

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

Individualisierung repetitiver transkranieller Magnetstimulation anhand von Testsitzungen bei  
Patienten mit Tinnitus: eine EEG – Studie

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Leonie Forstner

2022



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

Individualisierung repetitiver transkranieller Magnetstimulation anhand von Testsitzungen bei  
Patienten mit Tinnitus: eine EEG – Studie

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Leonie Forstner

2022

**Dekan:**

**Prof. Dr. Dirk Hellwig**

1. Berichterstatter:

PD Dr. Martin Schecklmann

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Gregor Volberg

Tag der mündlichen Prüfung:

30.03.2023

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung .....	8
1.1 Tinnitus .....	8
1.1.1 Definition.....	8
1.1.2 Epidemiologie.....	9
1.1.3 Ätiologie .....	9
1.1.4 Tinnitusveränderungen im EEG .....	9
1.1.5 Therapiemöglichkeiten .....	10
1.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation .....	12
1.2.1 Wirkungsweise der rTMS.....	12
1.2.2 Klinische Anwendung .....	13
1.2.3 EEG und TMS .....	13
1.2.4 rTMS - Individualisierung bei Tinnitus.....	14
1.3 Ziel der Arbeit.....	15
2 Material und Methoden .....	16
2.1 Ethische Aspekte.....	16
2.2 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation.....	16
2.2.1 Bestimmung der Ruhemotorschwelle.....	16
2.2.2 Stimulationsziel .....	17
2.2.3 Stimulationsprotokoll .....	17
2.3 Elektroenzephalographie.....	18
2.3.1 Datenerfassung .....	18
2.3.2 Aufarbeitung der EEG – Daten .....	19
2.4 Studiendesign.....	19
2.5 Datenerhebung .....	23
2.6 Datenauswertung und statistische Methoden.....	23
2.6.1 rTMS – Individualisierung .....	24
2.6.2 Test – Retest – Reliabilität TMS – induzierter Tinnitusreduktion .....	24
2.6.3 Test – Retest – Reliabilität TMS – induzierter Änderungen der Hirnaktivität.....	25
3 Ergebnisse .....	25
3.1 Studienpopulation .....	25
3.2 TMS – Individualisierung anhand der subjektiven Tinnitusreduktion .....	26
3.3 TMS – Individualisierung anhand der Veränderungen im EEG.....	29
3.4 Test – Retest – Reliabilität.....	31
3.5 Unerwünschte Nebenwirkungen und Unbehaglichkeitsbewertung .....	34
4 Diskussion .....	35

4.1 TMS – Individualisierung anhand der subjektiven Tinnitusreduktion .....	35
4.1.1 Hochfrequente rTMS bei Tinnitus.....	35
4.1.2 Interindividuelle Variabilität der TMS – Wirkung.....	38
4.1.3 Versuchsbedingte Fehler .....	40
4.2 TMS – Individualisierung anhand der Veränderungen im EEG.....	41
4.3 Test – Retest – Reliabilität.....	43
4.4 Unerwünschte Nebenwirkungen und Unbehaglichkeitsbewertung .....	45
5 Zusammenfassung .....	47
6 Anhang .....	49
7 Literaturverzeichnis.....	58

**Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Schematische Darstellung der Stimulationsprotokolle .....	18
Abbildung 2 Übersicht Studienablauf .....	20
Abbildung 3 Topografische Karte der $\alpha$ – Responder .....	30
Abbildung 4 Topografische Karte der $\gamma$ – Responder .....	31
Abbildung 5 Reliabilität TMS – induzierter Reduktion der Tinnituslautstärke.....	32
Abbildung 6 Reliabilität TMS – induzierter Veränderungen der oszillierenden Hirnaktivität	34

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Patientenkollektiv .....	26
Tabelle 2 Ergebnisse der Testsitzungen der einzelnen Patienten.....	27
Tabelle 3 Zusammenfassung subjektiver und EEG – Responder .....	28



## Abkürzungsverzeichnis

tDCS	transkranielle Gleichstromstimulation (engl. transcraniell direct current stimulation)
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
Hz	Hertz
MEP	motorisch evozierte Potenziale
MRT	Magnetresonanztomographie
RMT	Ruhemotorschelle (eng. resting motor threshold)
T	Zeit (Time)
cTBS	kontinuierliche Theta – Burst – Stimulation
iTBS	intermittierende Theta – Burst – Stimulation
TCD	thalamokortikale Dysrhythmie
TFI	Tinnitus Functional Index
THI	Tinnitus Handicap Inventory
TMS	transkranielle Magnetstimulation
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
TPJ	Temporoparietaler Kortex (engl. temporoparietal junction)

## **1 Einleitung**

### **1.1 Tinnitus**

#### 1.1.1 Definition

Die WHO definiert Tinnitus als ein unspezifisches Symptom einer Hörstörung, das durch die Empfindung von Summen, Klingeln, Klicken, Pulsieren oder anderen Geräuschen im Ohr gekennzeichnet ist, bei dem keine entsprechenden äußeren Reize vorhanden sind und der Untersucher mit einem Stethoskop nichts hören kann (*ICD11*, 2019).

Tinnitus lässt sich in subjektiv und objektiv untergliedern. Subjektiver Tinnitus wird definiert als die Wahrnehmung eines Geräusches, dem keine innere oder äußere Schallquelle zugeordnet werden kann (Eggermont & Roberts, 2015; Erlandsson & Dauman, 2013; Hall et al., 2011; Henry et al., 2005). Objektiver Tinnitus beschreibt ein Geräusch, das auch vom Untersucher wahrgenommen werden kann, wie zum Beispiel aufgrund einer Kontraktion des Tensor tympani Muskels oder einem veränderten Blutfluss in den Gefäßen nahe dem Ohr (Henry et al., 2005; Tunkel et al., 2014). Des Weiteren kann Tinnitus uni- oder bilateral auftreten und dabei einen intermittierenden, konstanten oder einen pulsierenden Charakter haben (Cima et al., 2019; Henry et al., 2005; Ridder et al., 2021).

Tinnitus kann auch ohne eine klinisch nachweisbare Hörstörung auftreten und sollte daher nicht nur als ein Symptom, sondern vielmehr als eine eigenständige Störung bezeichnet werden. Eine allgemein gültige und eindeutig formulierte Definition könnte sowohl in der Forschung als auch in der Klinik bei der Behandlung von Tinnitus von Nutzen sein (Ridder et al., 2021). Hier wird vorgeschlagen, Tinnitus als die bewusste Wahrnehmung eines Geräusches zu definieren, dem keine identifizierbare externe Quelle zugeordnet werden kann und die zu einer Tinnitusstörung wird, wenn sie mit emotionalem Leid verbunden ist, was zu einer Verhaltensänderung und einer funktionellen Einschränkung führt. Akuter Tinnitus bleibt ein sekundäres Symptom eines Traumas oder einer anderen Erkrankung, während chronischer Tinnitus als eigenständige Störung abgegrenzt wird (Ridder et al., 2021).

In dieser Studie geht es ausschließlich um subjektiven Tinnitus, der seit mindestens 6 Monaten besteht und damit als chronisch definiert wird.

### 1.1.2 Epidemiologie

Tinnitus ist ein weit verbreitetes Krankheitssymptom. Die Prävalenz beträgt circa 10 – 15 % der Bevölkerung (Eggermont & Roberts, 2015; Hall et al., 2011). Zu den relevantesten Risikofaktoren zählen dabei Hörverlust und ein höheres Lebensalter (Henry et al., 2005). Viele der Betroffenen gewöhnen sich an das Geräusch, jedoch leiden 1 – 2 % der Betroffenen so stark unter dem Tinnitus, dass dieser im täglichen Leben zu Schlaflosigkeit, Stress, Konzentrationsstörungen oder Angstzuständen führt (Dobie, 2003; Berthold Langguth et al., 2013; Shargorodsky et al., 2010).

### 1.1.3 Ätiologie

Wegen der vielen verschiedenen Ursachen wird Tinnitus nicht als eigenes Krankheitsbild, sondern als Symptom einer Grunderkrankung angesehen (*ICD11*, 2019; Lockwood Alan H. et al., 2002) und obwohl unterschiedliche Hypothesen die Entstehung und Verschlechterung von Tinnitus erklären, ist der genaue Mechanismus noch unbekannt (Berthold Langguth et al., 2013; Seidman et al., 2010).

Tinnitus ist das Resultat neuronaler Veränderungen. Ein möglicher Auslöser kann eine Verletzung des Innenohrs nach einem Lärmtrauma oder eine starke Schwerhörigkeit mit nachfolgendem Hörverlust in bestimmten Frequenzen sein (Eggermont & Roberts, 2015; Berthold Langguth et al., 2013). Der daraus resultierende verminderte oder fehlende akustische Input kann zu pathologischen Veränderungen mit einer gesteigerter Aktivität im zentralen auditorischen System, wie der zentralen Hörbahn (Eggermont & Roberts, 2012; Henry et al., 2014) und dem auditorischen Kortex (Cohen et al., 1997; Eggermont, 2007; Eggermont & Tass, 2015), führen. Diese neuronale Aktivität wird als Tinnitus interpretiert und wahrgenommen (Farhadi et al., 2010). Dabei entsprechen die Tinnitus-Frequenzen den Frequenzen des Hörverlusts (Norena et al., 2002). Neben den Veränderungen in der Hörbahn konnte auch eine erhöhte Aktivität in nichtauditorischen Arealen, wie zum Beispiel dem Frontalhirn und dem Kleinhirn, festgestellt werden (Leaver et al., 2011; Vanneste & Ridder, 2012a).

### 1.1.4 Tinnitusveränderungen im EEG

Tinnitus geht mit einer pathologisch veränderten oszillatorischen Hirnaktivität einher, die mittels Elektroenzephalographie (EEG; engl. electroencephalography) objektiviert werden kann. Eine Erklärung für diese Veränderungen bietet das Modell der thalamokortikalen

Dysrhythmie (TCD; engl. thalamo-cortical Dysrhythmia Model) (Adjamian et al., 2009; R. R. Llinás et al., 1999; R. Llinás et al., 2005; Ridder et al., 2014; Ridder, Vanneste et al., 2015). Es wird angenommen, dass eine periphere Deafferenzierung, beispielsweise aufgrund eines Hörverlusts, zu einer erniedrigten  $\alpha$  (8 – 12 Hz) – und einer erhöhten  $\theta$  (4 – 8 Hz) – Aktivität führt, die wiederum mit einer gesteigerten  $\gamma$  (25 – 50 Hz) – Aktivität im auditorischen Kortex einhergeht. Tinnitus wird durch eine abnormal erhöhte  $\gamma$  – Aktivität verursacht, die als Folge einer Hyperpolarisation spezifischer Thalamuskern entsteht. Dabei korreliert die erhöhte  $\gamma$  – Aktivität mit der Intensität der Tinnituswahrnehmung (Ridder, Congedo & Vanneste, 2015; van der Loo et al., 2009), während die erniedrigte  $\alpha$  – Aktivität den Rückgang sensorischer Afferenzen widerspiegelt (Adjamian et al., 2009; Assenza et al., 2015; Ridder, Vanneste et al., 2015).

Das Modell der Synchronisation durch Enthemmung (SLIM – Model; engl. Synchronization by loss of Inhibition Model) von Weisz et al. (2011) stützt sich auf die Annahme, dass die  $\alpha$  – Aktivität einen Zustand funktioneller Hemmung darstellt. Demnach zeigt sich im EEG eine neuronale Enthemmung durch eine verminderte  $\alpha$  – Aktivität. Die Entstehung von Tinnitus wird durch einen verminderten afferenten Input aufgrund einer peripheren Schädigung im auditorischen System erklärt. Dies führt wiederum zu einer insgesamt verminderten neuronalen Aktivität (sowohl der erregenden als auch der hemmenden Neurone) in der geschädigten Region führt. Die Herunterregulierung der hemmenden Neurone in umschriebenen Regionen der Hörbahn hat eine spontane Synchronisation erregender Neurone zur Folge. Ist die spontane Synchronisation stark genug, wird die Aktivität an nachgeschaltete kortikale Regionen, die an der bewussten Wahrnehmung beteiligt sind, weitergeleitet, was als Tinnitus wahrgenommen wird. Im EEG von Tinnitus – Patienten zeigt sich der Verlust der Inhibition durch eine verminderte  $\alpha$  – Aktivität bei gleichzeitig erhöhter  $\gamma$  – Aktivität, was der spontanen Synchronisation/Hyperaktivität entspricht.

### 1.1.5 Therapiemöglichkeiten

Tinnitus ist weit verbreitet und obwohl dieser zu einem hohen Leidensdruck bei den betroffenen Patienten führen kann, existiert noch keine medikamentöse oder kurative Therapie (Cima et al., 2019; Hall et al., 2011; Berthold Langguth & Elgoyhen, 2011; Tunkel et al., 2014). Es gibt jedoch Therapiemöglichkeiten, die an den physiologischen Grundlagen oder den psychischen Stressoren ansetzen, um die Belastung der Patienten zu verringern. Dazu zählt beispielsweise die Behandlung mit einem Hörgerät bei Patienten mit starker Schwerhörigkeit, um die

Aufmerksamkeit weniger auf den Tinnitus zu lenken (Del Bo & Ambrosetti, 2007). Patienten mit Tinnitus, aber ohne Hörverlust sollte jedoch kein Hörgerät angeboten werden (Cima et al., 2019).

Die Behandlung einer begleitenden Depression mit Antidepressiva kann einen positiven Effekt auf den Tinnitus haben, indem diese die Stimmung und Angst der Patienten beeinflussen (Baldo et al., 2012; Tunkel et al., 2014). Für eine direkte Verbesserung des Tinnitus durch die Therapie mit Antidepressiva gibt es allerdings keine ausreichenden Belege (Baldo et al., 2012), weshalb diese nur verschrieben werden sollten, wenn eine begleitende Depression diagnostiziert wurde (Cima et al., 2019).

Weitere mögliche Behandlungsformen für Tinnitus stellen Neurostimulationsbehandlungen dar, die sowohl invasiv als auch nichtinvasiv sein können. Diese Methoden sollen die neuronale Hyperaktivität bei Patienten mit Tinnitus beeinflussen. Zu den nicht – invasiven Behandlungen zählen die transkranielle elektrische Stimulation, die transkutane Stimulation des Vagusnervs und die repetitive transkranielle (lat. *trans* = durch; lat. *cranus* = der Schädel) Magnetstimulation (rTMS; engl. repetitive transcranial magnetic stimulation). Zu den invasiven Behandlungen gehören die Vagusnervstimulation durch ein implantierbares Gerät, kortikale Oberflächenstimulation und die Tiefenhirnstimulation. Die Wirksamkeit dieser Verfahren auf Tinnitus ist noch nicht ausreichend geklärt (Cima et al., 2019).

Ein weiterer Ansatz bei der Behandlung von Tinnitus stellt das sog. maßgeschneiderte Musiktraining dar, bei dem durch laterale Hemmung die neuronale Aktivität im auditorischen Kortex beeinflusst werden kann. Der Vorteil gegenüber anderen Optionen besteht darin, dass diese sowohl angenehm als auch kostengünstig ist und die Patienten durch die eigenständige Durchführung des Trainings selbst Verantwortung für ihr Wohlbefinden übernehmen (Pantev et al., 2012).

Die aktuelle Methode der Wahl sind psychologische Therapien wie die kognitive Verhaltenstherapie, welche die Belastung durch den Tinnitus verringern und so die Lebensqualität verbessern können, indem den Patienten der Umgang mit den Symptomen gezeigt wird (Cima et al., 2019; Phillips & McFerran, 2010; Tunkel et al., 2014).

## 1.2 Repetitive transkranielle Magnetstimulation

### 1.2.1 Wirkungsweise der rTMS

Die TMS stellt ein nicht – invasives Hirnstimulationsverfahren dar, bei dem elektromagnetische Impulse mit einer Spule an der Kopfhaut der Patienten abgegeben werden (Folmer et al., 2015). Dies ermöglicht eine schmerzlose und nicht – invasive Stimulation der darunterliegenden Hirnareale (Hoogendam et al., 2010; Londero et al., 2018), insbesondere in oberflächlichen Regionen der Großhirnrinde (Hartwig R. Siebner et al., 2009).

Dabei wird in einer Drahtspule, der so genannten Magnetspule, ein kurzer Hochstromimpuls erzeugt, der ein Magnetfeld induziert. Dieses kann bis zu 2 Tesla erreichen und dauert typischerweise 100 Millisekunden an. Senkrecht zum Magnetfeld wird ein elektrisches Feld erzeugt, wodurch Neurone angeregt und elektrische Ströme im Gehirn induziert werden können (M. Hallett, 2000; Mark Hallett, 2007). Magnetspulen können unterschiedliche Formen haben, man unterscheidet zwischen runden und Schmetterling – förmigen Spulen. Runde Spulen haben einen stärkeren Effekt, wirken aber nicht fokal. Eine Achter – oder Schmetterlingsspule stimuliert fokussierter und erreicht das maximale elektrische Feld am Schnittpunkt der beiden kreisförmigen Spulen (Mark Hallett, 2007; Hartwig R. Siebner et al., 2009).

Bei der rTMS werden TMS – Impulse wiederholt appliziert, wodurch Veränderungen der neuronalen Erregbarkeit bewirkt werden, die noch über die Dauer der Stimulation hinaus anhalten (Hoogendam et al., 2010; Hartwig Roman Siebner & Rothwell, 2003). Die Stimulationseffekte sind unter anderem abhängig von der Intensität, der Frequenz und der Gesamtzahl der Stimuli. Dabei ist die Wirkung der rTMS nicht auf den stimulierten Bereich beschränkt, sondern kann zu funktionellen Veränderungen in miteinander verbundenen kortikalen Arealen führen (Hartwig Roman Siebner & Rothwell, 2003).

Im Allgemeinen gilt, dass niederfrequente rTMS (Frequenz  $\leq 1$  Hz) zu einer länger anhaltenden Reduktion der kortikalen Erregbarkeit führt (Chen et al., 1997; Klomjai et al., 2015; Christian Plewnia, Lotze & Gerloff, 2003), wohingegen hochfrequente rTMS (Frequenz  $\geq 5$ -10 Hz) diese erhöht (Klomjai et al., 2015; Pascual-Leone et al., 1994). Es ist noch unklar, aus welcher Weise die rTMS eine dauerhafte Wirkung auf das Gehirn hat. Die durch rTMS induzierten Effekte könnten mit Änderungen der synaptischen Plastizität zusammenhängen (Hoogendam et al., 2010).

Mithilfe eines Neuronavigationsgerätes ist eine zuverlässigere und zielgenauere Stimulation der Hirnareale möglich. Diese Geräte bestehen aus einer Infrarotkamera, die über einen Tracker an einem Stirnband von der Spule erkannt werden. Mithilfe einer Magnetresonanztomographie

(MRT; engl. magnetic resonance tomography) des Gehirns ist es möglich eine 3D – Rekonstruktion des Kopfes zu erstellen, innerhalb der die genaue Positionierung der Spule nachvollziehbar wird. Einige Geräte können zusätzlich die Stärke und Richtung des elektrischen Feldes messen (Klompjaj et al., 2015).

### 1.2.2 Klinische Anwendung

Da die durch rTMS bedingten Veränderungen der Gehirnaktivität auch noch nach der Stimulation anhalten können, bietet sie eine effiziente und sichere Möglichkeit der Therapie bei Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen (Hoogendam et al., 2010; Rossi et al., 2009). Dies wird dadurch bestätigt, dass rTMS bereits bei der Behandlung von Depression und chronisch neuropathischem Schmerz angewandt wird, sowie für die Therapie von Schizophrenie empfohlen wird (Lefaucheur et al., 2014).

### 1.2.3 EEG und TMS

Eine Kombination der TMS mit einer parallelen EEG – Aufzeichnung bietet die Möglichkeit, die Auswirkungen der TMS auf die neuronale Reaktivität und Neuroplastizität zu untersuchen (Schecklmann et al., 2015). Einzelne TMS – Impulse können unmittelbare und bis zu zwei Stunden anhaltende neuronale Veränderungen auslösen, die durch ein Ruhe – EEG vor und nach jedem Stimulationsprotokoll gemessen werden können (Rogasch et al., 2013; Thut & Pascual-Leone, 2010; van Doren et al., 2015). Dabei kann zwischen hemmender und aktivierender Wirkung unterschieden werden (Komssi et al., 2004). Ein weiterer Vorteil der kombinierten TMS – EEG – Messungen liegt darin, dass kognitive Störfaktoren wie Aufmerksamkeit, Motivation oder das subjektive Empfinden der Patienten minimiert werden können (McClintock et al., 2011; Schecklmann et al., 2015).

Bisher haben sich wenige Studien diese Vorteile kombinierter TMS – EEG – Messungen in der Tinnitusforschung zu Nutzen gemacht. Müller et al. (2013) untersuchte die Auswirkung verschiedener Stimulationsprotokolle (1 Hz, individuelle Alpha-Frequenz rTMS, kontinuierliche und intermittierende Theta-Burst-Stimulation (c/iTBS; engl. continuous/intermittent theta burst stimulation) sowie eine Scheinbedingung) über dem temporalen Kortex auf die vorübergehende Tinnitus-suppression und die oszillierende Hirnaktivität. Dabei zeigte sich als Hauptkorrelat der Tinnitusreduktion eine Zunahme im

Alpha-Frequenzbereich, was mit den in 1.1.5 beschriebenen EEG – Veränderungen bei Tinnitus im Einklang steht.

#### 1.2.4 rTMS - Individualisierung bei Tinnitus

Die pathologischen neuronalen Veränderungen im auditorischen Kortex bei Patienten mit Tinnitus stellen einen wesentlichen Anhaltspunkt für die Anwendung neuerer Neuromodulationstechniken wie der rTMS dar (Berthold Langguth et al., 2008; Londero et al., 2018; Møller, 2003; Theodoroff & Folmer, 2013). Niederfrequente rTMS soll die neuronale Aktivität in den stimulierten Arealen reduzieren (Christian Plewnia, Lotze & Gerloff, 2003) und bietet somit die Möglichkeit zur Behandlung des hyperaktiven auditorischen Kortex bei Patienten mit Tinnitus (Berthold Langguth et al., 2003; Christian Plewnia et al., 2007).

Obwohl einige Studien keinen Vorteil der rTMS bei Patienten mit Tinnitus im Vergleich zu einer Scheinbedingung erzielen konnten (B. Langguth et al., 2014; Piccirillo et al., 2013), konnten andere Studien durchaus einen Erfolg der rTMS bei Tinnitus zeigen (Folmer et al., 2015; Kleinjung et al., 2005; C. Plewnia et al., 2007). Die Therapie mit rTMS gelingt jedoch nur teilweise und vorübergehend (Londero et al., 2018) und scheint insgesamt durch eine hohe interindividuelle Variabilität gekennzeichnet zu sein (Kreuzer et al., 2017; Berthold Langguth et al., 2008; C. Plewnia et al., 2007).

Eine Möglichkeit, die Wirksamkeit durch rTMS zu erhöhen, zeigten die Ergebnisse der klinischen Studie von Kreuzer et al. (2017), die sich mit dem Ansatz der rTMS – Personalisierung beschäftigte. Die Patienten wurden während einer ersten Sitzung mit verschiedenen rTMS – Protokollen des linken und rechten temporoparietalen Kortex (TPJ; engl. temporoparietal junction) sowie des dorsolateralen präfrontalen Kortex mit jeweils einer Frequenz von 1 Hz, 5 Hz, 10 Hz und 20 Hz sowie kontinuierliche Theta – Burst – Stimulationen stimuliert. Dadurch sollten Responder identifiziert werden, die anschließend mit ihrem effektivsten Protokoll über einen Zeitraum von zwei Wochen behandelt wurden. Die Patienten, die auf keines der Protokolle ansprachen, wurden mit dem Standardprotokoll (20 Hz rTMS im linken dorsolateralen präfrontalen Kortex + 1 Hz – rTMS im linken TPJ) therapiert. Hier zeigten sich bei den Patienten mit einer individualisierten Behandlung deutlich bessere Ergebnisse in tinnitusbezogenen Fragebögen als bei den Patienten, die mit dem Standardprotokoll behandelt wurden. Die Individualisierung der Stimulationsprotokolle kann also ein Ansatz sein, um die Behandlungserfolge der rTMS bei Tinnitus zu verbessern.



Eine unserer Vorarbeiten (Schoisswohl et al., 2020) beschäftigte sich mit zwei Ansätzen zur Individualisierung der rTMS. Erstens mit der Verwendung neuronavigierter und über das elektrische Feld kontrollierter TMS, die eine millimetergenaue Positionierung der TMS – Spule ermöglicht (Sahlsten et al., 2015). Und zweitens mit Testsitzungen, bei denen anhand kurzer Stimulationsprotokolle mit reduzierter Impulszahl verschiedene Positionen und Frequenzen ausprobiert werden können, um das effektivste Protokoll bezüglich der kurzfristigen Tinnitusreduktion zu finden. Hierfür eignet sich Tinnitus im Vergleich zu anderen neuropsychiatrischen Krankheitsbildern besonders, da der Effekt der rTMS unmittelbar durch die Änderung der Tinnituslautstärke quantifiziert werden kann (Schoisswohl et al., 2020).

### **1.3 Ziel der Arbeit**

Es stellt sich die Frage, ob eine rTMS – Individualisierung durch vorangehende Testsitzungen, bei denen die unmittelbaren Auswirkungen verschiedener TMS – Protokolle bewertet werden, ein praktikabler und nützlicher Ansatz für die Auswahl des rTMS – Protokolls für wiederholte rTMS – Sitzungen im Rahmen einer Behandlung sein könnte. Ziel der vorliegenden Studie war (I) die Machbarkeit der Individualisierung der rTMS durch Testsitzungen mit verschiedenen Protokollen anhand (II) der subjektiven Lautstärkeveränderung und als objektives Maß anhand der Veränderungen im Ruhe – EEG und (III) die Reliabilität der Ergebnisse zu untersuchen.

Um zu klären, ob eine Individualisierung umsetzbar ist, konzentrierten wir uns auf die kurzfristigen durch rTMS – induzierten Veränderungen der Tinnituslautstärke und der oszillatorischen Hirnaktivität und definierten rTMS – Responder sowohl anhand der subjektiven Lautheitsbewertungen als auch anhand der elektrophysiologischen Daten.

Um die Reliabilität, also die Zuverlässigkeit der Ergebnisse, der einzelnen rTMS – Protokolle zu untersuchen, wurden die Testsitzungen unter gleichen Bedingungen an einem zweiten Tag wiederholt. Damit wurden die Reliabilität der rTMS – Individualisierung (anhand der subjektiven Angaben bezüglich der Lautstärkeänderung und der EEG – Daten) und die Reliabilität der induzierten Effekte geprüft.

In bisherigen Studien wurde der Einfluss unterschiedlicher Parameter (wie Frequenz, Anzahl der Pulse, Intensität, Stimulationsort, etc.) auf die Wirkung der rTMS noch nicht ausreichend betrachtet (Schecklmann et al., 2015; Schoisswohl et al., 2019), weshalb in dieser Studie der Faktor Stimulationsfrequenz genauer untersucht wurde. Hierfür wurde die rTMS des linken und rechten TPJ mit vier verschiedenen Stimulationsprotokollen (1 Hz, 10 Hz und 20 Hz) getestet.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ethische Aspekte**

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Universität Regensburg genehmigt (Ethikvotumsnummer 17-820-101). Die Patienten wurden angemessen über Inhalt und Ziel der Studie aufgeklärt und haben ihre schriftliche und freiwillige Einwilligung zur Studienteilnahme gegeben. Den Patienten wurde kein Honorar gezahlt.

### **2.2 Repetitive Transkranielle Magnetstimulation**

Bei dem für die Studie verwendeten Stimulationsgerät handelte es sich um das NBT System 2 (NexStim Plc, Helsinki, Finnland), ein Neuronavigations-System mit integriertem TMS – Gerät. Das Kamerasystem des Neuronavigationsgerätes konnte mit einer kranialen (lat. *cranium* = Schädel) MRT-Aufnahme kombiniert werden, wodurch eine 3D-Rekonstruktion des Schädels und auch eine exakte Stimulation der kortikalen Hirnareale möglich war. Außerdem ermöglichte das NexStim NBT eine Visualisierung des elektrischen Feldes, welches zeigte, welche Teile der Großhirnrinde durch die Stimulation erreicht wurden. Anhand dessen konnten wir die Stimulationsspule optimal ausrichten, wobei die Richtung des elektrischen Feldes senkrecht zu dem zu stimulierenden Sulcus verlaufen sollte. Das Stimulationsziel konnte für den zweiten Tag gespeichert und mittels des Aiming tools (engl. *aiming* = anvisieren, *tool* = Werkzeug) exakt wiederholt werden.

Es wurde mit einer ungekühlten Spule stimuliert, da diese im Vergleich zu einer gekühlten Spule leiser war und so Nebengeräusche minimiert wurden.

#### **2.2.1 Bestimmung der Ruhemotorschwelle**

Die Bestimmung der Ruhemotorschwelle (RMT; eng. *resting motor threshold*) erfolgte wie in Schoisswohl et al. (2020) beschrieben. Zunächst wurde darauf geachtet, dass die rechte Hand des Patienten entspannt auf der Armlehne lag. Die Ableitung der Muskelaktivität erfolgte mittels Elektromyographie (EMG; engl. *electromyography*) am Daumenballen, Zeigefinger und Kleinfingerspreizer der rechten Hand. Hierzu wurden je zwei Oberflächen-Elektroden auf den vorher mit Alkoholtupfern gereinigten M. *abductor pollicis brevis*, M. *lumbricalis manu I* und den M. *abductor digiti minimi* (rot auf den Muskelbauch, schwarz auf die Muskelsehne), sowie eine Referenzelektrode auf den *Proceccus styloideus ulnaris* platziert.

Um das Handareal des Motorkortex lokalisieren zu können, wurde vorab ein Stimulationspunkt am primärmotorischen Kortex gesetzt, welcher als Ausgangspunkt für die Ermittlung des motorischen Hot – Spots diente. Für die initiale Intensitätsbestimmung wurde mit verschiedenen Intensitäten stimuliert, bis motorisch evozierte Potenziale (MEP, eng.: motor-evoked potentials) zwischen 100 – 500  $\mu\text{V}$  erreicht wurden. Anschließend wurden mehrere Stimulationspunkte mit derselben Intensität entlang des Sulcus centralis auf der linken Hemisphäre gesetzt, um den Ort der maximalen Muskelkontraktion anhand der MEP – Antworten zu identifizieren. Die Spule war durchgehend perpendicular zum Sulcus ausgerichtet.

Bei der Bestimmung der optimalen Positionierung wurde darauf geachtet, dass der Punkt der maximalen MEP – Amplitude keine einzelne EMG – Antwort war, sondern dass in dessen Umgebung mehrere EMG – Antworten aufgezeichnet wurden. Wurde das Ziel definiert, wurde dieses mithilfe des Aiming tools erneut eingestellt und die RMT – Bestimmung ohne EEG – Haube (für die spätere Behandlung) und mit EEG – Haube (für die Teststimulationen) durchgeführt. Hierfür wurden automatisch mehrere Impulse unterschiedlicher Intensität gesetzt. Die niedrigste Intensität, bei der 50 % der verabreichten Pulse MEPs mit einer Amplitude von mindestens 50  $\mu\text{V}$  erzeugten, wurde als RMT definiert.

### 2.2.2 Stimulationsziel

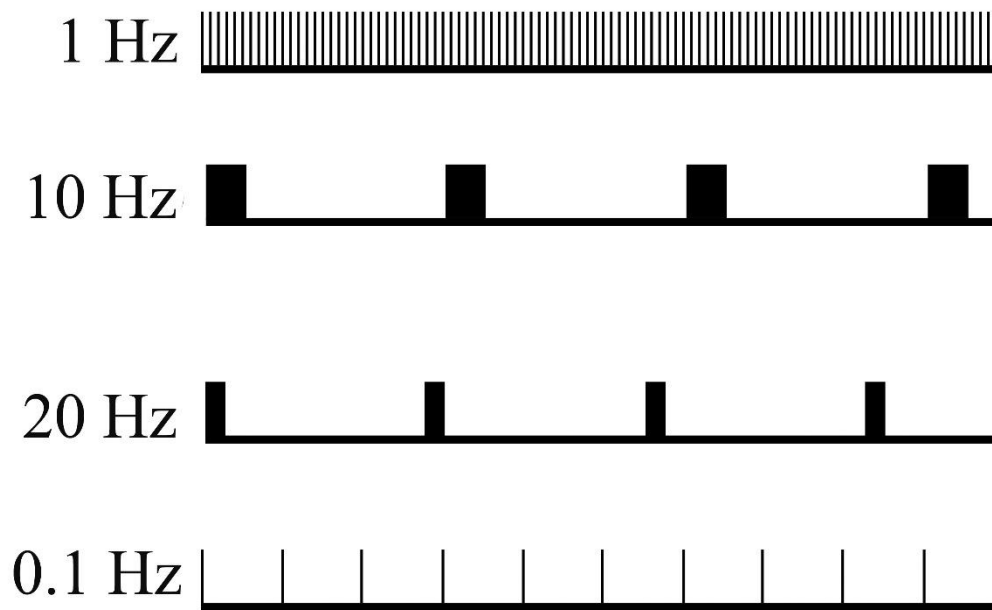
Als Stimulationspunkte für die TMS – Behandlung wurden der linke und rechte TPJ festgelegt. Dazu wurde anhand des 10 – 20 – Elektroden – Koordinatensystems der linke TPJ über CP5 und der rechte TPJ über CP6 lokalisiert und mit Hilfe des Digitizing Pen (engl. *digitizing* = Digitalisierung; *pen* = Stift) als Stimulationsziel gesetzt. Anschließend wurde der markierte Punkt mit 10 % Intensität stimuliert und als Referenzpunkt für die darauffolgenden Stimulationen definiert und gespeichert. Die Spule wurde tangential am Kopf angelegt und die Richtung des elektrischen Feldes perpendicular zum Sulcus des zu stimulierenden Hirnareals ausgerichtet.

### 2.2.3 Stimulationsprotokoll

Während der Teststimulationen wurde die Auswirkung der Stimulation des linken und rechten TPJ mit verschiedenen Frequenzen (1 Hz, 10 Hz, 20 Hz und 0.1 Hz) auf die kurzfristige Tinnitusreduktion und auf Veränderungen im EEG analysiert. Die Stimulationsfrequenzen 1 Hz (212 Sek.), 10 Hz (95 Sek.) und 20 Hz (101 Sek.) waren aktive Stimulationen mit jeweils

200 Pulsen. Die Stimulationsintensität entsprach 110 % der RMT. Die Probestimulationen waren mit 200 Pulsen wesentlich kürzer als bei der darauffolgenden TMS – Behandlung mit 2000 Pulsen. Als aktive Kontrollbedingung ersetzte die Stimulationsfrequenz 0.1 Hz (200 Sek.) mit 20 Pulsen eine Placebo – Bedingung. Diese hat auf Grund der geringen Pulszahl und der längeren Pausen zwischen den einzelnen Pulsen keine neuroplastische und therapeutische Wirkung.

Insgesamt erhielten die Patienten also 1240 Stimulationspulse pro Testtag.



**Abbildung 1 Schematische Darstellung der Stimulationsprotokolle**

Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der einzelnen Stimulationsprotokolle. Bei dem 1 Hz – Protokoll wurden kontinuierlich je 1 Stimulus/Sekunde abgegeben, während das 10 Hz – sowie das 20 Hz – Protokoll in je 4 Stimulationsblöcken mit je 50 Pulsen aufgeteilt waren. Bei dem 0.1 Hz – Protokoll als Scheinbedingung wurden wie bei dem 1 Hz – Protokoll die Stimuli kontinuierlich abgegeben, nur insgesamt weniger und mit einer langsameren Frequenz.

Quelle: In Anlehnung an Schoisswohl et al. (2021), S. 5

## 2.3 Elektroenzephalographie

### 2.3.1 Datenerfassung

Die Hirnaktivität wurde mit dem Programm Brainvision Recorder 1.20 (Brain Products GmbH, Deutschland) und einer 64 – Elektroden – EEG – Haube (Easycap GmbH, Herrsching, Deutschland) aufgezeichnet, deren Elektroden nach dem international standardisierten 10 – 20 – System (Ground: AFz) angeordnet waren.

Für die Auswahl der richtigen EEG-Haube (Ø54 cm, Ø56 cm oder Ø58 cm) wurde zunächst der Kopfumfang des Patienten ausgemessen. Für die Positionierung der Haube wurde je ein Punkt bei 1/10 und 1/2 der Verbindung zwischen Nasion (Furche über der Nasenwurzel) und Inion (Knochenhöcker in der Mittellinie des Hinterkopfes), sowie ein Punkt bei der Hälfte der interauralen Linie markiert.

Bei dem Aufsetzen der Haube wurde die EEG-Position Cz auf der Schnittstelle der beiden Linien positioniert, wobei der Punkt FPz 10 % über dem Nasion lag. Zusätzlich wurde darauf geachtet, dass die Mittellinie der EEG-Haube ebenfalls der Mittellinie des Kopfes entsprach. Zur Reduktion der Widerstände auf  $< 10 \text{ k}\Omega$  wurde die Haut mit Alkohol (Isopropylalkohol 70 %) entfettet und aufgeraut, sowie anschließend die Elektroden mit der Elektrolytpaste (Abralyt High Chlorid Abrasive – Elektrolyte – Gel) aufgefüllt.

### 2.3.2 Aufarbeitung der EEG – Daten

Für der Aufarbeitung der EEG – Rohdaten wurde eine eigene Pipeline in Matlab (Matlab R2018b; Mathworks, Natick, MA, USA) unter Verwendung der Funktionen in der EEGLAB – Toolbox genutzt (Delorme & Makeig, 2004). Damit war die Filterung, Artefakt Unterdrückung und Segmentierung (in 2 Sek. Segmente) möglich. Einzelne Sequenzen, die Störungen aufwiesen (wie beispielsweise durch die verbalen Angaben der Patienten) oder verrauscht waren, wurden entfernt. Segmente mit horizontalen oder vertikalen Augenbewegungen wurden ebenfalls herausgeschnitten. Die verbleibenden Daten wurden neu referenziert und zum Schluss visuell auf verbleibende Artefakte überprüft.

Nach der Vorverarbeitung wurden die Daten für die Power Spektrum Analyse in das Fieldtrip – Format (Oostenveld et al., 2011) konvertiert und mittels Matlab berechnet. Die Kanäle Iz, TP9 und TP10 enthielten zu stark verrauschte Signale und wurden von der Analyse ausgeschlossen. Für die Berechnung standen demnach 61 Kanäle zur Verfügung. Für jeden Prä – /Post – Stimulationsdatensatz wurde für das  $\alpha$  – (8 – 12,5 Hz) und  $\gamma$  – (33 – 44 Hz) Frequenzband der Mittelwert für jeden Kanal errechnet ( $\Delta$ Stärke = nachher – vorher).

## 2.4 Studiendesign

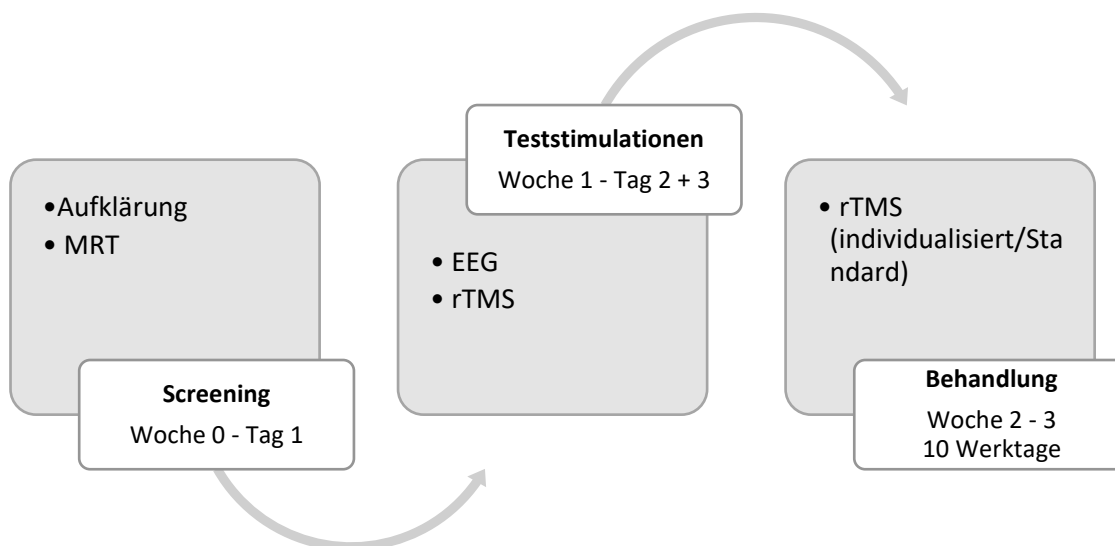
In der vorliegenden Studie wurde an 22 Patienten mit chronischem Tinnitus die Machbarkeit der rTMS – Individualisierung sowie deren Reliabilität untersucht. Die Untersuchungen wurden

im Zeitraum von Juni bis November 2019 an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg im Bezirksklinikum Regensburg durchgeführt.

An zwei Testtagen wurde der Einfluss der verschiedenen Stimulationsprotokolle mit unterschiedlichen Stimulationsorten (linker und rechter TPJ und vier Frequenzen (1 Hz; 10 Hz; 20 Hz und 0.1 Hz)) auf die vorübergehende Tinnitusreduktion ermittelt. Die Testprotokolle wurden an beiden Tagen in randomisierter Reihenfolge durchgeführt. Die Stimulation der linken und rechten Hemisphäre erfolgte ebenfalls randomisiert und am zweiten Tag in umgekehrter Reihenfolge. Die Abfolge wurde vor Studienbeginn in einer balancierten Randomisierungsliste festgelegt. Zusätzlich zu den Stimulationen wurde eine EEG protokolliert.

Nach den Teststimulationen erfolgte eine zweiwöchige Therapie, die entweder dem individuell besten Protokoll oder einem Standardprotokoll entsprach, um so festzustellen, ob durch die Individualisierung der rTMS verbesserte langfristige Behandlungseffekte erreicht werden konnten. (Die Ergebnisse der Behandlungswochen sind Teil einer anderen Arbeit (Schoisswohl et al., 2022)).

Die Rekrutierung der studienteilnehmenden Patienten erfolgte aus dem Kollektiv der Tinnitusprechstunde der Klinik und Poliklinik für Hals – Nasen – und Ohrenheilkunde und der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg.



**Abbildung 2 Übersicht Studienablauf**

Dargestellt ist ein schematischer Ablauf der Studie. An Tag 1 wurden die Patienten ausführlich über die Studie aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung. Am selben Tag wurde noch die MRT durchgeführt. An Tag zwei & drei wurden die Testsitzungen nach einem definierten Ablauf durchgeführt. In der darauffolgenden zwei Wochen fanden dann die Behandlungsstimulationen entweder mit einem individualisierten Protokoll oder mit dem Standardprotokoll (1 Hz, links).

Quelle: Eigene Darstellung

## **Screening**

Am ersten Studientag erfolgte eine ausführliche Aufklärung des Patienten, sowie die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch den Studienarzt.

### **Einschlusskriterien:**

In die Studie eingeschlossen wurden weibliche und männliche Patienten im Alter von 18 – 75 Jahren mit subjektiven Tinnitus (ICD – 10: H93.1), bei denen die krankheitsspezifischen Symptome seit mehr als 6 Monaten vorlagen. Eine weitere Voraussetzung war eine stabile Medikation mit psychoaktiven Substanzen, sowie eine stabile Tinnitusbehandlung im Verlauf der Studie. Für die Teilnahme an der Studie war eine schriftliche und freiwillige Patienteneinwilligung nötig.

### **Ausschlusskriterien:**

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen Kontraindikationen für eine Magnetresonanztomographie oder TMS bekannt waren. Dies betraf Patienten mit epilepsieartigen Krampfanfällen, einem Schädel – Hirn – Trauma oder einem Schlaganfall in der Anamnese, sowie Patienten mit metallischen Gegenständen (Herzschrittmacher, Insulinpumpe, Metallsplitter oder Gefäßclips aus ferromagnetischen Materialien) im Körper. Eine bestehende Schwangerschaft war ebenfalls eine Kontraindikation der Magnetresonanztomographie.

Ein weiteres Ausschlusskriterium der Studie war das Vorliegen einer schwerwiegenden und instabilen internistischen, neurologischen und psychiatrischen Komorbidität (Verdacht auf akute Psychose, schwere Depression oder Substanzabhängigkeit, Epilepsie, Hirntumor, Enzephalitis, Zustand nach Schädel – Hirn – Trauma).

## **Teststimulationen**

Nach der Aufklärung wurde mit einem MAGNETOM 1.5 Tesla Scanner (Siemens, München, Deutschland) eine magnetresonanztomographische Aufnahme des Schädels (ein anatomischer T1 Scan) gemacht, um ein 3D-Model des Kopfes rekonstruieren zu können. Dies konnte in das Neuronavigationsgerät (siehe 2.2) eingelesen werden, sodass die verschiedenen kortikalen Areale millimetergenau angesteuert und stimuliert werden konnten.

Die Untersuchungen im Rahmen der Studie fanden in einem festgelegten Raum im TMS – Labor des Tinnituszentrums Regensburg jeweils um 15 Uhr (Dauer circa 3h) und mit einem festen Ablauf statt: vor der Untersuchung wurde die MRT-Aufnahme in das

Neuronavigationsgerät eingelesen und die für die Registrierung nötigen Punkte gesetzt. Nachdem der Patient auf dem Behandlungsstuhl Platz genommen hat, wurden die Punkte zur Platzierung der EEG – Haube gekennzeichnet (siehe 2.3) und die EMG – Elektroden für die Motorschwellenbestimmung auf der gereinigten Haut der rechten Hand des Patienten angelegt (siehe 2.2.1). Anschließend wurde dem Patienten ein bereits am Gerät aktivierter Head – Tracker auf der Stirn mittig über den beiden Augenbrauen platziert. Die Kamera wurde mit einem Abstand von circa 80 – 100 cm zum Head-Tracker eingestellt, sodass dieser optimal erkannt wurde. Es erfolgte die Registrierung mithilfe des Digitizing Pen anhand der vorher gesetzten Landmarken am linken Ohr (Crus helicus sinister) über das Nasion zum rechten Ohr (Crus helicus dexter). Nach abgeschlossener Registrierung konnte mit der Motorschwellenbestimmung begonnen werden. Nachdem die Motorschwelle einmal mit und einmal ohne EEG – Haube bestimmt wurde, wurden die Oberflächenelektroden wieder entfernt und die Kontakte aller EEG – Elektroden hergestellt. Danach wurde der Patient mit den verschiedenen Protokollen (siehe 2.2.3) in randomisierter Reihenfolge stimuliert. Parallel dazu wurde vor und nach jedem Protokoll eine dreiminütige EEG protokolliert. Während der EEG – Aufzeichnung wurden die Patienten vor und nach den einzelnen Stimulationsprotokollen alle 30 Sekunden nach der aktuellen Tinnituslautstärke in Prozent gefragt (T0, T30, T60, T90, T120, T150, T180). Die Patienten konnten sich dabei an einer visuellen Prozentskala mit Werten von 0 % bis 110 % orientieren, 100 % entsprachen dabei der Tinnituslautstärke zu Beginn der Teststimulationen, 0 % wäre eine komplette Suppression des Tinnitus und 110 % bedeutete, dass die Tinnituslautstärke lauter geworden ist.

Um den Einfluss von Umgebungsgeräuschen zu minimieren und um Gehörschäden zu vermeiden, trugen die Patienten währenddessen Ohrstöpsel. Die Patienten wurden instruiert, während der EEG – Aufzeichnung ruhig zu sitzen, nicht mit den Zähnen zu knirschen, einen Punkt mit den Augen zu fixieren, möglichst wenig zu blinzeln und den Kopf so wenig wie möglich zu bewegen. Die richtige Position der Spule wurde nach jedem Protokoll kontrolliert. Nach den acht verschiedenen Stimulationsprotokollen war die Untersuchung beendet.

### **Behandlungstage**

In Woche zwei und drei fand an zehn aufeinanderfolgenden Werktagen die Behandlung mit längerer und therapeutisch relevanter Dauer statt. Hierfür wurde ein Zeitfenster zwischen 11 – 14 Uhr festgelegt. Im Verlauf der Behandlung, sowie zehn Wochen nach Behandlungsende, mussten die Patienten wiederholt mehrere Fragebögen ausfüllen, um



evaluieren zu können, ob die Therapie langfristige Effekte zeigt. Die Ergebnisse der Behandlungstage sind nicht Teil dieser Arbeit.

## **2.5 Datenerhebung**

Die patientenbezogenen Daten wurden papiergebunden in einem standardisierten Prüfbogen (CRF; engl. Case Report Form) dokumentiert. Während der Screening Untersuchung wurde ein Fragebogen zur Person ausgeteilt (unter anderem: Geschlecht, Alter, Tinnitus Dauer, Tinnitus Lateralisation, Schwankungen der Tinnituslautstärke, Hörverlust links/rechts, Händigkeit). Außerdem wurde die derzeit eingenommene Medikation (der Beginn, der genaue Wirkstoff und die Dosierung) sowie Begleiterkrankungen dokumentiert.

Während des Studienzeitraums wurden unerwünschte Ereignisse und Nebenwirkungen festgehalten. Dabei wurde auf die Art, den Beginn, die Dauer und die Intensität der Beschwerden geachtet.

Der Tinnitus – Schweregrad wurde mittels der deutschsprachigen Version des Tinnitus Handicap Inventory evaluiert (Kleinjung et al., 2007). Der THI besteht aus 25 Items mit je drei Antwortmöglichkeiten ("Ja", "Gelegentlich", "Nein") (Newman et al., 1996), wobei die maximal erreichbare Punktzahl bei 100 liegt. Die Aufteilung der verschiedenen Items erfolgt in drei verschiedene Subskalen: „Funktion“ (elf Items), „Emotionalität“ (neun Items) und „Katastrophierung“ (fünf Items).

Während der Probestimulationen wurden die Patienten vor und nach jedem Stimulationsprotokoll drei Minuten lang alle dreißig Sekunden nach der aktuellen Tinnituslautstärke befragt. Zur besseren Veranschaulichung konnten sich die Patienten an einer visuellen Prozentskala orientieren.

## **2.6 Datenauswertung und statistische Methoden**

Als Voraussetzung für parametrische Tests wurden die Normalverteilung jeweils mit dem Shapiro – Wilk – Test und die Sphärizität mit dem F – Test überprüft. Konnten diese Bedingungen nicht erfüllt werden, wurden nicht – parametrische Tests, wie die Spearman – Korrelation oder der Wilcoxon – Vorzeichen – Rang – Test, verwendet. Alle statistischen Analysen wurden mit der Statistik – Software R (R Version 4.0.3, R Foundation for statistical Analysis, Wien, Österreich, Softwarepakete „ggstatsplot“ und „psych“) berechnet. Als Signifikanzniveau wurde  $p \leq 0.05$  festgelegt.

### 2.6.1 rTMS – Individualisierung

Um die Machbarkeit der Individualisierung der rTMS zu prüfen, wurden zunächst getrennt die subjektiven Bewertungen der Patienten bezüglich ihrer Tinnitusunterdrückung sowie die Veränderungen im EEG betrachtet und die Voraussetzungen für rTMS – Responder definiert.

#### **Individualisierung anhand subjektiver Tinnitusreduktion**

Als subjektive Responder galten Patienten, bei denen eines der Verum – Protokolle eine der Kontrollbedingung überlegene Lautheitsänderung ( $\Delta \text{Lautheit}_{\text{Verum}} > \Delta \text{Lautheit}_{\text{Kontrollbedingung}}$ ) zeigte und diese an beiden Testsitzungstagen für dasselbe Protokoll nachweisbar war. Die Veränderung der Tinnituslautstärke wurde berechnet, indem die Differenz der Mittelwerte vor und nach der Stimulation gebildet wurde ( $\Delta \text{Lautstärke} = \Delta \text{Lautstärke}_{\text{nachher}} - \Delta \text{Lautstärke}_{\text{vorher}}$ ).

#### **Individualisierung anhand EEG - Veränderungen**

Die Voraussetzungen für die Definition als EEG – Responder waren ein im Vergleich zur Kontrollbedingung höherer Anstieg im  $\alpha$  – Frequenzband (8 – 12.5 Hz) oder eine Abnahme im  $\gamma$  – Frequenzband (33 – 44 Hz) in mindestens zwei benachbarten EEG – Elektroden an beiden Stimulationstagen bei demselben Protokoll. Der Fokus lag auf den beiden genannten Frequenzändern, da diese die Tinnitus – Reduktion am besten widerspiegeln (siehe Kapitel 1.1.4).

### 2.6.2 Test – Retest – Reliabilität TMS – induzierter Tinnitusreduktion

Zur Analyse der Reliabilität TMS – induzierter Tinnitusreduktion wurde zunächst aus den Angaben der Patienten bezüglich ihrer Tinnitus-Lautstärke vor und nach jedem Stimulationsprotokoll (T0 – T180) der Mittelwert errechnet. Die Differenz der beiden Werte entsprach der Veränderung der Tinnitus-Lautstärke durch das jeweilige Stimulationsprotokoll ( $\Delta \text{Lautstärke} = \text{Lautstärke}_{\text{nachher}} - \text{Lautstärke}_{\text{vorher}}$ ). Pro Protokoll erfolgte die Berechnung der Test – Retest – Reliabilität der beiden Stimulationstage mittels der Spearman – Korrelation. Die erhaltenen  $p$  – Werte wurden mit der Holm – Bonferroni – Methode für Mehrfachvergleiche angepasst (Holm, 1979).

### 2.6.3 Test – Retest – Reliabilität TMS – induzierter Änderungen der Hirnaktivität

Als reliable TMS – induzierte Veränderung der Hirnaktivität wurde als eine signifikante, positive Korrelation von mindestens zwei benachbarten Elektroden definiert. Um dies zu bestimmen, wurde die Test – Retest – Reliabilität der TMS – induzierten Veränderungen der Hirnaktivität im EEG anhand der Spearman – Korrelation untersucht. Hier wurden für jedes Protokoll die Veränderungen zwischen den beiden Testsitzungen in Bezug auf die Frequenzbänder und die EEG – Sensoren korreliert. Demnach wurden pro Protokoll (mit sechzig EEG – Sensoren und fünf Frequenzbändern) dreihundert Korrelationen berechnet. Die  $p$  – Werte wurden dann mithilfe der Holm – Bonferroni – Methode für Mehrfachvergleiche (Holm, 1979) angepasst. Über Korrelationsmatrizen konnten positive, signifikante Zusammenhänge zwischen Elektrodenpaaren identifiziert werden und es erfolgte eine topographische Darstellung der elektrischen Hirnaktivität.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienpopulation

Es wurden 22 Patienten entsprechend der Ein – und Ausschlusskriterien aus dem Patientenkollektiv der Tinnitus – Sprechstunde der Klinik und Poliklinik für Hals – Nasen – und Ohrenheilkunde und der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in die Studie eingeschlossen. Davon waren fünf weibliche (23 %) und siebzehn männliche (77 %) Patienten mit einem Durchschnittsalter von 57 Jahren und einer Altersspanne von 43 – 69 Jahren ( $M = 57.05$ ;  $SD = 6.79$ ). Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 131.65 Monate ( $M = 131.65$ ;  $SD = 116.79$ ). Über die Hälfte der Patienten hörte den Tinnitus beidseits ( $N = 14$ ) und in sicher verändernder Lautstärke ( $N = 14$ ). Die Beeinträchtigung durch den Tinnitus reichte anhand des THI-Scores von mild (Grad 2) bis katastrophal (Grad 5), wobei der Durchschnitt mit Grad 4 als schwerwiegend einzuschätzen war ( $M = 58.49$ ;  $SD = 19.55$ ). Die RMT war mit EEG – Haube im Vergleich dazu signifikant erhöht,  $p < 0.001$ . Das elektrische Feld war ebenfalls mit EEG – Haube ( $t_{(21)} = -6.07$ ;  $p < 0.001$ ) deutlich höher.

**Tabelle 1 Patientenkollektiv**

Patienten (Frauen/Männer)	22 (5/17)			
Tinnitus Lateralisation (li/re/bds/im Kopf) (4 fehlend)	0/14/4			
Tinnitus Lautstärke Schwankungen (ja/nein) (4 fehlend)	1/1/14/2			
Händigkeit (li/re/bds) (4 fehlend)	14/4			
	<i>M ± SD</i>	<i>Md</i>	<i>Min</i>	<i>Max</i>
Alter (Jahre)	57.05 ± 6.79	57.50	43.00	69.00
Tinnitus Dauer (Monate) (2 fehlend)	131.65 ± 116.79	102.00	5.00	420.00
Hörverlust links (dB) (8 fehlend)	23.42 ± 9.72	22.22	7.22	41.67
Hörverlust rechts (dB) (8 fehlend)	27.87 ± 14.29	23.06	7.78	61.88
THI-Wert (0-100)	58.49 ± 19.55	58.00	30.00	90.00
Tinnitus Lautstärke (%) (6 fehlend)	70.31 ± 19.87	80.00	30.00	90.00
Ruhemotorschwelle (%)	33.95 ± 5.33	33.00	25.00	46.00
Ruhemotorschwelle mit EEG-Haube (%)	41.91 ± 9.65	41.00	30.00	66.00
Elektrisches Feld (V/m)	54.47 ± 13.90	52.50	27.00	86.00
Elektrisches Feld mit EEG-Haube (V/m)	66.66 ± 15.38	66.25	44.00	99.00

*M* = Mittelwert, *SD* = Standardabweichung, *Md* = Median, *Min* = Minimum, *Max* = Maximum, THI = Tinnitus Handicap Inventory, RMT = Ruhemotorschwelle, EEG = Elektroenzephalographie  
Quelle: In Anlehnung an Schoisswohl et al. (2021), S. 8

### 3.2 TMS – Individualisierung anhand der subjektiven Tinnitusreduktion

Für die Individualisierung der rTMS – Protokolle wurden zunächst die Kriterien der rTMS – Response anhand der subjektiven Tinnitusreduktion und der im EEG gemessenen Daten definiert. Als subjektive Responder galten Patienten, wenn sie in beiden Testsitzungen eine Tinnitusreduktion in demselben Stimulationsprotokoll (1 Hz, 10 Hz oder 20 Hz) empfanden, die stärker als in der Kontrollbedingung (0.1 Hz) ausfiel.

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien konnte für zwölf der 22 Patienten (55 %) ein individuell bestes Protokoll für eine kurzzeitige Tinnitusreduktion definiert werden. Das Protokoll, das am häufigsten eine Reduzierung der Tinnituslautstärke erzielte, war das 20 Hz – Protokoll des linken TPJ ( $n = 7$ ). An zweiter Stelle kam das 10 Hz – Protokoll ebenfalls der linken Seite ( $n = 6$ ). Zehn der zwölf Responder (83.33 %) zeigten bei mehreren Protokollen eine im Vergleich zu Kontrollbedingung höhere Tinnitusreduktion. Ein P zeigte sowohl bei dem 10 Hz – und dem 20 Hz – Protokoll der linken Seite die stärksten Effekte. Die Einzelpersonenstatistik ist allen in allem durch eine hohe interindividuelle Varianz gekennzeichnet. Ausführlichere Angaben über die Tinnitusreduktion der Testsitzungen sind Tabelle 2 (Schoisswohl et al., 2021) ersichtlich.

**Tabelle 2 Ergebnisse der Testsitzungen der einzelnen Patienten**

Patient		Subjektive Responder			Alpha (8 – 12.5 Hz)/Gamma (30.5 – 44 Hz)			
		1 Hz	10 Hz	20 Hz	1 Hz	10 Hz	20 Hz	
1	Links	12.86	-	-	Links	-	↓ $\gamma$	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$
	Rechts	17.15	-	-	Rechts	-	↓ $\gamma$	-
2	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	-	Rechts	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$	-
3	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	3.98	-	3.71	Rechts	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$	↑ $\alpha$	-
4	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	10.35	-	Rechts	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$	-	-
5	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	16.42	-	Rechts	↑ $\alpha$	↓ $\gamma$	↑ $\alpha$
6	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	10.71	-	Rechts	↑ $\alpha$	-	↑ $\alpha$
7	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	-	Rechts	-	↑ $\alpha$	-
8	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	6.07	8.93	Rechts	-	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$	↓ $\gamma$
9	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	4.64	9.28	Rechts	-	↑ $\alpha$	-
10	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	7.55	-	-	Rechts	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$
11	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	15.36	-	5.71	Rechts	↓ $\gamma$	↑ $\alpha$	↓ $\gamma$
12	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	-	Rechts	-	↓ $\gamma$	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$
13	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	-	Rechts	↑ $\alpha$	-	-
14	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	-	Rechts	↓ $\gamma$	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$	↑ $\alpha$
15	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	-	Rechts	↓ $\gamma$	↑ $\alpha$	-
16	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	5	12.85	Rechts	-	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$	-
17	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	10	Rechts	-	↑ $\alpha$	↓ $\gamma$
18	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	-	Rechts	↑ $\alpha$	↓ $\gamma$	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$
19	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	-	Rechts	↓ $\gamma$	↓ $\gamma$	↑ $\alpha$ ↓ $\gamma$
20	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	13.57	13.57	Rechts	↑ $\alpha$	↑ $\alpha$	-
21	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	-	Rechts	↑ $\alpha$	↓ $\gamma$	↑ $\alpha$
22	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	-	Rechts	↓ $\gamma$	↓ $\gamma$	-
23	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	7.14	-	3.93	Rechts	↓ $\gamma$	↓ $\gamma$	↓ $\gamma$
24	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz	Links	1 Hz	10 Hz	20 Hz
	Rechts	-	-	-	Rechts	-	-	-

Links	-	-	7.85	Links	$\downarrow\gamma$	$\uparrow\alpha\downarrow\gamma$	-
Rechts	-	-	-	Rechts	-	-	-

Ergänzung: Die Kriterien für die subjektiven Responder wurden als der Kontrollbedingung überlegene Tinnitusreduktion für mindestens ein Protokoll an beiden Testsitzungstagen festgelegt. Hier ist die mittlere Änderung der Tinnituslautstärke ( $\Delta$  Lautstärke =  $\Delta$  Lautstärke<sub>nachher</sub> -  $\Delta$  Lautstärke<sub>vorher</sub>) pro Protokoll gemittelt für beide Testsitzungen dargestellt. Als EEG – Response wurden im Vergleich zur Kontrollbedingung messbare Alpha-Erhöhungen ( $\uparrow\alpha$ ) oder Gamma-Senkungen ( $\gamma\downarrow$ ) in zwei benachbarten Elektroden, in beiden Testsitzungen und für mindestens ein rTMS – Protokoll definiert. Gedankenstriche entsprechen keiner Veränderung.

Quelle: In Anlehnung an Schoisswohl et al. (2021), S. 11

**Tabelle 3 Zusammenfassung subjektiver und EEG – Responder**

	subjektive Responder	$\uparrow\alpha$	$\downarrow\gamma$
Anzahl der Responder	12	20	22
<u>Anzahl der Responder pro Protokoll</u>			
1 Hz links	3	9	10
1 Hz rechts	4	4	8
10 Hz links	6	10	13
10 Hz rechts	3	7	8
20 Hz links	7	6	7
20 Hz rechts	5	6	6

Dargestellt ist die Gesamtzahl der subjektiven und der EEG – Responder und Responderanzahl aufgeteilt für jedes einzelne Protokoll.

Quelle: In Anlehnung an Schoisswohl et al. (2021), S. 12

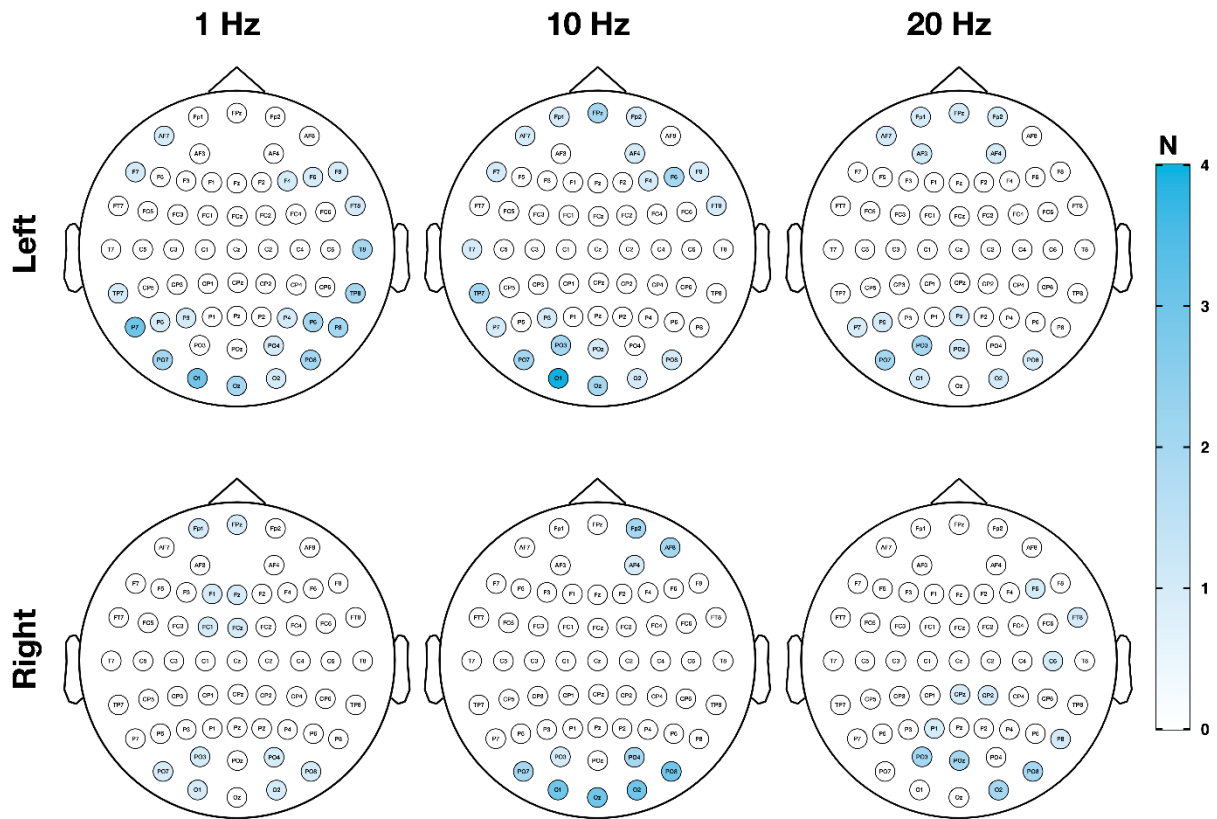
### 3.3 TMS – Individualisierung anhand der Veränderungen im EEG

Zu den EEG – Respondern gehörten diejenigen Patienten, die in beiden Testsitzungen im Gegensatz zur Kontrollbedingung messbare Veränderungen im  $\alpha$  – oder  $\gamma$  – Frequenzband bei mindestens einem Stimulationsprotokoll zeigten. Die Betrachtung der EEG – Responder erfolgte für den  $\alpha$  – und  $\gamma$  – Frequenzbereich jeweils getrennt.

Wie in Tabelle 3 (Schoisswohl et al., 2021) ersichtlich zeigten 20 der 22 Patienten (90.91 %) bei mindestens einem der Stimulationsprotokolle einen Anstieg im  $\alpha$  – Band, bei den meisten Patienten durch das 10 Hz – Protokoll ( $n = 10$ ) und das 1 Hz – Protokoll ( $n = 9$ ) jeweils der linken Seite. In Abbildung 3 (Schoisswohl et al., 2021) kann man erkennen, dass dieser  $\alpha$  – Anstieg besonders in den parietooccipitalen EEG – Elektroden beidseits messbar war.

Ähnlich dazu zeigten sich  $\gamma$  – Senkungen wie in Abbildung 4 (Schoisswohl et al., 2021) ersichtlich in gewissem Umfang in den parietooccipitalen, vor allem aber in frontalen Sensoren beidseits. Insgesamt konnten bei allen Patienten eine Abnahme im  $\gamma$  – Band bei mindestens einem TMS – Protokoll festgestellt werden. Die meisten zeigten solche Veränderungen bei dem 10 Hz – Protokoll ( $n = 13$ ) und dem 1 Hz – Protokoll ( $n = 10$ ) der linken Seite, aber auch bei dem 10 Hz – Protokoll ( $n = 8$ ) und dem 1 Hz – Protokoll ( $n = 8$ ) der rechten Seite (siehe Tabelle 3). Tabelle 2 (Schoisswohl et al., 2021) zeigt detailliert die Änderungen im  $\alpha$  – und  $\gamma$  – Frequenzbereich für jedes Protokoll pro Patient.

Mithilfe des exakten Fisher – Tests zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der subjektiven Tinnitusreduktion und den Änderungen im  $\alpha$  – und  $\gamma$  – Frequenzbereich im EEG.

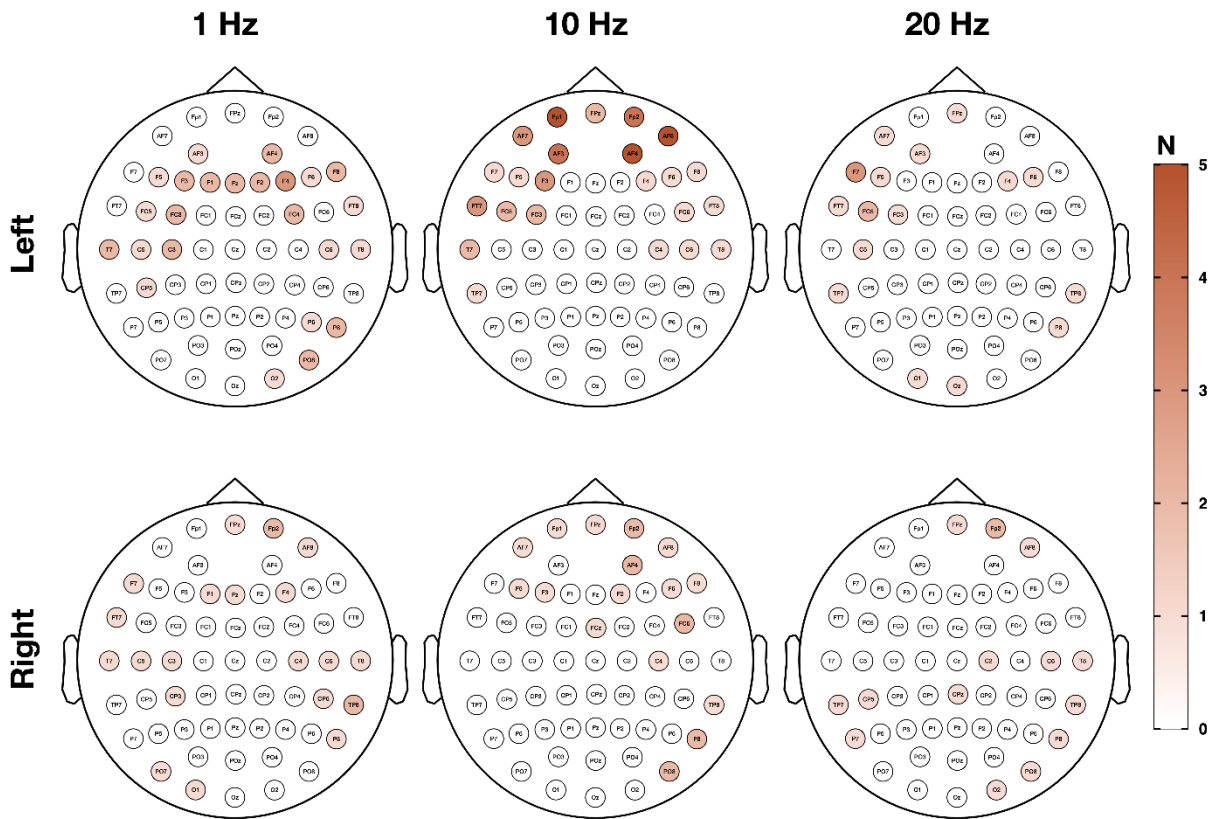


**Abbildung 3 Topografische Karte der  $\alpha$  – Responder**

Gezeigt werden die im Vergleich zur Kontrollbedingung gemessenen  $\alpha$  – Anstiege in mindestens zwei benachbarten EEG – Elektroden an beiden Testsituationstagen pro Stimulationsprotokoll.  $\alpha$  – Anstiege sind vor allem über den parietooccipitalen Elektroden sichtbar.

Quelle: Schoisswohl et al. (2021), S. 12





**Abbildung 4 Topografische Karte der  $\gamma$  – Responder**

Topografische Karte der  $\gamma$  – Responder. Gezeigt werden die im Vergleich zur Kontrollbedingung gemessenen  $\gamma$  – Senkungen in mindestens zwei benachbarten EEG – Elektroden an beiden Testsitzungstagen pro Stimulationsprotokoll.  $\gamma$  – Senkungen sind vor allem über den frontalen und teilweise über den parietooccipitalen Elektroden nachweisbar.

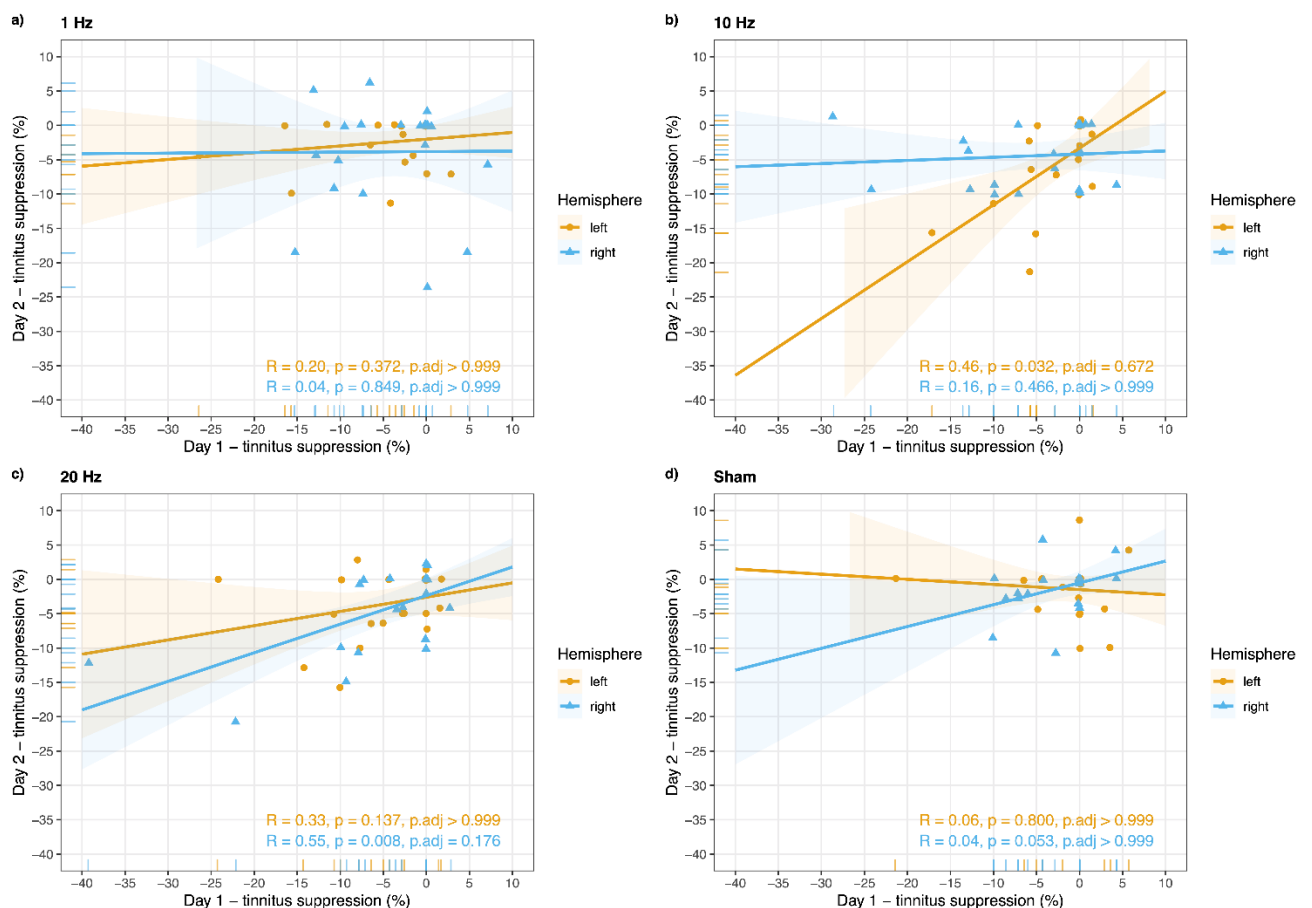
Quelle: Schoisswohl et al. (2021), S. 13

### 3.4 Test – Retest – Reliabilität

Nachdem es im vorherigen Abschnitt um die Reaktionen der einzelnen Patienten auf die verschiedenen Stimulationsprotokolle ging, werden nun die Ergebnisse auf Gruppenniveau dargestellt. Hierfür wurde, um die Test – Retest – Reliabilität der TMS – induzierten Tinnitusreduktion einschätzen zu können, die Spearman – Korrelation der Lautstärkenänderung pro Protokoll zwischen den beiden Testtagen berechnet.

In Abbildung 5 (Schoisswohl et al., 2021) sind die Ergebnisse für jede Frequenz (1 Hz (a), 10 Hz (b), 20 Hz (c) und Kontrollbedingung (d)) dargestellt. Für das 1 Hz – Protokoll (a) zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den beiden Testsitzungen ( $R = 0.20$ ;  $R = 0.04$ ). Die statistische Analyse für das 10 Hz – Protokoll (b) zeigte auf Gruppenniveau einen signifikant reliablen, mittelstarken Zusammenhang für die Stimulation der linken Hemisphäre zwischen beiden Tagen ( $R = 0.46$ ;  $p = 0.032$ ). Die Ergebnisse des ersten Tages konnten also durch die

Wiederholung am zweiten Tag annähernd reproduziert werden. Ebenfalls ein signifikant reliabler Zusammenhang zeigte sich für das 20 Hz – Protokoll (c) der rechten Kopfseite ( $R = 0.55$ ;  $p = 0.008$ ). Beide Effekte verschwanden nach der Korrektur für Mehrfachvergleiche (10 Hz links:  $p_{adj} = 0.672$ ; 20 Hz rechts:  $p_{adj} = 0.176$ ). Für die Kontrollbedingung (d) zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den beiden Testsitzen (  $R = 0.06$ ;  $R = 0.04$  ).



**Abbildung 5 Reliabilität TMS – induzierter Reduktion der Tinnituslautstärke**

Gezeigt wird die Spearman-Korrelation ( $R$ ) der subjektiven Tinnitusreduktion für jedes Stimulationsprotokoll. Konfidenzintervalle (95 %) werden über die farbigen Linien dargestellt. Die Ergebnisse für jede Frequenz (1 Hz (a), 10 Hz (b), 20 Hz (c) und Kontrollbedingung (d)) werden einzeln illustriert. Die x – Achse zeigt jeweils die Suppression am ersten Tag und die y – Achse die am zweiten Tag in Prozent. Die Punkte beziehungsweise die Dreiecke repräsentieren die einzelnen Patienten und sind für die Stimulation der linken Hemisphäre orange und für die der rechten Hemisphäre blau dargestellt. Einen signifikanten und reliablen Zusammenhang zwischen beiden Stimulationstagen zeigen lediglich das 10 Hz – Protokoll der linken Hemisphäre, sowie für das 20 Hz – Protokoll der rechten Hemisphäre.

Quelle: Schoisswohl et al. (2021), S. 9

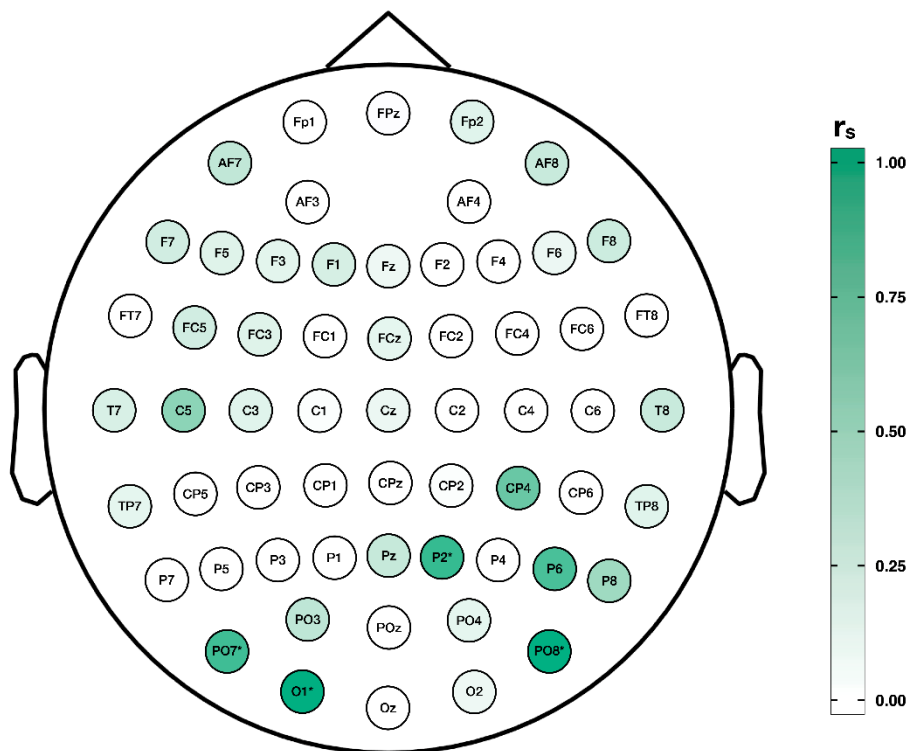
Wir betrachteten auch die Zuverlässigkeit der durch TMS induzierten Änderungen der oszillierenden Hirnaktivität (vor allem im  $\alpha$  – und  $\gamma$  – Frequenzbereich).

Für die EEG – Daten wurden vorab Reliabilitätskriterien definiert. Diese enthielten, dass reliable Veränderungen der Hirnaktivität in zwei benachbarten EEG – Elektroden für dasselbe

Stimulationsprotokoll an beiden Testsitzungstagen vorliegen müssen. Mithilfe der Spearman – Korrelation wurden signifikant reliable Zusammenhänge pro Protokoll und Frequenzband zwischen den beiden Testsitzungen berechnet.

Hierbei zeigte sich eine signifikant positive Korrelation lediglich für das 1 Hz – Protokoll der rechten Hemisphäre im  $\gamma$  – Frequenzband. Abbildung 6 (Schoisswohl et al., 2021) veranschaulicht den Spearman – Korrelationskoeffizienten in Bezug auf die topografischen Verhältnisse der EEG – Elektroden. Man kann erkennen, dass reliable Veränderungen vor allem in den parietooccipitalen Elektroden nachweisbar waren und die Kriterien der EEG – Response nur von den benachbarten Elektroden PO7 und O1 erfüllt wurden. Dieser signifikante Zusammenhang verschwindet nach der Korrektur für Mehrfachvergleiche.

Signifikant reliable  $\gamma$  – Senkungen waren auch in den EEG – Elektroden PO8 und P2 nachweisbar, hier fehlten jedoch Veränderungen in einer der benachbarten Elektroden, damit unsere vordefinierten Kriterien erfüllt wären.



#### Abbildung 6 Reliabilität TMS – induzierter Veränderungen der oszillierenden Hirnaktivität

Abbildung 6 zeigt eine topographische Karte des Kopfes, in der der Spearman – Korrelations – Koeffizient ( $r_s$ ) der durch rTMS – induzierten Veränderungen im  $\gamma$  – Frequenzband der rechten Hemisphäre für das 1 Hz – Protokoll für beide Testsitzungstage veranschaulicht wird. Die mit Sternchen markierten Elektroden zeigen signifikant reliable  $\gamma$  – Senkungen.

Quelle: Schoiswohl et al. (2021), S. 10

### 3.5 Unerwünschte Nebenwirkungen und Unbehaglichkeitsbewertung

Zu den vorübergehenden Nebenwirkungen zählten Kopfschmerzen und die kurzfristige Erhöhung der Tinnituslautstärke. Es wurden keine weiteren Begleiterscheinungen festgestellt.

Statistische Tests für die Bewertungen der Unbehaglichkeit zeigten einen signifikanten positiven Zusammenhang für jedes Protokoll zwischen den beiden Testsitzungen ( $R \geq 0.84$ ;  $p_{adj} < 0.001$ ). Die Scheinbedingung sowie das 1 Hz – Protokoll führten zu den geringsten Beschwerden.

## 4 Diskussion

Ziel unserer Studie war einerseits die Machbarkeit der rTMS – Individualisierung bei Patienten mit Tinnitus zu untersuchen und zusätzlich die Reliabilität bezogen auf die einzelnen Patienten sowie auf Gruppenniveau zu testen. Der Ansatz der TMS – Individualisierung basiert auf der Annahme, dass erstens die Wirksamkeit der rTMS – Therapie durch eine hohe interindividuelle Variabilität gekennzeichnet ist (Kreuzer et al., 2017; Berthold Langguth et al., 2008; C. Plewnia et al., 2007), dass Patienten auf verschiedene Protokolle unterschiedlich gut ansprechen. Und dass zweitens kurze rTMS – Stimulationen zu einer vorübergehenden Tinnitusreduktion führen können (Müller et al., 2013), was ermöglicht, dass durch Testsitzungen ein individuell effektivstes Protokoll identifiziert werden kann.

Der Einfluss unterschiedlicher Parameter (wie Frequenz, Anzahl der Pulse, Intensität, Stimulationsort, etc.) spielt bei der Individualisierung der TMS eine entscheidende Rolle und wurde in bisherigen Studien noch nicht detailliert genug getestet (Müller et al., 2013; Scheckmann et al., 2015; Schoisswohl et al., 2019). Daher haben wir uns auf die Wirkung unterschiedlicher Stimulationsfrequenzen nicht nur auf die kurzfristige Tinnitusreduktion, sondern auch auf Veränderungen im EEG fokussiert.

Hierzu testeten wir verschiedene rTMS – Protokolle (1, 10 und 20 Hz sowie eine Kontrollbedingung) an zwei Testtagen und definierten rTMS – Responder sowohl anhand der subjektiven Tinnitusreduktion als auch anhand elektrophysiologischer Daten und berechneten die Test – Retest – Reliabilität zwischen beiden Stimulationstagen.

Unsere Studie kam zu dem Ergebnis, dass anhand der subjektiven Angaben bei 55 % der Patienten und anhand der elektrophysiologischen Daten sogar bei 100 % ( $\gamma$  – Frequenzband) beziehungsweise bei 90.1 % ( $\alpha$  – Frequenzband) eine Individualisierung möglich war. Auf Gruppenniveau zeigte sich wie zu erwarten eine hohe interindividuelle Variabilität. Bei der Berechnung der Reliabilität zeigte sich anhand der subjektiven Tinnitusreduktion sowie der Veränderungen im EEG nur für einzelne Protokolle ein reliabler und signifikanter (unkorrigiert) Zusammenhang zwischen den beiden Testsitzungstagen.

### 4.1 TMS – Individualisierung anhand der subjektiven Tinnitusreduktion

#### 4.1.1 Hochfrequente rTMS bei Tinnitus

In unserer Studie zeigten den häufigsten positiven Effekt auf die subjektive Tinnitusreduktion die 10 Hz ( $N = 6$ ) – und die 20 Hz ( $N = 7$ ) – Stimulation des linken TPJ. Allgemein gilt die

Faustregel, dass hochfrequente rTMS die kortikale Erregbarkeit erhöht (Klomjai et al., 2015; Pascual-Leone et al., 1994). Wie diese auf den bereits hyperaktiven auditorischen Kortex wirken könnte, um die Tinnituslautstärke zu verbessern, ist noch unklar. Im Folgenden werden mögliche Erklärungsansätze diskutiert.

### **Stimulationsziel**

Bereits mehrere Studien haben gezeigt, dass Einzelsitzungen hochfrequenter rTMS einen positiven Einfluss auf die Tinnituslautstärke haben können und zu einer vorübergehenden Reduktion führen (Folmer et al., 2006; Fregni et al., 2006; Christian Plewnia, Bartels & Gerloff, 2003). Das Stimulationsziel bei diesen Studien war jeweils der linke TPJ. Es könnte durch die TMS mit höheren Frequenzen zu einer vorübergehenden Unterbrechung der Aktivität des linken TPJ kommen (Christian Plewnia, Bartels & Gerloff, 2003). Voraussetzung hierfür ist die Annahme, dass eine übermäßige Aktivierung des TPJ an der Entstehung des Tinnitus beteiligt ist (Cohen et al., 1997).

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die stimulierte Hirnregion bei manchen Patienten gar nicht zur Tinnituswahrnehmung beigetragen hat, sondern dass die eigentlich auslösende Hirnregion durch die TMS verfehlt wurde (Folmer et al., 2006). Somit könnte die Effektivität der TMS – Individualisierung durch weitere Stimulationsziele während der Testsitzungen gesteigert werden.

Durch die Kombination eines individuellen PET-Scans mit dem strukturellen MRT – Scan sowie der Verwendung eines Neuronavigationsgerätes konnte die Effektivität der rTMS deutlich gesteigert werden (auf 79 %), da eine zielgenaue Stimulation des Bereichs des auditorischen Kortex mit erhöhter Stoffwechselaktivität möglich war und so die interindividuelle Variabilität möglicherweise minimiert werden konnte (Kleinjung et al., 2005). Hier wurde zwar mit einer Frequenz von 1 Hz stimuliert, der Ansatz einer zielgenauen Stimulation könnte aber eine entscheidende Rolle bei der Individualisierung und Verbesserung der Wirkung der TMS spielen.

### **Aktivitätszustand des Gehirns**

Nicht außer Acht zu lassen ist die Erkenntnis, dass der ursprüngliche Aktivitätszustand des Gehirns einen entscheidenden Einfluss auf die individuelle Wirkung der rTMS hat (Pötter-Nerger et al., 2009; Hartwig R. Siebner et al., 2004; Silvanto & Pascual-Leone, 2008). Das bedeutet, dass die Nacheffekte der vorangegangenen Stimulationsprotokolle nicht zu vernachlässigen sind. Viel mehr könnte man dadurch auch teilweise die interindividuelle

Variabilität erklären, da Unterschiede bei der tinnitusbedingten Umstrukturierung des Gehirns bestehen (Christian Plewnia, Bartels & Gerloff, 2003) und somit der Ausgangszustand des Gehirns zwischen den Patienten variiert. Auch der tagesabhängige Gemütszustand könnte einen nicht unerheblichen Einfluss haben.

Es ist weiterhin zu beachten, dass die Abstände zwischen den einzelnen Protokollen aus zeitlichen Gründen mit circa sechs bis zehn Minuten kurz waren, sodass der Grundzustand des Gehirns möglicherweise nicht nach jedem Stimulationsprotokoll wieder erreicht wurde.

Durch vorherige „hemmende Präkonditionierung“ mit kathodaler transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS, engl. transcranial direct current stimulation) konnte die unterdrückende Wirkung von 1 Hz – rTMS auf den motorischen Kortex umgekehrt werden und so zu einer vorübergehenden Erhöhung der kortikalen Erregbarkeit führen (Hartwig Roman Siebner & Rothwell, 2003). Dieser Effekt könnte sich eventuell auf den (im Vergleich zu gesunden Patienten) hyperaktiven auditorischen Kortex bei Tinnituspatienten (Eggermont & Roberts, 2012; Henry et al., 2014) übertragen lassen, und bietet einen Erklärungsansatz für die hemmende Wirkung hochfrequenter rTMS. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die erregenden Effekte der hochfrequenten rTMS an gesunden Patienten getestet wurden (Pascual-Leone et al., 1994), die sich jedoch von dem Grundzustand des auditiven Kortex von Tinnituspatienten unterscheiden (Eggermont & Roberts, 2012). Da der Erregungszustand des stimulierten Areals aber einen wichtigen Einfluss auf die Wirkung der rTMS hat (Hartwig Roman Siebner & Rothwell, 2003), kann man argumentieren, dass sich diese Faustregel nicht automatisch auf Patienten mit Tinnitus übertragen lässt.

In der Studie von Kreuzer et al. (2017) wurde die Wirksamkeit der Hochfrequenzprotokolle unter anderem durch die Akkumulation der Stimulationseffekte der verschiedenen Protokolle, wenn keine Randomisierung der Protokolle durchgeführt wurde, erklärt. Der Einfluss der verschiedenen Stimulationsprotokolle aufeinander lässt sich nicht ganz ausschließen, allerdings ist die Wirksamkeit der Hochfrequenzprotokolle damit allein nicht erklärbar, da in unserer Studie eine Randomisierung der Protokolle durchgeführt wurde und nicht immer das letzte Protokoll das Effektivste war.

### **Dauer der Tinnitus – Symptome**

Auch die Dauer der Tinnitus-Symptome scheint eine Rolle bei der Effektivität der TMS zu spielen. Bei drei bis vier Jahren scheint ein Wendepunkt sein, der zu unterschiedlichen Wirkmechanismen der rTMS führt. Vorher (< drei Jahre) ist die Stimulation mit höheren Frequenzen wirksamer zu, danach (> drei Jahre) die mit niedrigeren (Ridder et al., 2005). Es

könnte sinnvoll sein, während der Teststimulationen die Tinnitusdauer der einzelnen Patienten mit zu berücksichtigen, da wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, ein Akkumulationseffekt bei zu vielen Stimulationsprotokollen nicht ausgeschlossen werden kann.

#### 4.1.2 Interindividuelle Variabilität der TMS – Wirkung

Unter Berücksichtigung der vordefinierten Kriterien konnten zwölf der 22 Patienten (55 %) als subjektive Responder identifiziert werden. Zehn der zwölf Patienten (83 %) zeigten bei mehr als einem Protokoll eine der Placebo – Bedingung überlegene Tinnitusreduktion. Insgesamt waren die hochfrequenten Protokolle (10 Hz und 20 Hz) zwar effektiver, aber auch die niederfrequenten Protokolle (1 Hz) führten bei einigen Patienten zu einer Reduktion der Tinnituslautstärke.

Eine unserer Vorarbeiten (Schoisswohl et al., 2020) beschäftigte sich bereits mit der Machbarkeit der rTMS – Personalisierung durch die Identifizierung optimaler Stimulationsparameter anhand der kurzfristigen Tinnitusreduktion. Hier wurden fünf Patienten an zwei Stimulationstagen mit unterschiedlichen Frequenzen (1Hz, 10 Hz, 20 Hz und 0.1 Hz) an drei Positionen des linken und rechten Gyrus temporalis superior ebenfalls mit einem Neuronavigationsgerät stimuliert. Die Patienten wurden wie in unserer Studie nach jedem der Stimulationsprotokolle nach der Veränderung der Tinnituslautstärke anhand einer visuellen Analogskala gefragt. Die Ergebnisse sprechen für die Machbarkeit der rTMS – Individualisierung durch Teststimulationen mit verschiedenen Protokollen, da für jeden der fünf Patienten ein individuell bestes Protokoll gefunden werden konnte. Trotz der kleinen Studienpopulation stehen die Ergebnisse mit denen unserer Studie im Einklang und zeigen ebenfalls, dass eine Individualisierung der rTMS anhand der kurzfristigen Tinnitusreduktion möglich ist.

Ähnlich zu unseren Ergebnissen konnte in der Studie von Kreuzer et al. (2017) für zwölf von 24 Patienten (50 %) ein individuell bestes TMS – Protokoll definiert werden. Es zeigte ebenfalls die Stimulation der linken Hemisphäre mit hohen Frequenzen ( $\geq 5$  Hz) am häufigsten einen positiven Effekt. Hier wurden während der Testsitzungen allerdings andere Positionen (linker und rechter dorsolateraler präfrontaler und temporoparietaler Kortex) mit anderen Frequenzen (1 Hz, 5 Hz, 10 Hz und 20 Hz sowie kontinuierlicher Theta – Burst – Stimulation (cTBS)) stimuliert. Die Messung der Ergebnisse erfolgte durch tinnitusbezogene Fragebögen. Trotz des unterschiedlichen Studiendesigns stimmen die Ergebnisse mit den unseren in der Hinsicht



überein, dass die Effekte der rTMS einer hohen interindividuellen Variabilität unterliegen und eine Individualisierung der rTMS machbar ist.

Die hohe interindividuelle Variabilität der TMS lässt sich durch weitere Studien bekräftigen. Einige frühere Studien sprechen für wiederholte Sitzungen niederfrequenter (1 Hz) rTMS als innovative Behandlungsstrategie für Tinnitus, da dies die erhöhte neuronale Aktivität im auditorischen Kortex reduzieren kann (Eichhammer et al., 2003; Folmer et al., 2015; Marcondes et al., 2010; Mennemeier et al., 2011; Müller et al., 2013; C. Plewnia et al., 2007). Insgesamt sind die klinischen Effekte in der Regel jedoch eher partiell und vorübergehend (Lefaucheur et al., 2020). Andere Studien kommen zu dem Ergebnis, dass eine Kombination aus hochfrequenter präfrontaler und niederfrequenter temporaler Stimulation am wirksamsten sei (Kleinjung et al., 2008; B. Langguth et al., 2014). Eine Erklärung für diesen Effekt könnte sein, dass eine präfrontale Stimulation antidepressive Wirkung hat und somit zu einer Besserung der Tinnitus – Symptome führen könnte (Schoisswohl et al., 2019).

Nicht nur bei der Stimulationsfrequenz, sondern auch bei der Wahl des Stimulationsziels zeigen sich deutliche Unterschiede in den Ergebnisse verschiedener Studien. Während manche Studien die Stimulation des kontralateralen auditorischen Kortex (in Bezug auf die Lateralisation des Tinnitus) empfehlen (Khedr et al., 2010; Ridder et al., 2005), wird als Stimulationsziel auch der linke temporoparietale Kortex vorgeschlagen (Christian Plewnia, Bartels & Gerloff, 2003). Es ist auch die Art und Weise der Spulenpositionierung zu bedenken, da manche Studien die TMS – Spule anhand des 10 – 20 – EEG – Koordinatensystems (Khedr et al., 2008; C. Plewnia et al., 2012) und andere wiederum ein Neuronavigationssystem mit Bildgebung nutzen, um auf den primär auditorischen Kortex zu zielen (B. Langguth et al., 2014; Ridder et al., 2005; Vanneste & Ridder, 2012b).

Die ausgeprägte interindividuelle Variabilität untermauert die Bedeutung der Individualisierung der TMS. Sowohl die Ergebnisse unserer Studie als auch die anderer Arbeiten (Kreuzer et al., 2017; Schoisswohl et al., 2020) zeigen, dass eine Individualisierung durch Testsitzungen möglich ist. TMS – Studien fehlt jedoch ein einheitliches Studiendesign und es müssen weitere Stimulationsparameter mit einbezogen werden, bis eine endgültige Aussage über die Wirksamkeit möglich ist.

### 4.1.3 Versuchsbedingte Fehler

#### **Stimulationsintensität**

Die Stimulationsintensität hat einen entscheidenden Einfluss auf die Wirksamkeit der TMS (Schoiswohl et al., 2019). Es ist schwierig, die effektivste Intensität zu bestimmen, da verschiedene kortikale Bereiche unterschiedlich auf die gleiche Stimulationsintensität reagieren (Soleimani et al., 2016). Aufgrund anatomischer und funktioneller Unterschiede könnte demnach die Wirkung auf den motorischen und den auditorischen Kortex unterschiedlich sein. Da wir unsere Stimulationsintensität über den RMT definiert haben, stellt sich die Frage, ob diese auch passend für die Stimulation des auditorischen Kortex ist. Demnach lässt sich die Stimulationsintensität als Störfaktor, der zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte, nicht ausschließen. Es sollte über eine andere Methode zur Bestimmung der Stimulationsintensität nachgedacht werden.

#### **Spulenpositionierung**

Genauso ist an die genaue Spulenpositionierung zu denken (B. Langguth et al., 2010), was sich in unserer Studie trotz des verwendeten Neuronavigationsgerätes bedingt durch die EEG-Haube als schwierig gestaltet hat. Der Kopf der Patienten konnte nicht fest zwischen TMS-Spule und Nackenstütze fixiert werden, sodass die präzise Stimulation während eines kompletten Protokolls (je 3 Minuten EEG-Aufzeichnung plus rTMS – Stimulation) eventuell nicht immer möglich war. Dies könnte eine nicht unerhebliche Konsequenz für die Effektivität der rTMS haben.

#### **Abstand TMS – Spule und Kopf**

Durch die unterschiedliche Knochendicke über dem motorischen und temporalen Kortex könnten Unterschiede in der Stimulationsintensität entstehen (Berthold Langguth et al., 2006). Dies lässt darauf zurückschließen, dass der Abstand zwischen TMS – Spule und der zu stimulierenden Hirnregion einen Einfluss auf die Wirkung hat. Da in unserer Studie der Abstand zwischen TMS – Spule und Kopfhaut durch die EEG – Haube vergrößert wurde, könnte dies zu Schwankungen der Stimulationsintensität und zur Verfälschung der Ergebnisse geführt haben.

### **Placebo – Bedingung**

Bei der TMS kann der Patient leicht einen Unterschied zwischen aktiver und Scheinstimulation feststellen. Eine gute Kontrollbedingung ist jedoch wichtig, um die tatsächliche Wirkung der TMS beurteilen zu können (Folmer et al., 2006). In unserer Studie haben wir als Scheinbedingung ein Stimulationsprotokoll mit einer Frequenz von 0.1 Hz gewählt, das mit der geringen Pulszahl (20 Pulse in 200 Sek.) keine neuroplastische und therapeutische Wirkung zeigt.

In anderen Studien wurde als Scheinstimulation mit einer um 90° (Kreuzer et al., 2017) oder 45° (Müller et al., 2013) geneigten, aktiven Spule stimuliert, um die Stimulationsintensität zu reduzieren. Weitere Möglichkeiten sind die Verringerung der Stimulationsintensität (Ridder et al., 2013) oder die Stimulation des okzipitalen Kortex anstelle des TPJ (Khedr et al., 2008).

Die Stimulationsintensität scheint jedoch nur eine geringere Rolle bei der Verbesserung der Tinnitusreduktion zu spielen (Meus et al. 2009), daher könnte die Reduktion der Stimulationsintensität eventuell nicht der richtige Ansatz für eine Scheinstimulation zu sein, da es trotzdem zu einer neuroplastischen Wirkung kommen könnte. Ebenso scheint die Stimulation nichtauditiver Hirnareale als Kontrollbedingung problematisch, da Tinnitus – bedingte Veränderungen der Hirnaktivität nicht nur auf den auditorischen Kortex beschränkt sind (Vanneste & Ridder, 2012a) und demnach bei der Stimulation des Okzipitallappens eine Wirkung auf die Tinnituslautstärke nicht ausgeschlossen werden kann.

Ein weiteres Problem von TMS – Studien ist, dass der Behandler weiß, wann der Patient mit dem Placebo – oder dem echten Protokoll stimuliert wird. Eine Doppelblindstudie ist demnach schwer umsetzbar, sodass eine mögliche Verzerrung der Ergebnisse berücksichtigt werden muss und die Ergebnisse nur bedingt interpretierbar sind (Soleimani et al., 2016).

### **4.2 TMS – Individualisierung anhand der Veränderungen im EEG**

Da die subjektiven Angaben der Patienten unter anderem stark von dem individuellen Empfinden abhängen, bieten diese keinen objektivierbaren Anhaltspunkt zu Individualisierung der rTMS. Um dies zu verbessern haben wir zusätzlich die rTMS – induzierten Veränderungen der oszillatorischen Hirnaktivität vor und nach jedem Stimulationsprotokoll gemessen. So konnten wir die Patienten auch anhand objektiver Daten in Responder und Nicht-Responder einteilen.

Es konnten anhand der vordefinierten Kriterien (siehe 3.2) nahezu alle Patienten als EEG – Responder charakterisiert werden. Insgesamt konnte bei allen Patienten eine Abnahme im  $\gamma$  –

Band bei mindestens einem Stimulationsprotokoll festgestellt werden. Hier waren das 10 Hz – und das 1 Hz – Protokoll der linken Seite am effektivsten.  $\gamma$  – Senkungen waren vor allem in den frontalen Sensoren nachweisbar. Ähnlich dazu zeigten 20 der 22 Patienten bei mindestens einem der Stimulationsprotokolle einen Anstieg im  $\alpha$  – Band, ebenfalls vor allem bei dem 10 Hz – und dem 1 Hz – Protokoll der linken Seite. Diese zeigten sich vor allem in den parietooccipitalen Sensoren.

Eine erhöhte  $\gamma$  – Frequenz steht in Zusammenhang mit der subjektiv empfundenen Intensität; Dauer und Belastung der Tinnituswahrnehmung (Ridder, Congedo & Vanneste, 2015; van der Loo et al., 2009; Vanneste & Ridder, 2012a). Demnach kann die Abnahme der  $\gamma$  – Frequenzband nach rTMS als eine erfolgreiche Tinnitusreduktion interpretiert werden.

Bei Patienten mit Tinnitus konnte gezeigt werden, dass die oszillatorische Aktivität im Vergleich zu normalen Kontrollpersonen eine reduzierte  $\alpha$  – Frequenz aufweist, was durch die verminderte Hemmung (also einer Hyperaktivität) im auditorischen Kortex erklärt wird (Weisz et al., 2005; Weisz, Dohrmann & Elbert, 2007). Demnach spiegelt eine Zunahme im  $\alpha$  – Frequenzband eine aktive Hemmung des zugrundeliegenden Hirnareals wieder (Klimesch et al., 2007; Weisz, Müller et al., 2007), was sich in unserer Studie gut mit der Tinnitusreduktion nach rTMS in Einklang bringen lässt. Auch andere Studien zeigen, dass sich die Zunahme im  $\alpha$  – Band mitunter als Hauptkorrelat der Tinnitusreduktion definieren lässt (Müller et al., 2013). Basierend auf der Annahme, dass rTMS zu Änderungen der Neuroplastizität führt, hat die Studie von Schecklmann et al. (2015) die Auswirkungen einzelner rTMS – Sitzungen auf die Hirnaktivität bei Tinnitus – Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersucht. In der kombinierten TMS – EEG – Studie wurden je der linke und rechte temporale und präfrontale Kortex stimuliert (mit 200 Pulsen, einer Frequenz von 1 Hz und einer Intensität von 60% der maximalen Leistung des Stimulationsgeräts). Als Kontrollbedingung wurde der zentrale parietale Kortex mit einer 6 – fach reduzierten Intensität stimuliert. Vor und nach jedem Protokoll wurde ein 5 – minütiges Ruhe – EEG aufgezeichnet. Die Analyse der EEG – Daten der gesunden Probanden ergaben keine Veränderungen der Hirnaktivität. Während die links temporale TMS bei den Patienten mit Tinnitus zu einer verringerten frontalen Theta – und Delta – Leistung sowie zu erhöhten frontalen Beta 2 – Leistung führte. Die rechts frontale Stimulation verringerte die rechts temporale Beta 3 – und Gamma – Aktivität. Nur drei Patienten berichteten über einer Veränderung der Tinnituslautstärke nach einem der aktiven Protokolle und gleichzeitig keiner Veränderung durch die Kontrollbedingung. Dieser eher geringe Effekt auf die Tinnituslautstärke steht im Einklang mit einer kombinierten TMS – MEG – Studie, bei der verschiedene rTMS – Protokolle (1 Hz, individuelle Alpha-Frequenz rTMS, kontinuierliche

und intermittierende TBS sowie eine Scheinbedingung) nur geringe und sehr variable Veränderungen der Tinnituslautstärke zeigten (Müller et al., 2013). Eine andere Studie zeigte bei 1 Hz rTMS bei wiederholten Sitzungen mit mehr Stimuli eine deutliche klinische Wirkung (Soleimani et al., 2016), was darauf hindeutet, dass die Veränderungen im EEG ein empfindlicherer Marker sein könnte als die subjektive Tinnitusreduktion. Das würde erklären, weshalb in unserer Studie mehr EEG – Responder als subjektive Responder definiert werden konnten. Es bleibt jedoch schwierig zu differenzieren, ob die Veränderungen im EEG tatsächlich auf eine therapeutische Wirkung hinweisen oder ob sie lediglich die veränderte Neuroplastizität bei chronischem Tinnitus widerspiegeln (Schecklmann et al., 2015).

Ähnlich den Ergebnissen der subjektiven Tinnitusreduktion zeigt sich auch bei der Analyse der EEG – Daten eine hohe interindividuelle Variabilität. Dies könnte sich durch die allgemein sehr unterschiedlichen Behandlungseffekte der rTMS (Kreuzer et al., 2017; Berthold Langguth et al., 2008; C. Plewnia et al., 2007) erklären lassen. Es stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, genau ein Standardprotokoll für die Therapie bei allen Tinnitus-Patienten zu definieren (Müller et al., 2013). Das macht unseren Ansatz der rTMS – Individualisierung essenziell für die Behandlung von Tinnitus.

### **4.3 Test – Retest – Reliabilität**

Wir betrachteten die Test – Retest – Reliabilität sowohl der subjektiven Lautheitsänderungen als auch der elektrophysiologischen Daten zwischen beiden Testsitzungstagen, um herauszufinden, wie zuverlässig die gemessenen Ergebnisse sind. Vorab ist zu erwähnen, dass die Effekte nur bedingt interpretierbar sind, da sie der Korrektur für Mehrfachvergleiche nicht standhalten konnten. Trotzdem ist zu berücksichtigen, dass sich reliable Veränderungen (unkorrigiert) der Tinnitusreduktion für das für das 10 Hz – Protokoll der linken ( $R = 0.46$ ;  $p = 0.032$ ) und für das 20 Hz – Protokoll der rechten Seite ( $R = 0.55$ ;  $p = 0.008$ ) zeigten. Bei den elektrophysiologischen Daten konnten reliable Veränderungen (unkorrigiert) nur für das 1 Hz – Protokoll der rechten Hemisphäre im  $\gamma$  – Frequenzband festgestellt werden. Diese zeigten sich vor allem in den parietooccipitalen Elektroden. Dabei galten Veränderungen im EEG als reliabel, wenn sie in zwei benachbarten EEG – Sensoren für dasselbe Stimulationsprotokoll und an beiden Testtagen aufgetreten sind.

Trotzdem ist der fehlende Gruppeneffekte nicht auf fehlende Effekte der einzelnen Patienten zurückzuführen, sondern könnte Ausdruck der hohen interindividuellen Variabilität der rTMS sein (Schoisswohl et al., 2021). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien,

die zeigen, dass die Wirkung der rTMS einer hohen interindividuellen Variabilität im Allgemeinen (Maeda et al., 2000; Nettekoven et al., 2015) und auch bei der Behandlung von Tinnitus (Kreuzer et al., 2017; Berthold Langguth et al., 2008; Soleimani et al., 2016) unterliegt. In der Studie von Müller et al. (2013) zeigten sich auch nur schwache oder fehlende Effekte auf Gruppenniveau.

In einer unserer Vorarbeiten (Schoisswohl et al., 2020) wurde ebenfalls die Machbarkeit und Reliabilität der rTMS – Individualisierung untersucht. Es wurden die Auswirkungen verschiedener Stimulationsparameter (Position: drei Positionen über dem Gyrus temporalis superior; Frequenz: 0.1 Hz, 1 Hz, 10 Hz und 20 Hz; Hemisphäre: links, rechts) auf die kurzfristige Tinnitusreduktion an zwei Testtagen untersucht. Die Ergebnisse deuteten auf einen signifikanten und reliablen Gruppeneffekt für das 1 Hz – Protokolls zwischen beiden Testsitzungen. Dies spricht für einen zuverlässigen Effekt, der nicht von individuellen Unterschieden in der rTMS – Wirkung abhängig ist. Da hier ein anderes Studiendesign (eine kleinere Stichprobe mit 5 Patienten, andere Stimulationspositionen und keine Kombination mit einem EEG) verwendet wurde, lassen sich die Ergebnisse nicht direkt mit unseren vergleichen. Trotzdem sprechen die Ergebnisse ebenfalls für die Machbarkeit der TMS – Individualisierung anhand der kurzfristigen Tinnitusreduktion in Testsitzungen.

Bei der Retest – Reliabilität wird geprüft, ob bei einer zweiten Messung die gleichen Ergebnisse reproduziert werden können (Rammstedt, 2010). Voraussetzung hierfür sind die gleichen Rahmenbedingungen der Messungen, also ein standardisierter Ablauf der Testung. Beide Testsitzungen wurden zur gleichen Uhrzeit, am gleichen Ort und mit dem gleichen Ablauf durchgeführt. Trotzdem gab es manche Schwierigkeiten bei der Standardisierung. Beispielsweise war eine zielgenaue Positionierung der Spule nicht immer möglich, da der Kopf der Patienten nicht fest zwischen TMS-Spule und Nackenstütze fixiert werden konnte. Die Patienten wurden zwar instruiert, sich während der Stimulation nicht zu bewegen, aber es ist doch wahrscheinlich, dass die Patienten ihren Kopf unbewusst bewegt haben. Obwohl die Spulenpositionierung nach jedem Protokoll kontrolliert wurde, können minimale Veränderungen des Stimulationsziels nicht ausgeschlossen werden.

Eine weitere Voraussetzung für eine reliable Messung ist ein stabiles Merkmal, das sich über die Zeit nicht verändert. Bei Tinnitus kann dies nicht garantiert werden, da dieser durchaus Schwankungen in der Lautstärke unterliegt. Diese kann auch von dem Gemütszustand abhängig sein, wodurch beispielsweise die Belastung und auch die wahrgenommene Intensität des Tinnitus an beiden Tagen variieren könnte. Es kann außerdem nicht ausgeschlossen werden,

dass der Grundzustand der Tinnituslautstärke nach der ersten Testsitzung nicht wieder erreicht wurde. Die erste Testsitzung könnte also einen Einfluss auf die zweite haben.

Da manche Patienten sehr stark unter ihrem Tinnitus zu leiden haben, ist der Wunsch nach einer Besserung sehr stark ausgeprägt. Diese Erwartungshaltung könnte einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Und man muss auch bedenken, dass die Patienten die verschiedenen Protokolle durchaus unterscheiden konnten. Demnach kann es sein, dass sich manche Patienten gemerkt haben, welches der Protokolle am ersten Tag das Effektivste war und sie mit der Erwartung, dass dieses Protokoll wieder das Beste sein wird, in den zweiten Testtag gestartet sind. Dies könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Die Arbeit von Beaulieu et al. (2017) untersuchte die Qualität von Studien, die die Reliabilität von TMS – Ergebnismessungen testeten. Hier wurden Studien eingeschlossen, die vor allem den Motorkortex bei gesunden Erwachsenen stimulierten, die Zusammenfassung bietet jedoch trotzdem Anhaltspunkte, die auch zu einer Verbesserung der Reliabilität bei TMS – Studien mit Tinnitus Patienten führen können. Es zeigte sich, dass häufig erhebliche Messfehler beobachtet wurden. Ein Grund sind zum Beispiel die insgesamt kleinen Stichproben bei TMS – Studien, was mehrere Beobachtungen, also mehrere TMS – Sitzungen, notwendig macht. Chipchase et al. (2012) hat versucht, einen Leitfaden für TMS – Studien des motorischen Systems zu entwickeln. Hier wurden methodische, analytische und patientenbezogene Faktoren einbezogen, wodurch die Transparenz der Berichterstattung gewährleistet und auch eine kritische Beurteilung bereits veröffentlichter Arbeiten ermöglicht werden soll. Ein solcher Leitfaden könnte auch für zukünftige Studien an Tinnitus hilfreich sein, um mögliche Quellen für die Verzerrung der Ergebnisse sowohl durch methodische, analytische und teilnehmerbezogener Faktoren zu bestimmen und zu minimieren. Hier könnte die Verbesserung der Standardisierung, größere Stichproben und die Untersuchung mehrerer Formen der Reliabilität ein Ansatz sein.

#### **4.4 Unerwünschte Nebenwirkungen und Unbehaglichkeitsbewertung**

Wie in anderen Studien (Lehner et al., 2015; Rossi et al., 2009) wurde die TMS von den Patienten insgesamt gut toleriert. Zu den vorübergehenden Nebenwirkungen zählten Kopfschmerzen und die kurzfristige Erhöhung der Tinnituslautstärke, es wurde jedoch keine weiteren Begleiterscheinungen festgestellt.

Es könnte sinnvoll sein, bei den Testsitzungen ein Protokoll zu identifizieren, dass sowohl die subjektive Tinnitusreduktion auch die Verträglichkeit berücksichtigt, da ein Einfluss nicht

ausgeschlossen werden kann (Schoiswohl et al., 2020). Bei den Bewertungen der Unbehaglichkeit zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den Protokollen. Die Scheinbedingung sowie das 1 Hz – Protokoll führten zu den geringsten Beschwerden. Da jedoch die Hochfrequenzprotokolle wirksamer waren als das 1 Hz – Protokoll, könnte es sein, dass manche Patienten denken, je mehr sie von der Stimulation merken, desto wirksamer ist diese. Das ist jedoch nur eine Vermutung. Um den Einfluss besser beurteilen zu können, müssten weitere Studien mit größeren Stichproben die Bewertung der Unbehaglichkeit mit einbeziehen. Vermutlich werden die subjektive Tinnitusreduktion und die Veränderungen im EEG jedoch eine größere Rolle bei der rTMS – Individualisierung spielen.



## **5 Zusammenfassung**

### **Einleitung**

Mit einer Prävalenz von 10 – 15 % der Bevölkerung gilt Tinnitus als weit verbreitetes Krankheitssymptom und obwohl dieser zu einem hohen Leidensdruck bei den betroffenen Patienten führen kann, existiert noch keine medikamentöse oder kurative Therapie. Die pathologischen neuronalen Veränderungen im auditorischen Kortex bei Patienten mit Tinnitus stellen einen wesentlichen Anhaltspunkt für die Anwendung neuerer Neuromodulationstechniken wie der rTMS dar. Niederfrequente rTMS soll die neuronale Aktivität in den stimulierten Arealen reduzieren können und bietet somit die Möglichkeit zur Behandlung des hyperaktiven auditorischen Kortex bei Patienten mit Tinnitus. Die Therapie mit rTMS gelingt jedoch nur teilweise und vorübergehend und scheint insgesamt durch eine hohe interindividuelle Variabilität gekennzeichnet zu sein.

Ziel der vorliegenden Studie war (I) die Machbarkeit der Individualisierung der rTMS durch Testsitzungen mit verschiedenen Protokollen anhand (II) der subjektiven Lautstärkeveränderung und als objektives Maß anhand der Veränderungen im Ruhe – EEG und (III) die Reliabilität der Ergebnisse durch eine Wiederholung der Testsitzungen an einem zweiten Tag zu untersuchen.

### **Material und Methoden**

An der Studie nahmen insgesamt 22 Patienten mit chronischem Tinnitus teil. Es wurde an zwei Testsitzungstagen der Einfluss verschiedener rTMS – Protokolle (1 Hz, 10 Hz und 20 Hz des linken und rechten TPJ) auf die kurzfristige Tinnitusreduktion und Veränderungen im EEG untersucht. Es wurde mit einer Stimulationsintensität von 110% der RMT und mit jeweils 200 Stimuli pro Protokoll stimuliert. Die Kontrollbedingung mit einer Frequenz von 0.1 Hz zeigte weder eine neuroplastische noch therapeutische Wirkung.

Um die Machbarkeit der rTMS – Individualisierung zu untersuchen, wurden die Patienten anhand der Ergebnisse als subjektive und EEG – Responder definiert. Die Bedingung für subjektive Responder war eine im Vergleich zur Kontrollbedingung stärkere Tinnitusreduktion an jeweils beiden Testsitzungstagen. Für die EEG – Responder war ein stärkerer Anstieg im  $\alpha$  – beziehungsweise eine stärkere Abnahme im  $\gamma$  – Frequenzband entscheidend. Zusätzlich wurde die Test – Retest – Reliabilität zwischen beiden Testsitzungstagen untersucht.

## **Ergebnisse**

Anhand der subjektiven Tinnitusreduktion konnte bei 55 % der Patienten und anhand der Veränderungen im EEG bei 100 % ( $\gamma$  – Frequenzband) beziehungsweise bei 90.1 % ( $\alpha$  – Frequenzband) ein individuell bestes Protokoll identifiziert werden.

Auf Gruppenniveau zeigte sich eine hohe interindividuelle Variabilität und es konnte nur für einzelne Protokolle ein reliabler und signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Testsitzungstagen gefunden werden. Bei der Analyse der Tinnitusreduktion war dies bei dem 10 Hz – Protokoll der linken und dem 20 Hz – Protokoll der rechten Seite möglich. Für die EEG – Daten zeigte nur das 1 Hz – Protokoll im  $\gamma$  – Frequenzbereich reliable Veränderungen auf Gruppenniveau. Die Effekte verschwanden bei allen Protokollen nach der Korrektur für Mehrfachvergleiche.

## **Diskussion**

Mit dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Individualisierung der rTMS anhand der kurzfristigen Tinnitusreduktion und der Veränderungen im EEG machbar ist und mithilfe von Teststimulationen individuelle Stimulationsprotokolle für die einzelnen Patienten definiert werden können. Die fehlenden Effekte auf Gruppenniveau sind nicht auf fehlende Effekte der einzelnen Patienten zurückzuführen, sondern können als Ausdruck der hohen interindividuellen Variabilität der rTMS interpretiert werden. Dadurch wird die Bedeutung der rTMS – Individualisierung durch Testsitzungen mit verschiedenen Stimulationsprotokollen nochmal bekräftigt.

Es sind weitere Studien nötig, um den Einfluss weiterer Stimulationsparameter wie Stimulationsintensität oder Spulenpositionierung an größeren Stichproben zu untersuchen. Außerdem könnte ein Leitfaden für TMS – Studien bei Patienten mit Tinnitus bei Identifizierung möglicher Quellen, die zur Verzerrung der Ergebnisse führen, helfen. Dadurch könnte die Reliabilität verbessert und eine einheitliche Beurteilung von Studien gewährleistet werden. Hier könnte auf die Verbesserung der Standardisierung, größere Stichproben und die Untersuchung mehrerer Formen der Reliabilität geachtet werden.

## 6 Anhang

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg  
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. R. Rupprecht, Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg

### **Patienten-/Probandenaufklärung**

Titel der Studie:

#### **Probe – und therapeutische Stimulationen mit rTMS bei Patienten mit chronischem Tinnitus**

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer!

Nebenwirkungsarme und nicht-invasive Hirnstimulationsverfahren wie die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) können zur Behandlung des Tinnitus eingesetzt werden (transkraniell = durch den Schädel hindurch; repetitiv = wiederholt, an mehreren Tagen). Hierbei wird eine magnetische Spule außen an den Kopf angelegt. Über diese Spule werden wiederholt kurz dauernde Magnetpulse erzeugt. Dies ermöglicht die gezielte Beeinflussung von Gehirnaktivität. Es ist bekannt, dass bei Patienten, die an Tinnitus leiden, die linke und rechte Hörrinde in ihrer Aktivität verändert ist. Diese Gebiete können durch die Magnetstimulation in ihrer Aktivität beeinflusst werden. Da es sich um ein neues Verfahren handelt, wird die Wirksamkeit der rTMS momentan in kontrollierten klinischen Studien überprüft. Bei solchen Studien erfolgt eine mehrtägige ambulante Behandlung.

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

Im Rahmen dieser Studie möchten wir zum einen untersuchen, ob und wie viele Patienten bereits auf einzelne kurze Magnetstimulationen (Probe-/Teststimulationen) reagieren und sich der Tinnitus dadurch vorübergehend (weniger Sekunden oder Minuten) verringert (Voruntersuchungen in Woche 1). Zum anderen soll in einer anschließenden zweiwöchigen täglichen Behandlung untersucht werden, inwiefern überdauernde Veränderungen der Tinnitusbeschwerden möglich sind. Es ist bisher unklar, ob Ergebnisse von Probe-/Teststimulationen auf Behandlungen übertragbar sind, da viele Patienten erst im Verlauf einer täglichen Behandlung eine Besserung zeigen und nicht jeder bereits auf eine einmalige Stimulation anspricht.

**Wie läuft die Studie ab?**

Am ersten Studientag ist eine kernspintomographische Untersuchung (MRT) Ihres Gehirns möglich. Dies kann auch im Rahmen einer klinischen Routinediagnostik geschehen. Mit Hilfe dieser Untersuchung können Gehirnstrukturen wie die Hörrinde visualisiert werden. Anhand dieser Aufnahmen werden am zweiten Tag drei verschiedene Orte der linken und der rechten Hörrinde (Platzierung der Spule über dem Ohr) in verschiedenen Frequenzen stimuliert werden. Sollte kein MRT vorhanden sein, werden die Stimulationsorte per Hand an der Kopfoberfläche vermessen und markiert. Diese Probe-/Teststimulationen dauern zwischen eineinhalb und dreieinhalb Minuten. Nach jeder Probe-/Teststimulation sollen Sie angeben, ob sich ihr Tinnitus in der Lautstärke/Aufdringlichkeit verändert hat. Tag 3 läuft wie Tag 2 ab, um die Ergebnisse von Tag 2 zu überprüfen. Jede Stimulation ist eine echte Stimulation. Es gibt keine Placebostimulation. Die Stimulationen können sich auf der Kopfoberfläche auf Grund der verschiedenen Orte und Frequenzen unterschiedlich anfühlen. Am vierten Tag wird die Veränderung der elektrischen Gehirnaktivität bei einer der Probestimulationen, die zehnmal wiederholt wird, mittels Elektroenzephalographie (EEG) gemessen.

In den zwei danach folgenden Wochen findet an jedem Werktag (insgesamt 10 Tage) die Behandlung mit der Magnetstimulation im Bezirksklinikum statt (ca. 30 Minuten pro Tag). Dazu werden Sie mit einer der Probestimulationen mit längerer und therapeutisch relevanter Dauer behandelt werden. Sie werden an einem bestimmten Ort mit einer festen Frequenz behandelt werden. Wenn Sie zu den Personen gehören, die unmittelbare Veränderungen durch die Teststimulationen bemerkt haben, werden Sie entweder mit einem dieser Protokolle oder mit einem Standardprotokoll, das in den Teststimulationen enthalten war, behandelt. Auch Personen ohne Ansprechen auf die Teststimulationen werden mit einem Standardprotokoll behandelt. Das Standardprotokoll zeigt bei ca. 40% der Patienten eine Besserung. Ziel der Untersuchung ist herauszufinden, inwiefern bei der rTMS bei chronischem Tinnitus spezifische Behandlungsprotokolle notwendig sind.

Im Verlauf der Behandlung sind wiederholt Fragebögen im Zusammenhang mit Ihrem Tinnitus auszufüllen. Zwei und zehn Wochen nach der Behandlung sollen Sie noch einmal die Fragebögen ausfüllen, damit wir feststellen können, ob die Therapie auch längerfristige Effekte zeigt.

**2. Risiken im Zusammenhang mit der Studie**

Die **EEG** ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, die routinemäßig in der ärztlichen Diagnostik eingesetzt wird, und bei der keine nachteiligen Wirkungen zu erwarten sind. Es wird Ihnen eine Haube mit Oberflächenelektroden aufgesetzt, welche die Hirnaktivität registrieren. Um die Leitfähigkeit dieser Elektroden zu verbessern, wird der Kontakt der Elektroden mit der Kopfhaut sichergestellt, indem die Haut durch Alkohol örtlich entfettet wird und ein sogenanntes „Elektroden-Gel“ auf die Kopfhaut aufgebracht wird. Mittels Holzstäbchen wird dieses Gel unter den Elektroden verteilt und die Haut leicht aufgeraut. Dies kann zu leichten, lokalen Hautreizungen führen, die nach der Untersuchung jedoch rasch wieder abklingen. Weitere Nebenwirkungen der EEG-Untersuchung sind nicht bekannt.

Die **MRT** ist ein medizinisches Standardverfahren. Es sind keine gesundheitlichen Folgeschäden bekannt, die sich auf die Anwendung der MRT-Technik zurückführen lassen. In dieser Studie werden keine Kontrastmittel verabreicht. Im Scanner ist es während mancher Messungen sehr laut, deswegen bekommen Sie einen Hörschutz. Sie liegen auf einer Liege, die in eine Röhre mit engem Durchmesser gefahren wird. Dadurch kann es zu Beklemmungs- oder Angstgefühlen kommen. In diesem Falle würde die Untersuchung umgehend abgebrochen.

Die **rTMS** ist ein nahezu nebenwirkungsfreies Verfahren. In seltenen Fällen (<10%) können während und nach der Stimulation Kopfschmerzen auftreten, die meist spontan verschwinden oder gut mit Medikamenten (z.B. Aspirin) behandelbar sind. Die einzelnen Stimulationspulse können mit Kribbeln auf der Kopfhaut oder Zucken bestimmter Muskeln (z.B. Kiefermuskel) verbunden sein, was schmerzhaft sein kann. Die einzelnen Magnetpulse sind mit einem lauten Geräusch verbunden. Zu Ihrer Sicherheit sollen Sie deshalb Gehörschutz tragen. Es besteht außerdem das Risiko, dass durch die Stimulation mit rTMS ein epileptischer Anfall ausgelöst wird. Dieses Risiko wird allerdings als sehr gering eingeschätzt und ist v.a. bei Personen mit neurologischen Grunderkrankungen wie Epilepsie erhöht. Am Bezirksklinikum Regensburg werden seit über 10 Jahren etwa 100-200 Patienten jährlich mit rTMS behandelt. Ein epileptischer Anfall ist dabei noch nicht aufgetreten. In Einzelfällen kann die Stimulation irritierend erlebt werden, was zu Schwindel oder Kreislaufproblemen und selten zu einer kurzen Ohnmacht führen kann.

Trotz der Risiko- und Nebenwirkungsarmut existieren zur MRT und rTMS einige Gegenanzeigen, bei deren Nichtbeachtung gefährliche und teilweise lebensbedrohliche Auswirkungen auf Ihre Gesundheit drohen.

Wir bitten Sie deswegen, die nachfolgenden Fragen gewissenhaft zu beantworten:

- |   |      |        |
|---|------|--------|
| Ich bin Träger eines Herzschrittmachers oder einer künstlichen Herzklappe.                    | O Ja | O Nein |
| Ich habe Metallsplitter oder Gefäßclips aus magnetischem Material im Körper.                  | O Ja | O Nein |
| Ich bin Träger eines temporären Cava-Filters oder einer Insulinpumpe.                         | O Ja | O Nein |
| Ich bin Träger eines Cochleaimplantats.   | O Ja | O Nein |
| Ich bin Träger eines implantierten Neurostimulators.  | O Ja | O Nein |
| Ich bin Träger eines medizinischen Infusionsgerätes.  | O Ja | O Nein |
| Ich habe große oder schleifenförmig angeordnete Tätowierungen. <sup>[1]</sup>                 | O Ja | O Nein |
| Ich trage größere, nicht abnehmbare Piercings aus magnetischen Materialien. <sup>[1]</sup>    | O Ja | O Nein |
| Ich trage sonstige metallische Materialien in oder an meinem Kopf oder Körper. <sup>[1]</sup> | O Ja | O Nein |
| Ich leide an Klaustrophobie (Angst vor engen Räumen). <sup>[1]</sup>                          | O Ja | O Nein |
| Ich leide an Epilepsie oder hatte bereits einen epileptischen Anfall.                         | O Ja | O Nein |
| Ich bin schon einmal ohnmächtig gewesen.  | O Ja | O Nein |
| Wenn ja, unter welchen Umständen: _____   |      |        |
| <hr/>   |      |        |
| Ich habe schon einmal ein Schädel-Hirn-Trauma gehabt.   | O Ja | O Nein |
| Bei mir besteht eine Schwangerschaft oder ich befinde mich in.                                | O Ja | O Nein |

Da sich metallische oder elektrische Gegenstände während der Untersuchung aufgrund des starken Magnetfelds bewegen und erwärmen können, müssen Sie diese vorher ablegen.

Außerdem sind folgende Fragen für eine Studienteilnahme relevant:

- |   |      |        |
|---|------|--------|
| Alter: 18-75 Jahre  | O Ja | O Nein |
| Mein Tinnitus besteht seit mindestens 6 Monaten.                                | O Ja | O Nein |
| Ich nehme anderen Therapien während dieser Studie in Anspruch.                  | O Ja | O Nein |
| Ich leide an einer internistischen, psychischen oder neurologischen Erkrankung. | O Ja | O Nein |
| Wenn ja, unter welcher: _____   |      |        |
| <hr/>   |      |        |
| Ich nehme Medikamente ein.  | O Ja | O Nein |
| Wenn ja, welche: _____  |      |        |
| <hr/>   |      |        |

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

### **Zufallsbefunde**

Zufallsbefunde sind Auffälligkeiten bei Messungen mit MRT oder EEG, die im Rahmen dieser Untersuchung entdeckt werden können, nach denen aber nicht mit der Absicht einer diagnostischen Abklärung gesucht wird. Zufallsbefunde sind eher selten und nicht jeder Zufallsbefund ist klinisch relevant. Wird bei Ihnen ein Zufallsbefund festgestellt, der unserer Einschätzung nach einer klinisch-diagnostischen Abklärung bedarf, legen wir diesen einem zuständigen Facharzt (Neuroradiologe, Neurologe) vor und bitten um eine diagnostische Einschätzung. Ein als abklärungsbedürftig eingeschätzter Zufallsbefund wird Ihnen vom Untersucher zeitnah mitgeteilt und in diesem Fall wird eine weitere klinische Untersuchung empfohlen.

Ein durch eine klinische Diagnostik bestätigter Zufallsbefund kann zu einer frühen Diagnose einer Erkrankung führen und somit Heilungschancen erhöhen. Auf der anderen Seite können Befunde aufgedeckt werden, die nicht oder nur bedingt behandelbar sind. Es können sich mögliche nachteilige Konsequenzen in der Arbeitswelt und bei zukünftigen Versicherungen ergeben. Die Kosten für eine weiterführende Abklärung sind von Ihnen bzw. Ihrer Krankenkasse zu tragen.

Im Falle eines Verdachts auf einen klinisch relevanten Befund stimme ich einer weiteren diagnostischen Abklärung außerhalb des Rahmens dieser Studie zu.

Ja  Nein

Ihre Zustimmung ist Voraussetzung zur Teilnahme an dieser Studie!

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

Bisher gibt es für die Behandlung des chronischen Tinnitus außer der kognitiven Verhaltenstherapie keine Therapie, die zu einer zufriedenstellenden und dauerhaften Besserung führen. Aus den vorliegenden Erfahrungen ist bekannt, dass etwa 40% der Patienten über eine Verbesserung der Tinnitusbeschwerden nach einer Magnetstimulation (rTMS) berichten. Eine Teilnahme an der Studie gibt Ihnen die Chance, von diesem Therapieeffekt profitieren zu können. Ferner tragen Sie zu wissenschaftlichem Erkenntnissen bei, die langfristig die Wirksamkeit der rTMS bei chronischem Tinnitus verbessern helfen soll.

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

Alle während der Studie erhobenen Daten werden pseudonymisiert für längstens 10 Jahre in der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie der Universität Regensburg aufbewahrt. Das bedeutet, dass Ihre Daten im Büro des Studienleiters im Bezirksklinikum

verschlüsselt werden und persönliche Daten im Labor nicht zugänglich sind. Im Umgang mit allen Studiendaten werden die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen eingehalten.

### **5. Das Recht Fragen zu stellen und das Recht die Teilnahme abubrechen**

Sie haben das Recht, jederzeit Fragen zu den möglichen und/oder bekannten Risiken dieser Studie zu stellen. **Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig und Sie können jederzeit Ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen oder die Löschung Ihrer Daten verlangen, ohne dass Ihnen irgendwelche Nachteile entstehen.**

Wenn Sie **Fragen zu dieser Studie** haben, wenden Sie sich bitte jederzeit an:

PD Dr. Martin Schecklmann (Diplom-Psychologe) - Tel. 0941-941-2054

Prof. Dr. Berthold Langguth (Chefarzt) - Tel. 0941-941-2099

Wir geben Ihnen gerne weitere Auskünfte.

---

**Ort, Datum**

---

**Name und Unterschrift des Studienteilnehmers**

---

**Ort, Datum**

---

**Name und Unterschrift des aufklärenden Arztes**



## Patienteneinwilligung

Hiermit willige ich

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

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

Telefonnummer/E-Mail: \_\_\_\_\_

in die Teilnahme an der Studie

### **„Probe- und therapeutische Stimulationen mit rTMS bei Patienten mit chronischem Tinnitus“**

ein.

Die Untersuchungen finden am Bezirksklinikum Regensburg statt. Teil der Studie ist in der ersten Woche eine Sitzung mit MRT, zwei Sitzungen mit Teststimulationen mit rTMS über der linken und rechten Hörrinde, eine Sitzung mit einer rTMS-Teststimulation begleitet von einem EEG (Dauer je ca. eine Stunde). Danach folgt eine zehn-tägige Behandlung mit rTMS, die an den Wochentagen stattfindet. Zwei und zehn Wochen später finden Nachsorge-Untersuchungen ohne weitere Behandlung statt. Zusätzlich willige ich ein, verschiedene Fragebögen in Zusammenhang mit Tinnitus zu mehreren Zeitpunkten auszufüllen.

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

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

---

**Ort, Datum**

---

**Unterschrift des Studienteilnehmers****Erklärung des aufklärenden Arztes:**

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

---

**Ort, Datum**

---

**Name und Unterschrift des aufklärenden Arztes**

**Ansprechpartner: PD Dr. Martin Schecklmann (Diplom-Psychologe) - Tel. 0941-941-2054**  
**Prof. Dr. Berthold Langguth (Chefarzt) - Tel. 0941-941-2099**

**Anmerkungen**

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden in der Arbeit von Schoisswohl et al., 2021 (Schoisswohl et al., 2021) veröffentlicht.

## 7 Literaturverzeichnis

- Adjamian, P., Sereda, M. & Hall, D. A. (2009). The mechanisms of tinnitus: perspectives from human functional neuroimaging. *Hearing research*, 253(1-2), 15–31. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2009.04.001>
- Assenza, G., Pellegrino, G., Tombini, M., Di Pino, G. & Di Lazzaro, V [V.] (2015). Wakefulness delta waves increase after cortical plasticity induction. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1221–1227. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.09.029>
- Baldo, P., Doree, C., Molin, P., McFerran, D. & Cecco, S. (2012). Antidepressants for patients with tinnitus. *The Cochrane database of systematic reviews*(9), CD003853. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003853.pub3>
- Beaulieu, L.-D., Flamand, V. H., Massé-Alarie, H. & Schneider, C. (2017). Reliability and minimal detectable change of transcranial magnetic stimulation outcomes in healthy adults: A systematic review. *Brain stimulation*, 10(2), 196–213. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.12.008>
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C [C.], Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M [M.] & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48(5), 1398–1403. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.5.1398>
- Chipchase, L., Schabrun, S., Cohen, L., Hodges, P., Ridding, M., Rothwell, J., Taylor, J. & Ziemann, U. (2012). A checklist for assessing the methodological quality of studies using transcranial magnetic stimulation to study the motor system: an international consensus study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(9), 1698–1704. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.05.003>
- Cima, R. F. F., Mazurek, B [B.], Haider, H., Kikidis, D [D.], Lapira, A., Noreña, A. & Hoare, D. J [D. J.] (2019). Multidisziplinäre europäische Leitlinie für Tinnitus: Diagnostik, Einschätzung und Behandlung [A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment]. *HNO*, 67(Suppl 1), 10–42. <https://doi.org/10.1007/s00106-019-0633-7>
- Cohen, L. G., Celnik, P., Pascual-Leone, A [A.], Corwell, B., Falz, L., Dambrosia, J., Honda, M., Sadato, N., Gerloff, C [C.], Catalá, M. D. & Hallett, M [M.] (1997). Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature*, 389(6647), 180–183. <https://doi.org/10.1038/38278>
- Del Bo, L [L.] & Ambrosetti, U. (2007). Hearing aids for the treatment of tinnitus. *Progress in brain research*, 166, 341–345. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66032-4](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66032-4)
- Delorme, A. & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, 134(1), 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Dobie, R. A. (2003). Depression and tinnitus. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 36(2), 383–388. [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(02\)00168-8](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(02)00168-8)
- Eggermont, J. J. (2007). Pathophysiology of tinnitus. *Progress in brain research*, 166(543), 19–35. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66002-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66002-6)
- Eggermont, J. J. & Roberts, L. E. (2012). The neuroscience of tinnitus: understanding abnormal and normal auditory perception. *Frontiers in systems neuroscience*, 6(53), 1–4. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00053>
- Eggermont, J. J. & Roberts, L. E. (2015). Tinnitus: animal models and findings in humans. *Cell and tissue research*, 361(1), 311–336. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1992-8>

- Eggermont, J. J. & Tass, P. A. (2015). Maladaptive neural synchrony in tinnitus: origin and restoration. *Frontiers in neurology*, 6(29). <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00029>
- Eichhammer, P., Langguth, B [B.], Marienhagen, J [J.], Kleinjung, T [T.] & Hajak, G [Göran] (2003). Neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with tinnitus: a short case series. *Biological Psychiatry*, 54(8), 862–865. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01896-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01896-6)
- Erlandsson, S. & Dauman, N. (2013). Categorization of tinnitus in view of history and medical discourse. *International journal of qualitative studies on health and well-being*, 8, 1–2. <https://doi.org/10.3402/qhw.v8i0.23530>
- Farhadi, M., Mahmoudian, S., Saddadi, F., Karimian, A. R., Mirzaee, M., Ahmadizadeh, M., Ghasemikian, K., Gholami, S., Ghoreyshi, E., Beyty, S., Shamshiri, A., Madani, S., Bakaev, V., Moradkhani, S. & Raeisali, G. (2010). Functional brain abnormalities localized in 55 chronic tinnitus patients: fusion of SPECT coincidence imaging and MRI. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 30(4), 864–870. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2009.254>
- Folmer, R. L., Carroll, J. R., Rahim, A., Shi, Y. & Hal Martin, W. (2006). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on chronic tinnitus. *Acta oto-laryngologica. Supplementum*, 126(556), 96–101. <https://doi.org/10.1080/03655230600895465>
- Folmer, R. L., Theodoroff, S. M., Casiana, L., Shi, Y., Griest, S. & Vachhani, J. (2015). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Chronic Tinnitus: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 141(8), 716–722. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.1219>
- Fregni, F [F.], Marcondes, R., Boggio, P. S., Marcolin, M. A., Rigonatti, S. P., Sanchez, T. G [T. G.], Nitsche, M. A [M. A.] & Pascual-Leone, A [A.] (2006). Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. *European journal of neurology*, 13(9), 996–1001. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01414.x>
- Hall, D. A., Láinez, M. J. A., Newman, C. W., Sanchez, T. G., Egler, M., Tennyigkeit, F., Koch, M. & Langguth, B [Berthold] (2011). Treatment options for subjective tinnitus: self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA. *BMC health services research*, 11(302), 1–15. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-302>
- Hallett, M [M.] (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406, 147–150. <https://doi.org/10.1038/35018000>
- Hallett, M [Mark] (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
- Henry, J. A., Dennis, K. C. & Schechter, M. A. (2005). General Review of Tinnitus. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 48(5), 1204–1235. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2005\)084](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2005)084)
- Henry, J. A., Roberts, L. E., Caspary, D. M., Theodoroff, S. M. & Salvi, R. J. (2014). Underlying mechanisms of tinnitus: review and clinical implications. *Journal of the American Academy of Audiology*, 25(1), 5-22. <https://doi.org/10.3766/jaaa.25.1.2>
- Holm, S. (1979). A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*, 6(2), 65–70. <http://www.jstor.org/stable/4615733>
- Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J. & Di Lazzaro, V [Vincenzo] (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain stimulation*, 3(2), 95–118. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.005>
- ICD11: Tinnitus. (2019). [https://icd.who.int/ct11/icd11\\_mms/en/release](https://icd.who.int/ct11/icd11_mms/en/release)

- Khedr, E. M [E. M.], Abo-Elfetoh, N., Rothwell, J. C [J. C.], El-Atar, A., Sayed, E. & Khalifa, H. (2010). Contralateral versus ipsilateral rTMS of temporoparietal cortex for the treatment of chronic unilateral tinnitus: comparative study. *European journal of neurology*, 17(7), 976–983. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02965.x>
- Khedr, E. M [E. M.], Rothwell, J. C [J. C.], Ahmed, M. A. & El-Atar, A. (2008). Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(2), 212–215. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.127712>
- Kleinjung, T [Tobias], Eichhammer, P., Landgrebe, M [Michael], Sand, P., Hajak, G [Goeran], Steffens, T., Strutz, J. & Langguth, B [Berthold] (2008). Combined temporal and prefrontal transcranial magnetic stimulation for tinnitus treatment: a pilot study. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 138(4), 497–501. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.12.022>
- Kleinjung, T [Tobias], Eichhammer, P., Langguth, B [Berthold], Jacob, P., Marienhagen, J [Joerg], Hajak, G [Goeran], Wolf, S. R. & Strutz, J. (2005). Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with chronic tinnitus. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 132(4), 566–569. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.09.134>
- Kleinjung, T [Tobias], Fischer, B., Langguth, B [Berthold], Sand, P., Hajak, G [Göran], Dvorakova, J. & Eichhammer, P. (2007). Validierung einer deutschsprachigen Version des „Tinnitus Handicap Inventory“. *Psychiatrische Praxis*, 34(S 1), 140–142. <https://doi.org/10.1055/s-2006-940218>
- Klimesch, W., Sauseng, P. & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Research Reviews*, 53(1), 63–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003>
- Klomjai, W., Katz, R. & Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 58(4), 208–213. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>
- Komssi, S., Kähkönen, S. & Ilmoniemi, R. J. (2004). The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Human brain mapping*, 21(3), 154–164. <https://doi.org/10.1002/hbm.10159>
- Kreuzer, P. M., Poepl, T. B., Rupprecht, R., Vielsmeier, V [Veronika], Lehner, A., Langguth, B [Berthold] & Schecklmann, M [Martin] (2017). Individualized Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment in Chronic Tinnitus? *Frontiers in neurology*, 8(126), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00126>
- Langguth, B [B.], Kleinjung, T [T.], Landgrebe, M [M.], Ridder, D. de [D.] & Hajak, G [G.] (2010). rTMS for the treatment of tinnitus: the role of neuronavigation for coil positioning. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 40(1), 45–58. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2009.03.001>
- Langguth, B [B.], Landgrebe, M [M.], Frank, E [E.], Schecklmann, M [M.], Sand, P. G., Vielsmeier, V [V.], Hajak, G [G.] & Kleinjung, T [T.] (2014). Efficacy of different protocols of transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: Pooled analysis of two randomized controlled studies. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 15(4), 276–285. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.708438>
- Langguth, B [Berthold], Eichhammer, P., Wiegand, R., Marienhagen, J., Maenner, P., Jacob, P. & Hajak, G [Göran] (2003). Neuronavigated rTMS in a patient with chronic tinnitus. Effects of 4 weeks treatment. *NeuroReport*, 14(7), 997–980. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000068897.39523.41>

- Langguth, B [Berthold] & Elgoyhen, A. B [Ana Belén] (2011). Emerging pharmacotherapy of tinnitus. *Expert opinion on emerging drugs*, 16(4), 603–606. <https://doi.org/10.1517/14728214.2011.644273>
- Langguth, B [Berthold], Kreuzer, P. M., Kleinjung, T [Tobias] & Ridder, D. de [Dirk] (2013). Tinnitus: causes and clinical management. *The Lancet Neurology*, 12(9), 920–930. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70160-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70160-1)
- Langguth, B [Berthold], Ridder, D. de [Dirk], Dornhoffer, J. L., Eichhammer, P., Folmer, R. L., Frank, E [Elmar], Fregni, F [Felipe], Gerloff, C [Christian], Khedr, E., Kleinjung, T [Tobias], Landgrebe, M [Michael], Lee, S., Lefaucheur, J.-P., Londero, A [Alain], Marcondes, R [Renata], Moller, A. R., Pascual-Leone, A [Alvaro], Plewnia, C [Christian], Rossi, S., . . . Hajak, G [Goeran] (2008). Controversy: Does repetitive transcranial magnetic stimulation/ transcranial direct current stimulation show efficacy in treating tinnitus patients? *Brain stimulation*, 1(3), 192–205. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.003>
- Langguth, B [Berthold], Zowe, M., Landgrebe, M [Michael], Sand, P., Kleinjung, T [Tobias], Binder, H., Hajak, G [Göran] & Eichhammer, P. (2006). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results. *Brain topography*, 18(4), 241–247. <https://doi.org/10.1007/s10548-006-0002-1>
- Leaver, A. M., Renier, L., Chevillet, M. A., Morgan, S., Kim, H. J. & Rauschecker, J. P. (2011). Dysregulation of Limbic and Auditory Networks in Tinnitus. *Neuron*, 69(1), 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.12.002>
- Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V [Vincenzo], Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B [Berthold], Leocani, L., Londero, A [Alain], Nardone, R., Nguyen, J.-P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., . . . Ziemann, U. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., Cantello, R. M., Cincotta, M., Carvalho, M. de, Ridder, D. de [Dirk], Devanne, H., Di Lazzaro, V [Vincenzo], Filipović, S. R., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Kimiskidis, V. K., Koch, G., Langguth, B [Berthold], Nyffeler, T., . . . Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
- Lehner, A., Schecklmann, M [Martin], Poeppel, T. B., Kreuzer, P. M., Peytard, J., Frank, E [Elmar] & Langguth, B [Berthold] (2015). Efficacy and Safety of Repeated Courses of rTMS Treatment in Patients with Chronic Subjective Tinnitus. *BioMed research international*, 2015, 975808. <https://doi.org/10.1155/2015/975808>
- Llinás, R. R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E. & Mitra, P. P. (1999). Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(26), 15222–15227. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.15222>
- Llinás, R., Urbano, F. J., Leznik, E., Ramírez, R. R. & van Marle, H. J. F. (2005). Rhythmic and dysrhythmic thalamocortical dynamics: GABA systems and the edge effect. *Trends in Neurosciences*, 28(6), 325–333. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2005.04.006>

- Lockwood Alan H., Salvi Richard J. & Burkard Robert F. (2002). Tinnitus. *The New England Journal of Medicine*, 347(12), 904–910. <https://doi.org/10.1056/NEJMra013395>
- Londero, A [A.], Bonfils, P. & Lefaucheur, J. P. (2018). Transcranial magnetic stimulation and subjective tinnitus. A review of the literature, 2014–2016. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 135(1), 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2017.12.001>
- Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H. & Pascual-Leone, A [A.] (2000). Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Experimental brain research*, 133(4), 425–430. <https://doi.org/10.1007/s002210000432>
- Marcondes, R. A., Sanchez, T. G [T. G.], Kii, M. A., Ono, C. R., Buchpiguel, C. A., Langguth, B [B.] & Marcolin, M. A. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study. *European journal of neurology*, 17(1), 38–44. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02730.x>
- McClintock, S. M., Freitas, C., Oberman, L., Lisanby, S. H. & Pascual-Leone, A [Alvaro] (2011). Transcranial magnetic stimulation: a neuroscientific probe of cortical function in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 70(1), 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.031>
- Mennemeier, M., Chelette, K. C., Allen, S., Bartel, T. B., Triggs, W., Kimbrell, T., Crew, J., Munn, T., Brown, G. J. & Dornhoffer, J. (2011). Variable changes in PET activity before and after rTMS treatment for tinnitus. *The Laryngoscope*, 121(4), 815–822. <https://doi.org/10.1002/lary.21425>
- Møller, A. R. (2003). Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 36(2), 249–266. [https://doi.org/10.1016/S0030-6665\(02\)00170-6](https://doi.org/10.1016/S0030-6665(02)00170-6)
- Müller, N., Lorenz, I., Langguth, B [Berthold] & Weisz, N. (2013). rTMS induced tinnitus relief is related to an increase in auditory cortical alpha activity. *PLoS one*, 8(2), e55557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055557>
- Nettekoven, C., Volz, L. J., Leimbach, M., Pool, E.-M., Rehme, A. K., Eickhoff, S. B., Fink, G. R. & Grefkes, C. (2015). Inter-individual variability in cortical excitability and motor network connectivity following multiple blocks of rTMS. *NeuroImage*, 118, 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.004>
- Newman, C. W., Jacobson, G. P. & Spitzer, J. B. (1996). Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 122(2), 143–148. <https://doi.org/10.1001/archotol.1996.01890140029007>
- Norena, A., Micheyl, C., Chéry-Croze, S. & Collet, L. (2002). Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus. *Audiology and Neurotology*, 7(6), 358–369. <https://doi.org/10.1159/000066156>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E. & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011, 156869. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Pantev, C., Okamoto, H. & Teismann, H. (2012). Music-induced cortical plasticity and lateral inhibition in the human auditory cortex as foundations for tonal tinnitus treatment. *Frontiers in systems neuroscience*, 6, 50. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00050>
- Pascual-Leone, A [A.], Valls-Solé, J., Wassermann, E. M. & Hallett, M [M.] (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain : a journal of neurology*, 117(4), 847–858. <https://doi.org/10.1093/brain/117.4.847>



- Phillips, J. S. & McFerran, D. (2010). Tinnitus Retraining Therapy (TRT) for tinnitus. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3, CD007330. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007330.pub2>
- Piccirillo, J. F., Kallogjeri, D., Nicklaus, J., Wineland, A., Spitznagel, E. L., Vlassenko, A. G., Benzinger, T., Mathews, J. & Garcia, K. S. (2013). Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus: four-week stimulation trial. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*, 139(4), 388–395. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.233>
- Plewnia, C [C.], Reimold, M [M.], Najib, A [A.], Reischl, G [G.], Plontke, S. K [S. K.] & Gerloff, C [C.] (2007). Moderate therapeutic efficacy of positron emission tomography-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: a randomised, controlled pilot study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 78(2), 152–156. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.095612>
- Plewnia, C [C.], Vonthein, R., Wasserka, B., Arfeller, C., Naumann, A., Schraven, S. P. & Plontke, S. K [S. K.] (2012). Treatment of chronic tinnitus with  $\theta$  burst stimulation: a randomized controlled trial: Treatment of chronic tinnitus with theta burst stimulation: A randomized controlled trial. *Neurology*, 78(21), 1628–1634. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182574ef9>
- Plewnia, C [Christian], Bartels, M. & Gerloff, C [Christian] (2003). Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. *Annals of Neurology*, 53(2), 263–266. <https://doi.org/10.1002/ana.10468>
- Plewnia, C [Christian], Lotze, M. & Gerloff, C [Christian] (2003). Disinhibition of the contralateral motor cortex by low-frequency rTMS. *NeuroReport*, 14(4), 609–612. <https://doi.org/10.1097/00001756-200303240-00017>
- Plewnia, C [Christian], Reimold, M [Matthias], Najib, A [Arif], Brehm, B., Reischl, G [Gerald], Plontke, S. K [Stefan K.] & Gerloff, C [Christian] (2007). Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Human brain mapping*, 28(3), 238–246. <https://doi.org/10.1002/hbm.20270>
- Pötter-Nerger, M., Fischer, S., Mastroeni, C., Groppa, S., Deuschl, G., Volkmann, J., Quartarone, A., Münchau, A. & Siebner, H. R [Hartwig Roman] (2009). Inducing homeostatic-like plasticity in human motor cortex through converging corticocortical inputs. *Journal of neurophysiology*, 102(6), 3180–3190. <https://doi.org/10.1152/jn.91046.2008>
- Rammstedt, B. (2010). Reliabilität, Validität, Objektivität. In C. Wolf & H. Best (Hrsg.), *Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse* (1. Aufl., S. 239–258). VS Verlag für Sozialwissenschaften. [https://doi.org/10.1007/978-3-531-92038-2\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-531-92038-2_11)
- Ridder, D. de [Dirk], Congedo, M. & Vanneste, S. (2015). The neural correlates of subjectively perceived and passively matched loudness perception in auditory phantom perception. *Brain and behavior*, 5(5), e00331. <https://doi.org/10.1002/brb3.331>
- Ridder, D. de [Dirk], Schlee, W [Winfried], Vanneste, S., Londero, A [Alain], Weisz, N., Kleinjung, T [Tobias], Shekhawat, G. S., Elgoyhen, A. B [Ana Belén], Song, J.-J., Andersson, G., Adhia, D., Azevedo, A. A. de, Baguley, D. M., Biesinger, E., Binetti, A. C., Del Bo, L [Luca], Cederroth, C. R., Cima, R., Eggermont, J. J., . . . Langguth, B [Berthold] (2021). Tinnitus and tinnitus disorder: Theoretical and operational definitions (an international multidisciplinary proposal). *Progress in brain research*, 260, 1–25. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.12.002>
- Ridder, D. de [Dirk], Song, J.-J. & Vanneste, S. (2013). Frontal cortex TMS for tinnitus. *Brain stimulation*, 6(3), 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.07.002>

- Ridder, D. de [Dirk], Vanneste, S., Langguth, B [Berthold] & Llinas, R. (2015). Thalamocortical Dysrhythmia: A Theoretical Update in Tinnitus. *Frontiers in neurology*, 6(124). <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00124>
- Ridder, D. de [Dirk], Vanneste, S., Weisz, N., Londero, A [Alain], Schlee, W [Winnie], Elgoyhen, A. B [Ana Belen] & Langguth, B [Berthold] (2014). An integrative model of auditory phantom perception: Tinnitus as a unified percept of interacting separable subnetworks. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 44, 16–32. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.03.021>
- Ridder, D. de [Dirk], Verstraeten, E., van der Kelen, K., Mulder, G. de, Sunaert, S., Verlooy, J., van de Heyning, P. & Moller, A. (2005). Transcranial Magnetic Stimulation for Tinnitus: Influence of Tinnitus Duration on Stimulation Parameter Choice and Maximal Tinnitus Suppression. *Otology & Neurotology*, 26(4), 616–619. <https://doi.org/10.1097/01.mao.0000178146.91139.3c>
- Rogasch, N. C., Thomson, R. H., Daskalakis, Z. J. & Fitzgerald, P. B. (2013). Short-latency artifacts associated with concurrent TMS-EEG. *Brain stimulation*, 6(6), 868–876. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.04.004>
- Rossi, S., Hallett, M [Mark], Rossini, P. M [Paolo M.] & Pascual-Leone, A [Alvaro] (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
- Sahlsten, H., Isohanni, J., Haapaniemi, J., Salonen, J., Paavola, J., Löyttyniemi, E., Johansson, R. & Jääskeläinen, S. K. (2015). Electric field navigated transcranial magnetic stimulation for chronic tinnitus: A pilot study. *International journal of audiology*, 54(12), 899–909. <https://doi.org/10.3109/14992027.2015.1054041>
- Schecklmann, M [Martin], Lehner, A., Gollmitzer, J., Schmidt, E., Schlee, W [Winfried] & Langguth, B [Berthold] (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation induces oscillatory power changes in chronic tinnitus. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9(421), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00421>
- Schoisswohl, S., Agrawal, K., Simoes, J., Neff, P., Schlee, W [Winfried], Langguth, B [Berthold] & Schecklmann, M [Martin] (2019). RTMS parameters in tinnitus trials: a systematic review. *Scientific reports*, 9(12190). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-48750-9>
- Schoisswohl, S., Langguth, B [Berthold], Hebel, T., Abdelnaim, M. A., Volberg, G. & Schecklmann, M [Martin] (2021). Heading for personalized rTMS in tinnitus: reliability of individualized stimulation protocols in behavioral and electrophysiological responses. *Journal of personalized medicine*, 11(536). <https://doi.org/10.1101/2021.01.11.21249600>
- Schoisswohl, S., Langguth, B [Berthold], Hebel, T., Vielsmeier, V [Veronika], Abdelnaim, M. A. & Schecklmann, M [Martin] (2022). Personalization of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Subjective Tinnitus. *Brain sciences*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/brainsci12020203>
- Schoisswohl, S., Langguth, B [Berthold] & Schecklmann, M [Martin] (2020). Short-Term Tinnitus Suppression With Electric-Field Guided rTMS for Individualizing rTMS Treatment: A Technical Feasibility Report. *Frontiers in neurology*, 11(86). <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00086>
- Seidman, M. D., Standing, R. T. & Dornhoffer, J. L. (2010). Tinnitus: current understanding and contemporary management. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 18(5), 363–368. <https://doi.org/10.1097/MOO.0b013e32833c718d>

- Shargorodsky, J., Curhan, G. C. & Farwell, W. R. (2010). Prevalence and characteristics of tinnitus among US adults. *The American Journal of Medicine*, 123(8), 711–718. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.02.015>
- Siebner, H. R [Hartwig R.], Hartwigsen, G., Kassuba, T. & Rothwell, J. C. (2009). How does transcranial magnetic stimulation modify neuronal activity in the brain? Implications for studies of cognition. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 45(9), 1035–1042. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.02.007>
- Siebner, H. R [Hartwig R.], Lang, N., Rizzo, V., Nitsche, M. A [Michael A.], Paulus, W., Lemon, R. N. & Rothwell, J. C. (2004). Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *The Journal of Neuroscience*, 24(13), 3379–3385. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5316-03.2004>
- Siebner, H. R [Hartwig Roman] & Rothwell, J. (2003). Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Experimental brain research*, 148(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s00221-002-1234-2>
- Silvanto, J. & Pascual-Leone, A [Alvaro] (2008). State-dependency of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography*, 21(1), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s10548-008-0067-0>
- Soleimani, R., Jalali, M. M. & Hasandokht, T. (2016). Therapeutic impact of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on tinnitus: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(7), 1663–1675. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3642-5>
- Theodoroff, S. M. & Folmer, R. L. (2013). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as a Treatment for Chronic Tinnitus. *Otology & Neurotology*, 34(2), 199–208. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31827b4d46>
- Thut, G. & Pascual-Leone, A [Alvaro] (2010). A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience. *Brain Topography*, 22(4), 219–232. <https://doi.org/10.1007/s10548-009-0115-4>
- Tunkel, D. E., Bauer, C. A., Sun, G. H., Rosenfeld, R. M., Chandrasekhar, S. S., Cunningham, E. R., Archer, S. M., Blakley, B. W., Carter, J. M., Granieri, E. C., Henry, J. A., Hollingsworth, D., Khan, F. A., Mitchell, S., Monfared, A., Newman, C. W., Omole, F. S., Phillips, C. D., Robinson, S. K., . . . Whamond, E. J. (2014). Clinical Practice Guideline. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 151(2S), 1-40. <https://doi.org/10.1177/0194599814545325>
- van der Loo, E., Gais, S., Congedo, M., Vanneste, S., Plazier, M., Menovsky, T., van de Heyning, P. & Ridder, D. de [Dirk] (2009). Tinnitus intensity dependent gamma oscillations of the contralateral auditory cortex. *PloS one*, 4(10), e7396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007396>
- van Doren, J., Langguth, B [B.] & Schecklmann, M [M.] (2015). TMS-related potentials and artifacts in combined TMS-EEG measurements: Comparison of three different TMS devices. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*, 45(2), 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.02.002>
- Vanneste, S. & Ridder, D. de [Dirk] (2012a). The auditory and non-auditory brain areas involved in tinnitus. An emergent property of multiple parallel overlapping subnetworks. *Frontiers in systems neuroscience*, 6(31). <https://doi.org/10.3389/fnsys.2012.00031>
- Vanneste, S. & Ridder, D. de [Dirk] (2012b). The involvement of the left ventrolateral prefrontal cortex in tinnitus: a TMS study. *Experimental brain research*, 221(3), 345–350. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3177-6>

- Weisz, N., Dohrmann, K. & Elbert, T. (2007). The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation. *Progress in brain research*, 166, 61–70.  
[https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)66006-3](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)66006-3)
- Weisz, N., Hartmann, T., Müller, N., Lorenz, I. & Obleser, J. (2011). Alpha rhythms in audition: cognitive and clinical perspectives. *Frontiers in psychology*, 2, 73.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00073>
- Weisz, N., Moratti, S., Meinzer, M., Dohrmann, K. & Elbert, T. (2005). Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS medicine*, 2(6), e153.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0020153>
- Weisz, N., Müller, S., Schlee, W [Winfried], Dohrmann, K., Hartmann, T. & Elbert, T. (2007). The neural code of auditory phantom perception. *The Journal of Neuroscience*, 27(6), 1479–1484. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3711-06.2007>

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich zunächst bei meinem Doktorvater PD Dr. Martin Schecklmann und meinem Betreuer Dr. Stefan Schoisswohl für die Ermöglichung meiner Dissertation bedanken. Danke für eure wertvolle Unterstützung und dass ihr mir während der ganzen Zeit hilfreich zur Seite standet.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Dr. Gregor Volberg als meinen Zweitgutachter bedanken.

Besonders danken möchte ich meiner Familie und vor allem meinen Eltern, die immer für mich da waren. Außerdem möchte ich mich bei meinem Zwillingbruder bedanken. Danke, dass ich mich immer auf dich verlassen kann.

Mein herzlicher Dank gilt insbesondere auch Michaela Hohenester, die mich mit lieben und aufbauenden Worten zu jeder Zeit unterstützt hat.