

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

INDIVIDUALISIERTE AUDITORISCHE
STIMULATION BEI TINNITUS:
DIE APP "SHADES OF NOISE"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lisa Führlein

2023

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

PD Dr. Winfried Schlee

2. Berichterstatter:

PD Dr. Steven Marcrum

Tag der mündlichen Prüfung:

17.01.2024

Zur Erhaltung des Leseflusses wird in dieser Arbeit in der Regel die männliche Geschlechtsform verwendet. Sie bezieht im Nachfolgenden alle Geschlechter gleichermaßen mit ein.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	10
1.1	Tinnitus.....	10
1.1.1	Definition und Einteilung.....	10
1.1.2	Epidemiologie	11
1.1.3	Komorbiditäten.....	11
1.1.4	Ätiologie und Pathophysiologie.....	11
1.1.5	Therapieansätze.....	13
1.2	Auditorische Stimulation.....	14
1.2.1	Wirkmechanismen.....	14
1.2.2	Stimulationsverfahren	16
1.2.3	Auditorische Stimulation per Smartphone-App.....	19
1.3	Ziel der Arbeit	20
2	Material und Methoden.....	22
2.1	Studiendesign.....	22
2.2	Ethik.....	22
2.3	Patientenkollektiv	22
2.4	Studienablauf.....	23
2.5	Konzeption der App.....	23
2.5.1	Verwendete Stimuli.....	24
2.5.2	Appdesign.....	27
2.5.3	Erhobene Daten	28
2.6	Verwendete Fragebögen und Ratingskalen	28
2.6.1	Screening-Fragebogen der European School on Interdisciplinary Tinnitus Research (ESIT-SQ)	29
2.6.2	Mini Tinnitus Questionnaire (Mini-TQ)	29
2.6.3	Numerische Tinnitus Ratingskalen (Tinnitus Severity)	29
2.6.4	Major Depression Inventory (MDI)	30
2.6.5	Mini Hyperacusis Questionnaire (Mini-HQ9)	30
2.6.6	Big Five Inventory 2 (BFI-2)	30
2.6.7	Clinical Global Impression (CGI).....	30
2.6.8	Visuelle Analogskala (VAS).....	30
2.7	Statistische Auswertung	31
3	Ergebnisse	31
3.1	Beschreibung der Stichprobe.....	31

3.2	Nutzung und Bewertung der einzelnen Sounds.....	34
3.3	Wirksamkeit der Soundtherapie	35
3.3.1	Numerische Tinnitus Rating Skalen, Tinnitus Severity (TS).....	36
3.3.2	Mini Tinnitus Questionnaire (Mini-TQ)	36
3.3.3	Clinical Global Impression (CGI).....	37
3.4	Auswirkung der Tinnitusqualität.....	37
3.5	Unterschiede der Geschlechter	39
3.5.1	Soundratings.....	39
3.5.2	Numerische Tinnitus Rating Skalen, Tinnitus Severity (TS).....	39
3.5.3	Mini Tinnitus Questionnaire (Mini-TQ)	40
3.5.4	Clinical Global Impression (CGI)	40
3.6	Vergleich der Kategorien.....	40
3.7	Modell zur Prädiktion der Adhärenz	43
3.8	Persönliche Rückmeldungen	45
3.8.1	Technische Funktionalität	46
3.8.2	Inhaltliche Aspekte.....	46
4	Diskussion.....	48
4.1	Auswahl der Stichprobe.....	48
4.1.1	Rekrutierung der Studienteilnehmer	48
4.1.2	Umgang mit Dropouts.....	49
4.2	Interpretation der Appdaten.....	50
4.2.1	Entwicklung der Appnutzung im Studienverlauf.....	50
4.2.2	Soundrating	50
4.2.3	Anzahl der Playevents.....	51
4.3	Zugrundeliegende Wirkmechanismen.....	52
4.3.1	Residuale Inhibition	52
4.3.2	Entrainment	53
4.3.3	Laterale Inhibition	54
4.4	Wirksamkeit der Soundtherapie	55
4.4.1	Numerische Tinnitus Ratingskalen, Tinnitus Severity (TS)	55
4.4.2	Mini Tinnitus Questionnaire (Mini-TQ)	55
4.4.3	Clinical Global Impression (CGI).....	56
4.5	Therapieansprechen in Abhängigkeit individueller Patientenmerkmale.....	57
4.5.1	Auswirkung der Tinnitusqualität.....	57
4.5.2	Unterschiede der Geschlechter.....	59

4.6	Vergleich der Kategorien.....	61
4.6.1	Natürliche versus digitale Stimuli.....	62
4.6.2	Tinnituspezifische versus nicht-tinnituspezifische Stimuli.....	63
4.7	Modell zur Prädiktion des Studienabschlusses.....	64
4.7.1	Prädiktive Faktoren	64
4.7.2	Aussagekraft des Modells	64
4.8	Limitationen.....	65
4.9	Ausblick.....	66
4.10	Fazit	67
5	Anhang.....	68
5.1	Flowchart zum Studienablauf.....	68
5.2	Werbeanzeige zur Teilnehmerrekrutierung.....	69
5.3	Patientenaufklärung und -einwilligung (deutsche Version).....	70
5.4	Patientenanschreiben (als E-Mail; deutsche Version).....	73
5.4.1	Durchführung des Screenings	73
5.4.2	Hinweise zum Studienstart.....	74
5.4.3	Motivationsschreiben nach 6 Wochen Studienzeitraum	75
5.5	Benutzeranleitung <i>Shades of Noise</i> -App (deutsche Version).....	76
5.6	Rückmeldungen der Patienten (per E-Mail; Originaltexte in Auszügen).....	78
5.6.1	Technisches Feedback.....	78
5.6.2	Inhaltliches Feedback	78
5.7	Ergänzende Abbildungen und Tabellen	80
6	Literaturverzeichnis	83
7	Eidesstattliche Erklärung	90
8	Danksagung.....	91

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kategoriensystem der Sounds	24
Abbildung 2: Anzahl an Sessions pro Tag seit Studienbeginn.	34
Abbildung 3: Dichteverteilung der abgegebenen Soundratings.....	35
Abbildung 4: Vergleich der besten Soundratings von Patienten je nach Tinnitusqualität.....	38
Abbildung 5: Anteile der Kategorien im Vergleich der Tinnitusqualitäten.	42
Abbildung 6: Anteile der Kategorien im Vergleich der Geschlechter.	43
Abbildung 7: ROC-Kurve des logistischen Regressionsmodells.....	45
Abbildung 8: Verteilung der Tinnitusqualitäten innerhalb der Geschlechter.	60
Abbildung 9: Mittelwerte der Soundratings der einzelnen Sounds.....	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten der Stichprobe	32
Tabelle 2: Demographische und klinische Daten der Kohorte 2	33
Tabelle 3: Änderungen auf TS-Skalen	36
Tabelle 4: ANOVA der Anteile der Kategorien an allen Playevents je Patient.....	40
Tabelle 5: Anteile natürlicher/ digitaler und nicht-/ tinnituspezifischer Sounds an allen Playevents je Patient.....	41
Tabelle 6: Klassifikationsgüte des logistischen Regressionsmodells	44
Tabelle 7: Koeffizienten des logistischen Regressionsmodells	44
Tabelle 8: Vergleich der Kategorien	61
Tabelle 9: Änderung auf TS-Skalen im Geschlechtervergleich.....	81
Tabelle 10: Statistik zur Prüfung des Prädiktionsmodells auf Multikollinearität	82

Zusammenfassung

Tinnitus ist ein weit verbreitetes Symptom, dessen Ätiologie und Pathophysiologie nicht eindeutig geklärt sind. Charakteristisch ist eine ausgeprägte Heterogenität hinsichtlich Qualität, auslösenden sowie lindernden Faktoren und Belastung durch das Ohrgeräusch. Ebenso vielfältig sind die Therapiemöglichkeiten, welche neben psychoedukativen und hörtherapeutischen Maßnahmen zunehmend auch akustische Stimulation beinhalten. Letztere findet im Rahmen von klinischen Studien mit unterschiedlichen auditorischen Stimuli statt. Sowohl für Sinustöne und Rauschen als auch für amplituden- und frequenzmodulierte Klänge wurde jeweils deren Wirksamkeit gezeigt. Jedoch finden sich stets individuell unterschiedliche Effekte auf den Tinnitus. Nicht jeder Patient profitiert in gleicher Weise von einer Therapieform.

Die in dieser Arbeit untersuchte Soundtherapie mit der Smartphone-App "Shades of Noise" beinhaltete 64 auditorische Stimuli, deren einzelne Wirksamkeit zum Teil bereits in bisherigen Studien gezeigt werden konnte. Zum Einsatz kamen natürliche und digital erzeugte Klänge sowie Stimuli mit tinnituspezifischer oder von der Tinnitusfrequenz unabhängiger Wirkung. Die Soundtherapie wurde von 44 Patienten mit chronischem Tinnitus über zwölf Wochen durchgeführt und der Effekt gemessen anhand der Nutzung und Bewertung der einzelnen Sounds sowie mit vor und nach dem Testzeitraum erhobenen Fragebögen (Mini-Tinnitus-Questionnaire, Numerische Tinnitus Rating Skalen (NRS), Clinical Global Impression).

Eine signifikante Verbesserung der Tinnitusymptomatik konnte nur anhand der NRS gezeigt werden. Besonders im Fokus stehen in dieser Arbeit aber die individuellen Unterschiede in der Wirksamkeit der Soundtherapie bzw. das Ansprechen auf bestimmte Kategorien von Stimuli in Abhängigkeit von Patientenmerkmalen. Es zeigte sich eine über alle Kategorien gemittelte stärkere Unterdrückung der Tinnituslautstärke bei Patienten mit tonalem Tinnitus im Vergleich zu denen mit rauschähnlichem Tinnitus. Zudem fand sich eine signifikant häufigere Nutzung natürlicher Klänge in der Gruppe der Patienten mit rauschendem Tinnitus, während digitale Stimuli vermehrt von Patienten mit tonalem Tinnitus gewählt wurden. Im Geschlechtervergleich fand sich kein signifikanter Unterschied in der generellen Wirksamkeit der Soundtherapie. Jedoch nutzten Frauen signifikant häufiger die Kategorie der natürlichen Stimuli, die Gruppe der Männer spielte vermehrt die digitalen Sounds ab.

Erschwert wurden Aussagen zur individuellen Wirksamkeit durch unzureichende Adhärenz der Studienteilnehmer und einer daraus resultierenden geringen Fallzahl. Teil der vorliegenden

Arbeit ist deshalb ein Modell, welches anhand von in Fragebögen erhobenen Patienteneigenschaften die Wahrscheinlichkeit eines Studienabschlusses mit einer Sensitivität von 81,8% und einer Spezifität von 80,0% vorhersagt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit machen deutlich, wie wichtig eine individuelle Tinnitus­therapie ist und zeigen unterschiedliches Ansprechen auf auditorische Stimuli abhängig vom Geschlecht und der Tinnitusqualität. Zukünftige Studien sollten darauf abzielen, weitere Patientenmerkmale zu identifizieren, die eine Wirksamkeit bestimmter Therapieformen begünstigen. So kann die Tinnitus­therapie individualisiert und für jeden Patienten die bestmögliche Behandlung gefunden werden.

1 Einleitung

1.1 Tinnitus

1.1.1 Definition und Einteilung

Tinnitus ist definiert als die Wahrnehmung eines Geräuschs ohne das Vorhandensein einer externen Geräuschquelle. Dieses kann sich individuell verschieden äußern, z.B. durch ein Brummen, Piepen, Rauschen, Pulsieren, Schwirren oder Klicken (Yew 2014)). Ein bilateraler Tinnitus wird in beiden Ohren wahrgenommen, diese Form ist häufiger als der unilaterale Tinnitus. In einigen Fällen wird das Geräusch auch im Kopf oder als eine externe Geräuschquelle lokalisiert (Baguley et al. 2013).

Ist eine körpereigene Schallquelle für das Geräusch verantwortlich (z.B. pulsierendes Schwirren bei einer ohrnahen Gefäßstenose), spricht man von einem objektiven Tinnitus, dies ist jedoch eher selten der Fall. Weitaus häufiger liegt ein subjektiver Tinnitus vor, bei dem es weder eine externe noch eine interne Schallquelle gibt, das wahrgenommene Geräusch also nicht objektiv nachgewiesen werden kann (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie 2015).

Unterschieden wird zudem zwischen akutem und chronischem Tinnitus, wobei letzterer seit mindestens drei Monaten besteht. Bei akutem Tinnitus gibt es eine hohe Spontanheilungsrate, er gilt als Hörsturzäquivalent und wird dementsprechend behandelt (Biesinger 2016). In dieser Dissertation soll der Fokus deshalb auf der Behandlung des chronischen Tinnitus liegen.

Um die individuelle Belastung durch chronischen Tinnitus objektiv quantifizierbar zu machen, erfolgt die Schweregradeinteilung nach Goebel und Hiller in Grad 1 bis 4 anhand eines Fragebogens und eines strukturierten Interviews (Goebel und Hiller 1998; Goebel und Hiller 2001). Bei den Schweregraden 1 und 2 handelt es sich um einen kompensierten Tinnitus, das heißt, der Patient nimmt das Ohrgeräusch zwar wahr, ist dadurch aber wenig bis gar nicht belastet. Im Gegensatz dazu werden Schweregrade 3 und 4 als dekompensierter Tinnitus zusammengefasst. Betroffene erfahren durch den Tinnitus eine starke Belastung und sind in ihrer Lebensqualität zunehmend eingeschränkt (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie 2015).

1.1.2 Epidemiologie

Tinnitus ist ein in der Bevölkerung weit verbreitetes Symptom, die Prävalenz liegt bei 10-20% und steigt mit zunehmendem Alter (McCormack et al. 2016) mit einem Häufigkeitsgipfel in der Altersgruppe von 60-69 Jahren (Shargorodsky et al. 2010). Etwa 1% der Bevölkerung gibt eine eingeschränkte Lebensqualität durch die Tinnitusbelastung an (Hébert et al. 2012). Es herrscht also eine Divergenz zwischen der hohen Grundprävalenz und der vergleichsweise kleinen Gruppe der durch den Tinnitus hochbelasteten Patienten (Kreuzer et al. 2013).

1.1.3 Komorbiditäten

Insbesondere der chronische Tinnitus geht mit einer Reihe an psychiatrischen und psychosomatischen Komorbiditäten einher, die Betroffenen die Bewältigung des alltäglichen Lebens erschweren und zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen (Cima et al. 2011). Neben depressiven Episoden und Angststörungen treten somatische Beschwerden wie Kopfschmerz, Muskelverspannungen und Schlafstörungen auf. Bedingt durch begleitende Schwerhörigkeit und Hyperakusis ist die Kommunikation erschwert, was zu sozialem Rückzug und eingeschränktem Selbstwert führen kann. Gemeinsam ist den genannten Komorbiditäten, dass sie sowohl vorbestehende Risikofaktoren als auch Folge des Tinnitusleidens sein können (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie 2015), weshalb ihre Erkennung und Behandlung in der Tinnitustherapie eine entscheidende Rolle spielen (Langguth et al. 2013).

1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie

Während die dem Tinnitus zugrundeliegende Pathologie zunächst ausschließlich im Innenohr vermutet wurde, haben die Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte gezeigt, dass der gesamte Verlauf der Hörbahn inklusive der verarbeitenden Gehirnstrukturen Teil des Pathomechanismus sein können und bei dessen Erklärung berücksichtigt werden müssen (Baguley et al. 2013; Langguth et al. 2013). Dass trotz intensiver Forschung auf diesem Gebiet und immer neuer Erkenntnisse die Pathomechanismen nicht abschließend geklärt sind, zeigt, wie komplex und vielfältig diese sind.

Initial liegt der Entstehung des Tinnitus meist eine Schädigung der cochleären Strukturen zugrunde, wie plötzlicher Hörverlust (Hörsturz), Presbyakusis, Lärmtrauma oder die Einnahme ototoxischer Substanzen. Ebenso können pathologische Veränderungen des Hörnervs auslösend sein, wie etwa dessen Kompression durch Gefäße oder ein Akustikusneurinom (Langguth et al. 2013). Wo auch immer die Läsion zu finden ist, führt sie dort sowie im weiteren

Verlauf der Hörbahn zu einer abnormalen Spontanfeuerrate der Nervenzellen, welche letztendlich in der Tinnituswahrnehmung resultiert (Baguley et al. 2013). Dass der Auslöser für die Entstehung des Tinnitus zwar im Innenohr liegen kann, aber ebenso zentrale neuronale Mechanismen für die Pathophysiologie entscheidend sind, zeigt die Tatsache, dass Patienten auch nach funktioneller Durchtrennung des Hörnervs weiterhin an Tinnitus leiden (Jackson 1985). Es wird vermutet, dass die verringerte Nervenaktivität durch die cochleäre Schädigung im Sinne auditorischer Deprivation zentral zu erhöhter neuronaler Spontanfeuerrate und gesteigerter Synchronizität führt, um den reduzierten sensorischen Input zu kompensieren (Roberts et al. 2010; Noreña 2015).

Der auditorische Kortex ist tonotop gegliedert, sodass in der Regel alle wahrnehmbaren Frequenzbereiche durch bestimmte Areale repräsentiert sind. Verringert sich nun durch Hörverlust in einem bestimmten Frequenzbereich der sensorische Input, kommt es langfristig zu einer Übernahme der nicht genutzten Hirnareale durch angrenzende Bereiche. Dieser Vorgang der neuronalen Plastizität ist eine adäquate Reaktion des Gehirns, um die verfügbaren Kapazitäten optimal zu nutzen, führt jedoch dazu, dass an den Hörverlust angrenzende Frequenzbereiche im auditorischen Kortex überrepräsentiert werden. Somit kommt es letztendlich zu einer Neuorganisation der tonotopen Gliederung im auditorischen Kortex (Noreña und Eggermont 2005; Baguley et al. 2013).

Schon Llinás et al. (1999) konnten mittels Magnetenzephalographie (MEG) Veränderungen zentraler Gehirnstrukturen bei Tinnituspatienten nachweisen. Für gewöhnlich zeigen sich neuronale Entladungsmuster in MEG und EEG als Alpha-Oszillationen mit einer Frequenz von 8-12 Hz. Bei Tinnituspatienten zeigten sich verlangsamte Schwingungen von 4-8 Hz, genannt Theta-Oszillationen, sowie eine Steigerung der umliegenden Gamma-Aktivität (> 30 Hz). Dies wird als Thalamokortikale Dysrhythmie bezeichnet und ist ein möglicher Ansatz zur Erklärung der Einbeziehung übergeordneter Gehirnstrukturen, die Voraussetzung für die bewusste Wahrnehmung des Tinnitus ist (Ridder et al. 2015). Ausgehend von der anfänglichen Konzentration auf periphere Mechanismen rückt seit einigen Jahren ein globales Tinnitus-Netzwerk in den Fokus der Forschung (Kleinjung und Langguth 2020). Erst durch die Weitergabe der Signale vom auditorischen Cortex an frontalen und parietalen Cortex wird das Ohrgeräusch bewusst wahrgenommen. Die Koaktivierung limbischer, insularer, parahippocampaler und hippocampaler Hirnareale ist verantwortlich für emotionale Bewertung der auditorischen Reize und damit verknüpfte Lernprozesse (Ridder et al. 2011).

1.1.5 Therapieansätze

Verschiedenste Behandlungsansätze stehen für Tinnituspatienten zur Verfügung und sind Inhalt einer Großzahl von klinischen Studien. Aufgrund der Heterogenität des Tinnitus hinsichtlich Ausprägung, Ursachen und Pathomechanismen ist das Ansprechen auf die jeweils untersuchte Therapie allerdings sehr variabel und führt oft zu uneindeutigen Studienergebnissen (Simoes et al. 2019). Die aktuelle S3-Leitlinie zum chronischen Tinnitus sieht deshalb in den meisten Studien keine nachgewiesene Wirksamkeit, lediglich die kognitive Verhaltenstherapie wird aufgrund ausreichender Ergebnisse klinischer Studien empfohlen. Im Vordergrund steht laut Leitlinie die suffiziente Behandlung eventueller Komorbiditäten (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie 2015).

1.1.5.1 *Counseling*

Als Basismangement nimmt Counseling (Psychoedukation) in der Tinnitustherapie eine elementare Rolle ein, obwohl es keine Behandlung im eigentlichen Sinne darstellt. Vielmehr dient es dazu, dem Patienten den Umgang mit seinem Tinnitus zu erleichtern, indem er umfassend informiert, beraten und bestärkt wird. Eingegangen wird dabei auch auf die persönliche Belastung durch den Tinnitus, inklusive der Auswirkungen auf das soziale Leben. Ebenso werden im Counseling individuelle Therapieziele festgelegt und Behandlungsmöglichkeiten ausgewählt. Die aktive Teilnahme des Patienten am Entscheidungsprozess sowie die persönliche Anbindung durch regelmäßige Beratung leisten außerdem einen entscheidenden Beitrag zur Sicherstellung der Compliance (Langguth et al. 2013).

1.1.5.2 *Hörtherapeutische Maßnahmen*

Wird bei Tinnituspatienten im Rahmen der Untersuchungen ein Hörverlust festgestellt, so ist die Wiederherstellung bzw. Verbesserung der Hörfähigkeit ein wichtiger Bestandteil der individuellen Therapie des Tinnitus. In der Regel geschieht dies durch uni- bzw. bilateralen Einsatz von Hörgeräten, wodurch eine Linderung der Beeinträchtigung durch den Tinnitus erzielt werden kann (McNeill et al. 2012). Patienten, deren Haarzellen vollständig zerstört sind, benötigen zur Therapie des Hörverlusts ein Cochlea-Implantat. Auch dessen Effektivität in Bezug auf die Tinnituslinderung konnte bereits gezeigt werden (Ramos Macías et al. 2015).

Allein durch die Erleichterung der Kommunikation und somit der Teilnahme am sozialen Leben haben hörtherapeutische Maßnahmen eine positive Auswirkung auf die Lebensqualität. Weil das Gehör nun wieder auf seiner gesamten Frequenzbreite akustische Reize wahrnehmen

kann, werden auch die durch den Hörverlust bisher deprivierte Anteile wieder stimuliert. Somit kann die in Ätiologie und Pathophysiologie beschriebene neuronale Umstrukturierung zumindest teilweise rückgängig gemacht werden, was zu einer Verbesserung des Tinnitus beitragen kann.

1.1.5.3 Kognitive Verhaltenstherapie

Psychologische Begleitung im Rahmen einer kognitiven Verhaltenstherapie bietet Tinnituspatienten die Möglichkeit, einen konstruktiven Umgang mit seinem Ohrgeräusch zu erlernen und dadurch eine Verringerung der Belastung zu erfahren. Ebenso liegt der Fokus auf der Behandlung bzw. Prävention psychiatrischer und psychosomatischer Begleiterkrankungen, wie z.B. Depressionen, Angst- oder Schlafstörungen. Die Therapie erfolgt einzeln oder in Gruppensitzungen und bietet die Möglichkeit, andere Disziplinen mit einzubeziehen, um Therapiemöglichkeiten individuell zu kombinieren (Delb et al. 2002; Zenner et al. 2013). In einer Metaanalyse zur Wirksamkeit der kognitiven Verhaltenstherapie bei Tinnitus kamen Fuller et al. (2020) zu dem Schluss, dass diese zu einer gesteigerten Lebensqualität beitragen und eine depressive Symptomatik lindern kann.

1.2 Auditorische Stimulation

Die Erfahrung, dass sich Ohrgeräusche zumindest kurzfristig unterdrücken lassen, indem man sich bestimmten akustischen Reizen aussetzt, machten Menschen bereits 650 Jahre v. Chr. im frühen Babylon (Baguley et al. 2013). Bis heute berichten Patienten immer wieder von einer Besserung ihres Tinnitus in Anwesenheit von Geräuschen, wie beispielsweise Wasserrauschen beim Duschen oder Nutzen eines Rasierapparates. Voraussetzung für den Behandlungserfolg einer jeden akustischen Stimulation ist, dass das eingesetzte Geräusch weniger störend als der eigene Tinnitus ist (Langguth et al. 2013).

1.2.1 Wirkmechanismen

1.2.1.1 Masking

Das Prinzip des Masking ist denkbar einfach: Es wird ein Rauschen in einer Lautstärke abgespielt, die den Tinnitus gerade überdeckt (maskiert), sodass dieser nicht mehr wahrgenommen wird. Dies geschieht mittels eines Rauschgenerators (Masker bzw. Noiser), der wie ein Hörgerät in die Ohrmuschel eingesetzt wird. Bei Patienten mit gleichzeitigem Hörverlust lässt sich der Tinnitusnoiser mit einem Hörgerät kombinieren. Manche Patienten beschreiben jedoch einen Tinnitus, der sich nicht durch auditorische Reize überdecken lässt.

Zudem ist die Wirkung des Masking nur temporär, solange die Stimulation andauert. Verschwindet das maskierende Geräusch, ist der Tinnitus wieder zu hören. Dass der Tinnitus jedoch auch noch für kurze Zeit nach Abklingen des maskierenden Geräuschs ausbleibt, lässt sich durch weitere Mechanismen erklären.

1.2.1.2 Residuale Hemmung

Um diesen Mechanismus der kurzfristigen Tinnitusunterdrückung nach einem maskierenden Stimulus zu erklären, nimmt man eine dem Tinnitus zugrunde liegende abnormal gesteigerte Synchronität der Feuerrate der entsprechenden Nervenzellen der auditorischen Bahnen an, wie in Ätiologie und Pathophysiologie beschrieben. Als Masker wird nun beispielsweise ein weißes Rauschen eingesetzt, das das auditorische System auf seiner gesamten Frequenzbreite, inklusive der des Tinnitus, in ausreichender Intensität stimuliert (Roberts 2007). Liegt der auditorische Input über der Hörschwelle, werden die bisher deprivierten Neuronen, die die Tinnitusfrequenz abbilden, wieder erregt. Dadurch kommt es durch Feedforward-Inhibition zur Unterbrechung der Hypersynchronität nachgeschalteter Neuronen (Eggermont und Roberts 2004). Diese Hemmung hält auch nach Beenden des ausgehenden Stimulus weiter an, meist für einige Sekunden bis Minuten (Roberts 2007), in von Patienten berichteten Einzelfällen auch länger (Michels 2019).

1.2.1.3 Entrainment

Eine weitere Möglichkeit zur Unterbrechung abnormaler Nervenaktivität bietet der Mechanismus des Entrainments. Zugrunde liegt hierbei das ebenfalls bereits erwähnte Modell der Thalamokortikalen Dysrhythmie. Ziel ist es, die neuronalen Oszillationen durch externe rhythmische Stimulationen zu beeinflussen (Neff et al. 2019). Dies geschieht durch amplituden- oder frequenzmodulierte Töne mit unterschiedlichen Frequenzen. Beschrieben ist eine kurzfristige Reduzierung der Tinnituslautstärke vor allem durch amplitudenmodulierte (AM) Töne mit 40 Hz (Reavis et al. 2012) oder 10 Hz (Neff et al. 2017), jeweils auf einer der Tinnitusfrequenz etwa entsprechenden Tonhöhe.

1.2.1.4 Laterale Hemmung

Ähnlich wie die residuale Hemmung ist auch die laterale Hemmung ein natürlicher Inhibitionsmechanismus, den man sich in der Tinnitus therapie zu Nutze machen kann. Werden Neuronen durch auditorische Reize aktiviert, so kommt es durch ein laterales Inhibitionsnetzwerk zur Hemmung umliegender Neuronen (Husain 2007). Auf der nächsten neuronalen Ebene resultiert dies in einem schärferen Kontrast des exzitatorischen Signals, weil

schwächere, evtl. störende Geräusche durch diesen Mechanismus ausgeblendet werden. Um diesen für die Linderung des Tinnitus zu nutzen, wird dem Patienten Musik vorgespielt, bei der der Frequenzbereich seines Tinnitus herausgefiltert wurde ("notched music"). Durch die Stimulation der Frequenzbereiche ober- und unterhalb des Tinnitus fällt die laterale Hemmung genau auf die Neuronen, die die Tinnitusfrequenz abbilden (Pantev et al. 2012). Diese Form der Soundtherapie ermöglicht durch neuronale Umstrukturierung bei regelmäßiger Anwendung auch langfristige Effekte. Stein et al. (2016) zeigten bereits nach dreimonatiger Anwendung dieser Form der Musiktherapie eine signifikante Reduktion der Tinnituslautstärke.

1.2.2 Stimulationsverfahren

Die beschriebenen Mechanismen finden bei der Soundtherapie mit verschiedenen akustischen Stimuli Anwendung. Stimuliert wird entweder auf einem möglichst breiten Frequenzspektrum, unabhängig von der Tinnitusfrequenz, oder aber tinnitusbasiert, individuell angepasst an die Tonhöhe des Tinnitus. Dies geschieht zum einen durch akustische Stimuli, die genau auf Höhe der Tinnitusfrequenz liegen, zum anderen durch Geräusche, die eben diese Frequenz aussparen.

1.2.2.1 Rauschen

Rauschen ist definiert als ein Klangereignis, das sich aus mehreren Frequenzen zusammensetzt. Die verschiedenen Formen des Rauschens sollen im Folgenden kurz erläutert werden. Zum einen wird unterschieden zwischen schmal- und breitbandigem Rauschen, in Abhängigkeit von der Breite des Frequenzspektrums, auf dem sich das Rauschen abspielt. Zum anderen ist je nach Verteilung der Rauschenergie über die einzelnen Frequenzen weißes Rauschen von farbigem Rauschen abzugrenzen. Weißes Rauschen enthält alle hörbaren Frequenzen in gleicher Amplitude. Es wird jedoch als hochfrequentes Geräusch wahrgenommen, da das Gehör für höhere Frequenzen empfindlicher ist. Ein Rauschen, das auf allen Frequenzen als gleich laut wahrgenommen wird, ist das rosa Rauschen ("pink noise"). Hierbei nimmt die Amplitude pro Oktave um etwa 3 Dezibel ab, es entsteht eine logarithmisch absteigende Frequenzverteilung. Rosa Rauschen vermittelt meist einen angenehmeren Höreindruck als das "zischende" weiße Rauschen. Im Gegensatz hierzu steht das violette Rauschen ("purple noise"), dessen Amplitude mit steigender Frequenz zunimmt, also die hochfrequenten Töne hervorhebt.

Zum Einsatz kommt Soundstimulation mit Rauschen bei der weit verbreiteten "Tinnitus Retraining Therapy" (TRT). Diese stellt eine Kombination aus Counseling (siehe 1.1.5.1) und akustischer Stimulation dar. Verwendet werden dabei verschiedene Formen des Rauschens, wobei Kim et al. (2014) eine bessere Wirksamkeit von breitbandigem im Vergleich zu

schmalbandigem Rauschen zeigen konnten. Das TRT-Protokoll sieht eine Stimulation über mindestens sechs Stunden täglich über einen Zeitraum von 18 Monaten vor. Damit dies vom Patienten toleriert wird, sollte ein für ihn möglichst angenehmer Klang eingesetzt werden, wobei Präferenzen je nach Patient und dessen Tinnitus unterschiedlich sein können. Barozzi et al. (2017) ließen Patienten deshalb selbst zwischen verschiedenfarbigem Rauschen wählen, welches dann in deren TRT angewendet wurde. Die Effektivität der Therapie zeigte sich unabhängig vom gewählten Rauschen, zudem wurde eine hohe Patientenzufriedenheit berichtet.

1.2.2.2 Sinustöne

Eine etablierte Therapie, bei der Sinustöne zum Einsatz kommen, ist die Neuromodulation durch sogenanntes Coordinated Reset (CR). Tass et al. (2012) verwendeten hierfür Sinustöne in Frequenzen auf Höhe des Tinnitus, darüber und darunter. Diese wurden den Probanden mehrere Stunden täglich präsentiert. Es zeigte sich eine Verbesserung der Tinnitussymptomatik sowie reduzierte Tinnituskorrelate in EEG-Untersuchungen. Einige Studien konnten ähnlich positive Effekte dieser Form der Soundtherapie zeigen, wenn auch mit noch nicht überzeugender Evidenz (Wegger et al. 2017).

1.2.2.3 Frequenz- und amplitudenmodulierte Stimuli

Auditorische Stimuli, wie sie eben beschrieben wurden, lassen sich in ihrer Frequenz und Amplitude modulieren. Frequenzmodulation (FM) kommt bei Tönen zum Einsatz, wobei die Frequenz, also die Tonhöhe, sich alternierend ändert. Eine Amplitudenmodulation (AM) beeinflusst die Lautstärke auditorischer Stimuli, sie kann sowohl bei Tönen als auch bei Rauschen angewendet werden. Auch hier ändert sich die modulierte Eigenschaft, in dem Fall die Lautstärke, alternierend. Bei der Frequenzmodulation findet also ein Wechsel zwischen höher/ tiefer statt, bei der Amplitudenmodulation zwischen lauter/ leiser. Wie schnell dieser Wechsel stattfindet, wird definiert durch die Modulationsfrequenz, angegeben in Hertz (Hz). Frequenz- und Amplitudenmodulation lassen sich auch kombiniert einsetzen (AMFM), wobei die Modulationsfrequenz beider Modulationen in der Regel die gleiche ist (Michels 2019).

Der Veröffentlichung der Ergebnisse von Reavis et al. (2012), die eine bessere Wirksamkeit von AM- und FM-Tönen im Vergleich zu unmodulierten Stimuli zeigten, folgten zahlreiche weitere Untersuchungen. Sie führten zu dem Schluss, dass AM-Töne sowohl im Vergleich mit schmalbandigem (Reavis et al. 2012) und breitbandigem Rauschen (Tyler et al. 2014) als auch verglichen mit Sinustönen (Neff et al. 2019) eine stärkere Tinnitusunterdrückung hervorrufen

können. Schoisswohl et al. (2019) führten auditorische Stimulation mit amplitudenmoduliertem Rauschen durch, dieses war zwar wirksam, allerdings unterschied sich die Wirksamkeit nicht von der des Rauschens ohne Amplitudenmodulation.

1.2.2.4 Natürliche Stimuli

Als natürliche auditorische Stimuli werden im Folgenden aufgezeichnete Umgebungsgeräusche (im Gegensatz zu digital erstellten) bezeichnet. Dazu zählen in der freien Natur vorkommende Klänge ebenso wie Geräusche menschengemachter Dinge, wie z.B. ein Wasserhahn oder Musikinstrument. Solche Naturgeräusche können annähernd die gesamte Bandbreite der zuvor genannten Qualitäten auditorischer Stimuli abdecken. Am weitesten verbreitet ist Rauschen mit unterschiedlicher Frequenzbreite, wie z.B. das Rauschen von Wellen oder einer Dusche, starker Regen und Grillenzirpen (Barozzi et al. 2016; Durai und Searchfield 2017). Aber auch tonale Stimulation ist mit Naturklängen möglich. Kirchenglocken oder zwitschernde Vögel entsprechen zwar keinen reinen Sinustönen, dennoch stimulieren sie spezifische Tonfrequenzen, anders als rauschende Stimuli. Ebenso zur frequenz- und amplitudenmodulierten Stimulation finden sich natürliche Korrelate. Eingesetzt wird beispielsweise das Geräusch einzelner aufschlagender Wassertropfen. Wird dies zu leichtem oder stärkerem Regen (Durai und Searchfield 2017), entspricht dies einer gesteigerten Modulationsfrequenz.

Ein grundlegender Unterschied zu digital erstellten Klängen besteht in der eingeschränkten Vorhersagbarkeit natürlicher Geräusche. Beim Knistern eines Lagerfeuers ist die Abfolge der wechselnden Tonhöhen zufällig und somit nicht vorhersehbar, ebenso wenig die Frequenz von aufschlagenden Wellen einer Meeresbrandung. Bei Durai und Searchfield (2017) führte der Einsatz von unvorhersagbarem Wellenrauschen zu signifikant niedrigerer Tinnituslautstärke als eine vergleichbare Stimulation mit einem technisch erzeugtem Rauschen. Die Autoren vermuten eine schnellere Adaption des auditorischen Systems an das digitale Rauschen, somit trete der Tinnitus früher wieder in den Vordergrund. Das Rauschen brauche also nach kurzer Zeit eine höhere Lautstärke, um den Tinnitus maskieren zu können. Beim unvorhersehbaren Wellenrauschen erfolge dieser Adaptionsprozess langsamer.

Grundsätzlich kann die auditorische Stimulation entweder durch digital erzeugte Klänge oder durch aufgezeichnete Naturgeräusche erfolgen. Bei einem Vergleich beider Formen der Stimulation konnten Barozzi et al. (2016) zwar jeweils deren Wirksamkeit zeigen, diese unterschied sich jedoch nicht signifikant.

1.2.3 Auditorische Stimulation per Smartphone-App

Mit seinem Smartphone hat nahezu jeder ein hochentwickeltes Gerät zur Verfügung, es wird viel genutzt und ist in der Regel immer zur Hand. Im Jahr 2019 hat der Deutsche Bundestag das "Digitale-Versorgungs-Gesetz" (DVG) beschlossen, das unter anderem die Verschreibung von einigen Gesundheits-Apps und somit deren Erstattungsfähigkeit bei den gesetzlichen Krankenkassen ermöglicht. Spätestens seit dieser Neuerung erfreuen sich solche Apps zunehmender Beliebtheit, auch im Management des Tinnitus. Während es nach Prüfung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bisher nur die App "kalmeda" im Rahmen des DVG auf Rezept gibt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), ist auf dem Markt eine Vielzahl weiterer, zum Großteil kostenfreier Tinnitus-Apps verfügbar (Mehdi et al. 2020).

So bietet etwa die App "TrackYourTinnitus" die Möglichkeit, den eigenen Tinnitus zu jeder Zeit mithilfe von standardisierten Fragebögen hinsichtlich seiner Lautstärke und der dadurch ausgelösten Belastung einzuschätzen. Parallel dazu werden die aktuellen Umgebungsumstände dokumentiert. Dadurch lassen sich bestimmte Situationen oder Verhaltensweisen erkennen, die den Tinnitus beeinflussen, dieser wird in seiner Variabilität charakterisiert. Auf diese Weise lernt der Patient, sein Ohrgeräusch besser zu verstehen und zunehmend kontrollieren zu können (Schlee et al. 2016).

Zum besseren Umgang mit dem Tinnitus wurde eine Reihe an Apps zur kognitiven Verhaltenstherapie entwickelt, die sich mit digitalen Angeboten von Achtsamkeitstraining und Entspannungsübungen kombinieren lassen (Mehdi et al. 2020).

Weitere Apps zielen ab auf Schutz des Gehörs (als potentieller Risikofaktor für die Entstehung eines Tinnitus), Hörtestung und -verbesserung (um eine mögliche Ursache eines Tinnitus zu erkennen und verbessern) oder Aufzeichnung der neurologischen Korrelate des Tinnitus mittels Smartphone-basiertem EEG (Mehdi et al. 2020). All diese Anwendungen bieten einerseits dem Patienten Unterstützung in der Auseinandersetzung mit dem Tinnitus und therapeutische Interventionen. Andererseits eröffnet sich durch die breite, weltweit verteilte Nutzung der Apps die Möglichkeit, eine Vielzahl an Daten zu Forschungszwecken auszuwerten. Derartig große Stichproben werden in kontrollierten klinischen Studien oft nicht erreicht, sind aber nötig, um der Heterogenität des Tinnitus gerecht zu werden (Probst et al. 2017).

Auch für die Soundtherapie bei Tinnitus werden Smartphone-Apps zunehmend eingesetzt. Bekannt ist die App "Tinnitracks", weil bereits im Jahr 2015 erste Krankenkassen

Tinnituspatienten die Nutzungsgebühren erstatteten. Zum Einsatz kommt in dieser Anwendung neben der Counseling-Basistherapie das Tailor-made notched music Training (TMNMT), bei dem der Patient seine eigene Musik hört, aus der die App die Tinnitusfrequenz herausfiltert (Tinnitracks 2016).

1.3 Ziel der Arbeit

Vor dem beschriebenen Hintergrund der Heterogenität des Tinnitus selbst und der Vielzahl von auditorischen Stimulationsverfahren stellt sich die Frage, welcher Patient von welcher Therapieform am meisten profitiert. Diese Arbeit untersucht die Soundtherapie mittels einer Smartphone-App ("Shades of Noise"), die eine breite Auswahl an akustischen Stimuli enthält. Tinnituspatienten können so selbstständig validieren, welche Klänge für sie wirksam sind, und diese in der App bewerten. Durch Auswertung von parallel dazu erhobenen Fragebögen können Patienteneigenschaften sowie Charakteristika des Tinnitus in Verbindung mit der jeweiligen Wirksamkeit verschiedener auditorischer Stimuli gebracht werden. Auf diese Weise sollen Muster gefunden werden, die Voraussagen über den individuellen Therapieerfolg treffen und somit anhand von Informationen zum Patienten und dessen Tinnitus eine geeignete Form der Soundtherapie empfehlen können.

In dieser Arbeit soll zunächst die generelle Wirksamkeit der Soundtherapie mit der *Shades of Noise*-App anhand verschiedener Outcome-Kriterien untersucht werden. Dazu werden folgende Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 1: Die Soundtherapie mit der *Shades of Noise*-App ist wirksam. Dies zeigt sich nach zwölfwöchiger Therapie durch 1a) geringere Tinnitusstärke, gemessen auf den Numerischen Tinnitus Ratingskalen, 1b) Reduktion der Tinnitusymptomatik im Mini-Tinnitus-Questionnaire und 1c) Beurteilung der Symptomreduktion in der Frage nach der Clinical Global Impression.

Daraufhin wird der Frage nachgegangen, ob rauschähnliche Tinniti eher durch rauschende auditorische Stimuli unterdrückt werden, während tonale Ohrgeräusche sich durch Töne lindern lassen. Dafür werden folgende Hypothesen aufgestellt:

Hypothese 2: Tonale Stimuli bewirken bei Patienten mit tonalem Tinnitus eine stärkere Reduktion der Tinnituslautstärke als bei Patienten mit rauschähnlichen Tinnitus.

Hypothese 3: Rauschende Stimuli sind bei Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus wirksamer als bei Patienten mit tonalem Tinnitus.

Ebenso wird untersucht, ob sich ein Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den Geschlechtern finden lässt:

Hypothese 4: Die Soundtherapie ist bei Frauen besser wirksam als bei Männern.

Explorativ wird anschließend die Nutzung und Wirksamkeit einzelner Soundkategorien verglichen. Hierbei wird unterschieden zwischen natürlichen und digitalen Stimuli sowie zwischen tinnituspezifischen und denen, die nicht tinnituspezifisch sind.

Ergänzend soll ein Modell gefunden werden, das anhand von Patientenmerkmalen aus zu Beginn erhobenen Fragebögen den Abschluss der Studie bzw. deren Abbruch voraussagt.

Als Pilotstudie zum UNITI-Projekt, bei dem unter anderem die App *Shades of Noise* zum Einsatz kommen soll, bietet die im Rahmen dieser Dissertation durchgeführte *Shades of Noise*-Studie auch die Gelegenheit, die Funktionalität der App zu erproben und eventuelle Verbesserungen vorzuschlagen. Besonders die patientenfreundliche Bedienung steht hier im Vordergrund, da sie einen entscheidenden Beitrag zur Compliance und zum vollständigen Durchlaufen des Studienzeitraums leisten muss. Hierfür ist insbesondere das Feedback der Probanden wertvoll, weshalb der persönliche Kontakt während des Studienzeitraums aufrechterhalten werden soll. Außerdem soll anhand des zeitlichen Verlaufs der Appnutzung analysiert werden, an welcher Stelle eine erneute Motivation der Studienteilnehmer nötig ist und wie diese aussehen könnte.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die *Shades of Noise*-Studie wurde von November 2020 bis April 2021 von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg durchgeführt. Sie ist Pilotstudie zum UNITI-Projekt, einer europaweiten klinischen Studie zur Erforschung von Therapiemöglichkeiten für den chronischen Tinnitus. Hierbei werden verschiedene Behandlungsmethoden einzeln oder in Kombination eingesetzt, um systematisch zu testen, welche Patientengruppe von welcher Therapie am meisten profitiert. Zum Einsatz kommt im UNITI-Projekt unter anderem die Soundtherapie mit der App "Shades of Noise", welche in der hier besprochenen *Shades of Noise*-Studie an einem internationalen Patientenkollektiv über einen Zeitraum von zwölf Wochen erprobt wurde. Im Gegensatz zum UNITI-Projekt fand die Pilotstudie als reine Online-Studie statt, es erfolgte kein Präsenztermin und die gesamte Kommunikation mit Patienten beschränkte sich auf E-Mail-Kontakt.

2.2 Ethik

Vor Studienbeginn wurde ein Ethikvotum eingeholt. Das Ethikkomitee der Universität Regensburg sah keine ethischen oder rechtlichen Bedenken in Bezug auf das Forschungsprojekt *Shades of Noise* (Referenznummer 20-1935-101).

2.3 Patientenkollektiv

Die Studienteilnehmer waren Frauen und Männern in einem Mindestalter von 18 Jahren mit chronischem Tinnitus. Die Rekrutierung erfolgte über online geschaltete Werbung (siehe 5.2) auf verschiedenen Kanälen der sozialen Medien mit einem Link zu weiteren Informationen auf der Website des Tinnituszentrums Regensburg. Um eine internationale Stichprobe zu erhalten, wurde die Studie ausschließlich in englischer Sprache beworben und auf internationalen Plattformen wie Tinnitus Hub und in nationalen Tinnitusverbänden verschiedener Länder ausgeschrieben. Einschlusskriterien waren ein diagnostizierter Tinnitus, der seit mindestens sechs Monaten besteht, sowie der Besitz eines Smartphones inklusive Kopfhörer mit der Möglichkeit, eine App zu installieren. Ausschlusskriterium war der Beginn anderer Tinnitusbehandlungen innerhalb der vergangenen drei Monate vor Studienstart, um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch andere Behandlungsmethoden zu verhindern. Therapien, pharmakologisch sowie technisch oder psychotherapeutisch, die seit drei Monaten und im gesamten Verlauf des Studienzeitraums konstant angewendet wurden, stellten kein Ausschlusskriterium dar. Eine Studienteilnahme trotz Hörminderung oder Hyperakusis war

möglich, wenn der Patient die Soundstimuli subjektiv gut hören konnte und auch bei längerem Hören weder Unbehagen noch Schmerzen empfand. Dies wurde bei entsprechendem Hinweis mit einem Teststimulus überprüft. Höreräteträger, die auch ohne ihre Hörhilfe den Teststimulus gut hören konnten, durften an der Studie teilnehmen, wurden jedoch durch Zuweisung zu einer separaten Behandlungsgruppe gekennzeichnet.

2.4 Studienablauf

Interessenten meldeten sich per E-Mail, beantworteten dann im Mailkontakt standardisierte Fragen zur Ermittlung von Ein- und Ausschlusskriterien und gaben ihre Zustimmung zur Aufklärung und Teilnahme an der Studie. Bei Hinweis auf Hörminderung oder Hyperakusis bekamen Patienten einen dreiminütigen Teststimulus zugesendet und bewerteten, ob sie diesen in voller Länge gut hören konnten oder ihn aufgrund ihrer Hyperakusis abbrechen mussten.

Für die Erstellung möglichst genauer Patientenprofile in der EU-Tinnitus-Datenbank wurden zu drei Zeitpunkten Daten mittels Fragebögen erhoben (siehe 2.6). Diese wurden online ausgefüllt, die Probanden erhielten den jeweiligen Link hierzu in einer persönlichen E-Mail. Zu Beginn des Studienzeitraums fand die Baseline-Befragung statt. War diese abgeschlossen, bekamen die Patienten ihre persönlichen Logindaten für die App. Diese wurde dann zwölf Wochen lang möglichst täglich genutzt, wobei die Dauer der Soundstimulation den Patienten bewusst freigestellt wurde, sodass die Therapie individuell passend eingesetzt werden konnte. Nach Abschluss dieses Testzeitraums erfolgte die Abschlussbefragung, weitere vier Wochen später ein Follow-up. In der Zeit zwischen Abschlussbefragung und Follow-up durften die Teilnehmer die App weiterhin nutzen. Zwar entsprach dies nicht dem klassischen Verständnis eines Follow-ups, jedoch sollte insbesondere den Patienten, denen die Integration der App in den Alltag bereits erfolgreich gelungen war, die weitere Appnutzung nicht vorenthalten werden, zumal auch die Effekte der längeren Nutzung im Follow-up interessierten.

2.5 Konzeption der App

Eine Bandbreite an auditorischen Stimuli, die in anderen Studien bereits positive Ergebnisse erzielen konnten, wurde in der Smartphone-App "Shades of Noise" zusammengefasst und benutzerfreundlich dargeboten. Die Auswertung der Nutzungsdaten der App und die individuelle Bewertung der einzelnen Sounds sollten die Wirksamkeit der auditorischen Stimulation mit entsprechenden Therapiemechanismen zeigen.

2.5.1 Verwendete Stimuli

Die App enthielt 64 auditorische Stimuli, bei deren Auswahl jeweils unterschieden wurde zwischen (a) natürlichen und digital erstellten Sounds, sowie zwischen (b) tinnitusbasierten und nicht-tinnitusbasierten. So entstanden vier Kategorien mit jeweils 16 auditorischen Stimuli:

- natürlich und tinnitusbasiert (im Folgenden abgekürzt mit N+)
- natürlich und nicht-tinnitusbasiert (im Folgenden N-)
- digital und tinnitusbasiert (D+)
- digital und nicht-tinnitusbasiert (D-)

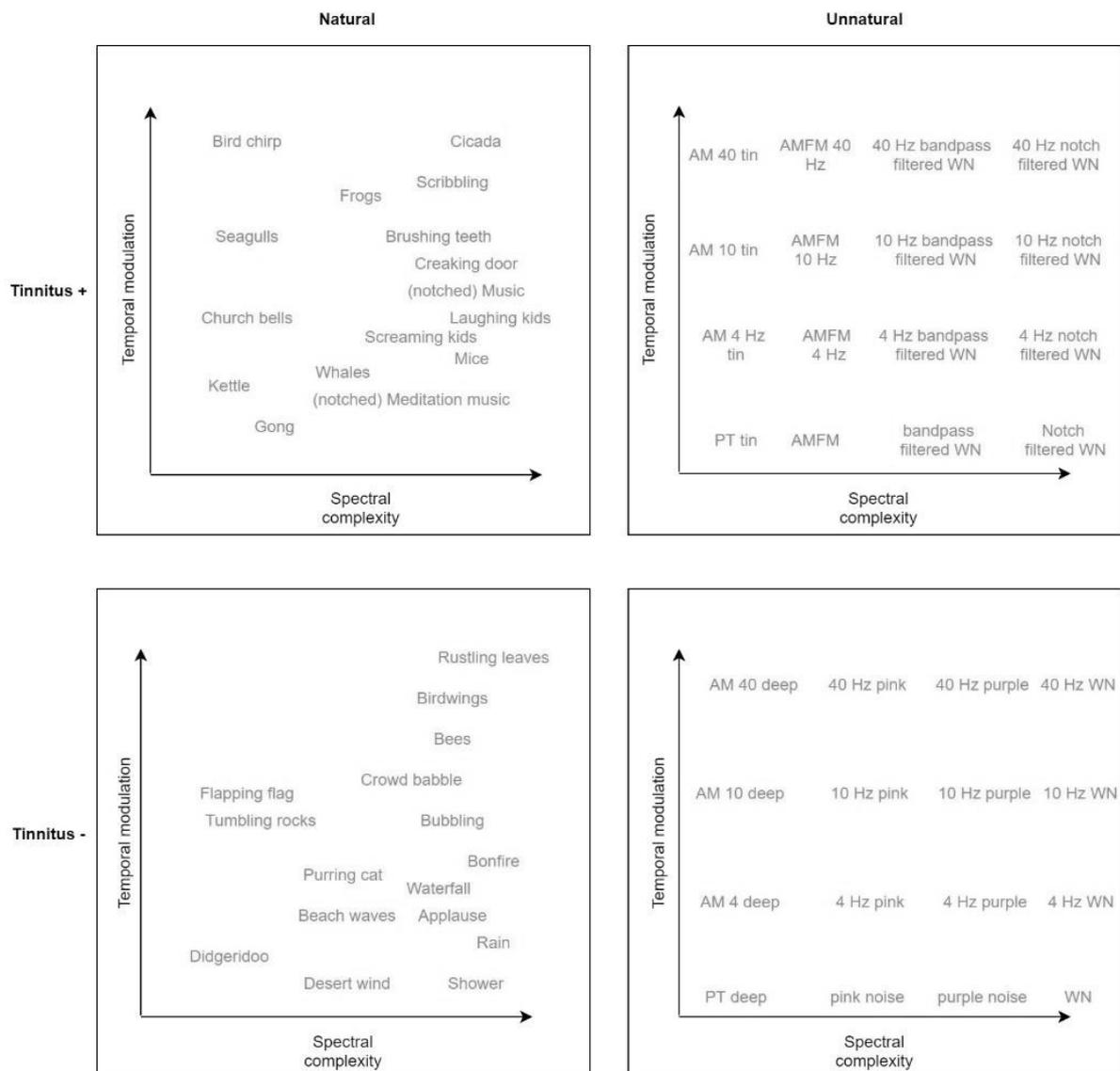


Abbildung 1: Kategoriensystem der Sounds [Neff, P. (unveröffentlicht)]

Vereinfachend wurde in dieser Version der App von einer einheitlichen Tinnitusfrequenz von 4 kHz ausgegangen, auf welche die tinnitusbasierten Stimuli abgestimmt waren. Innerhalb der vier Kategorien wurden die Stimuli jeweils den Variablen "spektrale Komplexität" und "temporale Modulation" zugeordnet, um die Eigenschaften eines jeden Stimulus ansatzweise zu quantifizieren. Abbildung 1 zeigt die Verteilung der Sounds auf die vier Kategorien sowie die Zuordnung innerhalb derer bezüglich spektraler Komplexität und temporaler Modulation.

2.5.1.1 Natürliche Stimuli

Die Auswahl der natürlichen Stimuli beruhte zunächst auf Geräuschen, deren positive Effekte auf den Tinnitus bereits in der Literatur beschrieben wurden. Verbreitet sind hier Wasserrauschen eines Wasserfalls oder einer Meeresbrandung. Ergänzt wurden diese durch weitere natürliche Stimuli, die sich hinsichtlich ihrer spektralen Komplexität und der temporalen Modulation unterscheiden. Das Geräusch einer Dusche zeigt beispielsweise ein hochkomplexes Frequenzspektrum, die auditorische Stimulation erfolgt also auf noch mehr Frequenzen als das Rauschen des Wasserfalls. Im Gegensatz dazu stimulieren Sounds wie das Anschlagen eines Gongs oder das Pfeifen eines Wasserkessels nur ein schmales, wenig komplexes Frequenzspektrum.

Betrachtet man die temporale Modulation durch (rhythmische) Änderung der Klangintensität, ist diese bei Wasserrauschen generell relativ gering. Es wurden deshalb weitere Stimuli benötigt, deren Klangintensität sich über die Zeit wiederkehrend verändert. Einfaches Beispiel hierfür ist das Zwitschern eines Vogels; hier ist die auditorische Stimulation maximal, wenn das Tier einen Ton von sich gibt und nimmt dann bis fast zur Stille ab, es besteht also eine starke temporale Modulation.

Entsprechend wurden die Naturklänge so gewählt, dass eine Auswahl an Stimuli mit einer möglichst großen Bandbreite unterschiedlicher spektraler Komplexität einerseits, in Kombination mit unterschiedlich ausgeprägter temporaler Modulation andererseits entstand. Das Zirpen von Grillen ist ein Beispiel für eine Stimulation auf einem sehr komplexen Frequenzspektrum, das rhythmisch alterniert, also gleichzeitig eine hohe zeitliche Modulation aufweist. Dem entgegen steht der Klang eines Didgeridoo, der in einem eher schmalen, tiefen Frequenzbereich liegt, also spektral wenig komplex ist. Auch die temporale Modulation ist gering, der erzeugte Ton ist gleichbleibend ständig präsent (solange der Musizierende keine Luft holt).

Einige Naturgeräusche stimulieren nicht tinnitusbasiert, also auf einem unspezifischen, breiten Frequenzspektrum (z.B. Blätterrascheln) oder auf einer Tonhöhe, die außerhalb der des Tinnitus liegt (z.B. das Schnurren einer Katze). Andere Klänge sollten sich bewusst auf Höhe der Tinnitusfrequenz abspielen, um hier gezielt zu stimulieren, so beispielsweise das Piepen von Mäusen. Eine weitere tinnitusbasierte Stimulation erfolgte durch Musik, bei der die Tinnitusfrequenz herausgefiltert wurde, sogenannte "notched music", die in der App in zwei Versionen zum Einsatz kam.

2.5.1.2 Digitale Stimuli

Digitale Sounds lassen sich entsprechend der geforderten Kriterien passgenau erstellen, in diesem Fall mit der Software Adobe Audition. Analog zu den natürlichen Stimuli sollten die digitalen mit unterschiedlichen Mechanismen eine Tinnituslinderung hervorrufen. Hierzu mussten auch sie sich hinsichtlich ihrer spektralen Komplexität und der temporalen Modulation unterscheiden. Grundsätzlich standen dafür ein Ton (auf einer bestimmten Frequenz) und ein Rauschen (stimuliert auf vielen verschiedenen Frequenzen) zur Verfügung. Weißes Rauschen deckt alle hörbaren Frequenzen in gleicher Rauschenergie ab und weist somit das komplexeste Spektrum auf, ein einzelner Ton hat im Gegensatz dazu minimale Komplexität. Abstufungen ergeben sich durch farbiges Rauschen, bei dem die Rauschenergie bestimmter Frequenzen verändert wird. Man erhält dadurch z.B. rosa oder violettes Rauschen.

Temporale Modulation entsteht durch Frequenz- oder Amplitudenmodulation. Bei einem einzelnen Ton entsteht eine Rhythmisierung über eine alternierende Zu- und Abnahme der Tonhöhe (Frequenzmodulation) und/oder der Lautstärke (Amplitudenmodulation). Es entsteht dadurch der Höreindruck einer Sirene oder eines Piepens. Das Maß der temporalen Modulation steigt mit zunehmender Frequenz des Wechsels zwischen hoch/tief bzw. laut/leise, vereinfacht gesagt der Geschwindigkeit des Piepens. Um auch bei den rauschenden Stimuli verschieden starke temporale Modulation zu erreichen, wurden sie gepulst, das heißt auch hier ändert sich in rhythmischen Abständen die Lautstärke. Je höher die Frequenz dieser Änderungen ist, desto mehr temporale Modulation entsteht durch dieses "stotternde" Rauschen.

Tinnitusbasierte Stimuli waren hier Töne auf einer Frequenz von 4 kHz und Rauschen, bei dem genau dieser Frequenzbereich verändert bzw. herausgefiltert wurde. Nicht tinnitusbasierte Stimuli waren entsprechend Töne tiefer Frequenzen und ungefiltertes Rauschen. So wurden auch durch die digitalen Sounds verschiedene Mechanismen der Tinnitusunterdrückung angesprochen.

2.5.1.3 Technische Bearbeitung der Audiofiles

Die Sounds stammten von verschiedenen lizenzfreien Plattformen und wurden bearbeitet mit den Softwares Audacity und Adobe Audition. Die so erhaltenen loopbaren Audiodateien wurden dem Nutzer in der App präsentiert. Um die Audiodateien untereinander vergleichbar zu machen, wurden alle Soundfiles auf eine Länge von exakt einer Minute (2.646.000 Samples) zugeschnitten. Der Einsatz von Effekten wie Umkehren von Audiobausteinen, Änderung der Geschwindigkeit oder Kürzen der Stille ermöglichte loopbare Audiodateien für ein unterbrechungsfreies Hören in der Schleife. Eine weitere Anforderung an die Stimuli war außerdem ein möglichst ständig präsent auditorisches Signal, also ohne stille Pausen. Dieses Problem stellte sich insbesondere bei den natürlichen Sounds. Gelöst wurde dies für alle natürlichen Sounds mit der Software Audacity, mit der die Audiofiles auch hinsichtlich technischer Parameter angepasst wurden. Mehrere Spuren (stereo) wurden in eine (mono) umgewandelt, die Auflösung betrug einheitlich 16 Bit bei einer Abtastfrequenz von 44.100 Hz und einer auf -0.1 dB normalisierten Lautstärke.

2.5.2 Appdesign

Nach seinem Login konnte der Benutzer der App auf alle 64 Sounds zugreifen, die in alphabetischer Reihenfolge aufgelistet waren. Um den Ablauf der Soundtherapie zu erleichtern, wurde zuoberst immer ein einzelner "empfohlener Sound" angezeigt, dieser stammte im Wechsel aus einer der vier Kategorien und wurde innerhalb dieser zufällig ausgewählt. Als nächstes folgten die vom Nutzer bereits gesetzten Favoriten, erst dann die Liste aller Sounds. Zur ansprechenderen Gestaltung wurde jeder Sound mit einem abstrakten Bild versehen, dieses stellte das farbige Spektrogramm des jeweiligen Audiofiles dar, erzeugt von der Software Adobe Audition.

Wurde ein Sound geöffnet, konnte er abgespielt, pausiert und gestoppt werden. Automatisch endete der Stimulus nach einer Minute, es bestand jedoch die Möglichkeit, eine Dauer von zwei, fünf und zehn Minuten sowie eine Endlosschleife einzustellen. Außerdem konnte durch eine Herzmarkierung der Sound als Favorit gesetzt bzw. wieder entfernt werden. Die auditorische Stimulation sollte über Kopfhörer stattfinden; waren diese noch nicht angeschlossen, wurde der Nutzer beim Öffnen eines Sounds dazu aufgefordert. Es war nicht möglich, einen Sound im Hintergrund abzuspielen, während das Gerät anderweitig genutzt wurde oder die Tastensperre aktiviert war.

Die Bewertung eines Stimulus hinsichtlich der Veränderung der Tinnituslautstärke sollte direkt im Anschluss an die Stimulation erfolgen. Eine Aufforderung hierzu erschien deshalb beim Klick auf das Stoppsymbol und beim Schließen des Sounds.

Die Programmierung der App erfolgte in Versionen für iOS und Android durch eine Arbeitsgruppe der Universität Würzburg. Optisch bestanden geringe Unterschiede zwischen den beiden Versionen (siehe 5.5), die Bedienung und alle erzeugten Daten waren jedoch vergleichbar.

2.5.3 Erhobene Daten

Die Übermittlung der Daten erfolgte pro Session, also gebündelt für jedes neue Öffnen der App. Überschrieben war jede Session mit ihrem Zeitpunkt und der ID des Nutzers. Erfasst wurde zu Beginn jeder Session die aktuelle Belastung durch den Tinnitus und seine Lautstärke. Im Anschluss gehörte Sounds generierten Daten über das Öffnen, Abspielen, Pausieren, Stoppen und Schließen, jeweils versehen mit einem Zeitstempel. Außerdem wurde die Auswahl der Schleifenfunktion und das Setzen von Favoriten erfasst, sowie eine Änderung der Lautstärke. Von zentraler Bedeutung war neben diesen Nutzeraktionen die Bewertung der Sounds, diese wurde ebenfalls mit Zeitstempel erhoben.

2.6 Verwendete Fragebögen und Ratingskalen

Vor Beginn der Soundtherapie wurden der Screeningfragebogen der European School on Interdisciplinary Tinnitus Research (siehe 2.6.1), der Mini Tinnitus Questionnaire (siehe 2.6.2), Numerische Ratingskalen zur Ermittlung der Tinnituschwere (siehe 2.6.3), das Major Depression Inventory (siehe 2.6.4), der Mini Hyperacusis Questionnaire (siehe 2.6.5) und das Big Five Inventory 2 (siehe 2.6.6) erhoben.

Nach Abschluss des Behandlungszeitraums wurde die Befragung mit dem Mini Tinnitus Questionnaire, den Numerischen Ratingskalen und dem Mini Hyperacusis Questionnaire wiederholt, um eine mögliche Auswirkung der Behandlung zu detektieren. Zudem wurde mit der Clinical Global Impression (siehe 2.6.7) nach der subjektiv vom Patienten wahrgenommenen Veränderung der Tinnitusymptomatik gefragt.

Die vier Fragebögen bzw. Ratingskalen der Abschlussbefragung wurden in der Follow-up-Befragung erneut erhoben.

Während der Behandlung kamen in der App Visuelle Analogskalen (siehe 2.6.8) zum Einsatz, um die aktuelle Ausprägung der Tinnitusymptomatik und den unmittelbaren Effekt der akustischen Stimuli zu erfassen.

2.6.1 Screening-Fragebogen der European School on Interdisciplinary Tinnitus Research (ESIT-SQ)

Der ESIT-SQ wurde für eine umfangreiche Erfassung der Patientengeschichte entwickelt und legt dabei besonderen Augenmerk (a) auf potenzielle Risikofaktoren für Tinnitus sowie (b) auf dessen Charakteristika. Hierfür werden in 39 Fragen (a) demografische Daten, Informationen zu Lebensstil und medizinischer Vorgeschichte sowie (b) wahrgenommene Merkmale des Tinnitus, beeinflussende Faktoren und Begleiterkrankungen erhoben. Aus den gewonnenen Daten lassen sich umfassende Tinnitusprofile erstellen, was die Differenzierung zwischen verschiedenen Tinnitus-Typen ermöglichen soll (Genitsaridi et al. 2019).

2.6.2 Mini Tinnitus Questionnaire (Mini-TQ)

Die subjektive Beeinträchtigung durch den Tinnitus wird im Mini-TQ anhand von zwölf Fragen gemessen, die seelische und kognitive Belastung sowie Schlafstörungen erfassen. Je nach Antwort des Patienten werden jeweils 0 bis 2 Punkte vergeben und diese dann addiert. Der erhaltene Score differenziert zwischen "kompensiert, keine klinisch relevante Beeinträchtigung" (1-7 Punkte), "mäßig beeinträchtigt" (8-12), "schwer beeinträchtigt" (13-18) und "extrem beeinträchtigt" (19-24). Der Mini-TQ hat sich als schnelles Messverfahren zur Beurteilung der subjektiven Beeinträchtigung durch den Tinnitus bewährt (Hiller und Goebel 2004).

2.6.3 Numerische Tinnitus Ratingskalen (Tinnitus Severity)

Mithilfe der Numerischen Tinnitus Ratingskalen wird der Schweregrad des Tinnitus ermittelt. Jede der sechs Skalen bildet eine Frage zu unterschiedlichen Belastungsaspekten durch den Tinnitus ab. Der Patient bewertet jeweils von 0 bis 10, (a) wie sehr sein Tinnitus für ihn ein Problem darstellt, (b) wie laut, (c) unbehaglich, (d) störend und (e) unangenehm er seinen Tinnitus zum aktuellen Zeitpunkt empfindet und (f) wie schwer es ihm fällt, seinen Tinnitus zu ignorieren. Höhere Punktzahlen bedeuten einen schwerwiegenden Tinnitus. Die Skalen werden in dieser Form, ergänzend zu weiteren Fragebögen wie dem TQ, zunehmend in Studien eingesetzt (Kreuzer et al. 2012; Kreuzer et al. 2019).

2.6.4 Major Depression Inventory (MDI)

In zwölf Items wird im Major Depression Inventory das Auftreten von depressiven Symptomen im Sinne der Diagnosekriterien einer Major Depression nach ICD10 und DSM-5 in den letzten 14 Tagen abgefragt. Mit dem erhaltenen Score lassen sich sowohl das Vorhandensein einer Major Depression, als auch der Schweregrad der Depressionssymptomatik beurteilen (Olsen et al. 2003; Bech et al. 2015).

2.6.5 Mini Hyperacusis Questionnaire (Mini-HQ9)

Angelehnt an die Inhalte ausgewählter Fragen des Khalifa Hyperacusis Questionnaire (Khalifa et al. 2002) enthält der Mini Hyperacusis Questionnaire neun Aussagen, deren Zutreffen der Patient bewertet. Erfragt werden hierbei das Auftreten von Geräuschempfindlichkeit, ihre Ausprägung sowie die daraus resultierende Belastung und Einschränkung im Alltag. Antwortmöglichkeiten sind jeweils "stimmt nicht", "- manchmal", "- oft", "- immer"; in der Auswertung entspricht dies dann einer Punktzahl von 0 bis 3 je Item. Die Summe der Punkte aller neun Items ergibt dann einen Score zwischen 0 und 27 mit steigender Beeinträchtigung durch die Hyperakusis.

2.6.6 Big Five Inventory 2 (BFI-2)

Das Big Five Inventory 2 erfasst in 60 Items die Ausprägung der sogenannten "Big Five"-Persönlichkeitsdimensionen Extraversion, Verträglichkeit, Gewissenhaftigkeit, Negative Emotionalität und Offenheit. Basierend auf der Skala des Big Five Inventory 2 von (Soto und John 2017)) werden 15 spezifische Facetten gemessen, welche dann jeweils einer der fünf Dimensionen zugeordnet werden.

2.6.7 Clinical Global Impression (CGI)

Die Frage nach der Clinical Global Impression im Sinne des Global Improvement (CGI-I) wurde dem Patienten (a) direkt im Anschluss an die zwölfwöchige Soundtherapie sowie (b) im Follow-up gestellt. Bewertet wurde dabei jeweils die insgesamt Verbesserung des Tinnitus im Vergleich zu vor der Behandlung. Die Antwortmöglichkeiten reichen von 1 – "sehr viel besser" über 4 – "keine Veränderung" bis zu 7 – "sehr viel schlechter".

2.6.8 Visuelle Analogskala (VAS)

Visuelle Analogskalen kamen in der *Shades of Noise*-App an drei Stellen zum Einsatz: Zu Beginn einer jeden neuen Session, wobei hier die Frage nach (a) der aktuellen Lautstärke und (b) der aktuellen Belastung durch den Tinnitus gestellt wurde. Die Endpunkte dieser Skalen

waren beschriftet mit "sehr leise" bzw. "nicht belastend" und "sehr laut" bzw. "sehr belastend". Außerdem erfolgte eine Bewertung auf der VAS nach Beenden eines abgespielten Sounds, hier wurde gefragt nach (c) der Veränderung der Tinnituslautstärke im Vergleich zu vor dem Sound. Vorgegebene Endpunkte waren dabei "sehr viel leiser" und "sehr viel lauter", die Mitte der Skala war mit "keine Veränderung" beschrieben. Der vom Patienten gewählte Punkt auf der Skala entsprach dann einem Wert zwischen 0 und 100.

2.7 Statistische Auswertung

Die erhobenen Fragebögen wurden in der EU-weiten Datenbank der Tinnitus Research Initiative gespeichert. Um Fehler zu vermeiden, wurden alle im Rahmen dieser Studie verwendeten Datensätze von einer weiteren Person des Tinnituszentrums Regensburg validiert.

Aus dem von den beiden Versionen der Smartphone-App generierten Datensatz wurden mit *RStudio 1.3.959* die für diese Arbeit relevanten Informationen extrahiert und in eine Excel-Tabelle übertragen. Dort erfolgte das Matching mit den aus der Tinnitus-Datenbank exportierten Daten. Die Entfernung von Duplikaten sowie die Berechnung von Mittelwerten und Zusammenfassen von Daten je Kategorie erfolgte mit *Microsoft Excel 2102*. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Varianzanalysen (ANOVA) und t-Tests mit dem Programm *jamovi 1.6.23*. Das Signifikanzniveau wurde auf $\alpha=0.05$ festgelegt.

Zur Vorhersage der Adhärenz der Teilnehmer im Studienverlauf wurde ebenfalls im Programm *jamovi* ein logistisches Regressionsmodell berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

Die Stichprobe umfasste 44 Personen mit chronischem Tinnitus, davon waren 15 weiblich (34,1%) und 29 männlich (65,9%). Das durchschnittliche Alter betrug 51,6 ($\pm 10,3$) Jahre. 29 der Studienteilnehmer (65,9%) hatten ihren Wohnsitz in Europa, davon 17 (38,6%) in Deutschland. Zehn (22,7%) nahmen aus außereuropäischen Ländern teil (Nord- und Südamerika, Asien und Australien). Fünf Probanden (11,4%) machten keine Angabe zum Wohnsitzland.

Die Qualität ihres Tinnitus beschrieben die Studienteilnehmer im ESIT-SQ. Hierbei gaben 26 Probanden (59,1%) einen tonalen Tinnitus (Ton, Klingeln, Piepen) an, 13 (29,5%) einen rauschähnlichen Tinnitus (Rauschen, Zischen, Grillenzirpen). Fünf Teilnehmer (11,4%)

berichteten von einem Ohrgeräusch, das tonale und rauschähnliche Qualitäten besitze, bzw. diese sich abwechseln würden.

Im Major Depression Inventory (MDI) zeigte sich bei 33 Teilnehmern (76,7%) kein Hinweis auf eine Depression, bei vier Teilnehmern (9,3%) entsprach das Ergebnis einer leichten Depression, jeweils drei Teilnehmer (7,0%) zeigten im MDI eine mittelgradige und schwere Depression.

Weitere in der Baseline-Visite erhobene klinische Daten der Kohorte sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten der Stichprobe, differenziert nach Geschlecht (statistisch signifikante Unterschiede mit * gekennzeichnet); Angabe von Mittelwerten (\pm Standardabweichung).

Kohorte 1 (intention to treat)		
	♀	♂
Anzahl	15	29
Alter (Jahre)	49.5 (\pm 10.8)	52.7 (\pm 10.1)
Lokalisation (rechts/links/beidseits/im Kopf)	1/2/12/0	2/3/19/5
Qualität (tonal/rauschend/beides)	6/7/2	20/6/3
Hörgerät (ja/nein)	2/13	5/24
Anzahl Tinnitus (einer/mehrere)	5/10	19/10
Mini-TQ Baseline	13.2 (\pm 4.48)	12.5 (\pm 5.49)
Mini-HQ	*14.1 (\pm 4.98)	*10.2 (\pm 5.86)
MDI-Score	16.5 (\pm 10.8)	14.1 (\pm 10.3)

Die beschriebene Stichprobe beinhaltet alle Studienteilnehmer mit "intention to treat". Diese hatten in der Baseline-Befragung zumindest den ESIT-SQ vollständig ausgefüllt, sowie die App mindestens einmal genutzt. Diese Daten wurden für die Auswertung der Appnutzung, der Bewertung der einzelnen Sounds und zur Erstellung des Prädiktionsmodells genutzt. Es ergab sich für diese Fragestellungen somit eine Fallzahl von n=44.

Über die Effektivität der Soundtherapie gemessen an den Fragebögen der Abschlussbefragung konnten nur bei denjenigen Studienteilnehmern Aussagen gemacht werden, welche an der

Abschlussvisite teilgenommen hatten, also die Studie "per protocol" durchlaufen hatten. Aufgrund einiger Dropouts reduzierte sich die Fallzahl für diesen Teil der Auswertung auf n=23. Veranschaulicht findet sich dies im Flowchart im Anhang (siehe 5.1). Die Überprüfung der in dieser Arbeit aufgestellten Hypothesen erfolgte ebenfalls anhand der reduzierten Fallzahl, die als Kohorte 2 bezeichnet wird. Demographische und klinische Daten dieser Stichprobe werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 2: Demographische und klinische Daten der Kohorte 2, differenziert nach Geschlecht (statistisch signifikante Unterschiede mit * gekennzeichnet); Angabe von Mittelwerten (\pm Standardabweichung).

Kohorte 2 (per protocol)		
	♀	♂
Anzahl	8	15
Alter (Jahre)	49.5 (\pm 12.9)	56.1 (\pm 9.87)
Lokalisation (rechts/links/beidseits/im Kopf)	1/1/6/0	1/2/10/2
Qualität (tonal/rauschend/beides)	*3/4/1	*12/2/1
Hörgerät (ja/nein)	1/7	3/12
Anzahl Tinnitus (einer/mehrere)	*1/7	*9/6
Mini-TQ Baseline	12.9 (\pm 6.07)	12.6 (\pm 6.73)
Mini-HQ	11.3 (\pm 3.49)	10.1 (\pm 6.04)
MDI-Score	19.3 (\pm 13.0)	13.0 (\pm 12.6)

Für die Analyse der Appnutzung ist eine Definition der folgenden Begriffe hilfreich: Eine *Session* bezeichnet jedes neue Öffnen der App, auf das mindestens ein Playevent folgt, ein Öffnen der App ohne Abspielen eines Sounds wurde hier nicht mitgezählt. Ein *Playevent* entspricht einem abgespielten Sound. Es konnten also mehrere Playevents in einer Session stattfinden.

Betrachtet man alle zur Verfügung stehenden Nutzerdaten (Kohorte 1), wurden im gesamten Studienzeitraum von 112 Tagen (Eingangsbefragung bis Follow-up) 1760 Sessions registriert. Hiervon fanden 1679 (95,4%) innerhalb des Testzeitraums (zwölf Wochen) statt, 81 (4,6%) entsprachen einer Nutzung nach der Abschlussbefragung bis zum Follow-up. Im besagten Studienzeitraum fanden 5201 Playevents statt, was einem Mittel von 2,96 (\pm 3,51) Sounds pro

Session entspricht. Ob eine Mittelwertbildung in Anbetracht der breiten Streuung sinnvoll ist, wird in Kapitel 4.2.2 dieser Arbeit diskutiert, da das Ausmaß der Appnutzung sich bei den 44 Probanden erheblich unterschied. Die Gesamtzahl der Sessions schwankte zwischen eins und 880, die minimale Anzahl an Playevents lag ebenfalls bei eins, das Maximum ist hier 321.

Die Anzahl an Sessions im Verlauf des Studienzeitraums (Anzahl der Tage seit Studienstart) ist in der folgenden Grafik dargestellt.

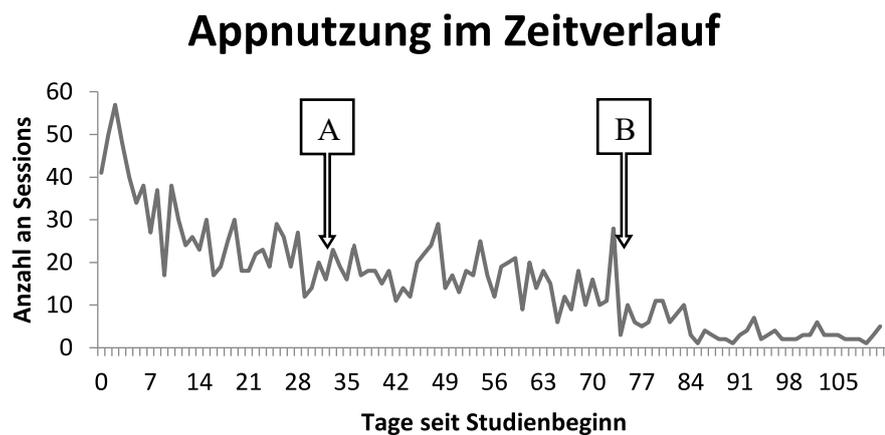


Abbildung 2: Anzahl an Sessions pro Tag seit Studienbeginn. Die Zeitpunkte A (Tag 42) und B (Tag 84) markieren den Versand von Motivations-E-Mails an die Teilnehmer. n=1760.

Zu erkennen ist eine deutliche Abnahme der Appnutzung im Verlauf des Studienzeitraums. An dem mit A markierten Zeitpunkt (Tag 42) erhielten die Teilnehmer eine E-Mail mit Motivation zur Fortführung der Soundtherapie (siehe 5.4.3). Im Anschluss an dieses Ereignis war eine kurzfristige Zunahme der Sessions pro Tag zu verzeichnen, bevor sich der Negativtrend fortsetzte. An Tag 84 (Markierung B) wurde die Einladung zur Abschlussbefragung versendet mit dem Hinweis, dass der offizielle Testzeitraum nun beendet, eine weitere Nutzung der App aber möglich sei. Die weitere Nutzung im Zeitraum bis zum Follow-up an Tag 112 blieb auf einem konstant niedrigen Niveau.

3.2 Nutzung und Bewertung der einzelnen Sounds

Zu Beginn dieses Abschnitts ist zu erwähnen, dass lediglich vier (9,1%) der Studienteilnehmer aus Kohorte 1 jeden der 64 Sounds mindestens einmal abspielten, also tatsächlich jeden Sound testeten. Bei 5201 Playevents wurde jeder Sound im Schnitt 81,3 (\pm 42,6) mal abgespielt. Am häufigsten gehört wurden die Sounds *beachwaves* (241 Playevents), *cicada* (228) und *waterfall*

(166). Die geringste Anzahl an Playevents wiesen die Sounds *applause* (35), *birdwings* (39) und *pink_40* (43) auf.

Primär von Interesse zur Beurteilung der Wirksamkeit verschiedener Stimuli ist die Bewertung der einzelnen Sounds direkt nach deren Abspielen in der App (*Soundrating*). Das Rating erfolgte auf einer visuellen Analogskala und entsprach einer natürlichen Zahl zwischen 0 und 100. Eine Bewertung unter 50 entsprach hier einer Abnahme der Tinnituslautstärke, Werte über 50 einer Zunahme der Tinnituslautstärke im Vergleich zu vor dem gehörten Sound. Ein Wert von 50 bedeutete keine Änderung der Tinnituslautstärke durch den Sound.

Der Mittelwert aller 5201 Soundratings betrug $51,7 (\pm 10,7)$ bei einem Minimum von 4 und einem Maximum von 100. Es fiel auf, dass 2982 (57,3%) der Playevents auf der Ratingskala mit 50 bewertet wurden. Dies wird in der nebenstehenden Grafik deutlich, die die Dichteverteilung der einzelnen Bewertungen zeigt.

854 (16,4%) aller Soundratings entfielen auf einen Wert unter 50, gaben also eine Verbesserung der Tinnituslautstärke wieder. 1365 (26,2%) der Bewertungen lagen über 50 und entsprachen somit einer Zunahme der Tinnituslautstärke nach dem Hören des Sounds.

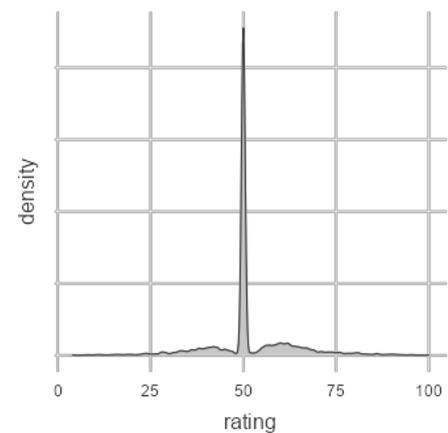


Abbildung 3: Dichteverteilung der abgegebenen Soundratings ($n=5201$)

Die mittlere Bewertung der einzelnen Sounds ist in Abbildung 9 im Anhang dargestellt.

3.3 Wirksamkeit der Soundtherapie

Hypothese 1 dieser Arbeit besagt: Die Soundtherapie mit der App "Shades of Noise" erzielt nach zwölf Wochen eine Verbesserung der Tinnitusymptomatik. Um die Effektivität der Soundtherapie zu messen, wurden in der Abschlussbefragung verschiedene Fragebögen verwendet und teilweise mit deren Ergebnissen aus der Baseline-Befragung verglichen. Zum Einsatz kamen in beiden Befragungen die Numerischen Tinnitus Rating Skalen und die Kurzversion des Tinnitus Fragebogens (Mini-TQ). Außerdem wurde in der Abschlussvisite die Frage nach der Clinical Global Impression gestellt.

3.3.1 Numerische Tinnitus Rating Skalen, Tinnitus Severity (TS)

Für die Untersuchung des mittelfristigen Effekts der Soundtherapie war ein Vergleich der vor und nach dem Testzeitraum erhobenen Werte auf den Numerischen Tinnitus Rating Skalen von Interesse. Hierfür stand eine Fallzahl von $n=23$ zur Verfügung. Analysiert wurden für jede der sechs Skalen die TS-Werte aus Baseline- und Abschlussbefragung mittels gepaartem t-Test.

Tabelle 3: Änderungen auf TS-Skalen (Vergleich Baseline- mit Abschlussbefragung mittels gepaarten t-Tests): Statistisch signifikante Unterschiede zeigen sich in den fett markierten p-Werten der TS-Skalen 2, 3, 4 und 6. $n=23$.

TS - Skala	Frage: Inwieweit ist Tinnitus...	mittlere Differenz	T-Wert	p-Wert	Effektstärke
1	ein Problem	0,26	1,30	0,208	0,271
2	laut	0,74	2,55	0,018	0,532
3	unbehaglich	0,83	2,30	0,031	0,479
4	lästig	0,96	2,52	0,020	0,525
5	schwer zu ignorieren	0,17	0,385	0,704	0,080
6	unangenehm	1,35	4,41	<0,001	0,920

Die Mittelwerte aller sechs Skalen waren in der Abschlussbefragung geringer als in der Baseline-Befragung, was einer geringeren Belastung durch den Tinnitus entsprach. Für Skala 1 ($T=1.30$; $df=22$; $p=0.208$) und Skala 5 ($T=0.385$; $df=22$; $p=0.704$) waren diese Unterschiede jedoch nicht signifikant. Für die vier anderen Skalen ließen sich allerdings signifikante Verbesserungen zeigen. Am deutlichsten wurde dies bei Skala 6 ($T=4.41$; $df=22$; $p=<0.001$), Cohen's d als Maß für die Effektstärke war hier $d=0.920$.

3.3.2 Mini Tinnitus Questionnaire (Mini-TQ)

Die vor und nach der Soundtherapie erhobenen Werte im Mini-TQ wurden ebenfalls mit einem gepaarten t-Test verglichen. Niedrigere Werte in diesem Fragebogen bedeuten eine geringere Tinnitus-symptomatik, weshalb Hypothese 1b im Mittel niedrigere Werte in der Abschluss- als in der Baseline-Befragung annimmt. Ein Studienteilnehmer machte in der Baseline-Visite keine Angabe im Mini-TQ, weshalb sich die Fallzahl für diese Fragestellung auf $n=22$ reduzierte.

Zwar waren die durchschnittlichen Score-Werte in der Abschlussbefragung (M=11.6; SD=5.81) geringer als vor Studienbeginn (M=12.7; SD=6.38), diese Differenz war allerdings nicht signifikant (T=1.57; df=21; p=0.132).

3.3.3 Clinical Global Impression (CGI)

Die Clinical Global Impression Scale, zu Deutsch die Skala des klinischen Gesamteindrucks oder auch Skala der Symptomveränderung, befragte den Patienten konkret nach seiner subjektiv wahrgenommenen Veränderung der Tinnitus-symptomatik im Vergleich zu vor der Soundtherapie. Da ein Wert von 4 auf dieser Skala keine Veränderung bedeutet, ein niedrigerer Wert eine Verbesserung und ein höherer eine Zunahme der Symptomatik, wird in der Hypothese 1c ein durchschnittliches Ergebnis von < 4 angenommen. Dies wurde in einem beidseitigen Einstichproben-t-Test überprüft. Als Stichprobe diente wieder Kohorte 2 mit einer Fallzahl von n=23.

Der Mittelwert auf der CGI-Skala der Stichprobe (M=3.87; SD=0.968) zeigte zwar eine leichte Verbesserung der Symptomatik an, unterschied sich nicht signifikant von 4 (T=-0.646; df=22; p=0.525).

3.4 Auswirkung der Tinnitusqualität

Die in dieser Arbeit aufgestellte Hypothese 2 lautet: Tonale Sounds bewirken bei Patienten mit tonalem Tinnitus eine stärkere Unterdrückung als bei Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus. Dem entsprechend besagt Hypothese 3: Rauschähnliche Sounds bewirken bei Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus eine stärkere Unterdrückung als bei Patienten mit tonalem Tinnitus.

Zur Prüfung dieser Hypothesen erfolgte wiederum eine *per protocol*-Analyse (Kohorte 2). Dazu wurden für jeden Studienteilnehmer zunächst die Mittelwerte der Soundratings je Sound gebildet. Für die Auswertung wurde dann jeweils das Rating des bestbewerteten Sounds aus der Kategorie der tonalen sowie der rauschähnlichen Sounds verwendet. Die Tinnitusqualität jedes Teilnehmers ergab sich aus der Auswertung des ESIT-SQ der Baseline-Befragung. Es wurden hieraus drei Gruppen gebildet: Gruppe 1 enthielt 15 Probanden mit tonalem Tinnitus, Gruppe 2 bestand aus sechs Probanden mit rauschendem Tinnitus. Die verbleibenden zwei Probanden gaben verschiedene Qualitäten ihres Tinnitus an, sodass sie keiner der beiden

anderen Gruppen eindeutig zugeordnet werden konnten, sie wurden in diese Analyse nicht eingeschlossen.

Die ANOVA der Bewertungen der tonalen Sounds zeigte in Gruppe 1 einen niedrigeren Mittelwert ($M=35.4$; $SD=3.93$) als in Gruppe 2 ($M=48.5$; $SD=6.00$), jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant, $F(1, 18)=3.36$, $p=0.083$.

Bei der ANOVA der Bewertungen der rauschähnlichen Sounds zeigte sich ebenfalls ein niedrigerer Mittelwert in Gruppe 1 ($M=29.5$; $SD=2.60$) als in Gruppe 2 ($M=41.2$; $SD=4.11$), hier war der Unterschied signifikant, $F(1, 19)=5.73$, $p=0.027$.

Es wurden also die Sounds sowohl in der tonalen als auch rauschähnlichen Kategorie von Patienten mit tonalem Tinnitus im Mittel besser bewertet als von denen mit rauschähnlichen Tinnitus. Aus dieser Beobachtung ergab sich die Vermutung, dass die auditorische Stimulation generell einen tonalen Tinnitus besser unterdrücken kann als einen rauschähnlichen.

Die entsprechend durchgeführte ANOVA der Bewertungen aller Sounds zeigte tatsächlich ein signifikant niedrigeres Mittel der Soundratings von Gruppe 1 ($M=25.3$; $SD=2.88$) im Vergleich zu Gruppe 2 ($M=37.7$; $SD=4.55$), $F(1, 19)=5.30$, $p=0.033$.

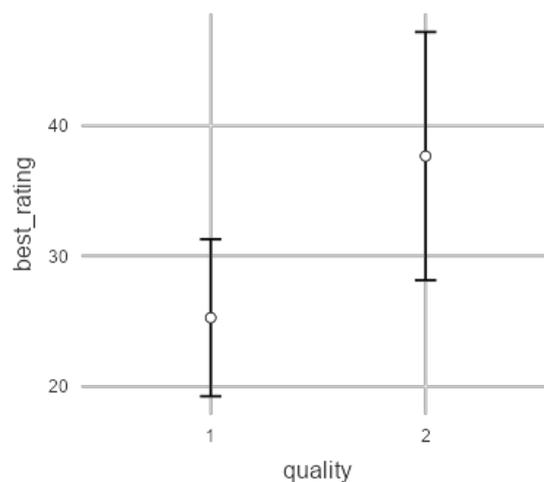


Abbildung 4: Vergleich der besten Soundratings von Patienten je nach Tinnitusqualität: tonal (1) und rauschend (2). Das Soundrating entspricht der vom Patienten angegebenen Tinnitusveränderung nach dem Sound auf einer visuellen Analogskala mit den Endpunkten "sehr viel besser" (0) und "sehr viel schlechter" (100). Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall. $n=23$.

Zusammenfassend kann also Hypothese nicht 2 angenommen werden, da der vermutete Unterschied in der Bewertung tonaler Sounds nicht signifikant war ($p=0.083$). Auch Hypothese

3 muss abgelehnt werden, da die Bewertung rauschähnlicher Sounds nicht von Patienten mit rauschendem, sondern mit tonalem Tinnitus besser ausfiel ($p=0.027$). Die bei diesen Analysen gewonnene Beobachtung, dass die Unterdrückung nach Soundstimulation bei Patienten mit tonalem Tinnitus stärker war als bei Patienten mit rauschendem Tinnitus, bestätigte sich ($p=0.033$).

3.5 Unterschiede der Geschlechter

Mit Hypothese 4 wird eine unterschiedliche Wirksamkeit der Soundtherapie in Abhängigkeit vom Geschlecht angenommen: Bei Frauen lässt sich die Tinnitussymptomatik durch akustische Stimulation stärker lindern als bei Männern. Dies sollte sowohl anhand der abgegebenen Soundratings als auch mittels der in 3.3 angewendeten Fragebögen überprüft werden. Zur Verfügung stand dafür Kohorte 2 mit acht weiblichen und 15 männlichen Studienteilnehmern.

3.5.1 Soundratings

Analog zum Vergleich der Bewertungen nach unterschiedlicher Tinnitusqualität in 3.4, wurde auch hier für jeden Patienten aus den Mittelwerten seiner Ratings eines jeden Sounds der niedrigste Mittelwert ausgewählt. Es wurden also die Bewertungen der individuell wirksamsten Sounds verglichen.

Im durchgeführten unabhängigen t-Test zeigte sich ein niedrigerer Mittelwert in der Gruppe der Männer ($M=25.2$; $SD=10.3$) als der Frauen ($M=37.3$; $SD=11.3$), dieser Unterschied war signifikant ($T=2.56$; $df=21$; $p=0.017$).

3.5.2 Numerische Tinnitus Rating Skalen, Tinnitus Severity (TS)

Verglichen wurde die Änderung der erhobenen Werte auf den TS-Skalen, definiert als Differenz zwischen den Werten vor- und nach der Soundtherapie. Eine positive Differenz entsprach einer Besserung der Tinnitussymptomatik.

Wie aus den Ergebnissen in Tabelle 9 (siehe Anhang) hervorgeht, waren in der Gruppe der Männer die Mittelwerte der Änderung auf fast allen Skalen höher. Eine Ausnahme bildete einzig Skala 2, die in der Gruppe der Frauen eine im Mittel größere positive Differenz zeigte. Die Unterschiede waren aber für keine der Skalen signifikant (alle $p \geq 0.506$).

3.5.3 Mini Tinnitus Questionnaire (Mini-TQ)

Die Änderung des Mini-TQ-Scores war in der Gruppe der Frauen im Mittel größer ($M=1.57$; $SD=4.35$), die Männer zeigten hier eine geringere Senkung ihrer Tinnitusbelastung ($M=0.867$; $SD=2.77$). Auch dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($T=0.463$; $df=21$; $p=0.649$).

3.5.4 Clinical Global Impression (CGI)

Auf die Frage nach der Clinical Global Impression gaben wiederum männliche Studienteilnehmer im Mittel eine stärker ausgeprägte Verbesserung ihrer Symptomatik nach der Soundtherapie an ($M=3.80$; $SD=0.862$). Von der Gruppe der Frauen ($M=4.00$; $SD=1.20$) unterschied sich dieser Mittelwert aber nicht signifikant ($T=0.464$; $df=21$; $p=0.648$).

Zusammenfassend kann Hypothese 4 nicht angenommen werden. In der Analyse der Fragebögen zeigte sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied in der Besserung der Tinnitusymptomatik. Lediglich die Bewertung der Sounds unterschied sich signifikant, hier war es aber die Gruppe der Männer, die eine im Mittel stärkere Tinnitusunterdrückung nach der akustischen Stimulation angab.

3.6 Vergleich der Kategorien

Um eine Aussage über die Beliebtheit der einzelnen Kategorien treffen zu können, war deren Anteil an allen abgespielten Sounds je Nutzer zu betrachten. Außerdem wurden zur Beantwortung dieser Fragestellung die Daten von Kohorte 2 herangezogen, also 4408 Playevents von 23 Patienten. Für jeden Patienten wurde ermittelt, welche Soundkategorie in welchem Anteil an allen seiner Playevents genutzt wurde.

Tabelle 4: ANOVA der Anteile der Kategorien an allen Playevents je Patient. N: natürliche Sounds. D: digitale Sounds. +: tinnituspezifische Sounds. -: nicht-tinnituspezifische Sounds. n=23.

category	Mean	SE	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
N+	0.240	0.0245	0.191	0.288
N-	0.248	0.0245	0.199	0.297
D+	0.244	0.0245	0.196	0.293
D-	0.270	0.0245	0.221	0.318

Tabelle 5: Anteile natürlicher/ digitaler und nicht-/ tinnituspezifischer Sounds an allen Playevents je Patient im Einstichproben-t-Test (n=23).

	Mean	Statistic	df	p
Natürlich_ratio	0.517	0.5878	20.0	0.563
Digital_ratio	0.523	0.6888	21.0	0.498
tinnitus+_ratio	0.502	0.0984	21.0	0.923
tinnitus-_ratio	0.516	0.5085	20.0	0.617

Note. H_a population mean ≠ 0.5

Hier zeigte sich, dass Kategorie D- im Mittel den größten Anteil der genutzten Sounds ausmachte (27%). Den zweitgrößten Anteil bildete Kategorie N- (25%), gefolgt von Kategorie N+ und D+ (jeweils 24%). Verglich man natürliche mit digitalen Sounds, bildeten letztere mit 51% im Mittel die etwas größere Hälfte. Die Gruppe der nicht-tinnitusbasierten Sounds bildete mit 52% einen größeren Anteil als die der tinnitusbasierten. Alle eben genannten Unterschiede zwischen den Kategorien waren jedoch nicht statistisch signifikant. Dies ist aus Tabelle 4 und Tabelle 5 ersichtlich.

Da sich die Verteilung der Kategorien zwischen den Patienten offensichtlich stark unterschied, wurde sie im Folgenden für die Merkmale "Tinnitusqualität" und "Geschlecht" getrennt betrachtet.

Für die Varianzanalyse der Kategorienanteile je nach Tinnitusqualität wurden analog zur Analyse in 3.4 nur die Daten der 21 Patienten herangezogen, die eindeutig einer der Gruppen "tonaler" oder "rauschähnlicher Tinnitus" zugeordnet werden konnten.

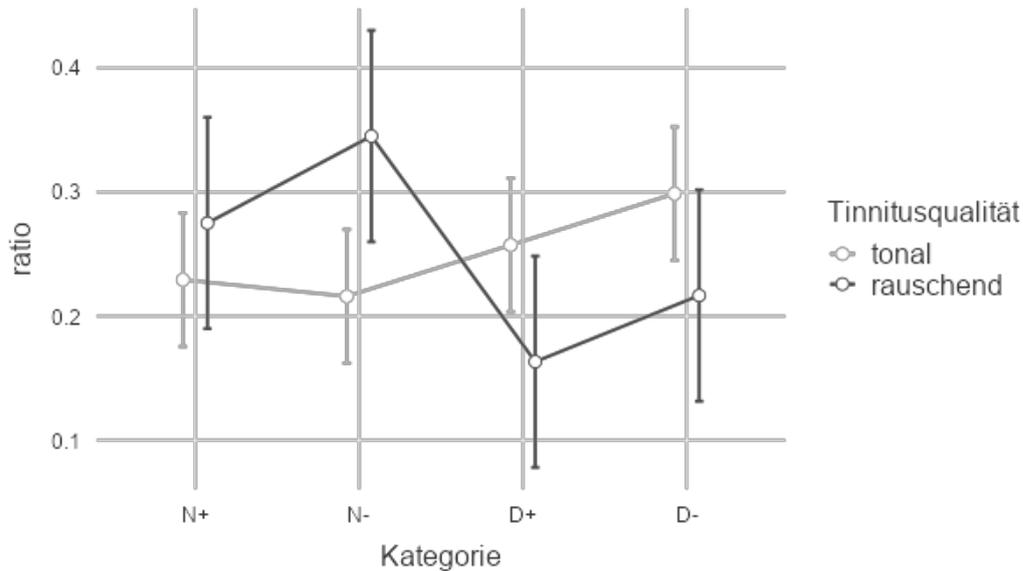


Abbildung 5: Anteile der Kategorien im Vergleich der Tinnitusqualitäten. N: natürliche Sounds. D: digitale Sounds. +: tinnitusspezifische Sounds. -: nicht-tinnitusspezifische Sounds. Die Ratio beschreibt den Anteil an Playevents von Sounds einer Kategorie an allen Playevents eines Patienten. Fehlerbalken markieren 95%-Konfidenzintervall. n=21.

Es fiel hier auf, dass die natürlichen Kategorien eher bei den Patienten mit rauschendem Tinnitus beliebt waren, während Patienten mit tonalem Tinnitus vermehrt die digitalen Sounds nutzten. Besonders deutlich wurde dieser Unterschied bei Kategorie D+. Im unabhängigen t-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei Kategorie N- ($T=-2.24$; $df=19$; $p=0.038$) und Kategorie D+ ($T=2.26$; $df=19$; $p=0.036$). Die Unterschiede in den Kategorien N+ und D- waren statistisch nicht signifikant ($p \geq 0.170$). Der beobachtete Unterschied in der Nutzung natürlicher ($T=-2.675$; $df=19$; $p=0.015$) und digitaler ($T=2.702$; $df=19$; $p=0.014$) Sounds zeigte statistische Signifikanz. Keinen Einfluss hatte die Tinnitusqualität hingegen auf die Nutzung der tinnitus- bzw. nicht-tinnitusspezifischen Stimuli ($p \geq 0.440$).

Für den Vergleich der Geschlechter standen wieder alle 23 Patienten aus Kohorte 2 zur Verfügung. Auch hier schien die Nutzung natürlicher versus digitaler Stimuli auseinanderzugehen. In der Gruppe der Männer war der Anteil digitaler Sounds signifikant größer ($T=-2.531$; $df=21$; $p=0.019$), natürliche Stimuli wurden bevorzugt von der Gruppe der Frauen abgespielt ($T=2.484$; $df=21$; $p=0.022$). Anders als beim Vergleich der Tinnitusqualitäten fanden sich im Geschlechtervergleich signifikante Unterschiede zwischen der Nutzung der einzelnen Kategorien bei Kategorie N+ ($T=3.160$; $df=21$; $p=0.005$) und D- ($T=-2.121$; $df=21$; $p=0.046$), während die Unterschiede in den Kategorien N- und D+ statistisch nicht signifikant waren ($p \geq 0.318$). Auch zwischen den Geschlechtern unterschied sich die

Nutzung der tinnituspezifischen und nicht-tinnituspezifischen Sounds nicht signifikant ($p \geq 0.445$).

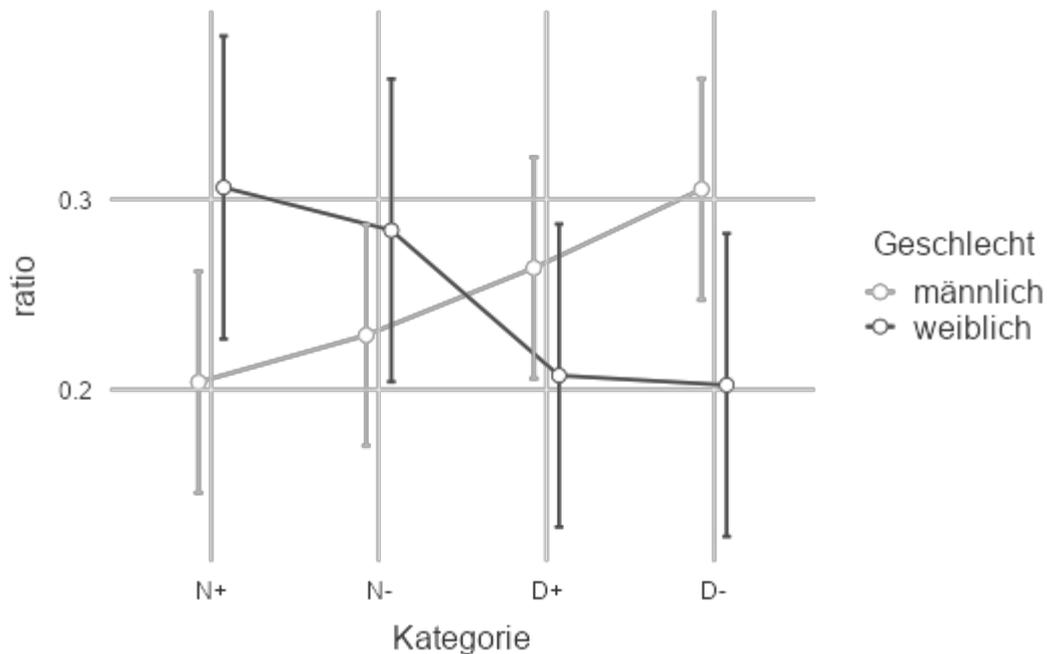


Abbildung 6: Anteile der Kategorien im Vergleich der Geschlechter. N: natürliche Sounds. D: digitale Sounds. +: tinnituspezifische Sounds. -: nicht-tinnituspezifische Sounds. Die Ratio beschreibt den Anteil an Playevents von Sounds einer Kategorie an allen Playevents eines Patienten. Fehlerbalken markieren 95%-Konfidenzintervall. $n=23$.

3.7 Modell zur Prädiktion der Adhärenz

Um eine Vorhersage über die Wahrscheinlichkeit des Studienabschlusses bzw. des frühzeitigen Ausstiegs einzelner Patienten treffen zu können, sollte ein geeignetes statistisches Modell gefunden werden. Dieses stützte sich auf erhobene Fragebögen und einzelne Items der Baseline-Befragung. Kriterium für die Bewertung der Adhärenz bildete die Abschlussbefragung; war sie bearbeitet worden, wurde dies als abgeschlossene Teilnahme gewertet ($completion = 1$), eine nicht ausgefüllte Abschlussbefragung hingegen bedeutete einen Studienabbruch dieses Patienten ($completion = 0$).

Tabelle 6: Klassifikationsgüte des logistischen Regressionsmodells. (Studienabbruch = 0; Studienabschluss = 1): Für die Vorhersage eines Studienabschlusses bietet das Modell eine Sensitivität von 81,8% bei einer Spezifität von 80,0%.

Observed	Predicted		% Correct
	0	1	
0	16	4	80.0
1	4	18	81.8

Aus Tabelle 6 ist ersichtlich, dass die Sensitivität für einen zukünftigen Abschluss der Studie 81,8% betrug. Stand ein Studienabbruch bevor, wurde dies in 80,0% der Fälle korrekt erkannt, dies ist die Spezifität des Modells. Insgesamt lieferte das Modell eine Varianzaufklärung von McFadden's $R^2=0.322$.

Tabelle 7: Koeffizienten des logistischen Regressionsmodells. Erhoben in der Baseline-Befragung ($n=44$).

Prädiktor	Estimate	SE	Z	p
Intercept	-0.91025	8.2976	-0.1097	0.913
Alter	0.06848	0.0506	1.3546	0.176
Geschlecht (Referenz: weiblich):				
männlich	-0.53818	1.1415	-0.4714	0.637
Hörgerät (Referenz: ja):				
nein	-1.00911	1.7256	-0.5848	0.559
Anzahl an Tintti (Referenz: 1):				
mehrere	1.83853	1.3185	1.3944	0.163
Tinnitusqualität (Referenz: tonal)				
Rauschen	0.74499	1.3510	0.5515	0.581
Grillenzirpen	-0.45087	2.9004	-0.1555	0.876
andere	-2.85266	1.4138	-2.0178	0.044
Extraversion (BFI-2)	-0.05721	0.0775	-0.7377	0.461
Verträglichkeit (BFI-2)	0.05856	0.0941	0.6221	0.534
Gewissenhaftigkeit (BFI-2)	-0.04303	0.0625	-0.6880	0.491
Negative Emotionalität (BFI-2)	0.01814	0.0704	0.2578	0.797
Offenheit (BFI-2)	0.00618	0.0690	0.0895	0.929
Mini-TQ-Score	0.07828	0.1217	0.6431	0.520
Mini-HQ-Score	-0.15350	0.1009	-1.5212	0.128

Der Einfluss der einzelnen Modellkoeffizienten ist in Tabelle 7 dargestellt. Die zur Prüfung auf Multikollinearität ermittelten Toleranz- und VIF-Werte finden sich im Anhang (Tabelle 10). Um sicherzustellen, dass die Prädiktoren möglichst unabhängig voneinander waren, wurde jeweils ein VIF-Wert von < 3 gefordert. Dieses Kriterium wurde bei einem maximalen VIF-Wert von 1.67 von allen Prädiktoren erfüllt.

Die Aussagekraft des Modells wurde in Abbildung 7 veranschaulicht. Eine rein zufällige Vorhersage hätte sich auf der in schwarz eingezeichneten Winkelhalbierenden dargestellt. Von dieser ist die Kurve des Modells (in Rot dargestellt) weit entfernt. Dies bestätigt die AUC (Fläche unter der Kurve), die mit 0.850 nahe am idealen Wert von 1 liegt.

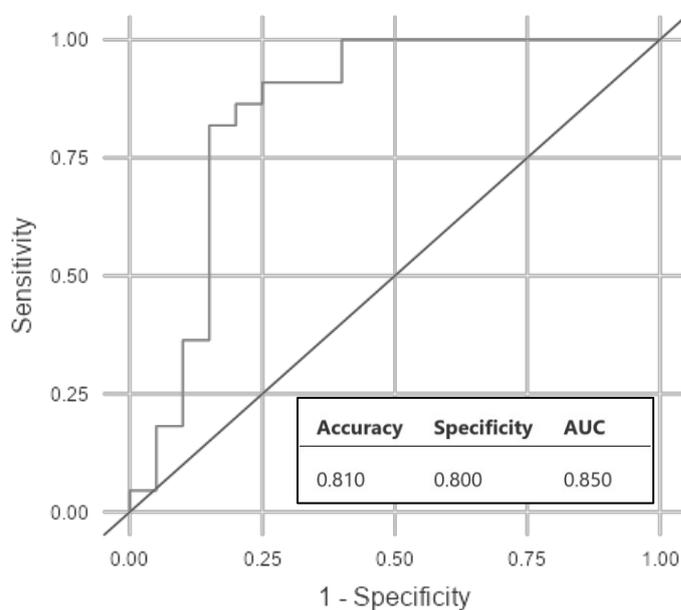


Abbildung 7: ROC-Kurve des logistischen Regressionsmodells. Die von der Kurve definierte Fläche (AUC) misst 0.850.

3.8 Persönliche Rückmeldungen

In der Rolle als Pilotstudie zum UNITI-Projekt ist auch die Auswertung der Funktionalität und Nutzerfreundlichkeit der *Shades of Noise*-App von Bedeutung. Die Studienteilnehmer fungierten hier als Testpersonen der erstmalig in diesem Umfang eingesetzten App, weshalb sie ausdrücklich um persönliche Rückmeldungen gebeten wurden. Diese sollen im Folgenden zusammengefasst werden. Im Anhang sind unter 5.6 die originalen Rückmeldungen der Patienten wiedergegeben.

3.8.1 Technische Funktionalität

Ein von vielen Studienteilnehmern erwähntes Problem stellte das Abspielen von Sounds im Hintergrund dar, was mit der App nicht möglich war. Während ein Sound abgespielt wurde, war es weder möglich, andere Anwendungen des Smartphones zu nutzen, noch dessen Bildschirm zu sperren. Die App musste also immer aktiv geöffnet bleiben. Die Nutzer wünschten sich hier mehr Flexibilität, sie wollten die Bildschirmsperre während der Soundtherapie nutzen, um den Akku nicht zu belasten oder das Smartphone in der Tasche transportieren zu können. Dies wäre Voraussetzung gewesen für den mehrfach angesprochenen Wunsch, während der Soundstimulation spazieren zu gehen oder Tätigkeiten im Haushalt zu erledigen.

Weitere Verbesserungsvorschläge betrafen die nötige Speicherkapazität für das Herunterladen der App. Die Datei hatte eine Größe von rund 380 MB, was bei einigen Nutzern den freien Speicherplatz überstieg. Dafür mussten sie andere Anwendungen oder Dateien löschen, außerdem kam der Arbeitsspeicher vieler Geräte an seine Grenzen, wenn bei installierter App weitere Inhalte wie Fotos, Videos oder Musik geladen werden sollten.

3.8.2 Inhaltliche Aspekte

Die Mehrheit der Studienteilnehmer berichtete von einer Änderung der Tinnitusqualität- oder frequenz nach bestimmten Sounds. Die App fragte jedoch nur nach der Änderung der Lautstärke des Tinnitus. Viele Nutzer waren daher verunsichert, wie sie eine Veränderung ihres Tinnitus nach dem Sound angeben sollten. Die Rückmeldungen bezogen sich hierbei überwiegend auf die amplitudenmodulierten digitalen Stimuli, insbesondere *AMFM 10 Hz* und *AMFM 40 Hz*, vereinzelt auch *AMFM 4 Hz* und *AM Tin 40Hz*. Berichtet wurden sowohl eine Zu- als auch eine Abnahme der persönlichen Tinnitusfrequenz beim Abspielen dieser Sounds. Einige Patienten hörten einen neuen Ton zusätzlich zum gewohnten Tinnitus, andere nahmen ein mehrfrequentes Ohrgeräusch ähnlich einem Akkord wahr. Sämtliche dieser Veränderungen des Tinnitus bestanden für einige Sekunden nach Beenden des Sounds, danach kehrte der vorbestehende Tinnitus zurück.

Mehrfach erwähnt wurde von den Probanden auch der Vorschlag, frequenzspezifische Stimuli entsprechend der individuellen Tinnitusfrequenz in der App zu ermöglichen. Einige Patienten kannten diese Methode von bisherigen Behandlungen oder waren durch Fachliteratur darüber informiert. Andere machten während dieser Studienteilnahme die Erfahrung, dass akustische Stimulation auf ihrer Tinnitusfrequenz effektiver war. Ein Patient berichtete beispielsweise von

seinem Tinnitus auf 7-8 kHz, der durch Hören der Sounds *sparrows* und *mice* deutlich schwächer wurde. Diese Linderung bestand für etwa eine Minute, bevor die Tinnituslautstärke wieder auf das Ausgangsniveau zurückkehrte.

Die rückgemeldeten Erfahrungen der Patienten unterschieden sich stark. Einige berichteten, bei den meisten Sounds keine Wirksamkeit festgestellt zu haben und hinterfragten den Sinn der Soundtherapie. Ein Patient beschrieb eine Zunahme seines Tinnitus durch die akustische Stimulation, ein anderer empfand die Soundtherapie als äußerst unangenehm, sodass er die Stimuli nach wenigen Sekunden abbrechen musste. Andere Teilnehmer hingegen erlebten die Nutzung der App und die Effekten der Sounds auf ihren Tinnitus als überwiegend positiv. Sie fanden ihre persönlichen Lieblingsounds und empfanden diese als sehr angenehm, sodass sie die Soundtherapie gerne fortführten, auch über das Ende des Studienzeitraums hinaus.

4 Diskussion

4.1 Auswahl der Stichprobe

4.1.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Durch die Bewerbung der Studie auf Tinnitus-spezifischen Internetseiten und Netzwerken sowie in entsprechenden (Online-)Selbsthilfegruppen wurden im Speziellen diejenigen Tinnituspatienten erreicht, welche sich bereits intensiv mit ihrer Symptomatik auseinandersetzen bzw. aktiv nach Hilfe suchten. Dies führte zu einer Vorselektion eines bestimmten Patientenguts für die Studienteilnahme, welches nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Tinnituspatienten ist.

Zum einen finden sich in diesen Netzwerken möglicherweise vermehrt Menschen mit stärkerer Tinnitusbelastung, deren hoher Leidensdruck sie bei den genannten Angeboten Hilfe suchen lässt. Nicht selten haben diese Patienten schon eine Reihe an anderen Therapieversuchen hinter sich, von denen keiner den erwarteten Erfolg gebracht hat. Es ist also von einer gewissen Schwere und Therapieresistenz des Tinnitus auszugehen, da die Studienwerbung eben diese Patienten eher erreichte.

Zum anderen sprach das Angebot einer Onlinestudie mit Nutzung einer Smartphone-App bevorzugt die Menschen an, die sich mit dieser Technik vertraut fühlten. Sie hatten in der Regel keine Probleme bei der Nutzung digitaler Anwendungen und kamen auch mit kleineren Funktionsstörungen einer App gut zurecht. Auf die Grundgesamtheit ist dies nicht übertragbar, hier finden sich Individuen, denen derartige moderne Technik suspekt ist oder die sich mangels Erfahrung mit der Nutzung von Apps schwertun würden. Ob auch diese die Soundtherapie mittels der *Shades of Noise*-App einsetzen können, konnte in dieser Studie nicht geprüft werden. Um ein auf die Allgemeinheit übertragbares Bild der Funktionalität und Nutzerfreundlichkeit der App zu erhalten, hätte diese deshalb auch von Smartphone-unerfahrenen Patienten getestet werden müssen.

Trotz dieser Filterung ist die durchgeführte Rekrutierung der Teilnehmer für diese Studie geeignet. Als Pilotprojekt zur UNITI-Studie waren insbesondere differenziertes Testen der *Shades of Noise*-App und persönliche Rückmeldungen von Interesse. Hierfür eignen sich therapieerfahrene Patienten und solche, die sich intensiv mit ihrem Tinnitus auseinandersetzen, umso mehr. Durch ihr engagiertes Feedback kann die App verbessert werden und in der UNITI-Studie dann in großem Rahmen repräsentative Ergebnisse ermöglichen.

4.1.2 Umgang mit Dropouts

Da im Verlauf der Studie von Baseline- über Abschluss- und Follow-up-Befragung eine deutliche Fluktuation von Teilnahmen zu verzeichnen war, stellte sich die Frage, welche Teilnehmerdaten in die Analyse der verschiedenen Fragestellungen eingeschlossen werden sollten.

Kohorte 1 bildeten alle Teilnehmer, welche die Eingangsbefragung abgeschlossen und die App mindestens einmal genutzt hatten, also Patienten mit "intention-to-treat". Diese Stichprobe ermöglichte eine Auswertung der Nutzung der Soundtherapie mit großer Fallzahl. Eingeschlossen wurden hier auch Patienten, welche die Abschlussbefragung nicht ausgefüllt hatten und somit als Dropouts zu bezeichnen sind. Bei der Analyse der Appnutzung waren deren Daten aber ebenso entscheidend, da die allgemeine Akzeptanz der App überprüft werden sollte. Interessant war auch der Zeitpunkt des Ausstiegs sowie die zuvor abgegebenen Soundratings.

Für die Überprüfung der für diese Arbeit aufgestellten Hypothesen reduzierten sich die auszuwertenden Teilnehmerdaten jedoch auf Kohorte 2, die eine Studienteilnahme "per-protocol" vorwies. Eine Teilnahme per Protokoll lag in diesem Fall bei allen denjenigen Probanden der Kohorte 1 vor, welche die Abschlussbefragung ausgefüllt hatten. Einerseits ermöglichte dies den Vergleich verschiedener Fragebögen vor und nach dem Testzeitraum der App und somit die Analyse der Wirksamkeit der Soundtherapie. Andererseits sollte so sichergestellt werden, dass nur Daten von Patienten in die Auswertung einfließen, die ihre Studienteilnahme wirklich ernsthaft betrieben. Davon war bei "per-protocol"-Teilnehmern auszugehen. Deshalb erfolgte auch die Überprüfung der Hypothesen 1 bis 4 an Kohorte 2, obwohl hierzu neben den Appdaten nur Daten aus der Baseline-Befragung benötigt wurden.

Die Follow-up-Befragung im vorliegenden Studienprotokoll entsprach nicht einer typischen Nachverfolgung, da den Teilnehmern im Zeitraum zwischen Abschlussbefragung und Follow-up-Visite eine weitere Nutzung der Soundtherapie freigestellt wurde. Zudem reduzierte sich die Fallzahl für eine Follow-up-Analyse erneut. Aus diesen Gründen wurde in dieser Pilotstudie auf eine Einbeziehung der Follow-up-Daten in die Auswertung verzichtet.

4.2 Interpretation der Appdaten

4.2.1 Entwicklung der Appnutzung im Studienverlauf

Die Appnutzung ließ sich anhand der Sessions pro Tag beobachten und nahm im Verlauf des Studienzeitraums auffallend ab. Dass ein neues Therapieangebot anfangs sehr aktiv genutzt wird, die Compliance dann im Verlauf aber abnimmt, zeigt sich insbesondere bei eigenverantwortlicher Durchführung einer Therapie. Besonders Studien, die eine niederschwellige Teilnahme ermöglichen, wie beispielsweise Online- oder Appstudien, sind hiervon betroffen (Fischer und Kleen 2021).

In dieser Arbeit hat sich die positive Auswirkung des Versendens einer Mail an alle Studienteilnehmer nach der Hälfte des Testzeitraums gezeigt. Diese dankte den Teilnehmern für ihr bisheriges Engagement und forderte sie weiterhin zu reger Nutzung der Soundtherapie auf. Nach dieser Motivationsmail war eine deutlich höhere Anzahl täglicher Sessions zu verzeichnen. Zwar nahm die Nutzung im Verlauf erneut wieder ab, jedoch blieb die Zahl der Sessions für einige Tage über der vor Versenden der Mails.

Weiterhin fiel auf, dass nach Abschluss des zwölfwöchigen Testzeitraums die Nutzung wiederum deutlich abnahm. Die meisten Studienteilnehmer beendeten die Soundtherapie offensichtlich, nachdem sie per Mail auf das Ende des Testzeitraums hingewiesen worden waren. Die niedrige Zahl an täglichen Sessions, die nach diesem Zeitpunkt registriert wurde, blieb jedoch bis zum Ende der Aufzeichnung konstant, sie nahm nicht weiter ab. Dies lässt vermuten, dass die wenigen Studienteilnehmer, die die Soundtherapie über den Testzeitraum hinaus fortsetzten, dies kontinuierlich beibehielten. Sie schienen also in besonderem Maße von der Therapie zu profitieren.

4.2.2 Soundrating

Die Analyse der Soundratings ergab einen Mittelwert von 51,7 und somit im Durchschnitt eine minimale Zunahme der Tinnituslautstärke durch die auditorische Stimulation. Dieses Ergebnis überrascht, da die Tinnitusunterdrückung durch residuale Inhibition in anderen Arbeiten gezeigt wurde. Entsprechend wäre in der vorliegenden Untersuchung eine durchschnittliche Bewertung kleiner 50 zu erwarten gewesen. Tatsächlich gaben aber 26,2% der Soundratings mit einem Wert über 50 eine Zunahme der Tinnituslautstärke wieder. Nur bei 16,4% wurde eine Abnahme angegeben, die den gewünschten Effekt der Soundtherapie anzeigte. Auffällig ist zudem, dass

der Großteil (51,7%) der Bewertungen auf der Skala bei 50 lag, was keiner Änderung der Tinnituslautstärke durch den Sound entspricht.

Womöglich war die verwendete Skala zur Bewertung der veränderten Tinnituslautstärke für dieses unerwartete Ergebnis mitverantwortlich. Der zu bewegende Cursor auf der visuellen Analogskala stand vor jeder Bewertung automatisch in der Mitte der Skala, was einem Wert von 50 entsprach. Nur durch aktives Bewegen des Punktes wurde dieser Wert verändert. Klickte der Benutzer jedoch direkt auf "Bewertung abgeben", wurde ein Soundrating von 50 registriert (zur Veranschaulichung siehe Screenshots der App in Punkt 5.5 im Anhang). Nahm der Appnutzer die Bewertung nicht ernst oder wollte Zeit sparen, war er dazu verleitet, die Bewertung abzugeben, ohne eine Änderung auf dem Slider vorgenommen zu haben. Dieses Phänomen könnte die hohe Zahl an 50er-Bewertungen erklären und das Ergebnis verfälscht haben. Auf jeden Fall erschwert sie den Vergleich einzelner Sounds bzw. Kategorien, da sich die Mittelwerte der Soundratings nur geringfügig unterschieden und alle nahe 50 lagen.

Zudem kann die Vermutung geäußert werden, dass die Zuordnung der Endpunkte der Skala für einige Probanden nicht intuitiv gewählt wurde. Ein Ziehen des Sliders nach rechts entsprach einer Zunahme der Tinnituslautstärke, obwohl die rechte Seite eventuell eher mit etwas Positivem assoziiert wird. Eine "gute" Bewertung des Sounds musste hingegen möglichst weit links auf der Skala vorgenommen werden. Zwar war die Zuordnung durch wörtliche Bezeichnungen der Endpunkte eindeutig, bei ungenauem Lesen oder in Eile wurde dies aber womöglich nicht registriert. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass einige Bewertungen entgegengesetzt der eigentlichen Wirkung der Sounds abgegeben wurden.

Um die genannten Probleme des Soundratings zu beheben, wäre für die Weiterentwicklung der App eine Umstellung auf eine Ordinalskala mit jeweils wörtlich formulierten Antwortmöglichkeiten denkbar. Für die Auswertung der vorliegenden Studie erscheint eine Beurteilung der Wirksamkeit einzelner Sounds anhand der jeweiligen Anzahl an Playevents sinnvoll.

4.2.3 Anzahl der Playevents

Aufgrund der soeben erläuterten Unsicherheiten in der Interpretation der Soundratings erscheint die Anzahl der Playevents als mögliche Alternative zur Beurteilung der Wirksamkeit einzelner Sounds bzw. Soundkategorien. Wählte ein Benutzer immer intuitiv den aktuell empfohlenen Sound aus, der zuoberst präsentiert wird, hätte dies zu einer ausgeglichenen Zahl an Playevents aller Sounds bzw. der Kategorien geführt. Dies lag im Algorithmus der

Soundempfehlung begründet; der Vorschlag stammte alternierend aus einer anderen der vier Kategorien. Wies ein Sound hingegen eine überdurchschnittlich höhere Anzahl an Playevents auf, musste der Patient diesen bewusst erneut aus der Liste der Sounds bzw. seiner Favoriten ausgewählt haben. Dies legte eine gute Wirksamkeit dieses Sounds nahe. Bestätigt wurde dies durch Analyse der Playevents einzelner Nutzer, die persönlich Rückmeldung zu ihren Lieblingssounds gaben. Diese entsprachen in der Regel den Sounds, die dieser Nutzer überdurchschnittlich häufig abgespielt hatte.

Ein Bias in der Auswahl der Sounds aus der Liste durch deren Bezeichnung in der App ist nicht ausgeschlossen. Namen natürlicher Sounds wie *beachwaves* erschienen dem Nutzer eventuell verlockender als technische Bezeichnungen wie *fm_am_10*. Eine neutrale Namensgebung wäre zukünftig empfehlenswert, um Ergebnisse zuverlässiger interpretieren zu können.

4.3 Zugrundeliegende Wirkmechanismen

Die in 2.5.1 beschriebene Auswahl der Stimuli und ihre Zuordnung zu den Kategorien erfolgte anhand ihres Potenzials, über entsprechend unterschiedliche Mechanismen zu wirken. Die spektrale Komplexität, also die Breite des stimulierten Frequenzbereichs, wurde als ausschlaggebend für das Masking (siehe 1.2.1.1) und die residuale Hemmung (siehe 1.2.1.2) angenommen. Temporale Modulation stellte die Voraussetzung für das Entrainment (siehe 1.2.1.3) dar, da sie eine Rhythmik erzeugt, die Schwingungen im Bereich der Hörbahn beeinflusst. Die Unterscheidung, ob eine Stimulation auf Basis der Tinnitusfrequenz geschah oder nicht, war ebenso wichtig, da beispielsweise die laterale Hemmung (siehe 1.2.1.4) auf einer spezifischen Stimulation der an den Tinnitus angrenzenden Frequenzbereiche beruht. Die Position eines Sounds im Kategoriensystem deutet somit an, mit welchem Mechanismus der jeweilige auditorische Stimulus zu einer Tinnituslinderung führen kann.

4.3.1 Residuale Inhibition

Die in 1.2.1.2 beschriebene residuale Hemmung bezeichnet die kurzfristige Tinnitusunterdrückung nach der Präsentation eines akustischen Stimulus. Sie ist unmittelbar nach der Stimulation am stärksten ausgeprägt, nimmt im Verlauf ab und besteht in der Regel nicht länger als eine Minute (Roberts 2007). Dieser Effekt sollte über das Soundrating detektiert werden, weil dieses direkt im Anschluss an die akustische Stimulation erhoben wurde. Ein vielbeschriebenes Phänomen ist die Abnahme der residualen Inhibition, also die zunehmende Rückkehr des Tinnitus in Abhängigkeit der Zeit nach Beenden des Stimulus (Michels 2019; Roberts 2007). In den genannten Untersuchungen wurden Probanden zu verschiedenen

Zeitpunkten (z.B. 0, 30, 60 Sekunden nach Stimulation) nach ihrer Tinnituslautstärke gefragt. In der *Shades of Noise*-App war die Methodik eine andere, da die Frage nach der Tinnitusunterdrückung zwar unmittelbar nach Beenden des Sounds gestellt wurde, der Patient aber theoretisch mit einigen Sekunden Verzögerung antworten konnte. Somit dürften die erhaltenen Soundratings einer über die Zeit gemittelten Tinnituslautstärke entsprechen, da eine Differenzierung zwischen maximaler Tinnitusunterdrückung direkt nach dem Sound und im Verlauf geringer werdender Inhibition nicht vorgenommen wurde.

Voraussetzung für die residuale Inhibition bildet laut Roberts (2007) ein in ausreichender Lautstärke präsentierter Stimulus. Nutzer der *Shades of Noise*-App wurden darauf hingewiesen, die Lautstärke so zu wählen, dass sie die Sounds gut hören konnten. Dass dies immer eingehalten wurde, konnte jedoch nicht gewährleistet werden. Es ist also möglich, dass die Voraussetzung für die residuale Inhibition nicht immer gegeben war und das Soundrating deshalb eine geringere bzw. keine Tinnitusunterdrückung anzeigte. In ausreichender Lautstärke präsentiert, hatten generell alle in der App verwendeten Stimuli das Potenzial, durch residuale Hemmung zu wirken.

4.3.2 Entrainment

Der Effekt des Entrainments kommt durch Beeinflussung der Oszillationen im auditorischen Kortex zustande, indem dieser in einem bestimmten Rhythmus stimuliert wird (vgl. 1.2.1.3). Durch die akustischen Stimuli der *Shades of Noise*-App geschieht dies in unterschiedlicher Weise. Voraussetzung ist die temporale Modulation, die besonders mit den digitalen Sounds bewusst erreicht werden kann durch Frequenz- und Amplitudenmodulation (vgl. 2.5.1.2). Ebenso können rhythmische natürliche Sounds über Entrainment wirken, wie etwa Vogelgezwitscher oder Glockenschlag. Auffällig ist, dass sich die meisten der persönlichen Rückmeldungen der Studienteilnehmer auf amplituden- und frequenzmodulierte Sounds bezogen. Diese Form der Stimulation hätte einen besonderen Einfluss auf den Tinnitus gehabt. Nicht immer hätte sich die Lautstärke geändert, jedoch wäre oft eine Änderung der Tinnitusfrequenz bzw. -qualität bemerkt worden. Dass diese Sounds explizit in den Rückmeldungen erwähnt wurden, lässt auf einen zusätzlich zu allen anderen Stimuli bestehenden Effekt schließen. Dies legt die Wirkung über Entrainment nahe. Die von rückmeldenden Patienten erwähnten Sounds AMFM 10 Hz und AMFM 40 Hz und AM Tin 40Hz zeigten bereits in den Arbeiten von Reavis et al. (2012) und Neff et al. (2017) eine gute Wirksamkeit.

Diese ist umso höher, wenn die amplitudenmodulierte Stimulation nahe der Tinnitusfrequenz erfolgt (Neff et al. 2017). Durch die in der vorliegenden Arbeit unterschiedliche Tinnitusfrequenz der Studienteilnehmer bei gleichbleibender Frequenz der modulierten Töne war die Wirksamkeit des Entrainments wohl unterschiedlich stark ausgeprägt.

4.3.3 Laterale Inhibition

Wie in 1.2.1.4 beschrieben, bietet die laterale Hemmung aufgrund der neuronalen Plastizität das Potenzial einer längerfristigen Tinnituslinderung durch Umstrukturierung des auditorischen Kortex. Diese wurde im Soundrating nicht erfasst, da dieses auf kurzfristige Veränderungen der Tinnituslautstärke direkt nach dem präsentierten Stimulus abzielte. Mittelfristige Änderungen der Tinnitussymptomatik ließen sich durch Fragebögen abbilden, die vor- und nach der Soundtherapie eingesetzt wurden. Vergleichend ausgewertet wurden in dieser Arbeit die Ergebnisse des Mini-Tinnitus-Questionnaire (Mini-TQ) und der Tinnitus-Severity-Skalen (TS-Skalen), in der Abschlussbefragung wurde zudem die Frage nach der Clinical Global Impression (CGI) gestellt. Diese beurteilten neben der Tinnituslautstärke weitere Einflussfaktoren auf die Beschwerdesymptomatik, sodass die generelle Beeinträchtigung und nicht die Tinnituslautstärke allein gemessen wurde. Bei der Untersuchung der lateralen Inhibition durch den Einsatz von "notched music" fanden Stein et al. (2016) eine Auswirkung auf die Tinnituslautstärke, nicht jedoch auf die Beeinträchtigung durch den Tinnitus, gemessen u.a. im TQ. In der vorliegenden Arbeit hatten Effekte durch laterale Inhibition zwar einen Einfluss auf die Bewertung des Tinnitus in den Fragebögen, dort detektierte Änderungen waren aber nicht allein auf die Wirkung durch laterale Inhibition zurückzuführen.

Die verschiedenen Stimuli der App dürften unterschiedlich stark über den Mechanismus der lateralen Inhibition gewirkt haben. Besonders gefilterte Sounds boten hierfür die Voraussetzung, wie z.B. die digitalen Sounds mit Bandpass-Filter und die notched music in der natürlichen Kategorie. Auch kann sich die laterale Inhibition zwischen den Patienten deutlich unterscheiden haben. Dies liegt daran, dass der tinnituspezifische Filter an einer Frequenz von 4 kHz orientiert war und sich in der verwendeten Version der App nicht individuell anpassen ließ. Zwar beschreiben viele Tinnituspatienten ihr Ohrgeräusch auf diesem Frequenzbereich (Roberts et al. 2010), aber der hier zur Vereinfachung fixiert eingesetzte Filter deckte nicht die Tinnitusfrequenz aller Probanden ab. Somit war eine Wirkung durch laterale Hemmung besonders bei den Patienten, welche ihren Tinnitus tatsächlich auf etwa 4 kHz wahrnahmen, und bei den gefilterten Sounds ausgeprägt.

4.4 Wirksamkeit der Soundtherapie

4.4.1 Numerische Tinnitus Ratingskalen, Tinnitus Severity (TS)

Die Numerischen Tinnitus Ratingskalen erfassen die subjektiv wahrgenommene Schwere des Tinnitus anhand verschiedener Aspekte. Somit können sie Veränderungen der Tinnituswahrnehmung in verschiedenen Ausprägungen gut erfassen.

Die Fragen der TS-Skalen beantworteten die Patienten vor und nach dem Testzeitraum, der Vergleich der erhobenen Werte lieferte interessante Ergebnisse. Jede der sechs Skalen zeigte einen im Mittel reduzierten Schweregrad des Tinnitus nach der Soundtherapie. Diese Verbesserung war bei Skala 1 und 5 nicht signifikant ($p_1=0.208$; $p_5=0.704$), der Tinnitus war somit nicht nachweislich weniger ein Problem für die Patienten (Skala 1) und nicht leichter zu ignorieren (Skala 5). Die anderen vier Skalen zeigten jeweils eine signifikante Änderung ($p_2=0.018$; $p_3=0.031$; $p_4=0.020$; $p_6<0.001$). Es ist also festzuhalten, dass die Patienten ihren Tinnitus nach der Soundtherapie als weniger laut (Skala 2), behaglicher (Skala 3), weniger lästig (Skala 4) und angenehmer (Skala 6) einschätzten. Skala 6 ist an dieser Stelle hervorzuheben, die dort registrierte Änderung wies eine Effektstärke von $d=0.920$ auf, was nach (Cohen 2013) einem starken Effekt entspricht.

Teilhypothese 1a wird angenommen, weil sich eine statistisch signifikante Reduktion der Tinnituschwere auf vier der sechs Skalen zeigte.

4.4.2 Mini Tinnitus Questionnaire (Mini-TQ)

Der Score des Mini-TQ wurde in Baseline- und Abschlussvisite erhoben und gibt die Beeinträchtigung durch den Tinnitus an. In der Baseline-Befragung war der Score im Mittel höher und entsprach mit einem Wert von 12.7 einer "schweren Beeinträchtigung", während die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Abschlussbefragung im Mittel nur noch "mäßig beeinträchtigt" ($M=11.6$) zu sein schienen. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0.132$), weshalb Hypothese 1b abgelehnt werden muss.

Die Beeinträchtigung durch den Tinnitus unterliegt Schwankungen (Searchfield 2014) und wird durch die aktuelle persönliche Situation mit Sorgen, Konflikten oder Glückserlebnissen ebenso beeinflusst wie eventuell durch die angewendete Tinnitustherapie. Eine Änderung im Mini-TQ-Score ist also nicht allein auf den Effekt der Soundtherapie zurückzuführen. Dieser ist durch die erwähnten Schwankungen schwerer nachzuweisen, was die fehlende Signifikanz erklären könnte. Ein pro Person zu mehreren Zeitpunkten erhobener Mini-TQ sowohl vor als auch nach

dem Testzeitraum würde intrapersonelle Schwankungen ausgleichen. Dies erfordert allerdings eine Beobachtung über einen längeren Zeitraum.

Erwähnt sei an dieser Stelle zudem ein möglicher Einfluss der Covid-19-Pandemie. Eine prospektive Längsschnittstudie zeigte eine geringe Zunahme der Tinnitusbelastung im Mini-TQ zu Beginn des Lockdowns 2020 in Deutschland im Vergleich mit zwei Jahren zuvor erhobenen Daten (Schlee et al. 2020). Die Änderung der im Mini-TQ erhobenen Werte war individuell stark unterschiedlich und von Persönlichkeitsmerkmalen sowie der Bewertung der Situation abhängig. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit fand die Baseline-Befragung Ende 2020 statt, zu Beginn der zweiten Infektionswelle in Deutschland. Da die Studienteilnehmer jedoch aus aller Welt stammten, waren die Bedingungen hinsichtlich Neuinfektionen und damit verbundener Sorge sowie der Lockdown-Situation zu diesem Zeitpunkt sehr unterschiedlich. Der Einfluss der Pandemie auf die Ergebnisse dieser Studie lässt sich somit nur schwer differenzieren.

4.4.3 Clinical Global Impression (CGI)

Auf der CGI-Skala bewerteten die Patienten nach Abschluss des Testzeitraums die Veränderung ihrer subjektiv wahrgenommenen Tinnitussymptomatik. Der erhobene Mittelwert von 3.87 lag zwar unter dem keiner Veränderung entsprechenden Wert von 4, unterschied sich von diesem allerdings nicht signifikant ($p=0.525$). Hypothese 1c ist somit ebenfalls abzulehnen.

Dieses Ergebnis beruht zum einen darauf, dass der Wert von 4 am häufigsten (57.1% der Patienten) angegeben wurde. Über die Hälfte der Studienteilnehmer beschrieb ihre Tinnitussymptomatik folglich als unverändert durch die Soundtherapie. Zum anderen unterschied sich die Einschätzung der Patienten, die eine Auswirkung der Therapie bemerkten, individuell deutlich, die CGI-Werte lagen zwischen einem Minimum von 2 und einem Maximum von 6 gestreut. Die Therapie führte also bei einigen Patienten zu einer Tinnitussymptomatik, die als "viel besser" als vor Beginn der Studie beschrieben wurde, während sie bei anderen Patienten danach "viel schlechter" war.

Dass akustische Stimulation nicht für alle Tinnituspatienten eine wirksame Therapie darstellt, ist allgemein bekannt und konnte auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. Bei einigen war sie jedoch durchaus effektiv und erzielte eine Linderung der Tinnitussymptomatik, die hier 28.6% der Patienten angaben. Die Tatsache, dass andere Patienten (14.3%) eine Zunahme der Tinnitussymptomatik nach der Soundtherapie erfuhren, zeigt die Relevanz der Ermittlung

geeigneter Patienten für diese Therapieform. Es sollen Patienten identifiziert werden, die in besonderem Maße von der Therapie profitieren.

4.5 Therapieansprechen in Abhängigkeit individueller Patientenmerkmale

Um Einflussfaktoren für das Ansprechen der Soundtherapie zu ermitteln, wurde deren Wirksamkeit in Gruppen mit unterschiedlichen Patientenmerkmalen untersucht. Vermutlich ist eine Vielzahl an individuellen Faktoren sowie deren Kombination ausschlaggebend und die umfangreich erhobenen Fragebögen ermöglichten verschiedenste Analysen. Exemplarisch wurde in dieser Arbeit die Auswirkung zweier Merkmale untersucht: Die Tinnitusqualität und das Geschlecht der Patienten. In diesem Rahmen wurden folgende Hypothesen aufgestellt:

H2: Tonale Stimuli rufen bei Patienten mit tonalem Tinnitus eine stärkere Tinnitusunterdrückung hervor als bei Patienten mit rauschendem Tinnitus.

H3: Rauschähnliche Stimuli rufen bei Patienten mit rauschendem Tinnitus eine stärkere Tinnitusunterdrückung hervor als bei Patienten mit tonalem Tinnitus.

H4: Die Soundtherapie ist bei weiblichen Patienten wirksamer als bei männlichen.

Tinnitusqualität und Geschlecht von Patienten zu erheben, ist schnell und unkompliziert, man benötigt hierfür weder lange Fragebögen noch apparative Diagnostik. Eine Anwendung als Prädiktionsfaktoren für die Wirksamkeit einer Therapie wäre deshalb im klinischen Alltag durchaus praktikabel.

4.5.1 Auswirkung der Tinnitusqualität

Es wird angenommen, dass sich eine von der Tinnitusqualität abhängige Wirksamkeit der Soundtherapie vor allem in der Stärke der residualen Inhibition zeigt. Aus diesem Grund wurde als Parameter für die Messung der Wirksamkeit hier das Soundrating verwendet.

Die aufgestellten Hypothesen, dass tonale Stimuli bei Patienten mit tonalem Tinnitus eine vorteilige Wirkung zeigen, während rauschähnliche Stimuli bei Patienten mit rauschendem Tinnitus eine stärkere Unterdrückung hervorrufen, müssen abgelehnt werden. Die tonale Stimulation zeigte entsprechend der Hypothese 2 ein niedrigeres Mittel der Tinnituslautstärke nach dem Sound bei Patienten mit tonalem Tinnitus im Vergleich zu den Patienten mit rauschendem Tinnitus. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0.083$), wobei die kleine Gruppengröße zur knappen Verfehlung des Signifikanzniveaus beigetragen haben könnte. Bei den rauschähnlichen Stimuli fiel das Ergebnis entgegen der Vermutung in

Hypothese 3 aus: hier erreichte die Stimulation bei Patienten mit tonalem Tinnitus eine signifikant höhere Unterdrückung ($p=0.027$) als in der Gruppe der Patienten mit rauschendem Tinnitus.

Auch wenn somit keine der beiden Hypothesen angenommen werden können, erbrachte die Analyse doch ein interessantes Ergebnis. Im Vergleich der Tinnitusunterdrückung aller Sounds zeigte sich zwischen den beiden Gruppen der Tinnitusqualität ein signifikanter Unterschied: Die Gruppe der Patienten mit tonalem Tinnitus erfuhr eine signifikant stärkere Tinnitusunterdrückung durch die akustische Stimulation als die Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus ($p=0.033$).

Diese Beobachtung ist insofern interessant, als dass sie im Widerspruch zu den Ergebnissen von Schoisswohl et al. (2019) steht. Diese konnten bei akustischer Stimulation mit amplitudenmodulierten Sounds eine stärkere Tinnitusunterdrückung in der Gruppe der Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus zeigen. Eine Ursache für diesen Unterschied gaben die Autoren nicht an, zogen hierfür jedoch Unterschiede in der individualisierten Stimulation in Betracht. Die Sounds enthielten teilweise Bandpass-Filter, die um die zuvor ermittelte individuelle Tinnitusfrequenz der Patienten lagen. Beim Tinnitusmatching konnten die Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus zusätzlich zur Frequenz auch die Breite des Bandpassfilters festlegen, für die Patienten mit tonalem Tinnitus hingegen umfasste der Filter immer eine Oktave um die ermittelte Tinnitusfrequenz (Schoisswohl et al. 2019). Die bessere Wirksamkeit der akustischen Stimulation bei Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus könnte also an zum Teil eventuell individueller an den Tinnitus angepassten Sounds liegen.

Da die Stimuli in der *Shades of Noise*-App nicht an den individuellen Tinnitus des Patienten angepasst waren, war der angesprochene mögliche Störfaktor hier nicht vorhanden. Zudem war die Tinnitusunterdrückung bei Schoisswohl et al. (2019) in der Gruppe der Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus nur direkt nach der Stimulation signifikant stärker ausgeprägt. Schon nach 30 Sekunden zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit tonalem Tinnitus mehr. In der *Shades of Noise*-App erschien das Fenster zur Bewertung der Tinnituslautstärke zwar direkt im Anschluss an die Stimulation, der Patient konnte sich aber für die Einschätzung auch etwas Zeit nehmen und seine Bewertung beispielsweise erst nach 30 oder mehr Sekunden abgeben. Diese Unterschiede in der Methodik könnten zur Gegensätzlichkeit der Ergebnisse beigetragen haben.

Des Weiteren muss beachtet werden, dass die Soundtherapie bei Schoisswohl et al. lediglich aus amplitudenmodulierten Tönen und gefiltertem Rauschen bestand. Die *Shades of Noise*-App umfasste zudem natürliche Stimuli und eine insgesamt größere Bandbreite an Sounds. Die beiden Studien lassen sich deshalb nur begrenzt vergleichen.

Eine Verzerrung der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit durch die unterschiedliche Gruppengröße (6 Patienten mit rauschendem versus 15 Patienten mit tonalem Tinnitus) ist zudem nicht ausgeschlossen. Bewertungen von einzelnen Patienten mit rauschendem Tinnitus konnten die Gesamtbewertung ihrer Gruppe stark beeinflussen.

Die Information über bessere Wirksamkeit akustischer Stimulation zur Tinnituslinderung bei Patienten mit bestimmter Tinnitusqualität ist für die Therapieentscheidung von großer Bedeutung. So könnten Patienten mit tonalem Tinnitus auf Grundlage dieser Arbeit bevorzugt akustische Stimulationsverfahren als Therapie angeboten werden. Gründe für die Widersprüchlichkeit zu den Ergebnissen der genannten Publikation lassen sich in den erläuterten Unterschieden der Soundtherapie sowie des Studiendesigns vermuten. Einmal mehr zeigt dies jedoch auch, wie variabel das Therapieansprechen verschiedener Tinnituspatienten ist und wie relevant Untersuchungen zur Prädiktion der individuellen Wirksamkeit sind.

4.5.2 Unterschiede der Geschlechter

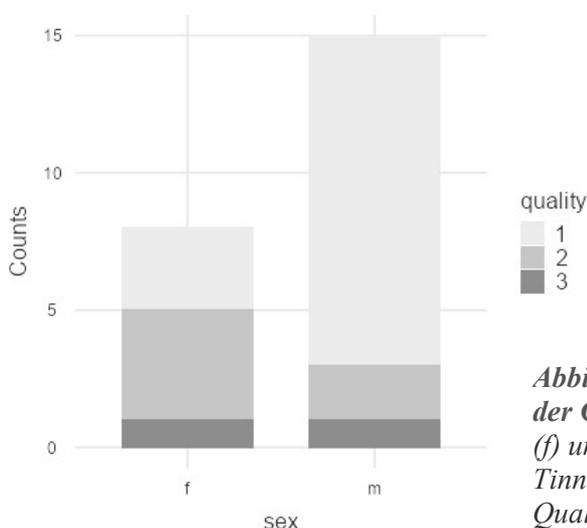
Die Wirksamkeit der Soundtherapie in Abhängigkeit vom Geschlecht wurde sowohl anhand der Soundratings als auch anhand der Änderung der im Mini-TQ und auf den TS-Skalen erhobenen Werte aus Baseline- und Abschlussbefragung und der CGI überprüft. Dadurch sollten Effekte auf die Ausprägung der residualen Inhibition ebenso wie auf die längerfristige Wirksamkeit der Therapie erfasst werden.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich nur im Vergleich der Soundratings. Hier erfuhren männliche Studienteilnehmer eine im Mittel stärkere residuale Inhibition als weibliche ($p=0.017$). In der Analyse der Fragebögen zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede, weder im Mini-TQ ($p=0.649$) noch in einer der sechs TS-Skalen ($p\geq 0.506$) oder der CGI ($p=0.648$). Die drei Fragebögen zeigten außerdem teilweise entgegengesetzte Trends: Die mittlere Reduktion der Tinnitusbelastung im Mini-TQ war bei den Frauen stärker ausgeprägt, während die auf den TS-Skalen gemessenen Werte und die Bewertung der CGI für eine bessere Wirksamkeit in der Gruppe der Männer sprachen. Die Divergenz dieser Beobachtungen sowie die fehlende Signifikanz lässt keine Auswirkung des Geschlechts auf die an den Fragebögen gemessene mittelfristige Wirksamkeit der

Soundtherapie erkennen. Hypothese 4 muss somit abgelehnt werden, insbesondere auch, weil sich im Vergleich der residualen Inhibition eine signifikant stärkere Wirksamkeit in der Gruppe der Männer zeigte.

Ob tatsächlich ein Effekt des Geschlechts auf die Wirksamkeit der akustischen Stimulation vorliegt, lässt sich nicht eindeutig festlegen. Die in der vorliegenden Arbeit gezeigte ausgeprägtere residuale Inhibition in der Gruppe der männlichen Studienteilnehmer deutet darauf hin. Auch Partyka et al. (2021) konnten eine Beeinflussung der Wirksamkeit durch das Geschlecht zeigen, sie fanden jedoch eine stärkere Tinnitusunterdrückung in der Gruppe der Frauen. Dieser Effekt zeigte sich allerdings nur bei der Stimulation mit an die individuelle Tinnitusfrequenz angepassten und amplitudenmodulierten Sounds. Die Anpassung an die individuelle Tinnitusfrequenz konnte im Rahmen der *Shades of Noise*-App nicht vorgenommen werden. Amplitudenmodulierte Sounds waren zwar enthalten, bildeten aber nur einen Bestandteil der Therapie, neben vielen anderen Stimuli. Der Vergleich beider Studien lässt vermuten, dass das Geschlecht nicht für die Wirksamkeit der Soundtherapie per se einen prädiktiven Faktor darstellt, sondern vielmehr eine Auswirkung auf die Tinnitusinhibition durch bestimmte Stimuli hat.

Dass die hier durchgeführte Analyse keine definitive Beantwortung dieser relevanten Fragestellung zulässt, könnte auch durch die relativ kleine und zudem unterschiedliche Gruppengröße bedingt werden. Die Gruppe der Männer war mit 15 Patienten fast doppelt so groß wie die der Frauen mit acht Teilnehmerinnen. Insbesondere die Ergebnisse in letzterer wurden durch Werte einzelner Personen stark beeinflusst und erschwerten die Identifikation von möglicherweise vorhandenen Effekten.



In Abbildung 8 wird die unterschiedliche Größe der Gruppen deutlich. Außerdem ist erkennbar, dass die Verteilung der Tinnitusqualitäten 1 (tonal) und 2 (rauschähnlich) sich stark unterschied. Der Anteil der Patienten mit tonalem Tinnitus –

Abbildung 8: Verteilung der Tinnitusqualitäten innerhalb der Geschlechter. Die y-Achse zeigt die Anzahl weiblicher (f) und männlicher (m) Patienten mit der entsprechenden Tinnitusqualität. 1: tonal, 2: rauschend, 3: gemischte Qualitäten. n=23

dessen Assoziation mit einer besseren Wirksamkeit bereits gezeigt wurde – war in der Gruppe der Männer höher (80.0%) als bei den Frauen (37.5%). Gruppe 3 bezeichnet die Patienten, deren Tinnitus sowohl tonale als auch rauschende Anteile enthielt.

4.6 Vergleich der Kategorien

Aufgrund der in 4.2.2 diskutierten Problematik des Soundratings wurden die Kategorien auch hinsichtlich ihrer Playevents betrachtet. Ein Vergleich der absoluten Anzahl an Playevents je Kategorie war nur begrenzt aussagekräftig, da die Zahl der insgesamt abgespielten Sounds je Nutzer stark schwankte. Ein einzelner Nutzer, der überdurchschnittlich viele Sounds hörte, beeinflusste die absolute Zahl der Playevents je Kategorie stärker als ein Nutzer mit kleiner Zahl insgesamt Playevents. Entscheidend war, welchen Anteil der Playevents eines Nutzers eine bestimmte Kategorie ausmachte. Dies wurde für jeden Nutzer einzeln ermittelt und aus den Ergebnissen ein Mittelwert gebildet. Dieser zeigte eine anteilmäßig geringfügig häufigere Nutzung digitaler Sounds (51%) im Vergleich zu natürlichen (49%). Am beliebtesten schien Kategorie D- zu sein, die mit 27% den größten Teil der vier Kategorien ausmachte.

Tabelle 8: Vergleich der Kategorien natürlich (nat), digital (dig), tinnitusspezifisch (tin+) und nicht-tinnitusspezifisch (tin-). n=23. a: Anteil der Kategorien an Gesamtzahl der Playevents je Nutzer (Mittelwerte). b: Durchschnittliche Bewertung (Soundrating) der Kategorien. Das Soundrating entspricht der vom Patienten angegebenen Tinnitusveränderung nach dem Sound auf einer visuellen Analogskala mit den Endpunkten "sehr viel besser" (0) und "sehr viel schlechter" (100).

	nat	dig			nat	dig	
tin +	24%	24%	48%	tin +	52.7	55.5	54.2
tin -	25%	27%	52%	tin -	52.8	52.0	52.6
	49%	51%			53.9	53.1	

Bei der Betrachtung der in den beiden Tabellen dargestellten Ergebnisse zeigt sich ein Vorteil der Kategorie D- sowohl in den anteiligen Playevents als auch im Soundrating. Ebenso ist die jeweils höhere Beliebtheit der digitalen und der nicht-tinnitusspezifischen Sounds anhand beider Auswertungskriterien darstellbar. Die Tatsache, dass diese zueinander konkordant sind, spricht dafür, dass sich anhand beider Kriterien Aussagen über die Wirksamkeit der Sounds verschiedener Kategorien treffen lassen.

Bei den ausgeführten Ergebnissen ist zu beachten, dass es sich lediglich um klinisch beobachtete Unterschiede handelt. Bei keiner der Kategorien unterschied sich der Anteil statistisch signifikant von den 25%, die bei zufälliger Verteilung zu erwarten gewesen wären. Auch die Unterschiede zwischen den Kategorien natürlich/ digital bzw. tinnituspezifisch/ nicht-tinnituspezifisch waren statistisch nicht signifikant. Das Ansprechen auf verschiedene Formen der Soundtherapie ist individuell sehr unterschiedlich (Barozzi et al. 2016). Dies könnte dazu beitragen, dass der Vergleich der Kategorien keine eindeutigen Ergebnisse lieferte. Während bei einigen Patienten die Sounds einer bestimmten Kategorie stärker wirksam waren, gab es auch Patienten, die von anderen Kategorien besonders profitierten. Trotz individuell starker Unterschiede in der Wirksamkeit der Kategorien hätten sich diese dann bei Betrachtung der Mittelwerte als ähnlich wirksam dargestellt. Dieses Phänomen zeigte sich bei der Analyse der Kategoriennutzung in Abhängigkeit der Tinnitusqualität und des Geschlechts des Patienten. Insgesamt zeigte sich eine ausgewogene Nutzung der einzelnen Kategorien, zwischen den genannten Merkmalen gab es hier aber signifikante Unterschiede. Genau diese Vorteile einzelner Patientenmerkmale gilt es zu identifizieren und für die Weiterentwicklung der individualisierten Tinnitus therapie einzusetzen.

4.6.1 Natürliche versus digitale Stimuli

Im Folgenden geht es zunächst um den Vergleich zwischen den Gruppen natürliche versus digitale Sounds. Dass sich hier kein statistisch signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit fand, steht in Einklang mit den Ergebnissen von Barozzi et al. (2016). Die Autoren zeigten eine ähnliche Wirksamkeit beider Formen der Soundtherapie anhand des Vergleichs von Fragebögen vor Therapiebeginn sowie drei und sechs Monate danach. In der vorliegenden Arbeit ließen sich diese Beobachtungen reproduzieren, obgleich sie sich aufgrund der Methodik anders äußerten: Probanden nutzten digitale und natürliche Stimuli etwa gleichhäufig und auch die Tinnitusunterdrückung direkt im Anschluss an den Sound unterschied sich nicht signifikant.

Erklären ließe sich dies durch ähnlich starkes Masking durch natürliche und digitale Stimuli. Ebenso könnten aber auch verschiedene Wirkmechanismen zugrunde liegen, die sich lediglich in gleicher Ausprägung präsentieren (Barozzi et al. 2016). Natürliche Stimuli haben ein besonders großes Potenzial, über emotionale Effekte zu wirken. Ebenso wie Umgebungsgeräusche sind sie eng verknüpft mit Emotionen, Befinden und somit auch der Wahrnehmung und Bewertung des Tinnitus (Searchfield 2014). Digitale Stimuli hingegen lassen sich spezifischer bearbeiten und haben so beispielsweise eine zusätzliche Wirkmöglichkeit über gezielte Amplitudenmodulation.

Um die Soundtherapie zunehmend individualisieren zu können, sind insbesondere Unterschiede in der Wirksamkeit bestimmter Soundkategorien zwischen verschiedenen Patientenmerkmalen relevant. Analog zu den in dieser Arbeit untersuchten Einflüssen der Tinnitusqualität und des Geschlechts auf die generelle Wirksamkeit, wurde auch deren Auswirkung auf die Nutzung der Kategorien analysiert. Hier ließen sich interessante Beobachtungen machen: Die natürlichen Kategorien wurden von Frauen ($p=0.047$) sowie von Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus ($p=0.015$) häufiger genutzt. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse sollte die in 3.5 beschriebene ungleiche Verteilung der Tinnitusqualitäten innerhalb der Geschlechtergruppen berücksichtigt werden. Um individuell unterschiedliche Effekte aufzudecken, empfiehlt sich daher die Analyse mit größerer Fallzahl in der UNITI-Studie. Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann jedoch bereits die Vermutung geäußert werden, dass weibliche sowie Patienten mit rauschendem Tinnitus die Soundtherapie mit natürlichen Sounds bevorzugen, während Männer und Patienten mit tonalem Tinnitus eher von digitalen Stimuli profitieren.

4.6.2 Tinnitusspezifische versus nicht-tinnitusspezifische Stimuli

Auch im Vergleich dieser beiden Kategorien fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied, die Wirksamkeit der nicht-tinnitusspezifischen Stimuli war aber etwas höher. Dieses Ergebnis überrascht, da in der Fachliteratur immer wieder von einer besseren Wirksamkeit von akustischer Stimulation auf Höhe der Tinnitusfrequenz bzw. um diese herum die Rede ist (z.B. Neff et al. 2019; Wegger et al. 2017). Dass sich dies in der vorliegenden Arbeit nicht zeigen ließ, liegt vermutlich an den nicht an die individuelle Tinnitusfrequenz angepassten Stimuli. Wie bereits erwähnt, war die tinnitusspezifische Stimulation vereinfachend entsprechend einer Tinnitusfrequenz von 4 kHz festgelegt. Auch wenn Patienten mit dieser Tinnitusfrequenz einen Vorteil in der Wirksamkeit dieser Kategorie aufwiesen, war dies bei anderen Patienten nicht gegeben, sodass sich insgesamt kein stärkerer Effekt der tinnitusspezifischen Stimuli darstellte.

Da der Mechanismus der lateralen Inhibition besonders die Wirkung tinnitusspezifischer Stimuli erklärt, waren innerhalb der untersuchten Kohorte wohl andere Wirkmechanismen der *Shades of Noise*-Soundtherapie vorherrschend. Entrainment kann von Stimuli aus beiden Kategorien hervorgerufen werden, da sowohl tinnitusspezifische als auch nicht-tinnitusspezifische amplitudenmodulierte Sounds zum Einsatz kamen und auch natürliche Stimuli beider Kategorien temporal modulierend wirken können. Für eine Wirkung durch Masking oder residuale Hemmung ist vor allem eine möglichst breitfrequente Stimulation nötig

(Kim et al. 2014). Diese wird ebenfalls von Sounds aus beiden Kategorien ermöglicht, Rauschen ohne tinnituspezifischen Bandpass-Filter stimuliert sogar auf einem noch breiteren Frequenzspektrum. Dies könnte den angedeuteten Vorteil in der Wirksamkeit nicht-tinnituspezifischer Sounds erklären.

4.7 Modell zur Prädiktion des Studienabschlusses

In der obigen Diskussion der Ergebnisse wird deutlich, dass die Beantwortung vieler Fragestellungen erschwert bzw. nicht möglich war aufgrund der geringen Stichprobengröße. Diese war vor allem bedingt durch die hohe Fluktuation der Studienteilnehmer. Würde sich diese in zukünftigen Studien verringern lassen, könnten mit wachsenden Kohorten aussagekräftigere Ergebnisse erzielt werden. Aus diesem Grund wäre ein Prädiktionsmodell zur Identifikation von Teilnehmern, welche eine Studie mit hoher Wahrscheinlichkeit abschließen werden, hilfreich. Ein solches Modell wird in dieser Arbeit vorgestellt und im Folgenden näher erläutert.

4.7.1 Prädiktive Faktoren

Die Erhebung prädiktiver Faktoren erfolgte ausschließlich anhand von Fragebögen, dies erlaubte ein einfaches und schnelles Screening potenzieller Studienteilnehmer. Zur Verfügung standen in der vorliegenden Arbeit die Fragebögen der Baseline-Befragung. Für das Prädiktionsmodell wurden neben Alter und Geschlecht die Fragebögen BFI-2, Mini-TQ und Mini-HQ verwendet. Ergänzt wurden sie durch einzelne Items des ESIT-SQ, die den Tinnitus näher charakterisierten (Tinnitusqualität und Anzahl an Tinniti) sowie das Tragen eines Hörgerätes erfassten.

Positive Prädiktoren für einen Abschluss der Studie waren weibliches Geschlecht, Tragen eines Hörgerätes, steigendes Alter, hohe Werte der BFI-Persönlichkeitseigenschaften Verträglichkeit, Offenheit und negative Emotionalität sowie eine hohe Tinnitusbelastung im Mini-TQ und das Wahrnehmen mehrerer Tinniti. Negativ auf einen Studienabschluss wirkten sich die Persönlichkeitseigenschaften Extraversion und Gewissenhaftigkeit sowie eine starke Hyperakusis gemessen im Mini-HQ aus.

4.7.2 Aussagekraft des Modells

Auffällig ist, dass sich für keinen der einzelnen Prädiktionsfaktoren allein eine signifikante Auswirkung auf den Abschluss der Studie zeigte ($p \geq 0.128$). In Kombination erlaubten die Informationen aber eine Vorhersage des Studienabschlusses, die in über 80% der Fälle korrekt

war. McFadden's $R^2=0.322$ bedeutet nach Backhaus (2016) bereits eine "gute Modellanpassung". Beachtet man, dass es sich hier um eine Voraussage menschlichen Verhaltens handelt, welches durch vielerlei Störfaktoren beeinflusst wird, ist die Güte des vorliegenden Modells durchaus akzeptabel.

Aufgrund der geringen Anzahl an für die vorliegende Arbeit zur Verfügung stehenden Datensätzen dienten diese allesamt für die Erstellung des Modells. Eine Validierung anhand weiterer Daten wurde bisher nicht vorgenommen. Es handelt sich hierbei um den Vorschlag eines Modells, welches mit zukünftig erhobenen Daten überprüft werden sollte. Hier wird die *Shades of Noise*-Studie ihrer Rolle als Pilotstudie zum UNITI-Projekt gerecht. In dessen Rahmen bietet sich die Validierung des vorgeschlagenen Modells an.

4.8 Limitationen

Bereits mehrfach erwähnt wurde die Problematik, dass die tinnituspezifischen Sounds auf einer vereinfachend angenommenen Tinnitusfrequenz von 4 kHz basierten. Dadurch war nicht bei allen Studienteilnehmern gewährleistet, dass die Sounds der tinnituspezifischen Kategorien tatsächlich eine auf den Tinnitus abgestimmte Stimulation darstellten. Besonders bei Fragestellungen, die die Wirksamkeit der einzelnen Kategorien betreffen, muss diese Einschränkung berücksichtigt werden. Die Rolle der hier durchgeführten Untersuchungen als Pilotstudie rechtfertigte diese Vereinfachung der angebotenen Sounds. Für den Einsatz der *Shades of Noise*-App im Rahmen der UNITI-Studie empfiehlt sich jedoch eine Anpassung der tinnituspezifischen Sounds an die individuelle Tinnitusfrequenz.

Sowohl die Einordnung der Sounds in ihre Kategorien als auch ihre Definition als "rauschähnlich" bzw. "tonal" beruhte nicht auf quantitativ messbaren Parametern und war deshalb nicht immer eindeutig. Grundlage bildeten die Positionierung der Sounds im Kategoriensystem (siehe Abbildung 1), die anhand der Kriterien "spektrale Komplexizität" und "temporale Modulation" vorgenommen wurde. Zur Objektivierung erfolgte die Einordnung zusätzlich durch einen weiteren Mitarbeiter der Arbeitsgruppe. Besonders bei musikalischen Sounds war die Zuteilung schwierig und deren gewählte Position im Kategoriensystem somit vereinzelt durchaus subjektiv. Bei digitalen Sounds war die Zuordnung generell einfacher, weil sich die gewünschten Kriterien gezielt modulieren ließen. Die Entscheidung, ob ein Sound als rauschähnlich oder tonal gewertet wurde, konnte teilweise nicht eindeutig getroffen werden. Im Zweifel wurden entsprechende Stimuli in keine der beiden Gruppen aufgenommen. Da die

Zuteilung zu diesen Gruppen die Basis für die Überprüfung der Hypothesen 3 und 4 bildete, kann die subjektiv getroffene Einteilung die Ergebnisse der Analysen beeinflussen. Wünschenswert wäre eine Quantifizierung der Kriterien "spektrale Komplexität" und "temporale Modulation". Damit könnten auch innerhalb einer Kategorie Aussagen über unterschiedliche Wirksamkeit bei bestimmten Patientenmerkmalen getroffen werden.

4.9 Ausblick

Diese Arbeit im Sinne einer Pilotstudie lässt für die Verwendung der *Shades of Noise*-App im Rahmen des UNITI-Projekts einige Änderungen vorschlagen. Während die technische Funktionalität zufriedenstellend war, könnten durch geringe inhaltliche Änderungen verlässlichere Daten generiert werden. Angesprochen wurde hier zum einen die Darstellung des Soundratings, welches statt mittels visueller Analogskala auf einer verbalen Ordinalskala erhoben werden könnte. Zum anderen würde die Möglichkeit der Anpassung der tinnituspezifischen Sounds an die individuelle Tinnitusfrequenz die Aussagekraft der Ergebnisse bei der Analyse von Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit steigern. Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Dissertation wurde bereits eine stufenweise Einstellung der persönlichen Tinnitusfrequenz ermöglicht, indem die tinnituspezifischen Sounds für acht Tinnitusfrequenzen zwischen 250 und 8000 Hz zur Verfügung gestellt wurden.

Die wieder einmal gezeigte Heterogenität des Tinnitus und seiner wirksamen Therapieformen erfordert die Identifikation von Patientenmerkmalen, bei denen bestimmte Formen der Soundtherapie hilfreich sind. In dieser Arbeit wurden exemplarisch die Merkmale Geschlecht und Tinnitusqualität untersucht. Die Ergebnisse dieser Analysen erfordern eine Bestätigung mit größerer Fallzahl. Ebenso lässt sich eine Vielzahl weiterer Untersuchungen mit anderen Patienteneigenschaften anstellen. Das UNITI-Projekt bietet hierfür die ideale Voraussetzung und kann als Weiterführung der vorliegenden Arbeit die Individualisierung der Soundtherapie bei Tinnitus voranbringen.

Im Rahmen von UNITI kann zudem das in dieser Arbeit vorgestellte Prädiktionsmodell validiert und eventuell angepasst werden. Für zukünftige Studien könnte es dann bei der Auswahl der Studienteilnehmer helfen, um eine geringere Fluktuation und eine größere Anzahl an "per protocol" auszuwertenden Daten zu ermöglichen.

4.10 Fazit

Die in dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse werden im Folgenden zusammengefasst dargestellt.

Hypothese 1 kann zumindest in ihrem Teil 1a angenommen werden. Die Soundtherapie mit der *Shades of Noise*-App zeigte ihre Wirksamkeit nach zwölf Wochen durch eine reduzierte Tinnitusstärke gemessen auf den Numerischen Tinnitus Rating Skalen. Teil 1b und 1c müssen abgelehnt werden. Eine Wirksamkeit gemessen an der Änderung des Mini-Tinnitus-Questionnaire und der Frage nach der Clinical Global Impression konnte nicht gezeigt werden.

Hypothese 2 konnte mit den erhobenen Daten nicht bestätigt werden. Tonale Stimuli bewirkten bei Patienten mit tonalem Tinnitus keine stärkere Reduktion der Tinnituslautstärke als bei Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus.

Hypothese 3 muss ebenso abgelehnt werden, das Gegenteil wurde gezeigt: Rauschende Stimuli bewirkten bei Patienten mit tonalem Tinnitus eine stärkere Reduktion der Tinnituslautstärke als bei Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus.

Ergänzend wurde gezeigt: Die angewendete Soundtherapie zeigte in der Gruppe der Patienten mit tonalem Tinnitus generell eine stärkere Reduktion der Tinnituslautstärke als in der Gruppe der Patienten mit Tinnitus in rauschender Qualität.

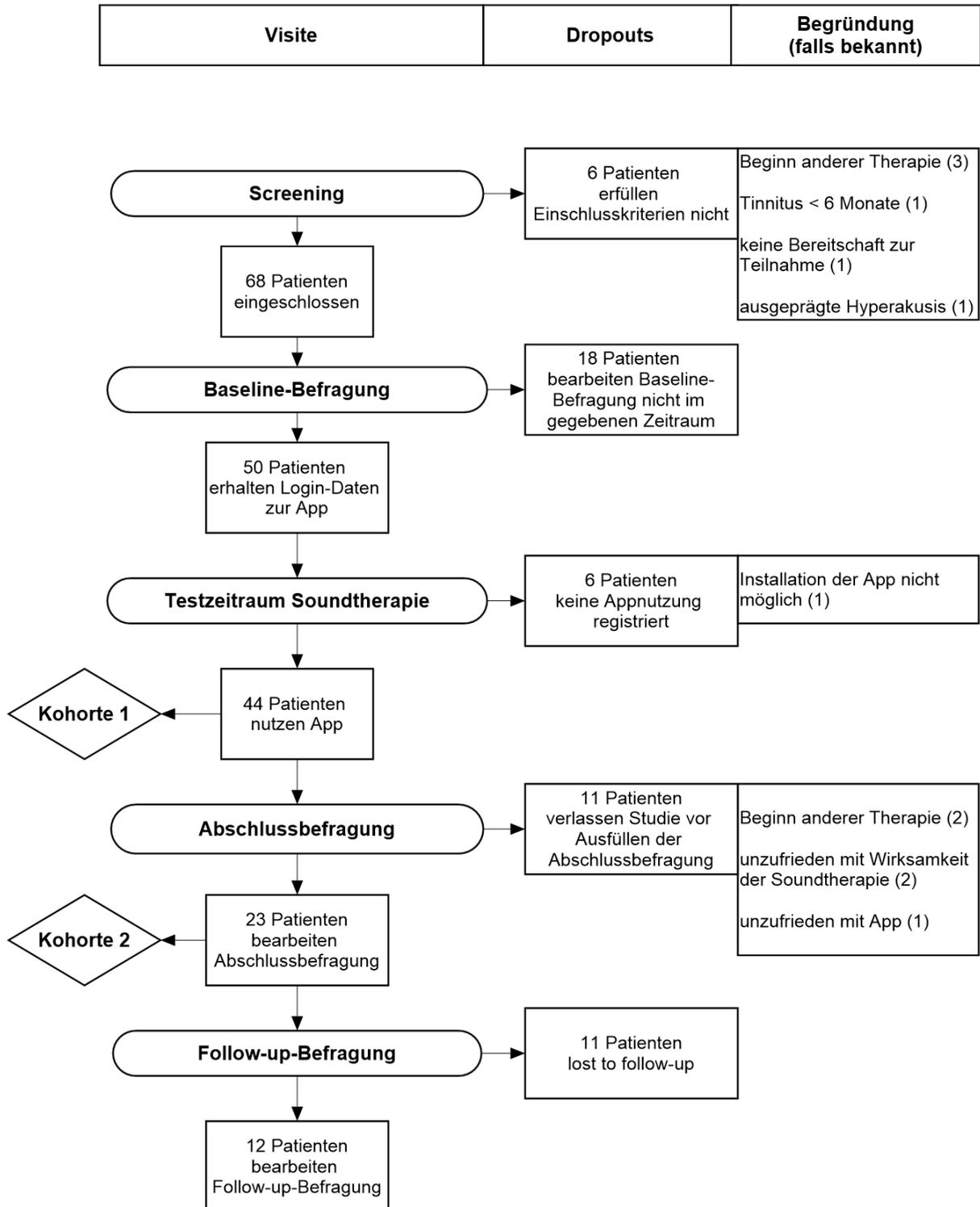
Hypothese 4 kann nicht angenommen werden. Die Soundtherapie war bei Frauen nicht besser wirksam als bei Männern.

Die explorative Auswertung der Nutzung der einzelnen Soundkategorien ergab keinen generellen Vorteil einer der Kategorien. Jedoch zeigte sich eine bessere Wirksamkeit natürlicher Stimuli in der Gruppe der Frauen sowie bei Patienten mit rauschähnlichem Tinnitus. Männliche Patienten und solche mit tonalem Tinnitus profitierten dagegen von digitalen Stimuli.

Das vorgeschlagene logistische Regressionsmodell kann zur Identifikation von Patienten, welche die Studie mit höherer Wahrscheinlichkeit abschließen werden, verwendet werden. Hierbei erlaubt es die Vorhersage eines Studienabschlusses mit einer Sensitivität von 81,8% bei einer Spezifität von 80,0%.

5 Anhang

5.1 Flowchart zum Studienablauf



5.2 Werbeanzeige zur Teilnehmerrekrutierung

Sound Therapy from the Comfort of your Home – Via Smartphone App

16. Juni 2020

**tinnitus?
please help us!**



**Study: Sound
therapy via app**

Please join us:
studie.son@tinnituszentrum-regensburg.de

In the context of the study "Shades of Noise", the Tinnitus Centre of Regensburg provides tinnitus patients with several sounds included in a smartphone app to affect their individual tinnitus. In this way patients can find the best auditory stimulus to suppress their tinnitus.

As a pilot study in the UNITI project, Shades of Noise aims to describe the effect of auditory stimulation on tinnitus.

We are currently looking for study participants all around the world! If you

- are older than 18 years
- already have tinnitus for more than 6 months
- have a smartphone with headphones
- are willing to participate in the study for 12 weeks
- are familiar with the english language

then please get in touch with our medical student Lisa Führlein. She will accompany you during the study and provide support in handling the app. Feel free to contact her at the following e-mail address: studie.son@tinnituszentrum-regensburg.de

Please note: As the UNITI project will start in 2021 involving the study centres in Belgium, Germany, Greece and Spain, we recommend that interested patients from these countries do not participate in this pilot study but in the UNITI project itself next year. For further information please check <https://uniti.tinnitusresearch.net/>

Veröffentlicht von 06/2020 bis 12/2020 auf: <https://www.tinnituszentrum-regensburg.de>

5.3 Patientenaufklärung und -einwilligung (deutsche Version)

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 der individualisierten auditorischen Stimulation zur Tinnituslinderung mit der Smartphone-App „Shades of Noise“

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

Sie haben Interesse geäußert, an einer Grundlagenstudie teilzunehmen, bei welcher der Einfluss verschiedener Töne und Geräusche auf Ihre Tinnitusbelastung untersucht wird. Bekannt ist, dass solche akustischen Stimulationen Ohrgeräusche für Sekunden bis Minuten, in einigen Fällen auch länger, reduzieren oder unterdrücken können.

1. Beschreibung/Zweck der Studie

Im Rahmen dieser Studie möchten wir untersuchen, welche Patienten von einer auditorischen Stimulation profitieren und welche Töne und Geräusche je nach individuellem Tinnitus besonders wirksam sind. Unser langfristiges Ziel ist es, eine möglichst effektive und dabei angenehme Behandlung in der Zukunft zu entwickeln. Die Studie wird durchgeführt von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg.

2. Wie läuft die Behandlung ab?

Zu Beginn installieren Sie die App „Shades of Noise“ auf Ihrem Smartphone und melden sich dort mit den Zugangsdaten an, die Sie von uns per E-Mail erhalten. Die App bietet Ihnen 64 verschiedene Töne und Geräusche in vier Kategorien, sowohl natürliche als auch digital erzeugte Sounds. Die akustische Stimulation findet über einen Zeitraum von zwölf Wochen täglich über Kopfhörer statt. Dabei bestimmen Sie individuell, wann Sie welchen Sound wie lange hören. Im Anschluss an jeden abgespielten Sound bewerten Sie in der App dessen Einfluss auf Ihren Tinnitus. Sie sollten zunächst alle Sounds mindestens einmal ausprobiert haben, danach haben Sie Gelegenheit, die für Sie wirksamsten Sounds erneut, öfter bzw. länger zu hören, um die für Sie optimale Besserung Ihres Tinnitus zu erreichen.

An insgesamt drei Zeitpunkten (zu Beginn und am Ende des Testzeitraums, ebenso wie vier Wochen danach) werden die individuelle Belastung durch den Tinnitus sowie Informationen zur Persönlichkeit mit Fragebögen erhoben. Hierfür werden Sie persönlich per Mail kontaktiert und können die Fragen über einen Zugangslink bequem von zuhause aus online beantworten.

3. Risiken im Zusammenhang mit der Studie

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

Als Folge der akustischen Stimulation kann sich die Frequenzcharakteristik ihres Tinnitus verändern. Aus früheren Studien ist uns bekannt, dass diese Töne meist als angenehm empfunden werden.

Als mögliche Nebenwirkung der akustischen Stimulation kann es in seltenen Einzelfällen zu einer kurzzeitigen verstärkten Wahrnehmung des Tinnitus kommen, die in der Regel innerhalb weniger Minuten abklingt.

In jedem Fall können Sie die Studie zu jeder Zeit ohne Angaben von Gründen abbrechen.

3. 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 einen längeren Zeitraum wurden bisher noch nicht unternommen. Mit Ihrer Teilnahme unterstützen Sie die Forschung auf diesem Gebiet, die als Grundlage für die Entwicklungen von neuen Therapien zur Tinnitusbehandlung dienen kann.

4. Datenschutz und Vertraulichkeit

Alle während der Studie erhobenen Daten werden pseudonymisiert in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg aufbewahrt. Das bedeutet, dass Ihre Daten im Büro des Studienleiters im Bezirksklinikum verschlüsselt werden und persönliche Daten im Labor nicht zugänglich sind. Die erhobenen Daten werden für mindestens 10 Jahre nach Abschluss der Studie archiviert. Der Codierungsschlüssel wird 1 Jahr nach Abschluss der Studie vernichtet, danach ist keine Zuordnung von Personen zu Codenummern mehr möglich. Bis dahin können Probanden, auch noch nach der Untersuchung, die Löschung ihrer Daten verlangen. Die Daten werden in anonymer Form, die keinen Rückschluss auf die Person des Probanden zulassen, von den Kooperationspartnern veröffentlicht.

Im Umgang mit allen Studiendaten werden die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen eingehalten.

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

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

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

Lisa Führlein (Medizindoktorandin)

E-Mail: studie.son@tinnituszentrum-regensburg.de

Telefon: 0941 941 2096

PD Dr. Winfried Schlee (Diplom-Psychologe)

Dr. Patrick Neff (Diplom-Psychologe)

Prof. Dr. Berthold Langguth (Chefarzt)

Wir geben Ihnen gerne weitere Auskünfte.

Patienten-/Probandeneinwilligung

Hiermit willige ich in die Teilnahme an der „**Studie zur Untersuchung der individualisierten auditorischen Stimulation zur Tinnituslinderung mit der Smartphone-App *Shades of Noise***“ ein.

Über den gesamten Studienzeitraum (12 Wochen) höre ich über Kopfhörer möglichst täglich eine Auswahl an Sounds (Töne oder Rauschen), die ich selbst in der App auswähle. Direkt im Anschluss bewerte ich den Einfluss der gehörten Sounds auf meinen Tinnitus.

Ich bin bereit, zu drei Zeitpunkten online Fragebögen zu meinen Ohrgeräuschen, meinem Gesundheitszustand und meiner Persönlichkeit zu beantworten.

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

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

5.4 Patientenanschreiben (als E-Mail; deutsche Version)

5.4.1 Durchführung des Screenings

[...] vielen Dank für Ihr Interesse an der ShadesOfNoise-Studie. Im Anhang finden Sie die Patientenaufklärung und Einwilligung, die alle wichtigen Infos zur Studie enthalten. Bei weiteren Fragen stehe ich immer gern zur Verfügung.

Die Studie ist englischsprachig, das heißt, die meisten Frage- und Aufklärungsbögen sowie die App werden auf Englisch sein. Ich hoffe, das ist für Sie in Ordnung, unsere Kommunikation kann selbstverständlich weiterhin auf Deutsch laufen.

Um zu überprüfen, ob Sie alle Einschlusskriterien erfüllen, bitte ich Sie um Antworten auf ein paar Fragen:

1. Are you over the age of 18? Yes/No
2. Has the onset of your tinnitus been more than 6 months ago? Yes/No
3. Have you been diagnosed with hearing loss? Yes/No
4. Over the last week, have external sounds been a problem, being too loud or uncomfortable for you when they seemed normal to others around you? (Note: external sounds refer to any sounds other than tinnitus, e.g. environmental sounds, speech, music) Yes/No
5. Do you wear Hearing Aids? Yes/No If yes: Right ear/ Left ear/ Both ears?
6. Have you undergone any other tinnitus treatment in the last three months? Yes/No
7. Please select the operating smartphone system you are going to use the app on:
iOS(Apple)/ Android
8. Herewith I confirm to be contacted concerning my participation in the study: Yes/No
9. Have you read and understood the attached patient information and informed consent and do you agree to participate in this study? Yes/No

Thank you very much for your time and your engagement to advance tinnitus research!

Bei Hinweisen auf Hörverlust und/oder Hyperakusis im Screening, zusätzlich folgende Mail:

[...] vielen Dank für Ihre Antworten. Um sicherzugehen, dass Sie mit unseren auditorischen Stimuli zurechtkommen, schicke ich Ihnen ein Audiofile mit einem digitalen Rauschen. Hören Sie dies bitte (ohne Hörgeräte) über Kopfhörer und beantworten Sie die folgenden Fragen:

Ist der Sound für Sie bei mittlerer Lautstärke gut zu hören?

Ist es Ihnen möglich, den Sound drei Minuten lang anzuhören, ohne dass es Ihnen unangenehm ist oder Sie Schmerzen empfinden?

5.4.2 Hinweise zum Studienstart

[...]

Hier noch ein paar wichtige Hinweise zur Nutzung der App:

- Bitte hören Sie die Sounds stets über Kopfhörer.
- Wir würden uns freuen, wenn Sie die App während des Testzeitraums (12 Wochen) möglichst täglich nutzen, weil es viele verschiedene Audios auszuprobieren gibt. Wie lange Sie einen Sound hören, bleibt Ihnen selbst überlassen. Die Audiofiles sind alle eine Minute lang, Sie können Sie aber als Dauerschleife unterbrechungsfrei abspielen. Ob Sie jeden Tag einen Sound nutzen oder mehrere täglich, ist Ihnen ebenso freigestellt. Wir empfehlen jedoch, lieber jeden Tag einen oder wenige Sounds, statt zu viele kurz hintereinander zu hören.
- Da es sehr viele Audiodateien sind, wird Ihnen zuoberst immer ein Sound vorgeschlagen. Das soll Ihnen die Auswahl erleichtern und garantieren, dass Sie am Ende des Studienzeitraums wirklich jeden Sound angehört haben. Sie können aber auch aus der Liste selbst auswählen.
- Gefällt Ihnen ein Sound besonders gut, können Sie ihn per Klick auf das Herzsymbol als Favoriten speichern. So finden Sie ihn beim nächsten Mal schnell wieder.
- Die Bewertung der Auswirkung des Sounds auf Ihren Tinnitus erfolgt direkt im Anschluss an das Anhören, weil wir den unmittelbaren Effekt abfragen wollen.

Ich ermutige Sie ausdrücklich dazu, selbst auszuprobieren, was Ihnen guttut und wie Sie die Soundtherapie für Sie einsetzen möchten.

Die Bedienung der App sollte selbsterklärend sein, bei Bedarf finden Sie im Anhang eine kurze Erklärung. Bei weiteren Fragen können Sie mich jederzeit kontaktieren.

Ich wünsche Ihnen spannende Erfahrungen mit der Soundtherapie und danke Ihnen für Ihre Mitarbeit!

Herzliche Grüße

Lisa Führlein

5.4.3 Motivationsschreiben nach 6 Wochen Studienzeitraum

Liebe Teilnehmer der ShadesOfNoise-Studie,

inzwischen sind seit dem Start der Studie bereits etwa sechs Wochen vergangen, also Halbzeit für den Testzeitraum. Ich möchte diese Gelegenheit nutzen, Ihnen für Ihre bisher so fleißige Nutzung der App zu danken. Gleichzeitig möchte ich Sie ermutigen, auch innerhalb der verbleibenden Wochen die Soundtherapie weiterhin regelmäßig einzusetzen. Wenn Sie vielleicht schon alle Sounds getestet haben, dann greifen Sie jetzt auf Ihre Favoriten zurück und hören Sie diese öfter. Ich bin sicher, Sie werden dabei immer wieder neue Erfahrungen machen.

Vielen Dank auch für das rege Feedback, das uns per Mail erreicht hat. Durch Ihre Rückmeldungen können wir die App weiterentwickeln und in Zukunft immer bessere Möglichkeiten der Soundtherapie anbieten. Wenn Sie Effekte der Sounds auf Ihren Tinnitus beobachtet haben, die über die Bewertungsmöglichkeiten in der App hinausgehen, dann würden wir uns freuen, wenn Sie uns davon berichten. Sie leisten damit einen wichtigen Beitrag für die Tinnitusforschung!

Außerdem möchte ich Sie um Ihre Bewertung der App im AppStore bzw. GooglePlayStore bitten. Ihre Einschätzung hilft Interessierten, sich ein besseres Bild von der App machen zu können.

Wie es nun weitergeht: Der Testzeitraum läuft noch weitere sechs Wochen, dann werden Sie von uns eine Mail mit dem Link zur Abschlussbefragung erhalten.

Bei Fragen, Anregungen und Wünschen bin ich weiterhin jederzeit per Mail für Sie erreichbar. Ich freue mich, von Ihnen zu hören.

Herzliche Grüße

Lisa Führlein

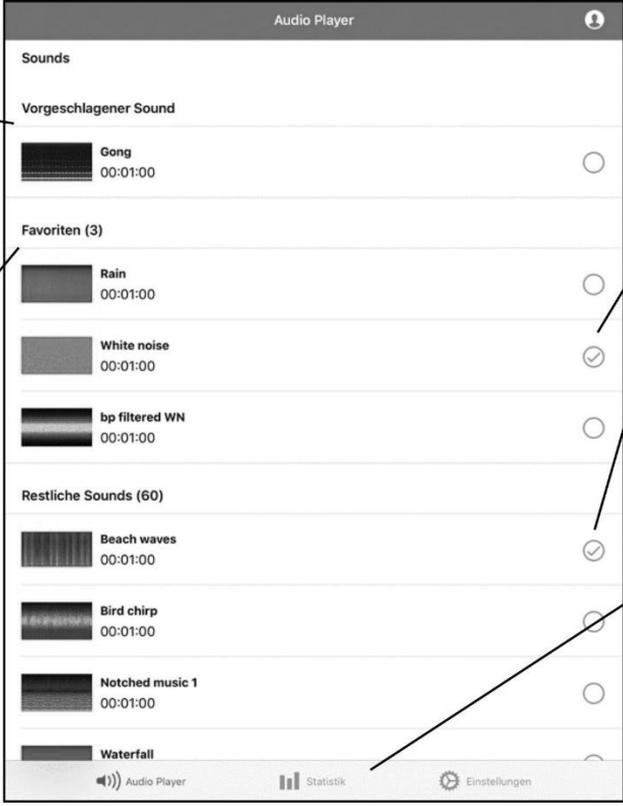
5.5 Benutzeranleitung *Shades of Noise*-App (deutsche Version)



Shades of Noise for iOS devices – user manual

Hier finden Sie immer eine Empfehlung

Diese Sounds haben Sie als Favoriten ausgewählt



Ihre kürzlich gehörten Sounds sind markiert

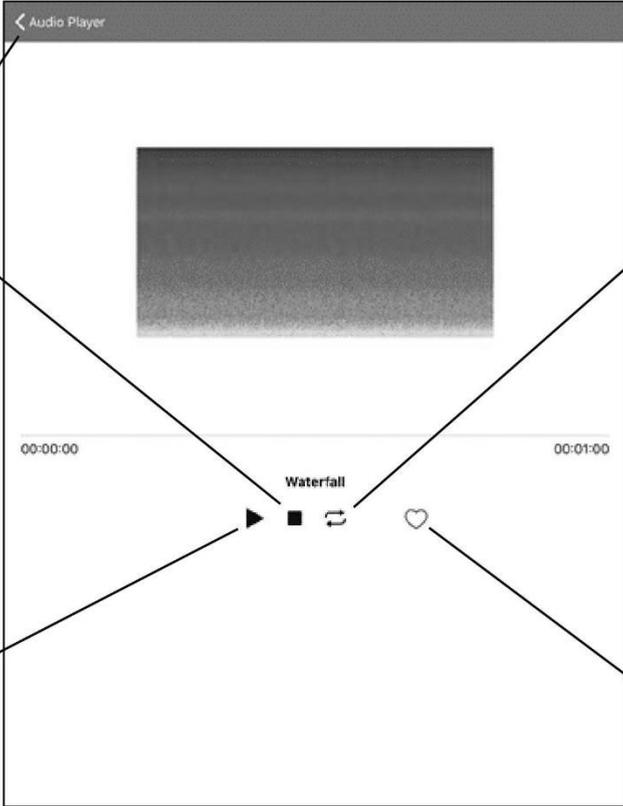
Die Statistik zeigt zuletzt gehörte Sounds und Ihre Bewertungen



Nach dem Stoppen oder Schließen des Sounds bewerten Sie dessen Effekt auf Ihren Tinnitus



Klicken Sie hier, um den Sound zu starten



Wählen Sie, wie lange der Sound abgespielt werden soll



Markieren Sie diesen Sound als Favoriten



Sounds

Vorgeschlagener Sound

Bees

Favoriten

Rain

Pink noise

Restliche Sounds

Beach waves

Zum Hauptmenü

Hier finden Sie immer eine Empfehlung

Diese Sounds haben Sie als Favoriten ausgewählt

Ihre kürzlich gehörten Sounds sind markiert

Wählen Sie, wie lange der Sound abgespielt werden soll

Wie lange möchten Sie den Sound anhören?

- 1 Minute
- 2 Minuten
- 5 Minuten
- 10 Minuten
- Unbegrenzt

Abbrechen

Klicken Sie hier, um den Sound zu starten

40 Hz WN

1:00

close

00:00 01:00

Markieren Sie diesen Sound als Favoriten

Nach dem Stoppen oder Schließen des Sounds bewerten Sie dessen Effekt auf Ihren Tinnitus

Wie laut ist Ihr Tinnitus im Vergleich zu vor dem Sound?

sehr viel leiser sehr viel lauter

Keine Veränderung

Nicht bewerten Ok

5.6 Rückmeldungen der Patienten (per E-Mail; Originaltexte in Auszügen)

5.6.1 Technisches Feedback

"Man kann keine andere App in der Zwischenzeit nutzen, da sonst die Session verloren geht. Genauso auch wenn man den Bildschirm des iPhones ausschaltet, um Strom zu sparen."

"When I put my iPhone in my pocket the playing of the selected noise soon stops! If I place the iPhone on a table it seems to be OK, but I like to walk! I have an iPhone X running iOS 14.2. I have tried every setting on my phone I can find to fix the problem to no avail."

"I have noticed that the app sometimes turns off when trying to do other functions on the phone at the same time. Perhaps it is intentional, so that patients focus only on the noise, but I think it would be more useful if you could use the background sound, as I usually do with radio, music etc."

"Für die App wäre es toll wenn diese auch im Hintergrund laufen würde. Bisher ist es so dass das Fenster geöffnet bleiben muss damit die Musik abgespielt werden muss."

5.6.2 Inhaltliches Feedback

"Ich habe es nicht geschafft ganze 60 Sekunden an einem Sound zu bleiben. Etwa 5 -25 Sek. Viele waren für meine Ohren schon in kürzester Zeit schwerlich zu hören."

"Ich habe heute einen Sound angehört, wonach mein Tinnitus nicht leiser oder lauter wurde, aber die Frequenz war deutlich höher für eine Zeit lang. Zur Auswahl stehen aber nur leiser oder lauter. Soll ich dann einfach eine Eingabe nach Gefühl vornehmen oder mir solche Eindrücke notieren?"

"My tinnitus is like a sinoidal tone around 7000 – 8000 Hz. I have the impression that if I listen to sounds which includes this frequency (e. g. birds, mices), the tinnitus sound gets weaker. But after a minute or so the initial loudness is re-established."

"Yesterday I checked AM40 which had an interesting effect. The tinnitus changed its frequency to a somewhat lower area and it seemed to be a multitone, like a chord. But that also vanished after a couple of seconds."

"I still have the feeling that the broader noise spectra are not as efficient as the more narrow ones in the high frequency band. Yesterday I played with the AMFM variants. The low changing FM had not the effect as the tones modulated at higher frequency. With AMFM 40

kHz the sound was transferred to a lower frequency and changed its characteristic to a multiband tone, to a somehow metallic sound. The AMFM 10 Khz generated a second sound so that both the original and the transferred sound was audible. Lower modulations had no significant effect. The App only allows for loudness input. I had the impression that the loudness was not changed much. After the original sound was back it seemed to be a bit louder than before."

"When I listen to the following even for 1 minute [AMFM 40hz, AMFM 10hz, AMFM 4hz] I hear a new noise every time that lasts a few seconds: It's like static interference. I'm not alarmed by it, as it goes away but as I say it happens every single time."

"Ich muß meine Teilnahme an der Studie leider beenden, da ich nach nahezu jeder Anwendung eine deutliche Zunahme der Intensität meiner Hörgeräusche erfahre, eine zusätzliche Belastung, die ich nicht länger ertragen möchte."

"Die zwölf Wochen des Testzeitraums der App sind schnell vergangen. Man hatte sich schon an seine Lieblings-Töne gewöhnt: AMFM u. Whales..... Gegen Ende der Studie habe ich auch mal den einen oder anderen Tag die Übung weggelassen...nicht an den Tinnitus zu denken und also auch die App zu vergessen ist und wäre doch der Goldstandard :-) Schön, dass ich die App weiter nutzen kann!"

"Schon in der SoN-APP habe ich die mit 10Hz „genotchten“ Noises als angenehm empfunden, diese kommen auch bei Lenire als ein Bestandteil zum Einsatz."

"After all the weeks of trial with different noises it is not clear to me what to expect. Most noises had no effect, others, especially the 10 hz modulated FM, changed my tinnitus in frequency and sound but not in loudness. After a few seconds to half a minute after the treatment the initial sound was restored."

"Danke für die Info & App. Großes Kompliment. Es ist sehr interessant, die Auswirkungen der Sounds auf den Tinnitus auszutesten."

5.7 Ergänzende Abbildungen und Tabellen

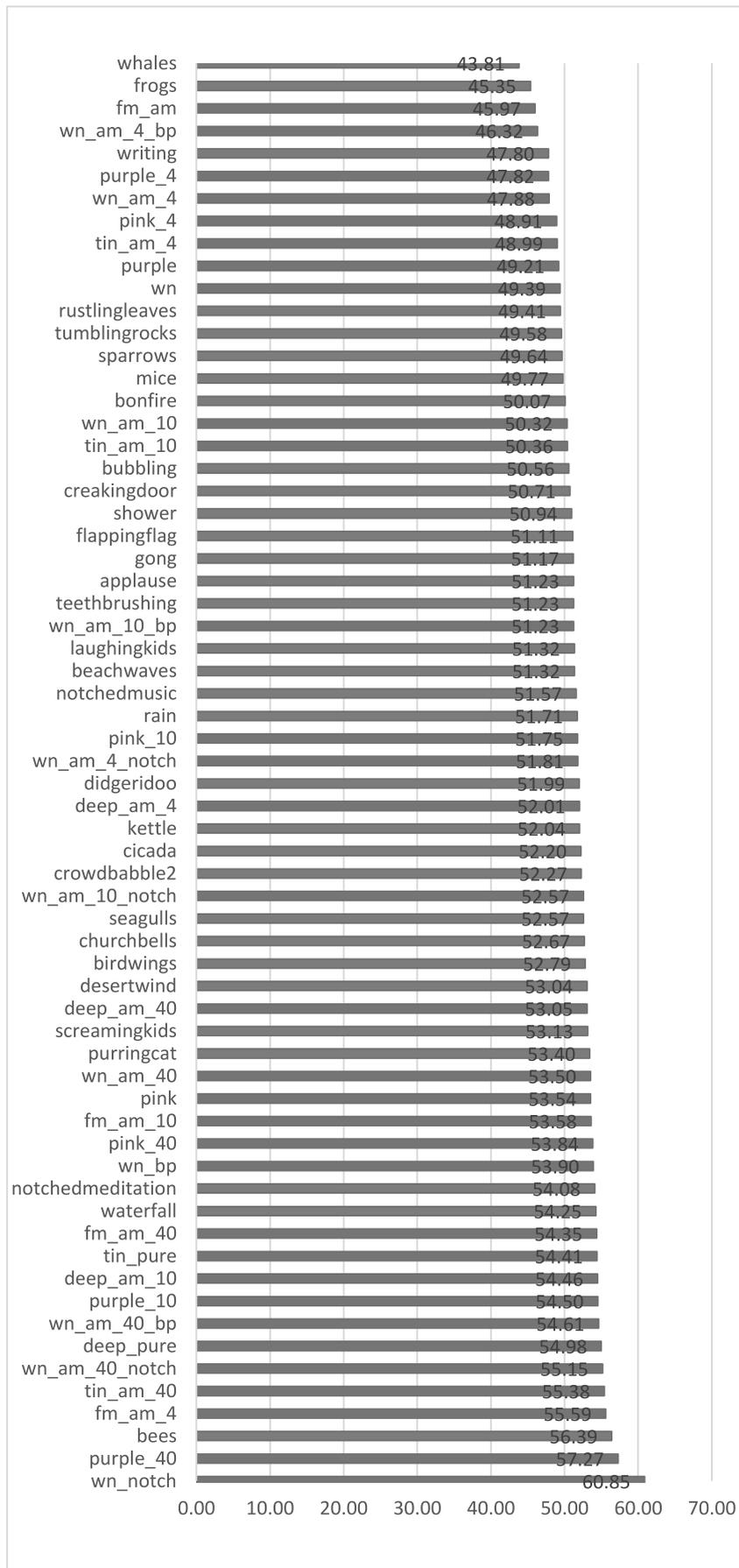


Abbildung 9: Mittelwerte der Soundratings der einzelnen Sounds (rot: digital; blau: natürlich). Das Soundrating entspricht der vom Patienten angegebenen Tinnitusveränderung nach dem Sound auf einer visuellen Analogskala mit den Endpunkten "sehr viel besser" (0) und "sehr viel schlechter" (100). Die Fehlerbalken zeigen das 95%-Konfidenzintervall. n=44.

Tabelle 9: Änderung auf TS-Skalen im Geschlechtervergleich. Zu sehen sind Mittelwerte und Standardabweichungen der einzelnen Gruppen (Tabelle a) sowie ihr Vergleich mittels Zweistichproben-t-Tests (Tabelle b). Verglichen wurden die Gruppen weiblich (f) und männlich (m) hinsichtlich der Mittelwerte der für jeden Patienten bestimmten Änderung auf der TS-Skala der Abschluss- im Vergleich zur Baseline-Befragung. n=23.

a)	Group	N	Mean	SD
ts1_change	f	8	0.250	0.707
	m	15	0.267	1.10
ts2_change	f	8	0.875	1.727
	m	15	0.667	1.23
ts3_change	f	8	0.750	1.581
	m	15	0.867	1.85
ts4_change	f	8	0.875	1.553
	m	15	1.000	2.00
ts5_change	f	8	-0.250	2.188
	m	15	0.400	2.20
ts6_change	f	8	1.250	1.282
	m	15	1.400	1.59

Zweistichproben t-Tests

b)		Statistic	df	p
ts1_change	Student's t	-0.0386	21.0	0.970
ts2_change	Student's t	0.3357	21.0	0.740
ts3_change	Student's t	-0.1512	21.0	0.881
ts4_change	Student's t	-0.1533	21.0	0.880
ts5_change	Student's t	-0.6767	21.0	0.506
ts6_change	Student's t	-0.2288	21.0	0.821

Tabelle 10: Statistik zur Prüfung des Prädiktionsmodells auf Multikollinearität

	VIF	Tolerance
Alter	1.15	0.868
Geschlecht	1.29	0.774
Hörgerät	1.35	0.742
Anzahl an Tinnitus	1.64	0.608
Qualität	1.25	0.797
Extraversion (BFI-2)	1.66	0.604
Verträglichkeit (BFI-2)	1.48	0.675
Gewissenhaftigkeit (BFI-2)	1.25	0.799
Negative Emotionalität (BFI-2)	1.63	0.613
Offenheit (BFI-2)	1.24	0.805
Mini-TQ-Score	1.67	0.598
Mini-HQ-Score	1.56	0.641

6 Literaturverzeichnis

Backhaus, Klaus (2016): *Multivariate Analysemethoden. Eine anwendungsorientierte Einführung*. 14. Aufl. 2016. Berlin, Heidelberg: Springer Gabler (Springer eBook Collection).

Baguley, David; Andersson, Gerhard; McFerran, Don; McKenna, Laurence (2013): *Tinnitus: A Multidisciplinary Approach*. West Sussex, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Barozzi, S.; Del Bo, L.; Crocetti, A.; Dyrland, O.; Passoni, S.; Zolin, A. et al. (2016): A Comparison of Nature and Technical Sounds for Tinnitus Therapy. In: *Acta Acustica united with Acustica* 102 (3), S. 540–546. DOI: 10.3813/AAA.918971.

Barozzi, Stefania; Ambrosetti, Umberto; Callaway, Susanna Løve; Behrens, Thomas; Passoni, Silvia; Bo, Luca Del (2017): Effects of Tinnitus Retraining Therapy with Different Colours of Sound. In: *The international tinnitus journal* 21 (2), S. 139–143. DOI: 10.5935/0946-5448.20170026.

Bech, Per; Timmerby, N.; Martiny, K.; Lunde, M.; Soendergaard, S. (2015): Psychometric evaluation of the Major Depression Inventory (MDI) as depression severity scale using the LEAD (Longitudinal Expert Assessment of All Data) as index of validity. In: *BMC psychiatry* 15, S. 190. DOI: 10.1186/s12888-015-0529-3.

Biesinger, Eberhard (2016): *Tinnitus. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage*. Hg. v. Gerhard Hesse. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte: Verzeichnis der digitalen Gesundheitsanwendungen. DiGA-Verzeichnis, vom 29.12.2020. Fundstelle: <https://diga.bfarm.de/de/verzeichnis>.

Cima, Rilana F. F.; Vlaeyen, Johan W. S.; Maes, Iris H. L.; Joore, Manuela A.; Anteunis, Lucien J. C. (2011): Tinnitus interferes with daily life activities: a psychometric examination of the Tinnitus Disability Index. In: *Ear and hearing* 32 (5), S. 623–633. DOI: 10.1097/AUD.0b013e31820dd411.

Cohen, Jacob (2013): *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hoboken: Taylor and Francis. Online verfügbar unter <http://gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=1192162>.

Delb, W.; D'Amelio, R.; Boisten, C. J. M.; Plinkert, P. K. (2002): Kombinierte Anwendung von Tinnitusretrainingtherapie (TRT) und Gruppenverhaltenstherapie. In: *HNO* 50 (11), S. 997–1004. DOI: 10.1007/s00106-002-0645-5.

Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (2015): Chronischer Tinnitus. AWMF-Leitlinie Nr. 017-064.

Durai, Mithila; Searchfield, Grant D. (2017): A Mixed-Methods Trial of Broad Band Noise and Nature Sounds for Tinnitus Therapy: Group and Individual Responses Modeled under the Adaptation Level Theory of Tinnitus. In: *Frontiers in aging neuroscience* 9, S. 44. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00044.

Eggermont, Jos J.; Roberts, Larry E. (2004): The neuroscience of tinnitus. In: *Trends in neurosciences* 27 (11), S. 676–682. DOI: 10.1016/j.tins.2004.08.010.

Fischer, Florian; Kleen, Sina (2021): Possibilities, Problems, and Perspectives of Data Collection by Mobile Apps in Longitudinal Epidemiological Studies: Scoping Review. In: *Journal of medical Internet research* 23 (1), e17691. DOI: 10.2196/17691.

Fuller, Thomas; Cima, Rilana; Langguth, Berthold; Mazurek, Birgit; Vlaeyen, Johan Ws; Hoare, Derek J. (2020): Cognitive behavioural therapy for tinnitus. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 1, CD012614. DOI: 10.1002/14651858.CD012614.pub2.

Genitsaridi, Eleni; Partyka, Marta; Gallus, Silvano; Lopez-Escamez, Jose A.; Schecklmann, Martin; Mielczarek, Marzena et al. (2019): Standardised profiling for tinnitus research: The European School for Interdisciplinary Tinnitus Research Screening Questionnaire (ESIT-SQ). In: *Hearing research* 377, S. 353–359. DOI: 10.1016/j.heares.2019.02.017.

Goebel, G.; Hiller, W. (1998): Tinnitus-Fragebogen: (TF) ; ein Instrument zur Erfassung von Belastung und Schweregrad bei Tinnitus ; Handanweisung: Hogrefe, Verlag für Psychologie. Online verfügbar unter <https://books.google.de/books?id=d49xHAAACAAJ>.

Goebel, Gerhard; Hiller, Wolfgang (2001): Strukturiertes Tinnitus-Interview: STI: Hogrefe Göttingen.

Hébert, Sylvie; Canlon, Barbara; Hasson, Dan; Magnusson Hanson, Linda L.; Westerlund, Hugo; Theorell, Töres (2012): Tinnitus severity is reduced with reduction of depressive mood-a prospective population study in Sweden. In: *PloS one* 7 (5), e37733. DOI: 10.1371/journal.pone.0037733.

- Hiller, Wolfgang; Goebel, Gerhard (2004): Rapid assessment of tinnitus-related psychological distress using the Mini-TQ. In: *International journal of audiology* 43 (10), S. 600–604. DOI: 10.1080/14992020400050077.
- Husain, Fatima T. (2007): Neural network models of tinnitus. In: *Tinnitus: Pathophysiology and Treatment*, Bd. 166: Elsevier (Progress in Brain Research), S. 125–140.
- Jackson, P. (1985): A comparison of the effects of eighth nerve section with lidocaine on tinnitus. In: *The Journal of laryngology and otology* 99 (7), S. 663–666. DOI: 10.1017/s0022215100097449.
- Khalifa, S.; Dubal, S.; Veuillet, E.; Perez-Diaz, F.; Jouvent, R.; Collet, L. (2002): Psychometric normalization of a hyperacusis questionnaire. In: *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 64 (6), S. 436–442. DOI: 10.1159/000067570.
- Kim, Bong Jik; Chung, Sung-Won; Jung, Jae Yun; Suh, Myung-Wan (2014): Effect of different sounds on the treatment outcome of tinnitus retraining therapy. In: *Clinical and experimental otorhinolaryngology* 7 (2), S. 87–93. DOI: 10.3342/ceo.2014.7.2.87.
- Kleinjung, Tobias; Langguth, Berthold (2020): Avenue for Future Tinnitus Treatments. In: *Otolaryngologic clinics of North America*. DOI: 10.1016/j.otc.2020.03.013.
- Kreuzer, Peter M.; Landgrebe, Michael; Schecklmann, Martin; Staudinger, Susanne; Langguth, Berthold (2012): Trauma-associated tinnitus: audiological, demographic and clinical characteristics. In: *PloS one* 7 (9), e45599. DOI: 10.1371/journal.pone.0045599.
- Kreuzer, Peter M.; Poepl, Timm B.; Rupprecht, Rainer; Vielsmeier, Veronika; Lehner, Astrid; Langguth, Berthold; Schecklmann, Martin (2019): Daily high-frequency transcranial random noise stimulation of bilateral temporal cortex in chronic tinnitus - a pilot study. In: *Scientific reports* 9 (1), S. 12274. DOI: 10.1038/s41598-019-48686-0.
- Kreuzer, Peter M.; Vielsmeier, Veronika; Langguth, Berthold (2013): Chronic tinnitus: an interdisciplinary challenge. In: *Deutsches Arzteblatt international* 110 (16), S. 278–284. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0278.
- Langguth, Berthold; Kreuzer, Peter M.; Kleinjung, Tobias; Ridder, Dirk de (2013): Tinnitus: causes and clinical management. In: *The Lancet. Neurology* 12 (9), S. 920–930. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70160-1.
- Llinás, R. R.; Ribary, U.; Jeanmonod, D.; Kronberg, E.; Mitra, P. P. (1999): Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by

magnetoencephalography. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (26), S. 15222–15227. DOI: 10.1073/pnas.96.26.15222.

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

McNeill, Celene; Távora-Vieira, Dayse; Alnafjan, Fadwa; Searchfield, Grant D.; Welch, David (2012): Tinnitus pitch, masking, and the effectiveness of hearing aids for tinnitus therapy. In: *International journal of audiology* 51 (12), S. 914–919. DOI: 10.3109/14992027.2012.721934.

Mehdi, Muntazir; Riha, Constanze; Neff, Patrick; Dode, Albi; Pryss, Rüdiger; Schlee, Winfried et al. (2020): Smartphone Apps in the Context of Tinnitus: Systematic Review. In: *Sensors (Basel, Switzerland)* 20 (6). DOI: 10.3390/s20061725.

Michels, Jakob (2019): Akustische Stimulation im Sinne eines Alpha-Entrainments bei Patienten mit Tinnitus.

Neff, Patrick; Michels, Jakob; Meyer, Martin; Schecklmann, Martin; Langguth, Berthold; Schlee, Winfried (2017): 10 Hz Amplitude Modulated Sounds Induce Short-Term Tinnitus Suppression. In: *Frontiers in aging neuroscience* 9, S. 130. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00130.

Neff, Patrick; Zielonka, Lisa; Meyer, Martin; Langguth, Berthold; Schecklmann, Martin; Schlee, Winfried (2019): Comparison of Amplitude Modulated Sounds and Pure Tones at the Tinnitus Frequency: Residual Tinnitus Suppression and Stimulus Evaluation. In: *Trends in hearing* 23, 2331216519833841. DOI: 10.1177/2331216519833841.

Noreña, Arnaud J. (2015): Revisiting the cochlear and central mechanisms of tinnitus and therapeutic approaches. In: *Audiology & neuro-otology* 20 Suppl 1, S. 53–59. DOI: 10.1159/000380749.

Noreña, Arnaud J.; Eggermont, Jos J. (2005): Enriched acoustic environment after noise trauma reduces hearing loss and prevents cortical map reorganization. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 25 (3), S. 699–705. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2226-04.2005.

Olsen, L. R.; Jensen, D. V.; Noerholm, V.; Martiny, K.; Bech, P. (2003): The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. In: *Psychological medicine* 33 (2), S. 351–356. DOI: 10.1017/s0033291702006724.

- Pantev, Christo; Okamoto, Hidehiko; Teismann, Henning (2012): Tinnitus: the dark side of the auditory cortex plasticity. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1252, S. 253–258. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06452.x.
- Partyka, Marta; Neff, Patrick; Bacri, Timothée; Michels, Jakob; Weisz, Nathan; Schlee, Winfried (2021): Gender differentiates effects of acoustic stimulation in patients with tinnitus. In: *Progress in brain research* 263, S. 25–57. DOI: 10.1016/bs.pbr.2021.04.010.
- Probst, Thomas; Pryss, Rüdiger C.; Langguth, Berthold; Spiliopoulou, Myra; Landgrebe, Michael; Vesala, Markku et al. (2017): Outpatient Tinnitus Clinic, Self-Help Web Platform, or Mobile Application to Recruit Tinnitus Study Samples? In: *Frontiers in aging neuroscience* 9, S. 113. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00113.
- Ramos Macías, Angel; Falcón González, Juan Carlos; Manrique, Manuel; Morera, Constantino; García-Ibáñez, Luis; Cenjor, Carlos et al. (2015): Cochlear implants as a treatment option for unilateral hearing loss, severe tinnitus and hyperacusis. In: *Audiology & neuro-otology* 20 Suppl 1, S. 60–66. DOI: 10.1159/000380750.
- Reavis, Kelly M.; Rothholtz, Vanessa S.; Tang, Qing; Carroll, Jeff A.; Djalilian, Hamid; Zeng, Fan-Gang (2012): Temporary suppression of tinnitus by modulated sounds. In: *Journal of the Association for Research in Otolaryngology : JARO* 13 (4), S. 561–571. DOI: 10.1007/s10162-012-0331-6.
- Ridder, Dirk de; Elgoyhen, Ana Belen; Romo, Ranulfo; Langguth, Berthold (2011): Phantom percepts: tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108 (20), S. 8075–8080. DOI: 10.1073/pnas.1018466108.
- Ridder, Dirk de; Vanneste, Sven; Langguth, Berthold; Llinas, Rodolfo (2015): Thalamocortical Dysrhythmia: A Theoretical Update in Tinnitus. In: *Frontiers in neurology* 6, S. 124. DOI: 10.3389/fneur.2015.00124.
- Roberts, Larry E. (2007): Residual inhibition. In: *Tinnitus: Pathophysiology and Treatment*, Bd. 166: Elsevier (Progress in Brain Research), S. 487–495.
- Roberts, Larry E.; Eggermont, Jos J.; Caspary, Donald M.; Shore, Susan E.; Melcher, Jennifer R.; Kaltenbach, James A. (2010): Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 30 (45), S. 14972–14979. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4028-10.2010.

Schlee, Winfried; Hølleland, Sondre; Bulla, Jan; Simoes, Jorge; Neff, Patrick; Schoisswohl, Stefan et al. (2020): The Effect of Environmental Stressors on Tinnitus: A Prospective Longitudinal Study on the Impact of the COVID-19 Pandemic. In: *Journal of clinical medicine* 9 (9). DOI: 10.3390/jcm9092756.

Schlee, Winfried; Pryss, Rüdiger C.; Probst, Thomas; Schobel, Johannes; Bachmeier, Alexander; Reichert, Manfred; Langguth, Berthold (2016): Measuring the Moment-to-Moment Variability of Tinnitus: The TrackYourTinnitus Smart Phone App. In: *Frontiers in aging neuroscience* 8, S. 294. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00294.

Schoisswohl, Stefan; Arnds, Johannes; Schecklmann, Martin; Langguth, Berthold; Schlee, Winfried; Neff, Patrick (2019): Amplitude Modulated Noise for Tinnitus Suppression in Tonal and Noise-Like Tinnitus. In: *Audiology & neuro-otology* 24 (6), S. 309–321. DOI: 10.1159/000504593.

Searchfield, Grant D. (2014): Tinnitus what and where: an ecological framework. In: *Frontiers in neurology* 5, S. 271. DOI: 10.3389/fneur.2014.00271.

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

Simoes, Jorge; Neff, Patrick; Schoisswohl, Stefan; Bulla, Jan; Schecklmann, Martin; Harrison, Steve et al. (2019): Toward Personalized Tinnitus Treatment: An Exploratory Study Based on Internet Crowdsensing. In: *Frontiers in public health* 7, S. 157. DOI: 10.3389/fpubh.2019.00157.

Soto, Christopher J.; John, Oliver P. (2017): The next Big Five Inventory (BFI-2): Developing and assessing a hierarchical model with 15 facets to enhance bandwidth, fidelity, and predictive power. In: *Journal of personality and social psychology* 113 (1), S. 117–143. DOI: 10.1037/pspp0000096.

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

Tass, Peter A.; Adamchic, Ilya; Freund, Hans-Joachim; Stackelberg, Tatjana von; Hauptmann, Christian (2012): Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. In: *Restorative neurology and neuroscience* 30 (2), S. 137–159. DOI: 10.3233/RNN-2012-110218.

Tinnitracks (2016): Fachinformation zur Wirksamkeit. Hg. v. Sonormed GmbH. Hamburg. Online verfügbar unter https://www.tinnitracks.com/cms/fachinformationen_tinnitracks_sonormed_gmbh_f10b.pdf, zuletzt geprüft am 02.04.2021.

Tyler, Richard; Stocking, Christina; Secor, Carrie; Slattery, William H. (2014): Amplitude modulated S-tones can be superior to noise for tinnitus reduction. In: *American journal of audiology* 23 (3), S. 303–308. DOI: 10.1044/2014_AJA-14-0009.

Wegger, Marie; Ovesen, Therese; Larsen, Dalia Gustaityte (2017): Acoustic Coordinated Reset Neuromodulation: A Systematic Review of a Novel Therapy for Tinnitus. In: *Frontiers in neurology* 8, S. 36. DOI: 10.3389/fneur.2017.00036.

Yew, Kenneth S. (2014): Diagnostic approach to patients with tinnitus. In: *American family physician* 89 (2), S. 106–113.

Zenner, Hans-Peter; Vonthein, Reinhard; Zenner, Birgit; Leuchtweis, Regina; Plontke, Stefan K.; Torke, Waldemar et al. (2013): Standardized tinnitus-specific individual cognitive-behavioral therapy: a controlled outcome study with 286 tinnitus patients. In: *Hearing research* 298, S. 117–125. DOI: 10.1016/j.heares.2012.11.013.

7 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der ausgewiesenen Hilfsmittel angefertigt habe. Sämtliche Stellen der Arbeit, die anderen gedruckten oder im Internet verfügbaren Werken wörtlich oder sinngemäß entnommen sind, habe ich unter Angabe der Quelle und Einhaltung der Regeln wissenschaftlichen Zitierens kenntlich gemacht.

Regensburg, den 31.05.2023

Lisa Führlein

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir meine Arbeit am *Shades of Noise*-Projekt und das Verfassen dieser Dissertation ermöglicht haben.

Vielen Dank an meinen Betreuer PD Dr. Winfried Schlee, der mich von Anfang an für das Thema begeistern konnte und immer wieder die richtigen motivierenden Worte gefunden hat. Die direkte Beantwortung meiner Fragen war mir ebenso eine Hilfe wie der regelmäßige fachliche Austausch im Team, ob in Videokonferenzen, am Telefon oder in Präsenz. Ich danke für die wertschätzende Zusammenarbeit und das Vertrauen, mit dem mir Verantwortung in der Planung und Durchführung der Studie übertragen wurde.

Besonders zu schätzen weiß ich die Kooperation aller Beteiligten bei der Erstellung der App und im Rahmen der Studie. Ich danke hier auch der Arbeitsgruppe der Universität Würzburg unter der Leitung von Carsten Vogel und Rüdiger Pryss mit den Informatikern der Universität Ulm Chris Gabler (für die iOS-Version) sowie Fabian und Julian Haug (für die Android-Version). Vor allem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Tinnituszentrums Regensburg bzw. der *AG eHealth* für die stets gute Zusammenarbeit. Allen voran Susanne Staudinger, die mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand für jedes Problem eine Lösung oder den richtigen Ansprechpartner wusste.

Ein besonderer Dank gilt auch Dr. Patrick Neff, der mit unermüdlichem Engagement an der Auswahl, Erstellung, Kategorisierung und Anpassung der akustischen Stimuli für die App arbeitete. Durch seine Anleitung konnte ich neben wissenschaftlichen auch meine technischen Fähigkeiten ausbauen und bei der Soundbearbeitung einsetzen.

Als Ansprechpartner für statistische Fragestellungen stand mir Jorge Simões zur Seite, der für immer wieder auftauchende Probleme stets eine Lösung hatte. Seine unkomplizierte Art und bemerkenswerte Erklärfähigkeit erleichterten mir den Umgang mit den Daten und die selbstständige statistische Auswertung.

Zum Schluss möchte ich auch meiner Familie und meinen Freunden danken. Nicht nur ihr Verständnis für meine zeitintensive Arbeit und ihr fleißiges Testen verschiedener Versionen der App sowie Lektorat der vorliegenden Dissertation waren mir eine Hilfe. Dass sie immer an mich geglaubt, mich motiviert und unterstützt haben, haben mir die Arbeit an diesem Projekt und die Promotion überhaupt erst ermöglicht.