakusis nach Stärke des Zutreffens von „stimmt immer“, „stimmt oft“, „stimmt manchmal“ bis „stimmt nicht“ bewerten. (Goebel et al., 2013; Goebel & Günther, 2014; Khalifa et al., 2002)

#### **2.5.6 Visuelle Analogskala**

Die VAS (Adamchic et al., 2012) wird in dieser Studie zur Messung der subjektiv empfundenen Tinnitus-Lautstärke verwendet. Ein horizontaler Strich wird jeweils an den Endpunkten links mit einem Lautloszeichen und rechts mit dem Bild eines startenden Flugzeuges begrenzt (s. *Abbildung 5*). Die Probanden werden aufgefordert, auf der Skala mit einem senkrechten Strich zu markieren, wie laut der Tinnitus in diesem Moment ist. Das Lautloszeichen bedeutet, dass der Proband in dem Moment gar keinen Tinnitus hört, das Flugzeug, dass der Tinnitus in dem Moment so laut ist, als ob ein Düsenjet direkt neben ihm starten würde.

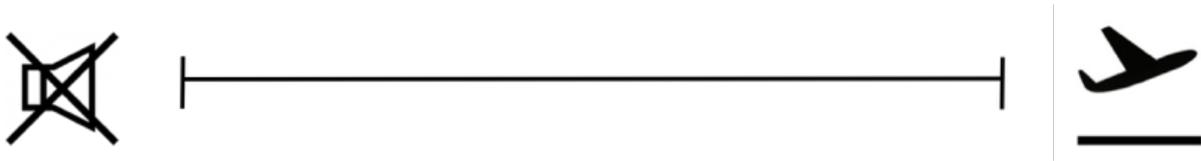


Abbildung 5: Visuelle Analogskala

### 2.5.7 Matching-Fragebogen

Mittels eines eigens dafür entwickelten Matching-Fragebogens (s. 6.2.4 *Matching-Fragebogen Dokument*) wird jeweils nach dem Matching, insgesamt also zwei Mal die Übereinstimmung mit dem Tinnitus, die Brauchbarkeit der Matching-Methode und eventuell aufgetretene Veränderungen des Tinnitus abgefragt. Die Übereinstimmung kann mit Punkten zwischen 1 „gar nicht“ und 10 „perfekt“ und die Brauchbarkeit mit Punkten zwischen 1 „gar nicht brauchbar“ und 10 „sehr brauchbar“ bewertet werden. Bei den Fragen zu Übereinstimmung und Brauchbarkeit gibt es jeweils die Möglichkeit zu freien Kommentaren. Nach der Frage zu Veränderungen besteht die Möglichkeit, die Art der Veränderung frei zu notieren. Einerseits werden diese Fragen gestellt, um Verfälschungen der Stimulation durch Veränderungen des Tinnitus im Vorhinein zu vermeiden, andererseits, um eventuelle Schwachstellen des Matchings zu erkennen.

### 2.5.8 Stimulationsfragebogen

Nach jeder der insgesamt sieben Stimulationen wird vom Probanden ein Stimulationsfragebogen (s. 6.2.5 *Stimulusfragebogen Dokument*) mit vier Fragen ausgefüllt.

Bei der ersten Frage muss der Proband selbst nichts ausfüllen, sondern wird direkt nach Ende der Stimulation und dann alle 30 Sekunden über drei Minuten nach der Lautstärke seines Tinnitus im Verhältnis zur Ausgangslautstärke befragt.

Bei Frage zwei kann der Patient auf einer neunstufigen Skala die aktuelle Belastung durch den Tinnitus angeben. Dabei ist die Skala nicht nummeriert, sondern mit einem lachenden Smiley für „sehr viel weniger belastend“ an dem einen und mit einem traurigen Smiley für „sehr viel belastender“ am anderen Ende gekennzeichnet. Diese Frage ist vom Clinical Global Impression Fragebogen (CGI) abgeleitet, welcher im klinischen Alltag von Psychiatern zur Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks

eines Patienten dient. Im Falle des vorliegenden Stimulationsfragebogens wird sich auf eine einzige Frage mit neun anstatt wie üblicherweise im CGI sieben Antwortmöglichkeiten beschränkt (Busner & Targum, 2007; Guy, 1976).

Qualitative Veränderungen des Tinnitus können in Frage drei mit eigenen Worten angegeben werden.

Die letzte Frage dient der Bewertung des Stimulus an sich. Hier werden mittels Manikins das Arousal und die Valenz abgefragt. Die Valenz gibt an, als wie angenehm oder unangenehm ein Stimulus vom Probanden empfunden wird. Das Arousal entspricht dem Grad der Aktiviertheit, in den der Patient durch den Stimulus gerät. Somit können Valenz und Arousal als valide Marker für Emotionen verwendet werden (Lang, 1995). Diese *Self-Assessment Manikins* (SAM) (Lang, 1995) werden eingesetzt zur Veranschaulichung der Fragestellung, wobei für den Begriff *Valenz* die für den Patienten besser verständlichen Worte *unangenehm* bis *angenehm* und für Arousal *beruhigend* bis *aufregend* verwendet werden. Diese werden zur Auswertung in Werte von 1 bis 9 übersetzt.

Abbildung 6 zeigt die Manikins wie sie auf dem Stimulationsfragebogen abgebildet sind.

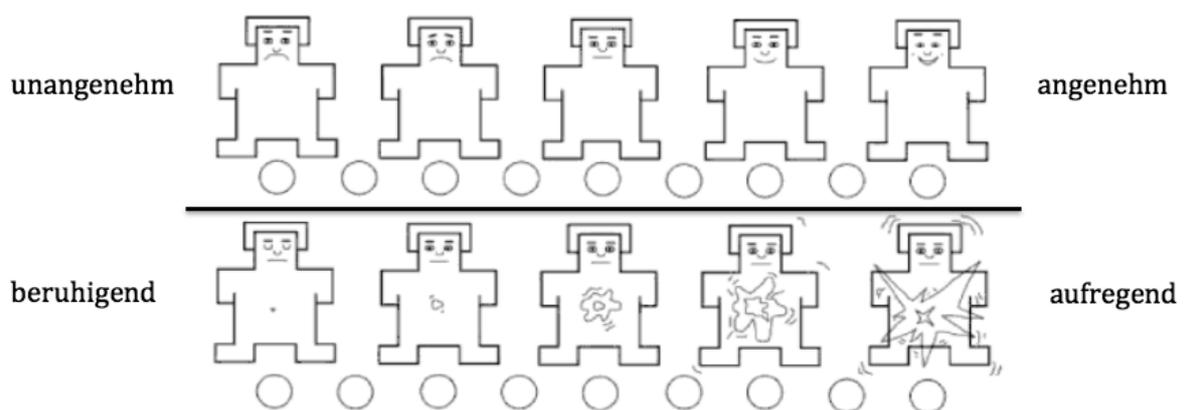
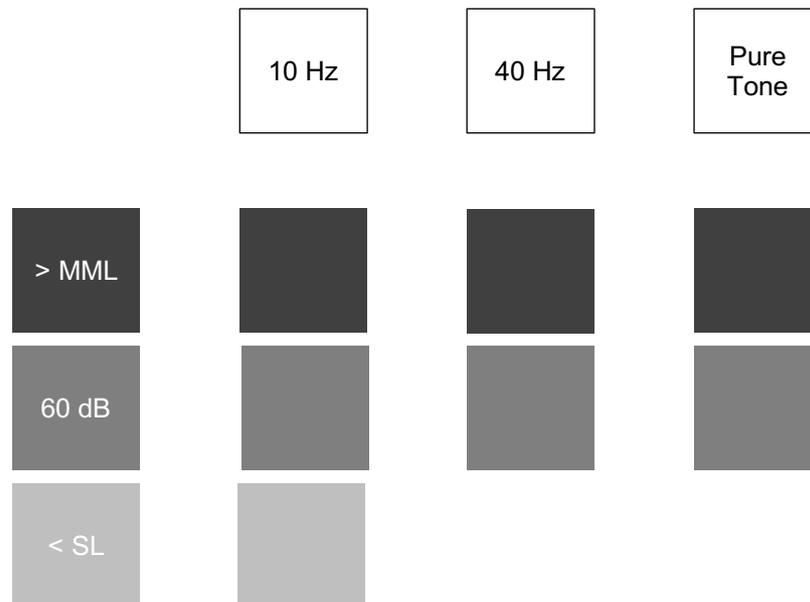


Abbildung 6: Manikins zur emotionalen Bewertung des Stimulus

## 2.6 Akustische Stimuli

Bei der Studie kommen sieben verschiedene Stimuli zum Einsatz, die für jeweils drei Minuten in voll randomisierter Reihenfolge über die Kopfhörer präsentiert werden.

In *Abbildung 7* werden diese bildlich veranschaulicht.



**Abbildung 7: Übersicht über die sieben applizierten Stimuli**

In ihrer Frequenz sind diese allesamt abhängig von der zuvor im Matching bestimmten Tinnitusfrequenz des Probanden. Das heißt also, die Trägerfrequenz entspricht stets der des Tinnitus und bleibt unverändert. Verändert werden die Bedingungen ausschließlich auf zwei Achsen, der Lautstärke und der Modulationsfrequenz, im Folgenden als Stimulationsachsen bezeichnet.

So werden drei Stimuli mit einer Frequenz von 10 Hz amplitudenmoduliert, weitere zwei mit einer Frequenz von 40 Hz und nochmal zwei als nicht-modulierter Sinuston dargeboten. Im Folgenden werden die amplitudenmodulierten Töne mit *AM* abgekürzt, die nicht-modulierten Töne mit *Pure Tone*.

Weiterhin gibt es drei dieser insgesamt sieben Stimuli, die 6 dB über dem zuvor ermittelten MML liegen (MML-Stimuli), drei, die mit 60 dB über dem Sensation Level präsentiert werden (60 dB-Stimuli), und einen Stimulus, der 6 dB unter der zuvor in der Audiometrie ermittelten SL liegt.

Die Stimuli heißen für die Frequenz von 10 Hz also *AM 10 Hz 60 dB*, *AM 10 Hz > MML*, *AM 10 Hz < SL*. Für die Frequenz von 40 Hz werden sie *AM 40 Hz 60 dB* und *AM 40 Hz > MML* genannt. Die nicht-modulierten Töne werden als *Pure Tone 60 dB* und *Pure Tone > MML* bezeichnet.

## **2.7 Statistik**

Das Signifikanzniveau der statistischen Berechnungen wird auf  $\alpha = 0.05$  festgelegt. Mittels *IBM® SPSS® Statistics 24* und *Microsoft® Excel für Mac Version 16.35* werden statistische Berechnungen durchgeführt.

Daten, die durch VAS, Audiometrie, MML, im Matching und bei der Stimulation erhoben werden, werden in einer Excel-Tabelle gespeichert. Ebenfalls werden hier das Studienkürzel, Geburtsdatum und die Stimulationsreihenfolge vermerkt.

Primäres Outcome-Kriterium ist die Lautstärke des Tinnitus nach der Stimulation als Maß für den Erfolg des Therapieansatzes. Sie wird sowohl hinsichtlich der Stärke der Unterdrückung in Prozent der Ausgangslautstärke als auch hinsichtlich des zeitlichen Verlaufes betrachtet.

Sekundäre Outcome-Kriterien sind die Belastung durch den Tinnitus, die Veränderung des Tinnitus und die Bewertung des Tinnitus durch den Probanden.

### 3. Ergebnisse

Zur Auswertung werden ausschließlich vollständige Datensätze verwendet. Die getesteten, allerdings nicht für die Auswertung genutzten Patientenfälle werden in 3.4 *Drop-Out* näher beschrieben und in den Abschnitten 3.1 *Probandenkollektiv* bis 3.3 *Stimulation* nicht mit einbezogen, wenn von *Probanden* die Rede ist.

Bei den durchgeführten Analysen handelt es sich mehrmals um multiple Vergleiche. Hier ist wichtig zu beachten, dass Korrekturen wie beispielsweise die nach Bonferroni oder Bonferroni-Holm validere Signifikanz-Werte liefern. Hier wird auf die im Rahmen der Studie entstandene Veröffentlichung (Neff et al., 2019) verwiesen, in der besagte Korrekturen erfolgten.

#### 3.1 Das Probandenkollektiv

In diesem Abschnitt wird das ausgewertete Probandenkollektiv charakterisiert. Dazu sind in *Tabelle 1* die Ergebnisse zusammengefasst.

**Tabelle 1: Patientenkollektiv (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)**

<i>n</i>	29	
<i>Alter [Jahre]</i>	54,7 $\pm$ 11,3	
<i>Tinnitus-Dauer [Jahre]</i>	14,1 $\pm$ 9,5	
<i>Tinnitusfrequenz [Hz]</i>	4040,7 $\pm$ 2122,3	
<i>Lateralität (links / beidseits / im Innern des Kopfes / rechts)</i>	1 / 21 / 3 / 4	
<i>Hörverlust [dB]</i>	21,1 $\pm$ 10,1	
<i>SL nahe Tinnitusfrequenz [dB]</i>	33,5 $\pm$ 18,7	
<i>THI (0-100 Punkte)</i>	53,1 $\pm$ 11,3	$\cong$ Grad 3 – Moderat
<i>TF (0-84 Punkte)</i>	36,8 $\pm$ 17,2	$\cong$ Grad 2 – Moderat
<i>Mini-HQ9 (0-27 Punkte)</i>	12,4 $\pm$ 5,4	$\cong$ Grad 2 – Leichte Hyperakusis

In *Abbildung 8* ist in Audiogrammen das gemittelte Hörvermögen des Patientenkollektivs aufgetragen. Sowohl auf dem linken, als auch auf dem rechten Ohr ist ein Hörverlust im Hochtonbereich zu erkennen.

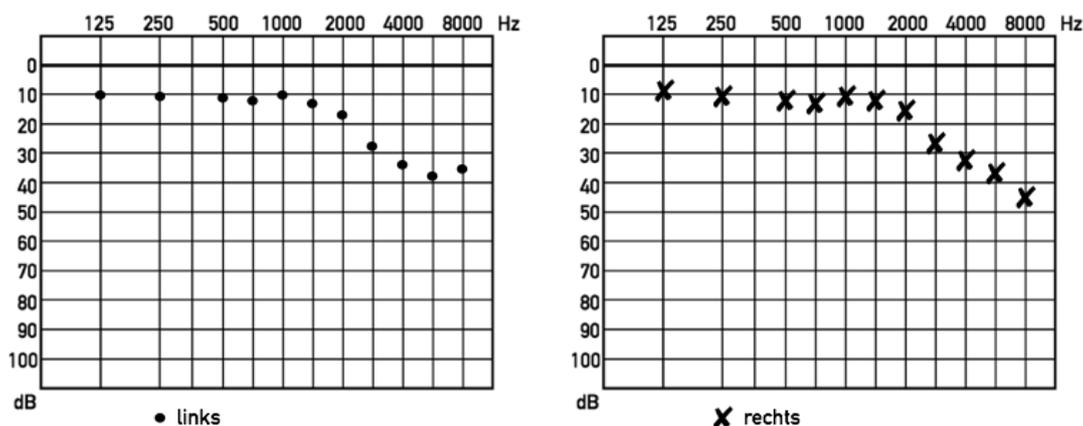


Abbildung 8: Audiogramme des Patientenkollektivs

Die Anzahl der ausgewerteten Datensätze beläuft sich auf  $n = 29$  Probanden. Unter diesen 29 Patienten befinden sich 8 (27,6 %) Frauen und 21 (72,4 %) Männer.

### 3.2 Matching

Im folgenden Kapitel wird im Fließtext auf *Tabelle 2* Bezug genommen. Hier sind die Matching-Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 2: Matching-Ergebnisse

		Matching 1	Matching 2	Gesamt	T-Test
Dauer [min]		$6,4 \pm 3,5$	$4,0 \pm 3,0$	$5,2 \pm 2,5$	$T=3.078$ ; $df=28$ ; $p=0.005$
MML [dB]		$60,3 \pm 18,1$		$60,3 \pm 18,1$	
Tinnitus-Frequ. [Hz]		$4041 \pm 2122$	$3977 \pm 2055$	$4009 \pm 1995$	$T=0.276$ ; $df=28$ ; $p=0.784$
Lautstärke [dB]		$57,8 \pm 15,4$	$58,8 \pm 13,5$	$58,3 \pm 13,9$	$T=-0.644$ ; $df=28$ ; $p=0.525$
Panning		$66,7 \pm 35,5$	$65,2 \pm 35,7$	$65,9 \pm 35,0$	$T=-0.617$ ; $df=28$ ; $p=0.542$
Übereinstimmung	Patient	$8,7 \pm 0,9$	$8,6 \pm 1,2$	$8,6 \pm 1,0$	$T=0.183$ ; $df=28$ ; $p=0.856$
	Operator	$8,0 \pm 1,6$	$7,2 \pm 2,5$	$7,6 \pm 1,8$	$T=1.916$ ; $df=28$ ; $p=0.066$
Brauchbarkeit	Patient	$8,6 \pm 1,2$	$8,6 \pm 1,5$	$8,6 \pm 1,3$	$T=0.157$ ; $df=28$ ; $p=0.876$
	Operator	$8,3 \pm 1,5$	$8,1 \pm 1,9$	$8,2 \pm 1,6$	$T=0.972$ ; $df=28$ ; $p=0.339$

Lediglich 4 von 29 Patienten geben nach dem ersten Matching an, dass sich der Tinnitus nach oder während des Matchings verändert habe. Bei 2 Patienten wird der

Tinnitus etwas lauter, bei 2 etwas leiser, bzw. ist der Tinnitus bei einem dieser beiden Patienten nach dem Matching „schwerer zu orten“. Nach dem zweiten Matching berichtet keiner der Probanden von einer Tinnitusveränderung.

Die Durchführungsdauer des Matchings wird von erstem zu zweitem Durchgang signifikant geringer. Im Mittel absolvieren die Patienten das zweite Matching 2,4 ( $\pm$  4,1) Minuten schneller als das erste.

Zwischen erstem und zweitem Durchgang des Matchings zeigen die eingestellte Tinnitusfrequenz ( $r = 0.826$ ;  $p < 0.001$ ), die Lateralität ( $r = 0.937$ ;  $p < 0.001$ ) sowie die Tinnitus-Lautstärke ( $r = 0.833$ ;  $p < 0.001$ ) einen hohen linearen Zusammenhang. Außerdem ist auch zwischen dem Mittelwert der durch das Matching ermittelten Lautstärke und dem mit dem Audiometer ermittelten MML ein Zusammenhang feststellbar ( $r = 0.521$ ;  $p = 0.004$ ).

Sowohl die Probanden als auch der Operator befinden die beiden erhobenen Variablen *Übereinstimmung* des gematchten Tones mit dem Tinnituston und die *Brauchbarkeit* für sehr hoch.

### 3.3 Stimulation

Die Stimulationsergebnisse sind hinsichtlich einer Bewertung der Behandlungsmethode von größtem Interesse. Hier wird auf verschiedene Parameter Wert gelegt. Als primäres Outcome-Kriterium wird die subjektive Tinnitus-Lautstärke nach Applikation der Stimuli definiert. Sie wird in 10 %-Schritten der Ausgangslautstärke angegeben und gilt als direktes Erfolgsmaß für die Tinnitus-Suppression. Sekundäre Outcome-Kriterien sind die Belastung durch den Tinnitus, die Veränderung der Tinnitusqualität und die qualitative Bewertung der einzelnen Stimuli mittels Valenz und Arousal. Diese Kriterien erlauben eine Einschätzung der Akzeptanz dieses Behandlungsansatzes hinsichtlich einer eventuellen späteren klinischen Anwendung.

#### 3.3.1 Primäres Outcome-Kriterium Lautstärke

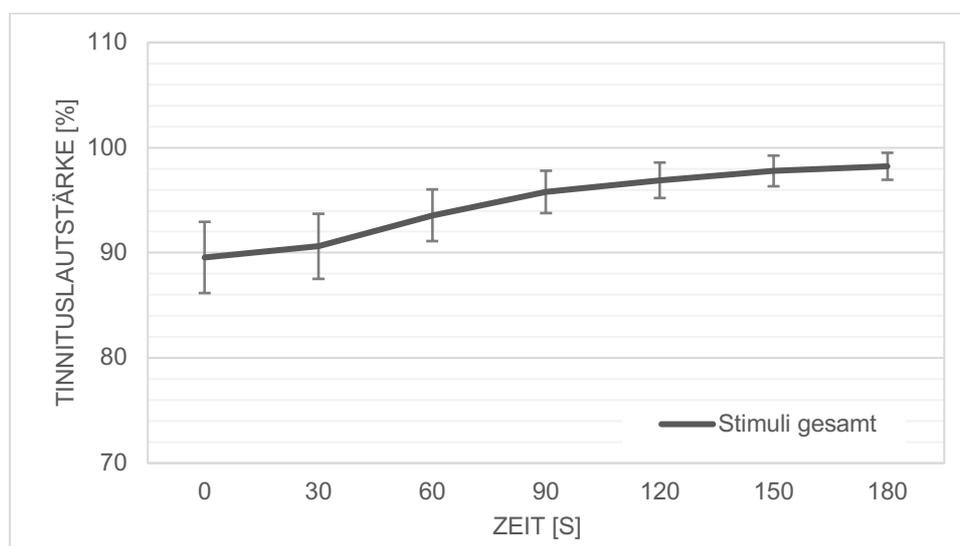
In diesem Kapitel wird das primäre Outcome-Kriterium Tinnitus-Lautstärke untersucht. Hierbei wird erst die Analyse aller Stimuli durchgeführt, danach für jeden Stimulus einzeln. Außerdem wird untersucht, ob Unterschiede zwischen den

Ergebnissen der verschiedenen Stimulationsachsen bestehen. Unterschiede in relevanten Patientengruppierungen sind in *6.1.1 Unterschiede zwischen ausgewählten Probandengruppierungen* gesondert beschrieben.

Generell wird die subjektive Tinnitus-Lautstärke von den Probanden stets als Prozentangabe der Ausgangslautstärke angegeben. Diese persönliche Tinnitus-Lautstärke vor Stimulation entspricht 100 %.

### 3.3.1.1 Gesamtheit der Stimuli

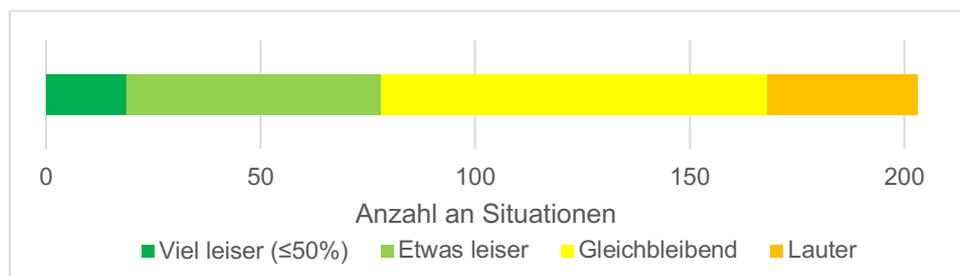
In *Abbildung 9* wird die Tinnitus-Lautstärke aller Stimuli gemeinsam in Prozent gegen die Zeit aufgetragen. Konfidenzintervalle werden mittels Balken dargestellt. Die Befragung zur Lautstärke findet direkt nach Ende der Stimulation und dann alle 30 Sekunden für insgesamt drei Minuten statt. Die Lautstärke als Maß für die Tinnitus-Suppression entspricht in der Grafik also der Ordinate. Man erkennt hier, dass die Lautstärke zum Zeitpunkt 0s bei 89,6 % liegt und dann im zeitlichen Verlauf ansteigt. Sie ist nach 180 s mit 98,2 % signifikant höher als zu Befragungsbeginn ( $p = 0.008$ ). Es zeigt sich folglich gegen Ende des Beobachtungszeitraumes die Tendenz zur Angleichung der Tinnitus-Lautstärke an das Ausgangsniveau.



**Abbildung 9: Tinnitus-Lautstärke im Verlauf - Stimuli gesamt**

*Abbildung 10* zeigt die Häufigkeiten der Effekte für alle Stimuli gemeinsam zum Zeitpunkt 0 s. Bei 7 Stimuli und 29 Probanden ergeben sich 7 mal 29, also 203 Situationen, die hier aufgetragen sind. Anhand dieser Situationen zeigt sich, in

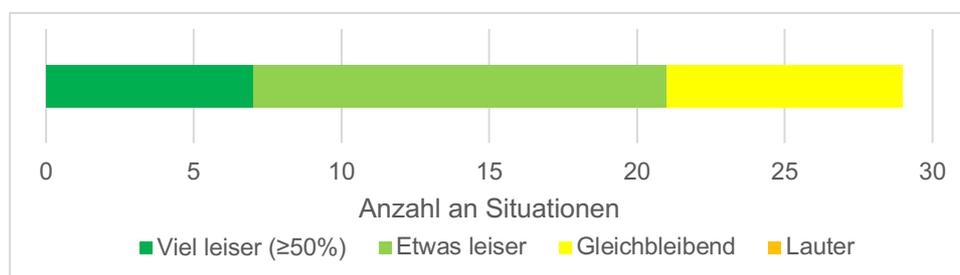
wie viel Prozent der Fälle der Tinnitus lauter oder leiser geworden oder gleichgeblieben ist. Es wird zwischen *etwas leiser* und *viel leiser* unterschieden. In die Kategorie *viel leiser* wird die Situation eingeordnet, wenn sie zu einem Zeitpunkt 50 % der Ausgangslautstärke oder weniger beträgt. Dies tritt in 9,4 % der Fälle auf. Etwas leiser ist der Tinnitus in 29,1 % geworden. In 44,3 % der Fälle ist der Tinnitus gleichbleibend und in 17,2 % lauter als vor der Stimulation.



**Abbildung 10: Häufigkeiten der Effekte - Stimuli gesamt (n = 203)**

Betrachtet man allerdings das für jeden Patienten individuell beste erreichte Ergebnis, zeigt sich, dass bei 72,2 % mindestens einmal eine Erleichterung des Tinnitus stattfindet, wovon ein Drittel sogar eine starke Tinnitusunterdrückung erlebt. 8 Patienten erfahren bei keinem der Stimuli eine Lautstärkenreduktion.

Diese Ergebnisse sind in *Abbildung 11* verdeutlicht, indem alle 29 Probanden mit der besten Antwort, unabhängig bei welchem Stimulus dies geschieht, dargestellt sind.



**Abbildung 11: Häufigkeiten der Effekte - Stärkste Unterdrückung (n = 29)**

### 3.3.1.2 Einzelne Stimuli

Neben der Analyse der Stimuli als Ganzes wird auch jeder einzelne der sieben Stimuli untersucht und miteinander verglichen. *Tabelle 3* zeigt die *mixed effects model ANOVA* (Analysis of Variance) für die Faktoren Stimulus, Zeit und Stimulus\*Zeit, wie sie bereits 2019 publiziert wurde (Neff et al., 2019). Hier wird untersucht, ob sich die Varianzen für diese Größen signifikant unterscheiden. Es zeigen sich signifikante Unterschiede der Stimuli untereinander (*Stimulus*), innerhalb des Beobachtungszeitraumes mit sich selbst (*Zeit*) und innerhalb des Beobachtungszeitraumes mit den anderen Stimuli (*Stimulus\*Zeit*).

**Tabelle 3: Mixed effects model ANOVA für Stimulus, Zeit und Stimulus x Zeit (Neff et al., 2019)**

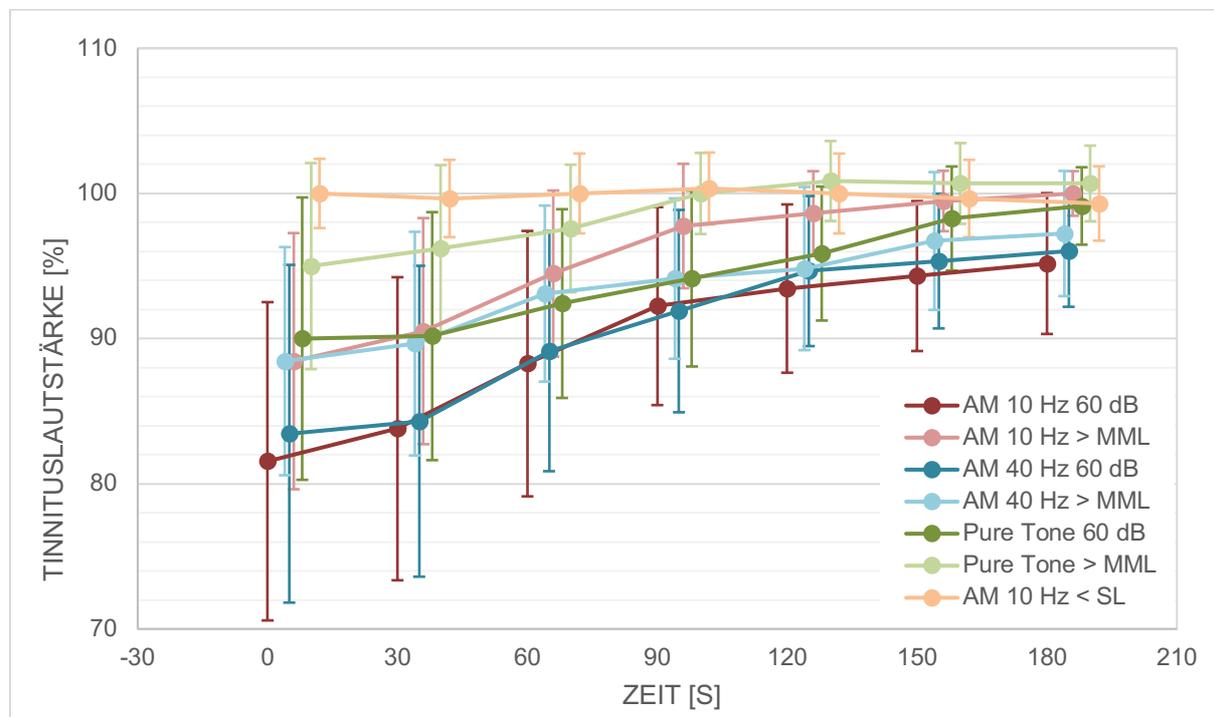
	<i>F-Wert</i>	<i>Signifikanz</i>
<i>Stimulus</i>	22.495	<b>&lt;0.001</b>
<i>Zeit</i>	7.962	<b>0.005</b>
<i>Stimulus*Zeit</i>	4.721	<b>&lt;0.001</b>

In *Abbildung 12* sind für jeden Stimulus einzeln die Mittelwerte der subjektiven Tinnitus-Lautstärke in Prozent gegen die Zeit in Sekunden aufgetragen. Balken stellen die Konfidenzintervalle dar. Zugunsten von mehr Übersichtlichkeit werden hier die Datenpunkte nebeneinander dargestellt, obwohl die Messzeitpunkte für jeden Stimulus die gleichen sind.

Wie bereits bei Betrachtung der Gesamtheit der Stimuli (s. *Abbildung 9*) ist logischerweise auch hier die Tinnitus-Suppression am stärksten zu Beginn der Befragung direkt nach Ende der Stimulation. Innerhalb der drei Minuten Beobachtungszeitraum wird diese Suppression in allen Fällen geringer und ist, wenn auch nicht zum Ende der drei Minuten Beobachtungszeit, so doch spätestens zu Beginn der nächsten Stimulation wieder auf 100 % der Ausgangslautstärke angestiegen. Die jeweiligen Stimuli werden mit individuellen Farben gekennzeichnet, die in dieser Arbeit auch in den folgenden Abbildungen für den jeweiligen Stimulus für mehr Übersichtlichkeit beibehalten werden.

Die stärkste Tinnitusunterdrückung erreichen *AM 10 Hz 60 dB* mit minimal 81,6 % und *AM 40 Hz 60 dB* mit 83,5 % Tinnitus-Lautstärke. Kaum Lautstärkenminderung

ereignet sich bei Stimulation mit *AM 10 Hz < SL (100 %)* und *Pure Tone > MML* (95 %).



**Abbildung 12: Tinnitus-Lautstärke im Verlauf - Stimuli einzeln**

In *Tabelle 4* sind die Ergebnisse des gemischten Modells, das bereits von Neff et al. 2019 publiziert wurde, dargestellt. Hier zeigt sich bei den interessierenden Kontrasten zwischen AM- und Pure Tone-Stimuli ein Unterschied zwischen *AM 10 Hz 60 dB* und dem Pure Tone Pendant, allerdings nicht bei der Stimulation mit 40 Hz. Bei den MML-Stimuli kann lediglich eine Tendenz für die bessere Funktionalität der amplitudenmodulierten Töne gegenüber den unmodulierten festgestellt werden.

Tabelle 4: Gemischtes Modell - Tinnitus-Lautstärke AM vs. Pure Tones nach Neff et al. (2019)

	Wert	SE	T	Sig.	Angep. Sig.
<i>Intercept</i>	89.955	3.469	25.929	<0.001	
AM 10 Hz 60 dB – Pure Tone 60 dB	2.840	1.175	2.417	<b>0.016</b>	0.064
AM 40 Hz 60 dB – Pure Tone 60 dB	1.308	1.173	1.116	0.265	1
AM 10 Hz > MML – Pure Tone > MML	2.248	1.175	1.914	0.056	0.224
AM 40 Hz > MML – Pure Tone > MML	2.089	1.173	1.781	0.075	0.3

Außerdem ist für jeden einzelnen Stimulus die Häufigkeit der Effekte in *Abbildung 13* dargestellt. Für jeden Stimulus entspricht die Anzahl an Situationen der Anzahl an Probanden. Es sind somit für jeden Stimulus 29 Situationen erfasst.

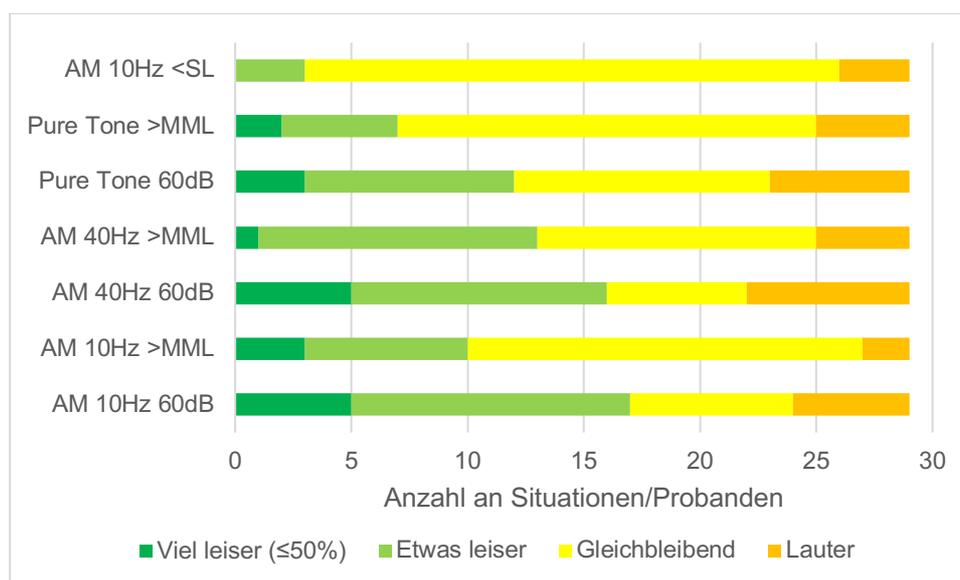


Abbildung 13: Häufigkeiten der Effekte - Stimuli einzeln (n = 29)

Jeder Stimulus erreicht mindestens dreimal eine Tinnitusverbesserung im Sinne einer Lautstärkenreduktion und zweimal eine Verschlechterung. Am seltensten erzielt *AM 10 Hz < SL* eine Wirkung, ob negativ oder positiv. In 23 Situationen bleibt der Tinnitus gleich, nur in 3 Situationen wird er leiser. Doch auch negative Effekte erzielt

er nur selten (3 Situationen). Am häufigsten erreicht *AM 10 Hz 60 dB* eine Lautstärkenreduktion (17 Situationen), dicht gefolgt von *AM 40 Hz 60 dB* (16 Situationen), wobei bei beiden Tönen davon fünfmal eine Reduktion um  $\geq 50\%$  erreicht wird. Dennoch ist *AM 40 Hz 60 dB* auch derjenige Stimulus, der am häufigsten (7 Situationen) eine Verschlechterung bewirkt, gefolgt von *Pure Tone 60 dB* (6 Situationen) und *AM 10 Hz 60 dB* (5 Situationen).

### 3.3.1.3 Betrachtung der Stimulationsachsen

Die sog. Stimulationsachsen wurden bereits im Kapitel 2.6 *Akustische Stimuli* genauer erläutert. Es handelt sich dabei um die Ebenen, um die die akustischen Stimuli variiert werden. Das ist zum einen die Amplitudenmodulation, zum anderen die Lautstärke. Es wird in diesem Kapitel analysiert, inwiefern Unterschiede bezüglich des primären Outcome-Kriteriums Lautstärke innerhalb dieser Stimulationsachsen auftreten. Dazu werden zunächst die amplitudenmodulierten mit den unmodulierten Tönen, dann die 10 Hz-modulierten mit den 40 Hz-modulierten Tönen und zuletzt die 60 dB- mit den MML-Stimuli verglichen. Da der Stimulus *AM 10 Hz < SL* mit seinem explorativen Ansatz keinen vergleichbaren Stimulus als Gegenüber besitzt, wird er als einziger Stimulus nicht in diese Berechnung einbezogen.

*Abbildung 14* zeigt die entsprechenden Grafiken. In Teilbereich *A*, *B* und *C1* ist die Tinntiuslautstärke gegen die Zeit aufgetragen, wie es bereits bei Betrachtung der Gesamtheit aller Stimuli und der Einzelstimuli in den vorherigen Kapiteln Usus ist (s. *Abbildungen 9 und 12*). Teilbereich *C2* stellt den bei der Stimulation verwendeten Schalldruckpegel im Vergleich von 60 dB- zu MML-Stimuli dar.

*Tabelle 5* zeigt die Ergebnisse der zugehörigen durchgeführten T-Tests.

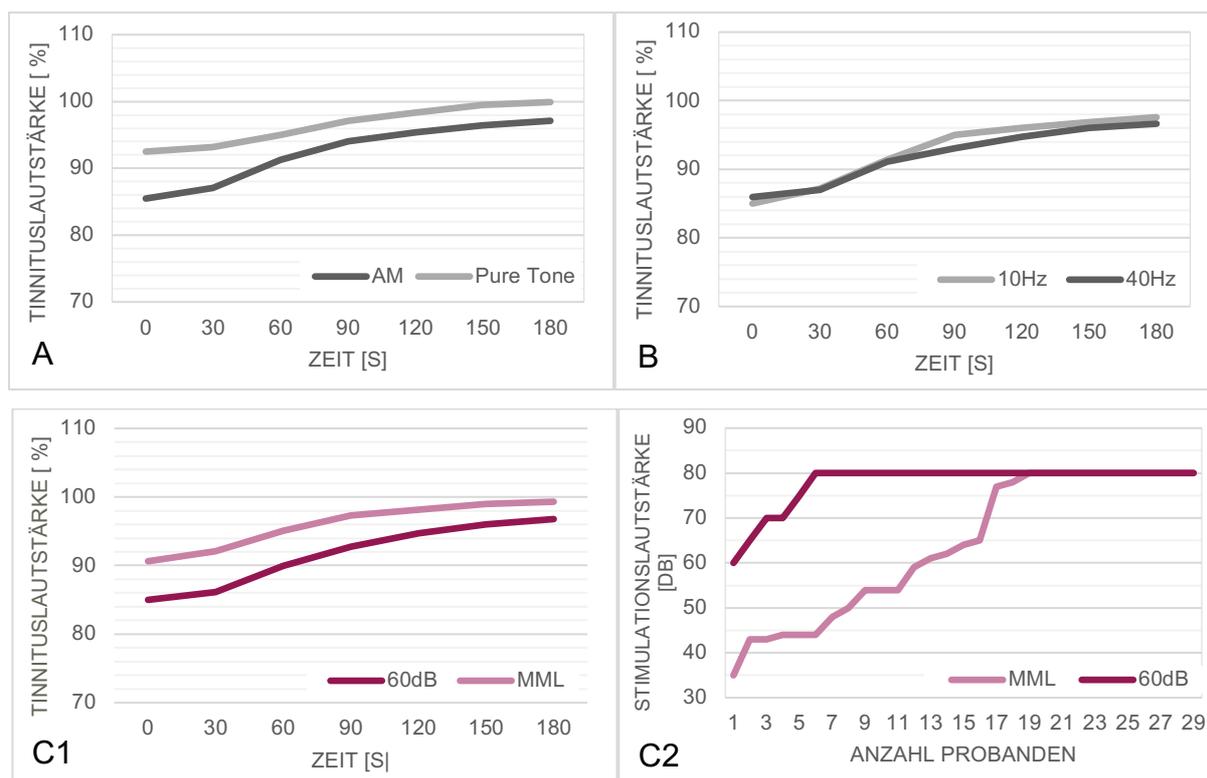


Abbildung 14: Tinnitus- und Stimulationslautstärke der Stimulationsachsen

Tabelle 5: T-Tests - Tinnitus-Lautstärke Stimulationsachsen

	<i>T</i>	<i>df</i>	<i>Sig. (2-seitig)</i>
<i>Moduliert – Unmoduliert</i>	-2,162	28	<b>0.039</b>
<i>10 Hz-Stimuli – 40 Hz-Stimuli</i>	0.412	28	0.683
<i>60 dB-Stimuli – MML-Stimuli</i>	-2.299	28	<b>0.029</b>

Zunächst wird untersucht, ob ein Unterschied zwischen den amplitudenmodulierten und den nicht-modulierten Tönen besteht. Bei Betrachtung von Teilbereich A der *Abbildung 14* fällt auf, dass der Graph der amplitudenmodulierten Stimuli deutlich unter dem der nicht-modulierten Töne verläuft. Mit 92,5 % ist bei diesen die Tinnitus-Lautstärke direkt nach Ende der Stimulation deutlich höher als bei den modulierten Tönen mit 85,5 %. Dieser Unterschied zeigt sich in den Berechnungen als signifikant.

Bei weiterer Unterteilung in 10 Hz und 40 Hz kann jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Frequenzen festgestellt werden. Auch in Teilbereich B

von *Abbildung 14* ist erkennbar, dass sich die zwei Graphen kaum voneinander unterscheiden, was die Berechnungen stützt.

In Teilbereich *C1* der *Abbildung 14* ist die Gesamtheit der mit 60 dB über dem Sensation Level präsentierten Stimuli im Vergleich zu allen Stimuli, die 6 dB über dem Minimum Masking Level präsentiert werden, dargestellt. Bei Betrachtung der beiden Graphen fällt ein deutlicher Unterschied zwischen den 60 dB- und MML-Stimuli auf. Die mit 60 dB über SL dargebotenen Töne scheinen den Tinnitus stärker zu unterdrücken, als die MML-Stimuli, was durch den T-Test bestätigt werden kann ( $p = 0.029$ ).

In Teilbereich *C2* der *Abbildung 14* wird die effektive Stimulationslautstärke visualisiert. Hier ist die Stimulationslautstärke, also der Schalldruckpegel in dB gegen die Zahl der Probanden aufgetragen. Der Übersichtlichkeit halber wird allerdings der korrespondierende Schalldruckpegel nicht exakt jedem Patienten zugeordnet, sondern aufsteigend sortiert. Man kann hier sehen, dass sich der applizierte Schalldruckpegel bis einschließlich Proband 18 stark zwischen den Gruppen unterscheidet. Die MML-Stimuli werden knapp über der Tinnitus-Lautstärke dargeboten. Da die 60 dB-Stimuli stark abhängig sind vom Hörvermögen der Probanden und so bereits ab einem Hörverlust von 20 dB im Bereich der Tinnitusfrequenz eine Stimulationslautstärke von 80 dB erreicht wird, ist nicht verwunderlich, dass die 60 dB-Stimuli mit 77,9 dB im Mittel signifikant lauter dargeboten werden als die MML-Stimuli mit 64,1 dB ( $p < 0.001$ ).

### 3.3.2 Sekundäre Outcome-Kriterien

Sekundäre Outcome-Kriterien sind in der vorliegenden Studie definiert als die Belastung durch den Tinnitus, die Veränderung des Tinnitus und die emotionale Bewertung des jeweiligen Stimulus durch den Probanden. Diese Parameter werden nach jedem der sieben Stimuli erneut erhoben und können als Maß der Verträglichkeit dieser angesehen werden. In diesem Kapitel werden diese zunächst für jeden Stimulus analysiert, um danach auch hier auf die Stimulationsachsen einzugehen. Zuletzt wird der individuell beste Stimulus untersucht und geprüft, ob dieser gegebenenfalls Unterschiede oder besondere Merkmale bezüglich sekundärer Outcome-Kriterien im Vergleich zur Gesamtheit aller Stimuli aufweist.

### 3.3.2.1 Gesamtheit der Stimuli

Zuerst werden die einzelnen Stimuli miteinander verglichen. *Tabelle 6* stellt die Mittelwerte der sekundären Outcome-Kriterien dar. Auf sie wird im Text Bezug genommen.

**Tabelle 6: Mittelwerte - Emotionale Bewertung**

	<i>Belastung</i>	<i>Veränderung</i>	<i>Valenz</i>	<i>Arousal</i>
<i>AM 10 Hz 60 dB</i>	5.31 ± 0.93	65.5 %	4.38 ± 2.23	5.59 ± 1.76
<i>AM 10 Hz &gt; MML</i>	5.03 ± 0.12	27.6 %	5 ± 0.36	4.9 ± 0.35
<i>AM 40 Hz 60 dB</i>	5.14 ± 0.23	62.1 %	4.21 ± 0.41	5.52 ± 0.38
<i>AM 40 Hz &gt; MML</i>	5.24 ± 0.12	37.9 %	5.76 ± 0.4	4.31 ± 0.37
<i>Pure Tone 60 dB</i>	4.86 ± 0.21	51.7 %	3.14 ± 0.36	6.34 ± 0.38
<i>Pure Tone &gt; MML</i>	4.86 ± 0.14	44.8 %	4.45 ± 0.45	5.03 ± 0.4
<i>AM 10 Hz &lt; SL</i>	5 ± 0.12	17,2 %	6.10 ± 0.4	3.9 ± 0.36

Bezüglich der Belastung durch den Tinnitus, die nach jeder Stimulation mittels Stimulationsbogen erhoben wird, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Erhebungszeitpunkten ( $p = 0.176$ ) und somit kein Unterschied zwischen den Stimuli. Es gibt also keinen Stimulus, der signifikant höhere oder niedrigere Belastung bei den Patienten hervorgerufen hätte.

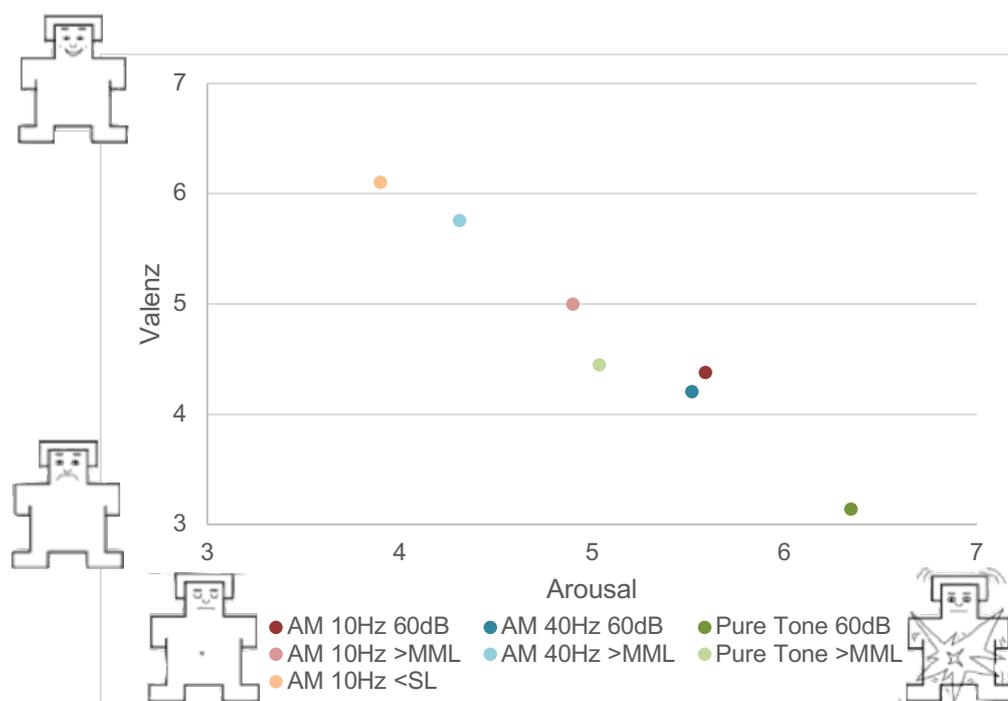
Außerdem wird im Stimulationsfragebogen erfragt, ob sich der Tinnitus im Vergleich zur Situation vor der Stimulation verändert habe. Dies ist bei *AM 10 Hz < SL* am seltensten der Fall, am häufigsten bei *AM 10 Hz 60 dB*, wobei dies keinen Schluss auf die Art der Veränderung, negativ wie positiv, zulässt.

Valenz und Arousal werden zur emotionalen Bewertung der Stimuli verwendet. Mit der Valenz bewerten die Probanden, als wie angenehm sie die Stimuli empfinden. *AM 10 Hz < SL* erzielt von allen Stimuli die höchste Valenz, *Pure Tone 60 dB* die niedrigste. Diese beiden Stimuli sind bei Durchführung multipler Vergleiche bezüglich der Valenz zu allen anderen Tönen signifikant unterschiedlich. Nur *AM 40 Hz > MML* erzielt beim Vergleich mit *AM 10 Hz < SL* keine Signifikanz. Bezüglich des Arousals, also der Aktiviertheit, die die Stimuli auslösen, fällt erneut das Augenmerk auf *AM 10 Hz < SL*, der das geringste Arousal erreicht. Er wird als signifikant weniger

aktivierend empfunden als alle Stimuli mit Ausnahme von *AM 40 Hz > MML*. *Pure Tone 60 dB* erreicht das höchste Arousal und weist darin einen signifikanten Unterschied zu allen anderen Stimuli auf. Im zur vorliegenden Arbeit korrespondierenden Paper zeigen Neff et al. (2019) im gemischten Modell, dass beim Vergleich der einzelnen Stimuli mit dem Pure Tone-Pendant für korrigierte Signifikanzen ausschließlich *AM 10 Hz 60 dB* einen signifikanten Kontrast bezüglich der Valenz aufweist, wie in *Tabelle 7* ersichtlich ist.

**Tabelle 7: Gemischtes Modell - Emotionale Bewertung AM vs. Pure Tones nach Neff et al.(2019)**

		<i>T</i>	<i>Sig.</i>	<i>Angep. Sig.</i>
<i>AM 10 Hz 60 dB</i>	Valenz	3.480	<b>0.002</b>	<b>0.013</b>
<i>– Pure Tone 60 dB</i>	Arousal	-2.087	<b>0.046</b>	0.369
<i>AM 10 Hz &gt; MML</i>	Valenz	1.296	0.206	0.999
<i>– Pure Tone &gt; MML</i>	Arousal	-0.326	0.747	0.999
<i>AM 40 Hz 60 dB</i>	Valenz	2.557	<b>0.016</b>	0.130
<i>– Pure Tone 60 dB</i>	Arousal	-2.512	<b>0.018</b>	0.144
<i>AM 40 Hz &gt; MML</i>	Valenz	2.896	<b>0.007</b>	0.058
<i>– Pure Tone &gt; MML</i>	Arousal	-1.530	0.137	0.999



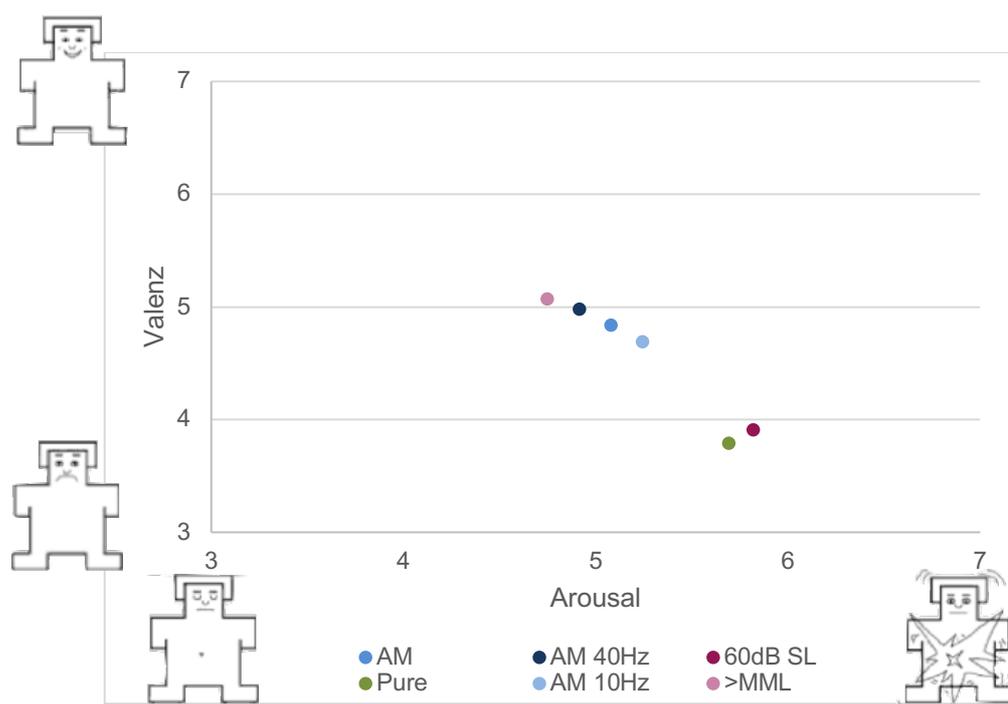
**Abbildung 15: Emotionale Bewertung - Stimuli einzeln**

### 3.3.2.2 Betrachtung der Stimulationsachsen

Wie bereits im Kapitel 3.3.1.3. *Betrachtung der Stimulationsachsen* für die Lautstärke untersucht, werden im folgenden Abschnitt die Stimulationsachsen AM—Pure Tone, AM 10 Hz—AM 40 Hz und 60 dB—MML bezüglich der sekundären Outcome-Kriterien Valenz und Arousal analysiert.

In *Abbildung 16* sind Valenz und Arousal gemäß der Stimulationsachsen gruppiert. Die Abbildung ist analog zur *Abbildung 15* im vorigen Kapitel aufgebaut und kann somit auch in gleicher Weise gelesen werden. Es fällt sofort ins Auge, dass alle amplitudenmodulierten Töne (AM, AM 10 Hz, AM 40 Hz) sowie >MML höhere Valenz- und niedrigere Arousal-Werte erzielen als die nicht-modulierten Töne und 60 dB-Stimuli.

*Tabelle 8* zeigt die entsprechenden Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung, welche die in *Abbildung 16* visuell dargestellten Werte untermauern.



**Abbildung 16: Emotionale Bewertung - Stimulationsachsen**

**Tabelle 8: Mittelwerte - Emotionale Bewertung der Stimuli**

	<i>Valenz</i>	<i>Arousal</i>
<i>Moduliert</i>	4.84 ± 1.46	5.08 ± 1.29
<i>Unmoduliert</i>	3.79 ± 1.84	6.34 ± 2.06
<i>10 Hz-Stimuli</i>	4.68 ± 1.72	5.24 ± 1.54
<i>40 Hz-Stimuli</i>	4.98 ± 1.74	4.91 ± 1.65
<i>60 dB-Stimuli</i>	3.91 ± 1.69	5.82 ± 1.59
<i>MML-Stimuli</i>	5.07 ± 1.74	4.75 ± 1.47

Die in der Grafik abgebildeten Unterschiede werden mittels T-Test untersucht und es kann wie erwartet sowohl zwischen AM—Pure Tone als auch 60 dB—MML ein signifikanter Unterschied gefunden werden. AM 10 Hz—AM 40 Hz unterscheiden sich nicht signifikant (s. *Tabelle 9*). Die amplitudenmodulierten Stimuli rufen also signifikant höhere Valenz und niedrigeres Arousal hervor als die unmodulierten Pendants. Ebenso verhält es sich beim Vergleich von 60 dB- und MML-Stimuli. Hier werden die mit 60 dB SL präsentierten Töne als signifikant angenehmer und weniger aktivierend empfunden.

**Tabelle 9: T-Tests – Emotionale Bewertung Stimulationsachsen**

		<i>T</i>	<i>df</i>	<i>Sig. (2-seitig)</i>
<i>Moduliert</i>	Valenz	3,591	28	<b>0.001</b>
– <i>Unmoduliert</i>	Arousal	-3.92	28	<b>0.001</b>
<i>10 Hz-Stimuli</i>	Valenz	-0.849	28	0.403
– <i>40 Hz-Stimuli</i>	Arousal	0.94	28	0.355
<i>60 dB-Stimuli</i>	Valenz	-3.221	28	<b>0.003</b>
– <i>MML-Stimuli</i>	Arousal	3.518	28	<b>0.002</b>

### 3.3.2.3 Bester Stimulus

Zuletzt wird untersucht, ob Unterschiede in Valenz, Arousal oder Belastung bestehen, wenn man den individuell wirksamsten Stimulus bezüglich der

Tinnitusunterdrückung mit der Gesamtheit aller Stimuli vergleicht. Als bester Stimulus ist derjenige definiert, der bei einem einzelnen Probanden die Tinnitus-Lautstärke individuell am stärksten unterdrückt. Bei 8 Patienten kann diesbezüglich keine eindeutige Aussage getroffen werden, da hier mehrere Stimuli den gleichen Mittelwert für die Lautstärkenunterdrückung erreichen. So beläuft sich die untersuchte Probandengruppe auf  $n = 21$ . Bei diesen 21 Probanden ist *AM 40 Hz 60 dB* siebenmal, *AM 10 Hz 60 dB* fünfmal, *AM 40 Hz > MML* viermal, *AM 10 Hz > MML* dreimal und *Pure Tone 60 dB* zweimal der unter diesen Umständen beste Stimulus. *Pure Tone > MML* und *AM 10 Hz < SL* werden in keinem Fall als der beste Stimulus identifiziert. Aus diesem Grund werden im T-Test zur Untersuchung der eventuellen Unterschiede sowohl für die Gruppe *Bester Stimulus* als auch die *Gesamtgruppe* nur die Stimuli untersucht, die mindestens einmal die stärkste Suppression erreichen. Für alle drei interessierenden Dimensionen ergibt sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Es kann also nach der hier vorherrschenden Datenlage weder für Valenz ( $T = -2.227$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.09$ ) noch für Arousal ( $T = -0.892$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.423$ ) oder Belastung ( $T = 1.695$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.165$ ) ein Hinweis darauf gefunden werden, dass mehr oder weniger angenehme oder aktivierende Stimuli eine stärkere Unterdrückung des Tinnitus auslösen können oder dass die Belastung nach der Stimulation bei den stark wirksamen Stimuli von der aller anderen Stimuli abweiche.

### 3.3.3 Visuelle Analogskala

Zu Beginn und Ende der Testung wurde jeweils einmal die visuelle Analogskala erhoben. Im Mittel wird auf der 10 cm langen VAS ein Wert von 5,09 cm vor der Testung und ein Mittelwert von 4,96 cm nach der Testung angegeben. Dieser Unterschied von vorher zu nachher zeigt sich statistisch nicht signifikant ( $T = 0.589$ ;  $df = 28$ ;  $p = 0.56$ ). Folglich tritt nach der Testung zwar weder eine Verbesserung im Vergleich zu davor auf, allerdings auch keine Verschlechterung. Visuell verdeutlicht wird die subjektive Lautstärke in *Abbildung 17*.

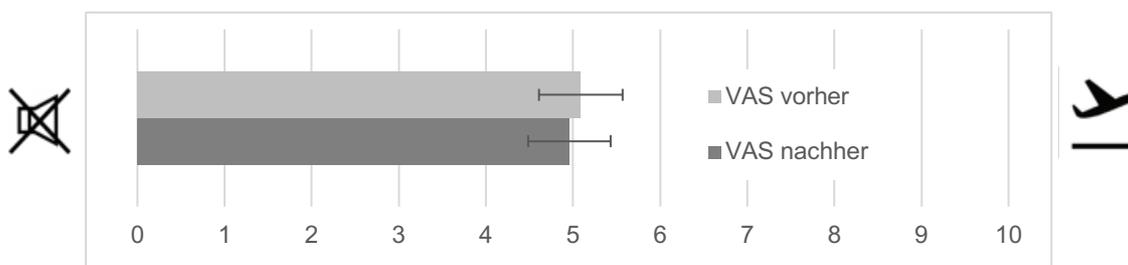


Abbildung 17: Visuelle Analogskala – Alle Probanden

### 3.4 Drop-Out

29 von insgesamt 38 Datensätzen konnten für die Auswertung verwendet werden. Der Ausschluss der Daten von 9 Probanden hat verschiedene, im Folgenden erläuterte Gründe.

In einem Fall stieg die Tinnitus-Lautstärke der Probandin nach Ende der ersten Stimulation nicht wieder auf die Ausgangslautstärke von 100 % an und auch zu Beginn der zweiten Stimulation war der Tinnitus noch nicht wieder auf die 100 % Ausgangslautstärke angestiegen. Deshalb konnte dieser Datensatz nicht in die allgemeine Analyse einbezogen werden, wird jedoch in dieser Arbeit im Anhang in *6.1.2 Sonderfall – Dauerhafte Tinnitusunterdrückung* separat beschrieben.

Abgebrochen wurde die Studie nur von einem männlichen, 68-jährigen Patienten. Begründet wurde der Abbruch nach dem vierten Stimulus durch die zu lange Untersuchungsdauer. Unerwünschte Nebenwirkungen oder Veränderungen des Tinnitus traten jedoch nicht auf. Der Patient wirkte keinesfalls erbot, allerdings ermüdet, was darauf schließen lässt, dass die Testung von ihm als sehr anstrengend empfunden wurde. Auch nahmen alle vor der Stimulation stattfindenden Abschnitte der Studie, wie Aufklärung, Beantwortung der Fragebögen, Audiometrie und Matching überdurchschnittlich viel Zeit in Anspruch, was diesen Eindruck noch verstärkt.

Obwohl in einem der Testung vorausgegangenem Telefonat jeweils die Ein- bzw. Ausschlusskriterien bei allen Probanden nochmals erfragt wurden, zeigte sich im Verlauf der Studie, dass Patienten mit Ausschlusskriterien dennoch zur Testung eingeladen worden waren. Die erhobenen Datensätze der betroffenen Patienten wurden nicht in die Analyse aufgenommen.

Wiederum ein Patient schlief mehrmals während der Stimulationen und der Erhebung der Tinnitus-Lautstärke nach Stimulation ein, so dass keine zuverlässige und durchgängige Datenerhebung möglich war. Dass er trotz akustischer Stimulation mit einer Lautstärke von 80 dB einschlafen konnte, ist möglicherweise damit zu erklären, dass der Proband im Bereich seiner Tinnitusfrequenz ein Sensation Level von 50 dB hat und er den Stimulus deswegen als sehr leise wahrnahm.

Bei einer Patientin zeigte sich eine Diskrepanz zwischen MML und Tinnitus-Lautstärke. Das MML wurde in dieser Studie als möglichst objektives Maß zur Bestimmung der Tinnitus-Lautstärke verwendet. Besagte Patientin bemerkte jedoch schon zu Beginn der MML-Bestimmung, dass ihr in der Frequenz viel höherer Ton mit einem weißen Rauschen nicht würde überdeckt werden können, was allerdings zunächst bei einem MML von genau 80 dB der Fall war. Die anhand dieses MML erstellten Stimuli empfand sie allerdings als sehr unangenehm, weshalb die Stimulation schlussendlich auf Basis eines niedrigeren MML durchgeführt wurde. Dies entzog diesem Datensatz die Vergleichbarkeit mit den übrigen Datensätzen, weshalb auch er nicht in der Analyse berücksichtigt wurde.

## 4. Diskussion

Im Folgenden sollen die Hypothesen anhand der vorliegenden Ergebnisse diskutiert und abschließend beurteilt werden.

Einen besonderen Stellenwert hat in diesem Zusammenhang die Dissertation von Michels (2019) und das korrespondierende Paper von Neff et al. (2017), da diese Studie der vorliegenden Arbeit vorausging und die hier gewonnenen Erkenntnisse in die Planung der vorliegenden Studie einbezogen wurden.

Für tiefergehende Analysen der erhobenen Daten wird auf den Anhang *6.1 Zusätzliche Analysen und Erkenntnisse* verwiesen, wo gesondert auf Unterschiede zwischen Patientengruppierungen und den einmaligen Sonderfall der dauerhaften Tinnitusunterdrückung eingegangen wird.

### 4.1 Probandenkollektiv

Die Ein- bzw. Ausschlusskriterien dienen dem Zweck, das Probandenkollektiv im Vorfeld gezielt auszuwählen. Zwar beschränkt das den Einblick in das mögliche Potential dieser Methode, doch ist es bei der Vielzahl und Variabilität an Tinnitusarten zugleich sinnvoll und notwendig, nach strengen Auswahlkriterien vorzugehen. Diese Kriterien entsprechen außerdem denen, die bei der Studie von Neff et al. (2017) angewandt werden, was die Ergebnisse zusätzlich vergleichbarer macht. Die Ausnahme hierzu ist lediglich, dass zur vorliegenden Studie ausschließlich Patienten mit tonalem Tinnitus eingeladen werden. Rauschhafter Tinnitus stellt ein Ausschlusskriterium dar.

Die Vergleichbarkeit der Probandenkollektive wird auch durch die Ähnlichkeit demographischer und tinnitusbezogener Daten belegt. Sowohl die Anzahl der Probanden (29 vs. 30 Personen), ihr durchschnittliches Alter (54,7 vs. 51,7 Jahre) sowie die ermittelten durchschnittlichen Werte von Tinnitusfrequenz (4040 vs. 5296 Hz), THI (53,1 vs. 42,5) und TQ (36,8 vs. 38,7) sind vergleichbar hoch. Man kann somit unter Vorbehalt davon ausgehen, dass aus den vorliegenden Ergebnissen gewonnene Schlussfolgerungen und Erkenntnisse nicht nur auf die teilnehmenden Patienten zutreffen, sondern dass sie dies auch in Hinblick auf die Gesamtheit der Tinnituspatienten mit den hier angewendeten Kriterien tun.

## 4.2 Matching

Die Anforderungen an das Matching sind, den Tinnitus in Frequenz, Lautstärke und Lateralität verlässlich und exakt nachzubilden. Vor allem die Frequenz ist für den Versuchsaufbau von entscheidender Bedeutung. Um die Verlässlichkeit der Methode und etwaige Veränderungen des Tinnitus nach der Testung zu erfassen, wird ein zweiter Durchgang nach der Stimulation am Ende der Testung durchgeführt. Es zeigen sich für alle drei Bedingungen starke Korrelationen zwischen den zwei Durchgängen, was die Reliabilität der Matchingmethode unterstreicht.

Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Trägerfrequenz der Stimuli wie beabsichtigt tatsächlich annähernd der Tinnitusfrequenz des Probanden entspricht, zumal zusätzlich die Übereinstimmung des gematchten Tones mit dem Tinnituston von den Patienten durchweg reproduzierbar bestätigt wird. Dies bedeutet die Erfüllung einer wichtigen Bedingung, welche den Ergebnissen der Stimulation mehr Aussagekraft verleiht.

Zudem stützen die kurze Durchführungsdauer und die reproduzierbar hohen Bewertungen von Übereinstimmung des eingestellten Tones mit dem Tinnituston und Brauchbarkeit der Methode die These, dass das Matching als Teil dieses Therapieansatzes einfach durchzuführen ist und somit eine hohe Praktikabilität aufweist.

## 4.3 Stimulation

Die akustische Stimulation ist gewissermaßen das Herzstück dieser Studie. Anhand der hier gewonnenen Erkenntnisse bezüglich Tinnitus-Suppression und emotionaler Bewertung werden nun die zu Beginn aufgestellten Hypothesen diskutiert.

### 4.3.1 Gesamtbetrachtung

Die Tinnitus-Lautstärke ist im Mittel direkt nach Ende der Stimulation am niedrigsten und steigt innerhalb der dreiminütigen Befragung hin annähernd wieder auf das Ausgangsniveau an. Dieses Verhalten war erwartbar und ist nicht überraschend, da in vorherigen oder zeitgleich stattfindenden Studien (Neff et al., 2017; Roberts, 2007; Roberts et al., 2008; Schoisswohl et al., 2019; Vernon & Meikle, 2003a) Ähnliches

beobachtet wird. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass hier ähnliche Wirkmechanismen greifen wie im vorliegenden Versuchsaufbau.

Bei Betrachtung der Gesamtheit aller Stimulationen (s. *Abbildung 9*) zeigt sich direkt nach Ende der Stimulation eine Gesamtlautstärke des Tinnitus von 89,6 % der Ausgangslautstärke. Verglichen mit der Studie von Michels (2019), wo die Tinnitus-Lautstärke zum gleichen Zeitpunkt bei unter 80 % liegt, wird insgesamt also eine geringere Tinnitus-Suppression erreicht.

Und auch bei Analyse der unterschiedlichen Effektausprägungen in Bezug auf alle Stimuli zeigt sich, dass in 38,5 % der insgesamt 203 Situationen eine Verbesserung des Tinnitus erreicht wird. Michels (2019) stellt in seiner Dissertation ähnliche Überlegungen an und kommt bei Betrachtung aller Stimulationen des ersten und zweiten Blockes zu einem insgesamt eindeutig besseren Ergebnis (60,1 %). Dies betrifft auch den Anteil an Probanden, bei denen eine starke Tinnitusunterdrückung von  $\geq 50$  % erreicht wird. Dieser unterscheidet sich mit 9,4 % in der vorliegenden Studie und 18,1 % bei Michels (2019) deutlich. Folglich sind die Anteile der Situationen, die keine Veränderung (44,3 %) oder sogar eine Tinnituserhöhung (17,2 %) hervorrufen, in der vorliegenden Studie stärker vertreten (Gleichbleibend: 35 %; Lauter: 4,9 % bei Michels).

Dies scheint ein Hinweis für eine bessere Wirksamkeit der Stimuli in der anderen Studie zu sein. Doch sieht man sich die Quantität und Qualität der analysierten Stimuli und Situationen genauer an, treten weitere mögliche Ursachen zutage.

Allein durch die Aufnahme des Stimulus *AM 10 Hz < SL* in die Analyse, der quasi keine Suppression erzielt, wird der Prozentanteil an positiven Ereignissen bereits deutlich verringert. Allerdings ist dadurch nicht erklärt, warum der Anteil gleichbleibender und negativer Ereignisse in dieser Studie größer ist als in der Vorgängerstudie. Die vermutete Ursache hierfür besteht nicht nur im Einschluss auch unwirksamer Stimuli wie zuvor erläutert, sondern generell in der Auswahl der in die Analyse einbezogenen Daten. Bei Michels gab es zwei Stimulationsblöcke, wobei im ersten Block wie bei vorliegender Studie sieben verschiedene Stimuli getestet wurden, im zweiten Block dagegen drei in Lautstärke und Dauer modifizierte Stimuli. Sie wurden erstellt aus dem individuell besten Stimulus und dem amplitudenmodulierten Ton auf Höhe der Tinnitusfrequenz, was dem Stimulus *AM 10 Hz 60 dB* unserer Studie entspricht. Absolut gesehen ist dies in der

vorliegenden Studie gemittelt über alle Patienten der wirksamste Stimulus. Kombiniert mit dem individuell besten Stimulus hätte sich also auch in der vorliegenden Studie ein anderes Bild zugunsten der positiven und zulasten der negativen Ereignisse ergeben.

Zur emotionalen Gesamtbewertung der Stimuli ist zu sagen, dass keiner im Mittel weniger als 3,14 Punkte für die Valenz und nie mehr als 6,34 im Arousal erreicht. Eingedenk der Tatsache, dass dies die Extremwerte darstellen, entsprechen sie auf der von jeweils eins bis neun reichenden Skala immer noch moderaten Ergebnissen. Es wird also kein Stimulus als extrem unangenehm oder extrem aktivierend empfunden, was die Verträglichkeit dieses Stimulationsmodus unterstreicht.

Auch im Vergleich mit den rauschhaften Stimuli der Studie von Schoisswohl und Kollegen (2019) scheinen keine Nachteile der tonalen Stimuli zu bestehen, da hier ähnlich hohe bzw. niedrige Valenz- und Arousal-Bewertungen erfolgen. (Schoisswohl et al., 2019)

Auf die einzelnen Stimuli und deren Ergebnisse einschließlich der emotionalen Bewertung wird in dem folgenden Abschnitt der *Betrachtung der Stimulationsachsen* weiter eingegangen.

### **4.3.2 Betrachtung der Stimulationsachsen**

Die verwendeten Stimuli unterscheiden sich in der Modulation, der Modulationsfrequenz und der Lautstärke. Folgend wird der Einfluss dieser Stimulationsachsen einerseits auf die Tinnitus-Lautstärke, andererseits auf die emotionale Bewertung der Stimuli diskutiert.

#### **4.3.2.1 AM vs. Pure Tone**

Die Gruppe der amplitudenmodulierten Stimuli beinhaltet vier, die der nicht-modulierten Stimuli hingegen zwei verschiedene Töne. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0.039$ ). AM-Stimuli scheinen also wirksamer und zur akustischen Modulation besser geeignet zu sein als Pure Tones.

Dieser Aussage steht entgegen, dass beim direkten Vergleich der einzelnen modulierten Stimuli mit ihrem Pure Tone-Pendant kein deutlicher Unterschied vorliegt, sondern bei den angepassten Signifikanzen lediglich eine Tendenz und das auch nur für *AM 10 Hz 60 dB* im Vergleich mit *Pure Tone 60 dB* (s. *Tabelle 4*).

In der Studie von Reavis et al. (2012) ergibt sich beim Vergleich von sog. Weißem Rauschen mit den zwei amplitudenmodulierten und den zwei hochfrequenten Stimuli insgesamt ein signifikanter Unterschied ( $p < 0.01$ ). Und auch bei Tyler et al. (2014) sind im Durchschnitt über alle Patienten gesehen die AM-Töne wirksamer als rauschhafte Töne ( $p < 0.01$ ).

In den Studien von Reavis et al. (2012) und Tyler et al. (2014) sowie der vorhergehenden Studie (Neff et al., 2017) können bei Vergleichen einzelner Stimuli untereinander lediglich Hinweise für die bessere Wirksamkeit der AM-Stimuli gefunden werden. Entgegen dieser Entdeckungen stellen Schoisswohl et al. (2019) in der ebenfalls am Tinnituszentrum Regensburg zeitgleich durchgeführten Studie keinen Unterschied zwischen den verwendeten Stimuli fest. Allerdings ist trotz eines ähnlichen Versuchsaufbaus die Vergleichbarkeit speziell mit dieser Studie stark eingeschränkt, da es sich hier ausschließlich um rauschhafte Stimuli handelt. (Schoisswohl et al., 2019)

Trotz der Tatsache, dass auch in der vorliegenden Studie beim Vergleich der Einzelstimuli lediglich Tendenzen zu verzeichnen sind, ist anzunehmen, dass Amplitudenmodulation effektiver ist als reine Sinustöne ohne Modulation. Zum einen ist diese Aussage anhand der kumulativen Hinweislage der genannten verschiedenen Studien zu treffen, zum anderen anhand der Tatsache, dass der Vergleich der einzelnen Stimuli eine Tendenz sowie der Vergleich der übergeordneten Gruppen einen signifikanten Unterschied ergibt.

Betrachtet man die emotionale Wertung der Stimuli, werden beim reinen Mittelwertvergleich alle modulierten Töne als angenehmer empfunden als die unmodulierten Stimuli derselben Lautstärke, während der Vergleich der Einzelstimuli kaum signifikant unterschiedlich ist. Denn hier kann bezüglich der angepassten Signifikanz einzig *AM 10 Hz 60 dB* eine signifikant höhere Valenz ( $p = 0.013$ ) als das Pure Tone-Pendant erreichen (s. *Tabelle 8*). Dennoch zeichnet sich der Trend hin zu mehr Valenz und weniger Arousal bezüglich der modulierten im Vergleich zu den unmodulierten Tönen ab, da hier bei den nicht-korrigierten Ergebnissen sowohl 40 Hz als auch 10 Hz bei einer Lautstärke von 60 dB einen signifikanten Unterschied zu *Pure Tone 60 dB* zeigen. Und schließlich sind die AM-Stimuli als Gruppe aus vier Tönen signifikant valenter ( $p = 0.01$ ) und weniger Arousal erzeugend ( $p = 0.01$ ) als die Gruppe aus zwei Pure Tones.

Gegebenenfalls liegt die Tatsache, dass für das Arousal kaum solche Tendenzen zu berichten waren, daran, dass der Begriff des Arousals für viele Patienten schwer zugänglich und erfassbar ist. Eventuell könnten weitere Verbesserungen an der Form der emotionalen Bewertung hier Abhilfe schaffen.

Letztlich kann man also bezüglich der emotionalen Bewertung von einer klaren Tendenz zugunsten der amplitudenmodulierten Stimuli sprechen.

#### 4.3.2.2 10 Hz vs. 40 Hz

Eine weitere wichtige Fragestellung dieser Arbeit ist die Analyse und Ermittlung der wirksamsten Modulationsfrequenz. Sowohl mit 10 Hz (Neff et al., 2017) als auch mit 40 Hz (Reavis et al., 2012; Tyler et al., 2014) sind im Vorfeld Erfolge erzielt worden.

Die Gegenüberstellung der beiden 10 Hz- mit den zwei 40 Hz-Stimuli ergibt keinen signifikanten Unterschied ( $p = 0.683$ ). In der grafischen Darstellung der *Abbildung 14 B* zeigt sich anschaulich, dass die beiden Kurven auf sehr ähnlichem Niveau verlaufen, so dass sich diese fast entsprechen.

Im gemischten Modell in *Tabelle 4* kann bei den für multiple Vergleiche korrigierten Ergebnissen keiner der einzelnen AM-Stimuli das Pure Tone-Pendant signifikant an Wirkung übertreffen (*AM 10 Hz 60 dB*:  $p = 0.064$ ; *AM 40 Hz 60 dB*:  $p = 0.224$ ), wobei *AM 10 Hz 60 dB* in dieser Hinsicht eine Tendenz erkennen lässt. Lediglich bei dem unkorrigierten Wert ist *AM 10 Hz 60 dB* signifikant besser ( $p = 0.016$ ), wogegen sich bei *AM 40 Hz 60 dB* diesbezüglich eine Tendenz abzeichnet ( $p = 0.056$ ). Die Modulation mit 10 Hz erzielt also klarere Tendenzen als die mit 40 Hz, was als ein Hinweis für eine bessere Wirksamkeit gedeutet werden könnte.

*AM 10 Hz 60 dB* wird auch in Michels' Studie verwendet. Hier ist der Tinnitus nach der Applikation dieses Stimulus in 21,4 % viel leiser, in 46,4 % etwas leiser, in 28,6 % gleichbleibend und in 3,6 % der Fälle lauter im Vergleich zur Ausgangslautstärke. Dieses Ergebnis ist für den gleichen Stimulus in der hier vorgestellten Studie in etwa vergleichbar (17,2 % viel leiser, 41,4 % leiser, 24,1 % gleichbleibend). Lediglich der Teil der Probanden, bei dem eine Lautstärkenerhöhung stattfindet, ist mit 17,2 % mehr als viereinhalb Mal so groß wie in der Vorgängerstudie. Nun bietet sich der Vergleich des weiteren Stimulus mit den häufigsten positiven Effekten, *AM 40 Hz 60 dB* (17,2 % viel leiser, 37,9 % leiser, 20,7 % gleichbleibend, 24,1 % lauter), mit dem eben dargestellten Ergebnis der

Michels-Studie an: Hier zeigt sich, dass stärker als bei *AM 10 Hz 60 dB* der Anteil positiver Effekte geringer und der negativer Effekte größer wird. Dies zeigt eine weitere Tendenz der besseren Wirksamkeit der mit 10 Hz dargebotenen Stimuli.

Auch theoretische Überlegungen stützen eher die Vermutung, dass die Stimulation mit 10 Hz Amplitudenmodulation die mit 40 Hz an Wirkung übertreffen sollte. Denn wie in *1.1.5.3 Modell der thalamokortikalen Dysrhythmie* erläutert, tritt mit dem Tinnitus das neurophysiologische Korrelat der Verminderung der  $\alpha$ -Oszillationen auf (De Ridder et al., 2015; Weisz et al., 2005), welche durch eine Frequenz von etwa 10 Hz definiert sind (Behrends et al., 2010b). Dieselbe Frequenz von außen vorzugeben, damit sich der Kortex daran wieder angleichen kann, scheint hier logisch.

Dennoch muss auch bedacht werden, dass auch  $\gamma$ -Frequenzen bei Tinnitus pathologisch verändert sind. Ihre Aktivität ist erhöht und in erhöhtem Maße an die der  $\theta$ -Wellen gekoppelt (De Ridder et al., 2015; Llinas et al., 1999; Weisz et al., 2007). De Ridder et al. (2011; 2015) stellten die Vermutung auf, dass diese Kopplung die Grundlage für die bewusste Wahrnehmung des Tinnitustones ist und auch weitere Forscher konstatieren, dass die erhöhte  $\gamma$ -Aktivität mit der subjektiven Tinnitus-Lautstärke korreliert (van der Loo et al., 2009) und die Ursache für die klinischen Symptome ist (Llinas et al., 1999), was auch im EEG nachgewiesen werden kann (Tyler et al., 2017).

Schlussendlich muss also festgehalten werden, dass es nach theoretischen Überlegungen eine berechtigte Begründung für die bessere Funktionsweise der einen gegenüber der anderen Modulationsfrequenz gibt. Dennoch kann keine der beiden signifikant über die andere dominieren. Obgleich ein leichter Trend für die 10 Hz-Modulation erkennbar wird, ist dieser weder signifikant, noch kann bei der geringen Teilnehmerzahl von 29 diesbezüglich eine belastbare Aussage getroffen werden.

Bezüglich der emotionalen Bewertung kann ebenfalls kein signifikanter Unterschied erzielt werden (Valenz:  $p = 0.403$ ; Arousal:  $p = 0.355$ ). Doch auch hier zeigt sich wieder eine Tendenz. Beim Einzelvergleich der modulierten Stimuli mit den Pure Tone-Pendants wird lediglich der Vergleich der Valenz von *AM 10 Hz 60 dB* mit *Pure Tone 60 dB* signifikant ( $p = 0.013$ ). Der mit 10 Hz modulierte Stimulus ist also angenehmer bewertet worden als der unmodulierte Ton, während solch ein Vergleich bei mit 40 Hz modulierten Stimuli nicht signifikant wird.

#### 4.3.2.3 MML vs. 60 dB SL

Die dritte Stimulationsachse ist die Lautstärke. Die eine Lautstärkebedingung ist abhängig vom Minimum Masking Level, die andere vom Sensation Level, also dem Hörvermögen des Patienten auf Höhe der Tinnitusfrequenz.

Betrachtet man *Abbildung 12*, in der die Lautstärkenunterdrückung für alle Stimuli gegen die Zeit aufgetragen ist, so erkennt man, dass die MML-Stimuli fast ausschließlich über den 60 dB-Stimuli liegen, was einer geringeren Tinnitusunterdrückung und somit einer geringeren Wirksamkeit entspricht. Nur *AM 40 Hz > MML* liegt etwa auf gleicher Höhe wie *Pure Tone 60 dB*. Und auch in *Abbildung 14 C2*, in der die verwendeten Schalldruckpegel der MML- und 60 dB-Stimuli einander gegenübergestellt werden, ist ein deutlicher Abstand zwischen den Graphen sichtbar. Es zeigt sich hier wie erwartet auch ein signifikanter Unterschied ( $p = 0.029$ ) zwischen den Bedingungen. Die mit 60 dB über dem SL dargebotenen Stimuli sind also besser wirksam als die mit 6 dB über dem MML präsentierten Töne.

Dennoch bedürfen diese Ergebnisse einer kritischen Betrachtung. Denn während sich die MML-Stimuli auf eine Variable beziehen, die abhängig von der Maskierbarkeit des Tinnitus ist, beziehen sich die anderen Stimuli auf das Ausmaß des Hörverlustes auf Tonhöhe des Tinnitus. Das schmälert die Vergleichbarkeit dieser beiden Gruppen ungemein.

Eine bessere Vergleichbarkeit kann durch das Auftragen der Stimulationslautstärke sowohl für die MML- als auch die 60 dB-Stimuli gegen die Zeit erreicht werden, wie dies in Teilabbildung *C2* der *Abbildung 14* erfolgt ist. Die Abszisse bildet die Probandenanzahl ab. Bis zu Patient 19, ab dem beide Graphen auf dem Level der maximal angewandten Lautstärke von 80 dB liegen, liegt die Stimulationslautstärke der MML-Stimuli weit unterhalb derjenigen, die bei den 60 dB-Tönen angewandt wird. Über alle Probanden gesehen werden die 60 dB-Stimuli im Mittel signifikant lauter dargeboten ( $p < 0.001$ ). Die stärkere Tinnitusunterdrückung könnte also an der größeren aufgebrauchten Energie, dem höheren Schalldruckpegel liegen. Dies wird auch untermauert von der Tatsache, dass der unterhalb des SL dargebotene und deshalb für den jeweiligen Patienten nicht wahrnehmbare *AM 10 Hz < SL* keine Tinnitusunterdrückung hervorrufen kann.

Unter den vergleichbaren Studien, in denen Patienten mittels amplitudenmodulierter Töne stimuliert wurden, haben lediglich Tyler et al. (2014) verschiedene Lautstärken

verwendet. Zwar wird im Paper kein direkter Vergleich zwischen den Lautstärkegraden angestellt, doch implizierten die Autoren in ihrer Diskussion, dass niedrigschwellige Stimuli weniger Lautstärkenunterdrückung hervorrufen (Tyler et al., 2014). So unterstreichen auch weitere Arbeiten, die sich mit der Wirkungsweise von residualer Inhibition befassen, die Abhängigkeit der Stärke und Dauer der Tinnitusunterdrückung von der Intensität des Signals, also des applizierten Schalldruckpegels (Roberts, 2007; Terry et al., 1983). In gleicher Weise ist bezüglich des Entrainments anzunehmen, dass höhere Schalldruckpegel eine stärkere Tinnitus-Suppression hervorrufen (Michels, 2019).

Subsummierend kann festgestellt werden, dass die 60 dB-Stimuli in der Tat wirksamer sind als die MML-Stimuli und dass diese Tatsache offenbar auf die höheren angewandten Schalldruckpegel zurückzuführen ist.

#### **4.3.3 Wirksamster Stimulus**

Bei Analyse der besten individuellen Ergebnisse zeigt sich, dass der Tinnitus in 24,1 % viel leiser, in 48,3 % leiser, in 27,6 % gleichbleibend und in keinem Fall lauter ist (s. *Abbildung 11*). Auch Reavis et al. (2012) fassen die unter allen Ergebnissen stärkste Unterdrückung in einer Grafik zusammen. Bei ihnen tritt unter Anwendung derselben Kriterien in 35 % ein starke, in 55 % eine geringfügige und in 10 % gar keine Tinnitusunterdrückung auf, was generell besseren Ergebnissen als in der vorliegenden Studie entspricht. Dennoch sind die Resultate nur unter Vorbehalt zu vergleichen, da bei Reavis weniger Probanden (20 vs. 29) sowie mehr Stimuli (17 vs. 7) beteiligt waren und diese zum Teil auch aus rauschhaften Stimuli bestanden. Zudem ist bei Reavis nicht erkennbar, ob die Probanden bezüglich der Tinnitusart vorsortiert wurden, wodurch man nicht davon ausgehen kann, dass hier nur Patienten mit tonalem Tinnitus teilnahmen. Hinzu kommt, dass bei beiden Studien durch die relativ geringe Teilnehmerzahl ein einzelner Patient mit seinem Ergebnis einen recht großen Einfluss auf das Gesamtergebnis nimmt.

Außerdem ist der Vergleich dieser individuell besten Ergebnisse (s. *Abbildung 11*) mit denen, die die Gesamtheit der Stimuli erreicht, (s. *Abbildung 10*) auffällig. Insgesamt werden mit starker Verbesserung in 9,4 % der Fälle, leichter Verbesserung in 29,1 %, keiner Änderung in 44,3 % und Verschlechterung in 17,2 % schlechtere Ergebnisse bei Analyse aller Stimuli erzielt. Man kann also konstatieren,

dass die Stimulation mit einem individuell ausgewählten Stimulus bessere Resultate erzielt.

Bezüglich der emotionalen Bewertung kann zwischen der Gesamtheit aller Stimuli und den wirksamsten Ergebnissen kein Zusammenhang gefunden werden. Und auch bei der Betrachtung einzelner Stimuli gibt es keinen Zusammenhang zwischen positiven sowie negativen Bewertungen. *AM 10 Hz < SL* ist der angenehmste und am wenigsten aktivierende Stimulus, doch auch der bezüglich der Lautstärkenunterdrückung am wenigstens wirksame. Auch der Stimulus *Pure Tone 60 dB*, der die geringste Valenz und das meiste Arousal erreicht, fällt nicht durch eine besonders starke Wirksamkeit auf.

Ähnliche Erfahrungen machen auch Durai und Searchfield (2017), welche breitbandiges Rauschen und Naturtöne vergleichen. Obwohl die Naturtöne allesamt als angenehmer empfunden werden, kann das Rauschen eine stärkere Verbesserung des Tinnitus erreichen als die angenehmen Töne (Durai & Searchfield, 2017).

Wie die Qualität eines Stimulus empfunden wird, lässt also nicht auf seine Effektivität schließen.

#### **4.3.4 Explorativer Ansatz**

Die Stimulation mit *AM 10 Hz < SL* erweist sich als nicht effektiv, da es zu keiner Suppression der Tinnitus-Lautstärke kommt. Betrachtet man die Signalstärke der Stimuli, ergibt sich folgendes Bild: Die 60 dB-Stimuli werden mit 60 dB über SL dargeboten. Bei einem nahe der Tinnitusfrequenz bestimmten SL von im Mittel 33,5 dB würde sich eine mittlere Stimuluslautstärke von 93,5 dB ergeben. Da die Stimuli aber zur Sicherheit der Probanden stets mit < 80 dB dargeboten werden, kann man davon ausgehen, dass in den meisten Fällen die 60 dB-Stimuli mit circa 80 dB appliziert werden. Die MML-Stimuli hingegen werden bei einem mittleren MML von 60,3 dB im Schnitt mit 66,3 dB appliziert, also mit geringerer Lautstärke als die 60 dB-Stimuli, und zeigen weniger Lautstärkensuppression als diese.

Betrachtet man nun den einen Stimulus, der mit 6 dB unter dem SL in Tinnitusnähe appliziert wird, kann man hier von einer mittleren Signalstärke von etwa 27,5 dB ausgehen. Sie liegt also nochmals um einiges niedriger als die der MML-Stimuli. Wie

in 4.3.2.3 *MML vs. 60 dB SL* postuliert, nimmt also der Schalldruckpegel auch in diesem Fall Einfluss und führt vermutlich zum vorliegenden Ergebnis.

Diese Beobachtung machte auch Michels (2019), der erkannte, dass die Wirkung der Stimuli umso größer ist, je größer der Schalldruckpegel ist, der im Bereich der Tinnitusfrequenz appliziert wird. (Michels, 2019)

Da *AM 10 Hz < SL* unterhalb des SL präsentiert wird, kann er von den Patienten nicht wahrgenommen werden. Roberts et al. (2008) konstatieren allerdings, dass der Stimulus vom Patienten gehört werden müsse, um im Sinne der residualen Inhibition wirksam sein zu können.

Mit einer Valenzbewertung von 6,1 und einem Arousal von 3,9 ist dieser Stimulus absolut gesehen der angenehmste und beruhigendste Ton. Da diese positive emotionale Bewertung allerdings auf Kosten der Wirksamkeit vonstatten geht, eignet er sich dennoch nicht für eine akustische Therapie.

#### **4.3.5 Wirkmechanismen auf dem Prüfstand**

Während in den vorherigen Abschnitten wird viel über die Wirksamkeit der Stimuli ausführlich diskutiert wird, sollen im Folgenden die ihnen zugrundeliegenden Wirkmechanismen kritisch erörtert werden.

Residuale Inhibition als temporäre Tinnitusunterdrückung infolge eines akustischen Stimulus (Noreña, 2011) ist eine der beiden Wirkmechanismen, die vorrangig für den Versuchsaufbau dieser Studie infrage kommen. Laut Roberts (2007) profitieren etwa 80 % der Patienten von residualer Inhibition und auch in unserer Studie gibt es nur 8 Patienten (27,6 %), bei denen kein einziger Stimulus eine Tinnitus-Suppression erreichen kann. Außerdem ist infolge residualer Inhibition die Suppression direkt nach Ende der Stimulation am stärksten (Neff et al., 2017; Roberts, 2007; Roberts et al., 2008; Schoisswohl et al., 2019; Vernon & Meikle, 2003b) und hält meist nur Sekunden bis wenige Minuten an (Roberts, 2007), was mit Ausnahme einer Patientin auch auf den Tinnitus unserer Probanden zutrifft.

Zudem konstatiert Roberts (2007), dass das Ausmaß der residualen Inhibition abhängig von der Frequenz sowie der Lautstärke des applizierten Stimulus sei. Stärkere Suppression kann hervorgerufen werden, wenn sich der Stimulus auf Höhe der Tinnitusfrequenz befindet und auch ein höherer Schalldruckpegel wirkt sich positiv aus (Fournier et al., 2018; Galazyuk et al., 2019; Roberts, 2007; Roberts et

al., 2008; Terry et al., 1983). Im Versuchsaufbau der vorliegenden Studie werden alle Stimuli auf Höhe der zuvor ermittelten individuellen Tinnitusfrequenz präsentiert, was diese erste Bedingung erfüllt. Ebenso kann gezeigt werden, dass ein größerer Schalldruckpegel eine stärkere Suppression nach sich zieht (s. 4.3.2.3 *MML vs. 60 dB SL*).

Es ist also sehr wahrscheinlich, dass bei der vorliegenden Studie residuale Inhibition in außerordentlichem Maße als Wirkmechanismus beteiligt ist.

Dennoch kann hiermit nicht erklärt werden, warum die amplitudenmodulierten Töne insgesamt besser abschneiden als die nicht-modulierten Stimuli (s. 4.3.2.1 *AM vs. Pure Tone*). Dies lenkt den Fokus in Richtung der zweiten großen Säule der vermuteten Wirkmechanismen, dem Entrainment.

Hierbei soll die pathologisch veränderten Gehirnoszillation durch von außen applizierte Stimuli wieder in den physiologischen Rhythmus gezwungen werden (David et al., 2010). Die Voraussetzung, um Entrainment nachzuweisen, wäre folglich, neurophysiologische Messungen im Sinne von EEG-, MEG- oder MRT-Untersuchungen durchzuführen, was in der vorliegenden Studie nicht Bestandteil der Testung ist. Dennoch können logische Überlegungen die Vermutung stützen, dass neben residualer Inhibition auch Entrainment an der Wirkung der akustischen Stimuli beteiligt ist.

Auch Entrainment ist davon abhängig, dass ein gewisser Schalldruck appliziert wird (Michels, 2019). Deshalb ist es auch im Sinne des Entrainments nachvollziehbar, dass lautere Töne mehr Wirkung erzielen (s. 4.3.2.3. *MML vs. 60 dB*). Ebenfalls ist es somit verständlich, dass die Wirkung des Entrainments nachlässt, wenn der Stimulus nicht mehr appliziert wird. Was jedoch am bedeutendsten erscheint, ist die Tatsache, dass die amplitudenmodulierten Stimuli besser abschneiden als die nicht-modulierten. Dieser Effekt kann nicht allein durch residuale Inhibition erklärt werden. Deswegen scheint es stringent, dass Entrainment in dieser Studie einen Teil zur Wirkung beigetragen haben muss.

Außerdem wurde bereits früher gezeigt, dass Entrainment möglich ist. Denn diese Herangehensweise wurde bereits im Rahmen der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) verfolgt und es wurden dabei beachtliche Ergebnisse erzielt. rTMS ist ein Therapieansatz, bei dem ein von außen mittels Elektroden an

den Kopf angelegtes magnetisches Feld Ströme im Gehirn erzeugt, welche die Neurone innerhalb des applizierten Feldes zur Depolarisation anregen (Roberts, 2007). Durch eine darauffolgende Unterbrechung der Synchronizität soll so der Tinnitus unterdrückt werden (Møller et al., 2011; Roberts, 2007). Und tatsächlich konnte im Rahmen von MEG-Messungen vor und nach TMS gezeigt werden, dass die Minderung der subjektiven Tinnituslautstärke verbunden ist mit einer Verminderung der  $\gamma$ - und Erhöhung der  $\alpha$ -Aktivität (De Ridder et al., 2015). Das zeigt also, dass das Konzept der Veränderung von Gehirnwellen generell möglich ist.

Auch bezüglich akustischer Stimulationen wurden eindeutige Hinweise zugunsten des Entrainments gefunden. Becher et al. (2015) zeigten, dass EEG-Signale mittels akustischer Stimulation mit Beats moduliert werden können und auch Tyler et al. (2017) haben herausgefunden, dass die Minderung der Tinnitus-Lautstärke mit der Reduktion von  $\gamma$ -Aktivität einhergeht (Tyler et al., 2017).

Es ist also möglich, durch akustische Stimulation Entrainment zu erreichen. Dies hat vermutlich auch bei der vorliegenden Studie einen Einfluss auf das Ergebnis genommen. Darüber, welchen Anteil dies ausmacht und inwiefern nicht auch weitere, nicht in die Überlegungen mit einbezogene oder noch nicht bekannte Wirkmechanismen greifen, kann zum aktuellen Zeitpunkt nur spekuliert werden.

#### **4.3.6 Visuelle Analogskala**

Vor und nach der Testung wird jeweils einmal die VAS erhoben. Dies ist ein gutes Werkzeug, um relativ realistische Werte der subjektiven Tinnitus-Lautstärke zu ermitteln (Møller et al., 2011). Der hier erhobene Mittelwert ist beim zweiten Durchgang geringer als beim ersten, obgleich sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0.56$ ), sondern lediglich eine Tendenz zwischen den Zeitpunkten zeigt. Dennoch lässt sich dadurch feststellen, dass zumindest keine Verschlechterung der subjektiven Tinnitus-Lautstärke durch die Testung des Patienten auftritt. Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass diese potentielle Therapiemethode praktikabel sowie gut verträglich und die Applikation für den Patienten gesundheitlich unbedenklich ist.

## 4.4 Limitationen

Neben den hier erzielten Erkenntnissen gibt es auch Tatsachen, welche die Aussagekraft dieser Ergebnisse begrenzen. Sie werden im folgenden Abschnitt benannt und erläutert.

Bei ohnehin eingeschränkter Patientenzahl, die eine Verallgemeinerung der Ergebnisse erschwert, kam es zu einer relativ großen Anzahl an Patienten, die im Nachhinein ausgeschlossen werden mussten (s. 3.4 *Drop-Out*). Hauptgrund hierfür war, dass trotz Abfrage wichtiger Ausschlusskriterien im Vorfeld dennoch erst zu Beginn der Testung festgestellt werden konnte, dass Patienten nicht in die Studie aufgenommen werden können. Dies ist offenbar durch zu gering ausgeprägte Sensibilität einiger Patienten für den eigenen Tinnitus bedingt. Aufgrund der vielen Ausprägungen und unbekanntem Variablen, die auch die Forscher oft im Ungewissen lassen, ist dies bei einer Entität wie dem subjektiven Tinnitus nicht verwunderlich. Eventuell könnte hier die Evaluation eines Lehrvideos mit Informationen über dieses Phantomgeräusch Abhilfe schaffen, indem es die Vorauswahl erleichtert und den Anteil des Drop-Outs an der Gesamtheit der teilnahme-willigen Patienten verringert.

Diese erwähnte Variabilität des Tinnitus und die multiplen, noch nicht in Gänze verstandenen Entstehungsarten und Ausprägungsformen erschweren auch die Forscherarbeit und lassen im vorliegenden Fall nicht eindeutig herauslesen, welche Wirkmechanismen nun sicher an der Tinnitusunterdrückung beteiligt sind. Eine strengere Einteilung und Begrenzung auf tonalen Tinnitus wird in dieser Studie schon getroffen, dennoch könnte eine weitere Eingrenzung sinnvoll sein. Sie ginge dann allerdings sehr wahrscheinlich wieder auf Kosten der Patientenzahl.

Eine Limitation des vorliegenden Studiendesigns ist die Bedingung der Stimulationsachse Lautstärke, da sich der eine Teil der Stimuli auf das MML, der andere auf das SL auf Höhe der Tinnitusfrequenz bezieht und sie somit schlechter vergleichbar macht. Dennoch wird mittels der Betrachtung der angewandten Schalldruckpegel eine Möglichkeit gefunden, eine vergleichbare Basis zu schaffen.

Zuletzt ist auch anzumerken, dass sich die Wirkmechanismen auf neurophysiologische Korrelate berufen, ohne Beweise mittels neurophysiologischer Messungen anführen zu können. Dennoch ist dies der besseren praktischen Durchführbarkeit geschuldet und hat seine Berechtigung dadurch, dass sonst ein zu

langer Versuchsaufbau entstanden wäre, der vermutlich sowohl die Compliance der Patienten vermindert als auch das Drop-Out weiter erhöht hätte. Neurophysiologische Messungen können und sollten in Folgestudien zur weiteren Ursachenforschung der Wirkmechanismen durchgeführt werden. Ebenso sollten zur weiteren Erforschung des Brain Wave Entrainments neben den bereits verwendeten Frequenzen von 10 und 40 Hz auch weitere erprobt werden.

## 4.5 Quintessenz

So können nun die zu Beginn aufgestellten Hypothesen abschließend beantwortet werden.

Hypothese 1 kann nicht verworfen werden. Die amplitudenmodulierten Stimuli können ein besseres Ergebnis erzielen als unmodulierte Stimuli. Dies wird auch durch vorliegende Ergebnisse anderer Studien mit Stimulationen mittels amplitudenmodulierter Sinustöne untermauert.

Hypothese 2 muss abgelehnt werden. Eine Amplitudenmodulation mit 10 Hz zeigt im Vergleich zu 40 Hz keine Vorzüge bezüglich der Lautstärkensuppression. Obwohl in dieser Studie Tendenzen zu verzeichnen sind, ergibt sich in Zusammenschau mit der aktuellen Forschung kein eindeutiges Bild.

Hypothese 3 ist nicht zu verwerfen. Die mit 60 dB dargebotenen Stimuli erzielen eine signifikant stärkere Tinnitusunterdrückung als die Stimuli, die mit 6 dB über dem Minimum Masking Level dargeboten werden. Logische Überlegungen bezüglich des applizierten Lautstärkepegels stützen diese Theorie.

Hypothese 4 darf ebenfalls nicht verworfen werden. Die Versuchsdurchführung ist für alle Probanden gut verträglich und praktikabel. Es zeigen sich nach Ende der Testung keine negativen Wirkungen und bezüglich der emotionalen Bewertung schneiden die modulierten Stimuli besser ab als die unmodulierten.

Der explorative Ansatz, bei dem ein Stimulus mit einer Lautstärke von 6 dB unter dem Sensation Level dargeboten wird, erweist sich wie erwartet als nicht wirksam. Der Schalldruckpegel spielt eine wichtige Rolle bei der Stärke der Tinnitus-Suppression.

## 4.6 Ausblick

Wie bereits in 4.4 *Limitationen* erörtert, werden in dieser Studie keine neurophysiologischen Messungen vorgenommen. Es wäre wichtig, diese sowie auch amplitudenmodulierte Stimulationen mit verschiedenen Frequenzen in Zukunft durchzuführen, um dadurch noch tiefer gehende Einblicke in die Wirkungsweise und Pathophysiologie der amplitudenmodulierten akustischen Stimulation zu erhalten.

Ein weiteres Ziel muss in Zukunft auch die Maximierung der Effekte sein. Sie könnte durch eine langfristige Anwendung der akustischen Stimuli geschehen. Da bei Michels (2019) kein Vorteil einer längeren Stimulation von sechs anstatt drei Minuten gezeigt werden konnte, sollten weitere Studien evaluieren, ob eine intermittierende, aber in der Dauer der einzelnen Anwendung kurzzeitige Applikation z. B. von drei Minuten oder kürzer (Fournier et al., 2018; Terry et al., 1983) langfristig eine Akkumulation hervorrufen kann, so wie Vernon und Meikle (2003) dies anhand von Patientenberichten andeuten (Vernon & Meikle, 2003b). Hier wäre vermutlich ein zeitlicher Abstand von mindestens mehreren Minuten sinnvoll, da sonst nicht die maximale Unterdrückung des Tinnitus erreicht werden kann (Galazyuk et al., 2019).

Sowohl bei Michels (2019) als auch in dieser Studie kann gezeigt werden, dass die wirksamsten Stimuli nicht für jeden Patienten die gleichen sind. Dies liegt vermutlich an der Vielzahl der verschiedenen Tinnitusarten und -ätiologien. Schoisswohl et al. (2019) untersuchten beispielweise als erste rauschhafte AM-Stimuli bei Patienten mit rauschhaftem und tonalem Tinnitus. Hier fällt auf, dass die Patienten mit rauschhaftem Tinnitus signifikant stärker von der Intervention profitieren (Schoisswohl et al., 2019). Auch deshalb sollte der Trend in der Tinnitusforschung und somit ebenso der -therapie mittels akustischer Stimulation in Richtung stärker individualisierter Konzepte gehen, wie das auch in den meisten anderen Bereichen der Humanmedizin bereits der Fall ist.

Eine andere Alternative und ganz neue Perspektive bietet die fortschreitende Digitalisierung auch in der Medizin. Durch das Zusammentragen möglichst umfangreicher anonymisierter Daten könnte mittels Datenanalyse unter Anwendung von künstlicher Intelligenz innerhalb dieses *Big Data*-Datenbestandes nach Korrelationen innerhalb einer großen Anzahl unterschiedlicher Tinnitus-Studien gesucht werden. Dies bietet die Möglichkeit, kollektives Wissen zu bündeln und so die Tinnitus-Forschung zu beschleunigen.

## 5. Zusammenfassung

Tinnitus ist ein weltweites Problem, das einen großen Anteil der Bevölkerung zeitweise oder langfristig mit steigender Prävalenz betrifft. Einschränkungen im Alltag und bestehende Komorbiditäten bewirken bei nicht wenigen Patienten einen hohen Leidensdruck. Auch heute gibt es trotz intensiver Forschung noch keine kausale Therapie und nur wenige Therapieformen werden von den geltenden Leitlinien empfohlen.

Die akustische Stimulation wird in diesem Rahmen seit Jahrzehnten erforscht und konnte bereits einige Erfolge liefern. Eine Stimulation mittels amplitudenmodulierter Töne auf Höhe der Tinnitusfrequenz scheint hier vielversprechend und wird deshalb in der vorliegenden Arbeit untersucht.

Die vermuteten zugrundeliegenden Wirkmechanismen sind die residuale Inhibition und das Entrainment. Beides sind Konstrukte, die auf die bei Tinnitus vorliegenden pathologischen Veränderungen der Gehirnaktivität abzielen.

In dieser Arbeit wird untersucht, inwiefern sich die Wirksamkeit der Stimuli unterscheidet, wenn Bedingungen wie das Vorhandensein einer Modulation, die Modulationsfrequenz und die Lautstärke verändert werden. Ausgangsstimulus ist dabei stets ein Sinuston auf Höhe der individuellen Tinnitusfrequenz eines jeden Probanden. So werden sieben Stimuli erstellt, die 29 Patienten dargeboten werden. Auf die Applikation der Töne erfolgt stets die Evaluation der subjektiven Tinnitus-Lautstärke sowie die emotionale Bewertung des jeweiligen Stimulus.

Es finden sich Hinweise, dass amplitudenmodulierte Stimuli wirksamer sind als nicht-modulierte und sich ebenso eine höhere Lautstärke positiv auf die Lautstärkensuppression auswirkt. Ein Einfluss der verwendeten Frequenz der Amplitudenmodulation auf die Effektivität der Stimulation lässt sich nicht feststellen. Ein explorativer Ansatz mit einem unterhalb der Hörschwelle präsentierten Stimulus erweist sich als nicht wirksam. Die emotionale Bewertung der Stimuli korreliert nicht mit der Wirksamkeit derselben. Es wird festgestellt, dass die Stimuli insgesamt gut verträglich und die Applikation derselben einfach praktikabel sind.

Zukünftige Studien sollten diesen Ansatz weiterverfolgen und hinsichtlich längerer und stärkerer Effekte ausbauen. Vielversprechend scheint auch die weitere Individualisierung der Stimuli zu sein.

## 6. Anhang

### 6.1 Zusätzliche Analysen und Erkenntnisse

#### 6.1.1 Unterschiede zwischen ausgewählten Probandengruppierungen

Im folgenden Paragraphen wird das primäre Outcome-Kriterium Tinnitus-Lautstärke bei verschiedenen Probandengruppierungen bzw. -charakteristika untersucht. Es wird geprüft, ob Unterschiede bezüglich des Geschlechts, des Grades der Hyperakusis, der Stimulationslautstärke, der musikalischen Ausbildung oder des Hörverlustes Einfluss auf die Tinnitus-Suppression nehmen.

Die relevanten p-Werte hierzu werden in *Tabelle 10* zusammengefasst. Mit *(a)* sind die Gruppen bezeichnet, in die alle Probanden einbezogen werden, bei *(m)* sind nur die paarweise zugewiesenen, sog. *gematchten* Probanden enthalten. Auf diese Tabelle wird in den folgenden Abschnitten Bezug genommen.

**Tabelle 10: Signifikanzwerte der T-Tests – Tinnitus-Lautstärke Gruppierungen**

	<i>n</i>	<i>Gesamt</i>	<i>AM</i> <i>10 Hz</i> <i>60 dB</i>	<i>AM</i> <i>10 Hz</i> <i>&gt; MML</i>	<i>AM</i> <i>40 Hz</i> <i>60 dB</i>	<i>AM</i> <i>40 Hz</i> <i>&gt; MML</i>	<i>Pure</i> <i>Tone</i> <i>60 dB</i>	<i>Pure</i> <i>Tone</i> <i>&gt; MML</i>	<i>AM</i> <i>10 Hz</i> <i>&lt; SL</i>
<i>Geschlecht (a)</i>	29	0.576	0.766	0.450	0.409	0.767	0.276	0.762	0.498
<i>Geschlecht (m)</i>	16	0.525	0.375	0.929	0.894	0.398	0.914	0.446	0.328
<i>Hyperakusis (a)</i>	29	0.779	0.986	0.495	0.328	0.359	0.550	0.371	0.313
<i>Hyperakusis (m)</i>	20	0.823	0.938	0.738	0.251	0.434	0.412	0.501	0.096
<i>Stimulations-</i> <i>lautstärke (a)</i>	29	0.159	0.345	-	0.104	-	0.15	-	-
	29	0.124	-	0.336	-	<b>0.032</b>	-	0.654	-
<i>Stimulations-</i> <i>lautstärke (m)</i>	16	0.8	0.595	-	0.645	-	0.531	-	-
	22	0.224	-	0.429	-	0.099	-	0.807	-
<i>Musiker (a)</i>	29	0.426	0.309	0.238	0.498	0.546	0.384	0.592	0.486
<i>Musiker (m)</i>	12	0.423	0.296	0.225	0.596	0.685	0.38	0.713	0.205
<i>Hörverlust (a)</i>	29	<b>0.036</b>	<b>0.05</b>	<b>0.03</b>	<b>0.008</b>	0.5	<b>0.027</b>	0.11	0.191
<i>Hörverlust (m)</i>	26	<b>0.041</b>	0.054	<b>0.032</b>	<b>0.008</b>	0.676	<b>0.048</b>	0.086	0.191

Zur Veranschaulichung ist *Tabelle 11* eingefügt. Hier sind die Mittelwerte der Tinnitus-Lautstärke in Prozent für alle Stimuli und unterteilt nach Hörverlust aufgetragen, so wie sie paarweise zugewiesen sind. Die bei Vergleich mittels T-Test signifikanten Mittelwerte sind fett gedruckt.

**Tabelle 11: Mittelwerte Tinnitus-Lautstärke [%] gruppiert durch mittleren Hörverlust**

<i>Stimulus</i>	<i>Mittlerer Hörverlust</i>		<i>N</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>SD</i>	<i>SE</i>
<i>AM 10 Hz 60 dB</i>	> 20dB	13		80.9890	24.95836	6.92220
	≤ 20dB	13		96.9780	13.64066	3.78324
<i>AM 10 Hz &gt; MML</i>	> 20dB	13		<b>89.8352</b>	15.20035	4.21582
	≤ 20dB	13		<b>100.1648</b>	3.16972	0.87912
<i>AM 40 Hz 60 dB</i>	> 20dB	13		<b>80.3846</b>	20.41786	5.66290
	≤ 20dB	13		<b>99.0659</b>	9.15840	2.54008
<i>AM 40 Hz &gt; MML</i>	> 20dB	13		91.3187	16.83465	4.66909
	≤ 20dB	13		93.9560	14.89366	4.13076
<i>Pure Tone 60 dB</i>	> 20dB	13		<b>87.6923</b>	14.49007	4.01882
	≤ 20dB	13		<b>99.5604</b>	14.54391	4.03376
<i>Pure Tone &gt; MML</i>	> 20dB	13		95.2198	8.39797	2.32918
	≤ 20dB	13		101.7033	9.99378	2.77178
<i>AM 10 Hz &lt; SL</i>	> 20dB	13		101.7582	6.72982	1.86652
	≤ 20dB	13		97.9121	7.81624	2.16784
<i>Gesamt</i>	> 20dB	13		89.5997	12.93905	3.58865
	≤ 20dB	13		98.4772	7.29401	2.02299

In der Vorgängerstudie ist ein signifikanter Unterschied in der Tinnitusunterdrückung zwischen den beiden Geschlechtern festgestellt worden. Um diesen Trend zu untersuchen und eventuell erneut feststellen zu können, werden zunächst alle männlichen und weiblichen Probanden bezüglich der Tinnitus-Suppression verglichen. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Da sich allerdings in der Stichprobe von 29 Personen nur 8 Frauen befinden, werden die 8 weiblichen Probanden bezüglich Alter, SL und mittlerem Hörverlust 8 männlichen Probanden paarweise zugeordnet, um eine vergleichbare Gruppe in Größe und Art zu erzielen. Der in der vorangegangenen Studie

gewonnene Eindruck kann auch hier nicht erhärtet werden. Beim Vergleich der beiden Geschlechter bezüglich Lautstärkenunterdrückung ergibt sich auch bei den gematchten Gruppen für keinen der Stimuli ein signifikanter Unterschied.

Auch die Unterschiede bezüglich der Komorbidität Hyperakusis werden genauer untersucht. Vergleicht man alle Probanden mit Hyperakusis (Grad 2-4 im Mini-HQ9) mit denjenigen, die keine Hyperakusis (Grad 1 im Mini-HQ9) haben, ergibt sich für keinen der Stimuli ein Unterschied. Auch nach paarweiser Zuordnung der 10 Probanden, die laut Mini-HQ9 keine Hyperakusis haben, zu den 10 Probanden, die die höchsten Punktwerte für den Mini-HQ9 erreicht haben, ergibt sich kein signifikanter Unterschied für einen Stimulus.

Einige Patienten leiden bereits unter starkem Hörverlust. Dies wirkt sich natürlicherweise auch auf das MML und das SL nahe der Tinnitusfrequenz aus. Hieraus und aus der Begrenzung der maximalen Stimulationslautstärke auf 80 dB ergeben sich Probleme. Wenn etwa ein Patient ein SL größer 20 dB hat oder ein MML von größer als 74 dB, können die 60 dB über SL oder die 6 dB über MML nicht erreicht werden. So wird eventuell nicht genügend Signalstärke aufgebracht, um deren Tinnitus suffizient zu unterdrücken. Das betrifft im Falle der 60 dB-Stimuli sogar 21 Patienten, bei den MML-Stimuli sind es insgesamt 11 der 29 Probanden. So werden nun die zwei Probandengruppen verglichen, von denen eine mit der adäquaten Lautstärke stimuliert wird, die andere hingegen durch die Lautstärkenbegrenzung nicht den eigentlich vorgesehenen Schalldruckpegel erreicht. Hier zeigt lediglich der Stimulus *AM 40 Hz > MML* bei Patienten mit einem  $MML > 74 \text{ dB}$  eine signifikant geringere Unterdrückung (99,9 %) als die Vergleichsgruppe mit  $MML \leq 74 \text{ dB}$  (89,5 %). Nach der paarweisen Zuordnung von jeweils 8 Patienten mit  $SL \leq 20 \text{ dB}$  und  $SL > 20 \text{ dB}$  vergleichbaren Alters und von 11 Patienten mit  $MML \leq 74 \text{ dB}$  und  $MML > 74 \text{ dB}$  zueinander ergibt sich für keinen der Stimuli mehr ein signifikanter Unterschied.

Dem TSCHQ werden für die vorliegende Studie noch vier Fragen zur musikalischen Ausbildung der Probanden hinzugefügt, um etwaige Unterschiede zur musikalisch nicht vorgebildeten Gruppe als explorativen Ansatz herauszufiltern. So werden zuerst die sechs ein Musikinstrument spielenden Personen mit den restlichen Probanden verglichen, um dann diesen Musikern in Alter und Hörverlust vergleichbare Nicht-

Musiker paarweise zuzuordnen. Für keinen der Stimuli ergibt sich weder für die eine noch die andere Konstellation ein signifikanter Unterschied.

Außerdem werden zwei Gruppen verglichen, die sich bezüglich ihres Grades des Hörverlustes unterscheiden. Es werden diejenigen Patienten verglichen, die gemäß der Einteilung der *Global Burden of Disease Expert Group on Hearing Loss* (Olusanya et al., 2019) ein normales Hörvermögen bzw. einen Hörverlust aufweisen. Hier zeigt sich sowohl für die Gesamtheit der Stimuli als auch für alle drei einzelnen 60 dB-Stimuli und für *AM 10 Hz > MML* ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zugunsten der Patienten mit Hörverlust. Bei ihnen findet eine stärkere Suppression des Tinnitus statt. Da diese Gruppen unterschiedlich groß sind, wird auch hier nochmals eine Analyse mit gleich großen Gruppen durchgeführt. Hierfür werden die 13 Probanden mit Hörverlust mit denen mit geringstem mittleren Hörverlust verglichen und auch hier zeigt sich sowohl gesamt als auch bei denselben einzelnen Stimuli ein signifikanter Unterschied. Einzig *AM 10 Hz 60 dB* erzielt knapp kein signifikantes Ergebnis mehr. Interessant hierbei ist, dass in jedem Fall der signifikanten Ergebnisse der Tinnitus nicht bei den Gesunden, sondern bei denen mit Hörverlust stärker unterdrückt wird.

Mit Ausnahme in Bezug auf den Hörverlust kann keinerlei Unterschied bei den demographischen Daten gefunden werden. Das deckt sich mit Analysen von Reavis et al. (2012), die 20 Patienten untersuchten. Hier haben die Patienten, die besser auf die Intervention ansprachen ein Sensation Level, das signifikant höher ist als das derjenigen, die weniger Tinnitusunterdrückung erfuhren. Die Gruppe, die besser ansprach, hatte also ebenfalls einen stärkeren Hörverlust. Interessanterweise bewerten diese gut ansprechenden Patienten signifikant ihren Tinnitus als leiser als die zweite Gruppe. Reavis und Kollegen vermuten, dies könnte ein Hinweis entweder für schwereres Loudness Recruitment oder für Hyperakusis sein (Reavis et al., 2012). Loudness Recruitment bedeutet, dass bei vorliegender erhöhter Hörschwelle ein oberhalb davon dargebotener Ton als lauter empfunden wird, als er von einer normal hörenden Person empfunden würde (Moore et al., 1996).

### **6.1.2 Sonderfall - Dauerhafte Tinnitusunterdrückung**

Bei einer Probandin erreicht die Tinnitus-Lautstärke nach der ersten und allen weiteren Stimulationen nicht mehr das Ausgangsniveau. Dieser Fall soll im Folgenden näher betrachtet werden.

### 6.1.2.1 Gesamtergebnisse

Es handelt sich um eine zum Testzeitpunkt 61-jährige Frau. Sie war in den letzten Monaten nicht wegen ihres Tinnitus krankgeschrieben und lediglich bei Geschwistern ist ebenfalls ein Tinnitus bekannt. Sie spielt kein Instrument und hat keine dahingehende Ausbildung erfahren.

Der Hörverlust der Patientin liegt mit im Mittel 5,7 dB unter dem Hörverlust des ausgewerteten Probandenkollektives (21,08 dB), so wie auch das SL von 5 dB darunter liegt (33,5 dB). Die Tinnitusfrequenz liegt mit 1608 Hz unter der des Kollektivs (4040 Hz). Außerdem weist die Patientin eine kürzere Tinnitus-Dauer (5 Jahre) als der Durchschnitt der Mehrheit (14,1 Jahre) auf. So wie die meisten Probanden hat sie ihren Tinnitus auf beiden Seiten gleich stark und beschreibt ihn, „als würde es durch den Kopf durchgehen“. Und obwohl die Patientin den Tinnitus selbst als nicht sehr laut empfindet, ist er bei der MML-Bestimmung noch bis zu hohen Schalldruckpegeln wahrnehmbar. So liegt das MML mit 67 dB über dem des Kollektivs (60,3 dB).

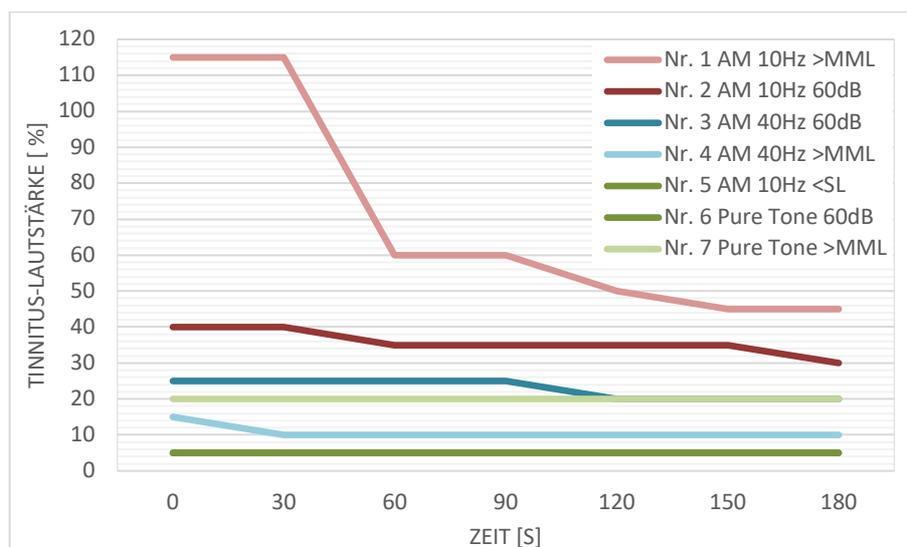
Im THI erzielt sie mit 4 die absolut gesehen niedrigste Summe aller Teilnehmer, was *Grad 1 - leichtgradig* entspricht. Das Kollektiv erreicht hier mit 43,8 Punkten *Grad 3 - mittelgradig*. Im TF erzielt sie 19 Punkte, was *Grad 1 - Kein Leidensdruck* entspricht und liegt auch dabei unter dem Durchschnitt der anderen Gruppe mit 36,8 Punkten, was *Grad 2 - Geringer Leidensdruck* entspricht. Die Patientin hat also sowohl einen niedrigen subjektiven Schweregrad als auch geringe psychische Belastung durch den Tinnitus (s. *Kapitel 2.5.3 und 2.5.4*). Im Mini-HQ9 erzielt sie mit 4 Punkten (*Grad 1 – Keine Hyperakusis*) geringere Werte als das Kollektiv mit 12,4 Punkten (*Grad 2 – Leichte Hyperakusis*).

Der Tinnituston wird von ihr am ehesten als *Grillen* beschrieben, sie ärgerte sich im vergangenen Monat 20 % der Zeit über ihren Tinnitus und war sich 25 % der Zeit desselben bewusst. Sie berichtet, dass Stress einen negativen Einfluss auf den Tinnitus hat und dass sie unter Nacken-, Kiefergelenks- und weiteren Schmerzen leidet.

Die Patientin erzählt, dass sie mit ihren Gedanken Einfluss auf den Tinnitus nehmen und ihn ausblenden könne, wenn sie draußen sei und Umgebungsgeräusche den Tinnitus überdeckten oder wenn sie sich nicht mehr darauf konzentriere. Sie sei vom Tinnitus nicht stark belastet. Die Patientin beschreibt sich außerdem selbst als sehr

sensibel. Sie habe autogenes Training und Reiki gelernt, was ihr sehr geholfen habe. Letzterer Praxis konnte in Studien bisher allerdings noch kein eindeutiger Nutzen nachgewiesen werden (Lee et al., 2008).

In *Abbildung 18* werden die Stimuli analog zur *Abbildung 12* in Kapitel 3.3.1.2 *Stimuli einzeln* aufgetragen.

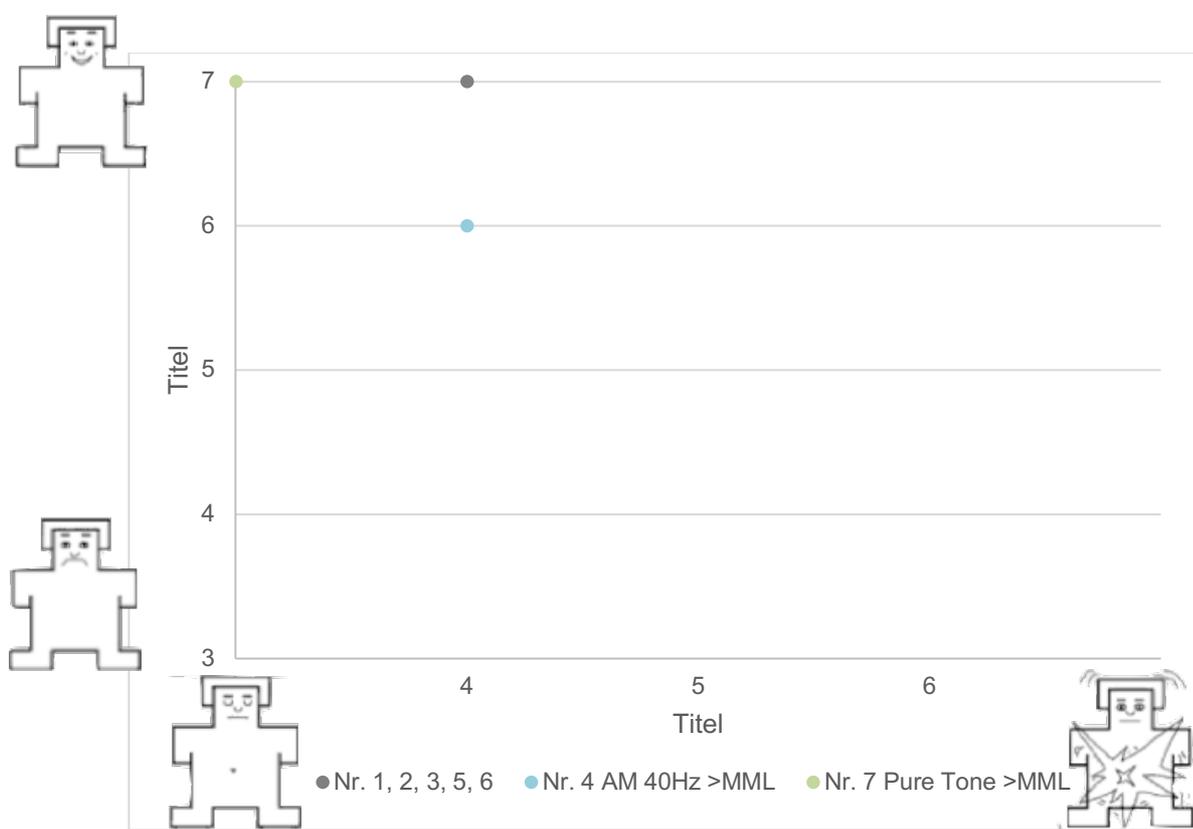


**Abbildung 18: Tinnitus-Lautstärke im Verlauf – Stimuli einzeln für Sonderfall**

Einzig der Maßstab der Ordinate ist erweitert und umfasst hier den Bereich von 0 % bis 120 %. Die Legende ist nach Reihenfolge der Applikation der Stimuli geordnet. Stimulus *Nr. 5 AM 10 Hz < SL* ist dieselbe Farbe wie *Nr. 6 Pure Tone 60 dB* zugeordnet, da die Tinnitus-Lautstärke über die Zeit bei diesem Ton derjenigen von *Nr. 6 Pure Tone 60 dB* exakt entspricht. Bei den Graphen ist auffällig, dass die Tinnitus-Lautstärke mit jedem Stimulus immer weiter abnimmt. So liegt in der Abbildung jeder Stimulus unterhalb seines Vorgängers. Die Wirkung scheint also zu kumulieren. Einzig *Nr. 7 Pure Tone > MML*, der letzte dargebotene Ton erzielt wieder eine geringere Lautstärkensuppression als der vorangegangene Stimulus. Außerdem ist auffällig, dass keiner der Stimuli ein typisches Muster im Verlauf der Zeit zeigt. Bei Analyse der Ergebnisse der sonstigen Probanden liegt direkt nach Ende der Stimulation die stärkste Tinnitus-Suppression vor. Die Tinnitus-Lautstärke steigt langsam an, bis etwa 100 % der Ausgangslautstärke erreicht sind. Im Falle dieser Probandin bleibt der Tinnitus meist auf etwa demselben Niveau. Beim ersten

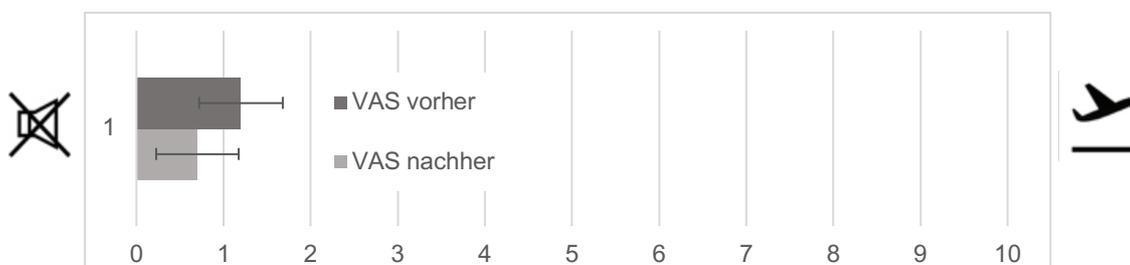
Stimulus *AM 10 Hz > MML* zeigt sie sogar ein inverses Verhalten, in dem die Lautstärke schlagartig zwischen zweitem (30 s) und drittem (60 s) Erhebungszeitpunkt von 115 % auf 60 % sinkt, um dann langsamer noch weiter auf 45 % am Ende der Erhebung zu sinken. Die Patientin gibt an, bisher noch nicht festgestellt zu haben, dass ihr Tinnitus durch Geräusche beeinflusst werde, geschweige denn verringert werden könne.

Einzelne Stimuli oder gar die Stimulationsachsen analog zur Analyse des Probandenkollektivs zu vergleichen scheint hier wenig sinnvoll, da keiner der Stimuli den sonst typischen Verlauf zeigt. Auch scheint es hier obsolet zu sein, den besten Stimulus zu ermitteln, da die besten Stimuli wahrscheinlich nicht durch die Qualitäten derselben, sondern durch die Reihenfolge in Form von Kumulation entstanden sind. Jedoch werden die sekundären Outcome-Kriterien Valenz und Arousal analog zur Gesamtheit in *Abbildung 19* dargestellt. Da Stimuli Nr. 1 – 3 und 5 – 6 die gleichen Werte erzielen, werden sie zusammengefasst und mit grauer Farbe versehen. Nr. 4 und Nr. 7 werden in den für den jeweiligen Stimulus etablierten Farben gekennzeichnet.



**Abbildung 19: Emotionale Bewertung der Stimuli – Sonderfall**

Zuletzt ist bei der visuellen Analogskala (VAS) auffällig, dass sich im Vergleich zum Probandenkollektiv (5,09 cm und 4,96 cm) die Werte sehr unterscheiden und zudem der Wert nach der Testung (0,7 cm) um einiges niedriger ist als davor (1,2 cm). *Abbildung 20* stellt die VAS für diese Patientin dar.



**Abbildung 20: Visuelle Analogskala – Sonderfall**

Die Patientin wird eine Woche nach der Testung nochmals telefonisch kontaktiert. Sie sagt, dass sie nicht so sehr auf den Tinnitus geachtet habe, doch dass nach zwei Tagen, genauer am zweiten Abend nach der Testung, der Tinnitus wieder wie vorher gewesen sei. Außerdem werden Clinical Global Impression (CGI) zur objektiven Erhebung eines etwaigen Behandlungsfortschrittes (Busner & Targum, 2007) und TF erneut erhoben. Im CGI gibt sie *Keine Veränderung* an, beim TF erzielt sie die exakt selbe Punktzahl von 19, was *Grad 1 - kein Leidensdruck* entspricht.

### 6.1.2.2 Interpretation

Dieser Fall ist zwar eine Seltenheit, aber keine gänzlich neue Situation. Auch andere Studien berichten von Fällen von Tinnitusunterdrückung, die einige Minuten oder Stunden (Terry et al., 1983; Vernon & Meikle, 2003b) anhielt. Der dahinter vermutete Wirkmechanismus ist die residuale Inhibition. Und auch in der Studie von Michels (2019) gibt es einen Fall der dauerhaften Tinnitusunterdrückung. Auch hier handelt es sich um eine Frau, welche ebenfalls berichtet, dass der Tinnitus nach zwei bis drei Tagen wieder anstieg. Im Vergleich zur Patientin der vorliegenden Studie allerdings, war er zu dem Zeitpunkt noch nicht wieder auf das Ausgangsniveau angestiegen, sondern blieb insgesamt leiser und für die Patientin leichter zu ertragen (Michels, 2019).

Da so eine langfristige Unterdrückung aber nur sehr selten auftritt, wäre es sinnvoll und nötig, die gesammelten Daten über solche Patienten zusammenzuführen und

auszuwerten, um anhand dieses Phänomens der dauerhaften Tinnitusunterdrückung womöglich auch generelle Informationen und neue Erkenntnisse über die Pathophysiologie und mögliche Therapien von Tinnitus zu erlangen.

Ohne sonstige Vergleichsmöglichkeit und ohne weitergehende Informationen über diese Patientin ist es schwierig bis fast unmöglich, aus dieser einen Patientin Schlussfolgerungen zu ziehen.

Dennoch ist auffällig, dass die Wirkung der Stimuli scheinbar immer mehr kumuliert, bis der letzte Stimulus *Nr. 7 Pure Tone > MML* wieder oberhalb des vorherigen Stimulus liegt (s. *Abbildung 18*). Mit dem Wissen, dass die Patientin selbst angibt, ihren Tinnitus beeinflussen zu können, lässt sich gegebenenfalls eine gewagte Hypothese aufstellen. Die Patientin wurde nach eigenen Angaben in autogenem Training geschult. Dieses helfe ihr ungemein bei der Bewältigung ihres Tinnitus. Geht man davon aus, dass sie mithilfe dieses Mittels und der residualen Inhibition den Tinnitus unterdrückte, gegen Ende der Stimulation aber ermüdete, könnte man annehmen, dass gegen Ende durch die Ermüdung und die andauernde Beschäftigung mit dem Thema die Konzentration wieder mehr auf den Tinnitus gelenkt und gemeinsam mit der langsam abebbenden Wirkung der residualen Inhibition der Tinnitus wieder lauter wahrgenommen wurde.

Dieser Ansatz kann trotzdem keine plausible Erklärung dafür liefern, dass die Wirkung der Stimulation circa weitere 30 h anhält. Dieses Phänomen sollte deshalb mit besonderer Priorität weiter erforscht werden, da sich hier eventuell viel Potential verbirgt, in der Tinnitusforschung und -behandlung neue Erkenntnisse zu erlangen.

## 6.2 Studiendokumente

### 6.2.1 Anschreiben

 Universität Regensburg				
medbo   93042 Regensburg	<b>Bezirksklinikum Regensburg</b>  Zentrale Aufnahme und Psychiatrische Institutsambulanz der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg  Leitender Arzt (Chefarzt) Prof. Dr. med. Berthold Langguth			
	TMS Labor/Tinnituszentrum Fon +49 (0) 941/941-2096 Fax +49 (0) 941/941-2025 Lisa.Zielonka@stud.uni-regensburg.de  Datum 24.02.2017			
<p><b>Betreff: Teilnahme an einer Studie zur akustischen Stimulation bei Tinnitus</b></p>				
<p><b>Sehr geehrter Proband,</b></p>				
<p>derzeit leiden in Deutschland rund drei Millionen Menschen an Tinnitus. Auf diesem Krankheitsgebiet gibt es immer noch viele ungeklärte Fragen. Deshalb wenden wir uns mit diesem Brief an Sie: Aktuell ist das Tinnituszentrum Regensburg auf der Suche nach TeilnehmerInnen für eine neue Studie, in der durch das Anhören bestimmter Töne die Wahrnehmung des Tinnitus verändert werden soll.</p> <p>Dem Tinnitus liegt eine veränderte Aktivität der Nervenzellen im Gehirn zugrunde, welche zu einem Phantomgeräusch führt. Bringt man diese Nervenzellen wieder in ihr ursprüngliches Aktivitätsmuster zurück, können dadurch die Symptome des Tinnitus gelindert werden. Dies soll mithilfe einiger spezieller Töne, sog. akustischer Stimuli, gelingen, die die VersuchsteilnehmerInnen für je einige Minuten anhören sollen.</p> <p>Die Testung dauert insgesamt ca. 2 Stunden.</p> <p>Ihre Teilnahme ermöglicht uns die Gewinnung neuer Erkenntnisse zur Entwicklung weiterer Behandlungsoptionen für alle Tinnituspatienten. Außerdem ermöglicht Ihnen die Teilnahme, Ihren Tinnitus besser kennenzulernen und zu erfahren, welche Geräusche Ihren Tinnitus verändern.</p> <p>Wenn Sie Interesse haben, an dieser Studie teilzunehmen, möchten wir Sie zunächst darum bitten, die folgenden Teilnahmekriterien aufmerksam durchzulesen.</p> <p><b>Sie können an der Studie teilnehmen, wenn Sie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zwischen 18-75 Jahre alt sind,</li> <li>• seit mindestens 6 Monaten einen deutlich wahrnehmbaren <b>tonalen</b> Tinnitus haben.</li> </ul> <p><b>Nicht an der Studie teilnehmen können sie, wenn Sie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gerade eine Tinnitusbehandlung durchführen,</li> <li>• einen pulsierenden oder rauschenden Tinnitus haben,</li> </ul>				
<a href="http://www.medbo.de">www.medbo.de</a>				
Medizinische Einrichtungen des Bezirks Oberpfalz - KU (Anstalt des Öffentlichen Rechts)				
<b>Vorstand:</b> Dr. med. Dr. jur. Helmut Hausner <b>Verwaltungsratsvorsitzender:</b> Bezirkstagspräsident Franz Löffler Steuernummer: 244/114/50291	<b>Sitz:</b> Universitätsstraße 84 93053 Regensburg <b>Registergericht:</b> Regensburg HRA 8855	<b>Standort:</b> Bezirksklinikum Regensburg info@medbo.de www.medbo.de	<b>Bankverbindung:</b> HypoVereinsbank Regensburg IBAN: DE78 7502 0073 0008 3171 00 BIC: HYVEDEMM447	



- an anderen schweren internistischen, neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen leiden,
- regelmäßig illegale Rauschmittel konsumieren.

Wenn Sie Interesse an unserer Studie haben und die Teilnahmebedingungen erfüllen, melden Sie sich bitte bei uns:

- **am besten per E-Mail:** Lisa.Zielonka@stud.uni-regensburg.de
- alternativ per Telefon: 0941-941-2096 (Frau Staudinger, Tinnituszentrum)
- falls Sie lieber von uns kontaktiert werden wollen, legen Sie den ausgefüllten Antwortabschnitt (siehe unten) in den frankierten Rückumschlag und senden Sie diesen per Post an uns zurück.

Wir bedanken uns herzlich für Ihr Interesse und freuen uns auf Ihre Rückmeldung.

Prof. Dr. Berthold Langguth

Dr. Martin Schecklmann

Dr. Winfried Schlee

Stud. med. Lisa Zielonka

✂-----✂-----✂-----✂-----✂-----✂-----

**Antwort: „Studie zur akustischen Stimulation bei Tinnitus“ am Tinnituszentrum Regensburg**

Name: \_\_\_\_\_

- Ja, ich möchte an der Studie teilnehmen und erkläre mich damit einverstanden, kontaktiert zu werden.

per E-Mail: \_\_\_\_\_ telefonisch: \_\_\_\_\_

- Bitte kontaktieren Sie mich auch zukünftig zwecks der Teilnahme an anderen Studien des Tinnituszentrums.
- Ich möchte nicht mehr zwecks der Teilnahme an Studien des Tinnituszentrums kontaktiert werden.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift

Seite 2

www.medbo.de

## 6.2.2 Probandenaufklärung

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg  
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universität Regensburg

### Patienten-/Probandenaufklärung

**Titel der Studie:**

#### **Untersuchungen zum Einfluss amplituden-modulierter akustischer Stimulation auf die subjektive Wahrnehmung des Tinnitus**

**Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,**

Sie haben Interesse geäußert, an einer Studie teilzunehmen, bei welcher der Einfluss amplituden-modulierter Töne auf die bewusste Wahrnehmung des chronischen Tinnitus überprüft wird. Voruntersuchungen haben zeigen können, dass entsprechend individualisierte akustische Stimulationen den Tinnitus für eine gewisse Zeit reduzieren oder unterdrücken.

#### **1. Beschreibung/Zweck der Studie**

Im Rahmen der Grundlagen-Studie möchten wir untersuchen, ob die Wahrnehmung des Tinnitus mit geeigneten amplituden-modulierten Tönen effektiv unterdrückt werden kann und wovon die Dauer der Unterdrückung abhängt. Dafür ist es notwendig vor und nach der Behandlung eine genaue Messung der Tinnitusfrequenz, der Tinnituslautstärke sowie die Belastung durch den Tinnitus zu erheben. Unser Ziel ist es, langfristig eine möglichst effektive Behandlung zu entwickeln.

#### **2. Wie läuft die Behandlung ab?**

Die Tinnitusprechstunde findet in einer Kooperation zwischen dem Bezirksklinikum und der Hals-Nasen-Ohren-Klinik statt.  
In der Hals-Nasen-Ohren-Klinik wird ihr Hörvermögen bestimmt und ihr Tinnitus bezüglich Lautstärke und Frequenz charakterisiert.  
Am Bezirksklinikum findet die Studie an zwei verschiedenen Tagen statt und dauert jeweils ca. 2 Stunden.

#### **3. Risiken im Zusammenhang mit der Studie**

Es sind bislang keine Risiken im Zusammenhang mit akustischen Stimulationen bekannt.

Die akustische Stimulation wird mit geringer Lautstärke, deutlich unterhalb der Schmerzgrenze, dargeboten. Sollten sie die Stimulation als zu laut empfinden, können sie jederzeit das Experiment abbrechen. Zu ihrer Sicherheit ist eine Lautheitsbeschränkung in die Technik eingebaut (< 80 dB). Als Folge der akustischen Stimulation kann sich die Frequenzcharakteristik ihres Tinnitus verändern. Dies wird häufig jedoch als angenehm empfunden.

#### **3. Vorteile im Zusammenhang mit der Studie**

Sowohl theoretische Betrachtungen als auch bisherige Studien haben zeigen können, dass die amplituden-modulierte akustische Stimulation die Wahrnehmung des Tinnitus reduzieren kann. Systematische Untersuchungen wurden bisher aber noch nicht unternommen.  
Mit Ihrer Teilnahme unterstützen Sie die klinische Forschung auf diesem Gebiet und können u.U. persönlich von der Behandlung profitieren.

#### **4. Datenschutz und Vertraulichkeit**

Alle während der Studie erhobenen Daten werden pseudonymisiert in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg aufbewahrt. Das bedeutet, dass Ihre Daten im Büro des Studienleiters im Bezirksklinikum verschlüsselt werden und persönliche Daten im Labor nicht zugänglich sind. Es werden ausschließlich die pseudonymisierten Daten für die wissenschaftliche



## 6.2.3 Probandeneinwilligung

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg  
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universität Regensburg

### Patienten-/Probandeneinwilligung

Hiermit willige ich

Name, Vorname: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

Telefonnummer/Email: \_\_\_\_\_

in die Teilnahme an der Grundlagen-Studie

#### „Untersuchungen zum Einfluss amplituden-modulierter akustischer Stimulation auf die subjektive Wahrnehmung des Tinnitus“

ein, welche wissenschaftliche Untersuchungen zu meinem Tinnitus einschließt. Bei der akustischen Stimulation werden mir über Kopfhörer verschiedene Geräusche dargeboten und untersucht inwieweit diese Töne geeignet sind den Tinnitus zu unterdrücken.

Vor Beginn der Studie findet eine ausführliche Befragung mit HNO-ärztlicher Untersuchung, Frequenz- und Lautheitsbestimmung des Tinnitus, und Hörtest statt (sofern nicht bereits geschehen).

Ich willige auch ein, drei spezifische Fragebögen zu meinem Tinnitus und meinem allgemeinen Gesundheitszustand zu mehreren Zeitpunkten auszufüllen.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie mich betreffende personenbezogene Daten/Angaben durch die Studienleiter erhoben, verschlüsselt (pseudonymisiert) auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden dürfen. Ich bin auch damit einverstanden, dass die Studienergebnisse in nicht rück-entschlüsselbarer (anonymer) Form, die keinen Rückschluss auf meine Person zulässt, veröffentlicht werden.

Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer Weiterverarbeitung meiner Daten jederzeit widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Studienteilnehmers

Das Aufklärungsgespräch hat geführt: \_\_\_\_\_

#### Erklärung des aufklärenden Arztes:

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. Teilnehmer/in am \_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_.\_\_\_\_\_ über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

\_\_\_\_\_  
Name und Unterschrift des/der aufklärenden Arztes/Ärztin

**Ansprechpartner:** PD Dr. Berthold Langguth (Chefarzt, Tel. 0941-941-2099) oder Dr. Martin Schecklmann (Diplom-Psychologe, Tel. 0941-941-2054) oder Dr. Winfried Schlee (Diplom-Psychologe, Tel. 0941-941-2096).

## 6.2.4 Matching-Fragebogen Dokument

Kürzel:

### Matching 1:

1. Wie **gut** stimmt der eingestellte Ton mit Ihrem tonalen Tinnitus überein?

<b>Gar nicht</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Perfekt</b>
	<input type="checkbox"/>										

Kommentare:

2. Wie bewerten Sie die allgemeine **Brauchbarkeit** der Anpassungsmethode für Ihren Tinnitus?

<b>Gar nicht brauchbar</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>Sehr brauchbar</b>
	<input type="checkbox"/>										

Kommentare:

3. Hat sich Ihr Tinnitus während oder nach der Prozedur **verändert**? Falls Ja, wie?

- Nein  
 Ja:

Kürzel:

**Matching 2:**

1. Wie **gut** stimmt der eingestellte Ton mit Ihrem tonalen Tinnitus überein?

**Gar nicht**      1   2   3   4   5   6   7   8   9   10      **Perfekt**  
                             

Kommentare:

2. Wie bewerten Sie die allgemeine **Brauchbarkeit** der Anpassungsmethode für Ihren Tinnitus?

**Gar nicht**      1   2   3   4   5   6   7   8   9   10      **Sehr**  
**brauchbar**                                          **brauchbar**

Kommentare:

3. Hat sich Ihr Tinnitus während oder nach der Prozedur **verändert**? Falls Ja, wie?

- Nein  
 Ja:



## 7. Literaturverzeichnis

- Adamchic et al. (2012). Psychometric Evaluation of Visual Analog Scale for the Assessment of Chronic Tinnitus. *American Journal of Audiology*, 21(2), 215–225. [https://doi.org/10.1044/1059-0889\(2012/12-0010\)](https://doi.org/10.1044/1059-0889(2012/12-0010))
- Adamchic et al. (2014). Reversing pathologically increased EEG power by acoustic coordinated reset neuromodulation. *Human Brain Mapping*, 35(5), 2099–2118. <https://doi.org/10.1002/hbm.22314>
- Arnold et al. (2014). Hörsturz (Akuter idiopathischer sensorineuraler Hörverlust). *S1-Leitlinie Der Deutschen Gesellschaft Für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- Und Hals-Chirurgie (AWMF-Register Nr. 017/010): Hörsturz (Akuter Idiopathischer Sensorineuraler Hörverlust)*. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-010I\\_S1\\_Hoersturz\\_2014-02-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-010I_S1_Hoersturz_2014-02-verlaengert.pdf)
- Auerbach et al. (2014). Central Gain Control in Tinnitus and Hyperacusis. *Frontiers in Neurology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00206>
- Behrends et al. (2010a). 19 Auditorisches System, Stimme und Sprache. In *Duale Reihe Physiologie* (pp. 675–694).
- Behrends et al. (2010b). 23.2 Neurophysiologische Untersuchung zerebraler Aktivität. In *Duale Reihe Physiologie* (pp. 763–769).
- Biesinger & Iro. (2005). *Tinnitus* (Biesinger & Iro (eds.); Vol. 25). Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/3-540-27491-X>
- Busner & Targum. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont (Pa.: Township))*, 4(7), 28–37. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20526405>
- Cacace. (2003). Expanding the biological basis of tinnitus: crossmodal origins and the role of neuroplasticity. *Hearing Research*, 175(1–2), 112–132. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(02\)00717-7](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(02)00717-7)
- Cima et al. (2012). Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 379(9830), 1951–1959. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60469-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60469-3)
- David et al. (2010). Tintrain: A multifactorial treatment for tinnitus using binaural beats. *The Hearing Journal*, 63(11), 25–26. <https://doi.org/10.1097/01.HJ.0000390818.17619.65>
- De Ridder et al. (2011). Theta-gamma dysrhythmia and auditory phantom perception. *Journal of Neurosurgery*, 114(4), 912–921. <https://doi.org/10.3171/2010.11.JNS10335>
- De Ridder et al. (2015). Thalamocortical Dysrhythmia: A Theoretical Update in Tinnitus. *Frontiers in Neurology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00124>

- Depner et al. (2014). Sensory cortex lesion triggers compensatory neuronal plasticity. *BMC Neuroscience*, 15(1), 57. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-57>
- Dobie. (2003). Depression and tinnitus. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 36(2), 383–388. [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(02\)00168-8](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(02)00168-8)
- Dohrmann et al. (2007). Tuning the tinnitus percept by modification of synchronous brain activity. *Restorative Neurology and Neuroscience*.
- Durai & Searchfield. (2017). A Mixed-Methods Trial of Broad Band Noise and Nature Sounds for Tinnitus Therapy: Group and Individual Responses Modeled under the Adaptation Level Theory of Tinnitus. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00044>
- Eggermont & Komiya. (2000). Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hearing Research*, 142(1–2), 89–101. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(00\)00024-1](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(00)00024-1)
- Eggermont & Roberts. (2004). The neuroscience of tinnitus. *Trends in Neurosciences*, 27(11), 676–682. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.08.010>
- Eggermont & Tass. (2015). Maladaptive Neural Synchrony in Tinnitus: Origin and Restoration. *Frontiers in Neurology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00029>
- Eimert. (1954). Der Sinus-Ton. *Melos Zeitschrift Für Neue Musik* 6, 168–172. [https://schott-campus.com/wp-content/uploads/2016/04/eimert\\_sinus-ton.pdf](https://schott-campus.com/wp-content/uploads/2016/04/eimert_sinus-ton.pdf)
- Elgoyhen et al. (2015). Tinnitus: perspectives from human neuroimaging. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(10), 632–642. <https://doi.org/10.1038/nrn4003>
- Fournier et al. (2018). A New Method for Assessing Masking and Residual Inhibition of Tinnitus. *Trends in Hearing*, 22, 233121651876999. <https://doi.org/10.1177/2331216518769996>
- Friberg et al. (2012). Sickness Absence Due to Otoaudiological Diagnoses and Risk of Disability Pension: A Nationwide Swedish Prospective Cohort Study. *PLoS ONE*, 7(1), e29966. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029966>
- Galazyuk et al. (2019). Residual inhibition: From the putative mechanisms to potential tinnitus treatment. In *Hearing Research*. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.022>
- Goebel. (2015). Psychische Komorbidität bei Tinnitus. *HNO*, 63(4), 272–282. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2977-3>
- Goebel et al. (2013). Ein valides Screening-und Evaluationsinstrument zu Erfassung der Hyperakusisbelastung unter Berücksichtigung von Phonophobie und Rekrutiment und Schwerhörigkeit [A valid screening and evaluation instrument for the assessment of hyperacusis with regards t. *Kongreß Der Deutschen HNO-Gesellschaft [German Society of Oto-Rhino- Laryngology, Head and Neck Sugery]*, 84(1), 154.

- Goebel & Büttner. (2004). Grundlagen zu Tinnitus: Diagnostik und Therapie. *Psychoneuro*, 30(6), 322–329. <https://doi.org/10.1055/s-2004-829994>
- Goebel & Günther. (2014). Nachweis der Geräuschüberempfindlichkeit (Hyperakusis) mit überschwelliger Audiometrie: Evaluation eines neuen Verfahrens auf Basis der kategorialen Hörfeldaudiometrie (Würzburger Hörfeld) zur Klassifizierung des Hyperakusis-Schweregrades. *Zeitschrift Für Audiologie*, 53(3), 98–109.
- Goebel & Hiller. (1994). [The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire]. *HNO*, 42(3), 166–172. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8175381>
- Guy. (1976). ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. In *US Department of Health, and Welfare. Publication ADM*. <http://ci.nii.ac.jp/naid/10027491559/en/>
- Haller & Hall. (2017). Evaluation of the Acoustic Coordinated Reset (CR®) Neuromodulation Therapy for Tinnitus: Update on Findings and Conclusions. *Frontiers in Psychology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01893>
- Heller. (2003). Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 36(2), 239–248. [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(02\)00160-3](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(02)00160-3)
- Hesse et al. (1999). Medikamentenkosten bei Patienten mit chronisch komplexen Tinnitus. *HNO*, 47(7), 658–660. <https://doi.org/10.1007/s001060050442>
- Hobson et al. (2012). Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006371.pub3>
- Jastreboff & Hazell. (1993). A neurophysiological approach to tinnitus: Clinical implications. *British Journal of Audiology*, 27(1), 7–17. <https://doi.org/10.3109/03005369309077884>
- Jastreboff & Jastreboff. (1999). How TRT derives from the neurophysiological model. *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*, 87–91. <https://www.mendeley.com/catalogue/5815fa9f-c3c2-3474-bbd4-0940de87c2f1/>
- Kaltenbach et al. (2002). Cisplatin-Induced Hyperactivity in the Dorsal Cochlear Nucleus and Its Relation to Outer Hair Cell Loss: Relevance to Tinnitus. *Journal of Neurophysiology*, 88(2), 699–714. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.88.2.699>
- Kaltenbach. (2006). The dorsal cochlear nucleus as a participant in the auditory, attentional and emotional components of tinnitus. *Hearing Research*, 216–217, 224–234. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2006.01.002>
- Khalfa et al. (2002). Psychometric Normalization of a Hyperacusis Questionnaire. *ORL*, 64(6), 436–442. <https://doi.org/10.1159/000067570>
- Landgrebe et al. (2010). The Tinnitus Research Initiative (TRI) database: A new

- approach for delineation of tinnitus subtypes and generation of predictors for treatment outcome. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, 10(1), 42. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-10-42>
- Lang. (1995). The emotion probe: Studies of motivation and attention. *American Psychologist*, 50(5), 372–385. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.50.5.372>
- Langguth et al. (2007). Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006. In *Progress in Brain Research* (Vol. 166, Issue July 2006, pp. 525–536). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66050-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66050-6)
- Langguth et al. (2013). Tinnitus: causes and clinical management. *The Lancet Neurology*, 12(9), 920–930. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70160-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70160-1)
- Lee et al. (2008). Effects of reiki in clinical practice: a systematic review of randomised clinical trials. *International Journal of Clinical Practice*, 62(6), 947–954. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01729.x>
- Levine & Oron. (2015). Tinnitus. In *Handbook of Clinical Neurology* (pp. 409–431). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-62630-1.00023-8>
- Li et al. (2016). Investigating the Effects of a Personalized, Spectrally Altered Music-Based Sound Therapy on Treating Tinnitus: A Blinded, Randomized Controlled Trial. *Audiology and Neurotology*, 21(5), 296–304. <https://doi.org/10.1159/000450745>
- Llinas et al. (1999). Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(26), 15222–15227. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.15222>
- Llinás et al. (2005). Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends in Neurosciences*, 28(6), 325–333. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.04.006>
- Lockwood et al. (2002). Tinnitus. *New England Journal of Medicine*, 347(12), 904–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMra013395>
- Marks et al. (2018). Auditory-somatosensory bimodal stimulation desynchronizes brain circuitry to reduce tinnitus in guinea pigs and humans. *Science Translational Medicine*, 10(422), eaa13175. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3175>
- Martinez-Devesa et al. (2010). Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005233.pub3>
- McCombe et al. (2001). Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*,

- 26(5), 388–393. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.2001.00490.x>
- McCormack et al. (2016). A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. *Hearing Research*, 337, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.05.009>
- Merzenich et al. (1975). Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat. *Journal of Neurophysiology*, 38(2), 231–249. <https://doi.org/10.1152/jn.1975.38.2.231>
- Michels. (2019). *Akustische Stimulation Im Sinne Eines Alpha-Entrainments*. Universität Regensburg.
- Moller. (2000). Similarities between severe tinnitus and chronic pain. *Journal of the American Academy of Audiology*, 11(3), 115–124. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10755808>
- Møller et al. (2011). Textbook of Tinnitus. In Møller et al. (Eds.), *Textbook of Tinnitus* (Springer N). Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-145-5>
- Moore et al. (1996). Effect of loudness recruitment on the perception of amplitude modulation. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 100(1), 481–489. <https://doi.org/10.1121/1.415861>
- Neff et al. (2017). 10 Hz Amplitude Modulated Sounds Induce Short-Term Tinnitus Suppression. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 9(MAY), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00130>
- Neff et al. (2019). Comparison of Amplitude Modulated Sounds and Pure Tones at the Tinnitus Frequency: Residual Tinnitus Suppression and Stimulus Evaluation. *Trends in Hearing*, 23, 233121651983384. <https://doi.org/10.1177/2331216519833841>
- Newman et al. (2008). Development and Psychometric Adequacy of the Screening Version of the Tinnitus Handicap Inventory. *Otology & Neurotology*, 29(3), 276–281. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31816569c4>
- Nondahl et al. (2012). Generational Differences in the Reporting of Tinnitus. *Ear and Hearing*, 33(5), 640–644. <https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31825069e8>
- Norena. (2005). Enriched Acoustic Environment after Noise Trauma Reduces Hearing Loss and Prevents Cortical Map Reorganization. *Journal of Neuroscience*, 25(3), 699–705. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2226-04.2005>
- Noreña. (2011). An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(5), 1089–1109. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.11.003>
- Noreña. (2015). Revisiting the Cochlear and Central Mechanisms of Tinnitus and Therapeutic Approaches. *Audiology and Neurotology*, 20(1), 53–59. <https://doi.org/10.1159/000380749>

- Noreña & Eggermont. (2003). Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hearing Research*, 183(1–2), 137–153. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(03\)00225-9](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(03)00225-9)
- Okamoto et al. (2010). Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(3), 1207–1210. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911268107>
- Olusanya et al. (2019). Hearing loss grades and the International classification of functioning, disability and health. *Bulletin of the World Health Organization*, 97(10), 725–728. <https://doi.org/10.2471/BLT.19.230367>
- Pantev et al. (2004). Lateral inhibition and habituation of the human auditory cortex. *European Journal of Neuroscience*, 19(8), 2337–2344. <https://doi.org/10.1111/j.0953-816X.2004.03296.x>
- Pantev et al. (2012a). Music-induced cortical plasticity and lateral inhibition in the human auditory cortex as foundations for tonal tinnitus treatment. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00050>
- Pantev et al. (2012b). Tinnitus: the dark side of the auditory cortex plasticity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1252(1), 253–258. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06452.x>
- Paul et al. (2017). Evidence that hidden hearing loss underlies amplitude modulation encoding deficits in individuals with and without tinnitus. *Hearing Research*, 344, 170–182. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.11.010>
- Phillips & McFerran. (2010). Tinnitus Retraining Therapy (TRT) for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007330.pub2>
- Pienkowski. (2019). Rationale and Efficacy of Sound Therapies for Tinnitus and Hyperacusis. *Neuroscience*, 407, 120–134. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.09.012>
- Reavis et al. (2012). Temporary Suppression of Tinnitus by Modulated Sounds. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 13(4), 561–571. <https://doi.org/10.1007/s10162-012-0331-6>
- Rizzi & Hirose. (2007). Aminoglycoside ototoxicity. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 15(5), 352–357. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3282ef772d>
- Roberts. (2007). Residual inhibition. In *Progress in Brain Research* (pp. 487–495). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66047-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66047-6)
- Roberts et al. (2008). Residual Inhibition Functions Overlap Tinnitus Spectra and the Region of Auditory Threshold Shift. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 9(4), 417–435. <https://doi.org/10.1007/s10162-008-0136-9>

- Roberts et al. (2010). Ringing Ears: The Neuroscience of Tinnitus. *Journal of Neuroscience*, 30(45), 14972–14979. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4028-10.2010>
- Schaette et al. (2010). Acoustic stimulation treatments against tinnitus could be most effective when tinnitus pitch is within the stimulated frequency range. *Hearing Research*, 269(1–2), 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2010.06.022>
- Schaette & Kempster. (2006). Development of tinnitus-related neuronal hyperactivity through homeostatic plasticity after hearing loss: a computational model. *European Journal of Neuroscience*, 23(11), 3124–3138. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04774.x>
- Schoisswohl et al. (2019). Amplitude Modulated Noise for Tinnitus Suppression in Tonal and Noise-Like Tinnitus. *Audiology and Neurotology*, 24(6), 309–321. <https://doi.org/10.1159/000504593>
- Seydel et al. (2012). Psychometrische Testverfahren in der Tinnitusdiagnostik. *HNO*, 60(8), 732–742. <https://doi.org/10.1007/s00106-011-2403-z>
- Stein et al. (2016). Clinical trial on tonal tinnitus with tailor-made notched music training. *BMC Neurology*, 16(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0558-7>
- Tass et al. (2012). Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 30(2), 137–159. <https://doi.org/10.3233/RNN-2012-110218>
- Terry et al. (1983). Parametric Studies of Tinnitus Masking and Residual Inhibition. *British Journal of Audiology*, 17(4), 245–256. <https://doi.org/10.3109/03005368309081485>
- Tyler et al. (2014). Amplitude Modulated S-Tones Can Be Superior to Noise for Tinnitus Reduction. *American Journal of Audiology*, 23(3), 303–308. [https://doi.org/10.1044/2014\\_AJA-14-0009](https://doi.org/10.1044/2014_AJA-14-0009)
- Tyler et al. (2017). Vagus Nerve Stimulation Paired with Tones for the Treatment of Tinnitus: A Prospective Randomized Double-blind Controlled Pilot Study in Humans. *Scientific Reports*, 7(1), 11960. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12178-w>
- van der Loo et al. (2009). Tinnitus Intensity Dependent Gamma Oscillations of the Contralateral Auditory Cortex. *PLoS ONE*, 4(10), e7396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007396>
- Vanneste et al. (2011). The difference between uni- and bilateral auditory phantom percept. *Clinical Neurophysiology*, 122(3), 578–587. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.07.022>
- Vernon. (1977). Attempts to relieve tinnitus. *Journal of the American Auditory Society*, 2(4), 124–131. <https://www.mendeley.com/catalogue/28b24adf-8b70-3799-9e03-348d6ec0d4b1/>

- Vernon & Meikle. (2003a). Masking devices and alprazolam treatment for tinnitus. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 36(2), 307–320. [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(02\)00163-9](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(02)00163-9)
- Vernon & Meikle. (2003b). Tinnitus: clinical measurement. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 36(2), 293–305. [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(02\)00162-7](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(02)00162-7)
- Vernon & Meikle. (2008). Tinnitus Masking: Unresolved Problems. In *Ciba Foundation symposium* (pp. 239–262). <https://doi.org/10.1002/9780470720677.ch14>
- Watanabe et al. (1997). Suppression of Tinnitus by Band Noise Masker—a Study of 600 Cases. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 100(9), 920–926. <https://doi.org/10.3950/jibiinkoka.100.920>
- Weisz et al. (2005). Tinnitus Perception and Distress Is Related to Abnormal Spontaneous Brain Activity as Measured by Magnetoencephalography. *PLoS Medicine*, 2(6), e153. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020153>
- Weisz et al. (2007). The Neural Code of Auditory Phantom Perception. *Journal of Neuroscience*, 27(6), 1479–1484. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3711-06.2007>
- Zenner et al. (2015). Chronischer Tinnitus. *S3-Leitlinie Der Deutschen Gesellschaft Für Hals- Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- Und Hals-Chirurgie (AWMF-Register Nr. 017/064): Chronischer Tinnitus*. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4401-y>
- Zenner et al. (2017a). A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274(5), 2079–2091. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4401-y>
- Zenner et al. (2017b). A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274(5), 2079–2091. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4401-y>
- Zirke et al. (2010). Tinnitus und psychische Komorbiditäten. *HNO*, 58(7), 726–732. <https://doi.org/10.1007/s00106-009-2050-9>

## 8. Danksagung

Hiermit möchte ich stellvertretend für alle Personen, die einen Anteil am Gelingen dieser Dissertation hatten, ein paar wenige namentlich erwähnen.

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. Winfried Schlee für die gute Betreuung. Er hat es verstanden, einen mit seiner Begeisterung für das Thema anzustecken und stand mit guten Ideen und Ratschlägen zur Seite. Eigene Vorschläge und Einwände wurden stets gewürdigt und mit einbezogen, was viel Spaß und Eifer in die Sache brachte.

Dr. Patrick Neff war eine weitere wichtige Person in Bezug auf Planung, Durchführung und alle sonstigen Eventualitäten. Hierfür möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Prof. Dr. Berthold Langguth für die Möglichkeit bedanken, meine Dissertation im von ihm geleiteten Tinnituszentrum durchführen zu können und außerdem für seine stets konstruktiven Einwände und die Beratung bei der Planung der Studie.

Außerdem danke ich Susanne Staudinger und dem gesamten Team des Tinnituszentrums Regensburg, die alles dafür taten, den Studienablauf so reibungslos zu ermöglichen.

Zuletzt gilt mein Dank meiner Familie und meinem Freund, die mich stets in allen Lebenslagen unterstützten und so auch bei dieser Arbeit mit aufmunternden Worten und dem Korrekturlesen zum Erfolg beitrugen.