

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

**ACHTSAMKEITSBASIERTE THERAPIE ZUR BEHANDLUNG VON  
CHRONISCHEM TINNITUS:**

EINE RANDOMISIERTE, KONTROLLIERTE PILOTSTUDIE  
ZUR TINNITUS-ATEMTHERAPIE NACH HOLL

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Monika Schuderer

2021



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

**ACHTSAMKEITSBASIERTE THERAPIE ZUR BEHANDLUNG VON  
CHRONISCHEM TINNITUS:**

EINE RANDOMISIERTE, KONTROLLIERTE PILOTSTUDIE  
ZUR TINNITUS-ATEMTHERAPIE NACH HOLL

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Monika Schuderer

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter

Prof. Dr. Berthold Langguth

2. Berichterstatter

PD Dr. Jörg Marienhagen

Tag der mündlichen Prüfung:

21.12.2021

1	Einleitung .....	5
1.1	Das Symptom Tinnitus .....	6
1.1.1	Epidemiologie .....	7
1.1.2	Einteilung .....	10
1.1.3	Pathophysiologie.....	11
1.1.4	Diagnostik/Methodik der Tinnitusevaluation.....	14
1.1.5	Therapieansätze bei chronischem Tinnitus.....	16
1.2	Achtsamkeitsbasierte Methode: Tinnitus-Atemtherapie nach Holl.....	19
1.2.1	Entwicklung und Intention .....	19
1.2.2	Therapieelemente .....	19
1.3	Kurzbeschreibung der Studie und Zielsetzung .....	20
2	Material und Methoden .....	22
2.1	Patientenrekrutierung .....	22
2.2	Studienablauf .....	22
2.3	Evaluationsinstrumente .....	23
2.3.1	Tinnitus-Fragebogen nach Goebel & Hiller .....	23
2.3.2	Tinnitus Handicap Inventory - deutsche Version.....	24
2.3.3	Numerische Ratingskalen .....	24
2.3.4	Beck-Depressions-Inventar.....	25
2.4	Datenverwaltung und Analyse.....	25
2.4.1	Die Tinnitus Research Initiative.....	25
2.4.2	Datenbank der TRI und Datenmanagement .....	26
2.4.3	Statistischer Analyseplan der vorliegenden Studie .....	27
2.5	Statistische Auswertung .....	27
3	Ergebnisse .....	29
3.1	Deskriptive Statistik - Patientenkollektiv .....	29
3.2	Primärer Outcome-Parameter: TF Baseline vs. Woche 9.....	31
3.3	Sekundäre Outcome-Parameter.....	32
3.3.1	Responderrate .....	32
3.3.2	TF .....	32
3.3.3	THI .....	34
3.3.4	Numerische Ratingskalen .....	35
3.3.5	BDI.....	38

4	Diskussion.....	39
4.1	Tinnitusbeeinflussung durch achtsamkeitsbasierte Therapie .....	39
4.2	Einschränkungen der vorliegenden Studie .....	44
4.2.1	Limitationen hinsichtlich des Therapieverfahrens .....	45
4.2.2	Methodische Limitationen .....	46
4.3	Fazit und Ausblick .....	47
5	Zusammenfassung .....	48
6	Anhang .....	50
6.1	Abkürzungen .....	51
6.2	Tabellen.....	52
6.3	Abbildungen .....	52
7	Literaturverzeichnis.....	53

# 1 Einleitung

Wenn der böhmische Komponist Bedřich Smetana (1824-1884) in einem Brief an einen Violinisten Details aus seinem Streichquartett Nr. 1 mit dem Titel „Aus meinem Leben“ erläutert, benutzt er eindruckliche Worte: „Ich habe den Beginn meiner Taubheit schildern zu müssen geglaubt (...). Ich wurde nämlich vor Eintritt der völligen Taubheit viele Wochen lang zuvor immer des Abends zwischen 6 und 7 Uhr durch den starken Pfiff des As-Dur-Sext-Akkordes  $a\ e\ c$  in höchster Piccolo-Lage verfolgt, eine halbe, oft die ganze Stunde lang ununterbrochen, ohne dass ich mich davon in irgendeiner Weise hätte befreien können. (...) Ich habe daher die schreckliche Katastrophe in meinem Schicksal mit dem hellpfeifenden E im Finale zu schildern getrachtet. Daher muss das E fortissimo die ganze Zeitwähnung hindurch vorgetragen werden.“ (Feldmann 1998a)

Etwa 100 Jahre später singt der US-amerikanische Musiker und spätere Literatur-Nobelpreisträger Bob Dylan in seinem Song „Call Letter Blues“: „My ears are ringin´; ringin´ like empty shells; well, it can´t be no guitar player; it must be convent bells“ – Meine Ohren klingeln; klingeln wie leere Granatenhülsen; also, es kann kein Gitarrist sein; es müssen Kirchenglocken sein (wobei der Klang von Kirchenglocken in einer vorhergehenden Passage des Liedes als Bild für Einsamkeit und Melancholie verwendet wird). (Baguley 2013)

Beide Beispiele thematisieren mit negativer Konnotation das Symptom Tinnitus, ein Phänomen, das bei etwa 12% bis 30% der Menschen auftritt (McCormack et al. 2016; Gallus et al. 2015; Oiticica und Bittar 2015; Hasson et al. 2010; Demeester et al. 2007). Das subjektive Empfinden variiert stark und reicht von keiner oder nur geringer Beeinträchtigung bis zu einer großen Belastung und einer damit verbundenen deutlich verminderten Lebensqualität (Krog et al. 2010; Cima et al. 2011).

In den letzten Jahrzehnten hat sich durch intensive Forschung sowohl das Verständnis pathophysiologischer Grundlagen und Zusammenhänge als auch das Wissen um verschiedene Therapieoptionen bei vorliegender Tinnitusproblematik deutlich verbessert und anders als zu Zeiten Smetanas oder auch noch Dylans gibt es heute wissenschaftlich fundierte Möglichkeiten zu helfen und den Betroffenen das Leben mit Tinnitus zu erleichtern (z.B. Cima et al. 2012).

Darauf aufbauend setzt sich die vorliegende Arbeit mit einer dieser Möglichkeiten auseinander und untersucht im Rahmen einer Pilotstudie die Wirksamkeit der Tinnitus-Atemtherapie nach Holl, einer achtsamkeitsbasierten, körperorientierten Therapie, in der Anwendung bei Patienten mit chronischem Tinnitus. Die Ergebnisse wurden 2012 in der Fachzeitschrift "BMC Complementary & Alternative Medicine" publiziert. (Kreuzer et al. 2012)

## **1.1 Das Symptom Tinnitus**

Der Begriff Tinnitus leitet sich ab aus dem Lateinischen (tinnire = klingeln) und ist definiert als das Wahrnehmen eines Geräusches, ohne dass diesem ein akustischer Reiz zugeordnet werden kann. Dabei ist die Form dieser Geräuschwahrnehmung sehr vielfältig: sie manifestiert sich unter anderem als Pfeifen, Rauschen, Summen, Brummen, Sausen oder auch Zischen. Sie kann in unterschiedlicher Lautstärke und Frequenz auftreten, ein vorübergehendes oder dauerhaftes Phänomen darstellen, eine oder beide Seiten betreffen oder auch als zentral im Kopf lokalisiert wahrgenommen werden. (vgl. Feldmann 1998b; Langguth et al. 2013)

Die ersten medizinhistorisch nachgewiesenen Beschreibungen von Ohrgeräuschen gehen in der Geschichte weit zurück: schon in Dokumenten aus dem Alten Ägypten, in babylonischen und alten indischen Schriften sowie auch im Corpus Hippocraticum ist von einem „Sturm im Ohr“, „Ohrensingen“ oder „Ohrensausen und -klingen“ die Rede. Die erstmalige Verwendung des Ausdruckes „Tinnitus“ für das Auftreten abnormer Gehöreindrücke wird Plinius dem Älteren (23-79 n.Chr.) zugeschrieben. (Feldmann 1998a)

Neben der Geräuschwahrnehmung an sich sind für das komplexe Krankheitsbild potentiell vorhandene Komorbiditäten von großer Bedeutung: sowohl otologische Erkrankungen wie Hörverlust, Schwindel und Hyperakusis als auch psychiatrische Probleme wie affektive Störungen, Angststörungen oder somatoforme Störungen stehen in engem Zusammenhang mit der Belastung durch den Tinnitus (Hiller und Goebel 2007; Zirke et al. 2013).



### 1.1.1 Epidemiologie

Im Jahr 2016 veröffentlichten McCormack et al. eine systematische Übersichtsarbeit über 39 Studien aus 16 Ländern zur Prävalenz und zum Schweregrad von Tinnitus (McCormack et al. 2016). Aufgrund der Heterogenität der Erhebungen (hinsichtlich der Tinnitusdefinition, der Untersuchungskriterien, des jeweiligen Fokus, der Art der Datenanalyse u.a.) resultiert eine große Bandbreite an Prävalenzzahlen. Arbeiten mit präselektierten Stichproben (z.B. HNO-Patienten, Medizinstudenten etc.) wurden nicht berücksichtigt. Insgesamt umfassen alle eingeschlossenen Studien Werte zwischen 5 % und 43 %. Bei den Studien mit gleicher Tinnitusdefinition liegt die Gesamtprävalenz bei Erwachsenen  $\geq 18$  Jahren bei 12 % bis 30 %. (McCormack et al. 2016)

Ergebnisse aus Studien im europäischen Raum legen Zahlen zwischen 6 % und 26 % nahe:

In einer italienischen Studie wurden 2014 knapp 3000 Erwachsene, die die italienische Bevölkerung hinsichtlich Geschlecht, Alter, geographischer sowie sozioökonomischer Merkmale repräsentierten, im direkten Gespräch zum Symptom Tinnitus befragt (Gallus et al. 2015). 6,2 % hatten in den vergangenen 12 Monaten Tinnitus wahrgenommen, wobei die Prävalenz mit dem Alter zunahm: in der Gruppe der 18 – 44-Jährigen lag die Prävalenz bei 2,7 %, in der Gruppe der 45 – 64-Jährigen bei 5,9 % und bei den Erwachsenen mit 65 Jahren oder älter bei 12,3 %. Von chronischem Tinnitus, definiert mit einer Dauer von mindestens drei Monaten, waren 4,8 % betroffen. Auch hier stieg die Prävalenz mit zunehmendem Alter: bei den 18 – 44-Jährigen betrug sie 1,3 %, bei den 45 – 64-Jährigen 4,6 % und bei den Teilnehmern  $\geq 65$  Jahre 11,1 %. Bei der Einschätzung des subjektiven Schweregrads beurteilten insgesamt 1,2 % der Befragten ihren Tinnitus als großes oder sehr großes Problem. Von diesen waren 2,7 % zwischen 18 und 44 Jahre alt und 97,3 % 45 Jahre oder älter. (Gallus et al. 2015)

In Schweden wurden im Jahr 2008 im Rahmen einer der größten Erhebungen der westlichen Welt zur Erfassung von Hörproblemen Fragebögen von über 11000 Menschen ausgewertet (Hasson et al. 2010). Demnach lag die Prävalenz für Tinnitus bei der arbeitenden Bevölkerung zwischen 16 und 64 Jahren bei insgesamt 26 % (15 % nahmen manchmal Tinnitus wahr, 4 % häufig, 7 % ständig). Auch hier stieg die Prävalenz mit zunehmendem Alter, bei den Frauen von 18 % ( $\leq 40$  Jahre) bis 26 %

( $\geq 61$  Jahre), bei den Männern von 24 % ( $\leq 40$  Jahre) bis 38 % ( $\geq 61$  Jahre). Bei den Studienteilnehmern, die manchmal Tinnitus wahrnahmen, gaben 87 % an, gar nicht oder kaum beeinträchtigt zu sein. Bei den Betroffenen mit häufigem Tinnitus litten 47 % „ziemlich“ oder „massiv“, bei ständigem Tinnitus berichteten 60 % der Befragten von hoher Belastung. (Hasson et al. 2010)

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung zeigten sich bei Gallus et al. keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen bei der Prävalenz von Tinnitus insgesamt (6,0 % bei den Männern (95 % CI = 4.7, 7.2) und 6,4 % bei den Frauen (95 % CI = 5.2, 7.6)) und chronischem Tinnitus (4,9 % bei den Männern (95 % CI = 3.8, 6.0) und 4,8 % bei den Frauen (95 % CI = 3.7, 5.9)); unter schwerem Tinnitus litten mehr Frauen (1,6 % (95 % CI = 1.0, 2.3)) als Männer (0,8 % (95 % CI = 0.3, 1.3)) (Gallus et al. 2015). Aufgrund der sich überlappenden Konfidenzintervalle ist hier jedoch fraglich, ob Signifikanz anzunehmen ist. In der von Hasson et al. untersuchten Population war die Prävalenz bei den Männern höher als bei den Frauen: 31 % (Kendall's  $\tau$ -b 0.16,  $p < 0.0001$ ) vs. 22 % (Kendall's  $\tau$ -b 0.09,  $p < 0.0001$ ) bei der arbeitenden Bevölkerung und 41 % (Kendall's  $\tau$ -b 0.16,  $p < 0.0001$ ) vs. 23 % (Kendall's  $\tau$ -b 0.13,  $p < 0.0001$ ) bei der nicht-arbeitenden Bevölkerung (Hasson et al. 2010). Diese Tendenz wird auch bei der Mehrheit der Studien in der Übersichtsarbeit von McCormack offenkundig: Bei 80% der eingeschlossenen Arbeiten, die die Tinnitusprävalenz hinsichtlich des Geschlechts verglichen hatten, waren mehr Männer als Frauen betroffen (ohne Signifikanzangabe) (McCormack et al. 2016).

Um Werte zur Prävalenz von Tinnitus bei Kindern und Jugendlichen zusammenzufassen, überprüften Rosing et al. 25 Publikationen, veröffentlicht bis 2015, die teils Daten von gesunden Kindern, teils von Kindern mit Hörverlust beinhalteten (Rosing et al. 2016). Wie auch bei McCormack resultierte eine große Bandbreite an Prävalenzzahlen, die auf mangelnde Standardisierung und damit eine erhebliche Diskrepanz bezüglich Studiendesign, Studienpopulation und Fragestellung zurückzuführen ist. Bei Kindern mit normalem Hörvermögen waren 5 % bis 46 % betroffen, bei den Kindern mit Hörminderung 23,5 % bis 62 %. (Rosing et al. 2016)

Das Auftreten von Tinnitus ist assoziiert mit einer Reihe von Erkrankungen und Einflussfaktoren. Der bedeutendste Risikofaktor ist Hörminderung (Odds Ratio [OR] = 3.20, 95 % CI = 2.33, 4.38), eine große Rolle spielen zudem Lärmexposition (OR = 1.90, 95 % CI = 1.38, 2.63) und depressive Symptome (OR = 1.82, 95 % CI = 1.33,

2.51) (Nondahl et al. 2011; Kim et al. 2015; Shargorodsky et al. 2010). Kostev et al. publizierten 2019 eine Studie über die Risikofaktoren für Tinnitus, im Rahmen derer Daten von fast 38000 Patienten aus über 900 allgemeinärztlichen Praxen in Deutschland ausgewertet wurden (Kostev et al. 2019). 20 von insgesamt 54 untersuchten Erkrankungen standen signifikant mit dem Auftreten von Tinnitus in Zusammenhang. Insbesondere Erkrankungen des Ohres (Neuritis vestibularis OR = 3.29, 95 % CI = 1.56, 6.90; Morbus Meniere OR = 3.23, 95 % CI = 1.78, 5.86; Entzündung und Verschluss der Tuba auditiva OR = 2.51, 95 % CI = 1.72, 3.67; Presbyakusis OR = 2.27, 95 % CI = 1.93, 2.67; Ohrenscherzen/-erguss OR = 1.99, 95 % CI = 1.56, 2.53), aber auch psychiatrische (somatoforme Störungen OR = 1.42, 95 % CI = 1.31, 1.55; Anpassungsstörungen/Stressreaktionen OR = 1.40, 95 % CI = 1.28, 1.54; Angststörungen OR = 1.32, 95 % CI = 1.17, 1.48; Depressionen OR = 1.22, 95 % CI = 1.14, 1.30) und neurologische Beschwerden (Migräne OR = 1.33, 95 % CI = 1.18, 1.51) sowie Probleme des Kreislaufsystems (z.B. Atherosklerose OR = 1.26, 95 % CI = 1.06, 1.51) und des oberen Respirationstraktes (z.B. chron. Rhinitis OR = 1.53, 95 % CI = 1.20, 1.95) gingen mit erhöhtem Risiko für Tinnitus einher (Kostev et al. 2019).

Zudem wurden auch Zusammenhänge mit verschiedenen verhaltensbezogenen Faktoren hergestellt: Rauchen ist mit dem Auftreten eines Tinnitus assoziiert, sowohl bei Menschen, die aktuell rauchen (OR = 1.21, 95% CI = 1.09, 1.35), als auch tendenziell bei früheren Rauchern (OR = 1.13, 95% CI = 1.01, 1.26) (Veile et al. 2018). Ein Body-Mass-Index über 30 kg/m<sup>2</sup> gilt laut Martines et al. als signifikanter Risikofaktor für Tinnitus (p < 0.0001) (Martines et al. 2015). Lee et al. beurteilten in einer Studie mit 4600 prämenopausalen Frauen das Risiko für Tinnitus außerdem bei untergewichtigen Frauen als erhöht (OR = 1.54, 95% CI = 1.14, 2.08) (Lee et al. 2018). In einer Fragebogen-gestützten Erhebung von Kim et al. wird starker Stress (OR = 1.74, 95% CI = 1.39, 2.19) als Einflussfaktor aufgeführt, der Tinnitus begünstigen kann (Kim et al. 2015); im Vergleich mit einer Schlafdauer von ≤ 6 Stunden wirkt eine Schlafdauer von 7-8 Stunden protektiv (OR = 0.81, 95% CI = 0.74, 0.88) (Kim et al. 2015).

### 1.1.2 Einteilung

Es gibt verschiedene Möglichkeiten Tinnitus anhand bestimmter Kriterien zu klassifizieren, wobei die größte Bedeutung der Unterscheidung in subjektiven und objektiven Tinnitus zuzuschreiben ist: subjektiver Tinnitus, der ausschließlich für den Betroffenen hörbar ist, tritt deutlich häufiger auf als objektiver Tinnitus, der auch vom Untersucher wahrgenommen oder mit technischen Hilfsmitteln nachgewiesen werden kann und dem eine körpereigene Schallquelle zugrunde liegt (bestehend aufgrund z.B. vaskulärer oder muskulärer Prozesse) (Lenarz 1998).

Des Weiteren kann bezüglich der Tinnitusdauer unterschieden werden: akuter Tinnitus besteht seit weniger als drei Monaten, chronischer Tinnitus länger als drei Monate. Die früher noch gebräuchliche Kategorie des subakuten Tinnitus (bestehend zwischen drei Monaten und einem Jahr) hat wenig Relevanz für therapeutische Belange und wird in der neuesten Leitlinie deshalb nicht mehr verwendet. (Hesse 2016b; AWMF online 2015a)

Auch die Einteilung in kompensierten und dekompenzierten Tinnitus ist gebräuchlich. Dieser Einteilung können methodisch zwei Verfahren als Grundlage dienen, die ähnliche Resultate erbringen (AWMF online 2015a). Sowohl die Einteilung nach Biesinger et al. als auch nach Goebel und Hiller umfasst vier Schweregrade, von denen Grad 1 und 2 einem kompensierten Tinnitus und Grad 3 und 4 einem dekompenzierten Tinnitus entsprechen (Biesinger et al. 1998; Goebel und Hiller 1998). Im Detail werden die Schweregrade von Biesinger et al. folgendermaßen beschrieben: Grad 1 = Der Tinnitus ist gut kompensiert, kein Leidensdruck; Grad 2 = Der Tinnitus tritt hauptsächlich in Stille in Erscheinung und wirkt störend bei Stress und Belastungen; Grad 3 = Der Tinnitus führt zu einer dauernden Beeinträchtigung im privaten und beruflichen Bereich. Es treten Störungen im emotionalen, kognitiven und körperlichen Bereich auf; Grad 4 = Der Tinnitus führt zur völligen Dekompensation im privaten Bereich, Berufsunfähigkeit (Biesinger et al. 1998).

Zudem kann eine Klassifizierung anhand des Klangcharakters und der Frequenzzusammensetzung (hoch-/niederfrequent, tonal, geräuschartig) oder der Intensität und des Ausmaßes der Belästigung (stark, schwach, erträglich, unerträglich) vorgenommen werden (Feldmann 1998b).

### 1.1.3 Pathophysiologie

Die Mechanismen der Tinnitusgenese sind sehr komplex und trotz vieler wissenschaftlicher Erkenntnisse aus den letzten Jahrzehnten noch nicht vollständig geklärt.

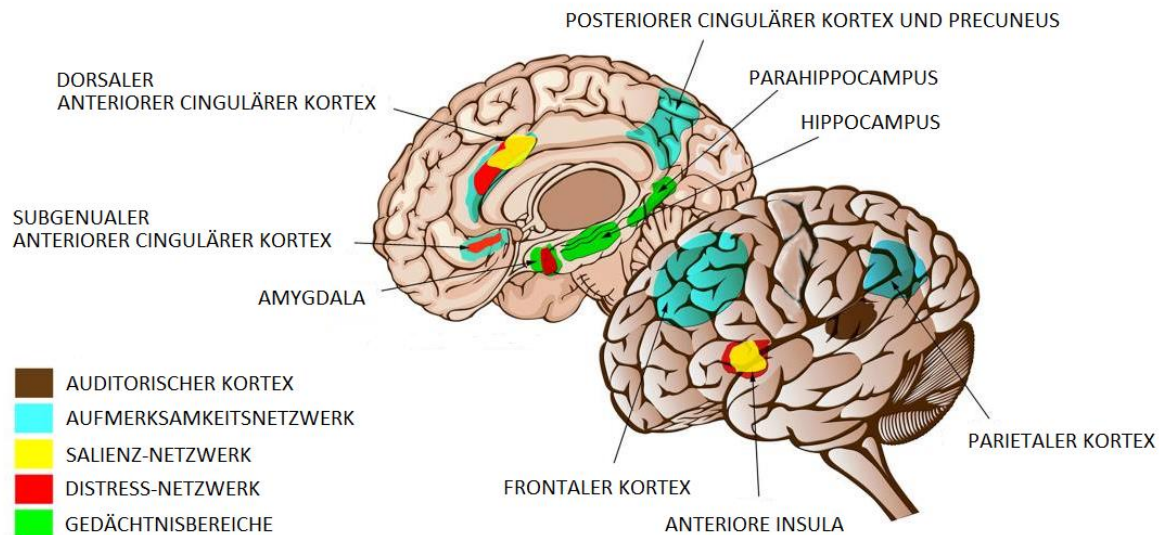
Grundsätzlich können Störungen in allen Bereichen des auditorischen Systems eine veränderte Hörwahrnehmung verursachen und einem Tinnitus zugrunde liegen. Infolgedessen ist es neben den unter 1.1.2 genannten Kriterien auch möglich, bezüglich der betroffenen Station der Hörbahn zu unterscheiden in Außen-/Mittelohrtinnitus, kochleären, retrokochleären sowie zentralen/kortikalen Tinnitus (Hesse 2016b). Verschiedenste pathologische Prozesse, angefangen bei Schalleitungsstörungen durch Zerumen oder Otitis externa, über akute oder chronische Mittelohrentzündungen, Otosklerose, Lärmschäden oder degenerative Veränderungen des Innenohrs bis hin zu Demyelinisierungen, Schlaganfällen oder Hirntumoren kommen als potentielle Auslöser in Frage (Hesse 2016b). Schäden im Bereich der Cochlea sind die häufigste Ursache für Hörverlust bei Tinnituspatienten – mehr als 90 % der Betroffenen leiden unter kochleärem Hörverlust (Roberts et al. 2010; Hesse 2016b). Liegt eine Hörminderung vor, ob kochleärear oder anderer Genese, so entspricht die Frequenz des Tinnitus meist der Frequenz des größten Hörverlustes (Schecklmann et al. 2012).

Das Hauptaugenmerk der Forschung liegt mittlerweile auf den mit Tinnitus in Zusammenhang stehenden funktionalen und strukturellen Veränderungen im zentralen Nervensystem. Verschiedene Mechanismen in auditorischen und nicht-auditorischen Bereichen sind an der Entstehung und Aufrechterhaltung des Tinnitus beteiligt (Ridder et al. 2011; Vanneste und Ridder 2012; Schlee et al. 2008; Galazyuk et al. 2012; Rauschecker et al. 2015).

Reduzierter sensorischer Input aus der Cochlea (auditorische Deafferenzierung) führt zu einer kompensatorisch erhöhten neuronalen Aktivität in praktisch allen Bereichen des zentralen auditorischen Systems (Noreña 2011). Durch ein Ungleichgewicht exzitatorischer und inhibitorischer Neurotransmission, das unter anderem eine verminderte Inhibition und erhöhte Exzitation bedingt, zeigen sich Aktivitätsänderungen bei Neuronen im Nucleus cochlearis posterior (Kaltenbach et al. 2004), im Colliculus inferior (Robertson et al. 2013), im auditorischen Thalamus (Caspary und Llano 2017) und im auditorischen Cortex (Basura et al. 2015).

Neben erhöhter neuronaler Erregung sind bei der Tinnituswahrnehmung auch eine erhöhte Plastizität und Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnstrukturen von Bedeutung – analog zur Entstehung von Phantomschmerzen nach Gliedmaßenamputation, einer Form des neuropathischen Schmerzes (Ridder et al. 2011). Neuroplastische Umorganisation im somatosensorischen Kortex steht im Zusammenhang mit Phantomschmerzen, bei Phantomgeräuschen/Tinnitus liegen Reorganisationsprozesse im auditorischen Kortex zugrunde (Flor et al. 2006; Mühlnickel et al. 1998). Je ausgeprägter die jeweilige kortikale Neuorganisation, desto schwerer sind auch die Phantomschmerzen respektive der Tinnitus (Flor et al. 2006; Mühlnickel et al. 1998). Zudem gleichen sich bei Tinnitus und chronischem Schmerz bedeutende Komorbiditäten wie Depressionen oder Angststörungen (Goebel 2015; Salazar et al. 2019; van Hecke et al. 2013).

Zur bewussten Wahrnehmung des Phantomgeräusches tragen schließlich Verbindungen in Form eines Aufmerksamkeitsnetzwerks bei, zu dem der subgenuale und dorsale anteriore cinguläre Kortex, der posteriore cinguläre Kortex, der Precuneus sowie der parietale und frontale Kortex gehören (Ridder et al. 2011). Werden der dorsale anteriore cinguläre Kortex und die anteriore Insula aktiviert, entspricht dies der Vorstellung eines Saliens-Netzwerks (Saliens = Auffälligkeit), das für das Hervorheben eines Reizes verantwortlich ist und diesen in den Fokus rückt (Ridder et al. 2011). Der mit dem Ohrgeräusch verbundene subjektive Distress spiegelt sich wider in einer erhöhten Aktivität in anteriorem cingulären Kortex, Insula, Parahippocampus und Amygdala. Das entspricht emotionsbezogenen, vor allem limbischen Bereichen, die in ihrer Gesamtheit als Distress-Netzwerk bezeichnet werden können, das auch bei Depressionen, Angststörungen und chronischen Schmerzen von Bedeutung ist (Langguth et al. 2013; Vanneste et al. 2010; Ridder et al. 2011; Doan et al. 2015; Rauschecker et al. 2015; Leaver et al. 2012). Die Persistenz der Phantomwahrnehmung steht im Zusammenhang mit Gedächtnismechanismen, an denen Hippocampus, Parahippocampus und Amygdala beteiligt sind (Ridder et al. 2011). Das neurologische Korrelat zur bei Tinnituspatienten beobachteten schlechteren kognitiven Leistungsfähigkeit ist mutmaßlich in Veränderungen im Hippocampus, dem anterioren Cingulum und der Insula zu sehen (Vanneste et al. 2016).



**Abbildung 1:** modifiziert nach Ridder et al. 2011: in die Wahrnehmung von Phantomgeräuschen involvierte Netzwerke des Gehirns

In den Fällen, bei denen dem Tinnitus kein Hörverlust zugrunde liegt, erscheint vor allem die erhöhte Aktivität im auditorischen Kortex bedeutsam, bei schwerer Hörminderung hingegen stehen Mechanismen im Parahippocampus im Vordergrund (Vanneste und Ridder 2016). Es wird folglich davon ausgegangen, dass verschiedene Arten von Tinnitus existieren, die auf dem Ausmaß der Hörminderung basieren, allerdings sind die genauen pathophysiologischen Hintergründe noch nicht geklärt (Vanneste und Ridder 2016).

Insgesamt kann man sich für das Krankheitsbild Tinnitus mit seiner Symptomatik und assoziierten Komorbiditäten ein weit verzweigtes neuronales Netzwerk vorstellen (Schlee et al. 2008). Dieses globale Tinnitus-Netzwerk, das bei Patienten mit Ohrgeräuschen eine von gesunden Probanden abweichende Aktivierung und Konnektivität besonders in frontalen und rechts parietalen Bereichen aufweist, bleibt mit der Dauer des Krankheitsverlaufs vermutlich nicht konstant, sondern ändert sich fortwährend (Schlee et al. 2008). So zählt Tinnitus zu den Störungen, bei denen Neuroplastizität eine besondere Rolle spielt (Møller 2011; Roberts 2018).

#### 1.1.4 Diagnostik/Methodik der Tinnitusevaluation

Zu Beginn der Diagnostik eines Tinnitus steht eine grundlegende Anamnese, die die allgemeine Patientengeschichte, tinnitusspezifische Aspekte (Dauer, Beschaffenheit, Lateralisation u.a.), vorliegende Komorbiditäten und die individuelle Beeinträchtigung des täglichen Lebens umfasst. Diese Punkte werden sowohl im direkten Patientengespräch als auch anhand verschiedener Tinnitusfragebögen erhoben. Hier kommen unter anderem der Tinnitus Fragebogen nach Goebel & Hiller (Goebel und Hiller 1994) und das Tinnitus Handicap Inventory (Newman et al. 1998) zum Einsatz, die auch in der vorliegenden Studie verwendet wurden und unter 2.3 ausführlicher beschrieben werden. Zudem ist die Einteilung des Tinnitus-Schweregrads nach Biesinger (Grad 1 = gute Kompensation bis Grad 4 = völlige Dekompensation im täglichen Leben) klinisch sehr gebräuchlich (Biesinger et al. 1998). Die Fragen, die eine umfassende Basisanamnese entsprechend der aktuellen Leitlinie beinhalten sollte, sind im Anhang aufgeführt (AWMF online 2015a).

Neben diesen Erhebungen ist eine klinische HNO-ärztliche Untersuchung essentiell, um weitere potentiell zugrunde liegende Pathologien auszuschließen. Dazu gehört ein vollständiger HNO-Status mit Otoskopie und Ohrmikroskopie, die Auskultation der Halsgefäße und der Ohrregion sowie die Untersuchung der Halswirbelsäule und des Kiefergelenks. Zudem folgt eine audiologische Basisdiagnostik mit Ton-/Sprachaudiometrie, Tympanometrie und die Bestimmung der Tinnitusfrequenz und -lautheit und des „minimal masking level“ (geringste Tonintensität, die den Tinnitus gerade unhörbar macht). (Kreuzer et al. 2013; Hesse 2016a)

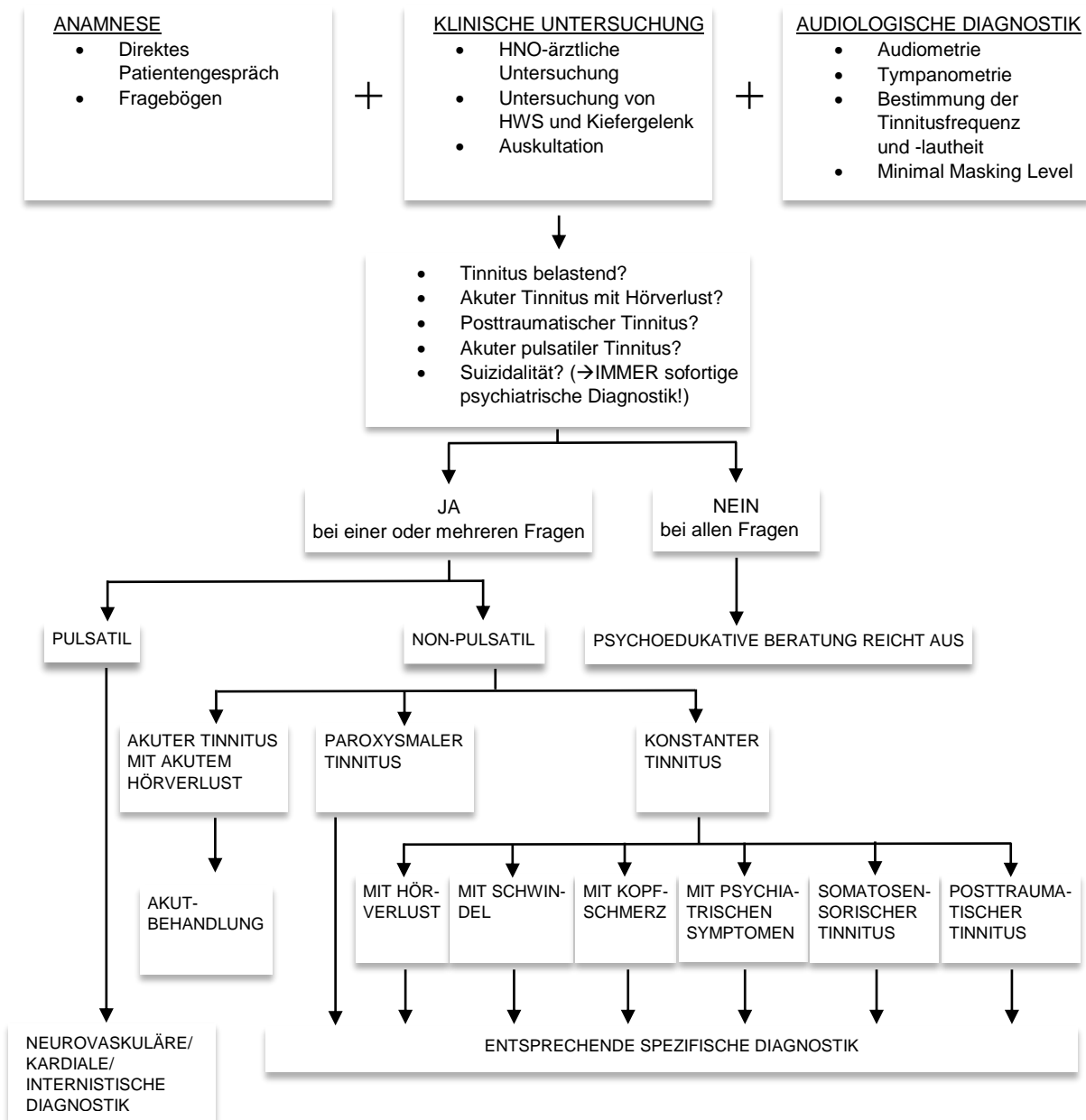
Für den Großteil der Betroffenen ist dieses Prozedere zusammen mit einer anschließenden psychoedukativen Beratung ausreichend (Langguth et al. 2013). Sofern es sich allerdings um akuten Tinnitus handelt, wenn potentiell bedrohliche Erkrankungen (wie beispielsweise eine Karotidisdissektion) zugrunde liegen, direkte kausale Behandlungsmöglichkeiten in Frage kommen oder eine große individuelle Beeinträchtigung zu eruieren ist, sind weitere diagnostische Maßnahmen erforderlich (Langguth et al. 2013). Bei Tinnitus mit plötzlichem Hörverlust, akutem posttraumatischen Tinnitus oder bei Suizidalität ist sofortiges Handeln indiziert (Langguth et al. 2013).

In der weiteren Differentialdiagnostik erfolgt zunächst die Unterscheidung in pulsatilen und non-pulsatilen Tinnitus (Mundbrod 2020c.000Z). Ersterer ist



herzfrequenzsynchron und betrifft mit weniger als 10% der Tinnituspatienten einen weitaus geringeren Anteil als non-pulsatiler Tinnitus (Kircher et al. 2008). Pulsatiler Tinnitus erfordert eine neurovaskuläre bzw. kardiale/internistische Abklärung mit nach Möglichkeit entsprechender Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung (Mattox und Hudgins 2008; Sismanis 2011).

Ist der Tinnitus non-pulsatil, ist es sinnvoll, genauer zu differenzieren hinsichtlich der Tinnitusdauer, potentieller Begleitsymptome und möglicher Ursachen (Langguth et al. 2013). Je nach vorliegender Problematik schließen sich eine spezifische Differentialdiagnostik und nach Möglichkeit eine zur entsprechenden Symptomatik bzw. Ursache passende Therapie an. Bei akutem Tinnitus mit akutem Hörverlust ist in erster Linie der Hörverlust zu behandeln, bei paroxysmalem Tinnitus ist eine genauere Ursachenforschung (beispielsweise bezüglich Epilepsien, Myoklonien oder Hörnervkompression) nötig (Mundbrod; Langguth et al. 2013). Zudem sind Begleitsymptome wie Hörminderung, Schwindel, Kopfschmerz und psychiatrische Erkrankungen zu eruieren (Mundbrod 2020c.000Z). Geachtet werden sollte an dieser Stelle außerdem auf traumaassoziierte Formen des Tinnitus sowie auf das mögliche Vorliegen eines somatosensorischen Tinnitus, bei dem Lautstärke und Frequenz durch Bewegungen der Halswirbelsäule oder des Kiefergelenks moduliert werden können (Kreuzer et al. 2014; Biesinger et al. 2015).



**Abbildung 2:** modifiziert nach Mundbrod aus dem Flowchart der Tinnitus Research Initiative (<https://tinnitusresearch.net/index.php/for-clinicians/diagnostic-flowchart>): Schema zur Tinnitusdiagnostik

### 1.1.5 Therapieansätze bei chronischem Tinnitus

Grundsätzlicher Baustein der Therapie bei chronischem Tinnitus ist neben potentieller ursachenorientierter Behandlung eine umfassende Aufklärung und Beratung (sog. Counseling), bei der individuell auf den Patienten und seine konkrete Problematik

eingegangen wird (AWMF online 2015a). Psychoedukation ist sinnvoll, um ein besseres Verständnis für den Tinnitus und seine Begleitsymptome zu erzeugen, kontraproduktive Gedanken und Vorstellungen auszuräumen, realistische Ziele zu setzen und damit die Grundlage für einen positiven Umgang mit dem Ohrgeräusch zu schaffen (Searchfield et al. 2011). Coles und Hallam sehen die psychische Reaktion des Betroffenen als größten Einflussfaktor auf die „Schwere“ des Tinnitus und die damit verbundene Beeinträchtigung und infolgedessen das Counseling als wichtigste Einzelkomponente der Tinnitusbehandlung (Coles und Hallam 1987).

Die Therapie steht immer im Zusammenhang mit dem jeweiligen Schweregrad und den Komorbiditäten der Betroffenen und zielt darauf ab, eine häufig mögliche, langfristige Desensibilisierung oder im besten Fall sogar komplette Habituation zu bewirken (AWMF online 2015a).

Die kognitive Verhaltenstherapie ist diesbezüglich am besten untersucht und die einzige Therapieform, die in der aktuellen deutschen Leitlinie für chronischen Tinnitus aufgrund der guten Studienlage mit hoher Evidenz empfohlen wird (AWMF online 2015a). Methodisch zielt das Verfahren auf eine Refokussierung der Aufmerksamkeit (weg vom Ohrgeräusch), auf eine Neubewertung des Tinnitus und seiner Konsequenzen (Dekatastrophisierung, Abbau von Ängsten) und auf den Aufbau verbesserter Copingstrategien (Stärkung der Selbstwirksamkeitserwartung, reduziertes Vermeidungsverhalten) ab (Zenner et al. 2017). Auch wenn sich die Lautstärke des Tinnitus dadurch nicht verändert, sind klare positive Effekte auf die Lebensqualität und eine Verbesserung depressiver Symptome zu verzeichnen (Martinez-Devesa et al. 2010).

Des Weiteren sind akustische Verfahren häufig ein Bestandteil von Tinnitus-Therapieprogrammen und hilfreich für viele Patienten, obwohl kürzlich gezeigt wurde, dass aufgrund fehlender Evidenz keine klare Empfehlung ausgesprochen werden kann (Sereda et al. 2018). Neben der Versorgung mit Hörgeräten kommen verschiedene Maskingstrategien (vollständige oder inkomplette Überdeckung des Tinnitus durch gezielte Geräusche oder allgemeines Rauschen), die Tinnitus Retraining Therapie (eine aus Counseling und akustischer Stimulation zusammengesetzte Therapieform) und auditorisches Training zum Einsatz (Hobson et al. 2012; Hoare et al. 2011; Phillips und McFerran 2010; Bauer et al. 2017; Herraiz et

al. 2010; Hoare et al. 2010). Auch musiktherapeutische Ansätze können positive Effekte haben (Stein et al. 2016; Argstatter et al. 2015).

Zur Evaluation medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten wurden viele für andere Erkrankungen zugelassene Substanzen off-label verwendet und auf ihre Wirksamkeit bei Tinnitus untersucht, allerdings sind bisher keinerlei Pharmaka für eine spezifische medikamentöse Tinnitustherapie zugelassen (Langguth und Elgoyhen 2011; Cederroth et al. 2018). Evidenzbasierte pharmakologische Ansätze sind begrenzt auf die Behandlung von Begleiterkrankungen wie Depressionen, Angst- oder Schlafstörungen (Langguth et al. 2019). Eine solche Behandlung kann bei vorhandenen Komorbiditäten durchaus indiziert sein und sich positiv auf die Tinnitusbelastung auswirken (Salazar et al. 2019; Ziai et al. 2017).

Durch die zunehmend erforschten dysfunktionalen neuronalen Änderungsprozesse bei Tinnitus richtete sich der wissenschaftliche Fokus auch auf verschiedene neuromodulatorische Verfahren, insbesondere die repetitive transkranielle Magnetstimulation. Vorübergehende positive Effekte konnten nachgewiesen werden, für eine allgemeingültige Empfehlung reichen die vorhandenen Studien allerdings bisher nicht aus (Theodoroff und Folmer 2013; Meng et al. 2011).

Hinsichtlich komplementärer oder alternativer Methoden gibt es von Nahrungsergänzungsmitteln über Akupunktur bis hin zu hyperbarer Sauerstofftherapie bislang keinerlei Evidenz (AWMF online 2015a).

Insgesamt existiert für die Behandlung des Tinnitus keine universell wirksame Standardtherapie. Ein multidisziplinäres Vorgehen ist sinnvoll und kommt sowohl Patienten mit geringer als auch mit schwerer Beeinträchtigung zugute (Cima et al. 2012). Grundsätzlich ist es essentiell Tinnitus mit seiner gesamten breitgefächerten Begleitsymptomatik zu erfassen und auch in dieser Vielfalt zu behandeln, um Betroffenen effektive Therapien zu ermöglichen (Langguth 2011). Hier können auch achtsamkeitsbasierte Methoden eine wertvolle Option darstellen (McKenna et al. 2018).

## **1.2 Achtsamkeitsbasierte Methode: Tinnitus-Atemtherapie nach Holl**

### **1.2.1 Entwicklung und Intention**

Die Tinnitus-Atemtherapie wurde 1995 von Maria Holl, Heilpraktikerin für Psychotherapie und Meditationslehrerin, entwickelt. Durch langjährige Erfahrungen in der Behandlung von Tinnituspatienten entstand das Konzept der Atemtherapie und wurde im Laufe der Zeit und unter ständiger Einbeziehung der Patienten weiterentwickelt zu seiner heute praktizierten und manualisierten Form (Holl 2011). Bei der Methode handelt es sich um ein Selbsthilfeprogramm, das darauf abzielt, die Beeinträchtigung der Betroffenen zu verringern und die Lebensqualität zu verbessern. Sämtliche Übungen sind gut in den Alltag zu integrieren, individuell kombinierbar und variabel bezüglich Zeit und Ort der Durchführung. Eine sehr konkrete Zielformulierung, tägliches Üben in einem Zeitrahmen von insgesamt mindestens 5 – 15 Minuten sowie die regelmäßige Reflexion mit einem selbstgewählten Begleiter spielen eine große Rolle. Mit der Methode soll ein Bewusstsein für die eigenen aktiven Handlungsmöglichkeiten geschaffen werden und damit ein Weg aus Hilflosigkeit und Passivität gebahnt werden. (Holl 2011)

### **1.2.2 Therapieelemente**

Beeinflusst durch Erfahrungen mit sowohl westlichen als auch fernöstlichen Therapie- und Entspannungsverfahren entstand eine Vielzahl von Übungen, die den gesamten Körper miteinbeziehen und das achtsame Erleben des gegenwärtigen Moments fördern. Sie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Zum einen handelt es sich um Meditationselemente und Vorstellungsübungen wie beispielsweise die „Verwurzelung der Fußsohlen“, die gedankliche „Reinigung des Beckens“ oder das langsame Erfühlen des Körpers und körperlicher Vorgänge. Dadurch soll die Fähigkeit zur Konzentration auf sich selbst, die Wahrnehmung des eigenen Körpers sowie die Abgrenzung des Körpers zur Außenwelt verbessert werden. Gerade letzteres stellt nach Holls Erfahrungen für Tinnitus-Betroffene oft eine deutliche Schwierigkeit dar. (Holl 2011, S. 40-42, S. 51/52, S. 58ff, S. 65ff)

Des Weiteren spielen Bewegungsübungen eine große Rolle, die Stress reduzieren und - oft in Kombination mit bildhafter Vorstellung angewandt - Spannungsabbau

erleichtern sollen. Durch das Schütteln der Beine oder Hände und damit verbundenes imaginäres „Herausfallen“ von Würfeln oder anderen Dingen wird gemäß Holl darauf abgezielt, beide Gehirnhälften zu aktivieren und zu vernetzen, um dadurch Entspannung zu begünstigen. (Holl 2011, S. 20-24, S. 40)

Der dritte und namensgebende Bestandteil der Therapie fokussiert sich auf die Atmung: es wird die Wahrnehmung des eigenen Atemrhythmus und der Atemabläufe, insbesondere auch der Ausatmung gefördert und bewusst erlebt. Auch hier werden Atemübungen mit imaginären Vorgängen kombiniert, beispielsweise der Vorstellung eines „Ausatemflusses“ von der Körpermitte Richtung Boden. Dies soll, wie die Gesamtheit der Atemübungen, eine beruhigende Wirkung haben und die Konzentration auf sich selbst und die Muskelentspannung erleichtern. (Holl 2011, S. 32/33, S. 50/51)

Zuletzt sind Selbstmassagen ein wesentlicher Bestandteil der Therapie nach Holl. Diese finden sowohl im Sinne eines sanften Erfühlens wie beispielsweise bei der Massage der Hände und des Gesichts, als auch in Form von Abklopfen und Lockern der Beine oder durch Druckausübung an bestimmten Akupunkturpunkten Verwendung. Sämtliche Übungen sollen positive Empfindungen hervorrufen und dem Tinnituspatienten zu einem besseren Körpergefühl und einer wohlwollenden Einstellung gegenüber sich selbst und dem eigenen Körper verhelfen. (Holl 2011, S. 70ff, S. 90ff, S. 108ff)

Im Gesamten handelt es sich um eine Auswahl an Übungen mit Schwerpunkt auf den oben genannten Bereichen, die Tinnitus-Betroffene nach ihren Bedürfnissen und Vorlieben kombinieren können. Dadurch und durch die einfache, nicht an bestimmte Voraussetzungen gebundene Anwendung wird der Zugang zu den Übungen erleichtert. Dies soll die Tinnitus-Atemtherapie nach Vorstellung von Maria Holl zu einer unkomplizierten, schnell erlernbaren Hilfsmethode für Patienten sowohl mit akutem als auch mit chronischem Tinnitus machen.

### **1.3 Kurzbeschreibung der Studie und Zielsetzung**

In dieser vom Tinnituszentrum Regensburg koordinierten Studie wurde die Methode der Tinnitus-Atemtherapie nach Holl in Form eines randomisierten kontrollierten Studiendesigns bezüglich klinischer Wirksamkeit an 36 Studienteilnehmer/innen

untersucht. Die Evaluation der Therapie erfolgte anhand von vier Fragebögen, die sich sowohl auf das Ohrgeräusch an sich, auf die damit verbundene Belastung und vorhandene Komorbiditäten (insbesondere depressive Symptomatik) beziehen. Im Einzelnen wurden der Tinnitus-Fragebogen nach Goebel & Hiller (Goebel und Hiller 1994), die deutsche Version des Tinnitus Handicap Inventory (Kleinjung et al. 2007), numerische Ratingskalen und das Beck-Depressions-Inventar (Beck und Steer 1984) verwendet. Die Erhebung fand zu vier Zeitpunkten statt - für die Interventionsgruppe (18 Patienten) vor Therapiebeginn, direkt im Anschluss an die Therapie und zu zwei späteren Zeitpunkten; für die Wartelisten-Kontrollgruppe (18 Patienten) im selben zeitlichen Abstand, allerdings vor jeglicher Intervention.

Zur Beurteilung wurden als primärer Outcome-Parameter die Gesamtwerte des Tinnitus-Fragebogen nach Goebel & Hiller vor Beginn der Studie (Baseline) mit den Gesamtwerten nach Therapieende (zum dritten Erhebungszeitpunkt = Final Visit) verglichen. Als sekundäre Outcome-Parameter wurden die Änderungen der Gesamtwerte des Tinnitus Fragebogens, des Tinnitus Handicap Inventory, der numerischen Ratingskalen und des Beck-Depressions-Inventar im Verlauf aller vier Messzeitpunkte betrachtet sowie das Ansprechen auf die Therapie in Form eines Response-Kriteriums definiert. Ausschlaggebend ist hierfür eine Verbesserung des Tinnitus-Fragebogen um mindestens fünf Punkte zwischen Baseline und Final Visit (Adamchic et al. 2012).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenrekrutierung**

Die Rekrutierung der Patienten für die Studienteilnahme erfolgte auf zwei Wegen: zum einen über eine Anzeige in der Mitgliederzeitschrift der Deutschen Tinnitus Liga (DTL) „Tinnitus-Forum“, zum anderen über die direkte Vermittlung durch HNO-Arztpraxen, angesiedelt im Raum Aachen, wo die Therapie durchgeführt wurde. Patienten mit einem Alter zwischen 18 und 80 Jahren sowie einem subjektiven, chronischen Tinnitus von mindestens sechs Monaten und einer damit verbundenen individuellen Belastung wurden in die Studie eingeschlossen. Des Weiteren mussten die Patienten Deutsch sprechen, die Möglichkeit haben, bei allen Treffen in Aachen anwesend zu sein und durften keine weiteren medizinisch relevanten Einschränkungen aufweisen. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt.

### **2.2 Studienablauf**

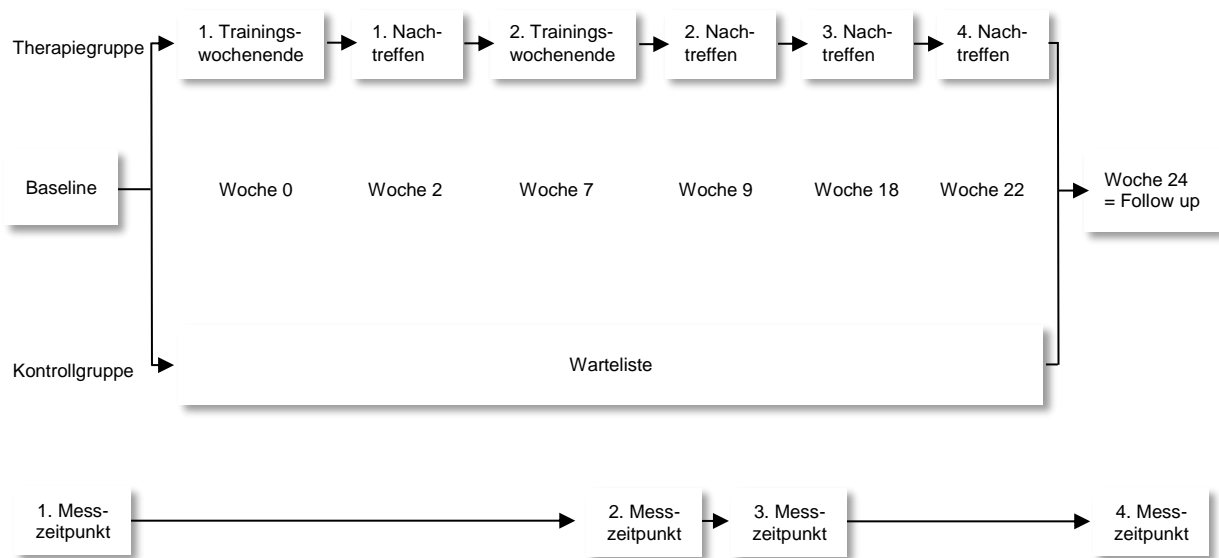
Die Patienten wurden anhand eines computergestützten Randomisierungsverfahrens in eine Therapiegruppe und eine Wartelistenkontrollgruppe aufgeteilt. Beginnend im April 2010 erhielten die Patienten der Therapiegruppe an zwei Wochenenden im Abstand von 7 Wochen jeweils 11 Behandlungsstunden pro Wochenende, in denen sie im Gruppensetting die Therapieelemente erlernten. Je zwei Wochen nach dem jeweiligen Trainingswochenende sowie 11 und 15 Wochen nach dem zweiten Wochenende fanden zweistündige Nachtreffen statt, die der Reflexion, Wiederholung, Klärung von Fragen und Aufrechterhaltung der Therapiemotivation dienten. Ab Therapiebeginn sollten die Patienten möglichst täglich die erlernten Übungen durchführen und sich zusätzlich mindestens einmal wöchentlich mit zwei anderen Teilnehmern telefonisch austauschen und gegenseitig unterstützen.

Während des insgesamt 24 Wochen dauernden Studienverlaufs wurde an vier Zeitpunkten anhand der unter Punkt 2.3 aufgeführten Fragebögen die aktuelle Belastung durch den Tinnitus, die Ausprägung tinnitusbezogener Empfindungen und depressiver Symptome sowohl der Interventionsgruppe als auch der Kontrollgruppe



evaluiert: vor Beginn der Therapie (Baseline), zum Ende des zweiten Trainingswochenendes (Woche 7) und zwei Wochen danach (Woche 9 = Final Visit), sowie 24 Wochen nach Beginn (Follow Up).

Die Kontrollgruppe erhielt die vom Inhalt und der Struktur her gleiche Therapie zeitversetzt nach dem letzten Messzeitpunkt.



**Abbildung 3:** Aufbau der Studie und zeitlicher Ablauf

## 2.3 Evaluationsinstrumente

Die in dieser Studie verwendeten Fragebögen sind Teil des standardisierten Case Report Form der internationalen Tinnitus Research Initiative (TRI) (Landgrebe et al. 2010). Es handelt sich um folgende vier Fragebögen zur Selbsteinschätzung:

### 2.3.1 Tinnitus-Fragebogen nach Goebel & Hiller

Der deutsche Tinnitus-Fragebogen (TF) dient der Evaluierung der breiten klinischen Symptomatik des Tinnitus sowie des Schweregrades der Belastung (Goebel und Hiller

1994). Mithilfe von 52 Fragen (Antwortmöglichkeiten „stimmt“, „stimmt teilweise“, „stimmt nicht“; Punktzahlen von 0 - 2) werden ein Gesamtwert sowie Werte für folgende sechs Subskalen ermittelt: *Emotionale Belastung, Kognitive Belastung, Penetranz des Tinnitus, Hörprobleme, Schlafstörungen und Somatische Beschwerden* (Goebel und Hiller 1998). In die Bewertung der Subskalen sowie des Gesamtwertes gehen 40 der 52 Items ein, zwei Items sind doppelt gewichtet. Die maximale Punktzahl beträgt daher 84 Punkte und es werden vier Schweregrade unterschieden: kompensierter [Grad 1 (< 31 Punkte) und 2 (31 - 46 Punkte)] oder dekompensierter Tinnitus [(Grad 3 (47 - 59 Punkte) und 4 (60 - 84 Punkte))] (Goebel und Hiller 1998). Der Fragebogen eignet sich ab einem Alter von 17 Jahren, um in Klinik und Wissenschaft die Schwere der psychosozialen Tinnitusbelastung abzubilden und Therapieeffekte zu untersuchen (Goebel und Hiller 1998).

### **2.3.2 Tinnitus Handicap Inventory - deutsche Version**

Die hier verwendete Version des Tinnitus Handicap Inventory (THI) wurde 2007 von Kleinjung et al. validiert (Newman et al. 1998; Kleinjung et al. 2007). Sie beinhaltet 25 Items (Antwortmöglichkeiten „ja“, „gelegentlich“ und „nein“), die den Skalen Funktion, Emotionalität oder Katastrophisierung zuzuordnen sind und der Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung durch den Tinnitus im alltäglichen Leben dienen (Newman et al. 1996). Anhand der Gesamtpunktzahl (max. 100 Punkte) wird in fünf klinische Schweregrade der Belastung unterteilt: Grad 1 (0 - 16 Punkte) = leicht, Grad 2 (18 - 36 Punkte) = mild, Grad 3 (38 - 56 Punkte) = moderat, Grad 4 (58 - 76 Punkte) = stark, Grad 5 (78 - 100 Punkte) = katastrophal (McCombe et al. 2001).

### **2.3.3 Numerische Ratingskalen**

Mit numerischen Ratingskalen werden subjektive Schweregrade von tinnitusbezogenen Empfindungen erfasst. In Abstufungen zwischen 0 (gar nicht bzw. leicht) und 10 (extrem bzw. unmöglich), ist zu beantworten, wie stark/laut, lästig, unbehaglich, ignorierbar und unangenehm der Tinnitus im Moment ist. Neben diesen Einzelaspekten bildet eine Skala von 1 (gar nicht) bis 5 (extrem) die aktuelle Gesamtbeeinträchtigung durch den Tinnitus ab.

### **2.3.4 Beck-Depressions-Inventar**

Für diese Studie wurde die erste deutsche Version des Beck-Depressions-Inventar verwendet (Beck und Steer 1984; Hautzinger et al. 1994). Zu 21 Symptomen der Depression ist aus jeweils vier Aussagen diejenige auszuwählen, die das Befinden des Patienten in der vergangenen Woche am besten beschreibt (Beck und Steer 1984). Die Antwortmöglichkeiten sind mit 0 - 3 Punkten (0 = nicht vorhandene Ausprägung, 1 = leichte, 2 = mäßige, 3 = starke Ausprägung) bewertet und umfassen folgende Bereiche: *Traurige Stimmung, Pessimismus, Versagensgefühle, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Gefühl der Bestrafung, Selbstablehnung, Selbstvorwürfe, Suizidalität, Weinen, Reizbarkeit, Sozialen Rückzug, Entschlussfähigkeit, Negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Gesundheitssorgen und Libidoverlust* (Beck und Steer 1984). Zur Beurteilung herangezogen wird schließlich der Gesamtwert aller Fragen (0 - 63 Punkte), der den klinischen Schweregrad depressiver Symptome widerspiegelt: < 10 Punkte = keine Depression, 10 - 19 Punkte = leichtes depressives Syndrom, 20 - 29 Punkte = mittelgradiges depressives Syndrom,  $\geq 30$  = schweres depressives Syndrom (zitiert nach Leitlinie (AWMF online 2015b), die sich auf (Beck und Beamesderfer 1974; Pignone et al. 2002; Williams et al. 2002) bezieht).

## **2.4 Datenverwaltung und Analyse**

### **2.4.1 Die Tinnitus Research Initiative**

Die Tinnitus Research Initiative (TRI) ist eine 2006 gegründete und seit 2010 als Stiftung anerkannte gemeinnützige Organisation, die zugunsten aller Betroffenen das Ziel verfolgt, effektive Behandlungsmöglichkeiten für sämtliche Tinnitusformen und -ausprägungen zu etablieren (Mundbrod 2020a.000Z).

Mit Fokus auf einem gemeinschaftlichen, multidisziplinären und internationalen Ansatz unterstützt die TRI die Forschung. Zudem hat sie es sich zur Aufgabe gemacht, die Kommunikation und den Informationsfluss zwischen Wissenschaftlern und Klinikern zu erleichtern und Tinnitus-Experten zu schulen. Dies geschieht durch die Gründung thematischer Arbeitsgruppen, die Organisation von Treffen und Konferenzen, die Herausgabe von Büchern und eines Newsletters, die Entwicklung diagnostischer und

therapeutischer Richtlinien sowie das Bereitstellen einer gemeinsamen Kommunikationsplattform. (Mundbrod 2020a.000Z)

#### **2.4.2 Datenbank der TRI und Datenmanagement**

In der internationalen TRI-Datenbank erfolgt die systematische Erfassung der Patientendatensätze aller beteiligten Zentren. Die Bündelung dieser Datensätze verläuft nach definierten Standards hinsichtlich der Patientenbegutachtung und der angewandten Messmethoden, beruhend auf einem Expertenkonsens im Rahmen der internationalen Tinnitus-Konferenz 2006 in Regensburg (Langguth et al. 2007). Auf dieser Grundlage soll die Subtypisierung verschiedener Formen von Tinnitus ermöglicht werden und anhand ermittelter Prädiktoren und eines individualisierten Behandlungsalgorithmus die individuell vielversprechendste Therapie identifiziert werden (Landgrebe et al. 2010). Weitere Ziele sind ein verbessertes Verständnis der neurobiologischen Korrelate der verschiedenen Subtypen, die Sammlung epidemiologischer Daten, die Validierung verschiedener Messinstrumente und die Ermittlung und Erklärung diskrepanter Ergebnisse in unterschiedlichen Studien (Landgrebe et al. 2010).

Aktuell sind 19 Zentren aus elf Ländern am Projekt beteiligt und Datensätze von über 3000 Patienten zu mehr als 40 verschiedenen Behandlungsstrategien dokumentiert (Mundbrod 2020b.000Z). Die Nutzung der Datenbank steht allen Zentren offen, die dem Konsens der TRI zur Datenverarbeitung und dem Good Clinical Practice folgen (Mundbrod 2020d.000Z).

Die Datenerfassung und Dokumentation folgt einem standardisierten Case Report Form (CRF), das eine detaillierte Tinnitusanamnese, die Erhebung der allgemeinen Krankengeschichte, otologische Untersuchungen, psychoakustische Messungen sowie verschiedene validierte Fragebögen umfasst (Landgrebe et al. 2010). Das CRF ist sowohl hinsichtlich der Studiendauer, der Anzahl und der Abstände der Messzeitpunkte, als auch bezüglich potentieller zusätzlicher Messmethoden flexibel gestaltet (Landgrebe et al. 2010). Außerdem werden die im CRF enthaltenen Untersuchungen und Messungen je nach Studie differenziert nach ihrer Relevanz (Unterscheidung in „unerlässlich“, „dringend empfohlen“ und „könnte von Interesse sein“) (Mundbrod 2020d.000Z).

Die Dateneingabe wurde zum Studienzeitpunkt zentral an der Universität Regensburg durchgeführt. Das Datenmanagement erfolgt nach einem festgelegten Data Handling Plan, in dem genaue Richtlinien zum Umgang mit unvollständigen Daten oder Mehrfachantworten sowie zur Generierung von Behandlungs-codes vorgegeben sind.

Bei der Analyse bildet eine klare Standardvorgehensweise (Standard Operating Procedure; SOP) die Grundlage, welche Dateneingang und Datenentnahme regelt. Die SOP teilt Forschungsfragen nach fünf Kategorien ein und sieht die Entwicklung eines jeweiligen studienspezifischen statistischen Analyseplans vor. Nach Genehmigung dieses Analyseplans und Veröffentlichung auf der TRI-Website sind Analyse und Publikation der Ergebnisse möglich. Das Prozedere dient der Qualitätssicherung und Transparenz der im Rahmen der TRI-Datenbank durchgeführten Studien.

### **2.4.3 Statistischer Analyseplan der vorliegenden Studie**

Die Fragestellung dieser Studie lautet „Ist eine achtsamkeitsbasierte Therapie gemäß der Atemtherapie von Maria Holl effektiv bei der Behandlung von Tinnitus?“. Es handelt sich um eine Proof-of-Principle-Studie, für die ein zentrumsspezifischer Datensatz vom Mai 2011 untersucht wurde. Die Variablen, die zur Analyse herangezogen wurden, umfassen demographische (Alter und Geschlecht) und klinische Aspekte (Lateralisation, Dauer, Beschaffenheit des Tinnitus, vorangegangene Behandlungen) sowie klinische Fragebögen (THI, TF, BDI, numerische Ratingskalen).

## **2.5 Statistische Auswertung**

Die vorliegenden Daten wurden mit Methoden der deskriptiven und induktiven Statistik analysiert. Fehlende Werte wurden durch vorhergehende bzw. nachfolgende Werte ersetzt („last observation carried forward or/and backward“).

Zur Beurteilung des Behandlungseffekts wurden als primärer Outcome-Parameter die Werte des Tinnitus-Fragebogen nach Goebel & Hiller von Therapie- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt Baseline und Woche 9 (Final Visit) verglichen. Dies erfolgte mittels univariater Varianzanalyse (ANOVA) mit Messwiederholung mit dem Innersubjektfaktor Zeit (Baseline vs. Woche 9) und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe

(Therapiegruppe vs. Kontrollgruppe). Als Post-hoc-Tests wurden entsprechende T-Tests zum Tinnitus-Fragebogen durchgeführt.

Die sekundären Outcomes umfassten zum einen das „Ansprechen auf die Therapie“ (Response = Verbesserung der TF-Punktzahl um mindestens fünf Punkte zwischen Baseline und Final Visit), zum anderen den Vergleich der Fragebogenwerte des TF, THI, BDI und der Ratingskalen – sowohl hinsichtlich des Zeitpunkts (Baseline vs. Woche 7 vs. Woche 9 vs. Follow up) als auch hinsichtlich der Gruppe (Therapiegruppe vs. Kontrollgruppe). Zur Analyse wurden Chiquadrat-Unabhängigkeitstests bzw. Varianzanalysen mit dem Innersubjektfaktor Zeit und dem Zwischensubjektfaktor Gruppe verwendet, sowie im Anschluss jeweils entsprechende Post-hoc-T-Tests. Die Überprüfung erfolgte zum Niveau  $\alpha = 0,05$ . Es handelt sich um explorative p-Werte, nicht korrigiert für das multiple Testen.

Die Auswertung wurde mit SPSS Statistics für Windows, Version 19.0, durchgeführt (Statistical Package for the Social Sciences. IBM Corp. Veröffentlicht 2010. Armonk, NY).

### 3 Ergebnisse

Die Ergebnisse aller Datenanalysen wurden 2012 publiziert (Kreuzer et al. 2012).

#### 3.1 Deskriptive Statistik - Patientenkollektiv

Insgesamt 36 Tinnituspatienten, computergestützt randomisiert auf 18 Patienten in der Therapiegruppe und 18 Patienten in der Kontrollgruppe, waren Teil der Stichprobe.

Bei drei Teilnehmern kam es zum Studienabbruch: Ein Patient lehnte die Teilnahme an der Studie ab, nachdem er der Kontrollgruppe zugeteilt worden war. Zwei Teilnehmer schickten nach regulärer Teilnahme die Fragebögen zum Follow Up (Woche 24) ohne Angabe von Gründen nicht zurück. Die Werte dieser drei Patienten gingen nicht in die Berechnungen ein.

Sowohl hinsichtlich demographischer Aspekte und tinnitusbezogener Merkmale, als auch in Bezug auf die Ausgangswerte der erhobenen Fragebögen zum Zeitpunkt Baseline sowie bezüglich anderer potentieller Einflussfaktoren zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Therapie- und der Kontrollgruppe. Infolgedessen kann von Strukturgleichheit ausgegangen werden.

**Tabelle 1:** Vergleich der Gruppen hinsichtlich demographischer und tinnitusbezogener Aspekte

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe	Statistik
<b>Anzahl</b>	18	18	
<b>Geschlecht (männlich/weiblich)</b>	11/7	8/10	$\chi^2 = 1.0$ ; df = 1; p = 0.317
<b>Alter (in Jahren) *</b>	49.6 ± 8.8	51.7 ± 16.0	t = 0.5; df = 34; p = 0.629
<b>Tinnitusdauer (in Monaten) *</b>	100.5 ± 119.1	142.3 ± 116.2	t = 1.1; df = 33; p = 0.300
<b>Anzahl vorangegangener Behandlungen *</b>	3.4 ± 2.0	3.7 ± 2.1	t = 0.5; df = 33; p = 0.653
<b>Lateralität (links, zentral/beidseitig, rechts)</b>	6, 6, 5	8, 3, 7	$\chi^2 = 1.6$ ; df = 2; p = 0.451

\* Mittelwert ± Standardabweichung

**Tabelle 2:** Vergleich der Ausgangswerte beider Gruppen: TF, THI und BDI

Fragebogen (Punkte)	Therapiegruppe	Kontrollgruppe	Statistik
<b>TF *</b>	34.1 ± 15.8	37.4 ± 14.9	t = 0.7; df = 34; p = 0.512
<b>THI *</b>	41.0 ± 20.4	45.9 ± 17.7	t = 0.8; df = 34; p = 0.448
<b>BDI *</b>	11.1 ± 8.1	11.8 ± 7.0	t = 0.3; df = 34; p = 0.793

\* Mittelwert ± Standardabweichung

**Tabelle 3:** Vergleich der Ausgangswerte beider Gruppen: numerische Ratingskalen

Ratingskala (0 - 10)	Therapiegruppe	Kontrollgruppe	Statistik
<b>Lautstärke *</b>	5.7 ± 2.5	6.5 ± 2.2	t = 1.0; df = 34; p = 0.328
<b>Lästigkeit *</b>	7.2 ± 2.3	5.9 ± 3.0	t = 1.4; df = 33; p = 0.158
<b>Unbehaglichkeit *</b>	6.9 ± 2.8	7.3 ± 2.3	t = 0.5; df = 34; p = 0.600
<b>Ignorierbarkeit *</b>	6.2 ± 2.7	6.4 ± 2.7	t = 0.3; df = 34; p = 0.806
<b>Unangenehmheit *</b>	5.9 ± 2.8	7.1 ± 2.2	t = 1.4; df = 34; p = 0.169

\* Mittelwert ± Standardabweichung



**Tabelle 4:** Vergleich der Gruppen bezüglich weiterer Einflussfaktoren

Einflussfaktor	Therapiegruppe (nein / ja)	Kontrollgruppe (nein / ja)	Statistik
<b>Temporomandibuläre Beschwerden</b>	12 / 5	14 / 4	$\chi^2 = 0,2$ ; df = 1; p = 0.627
<b>Nackenschmerzen</b>	7 / 10	6 / 12	$\chi^2 = 0,2$ ; df = 1; p = 0.631
<b>Andere Schmerzen</b>	10 / 6	10 / 8	$\chi^2 = 0,2$ ; df = 1; p = 0.681
<b>Beeinflussbarkeit durch Nackenbewegung</b>	12 / 4	9 / 9	$\chi^2 = 2,2$ ; df = 1; p = 0.134
<b>Psychiatrische Komorbidität</b>	12 / 5	14 / 4	$\chi^2 = 0,2$ ; df = 1; p = 0.627

### 3.2 Primärer Outcome-Parameter: TF Baseline vs. Woche 9

Die ANOVA zum primären Outcome zeigte einen statistisch signifikanten Effekt nach 9 Wochen ( $F = 7.4$ ;  $df = 1.33$ ;  $p = 0.010$ ;  $\eta^2 = 0.183$ ).

Post hoc t-Tests erbrachten Hinweise auf eine Verbesserung der TF-Werte beider Gruppen im Vergleich von Baseline zu Woche 9 (Therapiegruppe:  $t = 6.2$ ;  $df = 17$ ;  $p < 0.001$ ;  $d = 1.458$ ; Kontrollgruppe:  $t = 2.5$ ;  $df = 16$ ;  $p = 0.023$ ;  $d = 0.611$ ), wobei sich die Werte der Therapiegruppe in einem höheren Maße verbesserten als die der Kontrollgruppe (Baseline:  $t = 0.7$ ;  $df = 31$ ;  $p = 0.480$ ;  $d = 0.249$ ; Woche 9:  $t = 2.2$ ;  $df = 31$ ;  $p = 0.036$ ;  $d = 0.764$ ).

Um potentiellen statistischen Verzerrungseffekten Rechnung zu tragen, wurde die Analyse zum primären Outcome mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit den TF-Werten zur Baseline als Kovariate und den TF-Werten als einzige abhängige Variable wiederholt. Es zeigte sich erneut ein signifikanter Effekt ( $F = 10.948$ ;  $df = 1,32$ ;  $p = 0.002$ ;  $\eta^2 = 0.255$ ).

### 3.3 Sekundäre Outcome-Parameter

Die Analyse der sekundären Outcome-Parameter umfasste einerseits die Beurteilung des Ansprechens auf die Therapie (Response-Kriterium), andererseits den Vergleich der Durchschnittswerte aller Fragebögen separat jeweils im Verlauf aller vier Messzeitpunkte.

#### 3.3.1 Responderrate

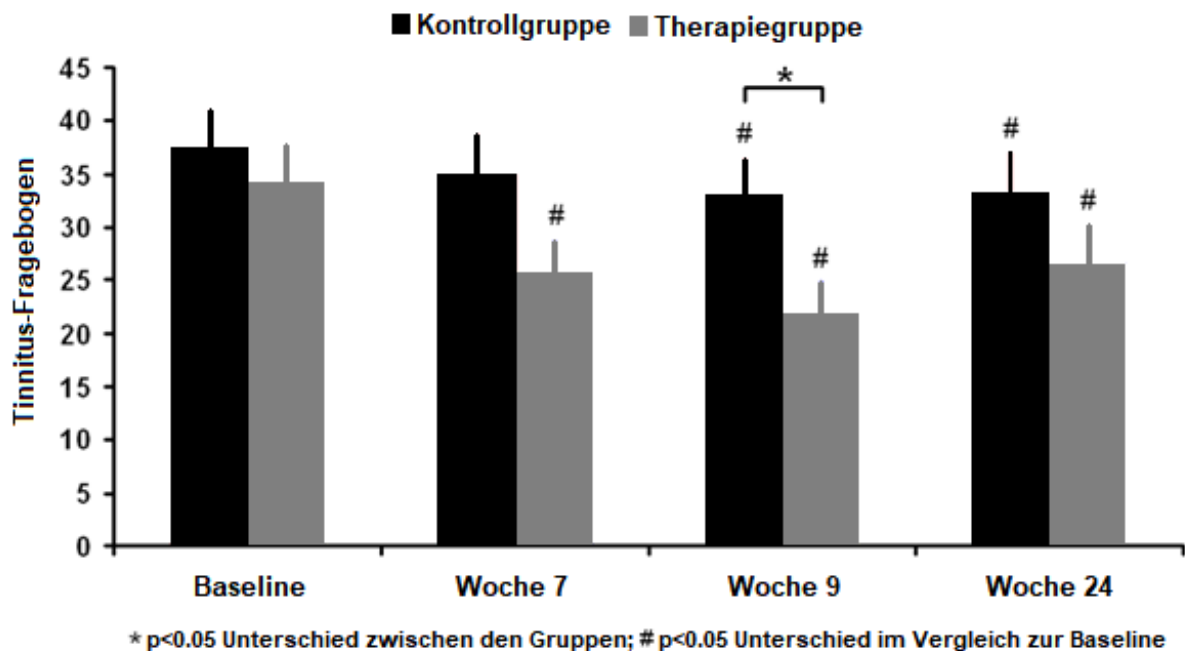
Die Responderrate (Verbesserung um mindestens 5 Punkte im Tinnitus-Fragebogen) im Vergleich Baseline und Final Visit (Woche 9) war in der Therapiegruppe höher (14 von 16) als in der Kontrollgruppe (8 von 17;  $\chi^2 = 6.1$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.014$ ) mit einer Odds Ratio von 7.9 (CI: 1.4 - 45.8). Zum Zeitpunkt des Follow up (Woche 24) war die Responderrate in der Therapiegruppe (11 von 16) statistisch nicht höher als in der Kontrollgruppe (10 von 17;  $\chi^2 = 0.4$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0.554$ ) mit einer Odds Ratio von 1.5 (CI: 0.4 - 6.5).

#### 3.3.2 TF

Die Varianzanalyse mit vier Messzeitpunkten zeigte einen tendenziell signifikanten Interaktionseffekt Zeit x Gruppe ( $F = 2.2$ ;  $df = 3.93$ ;  $p = 0.094$ ;  $\eta^2 = 0.066$ ). Die durchgeführten Post hoc-Tests deuteten auf eine signifikante Verbesserung der Therapiegruppe bei Woche 7, Woche 9 und Woche 24 im Vergleich zur Baseline hin ( $t$  jeweils  $> 3.1$ ;  $df = 15$ ;  $p$  jeweils  $< 0.008$ ;  $d$  jeweils  $> 0.766$ ) und auf eine signifikante Verbesserung der Kontrollgruppe bei Woche 9 und Woche 24 im Vergleich zur Baseline ( $t$  jeweils  $> 2.5$ ;  $df = 16$ ;  $p$  jeweils  $< 0.023$ ;  $d$  jeweils  $> 0.611$ ). Die Gruppen unterschieden sich tendenziell signifikant bei Woche 7 ( $t = 1.8$ ;  $df = 31$ ;  $p = 0.077$ ;  $d = 0.638$ ) und signifikant bei Woche 9 (siehe prim. Outcome), aber nicht bei Woche 24 ( $t = 1.2$ ;  $df = 31$ ;  $p = 0.257$ ;  $d = 0.402$ ).

**Tabelle 5:** ANOVA zum TF über alle Messzeitpunkte; Interaktionseffekt Zeit x Gruppe

	Therapiegruppe (df = 15)	Kontrollgruppe (df = 16)	Therapie- vs. Kontrollgruppe (df = 31)	Interaktionseffekt Zeit x Gruppe (df = 3,93)
<b>Baseline</b>	34.6 ± 16.7	38.5 ± 14.7	t = 0.7; p = 0.480	F = 2.2; p = 0.094
<b>Woche 7</b>	26.4 ± 13.6	35.8 ± 15.5	t = 1.8; p = 0.077	
<b>Woche 9</b>	22.9 ± 13.0	33.7 ± 15.2	t = 2.2; p = 0.036	
<b>Woche 24</b>	26.5 ± 16.3	33.1 ± 16.6	t = 1.2; p = 0.257	
<b>Woche 7 vs. Baseline</b>	t = - 4.3; p < 0.001	t = - 1.4; p = 0.001		
<b>Woche 9 vs. Baseline</b>	t = - 5.4; p < 0.001	t = - 2.5; p = 0.023		
<b>Woche 24 vs. Baseline</b>	t = - 3.1; p = 0.008	t = - 2.7; p = 0.015		



**Abbildung 4:** Vergleich der Gruppen anhand des TF über alle Messzeitpunkte

### 3.3.3 THI

Die Varianzanalysen zum THI über alle vier Messzeitpunkte stimmten mit den Ergebnissen des TF überein. Lediglich die Werte bei Woche 7 im Vergleich der beiden Gruppen unterschieden sich (signifikanter Unterschied beim THI, tendenziell signifikanter Unterschied beim TF).

**Tabelle 6:** ANOVA zum THI über alle Messzeitpunkte; Interaktionseffekt Zeit x Gruppe

	Therapiegruppe (df = 15)	Kontrollgruppe (df = 16)	Therapie- vs. Kontrollgruppe (df = 31)	Interaktionseffekt Zeit x Gruppe (df = 3,93)
<b>Baseline</b>	40.9 ± 21.7	47.1 ± 17.5	t = 0.9; p = 0.373	F = 4.4; p = 0.006
<b>Woche 7</b>	29.3 ± 17.1	44.8 ± 19.9	t = 2.4; p = 0.022	
<b>Woche 9</b>	26.3 ± 17.4	41.4 ± 20.0	t = 2.3; p = 0.027	
<b>Woche 24</b>	27.3 ± 19.9	41.3 ± 21.1	t = 2.0; p = 0.058	
<b>Woche 7 vs. Baseline</b>	t = - 4.2; p < 0.001	t = - 1.3; p = 0.225		
<b>Woche 9 vs. Baseline</b>	t = - 7.4; p < 0.001	t = - 3.3; p = 0.004		
<b>Woche 24 vs. Baseline</b>	t = - 5.5; p < 0.001	t = - 2.3; p = 0.037		

### 3.3.4 Numerische Ratingskalen

Bei den Ratingskalen zeigten sich keine signifikanten Interaktionseffekte.

**Tabelle 7:** ANOVA zu den Ratingskalen über alle Messzeitpunkte; Interaktionseffekt Zeit x Gruppe

#### Lautstärke

	Therapiegruppe (df = 15)	Kontrollgruppe (df = 16)	Therapie- vs. Kontrollgruppe (df = 31)	Interaktionseffekt Zeit x Gruppe (df = 3,93)
<b>Baseline</b>	5.9 ± 2.5	6.7 ± 2.1	-	F = 1.9; p = 0.135
<b>Woche 7</b>	5.3 ± 2.8	6.6 ± 2.4	-	
<b>Woche 9</b>	5.1 ± 2.6	6.8 ± 2.1	-	
<b>Woche 24</b>	5.1 ± 2.7	7.0 ± 2.3	-	
<b>Woche 7 vs. Baseline</b>	-	-		
<b>Woche 9 vs. Baseline</b>	-	-		
<b>Woche 24 vs. Baseline</b>	-	-		

#### Lästigkeit

	Therapiegruppe (df = 15)	Kontrollgruppe (df = 16)	Therapie- vs. Kontrollgruppe (df = 31)	Interaktionseffekt Zeit x Gruppe (df = 3,93)
<b>Baseline</b>	6.2 ± 3.1	7.4 ± 2.3	t = 1.3; p = 0.225	F = 2.3; p = 0.087
<b>Woche 7</b>	5.0 ± 2.7	6.9 ± 2.4	t = 2.2; p = 0.037	
<b>Woche 9</b>	4.6 ± 2.2	7.4 ± 2.1	t = 3.6; p = 0.001	
<b>Woche 24</b>	5.4 ± 2.6	7.2 ± 2.5	t = 2.1; p = 0.045	
<b>Woche 7 vs. Baseline</b>	t = - 2.3; p = 0.037	t = - 1.6; p = 0.110		
<b>Woche 9 vs. Baseline</b>	t = - 2.5; p = 0.025	t = 0		
<b>Woche 24 vs. Baseline</b>	t = - 1.5; p = 0.154	t = - 0.4; p = 0.683		

## Unbehaglichkeit

	Therapiegruppe (df = 15)	Kontrollgruppe (df = 16)	Therapie- vs. Kontrollgruppe (df = 31)	Interaktionseffekt Zeit x Gruppe (df = 3,93)
<b>Baseline</b>	7.1 ± 2.8	7.6 ± 2.0	-	F = 1.9; p = 0.142
<b>Woche 7</b>	5.3 ± 2.8	7.1 ± 2.3	-	
<b>Woche 9</b>	5.5 ± 2.7	7.4 ± 1.8	-	
<b>Woche 24</b>	5.6 ± 2.9	7.3 ± 1.9	-	
<b>Woche 7 vs. Baseline</b>	-	-		
<b>Woche 9 vs. Baseline</b>	-	-		
<b>Woche 24 vs. Baseline</b>	-	-		

## Ignorierbarkeit

	Therapiegruppe (df = 15)	Kontrollgruppe (df = 16)	Therapie- vs. Kontrollgruppe (df = 31)	Interaktionseffekt Zeit x Gruppe (df = 3,93)
<b>Baseline</b>	6.4 ± 2.8	6.6 ± 2.6	-	F = 1.9; p = 0.132
<b>Woche 7</b>	5.7 ± 3.0	6.8 ± 3.1	-	
<b>Woche 9</b>	5.3 ± 2.8	7.2 ± 2.1	-	
<b>Woche 24</b>	5.6 ± 2.7	7.2 ± 2.8	-	
<b>Woche 7 vs. Baseline</b>	-	-		
<b>Woche 9 vs. Baseline</b>	-	-		
<b>Woche 24 vs. Baseline</b>	-	-		

## Unangenehmheit

	Therapiegruppe (df = 15)	Kontrollgruppe (df = 16)	Therapie- vs. Kontrollgruppe (df = 31)	Interaktionseffekt Zeit x Gruppe (df = 3,93)
<b>Baseline</b>	6.2 ± 2.8	7.0 ± 2.2	-	F = 1.1; p = 0.370
<b>Woche 7</b>	5.4 ± 2.7	6.9 ± 2.5	-	
<b>Woche 9</b>	5.4 ± 2.5	7.0 ± 2.2	-	
<b>Woche 24</b>	5.4 ± 2.4	7.4 ± 2.0	-	
<b>Woche 7 vs. Baseline</b>	-	-		
<b>Woche 9 vs. Baseline</b>	-	-		
<b>Woche 24 vs. Baseline</b>	-	-		

### 3.3.5 BDI

Die Varianzanalysen zum BDI über alle vier Messzeitpunkte stimmten mit den Ergebnissen des TF überein. Die Therapiegruppe zeigte eine geringere Neigung zu depressiven Symptomen als die Kontrollgruppe zum Zeitpunkt Woche 7, Woche 9 und Woche 24 (jeweils im Vergleich zur Baseline).

**Tabelle 8:** ANOVA zum BDI über alle Messzeitpunkte; Interaktionseffekt Zeit x Gruppe

	Therapiegruppe (df = 15)	Kontrollgruppe (df = 16)	Therapie- vs. Kontrollgruppe (df = 31)	Interaktionseffekt Zeit x Gruppe (df = 3,93)
<b>Baseline</b>	11.4 ± 8.4	12.3 ± 6.9	t = 0.4; p = 0.732	F = 4.4; p = 0.006
<b>Woche 7</b>	8.7 ± 7.6	12.5 ± 6.6	t = 1.4; p = 0.135	
<b>Woche 9</b>	6.3 ± 4.8	12.1 ± 6.7	t = 2.9; p = 0.007	
<b>Woche 24</b>	7.6 ± 5.7	13.3 ± 8.7	t = 2.2; p = 0.035	
<b>Woche 7 vs. Baseline</b>	t = - 2.6; p = 0.019	t = 0.4; p = 0.718		
<b>Woche 9 vs. Baseline</b>	t = - 3.8; p = 0.002	t = - 0.2; p = 0.841		
<b>Woche 24 vs. Baseline</b>	t = - 2.5; p = 0.024	t = 0.8; p = 0.455		



## 4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen, ob die Behandlung mit der Tinnitus-Atemtherapie nach Holl bei chronischem Tinnitus Effekte hat auf die subjektive Beeinträchtigung der Patienten. Hierfür wurden vier verschiedene Fragebögen zu vier Messzeitpunkten jeweils von den Teilnehmern der Therapie- und der Kontrollgruppe erhoben und verglichen.

### 4.1 Tinnitusbeeinflussung durch achtsamkeitsbasierte Therapie

Als wesentliches Ergebnis dieser Studie ist festzuhalten, dass sich die Werte des Tinnitus-Fragebogen vom Zeitpunkt Baseline bis zur Woche 9 bei der mit der Atemtherapie nach Holl behandelten Gruppe im Vergleich zur Wartelistenkontrollgruppe signifikant verbesserten. Zum Follow up (Woche 24) zeigte sich dieser Effekt nicht mehr so stark ausgeprägt. (Kreuzer et al. 2012)

Eine kürzlich veröffentlichte systematische Übersichtsarbeit zum Effekt achtsamkeitsbasierter Interventionen auf die Tinnitusbelastung untersuchte insgesamt sieben Publikationen (425 Patienten) einschließlich der dieser Arbeit zugrundeliegenden (Rademaker et al. 2019). Demzufolge gibt es Anhaltspunkte dafür, dass achtsamkeitsbasierte Methoden positive Effekte erzielen können: in sechs der sieben untersuchten Studien war direkt postinterventionell ein signifikanter Rückgang der Tinnitusbelastung zu beobachten, ungeachtet der Art der achtsamkeitsbasierten Intervention, des Studiendesigns und der verwendeten Fragebögen (Rademaker et al. 2019).

McKenna et al. verglichen in einer randomisierten kontrollierten Studie ein standardisiertes achtsamkeitsbasiertes Therapieverfahren (Mindfulness Based Cognitive Therapy = MBCT) mit einem vom zeitlichen und strukturellen Rahmen her äquivalenten Entspannungstraining (McKenna et al. 2017). Bei beiden Gruppen (insgesamt 75 Patienten) zeigten sich nach acht Wochen wöchentlicher Therapie signifikant geringere Werte sowohl hinsichtlich der Tinnitusstärke und -lautstärke, des empfundenen Distress, bezüglich ängstlicher und depressiver Symptomatik sowie der subjektiven Beeinträchtigung. Die Tinnitusstärke verbesserte sich bei der mit MBCT behandelten Gruppe in größerem Ausmaß als bei den Patienten, die das

Entspannungstraining erhielten. Auch positive Veränderungen in Bezug auf die Tinnitusakzeptanz und Achtsamkeit sowie reduzierte negative Wahrnehmung und Vermeidungstendenzen waren bei der MBCT-Gruppe ausgeprägter und früher zu verzeichnen. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, die auf ein Stagnieren der Fortschritte im Verlauf (Woche 24) hinweisen, steigerten sich bei McKenna et al. die durch die achtsamkeitsbasierte Therapie erzielten Verbesserungen – sogar bis zum letzten Erhebungszeitpunkt, der mit sechs Monaten nach Therapieende (Woche 40) deutlich später angesetzt war. Mit welchen Faktoren diese Diskrepanz zusammenhängen könnte bleibt offen: sowohl der Inhalt oder die Struktur der angewandten Methode, Unterschiede im zeitlichen Ablauf (wöchentliche Therapieeinheiten über einen achtwöchigen Zeitraum vs. zwei Therapiewochenenden im Abstand von sieben Wochen und Nachtreffen mit größerer zeitlicher Unterbrechung) als auch die auf das Verfahren verwendete häusliche Übezeit kommen als ausschlaggebende Komponenten in Betracht. Letztere wurde bei McKenna während der achtwöchigen Therapiephase als hoch eingestuft, im Anschluss jedoch nicht mehr erhoben; in vorliegender Studie erfolgte keinerlei Evaluation des Übeverhaltens. (McKenna et al. 2017)

Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie stammt von Arif et al., die Achtsamkeitsmeditation einer Entspannungstherapie gegenüberstellten (Arif et al. 2017). Die 86 Teilnehmer erhielten über einen Zeitraum von 15 Wochen fünf Einzelsitzungen mit einem in der jeweiligen Methode erfahrenen Therapeuten. Analog zur vorliegenden Arbeit und zur Studie von McKenna et al. verbesserten sich die Werte der entscheidenden Fragebögen beider Gruppen signifikant, jedoch war das Ausmaß der Veränderung bei den Teilnehmern des Achtsamkeitsverfahrens größer als in der Kontrollgruppe. Messungen erfolgten vor Therapiebeginn und direkt im Anschluss an die Therapie. Die längerfristige Persistenz der positiven Effekte und das Übeverhalten wurden nicht evaluiert. (Arif et al. 2017)

In einer von Philippot et al. durchgeführten, ebenfalls randomisierten kontrollierten Studie erhielten 30 Tinnituspatienten zunächst allesamt eingehende Psychoedukation in Form einer zweistündigen Gruppenveranstaltung, bevor sie zwei Monate später an sechs wöchentlichen Gruppensitzungen entweder mit achtsamkeitsbasierter kognitiver Therapie oder Entspannungstherapie teilnahmen (Philippot et al. 2012). Unmittelbar nach der Therapie waren bezüglich der untersuchten Tinnitus-assoziierten

Befindlichkeiten bei keinem der beiden Verfahren signifikante Verbesserungen im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Therapie festzustellen, wobei dies dem bereits großen positiven Effekt geschuldet sein könnte, der allein durch die vorangestellte Psychoedukation erzielt wurde. Erwähnenswert ist hier allerdings, dass die günstigen Auswirkungen der Psychoedukation (Reduktion von negativen Emotionen, Grübeln und anderen psychischen Schwierigkeiten im Zusammenhang mit dem Tinnitus) nur bei der mit der achtsamkeitsbasierten Methode behandelten Gruppe bis zum Follow Up anhielten oder noch verstärkt wurden, nicht jedoch bei der Gruppe, die das Entspannungsverfahren erlernt hatte. (Philippot et al. 2012)

Eine kontrollierte klinische Studie von Sadlier et al. mit einer kombinierten Intervention aus kognitiver Verhaltenstherapie und Achtsamkeitsmeditation verglich zwei Gruppen mit insgesamt 25 konsekutiv aufgeteilten Patienten (Sadlier et al. 2008). Die Kontrollgruppe erhielt die viermal jeweils eine Stunde umfassende Behandlung mit einer Wartezeit von drei Monaten nach der Therapiegruppe und wurde zusätzlich zu den Zeitpunkten zum Studienbeginn und nach der Therapiephase noch zum Ende ihrer Wartezeit evaluiert. Die Ergebnisse der erhobenen Fragebögen zeigten signifikante Verbesserungen beider Gruppen zum Zeitpunkt nach der Therapie im Vergleich zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn. Während der Wartezeit zeigten sich bei der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen. Vier bis sechs Monate nach der Therapie beantworteten 60 % der Teilnehmer die verschickten Follow-up-Fragebögen – zwölf davon (= 80 %) beurteilten ihren Zustand direkt nach der Therapie als besser oder viel besser, von diesen steigerten sieben ihre Verbesserungen bis zum Follow Up, bei dreien blieb der Zustand erhalten, bei zwei Teilnehmern verschlechterte er sich (wobei bei diesen seit der Therapie größere Stressoren hinzugekommen waren). (Sadlier et al. 2008)

Gans et al. und Roland et al. untersuchten in Form von Kohortenstudien die Auswirkungen achtsamkeitsbasierter Therapie (Gans et al. 2014; Roland et al. 2015). Beiden Studien liegt das 1979 von Jon Kabat-Zinn ursprünglich für Schmerzpatienten entwickelte Verfahren der Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR) zugrunde, das als Ursprung der achtsamkeitsbasierten Methoden in der westlichen Medizin betrachtet werden kann (Kabat-Zinn 1982). Gans et al. spezifizierten die Methode für Tinnituspatienten (Mindfulness Based Tinnitus Stress Reduction = MBTSR), indem sie tinnitusbezogene Erfahrungen und Empfindungen sowie insbesondere häufig

auftretende Begleiterkrankungen berücksichtigten und zur diesbezüglichen Psychoedukation zusätzliche Kurszeit integrierten (Gans et al. 2014). Die Ergebnisse beider Studien mit jeweils acht wöchentlichen Therapieeinheiten deuten trotz kleiner Stichprobe auf das Potential achtsamkeitsbasierter Intervention hin: Gans et al. ermittelten aus den Fragebogenwerten von acht Teilnehmern mäßige bis große Verbesserungen hinsichtlich der Beeinträchtigung durch den Tinnitus (Gans et al. 2014). Bei der von Roland et al. analysierten Gruppe mit 13 Patienten waren sowohl direkt im Anschluss an die Therapie als auch vier Wochen später statistisch signifikant bessere Werte als vor Therapiebeginn zu verzeichnen (Roland et al. 2015).

Alle erwähnten Studien (einschließlich dieser Arbeit) untersuchten kleinere Stichproben mit Patientenzahlen von 8 - 86. Eine größere Erhebung führten bislang lediglich McKenna et al. durch, die über sechs Jahre hinweg in der bislang größten Kohortenstudie bei insgesamt 182 Tinnituspatienten einer HNO-Fachklinik den Nutzen der oben erwähnten achtwöchigen MBCT evaluierten (McKenna et al. 2018). Zwar handelt es sich um eine Intervention ohne Kontrollbedingung und es bleibt unklar, in welchem Ausmaß Verbesserungen von anderen Faktoren abhängen, jedoch waren auch hier signifikante und reliable positive Effekte auf Tinnitus-assoziierten Distress (50 % der Patienten) und psychisches Wohlbefinden (41 % der Patienten) zu verzeichnen (McKenna et al. 2018).

Was die langfristige Persistenz der günstigen Wirkungen achtsamkeitsbasierter Therapie bei chronischem Tinnitus betrifft, lassen bisherige Studien noch keine eindeutigen Rückschlüsse zu. Follow Up-Phasen wurden teils nicht untersucht (Arif et al. 2017), teils erstreckten sie sich auf mittlere Zeiträume von vier Wochen (Roland et al. 2015) bis maximal sechs Monate (McKenna et al. 2017). Die verfügbaren Daten lassen mit Ausnahme dieser Arbeit eher anhaltende oder gar steigende Verbesserungen vermuten (McKenna et al. 2017; Roland et al. 2015; Gans et al. 2015). Die Tatsache, dass in vorliegender Studie die erzielten Effekte stagnierten, könnte mit dem zeitlichen Rahmen der Therapieeinheiten in Verbindung stehen, der mit zwei intensiven Trainingswochenenden deutlich von der sonstigen Tendenz zu kontinuierlichen, meist wöchentlichen Trainings abweicht. Zur besseren Beurteilung der Langzeitwirkung könnte eine randomisierte kontrollierte Studie mit 54 Patienten von Rademaker et al. beitragen, die aktuell durchgeführt wird und die Nicht-Unterlegenheit achtsamkeitsbasierter kognitiver Therapie im Vergleich zu kognitiver

Verhaltenstherapie bis zu einer Zeitspanne von zwölf Monaten nach Therapieende untersucht (Rademaker et al. 2020). Ohnehin ist jedoch davon auszugehen, dass sowohl für kürzere als auch längerfristige Effekte die auf das achtsamkeitsbasierte Verfahren verwendete Übezeit eine wesentliche Rolle spielt (McKenna et al. 2017; Philippot et al. 2012).

Zur Methodik der jeweils angewandten Verfahren ist festzustellen, dass bei der Mehrheit der Studien eine an der klassischen Achtsamkeit nach Kabat-Zinn orientierte Vorgehensweise zugrunde liegt, die Meditation, Fokus auf die Atmung oder Präsenz im gegenwärtigen Moment beinhaltet (Kabat-Zinn 1982; McKenna et al. 2017; McKenna et al. 2018; Arif et al. 2017; Philippot et al. 2012; Roland et al. 2015; Gans et al. 2014). Wenngleich sich einige Aspekte überschneiden, so ist doch bedeutsam, dass bei der Atemtherapie nach Holl vor allem auch aktive, bewegungsbetonte Anteile und zielgerichtete Vorstellungsübungen einen hohen Stellenwert einnehmen. Insgesamt unterscheiden sich alle Verfahren trotz der achtsamkeitsorientierten Basis zum Teil deutlich hinsichtlich ihrer Struktur, ihres konkreten Inhalts, der Art der Umsetzung und ihres zeitlichen Ablaufs, was die Vergleichbarkeit der Studien und das Treffen zuverlässiger Aussagen erschwert.

Durch das steigende Interesse an achtsamkeitsbasierter Praxis und ihren potentiell gesundheitsfördernden Auswirkungen auf verschiedene Krankheitsbilder und Symptome (z.B. Hofmann und Gómez 2017; Hilton et al. 2017; Lakhan und Schofield 2013), intensiviert sich auch die Erforschung der neuronalen Veränderungen, die nach einer Therapiephase mit Achtsamkeitstraining auftreten können (Zimmerman et al. 2019). Laut einer Übersichtsarbeit von Tang et al. zeichnet sich zunehmende Evidenz dafür ab, dass Achtsamkeitspraxis strukturelle und funktionelle Änderungen in Gehirnarealen hervorrufen kann, die beteiligt sind an Prozessen der Aufmerksamkeit, der Emotionsregulation und der Eigenwahrnehmung (Tang et al. 2015). Insbesondere der anteriore cinguläre Cortex, der präfrontale und parietale Cortex sowie die Amygdala werden mit den Effekten der Achtsamkeitsverfahren in Verbindung gebracht (Hölzel et al. 2007; Tang et al. 2009; Allen et al. 2012; Goldin und Gross 2010; Lutz et al. 2014). Unter anderem diese Bereiche sind auch relevant für die Wahrnehmung von Tinnitus, seine Persistenz und assoziierten Distress (Ridder et al. 2011; Vanneste und Ridder 2012). Trotz dieser Grundlage zeichnen spezifischere Untersuchungen zu den Effekten achtsamkeitsbasierter Tinnitustherapie

auf die funktionellen zerebralen Veränderungen und die subjektive Beeinträchtigung bzw. Tinnitus schwere bisher kein einheitliches Bild: Roland et al. berichteten von erhöhter funktioneller neuronaler Konnektivität frontoparietaler und cingulooperkularer Netzwerke, die verantwortlich sind für Aufmerksamkeit und Fokus (Roland et al. 2015). Diese erhöhte Aktivität ging einher mit einer Verbesserung der Tinnitus symptomatik (Roland et al. 2015). Zimmerman et al. hingegen beobachteten diese Veränderungen im Bereich der Aufmerksamkeitsnetzwerke nicht, jedoch eine geringere funktionelle Konnektivität im Default-Mode-Netzwerk, dem cingulooperkularen Netzwerk und der Amygdala (Zimmerman et al. 2019). Die geringere Konnektivität zwischen der Amygdala und parietalen Bereichen korrelierte negativ mit den erhobenen Fragebogen-Werten des Tinnitus Functional Index (TFI), und könnte aufgrund dessen laut der Autoren möglicherweise als ein Marker der Hirnbildgebung für eine erfolgreiche Behandlung des Tinnitus-Distress gesehen werden (Zimmerman et al. 2019). Als ursächlich für die Diskrepanzen der Studien ziehen Zimmerman et al. einerseits die Unterschiede der jeweils zugrundeliegenden achtsamkeitsbasierten Therapieform in Erwägung, andererseits die geringe Stichprobengröße, die eine reduzierte Reliabilität zur Folge haben kann und möglicherweise die Beobachtbarkeit bestimmter Effekte verhindert (Zimmerman et al. 2019). Hinzu kommt, dass die Grundgesamtheit der Tinnituspatienten als heterogen anzusehen ist und übereinstimmende bzw. sich unterscheidende neuronale Veränderungen verschiedener Subgruppen noch genauer zu erforschen sind (Schmidt et al. 2017).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass ebenso wie in dieser Arbeit in den bisherigen Studien zu achtsamkeitsbasierter Therapie bei chronischem Tinnitus trotz der Vielfalt der Studienmethodik überwiegend positive Tendenzen beobachtet wurden. Zur Beurteilung langfristiger Effekte sind weitere Erhebungen erforderlich.

## **4.2 Einschränkungen der vorliegenden Studie**

Bei vorliegender Arbeit handelt es sich um eine der wenigen randomisiert kontrollierten Studien zu achtsamkeitsbasierter Therapie bei Tinnitus. Dieses Studiendesign kann als Vorgehensweise mit der höchsten Evidenz im Bereich der Einzelstudien eingestuft werden. Dennoch sind bei der Interpretation der Ergebnisse einige Einschränkungen zu berücksichtigen.

#### **4.2.1 Limitationen hinsichtlich des Therapieverfahrens**

Die Tinnitus-Atemtherapie nach Holl ist ein heterogenes Programm, bei dem die Teilnehmer eine freie Auswahl an Übungen gemäß ihrer Präferenz treffen. Diese Variabilität in der Kombination kann von Vorteil sein in Anbetracht der unterschiedlichen Ausgangssituation und Tinnituswahrnehmung der einzelnen Patienten. Allerdings liegt mit der individuellen Übungszusammensetzung eine Variable vor, die schwer zu erfassen ist und die Standardisierbarkeit des Verfahrens herabsetzt.

Zudem ist unklar, inwiefern mögliche Effekte der Atemtherapie vom instruierenden Therapeuten abhängen. Der Einfluss der Behandler auf die Verbesserungsrate der Patienten wird nicht selten unterschätzt (Magnusson et al. 2018). Es könnte durchaus eine Rolle spielen, ob Patienten die Therapieelemente von deren Entwicklerin erlernen, die ihre Methode mit restloser Überzeugung und einem mitreißenden Auftreten lehrt, oder von anderen in die Methode eingewiesenen Trainern oder sie mittels Selbststudium anhand des veröffentlichten Manuals erarbeiten.

Achtsamkeitsbasierte Verfahren zielen ab auf die Präsenz im gegenwärtigen Moment mit seinen verschiedenen Facetten (Körperempfindungen, emotionale Reaktionen, Gedanken, mentale Bilder und Sinneswahrnehmungen) und haben so das Potential die enterozeptive Wahrnehmung zu erhöhen (Creswell 2017). Dies könnte zur Folge haben, dass Teilnehmer ihren Tinnitus verstärkt registrieren, wie auch von Philippot et al. berichtet (Philippot et al. 2012). Auch besteht die Eventualität weiterer unangenehmer Begleiterscheinungen wie Agitation, Angst, Unwohlsein oder Verwirrung, die trotz allgemein empfundener Entspannung und Zufriedenheit auftreten können (Creswell 2017). Zwar sind die positiven Effekte durch Akzeptanz und erleichterte Emotionsregulation wesentlich für achtsamkeitsbasierte Methoden (Bishop et al. 2004), dennoch ist auch der potentielle Einfluss der negativen Begleitwirkungen in Betracht zu ziehen.

Zuletzt ist hier zu bemerken, dass die Atemtherapie nach Holl ein sehr spezielles Programm mit verschiedensten Einflüssen ist, dem zwar wichtige achtsamkeitsbasierte Elemente zugrunde liegen, allerdings auch eine Reihe möglicherweise gewöhnungsbedürftiger Techniken. Je nach persönlicher Offenheit könnte dies die Hemmschwelle zur Durchführung der Übungen erhöhen und die Therapiemotivation mindern.

#### 4.2.2 Methodische Limitationen

Bei der Evaluation der Therapieeffekte wurden ausschließlich Fragebögen zur Selbsterfassung erhoben. Dies impliziert die Möglichkeit, dass Patienten bei der Beantwortung der Fragen zum Bagatellisieren oder Aggravieren neigen und die Ergebnisse nicht die reale Situation widerspiegeln. Zudem könnte die große Menge an Fragen eine verstärkte Fokussierung auf den Tinnitus bewirken. Auch dies hätte möglicherweise Verzerrungen der wahrgenommenen Beeinträchtigung zur Folge und könnte sowohl bei der Therapie- als auch der Kontrollgruppe der Fall sein.

Zwar wurden anhand der Fragebögen viele Faktoren zum Tinnitus und der damit verbundenen Einschränkung erfasst, nicht aber folgende Aspekte des Übeverhaltens, die für den Therapieerfolg durchaus bedeutsam erscheinen: Wurden die Übungen von den Teilnehmern tatsächlich durchgeführt? Wenn ja, wie häufig? Wie sind die Teilnehmer mit den Übungen zurechtgekommen? Erfolgt die vereinbarten Telefonate und wenn ja, wie wurden diese empfunden?

Die Fallzahl der untersuchten Probanden von  $n = 36$  reduziert zum einen die Reliabilität und lässt zum anderen lediglich große Effekte ersichtlich werden.

Bei der Auswahl der Studienpopulation liegen Faktoren vor, die die Generalisierbarkeit der Ergebnisse mindern könnten. Zum einen stammen die untersuchten Patienten allesamt aus einer um den Großraum Aachen zentrierten Region; andere Gebiete wurden nicht berücksichtigt. Zum anderen war bei der Meldung zur Studienteilnahme Eigeninitiative erforderlich und zur planmäßigen Teilnahme musste ein gewisser Aufwand in Kauf genommen werden, was in einem von der Grundgesamtheit abweichenden Klientel resultieren kann.

Ein weiterer zur Beurteilung wichtiger Punkt ist die Studiendauer. Es wurde zwar der Zustand der Teilnehmer 24 Wochen nach Studienbeginn erhoben ( $\cong$  17 Wochen nach dem zweiten Therapiewochenende und 2 Wochen nach dem letzten Nachtreffen), Langzeiteffekte sind allerdings unklar. Aufgrund der schon bei Woche 24 nicht mehr ersichtlichen Effekte kann an einer anhaltenden therapeutischen Wirkung – zumindest in dieser Form ohne weitere Nachbetreuung – gezweifelt werden. Allerdings ist auch in Betracht zu ziehen, dass potentielle Effekte aufgrund der kleinen Stichprobe möglicherweise nicht aufgedeckt wurden. Dies spräche wiederum für die Durchführung einer größeren Studie.



Darüber hinaus ist eine Warteliste als Form der Kontrollbedingung mit Nachteilen behaftet. Die Effekte des Wartens sind generell sehr variabel und schwer kalkulierbar. Laut einer 2011 veröffentlichten Metaanalyse ging die Tinnitusbelastung bei Patienten von Wartelistengruppen während der Wartezeit durchschnittlich zwischen 3% und 8% zurück (Hesser et al. 2011).

In dieser Arbeit wurden zur Ergebnisermittlung lediglich Mittelwerte und deren Standardabweichung herangezogen. Mittelwerte allein sind sehr anfällig für Verzerrung und geben keinerlei Aufschluss zu Überlegungen wie beispielsweise die Entwicklung der einzelnen Patienten im Laufe der vier Zeitpunkte (gleichförmige Veränderungen bei allen Teilnehmern vs. große Schwankungen, die sich gegenseitig ausgleichen).

### **4.3 Fazit und Ausblick**

Die Ergebnisse dieser Pilotstudie deuten darauf hin, dass es sich bei der Tinnitus-Atemtherapie nach Holl um eine vielversprechende Möglichkeit handeln könnte, um die Tinnitusbelastung bei Patienten mit chronischem Tinnitus zu reduzieren. Das Verfahren ist kostengünstig, nicht invasiv und einfach anzuwenden. Die individuelle Gestaltbarkeit ist einerseits von Vorteil hinsichtlich der unterschiedlichen Ausgangssituationen und Persönlichkeiten der Patienten, andererseits erschwert sie die Vergleichbarkeit. Zur genaueren Beurteilung sind weitere prospektive Untersuchungen erforderlich: eine größere Stichprobe, ein längerer Studienzeitraum und insbesondere die Zusammenhänge mit dem Übeverhalten und der Übungsauswahl sind hier von Interesse. Auch die Durchführung mit einem anderen Therapeuten oder in Form der mittlerweile verfügbaren Online-Kurs-Variante könnte zusätzliche Erkenntnisse liefern. Ein weiterer Ansatzpunkt wäre die Erforschung neurobiologischer Veränderungen, die möglicherweise mit den Effekten der Atemtherapie korrelieren.

## 5 Zusammenfassung

Chronischer Tinnitus ist ein ernstzunehmendes Symptom, das bei vielen Betroffenen hohen Leidensdruck erzeugt. Zur Behandlung werden verschiedene Ansätze verfolgt, kausale Therapiemöglichkeiten stehen bislang jedoch nicht zur Verfügung. Achtsamkeitsbasierte Verfahren zeigten positive Effekte bei einigen Krankheitsbildern und geben Anlass zur Annahme, dass sie auch bei Tinnitus Verbesserungen bewirken könnten. Diese Arbeit untersuchte in Form einer randomisierten kontrollierten Pilotstudie die achtsamkeitsbasierte Tinnitus-Atemtherapie nach Holl hinsichtlich ihrer klinischen Wirksamkeit bei Patienten mit chronischem Tinnitus.

Von 36 Patienten erlernte die Hälfte im Rahmen von zwei Trainingswochenenden und vier Nachtreffen die Elemente der Atemtherapie, während die Wartelisten-Kontrollgruppe keine Intervention erhielt. Im Laufe des insgesamt 24 Wochen dauernden Untersuchungszeitraums wurde viermal von beiden Gruppen die aktuelle Belastung durch den Tinnitus sowie die Ausprägung tinnitusbezogener Empfindungen und depressiver Symptome erhoben. Dies erfolgte anhand von vier Fragebögen zur Selbsterfassung: dem Tinnitus-Fragebogen nach Goebel & Hiller, der deutschen Version des Tinnitus Handicap Inventory, numerischen Ratingskalen und dem Beck-Depressions-Inventar. Die Evaluationszeitpunkte beider Gruppen waren zu Studienbeginn (Baseline), zum Ende des zweiten Trainingswochenendes (Woche 7) und zwei Wochen danach (Woche 9 = Final Visit), sowie 24 Wochen nach Beginn (Follow Up). Die Kontrollgruppe erhielt die Therapie nach Studienende.

Zu Studienbeginn zeigten sich weder hinsichtlich demographischer noch klinischer Charakteristika signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Nach der Hauptphase der Intervention ( $\cong$  Woche 9) waren bei den Teilnehmern der Therapiegruppe signifikant bessere Werte des Tinnitus-Fragebogens sowohl im Vergleich zum Studienbeginn als auch im Vergleich mit der Kontrollgruppe zu verzeichnen. Im Vergleich aller vier Zeitpunkte war festzustellen, dass die Werte der Therapiegruppe bei Woche 7, 9 und 24 und bei der Kontrollgruppe bei Woche 9 und 24 signifikant besser waren als zu Studienbeginn. Die Gruppen unterschieden sich bei Woche 7 und 9. Zum Zeitpunkt des Follow Up ( $\cong$  Woche 24) stagnierte die Entwicklung bei beiden Gruppen und sie unterschieden sich nicht mehr. Die Analysen zum Tinnitus Handicap Inventar und zum Beck-Depressions-Inventar stimmten mit den Ergebnissen

des Tinnitus-Fragebogens überein. Die numerischen Ratingskalen wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Das Ansprechen auf die Therapie war nach der Hauptphase der Intervention in der Therapiegruppe höher als in der Kontrollgruppe, zum Studienende nicht mehr.

Insgesamt liefert die vorliegende Arbeit erste vielversprechende Ergebnisse zur achtsamkeitsbasierten Tinnitus-Atemtherapie. Zur besseren Einordnung und Beurteilung bedarf es weiterer Untersuchungen.

## 6 Anhang

### Fragen zur Basisanamnese entsprechend der aktuellen Leitlinie zu chronischem Tinnitus (AWMF online 2015a):

- Auf welchem Ohr hören Sie Ihren Tinnitus? (rechts, links, beidseits, Kopf)?
- Wann hat Ihr Tinnitus begonnen (rechts, links)?
- Hat Ihr Tinnitus urplötzlich oder langsam einschleichend begonnen (rechts, links)?
- Ist Ihr Tinnitus pulsierend? Falls ja, pulsiert er im Herzrhythmus?
- Welche Ursache(n) vermuten Sie für die Entstehung des Tinnitus?
- Ist Ihr Tinnitus nur in der Stille hörbar?
- Kann der Tinnitus durch gewöhnliche Umgebungsgeräusche maskiert werden?
- Übertönt Ihr Tinnitus alle Geräusche?
- Ist die Lautstärke Ihres Tinnitus im Laufe des Tages immer gleich oder schwankend?
- Wird Ihr Tinnitus durch normale Umgebungsgeräusche lauter?
- Ist Ihr Tinnitus tagsüber ständig da? Gibt es Unterbrechungen, wenn ja, wie lange?
- Ist Ihr Tinnitus belastend?
- Ist Ihr Tinnitus quälend? Von Anfang an oder erst später?
- Sind Sie besonders geräuschempfindlich?
- Können Sie den Tinnitus durch selbstgesteuerte Maßnahmen wie zum Beispiel Verlagerung der Aufmerksamkeit, Entspannung oder andere beeinflussen?
- Bemerken Sie oder andere Personen, dass Sie schlechter hören oder verstehen?
- Ist der Tinnitus zusammen mit einer Hörminderung und/oder Ohrdruck aufgetreten?
- Haben Sie Gleichgewichtsstörungen?
- Ist der Tinnitus zusammen mit heftigem Drehschwindel aufgetreten?
- Lässt sich der Tinnitus durch bestimmte Kopfhaltungen bzw. Kieferbewegungen beeinflussen?
- Lässt sich der Tinnitus durch bestimmte Kiefer-/Kaumuskelanspannung beeinflussen?
- Lässt sich der Tinnitus durch körperliche Anstrengung beeinflussen?
- Welche Medikamente nehmen Sie derzeit?
- Wurden Sie wegen schweren Infektionen (z.B. Tuberkulose, Meningitis, Myokarditis, Pneumonie, Malaria etc.) oder einer bösartiger Erkrankung medikamentös behandelt und wenn ja, mit was?
- Fanden Ohr-Operationen oder Verletzungen statt?

- Wurden Sie wegen einer bösartigen Erkrankung im Kopf-Halsbereich bestrahlt?
- Bestehen Herz-Kreislauf- oder Stoffwechselerkrankungen?
- Gibt es Hinweise auf weitere Störungen und Komorbiditäten?

## 6.1 Abkürzungen

ANCOVA	analysis of covariance
ANOVA	analysis of variance
BDI	Beck-Depressions-Inventar
CRF	Case Report Form
DHP	Data Handling Plan
DTL	Deutsche Tinnitus Liga
MBCT	Mindfulness Based Cognitive Therapy
MBSR	Mindfulness Based Stress Reduction
MBTSR	Mindfulness Based Tinnitus Stress Reduction
SOP	Standard Operating Procedure
TF	Tinnitus-Fragebogen
THI	Tinnitus Handicap Inventory
TRI	Tinnitus Research Initiative

## 6.2 Tabellen

**Tabelle 1:** Vergleich der Gruppen hinsichtlich demographischer und tinnitusbezogener Aspekte

**Tabelle 2:** Vergleich der Ausgangswerte beider Gruppen: TF, THI und BDI

**Tabelle 3:** Vergleich der Ausgangswerte beider Gruppen: numerische Ratingskalen

**Tabelle 4:** Vergleich der Gruppen bezüglich weiterer Einflussfaktoren

**Tabelle 5:** ANOVA zum TF über alle Messzeitpunkte;  
Interaktionseffekt Zeit x Gruppe

**Tabelle 6:** ANOVA zum THI über alle Messzeitpunkte;  
Interaktionseffekt Zeit x Gruppe

**Tabelle 7:** ANOVA zu den Ratingskalen über alle Messzeitpunkte;  
Interaktionseffekt Zeit x Gruppe

**Tabelle 8:** ANOVA zum BDI über alle Messzeitpunkte;  
Interaktionseffekt Zeit x Gruppe

## 6.3 Abbildungen

**Abbildung 1:** modifiziert nach Ridder et al. 2011: in die Wahrnehmung von Phantomgeräuschen involvierte Netzwerke des Gehirns

**Abbildung 2:** modifiziert nach Mundbrod aus dem Flowchart der Tinnitus Research Initiative (<https://tinnitusresearch.net/index.php/for-clinicians/diagnostic-flowchart>): Schema zur Tinnitusdiagnostik

**Abbildung 3:** Aufbau der Studie und zeitlicher Ablauf

**Abbildung 4:** Vergleich der Gruppen anhand des TF über alle Messzeitpunkte

## 7 Literaturverzeichnis

Adamchic, Ilya; Tass, Peter Alexander; Langguth, Berthold; Hauptmann, Christian; Koller, Michael; Schecklmann, Martin et al. (2012): Linking the Tinnitus Questionnaire and the subjective Clinical Global Impression: which differences are clinically important? In: *Health and quality of life outcomes* 10, S. 79. DOI: 10.1186/1477-7525-10-79.

Allen, Micah; Dietz, Martin; Blair, Karina S.; van Beek, Martijn; Rees, Geraint; Vestergaard-Poulsen, Peter et al. (2012): Cognitive-affective neural plasticity following active-controlled mindfulness intervention. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 32 (44), S. 15601–15610. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2957-12.2012.

Argstatter, Heike; Grapp, Miriam; Hutter, Elisabeth; Plinkert, Peter K.; Bolay, Hans-Volker (2015): The effectiveness of neuro-music therapy according to the Heidelberg model compared to a single session of educational counseling as treatment for tinnitus: a controlled trial. In: *Journal of psychosomatic research* 78 (3), S. 285–292. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.08.012.

Arif, M.; Sadlier, M.; Rajenderkumar, D.; James, J.; Tahir, T. (2017): A randomised controlled study of mindfulness meditation versus relaxation therapy in the management of tinnitus. In: *Journal of Laryngology & Otology* 131 (6), S. 501–507. DOI: 10.1017/S002221511700069X.

AWMF online (2015a): Chronischer Tinnitus; S3-Leitlinie. Unter Mitarbeit von Hans P. Zenner, Wolfgang Delb, B. Langguth, Birgit Kröner-Herwig, Burkhard Jäger, Ingrid Peroz et al. Hg. v. AWMF online. Online verfügbar unter [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/017-064I\\_S3\\_Chronischer\\_Tinnitus\\_2015-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-064I_S3_Chronischer_Tinnitus_2015-02.pdf), zuletzt geprüft am 20.06.2019.

AWMF online (2015b): Unipolare Depression; S3-Leitlinie. Unter Mitarbeit von M. Härter, A. Jansen, L. Kriston, S. Leucht und M. Berger. Hg. v. AWMF online. Online verfügbar unter [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/nvl-005I\\_S3\\_Unipolare\\_Depression\\_2017-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/nvl-005I_S3_Unipolare_Depression_2017-05.pdf).

Baguley, David M. (2013): Tinnitus and Hyperacusis in Literature, Film, and Music. In: David M. Baguley und Marc Fagelson (Hg.): Tinnitus. Clinical and Research Perspectives. San Diego: Plural Publishing Inc, S. 1–12. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=xH9FDAAAQBAJ&pg=PA7&lpg=PA7&dq=bob+dylan+tinnitus+songtext&source=bl&ots=wQiCvUPVT0&sig=ACfU3U0E-To3aH-SJCzPmWU0dy3aOVr7oA&hl=de&sa=X&ved=2ahUKEwjp6KWLlKbIAhVCKFAKHYSAtI6AEwBHoECAgQAQ#v=onepage&q=bob%20dylan%20tinnitus%20songtext&f=false>, zuletzt geprüft am 19.10.2019.

Basura, Gregory J.; Koehler, Seth D.; Shore, Susan E. (2015): Bimodal stimulus timing-dependent plasticity in primary auditory cortex is altered after noise exposure with and without tinnitus. In: *Journal of neurophysiology* 114 (6), S. 3064–3075. DOI: 10.1152/jn.00319.2015.

- Bauer, Carol A.; Berry, Jennifer L.; Brozoski, Thomas J. (2017): The effect of tinnitus retraining therapy on chronic tinnitus: A controlled trial. In: *Laryngoscope investigative otolaryngology* 2 (4), S. 166–177. DOI: 10.1002/lio2.76.
- Beck, A. T.; Beamesderfer, A. (1974): Assessment of depression: the depression inventory. In: *Modern problems of pharmacopsychiatry* 7 (0), S. 151–169. DOI: 10.1159/000395074.
- Beck, A. T.; Steer, R. A. (1984): Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. In: *Journal of clinical psychology* 40 (6), S. 1365–1367. DOI: 10.1002/1097-4679(198411)40:6<1365::aid-jclp2270400615>3.0.co;2-d.
- Biesinger, E.; Groth, A.; Höing, R.; Hölzl, M. (2015): Somatosensorischer Tinnitus. In: *HNO* 63 (4), S. 266–271. DOI: 10.1007/s00106-014-2971-9.
- Biesinger, E.; Heiden, C.; Greimel, V.; Lendle, T.; Höing, R.; Albegger, K. (1998): Strategien in der ambulanten Behandlung des Tinnitus. In: *HNO* 46 (2), S. 157–169.
- Bishop, Scott R.; Lau, Mark; Shapiro, Shauna; Carlson, Linda; Anderson, Nicole D.; Carmody, James et al. (2004): Mindfulness: A Proposed Operational Definition. In: *Clinical Psychology: Science and Practice* 11 (3), S. 230–241. DOI: 10.1093/clipsy.bph077.
- Caspary, Donald M.; Llano, Daniel A. (2017): Auditory thalamic circuits and GABAA receptor function: Putative mechanisms in tinnitus pathology. In: *Hearing research* 349, S. 197–207. DOI: 10.1016/j.heares.2016.08.009.
- Cederroth, Christopher R.; Dyhrfeld-Johnsen, Jonas; Langguth, Berthold (2018): An update: emerging drugs for tinnitus. In: *Expert opinion on emerging drugs* 23 (4), S. 251–260. DOI: 10.1080/14728214.2018.1555240.
- Cima, Rilana F. F.; Maes, Iris H.; Joore, Manuela A.; Scheyen, Dyon JWM; El Refaie, Amr; Baguley, David M. et al. (2012): Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomised controlled trial. In: *The Lancet* 379 (9830), S. 1951–1959. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60469-3.
- Cima, Rilana F. F.; Vlaeyen, Johan W. S.; Maes, Iris H. L.; Joore, Manuela A.; Anteunis, Lucien J. C. (2011): Tinnitus interferes with daily life activities: a psychometric examination of the Tinnitus Disability Index. In: *Ear and hearing* 32 (5), S. 623–633. DOI: 10.1097/AUD.0b013e31820dd411.
- Coles, R. R.; Hallam, R. S. (1987): Tinnitus and its management. In: *British medical bulletin* 43 (4), S. 983–998. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072230.
- Creswell, J. David (2017): Mindfulness Interventions. In: *Annual review of psychology* 68, S. 491–516. DOI: 10.1146/annurev-psych-042716-051139.
- Demeester, K.; van Wieringen, A.; Hendrickx, J. J.; Topsakal, V.; Fransen, E.; van Laer, L. et al. (2007): Prevalence of tinnitus and audiometric shape. In: *B-ENT* 3 Suppl 7, S. 37–49.



Doan, Lisa; Manders, Toby; Wang, Jing (2015): Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. In: *Neural plasticity* 2015, S. 504691. DOI: 10.1155/2015/504691.

Feldmann, Harald (1998a): Medizinhistorisches und Kulturhistorisches zum Tinnitus. In: Harald Feldmann und Thomas Lenarz (Hg.): Tinnitus. Grundlagen einer rationalen Diagnostik und Therapie; 16 Tabellen. 2., überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, S. 1–34.

Feldmann, Harald (1998b): Pathophysiologie des Tinnitus. Klassifikation und Pathophysiologie des Tinnitus. In: Harald Feldmann und Thomas Lenarz (Hg.): Tinnitus. Grundlagen einer rationalen Diagnostik und Therapie; 16 Tabellen. 2., überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, S. 35–76.

Flor, Herta; Nikolajsen, Lone; Staehelin Jensen, Troels (2006): Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? In: *Nature reviews. Neuroscience* 7 (11), S. 873–881. DOI: 10.1038/nrn1991.

Galazyuk, Alexander V.; Wenstrup, Jeffrey J.; Hamid, Mohamed A. (2012): Tinnitus and underlying brain mechanisms. In: *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 20 (5), S. 409–415. DOI: 10.1097/MOO.0b013e3283577b81.

Gallus, Silvano; Lugo, Alessandra; Garavello, Werner; Bosetti, Cristina; Santoro, Eugenio; Colombo, Paolo et al. (2015): Prevalence and Determinants of Tinnitus in the Italian Adult Population. In: *Neuroepidemiology* 45 (1), S. 12–19. DOI: 10.1159/000431376.

Gans, Jennifer J.; Cole, Michael A.; Greenberg, Benjamin (2015): Sustained benefit of mindfulness-based tinnitus stress reduction (MBTSR) in adults with chronic tinnitus: a pilot study. In: *Mindfulness* 6, S. 1232–1234. DOI: 10.1007/s12671-015-0403-x.

Gans, Jennifer J.; O'Sullivan, Patricia; Bircheff, Vallena (2014): Mindfulness Based Tinnitus Stress Reduction Pilot Study. A Symptom Perception-Shift Program. In: *Mindfulness* 5, S. 322–333.

Goebel, G. (2015): Psychische Komorbidität bei Tinnitus. In: *HNO* 63 (4), S. 272–282. DOI: 10.1007/s00106-014-2977-3.

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]. In: *HNO* 42(= (3), 166-172&primo\_mobile=1.

Goebel, G.; Hiller, W. (1998): Tinnitus-Fragebogen (TF): Ein Instrument zur Erfassung von Belastung und Schweregrad bei Tinnitus (Handanweisung). Göttingen: Hogrefe.

Goldin, Philippe R.; Gross, James J. (2010): Effects of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on emotion regulation in social anxiety disorder. In: *Emotion (Washington, D.C.)* 10 (1), S. 83–91. DOI: 10.1037/a0018441.

Hasson, D.; Theorell, T.; Westerlund, H.; Canlon, B. (2010): Prevalence and characteristics of hearing problems in a working and non-working Swedish

population. In: *Journal of epidemiology and community health* 64 (5), S. 453–460. DOI: 10.1136/jech.2009.095430.

Hautzinger, M.; Bailer, M.; Worall, H.; Keller, F. (1994): Beck-Depressions-Inventar (BDI). Testhandbuch. Bern: Hans Huber.

Herraiz, Carlos; Diges, I.; Cobo, P.; Aparicio, J. M.; Toledano, A. (2010): Auditory discrimination training for tinnitus treatment: the effect of different paradigms. In: *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* 267 (7), S. 1067–1074. DOI: 10.1007/s00405-009-1182-6.

Hesse, Gerhard (2016a): Tinnitus - Diagnostik. In: Gerhard Hesse (Hg.): Tinnitus. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, S. 74–107.

Hesse, Gerhard (2016b): Tinnitus - Pathophysiologie (I). In: Gerhard Hesse (Hg.): Tinnitus. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, S. 25–46.

Hesser, Hugo; Weise, Cornelia; Rief, Winfried; Andersson, Gerhard (2011): The effect of waiting: A meta-analysis of wait-list control groups in trials for tinnitus distress. In: *Journal of psychosomatic research* 70 (4), S. 378–384. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.12.006.

Hiller, Wolfgang; Goebel, Gerhard (2007): When tinnitus loudness and annoyance are discrepant: audiological characteristics and psychological profile. In: *Audiology & neuro-otology* 12 (6), S. 391–400. DOI: 10.1159/000106482.

Hilton, Lara; Hempel, Susanne; Ewing, Brett A.; Apaydin, Eric; Xenakis, Lea; Newberry, Sydne et al. (2017): Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. In: *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 51 (2), S. 199–213. DOI: 10.1007/s12160-016-9844-2.

Hoare, Derek J.; Kowalkowski, Victoria L.; Kang, Sujin; Hall, Deborah A. (2011): Systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials examining tinnitus management. In: *The Laryngoscope* 121 (7), S. 1555–1564. DOI: 10.1002/lary.21825.

Hoare, Derek J.; Stacey, Paula C.; Hall, Deborah A. (2010): The efficacy of auditory perceptual training for tinnitus: a systematic review. In: *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 40 (3), S. 313–324. DOI: 10.1007/s12160-010-9213-5.

Hobson, Jonathan; Chisholm, Edward; El Refaie, Amr (2012): Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 11, CD006371. DOI: 10.1002/14651858.CD006371.pub3.

Hofmann, Stefan G.; Gómez, Angelina F. (2017): Mindfulness-Based Interventions for Anxiety and Depression. In: *The Psychiatric clinics of North America* 40 (4), S. 739–749. DOI: 10.1016/j.psc.2017.08.008.

Holl, Maria (2011): Die Tinnitus-Atemtherapie. Das Selbsthilfeprogramm von Maria Holl. Hannover: Schlütersche. Online verfügbar unter <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=771023>.

Hölzel, Britta K.; Ott, Ulrich; Hempel, Hannes; Hackl, Andrea; Wolf, Katharina; Stark, Rudolf; Vaitl, Dieter (2007): Differential engagement of anterior cingulate and adjacent medial frontal cortex in adept meditators and non-meditators. In: *Neuroscience letters* 421 (1), S. 16–21. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.04.074.

Kabat-Zinn, Jon (1982): An outpatient program in behavioral medicine for chronic pain patients based on the practice of mindfulness meditation: Theoretical considerations and preliminary results. In: *General Hospital Psychiatry* 4 (1), S. 33–47. DOI: 10.1016/0163-8343(82)90026-3.

Kaltenbach, James A.; Zacharek, Mark A.; Zhang, Jinsheng; Frederick, Sarah (2004): Activity in the dorsal cochlear nucleus of hamsters previously tested for tinnitus following intense tone exposure. In: *Neuroscience letters* 355 (1-2), S. 121–125. DOI: 10.1016/j.neulet.2003.10.038.

Kim, Hyung-Jong; Lee, Hyo-Jeong; An, Soo-Youn; Sim, Songyong; Park, Bumjung; Kim, Si Whan et al. (2015): Analysis of the prevalence and associated risk factors of tinnitus in adults. In: *PloS one* 10 (5), e0127578. DOI: 10.1371/journal.pone.0127578.

Kircher, Matthew L.; Leonetti, John P.; Marzo, Sam J.; Standring, Bob (2008): Neuroradiologic Assessment of Pulsatile Tinnitus. In: *Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 139 (2\_suppl), P144-P144. DOI: 10.1016/j.otohns.2008.05.380.

Kleinjung, Tobias; Fischer, Birgit; Langguth, Berthold; Sand, Philipp; Hajak, Göran; Dvorakova, Jana; Eichhammer, Peter (2007): Validierung einer deutschsprachigen Version des „Tinnitus Handicap Inventory“. In: *Psychiat Prax* 34 (S 1), S. 140–142. DOI: 10.1055/s-2006-940218.

Kostev, Karel; Alymova, Svetlana; Kössl, Manfred; Jacob, Louis (2019): Risk Factors for Tinnitus in 37,692 Patients Followed in General Practices in Germany. In: *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 40 (4), S. 436–440. DOI: 10.1097/MAO.0000000000002161.

Kreuzer, Peter M.; Goetz, Monika; Holl, Maria; Schecklmann, Martin; Landgrebe, Michael; Staudinger, Susanne; Langguth, Berthold (2012): Mindfulness-and body-psychotherapy-based group treatment of chronic tinnitus: a randomized controlled pilot study. In: *BMC complementary and alternative medicine* 12, S. 235. DOI: 10.1186/1472-6882-12-235.

Kreuzer, Peter M.; Landgrebe, Michael; Vielsmeier, Veronika; Kleinjung, Tobias; Ridder, Dirk de; Langguth, Berthold (2014): Trauma-associated tinnitus. In: *The Journal of head trauma rehabilitation* 29 (5), S. 432–442. DOI: 10.1097/HTR.0b013e31829d3129.

Kreuzer, Peter M.; Vielsmeier, Veronika; Langguth, Berthold (2013): Chronic tinnitus: an interdisciplinary challenge. In: *Deutsches Arzteblatt international* 110 (16), S. 278–284. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0278.

Krog, Norun Hjertager; Engdahl, Bo; Tambs, Kristian (2010): The association between tinnitus and mental health in a general population sample: results from the HUNT Study. In: *Journal of psychosomatic research* 69 (3), S. 289–298. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2010.03.008.

Lakhan, Shaheen E.; Schofield, Kerry L. (2013): Mindfulness-based therapies in the treatment of somatization disorders: a systematic review and meta-analysis. In: *PloS one* 8 (8), e71834. DOI: 10.1371/journal.pone.0071834.

Landgrebe, Michael; Zeman, Florian; Koller, Michael; Eberl, Yvonne; Mohr, Markus; Reiter, Jean et al. (2010): The Tinnitus Research Initiative (TRI) database: a new approach for delineation of tinnitus subtypes and generation of predictors for treatment outcome. In: *BMC medical informatics and decision making* 10, S. 42. DOI: 10.1186/1472-6947-10-42.

Langguth, B.; Goodey, R.; Azevedo, A.; Bjorne, A.; Cacace, A.; Crocetti, A. et al. (2007): Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006. In: Berthold Langguth (Hg.): *Tinnitus. Pathophysiology and treatment*; [conference held in Regensburg Germany 2006], Bd. 166. 1. ed. Amsterdam [u.a.]: Elsevier (Progress in Brain Research, 166), S. 525–536.

Langguth, Berthold (2011): A review of tinnitus symptoms beyond ‚ringing in the ears‘: a call to action. In: *Current medical research and opinion* 27 (8), S. 1635–1643. DOI: 10.1185/03007995.2011.595781.

Langguth, Berthold; Elgoyhen, Ana Belen; Cederroth, Christopher R. (2019): Therapeutic Approaches to the Treatment of Tinnitus. In: *Annual review of pharmacology and toxicology* 59, S. 291–313. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021556.

Langguth, Berthold; Elgoyhen, Ana Belén (2011): Emerging pharmacotherapy of tinnitus. In: *Expert opinion on emerging drugs* 16 (4), S. 603–606. DOI: 10.1517/14728214.2011.644273.

Langguth, Berthold; Kreuzer, Peter M.; Kleinjung, Tobias; Ridder, Dirk de (2013): Tinnitus: causes and clinical management. In: *The Lancet Neurology* 12 (9), S. 920–930. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70160-1.

Leaver, Amber M.; Seydell-Greenwald, Anna; Turesky, Ted K.; Morgan, Susan; Kim, Hung J.; Rauschecker, Josef P. (2012): Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress. In: *Frontiers in systems neuroscience* 6, S. 21. DOI: 10.3389/fnsys.2012.00021.

Lee, Dong-Hee; Kim, Young Soo; Chae, Hiun Suk; Han, Kyungdo (2018): Nationwide analysis of the relationships between mental health, body mass index and tinnitus in premenopausal female adults in Korea: 2010-2012 KNHANES. In: *Scientific reports* 8 (1), S. 7028. DOI: 10.1038/s41598-018-25576-5.

Lenarz, Thomas (1998): Allgemeine Diagnostik und Differentialdiagnose. In: Harald Feldmann und Thomas Lenarz (Hg.): Tinnitus. Grundlagen einer rationalen Diagnostik und Therapie; 16 Tabellen. 2., überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme, S. 84–93.

Lutz, Jacqueline; Herwig, Uwe; Opialla, Sarah; Hittmeyer, Anna; Jäncke, Lutz; Rufer, Michael et al. (2014): Mindfulness and emotion regulation—an fMRI study. In: *Social cognitive and affective neuroscience* 9 (6), S. 776–785. DOI: 10.1093/scan/nst043.

Magnusson, Kristoffer; Andersson, Gerhard; Carlbring, Per (2018): The consequences of ignoring therapist effects in trials with longitudinal data: A simulation study. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 86 (9), S. 711–725. DOI: 10.1037/ccp0000333.

Martines, Francesco; Sireci, Federico; Cannizzaro, Emanuele; Costanzo, Roberta; Martines, Enrico; Mucia, Mariana et al. (2015): Clinical observations and risk factors for tinnitus in a Sicilian cohort. In: *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* 272 (10), S. 2719–2729. DOI: 10.1007/s00405-014-3275-0.

Martinez-Devesa, Pablo; Perera, Rafael; Theodoulou, Megan; Waddell, Angus (2010): Cognitive behavioural therapy for tinnitus. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (9), CD005233. DOI: 10.1002/14651858.CD005233.pub3.

Mattox, Douglas E.; Hudgins, Patricia (2008): Algorithm for evaluation of pulsatile tinnitus. In: *Acta oto-laryngologica* 128 (4), S. 427–431. DOI: 10.1080/00016480701840106.

McCombe, A.; Baguley, D.; Coles, R.; McKenna, L.; McKinney, C.; Windle-Taylor, P. (2001): Guidelines for the grading of tinnitus severity: the results of a working group commissioned by the British Association of Otolaryngologists, Head and Neck Surgeons, 1999. In: *Clinical otolaryngology and allied sciences* 26 (5), S. 388–393. DOI: 10.1046/j.1365-2273.2001.00490.x.

McCormack, Abby; Edmondson-Jones, Mark; Somerset, Sarah; Hall, Deborah (2016): A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. In: *Hearing research* 337, S. 70–79. DOI: 10.1016/j.heares.2016.05.009.

McKenna, L.; Marks, E. M.; Hallsworth, C. A.; Schaette, R. (2017): Mindfulness-Based Cognitive Therapy as a Treatment for Chronic Tinnitus: A Randomized Controlled Trial. In: *Psychotherapy & Psychosomatics* 86 (6), S. 351–361. DOI: 10.1159/000478267.

McKenna, Laurence; Marks, Elizabeth M.; Vogt, Florian (2018): Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Chronic Tinnitus: Evaluation of Benefits in a Large Sample of Patients Attending a Tinnitus Clinic. In: *Ear and hearing* 39 (2), S. 359–366. DOI: 10.1097/AUD.0000000000000491.

Meng, Zhaoli; Liu, Shixi; Zheng, Yun; Phillips, John S. (2011): Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (10), CD007946. DOI: 10.1002/14651858.CD007946.pub2.

Møller, Aage R. (2011): Pathology of the Auditory System that Can Cause Tinnitus. In: Aage R. Møller und Tobias Kleinjung (Hg.): Textbook of tinnitus. New York, NY [u.a.]: Springer, S. 77–93.

Mühlnickel, W.; Elbert, T.; Taub, E.; Flor, H. (1998): Reorganization of auditory cortex in tinnitus. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (17), S. 10340–10343. DOI: 10.1073/pnas.95.17.10340.

Mundbrod, Nicolas: Diagnostic Flowchart - Tinnitus Research Initiative. Online verfügbar unter <https://tinnitusresearch.net/index.php/for-clinicians/diagnostic-flowchart>, zuletzt geprüft am 11.07.2019.

Mundbrod, Nicolas (2020a.000Z): TRI Mission - Tinnitus Research Initiative. Online verfügbar unter <https://www.tinnitusresearch.net/index.php/about-tri/tri-mission>, zuletzt aktualisiert am 05.05.2020.000Z, zuletzt geprüft am 05.05.2020.

Mundbrod, Nicolas (2020b.000Z): Tinnitus Database - Tinnitus Research Initiative. Online verfügbar unter <https://www.tinnitusresearch.net/index.php/for-researchers/tinnitus-database>, zuletzt aktualisiert am 05.05.2020.000Z, zuletzt geprüft am 05.05.2020.

Mundbrod, Nicolas (2020c.000Z): Diagnostic Flowchart - Tinnitus Research Initiative. Online verfügbar unter <https://www.tinnitusresearch.net/index.php/for-clinicians/diagnostic-flowchart>, zuletzt aktualisiert am 05.05.2020.000Z, zuletzt geprüft am 05.05.2020.

Mundbrod, Nicolas (2020d.000Z): Resources - Tinnitus Research Initiative. Online verfügbar unter <https://www.tinnitusresearch.net/index.php/for-researchers/resources>, zuletzt aktualisiert am 24.05.2020.000Z, zuletzt geprüft am 24.05.2020.

Newman, C. W.; Jacobson, G. P.; Spitzer, J. B. (1996): Development of the Tinnitus Handicap Inventory. In: *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 122 (2), S. 143–148. DOI: 10.1001/archotol.1996.01890140029007.

Newman, C. W.; Sandridge, S. A.; Jacobson, G. P. (1998): Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. In: *Journal of the American Academy of Audiology* 9 (2), S. 153–160.

Nondahl, David M.; Cruickshanks, Karen J.; Huang, Guan-Hua; Klein, Barbara E. K.; Klein, Ron; Nieto, F. Javier; Tweed, Ted S. (2011): Tinnitus and its risk factors in the Beaver Dam offspring study. In: *International Journal of Audiology* 50 (5), S. 313–320. DOI: 10.3109/14992027.2010.551220.

Noreña, Arnaud Jean (2011): An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 35 (5), S. 1089–1109. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.11.003.

Oiticica, Jeanne; Bittar, Roseli Saraiva Moreira (2015): Tinnitus prevalence in the city of São Paulo. In: *Brazilian journal of otorhinolaryngology* 81 (2), S. 167–176. DOI: 10.1016/j.bjorl.2014.12.004.

Philippot, Pierre; Nef, François; Clauw, Lucy; Romrée, Marie de; Segal, Zindel (2012): A randomized controlled trial of mindfulness-based cognitive therapy for treating tinnitus. In: *Clinical psychology & psychotherapy* 19 (5), S. 411–419. DOI: 10.1002/cpp.756.

Phillips, John S.; McFerran, Don (2010): Tinnitus Retraining Therapy (TRT) for tinnitus. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (3), CD007330. DOI: 10.1002/14651858.CD007330.pub2.

Pignone, Michael P.; Gaynes, Bradley N.; Rushton, Jerry L.; Burchell, Catherine Mills; Orleans, C. Tracy; Mulrow, Cynthia D.; Lohr, Kathleen N. (2002): Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. In: *Annals of internal medicine* 136 (10), S. 765–776. DOI: 10.7326/0003-4819-136-10-200205210-00013.

Rademaker, M. M.; Stegeman, I.; Ho-Kang-You, K. E.; Stokroos, R. J.; Smit, A. L. (2019): The Effect of Mindfulness-Based Interventions on Tinnitus Distress. A Systematic Review. In: *Frontiers in neurology* 10, S. 1135. DOI: 10.3389/fneur.2019.01135.

Rademaker, M. M.; Stegeman, I.; Liefink, A.; Somers, M.; Stokroos, R.; Smit, A. L. (2020): MinT-trial: Mindfulness versus cognitive behavioural therapy in Tinnitus patients: protocol for a randomised controlled, non-inferiority trial. In: *BMJ open* 10 (2), e033210. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033210.

Rauschecker, Josef P.; May, Elisabeth S.; Maudoux, Audrey; Ploner, Markus (2015): Frontostriatal Gating of Tinnitus and Chronic Pain. In: *Trends in cognitive sciences* 19 (10), S. 567–578. DOI: 10.1016/j.tics.2015.08.002.

Ridder, Dirk de; Elgoyhen, Ana Belen; Romo, Ranulfo; Langguth, Berthold (2011): Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (20), S. 8075–8080. DOI: 10.1073/pnas.1018466108.

Roberts, L. E. (2018): Neuronale Plastizität und ihre auslösenden Bedingungen bei Tinnitus. In: *HNO* 66 (3), S. 172–178. DOI: 10.1007/s00106-017-0449-2.

Roberts, Larry E.; Eggermont, Jos J.; Caspary, Donald M.; Shore, Susan E.; Melcher, Jennifer R.; Kaltenbach, James A. (2010): Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (45), S. 14972–14979. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4028-10.2010.

Robertson, Donald; Bester, Christofer; Vogler, Darryl; Mulders, Wilhelmina H. A. M. (2013): Spontaneous hyperactivity in the auditory midbrain: relationship to afferent input. In: *Hearing research* 295, S. 124–129. DOI: 10.1016/j.heares.2012.02.002.

Roland, L. T.; Lenze, E. J.; Hardin, F. M.; Kallogjeri, D.; Nicklaus, J.; Wineland, A. M. et al. (2015): Effects of mindfulness based stress reduction therapy on subjective bother and neural connectivity in chronic tinnitus. In: *Otolaryngology Head & Neck Surgery* 152 (5), S. 919–926. DOI: 10.1177/0194599815571556.

Rosing, Susanne Nemholt; Schmidt, Jesper Hvass; Wedderkopp, Niels; Baguley, David M. (2016): Prevalence of tinnitus and hyperacusis in children and adolescents: a systematic review. In: *BMJ open* 6 (6), e010596. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010596.

Sadlier, M.; Stephens, S. D.; Kennedy, V. (2008): Tinnitus rehabilitation: a mindfulness meditation cognitive behavioural therapy approach. In: *Journal of Laryngology & Otology* 122 (1), S. 31–37.

Salazar, James W.; Meisel, Karl; Smith, Eric R.; Quiggle, Aaron; McCoy, David B.; Amans, Matthew R. (2019): Depression in Patients with Tinnitus: A Systematic Review. In: *Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 194599819835178. DOI: 10.1177/0194599819835178.

Schecklmann, Martin; Vielsmeier, Veronika; Steffens, Thomas; Landgrebe, Michael; Langguth, Berthold; Kleinjung, Tobias (2012): Relationship between Audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of tinnitus generation. In: *PloS one* 7 (4), e34878. DOI: 10.1371/journal.pone.0034878.

Schlee, Winfried; Weisz, Nathan; Bertrand, Olivier; Hartmann, Thomas; Elbert, Thomas (2008): Using auditory steady state responses to outline the functional connectivity in the tinnitus brain. In: *PloS one* 3 (11), e3720. DOI: 10.1371/journal.pone.0003720.

Schmidt, Sara A.; Carpenter-Thompson, Jake; Husain, Fatima T. (2017): Connectivity of precuneus to the default mode and dorsal attention networks: A possible invariant marker of long-term tinnitus. In: *NeuroImage. Clinical* 16, S. 196–204. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.07.015.

Searchfield, Grant; Magnusson, Jane; Shakes, Georgina; Biesinger, Eberhard; Kong, Orianna (2011): Counseling and Psycho-Education for Tinnitus Management. In: Aage R. Møller und Tobias Kleinjung (Hg.): *Textbook of tinnitus*. New York, NY [u.a.]: Springer, S. 535–556.

Sereda, Magdalena; Xia, Jun; El Refaie, Amr; Hall, Deborah A.; Hoare, Derek J. (2018): Sound therapy (using amplification devices and/or sound generators) for tinnitus. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 12, CD013094. DOI: 10.1002/14651858.CD013094.pub2.

Shargorodsky, Josef; Curhan, Gary C.; Farwell, Wildon R. (2010): Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. In: *The American journal of medicine* 123 (8), S. 711–718. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.02.015.

Sismanis, Aristides (2011): Pulsatile tinnitus: contemporary assessment and management. In: *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery* 19 (5), S. 348–357. DOI: 10.1097/MOO.0b013e3283493fd8.

Stein, Alwina; Wunderlich, Robert; Lau, Pia; Engell, Alva; Wollbrink, Andreas; Shaykevich, Alex et al. (2016): Clinical trial on tonal tinnitus with tailor-made notched music training. In: *BMC neurology* 16, S. 38. DOI: 10.1186/s12883-016-0558-7.



- Tang, Yi-Yuan; Hölzel, Britta K.; Posner, Michael I. (2015): The neuroscience of mindfulness meditation. In: *Nature reviews. Neuroscience* 16 (4), S. 213–225. DOI: 10.1038/nrn3916.
- Tang, Yi-Yuan; Ma, Yinghua; Fan, Yaxin; Feng, Hongbo; Wang, Junhong; Feng, Shigang et al. (2009): Central and autonomic nervous system interaction is altered by short-term meditation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (22), S. 8865–8870. DOI: 10.1073/pnas.0904031106.
- Theodoroff, Sarah M.; Folmer, Robert L. (2013): Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for chronic tinnitus: a critical review. In: *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 34 (2), S. 199–208. DOI: 10.1097/mao.0b013e31827b4d46.
- van Hecke, O.; Torrance, N.; Smith, B. H. (2013): Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. In: *British journal of anaesthesia* 111 (1), S. 13–18. DOI: 10.1093/bja/aet123.
- Vanneste, Sven; Faber, Margriet; Langguth, Berthold; Ridder, Dirk de (2016): The neural correlates of cognitive dysfunction in phantom sounds. In: *Brain research* 1642, S. 170–179. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.03.016.
- Vanneste, Sven; Plazier, Mark; van der Loo, Elsa; van Heyning, Paul de; Congedo, Marco; Ridder, Dirk de (2010): The neural correlates of tinnitus-related distress. In: *NeuroImage* 52 (2), S. 470–480. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.029.
- Vanneste, Sven; Ridder, Dirk de (2012): The auditory and non-auditory brain areas involved in tinnitus. An emergent property of multiple parallel overlapping subnetworks. In: *Frontiers in systems neuroscience* 6, S. 31. DOI: 10.3389/fnsys.2012.00031.
- Vanneste, Sven; Ridder, Dirk de (2016): Deafferentation-based pathophysiological differences in phantom sound: Tinnitus with and without hearing loss. In: *NeuroImage* 129, S. 80–94. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.12.002.
- Veile, Annette; Zimmermann, Heiko; Lorenz, Eva; Becher, Heiko (2018): Is smoking a risk factor for tinnitus? A systematic review, meta-analysis and estimation of the population attributable risk in Germany. In: *BMJ open* 8 (2), e016589. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016589.
- Williams, John W.; Noël, Polly Hitchcock; Cordes, Jeffrey A.; Ramirez, Gilbert; Pignone, Michael (2002): Is this patient clinically depressed? In: *JAMA* 287 (9), S. 1160–1170. DOI: 10.1001/jama.287.9.1160.
- Zenner, Hans-Peter; Delb, Wolfgang; Kröner-Herwig, Birgit; Jäger, Burkhard; Peroz, Ingrid; Hesse, Gerhard et al. (2017): A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus. In: *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), S. 2079–2091. DOI: 10.1007/s00405-016-4401-y.

Ziai, Kasra; Moshtaghi, Omid; Mahboubi, Hossein; Djalilian, Hamid R. (2017): Tinnitus Patients Suffering from Anxiety and Depression: A Review. In: *The international tinnitus journal* 21 (1), S. 68–73. DOI: 10.5935/0946-5448.20170013.

Zimmerman, B.; Finnegan, M.; Paul, S.; Schmidt, S.; Tai, Y.; Roth, K. et al. (2019): Functional Brain Changes During Mindfulness-Based Cognitive Therapy Associated With Tinnitus Severity. In: *Frontiers in neuroscience* 13, S. 747. DOI: 10.3389/fnins.2019.00747.

Zirke, N.; Seydel, C.; Arsoy, D.; Klapp, B. F.; Haupt, H.; Szczepek, A. J. et al. (2013): Analysis of mental disorders in tinnitus patients performed with Composite International Diagnostic Interview. In: *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* 22 (8), S. 2095–2104. DOI: 10.1007/s11136-012-0338-9.

