

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

NEURONALE KORRELATE DER TINNITUSSUPPRESSION MITTELS
AMPLITUDENMODULIERTER AKUSTISCHER STIMULATION:
EINE EEG-STUDIE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anita Rosmarie Hafner

2021

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
PROF. DR. RAINER RUPPRECHT
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

NEURONALE KORRELATE DER TINNITUSSUPPRESSION MITTELS
AMPLITUDENMODULIERTER AKUSTISCHER STIMULATION:
EINE EEG-STUDIE

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anita Rosmarie Hafner

2021

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. Martin Schecklmann
2. Berichterstatter:	PD Dr. Veronika Vielsmeier
Tag der mündlichen Prüfung:	16.09.2021

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	10
1.1	Tinnitus	10
1.1.1	Definition	10
1.1.2	Epidemiologie.....	10
1.1.3	Ätiologie	11
1.1.4	Pathophysiologie.....	12
1.1.4.1	Neuronale Plastizität als Folge der Deafferenzierung.....	12
1.1.4.2	Tonotope Reorganisation	12
1.1.4.3	Central Gain Enhancement	13
1.1.4.4	Nicht-auditorische Veränderungen	13
1.1.5	Neurophysiologische Korrelate	14
1.1.6	Therapien	15
1.1.7	Subtypisierung der Patienten	16
1.2	Akustische Stimulation bei Tinnitus	17
1.2.1	Wirkmechanismen der akustischen Stimulation	17
1.2.1.1	Residuale Inhibition	18
1.2.1.2	Entrainment	18
1.2.1.3	Emotionale Reaktionen	19
1.2.2	Akustische Stimulationsverfahren	20
1.2.2.1	Physiologische Grundlagen der Akustik	20
1.2.2.2	Tinnitusmasker und Tinnitusnoiser	20
1.2.2.3	Hörgeräte und Cochleaimplantate	21
1.2.2.4	Monaurale und Binaurale Beats	22
1.2.2.5	Amplitudenmodulierte Töne.....	22
1.3	Ziel der Arbeit	24
2	Material und Methoden	26
2.1	Studienteilnehmer	26
2.2	Studiendesign	26
2.3	Technisches Equipment	27
2.3.1	Hardware	27
2.3.2	Software.....	28
2.4	Fragebögen	28
2.4.1	Tinnitus Sample Case History Questionnaire (TSCHQ).....	28
2.4.2	Tinnitusfragebogen (TF).....	29

2.4.3	Tinnitus Handicap Inventory (THI).....	29
2.4.4	Die deutsche Version des Big Five Inventory 2 (BFI-2).....	29
2.4.5	Geräuschüberempfindlichkeitsfragebogen (GÜF)	29
2.5	Audiometrie	30
2.6	Tinnitus-Matching	30
2.7	Elektroenzephalographie (EEG).....	32
2.8	Akustische Stimulation.....	33
2.8.1	Stimuli erstellen und präsentieren	33
2.8.2	Stimulationsablauf.....	34
2.8.3	Emotionale Bewertung der Stimuli	34
2.9	Datenanalyse	35
2.9.1	EEG-Verarbeitung.....	35
2.9.2	Statistische Auswertung.....	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Stichprobe	37
3.2	Tinnitus-Matching und Audiometrie	38
3.3	Tinnitussuppression	39
3.3.1	Ergebnisse der Gesamtheit aller Stimuli	39
3.3.2	Ergebnisse für die einzelnen Stimuli	40
3.4	Alpha-Power	44
3.4.1	Veränderung der Alpha-Power.....	44
3.4.2	Korrelation Alpha-Power und Tinnituslautstärke	46
3.5	Emotionale Bewertung der Stimuli	47
3.6	Ergebnisse der Fragebögen	49
3.6.1	TSCHQ: Tinnitusdauer	49
3.6.2	THI: Tinnitusbelastung	50
3.6.3	BFI-2: Offenheit.....	51
4	Diskussion	52
4.1	Tinnitussuppression	52
4.1.1	Amplitudenmoduliert vs. unmoduliert	53
4.1.2	Carrierfrequenz: Tinnitusfrequenz vs. Tieftone	54
4.1.3	Modulationsrate: 10 Hz vs. 23 Hz	55
4.1.4	Mechanismen der Tinnitussuppression	56
4.1.4.1	Residuale Inhibition	56
4.1.4.2	Entrainment	57
4.2	Alpha-Power	58

4.2.1	Veränderung der Alpha-Power.....	58
4.2.2	Korrelation Alpha-Power mit Tinnitus-suppression.....	59
4.3	Emotionale Bewertung der Stimuli.....	60
4.4	Prädiktoren.....	61
4.4.1	Tinnitusdauer.....	62
4.4.2	Tinnitusbelastung.....	62
4.4.3	Persönlichkeit.....	63
4.5	Limitationen.....	64
4.6	Ausblick.....	66
4.7	Fazit.....	67
5	Zusammenfassung.....	70
6	Anhang.....	72
7	Literaturverzeichnis.....	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Amplitudenmodulation: Signal (a), Carrier (b), amplitudenmoduliertes Signal (c).....	23
Abbildung 2: Studienablauf Tag zwei	27
Abbildung 3: Matching-Gerät mit Legende (Quelle: eigene Aufnahme).....	31
Abbildung 4: Frequenzspektren der Stimuli für eine Tinnitusfrequenz von 6000 Hz über 1 Sek.....	33
Abbildung 5: Zeitlicher Ablauf der akustischen Stimulation: Insgesamt 9 Minuten, unterteilt in drei Abschnitte, bestehend aus je 3 Minuten für jeden Stimulus .	34
Abbildung 6: Self-Assessment-Manikins (Bradley & Lang, 1994) zur Bewertung der Stimuli nach Valence (obere Reihe) und Arousal (untere Reihe).....	35
Abbildung 7: Hörschwellenaudiogramm aller Probanden	38
Abbildung 8: Häufigkeit der Effekte auf die Tinnituslautstärke aller Stimuli über 180 Sek. (n = 210)	39
Abbildung 9: Individuelle Tinnituslautstärke in % nach der akustischen Stimulation über 180 Sek.....	40
Abbildung 10: Absolute Häufigkeiten der Effekte auf die Tinnituslautstärke für jeden Stimulus über 180 Sek.	41
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der mittleren Tinnituslautstärke in % im Anschluss an die akustische Stimulation für alle fünf Stimuli über 180 Sek.	42
Abbildung 12: Alpha-Power in μV vor (pre) und nach (post) der akustischen Stimulaiton für alle fünf Stimuli	45
Abbildung 13: Topographische Verteilung der Alpha-Power in μV vor (oben) und nach (unten) der akustischen Stimulation für alle fünf Stimuli.....	46
Abbildung 14: Negative Korrelation zwischen der Differenz der Alpha-Power in μV und der Tinnituslautstärke in % für AM23	47
Abbildung 15: Negative Korrelation zwischen der Differenz der Alpha-Power in μV und der Tinnituslautstärke in % für AM10deep	47

Abbildung 16: Emotionale Bewertung der fünf Stimuli nach Valence und Arousal ...	48
Abbildung 17: Signifikant positive Korrelation von Tinnituslautstärke in % und Tinnitusdauer in Monaten.....	50
Abbildung 18: Verteilung der THI Schweregrade der Probanden, je nach Punktzahl: 1: 0 – 16 Punkte, 2: 18 – 36 Punkte, 3: 38 – 56 Punkte, 4: 58 – 76 Punkte, 5: 78 – 100 Punkte (n = 42)	50
Abbildung 19: Signifikant positive Korrelation von Tinnituslautstärke in % und Punktzahl des THI.....	51
Abbildung 20: Nicht-signifikante negative Korrelation von Tinnituslautstärke in % und Punktzahl des Persönlichkeitsmerkmals Offenheit	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische und tinnitusbezogene Merkmale der Probanden (n = 42).....	37
Tabelle 2: Ergebnisse des Tinnitus-Matchings gemittelt für alle Probanden	38
Tabelle 3: Mittlere Tinnituslautstärke in % über 180 Sekunden nach der akustischen Stimulation	39
Tabelle 4: Mittelwerte der Tinnituslautstärke über den Zeitraum von 0 bis 90 Sek...	42
Tabelle 5: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Faktoren: Stimuli, Zeit, Stimuli*Zeit, Modulationsrate, Carrierfrequenz und Modulationsrate*Carrierfrequenz	43
Tabelle 6: Post-hoc Kontraste für die Stimuli im zeitlichen Verlauf (Stimuli * Zeit) ...	44
Tabelle 7: Alpha-Power in μV vor (pre) und nach (post) der Stimulation sowie die Differenz post - pre (diff.) aller fünf Stimuli	44
Tabelle 8: Ergebnisse der ANOVA: Änderung der Alpha-Power in Abhängigkeit von Stimulus, Zeit und Stimuli * Zeit	45
Tabelle 9: Ergebnisse der ANOVA für Arousal und Valence	49

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse
BFI	Big Five Inventory
dB	Dezibel
EEG	Elektroenzephalographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GÜF	Geräuschüberempfindlichkeitsfragebogen
Hz	Hertz
ICA	Independent Component Analysis
LDL	Loudness Discomfort Level
MEG	Magnetenzephalographie
MML	Minimum Masking Level
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SL	Sensation Level
SPL	Schalldruckpegel
TF	Tinnitus Fragebogen
THI	Tinnitus Handicap Inventory
TSCHQ	Tinnitus Sample Case History Questionnaire

1 Einleitung

1.1 Tinnitus

1.1.1 Definition

Tinnitus kann zum einen nach seiner Art, in subjektiv und objektiv, und zum anderen nach seiner zeitlichen Dauer, in akut und chronisch, eingeteilt werden (Esmaili & Renton, 2018). Dabei wird Tinnitus als Symptom, nicht als eigenständige Krankheit angesehen, obwohl in den meisten Fällen keine zugrundeliegende Ursache bestimmt werden kann (Nondahl et al., 2007).

Spricht man im Allgemeinen von Tinnitus, versteht man darunter in der Regel subjektiven Tinnitus. Dieser wird als die Wahrnehmung eines Geräusches ohne das Vorhandensein einer von außen einwirkenden oder körpereigenen Schallquelle definiert (Lockwood, Salvi, & Burkard, 2002). Das Geräusch wird nur vom Patienten selbst wahrgenommen (Henry, Dennis, & Schechter, 2005) und kann dabei in seiner Intensität, Lautstärke als auch Frequenz variieren (Hall et al., 2011). Neben dem bekannten Pfeifen im Ohr, kann Tinnitus auch in Form von Summen, Zischen oder Klingeln, sowohl unilateral in einem Ohr als auch bilateral in beiden Ohren wahrgenommen werden (Langguth, Kreuzer, Kleinjung, & Ridder, 2013).

Im Gegensatz zum subjektiven Tinnitus, ist beim objektiven Tinnitus eine körpereigene, physikalische Schallquelle vorhanden, weshalb das Geräusch für den Patienten als auch für den Untersucher hörbar ist (Esmaili & Renton, 2018). Ursachen für objektiven Tinnitus können unter anderem Pulsationen in Blutgefäßen, ein erhöhter Muskeltonus, sowie Gefäßmissbildungen wie Aneurysmen nahe des Mittelohrs sein, welche zu akustisch wahrnehmbaren Vibrationen führen (Adjamian, Sereda, & Hall, 2009).

Hinsichtlich der zeitlichen Einteilung wird zwischen akutem und chronischem Tinnitus unterschieden. Besteht der Tinnitus weniger als 3 Monate wird er als akut bezeichnet, besteht er länger als 3 Monate wird er als chronisch definiert (Hall et al., 2011).

1.1.2 Epidemiologie

Mit einer Prävalenz von 10 – 15 % der gesamten Bevölkerung ist Tinnitus ein großes Thema weltweit (Hall et al., 2011). Diese Zahl spiegelt sich ebenfalls in der EU mit 10% wieder, was etwa 70 Millionen Menschen entspricht (Meyer, Luethi, Neff, Langer, &

Büchi, 2014). Auch in Deutschland liegt die Prävalenz von chronischem Tinnitus bereits bei 3,9% und die jährliche Inzidenz von etwa 250.000 zeigt, dass fortlaufend neue Fälle hinzukommen (Mazurek & Hesse, 2010). Gerade aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung in den westlichen Industrieländern nimmt die Anzahl der Patienten mit Tinnitus weiter zu (Meyer et al., 2014). Grundsätzlich kann Tinnitus in jedem Alter auftreten, jedoch sieht man im Vergleich, dass die Prävalenz mit zunehmendem Alter steigt (Ahmad & Seidman, 2004). So liegt bei den über 60-Jährigen die Zahl bei 12%, wohingegen die 20 – 30 - Jährigen nur zu etwa 5% betroffen sind (Eggermont & Roberts, 2004).

Zudem leiden 20% der Menschen mit Tinnitus zusätzlich an Komorbiditäten wie Angst, Schlafstörungen, kognitive Dysfunktionen, Stress oder Depressionen, was zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führt (Elgoyhen, Langguth, Ridder, & Vanneste, 2015).

1.1.3 Ätiologie

Langguth (2013) zufolge sind die drei größten Risikofaktoren für Tinnitus Schwerhörigkeit, zunehmendes Alter und das männliche Geschlecht. Und auch Ahmad & Seidmann (2004) sind der Meinung, dass die Prävalenz mit dem Alter zunimmt, was sowohl durch einen lärmassoziierten als auch altersbedingten Hörverlust erklärbar ist. Die Zahlen belegen, dass in 80% (Elgoyhen et al., 2015) bis 90% (Adjajian, Hall, Palmer, Allan, & Langers, 2014) der Fälle, Tinnitus mit einem Hörverlust verbunden ist. Die häufigste Ursache für eine Verletzung des Innenohres ist dabei eine erhöhte Lärmexposition, sowohl im Beruf als auch in der Freizeit (Hall et al., 2011). Zusätzlich zum Hörverlust spielen auch nicht-auditorische Ursachen eine Rolle. Hierzu zählen ein erhöhter Muskeltonus im Kopf- oder Nackenbereich, ototoxische Medikamente, Gefäßerkrankungen, speziell auch im Gehirn, systemische Störungen, Infektionskrankheiten, Autoimmunerkrankungen, sowie entsprechende Veränderungen im Ohr oder Kiefergelenk (Esmaili & Renton, 2018; Hall et al., 2011). Trotz der vielen möglichen Ursachen für Tinnitus, bleibt bei 25 – 40% diese jedoch ungeklärt und man spricht von einem idiopathischen Tinnitus (Goebel & Büttner, 2004).

1.1.4 Pathophysiologie

Zahlreiche Studien befassten sich mit der Pathophysiologie von Tinnitus, jedoch kamen Wissenschaftler aufgrund der Heterogenität noch zu keinem endgültigen Konsens. Sie sind sich darin einig, dass die Wahrnehmung des Phantomgeräusches nicht nur das Ohr, sondern vielmehr verschiedene Ebenen des auditorischen, als auch nicht-auditorischen Systems und deren Interkonnektivität betrifft (Adjamian et al., 2014; Henry, Roberts, Caspary, Theodoroff, & Salvi, 2014; Hong, Park, Ahn, & Min, 2016; Weisz & Langguth, 2010).

1.1.4.1 Neuronale Plastizität als Folge der Deafferenzierung

Als initialer Auslöser für die Entstehung von Tinnitus wird eine Deafferenzierung der auditorischen Neurone, bedingt durch eine Verletzung der Cochlea, in vielen Studien beschrieben (Eggermont & Roberts, 2012; Norena, 2015; Roberts, 2017). Klinisches Korrelat hierfür ist ein Hörverlust meist in höheren Frequenzen (3 - 8 kHz), welcher allerdings bei ca. 10% der Patienten audiometrisch nicht nachweisbar ist (Adjamian et al., 2014; Elgoyhen et al., 2015). Diesbezüglich konnte auch gezeigt werden, dass meist die Tonhöhe des Tinnitus der Frequenz des größten Hörverlusts entspricht (Norena, Micheyl, Chery-Croze, & Collet, 2002; Schecklmann et al., 2012). Auf neuronaler Ebene führt der fehlende Informationsfluss von außen zu einer geringeren Spontanaktivität im peripheren Hörnerv (Eggermont & Tass, 2015). Dies führt zu einer Aktivierung der neuronalen Plastizität, das heißt zu einem synaptischen Umbau auf verschiedenen Ebenen des auditorischen Systems (Eggermont & Roberts, 2015). Beobachtet werden kann sowohl ein Anstieg der Spontanaktivität von Neuronen in auditorischen, kortikalen und subkortikalen Strukturen als auch eine erhöhte Synchronisation oder Feuerungsrate in kortikalen Neuronen betroffener Frequenzregionen (Eggermont & Tass, 2015; Roberts, 2017). Diese Hyperaktivität entsteht somit als Folge einer fehlenden Inhibition in zentralen auditorischen Strukturen und könnte ein Korrelat für Tinnitus sein (Eggermont & Roberts, 2012).

1.1.4.2 Tonotope Reorganisation

Mithilfe von Tierexperimenten und Studien mit funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT) konnte veranschaulicht werden, dass Hörverluste, die durch Lärm verursacht wurden, reaktiv zu einer veränderten tonotopen Organisation im

auditorischen Cortex führen (Norena & Eggermont, 2006; Wienbruch, Paul, Weisz, Elbert, & Roberts, 2006). Die Hörbahn, ausgehend von der Cochlea bis zum primären auditorischen Cortex, ist tonotop gegliedert. Dies bedeutet, dass jede Frequenz an einer bestimmten Stelle auf der Basilarmembran im Innenohr, als auch fortgeleitet auf bestimmten Regionen im Cortex abgebildet ist (Auerbach, Rodrigues, & Salvi, 2014). Bei Hörverlusten kommt es aufgrund von fehlendem Input in bestimmten Frequenzen zu Veränderungen in dieser Gliederung. Infolgedessen antworten die entsprechenden Nervenzellen nun auf Signale knapp unter- oder oberhalb der Frequenzen des Hörverlustes, weshalb diese überrepräsentiert sind (Eggermont & Roberts, 2012). Elgoyhen et al. (2015) zufolge wird dieser Mechanismus der tonotopen Reorganisation jedoch nicht als Korrelat für Tinnitus betrachtet, sondern als gemeinsame Folge eines Hörverlustes. Dennoch kann diese Erkenntnis für die Forschung zur Behandlung von Tinnitus genutzt werden. In einem Tierexperiment wurde diesbezüglich bereits gezeigt, dass nach einem Lärmtrauma die Exposition in einer erhöhten Geräuschkulisse im Hochfrequenzbereich zu geringeren Hörverlusten führt. Dies könnte mit einer geringeren tonotopen Reorganisation und somit Reduktion des Tinnitus einhergehen (Norena & Eggermont, 2006).

1.1.4.3 Central Gain Enhancement

Ein weiterer Ansatz zur Pathophysiologie von Tinnitus ist das Central Gain Enhancement Modell. Neurone des zentralen auditorischen Kortex können ihre Empfindlichkeit in Abhängigkeit vom durchschnittlichen akustischen Signal anpassen um eine stabile Feuerungsrate zu erhalten (Auerbach et al., 2014). Um Hörverluste in bestimmten Frequenzen zu kompensieren findet somit eine Erhöhung der Eingangs- bzw. Ausgangsfunktion in den Neuronen des zentralen auditorischen Systems statt, wodurch bereits geringere Signale, die sonst nicht als Ton wahrgenommen werden, zu verstärkten zentralen Antworten führen (Roberts, 2017). Dieses Central Gain Enhancement könnte sich dann als Tinnitus bzw. Geräuschüberempfindlichkeit, auch Hyperakusis genannt, manifestieren (Auerbach et al., 2014).

1.1.4.4 Nicht-auditorische Veränderungen

Die Tatsache, dass nicht alle Menschen mit Hörverlust an Tinnitus leiden, lässt vermuten, dass noch weitere nicht-auditorische Strukturen an der Entstehung von

Tinnitus beteiligt sind. Angenommen wird eine Störung in limbischen, corticostriatalen- sowie corticothalamischen Verschaltungen (Hong et al., 2016; Landgrebe et al., 2009; Rauschecker, Leaver, & Muhlau, 2010). Das limbische System, welches u.a. die Amygdala, den cingulären Cortex und den Parahippocampus miteinschließt, ist hierbei für die emotionale Bewertung von Reizen und der Thalamus für die Weiterleitung an den Cortex verantwortlich (Goebel, 2015). Gelangt das Tinnitussignal über afferente Bahnen zum limbischen System, wird es dort bei den meisten Menschen als irrelevant bewertet und eliminiert, indem es zum Thalamus, genauer dem inhibitorischen Nucleus reticularis thalami zurückgesendet wird. Bei Störungen im limbischen System fehlt diese Unterdrückung der Weiterleitung durch den Thalamus und das Tinnitussignal erreicht den auditorischen Cortex, wo es bewusst wahrgenommen wird (Rauschecker et al., 2010). Dieser Mechanismus wird auch als thalamocorticale Dysrhythmie bezeichnet (Moazami-Goudarzi, Michels, Weisz, & Jeanmonod, 2010).

1.1.5 Neurophysiologische Korrelate

Mithilfe von neurophysiologischen Messmethoden wie der Elektroenzephalographie (EEG) und Magnetenzephalographie (MEG) können Aktivitäten im Gehirn bildlich dargestellt werden. Speziell im EEG, welches auch Anwendung in dieser Studie findet, werden Potenzialschwankungen der Pyramidenzellen im Gehirn von der Kopfhaut abgeleitet, sogenannte neuronale Oszillationen. Diese rhythmischen elektrischen Hirnaktivitäten werden entsprechend ihrer Frequenzen in die fünf EEG-Bänder Delta (1 - 4 Hz), Theta (4 - 8 Hz), Alpha (8 - 12 Hz), Beta (15 - 30 Hz), und Gamma (> 30 Hz) unterteilt (Cole & Voytek, 2017).

In mehreren vorangegangenen EEG- (Moazami-Goudarzi et al., 2010) und MEG- (Schlee et al., 2014; Schlee, Hartmann, Langguth, & Weisz, 2009; Weisz, Moratti, Meinzer, Dohrmann, & Elbert, 2005) Studien mit Patienten mit Tinnitus konnten übereinstimmende neurophysiologische Korrelate, in Form von Abweichungen der Norm in bestimmten Frequenzbändern demonstriert werden. Charakteristisch für Patienten mit Tinnitus ist hierbei eine Reduktion des normalerweise dominanten Alpha-Rhythmus (8 – 12 Hz) mit gleichzeitiger Zunahme des Delta-Rhythmus (1,5 -4 Hz), vor allem in temporalen Bereichen (Weisz et al., 2005). Ebenfalls konnte bei vielen Patienten eine Abnahme der Alpha-Variabilität beobachtet werden (Schlee et al.,

2014). Der Alpha-Rhythmus, welcher bei gesunden Personen vor allem im wachen Zustand vorherrscht, stellt dabei ein Korrelat für funktionelle Inhibition dar (Klimesch, Sauseng, & Hanslmayr, 2007). Dies bedeutet, dass eine erhöhte Alpha-Aktivität mit einer erniedrigten Erregbarkeit und dementsprechend eine erniedrigte Alpha-Aktivität mit einer erhöhten Erregbarkeit in entsprechenden sensorischen Arealen assoziiert ist (Lorenz, Müller, Schlee, Hartmann, & Weisz, 2009). Bei Patienten mit Tinnitus sind diese hemmenden Neurone verringert, weshalb es zu einem Ungleichgewicht zwischen Inhibition und Exzitation kommt. Diese Verschiebung resultiert schließlich in einer Erhöhung der Gamma-Aktivität (>30 Hz) im auditorischen Kortex (Lorenz et al., 2009; Vanneste, van de Heyning, & Ridder, 2011; Weisz et al., 2007). Durch diesen Anstieg der erregenden Gamma-Oszillationen entsteht eine schnelle synchrone Feuerungsrate, wodurch vermehrt Hirnareale aktiviert werden, die für die bewusste Wahrnehmung, im Falle des Tinnitus die Wahrnehmung eines Tones, verantwortlich sind (Weisz & Langguth, 2010).

Eine weitere Veränderung, die in Zusammenhang mit Tinnitus beschrieben wurde, ist ein Anstieg der langsameren Delta- (1,5 – 4 Hz) bzw. Theta- (4 - 8 Hz) Rhythmen. Diese Abweichungen von der Norm könnten auf eine thalamokortikale Dysrhythmie hinweisen, welche ebenfalls als Ursache für Tinnitus diskutiert wird (Moazami-Goudarzi et al., 2010). Hierbei verlangsamt sich, als Folge des Hörverlustes und damit einhergehend geringerem Informationsfluss, die Alpha- zur Theta-Aktivität mit gleichzeitiger Zunahme der umgebenden Gamma-Aktivität. Durch die Hochregulation des Thalamus gelangen so vermehrt akustische Signale in den Cortex, was als Tinnitus wahrgenommen wird (Ridder, Vanneste, Langguth, & Llinas, 2015). Diese Beobachtungen stellen wichtige Therapieansätze dar, wie nachfolgend im Kapitel 1.2. *akustische Stimulation bei Tinnitus*, näher erläutert wird.

1.1.6 Therapien

Derzeit existieren rund 60 verschiedene Therapieformen für chronischen subjektiven Tinnitus (Zenner et al., 2017). Dennoch zielen die Therapien nicht auf eine Heilung des Tinnitus, sondern lediglich auf eine Linderung der Symptome und Habituation der Ohrgeräusche ab. Evidenzbasierend steht nach den aktuellen Leitlinien zur Therapie des chronischen subjektiven Tinnitus das Tinnitus-Counseling, d.h. eine genaue Aufklärung und Beratung über den Umgang mit dem Ohrgeräusch an erster Stelle

(Xiang et al., 2020). Daneben wird eine Tinnitus spezifische kognitive Verhaltenstherapie empfohlen, welche zusätzlich eine Mitbehandlung von eventuellen Komorbiditäten wie Angst und Depressionen vorsieht (Cima et al., 2019; Fuller et al., 2020; Zenner et al., 2015). Weitere mögliche symptomlindernde Therapiemaßnahmen stellen unter anderem Hörgeräte (Kimball et al., 2018) und Cochleaimplantate (Arts, Remo A G J, George, Stokroos, & Vermeire, 2012), Neuromodulation durch transkranielle Magnetstimulation (Müller, Lorenz, Langguth, & Weisz, 2013), als auch spezielle Formen der akustischen Stimulation (Argstatter, Krick, & Bolay, 2008; Hobson, Chisholm, & El Refaie, 2012; Hutter, Grapp, Argstatter, & Bolay, 2014) dar. Wie sich jedoch in der kürzlich veröffentlichten multidisziplinären europäischen Leitlinie für Tinnitus (Cima et al., 2019) zeigte, fehlen für viele dieser Therapieansätze die nötige Evidenz bezüglich ihrer Wirksamkeit zur Behandlung von subjektivem chronischem Tinnitus.

1.1.7 Subtypisierung der Patienten

Aufgrund der Heterogenität von Tinnitus nimmt die individuelle Tinnitustherapie einen immer größeren Stellenwert ein (Simões et al., 2019a). Die Personalisierung findet unter anderem hinsichtlich Ausmaß und Belastung durch den Tinnitus statt (Zenner et al., 2015). Spezielle Tinnitus Fragebögen, wie zum Beispiel der Tinnitus Handicap Inventory (THI; vergleiche Kapitel 2.4. *Fragebögen*), liefern dementsprechend psychosomatische Informationen bezüglich Schweregrad und Wahrnehmung des Ohrgeräusches durch den Patienten (Newman, Jacobson, & Spitzer, 1996).

Daneben werden in aktuellen Studien bestimmte Persönlichkeitsmerkmale zur Subtypisierung der Patienten miteinbezogen (Simões et al., 2019b). Entsprechend des Big Five Inventory 2 (BFI-2; (Danner et al., 2016) werden in der Persönlichkeitsforschung fünf Dimensionen unterschieden: Extraversion, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit, Negative Emotionalität (früher: Neurotizismus) und Offenheit. Tinnitus steht dabei in Zusammenhang mit hohem Neurotizismus, geringer Extraversion und einer Typ-D-Persönlichkeit, welche durch negative Affektivität sowie soziale Hemmung ausgezeichnet sind (Durai & Searchfield, 2016).

Neben der Beantwortung von psychosozialen Faktoren spielen audiologische Parameter wie der Hörverlust und der Tinnituscharakter ebenso eine Rolle in der Subtypisierung. Deshalb sollte für jeden Patienten ein Hörschwellenaudiogramm

erstellt werden, um die Hörfunktion zu prüfen. Ebenso notwendig ist die Bestimmung der individuellen Tinnitusfrequenz und -lautstärke durch ein sogenanntes Tinnitus-Matching. Weitere wichtige Faktoren sind die Maskierbarkeit des Tinnitus, bezeichnet als Minimum Masking Level (MML) sowie die residuale Inhibition (Aytac et al., 2017). Basierend auf diesen Parameter bauen viele Formen der Therapie auf, so auch im Bereich der akustischen Stimulation, welche in dieser Arbeit thematisiert wird. Im Folgenden werden deshalb die verschiedenen Arten der akustischen Stimulation bei Tinnitus mit Schwerpunkt auf die amplitudenmodulierte akustische Stimulation vorgestellt, sowie deren zugrundeliegenden neurophysiologischen Mechanismen erläutert.

1.2 Akustische Stimulation bei Tinnitus

Grundlage für die Überlegungen der Wirksamkeit der akustischen Stimulation ist zum einen der Zusammenhang von Tinnitus mit dem auditorischen System und zum anderen die Tatsache, dass sich die Lautstärke des Tinnitus in Abhängigkeit der Umgebungsgeräusche bei vielen Patienten verändert. Demnach wird der Tinnitus in geräuschvollen Umgebungen als weniger störend empfunden als in absoluter Stille. (Jastreboff, 2007). Diese Erkenntnis führte zur Entwicklung vieler Varianten der akustischen Stimulation in Form von Tinnitusmaskern, Hörgeräten, akustischer Neuromodulation sowie aktiver und passiver Musiktherapie, die in der Behandlung des chronischen Tinnitus Anwendung finden (Zenner et al., 2017). Daneben gibt es vielversprechende experimentelle Ansätze zur kurzzeitigen Tinnitus-suppression (Neff et al., 2017; Reavis et al., 2012; Roberts, Bosnyak, Bruce, Gander, & Paul, 2015). Die Art der verwendeten Töne und deren Wirkmechanismen sind dabei sehr vielfältig und können in einfache Sinustöne, amplituden- und frequenzmodulierte Töne, Rauschtöne, Naturgeräusche oder auch Musik unterschieden werden, jeweils unabhängig oder angepasst an die individuelle Tinnitusfrequenz (Pienkowski, 2018).

1.2.1 Wirkmechanismen der akustischen Stimulation

In den meisten Studien zur akustischen Stimulation konnten bisher nur kurzzeitige Effekte der Tinnitus-suppression gezeigt werden. Abhängig vom verwendeten Stimulus beinhalten die Mechanismen hierbei vor allem die residuale Inhibition und das

Entrainment sowie emotionale und psychologische Faktoren, welche in den nachfolgenden Kapiteln näher erklärt werden.

1.2.1.1 Residuale Inhibition

Wird einem Patienten mit Tinnitus ein Ton präsentiert, welcher den Tinnitus vollständig überdeckt, kann in den meisten Fällen nach Beendigung der akustischen Stimulation eine kurzzeitige Lautstärkeminderung bzw. vollständige Unterdrückung des Tinnitus beobachtet werden. Dieses Phänomen wird als residuale Inhibition bezeichnet. Die Suppression hält in der Regel nicht länger als eine Minute an und ist abhängig von der Dauer und Art des präsentierten Stimulus (Roberts, 2007). Dieser muss den Tinnitus vollständig überdecken, d.h. maskieren, wobei er nicht lauter als 20 dB über dem MML liegen sollte. Zudem ist die Wirksamkeit des Stimulus größer, wenn seine zentrale Frequenz nahe der Tinnitusfrequenz liegt. Ein weiterer Faktor ist die Dauer der akustischen Stimulation, da die Suppression mit Zunahme verlängert werden kann (Fournier et al., 2018).

Entsprechend dieser Beobachtungen konnte in einem Tierexperiment auf neuronaler Ebene eine Unterdrückung der spontanen Feuerungsrate in Neuronen des Inferioren Colliculus nach Beendigung eines akustischen Stimulus gezeigt werden (Galazyuk, Voytenko, & Longenecker, 2017). Diese Suppression hielt ebenfalls mit zunehmender Dauer an und war abhängig von der Lautstärke und des Charakters des akustischen Stimulus, wonach neuroneneigenschaften Frequenzen einen größeren Effekt hatten als Noise (Galazyuk et al., 2017).

Da Tinnitus mit einer erhöhten Feuerungsrate assoziiert ist, könnte diese Vorwärtssuppression ein Korrelat für die residuale Inhibition sein, welche Grundlage vieler akustischer Stimulationstherapien darstellt (Pienkowski, 2018; Roberts et al., 2015).

1.2.1.2 Entrainment

Ein weiterer möglicher Mechanismus, der die Wirksamkeit der akustischen Stimulation mit amplituden- und frequenzmodulierten Tönen erklären kann, ist das Entrainment. Hierbei passen sich die Gehirnströme an einen von außen vorgegebenen Takt an und resultieren in einer Oszillationsveränderung im Rhythmus des externen Stimulus (Becher et al., 2015).

Zur Durchführung des Entrainments wurden verschiedene Methoden bereits in Studien erprobt. Inbegriffen sind dabei die repetitive transkranielle Magnetstimulation (Weisz, Luchinger, Thut, & Müller, 2014), die transkranielle Wechselstromstimulation (Vosskuhl, Struber, & Herrmann, 2015) als auch die akustische Stimulation mit monauralen und binauralen Beats (Draganova, Ross, Wollbrink, & Pantev, 2008). Sowohl in der Studie von Schwarz and Taylor (2005) zur Darstellung eines EEG-Korrelats für die akustische Stimulation mit Tönen, als auch in der MEG-Studie von Draganova et al. (2008) konnte diesbezüglich demonstriert werden, dass 40 Hz amplitudenmodulierte monaurale als auch binaurale Beats, 40 Hz Oszillationen in Form eines auditorischen Steady States im auditorischen Cortex erzeugen.

Bezogen auf Tinnitus, ist diese Art der Neuromodulation ein weiterer vielversprechender Therapieansatz, da Patienten mit Tinnitus in vielen Fällen Oszillationsveränderungen in Form einer reduzierten Alpha-Aktivität aufweisen (Weisz et al., 2005). Präsentiert man diesen einen externen Stimulus mit der Frequenz des Alphas, also 10 Hz, wird angenommen, dass es zu einer Veränderung der Gehirnströme und zu einem Anstieg der Alpha-Aktivität auf Normalniveau kommt, was in einer Linderung des Tinnitus resultieren könnte.

1.2.1.3 Emotionale Reaktionen

Neben den Mechanismen der residualen Inhibition und des Entrainments können ebenfalls psychologische bzw. emotionale Faktoren bei der akustischen Stimulation eine Rolle spielen. Abhängig vom Stimulus, beeinflusst die akustische Stimulation nicht nur das auditorische System, sondern auch Hirnareale wie das limbische System, die in Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsprozessen und Emotionen stehen (Hanley & Davis, 2008). Vor allem emotionale Geräusche werden innerhalb eines großen kortiko-subkortikalen Netzwerks verarbeitet. Dies umfasst den auditorischen Kortex, das Sprachzentrum und die Amygdala, wobei letztere einen wichtigen Teil des emotionalen Gedächtnisses darstellt (Grisendi et al., 2019). Hinsichtlich emotionaler Erfahrungen werden typischerweise zwei Dimensionen unterschieden, nämlich Wertigkeit (negativ oder positiv) und Erregung (beruhigend oder erregend) (Bradley & Lang, 1994; Kensinger, 2004). Die verwendeten Stimuli können somit individuell unterschiedliche Emotionen und folglich unterschiedliche Reaktionen auslösen. Stimuli, die als angenehm, beruhigend und entspannend beschrieben werden, sollen

eine höhere Akzeptanz und damit eine bessere Wirkung auf die Tinnitusunterdrückung erzielen. Davis et al. (2008) entwickelte hinsichtlich dessen eine kombinatorische Behandlung bestehend aus Musik und Psychotherapie. Dabei zeigte die Musikbedingung im Vergleich mit einem Breitbandrauschen nach 6 Monaten Behandlung eine stärkere Linderung des Tinnitus.

1.2.2 Akustische Stimulationsverfahren

1.2.2.1 Physiologische Grundlagen der Akustik

Um die nachfolgenden Begriffe der akustischen Stimulationsverfahren zu verstehen, werden hier kurz die physiologischen Grundlagen der Akustik dargestellt. Die reinste Form eines Tones ist ein Sinuston, d.h. eine Schwingung, die durch eine unendliche Sinusfunktion beschrieben werden kann. Die Schwingungsdauer bestimmt dabei die Tonhöhe, wobei diese als Schwingungen pro Sekunde angegeben wird. Diese Größe bezeichnet man folglich als Frequenz, mit der Einheit Hertz (Hz). Erfolgt also genau eine Schwingung in einer Sekunde, so beträgt die Frequenz 1 Hz. Das menschliche Ohr kann Frequenzen im Bereich von 16 Hz bis 20000 Hz verarbeiten (Gekle, 2010). Entsprechend werden niedrige Frequenzen als tiefe Töne und hohe Frequenzen als hohe Töne empfunden. Die Amplitude der Schallwelle bestimmt die Lautstärke eines Tones, welche als Schalldruckpegel (SPL) mit der Einheit Dezibel (dB) angegeben wird. Auch hier gilt, je größer die Amplitude, desto lauter der Ton.

1.2.2.2 Tinnitusmasker und Tinnitusnoiser

Eine schon sehr lange angewandte Methode in der Therapie von Tinnitus sind Tinnitusmasker bzw. -noiser. Vorreiter auf diesem Gebiet war Vernon (1977), der Tinnitusmasker mit bandförmigem Rauschen in moderaten Frequenzen in seiner Studie einsetzte. Ziel bei der Behandlung mit Maskern ist die vollständige Überdeckung des Tinnitus durch das externe Geräusch, wodurch der Tinnitus vermindert oder gar nicht mehr wahrgenommen wird.

Tinnitusnoiser hingegen überdecken den Tinnitus nicht vollständig, sondern spielen in der Regel weißes Rauschen in angenehmer Lautstärke ein, wodurch eine gewisse Habituation des Ohrgeräusches erreicht werden soll (Hobson et al., 2012). Größere Effekte zeigten sich dahingehend, wenn Tinnitusnoiser mit Hörgeräten kombiniert

werden und das eingespielte Geräusch, sei es ein breitbandiges Rauschen oder amplituden- und frequenzmodulierte Töne, die individuelle Tinnitusfrequenz enthält (Henry, Frederick, Sell, Griest, & Abrams, 2015; Schaette, König, Hornig, Gross, & Kempster, 2010). Ebenfalls beeinflussende Faktoren für die Wirksamkeit der Maskingtherapie scheinen das Alter (< 65 Jahre) und die Dauer des Tinnitus (< 1 Jahr), sowie eine gute residuale Inhibition und ein geringes MML (< 10 dB) zu sein (Aytac et al., 2017). Dies zeigt, dass Tinnitusmasker bzw. – noiser mit oder ohne Kombination von Hörgeräten eine gute Möglichkeit zur Behandlung von Tinnitus darstellen, jedoch nur selektiv Patienten dafür geeignet sind.

1.2.2.3 Hörgeräte und Cochleaimplantate

Da die meisten Patienten mit Tinnitus zusätzlich Hörverluste aufweisen, ist der Einsatz von Hörgeräten häufig indiziert um diesen als auch den Tinnitus zu verbessern (Henry et al., 2015). Mithilfe der Hörgeräte können mehrere Probleme gleichzeitig gelöst werden. Durch den erhöhten Input werden die Umgebungsgeräusche lauter wahrgenommen und somit der Tinnitus in den Hintergrund gedrängt, ähnlich des Prinzipes eines Tinnitusnoisers (Vernon, 1988). Zudem verbessern sie Kommunikationsprobleme und den damit verbundenen negativen Stress, welche viele Patienten mit Tinnitus in lauter Umgebung angeben (Henry et al., 2017). Jedoch profitiert nicht jeder von einem Hörgerät, da diese in höheren Frequenzen beschränkt sind und auch keine Verbesserung bei einem kompletten Verlust der inneren Haarzellen liefern (Langguth et al., 2013). Zudem fehlen trotz dem langen Einsatz von Hörgeräten, kontrollierte klinische Studien, die eine Verbesserung des Tinnitus beweisen (Henry et al., 2017). Dagegen gibt es zunehmende Evidenz für die Wirksamkeit von Cochleaimplantaten in Form von langfristiger Tinnitussuppression. Dabei profitieren sowohl Patienten mit schwerer bilateraler als auch unilateraler Schallempfindungsschwerhörigkeit bei gleichzeitigem Tinnitus auf dem betroffenen Ohr (Langguth et al., 2013). Aufgrund dieser Datenlage wurde die Versorgung mit Cochleaimplantaten in die Behandlungsleitlinien bei an Taubheit grenzender Schwerhörigkeit aufgenommen (Zenner et al., 2015).

1.2.2.4 Monaurale und Binaurale Beats

Eine weitere Möglichkeit der akustischen Stimulation sind monaurale und binaurale Beats. Monaurale Beats entstehen durch die physikalische Überlagerung zweier Sinuswellen nah beieinander liegender Frequenzen, mit dem Resultat einer zusammengesetzten Sinuswelle mit einer Trägerfrequenz, die dem Mittelwert beider Frequenzen entspricht (Becher et al., 2015). Der gehörte Ton ist dabei in seiner Amplitude moduliert, was bedeutet, dass er in seiner Lautstärke zu und abnimmt, entsprechend der Differenz der Frequenzen beider Töne (Draganova et al., 2008). Das Prinzip der binauralen Beats ist ähnlich, nur dass die eine Sinuswelle auf dem rechten Ohr und die andere auf dem linken präsentiert wird, was bedeutet, dass keine physikalische Überlagerung der Sinuswellen stattfindet. Dennoch entsteht auf Ebene des Hirnstamms in der oberen Olive ein Korrelat zur akustischen Schwebung und der Ton wird als amplitudenmoduliert wahrgenommen (Becher et al., 2015). Ziel der akustischen Stimulation mit monauralen oder binauralen Beats ist das bereits in Kapitel 1.2.2.2 *Entrainment* erläuterte Entrainment. Das bedeutet eine rhythmische Anpassung der Hirnströme an den vorgegebenen akustischen Stimulus, was Draganova et al. (2008) bereits mit 40 Hz monauralen und binauralen Beats bei gesunden Probanden zeigen konnte. Auf Basis dessen untersuchten David, Naftali, and Katz (2010) bei Patienten mit Tinnitus ebenfalls die Wirksamkeit von binaurale Beats in einem multifaktoriellen Behandlungsmodell. Dabei konnten sie eine Reduktion des Tinnitus bei allen Probanden zeigen, wobei nicht eindeutig hervorgeht ob die positiven Ergebnisse allein auf dem Prinzip des Entrainments basieren oder die zusätzlich angebotene kognitive Verhaltenstherapie ebenfalls Einfluss darauf hatte.

1.2.2.5 Amplitudenmodulierte Töne

Ähnlich hierzu ist die akustische Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen, welche in der Forschung zur Tinnitustherapie einen immer größeren Stellenwert in den letzten Jahren einnahm. Hintergrund dieser Methode ist der Einsatz eines Sinustones in einer bestimmten Frequenz, dem Carrier, welcher in seiner Lautstärke variiert wird. Dabei werden ein unterer und oberer Lautstärkewert und eine Modulationsfrequenz festgelegt. Abbildung 1 stellt die Entstehung einer solchen Amplitudenmodulation dar.

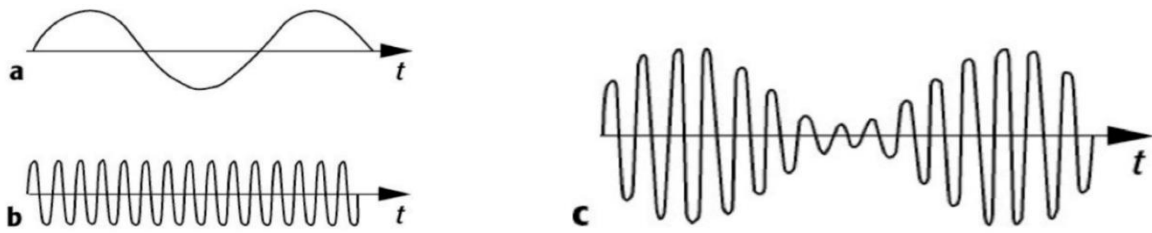


Abbildung 1: Amplitudenmodulation: Signal (a), Carrier (b), amplitudenmoduliertes Signal (c)
 (Quelle: <https://www.spektrum.de/lexikon/physik/amplitudenmodulation/481>)

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die akustische Stimulation mit solchen amplitudenmodulierten Tönen eine positive Wirkung auf die Tinnituslautstärke in Form von kurzzeitiger Suppression hat. Sowohl Reavis et al. (2012) als auch Tyler, Stocking, Secor, and Slattery (2014) konnten zeigen, dass Stimuli mit einer Modulationsrate von 40 Hz und einer Carrierfrequenz, die der Frequenz des Tinnitus entsprach beste Effekte auf die kurzzeitige Suppression des Tinnitus hatten. Bei Reavis et al. (2012) wurden die Stimuli jeweils für drei Minuten lang in einer Lautstärke unterhalb der des Tinnitus präsentiert, so dass immer beide Geräusche gleichzeitig hörbar waren. Tyler et al. (2014) dagegen präsentierte die Töne in unterschiedlichen Lautstärken, wobei beste Ergebnisse mit einer Lautstärke erzielt wurden, die mehr als 50% der Tinnituslautstärke entsprach. Reavis et al. (2012) werteten diesen besten Effekt mit den 40 Hz amplitudenmodulierten Tönen als Abnahme der hyperaktiven neuronalen Aktivität (vergleiche Kapitel 1.1.4 *Pathophysiologie*), welche in Zusammenhang mit Tinnitus steht. Er geht davon aus, dass durch die 40 Hz Amplitudenmodulation eine Normalisierung des Gamma-Rhythmus im Sinne des Entrainments und somit eine Durchbrechung der thalamokortikalen Dysrhythmie stattfindet, was letztlich zu einer Minderung der Tinnituslautheit führt.

Entsprechend den Erkenntnissen der vorangegangenen Studien konnte auch Neff et al. (2017) positive Ergebnisse bezüglich akustischer Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen zeigen. Er untersuchte dabei die Auswirkungen fünf verschiedener amplitudenmodulierter Töne im Vergleich zu einem unmodulierten Ton und breitbandigem Rauschen auf die Lautheit des Tinnitus. Die Modulationsrate betrug dabei 10 Hz und die Carrierfrequenz entsprach zum einen der individuellen Tinnitusfrequenz, welche zuvor mithilfe des Tinnitus-Matchings bestimmt wurde, und zum anderen einer niedrigen Frequenz von 108 Hz. Die Lautstärke betrug für alle Stimuli konstant 60 dB oberhalb des Sensation Levels (SL) für die 3-minütige

Stimulation und 30 dB SL für die 6-minütige Stimulation. Der Erfolg wurde jeweils mit einer visuellen Analogskala, mithilfe derer die Lautheit des Tinnitus nach der akustischen Stimulation angegeben wurde, bewertet. Die daraus resultierenden besten Ergebnisse, in Form von kurzzeitiger Tinnitussuppression ergaben sich für 10 Hz amplitudenmodulierte Töne, basierend auf der individuellen Tinnitusfrequenz. Diese Beobachtung könnte Neff et al. (2017) zufolge im Zusammenhang mit einer Neuromodulation und damit Normalisierung der reduzierten Alpha-Aktivität stehen, welche bei vielen Patienten mit Tinnitus nachweisbar ist (Schlee et al., 2014).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass alle drei Studien eine kurzzeitige Reduktion der Tinnituslautheit mithilfe von amplitudenmodulierten Tönen erreichen konnten. Ebenfalls zielen alle auf eine Veränderung der neuronalen Oszillationen im Sinne eines Entrainments ab. Um diese bislang vielversprechenden Ergebnisse der akustischen Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen zu objektivieren und damit eine evidenzbasierte Therapie mit dem Ziel einer langfristigen Linderung des Tinnitus zu entwickeln, müssen jedoch weitere Studien mit neurophysiologischen Messmethoden wie EEG oder MEG erfolgen.

1.3 Ziel der Arbeit

Aufbauend auf den bisherigen Studienergebnissen zur akustischen Stimulation bei Tinnitus untersucht die vorliegende Arbeit den Effekt vier verschiedener amplitudenmodulierter Töne und eines unmodulierten Tons auf die subjektive Wahrnehmung des Tinnitus, sowie deren Auswirkungen auf die Hirnaktivität.

Ziel ist es den besten akustischen Stimulus zur Unterdrückung des Tinnitus zu identifizieren, sowie die entsprechenden neurophysiologischen Korrelate mithilfe von EEG-Aufzeichnungen zu objektivieren.

Zentrale Punkte der Untersuchung sind somit die Reduktion der Tinnituslautstärke in Abhängigkeit vom jeweiligen Stimulus, sowie die entsprechenden EEG-Veränderungen im Alpha-Frequenzbereich (8 – 12 Hz) im Sinne eines Entrainments. Folgende drei Hypothesen werden in diesem Zusammenhang aufgestellt:

Hypothese 1:

Amplitudenmodulierte Töne bewirken im Vergleich zum unmodulierten Tinnituston (iTin) eine stärkere Reduktion der Tinnituslautstärke.

1a) Dabei haben Töne auf der Tinnitusfrequenz (AM10 und AM23) einen stärkeren Effekt als Töne drei Oktaven tiefer (AM10deep und AM23deep).

1b) Töne mit einer Modulationsrate von 10 Hz unterdrücken den Tinnitus stärker als Töne mit 23 Hz-Modulation.

Hypothese 2:

Die Alpha-Power verändert sich durch die Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen stärker als durch den unmodulierten Tinnituston.

Dabei bewirkt eine Modulationsrate von 10 Hz die stärkste Zunahme der Alpha-Power, basierend auf dem Mechanismus des Entrainments von Alpha-Oszillationen im auditorischen Kortex.

Hypothese 3:

Die durchschnittliche Tinnituslautstärke nach der akustischen Stimulation korreliert mit der Veränderung der Alpha-Power für den jeweiligen Stimulus.

Zusätzlich wollen wir mit dieser Studie weitere Faktoren identifizieren, die in Zusammenhang mit der Wirksamkeit von akustischer Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen stehen könnten. Miteinbezogen werden hierzu die emotionale Bewertung der Stimuli hinsichtlich Valence und Arousal sowie tinnitus-spezifische und persönlichkeitsbezogene Merkmale, welche als mögliche Prädiktoren für nachfolgende Studien verwendet werden könnten.

Diesbezüglich wurden Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit in folgendem Aufsatz vorab publiziert: Hafner A, Schoisswohl S, Simoes J, Schlee W, Schecklmann M, Langguth B, Neff P. Impact of personality on acoustic tinnitus suppression and emotional reaction to stimuli sounds. Prog Brain Res. 2021; 260:187-203. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.08.004. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33637217.

2 Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte über das Tinnituszentrum Regensburg. In einer vorangegangenen Fragebogenstudie zum Langzeitverlauf von Tinnitus gaben Patienten Ihre Einwilligung zur Kontaktaufnahme bezüglich neuer Studien. Anhand dieser Datenbank wurden Probanden nach den Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und telefonisch oder per E-Mail zur Studie eingeladen. Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war eine bereits erfolgte Vorstellung in der Tinnitusprechstunde am Uniklinikum Regensburg, die Diagnose chronischer subjektiver Tinnitus mit einer Dauer von mehr als 6 Monaten und ein Alter zwischen 18 und 75 Jahren.

Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren objektiver Tinnitus, Tinnitus unter 1000 Hz, Hyperakusis, M. Menière, Otosklerose, Akustikusneurinom oder andere eindeutige Ursachen für Tinnitus, andere Tinnitusbehandlungen in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn, klinisch relevante internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, Drogen-, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch bis zu 12 Wochen vor Studieneintritt, sowie eine aktuelle medikamentöse Therapie mit psychoaktiven Substanzen wie z.B. Antidepressiva oder Antikonvulsiva.

Vor Beginn der Studie wurden die Probanden vom Versuchsleiter genau über den Ablauf der einzelnen Studientage, den Zweck des Experiments als auch über die damit einhergehenden möglichen Risiken anhand der dafür schriftlich angefertigten Patientenaufklärung und -einwilligung (siehe Anhang) informiert.

Zusätzlich dazu erhielten die Probanden ab dem 25.05.2018 eine Information gemäß der EU-Datenschutzgrundverordnung (DSGVO). Bei Teilnahme an allen drei Terminen erhielten die Studienteilnehmer eine Aufwandsentschädigung.

Die ethisch-rechtliche Beurteilung sowie Genehmigung der Studie erfolgte durch die Ethikkommission der Universität Regensburg (17-819-101).

2.2 Studiendesign

Die Studie fand am Bezirksklinikum Regensburg von April 2018 bis Juli 2018 statt. Insgesamt umfasste sie drei Termine an jeweils drei separaten Tagen, wobei Termin eins und zwei im Abstand von min. 3 bis max. 14 Tagen stattfinden sollten. Termin drei

war terminlich unabhängig. Der zeitliche Umfang für Termin eins betrug ca. 2,5 Stunden, für Termin zwei ca. 2 Stunden und für Termin drei ca. 1,5 Stunden.

Alle drei Untersuchungstage beinhalteten die Bestimmung der individuellen Tinnitusfrequenz, als sogenanntes Matching, des SL und des MML. Zudem wurde an allen Studientagen ein EEG angelegt und im Anschluss auf verschiedene Arten akustisch stimuliert. Termin eins beinhaltete zusätzlich die Hörschwellenaudiometrie, die Bestimmung des Loudness Discomfort Levels (LDL), sowie die Aufzeichnung eines 10-minütigen Ruhe-EEGs.

Zusätzlich zur aktiven Teilnahme an allen drei Untersuchungstagen, mussten die Studienteilnehmer Tinnitus- und gesundheitsbezogene Fragebögen ausfüllen.

Der Versuchsaufbau sowie die Durchführung der Studie erfolgten in Zusammenarbeit mit einem weiteren Doktoranden. Insgesamt stellt diese Arbeit einen Teil einer größer angelegten Studie dar, wobei sich die Analysen nur auf die Fragebögen, die Audiometrie, das Matching und die amplitudenmodulierte akustische Stimulation beziehen, welche an Tag zwei der Studie durchgeführt wurde. Der Ablauf hierfür wird in Abbildung 2 dargestellt.



Abbildung 2: Studienablauf Tag zwei

2.3 Technisches Equipment

2.3.1 Hardware

Zur Durchführung des Versuchs wurden zwei Computer benötigt. Am Stimulations-PC wurden alle Programme ausgeführt um die Audiometrie, das Matching und die akustische Stimulation durchzuführen. An diesen war das Matching-Gerät als auch die externe Soundcard RME Fireface UCX (Audio AG, Germany) angeschlossen. Ein weiterer PC wurde zur Aufzeichnung des EEGs verwendet. Dieser war mit dem BrainAmp DC Amplifier (Brain Products GmbH, Germany) verbunden, an welchen wiederum das Electrode Input Board (Brain Products GmbH, Germany) angeschlossen war.

Für alle Untersuchungen und Stimulationen ausschließlich des LDLs wurden die ER-2 Tubephone Insert Earphones (Etymotic Research, Inc, Illinois) verwendet. Zur Testung des LDLs wurden die HDA 280 Audiometrie-Kopfhörer (Sennheiser electronic GmbH & Co. KG, Germany) eingesetzt. Die Lautstärkeüberprüfung der erstellten Stimuli erfolgte mittels des Schallpegelmessgeräts NTi Audio XL2 (NTi Audio AG, Lichtenstein).

2.3.2 Software

Die Audiometrie wurde mithilfe der Software multiThreshold (Hearing Research Lab University of Essex 2011 Volume 1, Issue 1) durchgeführt. Für das Tinnitus-Matching wurde das Programm Cycling '74 Max 7 verwendet. Mittels der Software MATLAB (Matlab R2017b, Mathworks, USA) wurden die akustischen Stimuli erstellt und in einem eigens dafür programmierten Skript präsentiert. Die Aufzeichnung des EEGs erfolgte durch das Programm BrainVision Recorder 1.20 (Brain Products GmbH, Germany).

2.4 Fragebögen

Zur Erhebung personen- und gesundheitsbezogener Daten wurde mittels SoSci Survey (Leiner, 2016) ein Onlinefragebogen realisiert und den Studienteilnehmern auf www.soscisurvey.de zur Verfügung gestellt. In den folgenden Kapiteln 2.4.1 – 2.4.5 werden die Inhalte und Auswertungsvorgaben der hier angewandten Fragebögen kurz erläutert.

2.4.1 Tinnitus Sample Case History Questionnaire (TSCHQ)

Mithilfe des Tinnitus Sample Case History Questionnaires (Langguth et al., 2007) wurden sowohl personenbezogene Daten als auch klinisch relevante Merkmale erfasst. Insgesamt beinhaltet er 35 Items, wobei in unserem Fall die Fragen „Sind sie Musiker?“ und „Nehmen Sie Psychopharmaka?“ noch hinzugefügt wurden. Der Fragebogen ermöglicht retrospektiv einen Vergleich der Patienten und die Analyse eventueller Prädiktoren für den Erfolg der Therapie.

2.4.2 Tinnitusfragebogen (TF)

Der Tinnitusfragebogen (Hallam, Jakes, & Hinchcliffe, 1988), welcher als validierte deutsche Version eingesetzt wurde (Goebel & Hiller, 1994) erfasst den subjektiven Schweregrad des Tinnitus-Empfindens. Der Test besteht aus 52 Items mit 6 Unterkategorien. Diese werden mithilfe der Abstufungen „stimmt“, „stimmt teilweise“ oder „stimmt nicht“ beantwortet. Durch Ermittlung der Punktezahl und Gewichtung der Unterkategorien können die vier unterschiedlichen Schweregrade geringfügig, mittel, schwer und sehr schwer bestimmt werden (Goebel & Hiller, 1994).

2.4.3 Tinnitus Handicap Inventory (THI)

Mit dem Tinnitus Handicap Inventory (Newman et al., 1996) der ebenfalls in der deutschsprachigen Version (Kleinjung, Fischer et al., 2007) verwendet wurde, kann der Einfluss des Tinnitus auf das alltägliche Leben der Patienten quantifiziert werden. Der Umfang beträgt 25 Fragen, die in eine emotionale, eine funktionale und eine katastrophale Subskala eingeteilt werden. Für die Antwortmöglichkeiten „Ja“, „gelegentlich“ oder „Nein“ werden Punkte vergeben, wodurch sich ein Zahlenwert zwischen 0 und 100 ergibt. Entsprechend der Punktezahl können fünf verschiedene Schweregrade vergeben werden.

2.4.4 Die deutsche Version des Big Five Inventory 2 (BFI-2)

Verwendet wurde die deutsche Version des Big Five Inventory 2 (Danner et al., 2016), welche auf dem englischen Original des BFI-2 (Soto & John, 2017) basiert. Mithilfe dessen wurden die fünf Persönlichkeitsdimensionen Extraversion, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit, Negative Emotionalität (früher: Neurotizismus) und Offenheit mit jeweils drei Facetten erfasst. Für die insgesamt 60 Items gibt es die fünf Antwortmöglichkeiten „stimme überhaupt nicht zu“, „stimme eher nicht zu“, „teils, teils“, „stimme eher zu“ und „stimme voll und ganz zu“. Je 12 Items werden dabei einer Dimension zugeordnet, von denen wiederum je 4 Items einer Facette angehören.

2.4.5 Geräuschüberempfindlichkeitsfragebogen (GÜF)

Mit dem German Questionnaire on Hypersensitivity to Sound (Blasing, Goebel, Flotzinger, Berthold, & Kroner-Herwig, 2010), wird die Auswirkung von Geräuschen auf Patienten mit Tinnitus quantitativ erfasst. Der Fragebogen besteht aus 15 Items.

Anhand der vier Antwortmöglichkeiten „stimmt nicht“, „stimmt manchmal“, „stimmt oft“, „stimmt immer“, für welche entsprechend Punkte vergeben werden, ergeben sich Werte zwischen 0 und 45. Diese können in fünf verschiedene Beeinträchtigungsgrade eingeteilt werden, wobei die Geräuschüberempfindlichkeit mit steigender Punktzahl zunimmt.

2.5 Audiometrie

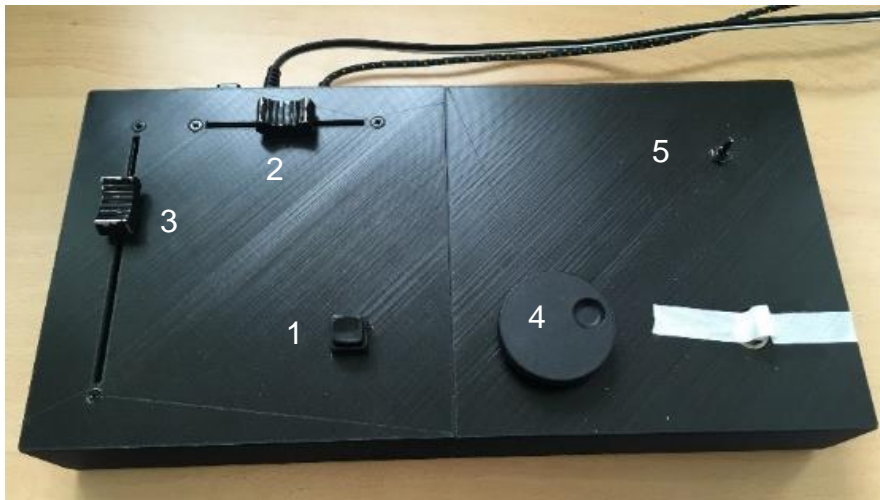
Nach Instruktion durch den Versuchsleiter führten die Studienteilnehmer alle Audiometrie-Tests selbständig am Patienten-PC durch. Auch wurde die korrekte Handhabung der ER-2 Insert Earphones anhand eines Schaubildes demonstriert, um einen korrekten Sitz zu gewährleisten.

Der erste Teil der Audiometrie beinhaltete die Erstellung eines Hörschwellen-Audiogramms, jeweils für das linke und rechte Ohr für die zehn unterschiedlichen Frequenzen von 125 Hz bis 8 kHz. Die Messung begann bei 30 dB und steigerte sich in 10 dB Schritten, bis die Probanden angaben, den Ton zu hören. Anschließend wurde mit 2 dB Schritten fortgefahren.

Im zweiten Teil der Audiometrie wurde die Unbehaglichkeitsschwelle, engl. Loudness Discomfort Level (LDL) für die individuelle Tinnitusfrequenz bestimmt. Den Probanden wurden Töne präsentiert, welche sie bezüglich der Lautstärke als „angenehm“, „laut“ oder „unangenehm“ bewerten sollten. Die Unbehaglichkeitsschwelle war erreicht, sobald der Ton als unangenehm empfunden wurde.

2.6 Tinnitus-Matching

Zur Erstellung der akustischen Stimuli war die Bestimmung der individuellen Tinnitusfrequenz von größter Bedeutung. Deshalb wurden den Probanden zunächst die vier gängigsten Tinnitustypen präsentiert, anhand derer sie Ihren eigenen Tinnituston vergleichen sollten. Diese beinhalteten einen 4 kHz und 7,5 kHz Sinuston, weißes Rauschen und einen sog. Kettle, d.h. eine Mischung aus einem Sinuston und weißem Rauschen. Anschließend wurde den Teilnehmern anhand eines Übungsmoduls der Unterschied zwischen Tonlautstärke und Tonhöhe und der Umgang mit dem Matching-Gerät (siehe Abbildung 3) erklärt.



- 1 Ein-/Ausschalttaste
- 2 Ohrenseite
- 3 Lautstärkeregler
- 4 Frequenzregler
- 5 Oktavwechsler

Abbildung 3: Matching-Gerät mit Legende (Quelle: eigene Aufnahme)

Mithilfe dessen sollten die Probanden nun ihre eigene Tinnitusfrequenz und -lautstärke bestimmen, was als sog. Matching bezeichnet wird. Anhand des vorher erstellten Audiogramms wurde die Frequenz des größten Hörverlustes ermittelt. Als Ausgangswert wurde eine Frequenzgruppe darunter und die dazugehörige Hörschwelle plus 10 dB voreingestellt. Bei unilateralem Tinnitus wurde der Ton auf der kontralateralen Seite eingespielt. Bei bilateralem Tinnitus wurde die Ohrenseite gewählt, welche den geringeren Hörverlust im Audiogramm zeigte. Bei gleicher Hörleistung wurde der Ton beidseitig präsentiert. Die Testperson sollte nun vier Mal ihre individuelle Tinnitusfrequenz und -lautstärke bestimmen und nach jedem Durchgang anhand einer numerischen Skala mit den Werten von 1 bis 10 angeben, wie gut der eingestellte Ton mit ihrem eigenen Tinnituston übereinstimmte. Dabei bedeutet 1 gar keine Übereinstimmung und 10 perfekte Übereinstimmung. Nach Beendigung des Matchings wurde die Versuchsperson gefragt, ob sich der Tinnitus dadurch verändert hat. Anhand der höchsten Bewertung des eingestellten Tinnitustons ermittelte der Versuchsleiter dann die beste Tinnitusfrequenz. Wurden mehrere Matchingfrequenzen mit der gleichen Zahl bewertet, entschied der Versuchsleiter, orientierend am Mittelwert, mit welcher Frequenz fortgefahren wurde.

Im Anschluss wurde nun das Sensation Level (SL) für die eben ermittelte beste Tinnitusfrequenz bestimmt. Dies ist die Lautstärke, bei welcher der eingespielte Ton, gerade so akustisch wahrnehmbar ist. Die Probanden wurden dazu gebeten, mit dem

Lautstärkereger des Matching-Gerätes so lange nach oben zu fahren, bis sie den Ton ganz leise wahrnahmen und somit ihre Hörschwelle für diese Frequenz erreichten. Ebenso wurde mithilfe des Matching-Gerätes das Minimum-Masking-Level (MML) ermittelt. Dies ist diejenige Lautstärke, welche nötig ist, um den Tinnitus zu überdecken bzw. zu maskieren. Hierzu fuhr der Studienteilnehmer wieder mit dem Lautstärkereger nach oben, bis er seinen eigenen Tinnitus nicht mehr wahrnahm und anstelle dessen nur noch das eingespielte Wasserfallrauschen hörte.

2.7 Elektroenzephalographie (EEG)

Zur Ableitung der Potentialschwankungen von der Kopfoberfläche wurde vor der akustischen Stimulation das EEG montiert. Verwendet wurden hierzu EEG-Kappen mit 62 Elektroden (BrainCap; EasyCap, Germany) plus einer Referenzelektrode (FCz) und einer Erdung (Ground), entsprechend dem Kopfumfang der Versuchsperson in den Größen 54 cm, 56 cm oder 58 cm Umfang. Die Elektroden wurden nach dem 10-20-System (Jasper, 1991) platziert. Hierzu musste die Distanz von Nasion bis Inion abgemessen werden und eine Markierung, sowohl auf der Hälfte als auch bei 10% der Distanz ab Nasion, gesetzt werden. Zusätzlich wurde die Strecke zwischen den präaurikulären Punkten über dem Kopf gemessen und ebenfalls die Hälfte davon ermittelt. Der Schnittpunkt beider Markierungen zeigte die Mitte des Kopfes, wo die Elektrode Cz platziert werden sollte. Die Elektrode Fpz musste direkt über der Markierung vorn am Nasion sitzen. Um die Impedanzen, d.h. die Widerstände zwischen Elektroden und Kopfhaut, auf 0-10 k Ω zu reduzieren wurde die Kopfhaut unter den Elektroden zunächst mit Alkohol (Isopropylalkohol 70%) entfettet, anschließend mit Elektrodengel (Abralyt HICl) aufgefüllt und mithilfe eines Wattestäbchens die Kopfhaut aufgeraut. Aufgezeichnet wurde das EEG mit dem Programm BrainVision Recorder 1.20 (Brain Products GmbH, Germany). Die Samplingrate, d.h. die Abtastrate mit der das Analogsignal gemessen und in ein zeitdiskretes Signal umgewandelt wurde, betrug dabei 500 Hz.

Vor der Aufzeichnung des EEGs wurde die Testperson instruiert sich so wenig wie möglich zu bewegen, eine bequeme aufrechte Position einzunehmen, beide Beine auf den Boden zu stellen, die Schultern hängen zu lassen, nicht mit den Zähnen zu knirschen oder mit der Stirn zu runzeln und so wenig wie möglich zu blinzeln, während sie die Augen auf ein Fixierkreuz auf dem Bildschirm vor ihnen gerichtet haben.

2.8 Akustische Stimulation

2.8.1 Stimuli erstellen und präsentieren

Zur Erstellung der Stimuli wurde die jeweils beste individuelle Tinnitusfrequenz, welche durch das Matching ermittelt wurde, als auch das SL benötigt. Diese wurden in ein eigens programmiertes Skript in MATLAB eingegeben. Die präsentierte Lautstärke errechnete sich aus dem jeweils individuellen SL plus 65 dB, wobei eine Maximallautstärke von 85 dB nicht überschritten wurde. Die fünf Töne basierten alle auf der individuellen Tinnitusfrequenz. Die Amplitudenmodulation erfolgte zum einen mit 10 Hz und zum anderen mit 23 Hz. Zur Erstellung des tieffrequenten Tons wurde die individuelle Tinnitusfrequenz zusätzlich um drei Oktaven vertieft, d.h. dreimal halbiert. So entstanden der 10 Hz amplitudenmodulierte Tinnituston (AM10), der 23 Hz amplitudenmodulierte Tinnituston (AM23), der 10 Hz amplitudenmodulierte Tiefton (AM10deep) und der 23 Hz amplitudenmodulierte Tiefton (AM23deep). Als Kontrollton wurde der unmodulierte Ton auf der individuellen Tinnitusfrequenz (iTin) verwendet. Die Stimulation erfolgte binaural über die Insert Earphones. Die graphische Darstellung der fünf Stimuli am Beispiel einer Tinnitusfrequenz von 6000 Hz über eine Sekunde (1000 ms) ist in Abbildung 4 zu sehen. Die Skalen wurden entsprechend der Oktavierung für die Tieftöne angepasst.

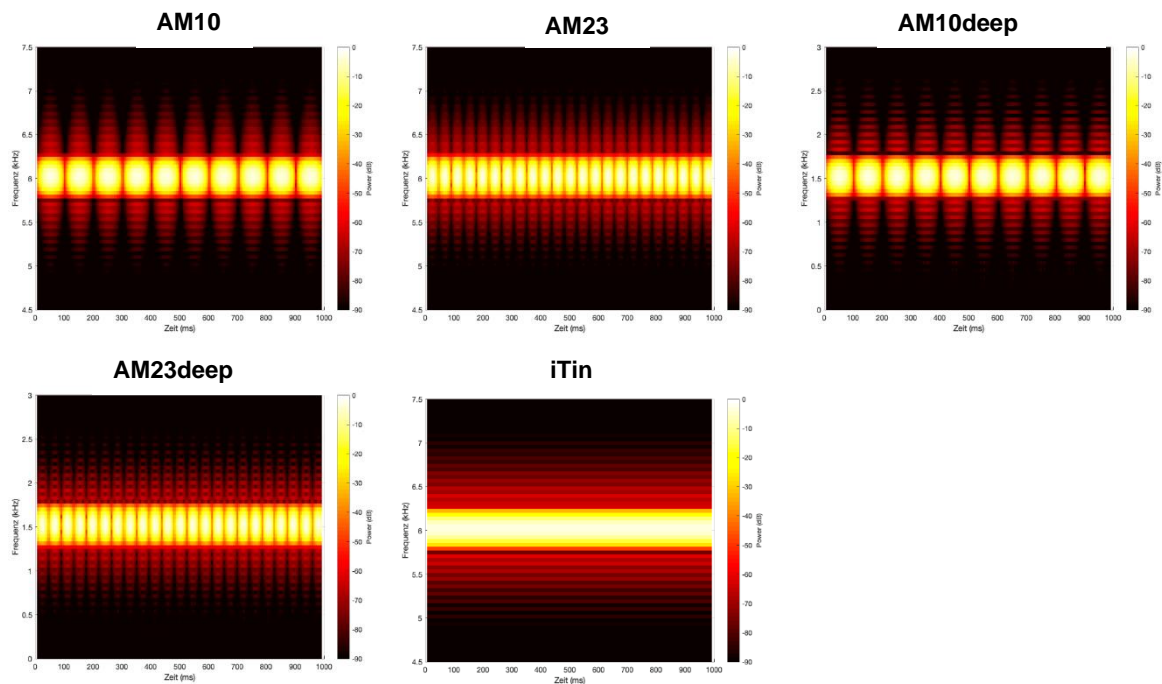


Abbildung 4: Frequenzspektren der Stimuli für eine Tinnitusfrequenz von 6000 Hz über 1 Sek.

2.8.2 Stimulationsablauf

Der Ablauf der akustischen Stimulation, welcher in Abbildung 5 graphisch veranschaulicht ist, wurde der Versuchsperson anhand eines Dummyskripts erklärt.

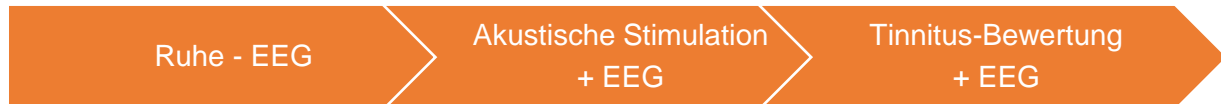


Abbildung 5: Zeitlicher Ablauf der akustischen Stimulation: Insgesamt 9 Minuten, unterteilt in drei Abschnitte, bestehend aus je 3 Minuten für jeden Stimulus

Während der gesamten Stimulation wurde ein EEG aufgezeichnet, weshalb die Probanden ihre Augen immer geöffnet lassen und auf das Fixierkreuz vor Ihnen schauen sollten. Der Ablauf begann mit der Aufzeichnung eines 3-minütigen Ruhe-EEGs. Danach folgte die akustische Stimulation mit einem der fünf in *Kapitel 2.8.1* beschriebenen Tönen. Während der 3-minütigen akustischen Stimulation wurde die Testperson gebeten, ein Handzeichen zu geben, wenn Sie ihren eigenen Tinnitus durch die akustische Stimulation nicht mehr hören konnte. Diese Zeit bis zur Suppression wurde mit der Stoppuhr gemessen. Direkt im Anschluss an die 3-minütige akustische Stimulation wurden die Probanden dazu aufgefordert ihre Tinnituslautstärke im Vergleich zu vor der Stimulation anzugeben. Dies erfolgte anhand einer Computertastatur, welche mit den Prozentzahlen von 0% bis 110% in Zehnerschritten beschriftet war. Dabei bedeutete 0%, dass der Tinnitus vollkommen unterdrückt wurde und nicht mehr hörbar war, 100%, dass der Tinnitus gleich laut geblieben ist und 110%, dass der Tinnitus nach der akustischen Stimulation lauter geworden ist. Die Versuchsperson wurde zur Bewertung ihrer Tinnituslautstärke insgesamt sieben Mal im Abstand von 30 Sekunden aufgefordert. Zwischen jedem 9-minütigen Stimulationsblock fand eine kurze Pause statt, bis die Tinnituslautstärke wieder bei 100% lag.

2.8.3 Emotionale Bewertung der Stimuli

Nach der gesamten akustischen Stimulation sollten die Probanden die präsentierten Stimuli emotional bewerten. Dazu wurden die Töne noch einmal kurz in einer balanciert randomisierten Reihenfolge eingespielt. Anhand zweier neustufiger Skalen sollten die Studienteilnehmer bewerten, ob sie den Ton einerseits als „angenehm“ oder

„unangenehm“ und andererseits als „beruhigend“ oder „aufregend“ empfanden. Diese beiden Skalen wurden mithilfe von Self-Assessment-Manikins (Bradley & Lang, 1994) bildlich veranschaulicht und trugen die Beschreibung Valenz, d.h. emotionale Wertigkeit und Arousal, d.h. Aktivierung.

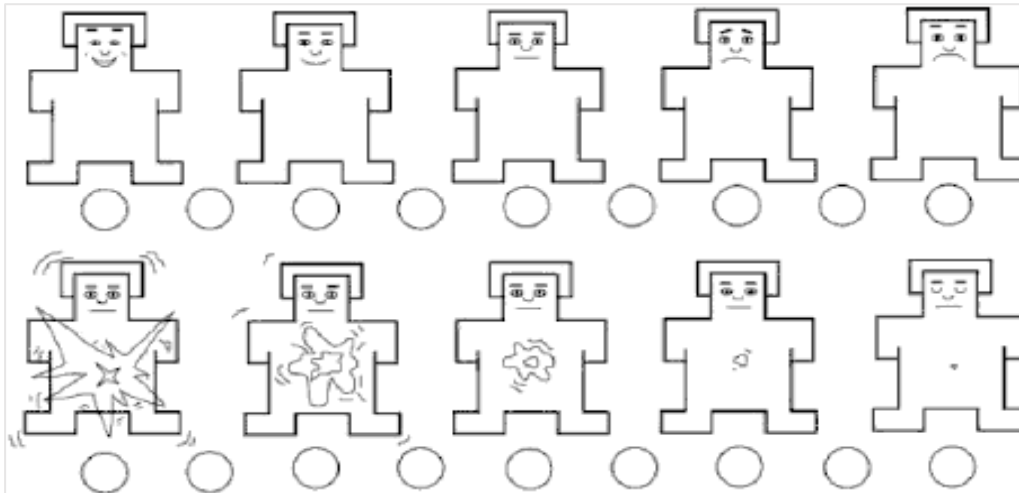


Abbildung 6: Self-Assessment-Manikins (Bradley & Lang, 1994) zur Bewertung der Stimuli nach Valence (obere Reihe) und Arousal (untere Reihe)

2.9 Datenanalyse

2.9.1 EEG-Verarbeitung

Zur Aufbereitung der aufgezeichneten EEGs wurde MATLAB (Matlab R2017b, Mathworks, USA) verwendet. Zunächst wurden die EEG-Daten mit einem Hochpass-Filter von 0,5 Hz und einem Tiefpassfilter von 45 Hz gefiltert. Anschließend erfolgte die Inspektion der EEG-Daten auf verrauschte Kanäle, welche markiert und später interpoliert wurden. In einer Unabhängigkeitsanalyse der einzelnen Kanäle, was als Independent Component Analysis (ICA) bezeichnet wird, wurden Kanäle mit horizontalen und vertikalen Augenartefakten identifiziert und herausgeschnitten. Zusätzlich wurde manuell noch einmal auf Augenbewegungen geprüft und entsprechende Komponenten entfernt. Abschließend fand eine visuelle Inspektion der EEGs auf Muskelartefakte statt, wonach entsprechende 2-Sekunden-Segmente herausgeschnitten wurden.

Für die Power Spektrum Analyse wurden die vorverarbeiteten EEG-Daten dann in Fieldtrip Format (Oostenveld, Fries, Maris, & Schoffelen, 2011) konvertiert und

anschließend mithilfe von MATLAB (Matlab R2017b, Mathworks, USA) berechnet. Die Power-Spektrum Analyse beschränkte sich dabei auf die Auswertung des Alpha-Frequenzbandes (8 – 12 Hz).

2.9.2 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten aus der Audiometrie, dem Matching und der Self-Assessment-Manikin-Skala zur emotionalen Bewertung der Stimuli wurden in eine Excel-Tabelle eingetragen. Dasselbe erfolgte für die Werte der Tinnituslautstärke nach der akustischen Stimulation, die Reaktionszeiten und die Reihenfolge der Stimuli. Die Antworten aus den Fragebögen von SoSci Survey (Leiner, 2016) wurden als gesamter Datensatz heruntergeladen und als SPSS-Datei gespeichert. Anschließend erfolgte die Umkodierung der Werte entsprechend der Auswertungsvorgaben der einzelnen Fragebögen und die Berechnung der Scores. Nach Abschluss der Studie wurden alle Daten gesammelt zur statistischen Auswertung in SPSS 26.0 ("IBM SPSS Statistics," 2019) importiert.

Die statistische Berechnung erfolgte mithilfe einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung. Faktoren waren jeweils Stimuli und Zeit sowie Modulationsrate und Carrierfrequenz. Abhängige Variablen waren jeweils Tinnituslautstärke und Alpha-Power. Die Testung auf Normalverteilung mittels Shapiro Wilk Test ergab eine Verletzung der Normalverteilung. Eine parametrische Testung war jedoch aufgrund der Annahme des zentralen Grenzwertsatzes möglich, da eine Stichprobengröße von mehr als 30 Probanden vorlag. Die Überprüfung der Daten auf Sphärizität erfolgte mit dem Mauchly-Test. Dieser ergab eine Verletzung der Sphärizität, weshalb im Folgenden die Greenhouse Geisser korrigierten Werte interpretiert wurden. Um signifikante Haupteffekte zu überprüfen wurden post-hoc T-Tests für abhängige Stichproben berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf 0.05 festgelegt. Zur Bestimmung der Stärke des linearen Zusammenhangs zweier Variablen wurden Pearson-Korrelationen berechnet. Ein Korrelationskoeffizient von 1 beschreibt dabei einen stark positiven und -1 einen stark negativen Zusammenhang.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobe

Insgesamt umfasste die Stichprobe 42 Probanden. Davon waren 29 (60.00%) männlich und 13 (31.00%) weiblich. 28 (66.70%) Personen gaben an, in einer festen Partnerschaft oder Ehe zu leben, wohingegen 14 (33.30%) alleinstehend waren bzw. geschieden oder getrennt lebend. Mehr als die Hälfte (59.50%) besaßen einen höheren Schulabschluss wie Fach-/Abitur bzw. einen Abschluss an einer Fach-/Hochschule. Weitere klinische Merkmale, sowie die Ergebnisse aus den Fragebögen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Klinische und tinnitusbezogene Merkmale der Probanden (n = 42)

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Median
Alter (Jahre)	51.98	11.86	23	67	55.0
Tinnitusdauer (Monate)	111.50	75.38	18	280	95.0
VAS Tinnituslautheit (0 - 100)	60.60	24.72	15	100	62.5
Tinnituswahrnehmung (%)	63.50	29.95	8	100	70.0
TF (0 – 84)	39.93	15.76	17	71	36.0
THI (0 – 100)	35.43	21.23	4	80	34.0
GUF (0 – 30)	10.74	6.46	0	23	10.0
Extraversion (0 – 60)	38.55	6.94	23	54	40.5
Verträglichkeit (0 – 60)	44.38	5.39	29	57	45.0
Gewissenhaftigkeit (0 – 60)	47.52	6.93	34	60	47.0
Neg. Emotionalität (0 – 60)	34.74	7.52	18	52	35.0
Offenheit (0 – 60)	41.02	6.52	31	53	39.0

Hinsichtlich Lateralität und Qualität des Tinnitus konnten folgende Eigenschaften erhoben werden. 9 Personen beschrieben einen einseitigen Tinnitus. 6 davon im rechten und 3 im linken Ohr. 26 Personen gaben einen beidseitigen Tinnitus an. Bei 7 ging die Tendenz zum linken Ohr, bei 8 zum rechten Ohr und bei 11 waren beide Seiten gleichstark betroffen. 6 Personen nahmen den Tinnitus im inneren des Kopfes wahr und 1 Person an einer anderen Stelle. 33 Personen (78.60%) beschrieben ihren

Tinnitus als Ton, 2 als Lärm und 4 als Grillen, nur 3 konnten ihren Tinnitus in keine der Kategorien einordnen. Etwa die Hälfte der Probanden gab eine zeitliche Lautstärkeveränderung ihres Tinnitus an. Zudem waren 29 (69.00%) Probanden in der Lage, ihren Tinnitus durch ein Geräusch zu überdecken.

3.2 Tinnitus-Matching und Audiometrie

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse des Matchings und der Audiometrie dargestellt. Bei der Ermittlung des Minimum Masking Levels (MML) gelang es zwei Probanden nicht, ihren Tinnitus vollständig zu überdecken, weshalb hier mit $n = 40$ gerechnet wurde. Tabelle 2 fasst die Werte des Matchings zusammen.

Tabelle 2: Ergebnisse des Tinnitus-Matchings gemittelt für alle Probanden

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Median
Tinnitusfrequenz (Hz)	6382.42	2864.69	1004	15795	6159
Tinnituslautstärke (dB)	54.23	16.45	26	90	56
SL (dB)	50.00	17.50	21	89	47
MML (dB)	62.25	15.16	37	90	62

Die Ergebnisse der Audiometrie sind in Abbildung 7 als gemittelte Hörschwellen aller Probanden mit Standardabweichungen dargestellt. Dabei konnte ein Hörverlust vor allem im Hochtonbereich für beide Ohren ermittelt werden.

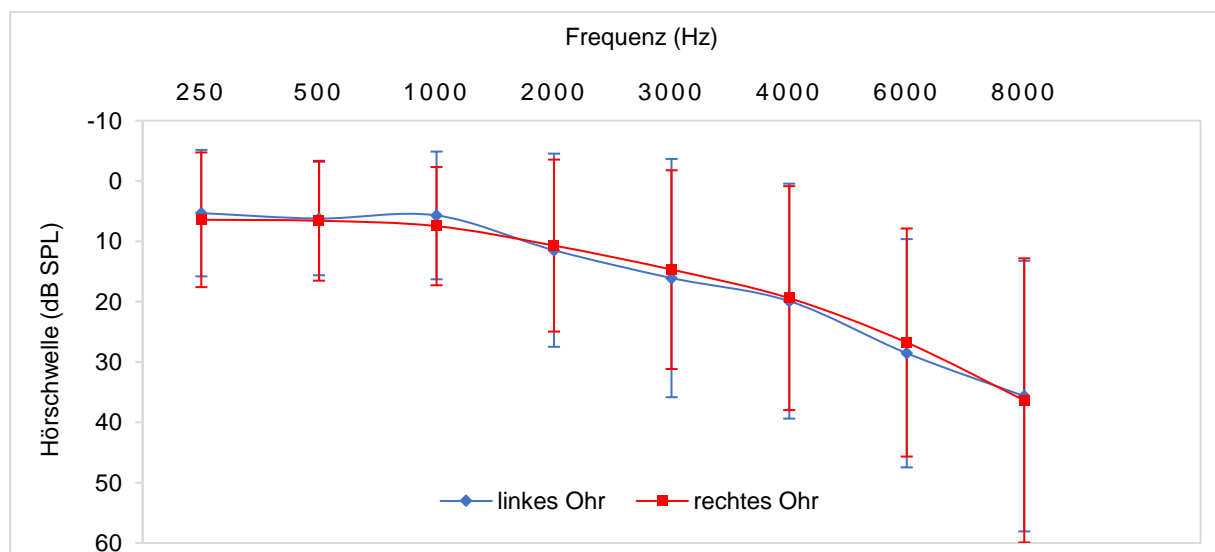


Abbildung 7: Hörschwellenaudiogramm aller Probanden

3.3 Tinnitussuppression

Hauptkriterium der Studie war die Reduktion der Tinnituslautstärke im Anschluss an die akustische Stimulation. Es zeigte sich, dass alle fünf Stimuli im Mittel eine Suppression des Tinnitus bewirken konnten. Vergleicht man die Mittelwerte der Tinnituslautstärke über den gesamten Zeitraum von 180 Sekunden, ergab sich dabei der stärkste Effekt für AM10deep mit einer Tinnituslautstärke von 83.87% des Ausgangswertes (siehe Tabelle 3). Der unmodulierte iTin bewirkte die geringste Lautstärkereduktion.

Tabelle 3: Mittlere Tinnituslautstärke in % über 180 Sekunden nach der akustischen Stimulation

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Median
iTin	91.32	13.53	51.42	108.57	95.71
AM10	88.40	18.55	42.85	110.00	97.14
AM23	88.43	20.42	24.28	110.00	97.14
AM10deep	83.87	20.70	5.71	104.29	87.86
AM23deep	88.23	12.57	57.14	110.00	89.29

3.3.1 Ergebnisse der Gesamtheit aller Stimuli

Bei Betrachtung aller 210 Stimulationen konnte festgestellt werden, dass sich die Tinnituslautstärke der 42 Probanden durch die akustische Stimulation unterschiedlich stark veränderte. Auswirkungen wurden danach eingeteilt, ob der Tinnitus nach der akustischen Stimulation im Mittel über die gesamten 180 Sekunden, lauter (> 100%), gleich laut (100%), gering leiser ($\geq 50\%$) oder stark leiser (< 50%) empfunden wurden. Entsprechende Verteilung der Häufigkeiten ist in Abbildung 8 dargestellt.

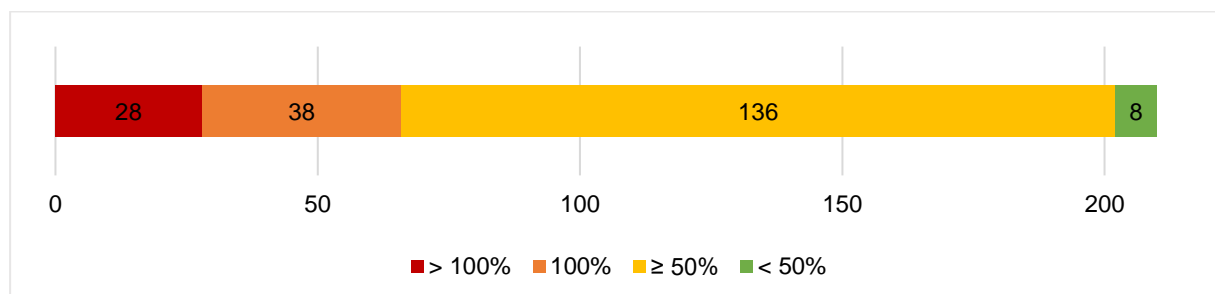


Abbildung 8: Häufigkeit der Effekte auf die Tinnituslautstärke aller Stimuli über 180 Sek. (n = 210)

Insgesamt bewirkten zwei Drittel der Stimulationen eine geringe bzw. in 3.80 % davon sogar eine starke Reduktion der Tinnituslautstärke. Nach 28 der 210 Stimulationen wurde der Tinnitus lauter empfunden, dies entspricht 13.33%. Die Verschlechterung des Tinnitus hielt allerdings nur wenige Minuten an und war bis zur nächsten Stimulation auf das Ausgangsniveau zurückgekehrt. Lediglich in einem Fall wurde eine Verstärkung der Tinnituslautstärke über den Beobachtungszeitraum hinaus notiert. 18.09% der Stimulationen konnten keine Veränderung der Tinnituslautstärke hervorrufen.

Abbildung 9 zeigt hierzu die individuellen Verläufe der Tinnituslautstärke im Anschluss an die akustische Stimulation aller 42 Probanden. Hier zeigten sich sowohl inter- als auch intrapersonelle Unterschiede für die einzelnen Stimuli.

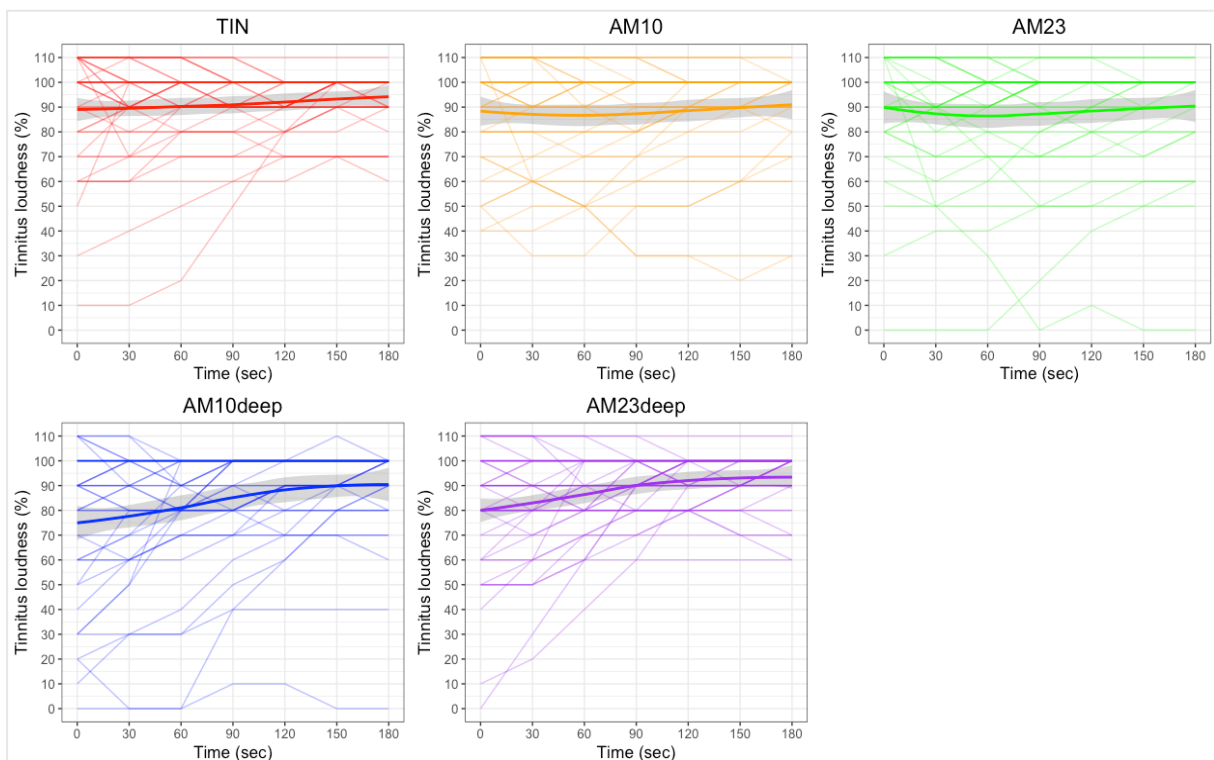


Abbildung 9: Individuelle Tinnituslautstärke in % nach der akustischen Stimulation über 180 Sek.

3.3.2 Ergebnisse für die einzelnen Stimuli

Stellt man die Häufigkeiten der Effekte für jeden Stimulus einzeln dar, waren leichte Unterschiede in deren Ausprägung zu erkennen (siehe Abbildung 10). Wirksamste Stimuli waren mit gleich vielen positiven Effekten AM10deep, sowie AM23deep, wobei AM10deep in drei der 31 Stimulationen eine mehr als fünfzigprozentige Reduktion der

Tinnituslautstärke erzielte. Gleichzeitig hatten die beiden Tieftöne die geringste Anzahl der Zunahmen der Tinnituslautstärke mit jeweils nur 7.01 %. Häufigste negative Effekte, im Sinn einer Tinnituszunahme, zeigten sich für AM23 mit 19.00 %.

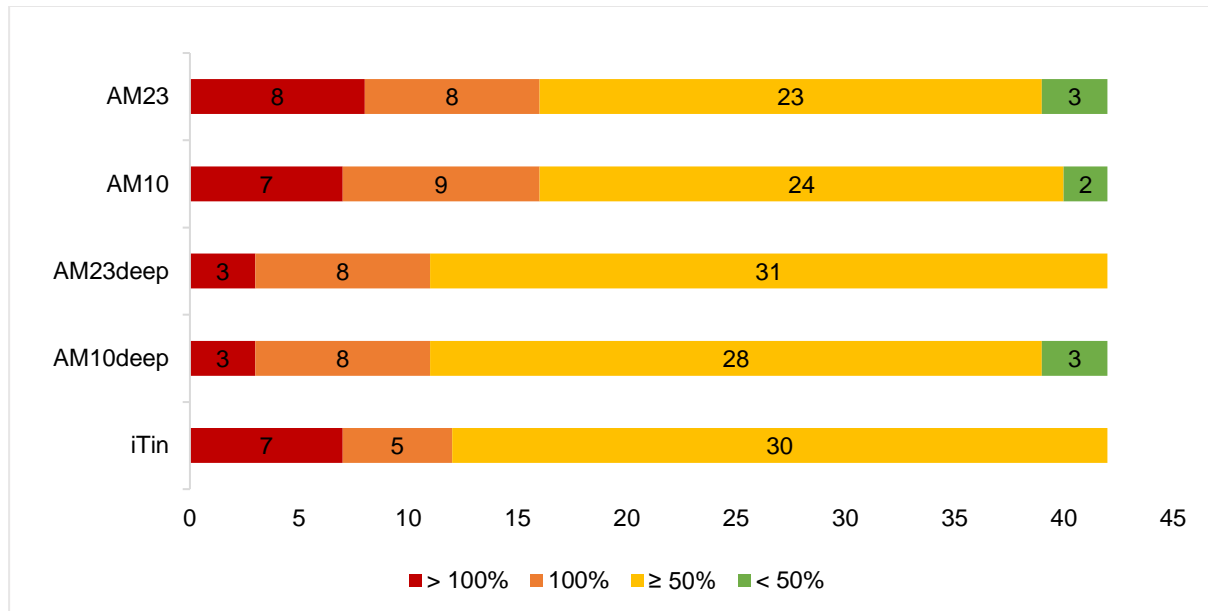


Abbildung 10: Absolute Häufigkeiten der Effekte auf die Tinnituslautstärke für jeden Stimulus über 180 Sek.

Nach Betrachtung der Tinnituslautstärke über den gesamten Zeitraum von drei Minuten wurden anschließend die Stimuli zu den sechs Zeitpunkten von 0 bis 180 Sekunden verglichen. Graphisch ergab dies fünf ähnlich verlaufende Kurven mit Standardabweichungen (siehe Abbildung 11). Dabei gilt, je niedriger der Wert auf der y-Achse ist, desto stärker fand eine Reduktion der Tinnituslautstärke statt.

Die stärkste Lautstärkereduktion, unmittelbar im Anschluss an die Stimulation (Zeitpunkt 0), konnte für AM10deep mit einer Tinnituslautstärke von 75,00% des Ausgangswertes verzeichnet werden. Gefolgt von AM23deep mit 80,24%. iTin sowie AM23 hatten mit rund 90,00% die geringste Auswirkung. Nach drei Minuten befand sich die Tinnituslautstärke für alle Stimuli wieder bei mindestens 90,00% des Ausgangswertes. Im Anhang sind die Mittelwerte für die Tinnituslautstärke zu den sechs Zeitpunkten von 0 bis 180 Sekunden für alle Stimuli aufgeführt (siehe Tabelle A1 im Anhang).

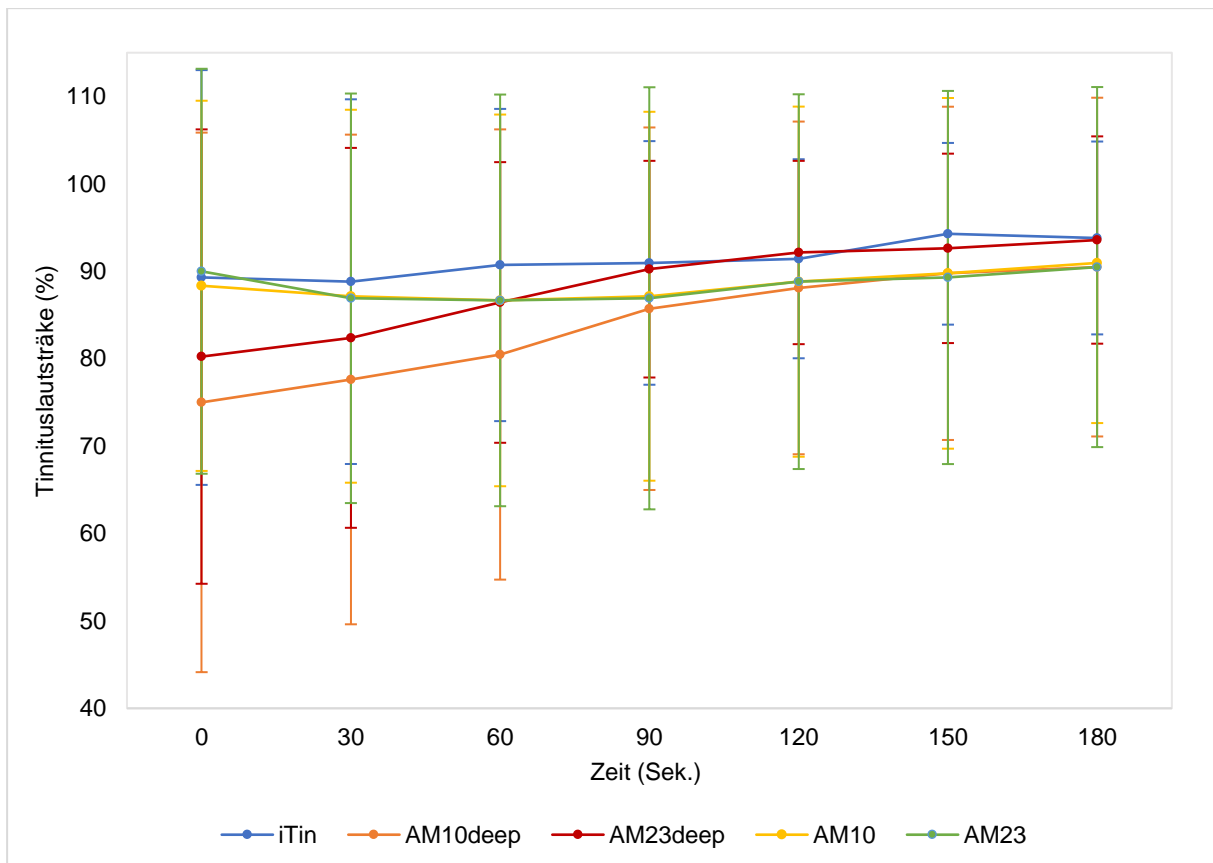


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der mittleren Tinnituslautstärke in % im Anschluss an die akustische Stimulation für alle fünf Stimuli über 180 Sek.

Zur Identifizierung des besten Stimulus wurde mithilfe einer zweifaktoriellen ANOVA (Faktoren: Stimuli, Zeit, Stimuli*Zeit, Modulationsrate und Carrierfrequenz) überprüft, ob es signifikante Unterschiede zwischen den fünf Stimuli bezüglich der Reduktion der Tinnituslautstärke gab. Die Berechnungen erfolgten anhand der Mittelwerte der Tinnituslautstärke von 0 bis 90 Sekunden, da nur mit kurzzeitigen Suppressioneffekten zu rechnen war (vergleiche Tabelle 3).

Tabelle 4: Mittelwerte der Tinnituslautstärke über den Zeitraum von 0 bis 90 Sek.

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Median
iTin	89.94	17.99	22.50	110.00	95.00
AM10	87.32	19.94	40.00	110.00	96.25
AM23	87.62	21.88	5.00	110.00	96.25
AM10deep	79.70	24.79	7.50	105.00	86.25
AM23deep	84.82	17.70	32.50	110.00	87.50

In der Varianzanalyse (vergleiche Tabelle 5) zeigten sich signifikante Effekte auf die Tinnituslautstärke für die fünf Stimuli sowohl unabhängig von der Zeit (Stimuli) als auch im zeitlichen Verlauf (Stimuli * Zeit). Zudem konnten bei der Untersuchung der Modulationsrate (10 Hz bzw. 23 Hz) und der Carrierfrequenz (Tinnitusfrequenz bzw. Tiefton) signifikante Unterschiede für die Carrierfrequenz festgestellt werden.

Tabelle 5: Ergebnisse der Varianzanalyse für die Faktoren: Stimuli, Zeit, Stimuli*Zeit, Modulationsrate, Carrierfrequenz und Modulationsrate*Carrierfrequenz

	F - Wert	p - Wert
Stimuli	3.552	0.019
Zeit	2.616	0.104
Stimuli * Zeit	5.406	0.001
Modulationsrate	2.611	0.114
Carrierfrequenz	5.343	0.026
Modulationsrate * Carrierfrequenz	1.077	0.310

Größter Unterschied zwischen den einzelnen Stimuli über den Zeitraum von 0 bis 90 Sekunden resultierte in den post-hoc T-Tests für AM10deep vs. iTin ($T = 2.996$; $df = 41$; $p = 0.005$). Daneben zeigten sich signifikante Unterschiede für AM10deep vs. AM10 ($T = 2.170$; $df = 41$; $p = 0.036$), AM10deep vs. AM23 ($T = 2.846$; $df = 41$; $p = 0.007$), AM10deep vs. AM23deep ($T = - 2.035$; $df = 41$; $p = 0.048$) und iTin vs. AM23deep ($T = 2.284$; $df = 41$; $p = 0.028$).

Die Ergebnisse der post-hoc Kontraste für die Kombination aus Stimuli * Zeit, d.h. die Stimuli im zeitlichen Verlauf, sind in Tabelle 6 aufgeführt. Signifikante Unterschiede sind hervorgehoben. Zum Zeitpunkt 0 unterschied sich die Stärke der Tinnitus-suppression für den Stimulus AM10deep von allen vier Stimuli signifikant.

Bei Betrachtung der unterschiedlichen Carrierfrequenzen ergab lediglich der Vergleich der 10 Hz amplitudenmodulierten Töne AM10 vs. AM10deep ein signifikantes Ergebnis ($T = 2.170$; $df = 41$; $p = 0.036$). Für die 23 Hz amplitudenmodulierten Töne konnte kein signifikanter Unterschied gezeigt werden ($T = 0.953$; $df = 41$; $p = 0.346$). Dies gilt ebenso für die Faktoren Zeit, Modulationsrate und Modulationsrate*Carrierfrequenz.

Tabelle 6: Post-hoc Kontraste für die Stimuli im zeitlichen Verlauf (Stimuli * Zeit)

	0 s		30 s		60 s		90 s	
	T	p	T	p	T	p	T	p
iTin – AM10	0.521	0.605	0.685	0.497	1.662	0.104	1.494	0.143
iTin – AM23	- 0.178	0.859	0.459	0.649	1.112	0.273	1.245	0.220
iTin – AM10deep	3.660	0.001	2.706	0.010	2.737	0.009	1.808	0.078
iTin – AM23deep	2.631	0.012	2.085	0.043	1.872	0.068	0.433	0.667
AM10 – AM23	- 0.484	0.631	0.069	0.945	0.000	1.000	0.078	0.938
AM10 – AM10deep	3.136	0.003	2.510	0.016	1.612	0.115	0.456	0.651
AM10 – AM23deep	2.166	0.036	1.487	0.145	0.085	0.933	- 1.032	0.308
AM23 – AM10deep	3.717	0.001	2.966	0.005	2.031	0.049	0.439	0.663
AM23 – AM23deep	2.947	0.005	1.382	0.174	0.070	0.944	- 0.890	0.378
AM10deep – AM23deep	- 2.087	0.043	- 1.786	0.082	- 2.030	0.049	- 1.541	0.131

3.4 Alpha-Power

Als zweites Hauptkriterium untersuchten wir die Auswirkung der akustischen Stimulation auf die Hirnaktivität. Augenmerk lag hierbei auf der Alpha-Power im auditorischen Cortex, da Tinnitus mit einer reduzierten Alpha-Aktivität assoziiert wird.

3.4.1 Veränderung der Alpha-Power

Laut Hypothese 2 bewirken amplitudenmodulierte Töne mit einer Modulationsrate von 10 Hz die stärkste Veränderung im Alpha-Frequenzbereich (8 – 12 Hz). Diese Annahme basiert auf der Theorie des Entrainments, wonach sich die Gehirnströme an einen externen Rhythmus anpassen. Insgesamt führten alle fünf getesteten Stimuli im Mittel zu einer Abnahme der Alpha-Power (vergleiche Tabelle 7).

Tabelle 7: Alpha-Power in μV vor (pre) und nach (post) der Stimulation sowie die Differenz post - pre (diff.) aller fünf Stimuli

	MW (pre)	SD (pre)	MW (post)	SD (post)	MW (diff.)	SD (diff.)
iTin	0.74	0.82	0.61	0.65	- 0.12	0.33
AM10	0.67	0.68	0.58	0.59	- 0.09	0.25
AM23	0.65	0.71	0.62	0.73	- 0.03	0.16
AM10deep	0.65	0.63	0.57	0.59	- 0.08	0.20
AM23deep	0.69	0.75	0.59	0.65	- 0.10	0.20

Zur Identifikation des wirkvollsten Stimulus auf die Alpha-Power wurde eine ANOVA mit den Faktoren Stimuli, Zeit und Stimuli*Zeit durchgeführt. Entsprechende Ergebnisse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Ergebnisse der ANOVA: Änderung der Alpha-Power in Abhängigkeit von Stimulus, Zeit und Stimuli * Zeit

	F - Wert	p - Wert
Stimuli	1.553	0.204
Zeit	10.533	0.002
Stimuli * Zeit	1.434	0.244

Für den Faktor Zeit konnte mithilfe von post-hoc T-Tests ein signifikanter Unterschied für die Alpha-Power vor und nach der Stimulation ermittelt werden. Größter Effekt zeigte sich für AM23deep (T = 3.168; df = 41; p = 0.003), gefolgt von AM10deep (T = 2.705; df = 41; p = 0.010), iTin (T = 2.431; df = 41; p = 0.020) und AM10 (2.424; df = 41; p = 0.020). AM23 war nicht signifikant (Z = 1,331; df = 41; p = 0,191). Abbildung 12 und Abbildung 13 stellen die Abnahme der Alpha-Power in μV mit entsprechenden Standardabweichungen und die zugehörige topographische Verteilung für die Zeitpunkte vor und nach der Stimulation graphisch dar.

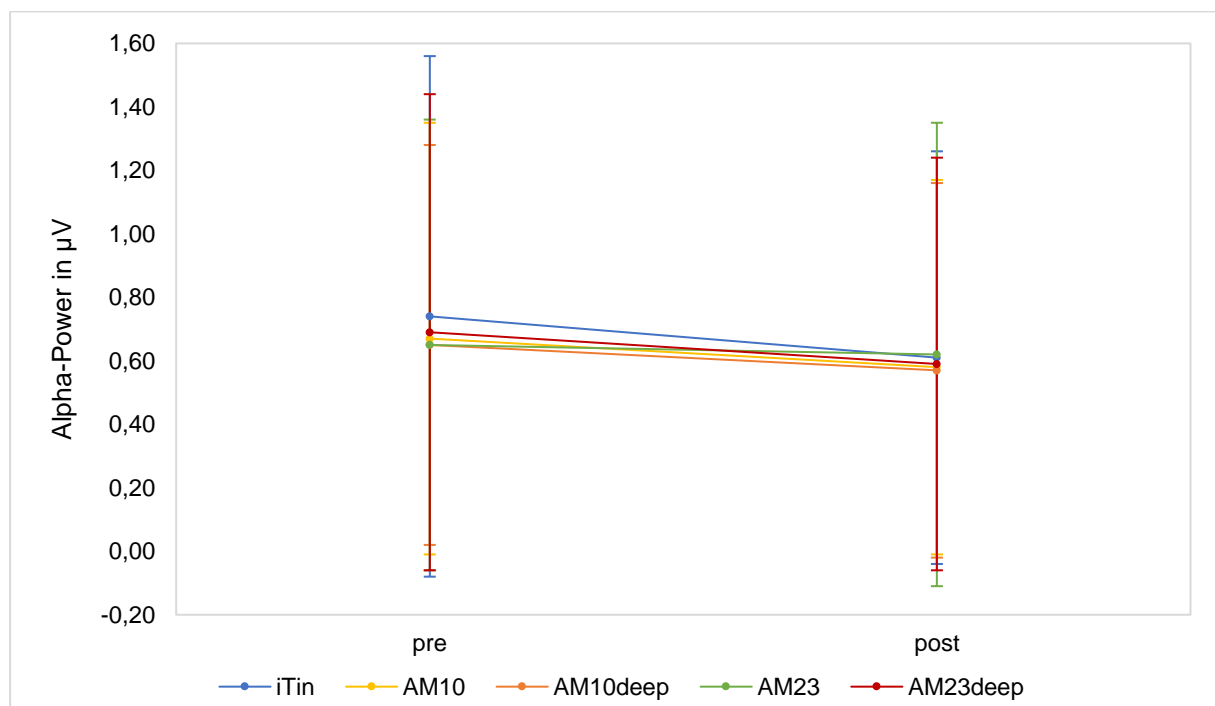


Abbildung 12: Alpha-Power in μV vor (pre) und nach (post) der akustischen Stimulaiton für alle fünf Stimuli

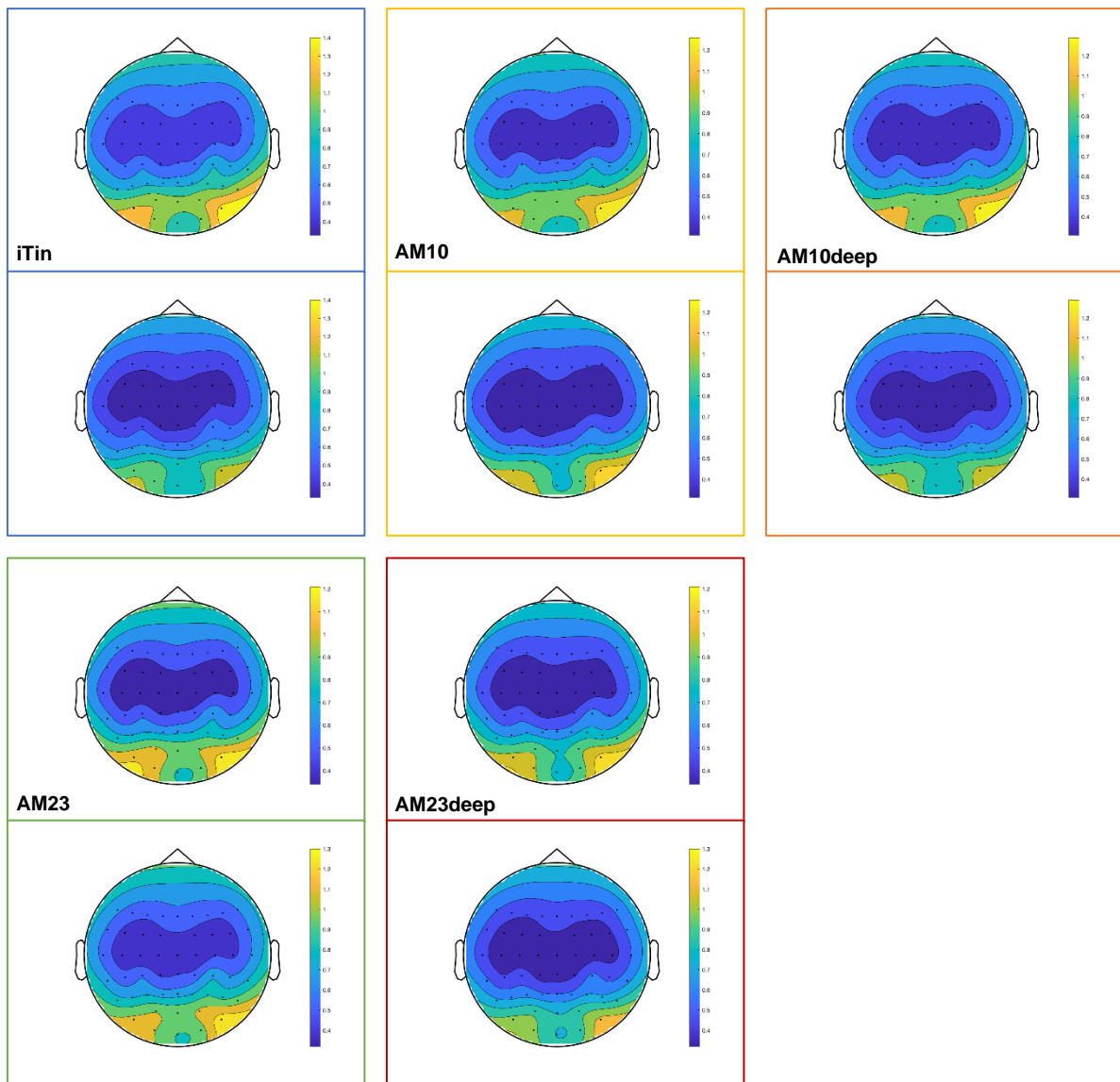


Abbildung 13: Topographische Verteilung der Alpha-Power in μV vor (oben) und nach (unten) der akustischen Stimulation für alle fünf Stimuli

3.4.2 Korrelation Alpha-Power und Tinnituslautstärke

Zur Untersuchung des Zusammenhangs der Tinnituslautstärke nach der akustischen Stimulation und der Änderung der Alpha-Power wurden Pearson-Korrelationen gerechnet. Verwendet wurde hierfür die Differenz der Alpha-Power von vor und nach der Stimulation. Diese wurde einerseits in Abhängigkeit von der mittleren Tinnituslautstärke über den Zeitraum von 0 bis 90 Sekunden und andererseits zum Zeitpunkt T0 untersucht. Es ergab sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen Tinnituslautstärke zum Zeitpunkt T0 und der Differenz der Alpha-Power für AM23 ($r = -0.342$; $p = 0.026$) sowie AM10deep ($r = -0.308$; $p = 0.047$). Abbildung 14

und Abbildung 15 stellen die Korrelation der Alpha-Power-Differenz in μV mit der Tinnituslautstärke in % für die Stimuli AM 23 und AM10deep dar.

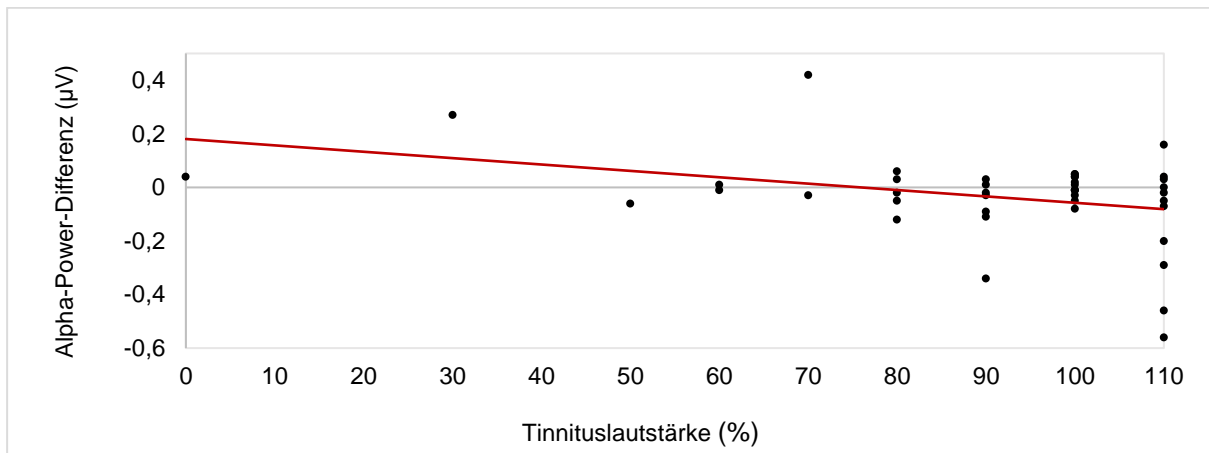


Abbildung 14: Negative Korrelation zwischen der Differenz der Alpha-Power in μV und der Tinnituslautstärke in % für AM23

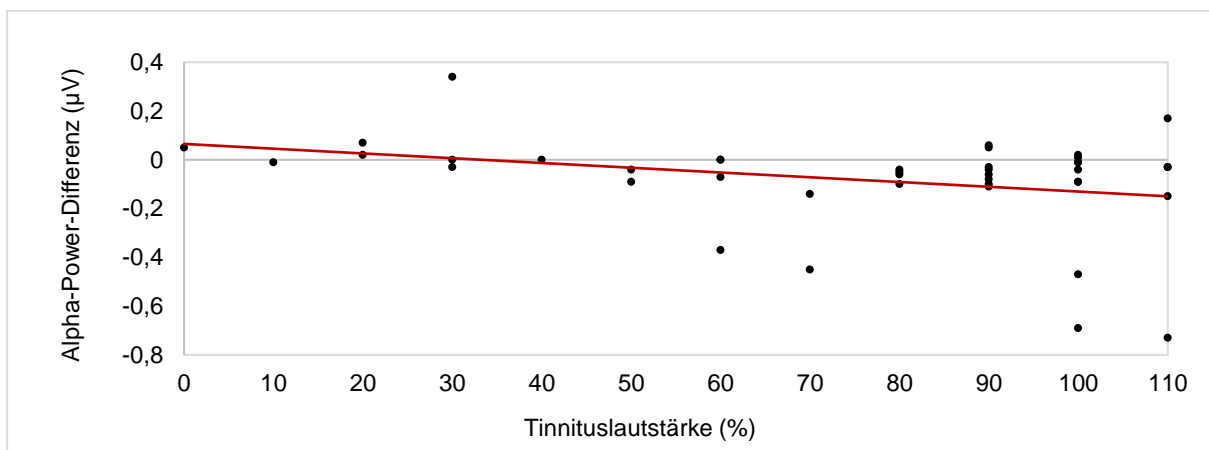


Abbildung 15: Negative Korrelation zwischen der Differenz der Alpha-Power in μV und der Tinnituslautstärke in % für AM10deep

3.5 Emotionale Bewertung der Stimuli

Im Anschluss an die akustische Stimulation sollten die Probanden die einzelnen Stimuli emotional bewerten. Dabei wurde erstens abgefragt, wie angenehm bzw. unangenehm (Valence) und zweitens wie erregend bzw. beruhigend (Arousal) sie die Stimuli empfanden. Dabei konnte ein negativer Zusammenhang zwischen den beiden Gefühlen im Vergleich der Mittelwerte festgestellt werden. Dies bedeutet, dass angenehme Töne als beruhigend und unangenehme Töne als erregend empfunden wurden. In Abbildung 16 bedeutet dies je negativer der Wert für Valence, desto

unangenehmer bzw. je positiver der Wert für Arousal, desto erregender. Die Skala reichte von 4 bis -4, wobei 0 als neutrale Empfindung galt.

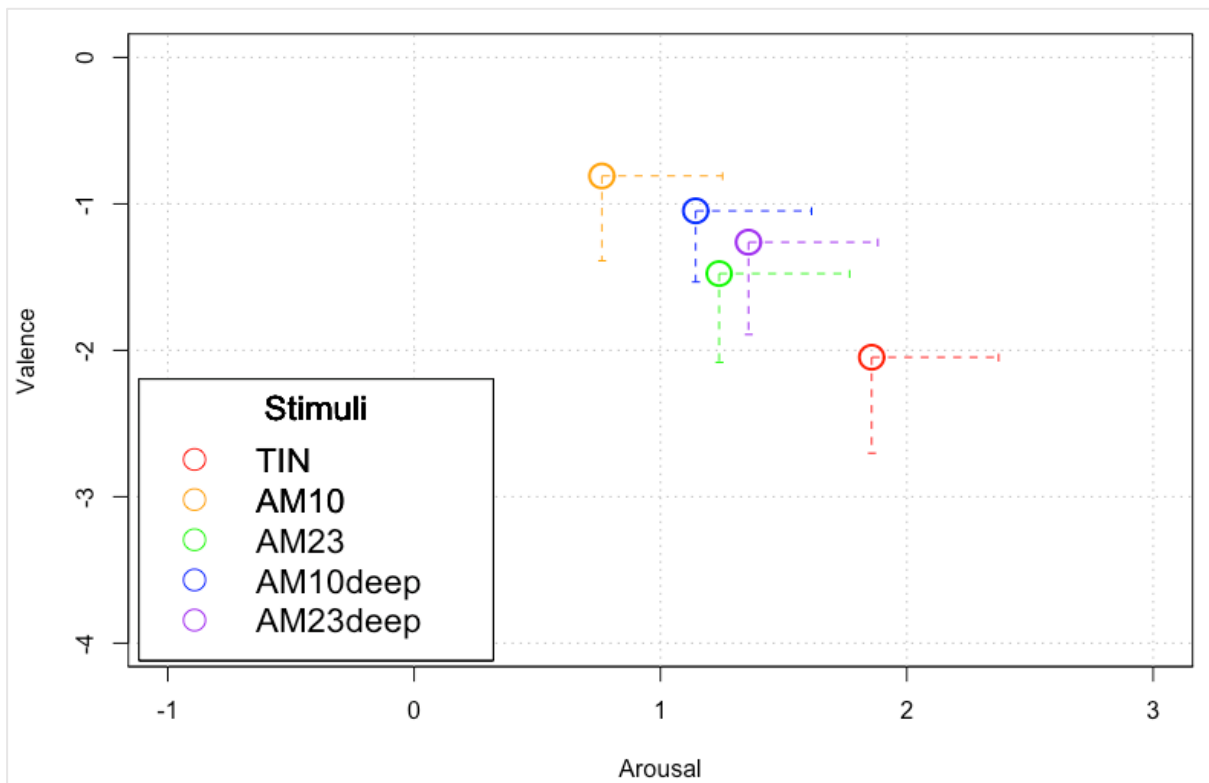


Abbildung 16: Emotionale Bewertung der fünf Stimuli nach Valence und Arousal

Insgesamt wurden alle Stimuli eher als erregend bzw. unangenehm empfunden. Dabei fiel jedoch auf, dass die amplitudenmodulierten Stimuli im Vergleich zum unmodulierten iTin besser beurteilt wurden. Als am wenigsten unangenehmer Ton wurde AM10 mit durchschnittlich - 0,81 bewertet, gefolgt von AM10deep mit - 1,05. Zugleich empfanden die Mehrzahl AM10 mit 0,76 als am wenigsten erregend. Der Stimulus mit der schlechtesten Bewertung war iTin mit einem Wert von - 2,05 für Valence und 1,86 für Arousal.

Mithilfe einer ANOVA (Faktor: Stimuli) konnten signifikante Unterschiede für Valence ($F = 2.769$; $p = 0.055$) und Arousal ($F = 2.757$; $p = 0.045$) hinsichtlich der einzelnen Stimuli identifiziert werden. Die Ergebnisse der Post-hoc T-Tests sind in Tabelle 9 für Arousal und Valence dargestellt. Signifikante Unterschiede sind entsprechend hervorgehoben.

Tabelle 9: Ergebnisse der ANOVA für Arousal und Valence

	Arousal			Valence		
	T	df	p	T	df	p
iTin – AM10	3.741	41	0.001	-3.945	41	0.000
iTin – AM23	2.289	41	0.027	-1.766	41	0.085
iTin – AM10deep	1.969	41	0.056	-2.257	41	0.029
iTin – AM23deep	1.306	41	0.199	-1.477	41	0.147
AM10 – AM23	-1.679	41	0.101	2.066	41	0.045
AM10 – AM10deep	-1.172	41	0.248	0.636	41	0.529
AM10 – AM23deep	-1.503	41	0.141	0.975	41	0.335
AM23 – AM10deep	0.245	41	0.807	-1.023	41	0.312
AM23 – AM23deep	-0.331	41	0.742	-0.472	41	0.639
AM10deep – AM23deep	-0.765	41	0.449	0.728	41	0.471

3.6 Ergebnisse der Fragebögen

Mithilfe von Fragebögen wurden Informationen zu Persönlichkeitsmerkmalen der Probanden, deren Gesundheit und speziell deren Tinnitus gesammelt. Daraus ließen sich signifikante Zusammenhänge zwischen der Stärke des Effekts der akustischen Stimulation und der individuellen Merkmale der Probanden ableiten.

Für die Berechnungen der Pearson-Korrelationen wurde die Tinnituslautstärke über den Zeitraum von 90 Sekunden für alle fünf Stimuli gemittelt. Im Mittel ergab dies eine Tinnituslautstärke von 85.88 % (SD = 16.78).

3.6.1 TSCHQ: Tinnitusdauer

Anhand des TSCHQ-Fragebogens wurde die Tinnitusdauer erfragt. Der Mittelwert dafür lag bei 111.50 Monaten, wobei eine große Varianz von 18 bis 280 Monaten zu vermerken war. Mithilfe von Pearson-Korrelationen konnte ein positiver Zusammenhang zwischen Tinnitusdauer und Tinnituslautstärke identifiziert werden ($r = 0.359$; $p = 0.020$). Abbildung 17 stellt diese Korrelation graphisch dar.

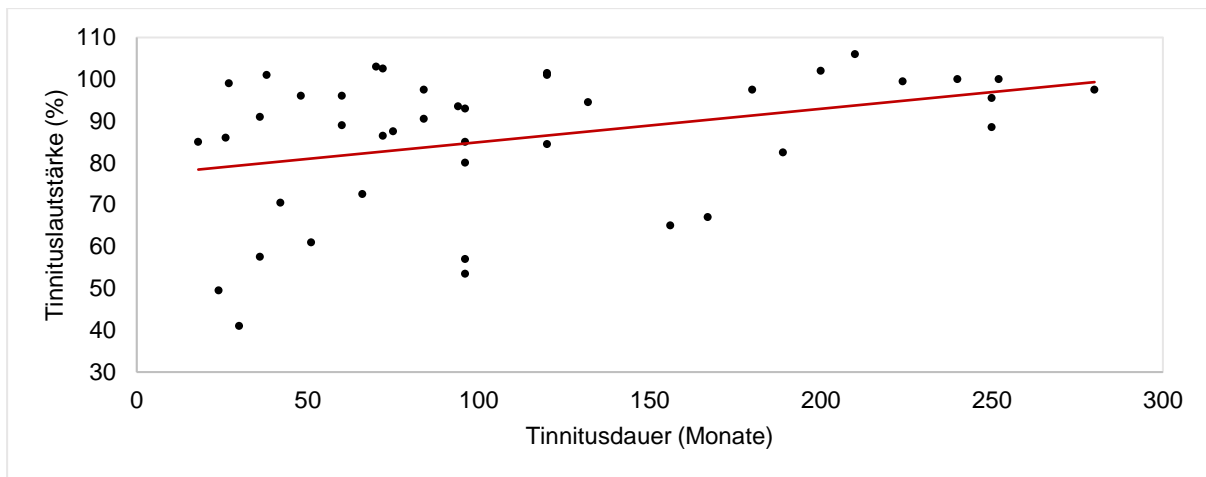


Abbildung 17: Signifikant positive Korrelation von Tinnituslautstärke in % und Tinnitusdauer in Monaten

3.6.2 THI: Tinnitusbelastung

Mit dem Tinnitus Handicap Inventory wurde der Einfluss des Tinnitus auf das alltägliche Leben der Patienten quantifiziert. Im Mittel ergab sich eine Punktzahl von 35.43 (SD 21.32). Die Werte reichten dabei von 4 bis 80 Punkte. Nach Einteilung in die fünf Schweregrade entsprechend zunehmender Punktzahl konnte die Verteilung graphisch dargestellt werden (siehe Abbildung 18). Für den größten Anteil mit 33.10% der Probanden lag ein Schweregrad 2 vor. Lediglich ein Proband wurde durch den Tinnitus so stark beeinflusst, dass sich ein Schweregrad 5 ergab.

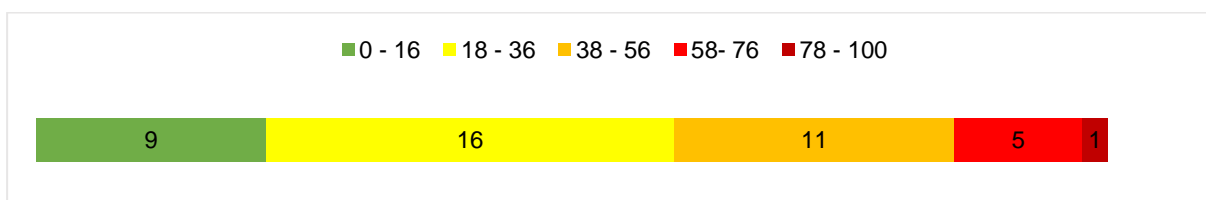


Abbildung 18: Verteilung der THI Schweregrade der Probanden, je nach Punktzahl: 1: 0 – 16 Punkte, 2: 18 – 36 Punkte, 3: 38 – 56 Punkte, 4: 58 – 76 Punkte, 5: 78 – 100 Punkte (n = 42)

Folglich wurde der Zusammenhang der Punktzahl des THI mit der Wirksamkeit der akustischen Stimulation untersucht. Die Punktzahl des THI und die Tinnituslautstärke gemittelt über die ersten 90 Sekunden korrelierten dabei positiv miteinander ($r = 0.323$; $p = 0.037$). Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 19 graphisch dargestellt.

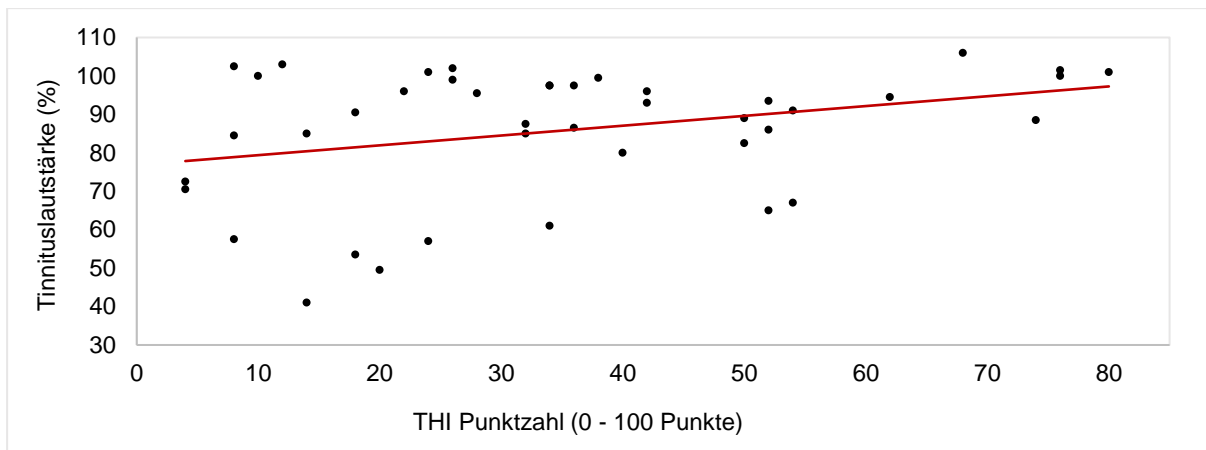


Abbildung 19: Signifikant positive Korrelation von Tinnituslautstärke in % und Punktzahl des THI

3.6.3 BFI-2: Offenheit

Mithilfe des Persönlichkeitsfragebogens BFI-2 konnten Werte für die fünf Persönlichkeitsdimension Extraversion, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit, negative Emotionalität und Offenheit erhoben werden. Der Wert für die Dimension Offenheit betrug im Mittel 41.02 (SD 6.52) von maximal 60 Punkten (siehe Tabelle 1). Die Werte der Probanden variierten dabei zwischen 31 und 53 Punkten. Um einen Zusammenhang zwischen dem Persönlichkeitsmerkmal Offenheit und der Stärke der Tinnitus-suppression zu untersuchen wurden auch hier Pearson-Korrelationen berechnet. Die durchschnittliche Tinnituslautstärke über den Zeitraum von 90 Sekunden nach der Stimulation korrelierte dabei negativ mit den Werten für Offenheit. Dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant ($r = -0.252$; $p = 0.108$). Abbildung 20 stellt diese Korrelation graphisch dar.

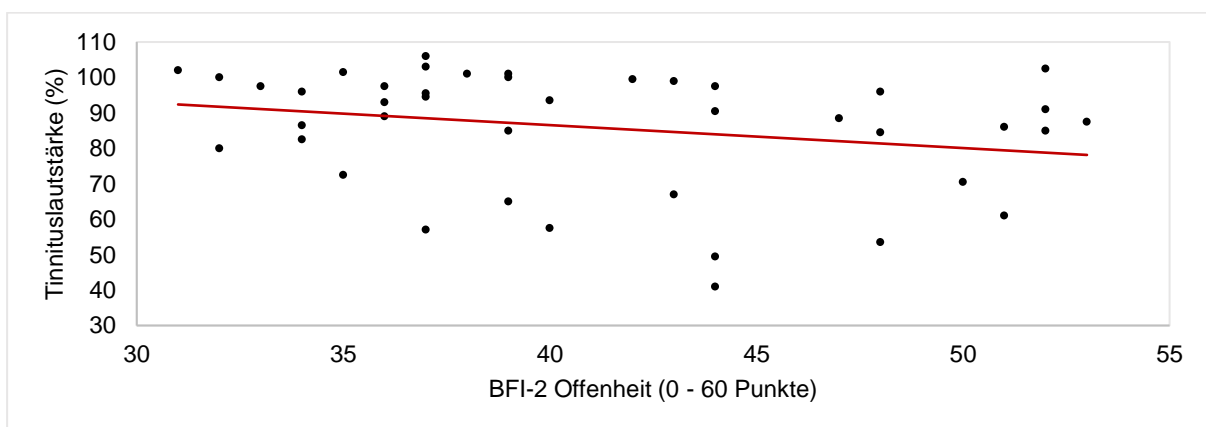


Abbildung 20: Nicht-signifikante negative Korrelation von Tinnituslautstärke in % und Punktzahl des Persönlichkeitsmerkmals Offenheit

4 Diskussion

Akustische Stimulation rückt immer mehr in den Fokus zur Behandlung von Tinnitus. Dabei ist das Ziel, zusätzliche Reize von außen an das auditorische System zu senden und so die abnormal veränderten Neurone zu beeinflussen, die bei der Entstehung von Tinnitus beteiligt sind (Conlon et al., 2019). In vorangegangenen experimentellen und klinischen Studien (Henry et al., 2017; Neff et al., 2017; Pantev, Okamoto, & Teismann, 2012; Reavis et al., 2012) wurden eine Vielzahl von Arten der akustischen Stimulation getestet, deren Wirksamkeit in Form von kurzzeitiger Tinnitus-suppression gezeigt werden konnte. Dennoch ist die Evidenz bisher ungenügend, um diese in die aktuellen Leitlinien zur Therapie des chronisch subjektiven Tinnitus aufzunehmen (Cima et al., 2019). Dies resultiert vor allem aus einer Vielzahl sehr heterogener Ergebnisse. Es ist bisher unklar, warum manche Patienten mit Tinnitus von akustischer Stimulation profitieren und andere hingegen keine Reaktion, bzw. sogar eine Verschlechterung des Tinnitus dadurch zeigen.

Um weitere Einblicke in die Pathophysiologie von Tinnitus und die Mechanismen von akustischer Stimulation zu bekommen, untersuchten wir in unserer Studie die Effekte von Tönen mit unterschiedlichen Modulationsraten sowie Carrierfrequenzen bezüglich kurzzeitiger Tinnitus-suppression. Hierzu verglichen wir, ob amplitudenmodulierte Töne mit Modulationsraten von 10 Hz und 23 Hz eine stärkere Reduktion der Tinnitus-lautstärke bewirken als der unmodulierte Tinnituston. Ebenso im Interessensfokus stand die Carrierfrequenz, welche zum einen die individuelle Tinnitusfrequenz und zum anderen das drei Oktaven tiefere Pendant darstellten. Zur Objektivierbarkeit der unterschiedlichen Effekte auf die Tinnituslautstärke wurde zusätzlich ein EEG für jede Stimulation aufgezeichnet, um entsprechende neuronale Korrelate der Tinnitus-suppression im Sinne einer Erhöhung der Alpha-Power zu identifizieren.

Neben diesen beiden Hauptkriterien verglichen wir die Stimuli bezüglich emotionaler Bewertung in Form von Valence und Arousal und untersuchten Tinnitus spezifische und persönlichkeitsbezogene Merkmale hinsichtlich möglicher Prädiktoren.

4.1 Tinnitus-suppression

Das Hauptaugenmerk dieser Studie richtete sich auf die kurzzeitige Reduktion der Tinnituslautstärke durch die akustische Stimulation. Auf die Gesamtheit aller 210

Stimulationen (5 Stimuli x 42 Probanden) beobachteten wir in 144 Fällen einen Effekt auf die Tinnituslautheit. Wir konnten zeigen, dass alle fünf verwendeten Stimuli, ob moduliert oder unmoduliert, eine kurzzeitige Tinnitussuppression bewirkten. Bei der Identifizierung des besten Stimulus unterschied sich AM10deep signifikant von allen weiteren vier Stimuli (iTin, AM23, AM10, AM23deep) in der Stärke der Tinnitussuppression.

Entsprechend der aufgestellten Hypothesen werden nun im Folgenden die fünf verwendeten Stimuli in Bezug auf Modulationsrate und Carrierfrequenz betrachtet und in Einklang mit den zugrundeliegenden Mechanismen der Tinnitusunterdrückung gebracht.

4.1.1 Amplitudenmoduliert vs. unmoduliert

Entsprechend vorheriger Studien (Neff et al., 2017; Neff et al., 2019; Reavis et al., 2012; Tyler et al., 2014), nahmen wir in Hypothese 1 an, dass im Allgemeinen amplitudenmodulierte Stimuli eine stärkere Tinnitussuppression bewirken als unmodulierte Töne. Dies konnten wir mithilfe unserer Daten zum Teil bestätigen. Insgesamt erzeugten die vier amplitudenmodulierten Stimuli eine Reduktion der Tinnituslautstärke von durchschnittlich 15% mit besten Effekten für AM10deep mit 20,3% über die ersten 90 Sekunden nach der Stimulation. Der unmodulierte iTin erreichte dagegen nur eine Suppression von 10%. Etwas bessere Ergebnisse ergaben sich sowohl in der Studien von Reavis et al. (2012) mit einer Tinnitussuppression von 38 % als auch bei Tyler et al. (2014) mit 33 %, welche jeweils amplitudenmodulierte Töne im Vergleich zu unmodulierten Tönen bzw. Breitbandrauschen untersuchten. Im Vergleich der einzelnen amplitudenmodulierten Töne mit dem unmodulierten iTin konnten nur die beiden Tieftöne AM10deep und AM23deep eine signifikant größere Tinnitussuppression erzeugen. Dies galt sowohl zum Zeitpunkt 0 als auch über den Zeitraum von 90 Sekunden nach der Stimulation. Für die beiden Stimuli auf der Tinnitusfrequenz AM10 und AM23 konnten wir jedoch keine signifikanten Unterschiede in der Stärke der Tinnitussuppression im Vergleich zu iTin identifizieren.

Diese Ergebnisse implizieren, dass amplitudenmodulierte Stimuli verglichen mit unmodulierten Tönen einen größeren Effekt auf die Reduktion der Tinnituslautstärke haben. Entscheidend scheint jedoch neben der Modulation die Carrierfrequenz (vergleiche *Kapitel 4.1.3*) zu sein, da bessere Effekte auf die Tieftöne beschränkt

waren, wie sich in unserer Studie zeigte. Entsprechender Mechanismus der besseren Wirksamkeit amplitudenmodulierter Töne könnte das Entrainment von kortikalen Oszillationen sein. Hierauf wird in Kapitel 4.1.4.2 *Entrainment* näher eingegangen.

4.1.2 Carrierfrequenz: Tinnitusfrequenz vs. Tiefton

Vergleicht man die amplitudenmodulierten Töne untereinander, wurde angenommen, dass die individuelle Tinnitusfrequenz als Carrierfrequenz stärkere Effekte auf die Tinnitussuppression hat als das drei Oktaven tiefere Pendant (Hypothese 1a). Entgegen unserer Annahme, bewirkten jedoch die Tieftöne AM10deep und AM23deep eine signifikant stärkere Reduktion der Tinnituslautstärke als die Töne auf der Tinnitusfrequenz AM10 und AM23. Zum Zeitpunkt direkt nach der Stimulation unterschieden sich sowohl AM10 und AM10deep als auch AM23 und AM23deep mit Signifikanz. Über den Zeitraum von 90 Sekunden unterschieden sich lediglich AM10 und AM10deep signifikant. Dies widerspricht den Beobachtungen vorheriger Studien, welche eine stärkere Tinnitussuppression durch Töne auf der Tinnitusfrequenz (Fournier et al., 2018; Neff et al., 2017; Neff et al., 2019) bzw. im hochfrequenten Bereich (6000 – 9000 Hz) (Reavis et al., 2012) berichteten. Lediglich in der Studie von Terry, Jones, Davis, and Slater (1983) konnten stärkere residuale Inhibitionseffekte mit Maskern erzeugt werden, die tiefer als die Tinnitusfrequenz waren.

Eine mögliche Erklärung hierfür könnte der Einfluss des Hörverlustes auf die Wirksamkeit der Töne sein. Wie sich in unserer Studie zeigte, konnte bei allen Patienten ein Hörverlust im Hochtonbereich detektiert werden (vergleiche Abbildung 8). Die durch das Tinnitus-Matching ermittelte individuelle Tinnitusfrequenz, ergab durchschnittlich 6382.42 Hz und lag somit im hochfrequenten Bereich. Alle Stimuli wurden mit der gleichen Lautstärke, nämlich SL + 65 dB präsentiert. Dies könnte zur Folge gehabt haben, dass die Stimuli auf der Tinnitusfrequenz leiser wahrgenommen wurden als die Stimuli drei Oktaven tiefer und somit zu einem geringeren Suppressionseffekt geführt haben.

Des Weiteren könnte die Qualität des Matchings Einfluss auf die Wirksamkeit der Stimulation, basierend auf der individuellen Tinnitusfrequenz, haben. Bei zu starken Abweichungen von der eigenen Tinnitusfrequenz könnten die Töne keine ausreichende residuale Inhibition erzeugen und somit die Reduktion der Tinnituslautstärke geringer ausfallen. Da die Ergebnisse unserer Studie jedoch den

bisherigen Beobachtungen vorangegangener Studien mit amplitudenmodulierten Stimuli widersprechen, lassen sich diese Vermutungen nicht ausreichend belegen und müssen in weiteren Studien überprüft werden.

4.1.3 Modulationsrate: 10 Hz vs. 23 Hz

Basierend auf den Ergebnissen von Neff et al. (2017; 2019) und der Assoziation von Tinnitus mit einer Reduktion der Alpha-Power im auditorischen Kortex, (Weisz et al., 2005) nahmen wir an, dass eine Modulationsrate von 10 Hz im Vergleich zu 23 Hz eine stärkere Tinnitus-suppression bewirkt (Hypothese 1b).

Die 10 Hz Modulation entspricht dem Frequenzbereich der Alpha-Wellen (8 – 12 Hz). Diese dominieren vor allem im Zustand leichter Entspannung bzw. entspannter Wachheit, bei geschlossenen Augen. Die 23 Hz Modulation ist im Einklang mit dem Frequenzbereich der Beta-Wellen (13 – 30 Hz). Physiologisch treten diese bei konstantem Anspannen von Muskel oder aktiver Konzentration auf. Entsprechend unserer Hypothese unterschied sich zum Zeitpunkt 0 nach der Stimulation AM10deep signifikant von AM23deep als auch von AM23. Für die gemittelte Tinnitus-suppression über 90 Sekunden sowie für AM10 können wir jedoch nur nicht signifikante Ergebnisse berichten. Da in unserer Studie generell die Tieftöne eine stärkere Suppression der Tinnituslautstärke bewirkten, zeigt dennoch der Kontrast von AM10deep und AM23deep, dass eine Modulationsrate von 10 Hz einen etwas größeren Effekt auf die Reduktion der Tinnituslautstärke hat als 23 Hz. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in der Vorgängerstudie von Neff et al. (2019). Hier bewirkten beim Vergleich von Tönen mit einer Modulationsrate von 10 Hz und 40 Hz, die 10 Hz amplitudenmodulierten Stimuli eine etwas bessere Suppression der Tinnituslautstärke als 40 Hz. Die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant und wiesen nur Tendenzen in diese Richtung auf. Des Weiteren sind die Resultate nur bedingt mit unseren vergleichbar, da die Stimuli auf der Tinnitusfrequenz getestet wurden. Diese besseren Suppressionseffekte mit AM10 konnten wir leider nicht reproduzieren. Dennoch lassen die Ergebnisse unserer Studie als auch der von Neff et al. (2019) vermuten, dass eine Modulationsrate von 10 Hz eine stärkere Suppression der Tinnituslautheit bewirken und somit neben dem Mechanismus der residualen Inhibition auch das Entrainment der Alpha-Oszillationen einen Rolle spielt. Diese beiden Mechanismen werden in Bezug auf unsere Ergebnisse nun im folgenden Absatz genauer diskutiert.

4.1.4 Mechanismen der Tinnitus-suppression

4.1.4.1 Residuale Inhibition

Ein möglicher Mechanismus, der die Tinnitus-suppression im Anschluss an die akustische Stimulation erklärt, ist die residuale Inhibition (vergleiche *Kapitel 1.2.1.1 Residuale Inhibition*). Insgesamt konnte in unserer Studie in 69 % der Fälle, unabhängig vom Stimulus, eine kurzzeitige Reduktion der Tinnituslautstärke nach Beendigung der Stimulation beobachtet werden. Im Vergleich dazu konnte in vorangegangenen Studien ähnlich Ergebnisse mit 62,5% (Terry et al., 1983), 69,5% (Roberts, Moffat, Baumann, Ward, & Bosnyak, 2008) oder 86,7% (Fournier et al., 2018) erzielt werden. In der Studie von Kahlbrock and Weisz (2008) hingegen beschrieben nur 26% der Patienten eine residuale Inhibition. Diese Differenz ist auf eine unterschiedliche Definition (50% Reduktion für mindestens 30 Sek.) von residualer Inhibition zurückzuführen. In unserer Studie betrug die durchschnittliche Dauer der Tinnitusunterdrückung etwa 90 Sekunden. Nach 180 Sekunden konnte wieder eine mittlere Tinnituslautheit von mindestens 90 % des Ausgangswertes verzeichnet werden. Dies entspricht den Beobachtungen vorangegangener Studien zur residualen Inhibition (Feldmann, 1971; Roberts, 2007).

Um diese Effekte der kurzzeitige Tinnitus-suppression nach der Präsentation eines akustischen Reizes zu erzielen müssen bestimmte Voraussetzungen erfüllt werden. Zum einen muss die Präsentationslautstärke mindestens der der Tinnituslautstärke entsprechen, um diesen während der Stimulation zu maskieren (Roberts, 2007). Ebenfalls wird eine stärkere residuale Inhibition angenommen, wenn der Frequenzbereich des Stimulus nahe der Tinnitusfrequenz liegt (Roberts et al., 2008). In unserer Studie wurde die Präsentationslautstärke entsprechend dem SL der Patienten angepasst und jeweils mit 65 dB addiert. Dadurch entstand ein ausreichend lauter Ton, um den Tinnitus der Probanden vollständig zu überdecken. Überraschenderweise und entgegen der Annahme von Roberts et al. (2008) sowie früherer Forschungsergebnisse (Neff et al., 2017; Reavis et al., 2012) konnten jedoch bessere Effekte durch die Tieftöne AM10deep und AM23deep erzielt werden.

Um diese Mechanismen der kurzzeitigen Tinnitus-suppression auf neuronaler Ebene nachvollziehen zu können, sind Studien mit bildgebenden Verfahren notwendig. Ansätze diesbezüglich lieferten bereits Tiermodelle, in welchen eine

Vorwärtssuppression der spontanen Feuerungsrate in auditorischen Neuronen in Zusammenhang mit residualer Inhibition beschrieben wurden (Galazyuk et al., 2017; Galazyuk, Longenecker, Voytenko, Kristaponyte, & Nelson, 2019; Roberts et al., 2008). Da Tinnitus mit einer erhöhten Feuerungsrate assoziiert ist, könnte diese Normalisierung der synaptischen Aktivität eine Erklärung für die Reduktion der Tinnituslautstärke nach der akustischen Stimulation sein. Ebenso identifizierten Kahlbrock and Weisz (2008) mittels MEG bei Patienten mit Tinnitus eine Verringerung der Power im Delta-Frequenzbereich (1,3 – 4,0 Hz) in temporalen Regionen während der residualen Inhibition. Dies könnte die Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen exzitatorischen und inhibitorischen neuronalen Verbindungen widerspiegeln und somit in einer Unterdrückung des Tinnitus resultieren. Da sich unsere Studie jedoch auf die Untersuchung der Alpha-Power beschränkte, können wir hierzu keine Aussagen treffen, ob entsprechende neuronale Veränderungen bei unseren Probanden ebenfalls eingetreten sind.

4.1.4.2 Entrainment

Da in unserer Studie die amplitudenmodulierten Stimuli signifikant bessere Effekte auf die Tinnituslautstärke erzielten als der unmodulierte Ton, ist neben der residualen Inhibition der Mechanismus des Entrainments ebenfalls zu betrachten. Nach dieser Theorie können sich Hirnströme an den Rhythmus eines extern vorgegebenen Stimulus, sei er visuell oder akustisch, anpassen. In der Studien von Ecsy, Brown, and Jones (2018) konnte mittels EEG gezeigt werden, dass eine Erhöhung der Alpha-Power durch visuelle Stimulation mit einer Frequenz von 8-10 Hz zu einem geringeren Schmerzempfinden führte. Mechanismus hierbei war die reziproke Unterdrückung der akuten nozizeptiven Verarbeitung im Precuneus, posterioren cingulären Kortex sowie in der Insula, bedingt durch eine Erhöhung der Alpha-Power. Anzunehmen ist, dass das Ausmaß des Entrainments einerseits vom extern präsentierten Stimulus und andererseits von der intrinsischen Dynamik der postsynaptischen Neuronen, einschließlich zelltypspezifischer Reaktionen auf externe Reize, und der Hintergrundfeurrate abhängt (Wilson, Higgs, Simmons, & Morales, 2018). Bezogen auf Tinnitus könnten externe Stimuli vor allem auf die Alpha- oder Delta-Frequenz eine Wirkung haben, deren Veränderung in Zusammenhang mit der Existenz von Tinnitus beschrieben wurden (Weisz et al., 2005; Weisz et al., 2007). So soll ein externer

Stimulus mit einer Modulationsrate von 10 Hz die Alpha-Power erhöhen und somit den Tinnitus lindern (David et al., 2010). Auf Basis dieser Überlegungen verwendeten wir in unserer Studie die Stimuli AM10 und AM10deep. Dabei konnten wir signifikante Unterschiede in der Stärke der Tinnitussuppression gegenüber iTin beobachten. Entsprechende Ergebnisse konnten in der Studie von Müller et al. (2013) gezeigt werden. Hier resultierte eine starke Reduktion der Tinnituslautstärke nach der Behandlung mit rTMS mit einer Frequenz im Alpha-Frequenzbereich (8 - 12 Hz). Zusätzlich konnte in deren Studie ein Zusammenhang zwischen der Tinnitussuppression und der Zunahme der Alpha-Power im auditorischen Kortex beobachtet werden. Um entsprechende Veränderungen auf neuronaler Ebene zu detektieren, zeichneten wir ebenfalls EEGs vor, während und nach der Stimulation auf. Hauptaugenmerk lag dabei auf der Änderung der Alpha-Power im auditorischen Kortex. Dies wird im nachfolgenden Abschnitt genauer diskutiert.

4.2 Alpha-Power

Bei gesunden Personen dominiert im Ruhezustand der Alpha-Rhythmus in sensorischen und motorischen Gehirnregionen (Weisz & Langguth, 2010). Dabei spiegeln die Alpha-Oszillationen (8 – 12 Hz) einen Zustand der exzitatorisch-inhibitorischen Balance wider, wobei eine niedrige Alpha-Power für Exzitation und eine hohe Alpha-Power für Inhibition steht. In vorangegangenen Studien konnte bei Patienten mit Tinnitus eine Reduktion der Alpha-Power im auditorischen Kortex festgestellt werden. (Schlee et al., 2009; Weisz et al., 2005). Ebenso konnte gezeigt werden, dass eine Normalisierung dieser Spontanaktivität mittels Neurofeedback zu einer Linderung des Tinnitus führen kann (Weisz, Hartmann, Müller, Lorenz, & Obleser, 2011). Demnach steht die Vermutung nahe, dass Töne mit einer Modulationsrate im Alpha-Frequenzbereich (8 – 12 Hz) eine Erhöhung der Alpha-Power bewirken und somit die Lautstärke des Tinnitus reduzieren.

4.2.1 Veränderung der Alpha-Power

Mithilfe unserer EEG-Aufzeichnungen während der akustischen Stimulation war es unser Ziel diesen Effekt des Entrainments zu objektivieren und den Mechanismus der kurzzeitigen Tinnitussuppression auf neuronaler Ebene darzustellen. Entsprechend vorangegangener Beobachtungen (Müller et al., 2013) wurden stärkste Veränderung

der Alpha-Power für die Stimuli mit einer Modulationsrate von 10 Hz, also AM10 und AM10deep angenommen (Hypothese 2). Entgegen unserer Überlegungen resultierte für alle fünf Stimuli eine Abnahme der Alpha-Power. Diese Ergebnisse implizieren, dass die EEG-Aufzeichnungen keine Tinnitus spezifischen neuronalen Veränderungen im auditorischen Cortex abbilden. Erklärung hierfür könnte sein, dass bei nicht-invasiven EEG-Aufzeichnungen wie in unserer Studie, das auditorische Alpha aufgrund der geringen räumlichen Ausdehnung auditorischer Areale im Kortex von nicht-auditorischen Alpha-Taktgebern überdeckt wurde. Die allgemeine Abnahme der Alpha-Power könnte somit als physiologische Reaktion auf einen auditorischen Reiz, im Sinne einer Desynchronisation gedeutet werden. Dies bedeutet, dass unabhängig von Tinnitus, nach sensorischer Stimulation, in unserm Fall in Form von akustischer Reizung, die allgemeine Alpha-Aktivität abnimmt (Weisz & Langguth, 2010). Diese Beobachtungen konnten auch in der rTMS-Studie von Müller et al. (2013) gemacht werden. Hier wurde neben der Zunahme der Alpha-Power im stimulierten auditorischen Kortex eine unspezifische Abnahme der Alpha- und Gamma-Power vor allem in links frontalen Regionen aufgezeichnet. Diese Veränderungen waren mit einer Zunahme der Tinnituslautstärke assoziiert. Da dies die erste Studie ist, die akustische Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen mit EEG-Aufzeichnungen kombinierte, können diesbezüglich nur Vermutungen angestellt werden. Um genauere Erkenntnisse bezüglich neuronaler Veränderungen in Bezug auf akustische Stimulation zu erlangen, sollten weitere Untersuchungen mit gesunden Kontrollpersonen und eventuell in Kombination mit MEG oder fMRT durchgeführt werden.

4.2.2 Korrelation Alpha-Power mit Tinnitussuppression

Auf Basis der Entrainment-Theorie vermuteten wir einen Zusammenhang zwischen der Änderung der Alpha-Power im auditorischen Kortex und der Tinnituslautstärke nach der akustischen Stimulation (Hypothese 3). Entsprechend der rTMS - Studie von Müller et al. (2013) nahmen wir an, dass mit Zunahme der Alpha-Power die Tinnituslautstärke abnimmt. Da unsere EEG-Daten jedoch eine durchschnittliche Abnahme der Alpha-Power abbilden, können wir diese Hypothese nicht ausreichend beantworten. Wir konnten zwar für zwei Stimuli einen negativen Zusammenhang zwischen der Differenz der Alpha-Power vor und nach der Stimulation und der Tinnituslautstärke berechnen, jedoch entspricht die Alpha-Power wahrscheinlich nicht

dem auditorischen Alpha, welches für Tinnitus spezifisch wäre. Signifikant wurde dieser Zusammenhang sowohl für AM23 und AM10deep zum Zeitpunkt 0 nach der akustischen Stimulation. Dies bedeutet, je größer die Differenz der Alpha-Power zu diesem Zeitpunkt war, desto leiser nahmen die Patienten den Tinnitus wahr. Ein möglicher erklärender Ansatz für diesen Zusammenhang könnte dennoch die verringerte Variabilität der auditorischen Alpha-Aktivität sein, welche bei Patienten mit Tinnitus beschrieben wurde (Schlee et al., 2014). So profitieren womöglich Patienten, deren Variabilität geringer eingeschränkt ist, stärker von akustischen Stimulationsverfahren mit amplitudenmodulierten Stimuli als Patienten mit einer stark eingeschränkten Variabilität. Dies könnte durch die verminderte Fähigkeit zur Anpassung des auditorischen Kortex an externe Reize erklärbar sein und somit eine geringere Reduktion der Tinnituslautstärke (Schlee et al., 2014). Da die Korrelation nur für zwei Stimuli, nämlich AM23 und AM10deep signifikant war, lässt schließen, dass generell amplitudenmodulierte Töne die Alpha-Aktivität stärker beeinflussen als unmodulierte Tönen, jedoch die Carrierfrequenz eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Um genauere Aussagen darüber treffen zu können, sind jedoch weitere Studien, die diesen Zusammenhang genauer untersuchen, notwendig.

4.3 Emotionale Bewertung der Stimuli

Neben den Mechanismen der residualen Inhibition und des Entrainments könnten auch psychologische Faktoren im Zusammenhang mit akustischer Stimulation stehen. Sowohl unser Verhalten als auch unsere kognitiven Reaktionen werden durch Emotionen beeinflusst (Seegerstrom & Smith, 2019). Somit könnten Stimuli, die als angenehm empfunden werden, eine bessere Akzeptanz und somit auch eine stärkere Tinnitus-suppression bewirken, als Töne die als unangenehm oder aufregend bewertet werden. Basierend auf vorangegangenen Studien, die eine etwas bessere Tolerierbarkeit von amplitudenmodulierten Stimuli beschrieben (Neff et al., 2019; Schoisswohl et al., 2019), nahmen wir an, dass diese positiver bezüglich Valence und Arousal bewertet werden, als der unmodulierte Ton.

Diese Annahme lässt sich mithilfe unserer Daten bestätigen (vergleiche Abbildung 13). Im Vergleich mit iTin erzielte AM10, als insgesamt bestbewerteter Ton, sowohl eine signifikant höhere Valence als auch ein signifikant niedrigeres Arousal. AM10deep erzeugte lediglich eine signifikant höhere Valence, wohingegen AM23 ein signifikant

niedrigeres Arousal zeigte. Beim Vergleich der amplitudenmodulierten Töne untereinander wurde ebenfalls AM10 als angenehmer empfunden als AM23. Neben diesen Beobachtungen konnte ein negativer Zusammenhang zwischen Valence und Arousal identifiziert werden. Dies bedeutet, dass Töne mit einer hohen Valence ein niedriges Arousal aufwiesen. Diese Ergebnisse bezüglich besserer Tolerierbarkeit von amplitudenmodulierten Tönen sind in Einklang mit der Studie von Neff et al. (2019). Jedoch unterscheiden sie sich bezüglich Korrelation mit der Tinnitus-suppression. Größte Reduktion der Tinnituslautstärke wurde in unserer Studie durch AM10deep erzielt, gefolgt von AM23deep. Diese wurden jedoch als weniger angenehm bzw. stärker erregend empfunden als AM10. Eine mögliche Erklärung für die positivere Bewertung des AM10 könnte eine Assoziation mit Grillenzirpen sein, welches von vielen Patienten als angenehm beschrieben wurde und eher ein Naturgeräusch beschreibt als einen digitalen Ton. Diese bessere Akzeptanz von Naturgeräuschen im Vergleich mit digitalem weißem Rauschen konnte sowohl in der Studien von Durai and Searchfield (2017) als auch von Schreitmüller, Wedel, Walger, and Meister (2013) gezeigt werden. Zusammenfassend implizieren die Ergebnisse unserer Studie, dass insgesamt amplitudenmodulierte Töne etwas besser toleriert werden als unmodulierte Töne, jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen Wirksamkeit und Verträglichkeit besteht.

4.4 Prädiktoren

Akustische Stimulation ist ein vielversprechender Ansatz in der Behandlung von Tinnitus. Dennoch profitieren nicht alle Patienten davon. Um zukünftig eine bessere Einschätzung bezüglich Wirksamkeit der akustischen Stimulation bei bestimmten Patienten treffen zu können, ist es nötig Prädiktoren hierfür zu identifizieren. In unserer Studie untersuchten wir deshalb zusätzlich bestimmte Merkmale wie Tinnitusdauer, -belastung und das BFI-2 Persönlichkeitsmerkmal Offenheit für eine mögliche Subtypisierung der Patienten. Bezüglich Persönlichkeitsmerkmale wurden weiterführende separate Analysen durchgeführt, welche wie bereits einführend erwähnt, in einem Paper veröffentlicht wurden. Die Ergebnisse hierzu werden in Kapitel 4.4.3 *Persönlichkeit* zusammengefasst dargestellt.

4.4.1 Tinnitusdauer

Mithilfe des TSCHQ konnten wir die individuelle Dauer des Tinnitus der Probanden ermitteln. Bei der Untersuchung der Abhängigkeit der durchschnittlichen Tinnituslautstärke nach der akustischen Stimulation von der Tinnitusdauer ergab sich ein signifikant positiver Zusammenhang. Dies bedeutet, dass Patienten mit einem länger andauernden Tinnitus, eine geringere Tinnitus-suppression erfahren als Patienten mit einem kürzer anhaltenden Tinnitus. Bei der Identifizierung möglicher Einflussfaktoren auf die Tinnitusbehandlung nannten Theodoroff, Schuette, Griest, and Henry (2014) neben Alter, Tinnitusfrequenz und -lokalisierung ebenfalls die Tinnitusdauer. Ebenso sprachen in der Studie von Kleinjung, Steffens et al. (2007) Patienten besser auf die Behandlung mit rTMS an, welche kürzer an Tinnitus litten. In den Studien von Kroner-Herwig, Zachriat, and Weigand (2006) sowie Simões et al. (2019a) konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen Tinnitusdauer und Behandlungsergebnis festgestellt werden. Auf neuronaler Ebene werden Tinnitusdauer und Tinnitusbelastung mit der Aktivierung von Hirnregionen der Gefühls-, Aufmerksamkeits- und Speicherverarbeitung assoziiert (Schecklmann et al., 2013). Genauer kommt es bei chronischem Tinnitus zu einer Zunahme der Gamma-Band-Konnektivität zwischen dem linken primären und sekundären auditorischen Kortex und der linken Insula sowie zwischen den auditorischen Kortikales und dem rechten dorsalen lateralen präfrontalen Kortex (Vanneste et al., 2011). Es könnte also angenommen werden, dass je länger diese neuronalen Veränderungen bestehen, entsprechende Hirnareale weniger stimuliert werden und die Tinnituslautstärke durch die Intervention geringer beeinflusst wird. Dies könnte unsere Beobachtung erklären, warum Patienten mit einem länger andauernden Tinnitus eine geringere Tinnitus-suppression durch die akustische Stimulation erfahren als Patienten mit einer kürzeren Tinnitusdauer.

4.4.2 Tinnitusbelastung

Der THI ist ein weit verbreiteter Fragebogen, um tinnitusbedingte Einschränkungen bzw. Belastungen zu quantifizieren (Newman et al., 1996). Vielfach wurde dieser Fragebogen verwendet, um die Wirksamkeit von Studien zu evaluieren, indem man den Score vor und nach der Intervention erhob. Daneben kann der THI auch als Prädiktor für das Outcome von Tinnitusbehandlungen genutzt werden. Einen guten

Ansatz dafür lieferte Landgrebe et al. (2010), der mithilfe einer Datenbank versuchte, Tinnituspatienten zu subtypisieren und Prädiktoren einschließlich des THI für mögliche Behandlungen zu identifizieren. Auf Basis dessen untersuchten wir den Zusammenhang zwischen THI Scores und Tinnituslautstärke nach der akustischen Stimulation. Dabei konnten wir eine signifikant positive Korrelation feststellen. Das heißt, je stärker die Patienten durch den Tinnitus belastet waren, desto weniger profitierten sie von der akustischen Stimulation. Dies entspricht ebenfalls den Beobachtungen von Aytac et al. (2017) in seiner Masking Studie. Hier ergaben sich bessere Maskingeffekte, wenn Patienten einen moderaten oder niedrigen THI Score aufwiesen. Und auch Lehner et al. (2012) stellte einen negativen Zusammenhang zwischen rTMS Outcome und Tinnitusbelastung fest. Im Gegensatz dazu zeigte jedoch der Vergleich zweier Akustiktherapien, dass Patienten mit einer zu Beginn höheren THI Punktzahl mehr von der Intervention profitierten, als Patienten die weniger stark durch den Tinnitus eingeschränkt waren (Newman & Sandridge, 2012). Diese uneinheitlichen Ergebnisse bezüglich Tinnitusbelastung als Prädiktor könnte auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass die Tinnituswahrnehmung und auch die damit einhergehende Belastung subjektiv sind und von jedem Patienten unterschiedlich bewertet werden. Dennoch könnte unseren Daten zufolge der THI Score einen wichtigen Prädiktor darstellen, um die Wirksamkeit akustischer Stimulation vorherzusagen und so entsprechende Patienten für diese Art der Therapie herauszufiltern.

4.4.3 Persönlichkeit

Zuletzt untersuchten wir das Persönlichkeitsmerkmal Offenheit hinsichtlich der Unterdrückung des Tinnitus durch die akustische Stimulation. Hintergrund für diese Überlegung war, dass Personen mit einem hohen Wert für Offenheit neuen Therapieansätzen aufgeschlossener sind und somit mehr von der akustischen Stimulation profitieren. Diese Annahme basiert auf den Ergebnissen der Studie von Kleinstauber, Weise, Andersson, and Probst (2018), welche Offenheit als positiven Prädiktor für den Therapieerfolg von kognitiver Verhaltenstherapie bei Patienten mit chronischem Tinnitus identifizierten. Somit profitierten Patienten mit hohen Werten für die Persönlichkeitsdimension Offenheit mehr von der Intervention als Patienten mit geringeren Offenheitswerten. In unserer Studie korrelierte das BFI-2 Merkmal

Offenheit ebenfalls negativ mit der Tinnituslautstärke, was impliziert, dass die Probanden mit hohen Offenheitswerten mehr von der akustischen Stimulation profitieren könnten als diejenigen mit niedrigeren Werten. Der Zusammenhang war jedoch statistisch nicht signifikant. Diese Beobachtungen entsprechen den Resultaten ergänzender Analysen bezüglich des Einflusses von Persönlichkeit auf die akustische Stimulation, welche in einem separaten Paper veröffentlicht wurden (Hafner et al., 2021). Hierfür fassten wir die Daten unserer und einer weiteren Akustikstudie zusammen und untersuchten diese hinsichtlich kurzzeitiger Tinnitus-suppression (50% Reduktion der Tinnituslautstärke), sowie emotionaler Bewertung der Stimuli in Abhängigkeit von den fünf BFI-2 Merkmalen Extraversion, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit, Negative Emotionalität und Offenheit. Dabei zeigte sich, dass die Persönlichkeitsmerkmale weder einen signifikanten Einfluss auf die kurzzeitige Tinnitus-suppression nach der akustischen Stimulation noch auf die emotionale Bewertung der Stimuli hinsichtlich Valence und Arousal hatten. Die Tendenz der Ergebnisse implizieren dennoch, dass weitere Untersuchungen dahingehend, auch mit Einbezug weiterer psychologischer und klinischer Faktoren, durchgeführt werden sollten. In einer aktuellen Studie zur Subtypisierung von Patienten mit Tinnitus spielen Simões et al. (2019a) zufolge nicht ein einzelnes Merkmal, sondern die Kombination von mehreren Persönlichkeits-, Tinnitus- und Behandlungsmerkmale eine Rolle in der Vorhersage von Therapieerfolgen. Dementsprechend konnten vorherige Studien zeigen, dass ein negativer Zusammenhang zwischen Tinnitusdauer und den Persönlichkeitsmerkmalen Offenheit und Gewissenhaftigkeit (Hafner et al., 2021; Theodoroff et al., 2014) sowie eine positive Assoziation von Tinnitusbelastung und negativer Emotionalität und Verträglichkeit (Simões et al., 2019b; Strumila, Lengvenyte, Vainutiene, & Lesinskas, 2017) bestehen. Neben neuronalen Veränderungen bei Patienten mit Tinnitus könnten somit diese Faktoren gesammelt Einfluss auf das Outcome verschiedenster Therapieansätzen haben, weshalb weitere Untersuchung bezüglich des Zusammenhangs von Persönlichkeitsmerkmalen und Therapieerfolgen durchgeführt werden sollten.

4.5 Limitationen

Unsere Studienergebnisse entstanden als Teilmenge einer größer angelegten Studie. Neben Kurzeiteffekten mit amplitudenmodulierten Tönen wurden ebenfalls

verschiedene Formen des Breitbandrauschen als auch Langzeiteffekte untersuchte. Die Stimulation mit den amplitudenmodulierten Tönen fand am zweiten Versuchstag statt. Am ersten wurde die Stimulation mit Rauschen durchgeführt. Dies könnte eine gewisse Vergleichshaltung in den Probanden hervorgerufen haben, da das Rauschen generell als angenehmer empfunden wurde als die amplitudenmodulierten Töne.

Die Rekrutierung der Patienten fand über das Tinnituszentrum Regensburg statt. Ein Teil der Patienten nahm bereits an vorherigen Akustikstudien teil, wodurch ein Ungleichgewicht an Patienten mit Vorerfahrung und damit Erwartung und Patienten ohne Vorerfahrung entstand. Dies zeigte sich beispielsweise im Tinnitusmatching, welches einen wichtigen Bestandteil der Studie darstellte. Da die Töne auf Basis der Tinnitusfrequenz individuell erstellt wurden, war eine korrekte Nachstellung dieser ein wesentlicher Faktor für die erfolgreiche Stimulation.

Zudem beinhaltete unsere Studie keine Kontrollgruppe. Speziell in Bezug auf die EEG-Aufzeichnung wäre interessant, ob die Abnahme der Alpha-Power nach der Stimulation spezifisch für Patienten mit Tinnitus ist oder ob gesunde Probanden ein ähnliches Muster zeigen.

Weiterhin zielt die Studie auf ein Alpha-Entrainment ab. Die Studienbedingungen, welche eine lange Vorbereitungsprozedur inklusive EEG-Montage beinhalteten, könnten zu einer generellen Verminderung der Alpha-Power im Sinne einer geringeren Entspannung geführt haben. Dies könnte zur Folge gehabt haben, dass die Anpassung der Alpha-Power auch nur in einem geringeren Maße erfolgte als unter angenehmeren Bedingungen. Dennoch sind EEG-Studien notwendig, um die Wirkmechanismen von akustischer Stimulation auf Tinnitus zu verstehen, weshalb sich die Rahmenbedingungen dieser Art von Studien nur gering verändern lassen.

Neben der Alpha-Power können auch andere neuronale Veränderungen wie im Delta-Frequenzbereich eine Rolle für die kurzzeitige Tinnitus-suppression spielen, welche in dieser Studie nicht miteinbezogen wurden. Uns erschien es aber als sinnvoller sich auf einen Studienparameter, nämlich die Alpha-Power zu konzentrieren, um eindeutiger Ergebnisse für nachfolgende Therapieansätze zu erzielen.

Nach der akustischen Stimulation wurden keine Daten mithilfe der Fragebögen mehr erhoben. Somit konnte kein Vergleich hinsichtlich Veränderung des Tinnitus oder psychosozialem Befinden erhoben werden. Das Hauptaugenmerk der Studie lag jedoch auch auf der kurzzeitigen Unterdrückung des Tinnitus und deren neuronaler

Korrelate, weshalb die nachträgliche Abfrage dieser Daten nicht im Interessensfokus standen.

4.6 Ausblick

Zusammengefasst bewirkten im Vergleich mit dem unmodulierten Tinnitusstun, amplitudenmodulierte Töne eine stärkere kurzzeitige Tinnitus-suppression. Entgegen vorheriger Akustikstudien (Neff et al., 2017; Neff et al., 2019; Reavis et al., 2012) zeigten sich jedoch bessere Effekte bei der Stimulation mit den Tönen drei Oktaven tiefer (AM10ddeep und AM23deep) als mit deren Pendants auf der Tinnitusfrequenz (AM10 und AM23). Dies bietet einen weiteren Ansatz für neue Akustikstudien, speziell mit Tieftönen, welche bisher nicht im Fokus der Tinnitus Forschung standen. Denkbar wäre eine vorausgehende Testsession zur Überprüfung der Effekte auf den Tinnitus der Probanden, um zu bestimmen, ob mit hoch- oder tieffrequenten Tönen stimuliert werden soll.

Anhand der EEG-Daten konnte eine Abnahme der Alpha-Power, im Sinne einer Desynchronisation, nach der akustischen Stimulation für alle fünf Stimuli aufgezeichnet werden. Hinsichtlich dieser Ergebnisse konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Reduktion der Tinnituslautstärke und der Zunahme der Alpha-Power herstellen. Es konnte somit nicht hinreichend geklärt werden, ob das Entrainment der Alpha-Oszillationen maßgeblich zur Wirkung der akustischen Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen beiträgt oder ob diese neuronalen Veränderungen lediglich einen physiologischen Mechanismus auf einen akustischen Reiz darstellen. Für das weitere bessere Verständnis neurophysiologischer Mechanismen der Tinnitusunterdrückung sollten deshalb Studien mit exakteren bildgebenden Verfahren wie MEG oder fMRT durchgeführt werden, um die aktuellen Erkenntnisse besser in die bisherige Literatur einordnen zu können.

Der negative Zusammenhang zwischen der Differenz der Alpha-Power vor und nach der Stimulation und der Tinnituslautstärke könnte Hinweise auf eine Veränderung der Variabilität der Alpha-Aktivität geben und liefert somit weitere Einblicke in die Pathophysiologie von Tinnitus. Da eine geringere Alpha-Variabilität mit zunehmender Dauer von Tinnitus beobachtet wurde (Schlee et al., 2014), könnte dies bedeuten, dass Probanden mit einer kürzeren Tinnitusdauer mehr von der akustischen Stimulation profitieren, da deren Neurone zu größerer Anpassung an externe Reize

fähig sind. Diese Annahme wird durch die von uns erhobenen Studiendaten bestärkt, da eine geringere Tinnitus-suppression mit zunehmender Tinnitusdauer beobachtet werden konnte. Ebenso bestand ein positiver Zusammenhang zwischen Tinnitusbelastung und Tinnituslautstärke. In diesem Kontext könnten Tinnitusdauer und Tinnitusbelastung als mögliche Prädiktoren für akustische Stimulation betrachtet werden und bei zukünftigen Studien helfen, geeignete Probanden herauszufiltern.

Hinsichtlich emotionaler Bewertung der Stimuli wurden die amplitudenmodulierten Töne generell als angenehmer bzw. weniger erregend empfunden als der unmodulierte Ton. Die Toleranz der Stimuli mit einer Modulationsrate von 10 Hz war dabei am größten. In Kombination mit den besten Effekten auf die Tinnituslautstärke könnte somit AM10deep als möglicher Stimulus in weiteren Studien zur akustischen Stimulation bei chronischem Tinnitus eingesetzt werden.

Die geringe Dauer der Tinnitus-suppression von durchschnittlich 90 Sekunden stellt für den klinischen Einsatz als Therapie von Tinnitus jedoch weiterhin einen limitierenden Faktor dar. Hierfür müssen weitere Studien durchgeführt werden, um die Effekte der Tinnitusunterdrückung beispielsweise mit längerer Stimulationsdauer oder gepulster Stimulation zu verlängern. Ebenfalls ist es notwendig anhand klinischer und psychosozialer Prädiktoren geeignete Patienten für diese Art der Therapie herauszufiltern. Das langfristige Ziel besteht darin eine angenehme Form der akustischen Stimulation zu entwickeln, welche gut tolerierbar und in den Alltag einfach zu integrieren ist.

4.7 Fazit

Entsprechend der zuvor erläuterten Studienergebnisse können nun zusammenfassend folgende neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der akustischen Stimulation mit amplitudenmodulierten Stimuli bei Patienten mit Tinnitus gezogen werden.

Hypothese 1 kann teilweise angenommen werden. Insgesamt bewirkten alle vier amplitudenmodulierten Töne eine stärkere Reduktion der Tinnituslautstärke als der unmodulierte Tinnituston.

Statistisch signifikant war dies für die beiden Tieftöne AM10deep und AM23deep, sowohl zum Zeitpunkt 0 als auch über den Zeitraum von 90 Sekunden nach der

Stimulation. Für die beiden Stimuli auf der Tinnitusfrequenz AM10 und AM23 konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Hypothese 1a wird abgelehnt. Die Stimuli auf der Tinnitusfrequenz konnten keine stärkere Suppression der Tinnituslautstärke hervorrufen als die Stimuli im Tieftonbereich. Entgegen unserer Annahme waren die Effekte für die beiden Tieftöne AM10deep und AM23deep stärker, wobei sich AM10deep signifikant von AM10 unterschied. AM23deep wies lediglich Tendenzen in diese Richtung auf.

Hypothese 1b wird teilweise angenommen. Über den Zeitraum von 90 Sekunden riefen die Stimuli mit einer Modulationsrate von 10 Hz keine statistisch signifikant stärkere Suppression der Tinnituslautstärke hervor als die Stimuli mit der 23 Hz Modulation. Bei Betrachtung der Stimuli im zeitlichen Verlauf konnte jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied für die Stimuli im Tieftonbereich zum Zeitpunkt direkt nach der Stimulation beobachtet werden. Hier bewirkte AM10deep eine stärkere Suppression der Tinnituslautstärke als AM23deep. Da in unserer Studie generell die Töne im Tieftonbereich bessere Effekte erzielten, könnte diese Tendenz einen Hinweis auf Alpha-Entrainment geben. Die kurze Dauer der Reduktion der Tinnituslautstärke wäre dadurch erklärbar, dass die Alpha-Oszillationen nach Beendigung des extern vorgegebenen Rhythmus wieder in ihren Ausgangszustand zurückkehren und die Tinnituslautstärke sich entsprechend verhält.

Hypothese 2 wird abgelehnt. Die EEG-Aufzeichnungen während der akustischen Stimulation zeigten eine allgemeine Abnahme der Alpha-Power für alle fünf Stimuli. Entsprechend der Annahme eines Alpha-Entrainments durch die akustische Stimulation erwarteten wir, speziell für die Stimuli mit einer 10 Hz Modulation, eine Zunahme der Alpha-Power im auditorischen Kortex, und somit eine Linderung des Tinnitus. Dies konnten wir mithilfe unserer EEG-Daten nicht bestätigen.

Hypothese 3 wird teilweise angenommen. Die Differenz der Alpha-Power von vor und nach der akustischen Stimulation korrelierte negativ mit der Tinnituslautstärke zum Zeitpunkt direkt nach der Stimulation. Dieser Zusammenhang zeigte sich für die Stimuli AM23 und AM10deep mit statistischer Signifikanz und könnte als Zunahme der Alpha-

Variabilität angesehen werden, welche folglich eine Reduktion der Tinnituslautstärke bewirkt.

Akustische Stimulation mit amplitudenmodulierten Tönen, wie sie in unserer Studie durchgeführt wurde, stellt eine verträgliche und einfach durchzuführende Methode dar, welche sämtliche auditorische und nicht-auditorische Strukturen gleichzeitig anspricht und deshalb einen vielversprechenden Ansatz für weitere Studien bietet. Hinsichtlich Effektivität und Toleranz, stellt dabei AM10deep einen potenziellen Stimulus dar. Um weiter Einblicke in die Pathophysiologie der Tinnitus-suppression durch Alpha-Entrainment zu erlangen, müssen weitere Studien mit entsprechenden bildgebenden Verfahren ergänzt werden.

5 Zusammenfassung

Einleitung

Akustische Stimulation ist ein vielversprechender Ansatz zur kurzzeitigen Unterdrückung des chronisch subjektiven Tinnitus. In vorangegangenen Studien wurde bereits die Effektivität amplitudenmodulierter (AM) Töne im Vergleich mit unmodulierten Tönen untersucht, wobei eine etwas bessere Wirksamkeit von amplitudenmodulierten Stimuli, speziell auf der Tinnitusfrequenz beobachtet wurde. Da Tinnitus mit einer Reduktion der Alpha-Power in auditorischen Arealen des Gehirns assoziiert ist, könnte neben dem Mechanismus der residualen Inhibition zusätzlich das Entrainment der auditorischen Alpha-Oszillationen hierbei eine Rolle spielen. Diese Form der neuronalen Anpassung an einen externen Reiz wurde insbesondere für die 10 Hz AM Stimuli angenommen, da dies der Frequenz der Alphawellen (8 – 12 Hz) entspricht. Neben physikalischen Eigenschaften wurde des Weiteren ein Zusammenhang zwischen Tinnitussuppression und emotionaler Bewertung der Stimuli sowie persönlichkeits- und tinnitusbezogener Merkmale untersucht.

Methoden

Insgesamt nahmen 42 Patienten mit chronischem subjektivem Tinnitus an dem Experiment teil. Das Studienprotokoll beinhaltete eine Fragebogenanalyse, Audiometrie, Tinnitus Matching und die akustische Stimulation mit anschließender Bewertung der Tinnituslautstärke. Letztere erfolgte mit vier AM Tönen und einem unmodulierten Ton auf der Tinnitusfrequenz (iTin) in einer randomisierten Reihenfolge für jeweils 3 Minuten mit einer Lautstärke von 65 dB oberhalb des Sensation Levels (SL). Die AM Stimuli basierten auf Modulationsraten von 10 Hz und 23 Hz, jeweils auf der Tinnitusfrequenz (AM10 und AM23) sowie drei Oktaven tiefer (AM10deep und AM23deep). Abschließend wurden die Stimuli emotional hinsichtlich Valence und Arousal bewertet. Während der gesamten akustischen Stimulation wurde ein EEG aufgezeichnet, um neuronale Korrelate der Tinnitusunterdrückung darzustellen.

Mithilfe von Varianzanalysen (ANOVA) und gepaarten T-Tests konnten Unterschiede zwischen den Stimuli hinsichtlich kurzzeitiger Tinnitussuppression sowie Änderungen der Alpha-Power identifiziert werden. Zudem wurden Pearson-Korrelationen berechnet um mögliche Prädiktoren (Tinnitusdauer, -belastung und Persönlichkeit) zu identifizieren.

Ergebnisse

AM10deep unterschied sich signifikant am stärksten von iTin hinsichtlich kurzzeitiger Tinnitus-suppression nach der akustischen Stimulation. Zum Zeitpunkt 0 nach der akustischen Stimulation war die Tinnituslautstärke auf 75% des Ausgangswertes reduziert. AM10 wurde im Vergleich mit iTin am besten emotional in Bezug auf Valence und Arousal bewertet. Für alle fünf Stimuli resultierte eine Reduktion der Alpha-Power nach der akustischen Stimulation. Signifikante Unterschiede für den Faktor Zeit ergaben sich für AM23deep, AM10deep, iTin und AM10. Zudem zeigte sich ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Differenz der Alpha-Power vor und nach der Stimulation und der Tinnituslautstärke für die Stimuli AM23 und AM10deep. Hinsichtlich möglicher Prädiktoren korrelierten sowohl Tinnitusdauer als auch Tinnitusbelastung positiv mit der Tinnituslautstärke nach der akustischen Stimulation.

Diskussion

Entgegen vorheriger Akustikstudien mit amplitudenmodulierten Tönen, erzielten die Stimuli im Tieftonbereich, insbesondere AM10deep, bessere kurzzeitige Suppressionseffekte der Tinnituslautstärke als die Töne auf der Tinnitusfrequenz. Generell wurden die Stimuli mit einer Modulationsrate von 10 Hz emotional am besten bewertet. Hinsichtlich guter Verträglichkeit und Wirksamkeit bieten diese Erkenntnisse neue Ansätze für weitere Studien auf diesem Gebiet.

Die im EEG aufgezeichnete Reduktion der Alpha-Power nach der akustischen Stimulation für alle fünf Stimuli ist als physiologische Reaktion auf einen akustischen Reiz, im Sinne einer Desynchronisation, zu interpretieren. Der negative Zusammenhang zwischen der Differenz der Alpha-Power vor und nach der Stimulation und der Tinnituslautstärke könnte Hinweise auf eine zunehmende Variabilität der Alpha-Aktivität geben. Die Studie liefert somit weitere Einblicke in die neuronalen Mechanismen der Verarbeitung akustischer Reize im Alpha-Frequenzbereich. Da jedoch kein direkter Zusammenhang zwischen der Reduktion der Tinnituslautstärke und einer Zunahme der Alpha-Power gezeigt werden konnte, müssen weitere Studien mit bildgebenden Verfahren wie Magnetenzephalographie (MEG) oder funktioneller Magnetresonanz-tomographie (fMRT) durchgeführt werden.

Als mögliche Prädiktoren für die Wirksamkeit von akustischen Stimulationsverfahren könnten zukünftig Tinnitusdauer und Tinnitusbelastung mit einbezogen werden.

6 Anhang

Tabelle A1: Mittlere Tinnituslautstärke in % zu den Zeitpunkten 0 bis 180 Sek. nach der akustischen Stimulation

	MW	SD	MIN	MAX	MEDIAN
TL 0					
ITIN	89.29	23.73	10	110	100
AM10	88.33	21.18	40	110	100
AM23	90.00	23.16	0	110	100
AM10DEEP	75.00	30.86	0	110	90
AM23DEEP	80.24	25.99	0	110	90
TL 30					
ITIN	88.81	20.86	10	110	90
AM10	87.14	21.33	30	110	90
AM23	86.90	23.43	0	110	90
AM10DEEP	77.62	28.01	0	110	90
AM23DEEP	82.38	21.73	20	110	90
TL60					
ITIN	90.71	17.86	20	110	100
AM10	86.67	21.26	30	110	100
AM23	86.67	23.55	0	110	100
AM10DEEP	80.48	25.75	0	100	90
AM23DEEP	86.43	16.05	40	110	90
TL 90					
ITIN	90.95	13.94	50	110	95
AM10	87.14	21.10	30	110	100
AM23	86.90	24.14	0	110	100
AM10DEEP	85.71	20.74	10	100	100
AM23DEEP	90.24	12.39	60	110	90
TL 120					
ITIN	91.43	11.39	60	110	95
AM10	88.81	20.03	30	110	100
AM23	88.81	21.44	10	110	100
AM10DEEP	88.10	19.03	10	100	100

AM23DEEP	92.14	10.49	60	110	100
TL150					
ITIN	94.29	10.39	70	110	100
AM10	89.76	20.06	20	110	100
AM23	89.29	21.34	0	110	100
AM10DEEP	89.76	19.06	0	110	100
AM23DEEP	92.62	10.83	60	110	100
TL 180					
ITIN	93.81	11.03	60	110	100
AM10	90.95	18.32	30	110	100
AM23	90.48	20.60	0	110	100
AM10DEEP	90.48	19.38	0	100	100
AM23DEEP	93.57	11.86	60	110	100

Patienten-/Probandenaufklärung

Titel der Studie:

Effekt von akustischen Stimulationstechniken auf Tinnitus sowie damit assoziierte Hirnaktivität

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

Sie haben Interesse geäußert, an einer Studie teilzunehmen, bei welcher der Einfluss verschiedener akustischer Stimulationen auf die wahrgenommene Tinnituslautstärke und die damit verbundene Hirnaktivität mittels Elektroenzephalographie (EEG) überprüft wird. Erste Voruntersuchungen haben zeigen können, dass akustische Stimulationen den Tinnitus für eine kurze Zeit reduzieren oder unterdrücken können.

1. Beschreibung/Zweck der Studie

Im Rahmen dieser Grundlagen-Studie möchten wir untersuchen, mit welchen Tönen oder Rauschen die Wahrnehmung des Tinnitus am besten unterdrückt werden kann. Dazu werden Töne und Rauschen über Kopfhörer zu hören sein, die mit bestimmten Techniken moduliert bzw. gefiltert wurden.

Außerdem möchten wir mittels EEG messen, welche Gehirnaktivität mit einer veränderten Tinnituswahrnehmung in Zusammenhang steht. Dafür ist es notwendig vor und nach der Behandlung eine genaue Messung der Tinnitus-Frequenz, der Tinnitus-Lautstärke sowie die Belastung durch den Tinnitus zu erheben. Um die Hirnaktivität bewerten zu können, muss zusätzlich ein EEG von der Kopfoberfläche während der gesamten Stimulation abgeleitet werden.

Unser langfristiges Ziel zukünftiger Studien ist es, eine möglichst effektive Behandlung zu entwickeln.

2. Wie läuft die Behandlung ab?

Die Studie findet am Bezirksklinikum an zwei verschiedenen Tagen statt und dauert jeweils ca. 3 Stunden. Jede Sitzung beinhaltet die Bestimmung der individuellen Tinnitus-Frequenz, die EEG-Vorbereitung und die akustische Stimulation.

In der ersten Sitzung füllen Sie tinnitus- und gesundheitsbezogene Fragebögen. Zudem wird Ihr Hörvermögen getestet.

Bei der akustischen Stimulation werden über einen Kopfhörer verschiedene Geräusche dargeboten und untersucht inwieweit diese Geräusche geeignet sind, den Tinnitus zu unterdrücken. Gleichzeitig wird mittels Elektroden ein Elektroenzephalogramm (EEG) von der Kopfoberfläche abgeleitet um die Hirnaktivität während der gesamten akustischen Stimulation aufzuzeichnen und bezüglich der Lautstärkemodulation des Tinnitus zu auswerten.

Zusätzlich wird an einem dritten separaten Tag der Stimulus, der Ihren Tinnitus am besten unterdrücken konnte, erneut für 20 Minuten präsentiert, um zu sehen, ob die Dauer der Unterdrückung verlängert werden kann.

3. Risiken im Zusammenhang mit der Studie

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 (< 85 dB).

Als Folge der akustischen Stimulation kann sich die Frequenzcharakteristik ihres Tinnitus verändern. Dies wird häufig jedoch als angenehm empfunden.

Als mögliche Nebenwirkung der akustischen Stimulation kann es in Einzelfällen zur verstärkten Wahrnehmung des Tinnitus kommen. In diesem Fall, wie auch sonst jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen, können Sie die Messung umgehend abbrechen.

Die EEG ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die routinemäßig in der ärztlichen Diagnostik eingesetzt wird, und bei der keine nachteiligen Wirkungen zu erwarten sind. Es wird Ihnen eine Haube mit Oberflächenelektroden aufgesetzt, welche die Hirnaktivität registrieren. Um die Leitfähigkeit dieser

Elektroden zu verbessern, wird der Kontakt der Elektroden mit der Kopfhaut sichergestellt, indem die Haut durch Alkohol örtlich entfettet wird und ein sogenanntes „Elektroden-Gel“ auf die Kopfhaut aufgebracht wird. Mittels Holzstäbchen wird dieses Gel unter den Elektroden verteilt und die Haut leicht aufgeraut. Dies kann zu leichten, lokalen Hautreizungen führen, die nach der Untersuchung jedoch rasch wieder abklingen. Weitere Nebenwirkungen der EEG-Untersuchung sind nicht bekannt.

3. Vorteile im Zusammenhang mit der Studie

Sowohl theoretische Betrachtungen als auch bisherige Studien haben zeigen können, dass akustische Stimulationen die Wahrnehmung des Tinnitus vorübergehend für wenige Minuten reduzieren können. Systematische Untersuchungen wurden bisher aber noch nicht unternommen. Mit Ihrer Teilnahme unterstützen Sie die Grundlagen-Forschung auf diesem Gebiet. Wir erwarten keine langfristige Verbesserung der wahrgenommenen Tinnituslautstärke. Es handelt sich nicht um eine Behandlungsstudie.

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 Auswertung verwendet. Im Umgang mit allen Studiendaten werden die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen eingehalten.

5. Das Recht Fragen zu stellen und das Recht die Teilnahme abzubrechen

Sie haben das Recht, jederzeit Fragen zu den möglichen und/oder bekannten Risiken dieser Studie zu stellen. **Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit Ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen irgendwelche Nachteile entstehen.** Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben, wenden Sie sich bitte jederzeit an:

- Prof. Dr. Berthold Langguth (Chefarzt, Tel.: 0941-941-2099)
- PD Dr. Martin Schecklmann (Diplom-Psychologe, Tel.: 0941-941-2054)
- Dr. Winfried Schlee (Diplom-Psychologe, Tel.: 0941-941-2096)
- Dr. Patrick Neff (Diplom Psychologe, Tel.: 0941-941-1557)

Wir geben Ihnen gerne weitere Auskünfte.

Regensburg, den Regensburg, den

.....
Name der aufklärenden Person

.....
Name des Studienteilnehmers

.....
Unterschrift der aufklärenden Person

.....
Unterschrift des Studienteilnehmers

Patienten-/Probandeneinwilligung

Hiermit willige ich

Name, Vorname: _____ Geburtsdatum: _____._____

Adresse: _____

Telefonnummer/Email: _____

in die Teilnahme an der Grundlagen-Studie „**Effekt von akustischen Stimulationstechniken auf Tinnitus sowie damit assoziierte Hirnaktivität**“ ein.

Bei der akustischen Stimulation werden mir über Kopfhörer verschiedene Geräusche dargeboten und untersucht inwieweit diese Töne geeignet sind, den Tinnitus zu unterdrücken. Gleichzeitig wird mittels Elektroden ein Elektroenzephalogramm (EEG) von meiner Kopfoberfläche abgeleitet um die Hirnaktivität während der gesamten akustischen Stimulation aufzuzeichnen und bezüglich der Lautstärkemodulation meines Tinnitus zu bewerten. Ebenfalls finden Frequenz- und Lautheitsbestimmung des Tinnitus sowie ein Hörtest statt. Der zeitliche Aufwand für jede Sitzung beträgt ca. 3 Stunden. Es handelt sich um insgesamt 3 Termine.

Ich willige auch ein, 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 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 der aufklärenden Person:

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 der aufklärenden Person

Ansprechpartner:

Prof. Dr. Berthold Langguth (Chefarzt, Tel.: 0941-941-2099)
PD Dr. Martin Schecklmann (Diplom-Psychologe, Tel.: 0941-941-2054)
Dr. Winfried Schlee (Diplom-Psychologe, Tel.: 0941-941-2096)
Dr. Patrick Neff (Diplom Psychologe, Tel.: 0941-941-1557)

7 Literaturverzeichnis

- Adjamian, P., Hall, D., Palmer, A. R., Allan, T. W., & Langers, D. R. M. (2014). Neuroanatomical abnormalities in chronic tinnitus in the human brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *45*, 119–133. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.05.013>
- Adjamian, P., Sereda, M., & Hall, D. (2009). The mechanisms of tinnitus: Perspectives from human functional neuroimaging. *Hearing Research*, *253*(1-2), 15–31. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.04.001>
- Ahmad, N., & Seidman, M. (2004). Tinnitus in the older adult: Epidemiology, pathophysiology and treatment options. *Drugs & Aging*, *21*(5), 297–305.
- Argstatter, H., Krick, C., & Bolay, H. V. (2008). Music therapy in chronic tonal tinnitus. Heidelberg model of evidence-based music therapy [Musiktherapie bei chronisch-tonalem Tinnitus. Heidelberger Modell evidenzbasierter Musiktherapie]. *HNO*, *56*(7), 678–685. <https://doi.org/10.1007/s00106-008-1722-1>
- Arts, Remo A G J, George, E. L. J., Stokroos, R. J., & Vermeire, K. (2012). Review: Cochlear implants as a treatment of tinnitus in single-sided deafness. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, *20*(5), 398–403. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e3283577b66>
- Auerbach, B. D., Rodrigues, P. V., & Salvi, R. J. (2014). Central gain control in tinnitus and hyperacusis. *Frontiers in Neurology*, *5*, 206. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00206>
- Aytac, I., Baysal, E., Gulsen, S., Tumuklu, K., Durucu, C., Mumbuc, L. S., & Kanlikama, M. (2017). Masking Treatment and its Effect on Tinnitus Parameters. *The International Tinnitus Journal*, *21*(2), 83–89. <https://doi.org/10.5935/0946-5448.20170017>
- Becher, A.-K., Hohne, M., Axmacher, N., Chaieb, L., Elger, C. E., & Fell, J. (2015). Intracranial electroencephalography power and phase synchronization changes during monaural and binaural beat stimulation. *The European Journal of Neuroscience*, *41*(2), 254–263. <https://doi.org/10.1111/ejn.12760>
- Blasing, L., Goebel, G., Flotzinger, U., Berthold, A., & Kroner-Herwig, B. (2010). Hypersensitivity to sound in tinnitus patients: An analysis of a construct based on

- questionnaire and audiological data. *International Journal of Audiology*, 49(7), 518–526. <https://doi.org/10.3109/14992021003724996>
- Bradley, M. M., & Lang, P. J. (1994). Measuring emotion: The Self-Assessment Manikin and the Semantic Differential. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 25(1), 49–59.
- Cima, R. F. F., Mazurek, B., Haider, H., Kikidis, D., Lapira, A., Noreña, A., & Hoare, D. J. (2019). A multidisciplinary European guideline for tinnitus: Diagnostics, assessment, and treatment [Multidisziplinäre europäische Leitlinie für Tinnitus: Diagnostik, Einschätzung und Behandlung]. *HNO*, 67(Suppl 1), 10–42. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0633-7>
- Cole, S. R., & Voytek, B. (2017). Brain Oscillations and the Importance of Waveform Shape. *Trends in Cognitive Sciences*, 21(2), 137–149. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2016.12.008>
- Conlon, B., Hamilton, C., Hughes, S., Meade, E., Hall, D., Vanneste, S., Langguth, B., Lim, H. H. (2019). Noninvasive Bimodal Neuromodulation for the Treatment of Tinnitus: Protocol for a Second Large-Scale Double-Blind Randomized Clinical Trial to Optimize Stimulation Parameters. *JMIR Research Protocols*, 8(9), e13176. <https://doi.org/10.2196/13176>
- Danner, D., Rammstedt, B., Bluemke, M., Treiber, L., Berres, S., Soto, C., & John, O. (2016). *Die deutsche Version des Big Five Inventory 2 (BFI-2)*. <https://doi.org/10.6102/zis247>
- David, J. B., Naftali, A., & Katz, A. (2010). Tinntrain: 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>
- Draganova, R., Ross, B., Wollbrink, A., & Pantev, C. (2008). Cortical steady-state responses to central and peripheral auditory beats. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 18(5), 1193–1200. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm153>
- Durai, M., & Searchfield, G. (2016). Anxiety and depression, personality traits relevant to tinnitus: A scoping review. *International Journal of Audiology*, 55(11), 605–615. <https://doi.org/10.1080/14992027.2016.1198966>
- Durai, M., & Searchfield, G. (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, 44. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00044>
- Ecsy, K., Brown, C. A., & Jones, A. K. P. (2018). Cortical nociceptive processes are reduced by visual alpha-band entrainment in the human brain. *European Journal of Pain (London, England)*, 22(3), 538–550. <https://doi.org/10.1002/ejp.1136>
- Eggermont, J. J., & Roberts, L. E. (2004). The neuroscience of tinnitus. *Trends in Neurosciences*, 27(11), 676–682. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.08.010>
- Eggermont, J. J., & Roberts, L. E. (2012). The neuroscience of tinnitus: Understanding abnormal and normal auditory perception. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 6, 53. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00053>
- Eggermont, J. J., & Roberts, L. E. (2015). Tinnitus: Animal models and findings in humans. *Cell and Tissue Research*, 361(1), 311–336. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1992-8>
- Eggermont, J. J., & Tass, P. A. (2015). Maladaptive neural synchrony in tinnitus: Origin and restoration. *Frontiers in Neurology*, 6, 29. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00029>
- Elgoyhen, A. B., Langguth, B., Ridder, D. de, & Vanneste, S. (2015). Tinnitus: Perspectives from human neuroimaging. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(10), 632–642. <https://doi.org/10.1038/nrn4003>
- Esmaili, A. A., & Renton, J. (2018). A review of tinnitus. *Australian Journal of General Practice*, 4(4), 205–208.
- Feldmann, H. (1971). Homolateral and contralateral masking of tinnitus by noise-bands and by pure tones. *Audiology: Official Organ of the International Society of Audiology*, 10(3), 138–144. <https://doi.org/10.3109/00206097109072551>
- Fournier, P., Cuvillier, A.-F., Gallego, S., Paolino, F., Paolino, M., Quemar, A., Londero, A., Norena, A. J. (2018). A New Method for Assessing Masking and Residual Inhibition of Tinnitus. *Trends in Hearing*, 22, 2331216518769996. <https://doi.org/10.1177/2331216518769996>
- Fuller, T., Cima, R., Langguth, B., Mazurek, B., Vlaeyen, J. W., & Hoare, D. J. (2020). Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1(1), CD012614. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012614.pub2>

- Galazyuk, A. V., Longenecker, R. J., Voytenko, S. V., Kristaponyte, I., & Nelson, G. L. (2019). Residual inhibition: From the putative mechanisms to potential tinnitus treatment. *Hearing Research*, *375*, 1–13.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2019.01.022>
- Galazyuk, A. V., Voytenko, S. V., & Longenecker, R. J. (2017). Long-Lasting forward Suppression of Spontaneous Firing in Auditory Neurons: Implication to the Residual Inhibition of Tinnitus. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *18*(2), 343–353. <https://doi.org/10.1007/s10162-016-0601-9>
- Gekle, M. (2010). *Taschenlehrbuch Physiologie: 70 Tabellen*. Stuttgart: Thieme.
 Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-26630> <https://doi.org/10.1055/b-002-26630>
- Goebel, G. (2015). Tinnitus and psychiatric comorbidities [Psychische Komorbidität bei Tinnitus]. *HNO*, *63*(4), 272–282. <https://doi.org/10.1007/s00106-014-2977-3>
- Goebel, G., & Büttner, U. (2004). Grundlagen zu Tinnitus: Diagnostik und Therapie. *Psychoneuro*, *30*(6), 322–329. <https://doi.org/10.1055/s-2004-829994>
- Goebel, G., & Hiller, W. (1994). The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire [Tinnitus-Fragebogen (TF). Standardinstrument zur Graduierung des Tinnituschweregrades. Ergebnisse einer Multicenterstudie mit dem Tinnitus-Fragebogen (TF)]. *HNO*, *42*(3), 166–172.
- Hafner, A., Schoisswohl, S., Simoes, J., Schlee, W., Schecklmann, M., Langguth, B., & Neff, P. (2021). Impact of personality on acoustic tinnitus suppression and emotional reaction to stimuli sounds. *Progress in Brain Research*, *260*, 187–203.
<https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.08.004>
- Hall, D., Lainez, M. J. A., Newman, C. W., Sanchez, T. G., Egler, M., Tennigkeit, F., Koch, M., Langguth, B. (2011). Treatment options for subjective tinnitus: Self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA. *BMC Health Services Research*, *11*, 302.
<https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-302>
- Hallam, R. S., Jakes, S. C., & Hinchcliffe, R. (1988). Cognitive variables in tinnitus annoyance. *The British Journal of Clinical Psychology*, *27* (Pt 3), 213–222.

- Hanley, P. J., & Davis, P. B. (2008). Treatment of tinnitus with a customized, dynamic acoustic neural stimulus: Underlying principles and clinical efficacy. *Trends in Amplification*, 12(3), 210–222. <https://doi.org/10.1177/1084713808319942>
- Henry, J. A., Dennis, K. C., & Schechter, M. A. (2005). General review of tinnitus: Prevalence, mechanisms, effects, and management. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research: JSLHR*, 48(5), 1204–1235. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2005/084\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2005/084))
- Henry, J. A., Frederick, M., Sell, S., Griest, S., & Abrams, H. (2015). Validation of a novel combination hearing aid and tinnitus therapy device. *Ear and Hearing*, 36(1), 42–52. <https://doi.org/10.1097/AUD.0000000000000093>
- Henry, J. A., McMillan, G., Dann, S., Bennett, K., Griest, S., Theodoroff, S., . . . Saunders, G. (2017). Tinnitus Management: Randomized Controlled Trial Comparing Extended-Wear Hearing Aids, Conventional Hearing Aids, and Combination Instruments. *Journal of the American Academy of Audiology*, 28(6), 546–561. <https://doi.org/10.3766/jaaa.16067>
- Henry, J. A., Roberts, L. E., Caspary, D. M., Theodoroff, S., & Salvi, R. J. (2014). Underlying mechanisms of tinnitus: Review and clinical implications. *Journal of the American Academy of Audiology*, 25(1), 5-22; quiz 126. <https://doi.org/10.3766/jaaa.25.1.2>
- Hobson, J., Chisholm, E., & El Refaie, A. (2012). Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11, CD006371. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006371.pub3>
- Hong, S. K., Park, S., Ahn, M.-H., & Min, B.-K. (2016). Top-down and bottom-up neurodynamic evidence in patients with tinnitus. *Hearing Research*, 342, 86–100. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.10.002>
- Hutter, E., Grapp, M., Argstatter, H., & Bolay, H. V. (2014). Music therapy for chronic tinnitus: Variability of tinnitus pitch in the course of therapy. *Journal of the American Academy of Audiology*, 25(4), 335–342. <https://doi.org/10.3766/jaaa.25.4.5>
- IBM SPSS Statistics (Version 26.0) [Computer software] (2019). Armonk, NY: IBM Corp: IBM Corp.

- Jasper, H. H. (1991). History of the early development of electroencephalography and clinical neurophysiology at the Montreal Neurological Institute: The first 25 years 1939-1964. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 18(4 Suppl), 533–548.
- Jastreboff, M. M. (2007). Sound therapies for tinnitus management. *Progress in Brain Research*, 166, 435–440. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66042-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66042-7)
- Kahlbrock, N., & Weisz, N. (2008). Transient reduction of tinnitus intensity is marked by concomitant reductions of delta band power. *BMC Biology*, 6, 4. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-6-4>
- Kimball, S. H., Johnson, C. E., Baldwin, J., Barton, K., Mathews, C., & Danhauer, J. L. (2018). Hearing Aids as a Treatment for Tinnitus Patients with Slight to Mild Sensorineural Hearing Loss. *Seminars in Hearing*, 39(2), 123–134. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1641739>
- Kleinjung, T., Fischer, B., Langguth, B., Sand, P. G., Hajak, G., Dvorakova, J., & Eichhammer, P. (2007). Validierung einer deutschsprachigen Version des „Tinnitus Handicap Inventory“. *Psychiat Prax.* (34), S140 - 142. <https://doi.org/10.1055/s-2006-940218>
- Kleinjung, T., Steffens, T., Sand, P., Murthum, T., Hajak, G., Strutz, J., Langguth, B., Eichhammer, P. (2007). Which tinnitus patients benefit from transcranial magnetic stimulation? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 137(4), 589–595. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.12.007>
- Kleinstaub, M., Weise, C., Andersson, G., & Probst, T. (2018). Personality traits predict and moderate the outcome of Internet-based cognitive behavioural therapy for chronic tinnitus. *International Journal of Audiology*, 57(7), 538–544. <https://doi.org/10.1080/14992027.2018.1432902>
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). Eeg alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53(1), 63–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003>
- Kroner-Herwig, B., Zachriat, C., & Weigand, D. (2006). Do patient characteristics predict outcome in the outpatient treatment of chronic tinnitus? *Psycho-Social Medicine*, 3, Doc07.

- Landgrebe, M., Langguth, B., Rosengarth, K., Braun, S., Koch, A., Kleinjung, T., May, A., Ridder, D., Hajak, G. (2009). Structural brain changes in tinnitus: Grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas. *NeuroImage*, *46*(1), 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.01.069>
- Landgrebe, M., Zeman, F., Koller, M., Eberl, Y., Mohr, M., Reiter, J., Staudinger, S., Hajak, G., Langguth, B. (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*, 42. <https://doi.org/10.1186/1472-6947-10-42>
- Langguth, B., Goodey, R., Azevedo, A., Bjorne, A., Cacace, A., Crocetti, A., Del Bo, L., Ridder, D., Diges, I., Elbert, T., Flor, H., Herraiz, C., Ganz Sanchez, T., Eichhammer, P., Figueiredo, R., Hajak, G., Kleinjung, T., Landgrebe, M., Londero, A., Lainez, M. J. A., Mazzoli, M., Meikle, M. B., Melcher, J., Rauschecker, J. P., Sand, P. G., Struve, M., van de Heyning, P., van Dijk, P., Vergara, R. (2007). Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006. *Progress in Brain Research*, *166*, 525–536. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66050-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66050-6)
- Langguth, B., Kreuzer, P. M., Kleinjung, T., & Ridder, D. de (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)
- Lehner, A., Schecklmann, M., Landgrebe, M., Kreuzer, P. M., Poepl, T. B., Frank, E., Vielsmeier, V., Kleinjung, T., Rupprecht, R., Langguth, B. (2012). Predictors for rTMS response in chronic tinnitus. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *6*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00011>
- Leiner, D. J. (2016). SoSci Survey (Version 3.0.01-i) (Version 3.0.01-i) [Computer software]. Retrieved from <https://www.soscisurvey.de>
- Lockwood, A. H., Salvi, R. J., & Burkard, R. F. (2002). Tinnitus. *The New England Journal of Medicine*, *347*(12), 904–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMra013395>
- Lorenz, I., Müller, N., Schlee, W., Hartmann, T., & Weisz, N. (2009). Loss of alpha power is related to increased gamma synchronization-A marker of reduced inhibition in tinnitus? *Neuroscience Letters*, *453*(3), 225–228. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.028>

- Mazurek, B., & Hesse, G. (2010). Aktueller Stand der Tinnitusforschung und -therapie [Current status of tinnitus research and treatment]. *HNO*, *58*(10), 971–972. <https://doi.org/10.1007/s00106-010-2176-9>
- Meyer, M., Luethi, M. S., Neff, P., Langer, N., & Büchi, S. (2014). Disentangling tinnitus distress and tinnitus presence by means of EEG power analysis. *Neural Plasticity*, *2014*, 468546. <https://doi.org/10.1155/2014/468546>
- Moazami-Goudarzi, M., Michels, L., Weisz, N., & Jeanmonod, D. (2010). Temporo-insular enhancement of EEG low and high frequencies in patients with chronic tinnitus. Qeeg study of chronic tinnitus patients. *BMC Neuroscience*, *11*, 40. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-40>
- Müller, N., Lorenz, I., Langguth, B., & Weisz, N. (2013). Rtms induced tinnitus relief is related to an increase in auditory cortical alpha activity. *PloS One*, *8*(2), e55557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055557>
- Neff, P., Michels, J., Meyer, M., Schecklmann, M., Langguth, B., & Schlee, W. (2017). 10 Hz Amplitude Modulated Sounds Induce Short-Term Tinnitus Suppression. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *9*, 130. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00130>
- Neff, P., Zielonka, L., Meyer, M., Langguth, B., Schecklmann, M., & Schlee, W. (2019). Comparison of Amplitude Modulated Sounds and Pure Tones at the Tinnitus Frequency: Residual Tinnitus Suppression and Stimulus Evaluation. *Trends in Hearing*, *23*, 2331216519833841. <https://doi.org/10.1177/2331216519833841>
- Newman, C. W., Jacobson, G. P., & Spitzer, J. B. (1996). Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, *122*(2), 143–148.
- Newman, C. W., & Sandridge, S. A. (2012). A comparison of benefit and economic value between two sound therapy tinnitus management options. *Journal of the American Academy of Audiology*, *23*(2), 126–138. <https://doi.org/10.3766/jaaa.23.2.7>
- Nondahl, D. M., Cruickshanks, K. J., Dalton, D. S., Klein, B. E. K., Klein, R., Schubert, C. R., . . . Wiley, T. L. (2007). The impact of tinnitus on quality of life in older adults. *Journal of the American Academy of Audiology*, *18*(3), 257–266.

- Norena, A. J. (2015). Revisiting the cochlear and central mechanisms of tinnitus and therapeutic approaches. *Audiology & Neuro-Otology*, *20 Suppl 1*, 53–59.
<https://doi.org/10.1159/000380749>
- Norena, A. J., & Eggermont, J. J. (2006). Enriched acoustic environment after noise trauma abolishes neural signs of tinnitus. *Neuroreport*, *17*(6), 559–563.
- Norena, A. J., Micheyl, C., Chery-Croze, S., & Collet, L. (2002). Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: Implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiology & Neuro-Otology*, *7*(6), 358–369.
<https://doi.org/10.1159/000066156>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). Fieldtrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2011*, 156869. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Pantev, C., Okamoto, H., & Teismann, H. (2012). Music-induced cortical plasticity and lateral inhibition in the human auditory cortex as foundations for tonal tinnitus treatment. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *6*, 50.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00050>
- Pienkowski, M. (2018). Rationale and Efficacy of Sound Therapies for Tinnitus and Hyperacusis. *Neuroscience*. Advance online publication.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.09.012>
- Rauschecker, J. P., Leaver, A. M., & Muhlau, M. (2010). Tuning out the noise: Limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron*, *66*(6), 819–826.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.032>
- Reavis, K. M., Rothholtz, V. S., Tang, Q., Carroll, J. A., Djalilian, H., & Zeng, F.-G. (2012). Temporary suppression of tinnitus by modulated sounds. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *13*(4), 561–571.
<https://doi.org/10.1007/s10162-012-0331-6>
- Ridder, D. de, Vanneste, S., Langguth, B., & Llinas, R. (2015). Thalamocortical Dysrhythmia: A Theoretical Update in Tinnitus. *Frontiers in Neurology*, *6*, 124.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00124>
- Roberts, L. E. (2007). Residual inhibition. *Progress in Brain Research*, *166*, 487–495.
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66047-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66047-6)

- Roberts, L. E. (2017). Neural plasticity and its initiating conditions in tinnitus [Neuronale Plastizität und ihre auslösenden Bedingungen bei Tinnitus]. *HNO*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00106-017-0449-2>
- Roberts, L. E., Bosnyak, D. J., Bruce, I. C., Gander, P. E., & Paul, B. T. (2015). Evidence for differential modulation of primary and nonprimary auditory cortex by forward masking in tinnitus. *Hearing Research*, *327*, 9–27. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.04.011>
- Roberts, L. E., Moffat, G., Baumann, M., Ward, L. M., & Bosnyak, D. J. (2008). Residual inhibition functions overlap tinnitus spectra and the region of auditory threshold shift. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, *9*(4), 417–435. <https://doi.org/10.1007/s10162-008-0136-9>
- Schaette, R., König, O., Hornig, D., Gross, M., & Kempster, R. (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>
- Schecklmann, M., Landgrebe, M., Poepl, T. B., Kreuzer, P. M., Manner, P., Marienhagen, J., Wack, D. S., Kleinjung, T., Hajak, G., Langguth, B. (2013). Neural correlates of tinnitus duration and distress: A positron emission tomography study. *Human Brain Mapping*, *34*(1), 233–240. <https://doi.org/10.1002/hbm.21426>
- Schecklmann, M., Vielsmeier, V., Steffens, T., Landgrebe, M., Langguth, B., & Kleinjung, T. (2012). Relationship between Audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: Insights into the mechanisms of tinnitus generation. *PLoS One*, *7*(4), e34878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034878>
- Schlee, W., Hartmann, T., Langguth, B., & Weisz, N. (2009). Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus. *BMC Neuroscience*, *10*, 11. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-11>
- Schlee, W., Schecklmann, M., Lehner, A., Kreuzer, P. M., Vielsmeier, V., Poepl, T. B., & Langguth, B. (2014). Reduced variability of auditory alpha activity in chronic tinnitus. *Neural Plasticity*, *2014*, 436146. <https://doi.org/10.1155/2014/436146>
- Schoiswohl, S., Arnds, J., Schecklmann, M., Langguth, B., Schlee, W., & Neff, P. (2019). Amplitude Modulated Noise for Tinnitus Suppression in Tonal and Noise-

- Like Tinnitus. *Audiology & Neuro-Otology*, 24(6), 309–321.
<https://doi.org/10.1159/000504593>
- Schreitmuller, S., Wedel, H. von, Walger, M., & Meister, H. (2013). Examination of signals for tinnitus sound therapy. Effects of signal dynamics on sound acceptance and tinnitus masking [Untersuchungen von Rauschsignalen für die akustische Tinnitustherapie. Auswirkung von Dynamik auf Akzeptanz und Verdeckungswirkung]. *HNO*, 61(1), 38–45. <https://doi.org/10.1007/s00106-012-2642-7>
- Schwarz, D. W. F., & Taylor, P. (2005). Human auditory steady state responses to binaural and monaural beats. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 116(3), 658–668.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.09.014>
- Segerstrom, S. C., & Smith, G. T. (2019). Personality and Coping: Individual Differences in Responses to Emotion. *Annual Review of Psychology*, 70, 651–671.
<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102917>
- Simões, J., Neff, P., Schoisswohl, S., Bulla, J., Schecklmann, M., Harrison, S., Vesala, M., Langguth, Berthold Schlee, W. (2019a). Toward Personalized Tinnitus Treatment: An Exploratory Study Based on Internet Crowdsensing. *Frontiers in Public Health*, 7, 157. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2019.00157>
- Simões, J., Schlee, W., Schecklmann, M., Langguth, B., Farahmand, D., & Neff, P. (2019b). Big Five Personality Traits are Associated with Tinnitus Improvement Over Time. *Scientific Reports*, 9(1), 18234. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53845-4>
- Soto, C., & John, O. (2017). The next Big Five Inventory (BFI-2): Developing and assessing a hierarchical model with 15 facets to enhance bandwidth, fidelity, and predictive power. *Journal of Personality and Social Psychology*, 113(1), 117–143.
<https://doi.org/10.1037/pspp0000096>
- Strumila, R., Lengvenyte, A., Vainutiene, V., & Lesinskas, E. (2017). The role of questioning environment, personality traits, depressive and anxiety symptoms in tinnitus severity perception. *The Psychiatric Quarterly*, 88(4), 865–877.
<https://doi.org/10.1007/s11126-017-9502-2>

- Terry, A. M., Jones, D. M., Davis, B. R., & Slater, R. (1983). Parametric studies of tinnitus masking and residual inhibition. *British Journal of Audiology*, *17*(4), 245–256. <https://doi.org/10.3109/03005368309081485>
- Theodoroff, S., Schuette, A., Griest, S., & Henry, J. A. (2014). Individual patient factors associated with effective tinnitus treatment. *Journal of the American Academy of Audiology*, *25*(7), 631–643. <https://doi.org/10.3766/jaaa.25.7.2>
- Tyler, R., Stocking, C., Secor, C., & Slattery, W. H. 3. (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
- Vanneste, S., van de Heyning, P., & Ridder, D. de (2011). The neural network of phantom sound changes over time: A comparison between recent-onset and chronic tinnitus patients. *The European Journal of Neuroscience*, *34*(5), 718–731. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07793.x>
- Vernon, J. A. (1977). Attempts to relieve tinnitus. *Journal of the American Audiology Society*, *2*(4), 124–131.
- Vernon, J. A. (1988). Conservative treatment of tinnitus in Meniere's disease. *The American Journal of Otology*, *9*(3), 201–202.
- Voskuhl, J., Struber, D., & Herrmann, C. S. (2015). Transcranial alternating current stimulation. Entrainment and function control of neuronal networks [Transkranielle Wechselstromstimulation. Entrainment und Funktionssteuerung neuronaler Netzwerke]. *Der Nervenarzt*, *86*(12), 1516–1522. <https://doi.org/10.1007/s00115-015-4317-6>
- Weisz, N., Hartmann, T., Müller, N., Lorenz, I., & Obleser, J. (2011). Alpha rhythms in audition: Cognitive and clinical perspectives. *Frontiers in Psychology*, *2*, 73. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00073>
- Weisz, N., & Langguth, B. (2010). Cortical plasticity and changes in tinnitus: Treatment options [Kortikale Plastizität und Veränderungen bei Tinnitus: Therapeutische Optionen]. *HNO*, *58*(10), 983–989. <https://doi.org/10.1007/s00106-010-2178-7>
- Weisz, N., Luchinger, C., Thut, G., & Müller, N. (2014). Effects of individual alpha rTMS applied to the auditory cortex and its implications for the treatment of chronic tinnitus. *Human Brain Mapping*, *35*(1), 14–29. <https://doi.org/10.1002/hbm.22152>

- Weisz, N., Moratti, S., Meinzer, M., Dohrmann, K., & Elbert, T. (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, N., Muller, S., Schlee, W., Dohrmann, K., Hartmann, T., & Elbert, T. (2007). The neural code of auditory phantom perception. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *27*(6), 1479–1484.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3711-06.2007>
- Wienbruch, C., Paul, I., Weisz, N., Elbert, T., & Roberts, L. E. (2006). Frequency organization of the 40-Hz auditory steady-state response in normal hearing and in tinnitus. *NeuroImage*, *33*(1), 180–194.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.06.023>
- Wilson, C. J., Higgs, M. H., Simmons, D. V., & Morales, J. C. (2018). Oscillations and Spike Entrainment. *F1000Research*, *7*.
<https://doi.org/10.12688/f1000research.16451.1>
- Xiang, T., Zhong, J., Lu, T., Pu, J.-M., Liu, L., Xiao, Y., & Lai, D. (2020). Effect of educational counseling alone on people with tinnitus: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Patient Education and Counseling*, *103*(1), 44–54.
<https://doi.org/10.1016/j.pec.2019.07.031>
- Zenner, H.-P., Delb, W., Kroner-Herwig, B., Jager, B., Peroz, I., Hesse, G., Mazurek, B., Goebel, G., Gerloff, C., Trollmann, R., Biesinger, E., Seidler, H., Langguth, B. (2015). On the interdisciplinary S3 guidelines for the treatment of chronic idiopathic tinnitus [Zur interdisziplinären S3-Leitlinie für die Therapie des chronisch-idiopathischen Tinnitus]. *HNO*, *63*(6), 419–427.
<https://doi.org/10.1007/s00106-015-0011-z>
- Zenner, H.-P., Delb, W., Kroner-Herwig, B., Jager, B., Peroz, I., Hesse, G., Mazurek, B., Goebel, G., Gerloff, C., Trollmann, R., Biesinger, E., Seidler, H., Langguth, B. (2017). A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, *274*(5), 2079–2091. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4401-y>

Danksagung

Zunächst möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. Martin Schecklmann für die Ermöglichung dieser Dissertation danken. Durch seine jederzeit zuverlässige Betreuung und konstruktiven Anregungen, sowohl auf fachlicher als auch persönlicher Ebene, unterstützte er mich während des gesamten Schaffungsprozesses.

Mein besonderer Dank gilt zudem meinem Erstbetreuer Dr. Patrick Neff und meinem Zweitbetreuer Dr. Stefan Schoisswohl, die mir bei allen organisatorischen, fachlichen und wissenschaftlichen Fragen eine riesige Hilfe waren. Sie ermöglichten mir die Realisierung und erfolgreiche Durchführung dieser Studie, indem sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite standen und stets ein offenes Ohr für meine Anliegen hatten. Durch ihre unkomplizierte und offene Art sowie ihre ansteckende Begeisterung für das Thema erleichterten sie mir die Verwirklichung dieser Arbeit in großem Maße.

Darüber hinaus möchte ich meinen Dank an Susanne Staudinger für die Hilfestellung bei der Rekrutierung der Probanden sowie dem gesamten Team des Tinnituszentrums Regensburg für die freundliche Aufnahme in ihre Abteilung aussprechen. Die gute Arbeitsatmosphäre und gegenseitige Rücksichtnahme ermöglichten einen durchweg reibungslosen Studienablauf.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Familie, meinen Freunden und insbesondere bei meinem Ehemann, die mir hinsichtlich Korrekturlesungen, hilfreichen Ratschlägen und aufmunternden Worten immer eine großartige Unterstützung waren.