

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

Neuronale Korrelate und Prädiktoren der Tinnitus-suppression mittels rauschhafter
Stimuli

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Jonathan Kißkalt

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

Neuronale Korrelate und Prädiktoren der Tinnitus-suppression mittels rauschhafter
Stimuli

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Jonathan Kißkalt

2023

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Martin Schecklmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gregor Volberg

Tag der mündlichen Prüfung: 19.09.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Tinnitus	9
1.1.1	Definition und Einteilung	9
1.1.2	Epidemiologie	10
1.1.3	Ätiologie	10
1.1.4	Diagnostik	11
1.1.5	Komorbiditäten	12
1.1.6	Therapie	12
1.1.6.1	Aktuelle Therapieempfehlungen	12
1.1.6.2	Akustische Verfahren	13
1.1.6.3	Andere experimentelle Ansätze	15
1.2	Aktuelle Tinnitusforschung	15
1.2.1	Forschungsproblematik	15
1.2.2	Pathophysiologie	16
1.2.2.1	Homöostatische Plastizität	17
1.2.2.2	Stochastische Resonanz	17
1.2.2.3	Dynamische kortikale Netzwerke	17
1.2.2.4	Sensitivierungsmodell	18
1.2.3	Neurophysiologische Korrelate	19
1.2.3.1	Tiermodelle	20
1.2.3.2	Humanstudien	20
1.2.4	Akustische Stimulation bei Tinnitus	22
1.2.4.1	Entrainment	22
1.2.4.2	Laterale Inhibition	23
1.2.4.3	Residuale Inhibition	24
1.3	Zielsetzung	25
1.4	Hypothesen	26
2	Methoden	28
2.1	Patientenpopulation	28
2.2	Studiendesign	29
2.3	Fragebögen	31
2.3.1	Tinnitus Sample Case History Questionnaire (TSCHQ)	31
2.3.2	Tinnitus Handicap Inventory (THI)	31
2.3.3	Tinnitus Functional Index (TFI)	32
2.3.4	Geräuschüberempfindlichkeitsfragebogen (GÜF)	32
2.3.5	Perceived Stress Questionnaire (PSQ)	32
2.3.6	Big Five Inventory 2 (BFI-2)	33

2.4	Magnetresonanztomographie	33
2.5	Audiometrie	34
2.5.1	Hörschwellenbestimmung	34
2.5.2	Loudness Discomfort Level	34
2.6	Tinnitometrie	35
2.6.1	Matching	35
2.6.2	Minimum Masking Level.....	35
2.6.3	Sensation Level	36
2.7	Stimulation und EEG	36
2.7.1	Erstellen der Stimuli	36
2.7.2	Elektroenzephalographie.....	37
2.7.2.1	Ruhe-EEG	38
2.7.3	Akustische Stimulation	38
2.7.4	Emotionale Bewertung	39
2.8	Datenverarbeitung	39
2.8.1	MRT-Auswertung	39
2.8.2	EEG-Auswertung	40
2.8.2.1	Vorverarbeitung	40
2.8.2.2	Power-Analyse	41
2.8.3	Statistische Analyse	43
3	Ergebnisse	44
3.1	Demographische Daten	44
3.2	Tinnituscharakteristika	44
3.3	Audiometrieergebnisse	45
3.3.1	Ergebnisse der Hörschwellenbestimmung	45
3.3.2	Ergebnisse des Loudness Discomfort Level.....	47
3.4	Tinnitometrie	47
3.5	Stimuli.....	47
3.5.1	Akustische Stimulation und Tinnitussuppression	47
3.5.2	Emotionale Bewertung	51
3.6	Alpha-Power	52
3.6.1	Alpha-Power und akustische Stimulation	52
3.6.2	Alpha-Power und Tinnitussuppression	53
3.7	Dicke des auditorischen Kortex	54
3.7.1	Kortikale Dicke und Tinnitussuppression	54
3.7.2	Kortikale Dicke und Tinnitusbelastung.....	55
3.8	Fragebögen	55
3.8.1	BFI-2 und Tinnitussuppression.....	56
3.8.2	THI und Tinnitussuppression.....	58

4	Diskussion	59
4.1	Akustische Stimulation bei Tinnitus	60
4.1.1	Stimuluspezifische Unterschiede	60
4.1.2	Tinnituslautstärke im zeitlichen Verlauf	62
4.2	Alpha-Power-Veränderungen bei Tinnitus	63
4.2.1	Einfluss von akustischer Stimulation	64
4.2.2	Zusammenhang mit der Tinnitussuppression	65
4.3	Kortikale Dicke bei Tinnitus	66
4.3.1	Assoziation mit der Tinnitussuppression	67
4.3.2	Zusammenhang mit der Tinnitusbelastung.....	68
4.4	Psychometrische Prädiktoren	69
4.4.1	Persönlichkeitsbedingte Einflüsse auf den Erfolg akustischer Stimulation	70
4.4.2	Schweregradsbedingte Einflüsse auf den Erfolg akustischer Stimulation	71
4.5	Limitationen	72
4.6	Fazit.....	73
4.7	Ausblick	75
5	Zusammenfassung.....	77
6	Anhang	79
6.1	Patientenaufklärung.....	79
6.2	Patienteneinwilligung	82
6.3	Aufklärung zur Datenweitergabe ins Ausland	83
6.4	Einwilligung zur Datenweitergabe ins Ausland	85
6.5	DSGVO-Aufklärung	86
7	Literaturverzeichnis.....	89
8	Danksagung.....	1

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf.....	30
Abbildung 2: Frequenzspektren der Stimuli	37
Abbildung 3: Regionen des Desikan-Killiany-Tourville-Atlas	40
Abbildung 4: Temporales Elektrodencluster	42
Abbildung 5: Hörverlust rechtes Ohr.....	46
Abbildung 6: Hörverlust linkes Ohr	46
Abbildung 7: Mittlere stimuluspezifische kategorielle Tinnituslautstärke	49
Abbildung 8: Emotionale Bewertung der Stimuli.....	52
Abbildung 9: Stimulusabhängige Tinnitus-suppression	51
Abbildung 10: Negative Emotionalität und Tinnituslautstärke	58
Abbildung 11: THI-Schweregrade.....	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Merkmale Tinnitus.....	44
Tabelle 2: Tinnitometrie	47
Tabelle 3: Tinnitussuppression	48
Tabelle 4: Ergebnisse der t-Tests für gepaarte Stichproben für die mittlere stimuluspezifische Tinnitussuppression.....	48
Tabelle 5: Ergebnisse der post-hoc t-Tests für gepaarte Stichproben für die Interaktion Zeit*Stimulus.....	50
Tabelle 6: Alpha-Power und akustische Stimulation ANOVA	53
Tabelle 7: post-hoc t-Test für Alpha-Power vor und nach Stimulation	53
Tabelle 8: Alpha-Power und Tinnitussuppression.....	54
Tabelle 9: Dicke des auditorischen Kortex (mm)	54
Tabelle 10: Dicke des auditorischen Kortex und Tinnitussuppression	55
Tabelle 11: Fragebögen	56
Tabelle 12: BFI-2 und Tinnitussuppression	57

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance
ASSR	Auditory steady state response
BFI-2	Big Five Inventory 2
DPOAE	Distorsivproduzierte otoakustische Emissionen
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
EEG	Elektroenzephalographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GÜF	Geräuschüberempfindlichkeitsfragebogen
IBP	Individual Bandpass gefiltertes weißes Rauschen
IBS	Individual Bandstop gefiltertes weißes Rauschen
LDL	Loudness Discomfort Level
MEG	Magnetenzephalographie
MML	Minimum Masking Level
MRT	Magnetresonanztomographie
NRS	Numeric Rating Scale
PSQ	Perceived Stress Questionnaire
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation
SL	Sensation Level
TEOAE	transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
TFI	Tinnitus Functional Index
THI	Tinnitus Handicap Inventory
TMNMT	Tailor-made-notched-music-therapy
TQ	Tinnitus Questionnaire
WN	White Noise

1 Einleitung

1.1 Tinnitus

1.1.1 Definition und Einteilung

Tinnitus ist ein heterogenes Krankheitsbild. Grundsätzlich lässt er sich in zwei große Hauptgruppen unterteilen. Unter objektivem Tinnitus wird das Hören eines tatsächlich vorhandenen Geräuschs verstanden, beispielsweise den Blutfluss in einer Ohr-nahen Arterie. Bei 1,11% bis 9,05% der Tinnitusfälle konnten spontane otoakustische Emissionen als Nachweis eines tatsächlich vorhandenen Geräusches festgestellt werden (Penner, 1990), an objektivem Tinnitus leidet nur ein kleiner Teil der Betroffenen. Dem gegenüber steht subjektiver Tinnitus (im Folgenden als ‚Tinnitus‘ bezeichnet), der als die fälschliche Wahrnehmung eines Geräusches in Abwesenheit eines akustischen Stimulus definiert ist (Lockwood et al., 2002; Ridder et al., 2021), das mindestens 5 Minuten pro Tag an den meisten Tagen auftritt (Ridder et al., 2021). Dieses kann dabei verschiedene Formen annehmen, wie Pfeifen, Rauschen, Brummen, Summen oder Zischen und uni- oder bilateral auftreten (Langguth et al., 2013). Zusätzlich wird zwischen akutem, oft transientem, Tinnitus und chronischem, über 3 Monate andauerndem, Tinnitus unterschieden (Hall et al., 2011). Ist Tinnitus mit emotionalem Distress, kognitiver Dysfunktion oder autonomer Erregung assoziiert, die zu Änderung des Verhaltens und funktionellen Einschränkungen führt, so spricht man von Tinnitus-Erkrankung oder -Störung (Ridder et al., 2021). Zur Einschätzung des Schweregrads werden verschiedene Verfahren und Kategorisierungen eingesetzt. Die Einteilung nach Biesinger et al. (1998) orientiert sich an der klinischen Situation und unterscheidet vier Schweregrade: bei Grad I ist der Tinnitus noch gut kompensiert, bei Grad II tritt er hauptsächlich in Stille auf und stört bei Stress und Belastung. Grad III ist durch eine andauernde Beeinträchtigung in privaten und beruflichen Bereich mit emotionalen, kognitiven und körperlichen Störungen charakterisiert, während bei Grad IV es zu einer völligen Dekompensation im privaten und beruflichen Bereich kommt, infolgedessen es dem Patienten nicht mehr möglich ist seinen Beruf auszuüben. Dementsprechend werden Grad I und II als kompensierter Tinnitus, Grad III und IV als dekompensierter Tinnitus bezeichnet. Eine umfassendere Einteilung erfolgt mittels verschiedener Fragebögen. Diese sind besser dazu geeignet den multidimensionalen

Charakter der Tinnitusbelastung darzustellen, sowie den bio-psycho-sozialen Aspekt mitzuerfassen. Beispielsweise werden zusätzlich Fragen zu Konzentration, Schlafproblemen, Zukunftssorgen und vielem mehr gestellt (Biesinger & Iro, 2005, S. 42).

1.1.2 Epidemiologie

Tinnitus ist ein weltweit verbreitetes Symptom. Genaue Schätzungen der Prävalenz sind jedoch schwierig, die Angaben hierzu in der Literatur schwanken teils sehr stark. Die in einer 2016 durchgeführten Metaanalyse untersuchten Prävalenzen lagen zwischen 5,1% und 42,7% (McCormack et al., 2016). Die starken Schwankungen werden unter anderem durch unterschiedliche Altersgruppen in den verschiedenen untersuchten Studien, unterschiedliche Stichprobengröße und verschiedene Definitionen für Tinnitus erklärt. In einer mit über 172000 Versuchspersonen groß angelegten, in Großbritannien durchgeführten Studie betrug die Prävalenz 16,2% (McCormack et al., 2014). Aktueller Tinnitus wurde hierbei als ein über 5 Minuten am Stück anhaltendes Ohrgeräusch definiert. Dabei empfand etwa ein Viertel der Betroffenen ihren Tinnitus als belastend. Als Risikofaktoren konnten hierbei das männliche Geschlecht, erhöhtes Alter und Neurotizismus identifiziert werden. Biswas et al. (2022) ermittelten in einer in 12 europäischen Ländern durchgeführten Studie mit 11427 Teilnehmern eine Prävalenz von 14,7%. Als Risikofaktoren konnten Alter und Hörverlust identifiziert werden. In einer weiteren repräsentativen Studie in den USA mit über 75000 Probanden betrug die 1-Jahres-Prävalenz 9,6% (Bhatt et al., 2016). Bei 36% der Betroffenen traten die Symptome dauerhaft auf, für 7,2% war der Tinnitus ein großes, für 20,2% ein moderates Problem im Alltag. Männliches Geschlecht und Alter konnten ebenfalls als Risikofaktoren identifiziert werden, außerdem trat Tinnitus bei Personen mit regelmäßiger Lärmexposition während der Arbeit oder Freizeit mehr als doppelt so häufig auf. In Deutschland lag die Prävalenz für chronischen Tinnitus in einer epidemiologischen Studie der deutschen Tinnitus-Liga bei 3,9% mit einer Inzidenz von etwa 250000 pro Jahr (Pilgramm et al., 2000).

1.1.3 Ätiologie

Häufig steht die Entstehung von Tinnitus mit cochleärem Schaden und damit Hörverlust in Verbindung (Eggermont & Roberts, 2015; Weisz & Langguth, 2010).

Dabei korrespondiert der Frequenzbereich des Tinnitus mit der Frequenz des höchsten Hörverlusts (Neff et al., 2017; Norena et al., 2002; Reavis et al., 2012; Roberts et al., 2006; Roberts et al., 2008; Schecklmann et al., 2012; Sedley et al., 2012; Sedley et al., 2015). Infolge verminderten peripheren Inputs, kommt es zu Veränderungen in vielen verschiedenen, sowohl auditorischen als auch nicht-auditorischen neuronalen Netzwerken, die dann zur Wahrnehmung von Tinnitus führen (Eggermont & Roberts, 2015; Hong et al., 2016; Sedley et al., 2012; Sedley et al., 2015; Weisz & Langguth, 2010). Als Ursachen für den Hörverlust kommen dabei verschiedene Erkrankungen, wie ein Hörsturz, Presbyakusis, ein akutes Lärmtrauma, ototoxische Medikamente, oder auch Infektionen wie eine Otitis media (Lockwood et al., 2002) in Frage. Da nicht jeder Hörverlust zu Tinnitus führt und nicht bei jeder von Tinnitus betroffener Person das Gehör eingeschränkt ist, müssen auch andere Mechanismen zu dem Ohrgeräusch führen. Weitere mögliche Ursachen für das Ohrgeräusch können dabei Veränderungen des Nervus vestibulocochlearis, wie ein Akustikusneurinom, veränderte somatosensorische Afferenzen bei beispielsweise Kiefergelenksproblemen oder Verletzungen des Halses und psychische Faktoren, wie ein erhöhtes Stresslevel sein (Langguth et al., 2013). Oft führt auch erst eine Kombination aus den oben genannten Faktoren zur Tinnituserkrankung.

1.1.4 Diagnostik

Die Grundlage zur erfolgreichen Behandlung einer Krankheit stellt die der Situation entsprechende, korrekt durchgeführte Diagnostik dar. Dies kann sich bei Tinnitus als schwierig erweisen. Während bei objektivem Tinnitus eine direkte Ursache ermittelbar ist, ist das bei subjektivem Tinnitus nicht immer der Fall. Ein großer Teil der in der AWMF-Leitlinie 2021 (Mazurek et al., 2021) zu chronischem Tinnitus vorgeschlagenen diagnostischen Verfahren, zielen dementsprechend auf die Unterscheidung von objektivem und subjektivem Tinnitus ab. Dazu gehören unter anderem die HNO-ärztliche klinische Untersuchung, Blutdruck- und Pulsmessung, die Auskultation des Ohres und der A. carotis, transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE), distorsiv produzierte otoakustische Emissionen (DPOAE) und die Untersuchung der Halswirbelsäule, des Gebisses und des Kauapparates. Auf den subjektiven Tinnitus zielen hingegen die Tonaudiometrie, die Bestimmung der Lautstärke und Frequenzcharakteristik des Tinnitus mittels Sinustönen und Schmalbandrauschens

und die Bestimmung des minimalen Maskierungspegels mit weißem Rauschen und Sinustönen ab. Zur Erfassung des Schweregrades und der mit dem Ohrgeräusch assoziierten Belastungen werden, wie oben bereits vorgestellt, standardisierte Frageinventare empfohlen.

1.1.5 Komorbiditäten

Besonders bei dekompensierten Tinnitus, also den Schweregraden III und IV nach Biesinger (1998) ist die Prävalenz von komorbiden psychischen Erkrankungen erhöht (Härter et al., 2004; Zirke et al., 2010). Depressive Verstimmungen, schlechtere Krankheitsbewältigungsstrategien und eine erhöhte körperliche Multimorbidität treten bei Patienten mit dekompensierten Tinnitus im Vergleich häufiger auf (Stobik et al., 2005). Dabei können die Krankheiten als Folge des Tinnitus auftreten, oder mitverantwortlich für die Entstehung des Ohrgeräusches sein. Es konnte gezeigt werden, dass emotionale Erschöpfung, Stress, Depressionen und andere psychische Störungen ein wichtiger Risikofaktor für Tinnitus sind und diesen auch verstärken können (Hébert, Canlon & Hasson, 2012; Zenner et al., 2005). Insgesamt sind die neuropathologischen Prozesse, die bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von Depressionen eine Rolle spielen, den in Kapitel 1.2.2.4 *Sensitivierungsmodell* vorgestellten Vorgängen sehr ähnlich. Dieser Zusammenhang konnte auch in einem Review von Langguth et al. (2011) bestätigt werden. Das häufige gemeinsame Auftreten der beiden Krankheitsbilder ist also wahrscheinlich einer komplexen Interaktion zwischen Tinnitus und Depression zuzuschreiben. Des Weiteren existiert eine Assoziation von bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen und Tinnitus. Dazu gehört Neurotizismus, geringe Extraversion, eine Typ D Persönlichkeitsstörung (Tendenz negative Emotionen und soziale Inhibition stärker zu erleben) und externale Kontrollüberzeugung (Durai & Searchfield, 2016).

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Aktuelle Therapieempfehlungen

Die einzigen auf hohem Evidenzniveau validierten und in der Leitlinie von 2021 (Mazurek et al., 2021) empfohlenen Therapiemöglichkeiten, psychotherapeutische Interventionen wie die kognitive Verhaltenstherapie, haben an den in den nachfolgenden Kapiteln 1.2.2 *Pathophysiologie* und 1.2.3 *Neurophysiologische*

Korrelate genannten, pathologischen zentralen Prozessen ihren Angriffspunkt. Daneben soll zur Therapieeinleitung außerdem ein Tinnitus-Counseling erfolgen. Für hörtherapeutische Maßnahmen, wie Audiotherapie, die Verwendung von Hörgeräten, oder einer Tinnitus-suppression durch Rauschgeneratoren, gibt es hingegen nur schwache Evidenz. Bei Halswirbelsäulen-Therapie fehlen momentan noch ausreichend große Studien, funktionelle zahnärztliche Therapie hingegen können im Einzelfall zu Verbesserung der Symptomatik führen, insbesondere, wenn kranio-mandibuläre Dysfunktionen mit Tinnitusassoziation vorliegen. Nachgewiesen wirksame Arzneimittel zur Behandlung von Tinnitus sind bis dato nicht bekannt. Untersucht wurden hauptsächlich Ginkgo biloba, systemische und intratympanale Kortikosteroide und Glutamatantagonisten. Ebenso wenig werden Nahrungsergänzungsmittel, eine hyperbare Sauerstofftherapie oder Akupunktur empfohlen.

Komorbiditäten sollten jedoch immer mitbehandelt werden. Bei relevanten Hörverlust kann beispielsweise ein Hörgerät sehr wohl indiziert sein, genauso, wie Antidepressiva bei begleitender Depression. Diese können indirekt auch einen Einfluss auf den Tinnitus-schweregrad haben, der bei reduzierter depressiver Stimmung zurückgeht (Hébert, Canlon & Hasson et al., 2012).

1.1.6.2 Akustische Verfahren

Akustische Verfahren haben sich in der Therapie von Tinnitus aktuell noch nicht etablieren können. Dafür fehlt aktuell noch ausreichend belastbare Evidenz für deren Wirkung (Mazurek et al., 2021). Vielmehr sind akustische Stimulationsverfahren Gegenstand der Grundlagenforschung, um neuronale Korrelate und die Pathophysiologie besser zu verstehen. Diese Aspekte werden im Kapitel *1.2 Aktuelle Tinnitusforschung* näher dargestellt. Die nachfolgenden Ansätze sind ebenfalls als experimentell anzusehen, sollen jedoch als Therapieansatz in diesem Kapitel behandelt werden.

Tailor-made-notched-music-therapy

Okamoto et al. (2010) haben basierend auf lateraler Inhibition ein Therapiemodell, genannt Tailor-made-notched-music-therapy (TMNMT), entwickelt. Probanden mit tonalem Tinnitus mussten Musik, die ihnen gefällt, auswählen, von der dann ein eine Oktave um die Tinnitusfrequenz breites Frequenzband entfernt wurde. Diese Musik

wurde von den Probanden 12 Monate lang, täglich ein bis zwei Stunden gehört. Dadurch konnte sowohl die Tinnituslautstärke als auch Tinnitus-assoziierte primäre und nicht-primäre evozierte Potentiale, die Auditory-steady-state-response (ASSR) und die N1m in auditorischen Kortexarealen reduziert werden. Des Weiteren spielt es eine Rolle, in welchem Frequenzbereich der Tinnitus liegt. In einer Studie wurden Tinnituspatienten 5 aufeinanderfolgende Tage intensiv für 6 Stunden pro Tag mit TMNMT behandelt (Teismann et al., 2011). Bei Patienten mit Tinnitus über 8 kHz konnten keine Effekte nachgewiesen werden. Ein möglicher Grund hierfür ist, dass die musikalische Energie in diesen Tonhöhen niedriger war als bei niedrigeren Frequenzen. Lag der Tinnitus jedoch unter 8 kHz ist die Lautstärke bereits kurz nach der Therapie zurückgegangen, die Belastung durch Tinnitus mit Verzögerung im Verlauf von 4 Wochen. Außerdem war die N1m-Amplitude bis über 2 Wochen nach Ende der Therapie erniedrigt. Auch Stein et al. (2015) haben die Effekte kurzfristiger, 3 Tage langer TMNMT untersucht, auch hier kam es zu den oben genannten Veränderungen in Tinnituslautstärke und evozierten Potentialen. Zusätzlich konnte eine starke Korrelation von Lautstärkenreduktion und Reduktion der neuronalen Aktivität festgestellt werden. Änderungen in der neuralen Aktivität nach Hören von Tailor-made-notched-music beschränken sich außerdem nicht nur auf den auditorischen Kortex, sondern betreffen auch frontale und parietale Areale, was als Hinweis gesehen wird, dass TMNM auch einen weitergehenden Einfluss auf das oben vorgestellte Tinnitus-Netzwerk hat. Um längerfristige Effekte zu erreichen, muss die TMNMT wohl über längere Zeit erfolgen. In einer ersten randomisiert kontrollierten Studie zur Evaluation von TMNM über 3 Monate konnte ebenfalls eine Reduktion der Tinnituslautstärke gezeigt werden, der Tinnitus-Distress änderte sich jedoch nicht (Stein et al., 2016). Zur endgültigen Evaluation der TMNMT müssen dementsprechend noch weitere Studien durchgeführt werden. Sollte sich die TMNMT hierin als wirksam erweisen, könnte sie sich als eine billige, nicht-invasive Therapiemöglichkeit etablieren (Okamoto, 2018).

Weitere auf lateraler Inhibition aufbauende Konzepte

Das Konzept der lateralen Inhibition wurde auch außerhalb der Tailor-made-notched-music-therapy weiterverfolgt. So konnte bei Patienten mit Cochlea-Implantat und Tinnitus bei 71,5% der Patienten eine Verbesserung des Tinnitus festgestellt werden, wenn eine, der Tinnitusfrequenz gematchte, Elektrode deaktiviert wurde (Savvas et

al., 2019). Bei einem Vergleich von Tinnitus Retraining Therapie mit einer Therapie mit notch-gefiltertem weißem Rauschen, war die Tinnitus Retraining Therapie jedoch überlegen (Ducene et al., 2018). Eine abschließende Entscheidung, ob laterale Inhibition zur Therapie von Tinnitus geeignet ist, kann also noch nicht gefällt werden.

1.1.6.3 Andere experimentelle Ansätze

Abgesehen von den oben genannten Therapieansätzen, wird aktuell auch an anderen Herangehensweisen geforscht. Vielversprechend scheint zum einen die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) über temporalen, bzw. temporoparietalen Gehirnarealen zu sein. Die Studienlage hierzu ist momentan leider noch limitiert mit teilweise heterogenen Ergebnissen (Schoisswohl & Agrawal et al., 2019), Langzeitwirkungen und Nebenwirkungen wurden noch nicht ausreichend untersucht (Mazurek et al., 2021). Auch für die verschiedenen Formen der elektrischen Stimulation wie beispielsweise transkranieller Elektrostimulation oder Vagusnervstimulation, kann momentan, aus unterschiedlichen Gründen wie unter anderem eingeschränkter Studienzahl, fehlendem Wirkungsnachweis oder starker Nebenwirkungen, keine Empfehlung ausgesprochen werden (Mazurek et al., 2021; Zenner et al., 2017).

1.2 Aktuelle Tinnitusforschung

1.2.1 Forschungsproblematik

Trotz der weiten Verbreitung der Symptomatik, konnte weder ein Durchbruch bei der Therapie des Tinnitus erzielt werden, noch aussagekräftige diagnostische oder prognostische Marker bestimmt werden (Searchfield et al., 2017; Weisz & Langguth, 2010; Zenner et al., 2015; Zenner et al., 2017). Als Grund hierfür machen Weisz et al. (2010) die aktuell unzureichende Studienlage und infolgedessen unzureichend verstandene Pathophysiologie der verschiedenen Tinnitusformen verantwortlich. Simões et al. (2021) beschreiben in ihrem Review 5 Herausforderungen der Tinnitusforschung. Darunter fallen die oben dargestellte unzureichend verstandene Pathophysiologie und Mangel an neuronalen und genetischen Markern für Tinnitus, die uneinheitlichen Ergebnisse von Studien die sich mit Epidemiologie, Risikofaktoren und Prävention befassen, die unzureichend verstandene Heterogenität von Tinnitus, die fehlende Standardisierung in der Tinnitusabklärung und schwache Evidenz bei

klinischen Behandlungsstudien. Die in der Vergangenheit eingeschränkte Vergleichbarkeit von verschiedenen Studien im Bereich der Tinnitusforschung, aufgrund von unterschiedlichen Bewertungssystemen und kleinen, sehr heterogenen Stichproben wurde unter anderem auch von Landgrebe et al. (2010; 2012) und Langguth et al. (2007) thematisiert.

Um diese Probleme zu lösen sind laut Simões et al. (2021) verstärkte internationale und interdisziplinäre Zusammenarbeit, Reviews existierendes Wissens, standardisierte Forschungsmethoden und der Einsatz von Big Data nötig. So wird beispielsweise versucht eine internationale Datenbank zu etablieren, in die die nach den festgelegten Standards erhobenen Daten eingetragen werden (Landgrebe et al., 2010). Bei dem Tinnitus Research Initiative Meeting in Regensburg im Juli 2006 ist ein erster Konsens getroffen worden, welche Tests und Messungen wichtig für die Einschätzung des Patienten und des Outcomes sind (Langguth et al., 2007). Als essenziell werden dabei die otologische Untersuchung durch einen Experten, sowie die Untersuchung des Nackens angesehen. Es sollte außerdem immer eine Audiometrie durchgeführt werden. Die Fallgeschichte soll anhand des dort vorgestellten Tinnitus Sample Case History Questionnaire (TSCHQ) (Langguth et al., 2007) erhoben werden, für die Einschätzung des Schweregrads soll ein etablierter Fragebogen wie beispielsweise das Tinnitus Handicap Inventory (THI) (Newman et al., 1998) verwendet werden. Um das Outcome zu quantifizieren sind ebenfalls die oben genannten Fragebögen zu verwenden. Je nach Forschungsziel sind weitere Untersuchungen empfohlen, wie beispielsweise ein Test auf otoakustische Emissionen, die Bestimmung des Loudness Discomfort Level, das Tinnitus-Matching, oder die Bestimmung der residualen Inhibition.

1.2.2 Pathophysiologie

Die genauen pathophysiologischen Vorgänge bei Tinnitus sind noch nicht vollständig verstanden und deswegen Gegenstand aktueller Forschung. Während über die Tatsache, dass, wie im Kapitel 1.1.3 *Ätiologie* dargestellt, Tinnitus durch cochleären Schaden ausgelöst wird, relative Einigkeit besteht, werden unterschiedliche Modelle für die darauffolgenden neuronalen Vorgänge, die zur Wahrnehmung und Chronifizierung führen, diskutiert.

1.2.2.1 Homöostatische Plastizität

Neurone können ihre eigene Erregbarkeit in Abhängigkeit von der Aktivität des Netzwerkes, in das sie eingebunden sind, regulieren. Dadurch kann die durchschnittliche Aktivität des Neurons stabilisiert werden. Dieses Phänomen wird als homöostatische Plastizität bezeichnet (Turrigiano & Nelson, 2004). Auf diesem Prinzip aufbauend haben Schaette et al. (2006) ein Modell zur Tinnitusentstehung entwickelt. Bei gesundem Gehör hängt die durchschnittliche Aktivität eines beispielsweise im Nucleus cochlearis posterior sitzenden Neurons von seiner Spontanaktivität und der zusätzlichen Aktivität durch auditorische Signale ab. Fällt bei geschädigtem Gehör die Aktivität durch auditorische Signale weg, so muss, um die durchschnittliche Aktivität im Sinne der Homöostase stabil zu halten, die Spontanaktivität erhöht werden. Dies wird dann als Tinnitus wahrgenommen.

1.2.2.2 Stochastische Resonanz

Stochastische Resonanz beschreibt den Mechanismus, dass durch Beimischen von Rauschen ein zuvor unterschwelliger Stimulus wahrgenommen werden kann (Hänggi, 2002). Ursprung des darauf aufbauenden Modells von Kraus et al. (2019) ist ebenfalls ein verringerter neuronaler auditorischer Input als Folge eines Hörverlusts. Das verbliebene, nun unterschwellige Signal kann nun durch beigemischtes Rauschen wieder gehört werden. Als Ursprung können hierbei alle in auditorische Gebiete projizierenden Gebiete in Frage kommen. Im Gegensatz zum Modell der Homöostatischen Plastizität wäre Tinnitus nicht Folge fehlgeleiteter neuronaler Plastizität, sondern Beiprodukt eines wahrnehmungsoptimierenden Systems, das eventuell den vorhandenen Hörverlust teilweise kompensieren kann.

1.2.2.3 Dynamische kortikale Netzwerke

Nach der Ansicht einiger Autoren können die oben beschriebenen Vorgänge die Tinnitusentstehung und insbesondere -chronifizierung nicht alleinig erklären (Haider et al., 2018). Vielmehr gibt es Hinweise auf die Beteiligung ausgedehnter auditorischer wie nicht-auditorischer Netzwerke, die eine zentrale Rolle bei Wahrnehmung, emotionaler Bewertung und Chronifizierung der Phantomwahrnehmung spielen.

Erste Untersuchungen in diese Richtung wurden von Schlee et al. (2008; 2009) durchgeführt, die bei Tinnituspatienten funktionelle Koppelungen verschiedener

Regionen in anteriorem Cingulum, rechtem Frontal- und Parietallappen, präfrontalem Kortex, orbitofrontalem Kortex und parieto-okzipitalen Kortex feststellen konnten, die mit Tinnitusdistress assoziiert waren.

Zu den bei Tinnitus beteiligten kortikalen Netzwerken zählen unter anderem das Bewusstseins- oder Wahrnehmungsnetzwerk aus subgenualen und dorsalen anterioren cingulären Kortex sowie dem posterioren cingulären Kortex, dem Precuneus, dem parietalen Kortex und dem frontalen Kortex, sowie das Saliensnetzwerk, bestehend aus dem dorsalen anterioren cingulären Kortex und der anterioren Insel (Langguth et al., 2013; Ridder et al., 2011). Die Assoziierung mit Stress als Folge eines Lernprozesses wird durch ein unspezifisches Stressnetzwerk widerspiegelt. Dieses besteht aus dem anterioren cingulären Kortex, der anterioren Insula und der Amygdala. Die Chronifizierung des Ohrgeräusches ist schließlich auf Gedächtnismechanismen zurückzuführen, an denen die Amygdala, der Hippocampus und der parahippocampale Bereich beteiligt sind.

1.2.2.4 Sensitivierungsmodell

Ein Modell der bei Tinnitus auftretenden Pathophysiologie, mit verstärktem Augenmerk auf psychologischen Faktoren, haben Zenner et al. (2005) formuliert: Der Ursprung des Ohrgeräusches liegt in pathologisch veränderten cochleären Afferenzen. Damit diese als Tinnitus bewusst wahrgenommen werden können, müssen sie im Gehirn verarbeitet werden. Die Sensation ist dabei nur ein Teil, der in die Wahrnehmung von Tinnitus einfließt. Die Empfindung wird unter anderem mit emotionalen Aspekten (häufig Furcht und Angst) und Vorwissen verknüpft. Auf diesen Reiz können nun verschiedene Reaktionen erfolgen, beispielsweise gesteigerte Aufmerksamkeit, vegetative Reaktionen oder muskuläre Aktivierung. Durch den veränderten sensorischen Input, wird also ein komplexes neuronales Muster aktiviert, das sich stark von dem ursprünglichen peripheren Tinnitusreiz unterscheidet. Dieses Muster durchläuft einen Sensitivierungsprozess. Durch wiederholte Darbietung des Stimulus kommt es zu einer Reaktionszunahme, typischerweise eine erhöhte Aufmerksamkeit dem Reiz gegenüber. Dabei wird ein Circulus vitiosus ausgelöst. Der Tinnitusreiz wird wie oben beschrieben mit negativen Emotionen und muskulären Reaktionen verknüpft und über das limitierte Kapazitätskontrollsystem wahrgenommen. Durch die Wahrnehmung wird die Aufmerksamkeit auf den Reiz gelenkt, der anschließend

bewertet wird, meistens als schädlich. Bewältigungsstrategien werden entwickelt und erweisen sich häufig als unwirksam, was als Kontrollverlust und Hilfslosigkeit empfunden wird. Die erlebten Ängste und der Kontrollverlust, sowie die Hilfslosigkeit in Bezug auf einen als schädlich evaluierten Stimulus führen zur Herabsetzung der Wahrnehmungsschwelle und dadurch erhöhter Aufmerksamkeit. Wird dem Ohrgeräusch mehr Aufmerksamkeit geschenkt, so wird der Zyklus immer öfter durchlaufen und die Sensitivierung damit dauerhaft erlernt. Es kommt zur Hyperreaktivität und Herabsetzung der Depolarisationsschwelle der beteiligten Neurone. Es kann sogar dazu kommen, dass die Empfindung des Tinnitus komplett vom ursprünglich auslösenden Reiz entkoppelt wird. Über Kreuzsensitivierung entsteht der sogenannte Phantomtinnitus.

Ein endgültiger wissenschaftlicher Konsens über die Pathophysiologie von Tinnitus konnte wie dargestellt bis dato noch nicht gefunden werden. Vielmehr existieren unterschiedliche Modelle, die sich dem Problem aus verschiedenen Perspektiven nähern. Um ein besseres Verständnis der grundlegenden neuronalen Vorgänge zu erlangen, befassen sich viele Studien mit den neurophysiologischen Korrelaten des Phantomgeräuschs.

1.2.3 Neurophysiologische Korrelate

Neurophysiologische Korrelate lassen sich auf verschiedenen Wegen erheben. Das Stresslevel einer Person kann beispielsweise über Messung der Herzfrequenz, Pulsvariabilität, sowie Befragungen bestimmt werden. Strukturelle Abweichungen der Hirnanatomie lassen sich mittels MRT und CT ermitteln. Zusätzlich ist es mit Hilfe spezieller MRT-Sequenzen auch möglich, Aussagen über Stoffwechsel und neuronale Konnektivität zu tätigen. Ein weit verbreitetes Mittel zur Beurteilung der Hirnaktivität ist die Messung der neuralen Potentiale mittels Elektroenzephalographie (EEG) oder Magnetenzephalographie (MEG). Dabei wird zwischen verschiedenen Frequenzbändern unterschieden, dem Delta- (1-4 Hz), Theta- (4-8 Hz), Alpha- (8-12 Hz), Beta- (15-30 Hz) und Gamma-Band (30-90 Hz) (Cole & Voytek, 2017). Außerdem existieren verschiedene sensorisch evozierbare Potentiale, die ebenfalls mittels EEG oder MEG gemessen werden können (Herrmann & Knight, 2001).

1.2.3.1 Tiermodelle

An Tieren ließen sich dabei unter anderem nach Tinnitusinduktion durch ein akustisches Trauma, eine Erhöhung der Feuerrate und Synchronisation der Neurone im auditorischen Kortex sowie eine Reorganisation der kortikalen Tonotopie nachweisen (Eggermont & Komiya, 2000). Außerdem konnten nach Tinnitusinduktion durch Knalltraumata erhöhte Spontanfeuerraten in verschiedenen zentralen auditorischen Kernen bei gleichzeitig verringerter Aktivität in Fasern des Hörnerven festgestellt werden (Eggermont & Roberts, 2015). Die erhöhte zentrale Aktivität wird dabei als mögliches Korrelat für Tinnitus diskutiert. Andere möglicherweise zugrunde liegende Mechanismen für Tinnitus, wie beispielsweise Hyperpolarisation von Thalamuskernen als Folge von Deafferenzierung wurden in Tierstudien jedoch nicht ausreichend untersucht, außerdem kann nicht ausgeschlossen werden, dass die beobachteten Veränderungen unabhängig von Tinnitus Folge von eingeschränkter temporaler Reizverarbeitung oder Hyperakusis darstellen (Eggermont & Roberts, 2015).

1.2.3.2 Humanstudien

Bei Untersuchung von Einfluss von Stress auf Herzfrequenz und Herzratenvariabilität wurden Hinweise auf Dysfunktionen des autonomen Nervensystems gefunden. Anders als ursprünglich angenommen, scheint bei an chronischem Tinnitus leidenden Personen keine Übererregung des autonomen Nervensystems vorzuliegen, vielmehr eine Desynchronisation von physischem und psychischem Stress (Betz et al., 2017).

Außerdem konnte bei chronisch-tonalem Tinnitus gezeigt werden, dass Tinnitus nicht nur das Symptom einer gestörten Hörorganisation ist (sog. Bottom-up-Theorie), sondern auch ein Top-down-Mechanismus eine Rolle spielt. Zentrale Steuerungsinstanzen sind dabei wohl Areale im tertiären Assoziationskortex (Argstatter et al., 2008). Hinweise für einen Top-down-Mechanismus, der in einem Netzwerk, das das anteriore Cingulum und parahippocampale Areale umfasst, generiert wird, konnten auch in einer Studie von Hong et al. (2016) gefunden werden.

Auf der Suche nach neurophysiologischen Korrelaten haben Weisz et al. (2005) festgestellt, dass bei Tinnituspatienten gegenüber Kontrollen die Alpha-Power im MEG reduziert ist. Besonders ausgeprägt tritt dieses Phänomen in temporalen Regionen auf, wo sich auch der auditorische Kortex befindet. Eine verringerte Alpha-Power,

sowie reduzierte Variabilität der Alpha-Bänder konnten auch Schlee et al. (2014) aufzeigen. Die Verringerung der Alpha-Power wird als Indikator für erhöhte Reizbarkeit der Neurone infolge geminderter Inhibition interpretiert (Schlee et al., 2014; Weisz & Langguth, 2010), die reduzierte Variabilität kann als Hinweis auf reduzierte Anpassungsfähigkeit aufgefasst werden. Je länger das Tinnitusleiden vorliegt, desto stärker sind diese Effekte ausgeprägt (Schlee et al., 2014).

Außerdem liegt bei von Tinnitus betroffenen Personen häufig eine erhöhte Delta- und Theta-Aktivität vor (Ridder et al., 2015; Weisz et al., 2005; Weisz & Langguth, 2010). Diese wird wahrscheinlich durch die Deafferenzierung von Neuronen im Thalamus, durch beispielsweise Hörverlust, ausgelöst und dementsprechend als thalamokortikale Dysrhythmie bezeichnet (Ridder et al., 2015). Als Erweiterung davon haben Weisz et al. (op. 2007) das Synchronization-by-Loss-of-Inhibition (SLIM) Modell entwickelt, das unter anderem auch die nachfolgend beschriebene erhöhte Gamma-Aktivität mit einbezieht.

Des Weiteren zeigen sich bei Tinnituspatienten erhöhte Gamma-Oszillationen (Eggermont & Roberts, 2015; Sedley et al., 2012; Sedley et al., 2015). Diese korrelieren positiv mit der Tinnituslautstärke (Balkenhol et al., 2013) und werden als direktes Korrelat für die Phantomempfindung angesehen (Langguth et al., 2013; Weisz et al., op. 2007). Außerdem können diese zur Ausbildung neuronaler Netzwerke führen. Über Aktivierung von höhergeschalteten emotions- und aufmerksamkeitsrelevanten Zentren wird dadurch der Tinnitus den betroffenen Personen bewusst (Weisz & Langguth, 2010).

In neuroanatomischen Studien wurden Veränderungen in Volumen oder kortikaler Dicke in Arealen des präfrontalen Kortex, des linken somatosensorischen und -motorischen Kortex, des linken posterioren Cingulums, des limbischen Systems und des Temporallappens, einschließlich der Heschl-Windungen identifiziert (Aldhafeeri et al., 2012; Boyen et al., 2013; Leaver et al., 2012; Schneider et al., 2009; Wei et al., 2021). Jedoch waren die Ergebnisse im Vergleich der Studien untereinander uneinheitlich, zum Teil konnten Befunde nicht repliziert werden, oder es wurden komplett gegensätzliche Veränderungen festgestellt (Adjajian et al., 2014). Um eventuell vorhandene neuroanatomische Korrelate von Tinnitus zu identifizieren, müssen dementsprechend noch weitere Studien durchgeführt werden. Des Weiteren

konnte in zwei Studien eine Korrelation von der N1-Amplitude im EEG und der Dicke der Heschl-Windungen, eines Bereich des temporalen Kortex, im MRT bei gesunden Probanden (Liem et al., 2012) beziehungsweise bei an Tinnitus erkrankten Personen (Diesch et al., 2010) gezeigt werden. Die N1-Amplitude ist ein auditorisch evoziertes Potential, das die grundlegende Verarbeitung eines auditorischen Reizes im Gehirn widerspiegelt. Je dünner der Kortex in diesem Bereich war, desto stärker ist die N1-Amplitude ausgefallen. Es ist also davon auszugehen, dass nicht nur funktionelle, sondern auch strukturelle Unterschiede Einfluss auf die Verarbeitung akustischer Signale ausüben und bei Tinnitus verändert sind.

Neurophysiologische Korrelate spielen neben dem Verständnis der Pathophysiologie von Tinnitus, auch für das Interpretation von hirnanorganischen Vorgängen während akustischer Stimulation eine wichtige Rolle. Darauf wird im folgendem Kapitel *1.2.4 Akustische Stimulation bei Tinnitus* näher eingegangen.

1.2.4 Akustische Stimulation bei Tinnitus

Eine Möglichkeit auf die Wahrnehmung des Tinnitus Einfluss zu nehmen, ist mittels akustischer Stimulation. Der Versuch mit Tönen oder Geräuschen modulierend auf die Phantomwahrnehmung einzuwirken hat bereits eine lange Geschichte, so wurde schon 1977 mit Maskern experimentiert (Vernon, 1977). Seitdem war die akustische Stimulation, wie auch in der in dieser Arbeit vorgestellten Studie, Teil verschiedenster Versuche zu Therapieoptionen und Grundlagenforschung von Tinnitus.

Es können allgemein 3 Hauptmechanismen der Funktionsweise von akustischer Stimulation unterschieden werden. Die verschiedenen Therapie- oder Versuchskonzepte basieren dabei auf einem oder mehreren der nachfolgend vorgestellten Mechanismen. Die folgenden Kapitel stehen in engem Zusammenhang mit den neurophysiologischen Korrelaten von Tinnitus, die in Kapitel *1.2.3 Neurophysiologische Korrelate* bereits vorgestellt wurden.

1.2.4.1 Entrainment

In dieser Studie wurden keine Stimuli, die auf dem Mechanismus des Entrainments basieren, untersucht. Vollständigkeitshalber soll es jedoch an dieser Stelle kurz vorgestellt werden.

Entrainment bezeichnet die Synchronisation von oszillierenden Elementen an externe periodische Kräfte (Thut et al., 2011). Im Zusammenhang mit Tinnitus wird hierbei versucht mit oszillierenden Stimuli Einfluss auf die Hirnströme zu nehmen, mit dem Ziel, die pathologisch veränderten Frequenzbänder wieder zu normalisieren. Mit einem mit 10 Hz modulierten Stimulus kann somit beispielsweise Einfluss auf das Alpha-Band genommen werden, mit einem 40 Hz modulierten Stimulus auf das Gamma-Band.

Akustische Verfahren können über Entrainment eine Wirkung entfalten. So wurde von Draganova et al. (2008) mit Tönen stimuliert, die mit einem 40 Hz Beat modifiziert waren. Dadurch kam es auf kortikaler Ebene zu einer ebenfalls mit 40 Hz oszillierenden ASSR (auditory steady state response). Die ebenfalls in Kapitel 1.2.4.3 *Residuale Inhibition* thematisierten 10 Hz amplitudenmodulierten Töne von Neff et al. (2017) sollen neben der Tinnituslautstärkenreduktion über residuale Inhibition auch mittels Entrainment zur Normalisierung der alpha-Bande führen. Es ist also auch möglich Stimulationsverfahren zu generieren, die auf mehreren verschiedenen Wirkungsmechanismen basieren.

1.2.4.2 Laterale Inhibition

Eine andere Möglichkeit mittels akustischer Stimuli Einfluss auf die Tinnituswahrnehmung zu nehmen, ist über laterale Inhibition. Bei Erregung eines rezeptiven Feldes eines Sinnesorgans kommt es, durch weitere Verschaltung der Sinneszellen, zur Hemmung benachbarter rezeptiver Felder. Dies dient der Kontrastverstärkung und der somit besseren Wahrnehmung eines Reizes. Dadurch wird im auditiven System beispielsweise die Frequenzauflösung wesentlich verbessert. Anhand dieser physiologischen Prozesse wurde eine frühe Theorie zur Tinnituserstehung entwickelt (Gerken, 1996). Durch Hörverlust in einem bestimmten Frequenzbereich werden die benachbarten Frequenzen weniger stark inhibiert. Dieses Phänomen soll sich nun entlang der Hörbahn wiederholt verstärken, bis es schließlich zur Wahrnehmung eines Phantomgeräusches kommt. Jedoch ist dieses Modell umstritten, da nicht alle bei Tinnitus auftretenden Befunde sich dadurch erklären lassen (Krauss et al., 2019).

Unabhängig davon, ob veränderte laterale Inhibition die Ursache des Ohrgeräusches ist, kann das Konzept der lateralen Inhibition auch im Rahmen der akustischen Stimulation genutzt werden. Dem Patienten werden dabei Geräusche, aus denen die

individuelle Tinnitusfrequenz herausgefiltert wird, vorgespielt. Die Tinnituswahrnehmung wird nun über laterale Inhibition, ausgelöst durch die der individuellen Frequenz benachbarten, im Geräusch enthaltenen Frequenzen, unterdrückt. Es konnte gezeigt werden, dass die Reduktion von auditorisch evozierten Potentialen durch laterale Inhibition stärker ausgeprägt ist, als durch Habituation (Okamoto et al., 2004; Pantev et al., 2004). Die Stärke der Reduktion der kortikalen Signale hängt außerdem von der Breite des Notch-Filters, der verwendet wird, ab. Als am effektivsten haben sich Filter mit der Breite von einer Viertel Oktave erwiesen, dies entspricht einer Frequenzgruppe (Okamoto et al., 2005). Der Begriff Frequenzgruppe (Englisch: critical band) wurde von Fletcher (1940) eingeführt, er beschreibt einen Frequenzbereich, der beim menschlichem Hören bezüglich bestimmter Charakteristika, wie beispielsweise der Lautstärke, gemeinsam ausgewertet wird. Es wurden bereits verschiedene Therapieformen entwickelt, die auf dem Prinzip der postulierten lateralen Inhibition basieren. Diese wurden im Kapitel *1.1.6.2 Akustische Verfahren* kurz vorgestellt.

1.2.4.3 Residuale Inhibition

Bei akustischer Stimulation werden dem Patienten Töne oder Geräusche vorgespielt, die, je nach Eigenschaften des Stimulus, zu kurzzeitiger (im Bereich von Sekunden bis Minuten) Reduktion des Tinnitus führen. Dies wird als residuale Inhibition (Roberts et al., 2006) bezeichnet. Vermutlich wird diese durch Feed-Forward-Inhibition vermittelt, die die bei Tinnitus bestehende pathologisch erhöhte neuronale Synchronität durchbricht (Eggermont & Roberts, 2004). Bei Stimuli, deren Frequenz im Bereich der Tinnitusfrequenz liegt, ist dieser Effekt stärker ausgeprägt als bei Stimuli mit anderen Frequenzspektren (Neff et al., 2017; Reavis et al., 2012; Roberts et al., 2006; Roberts et al., 2008). In einer Vorgängerstudie haben Neff et al. (2017) festgestellt, dass 10 Hz amplitudenmodulierte, mit der Tinnitusfrequenz gematchte Töne die stärkste residuale Inhibition hervorrufen. Vermutet wird, dass die Reduktion der Tinnituslautstärke mit vorübergehender Normalisierung der oben beschriebenen Alpha-Aktivität einhergeht (Neff et al., 2017). Leider gibt es noch nicht viele Daten zu neuronalen Korrelaten bei residualer Inhibition. Bei einer Studie an für residuale Inhibition empfänglichen Patienten konnten Kahlbrock et al. (2008) zeigen, dass es während der Inhibition zu einer signifikanten Reduktion der Delta-Power im MEG kommt. Dieser Befund wurde von Sedley et al. (2012; 2015) bestätigt. Des Weiteren fanden sie heraus, dass auch

die Gamma-Oszillationen bei residualer Inhibition erniedrigt sind. Auch in der Studie von Schoisswohl et al. (2021) konnte bei Probanden, die residuale Inhibition zeigten, sogenannte Responder, nach akustischer Stimulation erniedrigte Gamma-Power gemessen werden. Als Responder wurden dabei Probanden definiert, die nach akustischer Stimulation eine Abnahme ihrer Tinnituslautstärke auf 50% oder weniger ihres Ausgangswertes erlebten. Gleichzeitig kam es, wie von Neff et al. (2017) vermutet, zu einer Zunahme und damit Normalisierung der Alpha-Aktivität. Die Erhöhung der Alpha-Aktivität konnte auch von King et al. (2021) nachgewiesen werden, jedoch kam es, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Schoisswohl et al. (2021), gleichzeitig auch zu einer Erhöhung der Gamma-Aktivität. Insbesondere die neuronalen Korrelate von residualer Inhibition sind also noch nicht endgültig geklärt und bedürfen weiterer Forschung.

1.3 Zielsetzung

Wie obig aufgezeigt, ist trotz weiter Verbreitung in der Bevölkerung die Pathogenese und von Tinnitus noch nicht vollständig geklärt und als Folge dessen die Therapiemöglichkeiten begrenzt und unzureichend. Mit dieser Arbeit soll an die genannten Studien angeschlossen werden und der Einfluss von verschiedenen Arten von Rauschen auf die Tinnituslautstärke bei Patienten mit chronisch tonalem Tinnitus, mittels Erhebung von EEG, MRT, akustischer Stimulation und psychometrischen Daten, untersucht werden.

In dieser Studie wurden drei Stimuli untersucht: unverändertes weißes Rauschen (WN) sowie jeweils mit einem eine Oktavbreite die individuelle Tinnitusfrequenz umfassenden Bandpass- (IBP) und Bandstop-Filter (IBS) modifiziertes weißes Rauschen. Die genauen Eigenschaften dieser Stimuli werden in Kapitel 2.7.1 *Erstellen der Stimuli* beschrieben.

Der Wirkmechanismus von IBS entspricht dabei am ehesten der obig in Kapitel 1.2.4.2 *Laterale Inhibition* vorgestellten lateralen Inhibition, IBP der in Kapitel 1.2.4.3 *Residuale Inhibition* thematisierten residualen Inhibition. Da WN auditorische Information sowohl in der Tinnitusfrequenz als auch in den Nachbarbereichen enthält, kann diese theoretisch über beide Mechanismen eine Wirkung entfalten. Daneben fungiert dieser Stimulus als Kontrolle, um zu überprüfen, ob eine Individualisierung bei akustischer Stimulation zu besseren Ergebnissen führt.

Während grundsätzlich gezeigt werden konnte, dass rauschhafte Stimuli für die Induktion von residualer Inhibition geeignet sind (u.a. King et al., 2021; Schoisswohl et al., 2021; Schoisswohl & Arnds et al., 2019; Sedley et al., 2012), so wurden nur selten verschieden modifizierte rauschhafte Stimuli im Vergleich untersucht. Ebenso ist, wie in Kapitel 1.2.4.3 *Residuale Inhibition* dargestellt, die Studienlage zu neuronalen Korrelaten residualer Inhibition noch begrenzt. An diesen beiden Punkten soll mithilfe dieser Arbeit neue Evidenz gesammelt werden.

Insgesamt sollen diese Erkenntnisse über die neuronalen Korrelate der Verarbeitung von Geräuschen zur kurzfristigen Tinnitusunterdrückung einen Beitrag dazu liefern die Pathophysiologie von Tinnitus besser zu verstehen sowie die Verfahren zur akustischen Stimulation zu verbessern.

Außerdem sollen mögliche neuroanatomische und psychometrische Prädiktoren für den Erfolg akustischer Stimulation identifiziert werden, welche sich in Zukunft beispielsweise für die Rekrutierung geeigneter Studienpopulationen oder Individualisierung akustischer Therapieansätze als wertvoll erweisen könnten.

1.4 Hypothesen

Um diese Ziele zu erreichen, wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

- (1) (a) Die Tinnitussuppression ist für die Individual-Bandstop-gefilterte White Noise am stärksten, gefolgt von White Noise und am schwächsten für Individual-Bandpass-gefilterte White Noise.
(b) Der größte Effekt tritt direkt nach Beendigung der Stimulation auf.
- (2) Die Normalisierung der Alpha-Aktivität im EEG ist bei Individual-Bandstop-gefilterter White Noise am stärksten gefolgt von White Noise und am schwächsten für Individual-Bandpass-gefilterte White Noise.
- (3) Die Veränderung der Alpha-Aktivität im EEG ist umso größer, je stärker die Tinnitussuppression ist.
- (4) Die Tinnitussuppression bei akustischer Stimulation ist umso größer, je dicker der auditorische Kortex ist.

- (5) (a) Die Tinnitus-suppression ist umso schlechter, je höher der Score des Probanden in der BFI-2 Dimension Negative Emotionalität ist,
- (b) beziehungsweise je niedriger der Score in der Dimension Offenheit ist.
- (6) Die Tinnitus-suppression ist umso schlechter, je höher der Score der Probanden im Tinnitus Handicap Inventory ausfällt.

2 Methoden

2.1 Patientenpopulation

Zur Durchführung dieser Studie wurde über das Tinnituszentrum Regensburg eine Stichprobe von 28 an Tinnitus erkrankten Probanden akquiriert. Die Kontaktdaten der Testpersonen konnten einerseits einer internen Datenbank entnommen werden, in der Patienten aus vorangegangenen Studien, die eingewilligt hatten für weitere Studien kontaktiert werden zu dürfen, hinterlegt waren. Ein kleiner Teil konnte auch über Flyer, die in der HNO-Abteilung des Universitätsklinikum Regensburg und im Tinnituszentrum Regensburg ausgelegt worden waren, gewonnen werden.

Teilnahmevoraussetzung waren ein Alter zwischen 18 und 70 Jahren, gute Deutschkenntnisse, sowie ein chronischer subjektiver Tinnitus von mehr als 6 Monaten Dauer. Das Ohrgeräusch musste außerdem tonalen Charakter aufweisen. Ausgeschlossen wurden Probanden, wenn sie an einem Hörverlust über durchschnittlich 60db zwischen 250 und 8000 Hz, gemessen in der in Kapitel 2.5.1 *Hörschwellenbestimmung* vorgestellten Tonaudiometrie, anamnestisch an Hyperakusis leiden, bei Bestehen schwerer internistischer, neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen, bei aktueller Infektion des Oropharynx, sowie bei aktueller Einnahme von psychoaktiven Medikamenten, wie beispielsweise Antidepressiva oder Antikonvulsiva. Eventueller Drogen-, Alkohol-, oder Medikamentenmissbrauch musste mehr als 12 Wochen vor Studieneintritt zurückliegen. Des Weiteren konnten keine Probanden angenommen werden, deren Tinnitus eindeutig auf eine therapiebedürftige Ursache zurückführbar war, wie beispielsweise Morbus Menière, Otosklerose oder ein Akustikusneurinom. Auch durfte keine anderweitige Tinnitusbehandlung in den letzten drei Monaten vor Studienbeginn in Anspruch genommen worden sein.

Im Rahmen der Studie wurde bei den Teilnehmern auch ein MRT durchgeführt. Dazu mussten dementsprechend auch die Ausschlusskriterien beachtet werden. Bei schwerwiegender Klaustrophobie, dem Vorliegen jeglicher MRT-unsicheren, vorwiegend metallischen Implantate, größeren oder kreisförmig angeordneten Tätowierungen, anderen, nicht abnehmbaren metallischen Gegenständen im oder am

Körper, sowie, bei Frauen, in Schwangerschaft oder Stillzeit war deswegen keine Teilnahme an der Studie möglich.

Vor Studienbeginn erfolgte eine genaue Aufklärung der Probanden anhand der im Anhang beigefügten schriftlichen Patientenaufklärung. Dies umfasste Auskunft über den Zweck der Studie, den genauen Behandlungsablauf, Risiken, den Umgang mit eventuell auftretenden Zufallsbefunden, Vorteile im Zusammenhang mit der Studie, Datenschutz und Vertraulichkeit, sowie das Recht Fragen zu stellen und die Teilnahme abubrechen.

Gemäß der Europäischen Datenschutzgrundverordnung (DSGVO) wurden die Probanden über ihre Rechte in Bezug auf ihre personenbezogenen Daten informiert. Darunter fallen das Recht nach Auskunft, auf Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung, Datenübertragbarkeit, sowie das Widerspruchsrecht.

Bei deutlicher Verschlechterung des Tinnitus bei den Messungen oder der Stimulation bei einzelnen Patienten, wäre diese beendet worden. Dramatische Verschlechterungen bei mehr als 10% der Probanden hätten zu einem Abbruch der gesamten Studie geführt, die betroffenen Patienten wären über das ärztlich-psychologische Team des Zentrums für Neuromodulation der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Bezirkskrankenhauses Regensburg nachversorgt worden. Im Verlauf der Studie ist es jedoch, wie erwartet, nicht zu solchen Problemen gekommen, sie konnte komplikationslos beendet werden.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg geprüft und genehmigt (Registrierungsnummer 18-1054-101).

2.2 Studiendesign

Im Folgenden soll ein Überblick über den Studienablauf gegeben werden. Die hierbei erwähnten Untersuchungen werden jeweils in eigenen Kapiteln im Methodenteil dieser Arbeit erklärt und im Detail erläutert.

Die Studie wurde in den Räumlichkeiten des Tinnituszentrum Regensburg zwischen Mai und Oktober 2019 durchgeführt. Sie umfasste zwei Termine, die nach Möglichkeit in einem Abstand von ungefähr einer Woche durchgeführt wurden.

Termin eins beinhaltete die Aufklärung über die Studie, eventuelle Datenweitergabe, sowie die Information nach DSGVO. Darauffolgend wurden unter ärztlicher Aufsicht die verschiedenen MRT-Aufnahmen durchgeführt. Der erste Termin nahm ca. 1 Stunde in Anspruch.

An Termin zwei wurden die Hörschwelle, das Loudness-Discomfort-Level (LDL) und das Minimum-Masking-Level (MML) bestimmt, das Tinnitus-Matching, sowie die Bestimmung des Sensation-Levels (SL) durchgeführt und anhand derer die individuellen Stimuli für die akustische Stimulation erzeugt. Zudem wurde ein EEG angelegt und Aufnahmen in Ruhe, sowie unter akustischer Stimulation erstellt. Zum Abschluss erfolgte die emotionale Bewertung der verschiedenen Stimuli. Der Zeitaufwand für Termin 2 betrug ca. 2,5 Stunden.

Außerdem erhielten die Teilnehmer Zugriff auf verschiedene Fragebögen, die unabhängig von den einzelnen Terminen bearbeitet werden mussten.

Als Aufwandsentschädigung erhielten die Probanden eine Zahlung von 50€.

In Abbildung 1 ist der Studienablauf zusammengefasst.

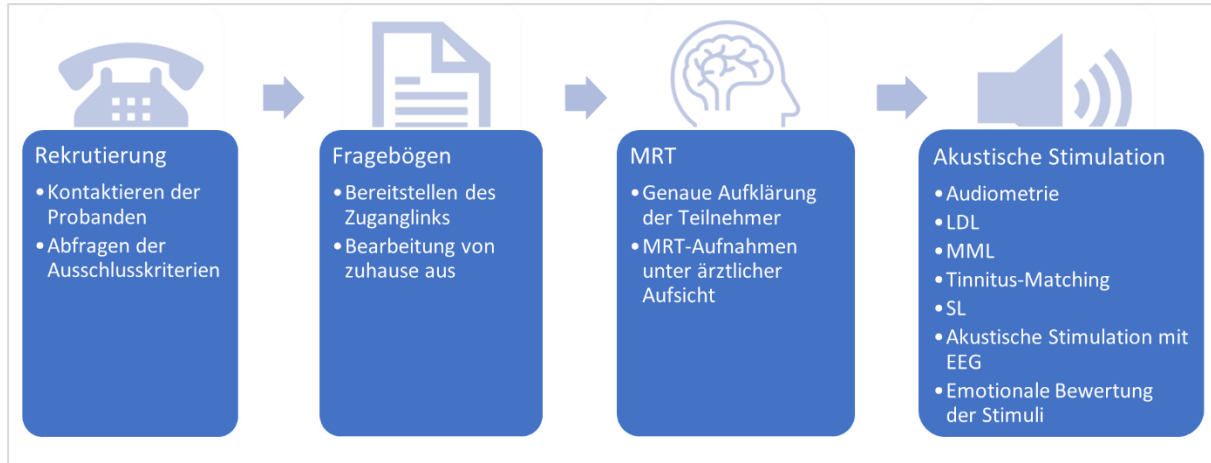


Abbildung 1: Studienablauf

Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit einer weiteren Doktorandin durchgeführt und war Teil eines größer angelegten Projektes. Die hier dargestellten Ergebnisse beziehen sich lediglich auf die Effekte der White-Noise-basierten Stimuli.

2.3 Fragebögen

Zur Befragung der Probanden wurde mittels SoSci Survey (Leiner) ein Onlinefragebogen aus 6, im Folgenden näher erläuterten, standardisierten Fragebögen erstellt, welche verschiedene Aspekte, unter anderem grundlegende demografische Daten, Schweregrad und Einschränkung durch die Tinnitus-erkrankung, sowie Stressbelastung und Persönlichkeit umfassen. Der Zugangslink auf www.soscisurvey.de wurde den Teilnehmern per E-Mail übermittelt. Die Bearbeitung dauerte zwischen 30 und 45 Minuten und konnte währenddessen nicht unterbrochen werden.

2.3.1 Tinnitus Sample Case History Questionnaire (TSCHQ)

Das Tinnitus Sample Case History Questionnaire (TSCHQ) ist ein von Langguth et al. (2007) entwickelter, 35 Fragen umfassender Fragebogen, mithilfe dessen die demografischen Daten, Charakteristika und Verlauf der Erkrankung, eventuelle Modifikatoren des Tinnitus und zusammenhängende Konditionen erfasst werden. Er wurde entwickelt, um bessere Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien zu erreichen und Prädiktoren für die Effektivität verschiedener Therapien zu erforschen.

Zusätzlich wurden Fragen zu Familien- und Bildungsstand, aktueller psychiatrischer Behandlung, aktueller Beeinträchtigung durch den Tinnitus und ob der Proband Musiker ist, gestellt. Außerdem wurden empfohlene (Landgrebe et al., 2010; Landgrebe et al., 2012) Numeric Rating Scales (NRS) verwendet, mittels derer dargestellt wurde wie laut, lästig, unangenehm, ignorierbar und unbehaglich der Tinnitus der Testpersonen aktuell war.

2.3.2 Tinnitus Handicap Inventory (THI)

Mithilfe des von Newman et al. (1998) entwickelten, 25 Fragen umfassenden Tinnitus Handicap Inventory (THI) wird der subjektive Schweregrad des Tinnitus bestimmt. Seine Items beziehen sich auf die funktionellen, emotionalen und katastrophalen Reaktionen auf Tinnitus. Ein Score zwischen 0 bis 16 entspricht dabei keiner Einschränkung, ein Score von 18 bis 36 einer milden, von 38 bis 56 einer moderaten, von 58 bis 76 einer schweren und von 78 bis 100 einer katastrophalen Einschränkung.

Verwendet wird die ins Deutsche übersetzte und von Kleinjung et al. (2007) validierte Version des Fragebogens.

2.3.3 Tinnitus Functional Index (TFI)

Der dritte verwendete Tinnitusfragebogen ist der Tinnitus Functional Index (TFI). Der 25 Items umfassende Fragenkatalog wurde von Meikle et al. (2012) erstellt und von Brüggemann et al. (2017) ins Deutsche übersetzt, sowie validiert. Er eignet sich gut zur schnellen Bestimmung der Tinnitusbeeinträchtigung und Veränderungen durch Therapie. Neben dem Gesamtscore können 8 Subskalen unterschieden werden, die wichtige Domänen der negativen Auswirkungen des Tinnitus darstellen. Zu ihnen gehören Penetranz, Kontrollverlust, kognitive Interferenz, Schlafbeeinträchtigungen, Hörschwierigkeiten, eingeschränkte Lebensqualität, Interferenz mit Entspannung und emotionale Belastung. Ab einem Score von 25 liegt eine relevante Einschränkung vor, je höher der Score, desto stärker. Ein Unterschied von 13 Punkten oder mehr bei zwei aufeinanderfolgenden Messungen, weist auf eine relevante Veränderung der Tinnitusbelastung hin.

2.3.4 Geräuschüberempfindlichkeitsfragebogen (GÜF)

Der Geräusch-Überempfindlichkeit Fragebogen (GÜF) wurde von Nelting et al. (2002) entwickelt als ein Instrument um Hyperakusis zu erfassen, sowie diese in Schweregrade einzuteilen. Die 15 Items lassen sich in 3 Subskalen einteilen. „Kognitive Reaktion auf Hyperakusis“ beschreibt die erlebten, beziehungsweise befürchteten Auswirkungen auf den Alltag, „Aktionales/Somatisches Verhalten“ körperliche Reaktionen auf unangenehme Geräusche. „Emotionale Reaktionen auf externe Geräuschquellen“ erfasst eventuell erlebte Ängste oder Sorgen als Folge auf ein lautes Geräusch. Bei den Schweregraden wird zwischen leicht (0 bis 10 Punkte), mittel (11 bis 17 Punkte), schwer (18 bis 25 Punkte) und sehr schwer (26 bis 45 Punkte) unterschieden.

2.3.5 Perceived Stress Questionnaire (PSQ)

Mithilfe des Perceived Stress Questionnaire (Fliege et al., 2001; Fliege et al., 2009) kann die subjektiv erlebte Stressbelastung des Individuums gemessen werden. Diese soll dann mit dem Tinnitusleiden, dem EKG, sowie der Reaktivität auf die präsentierten

Stimuli in den Zusammenhang gebracht werden. In der deutschen Version besteht er aus 20 Items, die sowohl die Wahrnehmung innerer als auch äußerer Stressoren berücksichtigen. In der Skala „Sorgen“ sind Zukunftsängste, Frustrationsgefühle und Sorgen enthalten, „Anspannung“ beinhaltet das Fehlen von Entspannung, Unausgeglichenheit und Erschöpfung, „Freude“ hingegen positive Items und „Anforderungen“ Items, die externe Anforderungen, wie beispielsweise Aufgabenlast, abbilden.

2.3.6 Big Five Inventory 2 (BFI-2)

Die verschiedenen Persönlichkeitsmerkmale der Probanden können mittels des BFI-2 bestimmt werden. In der von Danner et al. (2019) validierten deutschen Version, werden in 60 Items die 5 Dimensionen Extraversion, Verträglichkeit, Negative Emotionalität (oft auch als Neurotizismus bezeichnet), Gewissenhaftigkeit und Offenheit erfasst, die weiter in insgesamt 15 Facetten unterschieden werden können. Extraversion lässt sich dabei weiter in Geselligkeit, Durchsetzungsfähigkeit und Energie unterteilen, Verträglichkeit in Mitgefühl, Höflichkeit und Vertrauen. Die Domäne Gewissenhaftigkeit enthält die Facetten Ordnungsliebe, Fleiß und Verlässlichkeit, die Domäne Negative Emotionalität Ängstlichkeit, Niedergeschlagenheit und Unbeständigkeit. Offenheit unterteilt sich in Neugierde, Ästhetisches Empfinden und Einfallsreichtum. Bereits in früheren Studien konnte ein Zusammenhang von Tinnitus mit bestimmten Persönlichkeitsmerkmalen hergestellt werden (Durai & Searchfield, 2016). Aufbauend darauf, sollen unter anderem mögliche Einflüsse der Persönlichkeitsstruktur auf die Wirksamkeit der akustischen Stimulation, sowie auf die Bewertung der Stimuli untersucht werden.

2.4 Magnetresonanztomographie

Die Kernspintomographie-Aufnahmen wurden unter ärztlicher Aufsicht an dem MAGNETOM 1.5 Tesla scanner (Siemens, Munich, Germany) der Firma Siemens durchgeführt. Nach Ablegen aller metallischen Gegenstände und Anlegen eines Gehörschutzes wurden eine anatomische Aufnahme der Gehirnstruktur in T1-Wichtung, DWI-Aufnahmen zur Traktografie, sowie eine funktionelle Aufnahme der Hirnaktivität (rs-fMRI) erstellt. Mittels der hier erhobenen Daten sollen neurale Korrelate der Tinnitusunterdrückung bestimmt werden. In dieser Arbeit wird sich dabei

auf die kortikale Dicke des auditorischen Kortex, die anhand der T1-Aufnahmen bestimmt wird, beschränkt.

2.5 Audiometrie

2.5.1 Hörschwellenbestimmung

Die Hörschwellenbestimmung wurde mittels des Paradigmas absolute Threshold (absThreshold) der Toolbox MultiThreshold (University of Essex, United Kingdom) in Matlab (Matlab R2017b, Mathworks, USA) durchgeführt. Zum Einsatz kamen hier, sowie bei allen anderen Experimenten mit Ausnahme des LDL, die ER-2 Tubephone Insert Earphones (Etymotic Research, Inc, Illinois), sowie die externe Soundcard RME Fireface UCX (Audio AG, Germany). Den Testpersonen wurde ein 500 Millisekunden langer Ton vorgespielt, es musste angegeben werden, ob der Ton gehört wurde oder nicht. Wurde der Ton gehört war der nächste Ton leiser, wurde er nicht gehört, so folgte ein lauterer Ton. Die Lautstärke wurde zunächst in 10 dB Schritten moduliert, bis das erste Mal ein Wechsel von Nicht-Wahrnehmen zu Wahrnehmen beziehungsweise umgekehrt stattfand. Danach wurde die Lautstärke in 2 dB Schritten verändert. Nach 10 Tönen im 2 dB Bereich, die sich immer knapp über- oder unterhalb der Hörschwelle befanden, wurde der Durchschnitt dieser ermittelt, der hierbei gewonnene Wert entspricht der Hörschwelle des Probanden. Nach einem Testdurchlauf mit einem 1000 Hz Ton, bei dem potenzielle Fragen und Unklarheiten geklärt wurden, wurden im Hauptdurchgang die Frequenzen 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz, 8000 Hz, 10000 Hz und 12000 Hz getestet. Es wurden stets alle Frequenzen in randomisierter Reihenfolge auf einem Ohr getestet, bevor auf das andere Ohr gewechselt wurde. Die maximal verwendete Lautstärke betrug 85 dB SPL.

2.5.2 Loudness Discomfort Level

Zur Ermittlung des LDL wurde das Paradigma discomfort der MultiThreshold-Toolbox (University of Essex, United Kingdom) verwendet, sowie die Kopfhörer Sennheiser HDA 280 Audiometrie (Sennheiser electronic GmbH & Co. KG, Germany). Dabei wurde den Patienten, beginnend bei 50 dB, ihre individuelle Tinnitusfrequenz für eine halbe Sekunde dargeboten. Solange diese nicht als unangenehm empfunden wurde, wurde die Lautstärke um 3 dB erhöht. Dies wurde für jedes Ohr separat so lange

wiederholt, bis der Ton als unangenehm empfunden wurde, oder 85 dB SPL erreicht waren.

2.6 Tinnitometrie

2.6.1 Matching

Das Tinnitusmatching wurde anhand eines individuellen Software-Tools (MAX 7, Cycling`74, USA) an einem selbst gebauten Matching-Gerät, welches aus einem Teensy 3.2-Mikrocontroller auf USB-Basis (PJRC, USA) und Drehknöpfen, Schaltern und Motorfadern in Industriequalität bestand, durchgeführt. Dabei wurde sich an der von Henry et al. (2013) und Roberts et al. (2008) vorgestellten Vorgehensweise orientiert. Mit diesem konnten die Lautstärke, Frequenz und Lateralität eines Reintons verändert, sowie dieser an- und wieder ausgeschaltet werden. Außerdem war es möglich einen Oktavsprung durchzuführen, um Oktavverwechselungen zu vermeiden.

Zunächst erfolgte die grobe Charakterisierung des Tinnitus nach 4 verschiedenen Geräuschen, zwei Sinustönen bei 4000 Hz beziehungsweise 7500 Hz, einem weißen Rauschen und einem weißen Rauschen, dem ein Sinuston überlagert war.

Für das eigentliche Matching wurde die Probanden als Erstes im Handling des Matching-Gerätes eingewiesen. Dann wurden anhand des vorher durchgeführten Hörtest die Voreinstellungen bestimmt; die Startfrequenz war eine Frequenzgruppe unterhalb der Frequenz des höchsten Hörverlusts, die Lautstärke 10 Dezibel über der Hörschwelle. Nun mussten die Teilnehmer vier Mal bestmöglich ihre Tinnitusfrequenz einstellen und nach jedem Durchgang auf einer numerischen Ratingskala von 1 (gar keine Übereinstimmung) bis 10 (perfekte Übereinstimmung) bewerten. Die am besten bewertete Frequenz wurde für die weiteren Testungen als individuelle Tinnitusfrequenz verwendet. Bei mehreren gleich gut bewerteten Frequenzen wurde anhand des Mittelwerts entschieden, welche für die weiteren Versuche verwendet werden sollte.

2.6.2 Minimum Masking Level

Das Minimum Masking Level ist diejenige Lautstärke, die ein weißes Rauschen haben muss, dass es den Tinnitus übertönt und dieser nicht mehr gehört wird.

Die Bestimmung des MML wurde ebenfalls mit obig vorgestelltem Matching-Gerät und eines Max 7 Skripts durchgeführt. Den Patienten wurde über die Kopfhörer ein weißes Rauschen vorgespielt, dessen Lautstärke sie mit dem Lautstärkereger so lange erhöhen sollten, bis der Tinnitus nicht mehr wahrgenommen wurde.

2.6.3 Sensation Level

Als Sensation Level (SL) bezeichnet man diejenige Lautstärke, ab der die individuellen akustischen Stimuli von den Probanden gehört werden. Die Bestimmung wurde analog zur Hörschwellenbestimmung in Kapitel 2.5.1 *Hörschwellenbestimmung* mittels des Paradigmas absolute Threshold (absThreshold) der Toolbox MultiThreshold (University of Essex, United Kingdom) in Matlab (Matlab R2017b, Mathworks, USA) durchgeführt. Dazu wurden anhand der individuellen Tinnitusfrequenz verschiedene, den in Kapitel 2.7.1 *Erstellen der Stimuli* vorgestellten Stimuli entsprechende, Geräusche erstellt, welche dann anstelle der Sinustöne verwendet wurden.

2.7 Stimulation und EEG

2.7.1 Erstellen der Stimuli

Zur Generierung der Stimuli wurden, anhand der individuellen Tinnitusfrequenz und des Sensation Level, in Matlab (Matlab R2017b; Mathworks, USA) drei verschiedene Arten von auf weißem Rauschen basierenden Stimuli erzeugt. Die Lautstärke betrug dabei 65 dB über dem Sensation Level, maximal 85 dB SPL, die Dauer der Stimuli 30 Sekunden. Insgesamt wurden drei Stimuli erstellt: weißes Rauschen wurde unverändert (WN), sowie mit einem, jeweils eine Oktavbreite die individuelle Tinnitusfrequenz umfassenden, Bandpass- (IBP) und Bandstop-Filter (IBS) verwendet. Die Stimuli bestanden jeweils aus einer linearen Ein- und Ausblendphase von 1000 ms und wurden einer Root-Mean-Square-Korrektur unterzogen, um die Pegel zwischen den Stimuli auszugleichen. Die verschiedenen Frequenzspektren sind in Abbildung 2 aufgearbeitet.

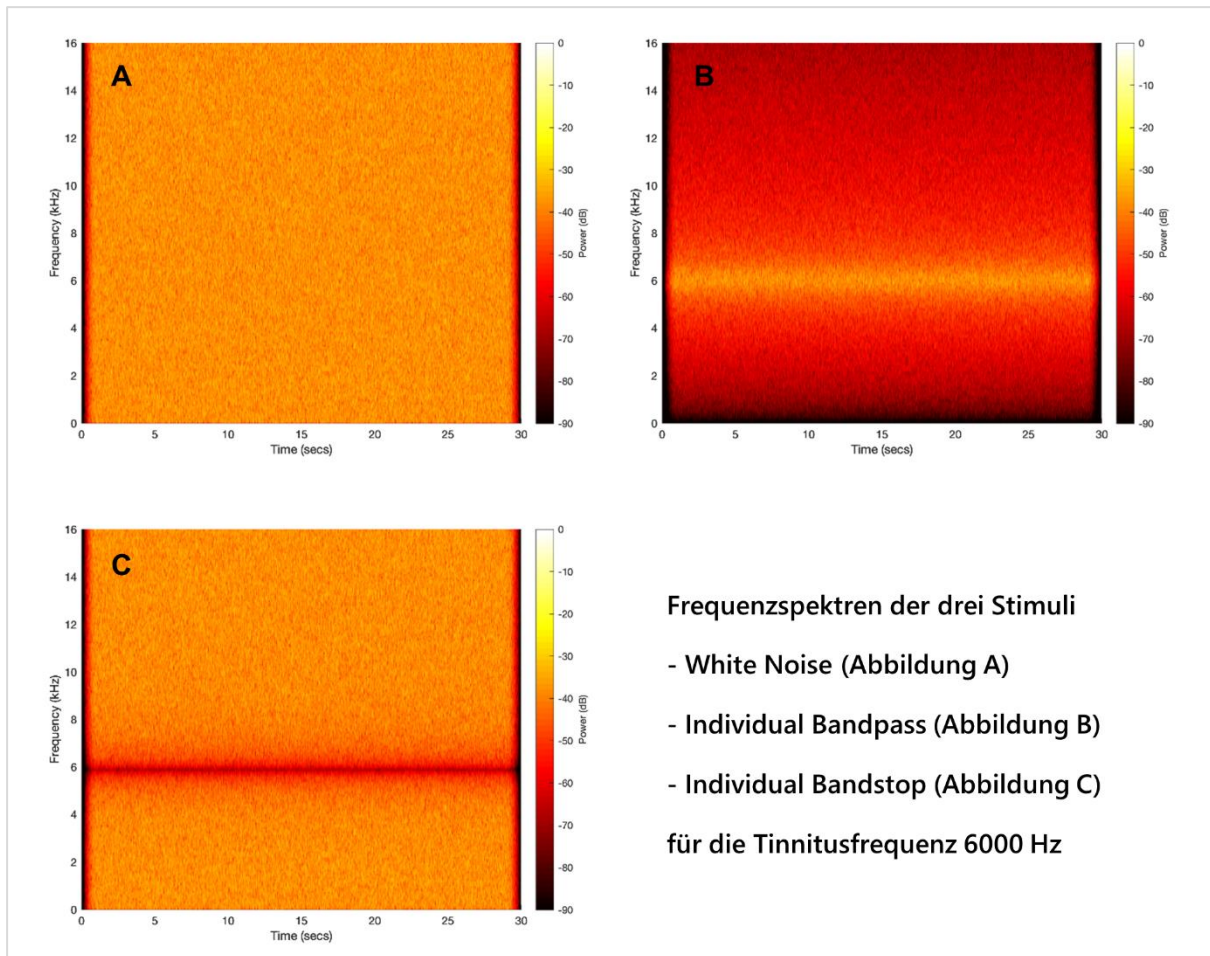


Abbildung 2: Frequenzspektren der Stimuli

2.7.2 Elektroenzephalographie

Zur Untersuchung der Hirnaktivität wurde ein EEG angelegt. Das EEG wurde mittels eines PCs aufgezeichnet, der an den BrainAmp DC Amplifier (Brain Products GmbH, Germany) angeschlossen war, welcher wiederum mit dem Electrode Input Board (Brain Products GmbH, Germany) verbunden war. Die Sampling-Rate betrug 500 Hz. Verwendet wurden Hauben mit 62 Elektroden (BrainCap; EasyCap, Germany) plus einer Referenzelektrode (FCz) und einer Erdung (Ground, AFz), die nach dem 10/20-System (Jasper, 1991) angeordnet waren. Ein Schema der Elektroden ist in Abbildung 4 im Kapitel 2.8.2.2 *Power-Analyse* zu finden. Je nach Kopfumfang standen EEG-Kappen mit 54cm, 56cm, 58cm und 60cm Umfang zur Verfügung. Zur Reduzierung der Impedanzen unter 5 k Ω wurde die Kopfhaut unter den Elektroden mit Isopropylalkohol 70% entfettet und Elektrodengel (Abralyt HICI) appliziert. Zusätzlich wurden 2 Elektroden am Brustkorb angebracht, um die Herzfrequenz zu dokumentieren.

2.7.2.1 Ruhe-EEG

Vor Beginn der Akustischen Stimulation wurde zunächst ein zehnminütiges Ruhe-EEG aufgezeichnet. Um Artefakte in der Aufzeichnung zu vermeiden wurde der Patient instruiert möglichst ruhig und entspannt zu sitzen und so wenig Muskulatur wie möglich zu verwenden, sowie etwaige elektrisch leitende Materialien wie beispielsweise eine metallische Halskette abgelegt. Über Kopfhörer wurde der Proband angewiesen die Augen zu öffnen oder zu schließen. Waren die Augen geöffnet sollte ein Kreuz am Bildschirm fixiert werden, um Artefakte durch Augenbewegungen zu vermeiden.

2.7.3 Akustische Stimulation

Im Anschluss wurden den Probanden die in Kapitel 2.7.1 *Erstellen der Stimuli* vorgestellten Stimuli in randomisierter Reihenfolge insgesamt dreimal dargeboten. Die akustische Stimulation erfolgte unter dauerhafter EEG-Aufzeichnung. Die Probanden wurden analog zum Ruhe-EEG instruiert möglichst wenig Muskulatur zu verwenden und elektrisch leitenden Materialien abzulegen um Artefakte zu minimieren. Nach einem kurzen Übungsdurchlauf zur Klärung etwaiger Unklarheiten wurde die eigentliche Stimulation durchgeführt. Die einzelnen Stimulationssequenzen waren folgendermaßen aufgebaut: Auf eine 30-sekündige Pause, in der dem Patienten nichts vorgespielt wurde, folgten 30 Sekunden Stimulation mit den zuvor erstellten Stimuli, abschließend erfolgten wieder 30 Sekunden Pause. Jeweils direkt nach den 30 Sekunden Stimulation und nach den abschließenden 30 Sekunden Pause sollte bei jedem Stimulus die Tinnituslautstärke bewertet werden. Dazu stand eine Skala von 0% bis 110% zur Verfügung. War der Tinnitus leiser geworden, sollte auf der Skala der jeweilige Prozentwert, zu dem die Lautstärke hin abgenommen hat, angegeben werden (0% bedeutet vollständiges Sistieren des Ohrgeräuschs, bei 50% ist es noch halb so laut, bei 90% hat es um 10% an Lautstärke abgenommen). War er unverändert sollte der Proband 100% angeben, war er lauter geworden, sollte 110% angegeben werden. Das gesamte Verfahren, einschließlich des Ruhe-EEGs wurde in der Psychophysics-Toolbox 3 (Brainard, 1997; M Kleiner et al., 2007) in Matlab (Matlab R2017b; Mathworks, USA) implementiert. Neben den obig erwähnten, von weißem Rauschen abstammenden Stimuli, wurden außerdem 6 tonale Stimuli getestet. Auf diese soll in separaten Arbeiten eingegangen werden.

2.7.4 Emotionale Bewertung

Nach Abschluss der akustischen Stimulation erfolgte die emotionale Bewertung der Stimuli. Dazu wurden den Teilnehmern in zufälliger Reihenfolge die Stimuli noch einmal für 10 Sekunden vorgespielt und sie gebeten diese anhand von Piktogrammen (Bradley & Lang, 1994) auf einer 9-stufigen Likert-Skala nach Valenz, also wie „angenehm“ oder „unangenehm“, und nach Arousal, also wie „beruhigend“ oder „aufregend“ die Stimuli empfunden wurden, zu bewerten.

2.8 Datenverarbeitung

2.8.1 MRT-Auswertung

Um die kortikale Dicke im auditorischen Kortex zu bestimmen, wurde die FreeSurfer Bildanalyse-Suite (Version 6.0.0) (<http://freesurfer.net>) verwendet. Mehrere Schritte wie Intensitätsnormalisation, Isolation des Hirngewebes von umgebenden Strukturen (Skull Stripping), Segmentation in einzelne Voxel, Parkettierung (Tessellation) und Deformation der Oberfläche (Dale et al., 1999) sowie anschließend Aufblähen und Abflachen der Oberfläche, sphärischer Transformation und Einführen eines oberflächenbasierten Koordinatensystem (Fischl et al., 1999), die nötig sind um neuroanatomische Parameter zu bestimmen, werden darin automatisiert. Die Bestimmung der kortikalen Dicke über diese Pipeline wurde durch histologische Analysen validiert (Cardinale et al., 2014). Als auditorischer Kortex wurden hierbei die Heschl-Windungen, also die Gyri temporales transversi definiert. Zur Abgrenzung dieser wurde der Desikan-Killiany-Tourville-Atlas (Klein & Tourville, 2012) herangezogen, welcher ein Parzellierungsschema darstellt, das den Kortex in einzelne Gyri unterteilt, die sich jeweils zwischen den tiefsten Punkten der angrenzenden Sulci erstrecken. Die Lokalisation der Heschl-Gyri im Kortex ist in Abbildung 3 (angepasst aus Klein & Tourville, 2012, S.3) visualisiert.

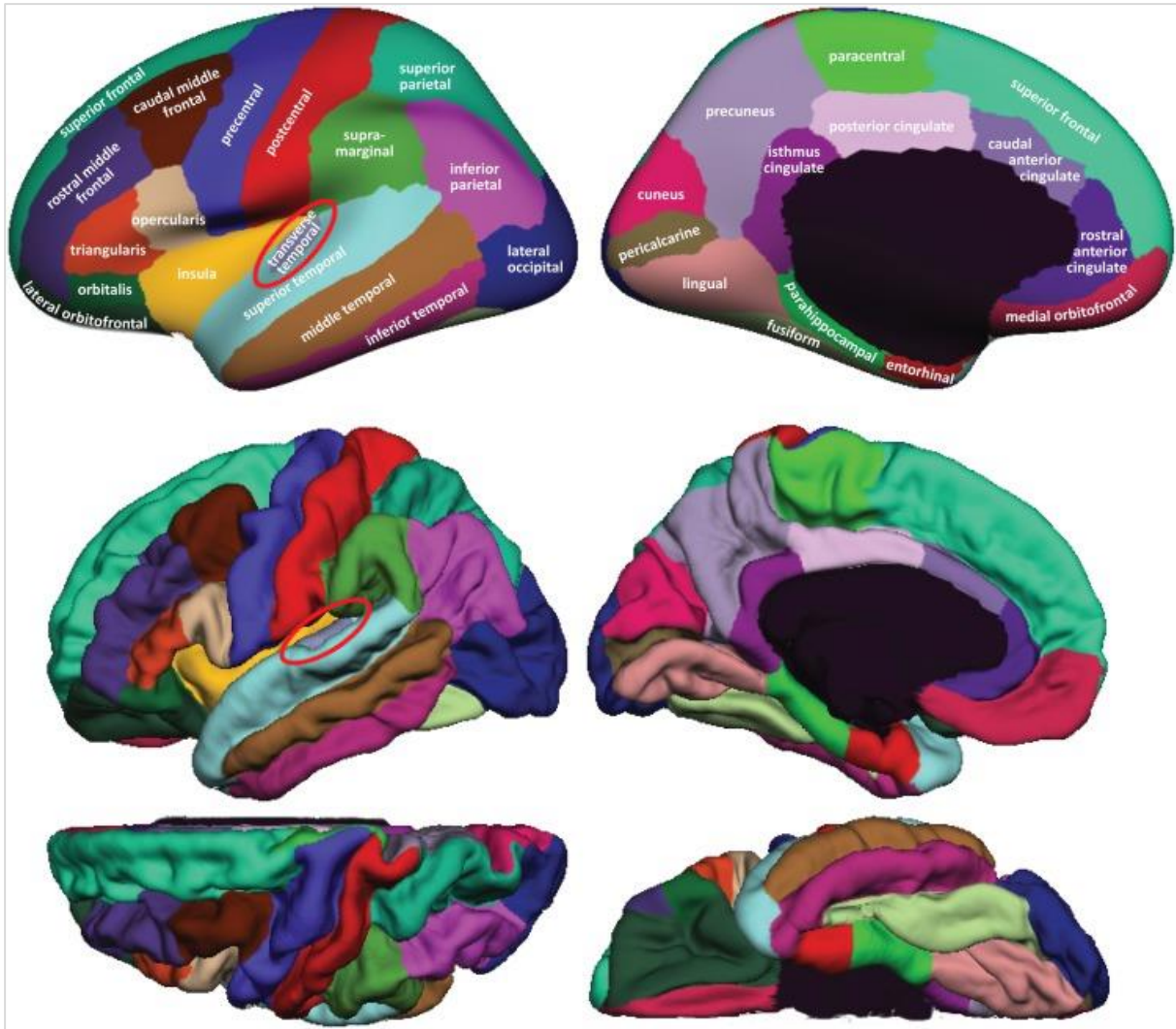


Abbildung 3: Regionen des Desikan-Killiany-Tourville-Atlas

angepasst aus Klein & Tourville, 2012, S.3

Regionen werden auf der linken Hemisphäre angezeigt. Oben: Regionen überlagert auf lateraler (links) und medialer (rechts) Ansicht der aufgeblähten kortikalen Oberfläche. Mitte: Regionen überlagert auf lateraler (links) und medialer (rechts) Ansicht der Pialfläche. Unten: Regionen überlagert auf apikaler (links) und dorsaler (rechts) Ansicht der Pialfläche. Die Region der Gyri temporales transversus ist mit einem roten Kreis markiert.

2.8.2 EEG-Auswertung

2.8.2.1 Vorverarbeitung

Mittels einer selbst entwickelten halbautomatischen Pipeline unter Verwendung der Fieldtrip-Toolbox (Oostenveld et al., 2011) in Matlab (Matlab R2017b; Mathworks, USA) wurden die EEG-Rohdaten vorverarbeitet.

Nach Filtern der EEG-Daten zwischen 0,5 Hz und 45 Hz mit einem Butterworth-Bandpassfilter 4ter Ordnung wurde eine unabhängige Komponentenanalyse (ICA,

fastICA (<http://research.ics.aalto.fi/ica/fastica/index.shtml>) verwendet, um Komponenten mit horizontaler und vertikaler Augenbewegung zu identifizieren und zu entfernen. In einem nächsten Schritt wurden die EEGs auf verrauschte Kanäle inspiziert, die zu interpolierenden Kanäle wurden durch den Mittelwert der benachbarten Elektroden ersetzt. Die Bestimmung der Nachbarn erfolgte dabei über eine Triangulation der 2D-Sensorpositionsprojektion. Anschließend wurde die Referenzelektrode FCz mittels Durchschnittsreferenzierung als Datenkanal hinzugefügt. Nach Segmentierung der Daten in 2s-Segmente wurden in einem letzten Schritt durch automatische Identifikation mittels eines z-Score-Schwellenwert (μV) von $-2/+2$ und abschließender visueller Inspektion alle Segmente mit verbleibenden Artefakten ermittelt und entfernt.

2.8.2.2 Power-Analyse

Der Fokus dieser Studie lag auf den elektroenzephalographischen Änderungen im temporalen Kortex. Deswegen wurden zunächst nach Riha et al. (2020) zwei Elektroden-Cluster definiert, die diesen abbilden. Dazu gehören auf der linken Seite FT7, FC5, FC3, T7, C5 und C3, rechts die Elektroden FC4, FC6, FT8, C4, C6 und T8 wie in Abbildung 4 dargestellt.

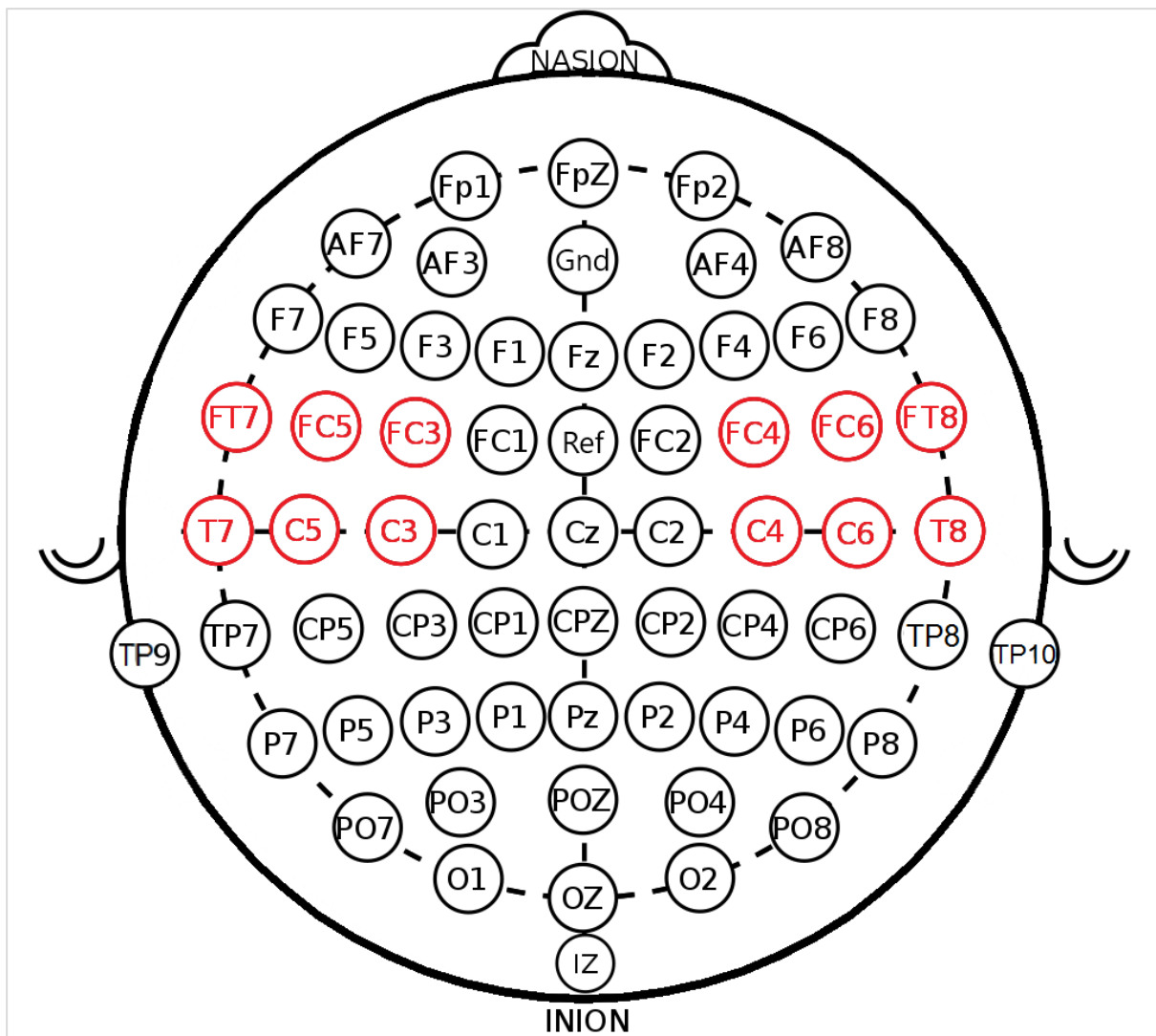


Abbildung 4: Temporales Elektrodencluster
 Clusterelektroden rot markiert

Die Power-Spektrum-Analyse beschränkte sich auf das Alpha-Band (8-12 kHz). Die Alpha-Power wurde mit Hilfe von Multitaper-Frequenztransformation und einem Hanning-Fenster mit einer spektralen Glättung von 1 Hz jeweils pro Testperson und Stimulus berechnet. Die Alpha-Power vor Stimulation mit einem Stimulus entspricht dabei dem Mittelwert in den 30s Ruhe vor Präsentation des Stimulus, die Alpha-Power nach Stimulation dementsprechend dem Mittelwert in den 30s direkt nach Präsentation des Stimulus. Die Stimulationssequenz ist in Kapitel 2.7.3 *Akustische Stimulation* näher beschrieben, der Mittelwert wird jeweils über alle gültigen Segmente, Elektroden sowie die 3 Stimulationsblöcke gebildet. Die Power-Analyse wurde ebenfalls mit der Fieldtrip-Toolbox (Oostenveld et al., 2011) in Matlab (Matlab R2017b; Mathworks, USA) durchgeführt und zur weiteren Analyse in SPSS 28.0 (IBM SPSS Statistics, 2021) exportiert.

2.8.3 Statistische Analyse

Zur Auswertung der Fragebögen wurden die Ergebnisse von SoSci Survey (Leiner) als SPSS-Datensatz heruntergeladen. Anschließend wurden in SPSS 28.0 (IBM SPSS Statistics, 2021) anhand der entsprechenden Vorgaben die Daten umkodiert, um die verschiedenen Scores und Kategorien der Fragebögen zu ermitteln.

Die Daten der Hörschwellenaudiometrie, des Loudness Discomfort Levels, des Tinnitus-Matchings, des Minimum Masking Levels und des Sensation Levels, sowie das Ausmaß der Tinnitus-suppression bei akustischer Stimulation und die Ergebnisse der emotionalen Bewertung der Stimuli wurden in einer Excel-Tabelle gesammelt.

Die deskriptive Statistik wurde in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2018) berechnet. Die Testung der Hypothesen wurde in SPSS 28.0 (IBM SPSS Statistics, 2021) durchgeführt, dazu wurden alle gesammelten Daten in SPSS importiert.

Zur Analyse der Abhängigkeit der Tinnituslautstärke von den Faktoren Zeit (0 und 30 Sekunden nach Stimulationsende) und Stimulus (WN, IBP, IBS) wurde eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Mögliche Veränderungen in Alpha-Power wurden ebenfalls mit einer 2x3-ANOVA mit wiederholten Messungen und den Faktoren Zeit (vor Stimulation und nach Stimulation) und Stimulus (WN, IBP, IBS) analysiert. Für die Post-hoc-Analyse der Haupteffekte wurden in beiden Fällen t-Tests für abhängige Stichproben verwendet.

Die Prüfung der Daten auf Verletzung der Sphärizität erfolgte mit dem Test nach Mauchly. Dieser war für die Tinnituslautstärke beziehungsweise Alpha-Power signifikant, weswegen hier die nach Greenhouse-Geisser korrigierten Werte zur weiteren Interpretation herangezogen wurden. Auf Verletzung der Normalverteilung der Daten wurde mittels Shapiro-Wilk-Test geprüft. Dieser ergab bei allen Analysen für mindestens eine der beteiligten Variablen eine Verletzung der Normalverteilung, weswegen im Weiteren hier die Korrelation nach Spearman berechnet wurde.

Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf $p \leq ,05$ festgelegt, $p \leq ,10$ wurde als statistischer Trend definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Daten

Insgesamt wurden die Daten von 28 an der Studie teilnehmenden Personen mit Tinnitus ausgewertet. 24 der Probanden waren männlich, 4 weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei $53,11 \pm 9,26$ Jahren. Etwas mehr als die Hälfte (53,57%) hatten eine Berufslehre abgeschlossen, 13 einen höheren Bildungsabschluss wie Abitur oder einen Abschluss an einer Fachhochschule erreicht. 23 von ihnen lebten in einer festen Partnerschaft, 5 waren getrennt, geschieden oder alleinstehend.

3.2 Tinnituscharakteristika

Tabelle 1: Merkmale Tinnitus
SD= Standardabweichung

	Mittelwert	SD	Maximum	Minimum	Median
Tinnituswahrnehmung (%)	69,64	33,28	100	10	80
Tinnitusdauer (Monate)	131,29	66,78	269	24	120
Tinnituslautstärke (1-100)	66,00	26,93	100	10	72,5

Neben den in Tabelle 1 dargestellten Ergebnissen, wurden folgende Daten bezüglich der Charakterisierung des Tinnitus erhoben. Bei 20 der Probanden hatte der Tinnitus unvermittelt begonnen, 8 berichteten von einer allmählichen Entwicklung. Bei der überwiegenden Mehrheit (92,86%) war der Tinnitus ständig vorhanden, bei den anderen wechselten sich Phasen mit und ohne Tinnitus ab. Zudem gab es bei 18 Teilnehmern Fluktuationen der Tinnituslautstärke. Circa 2/3 (67,86%) der Testpersonen beschrieben ihren Tinnitustyp als Ton, 4 als Grillen-ähnlich, 5 als Lärm oder andere Empfindung. Die Tinnitusfrequenz wurde hauptsächlich als hoch (46,43%) oder sehr hoch (35,71%) angegeben, nur 5 Probanden (17,86%) berichteten von einer mittleren oder niedrigen Frequenz ihres Tinnitus. 22 Personen litten an beidseitigem Tinnitus, bei jeweils 6 davon im linken bzw. rechten Ohr stärker. Bei 4 Teilnehmern wurde der Tinnitus im Inneren des Kopfes wahrgenommen, bei 2 trat der Tinnitus rein linksseitig auf. 20 Versuchspersonen waren in der Lage im Alltag eine

Maskierbarkeit ihres Tinnitus durch Geräusche zu erreichen. Subjektive Probleme mit dem Hörvermögen lagen bei 19 der Probanden vor. Stress führte bei 75% der Personen zu verstärktem Tinnitus. Der Großteil der Teilnehmer hatte bereits zwei bis vier (50%) oder mehr als vier (35,71%) Behandlungsversuche unternommen, 3 Probanden nahmen aktuell Medikamente im Zusammenhang mit ihrem Tinnitus ein.

3.3 Audiometrieergebnisse

3.3.1 Ergebnisse der Hörschwellenbestimmung

Die Ergebnisse der Hörschwellenbestimmung sind in den beiden nachfolgenden Abbildungen 5 und 6 dargestellt. Im Durchschnitt liegt hierbei ein beidseitiger Hörverlust im Hochtonbereich vor. Der Hörverlust auf dem rechten Ohr von 19 Probanden bei 12000 Hz und von 11 Probanden bei 10000 Hz überschreitet dabei die maximale Testlautstärke von 85 dB SPL. Auf dem linken Ohr ist dies bei 16 Teilnehmern bei 12000 Hz und bei 10 Teilnehmern bei 10000 Hz der Fall. Zur Berechnung der Mittelwert-Linie wurde bei diesen fehlenden Werten der maximal messbare Hörverlust von 85 dB SPL zugrunde gelegt. Hier ist zu beachten, dass der tatsächliche Hörverlust noch ausgeprägter ist als in den Diagrammen dargestellt.

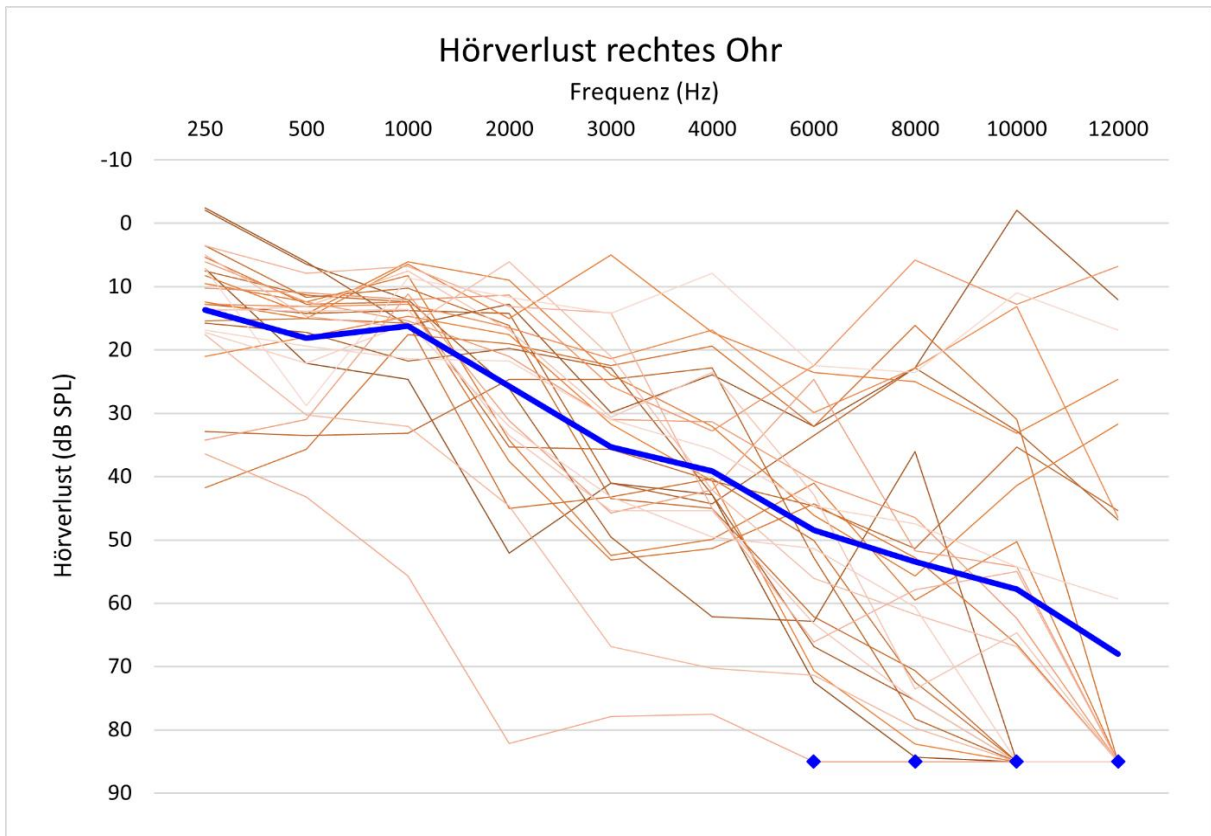


Abbildung 5: Hörverlust rechtes Ohr

Blaue Linie = Mittelwert, Blaue Markierungen = Hörverlust oberhalb des Messbereichs von 85 dB SPL

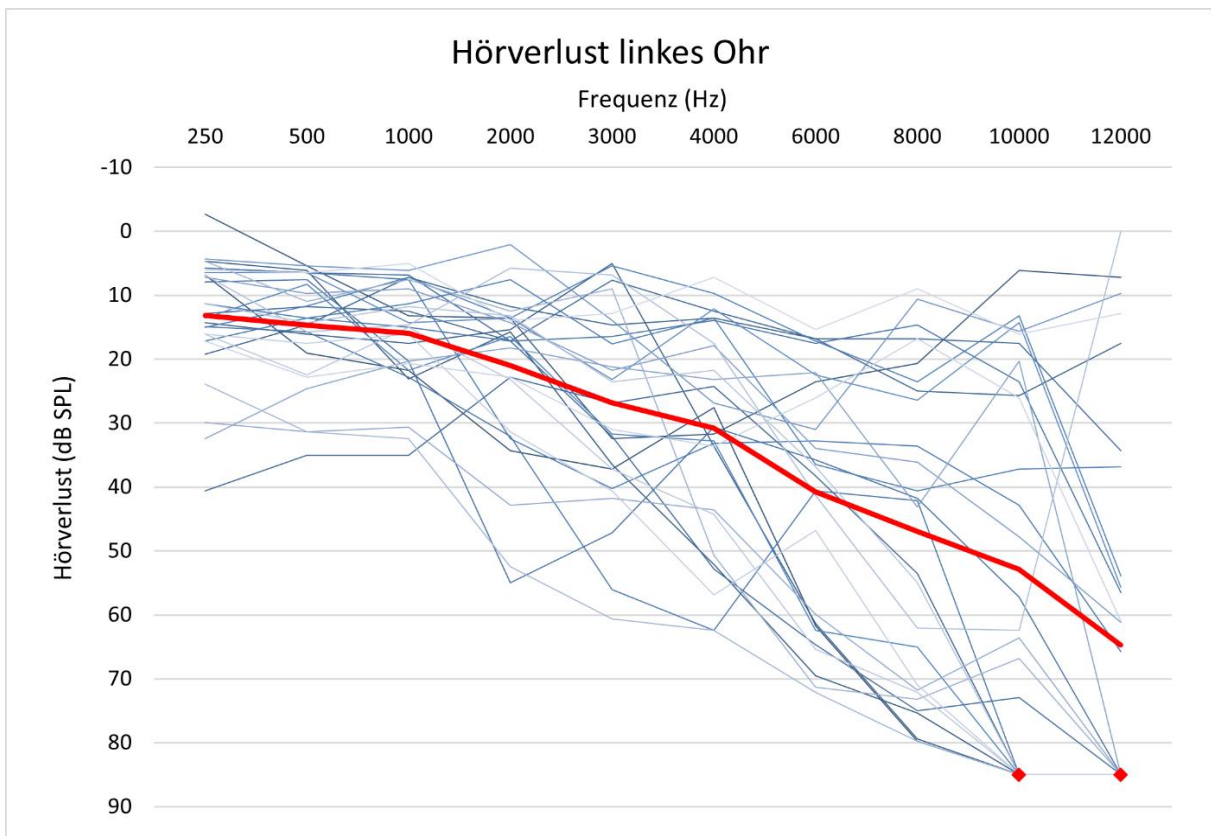


Abbildung 6: Hörverlust linkes Ohr

Rote Linie = Mittelwert, rote Markierungen = Hörverlust oberhalb des Messbereichs von 85 dB SPL

3.3.2 Ergebnisse des Loudness Discomfort Level

Das Loudness Discomfort Level der Probanden lag rechts durchschnittlich bei $73,42 \pm 10,13$ dB SPL, links bei $74,56 \pm 8,35$ dB SPL. Jedoch wurde es rechts bei 22 und links bei 20 Probanden innerhalb des Messbereichs bis 85 dB SPL nicht erreicht.

3.4 Tinnitometrie

Die Ergebnisse des Matchings, der Bestimmung von Minimum Masking Level und Sensation Level sind in Tabelle 2 dargestellt. Das Minimum Masking Level wurde dabei bei von 5 Teilnehmern nicht erreicht.

Tabelle 2: Tinnitometrie
SD = Standardabweichung

	Mittelwert	SD	Maximum	Minimum	Median
Matching (Hz)	5980,29	3176,89	13160	428	5316
Minimum Masking Level (dB SPL)	60,66	19,55	89,24	30,10	63,70
Sensation Level (dB SPL)					
White Noise	16,74	7,47	40,00	9,50	15,30
Bandpass	25,19	11,44	53,80	6,30	26,50
Bandstop	24,99	10,96	51,30	7,50	26,05

3.5 Stimuli

3.5.1 Akustische Stimulation und Tinnitussuppression

Eines der Hauptziele dieser Arbeit war, Unterschiede in der Tinnitussuppression nach Stimulation mit den Stimuli WN, IBP und IBS zu ermitteln. Die mittlere Tinnitussuppression der verschiedenen Stimuli ist in Tabelle 3 aufgeschlüsselt. Die beste Tinnitusunterdrückung auf durchschnittlich 79,64% der ursprünglichen Tinnituslautstärke wurde dabei durch die IBP-Stimuli erreicht. Der schlechteste Effekt mit einer Reduktion auf 82,02% war bei den IBS-Stimuli zu messen.

Tabelle 3: Tinnitussuppression
SD = Standardabweichung

Stimulus	Mittelwert	SD	Maximum	Minimum	Median
White Noise (%)	80,18	28,96	110	0	90
Individual Bandstop (%)	82,02	26,89	110	10	90
Individual Bandpass (%)	79,64	28,51	110	0	90

Zum weiteren Vergleich der verschiedenen stimuluspezifischen Tinnitussuppressionen wurden t-Tests für abhängige Stichproben durchgeführt, deren Ergebnisse in Tabelle 4 dargestellt sind.

Tabelle 4: Ergebnisse der t-Tests für gepaarte Stichproben für die mittlere stimuluspezifische Tinnitussuppression

Differenz der Mittelwerte der Tinnituslautstärke nach Stimulation mit White Noise (WN_mean), mit Individual-Bandpass-gelilterter White Noise (IBP_mean) und Individual-Bandstop-gelilterter White Noise (IBS_mean)

Paare	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall		T	df	p
		Von	Bis			
WN_mean – IBS_mean	-1,85	-4,60	0,91	-1,374	27	,181
WN_mean – IBP_mean	0,54	-3,58	4,65	0,267	27	,791
IBS_mean – IBP_mean	2,38	-0,96	5,72	1,463	27	,155

Jedoch erreichte keine der Differenzen statistische Signifikanz.

Zusätzlich wurde die Tinnituslautstärke direkt nach Stimulation stimuluspezifisch in die 4 Kategorien > 100%, = 100%, ≥ 50% und < 50% aufgeteilt und jeweils die Mittelwerte über alle 3 Durchgänge gebildet. Dies ist in Abbildung 7 dargestellt.

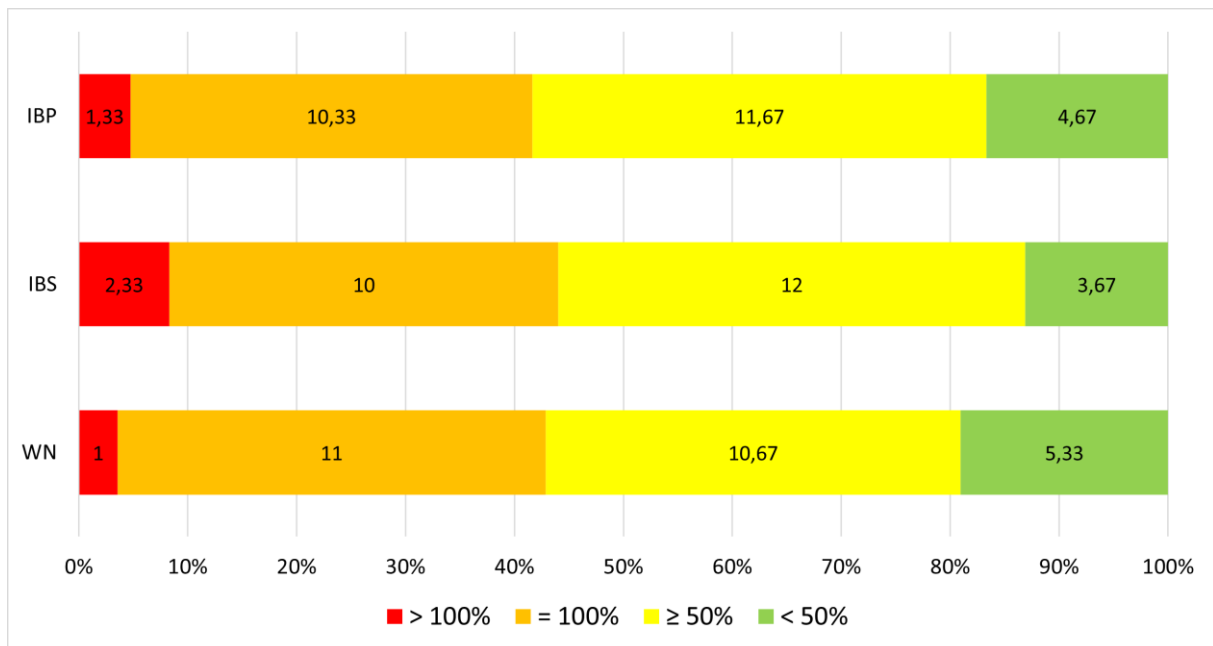


Abbildung 7: Mittlere stimuluspezifische kategorielle Tinnituslautstärke

IBP = Individual-Bandpass-gefilterte White Noise, IBS = Individual-Bandstop-gefilterte White Noise, WN = White Noise

Eine ausgeprägte Suppression über 50% der Ausgangslautstärke ließ sich dabei für die IBP-Stimuli in 16,67%, für die IBS-Stimuli in 13,10% und für die WN-Stimuli in 19,05% der Fälle erreichen. Zu einer Unterdrückung auf $\geq 50\%$ der initialen Lautstärke kam es bei den IBP-Stimuli in 41,67%, bei den IBS-Stimuli in 42,86% und für die WN-Stimuli in 38,10% der Fälle. Über alle Stimuli gemittelt wurde eine Tinnitussuppression auf unter 50% der Ausgangslautstärke in 16,27% der Fälle und eine Unterdrückung auf $\geq 50\%$ in 40,87% der Fälle erreicht. Jedoch zeigten sich in 37,30% der Stimulationen keine Änderungen der Tinnituslautstärke, in 5,56% nahm sie zu. Bei insgesamt 8 Probanden (28,57%) kam es mindestens einmal zu einer Tinnitussuppression auf unter 50% der Ausgangslautstärke, 5 Testpersonen (17,86%) erlebten zu keinem Zeitpunkt eine Verminderung ihrer Tinnituslautstärke.

Hypothese 1 beschäftigt sich mit den Unterschieden der Tinnituslautstärke nach akustischer Stimulation in Prozent zwischen den verschiedenen Stimuli und den Zeitpunkten $T_0 = 0s$ und $T_{30} = 30s$ nach Stimulationsende. Dazu wurde eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung mit den Faktoren Zeit ($T_0 = 0s$ und $T_{30} = 30s$ nach Ende der Stimulation) und Stimulus (WN, IBP, IBS) durchgeführt. Sowohl für den Effekt für den Faktor Zeit, $F(1,00; 27,00) = 7,48$, $p = ,011$, sowie den Interaktionseffekt Zeit*Stimulus, $F(1,97; 53,52) = 3,83$, $p = ,029$ lieferte die ANOVA ein

signifikantes Ergebnis. Für den Effekt des Faktors Stimulus, $F(1,65; 44.65) = 1,11$, $p = ,330$ konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden.

Für die signifikanten Effekte erfolgte eine post-hoc Analyse mittels t-Tests für gepaarte Stichproben. Zwischen den Zeitpunkten T0 und T30 kam es zu einem signifikanten Rückgang der Tinnitus-suppression ($T(27) = -2,735$, $p = ,011$) um durchschnittlich 4,25% (95%-CI[-7,43; -1,06]). Die Ergebnisse für die Interaktionseffekte sind in folgender Tabelle 5 dargestellt, signifikante Paare wurden markiert.

Tabelle 5: Ergebnisse der post-hoc t-Tests für gepaarte Stichproben für die Interaktion Zeit*Stimulus

Mittelwert von Tinnituslautstärkendifferenz in %, WN = White Noise, IBS = Individual Bandstop, IBP = Individual Bandstop, 0 = 0s nach Stimulationsende, 30 = 30s nach Stimulationsende

Paare	Mittelwert	95%-Konfidenzintervall		T	df	p
		Von	Bis			
WN_0 – WN_30	-6,07	-10,14	-2,00	-3,059	27	,005
IBS_0 – IBS_30	-2,86	-5,84	0,12	-1,968	27	,059
IBP_0 – IBP_30	-3,81	-7,12	-0,50	-2,359	27	,026
WN_0 – IBS_0	-3,45	-6,84	-0,07	-2,094	27	,046
WN_0 – IBP_0	-0,60	-5,38	4,19	-0,255	27	,800
IBS_0 – IBP_0	2,86	-0,91	6,62	1,556	27	,131
WN_30 – IBS_30	-0,24	-2,82	2,35	-0,189	27	,851
WN_30 – IBP_30	1,67	-2,03	5,36	0,925	27	,363
IBS_30 – IBP_30	1,90	-1,48	5,29	1,156	27	,258

Es zeigten sich eine signifikant niedrigere Tinnituslautstärke für WN und IBP zum Zeitpunkt T0 gegenüber dem Zeitpunkt T30, sowie einen statistischen Trend für IBS zu diesen Zeitpunkten. Außerdem lag zum Zeitpunkt T0 eine signifikant bessere Tinnitus-suppression durch WN als durch IBS vor. Der Rückgang der Tinnitus-suppression nach Ende der Stimulation ist auch in Abbildung 9 graphisch aufbereitet.

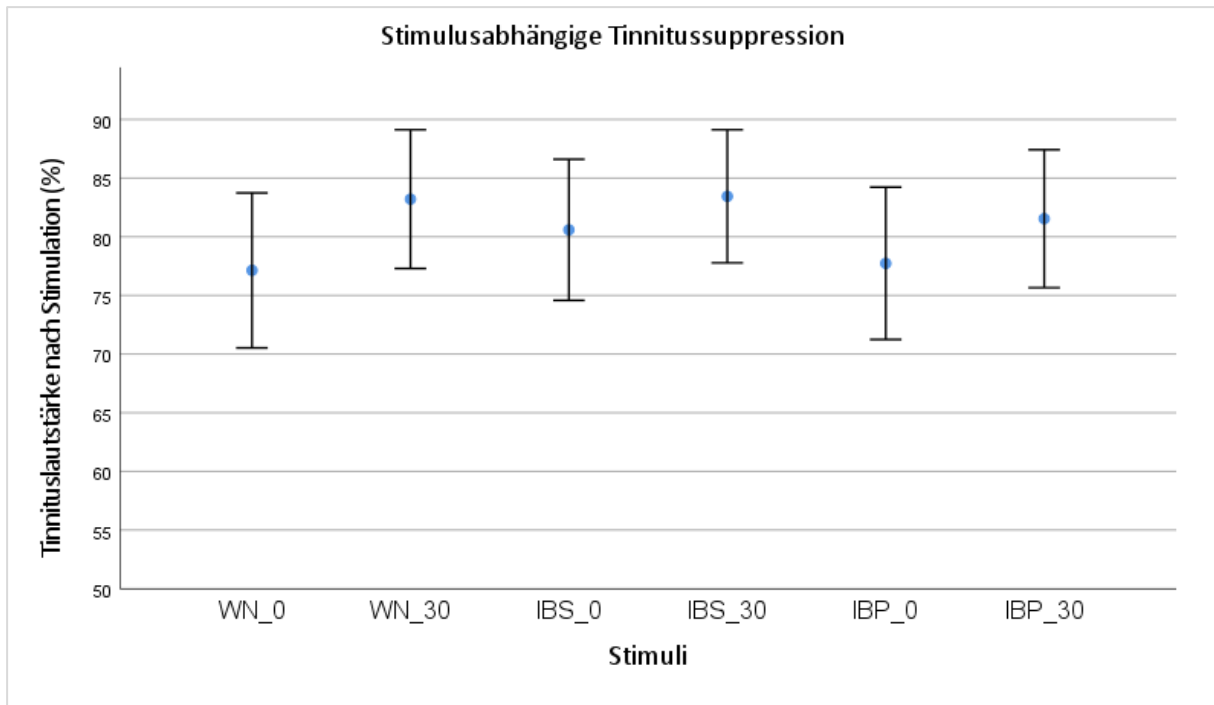


Abbildung 8: Stimulusabhängige Tinnitus suppression

Mittelwerte mit Fehlerbalken 95% CI, WN = White Noise, IBS = Individual Bandstop, IBP = Individual Bandstop, 0 = 0s nach Stimulationsende, 30 = 30s nach Stimulationsende

3.5.2 Emotionale Bewertung

Die emotionale Bewertung der Stimuli erfolgte mit Hilfe von Piktogrammen anhand einer Likert-Skala von -4 bis 4, wobei 0 einer neutralen Empfindung entsprach. Bewertet werden sollte, wie angenehm (positiv) bzw. unangenehm (negativ) ein Stimulus empfunden wurde (Arousal) und wie beruhigend (positiv) bzw. beunruhigend (Valenz) dieser wahrgenommen wurde. Alle 3 Stimuli wurden dabei eher als beruhigend und unangenehm beschrieben, wie in Abbildung 8 dargestellt. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Stimuli erreichten jedoch weder für Valenz noch für Arousal signifikante Werte.

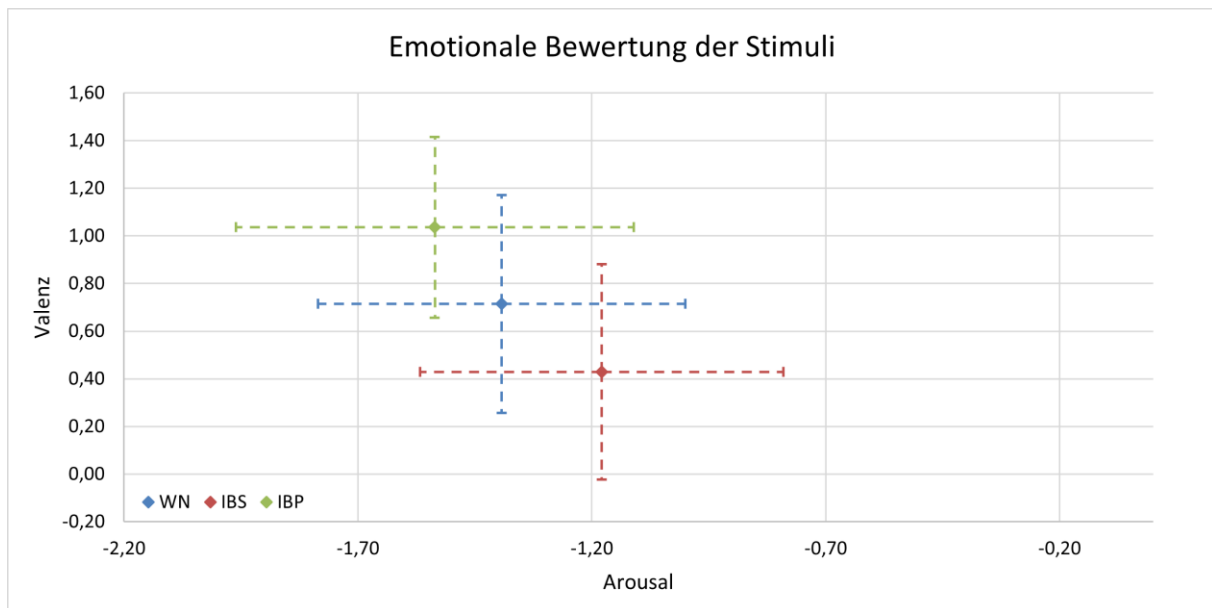


Abbildung 9: Emotionale Bewertung der Stimuli
Mittelwerte mit Standardfehler

3.6 Alpha-Power

Die Auswirkung von akustischer Stimulation auf die Alpha-Power im EEG, sowie der Zusammenhang mit der Tinnitus-suppression waren ebenfalls zentraler Bestandteil dieser Studie. Dabei wurde ein aus 8 Elektroden pro Seite bestehender, temporaler Elektrodencluster untersucht. Die Alpha-Power betrug im Mittel $0,863 \pm 0,974 \mu\text{V}$ vor Stimulation und $0,692 \pm 0,748 \mu\text{V}$ nach Stimulation. Zur genaueren Analyse wurden zwei Hypothesen aufgestellt, die in den folgenden 2 Kapiteln behandelt werden.

3.6.1 Alpha-Power und akustische Stimulation

Hypothese 2 befasste sich mit der Änderung der Alpha-Aktivität in Abhängigkeit von akustischer Stimulation. Zur Bearbeitung dieser wurde eine zweifaktorielle ANOVA mit Messwiederholung mit den Faktoren Zeit (vor und nach Stimulation) und Stimulus (WN, IBP, IBS) gerechnet, die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Alpha-Power und akustische Stimulation ANOVA

Faktor	F	df_{Zähler}	df_{Nenner}	p
Zeit	6,289	1,00	27,00	,018
Stimulus	0,351	1,45	39,26	,638
Zeit*Stimulus	0,266	1,63	44,02	,722

Es konnte nur für den Faktor Zeit ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden, nicht aber für den Faktor Stimulus und den Interaktionsfaktor Zeit*Stimulus.

Der Vergleich von Alpha-Power vor und nach der Stimulation wurde mit einem post-hoc t-Test für abhängige Stichproben vorgenommen. Wie in nachfolgender Tabelle 7 dargestellt, hat die Alpha-Power nach Stimulation im Vergleich zu davor signifikant abgenommen.

Tabelle 7: post-hoc t-Test für Alpha-Power vor und nach Stimulation

Mittelwert von Alpha-Power-Differenz vor (Alpha_pre) und nach (Alpha_post) akustischer Stimulation in μV

	95%-Konfidenzintervall					
	Mittelwert	Von	Bis	T	df	p
Alpha_pre – Alpha_post	0,171	0,031	0,311	2,508	27	,018

3.6.2 Alpha-Power und Tinnitus suppression

Um den in Hypothese 3 thematisierten Zusammenhang zwischen Alpha-Power und Tinnitus suppression zu bestimmen, wurden für jeden Stimulus die mittlere Tinnituslautstärke nach Stimulation berechnet (WN_mean, IBP_mean, IBS_mean). Diese wurde mit der stimuluspezifischen mittleren Differenz der Alpha-Power vor und nach Stimulation (Alpha_Diff_WN, Alpha_Diff_IBP, Alpha_Diff_IBS) verglichen. Dabei konnten keine signifikanten Zusammenhänge festgestellt werden, wie in nachfolgender Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Alpha-Power und Tinnitussuppression

Zusammenhang zwischen Tinnituslautstärke und der Differenz der Alpha-Power vor und nach Stimulation mit White Noise (WN_mean und Alpha_Diff_WN), mit Individual-Bandpass-gefilterter White Noise (IBP_mean und Alpha_Diff_IBP) und Individual-Bandstop-gefilterter White Noise (IBS_mean und Alpha_Diff_IBS)

	Spearman's ρ	Signifikanz
Alpha_Diff_WN – WN_mean	0,097	,624
Alpha_Diff_IBP – IBP_mean	-0,003	,987
Alpha_Diff_IBS – IBS_mean	0,063	,751

3.7 Dicke des auditorischen Kortex

Hypothese 4 beschäftigte sich mit dem Zusammenhang zwischen kortikaler Dicke und Tinnitussuppression. In nachfolgender Tabelle 9 sind die statistischen Kennwerte für diese aufgeführt.

Tabelle 9: Dicke des auditorischen Kortex (mm)

SD = Standardabweichung

Mittelwert	SD	Maximum	Minimum	Median
2,34	0,21	2,68	1,88	2,37

Außerdem wurde zusätzlich im Sinne einer explorativen Datenanalyse der Zusammenhang zwischen Tinnitusbelastung und der Dicke des auditorischen Kortex untersucht.

3.7.1 Kortikale Dicke und Tinnitussuppression

Wie bereits für die Alpha-Power konnte auch für die Dicke des auditorischen Kortex mit der Tinnituslautstärke nach Stimulation kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Dicke des auditorischen Kortex und Tinnitus-suppression

Zusammenhang zwischen der Dicke des auditorischen Kortex und der durchschnittlichen Tinnituslautstärke nachdem mit White Noise (WN_mean), mit Individual-Bandstop-gefilterter White Noise (IBS_mean) und mit Individual-Bandpass-gefilterter White Noise (IBP_mean) stimuliert wurde

	Spearman's ρ	Signifikanz
Kortikale Dicke – WN_mean	0,140	,478
Kortikale Dicke – IBP_mean	0,117	,553
Kortikale Dicke – IBS_mean	0,309	,109

3.7.2 Kortikale Dicke und Tinnitusbelastung

Im Sinne einer explorativen Datenanalyse wurden die Daten auf einen Zusammenhang zwischen kortikaler Dicke und THI-Score untersucht. Dabei konnte eine mittelstarke, signifikante negative Korrelation ($\rho = -0,486$; $p = ,009$) festgestellt werden. Je dicker der auditorische Kortex einer Versuchsperson war, desto geringer war demzufolge die über den THI-Fragebogen bestimmte Tinnitusbelastung.

3.8 Fragebögen

Im Rahmen der Studie mussten die Probanden eine Reihe von Fragebögen ausfüllen. Die Ergebnisse dieser sind in nachfolgender Tabelle 11 dargestellt. In dieser Arbeit wurden die beiden BFI-2 Dimensionen Negative Emotionalität und Offenheit, sowie der THI-Score im Zusammenhang mit Tinnitus-suppression genauer analysiert.

Tabelle 11: Fragebögen

BFI-2 = Big-Five-Inventary 2, TFI = Tinnitus Functional Index, THI = Tinnitus Handicap Inventory, GÜF = Geräuschüberempfindlichkeitsfragebogen, PSQ = Perceived Stress Questionnaire

	Mittelwert	SD	Maximum	Minimum	Median
BFI-2 Dimension					
Offenheit (0-60)	39,86	5,15	53,0	31,0	38,5
Negative Emotionalität (0-60)	33,57	8,37	48,0	15,0	34,0
Verträglichkeit (0-60)	44,93	6,16	59,0	33,0	45,0
Gewissenhaftigkeit (0-60)	48,43	6,36	59,0	38,0	47,5
Extraversion (0-60)	38,18	7,39	55,0	27,0	38,5
TFI-Score (0-100)	46,94	28,59	94,0	4,4	49,0
THI-Score (0-100)	39,43	28,17	98,0	4,0	38,0
GÜF-Score (0-45)	12,21	7,72	34,0	2,0	10,5
PSQ-Score (0-100)	40,61	19,75	77,0	6,0	44,0

3.8.1 BFI-2 und Tinnitussuppression

Der BFI-2 ist ein Fragebogen, mithilfe dessen die Persönlichkeit einer Person anhand von 5 Dimensionen und insgesamt 15 Facetten beschrieben werden kann. Die Auswertung der 5 Dimensionen ist in Tabelle 11 dokumentiert. Im Folgenden wurde, wie in Hypothese 5 thematisiert, der Zusammenhang zwischen Tinnitussuppression und den Dimensionen Offenheit bzw. Negative Emotionalität näher betrachtet.

Zunächst wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den BFI-2 Dimensionen Offenheit und Negative Emotionalität und dem Gesamtdurchschnitt der Tinnituslautstärke nach Stimulation über alle Stimuli besteht. Während dies für Offenheit nicht der Fall war, bestand eine signifikante mittelstarke negative Korrelation für Negative Emotionalität und Tinnituslautstärke. Zur genaueren Differenzierung wurden im Anschluss die Korrelation zwischen den einzelnen Dimensionen und der stimulusspezifischen mittleren Tinnituslautstärke bestimmt. Für die Dimension Offenheit konnten erneut keine Zusammenhänge gefunden werden. Zwischen der Dimension Negative Emotionalität und der mittleren Tinnituslautstärke nach

Stimulation mit IBS und IBP zeichneten sich jedoch statistische Trends ab. Die genauen Ergebnisse können Tabelle 12 entnommen werden.

Tabelle 12: BFI-2 und Tinnitus-suppression

Zusammenhang zwischen den BFI-2 Dimensionen Offenheit und Negative Emotionalität und der durchschnittlichen Tinnituslautstärke nach Stimulation über alle Stimuli (Stimuli_mean), nach Stimulation mit White Noise (WN_mean), nach Stimulation mit Individual-Bandstop-gefilterter White Noise (IBS_mean) und nach Stimulation mit Individual-Bandpass-gefilterter White Noise (IBP_mean)

BFI-2 Dimension	Tinnituslautstärke	Spearman's ρ	Signifikanz
Offenheit	Stimuli_mean	0,046	,814
	WN_mean	-0,036	,857
	IBS_mean	-0,040	,841
	IBP_mean	0,102	,607
Negative Emotionalität	Stimuli_mean	-0,381	,045
	WN_mean	-0,275	,156
	IBS_mean	-0,362	,058
	IBP_mean	-0,358	,062

In Abbildung 10 ist die Korrelation zwischen mittlerer Tinnituslautstärke nach Stimulation und der Dimension Negative Emotionalität graphisch dargestellt.

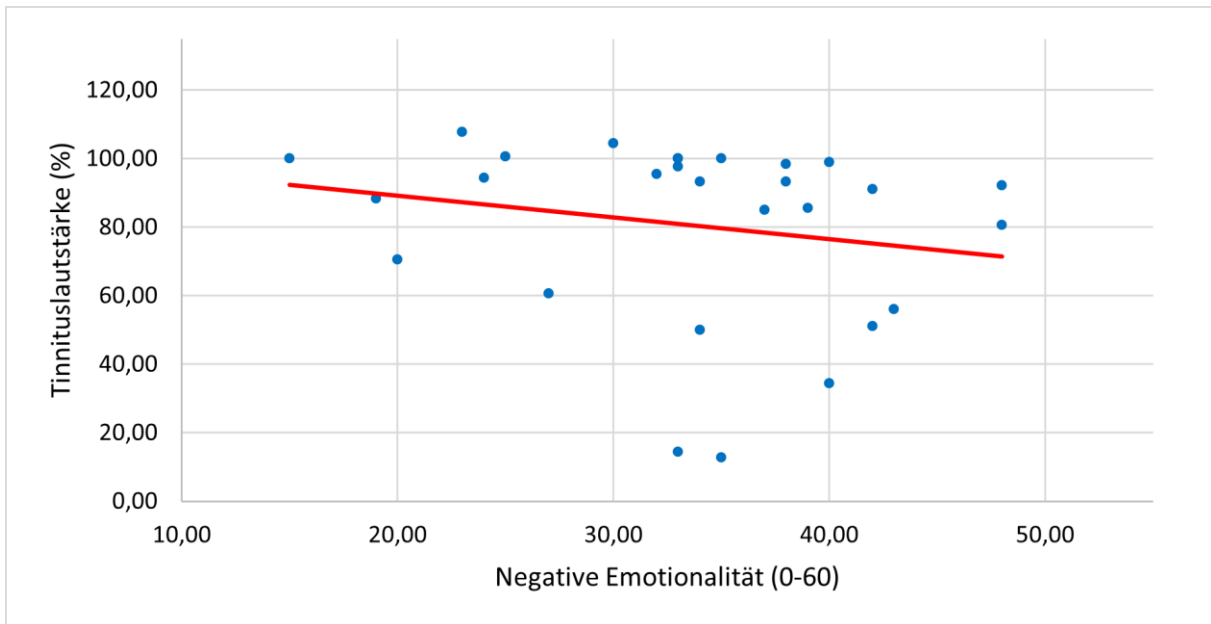


Abbildung 10: Negative Emotionalität und Tinnituslautstärke
 Zusammenhang zwischen durchschnittlicher Tinnituslautstärke nach akustischer Stimulation und Score der Dimension Negative Emotionalität im BFI-2

3.8.2 THI und Tinnitussuppression

Der Tinnitus-Handicap-Index wird verwendet, um den subjektiven Schweregrad des Tinnitus einer Person zu bestimmen. Dabei wird anhand von 25 Fragen ein Score zwischen 0 – 100 gebildet. Anhand dessen kann die Einteilung in einen von 5 Schweregrade erfolgen. Während die statistischen Kennwerte bereits in obiger Tabelle 11 vorgestellt wurden, ist in Abbildung 11 die Aufteilung nach verschiedenen Schweregraden unter den Probanden zu sehen.

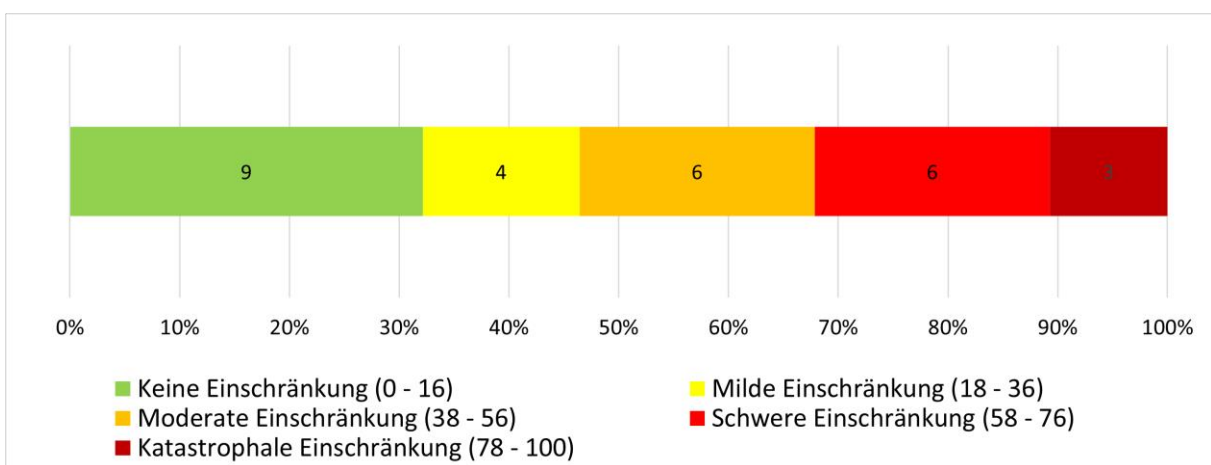


Abbildung 11: THI-Schweregrade

Hypothese 6 bezieht sich auf den Zusammenhang zwischen THI-Score und Tinnitus-suppression. Um diesen zu bestimmen, wurde Spearmans ρ sowohl für den Gesamtdurchschnitt der Tinnituslautstärke als auch stimulusspezifisch bestimmt. Hierbei konnte weder für den Gesamtdurchschnitt der Tinnituslautstärke nach Stimulation über alle Stimuli ($\rho = -0,131$; $p = ,508$), noch für den Mittelwert der Tinnituslautstärke nach Stimulation der individuellen Stimuli (WN_mean: $\rho = -0,111$; $p = ,573$; IBS_mean: $\rho = -0,252$; $p = ,196$; IBP_mean: $\rho = -0,013$; $p = ,947$) eine signifikante Korrelation gefunden werden.

4 Diskussion

Trotz Fortschritten in den letzten Jahren, sind bis heute die pathophysiologischen Vorgänge bei Tinnitus noch nicht endgültig aufgeklärt. Wie in Kapitel 1.2.2 *Pathophysiologie* dargestellt, existieren verschiedene Modelle zur Tinnituserstehung und -chronifizierung. Um weiter zu eruieren, welches Modell die realen Vorgänge bei Tinnitus am besten beschreibt, wird aktuell unter anderem an den neuronalen Korrelaten und den Möglichkeiten den Tinnitus einer Person zu beeinflussen geforscht. Eine Möglichkeit den Tinnitus einer Person zu modifizieren, ist mittels akustischer Stimulation. Dabei werden dem Probanden unterschiedlich designte Stimuli präsentiert, um eine kurzfristige Suppression des Tinnitus zu erreichen. Durch die Erhebung verschiedener neuronaler Marker, wie beispielsweise das Aufzeichnen eines EEGs, vor, während und nach der durch akustische Stimulation bedingten Tinnitussuppression, und den Vergleich dieser zu den verschiedenen Zeitpunkten erhofft man sich neue Erkenntnisse über die zugrundeliegenden pathophysiologischen Vorgänge. Jedoch sind viele Fragen, wie etwa nach dem am besten geeigneten Stimulus oder Prädiktoren für das Ansprechen auf akustische Stimulation, mangels ausreichender Evidenz noch ungeklärt.

Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten mehr belastbare Evidenz zu schaffen. Dazu wurde in dieser Studie der Einfluss von den 3 rauschhaften Stimuli White Noise, Individual-Bandpass-gefilterter White Noise und Individual-Bandstop-gefilterter White Noise auf die Tinnituslautstärke, sowie auf die Alpha-Aktivität im EEG untersucht. Daneben wurde außerdem überprüft, ob die kortikale Dicke im auditorischen Kortex einen Einfluss auf das Ausmaß der Tinnitussuppression bei akustischer Stimulation

hat. Zusätzlich wurde der Effekt von Persönlichkeitsfaktoren und Tinnitusbelastung auf den Erfolg von akustischer Stimulation ermittelt.

Neben den für diese Arbeit nötigen Daten wurden noch weitere Werte erhoben, wie beispielsweise Stimulationsdaten von tonalen Stimuli und verschiedene Fragebögen. Diese sollen zum einen in weiteren Arbeiten thematisiert werden, zum anderen dienen sie der besseren Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien, die in der Vergangenheit nicht immer gegeben war und auf deren Wichtigkeit unter anderem Landgrebe et al. (2010; 2012) und Langguth et al. (2007) bereits hingewiesen haben.

4.1 Akustische Stimulation bei Tinnitus

Die Akustische Stimulation und die damit im Zusammenhang stehende Tinnitussuppression ist zentraler Bestandteil dieser Studie. Das Vorhandensein von residualer Inhibition (RI-Responder) definieren wir als eine Tinnitusreduktion auf unter 50% der Ausgangslautstärke zu mindestens einem Messzeitpunkt. Dies war bei 28,57% der Probanden der Fall. Ähnliche Ergebnisse erreichten auch Kahlbrock et al. (2008) und Schoisswohl et al. (2021) in deren Studien 26,32% bzw. 26,67% der Probanden residuale Inhibition erlebten. Im Gegensatz dazu kamen Roberts et al. (2008) auf einen Anteil von 50,85% und King et al. (2021) auf 56,67%. Roberts et al. (2008) definierten RI-Responder jedoch als Personen, die eine Reduktion der Lautstärke um mindestens 40% erlebten, was die Unterschiede zumindest zum Teil erklären könnte. Wie King et al. (2021) RI-Responder definieren ist uns mangels Zugriff auf das vollständige Paper zum jetzigen Zeitpunkt leider nicht bekannt, dementsprechend kann über die Gründe für die Unterschiede nur spekuliert werden. Zu zumindest einmaliger Reduktion der Tinnituslautstärke um ein beliebiges Ausmaß kam es bei 82,14% der Probanden. Der genaue Einfluss von akustischer Stimulation auf die Tinnituslautstärke wurde in Hypothese 1 aufgefasst und wird in den folgenden beiden Kapiteln näher dargestellt.

4.1.1 Stimulusspezifische Unterschiede

In Hypothese 1a befassten wir uns mit den unterschiedlichen Effekten der Stimuli WN, IBP und IBS auf die Tinnituslautstärke nach Stimulation. Wie bereits Okamoto et al. (2010) mit ihrem Therapiekonzept der Tailor-made-notched-music-therapy (TMNMT) zeigen konnten, lässt sich mittels Bandstop-gefilterter Musik gute Tinnitussuppression

erreichen. Der zugrundeliegende neurophysiologische Wirkmechanismus ist die laterale Inhibition, welche in Kapitel 1.2.4.2 *Laterale Inhibition* ausführlich beschrieben ist. Dementsprechend nahmen wir in Hypothese 1a an, dass die Reduktion der Tinnituslautstärke bei IBS-Stimuli am stärksten ausgeprägt ist, gefolgt von WN-Stimuli, und am schwächsten für IBP-Stimuli.

Grundsätzlich konnte mit allen 3 Stimuli eine Tinnitus-suppression verursacht werden, im Durchschnitt über die ersten 30s nach Stimulation auf 80,18% der Ausgangslautstärke bei WN, auf 79,64% bei IBP und auf 82,02% bei IBS. In der durchgeführten zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung mit den Faktoren Zeit und Stimulus konnten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede für den Faktor Stimulus gefunden werden, lediglich bei Betrachtung des Interaktionseffekts zeigte sich eine signifikant bessere Tinnitus-suppression durch WN zum Zeitpunkt T0 als durch IBS. Die Ergebnisse stehen damit im direkten Gegensatz zu den in Hypothese 1a aufgestellten Vermutungen. Die IBS-Stimuli führten zur schlechtesten Tinnitus-suppression, gefolgt von White Noise, mittels IBP-Stimuli konnte die Tinnituslautstärke am besten reduziert werden.

Eine mögliche Begründung für das schlechte Abschneiden der IBS-Stimuli könnte die kurze Dauer der Präsentation der Geräusche von nur 3 mal 30s liefern. In vorherigen Studien, die nach dem Konzept der lateralen Inhibition designte Stimuli verwendeten, erfolgte die Stimulation jeweils über wesentlich längere Zeiträume von 3 Stunden an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (Stein et al., 2015), über zwei Stunden pro Tag für 3 Monate (Stein et al., 2016), bis zu regelmäßiger Stimulation über ein ganzes Jahr (Okamoto et al., 2010).

Auch ist es möglich, dass die Überlegenheit von IBP- und WN-Stimuli explizit durch das Vorliegen von akustischer Information in Höhe der individuellen Tinnitusfrequenz begründet ist. Die Tinnitus-suppression wird dabei durch die in Kapitel 1.2.4.3 *Residuale Inhibition* vorgestellte residuale Inhibition vermittelt, die wahrscheinlich über eine Feed-forward-Inhibition induziert wird. Für Reintöne konnte gezeigt werden, dass diese im Bereich der Tinnitusfrequenz die beste Lautstärkenreduktion hervorrufen (Neff et al., 2017; Reavis et al., 2012; Roberts et al., 2008; Schaette et al., 2010). Ein ähnlicher Effekt für rauschhafte Stimuli trat auch bei Fournier et al. (2018) auf, in deren Studie die beste Tinnitus-suppression mit Rauschbändern im Umfang von 1 bzw. 1/3

Oktave um die individuelle Tinnitusfrequenz erreicht werden konnte. Es wird angenommen, dass durch die Erregung und damit einhergehende Feed-forward-Inhibition von Neuronen, die der Tinnitusfrequenz entsprechen, es kurzzeitig zu einer Unterbrechung der dem Tinnitus zugrundeliegendem synchronen neuronalen Netzwerkaktivität kommt (Roberts et al., 2008). In einer Vorgängerstudie von Schoisswohl et al. (2021) stellten sich ebenfalls die IBP-Stimuli als am besten geeignet für Tinnitussuppression dar, gefolgt von WN und IBS, und auch King et al. (2021) berichten von guter Lautstärkenreduktion durch Breitbandrauschen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass, auch wenn unsere Hypothese widerlegt wurde, sich die Ergebnisse gut in bestehende Literatur einordnen. Die genauen Gründe für die Befunde bleiben jedoch spekulativ und müssen in zukünftigen Arbeiten noch genauer eruiert werden.

4.1.2 Tinnituslautstärke im zeitlichen Verlauf

In Hypothese 1b gingen wir davon aus, dass die Tinnitussuppression direkt nach Ende der Stimulation am stärksten ausgeprägt ist. Die zeitliche Limitation der Tinnitussuppression konnte bereits von vielen Studien (King et al., 2021; Neff et al., 2017; Neff et al., 2019; Roberts et al., 2008; Schoisswohl et al., 2021; Schoisswohl & Arnds et al., 2019) dargestellt werden.

So kam es auch in dieser Studie um einen statistisch signifikanten Rückgang der Tinnitussuppression um durchschnittlich 4,25% im Verlauf der ersten 30s nach Stimulation. Bei Betrachtung der einzelnen Stimuli war der Rückgang für WN mit durchschnittlich 6,07% am stärksten ausgeprägt, gefolgt von IBP mit 3,81% und IBS mit 2,86%. Die Werte für WN und IBP erreichten hierbei statistische Signifikanz, für IBS konnte ein statistischer Trend festgestellt werden.

Während Tinnitussuppression im Bereich von Sekunden bis Minuten für die Untersuchung der zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen ausreichen kann, so ist die kurze Dauer des Effekts für therapeutische Ansätze in dieser Form nicht geeignet. Dass akustische Stimulation für wenige Minuten im Rahmen von Studien keinen großen Einfluss auf chronischen Tinnitus hat, der allein aufgrund der Definition (Hall et al., 2011) bereits mindestens 3 Monate, bei den in dieser Arbeit untersuchten Probanden durchschnittlich 131 Monate, Zeit zur Konsolidierung hatte, ist leicht

nachzuvollziehen. Stimulation über längere Zeiträume wurde unter anderem von Okamoto et al. (2010) versucht, die bei Probanden, die für 1 Jahr mit TMNMT behandelt wurden, eine Reduktion der Tinnituslautstärke feststellen konnten. Auch in der Studie von Stein et al. (2016) kam es nach 3-monatiger Stimulation mit TMNM zu einer Reduktion der Tinnituslautstärke, die auch 1 Monat nach Ende der Therapie noch vermindert war. Für akustische Stimulationsverfahren, deren Wirkungsweise nicht wie TMNMT auf dem Konzept der lateralen Inhibition, sondern auf residualer Inhibition beruht, ist ebenso anzunehmen, dass längere Stimulationszeiten zu besserer und länger anhaltender Tinnitussuppression führt. Terry et al. (1983) konnten diesbezüglich zeigen, dass die Dauer der residualen Inhibition proportional zum Logarithmus der Stimulationsdauer ist. Über die Effekte durch residuale Inhibition bei langfristiger Stimulation, wie für TMNMT dargestellt, kann diese Studie jedoch auch keinen Aufschluss geben, der längste Stimulationszeitraum betrug nur 10 Minuten. Auch wenn Hinweise dafür bestehen, müssen, um die Eignung von residualer Inhibition zur Therapie von Tinnitus zu beurteilen, deswegen noch weitere Studien mit akustischer Stimulation über längere Zeiträume durchgeführt werden.

4.2 Alpha-Power-Veränderungen bei Tinnitus

Tinnitus ist mit verschiedensten neurophysiologischen Prozessen assoziiert. Eine genaue Darstellung dieser ist in Kapitel 1.2.3 *Neurophysiologische Korrelate* zu finden. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf den Veränderungen der Alpha-Power. Bei gesunden Personen liegt in Ruhe bei geschlossenen Augen physiologischer Weise ein Alpha-Rhythmus vor (Weisz & Langguth, 2010). Es wird davon ausgegangen, dass Alpha-Power inhibitorische Aktivität in sensorischen Regionen widerspiegelt (Ridder et al., 2015; Schlee et al., 2014; Weisz & Langguth, 2010). So konnten Romei et al. (2008) beispielsweise zeigen, dass mittels transkranieller Magnetstimulation applizierte Stimuli bei gleichzeitig vorliegender niedriger Alpha-Aktivität wahrgenommen werden, bei hoher Alpha-Aktivität jedoch nicht. Bei an Tinnitus erkrankten Personen kommt es zu einer temporal betonten, pathologischen Erniedrigung der Alpha-Power (Weisz et al., 2005), die mit der Erkrankungsdauer zunimmt (Schlee et al., 2014) und wahrscheinlich eine Folge von durch Hörverlust bedingter Deafferenzierung darstellt (Ridder et al., 2015). Die reduzierte Alpha-Power wird dabei als Korrelat für ein

inhibitorisches Defizit angesehen, das normalerweise die spontane Synchronisation von exzitatorischen Neuronen unterdrückt (Weisz & Langguth, 2010).

4.2.1 Einfluss von akustischer Stimulation

Wie bereits beschrieben kann akustische Stimulation zur Reduktion der Tinnituslautstärke führen. Am besten eignen sich hierzu Stimuli, die der Tinnitusfrequenz und damit der Frequenz des höchsten Hörverlusts entsprechen. Es werden also eben jene Neurone erregt, deren Deafferenzierung als Ursache für die reduzierte Alpha-Aktivität angesehen werden. Dementsprechend nahmen wir, wie unter anderem auch von Neff et al. (2017) vermutet, in Hypothese 2 an, dass es bei akustischer Stimulation zur Normalisierung, also Zunahme der Alpha-Aktivität kommt, welche, analog zu Hypothese 1, für IBS-Stimuli am stärksten ausgeprägt ist, gefolgt von WN- und IBP-Stimuli.

Um dies zu prüfen, wurden temporale Elektrodencluster der aufgezeichneten EEGs mittels einer zweifaktoriellen ANOVA mit Messwiederholung mit den Faktoren Zeit und Stimulus analysiert. Während keine stimuluspezifischen signifikanten Unterschiede gefunden werden konnten, kam es entgegen unserer Annahme stimulusunabhängig zu einer Abnahme der Alpha-Power.

Vorangegangene Studien zum Effekt von akustischer Stimulation auf die Alpha-Aktivität liefern gemischte Ergebnisse. Ähnliche Befunde konnten Kahlbrock et al. (2008) und Sedley et al. (2015) ebenfalls erheben. Auch Schoisswohl et al. (2021) stellten eine Abnahme der Alpha-Power nach Stimulation fest. Im Gegensatz dazu konnten sie jedoch in der Subgruppe der RI-Responder einen statistischen Trend zu erhöhter Alpha-Aktivität identifizieren. Und auch bei King et al. (2021) kam es zu einer Zunahme der Alpha-Power nach akustischer Stimulation.

Neben der pathologischen Verringerung der Alpha-Aktivität bei Tinnitus gibt es auch physiologische Effekte, die zu deren Reduzierung führen. So ist reduzierte Alpha-Power ein typischer neurophysiologischer Ausdruck gesteigerter Aufmerksamkeit (Herrmann & Knight, 2001). Ein externer Stimulus führt hierbei zu Desynchronisation der Alpha-Aktivität und damit zur Abnahme ihrer Amplitude (Weisz & Langguth, 2010). Wie es sich anhand Abbildung 3 gut nachvollziehen lässt, machen auditorische Areale nur einen kleinen Teil des menschlichen Gehirns aus. Auch wenn versucht wurde

durch Analyse eines temporalen Elektrodenclusters dem entgegenzuwirken, so ist die räumliche Auflösung der Elektroenzephalographie begrenzt (Ferree et al., 2001; Kalogianni et al., 2018). Es ist also möglich, dass die in dieser Arbeit gemessene reduzierte Alpha-Aktivität nicht Folge eines für akustische Stimulation bei Tinnitus spezifischen Mechanismus ist, sondern eine allgemeine Reaktion auf externe Reize im Sinne gesteigerter Aufmerksamkeit darstellt. Bei aktuell uneinheitlicher Studienlage lassen sich jedoch nur Vermutungen aufstellen. Um genauer zu differenzieren, welche Effekte durch residuale Inhibition bedingt und welche Teil physiologischer Prozesse sind, empfehlen wir in zukünftigen Studien zum einen zwischen RI-Respondern und -Nonrespondern zu unterscheiden und ebenfalls eine nicht an Tinnitus erkrankte Kontrollgruppe zu involvieren.

4.2.2 Zusammenhang mit der Tinnitussuppression

Hypothese 3 beschäftigte sich mit dem Zusammenhang der Veränderung der Alpha-Power mit der Tinnitussuppression nach akustischer Stimulation. Auf Basis der Vermutung, dass akustische Stimulation zu einer kurzfristigen Normalisierung der bei Tinnitus pathologisch veränderten Vorgänge führt, erwarteten wir eine positive Korrelation zwischen Tinnitussuppression und Veränderung der Alpha-Aktivität.

Diese Annahme konnte jedoch nicht bestätigt werden, für keinen der drei Stimuli konnte eine signifikante Korrelation der Tinnitussuppression mit Unterschieden in der Alpha-Aktivität festgestellt werden.

Studien, die den Zusammenhang von Tinnitusdistress mit der Alpha-Aktivität untersuchten, zeigten gemischte Ergebnisse. Während Weisz et al. (2005) eine Assoziation von erhöhter Tinnitusbelastung und erniedrigter Alpha-Power beschreiben, konnten diese Ergebnisse von Meyer et al. (2014) nicht repliziert werden. Diese stellten im Gegensatz dazu eine erhöhte Alpha-Power bei Probanden mit höherer Tinnituswahrnehmung fest. Jedoch befassten sich beide Studien nicht mit den Vorgängen bei akustischer Stimulation. In diesem Zusammenhang ordnen sich unsere Ergebnisse in vorausgehende Erkenntnisse ein. So konnten auch Kahlbrock et al. (2008) und Schoisswohl et al. (2021) keinen Zusammenhang der Alpha-Reduktion und Tinnitussuppression bei akustischer Stimulation identifizieren.

Da, wie im vorherigen Kapitel *4.2.1 Einfluss von akustischer Stimulation* beschrieben, die in dieser Studie identifizierte Reduktion der Alpha-Power nach Stimulation wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit tinnituspezifischen Prozessen steht, ist auch keine Korrelation mit der Tinnitus-suppression zu erwarten. Ein Zusammenhang zwischen behavioralen Tinnitusmerkmalen wie Tinnituslautstärke oder -distress und den kurzfristigen neurophysiologischen Veränderungen durch akustische Stimulation wäre eine grundsätzlich wünschenswerte Entdeckung, da es ein Hinweis auf tatsächlich vorhandene Kausalität zwischen den identifizierten neurophysiologischen Korrelaten und Tinnitus darstellen würde. Um dies zu erreichen, könnten eine auf RI-Responder beschränkte Untersuchung zu besseren Ergebnissen kommen. Des Weiteren existieren neben der Alpha-Aktivität noch viele weitere mit Tinnitus assoziierte neurophysiologische Veränderungen (s. u.a. Balkenhol et al., 2013; Kahlbrock & Weisz, 2008; Ridder et al., 2015; Schoisswohl et al., 2021; Sedley et al., 2015; van der Loo et al., 2009), die in zukünftigen Arbeiten ebenfalls beachtet werden sollten.

4.3 Kortikale Dicke bei Tinnitus

Neben funktionellen Veränderungen, die beispielsweise mittels fMRT, MEG oder wie in dieser Studie geschehen mittels EEG dargestellt werden können, geht Tinnitus auch mit strukturellen Veränderungen in verschiedenen kortikalen Regionen einher. Es wurden Veränderungen in Volumen oder kortikaler Dicke in Arealen des präfrontalen Kortex, des linken somatosensorischen und -motorischen Kortex, des linken posterioren Cingulums, des limbischen Systems und des Temporallappens, einschließlich der Heschl-Windungen identifiziert (Aldhafeeri et al., 2012; Boyen et al., 2013; Leaver et al., 2012; Schneider et al., 2009; Wei et al., 2021). Jedoch waren die Ergebnisse im Vergleich der Studien untereinander uneinheitlich, zum Teil konnten Befunde nicht repliziert werden, oder es wurden komplett gegensätzliche Veränderungen festgestellt. Zu einem ähnlichen Befund kamen auch Adjamian et al. (2014) in ihrem Review neuroanatomischer Veränderungen bei Tinnitus. Sie führten diese Unterschiede teilweise auf methodische Mängel der reviewten Studien, aber auch auf die Schwierigkeit vergleichbare Stichproben zu rekrutieren zurück. Die neuroanatomischen Marker von Tinnitus sind dementsprechend noch nicht geklärt, um

mögliche Korrelate aufzudecken müssen noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

4.3.1 Assoziation mit der Tinnitussuppression

Bis dato existieren unseres Wissens nach keine Studien, die sich mit der kortikalen Dicke als Prädiktor für erfolgreiche akustische Stimulation bei Tinnitus beschäftigen. Es wurden lediglich Untersuchungen, die auf die neuronale Reizantwort in Abhängigkeit des Volumens beziehungsweise der Dicke der Heschl-Windungen abzielen, durchgeführt. So konnten Diesch et al. (2010) eine negative Korrelation zwischen Volumen der Gyri temporales transversi und der Amplitude von auditorisch evozierten Potentialen bei Tinnituspatienten feststellen. Diese Befunde konnten von Liem et al. (2012) bei gesunden Probanden bestätigt und präzisiert werden, in ihrer Studie hat explizit die Dicke und nicht die Oberfläche der Heschl-Windungen mit der Amplitude auditorisch evozierter Potentiale negativ korreliert. Geringere kortikale Dicke könnte dabei ein Hinweis auf reduzierte inhibitorische Kapazitäten in auditorischen Arealen darstellen, die zu den verstärkten Reizantworten führen.

Basierend auf diesen Überlegungen gingen wir in Hypothese 4 von einer positiven Korrelation von Tinnitussuppression und kortikaler Dicke des auditorischen Kortex aus, also besserer Tinnitussuppression aufgrund höherer inhibitorischer Kapazitäten bei Probanden mit dickerem auditorischem Kortex. Allerdings konnten unsere Vermutungen nicht bestätigt werden, Spearmans ρ war für den Zusammenhang zwischen kortikaler Dicke und Tinnituslautstärke nach Stimulation für alle 3 Stimuli positiv, also genau entgegengesetzt zu unserer Annahme. Jedoch war keine der Assoziationen statistisch signifikant.

Bei keiner vorliegenden Vergleichsliteratur kann über die Gründe unseres Resultats nur spekuliert werden. Es ist vorstellbar, dass die gesuchten Effekte zu klein sind, um bei dem Stichprobenumfang von nur 28 Probanden zu signifikanten Ergebnissen zu führen. Ebenso ist es möglich, dass der Erfolg von akustischer Stimulation nicht mit kortikaler Dicke, sondern anderen neuroanatomischen oder funktionellen Korrelaten assoziiert ist. Sollte die fehlende Signifikanz tatsächlich in der Studiengröße begründet sein ließe sich die Richtung des festgestellten Zusammenhangs mit folgendem Modell begründen: Hörverlust führt grundsätzlich zur Abnahme von grauer Masse und damit kortikaler Dicke in den Heschl-Windungen (Koops et al., 2020; Neuschwander et al.,

2019). Einseitige Schwerhörigkeit führt außerdem zu einer Verstärkung auditorisch evozierter Potentiale auf der gesunden Seite bei Stimulation der gesunden Seite im Vergleich zur erkrankten Seite (Li et al., 2006). Bei Patienten mit Tinnitus kommt es sowohl zu geringerer Reduktion der kortikalen Dicke (Koops et al., 2020), als auch auf funktioneller Ebene nicht zu den beschriebenen Veränderungen der auditorisch evozierten Potentiale (Diesch et al., 2010). Möglicherweise entspricht höhere kortikale Dicke bei Tinnituspatienten also nicht erhaltenen inhibitorischen Strukturen, sondern ist Ausdruck der fehlgeleiteten neuronalen Plastizität, die erst zu Tinnitus führt. Diese Annahmen sind allerdings hoch spekulativ, um dies zu eruieren, sind weitere Studien nötig, die nach Möglichkeit mit höheren Probandenzahlen durchgeführt werden und auch eventuelle Zusammenhänge mit beispielsweise der kortikalen Oberfläche beachten sollten.

4.3.2 Zusammenhang mit der Tinnitusbelastung

Im Sinne einer explorativen Datenanalyse wurden die Daten zusätzlich auf einen Zusammenhang zwischen der Dicke des auditorischen Kortex und der Tinnitusbelastung, quantifiziert anhand des THI-Scores, untersucht. Dabei stellten wir eine signifikante negative Korrelation fest, je dicker der auditorische Kortex, desto geringer war der THI-Score.

Eine negative Korrelation von Tinnitusdistress mit Volumen von temporalen Arealen, die die Gyri temporales transversi mit einschließen wurde auch von Schecklmann et al. (2013) beschrieben. Differenzierte man jedoch zwischen kortikaler Dicke und kortikaler Oberfläche, so konnte für die kortikale Dicke nur ein positiver Zusammenhang mit Tinnitusdauer festgestellt werden, Tinnitusbelastung korrelierte hingegen mit der kortikalen Oberfläche negativ (Meyer et al., 2016). Im Gegensatz dazu, konnten Leaver et al. (2012) eine positive Korrelation von Tinnitusdistress und Dicke der anterioren Insel identifizieren.

Insgesamt ist die Studienlage zu Assoziationen von Tinnitusbelastung und kortikaler Dicke, insbesondere primär auditorischer Kortexareale sehr dünn und heterogen. Die Heterogenität der Ergebnisse könnte durch die Heterogenität der Stichproben, beispielsweise in Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen oder Tinnituscharakteristika begründet sein. Insbesondere kleine Stichproben, wie in dieser Arbeit (n = 28 Tinnitusprobanden) oder auch bei Leaver et al. (2012) (n = 23 Tinnitusprobanden),

sind dafür anfällig. Des Weiteren wurde in unseren Analysen nicht auf mögliche Confounder kontrolliert. Speziell Hörverlust und Alter sind mit reduzierter grauer Masse und damit kortikaler Dicke in verschiedenen Arealen, unter anderem den Heschl-Windungen, assoziiert (Koops et al., 2020; Neuschwander et al., 2019; Yoo et al., 2016). Gleichzeitig konnte für Hörverlust eine positive Assoziation mit Tinnitusbelastung festgestellt werden (Ratnayake et al., 2009; Waechter, 2021). Wie in Kapitel 3.3.1 *Ergebnisse der Hörschwellenbestimmung* dargestellt, liegt auch bei unseren Probanden ein Hörverlust, vor allem im Hochtonbereich, vor. Es ist also denkbar, dass die Assoziation zwischen Tinnitusdistress und kortikaler Dicke nicht direkt, sondern durch gleichzeitig vorhandenen Hörverlust bedingt ist. Um eine belastbarere Evidenzbasis zu schaffen, müssen jedenfalls zukünftig noch weitere Studien hierzu durchgeführt werden. Dabei sollte, wie dargestellt, insbesondere ein Augenmerk auf eventuelle Störfaktoren gelegt und diese berücksichtigt werden.

4.4 Psychometrische Prädiktoren

Tinnitus ist ein heterogenes Krankheitsbild, das individuell sehr unterschiedlich erlebt wird. Grund dafür sind unter anderem soziologische Faktoren, wie Alter und Geschlecht, oder psychische Faktoren, wie Krankheiten und Persönlichkeitsmerkmale. So konnten Simões et al. (2019) eine positive Korrelation von Alter und männlichem Geschlecht mit Tinnituschweregrad identifizieren. Auch Strumila et al. (2017) beschreiben einen positiven Zusammenhang von Alter und Tinnitusbelastung, die erst bei Probanden über 70 Jahren wieder abnahm, bezüglich Geschlecht stellten sie im Gegensatz zu Simões et al. jedoch eine höhere Tinnitusbelastung bei Frauen fest. Darüber hinaus berichten sie über höhere Tinnituschweregrade bei an Angststörungen oder Depressionen erkrankten Probanden. Dies ist insofern relevant, da circa 70% der Personen mit dekompenzierten Tinnitus auch von anderen psychischen Komorbiditäten betroffen sind (Härter et al., 2004), und die Reduktion depressiver Symptome mit Rückgang der Tinnitusbelastung assoziiert ist (Hébert, Canlon & Hasson et al., 2012). Ebenso existieren persönlichkeitsbezogene Unterschiede des Tinnituschweregrads. Die Persönlichkeit wird dabei mithilfe des Fünf-Faktoren-Modells beschrieben. Das Fünf-Faktoren-Modell gilt als universelles Standardmodell der Persönlichkeitsforschung. Anhand des Big-Five-Inventary 2 werden die 5 Dimensionen Extraversion,

Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit, Offenheit und Neurotizismus (teilweise auch als Negative Emotionalität bezeichnet) unterschieden (Danner et al., 2019). Im Kontext mit Tinnitus konnte in vielen Studien ein Zusammenhang von höherer Tinnitusbelastung mit Neurotizismus (Durai & Searchfield, 2016; Simões et al., 2019; Strumila et al., 2017; van Munster et al., 2020), sowie mit Gewissenhaftigkeit (Kleinstäuber et al., 2018; Simões et al., 2019) festgestellt werden. Dagegen war Offenheit mit niedrigerer Tinnitusbelastung assoziiert (Kleinstäuber et al., 2018; Simões et al., 2019; Strumila et al., 2017).

4.4.1 Persönlichkeitsbedingte Einflüsse auf den Erfolg akustischer Stimulation

Persönlichkeitsfaktoren können den Erfolg von medizinischen Interventionen beeinflussen. Für Tinnituspatienten berichten beispielsweise Kleinstäuber et al. (2018) von besseren Ergebnissen kognitiver Verhaltenstherapie bei Patienten, die höhere Scores in den Dimensionen Offenheit und Gewissenhaftigkeit des Fünf-Faktoren-Modells aufweisen. Ebenso konnten Simões et al. (2019) für Patienten mit höherer Offenheit und niedrigerem Neurotizismus eine Verbesserung der Symptomatik im Zeitverlauf über mehrere Jahre identifizieren.

Dementsprechend nahmen wir in Hypothese 5 an, dass die Tinnitussuppression nach akustischer Stimulation umso schlechter ist, je höher der Score der Probanden in der Dimension Neurotizismus, beziehungsweise je niedriger der Score in der Dimension Offenheit ist. Entgegen unseren Erwartungen kam es jedoch zu einer signifikant besseren Tinnitussuppression bei höheren Scores für Neurotizismus, für die Dimension Offenheit konnten wir keinen signifikanten Zusammenhang feststellen.

Bei der aktuell sehr dünnen Datenlage ist es schwierig belastbare Aussagen über die Ursachen für unsere Ergebnisse zu tätigen. Eine Möglichkeit für die bessere Tinnitussuppression bei Probanden mit höherem Neurotizismus könnte durch die Tinnitusbelastung als Störvariable bedingt sein. Wie in Kapitel 4.4 *Psychometrische Prädiktoren* dargestellt, besteht ein Zusammenhang von höherer Tinnitusbelastung und Neurotizismus. Über verschiedene Mechanismen, die in Kapitel 4.4.2 *Schweregradsbedingte Einflüsse auf den Erfolg akustischer Stimulation* näher behandelt werden, kann ein höherer Tinnitusschweregrad möglicherweise in der

Auswertung bessere Ergebnisse vortäuschen. Die Tatsache, dass die Dimension Offenheit in unserer Stichprobe keinen Zusammenhang mit den Ergebnissen der akustischen Stimulation aufzeigte, könnte dadurch bedingt sein, dass der Effekt zu klein ist, um bei einer Stichprobengröße von 28 Probanden wie in dieser Arbeit zu signifikanten Effekten zu führen. So kamen Simões et al. (2019) in einer Befragung von 5017 an Tinnitus erkrankten Personen zu dem Ergebnis, dass ein einzelner Prädiktor durchschnittlich 2% der Varianz der Behandlungsergebnisse bei Tinnitus ausmacht. Bei so kleinen Effektstärken ist es nicht verwunderlich, wenn kleinere Studien keine signifikanten Ergebnisse liefern können. Gleichzeitig lassen die kleinen Effektstärken Zweifel an der Eignung solcher Prädiktoren für den klinischen Alltag aufkommen. Ebenso ist es natürlich möglich, dass Offenheit zwar mit dem Erfolg psychologischer Therapieansätze zusammenhängt, jedoch keinen Einfluss auf akustische Verfahren ausübt.

4.4.2 Schweregradsbedingte Einflüsse auf den Erfolg akustischer Stimulation

Das Tinnitus Handicap Inventory (THI) ist ein in Forschung und klinischem Alltag weit verbreitetes Instrument, mithilfe dessen sich der subjektive Schweregrad anhand der individuellen funktionellen, emotionalen und katastrophalen Reaktionen auf Tinnitus bestimmen lässt (Newman et al., 1998). Bei Untersuchungen der Effektivität der Behandlung von Tinnitus mit Tinnitus-Maskern konnten Aytac et al. (2017) ein besseres Ergebnis bei Probanden mit initial niedrigeren THI-Scores feststellen.

Darauf aufbauend gingen wir in Hypothese 6 davon aus, dass die Tinnitussuppression bei akustischer Stimulation umso schlechter ist, je höher der THI-Score der Probanden ausfällt. Unsere Annahmen konnten jedoch nicht bestätigt werden, vielmehr stellten wir eine negative Assoziation von Tinnituslautstärke nach Stimulation und THI-Score fest, die allerdings die statistische Signifikanz verfehlte. Die Tinnitussuppression war also bei höheren initialen THI-Score tendenziell stärker ausgeprägt.

Von besseren Ergebnissen für verschiedene Therapieansätze bei Probanden mit höherer Tinnitusbelastung berichten auch andere Studien. So konnte in zwei Studien ein höherer Score im Tinnitus-Questionnaire, ein Fragebogen, der ebenfalls zur Bestimmung der Tinnitusbelastung verwendet wird, als Prädiktor für erfolgreichere

rTMS-Therapie bei Tinnitus identifiziert werden (Frank et al., 2010; Lehner et al., 2012). Bei Sound-Therapie war ein initial höherer THI-Score ebenso mit stärkerem Ansprechen assoziiert (Newman & Sandridge, 2012). Und auch Ivansic et al. (2022) berichten von initial erhöhtem TQ-Score als Prädiktor für besseres Ansprechen auf die Therapie von Tinnitus.

Die beschriebene Assoziation von besserem Therapieansprechen bei höherer Tinnitusbelastung muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Eine mögliche Ursache dafür könnte darin liegen, dass bei initial hohen THI- oder TQ-Scores viel Raum zur Verbesserung, aber nur wenig zur Verschlechterung, umgekehrt bei niedrigen initialen Scores nur wenig Raum zur Verbesserung aber viel zur Verschlechterung des Scores zur Verfügung steht. So würde einem Verfahren, dass sowohl bei Probanden mit einem THI-Score von 10 Punkten als auch bei Probanden mit einem THI-Score von 90 Punkten zu einer vollständigen Heilung und damit Reduktion des Scores auf 0 Punkte führt, bei initial hohen Scores eine bessere Wirksamkeit, aufgrund von höherer absoluter THI-Score-Reduktion, attestiert werden, die nicht der Realität entspricht. Des Weiteren ist nicht geklärt, ob das Ausmaß der absoluten oder der relativen Reduktion des THI-Scores klinisch den größeren Einfluss hat, es also unterschiedlich zu bewerten ist, ob der Score von 50 auf 45 Punkte abgenommen hat (10% Reduktion) oder von 10 auf 5 Punkte (50% Reduktion). Wie in dieser Arbeit schon mehrfach hervorgehoben, so ist die große Heterogenität von an Tinnitus erkrankten Personen auch in diesem Zusammenhang ein Problem. So konnten Ivansic et al. (2022) trotz sehr hoher Probandenzahl ($n = 747$) und Verwendung fortgeschrittener Regressions- und Inferenzmethoden keine stabilen Prädiktoren identifizieren, der Kreuzvalidierungsfehler war stets sehr hoch. Der Tinnitus Schweregrad lässt sich dementsprechend nur schlecht als Prädiktor für den Erfolg akustischer Verfahren verwenden. Dieses Problem ließe sich möglicherweise durch Aufbrechen des Tinnitus Schweregrads in Subkategorien und gesonderter Analyse dieser in zukünftigen Studien lösen.

4.5 Limitationen

Bezüglich der Generalisierbarkeit unserer Resultate sollte beachtet werden, dass die in unserer Studie untersuchten Probanden über das Tinnituszentrum Regensburg rekrutiert wurden, also bereits mindestens einmal in der Vergangenheit ärztliche Hilfe

in Zusammenhang mit ihrem Tinnitus in Anspruch genommen haben. Es ist möglich, dass in unserer Stichprobe deswegen, beispielsweise in persönlichkeitsassoziierten Aspekten oder der Tinnitusbelastung, ein Bias vorliegt. Des Weiteren wurden nur Probanden mit tonalem Tinnitus rekrutiert, ebenso war das Geschlechterverhältnis nicht ausbalanciert. Dies könnte die Ergebnisse ebenfalls verzerren.

Neben den in dieser Arbeit behandelten 3 rauschhaften Stimuli wurden während der akustischen Stimulation außerdem verschiedene tonale Stimuli untersucht. Wenn auch unwahrscheinlich, lässt sich die Beeinflussung unserer Ergebnisse dadurch nicht gänzlich ausschließen. Die akustische Stimulation erfolgte bei einer Lautstärke von SL + 65 dB SPL, maximal jedoch 85 dB SPL. Probanden mit Hörverlust über 20 dB nahmen dementsprechend in den betroffenen Frequenzen die Stimuli mit geringerer Intensität wahr als Teilnehmer ohne Hörverlust, was sowohl auf Tinnitus-suppression als auch die Alpha-Aktivität und damit auf alle 6 aufgestellten Hypothesen einen Einfluss haben könnte. Neben Hörverlust existieren gegebenenfalls auch noch weitere Störfaktoren, wie Alter oder Geschlecht.

Zu guter Letzt gestaltete es sich insbesondere bei den Analysen der Alpha-Power schwierig eine Aussage darüber zu treffen, welche Veränderungen für Tinnitus spezifisch waren und welche allgemeine neurophysiologische Prozesse widerspiegeln. Dem könnte das Einschließen einer Kontrollgruppe, sowie eine gesonderte Analyse der RI-Responder Abhilfe verschaffen.

4.6 Fazit

Das Ziel dieser Arbeit war neuronale Korrelate der Verarbeitung von Geräuschen zur Tinnitusunterdrückung sowie mögliche neuroanatomische und psychometrische Prädiktoren für den Erfolg akustischer Stimulation zu identifizieren.

Hypothese 1 kann dabei teilweise angenommen werden. Die in Teil (a) vermuteten Unterschiede zwischen den Stimuli konnten nicht bestätigt werden. Im Gegensatz zu unseren Mutmaßungen erreichten die IBP-Stimuli die beste Tinnitus-suppression, gefolgt von WN- und IBS-Stimuli. Eine signifikant bessere Tinnitus-suppression konnte jedoch nur für WN-Stimuli über IBS-Stimuli direkt nach Stimulation festgestellt werden, ansonsten erreichten die Unterschiede keine Signifikanz. Möglicherweise ist das schlechte Abschneiden der IBS-Stimuli dabei durch die in unserer Studie, im Vergleich

zu früheren Studien mit Bandstop-gefilterten Stimuli, kürzere Stimulationsdauer bedingt. Jedoch ist es auch denkbar, dass Stimuli, die eine über Feed-Forward-Inhibition vermittelte Tinnitus-suppression bewirken, also in unserem Fall WN und IBP, Stimuli, die Tinnitus-suppression über laterale Inhibition vermitteln, wie IBS, grundsätzlich überlegen sind. Teil (b) kann dahingegen angenommen werden. Für WN- und IBS-Stimuli kam es zu signifikanten Rückgängen der Tinnitus-suppression im Verlauf der ersten 30s nach Stimulation, für IBP-Stimuli zeigte sich ein statistischer Trend. Die vielfach bereits beschriebene kurze Dauer der residualen Inhibition können wir dementsprechend bestätigen.

Hypothese 2 muss abgelehnt werden. Entgegen unseren Annahmen kam es zu einer signifikanten Abnahme der Alpha-Power für alle Stimuli, Unterschiede zwischen den einzelnen Stimuli konnten nicht identifiziert werden. Da Alpha-Aktivität grundsätzlich in Ruhe bei geschlossenen Augen auftritt, stellt die Abnahme dieser wahrscheinlich einen physiologischen Prozess dar, eine allgemeine Reaktion auf externe Reize im Sinne gesteigerter Aufmerksamkeit.

Ebenso können die in Hypothese 3 festgehaltenen Vermutungen nicht bestätigt werden. Unsere Daten zeigten keine Assoziation von Veränderungen der Alpha-Power und Tinnitus-suppression. Da die Alpha-Power-Veränderungen in unserer Stichprobe wahrscheinlich nicht mit Tinnitus im Zusammenhang standen, sondern physiologisch bedingt waren, lässt sich dieses Ergebnis damit gut erklären.

Auch die in Hypothese 4 angenommene Beziehung von Tinnitus-suppression mit der Dicke des auditorischen Kortex, können wir nicht verifizieren. Vielmehr kam es zu einer nicht signifikanten positiven Korrelation von Tinnituslautstärke nach Stimulation mit der kortikalen Dicke. Bei heterogener und gleichzeitig dünner Studienlage kann über mögliche Gründe dafür jedoch nur spekuliert werden. Im Zusammenhang mit der kortikalen Dicke haben wir jedoch eine Assoziation mit der Tinnitusbelastung feststellen können. Je dicker der auditorische Kortex einer Versuchsperson, desto geringer war die über den THI-Score bestimmte Tinnitusbelastung. Dies könnte möglicherweise durch gleichzeitig vorliegenden Hörverlust als Störvariable, die sowohl mit dünneren auditorischen Kortexarealen als auch mit höherer Tinnitusbelastung assoziiert ist, bedingt sein.

Hypothese 5 muss ebenfalls abgelehnt werden. Entgegen unseren Vermutungen in Teil (a) bestand eine positive Korrelation von der BFI-2 Dimension Neurotizismus mit der Tinnitus-suppression. Dies ist eventuell, wie in Kapitel 4.4.1 *Persönlichkeitsbedingte Einflüsse auf den Erfolg akustischer Stimulation* dargestellt, über die Tinnitusbelastung als Störvariable bedingt, was jedoch als höchst spekulativ angesehen werden muss. Für die Dimension Offenheit konnten wir hingegen keine signifikanten Zusammenhänge feststellen.

Zuletzt hat sich auch unsere in Hypothese 6 behandelte Annahme, dass ein höherer THI-Score mit schlechterer Tinnitus-suppression assoziiert ist, nicht bestätigt. Im Gegensatz dazu fanden wir eine positive Assoziation zwischen THI-Score und Tinnitus-suppression, die jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Die positive Korrelation könnte hierbei, wie in Kapitel 4.4.2 *Schweregradsbedingte Einflüsse auf den Erfolg akustischer Stimulation* beschrieben, durch verschiedene Schwächen in Datenerhebung und Auswertung bedingt sein.

Unsere Ziele konnten wir in dieser Arbeit also nur zu einem Teil erreichen. Insbesondere die Suche nach möglichen Prädiktoren hat sich als nicht erfolgreich erwiesen. Nichtsdestotrotz sehen wir einen Mehrwert unserer Arbeit im Zusammenhang mit der Tinnitusforschung. Grundsätzlich ist es wichtig auch von Ergebnissen zu berichten, die nicht den Erwartungen entsprechen, um ein Publikations-Bias zu vermeiden. Des Weiteren bestätigen unsere Ergebnisse die kurze Dauer der residualen Inhibition und stellen dar, dass White-Noise-derivierte akustische Stimuli zur Tinnitus-suppression prinzipiell geeignet sind. Zusätzlich können die in unserer Studie aufgetretenen Probleme und Limitationen eine Hilfestellung für das Design nachfolgender Arbeiten bieten.

4.7 Ausblick

Bis heute ist sind die pathophysiologischen Vorgänge bei Tinnitus noch nicht vollständig geklärt, dementsprechend existieren auch noch keine kausalen Therapieoptionen. Das liegt unter anderem daran, dass Tinnitus ein komplexes Krankheitsbild ist, das sich individuell unterschiedlich manifestieren kann. Dies erschwert die Studiendurchführung, was sich in der teilweise sehr heterogenen Datenlage widerspiegelt, welche generalisierte Schlussfolgerungen zu ziehen

erschwert. Auch unsere Arbeit hat dabei mit Einschränkungen zu kämpfen, die sich jedoch durch das richtige Studiendesign in Zukunft eventuell vermeiden lassen.

So empfehlen wir zum einen den Einschluss einer nicht an Tinnitus erkrankten Kontrollgruppe. Dies würde ermöglichen bei neurophysiologischen Korrelaten, wie der in dieser Studie untersuchten Alpha-Power, zwischen physiologischen und tinnituspezifischen Veränderungen zu unterscheiden. Um den Einfluss akustischer Stimulation auf die Hirnaktivität besser darzustellen, könnte sich außerdem eine gesonderte Analyse der Vorgänge bei RI-Respondern anbieten.

Des Weiteren ist zu beachten, dass verschiedene Störvariablen wie Hörverlust, Alter oder Geschlecht existieren, die potenziell Einfluss sowohl auf neuronale Korrelate wie die kortikale Dicke, als auch auf mögliche Prädiktoren, wie die Tinnitusbelastung, ausüben können. Methoden damit umzugehen, sollten nach Möglichkeit in die Planung zukünftiger Studien mit aufgenommen werden.

Die Suche nach Prädiktoren für den Therapieerfolg bei Tinnitus hat sich in unserer Studie als schwierig erwiesen. Während in der Vergangenheit zwar verschiedene Assoziationen hergestellt werden konnten, so war die Effektstärke stark begrenzt (Simoes et al., 2019) und es kam zu hohen Kreuzvalidierungsfehlern (Ivansic et al., 2022). In Zusammenschau lässt sich bezweifeln, ob die Suche nach allgemeingültigen Vorhersageparametern für das Ansprechen auf bestimmte Therapieformen der Heterogenität der Erkrankung und der Erkrankten gerecht wird und diese sinnvoll im klinischen Alltag angewendet werden können. Vielmehr könnte beispielsweise in einem Therapieversuch ermittelt werden, ob der Patient auf das Verfahren anspricht.

In unserer Studie konnten wir darstellen, dass akustische Stimulation mit rauschhaften Stimuli grundsätzlich zur Tinnitussuppression geeignet ist. Circa ein Viertel der Probanden sprach dabei gut auf die Stimulation an mit einer Tinnitussuppression von 50% oder mehr. Allerdings hielt die Reduktion der Tinnituslautstärke wie erwartet nur wenige Sekunden an. Dass eine Stimulation von wenigen Sekunden bis Minuten Dauer nicht in der Lage ist die pathologischen Veränderungen bei Tinnitus, die zumeist viele Monate Zeit hatten, sich zu konsolidieren, zu revidieren, ist nicht verwunderlich. Möglicherweise könnte jedoch akustische Stimulation über einen längeren Zeitraum auch zu länger anhaltenden Effekten via neuronalem Remodeling führen. Sollte dies

in zukünftigen Studien bestätigt werden, so könnten sich akustische Stimulationsverfahren als Therapieoption für RI-Responder etablieren.

5 Zusammenfassung

Tinnitus ist ein weltweit verbreitetes Krankheitsbild, das teilweise mit hoher Krankheitslast einhergeht. Trotzdem konnte bis dato weder ein Durchbruch bei der Therapie erzielt noch aussagekräftige diagnostische oder prognostische Marker bestimmt werden. Als neurophysiologische Korrelate konnten verschiedene Veränderungen der Hirnströme, unter anderem eine Abnahme der Alpha-Aktivität, identifiziert werden. Bezüglich Therapieversuchen ist ein Ansatz, der aktuell Gegenstand der Forschung ist, die Tinnitussuppression mittels akustischer Stimulation. Die Präsentation eines akustischen Stimulus führt dabei zu einer kurzfristigen Abnahme der Tinnituslautstärke der Betroffenen. Dies wird als residuale Inhibition bezeichnet. In dieser Arbeit soll der Einfluss von 3 rauschhaften Stimuli auf die Tinnituslautstärke und Alpha-Aktivität untersucht, sowie Prädiktoren für das Ansprechen auf akustische Stimulation identifiziert werden.

Dazu rekrutierten wir 28 Probanden mit chronischem tonalem Tinnitus (Durchschnittsalter 53,11 Jahre, 4 weibliche Probanden). In einer ersten Sitzung wurden neuroanatomische Aufnahmen mittels Magnetresonanztomographie erstellt. An Tag 2 erfolgte die Audiometrie und das Tinnitusmatching. LDL, MML und SL wurden bestimmt und die 3 Stimuli WN, IBP und IBS erstellt. Anschließend wurde die akustische Stimulation mit gleichzeitiger Aufzeichnung eines EEGs durchgeführt und die Stimuli abschließend bewertet. Psychometrische Daten wurden über verschiedene online zur Verfügung gestellte Fragebögen erhoben.

Es konnte gezeigt werden, dass alle 3 Stimuli zu einer Reduktion der Tinnituslautstärke führen. Direkt nach Ende der Stimulation war die Suppression durch WN stärker ausgeprägt als durch IBS. Die Tinnitussuppression war dabei zeitlich begrenzt, für alle Stimuli kam es zu einem Rückgang innerhalb der ersten 30s nach Stimulation. Ebenso kam es für alle Stimuli zu einer Reduktion der Alpha-Power nach akustischer Stimulation, stimuluspezifische Unterschiede traten dabei jedoch nicht auf. Diese war nicht mit der Reduktion der Tinnituslautstärke assoziiert. Auch konnte kein Zusammenhang von Tinnitussuppression und kortikaler Dicke festgestellt werden. Es

konnte hingegen eine negative Korrelation der Dicke des auditorischen Kortex mit der Tinnitusbelastung, quantifiziert anhand des THI-Scores, identifiziert werden. Des Weiteren bestand eine positive Korrelation zwischen der BFI-2 Dimension Neurotizismus und Tinnitussuppression, für die Dimension Offenheit und den THI-Score konnten keine signifikanten Zusammenhänge mit der Tinnitussuppression festgestellt werden.

Insgesamt sind wir zu gemischten Ergebnissen gekommen. Insbesondere die Suche nach Prädiktoren hat sich nicht als erfolgreich herausgestellt. In Zusammenschau mit aktueller Literatur lässt sich anzweifeln, ob universelle Prädiktoren der Heterogenität von Tinnitus gerecht werden können. Ebenso ist mangels einer gesunden Kontrollgruppe nicht klar, ob die in unserer Studie gemessenen Alpha-Power-Veränderungen tinnitusspezifisch oder physiologischer Natur sind. Dahingegen konnten wir zeigen, dass rauschhafte Stimuli grundsätzlich zur kurzfristigen Tinnitussuppression geeignet sind. Wenn sich in Studien mit längeren Stimulationsregimen nachhaltige Tinnitussuppression zeigt, so könnte sich akustische Stimulation insbesondere für die Gruppe der RI-Responder als Therapieoption etablieren.

6 Anhang

6.1 Patientenaufklärung

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:

Studie zur Untersuchung von neuralen Korrelaten und Prädiktoren der Verarbeitung von Geräuschen zur Tinnitusunterdrückung

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

Sie haben Interesse geäußert, an einer Grundlagenstudie teilzunehmen, bei welcher der Einfluss von verschiedenen Geräuschen auf Ihre Tinnituslautstärke untersucht wird. Bekannt ist, dass bestimmte Geräusche Tinnitus für kurze Zeit (Sekunden bis Minuten) reduzieren oder unterdrücken kann. Längere Effekte sind nicht zu erwarten.

1. Beschreibung/Zweck der Studie

Im Rahmen dieser Studie möchten wir untersuchen, ob mit diesen Geräuschen die Wahrnehmung Ihres Tinnitus kurzfristig vermindert werden kann und ob und wo sich die Aktivität des Gehirns dabei verändert.

Dazu möchten wir Sie gerne mit zwei Routine-Verfahren, nämlich der Magnetresonanztomographie (MRT; Kernspintomographie) und der Elektroenzephalographie (EEG; Hirnstrommessung) untersuchen.

Die aus dieser Studie erlangten Erkenntnisse dienen sowohl der Verbesserung akustischer Behandlungsformen als auch zum besseren Verständnis des Tinnitusleidens an sich.

2. Wie läuft die Behandlung ab?

In einer ersten Sitzung wird Ihre Hirnaktivität und -struktur im MRT gemessen. Dazu müssen Sie sich in eine enge Röhre legen. Die Messung erzeugt laute Geräusche.

Die gesamte Zeit, die Sie im MRT verbringen, sollte nicht mehr als 60 Minuten betragen.

In der zweiten Sitzung eine Woche später testen wir Ihr Hörvermögen und bestimmen die Frequenz (Tonhöhe) und Art ihres Tinnitus. Darüber hinaus werden Sie einige Fragebögen zu Tinnitus und anderen tinnitusrelevanten Aspekten ausfüllen.

Im folgenden Hauptteil des Experiments werden wir Ihre Gehirnströme messen. Dazu legen wir eine EEG-Haube an. Zur Vorbereitung der Messungen werden die relevanten Stellen des Kopfes mit Alkohol entfettet und mit leitfähiger Paste vorbereitet. Das dauert 15-30 Minuten. Zuerst zeichnen wir 10 Minuten lang ein Ruhe EEG auf. Dann werden Ihnen jeweils für 30 Sekunden verschiedene Geräusche vorgespielt. Jeweils nach diesen Geräuschen sollen Sie angeben, inwiefern sich die Lautstärke des Tinnitus verändert hat. Die Aufzeichnung der Gehirnströme dauert ca. 90 Minuten. Zusätzlich zum EEG werden wir im Bereich des Brustkorbs zwei Elektroden anbringen, die Ihre Herzaktivität messen und aufzeichnen (Elektrokardiogramm). Da Tinnitus mit Stress in Zusammenhang gebracht wird, ist es für uns von Interesse, auch die Tätigkeit des Herzes aufzuzeichnen.

Für Ihren Aufwand werden Sie nach Abschluss der Studie angemessen entschädigt.

3. Risiken im Zusammenhang mit der Studie

Die akustische Stimulation wird mit geringer Lautstärke, deutlich unterhalb der Schmerzgrenze, dargeboten. Zu ihrer Sicherheit ist eine Lautheitsbeschränkung in die Technik eingebaut (< 85 dB).

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

Als mögliche Nebenwirkung der akustischen Stimulation kann es in Einzelfällen zur verstärkten Wahrnehmung des Tinnitus kommen. In diesem Fall, wie auch sonst zu jeder Zeit und ohne Angabe von Gründen, können Sie die Studie abbrechen. Bei Nebenwirkungen steht das ärztlich-psychologische Team des Zentrums für Neuromodulation zur Verfügung.

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 elektrische Aktivität des Gehirns 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 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.

MRT ist ebenfalls eine nicht-invasive Methode, bei der Sie liegend in eine Untersuchungsrohre geschoben werden. Um Ihren Kopf herum wird eine Spule montiert, die die Messungen Ihrer Hirnaktivität erlaubt. Im MRT sind Sie einem starken Magnetfeld ausgesetzt (3 Tesla). Das MRT wird stets von geschultem Personal bedient. Unter Beachtung der entsprechenden Sicherheitsmaßnahmen ist MRT gänzlich ungefährlich. Anders als bei CT, PET, oder Röntgenuntersuchungen werden keine gesundheitschädlichen Strahlungen benutzt. Trotz der Risiko- und Nebenwirkungsarmut existieren zur MRT 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. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Ich habe Metallsplitter oder Gefäßclips aus ferromagnetischem Material im Körper. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Ich bin Träger eines temporären Cava-Filters oder einer Insulinpumpe. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Ich bin Träger eines Cochleaimplantats. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Ich bin Träger eines implantierten Neurostimulators. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Ich bin Träger eines medizinischen Infusionsgerätes. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Ich habe große oder schleifenförmig angeordnete Tätowierungen. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Ich trage größere, nicht abnehmbare Piercings aus magnetischen Materialien. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Ich trage sonstige metallische Materialien in oder an meinem Kopf oder Körper. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Ich leide an Klaustrophobie (Angst vor engen Räumen). | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |

Bei weiblichen Teilnehmerinnen:

- | | |
|---------------------------------------|---|
| Bei mir besteht eine Schwangerschaft. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |
| Ich befinde mich in der Stillzeit. | <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein |

4. Zufallsbefunde

Diese Studie wird ausschließlich zu wissenschaftlichen Zwecken durchgeführt und es besteht kein Arzt-Patienten-Verhältnis zwischen Untersucher und Proband. Die Aufnahmen/ Messungen dieser Studie dienen rein der Forschung und ermöglichen keine vollständige Diagnostik. Diese werden nur bei groben Auffälligkeiten einem Facharzt/ Experten im Hause vorgelegt. Bestätigt dieser den Verdacht auf einen klinisch relevanten Befund, veranlasst der Neuroradiologe eine klinische Diagnostik, für die wir Sie gesondert kontaktieren würden. Die Kosten für eine weiterführende Abklärung sind von Ihnen bzw. Ihrer Krankenkasse zu tragen. 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.

Im Falle eines Verdachts auf einen klinisch relevanten Befund stimme ich einer weiteren diagnostischen Abklärung außerhalb des Rahmens dieser Studie zu.
Dies gilt für alle in der Studie zum Einsatz kommenden Methoden EEG, EKG und MRT.

Ja Nein (Ihre Zustimmung ist Voraussetzung zur Teilnahme an dieser Studie)

5. Vorteile im Zusammenhang mit der Studie

Sowohl theoretische Betrachtungen als auch bisherige Studien haben gezeigt, dass akustische Stimulationen die Wahrnehmung des Tinnitus vorübergehend für wenige Minuten reduzieren können. Systematische Untersuchungen über neurale Zusammenhänge wurden bisher noch nicht unternommen. Mit Ihrer Teilnahme unterstützen Sie zudem die Grundlagen-Forschung auf diesem Gebiet.

6. Datenschutz und Vertraulichkeit

Alle während der Studie erhobenen Daten werden pseudonymisiert in der Klinik für Psychiatrie und

Psychotherapie der Universität Regensburg aufbewahrt. Das bedeutet, dass Ihre Daten im Büro des Studienleiters im Bezirksklinikum verschlüsselt werden und persönliche Daten im Labor nicht zugänglich sind. Es werden ausschließlich die pseudonymisierten Daten für die wissenschaftliche Auswertung verwendet. Im Umgang mit allen Studiendaten werden die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen eingehalten. Beachten Sie hierzu auch die neue „Ergänzende Information für Studienteilnehmer gemäß Europäischer Datenschutz-Grundverordnung“, welche Ihnen mit dieser Aufklärung vorgelegt wird.

7. 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, ohne dass Ihnen irgendwelche Nachteile entstehen.**

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

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

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

Dr. Patrick Neff (Diplom-Psychologe, Tel.: 0941-941-1557)

Wir geben Ihnen gerne weitere Auskünfte.

Regensburg, den Regensburg, den

.....
Name der aufklärenden Person

.....
Name des Studienteilnehmers

.....
Unterschrift der aufklärenden Person

.....
Unterschrift des Studienteilnehmers

6.3 Aufklärung zur Datenweitergabe ins Ausland

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

Patienten-/Probandenaufklärung

Datenweitergabe ins Ausland zwecks Auswertung der Studie „Studie zur Untersuchung von neuronalen Korrelaten und Prädiktoren der Verarbeitung von Geräuschen zur Tinnitusunterdrückung“

Sie haben sich entschieden an der Studie „Studie zur Untersuchung von neuronalen Korrelaten und Prädiktoren der Verarbeitung von Geräuschen zur Tinnitusunterdrückung“ teilzunehmen. Die Daten dieser Studie sollen in unserem Hause ausgewertet und in einem wissenschaftlichen Fachjournal veröffentlicht werden. Diese Auswertungen sind allerdings der erste Schritt. Kollegen in England besitzen Möglichkeiten, diese Daten noch intensiver auszuwerten. Dr. Gault aus Nottingham konnte mit Hilfe von statistischen und mathematischen Modellen des Gehirns eine Theorie formulieren, die den Zusammenhang von Gehirnaktivität und Tinnitusfrequenz bzw. Tinnituslautstärke beschreibt. Um dieses Modell zu bestätigen, ist es nötig, echte Daten zu verwenden. Dazu möchte er die Daten der Studie verwenden, an der Sie teilgenommen haben. Allerdings ist es nötig, Ihr Einverständnis einzuholen, damit wir Ihre Daten nach Nottingham schicken dürfen.

- Wir verschicken Daten wie Alter, Geschlecht, Werte der Fragebögen, die Hirnstrommessungen (EEG) und die MRI Daten .
- Die Daten werden pseudonymisiert verschickt, d.h. die Kollegen aus Nottingham sehen nur einen Studiencode, aber keine personenbezogenen Daten wie Namen oder Geburtsdatum. Wir in Regensburg können Sie mit diesem Code identifizieren, die Kollegen aus Nottingham nicht.
- Die Daten werden mit einem Passwort geschützt über den Verein Deutsches Forschungsnetz (<https://gigamove.rz.rwth-aachen.de/instructions?14>) verschickt.
- Die Analyse wird von folgenden Kollegen durchgeführt werden:
 - Richard Gault (Research Fellow in Computational Neuroscience Computational Neuroscience and Cognitive Robotics (CNCR) Research Group, School of Science and Technology, Nottingham Trent University; <https://www.ntu.ac.uk/about-us/our-people/staff-directory/staff-profile-dynamic?assetid=283531>),
 - Prof. Martin McGinnity (Professor of CNCR, Head of CNCR Research Group, School of Science and Technology, Nottingham Trent University; <https://www.ntu.ac.uk/staff-profiles/science-technology/martin-mcginnity>) und
 - Prof. Sonya Coleman (Professor of Vision Systems, Computer Science Research Institute, Ulster University; <https://www.ulster.ac.uk/staff/sa-coleman>)

Wenn Sie einverstanden sind, dass wir Ihre Daten nach Nottingham transferieren, würden wir Sie bitten, die Aufklärung, die Einwilligung und die ergänzenden Informationen zur Datenschutzgrundverordnung zu unterzeichnen. Insgesamt sind also drei Unterschriften notwendig, damit wir autorisiert sind, Ihre Daten zu transferieren. Senden Sie alle drei Dokumente unterschrieben im beiliegenden und bereits frankierten Rückumschlag zurück.

Ihr Einverständnis zum Datentransfer ist freiwillig und Sie können jederzeit Ihre Teilnahme ohne Angabe von Gründen widerrufen, ohne dass Ihnen irgendwelche Nachteile entstehen.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme. Falls Sie kein Interesse haben, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos. Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte jederzeit an:

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

PD Dr. Martin Scheckmann (Diplom-Psychologe, Tel.: 0941-941-2054)

Dr. Patrick Neff (Diplom-Psychologe, Tel.: 0941-941-1557)

Wir geben Ihnen gerne weitere Auskünfte.

Regensburg, den

.....
Name der aufklärenden Person

.....
Unterschrift der aufklärenden Person

Regensburg, den

.....
Name des Studienteilnehmers

.....
Unterschrift des Studienteilnehmers

Ort, Datum

Ihr Name und Ihre Unterschrift

6.4 Einwilligung zur Datenweitergabe ins Ausland

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

Patienten-/Probandeneinwilligung

Hiermit willige ich

Name, Vorname: _____ Geburtsdatum: _____.____.

Adresse: _____

Telefonnummer/Email: _____

ein, dass die Daten, die im Rahmen der Studie

„Studie zur Untersuchung von neuronalen Korrelaten und Prädiktoren der Verarbeitung von Geräuschen zur Tinnitusunterdrückung“

im Bezirksklinikum Regensburg erhoben wurden, zur Arbeitsgruppe Computational Neuroscience Computational Neuroscience and Cognitive Robotics (CNCR) nach Nottingham transferiert werden. Es werden keine personenbezogene Daten, sondern pseudonymisierte Daten wie Alter, Geschlecht, Tinnitusmerkmale und Hirnstommessungen verschickt.

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.

Regensburg, den _____

Martin Schecklmann

Berthold Langguth

Ort, Datum

Name und Unterschrift

6.5 DSGVO-Aufklärung

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. R. Rupprecht,
Universitätsstr. 84, 93053 Regensburg Tel. 0941-941-1001

**Ergänzende Information für Studienteilnehmer gemäß
Europäischer Datenschutz-Grundverordnung¹
für bereits laufende (medizinische) Forschungsvorhaben (Start vor 25.05.2018)**

***Studie zur Untersuchung von neuronalen Korrelaten und
Prädiktoren der Verarbeitung von Geräuschen zur Tinnitusunterdrückung***

Sehr geehrte/r Studienteilnehmer/in,

aufgrund des Wirksamwerdens der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung = **DSGVO** zum 25. Mai 2018, ändern sich die Datenschutzvorschriften in Europa. Auch für bereits laufende (medizinische) Forschungsvorhaben (im Folgenden „Studien“ genannt), ergeben sich dadurch neue Anforderungen an die Verarbeitung personenbezogener Daten.

Der in der Patienteninformation und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen Studie beschriebene Umgang mit Ihren Daten gilt weiterhin. **Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der DSGVO festgelegten Rechte informiert** (Artikel 12 ff. DSGVO):

Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DSGVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis. Bei Arzneimittel-Studien ist zusätzlich das Arzneimittelgesetz Rechtsgrundlage, bei Medizinprodukte-Studien entsprechend das Medizinproduktegesetz anzuwenden. Zeitgleich mit der DSGVO tritt in Deutschland das überarbeitete Bundesdatenschutzgesetz (BDSG-neu) in Kraft.

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff. DSGVO, §§ 32 ff. BDSG-neu):

Recht auf Auskunft

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer *kostenfreien* Kopie) (Artikel 15 DSGVO, §§34 und 57 BDSG-neu).

Recht auf Berichtigung

Sie haben das Recht, Sie betreffende unrichtige personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DSGVO, § 58 BDSG-neu).

¹ Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)

Recht auf Löschung

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DSGVO, §§ 35 und 58 BDSG-neu).

Recht auf Einschränkung der Verarbeitung

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DSGVO, § 58 BDSG-neu).

Recht auf Datenübertragbarkeit

Sie haben das Recht, die sie betreffenden personenbezogenen Daten, die sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie / klinische Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DSGVO).

Widerspruchsrecht

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DSGVO, § 36 BDSG-neu). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung

Die Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DSGVO, § 51 BDSG-neu).

Sie haben das Recht, ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Im Falle des Widerrufs müssen Ihre personenbezogenen Daten grundsätzlich gelöscht werden (Artikel 7, Absatz 3 DSGVO, § 51 Absatz 3 BDSG-neu). Es gibt allerdings Ausnahmen, nach denen die bis zum Zeitpunkt des Widerrufs erhobenen Daten weiter verarbeitet werden dürfen, z.B. wenn die weitere Datenverarbeitung zur Erfüllung einer rechtlichen Verpflichtung erforderlich ist (DSGVO Art. 17 Abs. 3 b).

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums. Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DSGVO verstößt:

Datenschutz: Kontaktdaten Studienleitung

Verantwortlicher für die Datenverarbeitung (Studienleiter/Prüfer/Klinikleitung)	
Name:	Prof. Dr. med. Berthold Langguth PD. Dr. Martin Schecklmann Dr. Patrick Neff
Adresse:	Universitätsstraße 84, 93053 Regensburg
Telefon:	0941 / 941-1256 0941 / 941-2054 0941 / 941-1557
E-Mail:	berthold.langguth@medbo.de martin.schecklmann@medbo.de patrick.neff@ukr.de
Datenschutzbeauftragter	
Name:	Jan von Hassel
Adresse:	93040 Regensburg
Telefon:	0941 / 943-5373
E-Mail:	datenschutzbeauftragter@ur.de
Landesbeauftragter für den Datenschutz	
Name:	Bayerischer Landesbeauftragter für Datenschutz Prof. Dr. Thomas Petri
Adresse:	Postfach 22 12 19, 80502 München
Telefon:	089/212672-0
E-Mail:	poststelle@datenschutz-bayern.de

Name in Druckschrift

Datum

Unterschrift

7 Literaturverzeichnis

Quellenverzeichnis

- Adjamian, P., Hall, D. A., Palmer, A. R., Allan, T. W. & Langers, D. R. M. (2014) „Neuroanatomical abnormalities in chronic tinnitus in the human brain“, *Neuroscience and biobehavioral reviews*, Vol. 45, S. 119–133 [Online]. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.05.013.
- Aldhafeeri, F. M., Mackenzie, I., Kay, T., Alghamdi, J. & Sluming, V. (2012) „Neuroanatomical correlates of tinnitus revealed by cortical thickness analysis and diffusion tensor imaging“, *Neuroradiology*, Vol. 54, No. 8, S. 883–892 [Online]. DOI: 10.1007/s00234-012-1044-6.
- Argstatter, H., Krick, C. & Bolay, H. V. (2008) „Musiktherapie bei chronisch-tonalem Tinnitus. Heidelberger Modell evidenzbasierter Musiktherapie“, *HNO*, Vol. 56, No. 7, S. 678–685.
- Balkenhol, T., Wallhäusser-Franke, E. & Delb, W. (2013) „Psychoacoustic tinnitus loudness and tinnitus-related distress show different associations with oscillatory brain activity“, *PloS one*, Vol. 8, No. 1, e53180.
- Betz, L. T., Mühlberger, A., Langguth, B. & Schecklmann, M. (2017) „Stress Reactivity in Chronic Tinnitus“, *Scientific reports*, Vol. 7, 41521.
- Bhatt, J. M., Lin, H. W. & Bhattacharyya, N. (2016) „Prevalence, Severity, Exposures, and Treatment Patterns of Tinnitus in the United States“, *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, Vol. 142, No. 10, S. 959–965 [Online]. DOI: 10.1001/jamaoto.2016.1700.
- Biesinger, E., Heiden, C., Greimel, V., Lendle, T., Höing, R. & Albegger, K. (1998) „Strategien in der ambulanten Behandlung des Tinnitus“, *HNO*, Vol. 46, No. 2, S. 157–169.
- Biesinger, E. & Iro, H. (2005) *Tinnitus*, [New York], Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Biswas, R., Lugo, A., Akeroyd, M. A., Schlee, W., Gallus, S. & Hall, D. A. (2022) „Tinnitus prevalence in Europe: a multi-country cross-sectional population study“, *The Lancet Regional Health - Europe*, Vol. 12, S. 100250 [Online]. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100250.

- Boyen, K., Langers, D. R. M., Kleine, E. de & van Dijk, P. (2013) „Gray matter in the brain: differences associated with tinnitus and hearing loss“, *Hearing research*, Vol. 295, S. 67–78 [Online]. DOI: 10.1016/j.heares.2012.02.010.
- Bradley, M. M. & Lang, P. J. (1994) „Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential“, *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, Vol. 25, No. 1, S. 49–59.
- Brainard, D. H. (1997) „The Psychophysics Toolbox“, *Spatial Vision*, Vol. 10, No. 4, S. 433–436.
- Brüggemann, P., Szczepek, A. J., Kleinjung, T., Ojo, M. & Mazurek, B. (2017) „Validierung der deutschen Version des Tinnitus Functional Index (TFI)“, *Laryngo-rhino-otologie*, Vol. 96, No. 9, S. 615–619.
- Cardinale, F., Chinnici, G., Bramerio, M., Mai, R., Sartori, I., Cossu, M., Lo Russo, G., Castana, L., Colombo, N., Caborni, C., Momi, E. de & Ferrigno, G. (2014) „Validation of FreeSurfer-estimated brain cortical thickness: comparison with histologic measurements“, *Neuroinformatics*, Vol. 12, No. 4, S. 535–542 [Online]. DOI: 10.1007/s12021-014-9229-2.
- Cole, S. R. & Voytek, B. (2017) „Brain Oscillations and the Importance of Waveform Shape“, *Trends in cognitive sciences*, Vol. 21, No. 2, S. 137–149.
- Dale, A. M., Fischl, B. & Sereno, M. I. (1999) „Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction“, *NeuroImage*, Vol. 9, No. 2, S. 179–194.
- Danner, D., Rammstedt, B., Bluemke, M., Treiber, L., Berres, S., Soto, C. & John, O. (2019) *Die deutsche Version des Big Five Inventory 2 (BFI-2)*.
- Diesch, E., Andermann, M., Flor, H. & Rupp, A. (2010) „Functional and structural aspects of tinnitus-related enhancement and suppression of auditory cortex activity“, *NeuroImage*, Vol. 50, No. 4, S. 1545–1559 [Online]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.067.
- Draganova, R., Ross, B., Wollbrink, A. & Pantev, C. (2008) „Cortical steady-state responses to central and peripheral auditory beats“, *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, Vol. 18, No. 5, S. 1193–1200.
- Ducene, C., Thill, M. P., Kamysz, G., Mihaéla Horoi & Lurquin, P. (2018) *Comparison of two tinnitus acoustic therapies using either lateral inhibition or awareness*.

- Durai, M. & Searchfield, G. (2016) „Anxiety and depression, personality traits relevant to tinnitus: A scoping review“, *International journal of audiology*, Vol. 55, No. 11, S. 605–615.
- Eggermont, J. J. & Komiya, H. (2000) „Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood“, *Hearing research*, Vol. 142, 1-2, S. 89–101 [Online]. DOI: 10.1016/s0378-5955(00)00024-1.
- Eggermont, J. J. & Roberts, L. E. (2004) „The neuroscience of tinnitus“, *Trends in neurosciences*, Vol. 27, No. 11, S. 676–682.
- Eggermont, J. J. & Roberts, L. E. (2015) „Tinnitus: animal models and findings in humans“, *Cell and tissue research*, Vol. 361, No. 1, S. 311–336.
- Ferree, T., Clay, M. & Tucker, D. (2001) „The spatial resolution of scalp EEG“, *Neurocomputing*, 38-40, S. 1209–1216.
- Fischl, B., Sereno, M. I. & Dale, A. M. (1999) „Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system“, *NeuroImage*, Vol. 9, No. 2, S. 195–207.
- Fletcher, H. (1940) „Auditory Patterns“, *Reviews of Modern Physics*, Vol. 12, No. 1, S. 47–65.
- Fliege, H., Rose, M., Arck, P., Levenstein, S. & Klapp, B. F. (2001) „Validierung des „Perceived Stress Questionnaire“ (PSQ) an einer deutschen Stichprobe“, *Diagnostica*, Vol. 47, No. 3, S. 142–152.
- Fliege, H., Rose, M., Arck, P., Levenstein, S. & Klapp, B. F. (2009) *PSQ - Perceived Stress Questionnaire*.
- Fournier, P., Cuvillier, A.-F., Gallego, S., Paolino, F., Paolino, M., Quemar, A., Londero, A. & Norena, A. (2018) „A New Method for Assessing Masking and Residual Inhibition of Tinnitus“, *Trends in hearing*, Vol. 22, 2331216518769996.
- Frank, G., Kleinjung, T., Landgrebe, M., Vielsmeier, V., Steffenhagen, C., Burger, J., Frank, E., Vollberg, G., Hajak, G. & Langguth, B. (2010) „Left temporal low-frequency rTMS for the treatment of tinnitus: clinical predictors of treatment outcome--a retrospective study“, *European Journal of Neurology*, Vol. 17, No. 7, S. 951–956 [Online]. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02956.x.
- Gerken, G. M. (1996) „Central tinnitus and lateral inhibition: an auditory brainstem model“, *Hearing research*, Vol. 97, 1-2, S. 75–83.

- Haider, H. F., Bojić, T., Ribeiro, S. F., Paço, J., Hall, D. A. & Szczepek, A. J. (2018) „Pathophysiology of Subjective Tinnitus: Triggers and Maintenance“, *Frontiers in neuroscience*, Vol. 12, S. 866.
- Hall, D. A., Láinez, M. J. A., Newman, C. W., Sanchez, T. G., Egler, M., Tennigkeit, F., Koch, M. & Langguth, B. (2011) „Treatment options for subjective tinnitus: self reports from a sample of general practitioners and ENT physicians within Europe and the USA“, *BMC health services research*, Vol. 11, No. 302, S. 1–15.
- Hänggi, P. (2002) „Stochastic Resonance in Biology How Noise Can Enhance Detection of Weak Signals and Help Improve Biological Information Processing“, *ChemPhysChem*, Vol. 3, No. 3, S. 285.
- Härter, M., Maurischat, C., Weske, G., Laszig, R. & Berger, M. (2004) „Psychische Belastungen und Einschränkungen der Lebensqualität bei Patienten mit Tinnitus“, *HNO*, Vol. 52, No. 2, S. 125–131.
- Hébert, S., Canlon, B. & Hasson, D. (2012) „Emotional exhaustion as a predictor of tinnitus“, *Psychotherapy and psychosomatics*, Vol. 81, No. 5, S. 324–326.
- Hébert, S., Canlon, B., Hasson, D., Magnusson Hanson, L. L., Westerlund, H. & Theorell, T. (2012) „Tinnitus severity is reduced with reduction of depressive mood--a prospective population study in Sweden“, *PloS one*, Vol. 7, No. 5, e37733.
- Henry, J. A., Roberts, L. E., Ellingson, R. M. & Thielman, E. J. (2013) „Computer-automated tinnitus assessment: noise-band matching, maskability, and residual inhibition“, *Journal of the American Academy of Audiology*, Vol. 24, No. 6, S. 486–504.
- Herrmann, C. S. & Knight, R. T. (2001) „Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations“, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Vol. 25, No. 6, S. 465–476.
- Hong, S. K., Park, S., Ahn, M.-H. & Min, B.-K. (2016) „Top-down and bottom-up neurodynamic evidence in patients with tinnitus“, *Hearing research*, Vol. 342, S. 86–100.
- Ismail Aytac, Elif Baysal, Secaattin Gulsen, Koray Tumuklu, Cengiz Durucu, LÃ¼tfi Semih Mumbuc & MUzaffer Kanlikama (2017) „Masking Treatment and its Effect on Tinnitus Parameters“, *The International Tinnitus Journal*, Vol. 21, No. 2, S. 83–89 [Online]. Verfügbar unter <https://www.tinnitusjournal.com/articles/masking-treatment-and-its-effect-on-tinnitus-parameters-8167.html>.

- Ivansic, D., Palm, J., Pantev, C., Brüggemann, P., Mazurek, B., Guntinas-Lichius, O. & Dobel, C. (2022) „Prediction of treatment outcome in patients suffering from chronic tinnitus - from individual characteristics to early and long-term change“, *Journal of psychosomatic research*, Vol. 157, S. 110794 [Online]. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2022.110794.
- Jasper, H. H. (1991) „History of the Early Development of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology at the Montreal Neurological Institute: The First 25 Years 1939-1964“, *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, Vol. 18, S4, S. 533–548.
- Kahlbrock, N. & Weisz, N. (2008) „Transient reduction of tinnitus intensity is marked by concomitant reductions of delta band power“, *BMC biology*, Vol. 6, No. 4.
- Kalogianni, K., Munck, J. C. de, Nolte, G., Vardy, A. N., van der Helm, F. C. T. & Daffertshofer, A. (2018) „Spatial resolution for EEG source reconstruction-A simulation study on SEPs“, *Journal of neuroscience methods*, Vol. 301, S. 9–17.
- King, R. O. C., Singh Shekhawat, G., King, C., Chan, E., Kobayashi, K. & Searchfield, G. D. (2021) „The Effect of Auditory Residual Inhibition on Tinnitus and the Electroencephalogram“, *Ear and hearing*, Vol. 42, No. 1, S. 130–141.
- Klein, A. & Tourville, J. (2012) „101 labeled brain images and a consistent human cortical labeling protocol“, *Frontiers in neuroscience*, Vol. 6, S. 171.
- Kleinjung, T., Fischer, B., Langguth, B., Sand, P., Hajak, G., Dvorakova, J. & Eichhammer, P. (2007) „Validierung einer deutschsprachigen Version des „Tinnitus Handicap Inventory““, *Psychiatrische Praxis*, Vol. 34, S 1, S. 140–142.
- Kleinstäuber, M., Weise, C., Andersson, G. & Probst, T. (2018) „Personality traits predict and moderate the outcome of Internet-based cognitive behavioural therapy for chronic tinnitus“, *International journal of audiology*, Vol. 57, No. 7, S. 538–544.
- Koops, E. A., Kleine, E. de & van Dijk, P. (2020) „Gray matter declines with age and hearing loss, but is partially maintained in tinnitus“, *Scientific Reports*, Vol. 10, No. 1, S. 21801 [Online]. DOI: 10.1038/s41598-020-78571-0.
- Krauss, P., Schilling, A., Tziridis, K. & Schulze, H. (2019) „Modelle der Tinnitusentstehung : Von der Cochlea zum Kortex“, *HNO*, Vol. 67, No. 3, S. 172–177.
- Landgrebe, M., Azevedo, A., Baguley, D., Bauer, C., Cacace, A., Coelho, C., Dornhoffer, J., Figueiredo, R., Flor, H., Hajak, G., van de Heyning, P., Hiller, W., Khedr, E., Kleinjung, T., Koller, M., Lainez, J. M., Londero, A., Martin, W. H.,

- Mennemeier, M., Piccirillo, J., Ridder, D. de, Rupprecht, R., Searchfield, G., Vanneste, S., Zeman, F. & Langguth, B. (2012) „Methodological aspects of clinical trials in tinnitus: a proposal for an international standard“, *Journal of psychosomatic research*, Vol. 73, No. 2, S. 112–121.
- Landgrebe, M., Zeman, F., Koller, M., Eberl, Y., Mohr, M., Reiter, J., Staudinger, S., Hajak, G. & Langguth, B. (2010) „The Tinnitus Research Initiative (TRI) database: a new approach for delineation of tinnitus subtypes and generation of predictors for treatment outcome“, *BMC medical informatics and decision making*, Vol. 10, S. 42.
- Langguth, B., Goodey, R., Azevedo, A., Bjorne, A., Cacace, A., Crocetti, A., Del Bo, L., Ridder, D. de, Diges, I., Elbert, T., Flor, H., Herraiz, C., Ganz Sanchez, T., Eichhammer, P., Figueiredo, R., Hajak, G., Kleinjung, T., Landgrebe, M., Londero, A., Lainez, M. J. A., Mazzoli, M., Meikle, M. B., Melcher, J., Rauschecker, J. P., Sand, P. G., Struve, M., van de Heyning, P., van Dijk, P. & Vergara, R. (2007) „Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006“, *Progress in brain research*, Vol. 166, S. 525–536.
- Langguth, B., Kreuzer, P. M., Kleinjung, T. & Ridder, D. de (2013) „Tinnitus: causes and clinical management“, *The Lancet Neurology*, Vol. 12, No. 9, S. 920–930 [Online]. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70160-1.
- Langguth, B., Landgrebe, M., Kleinjung, T., Sand, G. P. & Hajak, G. (2011) „Tinnitus and depression“, *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, Vol. 12, No. 7, S. 489–500.
- Leaver, A. M., Seydell-Greenwald, A., Turesky, T. K., Morgan, S., Kim, H. J. & Rauschecker, J. P. (2012) „Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress“, *Frontiers in Systems Neuroscience*, Vol. 6, S. 21 [Online]. DOI: 10.3389/fnsys.2012.00021.
- Lehner, A., Schecklmann, M., Landgrebe, M., Kreuzer, P. M., Poepl, T. B., Frank, E., Vielsmeier, V., Kleinjung, T., Rupprecht, R. & Langguth, B. (2012) „Predictors for rTMS response in chronic tinnitus“, *Frontiers in Systems Neuroscience*, Vol. 6, S. 11 [Online]. DOI: 10.3389/fnsys.2012.00011.
- Leiner, D. J. *Leiner, D.J. (2016) SoSci Survey (Version 3.1.04) [Computer Software] (3.1.04) [Computerprogramm].* Verfügbar unter www.soscisurvey.de.

- Li, L. P. H., Shiao, A. S., Chen, L. F., Niddam, D. M., Chang, S. Y., Lien, C. F., Lee, S. K. & Hsieh, J. C. (2006) „Healthy-side dominance of middle- and long-latency neuromagnetic fields in idiopathic sudden sensorineural hearing loss“, *The European journal of neuroscience*, Vol. 24, No. 3, S. 937–946 [Online]. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04961.x.
- Liem, F., Zaehle, T., Burkhard, A., Jäncke, L. & Meyer, M. (2012) „Cortical thickness of supratemporal plane predicts auditory N1 amplitude“, *Neuroreport*, Vol. 23, No. 17, S. 1026–1030.
- Lockwood, A. H., Salvi, R. J. & Burkard, R. F. (2002) „Tinnitus“, *The New England journal of medicine*, Vol. 347, No. 12, S. 904–910.
- M Kleiner, D Brainard, Denis Pelli, A Ingling, R Murray & C Broussard (2007) „What's new in psychtoolbox-3“, *Perception*, Vol. 36, No. 14, S. 1–16 [Online]. Verfügbar unter <https://nyuscholars.nyu.edu/en/publications/whats-new-in-psychtoolbox-3>.
- M. Meyer, M. Luethi, P. Neff, N. Langer & S. Büchi (2014) „Disentangling Tinnitus Distress and Tinnitus Presence by Means of EEG Power Analysis“, *undefined* [Online]. Verfügbar unter <https://www.semanticscholar.org/paper/Disentangling-Tinnitus-Distress-and-Tinnitus-by-of-Meyer-Luethi/4e1bcc7de0fab6898ad81e3028e8506cea8224e8>.
- Mazurek, B., Hesse, G., Lahmann Claas, Dobel Christian, Langguth, B., Peroz, I., Delb, W., Goebel, G., Kröner-Herwig, B., Reißhauer, A., Trollmann, R., Limberger, A., Zahnert, T., Löhler, J., Rudolph, M., Biesinger, E., Seidler, H. & Zeh, R. (2021) *AWMF (2021) S3-Leitlinie 017/064: Chronischer Tinnitus* [Online]. Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-064l_S3_Chronischer_Tinnitus_2021-09_1.pdf.
- McCormack, A., Edmondson-Jones, M., Fortnum, H., Dawes, P., Middleton, H., Munro, K. J. & Moore, D. R. (2014) „The prevalence of tinnitus and the relationship with neuroticism in a middle-aged UK population“, *Journal of psychosomatic research*, Vol. 76, No. 1, S. 56–60.
- McCormack, A., Edmondson-Jones, M., Somerset, S. & Hall, D. (2016) „A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity“, *Hearing research*, Vol. 337, S. 70–79.
- Meikle, M. B., Henry, J. A., Griest, S. E., Stewart, B. J., Abrams, H. B., McArdle, R., Myers, P. J., Newman, C. W., Sandridge, S., Turk, D. C., Folmer, R. L., Frederick, E. J., House, J. W., Jacobson, G. P., Kinney, S. E., Martin, W. H., Nagler, S. M.,

- Reich, G. E., Searchfield, G., Sweetow, R. & Vernon, J. A. (2012) „The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus“, *Ear and hearing*, Vol. 33, No. 2, S. 153–176.
- Meyer, M., Neff, P., Liem, F., Kleinjung, T., Weidt, S., Langguth, B. & Schecklmann, M. (2016) „Differential tinnitus-related neuroplastic alterations of cortical thickness and surface area“, *Hearing research*, Vol. 342, S. 1–12 [Online].
DOI: 10.1016/j.heares.2016.08.016.
- Neff, P., Michels, J., Meyer, M., Schecklmann, M., Langguth, B. & Schlee, W. (2017) „10 Hz Amplitude Modulated Sounds Induce Short-Term Tinnitus Suppression“, *Frontiers in aging neuroscience*, Vol. 9, S. 130.
- Neff, P., Zielonka, L., Meyer, M., Langguth, B., Schecklmann, M. & Schlee, W. (2019) „Comparison of Amplitude Modulated Sounds and Pure Tones at the Tinnitus Frequency: Residual Tinnitus Suppression and Stimulus Evaluation“, *Trends in hearing*, Vol. 23, 2331216519833841.
- Nelting, M., Rienhoff, N. K., Hesse, G. & Lamparter, U. (2002) „Die Erfassung des subjektiven Leidens unter Hyperakusis mit einem Selbstbeurteilungsbogen zur Geräuschüberempfindlichkeit (GUF)“, *Laryngo- rhino- otologie*, Vol. 81, No. 5, S. 327–334.
- Neuschwander, P., Hänggi, J., Zekveld, A. A. & Meyer, M. (2019) „Cortical thickness of left Heschl's gyrus correlates with hearing acuity in adults - A surface-based morphometry study“, *Hearing research*, Vol. 384, S. 107823 [Online].
DOI: 10.1016/j.heares.2019.107823.
- Newman, C. W. & Sandridge, S. A. (2012) „A comparison of benefit and economic value between two sound therapy tinnitus management options“, *Journal of the American Academy of Audiology*, Vol. 23, No. 2, S. 126–138.
- Newman, C. W., Sandridge, S. A. & Jacobson, G. P. (1998) „Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome“, *Journal of the American Academy of Audiology*, Vol. 9, No. 2, S. 153–160.
- Norena, A., Micheyl, C., Chéry-Croze, S. & Collet, L. (2002) „Psychoacoustic characterization of the tinnitus spectrum: implications for the underlying mechanisms of tinnitus“, *Audiology & neuro-otology*, Vol. 7, No. 6, S. 358–369.
- Okamoto, H. (2018) „Manipulation of Auditory Inputs as Rehabilitation Therapy for Maladaptive Auditory Cortical Reorganization“, *Neural plasticity*, Vol. 2018, S. 2546250.

- Okamoto, H., Kakigi, R., Gunji, A., Kubo, T. & Pantev, C. (2005) „The dependence of the auditory evoked N1m decrement on the bandwidth of preceding notch-filtered noise“, *The European journal of neuroscience*, Vol. 21, No. 7, S. 1957–1961.
- Okamoto, H., Ross, B., Kakigi, R., Kubo, T. & Pantev, C. (2004) „N1m recovery from decline after exposure to noise with strong spectral contrasts“, *Hearing research*, Vol. 196, 1-2, S. 77–86.
- Okamoto, H., Stracke, H., Stoll, W. & Pantev, C. (2010) „Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 107, No. 3, S. 1207–1210.
- 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*, Vol. 2011, S. 156869.
- Pantev, C., Okamoto, H., Ross, B., Stoll, W., Ciurlia-Guy, E., Kakigi, R. & Kubo, T. (2004) „Lateral inhibition and habituation of the human auditory cortex“, *The European journal of neuroscience*, Vol. 19, No. 8, S. 2337–2344.
- Penner, M. J. (1990) „An estimate of the prevalence of tinnitus caused by spontaneous otoacoustic emissions“, *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*, Vol. 116, No. 4, S. 418–423.
- Pilgramm, M., Rychlick, R., Lebisch, H., Siedentop, H., Goebel, G. & Kirchhoff, D. (2000) „Tinnitus in the Federal Republic of Germany: A representative epidemiological study“, in, S. 64–67.
- Ratnayake, S. A. B., Jayarajan, V. & Bartlett, J. (2009) „Could an underlying hearing loss be a significant factor in the handicap caused by tinnitus?“, *Noise & health*, Vol. 11, No. 44, S. 156–160 [Online]. DOI: 10.4103/1463-1741.53362.
- Reavis, K. M., Rothholtz, V. S., Tang, Q., Carroll, J. A., Djalilian, H. & Zeng, F.-G. (2012) „Temporary suppression of tinnitus by modulated sounds“, *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO*, Vol. 13, No. 4, S. 561–571.
- Ridder, D. de, Elgoyhen, A. B., Romo, R. & Langguth, B. (2011) „Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 108, No. 20, S. 8075–8080.

- Ridder, D. de, Schlee, W., Vanneste, S., Londero, A., Weisz, N., Kleinjung, T., Shekhawat, G. S., Elgoyhen, A. B., Song, J.-J., Andersson, G., Adhia, D., Azevedo, A. A. de, Baguley, D. M., Biesinger, E., Binetti, A. C., Del Bo, L., Cederroth, C. R., Cima, R., Eggermont, J. J., Figueiredo, R., Fuller, T. E., Gallus, S., Gilles, A., Hall, D. A., van de Heyning, P., Hoare, D. J., Khedr, E. M., Kikidis, D., Kleinstaeuber, M., Kreuzer, P. M., Lai, J.-T., Lainez, J. M., Landgrebe, M., Li, L. P.-H., Lim, H. H., Liu, T.-C., Lopez-Escamez, J. A., Mazurek, B., Moller, A. R., Neff, P., Pantev, C., Park, S. N., Piccirillo, J. F., Poepl, T. B., Rauschecker, J. P., Salvi, R., Sanchez, T. G., Schecklmann, M., Schiller, A., Searchfield, G. D., Tyler, R., Vielsmeier, V., Vlaeyen, J. W. S., Zhang, J., Zheng, Y., Nora, M. de & Langguth, B. (2021) „Tinnitus and tinnitus disorder: Theoretical and operational definitions (an international multidisciplinary proposal)“, *Progress in brain research*, Vol. 260, S. 1–25 [Online]. DOI: 10.1016/bs.pbr.2020.12.002.
- Ridder, D. de, Vanneste, S., Langguth, B. & Llinas, R. (2015) „Thalamocortical Dysrhythmia: A Theoretical Update in Tinnitus“, *Frontiers in neurology*, Vol. 6, S. 124.
- Riha, C., Güntensperger, D., Kleinjung, T. & Meyer, M. (2020) „Accounting for Heterogeneity: Mixed-Effects Models in Resting-State EEG Data in a Sample of Tinnitus Sufferers“, *Brain topography*, Vol. 33, No. 4, S. 413–424.
- Roberts, L. E., Moffat, G., Baumann, M., Ward, L. M. & Bosnyak, D. J. (2008) „Residual inhibition functions overlap tinnitus spectra and the region of auditory threshold shift“, *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO*, Vol. 9, No. 4, S. 417–435.
- Roberts, L. E., Moffat, G. & Bosnyak, D. J. (2006) „Residual inhibition functions in relation to tinnitus spectra and auditory threshold shift“, *Acta oto-laryngologica*, Vol. 126, S556, S. 27–33.
- Romei, V., Brodbeck, V., Michel, C., Amedi, A., Pascual-Leone, A. & Thut, G. (2008) „Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas“, *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, Vol. 18, No. 9, S. 2010–2018.
- Savvas, E., Heslinga, K. & Rudack, C. (2019) *Tinnitus suppression by use of lateral inhibition in cochlear implant patients*.
- Schaette, R. & Kempter, R. (2006) „Development of tinnitus-related neuronal hyperactivity through homeostatic plasticity after hearing loss: a computational

- model“, *The European journal of neuroscience*, Vol. 23, No. 11, S. 3124–3138 [Online]. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04774.x.
- Schaette, R., König, O., Hornig, D., Gross, M. & Kempner, R. (2010) „Acoustic stimulation treatments against tinnitus could be most effective when tinnitus pitch is within the stimulated frequency range“, *Hearing research*, Vol. 269, 1-2, S. 95–101.
- Schecklmann, M., Lehner, A., Poepl, T. B., Kreuzer, P. M., Rupprecht, R., Rackl, J., Burger, J., Frank, E., Hajak, G., Langguth, B. & Landgrebe, M. (2013) „Auditory cortex is implicated in tinnitus distress: a voxel-based morphometry study“, *Brain Structure and Function*, Vol. 218, No. 4, S. 1061–1070 [Online]. DOI: 10.1007/s00429-013-0520-z.
- Schecklmann, M., Vielsmeier, V., Steffens, T., Landgrebe, M., Langguth, B. & Kleinjung, T. (2012) „Relationship between Audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of tinnitus generation“, *PloS one*, Vol. 7, No. 4, e34878.
- Schlee, W., Mueller, N., Hartmann, T., Keil, J., Lorenz, I. & Weisz, N. (2009) „Mapping cortical hubs in tinnitus“, *BMC biology*, Vol. 7, S. 80 [Online]. DOI: 10.1186/1741-7007-7-80.
- Schlee, W., Schecklmann, M., Lehner, A., Kreuzer, P. M., Vielsmeier, V., Poepl, T. B. & Langguth, B. (2014) „Reduced variability of auditory alpha activity in chronic tinnitus“, *Neural plasticity*, Vol. 2014, S. 436146.
- Schlee, W., Weisz, N., Bertrand, O., Hartmann, T. & Elbert, T. (2008) „Using auditory steady state responses to outline the functional connectivity in the tinnitus brain“, *PloS one*, Vol. 3, No. 11, e3720 [Online]. DOI: 10.1371/journal.pone.0003720.
- Schneider, P., Andermann, M., Wengenroth, M., Goebel, R., Flor, H., Rupp, A. & Diesch, E. (2009) „Reduced volume of Heschl's gyrus in tinnitus“, *NeuroImage*, Vol. 45, No. 3, S. 927–939 [Online]. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.12.045.
- Schoiswohl, S., Agrawal, K., Simoes, J., Neff, P., Schlee, W., Langguth, B. & Schecklmann, M. (2019) „RTMS parameters in tinnitus trials: a systematic review“, *Scientific Reports*, Vol. 9, No. 1, S. 12190 [Online]. DOI: 10.1038/s41598-019-48750-9.
- Schoiswohl, S., Arnds, J., Schecklmann, M., Langguth, B., Schlee, W. & Neff, P. (2019) „Amplitude Modulated Noise for Tinnitus Suppression in Tonal and Noise-Like Tinnitus“, *Audiology & neuro-otology*, Vol. 24, No. 6, S. 309–321.

- Schoisswohl, S., Schecklmann, M., Langguth, B., Schlee, W. & Neff, P. (2021) „Neurophysiological correlates of residual inhibition in tinnitus: Hints for trait-like EEG power spectra“, *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, Vol. 132, No. 7, S. 1694–1707.
- Searchfield, G. D., Durai, M. & Linford, T. (2017) „A State-of-the-Art Review: Personalization of Tinnitus Sound Therapy“, *Frontiers in psychology*, Vol. 8, S. 1599.
- Sedley, W., Gander, P. E., Kumar, S., Oya, H., Kovach, C. K., Nourski, K. V., Kawasaki, H., Howard, M. A. & Griffiths, T. D. (2015) „Intracranial Mapping of a Cortical Tinnitus System using Residual Inhibition“, *Current biology : CB*, Vol. 25, No. 9, S. 1208–1214.
- Sedley, W., Teki, S., Kumar, S., Barnes, G. R., Bamiou, D.-E. & Griffiths, T. D. (2012) „Single-subject oscillatory γ responses in tinnitus“, *Brain : a journal of neurology*, Vol. 135, Pt 10, S. 3089–3100.
- Simoès, J., Neff, P., Schoisswohl, S., Bulla, J., Schecklmann, M., Harrison, S., Vesala, M., Langguth, B. & Schlee, W. (2019) „Toward Personalized Tinnitus Treatment: An Exploratory Study Based on Internet Crowdsensing“, *Frontiers in Public Health*, Vol. 7, S. 157 [Online]. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00157.
- Simoès, J. P., Daoud, E., Shabbir, M., Amanat, S., Assouly, K., Biswas, R., Casolani, C., Dode, A., Enzler, F., Jacquemin, L., Joergensen, M., Kok, T., Liyanage, N., Lourenco, M., Makani, P., Mehdi, M., Ramadhani, A. L., Riha, C., Santacruz, J. L., Schiller, A., Schoisswohl, S., Trpchevska, N. & Genitsaridi, E. (2021) „Multidisciplinary Tinnitus Research: Challenges and Future Directions From the Perspective of Early Stage Researchers“, *Frontiers in Aging Neuroscience*, Vol. 13, S. 647285 [Online]. DOI: 10.3389/fnagi.2021.647285.
- Simões, J., Schlee, W., Schecklmann, M., Langguth, B., Farahmand, D. & Neff, P. (2019) „Big Five Personality Traits are Associated with Tinnitus Improvement Over Time“, *Scientific Reports*, Vol. 9, No. 1, S. 18234 [Online]. DOI: 10.1038/s41598-019-53845-4.
- Stein, A., Engell, A., Junghoefer, M., Wunderlich, R., Lau, P., Wollbrink, A., Rudack, C. & Pantev, C. (2015) „Inhibition-induced plasticity in tinnitus patients after repetitive exposure to tailor-made notched music“, *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, Vol. 126, No. 5, S. 1007–1015.

- Stein, A., Wunderlich, R., Lau, P., Engell, A., Wollbrink, A., Shaykevich, A., Kuhn, J.-T., Holling, H., Rudack, C. & Pantev, C. (2016) „Clinical trial on tonal tinnitus with tailor-made notched music training“, *BMC neurology*, Vol. 16, S. 38.
- Stobik, C., Weber, R. K., Münte, T. F., Walter, M. & Frommer, J. (2005) „Evidence of psychosomatic influences in compensated and decompensated tinnitus“, *International journal of audiology*, Vol. 44, No. 6, S. 370–378.
- Strumila, R., Lengvenytė, A., Vainutienė, V. & Lesinskas, E. (2017) „The role of questioning environment, personality traits, depressive and anxiety symptoms in tinnitus severity perception“, *Psychiatric Quarterly*, Vol. 88, No. 4, S. 865–877 [Online]. DOI: 10.1007/s11126-017-9502-2.
- Teismann, H., Okamoto, H. & Pantev, C. (2011) „Short and intense tailor-made notched music training against tinnitus: the tinnitus frequency matters“, *PLoS one*, Vol. 6, No. 9, e24685.
- Terry, A. M., Jones, D. M., Davis, B. R. & Slater, R. (1983) „Parametric studies of tinnitus masking and residual inhibition“, *British journal of audiology*, Vol. 17, No. 4, S. 245–256.
- Thut, G., Schyns, P. G. & Gross, J. (2011) „Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain“, *Frontiers in Psychology*, Vol. 2, S. 170 [Online]. DOI: 10.3389/fpsyg.2011.00170.
- Turrigiano, G. G. & Nelson, S. B. (2004) „Homeostatic plasticity in the developing nervous system“, *Nature reviews. Neuroscience*, Vol. 5, No. 2, S. 97–107.
- van der Loo, E., Gais, S., Congedo, M., Vanneste, S., Plazier, M., Menovsky, T., van de Heyning, P. & Ridder, D. de (2009) „Tinnitus intensity dependent gamma oscillations of the contralateral auditory cortex“, *PLoS one*, Vol. 4, No. 10, e7396.
- van Munster, J. J. C. M., van der Valk, W. H., Stegeman, I., Liefink, A. F. & Smit, A. L. (2020) „The Relationship of Tinnitus Distress With Personality Traits: A Systematic Review“, *Frontiers in Neurology*, Vol. 11, S. 225 [Online]. DOI: 10.3389/fneur.2020.00225.
- Vernon, J. (1977) „Attempts to relieve tinnitus“, *Journal of the American Audiology Society*, Vol. 2, No. 4, S. 124–131.
- Waechter, S. (2021) „Association between hearing status and tinnitus distress“, *Acta oto-laryngologica*, Vol. 141, No. 4, S. 381–385.
- Wei, X., Lv, H., Chen, Q., Wang, Z., Liu, C., Zhao, P., Gong, S., Yang, Z. & Wang, Z. (2021) „Cortical Thickness Alterations in Patients With Tinnitus Before and After

- Sound Therapy: A Surface-Based Morphometry Study“, *Frontiers in neuroscience*, Vol. 15, S. 633364.
- Weisz, N., Dohrmann, K. & Elbert, T. (op. 2007) „The relevance of spontaneous activity for the coding of the tinnitus sensation“, in *Tinnitus: Pathophysiology and treatment*, Amsterdam, Oxford, Elsevier, S. 61–70.
- Weisz, N. & Langguth, B. (2010) „Kortikale Plastizität und Veränderungen bei Tinnitus: Therapeutische Optionen“, *HNO*, Vol. 58, No. 10, S. 983–989.
- 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*, Vol. 2, No. 6, e153.
- Yoo, H. B., Ridder, D. de & Vanneste, S. (2016) „The Importance of Aging in Gray Matter Changes Within Tinnitus Patients Shown in Cortical Thickness, Surface Area and Volume“, *Brain Topography*, Vol. 29, No. 6, S. 885–896 [Online]. DOI: 10.1007/s10548-016-0511-5.
- Zenner, H. P., Zalaman, I. & Birbaumer, N. (2005) „Tinnitussensitivierung (-sensibilisierung) als neurophysiologisches Modell des sekundär zentralisierten Tinnitus“, in Biesinger, E. & Iro, H. (Hg.) *Tinnitus*, [New York], Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 85–103.
- Zenner, H.-P., Delb, W., Kröner-Herwig, B., Jäger, B., Peroz, I., Hesse, G., Mazurek, B., Goebel, G., Gerloff, C., Trollmann, R., Biesinger, E., Seidler, H. & Langguth, B. (2015) „Zur interdisziplinären S3-Leitlinie für die Therapie des chronisch-idiopathischen Tinnitus“, *HNO*, Vol. 63, No. 6, S. 419–427.
- Zenner, H.-P., Delb, W., Kröner-Herwig, B., Jäger, B., Peroz, I., Hesse, G., Mazurek, B., Goebel, G., Gerloff, C., Trollmann, R., Biesinger, E., Seidler, H. & Langguth, B. (2017) „A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus“, *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, Vol. 274, No. 5, S. 2079–2091.
- Zirke, N., Goebel, G. & Mazurek, B. (2010) „Tinnitus und psychische Komorbiditäten“, *HNO*, Vol. 58, No. 7, S. 726–732.

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Leuten meinen Dank aussprechen, die mir durch ihre Unterstützung diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Zuerst gebührt mein Dank für die Ermöglichung dieser Dissertation meinem Doktorvater Prof. Dr. Martin Schecklmann. Mit guten Ratschlägen und zuverlässiger Betreuung auf Augenhöhe unterstützte und motivierte er mich während des gesamten Schaffungsprozesses.

Ganz besonders möchte ich auch meinen beiden Betreuern PD Dr. Patrick Neff und Dr. Stefan Schoisswohl danken. Sie standen mir in allen Schritten von der Planung der Studie bis zum Schreiben der Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite. Mit ihrer freundlichen, entgegenkommenden Art und allzeit schneller Hilfe waren sie eine große Unterstützung.

Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang außerdem Kira Voigt, die mit mir zusammen die Datenerhebung durchgeführt hat. Selbst monotone Aufgaben haben mit ihr zusammen stets Spaß gemacht.

Darüber hinaus möchte ich Prof. Dr. Berthold Langguth und dem Team des Tinnituszentrum Regensburg meinen Dank dafür aussprechen, diese Studie in ihren Räumlichkeiten durchzuführen zu können und das angenehme Arbeitsklima und den reibungslosen Studienablauf mit zu ermöglichen.

Besonders zu erwähnen ist in diesem Kontext auch Susanne Staudinger, die bei der Rekrutierung der Probanden unverzichtbare Hilfestellung geleistet hat.

Zuletzt gilt mein Dank meinen Freunden und Familie, die mich stets in allen Lebenslagen unterstützt und mit Korrekturlesen der Arbeit und aufmunternden, motivierenden Worten immer eine Hilfe waren.