

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

**Metaanalyse von Bildgebungsstudien zu Tinnitus zugrunde liegenden
Hirnveränderungen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Schlögl

2026

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

**Metaanalyse von Bildgebungsstudien zu Tinnitus zugrunde liegenden
Hirnveränderungen**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Julia Schlögl

2026

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Timm Pöppel
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Veronika Vielsmeier
Tag der mündlichen Prüfung:	06.10.2026

In der vorliegenden Arbeit wird zur Erhaltung des Leseflusses das generische Maskulinum verwendet. Dies bezieht, sofern nicht ausdrücklich anders erwähnt, alle Geschlechter gleichermaßen mit ein.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	5
1.1	Definition	7
1.2	Klassifikation	7
1.2.1	Einteilung nach zeitlichem Verlauf	7
1.2.2	Einteilung nach Objektivierbarkeit.....	8
1.2.3	Einteilung nach Lokalisation	9
1.2.4	Einteilung nach Schweregrad	9
1.3	Epidemiologie.....	11
1.4	Das auditorische System: anatomische und funktionelle Grundlagen	12
1.4.1	Grundlagen des peripheren auditorischen Systems	13
1.4.2	Grundlagen des zentralen auditorischen Systems.....	14
1.5	Ätiologie.....	15
1.5.1	Otologische Ursachen.....	16
1.5.2	Somatosensorische Ursachen	17
1.5.3	Medikamentös-toxische Ursachen.....	18
1.5.4	Neurologische und psychosomatische Ursachen	19
1.6	Pathophysiologie	21
1.7	Stand der Forschung und Zielsetzung.....	23
2	Material und Methoden	27
2.1	Systematische Literaturrecherche	27
2.2	Durchführung der ALE-Metaanalyse	30
2.3	Durchführung des koordinatenbasierten Netzwerk-Mappings	32
3	Ergebnisse	34
3.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	34
3.2	Ergebnisse der ALE-Metaanalyse	39
3.3	Ergebnisse des Netzwerk-Mappings	40

4	Diskussion.....	42
4.1	Interpretation der strukturellen Veränderungen im STG/MTG	44
4.2	Interpretation der strukturellen Veränderungen im ACC/SFG	49
4.3	Interpretation des Netzwerk-Mappings	53
4.4	Methodische Reflexion und Limitationen	57
5	Zusammenfassung und Ausblick	60
6	Anhang.....	62
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	62
6.2	Tabellenverzeichnis.....	62
7	Literaturverzeichnis	63
8	Abkürzungsverzeichnis	77
9	Danksagung.....	79
10	Lebenslauf	80
11	Eidesstattliche Erklärung.....	81

1 Einleitung

„Wenn die Hand eines Geistes einen Mann ergreift, und seine Ohren singen, dann sollst du Myrrhe zerstoßen, in Wolle einrollen, mit Ceder-Saft besprengen; darauf sprich die Zauberformel, genannt A KIR. GAB hat Ea gemacht.“

(Keilinschrift aus der Bibliothek des Königs Assurbanipal, 668–626 vor Christus; zitiert nach Goebel und Fichter [1].)

Aus der mehr als 2 600 Jahre alten Inschrift geht eindeutig hervor, dass Tinnitus keineswegs ein Phänomen der Neuzeit darstellt [1]. Schon damals beschäftigten sich die Menschen mit den quälenden Ohrengeräuschen, wobei das „Ohrensingen“ zu dieser Zeit als ein übernatürliches Wirken des Gottes Ea, des Gottes der Weisheit, verstanden und mit rituellen Handlungen behandelt wurde [1]. Lange Zeit wurde der Glaube vertreten, dass es sich bei besagten Ohrengeräuschen um das Werk „böser Geister“ oder gar des „Satans“ handle [2]. Selbst für den griechischen Arzt Hippokrates blieb das Phänomen des Tinnitus ein Rätsel, das er als „Vorbote des Todes“ bezeichnete [2].

Dank des signifikanten Fortschritts in der Forschung hat sich das allgemeine Verständnis gegenüber dem Tinnitus fundamental gewandelt – weg vom Übernatürlichen, hin zu einem komplexen neurologischen Phänomen. So lässt sich heute die Annahme, die Ohrengeräusche würden durch ein übernatürliches Wirken eines bösen Geistes entstehen, klar widerlegen. Vielmehr spricht man heute von inhaltslosen Geräuschwahrnehmungen mit Fehlen adäquater externer akustischer Quellen [3]. Obwohl als auslösende Ursache primär Pathologien im peripheren auditorischen System beschrieben werden, so findet die tatsächliche Manifestation und Chronifizierung im Rahmen der neuronalen Plastizität ihren Ursprung in zentralen Gehirnstrukturen [4]. Der genaue Pathomechanismus hinter der Perzeption eines Tinnitus bleibt jedoch vorerst ein nicht vollends verstandenes komplexes Rätsel der modernen Medizin.

Angeichts der Tatsache, dass hierbei die Rede von einem Krankheitsbild ist, dessen Existenz seit mehreren Jahrtausenden bekannt ist [1] und unter dem weltweit rund 740 Millionen Betroffene [5] leiden, erscheint die aktuelle Forschungslage unbefriedigend. Außerdem wird ein Tinnitus mit erheblichen psychischen

Komorbiditäten [6] sowie einer stark ausgeprägten finanziellen Belastung, sowohl für Betroffene als auch für das Gesundheitssystem [7], assoziiert. Es stellt sich die Frage, wieso dem Krankheitsbild des Tinnitus nach wie vor keine zufriedenstellende wissenschaftliche Erklärung zugrunde gelegt werden kann.

Die Antwort liegt in der Natur des Phänomens selbst: Wer das Wort „Tinnitus“ in den Mund nimmt, muss im selben Atemzug auch „Heterogenität“ sagen. Es handelt sich um eine hochgradig multifaktorielle Erkrankung, die sich jeder einfachen Systematik entzieht [8]. Die Vielfalt in den klinischen Profilen sowie die subjektive Natur der Perzeption [9] stellen erhebliche Barrieren für die systematische Erforschung des Krankheitsbildes dar.

Diverse Studien, bei denen eine voxelbasierte Morphometrie (VBM) durchgeführt wurde, haben es sich in der Vergangenheit zur Aufgabe gemacht, das Krankheitsbild des Tinnitus und die mit dessen Manifestation einhergehenden strukturellen Gehirnveränderungen zu detektieren. Man stößt jedoch auf sehr uneinheitliche, teils kontroverse Ergebnisse. Die publizierten Studien haben schon zu einem großen Fundus an Erkenntnissen über die Lokalisation von Veränderungen im Gehirn bei Tinnitus-Patienten geführt. Oft wird in den Einzelstudien aber nur über ein kleines Patientenkollektiv berichtet [10], was die Aussagekraft einzelner Studien erheblich einschränkt.

Um die Fülle an bereits vorhandenen Ergebnissen aufzubereiten, zu objektivieren und anschließend robuste Aussagen zu strukturellen Veränderungen der grauen Substanz bei Patienten mit subjektivem Tinnitus treffen zu können, wurde im Rahmen der vorliegenden Doktorarbeit eine Metaanalyse nach dem Prinzip der Activation Likelihood Estimation (ALE) durchgeführt.

Damit die rein morphologischen Befunde in einem funktionellen Kontext eingeordnet werden konnten, wurde zusätzlich ein Netzwerk-Mapping implementiert. Hierbei dienten die in den Primärstudien berichteten Foci strukturell veränderter grauer Substanz als Seed-Regionen, deren funktionelle Konnektivität zum restlichen Gehirn evaluiert wurde.

1.1 Definition

Das Wort „Tinnitus“ leitet sich vom lateinischen Verb „tinnire“ („klingen“ bzw. „läuten“) ab und beschreibt die bewusste Wahrnehmung eines auditiven Sinneseindrucks, der ohne das Vorliegen einer adäquaten externen Schallquelle entsteht [11]. Charakteristisch ist die Perzeption einfacher, inhaltsarmer akustischer Reize, die von Betroffenen typischerweise als Summen, Zischen oder Klingeln beschrieben werden [8]. Das Krankheitsbild des Tinnitus ist klar von dem der auditiven Halluzinationen abzugrenzen, die sich meist in Form von Stimmen oder musikalischen Inhalten manifestieren und gehäuft bei Patienten mit psychiatrischer Komorbidität beobachtet werden [8].

Experten plädieren für eine strikte Differenzierung der Termini „Tinnitus“ und „Tinnitus-Störung“. So definieren De Ridder et al. [12] die beiden Begriffe wie folgt:

„Tinnitus is the conscious awareness of a tonal or composite noise for which there is no identifiable corresponding external acoustic source, which becomes Tinnitus Disorder when associated with emotional distress, cognitive dysfunction, and/or autonomic arousal, leading to behavioural changes and functional disability.“ [12]

Im weiteren Verlauf der Arbeit wird zugunsten des Leseflusses und in Übereinstimmung mit dem allgemeinen klinischen Sprachgebrauch vereinfachend der Begriff „Tinnitus“ für beide Phänomene, unabhängig von der psychischen Belastung oder Einschränkung der Betroffenen, verwendet.

1.2 Klassifikation

Um eine gewisse Objektivierbarkeit im sehr heterogenen klinischen Bild des Tinnitus zu generieren, werden verschiedene Charakteristika zur Einteilung herangezogen. Die wichtigsten Klassifikationen werden nachfolgend beschrieben.

1.2.1 Einteilung nach zeitlichem Verlauf

Anhand des zeitlichen Verlaufs kann je nach Verständnis eine Differenzierung in zwei bzw. drei Stadien der Ohrgeräusche erfolgen [13]. Während man Tinnitus als akut bezeichnet, wenn die Symptome weniger als drei Monate bestehen, und als subakut, wenn sie länger als drei, aber weniger als sechs Monate andauern, so spricht man ab einer Persistenz der Beschwerden von sechs Monaten oder länger von einem

chronischen Tinnitus [14]. In der aktuellen S3-Leitlinie zum chronischen Tinnitus (Stand: September 2021) wird empfohlen, auf die Unterscheidung zwischen akutem und subakutem Tinnitus zu verzichten und lediglich zwischen akuter und chronischer Form zu differenzieren [13]. Dies liegt daran, dass es sich bei Tinnitus nicht um einen rigiden fixierten Zustand handelt, sondern ein fließender Übergang zwischen den genannten Formen besteht, was die artifiziell geschaffene Unterscheidung zwischen der akuten bzw. subakuten Form obsolet macht [13]. Darüber hinaus wird in der Behandlung lediglich zwischen der akuten und der chronischen Form unterschieden, während für die subakute Form keine relevanten Behandlungsempfehlungen seitens der Leitlinie ausgesprochen werden [13].

1.2.2 Einteilung nach Objektivierbarkeit

Es wird prinzipiell zwischen der objektiven und der subjektiven Form des Tinnitus unterschieden.

Beim objektiven Tinnitus entstehen die Geräusche durch tatsächliche Vorgänge im Körper, im Englischen als „somatosounds“ bezeichnet [8]. Entsprechende Geräusche können beispielsweise durch vaskuläre Turbulenzen und Pulsationen, durch Kontraktionen und Spasmen des Musculus tensor tympani, des Palatum molle oder der Tuba auditiva [15], durch Glomus-Tumore [16] sowie durch spontane otoakustische Emissionen [8] entstehen. Als Sonderform des objektiven Tinnitus ist der pulsatile Tinnitus zu erwähnen, bei dem die wahrgenommenen Geräusche synchron zum Herzschlag auftreten. Zugrunde liegende Ursachen können unter anderem arteriovenöse Malformationen, Karotisstenosen oder -dissektionen wie auch Zustände mit verändertem Blutfluss, beispielsweise Anämien, darstellen [8]. Bei der objektivierbaren Form des Tinnitus kann das tatsächliche Vorliegen des vom Patienten beschriebenen Ohrengeräusches von der untersuchenden Person, zum Beispiel mittels eines Stethoskops, verifiziert werden [8].

Demgegenüber steht der subjektive Tinnitus, der deutlich häufiger auftritt und dadurch gekennzeichnet ist, dass betroffene Personen Geräusche wahrnehmen, die de facto nicht existieren und im Rahmen einer ärztlichen Untersuchung nicht nachgewiesen werden können [15]. Es liegt weder eine externe noch eine körperinterne Schallquelle vor, weshalb eine Fehlfunktion des Innenohrs bei Betroffenen als ursächlich vermutet wird [13].

In der nachfolgenden Arbeit wird ausschließlich die subjektive Form des Tinnitus thematisiert, deren Entstehung auf maladaptive Prozesse innerhalb zentraler auditorischer sowie nicht-auditorischer Areale zurückgeführt wird [4].

1.2.3 Einteilung nach Lokalisation

Rund die Hälfte der an Tinnitus leidenden Patienten berichtet, dass ihr Tinnitus direkt aus dem Ohr kommt, der Rest sieht den Ursprung des Phänomens im Inneren des Schädels [17]. Vereinzelt führen Betroffene die Herkunft ihres Tinnitus auf schädelexterne Lokalisationen zurück [18]. 60 % der Patienten geben eine bilaterale Perzeption der Ohrengeräusche an, während 40 % einseitige Geräusche wahrnehmen [18].

1.2.4 Einteilung nach Schweregrad

Da der durch den Tinnitus empfundene Leidensdruck innerhalb der Patientenpopulation stark variiert, sind geeignete Tools zur Erfassung des Tinnitus-Schweregrades notwendig, um dem Patienten im Weiteren eine adäquate Therapie zukommen lassen zu können [13]. Ein wichtiges und weitverbreitetes Instrument zur Ermittlung des Tinnitus-Schweregrades stellt der Tinnitus Questionnaire (TQ) [19] dar, der ursprünglich in englischer Sprache veröffentlicht wurde. Goebel und Hiller übersetzten diesen ins Deutsche und bezeichneten den Fragekatalog entsprechend als „Tinnitus-Fragebogen“ (TF) [20]. Mithilfe von 52 Fragestellungen können 6 unterschiedliche Faktoren erfasst werden: die kognitive wie auch die emotionale Beeinträchtigung durch den Tinnitus, die Penetranz der Ohrengeräusche, etwaige bestehende Hörprobleme, Insomnien sowie somatische Beeinträchtigungen [20]. Als Modifikation des TF sei dessen Kurzform, der Mini-TF [21], erwähnt. Mit seinen lediglich 12 Fragen kann die durch Tinnitus empfundene subjektive Belastung schnell und effizient ermittelt werden [21].

Anhand der erreichten Punktzahl im TF [20] bzw. Mini-TF [21] erfolgt eine Einteilung in die 4 Schweregrade nach Biesinger et al. [22], wobei die in den Fragebögen erreichte Punktzahl in direkter Beziehung zur wahrgenommenen Tinnitus-Belastung steht und ein hoher kumulativer Gesamtscore mit einer entsprechend hohen Einstufung des Schweregrades korrespondiert. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über die beschriebenen Einteilungen.

Schweregrad	Erreichte Punktzahl im TF [20]	Erreichte Punktzahl im Mini-TF [21]	Schweregrad nach Biesinger et al. [22] in Worten
Grad 1 Leichtgradig	0–30	1–7	Gut kompensiert; kein Leidensdruck
Grad 2 Mittelgradig	31–46	8–12	Auftreten hauptsächlich in Stille; störend bei Stress und Belastungen
Grad 3 Schwergradig	47–59	13–18	Dauerhafte Beeinträchtigung im Alltag; emotionale, kognitive und körperliche Störungen
Grad 4 Schwerstgradig	60–84	19–21	Im privaten Bereich totale Dekompensation; Berufsunfähigkeit

Tabelle 1: Einteilung des Tinnitus-Schweregrades. Die Einteilung erfolgt standardmäßig in die 4 Schweregrade nach Biesinger et al. [22] anhand der erreichten Gesamtpunktzahl im TF [20] bzw. im Mini-TF [21].

Zur Vereinfachung wird im Praxisalltag häufig nur zwischen einem kompensierten und dekompenzierten Tinnitus unterschieden [13]. Erfolgt die Einstufung in Grad 1 oder 2, so spricht man von einem kompensierten Tinnitus, bei dem die Lebensqualität des Patienten nicht erheblich beeinträchtigt ist und keine Sekundärsymptome durch die Tinnitus-Perzeption hervorgerufen werden [13]. Beim dekompenzierten Tinnitus, der Grad 3 und 4 nach Biesinger et al. [22] entspricht, erlebt der Betroffene hingegen eine starke Einschränkung in sämtlichen Lebensbereichen und berichtet über einen hohen Leidensdruck [13]. Je ausgeprägter der Tinnitus ist, desto eher ist mit dem Auftreten psychischer und psychosomatischer Komorbiditäten zu rechnen [23]. Im Rahmen einer Pilotstudie konnte bei rund 69 % der untersuchten 163 Tinnitus-Patienten eine psychiatrische Komorbidität festgestellt werden [24]. Psychische Instabilität, beispielsweise in Form von affektiven Störungen oder Angst- und Anpassungsstörungen, sowie somatoforme Beeinträchtigungen [13] können als Verstärker fungieren und die empfundene Belastung durch die Ohrengeräusche signifikant erhöhen [6].

Ein weiteres wichtiges Tool ist der 1996 von Newman et al. [25] entwickelte Tinnitus Handicap Inventory (THI). Der Selbstfragebogen setzt sich aus 25 Fragen zusammen und dient der Ermittlung der subjektiv wahrgenommenen funktionellen und emotionalen Beeinträchtigung durch Tinnitus im Alltag [25].

Abschließend sei noch der Tinnitus Functional Index (TFI) erwähnt, der erstmals 2012 von Meikle et al. [26] beschrieben wurde. Mithilfe dieses Fragebogens kann einerseits die Beeinträchtigung der Betroffenen durch den Tinnitus ermittelt und andererseits

auch die Effizienz durchgeführter Therapiemethoden dokumentiert werden, da sich mittels des TFI Veränderungen in der wahrgenommenen Tinnitus-Sensation quantifizieren lassen [26].

1.3 Epidemiologie

Die 2022 publizierte Metaanalyse von Jarach et al. [5] stellt aufgrund ihres Umfangs eine maßgebende Untersuchung zur globalen Epidemiologie des Tinnitus dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Tinnitus aus insgesamt 89 Studien, deren Publikationsdatum zwischen 1972 und 2021 liegt, systematisch zusammengeführt. Etwa 14 % der Erwachsenen weltweit, umgerechnet 740 Millionen Menschen, berichteten über einen bestehenden Tinnitus, wovon rund 2,3 % eine schwere Ausprägung der Ohrengeräusche angaben. Während das Geschlecht keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Tinnitus zeigte, waren Erwachsene über 65 Jahre mit einer Prävalenz von 24 % deutlich häufiger betroffen, insbesondere von schwerem Tinnitus, dessen Prävalenz fast 20-fach höher war als bei jungen Erwachsenen. Bei der Gruppe der jungen Erwachsenen (18–44 Jahre) lag die Prävalenz lediglich bei 9,7 %. Die aus den eingeschlossenen Studien jährliche Inzidenzrate lag bei annähernd 1 %. Veteranen wie auch Musiker wurden aus der Metaanalyse ausgeschlossen, da in diesen Berufsgruppen in früheren Studien ein deutlich gehäuftes Auftreten eines Tinnitus, mit einer Prävalenz von rund 31 % [27] bzw. 26 % [28], berichtet wird [5].

Aus globaler Sichtweise konnte in der Metaanalyse von Jarach et al. [5] eine ausgeprägte geografische Varianz der Tinnitus-Prävalenz festgestellt werden. Während nur 5,2 % der Menschen in Afrika angaben, an einem Tinnitus zu leiden, wurde in Südamerika mit rund 21,9 % die höchste Prävalenz verzeichnet. Dieses Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da sowohl der afrikanische Kontinent als auch Südamerika durch den Einschluss von nur jeweils einer Studie in der durchgeführten Metaanalyse stark unterrepräsentiert war. Innerhalb Europas wurde ein signifikantes Ost-West-Gefälle detektiert, wobei die höchste Prävalenz in Bulgarien verzeichnet wurde [5].

Ergänzend zu der von Jarach et al. [5] festgestellten intereuropäischen Varianz der Tinnitus-Prävalenz liefert die ebenso aus 2022 stammende Studie von Biswas et al.

[29] epidemiologische Daten aus 12 europäischen Ländern. Die Prävalenz von Tinnitus jeglicher Schweregrade betrug 14,7 %, mit minimalen Unterschieden zwischen den Geschlechtern (14,0 % Männer und 15,2 % Frauen). In dieser Studie konnte ebenfalls eine signifikante Häufung des Tinnitus mit zunehmendem Alter und beeinträchtigtem Hörvermögen beobachtet werden. Schwerer Tinnitus wurde bei 1,2 % der Befragten festgestellt. Die Prävalenz variierte auch in dieser Studie stark zwischen den einzelnen Ländern und reichte von 8,7 % in Irland bis zu 28,3 % in Bulgarien. Die höchste Prävalenz schwerer Tinnitus-Formen wurde mit 4,2 % in Rumänien festgestellt. Regional betrachtet war das Auftreten von Tinnitus in Westeuropa signifikant niedriger als in Osteuropa [29]. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen der Metaanalyse von Jarach et al. [5].

Biswas et al. [29] konnten einen direkten Zusammenhang zwischen der Tinnitus-Prävalenz und ökonomischen Faktoren sowie dem Bildungsgrad der Betroffenen feststellen. Länder mit niedrigerem Bruttoinlandsprodukt (BIP) und Populationen mit geringeren Bildungsstandards wiesen signifikant höhere Zahlen an Tinnitus-Betroffenen auf, während wohlhabendere Länder und höhere Bildungsgrade mit niedrigeren Prävalenzen korrelierten. Ähnliche Muster wurden für den Hörverlust beobachtet. Die Forscher führen diese Unterschiede auf bessere medizinische Versorgung, präventive Angebote und leichteren Zugang zu Behandlungen in wirtschaftlich stärkeren Ländern zurück [29]. Zudem verstärken Umweltfaktoren, wie eine starke Lärmbelastung am Arbeitsplatz in Ländern mit niedrigerem BIP, das Risiko für die Tinnitus-Entstehung, da dort seltener Gehörschutz eingesetzt wird [30].

Die Befunde beider Metaanalysen unterstreichen, dass Tinnitus eine weitverbreitete Erkrankung ist, deren Häufigkeit je nach Alter, wirtschaftlicher Lage, Bildungsniveau und geografischer Region variiert.

1.4 Das auditorische System: anatomische und funktionelle Grundlagen

Im Hinblick auf die nachfolgend beleuchtete Pathophysiologie hinter dem Krankheitsbild des Tinnitus ist eine komprimierte Betrachtung des auditorischen Systems sinnvoll.

1.4.1 Grundlagen des peripheren auditorischen Systems

Das Ohr ist das empfindlichste Sinnesorgan des Menschen, das innerhalb der Sensorik eine Sonderstellung einnimmt, da es zwei unterschiedliche Sinnessysteme in einer Struktur vereint. Die folgende Ausführung befasst sich ausschließlich mit der auditorischen Komponente.

Anatomisch lässt sich das Ohr in 3 Abschnitte gliedern, wobei der Schall zuerst in das trichterförmige äußere Ohr gelangt, das zum luftgefüllten Mittelohr hin durch das Trommelfell begrenzt wird [4]. Dieses wird durch die auftreffenden Schallwellen in Bewegung versetzt und überträgt die Schwingungsenergie anschließend auf die anhaftende Gehörknöchelchenkette, bestehend aus Hammer, Amboss und Steigbügel [4]. Des Weiteren beherbergt das Mittelohr mit dem Musculus tensor tympani und dem Musculus stapedius die beiden Binnenohrmuskeln und weist durch die Tuba auditiva eine Verbindung zum Epipharynx auf [4]. Im weiteren Verlauf wird der Schall über den am ovalen Fenster anhaftenden Steigbügel in das Innenohr, genauer auf die Scala vestibuli des Corti-Organ, übertragen [31].

Das Innenohr besteht aus der Cochlea, dem Vestibulum und den Bogengängen und beinhaltet damit sowohl den auditorischen als auch den vestibulären Sinn [4]. Die Cochlea beinhaltet drei aufeinanderliegende Kanäle, die jeweils eine Flüssigkeit mit unterschiedlichem Kalium- und Natriumgehalt enthalten [31].

Nach Eintreten des Schalls in das Corti-Organ resultiert eine Wanderwelle, die zur Auslenkung der Basilarmembran, des Sitzes des Corti-Organ, führt [4]. Für jede Frequenz gibt es einen determinierten Abbildungsort auf der Basilarmembran – diese tonotope Gliederung setzt sich bis in den auditorischen Kortex fort [31]. Im Corti-Organ befinden sich Stützzellen sowie die eigentlichen Sinneszellen des Hörorgans, die mit Stereozilien ausgestatteten Haarzellen, die in eine Reihe innerer und drei Reihen äußerer Sinneszellen organisiert sind [4].

Die durch die Wanderwelle ausgelöste Schwingung der Basilarmembran hat eine relative Scherbewegung zwischen der Tektorialmembran und der Stereozilien der Haarzellen zur Folge, wodurch eine Auslenkung dieser erfolgt. [4]. Während die längsten Stereozilien der äußeren Haarzellen die gelatinöse Tektorialmembran tatsächlich berühren und so direkt durch die Scherbewegung ausgelenkt werden, weisen die inneren Haarzellen keinen unmittelbaren Kontakt mit der über ihnen

liegenden Membran auf [31]. Ihre Deflexion wird stattdessen durch den subtektorialen Endolymphstrom verursacht [31]. Beschriebener Vorgang stellt den adäquaten Stimulus für die elektromechanische Transduktion dar [4]. Durch die passager geöffneten Ionenkanäle an der apikalen Haarzellmembran kommt es zu einem Kaliumeinstrom aus der Endolympe, und daraufhin zur Depolarisation der Haarzellen [4].

In den äußeren Haarzellen führt die Depolarisation zu einer Kontraktion und einer entsprechenden cochleären Verstärkung der Wanderwelle [31]. Ein marginaler Teil der Bewegungsenergie der äußeren Haarzellen lässt sich von außen in Form von Schall messen – man spricht von otoakustischen Emissionen [31]. In manchen Fällen können einem objektiven Tinnitus spontane otoakustische Emissionen [8] zugrunde liegen, wobei in diesem Fall die äußeren Haarzellen ohne einen adäquaten Reiz kontrahieren und einen sehr leisen Ton generieren. In den inneren Haarzellen, welche die eigentlichen Sinneszellen des Hörorgans darstellen, führt die Änderung des Membranpotenzials hingegen zur kalziumabhängigen Freisetzung von Glutamat, das durch den synaptischen Spalt diffundiert und eine Aktivierung der Spinalganglion-Neurone bewirkt [31]. Das akustische Signal wird in Form von Aktionspotenzialen über 5 bis 6 hintereinandergeschaltete Neurone an die zentrale Hörbahn weitergeleitet [31].

1.4.2 Grundlagen des zentralen auditorischen Systems

Auf zentraler Ebene wirken verschiedene Strukturen zusammen, um aus der großen Menge an Signalen eine bewusste Wahrnehmung zu formen.

Die Hörbahn ist als mehrstufige Verschaltung organisiert, wobei durch den afferenten bzw. efferenten Strang eine bidirektionale Kommunikation zwischen zentralen und peripheren Strukturen ermöglicht wird und jedes Ohr eine Verschaltung mit beiden Hemisphären aufweist [31].

Ein afferenter Reiz durchläuft auf dem Weg zur primären Hörrinde diverse neuronale Strukturen, wodurch beispielsweise ein Abgleich des auditorischen Signals mit bereits gespeicherten Vorerfahrungen stattfindet [31]. Wichtige präkortikale Filterinstanzen auf dem Weg der Hörstrahlung von der Peripherie zum auditorischen Kortex sind der Thalamus – das sogenannte „Tor zum Kortex“ –, das limbische System und die Formatio reticularis [32]. Durch ihr Wirken werden akustische Reize gemäß dem allgemeinen und emotionalen Zustand der jeweiligen Person sowie der individuell

festgelegten Relevanz des Geräusches gefiltert und das Gehirn vor einer Überstimulation geschützt [32]. Letztlich erreichen nur etwa 30 % der akustischen Information das Hörzentrum im Kortex [32]. Jene Stimuli, die als „neu“ oder „signifikant“ durch die beschriebenen Filterinstanzen codiert wurden, erreichen am Ende das Bewusstsein [31].

In der Regel folgt einem Schallsignal eine adäquate neuronale Antwort, wobei diese Antwort beispielsweise eine gesteigerte Aufmerksamkeitslenkung zum Geräusch hin sein kann [31].

1.5 Ätiologie

Tinnitus stellt eine sehr komplexe Erkrankung dar, die es unmöglich macht, mithilfe einer eindimensionalen Betrachtungsweise vollständig verstanden zu werden. Es gibt mehrere Erklärungsansätze, ein einheitliches ätiologisches Modell hingegen existiert bis dato nicht. Dies ist auf die multifaktorielle Entstehung von Tinnitus zurückzuführen [33]. Gemeinsam hat jedoch der Großteil der nachfolgend beschriebenen potenziell Tinnitus auslösenden Faktoren, dass sie allesamt eine Störung im Bereich peripherer auditorischer Strukturen verursachen und folglich zu einer Verminderung des afferenten akustischen Inputs führen, was paradoxerweise eine zerebrale Hyperaktivität in den betroffenen auditorischen Arealen mit sich bringt [34].

Die Aussage „An ear without a brain is unable to transmit and transduce or perceive sounds; a brain without an ear can be devastated by the perception of sound.“ [34] liefert eine illustrative Beschreibung der fatalen Eigendynamik des zentralen Nervensystems bei fehlendem peripheren Input – während das Ohr ohne eine funktionierende zerebrale Struktur lediglich funktionslos bleibt, so kommt es im Gehirn zur Entwicklung einer destruktiven Autonomie aufgrund der sensorischen Deafferentierung.

Einen Beleg für beschriebenes Phänomen stellt eine Studie von Heller und Bergmann [35] dar, im Rahmen derer normalhörende Probanden, ohne zuvor bestehenden Tinnitus, in einer schalldichten Kammer isoliert wurden. 90 % der Versuchsteilnehmer klagten nach nur kurzer Zeit über Tinnitus-ähnliche Ohrengeräusche. Auch hier greift die Theorie der zerebralen Hyperaktivität mangels auditorischen Inputs [35].

Im Folgenden werden potenzielle Auslöser des Tinnitus thematisiert. Dabei wird ausschließlich auf die Ursachen des subjektiven Tinnitus eingegangen, während Faktoren, die einen objektiven Tinnitus triggern können, nicht berücksichtigt werden.

1.5.1 Otologische Ursachen

Die große Gruppe der otologischen Ursachen umfasst eine Reihe an Zuständen und Erkrankungen, die eine Hörbeeinträchtigung mit sich bringen. Altissimi et al. [34] berichten, dass rund 70 % der Schwerhörigen an einem Tinnitus leiden und die Prävalenz einer bestehenden Schwerhörigkeit innerhalb der Tinnitus-Population bei rund 95 % liegt. Die sensorische Deafferenzierung stellt folglich einen Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Tinnitus dar [34].

Ein Hörsturz – eine abrupt beginnende, meist einseitige cochleäre Schwerhörigkeit – [4] geht bei 60 bis 80 % der Betroffenen mit der Perzeption eines Tinnitus einher [32].

Eine mechanische Blockade der Schallleitung infolge einer Verstopfung des äußeren Gehörgangs durch Cerumen kann zur Wahrnehmung von Ohrengeräuschen führen, da Tinnitus verursachende Geräusche [32], wie die physiologische Aktivität der Haarzellen [31], plötzlich nicht mehr durch Umgebungsgeräusche maskiert, sondern aktiv wahrgenommen werden [32]. Auf gleiche Art und Weise triggern eine Innenohrschwerhörigkeit, eine auf Schäden im Bereich der Haarzellen zurückzuführende Hörbeeinträchtigung [32], sowie die Presbyakusis, eine Sonderform der Innenohrschwerhörigkeit [36], die Tinnitus-Perzeption [32].

Jegliche Arten von Lärmtraumata können irreversible Schädigungen der Cochlea mit sich bringen, die wiederum als auslösende Faktoren für Tinnitus gesehen werden. Hierbei spielt es keine Rolle, ob die Ursache des Lärmtraumas auf ein kurzfristig aufgetretenes Ereignis zurückzuführen ist, beispielsweise in Form eines plötzlichen Knalltraumas, oder ob der Tinnitus durch eine chronische Lärmbelastung hervorgerufen wird, möglicherweise in Form von einem dauerhaften hohen Geräuschpegel am Arbeitsplatz [32].

Der Perzeption eines Tinnitus können auch entzündliche oder tumoröse Veränderungen zugrunde liegen [32]. Der Verdacht auf das Vorliegen eines Vestibularisschwannoms, eines benignen Tumors ausgehend vom Nervus vestibularis, sollte insbesondere dann gestellt werden, wenn die Ohrengeräusche mit

einer langsam progredienten einseitigen Hörminderung und Gleichgewichtsstörungen einhergehen [4].

Klinisch wird häufig das erstmalige Auftreten eines Tinnitus in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit einer Otitis media berichtet, wobei hier fraglich ist, ob dieser von der tatsächlichen Mittelohrentzündung oder durch die von iatrogener Seite eingesetzten Medikamente hervorgerufen wird, denen teilweise ototoxische Wirkungen [37] nachgesagt werden [32]. Infektiöse Entzündungen des Labyrinths oder des Mastoids werden neben einer Otitis media ebenfalls als mögliche Auslöser für das Auftreten eines kurzfristigen Tinnitus beschrieben [11].

Osteosklerotische Veränderungen im Bereich des Steigbügels und die daraus resultierende Versteifung der Gehörknöchelchenkette führen zu einer eingeschränkten Weiterleitung des Schalls vom Mittelohr ins Innenohr und werden ebenfalls als Auslöser für Tinnitus beschrieben [32]. So wird in einer 2022 veröffentlichten Studie eine Tinnitus-Prävalenz von rund 73 % innerhalb der untersuchten Osteosklerose-Patienten berichtet [38].

Differenzialdiagnostisch ist der isolierte Tinnitus vom Morbus Menière, einer Innenohrerkrankung mit begleitendem Schwindelsyndrom, abzugrenzen [39]. Bei Frauen zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr kann ein gehäuftes Auftreten beschriebener Erkrankung beobachtet werden [39]. Tinnitus äußert sich im Rahmen der Menière-Trias in Kombination mit anfallsartigen Schwindelattacken und einseitiger Innenohrschwerhörigkeit [4]. Begleitend werden das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, Druck- und Völlegefühl sowie eine Diplakusis im erkrankten Ohr berichtet, wobei die Krankheit in 10 % der Fälle bilateral auftritt [4]. Als ursächlich wird eine Ruptur des hydropisch gedehnten Endolymphschlauchs oder eine Permeabilitätsstörung der Perilymph-Endolymph-Schranke beschrieben, wodurch es zu einer Durchmischung der enthaltenen Flüssigkeiten und letztlich zu einer Kaliumintoxikation im Bereich der Haarzellen und Dendriten kommt, welche die Weitergabe fehlerhafter Reize ans Gehirn zur Folge hat [4].

1.5.2 Somatosensorische Ursachen

Eine weitere bedeutende Untergruppe stellt der somatosensorische Tinnitus dar, der, abhängig von den angesetzten Diagnosekriterien, bei 12 bis 43 % der Tinnitus-Patienten als ursächlich für die Ohrengeräusche beschrieben wird [40]. Insbesondere

wenn Patienten ein simultanes Auftreten des Tinnitus mit Schmerzen im Nacken- bzw. Kieferbereich, eine Modulierbarkeit der Ohrengeräusch durch Bewegungen genannter Strukturen oder durch Druck auf entsprechende myofasziale Triggerpunkte sowie eine Exazerbation des Tinnitus bei inadäquater Körperhaltung berichten, muss an das Vorliegen eines somatosensorischen Tinnitus gedacht werden [41]. Zudem können das Auftreten eines Tinnitus in zeitlichem Zusammenhang zu einem Kopf- oder Halstrauma sowie ein intensiver Bruxismus Hinweise auf eine somatosensorische Ursache der Ohrengeräusche liefern [41]. In einer Studie konnte festgestellt werden, dass 98 % der Patienten, deren Tinnitus weder auf Hörverlust noch auf neurologische Ursachen zurückzuführen war, deutliche Anzeichen einer craniomandibulären Dysfunktion (CMD) aufzeigten, während rund ein Viertel der untersuchten CMD-Patienten an einem Tinnitus litt [42]. In einer weiteren Publikation konnte eine 8-fach erhöhte Tinnitus-Prävalenzrate von 36,6 % bei Patienten mit CMD im Vergleich zu gesunden Kontrollen ermittelt werden [43].

Beschriebene Beeinflussbarkeit wird auf die enge anatomische Beziehung aufgrund gemeinsamer phylogenetischer Herkunft der Mittelohrknöchelchen und des Kieferknochens zurückgeführt [44]. So können sich muskuläre Verspannungen im Kieferbereich aufgrund der gemeinsamen Innervation durch den Nervus trigeminus im Rahmen einer Ermüdungsreaktion auf die Mittelohrmuskulatur, genauer den Musculus tensor tympani, übertragen [44]. Durch den Myoklonus des beschriebenen Muskels, der bei ausgeprägtem Zusammenpressen der Kiefer auch unter dem OP-Mikroskop beobachtet werden kann, kommt es zu Vibrationen im schallleitenden System, die von Betroffenen als Ohrgeräusch wahrgenommen werden [44]. Des Weiteren wird angenommen, dass somatosensorische Afferenzen durch eine gemeinsame Verschaltung mit dem auditorischen System, beispielsweise im Bereich des dorsalen Cochleariskerns oder des Colliculus inferior, einen direkten Einfluss auf die zentrale Hörbahn haben, wobei beschriebene efferente Fasern aus der Nacken- und Gesichtsregion stammen [45]. Der dorsale Cochleariskern kann durch genannte crossmodale Interaktionen durch das somatosensorische System enthemmend beeinflusst werden und die Entstehung eines Tinnitus induzieren [46].

1.5.3 Medikamentös-toxische Ursachen

Bestimmte Pharmaka haben die Tendenz, eine funktionelle und degenerative Schädigung im Innenohr zu verursachen [47]. Der Begriff „Ototoxizität“ meint die

Eigenschaft verschiedener Pharmaka, eine zelluläre Degeneration im Innenohr zu verursachen, wobei insbesondere das Corti-Organ sowie die Neuronen des 8. Hirnnervs, des Nervus vestibulocochlearis, davon betroffen sind [48]. Folglich können sowohl der auditorische als auch der vestibuläre Sinn durch ototoxische Substanzen beeinträchtigt werden [48]. Auftretende Symptome wie Tinnitus, Hörverlust und Schwindel können permanent bestehen bleiben oder reversibel sein [37].

In einer Übersichtsarbeit von Altissimi et al. [37] wird der aktuelle Forschungsstand zu ototoxischen Substanzen diskutiert. Die klinisch bedeutsamsten Vertreter ototoxischer Substanzen finden in der nachfolgenden Tabelle Erwähnung.

Medikamentengruppen	Wirkstoffbeispiele	Reversibilität
Platinhaltige Antitumormittel	Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin	Irreversibel
Aminoglykosid-Antibiotika	Gentamicin, Streptomycin, Kanamycin	Reversibel oder irreversibel
Schleifendiuretika	Furosemid	Reversibel oder irreversibel
Antimalariamittel	Chinin, Chloroquin	Reversibel oder irreversibel
Makrolide & Glykopeptide	Erythromycin, Azithromycin, Vancomycin	Meist reversibel
NSAIDs / Salicylate	Acetylsalicylsäure (Aspirin), Diclofenac	Reversibel

Tabelle 2: Übersicht bekannter ototoxischer Substanzen. Die Erstellung dieser Übersicht erfolgte auf Basis des Reviews von Altissimi et al. [37].

Altissimi et al. [37] betonen, dass sowohl das Ausmaß als auch die potenzielle Reversibilität des Schadens stark von der Dosierung, der Anwendungsdauer, dem Verabreichungsweg, der individuellen Toleranzgrenze sowie der Nieren- oder Leberfunktion des Patienten abhängen und eine pauschale Aussage bezüglich der tatsächlichen Toxizität beschriebener Substanzen schwer zu treffen ist [37].

1.5.4 Neurologische und psychosomatische Ursachen

Rund 10 bis 20 % der bei einem Neurologen vorstellig werdenden Patienten klagen über einen Tinnitus, wobei besagte Ohrengeräusche Prodromi sowie Komorbiditäten neurologischer Erkrankung darstellen können [49]. So kann ein subjektiver Tinnitus beispielsweise in Zusammenhang mit ischämischen Insulten, degenerativen Erkrankungen, Meningitiden oder auch im Rahmen zentraler Pathologien, etwa als

Folge eines Schädel-Hirn-Traumas, durch Tumore oder vaskuläre Infarkte im Bereich der hinteren Schädelgrube, auftreten [49].

Rudolph und Schaaf [50] legen dar, dass chronischer psychosozialer Stress für die Tinnitus-Entstehung einen ebenso großen Risikofaktor wie ein bestehender Hörverlust darstellt und zur Exazerbation eines bestehenden Tinnitus führen kann [51]. Chronischer Stress ruft eine gesteigerte Aktivierung verschiedener neuroendokriner Achsen hervor, insbesondere der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse, was eine gesteigerte Ausschüttung des Stresshormons Cortisol zur Folge hat [52]. Im Rahmen einer Tierstudie konnte ein durch Cortisol verursachtes Ungleichgewicht zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Neurotransmittern auf zentraler Ebene festgestellt werden [53]. Die resultierende neuronale Übererregbarkeit innerhalb der zentralen Strukturen kann die Tinnitus-Wahrnehmung verstärken und die Entstehung von Tinnitus begünstigen [53]. Kann trotz umfassender differenzialdiagnostischer Maßnahmen keine auslösende Ursache für den Tinnitus gefunden werden, so spricht man von einem idiopathischen Tinnitus [13].

Abschließend soll auf Basis einer aktuellen Metaanalyse von Biswas et al. [54] eine Einordnung der diskutierten ätiologischen Risikofaktoren anhand deren beobachteter Häufigkeit als auslösende Faktoren für Tinnitus erfolgen. Ziel der groß angelegten Übersichtsarbeit war es, Faktoren zu identifizieren, die in einem direkten Zusammenhang mit Tinnitus stehen. Es kristallisierten sich insbesondere fünf otologische Faktoren als signifikante Auslöser eines Tinnitus heraus. So wurden sowohl unspezifischer als auch sensorineuraler Hörverlust, chronische berufliche Lärmexposition, die Verabreichung platinhaltiger Substanzen sowie eine bestehende oder durchgemachte Otitis media als verlässliche prädisponierende Faktoren für die Entwicklung eines Tinnitus identifiziert. Aus nicht-otologischer Sicht sind laut Biswas et al. [54] unter anderem das Vorliegen einer CMD sowie das Bestehen affektiver Störungen mit der Perzeption der Ohrengeräusche vergesellschaftet. Trotz Identifikation beschriebener Tinnitus auslösender Faktoren betonen die Autoren, dass die tatsächliche Evidenz vieler möglicher ätiologischer Risikofaktoren durch fehlende Longitudinalstudien begrenzt ist [54].

1.6 Pathophysiologie

Auch wenn die im vorhergehenden Kapitel beschriebenen peripheren Ereignisse die Entstehung eines Tinnitus indizieren können, steht fest, dass allen voran zentrale Strukturen und deren neuronale Plastizität an der Manifestation und Aufrechterhaltung der Phantomwahrnehmung beteiligt sind [55]. Einen Beleg dafür liefern die Publikationen von House [56] und Van de Heyning et al. [57], die jeweils den Einfluss peripherer elektrischer Stimulation mittels Cochlea-Implantaten zur Linderung von chronischem Tinnitus bei tauben Patienten untersuchten. Die nachgewiesene durch Cochlea-Implantate induzierte Linderung zeigt, dass dem Tinnitus eine zentrale Maladaptation infolge eines peripheren Inputverlusts zugrunde liegt und durch gezielte elektrische Stimulation des Nervus cochlearis und der damit suggerierten „Wiederherstellung“ auditorischen Inputs in deafferenzierten zentralen Arealen eine signifikante Besserung der Tinnitus-Beschwerden erreicht werden kann [56, 57].

Ähnlich wie bei Phantomschmerzen – beispielsweise nach Amputation einer Extremität – [58] kommt es durch den fehlenden sensorischen Input zu einer erhöhten Aktivität, einer gesteigerten Konnektivität sowie zur Drosselung inhibitorischer Effekte entlang sämtlicher auditorischer Strukturen [53].

Während Jastreboff und Hazell [59] mit ihrem neurophysiologischen Modell 1993 die wegweisende Pionierarbeit des Paradigmenwechsels leisteten und den Forschungsfokus weg von der Peripherie hin zu zentralen Strukturen lenkten, entwickelten De Ridder et al. [60] und Ghodratiostani et al. [61] den postulierten Ansatz durch die Einbeziehung komplexer zentraler Netzwerke maßgeblich weiter. Die Modelle basieren allesamt auf der Annahme, dass es sich bei Tinnitus nicht um ein isoliertes Signal im auditorischen Kortex handelt, sondern das Phantomgeräusch vielmehr durch ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Netzwerke für Salienz, Wahrnehmung, Emotion und Gedächtnis entsteht [59–61]. Durch maladaptive Prozesse wird ein globales System aktiviert, welches das primär auditive Symptom fest mit emotionalem Leidensdruck und einer pathologischen Phantomwahrnehmung verknüpft [62].

Im Rahmen der zentralnervösen Verarbeitung führt die bestehende sensorische Deafferenzierung zu Veränderungen in den betroffenen Arealen des auditorischen Kortex [60]. Diese umfassen unter anderem eine maladaptive kortikale Reorganisation

[63], eine Zunahme der neuronalen Spontanaktivität [64], eine erhöhte neuronale Synchronität [65] sowie eine Steigerung der zentralen Verstärkung [66].

Es kommt zur Aktivierung des Salienz-Netzwerks (SN), bestehend aus dem dorsalen anterioren cingulären Kortex (dACC) und der anterioren Insula (aINS), das die emotionale Relevanz des eintreffenden Tinnitus-Signals markiert [60]. In dem Zusammenhang beschreiben Hallam et al. [3] in ihrem Habituationsmodell, dass die physiologischerweise eintretende Gewöhnung an ein solches Signal verzögert wird oder gänzlich ausbleiben kann, sobald ihm eine relevante emotionale Signifikanz oder bedrohliche Bedeutung zugeschrieben wird. Während es bei bedeutungslosen Reizen zu einer adäquaten Gewöhnung an das Geräusch kommt, so folgt einem Signal, dem eine relevante emotionale Bedeutung zugeschrieben wird, eine verstärkte Aufmerksamkeitslenkung auf das Phantomgeräusch und folglich dessen bewusste Wahrnehmung [3]. Physiologischerweise wird das Tinnitus-Signal auf Ebene des Thalamus durch eine inhibitorische Rückkopplungsschleife in paralimbischen Strukturen, den sogenannten thalamokortikalen „Gating-Mechanismus“, der als „Noise-Cancelling-System“ fungiert, unterdrückt [67]. Sind beschriebene Areale jedoch beeinträchtigt [67] oder wird dem Tinnitus-Geräusch durch das SN eine relevante emotionale Signifikanz zugeschrieben [3], kommt es zum Versagen der Hemmung und zur ungehinderten, chronischen Signalweitergabe an die Hörrinde [67].

Parallel dazu findet eine Sensibilisierung des Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsnetzwerks, bestehend aus subgenualem anterioren cingulären Kortex (sgACC) und dACC sowie posteriorem cingulären Kortex (pCC), Precuneus, Parietal- und Frontalkortex, statt [60]. Dieses Netzwerk sorgt auf Basis der durch das SN festgelegten Relevanz der auditorischen Sensation für eine gezielte Lenkung der Aufmerksamkeitsressourcen zum Tinnitus-Signal [61]. Es wird davon ausgegangen, dass je weniger Aufmerksamkeit und emotionale Relevanz dem Signal beigemessen werden, desto unwahrscheinlicher dessen bewusste Wahrnehmung erfolgt, da ein als irrelevant eingestuftes Signal eine Stärkung der inhibitorischen Effekte, wie beispielsweise der lateralen Hemmung, zur Folge hat [61].

Durch einen ständig fortbestehenden Lernprozess wird die Phantomsensation zunehmend mit emotionaler Belastung verknüpft [60, 61]. Dies zeigt sich durch die Aktivierung eines unspezifischen Distress-Netzwerks, das den sgACC und dACC

sowie die aINS und Amygdala umfasst [60]. Vanneste et al. [68] konnten eine positive Korrelation zwischen dem Ausmaß neuroplastischer Veränderungen im Distress-Netzwerk und dem durch den Tinnitus empfundenen Leidensdruck nachweisen. Patienten, die eine starke Belastung durch den Tinnitus verspüren, assoziieren die Ohrengeräusche vermehrt mit negativen Gefühlen und sehen diese möglicherweise als bedrohliches medizinisches Warnsignal, wodurch es zu einer Schwächung subkortikaler Filterinstanzen kommt [61]. Bei Tinnitus-Patienten konnte, möglicherweise bedingt durch die starke emotionale Belastung, ein gehäuftes Auftreten von Angst- und Schlafstörungen [69] sowie Stress und Depressionen [70] beobachtet werden, wobei genannte Faktoren in einer bidirektionalen Beziehung zu Tinnitus stehen [61]. Die psychische Belastung hat eine dauerhafte körperliche Anspannung zur Folge, die wiederum zur Aufrechterhaltung des Tinnitus beitragen kann [32]. Entsprechend dem biopsychosozialen Modell wird angenommen, dass neben genannten psychischen Faktoren sowohl die soziale Komponente, beispielsweise besonders belastende familiäre oder berufliche Situationen, als auch Umgebungsfaktoren bei der Aufrechterhaltung der Krankheit eine Rolle spielen [32].

Die Speicherung der Phantomwahrnehmung und der damit assoziierten emotionalen Belastung erfolgt durch Gedächtnisprozesse in der Amygdala, im Parahippocampus und im Hippocampus [60].

Bei beschriebenen Veränderungen handelt es sich keineswegs um einen statischen Befund, sondern vielmehr um eine Beschreibung von sich – in Abhängigkeit von der Tinnitus-Dauer und der dadurch empfundenen Belastung – ständig im Wandel befindenden neuroplastischen strukturellen und funktionellen Gehirnveränderungen [71]. Die Dynamik der zerebralen Veränderungen wurde unter anderem in einer VBM-Studie von Schmidt et al. [72] verifiziert, in der aufgezeigt werden konnte, dass die Ausprägung struktureller Veränderungen der grauen Substanz signifikant mit der Tinnitus-Dauer korreliert [72].

1.7 Stand der Forschung und Zielsetzung

Obwohl weltweit mehr als 740 Millionen Menschen [5] an einem Tinnitus leiden und sich zahlreiche Forschungsgruppen um einen Klärungsansatz für die Perzeption und Manifestation der Ohrengeräusche bemühen, kann bis dato die Pathophysiologie

hinter dem Krankheitsbild nicht zufriedenstellend erklärt werden. Diverse Wissenschaftler haben es sich zur Aufgabe gemacht, die dem Tinnitus zugrunde liegenden zerebralen Veränderungen mittels funktioneller und struktureller Bildgebungsstudien zu identifizieren, wobei insbesondere durch zahlreiche VBM-Studien eine umfassende Sammlung an Erkenntnissen zu morphologischen Veränderungen bei Tinnitus-Patienten generiert werden konnte.

Die erstmals 1995 von Wright et al. [73] beschriebene Technik der VBM stellt mittlerweile eine etablierte Methode zur Identifikation struktureller Gehirnveränderungen dar und hat sich als praktikables Instrument bei der Charakterisierung krankheitsbedingter zerebraler Veränderungen auf Basis anatomischer MRT-Datensätze erwiesen [73]. Nach Segmentierung des MRT-Datensatzes in die verschiedenen Gewebeklassen erfolgt eine räumliche Normalisierung in einen standardisierten stereotaktischen Raum – entweder in das Template des Montreal Neurological Institute (MNI) [74] oder in den Talairach-Raum [75] –, um die individuellen anatomischen Unterschiede in der Gehirnmorphologie zu relativieren und die voxelweise Vergleichbarkeit unter den Probanden zu gewährleisten [76]. Da die Normalisierung in ein Standardtemplate zu einer Streckung oder Stauchung der Hirnareale führt, stellt die nachfolgende Modulation einen essenziellen Schritt zum Ausgleichen der möglicherweise entstandenen Verzerrungen dar [77]. Hierbei werden die Intensitätswerte der Voxel mit den lokalen Volumenänderungen verrechnet, um letztlich Aussagen über das absolute Gewebevolumen treffen zu können [68]. Durch den abschließenden Schritt der Glättung werden verbleibende Ungenauigkeiten der Normalisierung ausgeglichen und eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses erzielt [76]. Damit eine hohe Sensitivität erzielt werden kann, ist es essenziell, dass die Größe des Glättungskerns, entsprechend dem Matched-Filter-Prinzip, in etwa der räumlichen Ausdehnung der erwarteten anatomischen Alteration entspricht [77]. So erhöhen zu klein gewählte Glättungskerne das Risiko für falsch positive Befunde und anatomische Ungenauigkeiten, während zu groß gewählte Parameter einen Verlust der räumlichen Genauigkeit und eine erniedrigte Sensitivität gegenüber subtilen Veränderungen zur Folge haben [76].

Durch die beschriebenen Korrekturen für individuelle Parameter wie Gehirngröße und -form sowie die Möglichkeit, das gesamte Gehirn zu untersuchen, stellt die VBM eine

ideale Methode zur Detektion struktureller Gehirnveränderungen bei Tinnitus-Patienten dar. Es zeigen sich jedoch erhebliche Diskrepanzen zwischen den einzelnen Studien hinsichtlich der berichteten veränderten Gehirnareale. Die Heterogenität der Ergebnisse spiegelt sich in einer Vielzahl identifizierter Areale wider, die weit über die erwartungskonformen Befunde im auditorischen Kortex [78, 79] hinausgehen. So wird in verschiedenen VBM-Studien von unterschiedlichen Lokalisationen der strukturellen Veränderungen der grauen Substanz berichtet; unter anderem im Bereich des anterioren cingulären Kortex (ACC) [80, 81] und im präfrontalen Kortex (PFC) [82, 83], im parahippocampalen Gyrus [81, 84], in der Region der Insula [85, 86] sowie in subkortikalen Strukturen [87, 88].

Die Variabilität der beschriebenen Befunde lässt sich maßgeblich auf die variierenden phänotypischen Charakteristika der Teilnehmer in den einzelnen Studien zurückführen. Faktoren wie das Ausmaß einer Schwerhörigkeit [89], das Vorliegen psychischer Komorbiditäten [90] sowie das Alter [91] zeigen eine erhebliche Varianz zwischen den untersuchten Patientenkohorten. Da genannte Charakteristika das Volumen der grauen Substanz unmittelbar beeinflussen können, fungieren sie als Störvariablen bei der Interpretation Tinnitus zugrunde liegender morphologischer Veränderungen. Außerdem werden in den methodisch-technischen Diskrepanzen – beispielsweise in der Verwendung unterschiedlicher Analysesoftware, Unterschiede in der Durchführung der statistischen Analyse sowie Abweichungen bezüglich der Ein- bzw. Ausschlusskriterien – Erklärungen für die Divergenz der Befunde gesehen [92].

Durch die meist geringe Stichprobengröße, bedingt durch den hohen finanziellen und logistischen Aufwand, der mit der Durchführung von Bildgebungsstudien einhergeht, bleibt die statistische Aussagekraft jeder einzelnen Studie eingeschränkt [10]. Es ist also schier unmöglich, aussagekräftige Rückschlüsse zu durch den Tinnitus verursachten strukturellen Hirnveränderungen anhand einzelner Studien zu ziehen. Um einen fundierten, evidenzbasierten Einblick in die morphologischen Veränderungen der grauen Substanz bei Tinnitus-Patienten zu bekommen, ist es notwendig, die Fülle an bereits vorhandenen Erkenntnissen objektiv zu integrieren und so die Limitationen der einzelnen Publikationen auszugleichen.

Prinzipiell gibt es in der Neuroimaging-Forschung zwei unterschiedliche Ansätze, eine Metaanalyse durchzuführen. Bildbasierte Metaanalysen, die auf den Originalbildern

der Primärstudien beruhen, haben den Vorteil, dass sie den vollen Informationsgehalt der durch die Studien generierten Bilder nutzen können, wobei der limitierte Zugriff auf die entsprechenden Rohdaten die Durchführung einer quantitativen Metaanalyse erheblich erschwert [93]. Aus diesem Grund haben sich koordinatenbasierte Metaanalysen überwiegend durchgesetzt, da nahezu alle Bildgebungsstudien ihre Ergebnisse in Form von x-, y-, z-Peak-Koordinaten in einem einheitlichen stereotaktischen Raum berichten [94]. Durch die hohe Datenverfügbarkeit stellen koordinatenbasierte Metaanalysen den idealen Ansatz zur quantitativen Analyse dar [94].

Um eine robuste Aussage bezüglich Tinnitus zugrunde liegender Hirnveränderungen treffen zu können, wurde im Rahmen der Doktorarbeit eine quantitative koordinatenbasierte Metaanalyse mittels ALE durchgeführt, welche die statistische Konvergenz der einzelnen Befunde über verschiedene Experimente hinweg ermittelt [10].

In den vergangenen Jahren fanden Tinnitus-Netzwerke und deren funktionelle Verbindungen zu anderen Gehirnarealen vermehrt Einzug in den Forschungsfokus [95]. Deshalb wurde zusätzlich ein Netzwerk-Mapping [96] durchgeführt, um herauszufinden, ob die aus den einzelnen Studien extrahierten heterogenen Foci in einem funktionell verbundenen, gemeinsamen Tinnitus-assoziierten Netzwerk lokalisiert sind. In weiterer Folge wurde die Korrespondenz des Tinnitus-Netzwerks zu anderen etablierten kanonischen Netzwerken untersucht.

2 Material und Methoden

2.1 Systematische Literaturrecherche

Um alle relevanten Studien zu identifizieren, wurde eine umfassende systematische Literaturrecherche in der medizinischen Datenbank „PubMed“ durchgeführt.

Die Suchstrategie kombinierte das Schlagwort „tinnitus“ mittels boolescher Operatoren mit spezifizierenden Termini wie „voxel-based morphometry“, „voxel-based“, „voxel-wise“, „VBM“, „morphometry“, „whole-brain“, „gray matter“, „grey matter“ oder „brain volume“. Um die Vollständigkeit der Literaturrecherche sicherzustellen, wurden sowohl Phrasensuchen als auch variierende Verknüpfungen genannter Schlagwörter verwendet. Des Weiteren wurde zur Identifizierung ähnlicher Publikationen auf „PubMed“ die Related-Article-Funktion genutzt. Zur Gewährleistung einer möglichst lückenlosen Literaturrecherche wurden zusätzlich zur Recherche mittels genannter Schlagwörter die Literaturverzeichnisse bereits publizierter Metaanalysen und Reviews auf weitere relevante Studien gesichtet.

Falls in den identifizierten Publikationen für die metaanalytische Berechnung unverzichtbare Informationen fehlten, beispielsweise die korrekte Angabe der Peak-Koordinaten, wurden die erforderlichen Daten per E-Mail bei den angegebenen Korrespondenzautoren angefragt. Erfolgte keine Rückmeldung oder Datenbereitstellung, so mussten die Studien von der Metaanalyse ausgeschlossen werden.

Die Auswahl der Studien erfolgte auf Basis vordefinierter Selektionskriterien, die so gewählt wurden, dass eine möglichst robuste statistische Aussage, durch Inkludierung einer großen Anzahl an Experimenten, getroffen werden kann, während gleichzeitig eine gewisse methodische Homogenität innerhalb der ausgewählten Publikationen bestehen bleibt.

In die Metaanalyse wurden ausschließlich Paper eingeschlossen, die vor dem 01.01.2026 publiziert wurden. Studien wurden in die metaanalytische Auswertung aufgenommen, wenn sie: (1) Whole-Brain-Analysen mittels VBM enthielten, (2) signifikante Volumenveränderungen der grauen Substanz in Form von x-, y-, z-Peak-Koordinaten berichteten und sich dabei auf den MNI- oder Talairach-Raum bezogen sowie (3) direkte Gruppenvergleiche zwischen Patienten mit subjektivem Tinnitus und

gesunden Kontrollen oder Vergleiche innerhalb definierter Tinnitus-Subgruppen beinhalteten. Zusätzlich wurden Studien eingeschlossen, die (4) Korrelationsanalysen zwischen strukturellen Gehirnveränderungen und klinischen Parametern, wie beispielsweise der Tinnitus-Schwere, darlegten. Ausgeschlossen wurden alle Publikationen, die (1) keine Whole-Brain-Analysen durchführten, sondern lediglich Regions of Interest (ROIs) untersuchten, (2) sich mit objektivem Tinnitus befassten, (3) weder Gruppenvergleiche (mit Kontrollen oder Subgruppen innerhalb der Tinnitus-Patienten) noch Korrelationsanalysen berichteten, (4) keine statistisch signifikanten Ergebnisse in Form von x-, y-, z-Peak-Koordinaten veröffentlichten oder (5) funktionelle Veränderungen thematisierten.

Die Identifikation von passenden Studien erfolgte nach den aktuellen PRISMA-Richtlinien [97], der Selektionsprozess wurde illustrativ im entsprechenden Flowchart (Abbildung 1: **PRISMA-Flussdiagramm der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien**). Die Darstellung verdeutlicht den Auswahlprozess der VBM-Studien zu Tinnitus-induzierten strukturellen Veränderungen. **ROI** – Region of Interest, **VBM** – voxelbasierte Morphometrie, **n** – Anzahl der Studien

Abbildung 2: Ergebnisse der ALE-Metaanalyse zur räumlichen Konvergenz struktureller Alterationen der grauen Substanz bei Tinnitus-Patienten. Dargestellt sind das Cluster im linken STG/MTG ($x = -48, y = -32, z = 8$) und im linken ACC/SFG ($x = -12, y = 40, x = 18$). **STG** – Superiorer temporaler Gyrus, **MTG** – Mittlerer temporaler Gyrus, **ACC** – Anteriorer cingulärer Kortex, **SFG** – Superiorer frontaler Gyrus ($x = -32, z = 8$) und im linken ACC/SFG ($x = -12, y = 40, x = 18$). **STG** – Superiorer temporaler Gyrus, **MTG** – Mittlerer temporaler Gyrus, **ACC** – Anteriorer cingulärer Kortex, **SFG** – Superiorer frontaler Gyrus

Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien. Die Darstellung verdeutlicht den Auswahlprozess der VBM-Studien zu Tinnitus-induzierten strukturellen Veränderungen.

ROI – Region of Interest, **VBM** – voxelbasierte Morphometrie, **n** – Anzahl der Studien) dargestellt.

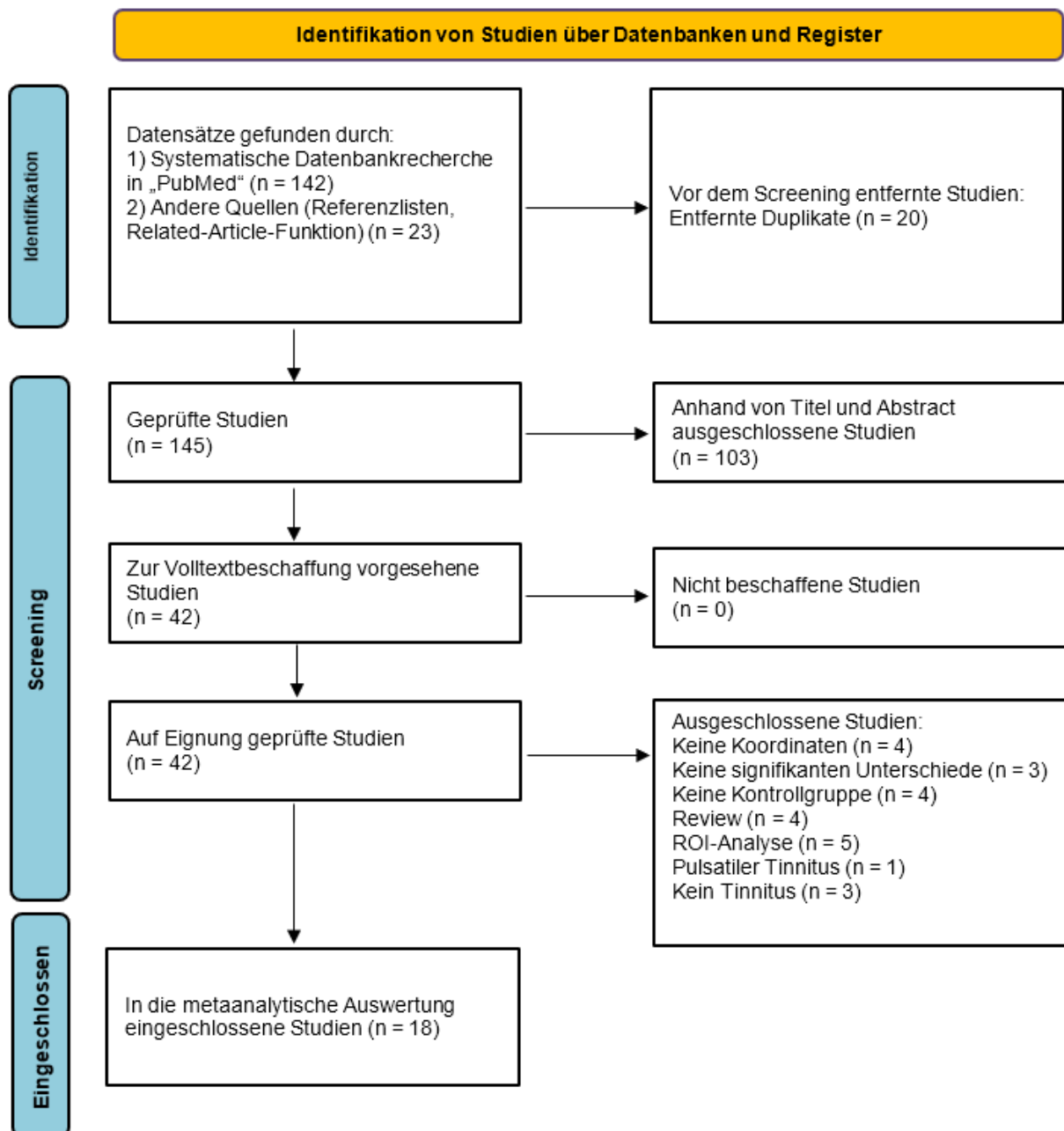


Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien. Die Darstellung verdeutlicht den Auswahlprozess der VBM-Studien zu Tinnitus-induzierten strukturellen Veränderungen. ROI – Region of Interest, VBM – voxelbasierte Morphometrie, n – Anzahl der Studien

2.2 Durchführung der ALE-Metaanalyse

Die ALE ist eine der am häufigsten verwendeten Methoden zur Erstellung einer quantitativen koordinatenbasierten Metaanalyse [10]. Obwohl die ALE in der einführenden Publikation von Turkeltaub et al. [98] primär als geeignetes Verfahren für die quantitative Analyse funktioneller Bildgebungsstudien beschrieben wurde, so kommt sie heute auch standardmäßig für die Auswertung struktureller Datensätze, unter anderem für VBM-Studien, zur Anwendung [99].

Als vorbereitender Schritt auf die ALE wurden aus den geeigneten Publikationen alle berichteten Koordinaten signifikanter struktureller Veränderungen der grauen Substanz extrahiert. Diese wurden in „BrainMap“ [100–102], eine Datenbank, die strukturelle und funktionelle Neuroimaging-Experimente enthält, integriert. Die zusammengetragenen Koordinaten und Metadaten wurden anschließend in einer Excel-Tabelle systematisch gesammelt.

Technische Limitationen, Ungenauigkeiten bei der Anpassung an den Standardreferenzraum, variierende Glättungsparameter und biologische Unterschiede zwischen den Patienten machen es unmöglich, eine exakte absolute Lokalisation der Gehirnveränderungen anzugeben, weshalb jede Koordinate als Zentrum einer Wahrscheinlichkeitswolke modelliert wurde [98]. Es wird angenommen, dass die tatsächliche Veränderung am ehesten den berichteten Koordinaten entspricht, jedoch mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch in deren unmittelbaren Umgebung zu finden ist [98]. Die Zentren dreidimensionaler Wahrscheinlichkeiten wurden durch die Gauß-Verteilungsfunktion, deren Schwerpunkt auf den aus der Literatur extrahierten Koordinaten liegt, mathematisch modelliert [98]. Die Breite der Glockenkurve hängt dabei einerseits von empirischen Schätzungen und andererseits von den zuvor beschriebenen Einflüssen ab, die eine erhöhte Unsicherheit der exakten Lokalisation nach sich ziehen können [103]. So führt beispielsweise eine große Stichprobenmenge zu einer Abnahme der räumlichen Unsicherheit der geschätzten Effekte, was eine Verschmälerung der Gauß'schen Glockenkurve zur Folge hat und die Aussagekraft der angegebenen Lokalisationen erhöht [10].

Nach Modellierung aller Foci wurde eine Wahrscheinlichkeitskarte erstellt, mit der sich die räumliche Verteilung der Wahrscheinlichkeitszentren eines einzelnen Experiments voxelweise abbilden ließ [103]. Anschließend wurde die studienübergreifende lokale

Konvergenz der Wahrscheinlichkeiten durch Berechnung der ALE-Scores ermittelt, wobei alle Koordinaten struktureller Veränderungen zu einer gemeinsamen Wahrscheinlichkeitskarte zusammengeführt wurden [103]. So konnte für jedes einzelne Voxel im Standardreferenzraum eine Aussage getroffen werden, wie wahrscheinlich das „wahre Zentrum“ von mindestens einer Veränderung an dieser Stelle lag [99].

Um zu verhindern, dass das Gesamtergebnis der Metaanalyse durch einzelne Studien verzerrt wird, die viele Koordinaten in räumlicher Nähe berichtet haben, wurde bei der Erstellung der einzelnen Wahrscheinlichkeitskarten für jedes Voxel nicht die Summe oder die Vereinigungsmenge der Foci genommen, sondern lediglich der Maximalwert der Wahrscheinlichkeiten aller Foci dieses einen Experiments [99]. Daneben wurden die Datensätze primär nach unabhängigen Probandengruppen statt nach einzelnen Experimenten organisiert, um sogenannte „Within-Group-Effekte“ zu vermeiden, wobei der Begriff eine unverhältnismäßig starke Gewichtung von einzelnen Patientengruppen meint, die für mehrere Analysen innerhalb der Primärstudie herangezogen wurden [99].

Zur Differenzierung zwischen signifikanten Konvergenzen und Zufallseffekten mussten Permutationstests [98] durchgeführt werden. Hierzu wurde eine Nullverteilung generiert – mittels eines Algorithmus wurden künstliche Koordinatensätze erschaffen und deren ALE-Werte berechnet, die als Referenz für statistisches Rauschen dienten. Um eine ausreichend genaue Schätzung der Nullverteilung zu gewährleisten, wurden 10 000 Permutationen durchgeführt. Die in den Experimenten berichteten Foci galten letztlich als signifikant, wenn ihr errechneter ALE-Wert den durch die Nullverteilung auf Zufallsbasis ermittelten Wert überschritt, mit anderen Worten eine überzufällige räumliche Konvergenz der Koordinaten nachgewiesen wurde [98]. Durch Anlegen eines Schwellenwerts von $p < 0.05$ auf Clusterebene konnte gezielt zwischen zufälligen Veränderungen und signifikanten Volumenunterschieden der grauen Substanz differenziert und so eine anatomische Wahrscheinlichkeitskarte generiert werden, die ausschließlich Cluster mit nicht-zufälliger Konvergenz abbildete.

Die Visualisierung der statistischen Ergebniskarten erfolgte mit dem Python-Paket „AtlasReader“ [104]. Die anatomische Zuordnung der Cluster basierte auf deren Überlappung mit etablierten neuroanatomischen Strukturen.

2.3 Durchführung des koordinatenbasierten Netzwerk-Mappings

Um festzustellen, ob die dem Tinnitus zugrunde liegenden berichteten Veränderungen der grauen Substanz über die verschiedenen Experimente hinweg innerhalb eines gemeinsamen neuronalen Netzwerks liegen, wurde ein Netzwerk-Mapping [96] durchgeführt. Die funktionelle Konnektivität der in der Primärliteratur berichteten Foci wurde für das gesamte Gehirn ermittelt. Zu diesem Zwecke wurde um jede berichtete Koordinate eine sphärische Seed-Region mit einem Radius von 4 mm gelegt [96].

Die hirnweiten funktionellen Konnektivitätsmuster der nach Probandengruppen organisierten Seeds wurden anschließend auf Basis eines normativen Konnektoms evaluiert. Als normatives Konnektom wurde der GSP1000-Datensatz [105] verwendet. Dieser umfasst Resting-State-fMRT-Daten von 1 570 gesunden 18- bis 35-jährigen Probanden [105] und diente als Grundlage zur Ableitung der topografischen Organisation der funktionellen Netzwerke des Kortex.

Es wurde für jede Seed-Region berechnet, mit welchen anderen Gehirnnarealen sie eine funktionelle Verbindung aufweist. Anschließend wurden die Ergebniskarten in Fisher-Z-Werte überführt und über alle Probanden gemittelt, sodass letztlich die finale Karte auf Experiment-Ebene erstellt werden konnte. Um konsistente Konnektivitätsmuster über alle Experimente hinweg zu identifizieren – also um die mit den Seed-Regionen verbundenen funktionalen Netzwerke zu detektieren –, wurden die mittleren Fisher-Z-Karten gegen Null geprüft, wobei die Ermittlung nicht-parametrischer p-Werte mittels Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE) und der Durchführung von 10 000 Permutationen erfolgte. Die daraus resultierenden Karten wurden in positiv und negativ korrelierte Netzwerke unterteilt. Diese spiegeln jene Regionen wider, die eine entsprechende funktionelle Konnektivität zu den Seeds aufweisen.

Zur funktionellen Einordnung des Tinnitus-Netzwerks wurden die generierten Netzwerkkarten mittels der Network Correspondence Toolbox [106] mit etablierten kanonischen Netzwerken aus Gehirnatlanten abgeglichen. Der Atlas nach Gordon

[107] und Power [108] wurde zusammen mit dem Tinnitus-Netzwerk in einen gemeinsamen Raum projiziert, wobei die Korrespondenz anhand von Dice-Koeffizienten ermittelt wurde. Diese können einen Wertebereich von 0 (keine räumliche Überlappung) bis 1 (vollständige räumliche Überlappung) annehmen und dienen als Maß für die Ähnlichkeit zwischen zwei Datensätzen.

Die statistische Signifikanz der Netzwerke wurde mittels Spin-Permutationstests [109] bestimmt. Dabei wurden sphärische Projektionen der Tinnitus-Netzwerkkarten zufällig rotiert, um unter Beibehaltung der räumlichen Autokorrelation eine Nullverteilung zu erzeugen [109].

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Im Rahmen des zuvor beschriebenen Screening-Prozesses konnten 18 passende Publikationen mit insgesamt 34 den Einschlusskriterien entsprechenden Experimenten identifiziert werden. Insgesamt wurden 115 Foci extrahiert, wovon 97 auf Gruppenvergleichen basierten, während 18 Koordinatensätze aus Korrelationsanalysen zwischen Tinnitus-Schwere und strukturellen Veränderungen stammten. Die Koordinatenangaben bezogen sich allesamt auf den MNI-Raum.

Um die methodische Heterogenität der einbezogenen Primärstudien zum Ausdruck zu bringen, fasst Tabelle 3 die wesentlichen technischen und demografischen Studiencharakteristika zusammen. Die Berücksichtigung dieser Parameter ist für die Interpretation der Ergebnisse essenziell, da Variationen in der Scanner-Feldstärke, den verwendeten Softwares, den Glättungskernen (FWHM) sowie im Matching der Probanden entsprechend Alter und Hörverlust zur Divergenz der neuroanatomischen Befunde in der Tinnitus-Forschung beitragen können.

In Tabelle 4 (S. 36–38) sind die für die Auswertungen herangezogenen Primärstudien zusammengefasst; die in Tabelle 3 und 4 aufgeführten Studien bilden die Datengrundlage sowohl für die Metaanalyse als auch für das anschließende Netzwerk-Mapping.

Studie	MRT-Feldstärke	Software	Smoothing Kernel (mm)	Korrektur für TIV?	Korrektur für Alter?	Korrektur für Hörverlust ?
Besteher et al., 2019	3.0 T	SPM12/CAT12	8	Ja	Ja (C/M)	Ja (C)
Boyen et al., 2013	3.0 T	SPM 5/VBM 5	8	Nein	Ja (C/M)	Ja (M)
Chen et al., 2021a	3.0 T	SPM 12/CAT 12	6	Nein	Ja (C/M)	Nein
Chen et al., 2021b	3.0 T	SPM 12/CAT 12	6	Nein	Ja (C/M)	NH
Han et al., 2024	3.0 T	SPM 12 /CAT 12	8	Ja	Ja (C/M)	Ja (M)
Husain et al., 2011	3.0 T	SPM 5 / FSL	8	Ja	Ja (M)	Ja (M)

Kim et al., 2025	3.0 T	SPM 12/CAT 12	Keine Angabe	Ja	Ja (C)	Ja (C)
Koops et al., 2020	3.0 T	SPM12/CAT12	8	Ja	Ja (C)	Ja (M)
Leaver et al., 2012	3.0 T	SPM 8 / Freesurfer	6	Nein	Ja (M)	Ja (M)
Lee et al., 2020	3.0 T	SPM12/CAT12	8	Ja	Ja (C/M)	Ja (M)
Mühlau et al., 2006	1.5 T	SPM 2	8	Nein	Ja (M)	NH
Rosemann et al., 2022	3.0 T	SPM 12/CAT 12	8	Ja	Ja (C/M)	Ja (C)
Schecklmann et al., 2013	1.5 T	SPM 8/VBM 8	8	Nein	Ja (C)	Ja (C)
Schmidt et al., 2018	3.0 T	SPM 12/CAT 12	10	Ja	Ja (C/M)	Ja (M)
Shen et al., 2025	3.0 T	SPM12/CAT12	8	Nein	Ja (C)	Ja (M)
Tai et al., 2023	3.0 T	SPM12/CAT12	8	Ja	Ja (C/M)	NH
Wei et al., 2021	3.0 T	SPM 12/ VBM 8	6	Nein	Ja (M)	NH
Wei et al., 2020	3.0 T	SPM8 / VBM 8	6	Nein	Ja (M)	NH

Tabelle 3: Methodische Charakteristika der in die Auswertungen einbezogenen Studien. Übersicht über die in den Primärstudien verwendeten MRT-Feldstärken, Analysesoftware, Glättungskerne, Korrekturen für das TIV – das totale intrakranielle Volumen – sowie Methoden zur Berücksichtigung konfundierender Faktoren. Zur methodischen Kontrolle von Alter und Hörstatus wurden Korrekturen mittels **C** – Einbeziehen von Kovariaten, **M** – experimentellen Matchings der Probandengruppen oder durch **NH** – die Rekrutierung ausschließlich Normalhörender durchgeführt.

Studie	Studienteilnehmer				Bildgebung	Gruppenbasierte statistische Analyse	Foci	Richtung der Veränderung
	Tinnitus-Patienten		Kontrollgruppe					
	Diagnose	N	Diagnose	N				
Besteher et al., 2019	TIN mit und ohne PSYCH (milde Belastung lt. TQ)	37	HC	40	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	6	-
	TIN mit und ohne PSYCH (milde Belastung lt. TQ)	37	HC	40	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten > Kontrollgruppe	2	+
	TIN mit und ohne PSYCH (starke und milde Belastung lt. TQ)	59	HC mit und ohne PSYCH	66	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	4	-
Boyen et al., 2013	TIN mit HI	31	HC	24	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe (modulierte Bilder)	4	-
	TIN mit HI	31	HC	24	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe (unmodulierte Bilder)	3	-
	TIN mit HI	31	HC	24	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten > Kontrollgruppe (modulierte Bilder)	5	+
	TIN mit HI	31	HC	24	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten > Kontrollgruppe (unmodulierte Bilder)	5	+
Chen et al., 2021a	TIN	35	HC	63	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	1	-
Chen et al., 2021b	TIN	13	HC	18	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe (nach Musiktherapie)	1	-
	TIN	13	HC	18	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe (vor Musiktherapie)	1	-
Han et al., 2024	TIN mit MCI	7			VBM	Positive Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Tinnitus-Belastung gemäß THI	6	+
Husain et al., 2011	TIN	8	HI	7	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten > Kontrollgruppe	5	+

Kim et al., 2025	TIN mit und ohne HI (<i>starke Belastung lt. TFI</i>)	19	HC	20	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	5	-
	TIN mit und ohne HI (<i>milde Belastung lt. TFI</i>)	43	HC	20	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	3	-
	TIN mit und ohne HI (<i>starke und milde Belastung lt. TFI</i>)	62	HC mit und ohne HI	38	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	1	-
	TIN mit HI (<i>starke und milde Belastung lt. TFI</i>)	45	HC	20	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe (kombinierter Effekt aus Tinnitus und Hörverlust)	5	-
	TIN ohne HI (<i>starke und milde Belastung lt. TFI</i>)	17	HC	20	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe (Effekt aus Tinnitus)	4	-
Koops et al., 2020	TIN mit HI	39	HI	21	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten > Kontrollgruppe	2	+
Leaver et al., 2012	TIN mit und ohne PSYCH	23	HC	21	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	3	-
Lee et al., 2020	TIN mit MCI	12	MCI	11	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	1	-
	TIN mit MCI	12			VBM	Negative Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Tinnitus-Belastung gemäß THI	8	-
Mühlau et al., 2006	TIN	28	HC	28	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	1	-
Rosemann et al., 2022	TIN	20	HC	19	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten > Kontrollgruppe	1	+

Schecklmann et al., 2013	TIN	257			VBM	Negative Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Tinnitus-Belastung gemäß TQ (Regressor: Tinnitus-Schwere und Kovariaten)	2	-
	TIN	257			VBM	Negative Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Substanz und der Tinnitus-Belastung gemäß TQ (Regressor: Tinnitus-Schwere)	2	-
Schmidt et al., 1018	TIN (<i>schwere Belastung lt. THI</i>)	19	TIN (<i>milde Belastung lt. THI</i>)	18	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten (schwere Belastung) > Tinnitus-Patienten (milde Belastung)	1	+
	TIN (<i>milde Belastung lt. THI</i>)	15	HC	15	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten > Kontrollgruppe (FWE korrigiert)	1	+
	TIN (<i>milde Belastung lt. THI</i>)	15	HC	15	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten > Kontrollgruppe (unkorrigiert)	2	+
Shen et al., 2025	TIN mit HI	31	HC	98	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	13	-
	TIN ohne HL	43	HC	98	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	3	-
Tai et al., 2023	TIN	14	HC	14	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten < Kontrollgruppe	1	-
Wei et al., 2021	TIN	33	HC	26	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten (vor Musiktherapie) < Kontrollgruppe (nach 24 Wochen Musiktherapie)	5	-
	TIN	33	HC	26	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten (vor Musiktherapie) < Kontrollgruppe (vor Musiktherapie)	5	-
Wei et al., 2020	TIN	27	HC	27	VBM	Graue Substanz, Tinnitus-Patienten (vor Musiktherapie) < Kontrollgruppe	3	-

Tabelle 4: Übersicht der in die Auswertungen eingeschlossenen Studien. Die Tabelle fasst die eingeschlossenen VBM-Studien zu strukturellen Gehirnveränderungen bei Patienten mit Tinnitus zusammen. **TIN** – Tinnitus, **HC** – gesunde Kontrollgruppe (Healthy Controls), **HI** – Hörbeeinträchtigung (Hearing Impairment), **NH** – normalhörend, **PSYCH** – psychische Komorbidität, **MCI** – leichte kognitive Beeinträchtigung (Mild Cognitive Impairment), **TQ** – Tinnitus-Fragebogen (Tinnitus Questionnaire), **TFI** – Tinnitus Functional Index, **THI** – Tinnitus Handicap Inventory; **VBM** – voxelbasierte Morphometrie.

3.2 Ergebnisse der ALE-Metaanalyse

Im Rahmen der Metaanalyse wurden die Konvergenzen veränderter grauer Substanz bei Tinnitus-Patienten untersucht. Über die 34 eingeschlossenen Experimente hinweg konnten zwei Cluster identifiziert werden, in denen eine signifikante räumliche Konvergenz von Befunden hinsichtlich veränderter grauer Substanz vorlag.

Das erste Cluster überlappte zu 74,3 % mit dem linken superioren temporalen Gyrus (STG) und zu 25,7 % mit dem linken mittleren temporalen Gyrus (MTG). Die Lokalisation des zweiten Clusters war zu 56 % im linken ACC und zu 33 % im linken superioren frontalen Gyrus (SFG) verortet. Für die verbleibenden 11 % des Cluster-Volumens konnte keine eindeutige anatomische Zuordnung vorgenommen werden. Die genauen Peak-Koordinaten, z-Werte sowie die Cluster-Volumina sind in Tabelle 5 detailliert aufgeführt:

Makroanatomische Lage	Hemisphäre	Peak MNI			Mean z-Wert	Peak z-Wert	Volumen (mm³)
		x	y	z			
STG/MTG	Links	-48	-32	8	3.87	5.24	872
ACC/SFG	Links	-12	40	18	3.41	3.81	728

Tabelle 5: Regionen mit signifikanter Konvergenz veränderter grauer Substanz. ($p < 0.05$) STG – Superiorer temporaler Gyrus, MTG – Mittlerer temporaler Gyrus, ACC – Anteriorer cingulärer Kortex, SFG – Superiorer frontaler Gyrus, MNI – Montreal Neurological Institute

Zur Veranschaulichung der anatomischen Lage sind die beiden Cluster in der nachfolgenden Abbildung dargestellt.

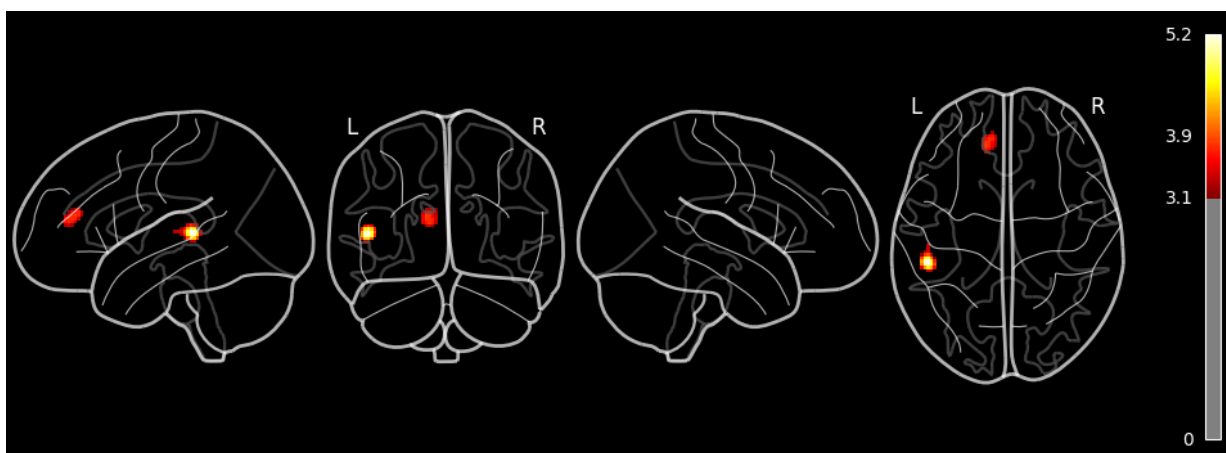


Abbildung 4: Ergebnisse der ALE-Metaanalyse zur räumlichen Konvergenz struktureller Alterationen der grauen Substanz bei Tinnitus-Patienten. Dargestellt sind das Cluster im linken STG/MTG ($x = -48, y = -32, z = 8$) und im linken ACC/SFG ($x = -12, y = 40, z = 18$). STG – Superiorer temporaler Gyrus, MTG – Mittlerer temporaler Gyrus, ACC – Anteriorer cingulärer Kortex, SFG – Superiorer frontaler Gyrus

3.3 Ergebnisse des Netzwerk-Mappings

Im Rahmen des Netzwerk-Mappings wurde die Korrespondenz sämtlicher in den Primärstudien berichteter Foci mit der Topografie etablierter neuronaler Netzwerke überprüft. Im Folgenden werden die Ergebnisse unter Bezugnahme auf den Referenzatlas von Gordon et al. [107] und Power et al. [108] dargestellt, da mit diesem, basierend auf den Dice-Koeffizienten, die höchsten Überlappungen mit den generierten Tinnitus-Netzwerkarten detektiert werden konnten.

Basierend auf beschriebenem Atlas konzentrierte sich die positive Korrespondenz des Tinnitus-Netzwerks sowohl auf das auditorische Netzwerk (AN) (Dice-Koeffizient = 0.3625, p-Wert = 0.001) als auch auf das SN (Dice-Koeffizient = 0.1559, p-Wert = 0.035). Eine signifikant negative Korrespondenz konnte ausschließlich mit dem visuellen Netzwerk festgestellt werden (Dice-Koeffizient = 0.1609, p-Wert = 0.017). Die entsprechenden Korrespondenzen werden in Form von Spider-Plots in Abbildung 3 veranschaulicht.

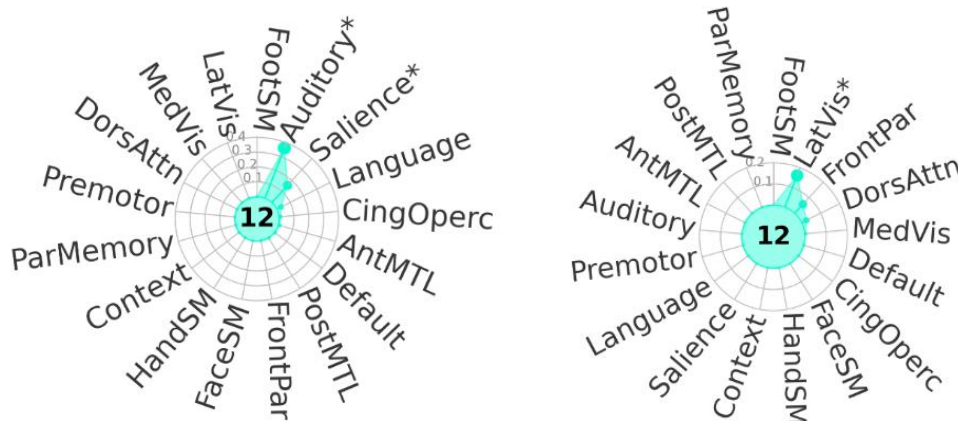


Abbildung 7: Korrespondenzen des Tinnitus-Netzwerks. Die Spider-Plots verdeutlichen die räumliche Überlappung der strukturellen Tinnitus-Veränderungen mit funktionellen Netzwerken gemäß dem Gordon/Power-Atlas. Das rechte Diagramm illustriert die ausgeprägten positiven Korrespondenzen mit dem AN (Dice-Koeffizient = 0.3625, p-Wert = 0.001) und dem SN (Dice-Koeffizient = 0.1559, p-Wert = 0.035), während das linke Diagramm die negative Korrespondenz mit dem visuellen Netzwerk (Dice-Koeffizient = 0.1609, p-Wert = 0.017) abbildet.

Abbildung 4 und 5 illustrieren die Cluster positiver bzw. negativer Korrespondenz des Tinnitus-Netzwerks.

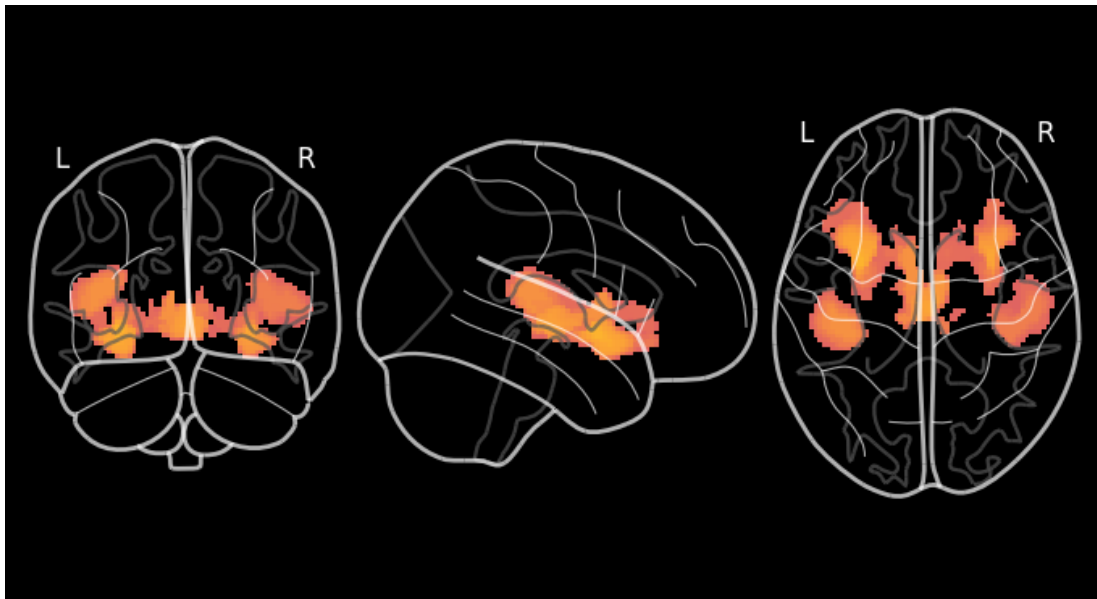


Abbildung 10: Ergebnisse des seedbasierten Netzwerk-Mappings. Dargestellt sind Cluster positiver Korrespondenz des Tinnitus-Netzwerks in Bereichen des AN sowie des SN.

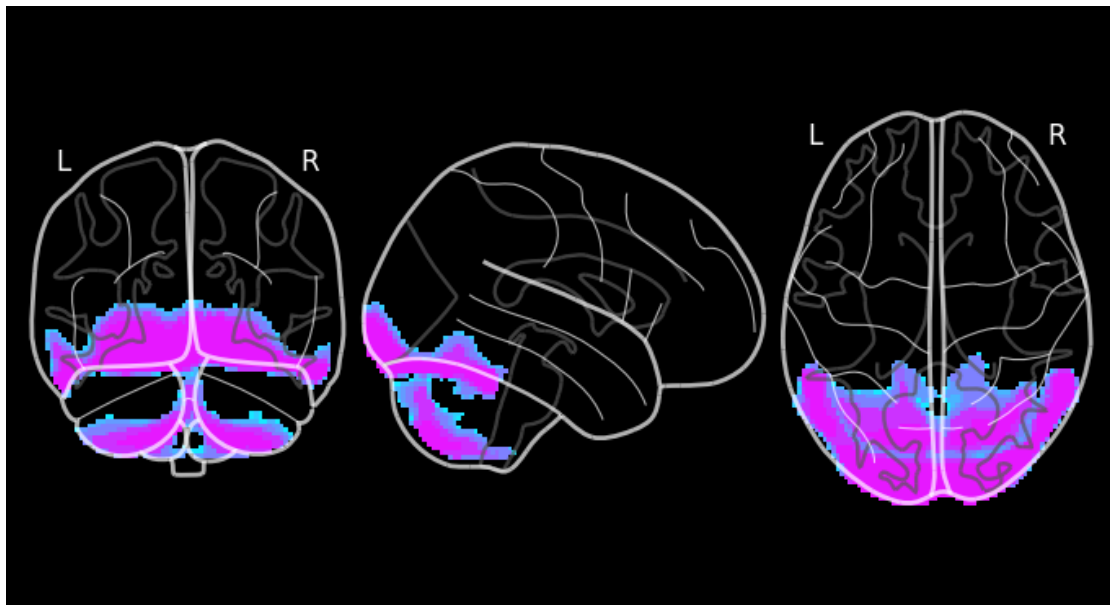


Abbildung 13: Ergebnisse des seedbasierten Netzwerk-Mappings. Dargestellt sind Cluster negativer Korrespondenz des Tinnitus-Netzwerks in Bereichen des visuellen Netzwerks.

4 Diskussion

Trotz der in den Primärstudien berichteten, sehr inhomogenen Areale struktureller Veränderungen konnten im Rahmen der durchgeführten Metaanalyse zwei Cluster identifiziert werden, die über die Gesamtzahl der eingeschlossenen Studien hinweg eine stabile räumliche Konvergenz aufwiesen. Dies legt nahe, dass jenen Gehirnregionen, in denen sich die beiden Cluster befanden, eine übergeordnete, essenzielle Rolle bei der Tinnitus-Perzeption zukommt. Die von uns identifizierten Cluster decken sich teilweise mit den Ergebnissen früherer Metaanalysen.

Moring et al. [110] untersuchten in ihrer 2022 veröffentlichten Metaanalyse die Kongruenz struktureller VBM- und funktioneller Resting-State-VBP-Befunde; „VBP“ steht für die voxelbasierte Physiologie. Sie konnten in der korrigierten Version ihrer ALE-Metaanalyse lediglich ein Cluster detektieren, das unter anderem einen Bereich des cingulären Kortex umfasste [110] und folglich eine räumliche Nähe zu unserem identifizierten Cluster im ACC aufzeigt. Erst in der weniger konservativen, unkorrigierten Form zeigten sich mehrere Cluster, unter anderem im rechten STG und rechten MTG, die eine Konvergenz struktureller und funktioneller Befunde aufwiesen [110]. Während unsere Metaanalyse diesen Befund, bezogen auf die räumliche Zuordnung im Temporallappen, prinzipiell stützt, so steht die Lokalisation in der rechten Hemisphäre im Kontrast zu der linksseitigen Lage des von uns identifizierten Clusters. Eine mögliche Erklärung für beschriebene Divergenz kann in der von Moring et al. vorgenommenen restriktiven Auswahl von nur einem Experiment pro Subgruppe gesehen werden, [110] was zu einer gesteigerten Validität der Ergebnisse führen soll [94]. Die Metaanalyse von Moring et al. [110] weist in Bezug auf die eingeschlossenen VBM-Primärstudien eine hohe Schnittmenge mit der hier vorliegenden Metaanalyse auf – von den 8 eingeschlossenen VBM-Studien wurden 6 Publikationen auch in unsere metaanalytische Berechnung aufgenommen, wobei Moring et al. noch 2 weitere Studien einschlossen, die aufgrund von unilateralem Tinnitus [111] bzw. fehlender Kontrollgruppe [112] nicht unseren Selektionskriterien entsprachen.

Die 2022 publizierte Arbeit von Makani et al. [113] stützt sich auf eine weitgehende deckungsgleiche Datenbasis, da von den dort eingeschlossenen 15 Primärstudien 11 Datensätze auch in unserer Analyse Berücksichtigung fanden. Während Makani et al. durch ihren kombinierten bild- und koordinatenbasierten Ansatz auch Studien ohne

signifikante Ergebnisse, sogenannte Nullergebnisse, durch statistische Bildkarten aus zumindest 5 Primärstudien einbeziehen konnten [113], fokussierte sich unsere rein koordinatenbasierte Metaanalyse konsequent auf die räumliche Konvergenz signifikanter Koordinaten, was unsererseits den Ausschluss von 3 Studien [114–116] mangels statistisch aussagekräftiger Ergebnisse zur Folge hatte. Eine weitere Studie [117] musste aufgrund defizitärer Koordinatenangaben, die sich weder dem Paper entnehmen ließen noch durch eine persönliche Anfrage bei den Autoren zu ermitteln waren, aus unserer Metaanalyse ausgeschlossen werden. Um die konfundierende Rolle des Hörvermögens systematisch zu betrachten, führten Makani et al. im Rahmen ihrer Untersuchung mehrere separate Metaanalysen durch [113]. Während bei ihrer initialen Analyse – unter Einbeziehung aller Studien – noch signifikante Volumenänderungen der grauen Substanz, unter anderem im linken ACC bzw. im linken MTG, detektiert wurden, verschwand dieser Befund im Rahmen der zweiten Metaanalyse vollständig, bei der die Gruppen, unter Ausschluss einer Studie von Besteher et al. [81], strikt nach ihrem Hörvermögen gematcht wurden [113]. Zwar wurden im Rahmen der zweiten Metaanalyse ebenfalls Regionen signifikanter Volumenänderungen der grauen Substanz detektiert [113], diese stimmen jedoch nicht mit unseren Ergebnissen überein. Die Autoren schlussfolgerten, dass die in der ersten Analyse identifizierten Alterationen primär durch den Hörverlust und nicht durch den Tinnitus per se bedingt sein könnten [113]. Da die Arbeit von Besteher et al. [81], in der kein adäquates Matching des Hörverlusts zwischen den Gruppen stattgefunden hat, auch in unsere Metaanalyse einbezogen wurde, ist kritisch zu hinterfragen, inwiefern diese Primärstudie auch unsere identifizierten Cluster im ACC bzw. MTG beeinflusst hat. Die Analyse der Studienbeiträge bestätigt, dass die Arbeit von Besteher et al. [81] tatsächlich den verhältnismäßig größten statistischen Beitrag zur Identifikation unseres Clusters im linken ACC leistete. Es ist daher nicht auszuschließen, dass dieser Befund in gewisser Weise durch das unterschiedliche Ausmaß an Hörbeeinträchtigung zwischen den Gruppen bei der Studie von Besteher et al. [81] beeinflusst worden sein könnte, wenngleich er in unserer Metaanalyse zusätzlich durch insbesondere vier weitere Datensätze (Shen et al. [84], Schmidt et al. [72], Han et al. [80] und Husain et al. [78]) gestützt wird.

Cheng et al. [118] identifizierten in ihrer 2020 veröffentlichten Metaanalyse mehrere Bereiche struktureller Alterationen der grauen Substanz, wovon sich die Befunde im linken STG sowie im linken SFG mit den von uns identifizierten Arealen decken. Die

von Cheng et al. [118] beschriebenen Befunde im rechten STG sowie im rechten MTG stehen im Kontrast zu der von uns beschriebenen Alteration der linken Hemisphäre. Die weiteren detektierten Alterationen zeigen keine Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen. Ein möglicher Erklärungsansatz für die abweichenden Befunde kann in den unterschiedlich gewählten Methodiken zur Durchführung der Metaanalyse gesehen werden. Während im Rahmen unserer Metaanalyse die ALE-Methodik genutzt wurde, verwendeten Cheng et al. [118] das Verfahren des Anisotropic Effect Size-Signed Differential Mapping (AES-SDM). Darüber hinaus unterscheiden sich die von Cheng et al. einbezogenen VBM-Studien erheblich von unserer Primärstudienbasis, da in ihre Metaanalyse Studien eingeschlossen wurden, die unseren Selektionskriterien aufgrund fehlender signifikanter Whole-Brain-Ergebnisse [114, 115] sowie nicht vorhandener Kontrollgruppen [119] und unvollständiger Koordinatenangaben [117], deren Beschaffung sich trotz Anfrage bei dem zuständigen Korrespondenzautor als unmöglich erwies, nicht entsprachen. Eine weitere Studie von Han et al. [120], die lediglich in chinesischer Landessprache verfügbar war, musste von unserer Metaanalyse aufgrund der Sprachbarriere ausgeschlossen werden, da sie ohne zertifizierte Übersetzung ein hohes Risiko von Fehlinterpretationen mit sich gebracht hätte.

Die vorliegende Arbeit stellt folglich die zum jetzigen Zeitpunkt umfangreichste quantitative koordinatenbasierte Metaanalyse zu Tinnitus zugrunde liegenden Hirnveränderungen dar.

Die im Rahmen der Metaanalyse detektierten Veränderungen der grauen Substanz werden im Folgenden in den aktuellen Forschungsstand eingeordnet, um anschließend ihre mögliche Rolle in der Tinnitus-Perzeption interpretieren zu können. Ein Vergleich mit einzelnen VBM-Studien zu strukturellen Gehirnveränderungen bei Tinnitus-Patienten erscheint an dieser Stelle nicht sinnvoll, da die meisten publizierten Primärstudien bereits Teil der hier vorliegenden Metaanalyse sind und ein Vergleich mit diesen lediglich zu einer künstlichen Bestätigung des Ergebnisses führen würde.

4.1 Interpretation der strukturellen Veränderungen im STG/MTG

Das erste Cluster, in dem signifikante Veränderungen der grauen Substanz nachgewiesen wurden, befindet sich zu großen Teilen im Bereich des STG, wobei es sich bis in den MTG erstreckt. Dieser Befund unterstreicht die Bedeutung primärer und

assoziativer auditorischer Kortextareale für die Tinnitus-Perzeption und stützt die Hypothese der maladaptiven neuronalen Plastizität [4], deren Kernaussage es ist, dass eine sensorische Deafferentierung zentrale Veränderungen in den betroffenen Bereichen nach sich zieht. Die detektierten Alterationen sind in hohem Maße erwartungskonform, da der auditorische Kortex auch in aktuellen funktionellen Studien [121–124] wiederholt als Areal mit pathologischen Veränderungen bei Tinnitus-Patienten diskutiert wird.

Der STG beinhaltet als oberster Teil des Lobus temporalis den für das Hören essenziellen, tonotop-organisierten primären auditorischen Kortex, der seinen sensorischen Input aus dem Corpus geniculatum mediale des Thalamus bezieht [125]. Die Funktion der primären Hörrinde wird in der wertungsfreien Bewusstwerdung auditorischer Reize gesehen [126]. Die Interpretation des Gehörten erfolgt erst in der sekundären Hörrinde, die essenziell für das Sprachverständnis sowie die Verarbeitung akustischer Reize ist und direkt an die primäre Hörrinde im STG grenzt [126]. Getrennt durch den Sulcus temporalis superior, befindet sich unterhalb des STG der MTG, dem eine wichtige Rolle bei der Verarbeitung von Gehörtem zugeschrieben und der als Sitz des semantischen Gedächtnisses gesehen wird [127]. Das semantische Gedächtnis wird als Speicher für unveränderliches Allgemeinwissen verstanden [128].

In der Literatur werden diverse Veränderungen im auditorischen Kortex von Tinnitus-Patienten beschrieben. So wird über maladaptive Reorganisationsprozesse berichtet, wobei diese proportional zum Schweregrad des Tinnitus erfolgen und bei Besserung des Tinnitus ein erneuter Umbau hin zur physiologischen Organisation erwartet werden könne [129]. Mühlnickel et al. [63] beschreiben die kortikale Reorganisation als plastische Verschiebungen innerhalb der tonotopen Karte. An Tiermodellen konnte festgestellt werden, dass Neurone, die sich innerhalb der zerebralen deafferenzierten Frequenzbereiche befinden, eine funktionelle Umwidmung erfahren und fortan auf die Frequenzen der angrenzenden intakten Bereiche reagieren, was zu einer Überrepräsentation umgebender Frequenzen führt [130–133]. Die tatsächliche Bedeutung der kortikalen Reorganisation für die Perzeption des Tinnitus ist jedoch umstritten [134].

Innerhalb der reorganisierten Bereiche des auditorischen Kortex konnte außerdem eine Zunahme der spontanen Feuerrate von Nervenzellen beobachtet werden, die als neuronales Korrelat des Tinnitus gesehen wird [129, 135]. Die Übertragbarkeit dieses

erstmals an Tiermodellen festgestellten Befundes auf den Menschen konnte durch Detektion abnormer Aktivitäten im menschlichen auditorischen Kortex verifiziert werden [64, 65, 136].

Des Weiteren wird eine erhöhte neuronale Synchronität beschrieben, die sich in reduzierter Alpha- und gesteigerter Gamma-Band-Aktivität äußert. [65] Zur Erklärung dieses Befundes kann das Modell der thalamokortikalen Dysrhythmie verwendet werden [137]. De Ridder et al. [138] beschreiben, dass es mangels sensorischen Inputs und der daraus resultierenden Hyperpolarisation des Thalamus zu einer Veränderung des Feuermodus kommt und fortan langsame Delta- und Theta-Oszillationen erzeugt werden. Durch beschriebene langsame Wellen kommt es in benachbarten Arealen im auditorischen Kortex zur Reduktion der physiologischen Hemmung, was zu einer erhöhten Aktivität in den angrenzenden disinhibierten Bereichen führt [138].

Zudem stellt die gesteigerte zentrale Verstärkung einen für Tinnitus typischen Vorgang dar [66]. Der periphere Inputmangel führt zu einer pathologischen Steigerung der neuronalen Exzitabilität innerhalb des auditorischen Kortex [139]. Der ursächliche Mechanismus wird einerseits mit einer Reduktion der GABAergen Inhibition [140] und andererseits mit einer chronisch gesteigerten Aufmerksamkeitslenkung zum Geräusch hin [66] begründet. Durch kompensatorische Erhöhung der Sensibilität gegenüber ankommenden akustischen Reizen versucht der auditorische Kortex, den durch die periphere Deafferentierung entstandenen Informationsverlust auszugleichen [139].

Zusammenfassend können beschriebene Veränderungen im auditorischen Kortex bei Tinnitus-Patienten als mögliche funktionelle Korrelate der detektierten strukturellen Veränderungen im STG gesehen werden. Beschriebene Maladaptationen führen zu einer dauerhaften neuronalen Hyperaktivität, die sich in entsprechenden Veränderungen der grauen Substanz manifestieren könnte. Insbesondere unter dem Gesichtspunkt, dass die graue Substanz als Ort der Informationsverarbeitung fungiert [126], scheint es durchaus plausibel, dass genannte maladaptive Veränderungen eine morphologische Umgestaltung nach sich ziehen können. Diese Hypothese lässt sich mit einer Studie belegen, in der eine Verminderung der grauen Substanz in temporalen Regionen berichtet werden, wobei die Veränderungen bei Patienten mit isoliertem Hörverlust interessanterweise deutlich ausgeprägter waren als bei Patienten, die zusätzlich an einem Tinnitus litten [78]. Dies deutet darauf hin, dass die durch den

Tinnitus induzierte zerebrale Hyperaktivität eine Atrophie der deafferenzierten auditorischen Areale bei Patienten mit bestehendem Hörverlust verhindert.

Hinsichtlich der partiellen Lokalisation des Clusters im MTG muss die Tatsache bedacht werden, dass viele Tinnitus-Patienten an einem mehr oder weniger stark ausgeprägten Hörverlust leiden, der eigenständig Veränderungen der grauen Substanz induzieren kann [89]. Der Rückgriff auf allgemeingültige Informationen aus dem semantischen Gedächtnis fungiert als essenzieller Kompensationsmechanismus für hörbeeinträchtigte Personen [88]. Betroffene stützen sich dabei verstärkt auf kontextuelles Wissen, um die durch die Schwerhörigkeit bedingten Informationslücken auszugleichen [88]. Boyen et al. [88] vermuten, dass der ständige Gebrauch der assoziativen Hörfunktion eine Veränderung des Volumens der grauen Substanz nach sich ziehen könnte.

Die im Rahmen unserer Metaanalyse identifizierten Alterationen der grauen Substanz im MTG sollten kritisch beurteilt werden, da Patienten unabhängig von einem etwaig bestehendem Hörverlust in die metaanalytische Auswertung aufgenommen wurden. Unter dem Gesichtspunkt, dass hörbeeinträchtigte Personen das semantische Gedächtnis, lokalisiert im MTG, vermehrt beanspruchen, kann auf Basis der neuronalen Plastizität davon ausgegangen werden, dass die intensive Nutzung dieses Gehirnareals eine entsprechende strukturelle Anpassung bewirkt. Ein methodisches Ideal, um mit zukünftigen Studien eine klare Differenzierung der durch den Tinnitus bzw. den Hörverlust bedingten Veränderungen zu erreichen, wäre das Einbeziehen ausschließlich normalhörender Tinnitus-Patienten. Dieser Ansatz würde jedoch zum aktuellen Zeitpunkt zusätzlich zu einer massiven Reduktion der Stichprobengröße und so zu einer Limitation der statistischen Wertigkeit führen, da der Großteil der Tinnitus-Patienten gleichzeitig an einem gewissen Grad an Hörverlust leidet. Letztlich muss man anerkennen, dass das Krankheitsbild des Tinnitus eine sehr hohe Komplexität aufweist, sodass es fraglich ist, ob eine vollständige Abgrenzung der durch einen Hörverlust bedingten Veränderungen zu Tinnitus zugrunde liegenden morphologischen Alterationen realisierbar ist.

Obwohl die Hörbahn eine bilaterale Organisation aufweist und die afferenten Informationen entsprechend in beiden Hemisphären verarbeitet werden, zeigen unsere Befunde in den auditorischen (STG/MTG) wie auch nicht-auditorischen Bereichen (ACC/SFG) eine ausschließlich linksseitige Lokalisation. Während in

manchen Publikationen [79, 141] – konsistent mit unseren Ergebnissen – in erster Linie über Veränderungen der linken Hemisphäre berichtet wird, ist in anderen Studien [83, 142, 143] von einer Dominanz der rechten Hemisphäre die Rede. Der Mehrheit der eingeschlossenen Primärstudien [72, 78, 80–82, 84–88, 144–146] berichtet über bilaterale Veränderungen der grauen Substanz. Angesichts der inkonsistenten Studienlage sollte der Lateralisierung unserer Befunde keine übermäßige Bedeutung beigemessen werden.

Da die morphologischen Veränderungen im STG und MTG als direkte Folge der sensorischen Deafferenzierung interpretiert werden können, stellt eine adäquate Versorgung mittels Hörsystemen die therapeutische Basismaßnahme zur Verhinderung weiterer maladaptiver Prozesse innerhalb des auditorischen Kortex dar und ist auch als fester Bestandteil der Therapie des chronischen Tinnitus in der aktuellen Leitlinie der DGHNO-KHC [13] verankert. Obwohl die Studienlage zur tatsächlichen alleinigen Wirksamkeit von Hörgeräten in Bezug auf Tinnitus eher schwach ist, so spricht sich die aktuelle Leitlinie klar für eine Empfehlung von Hörgeräten bei chronischem Tinnitus mit begleitendem Hörverlust aus und begründet dies mit dem Fakt, dass der Ausgleich des Hörverlusts eine Voraussetzung für die Habituation an den Tinnitus darstellt [13]. Bei tauben oder stark hörgeschädigten Menschen liegt eine klare Empfehlung zur Insertion eines Cochlea-Implantates vor, da dies zu einer Besserung der Lebensqualität, einschließlich der Tinnitus-Symptomatik, führt [13].

Es gibt einige neuartige Behandlungsansätze, die gezielt die maladaptiven zentralen auditorischen Veränderungen adressieren, in der aktuellen Leitlinie aber noch keine Empfehlung finden. Einen sehr interessanten nicht-invasiven Ansatz stellt in diesem Zusammenhang die bimodale Neuromodulation dar, bei der eine akustische Stimulation über Kopfhörer sowie eine simultane Elektrostimulation der Zunge zu einer signifikanten Verbesserung der Tinnitus-Symptomatik führen [147]. Der Begriff „Neuromodulation“ meint hierbei die gezielte Beeinflussung der neuronalen Aktivität durch externe Reize, um die für das Phantomgeräusch verantwortlichen fehlerhaften neuronalen Schaltkreise zu unterdrücken [148]. Da Tinnitus ein Krankheitsbild darstellt, dem hochkomplexe zentrale neuroplastische Veränderungen zugrunde liegen, stellt die bimodale Neuromodulation einen vielversprechenden innovativen

Ansatz dar, um bei Betroffenen die pathologischen neuronalen Muster zu desynchronisieren.

4.2 Interpretation der strukturellen Veränderungen im ACC/SFG

Im linken ACC, einem Teilbereich des Gyrus cinguli, sind große Teile unseres zweiten Clusters lokalisiert. Es handelt sich bei beschriebener Struktur um ein Rindenareal, welches das Corpus callosum gürtelförmig umgibt [125] und von dem die exakte Funktion, aufgrund des geringen Vorkommens isolierter ACC-Läsionen, noch nicht vollends verstanden ist [149]. Funktionell stellt der Gyrus cinguli einen wichtigen Bestandteil des limbischen Systems, des zerebralen „Sitzes der Emotionen“, dar [125]. Durch seine bestehende Faserverbindung zu verschiedenen Kortexarealen fungiert er als neuronale Schnittstelle und ist essenziell für den psycho- und lokomotorischen Antrieb [126]. Der ACC, der enge Verbindungen zum PFC sowie zum emotionssteuernden limbischen System aufweist, wird als Schnittstelle zwischen Kognition und Emotion verstanden [125]. Außerdem wird dem ACC eine wichtige Funktion im zentralen Noise-Cancelling-System zugeschrieben [67]. Devinsky et al. [150] schreiben dem ventral-affektiven Teil des ACC unter anderem eine große Bedeutung bei der emotionalen Bewertung körperexterner sowie -interner Stimuli zu. Der dACC spielt bei der Tinnitus-Perzeption eine besondere Rolle, da er neben der anterioren Inselrinde und der Amygdala als eine der Hauptkomponenten des SN gesehen wird [151]. Dieses ist für die Identifizierung relevanter Reize und eine adäquate Lenkung der Aufmerksamkeit zuständig [152].

Der SFG, in dem unser identifiziertes Cluster zu kleineren Teilen lokalisiert war, stellt eine Querwindung im obersten Bereich des Frontallappens dar. Der SFG befindet sich nicht nur in unmittelbarer topografischer Nähe zum ACC, sondern weist über das Cingulum auch eine ausgeprägte funktionelle Verbindung zu diesem auf [153]. Als wesentlicher Bestandteil des PFC wird dem SFG eine wichtige Rolle bei der achtsamen Selbstwahrnehmung [154], der Funktion des Arbeitsgedächtnis [155] sowie der gezielten Aufmerksamkeitslenkung [156] zugeschrieben. Eine erhöhte Aktivität in frontalen Arealen wird mit einer geringeren Tinnitus-Schwere assoziiert, da auf Basis der gesteigerten frontalen Aktivität eine gezieltere Kontrolle der emotionalen Reaktionen auf eintreffende Stimuli vermutet wird [157].

Wie bereits im einführenden Kapitel zur Pathophysiologie beschrieben, wird eine Dysfunktion im Noise-Cancelling-System, dessen zentraler Bestandteil unter anderem der ACC ist, als mögliche Ursache für die chronische Wahrnehmung von Tinnitus diskutiert. Rauschecker et al. [67] beschreiben das Noise-Cancelling als eine Art Filtermechanismus, bei welchem dem subcallosalen Bereich, der neben dem ACC noch andere Gehirnnareale wie den ventromedialen PFC, den orbitofrontalen Kortex (OFC) sowie den Nucleus accumbens umfasst, eine zentrale Rolle in der affektiven Bewertung des Geräusches zukommt. Werden die afferenten Signale als irrelevant eingestuft, so erfolgt eine Hemmung über das absteigende inhibitorische System, mittels dessen gezielt Neurone im Thalamus, genauer im Nucleus reticularis thalami, inhibiert werden und es so zum Ausblenden irrelevanter Geräusche, wie dem Tinnitus-Rauschen, kommt [67]. Es wird vermutet, dass bei Patienten, die an chronischem Tinnitus leiden, eine insuffiziente Hemmung durch den subcallosalen Bereich vorliegt, weshalb eine entsprechende Unterdrückung unwichtiger Geräusche ausbleibt und woraus eine dauerhafte ungefilterte Signalweitergabe an den auditorischen Kortex resultiert [67].

Vanneste et al. [159] beschreiben in ihrer 2024 veröffentlichten Studie einen dynamischen Switch-on-Switch-off-Mechanismus im Bereich des Rauschunterdrückungssystems, mit dem die Tinnitus-Wahrnehmung einhergeht. Die durch den Tinnitus-Distress erhöhte Alpha-Aktivität des dACC, der als Teil des SN für die Aufmerksamkeitslenkung zuständig ist, hemmt den sgACC und damit eine essenzielle Komponente des subcallosalen Rauschunterdrückungssystem [159]. Dies führt zu einem Zusammenbruch der protektiven Alpha-Konnektivität zum auditorischen Kortex, die physiologischerweise eine Unterdrückung irrelevanter Tinnitus-Signale zur Folge hat, und induziert stattdessen eine verstärkte Theta-Gamma-Kopplung, die als funktionelle Trägerwelle das Phantomsignal ins Bewusstsein hebt [159].

Interessanterweise konnten Schmidt et al. [72] bei Patienten, die an einem milden Tinnitus litten, ein vergrößertes Volumen der grauen Substanz im ACC feststellen, während dies bei einem schweren Tinnitus nicht der Fall war. Die Autoren interpretierten diese Volumenzunahme als eine Art Kompensationsmechanismus, der das zentrale Gating-System stärken soll und bei Ausbleiben zu schwerwiegenden Tinnitus-Formen führen kann [72]. Auch Aldhafeeri et al. [160] berichteten über den Zusammenhang zwischen hoher erzielter Punktwerte im THI und reduzierter kortikaler

Dicke, unter anderem im ACC, was die Wichtigkeit der strukturellen Integrität des ACC – und folglich des in ihm lokalisierten Noise-Cancelling-Systems – für die Tinnitus-Perzeption unterstreicht [160].

Die in unserer Metaanalyse identifizierten strukturellen Alterationen im Bereich des ACC stützen die erläuterte Hypothese, dass der Tinnitus-Perzeption eine Störung des zentralen Gating-Mechanismus zugrunde liegt. Die strukturellen Veränderungen der grauen Substanz im ACC können bei mildem Tinnitus als protektiver Versuch einer Stärkung des zentralen Noise-Cancelling-Systems gedeutet werden. Bei stark ausgeprägten Tinnitus-Formen sind die morphologischen Alterationen eher als ein Zusammenbruch des Rauschunterdrückungssystems zu interpretieren, infolge dessen Betroffene die Fähigkeit des Ausblendens irrelevanter Geräusche verlieren, worauf eine dauerhafte Aufmerksamkeitslenkung auf den Tinnitus folgt. Da der ACC sowohl bei der negativen Bewertung des Geräusches als auch bei der daraus resultierenden gesteigerten Aufmerksamkeitslenkung eine Schlüsselrolle einnimmt, stellen die detektierten morphologischen Alterationen logische strukturelle Korrelate der Tinnitus-Perzeption dar.

Da sich unser identifiziertes Cluster bis in Bereiche des SFG erstreckt, ist es naheliegend, dass die dort verorteten höheren kognitiven Funktionen und aufmerksamkeitsbezogenen Regulationsmechanismen ebenfalls einer direkten Störung durch den Tinnitus unterliegen. Es kann eine dauerhafte pathologische Verankerung des Tinnitus-Geräusches im Arbeitsgedächtnis vermutet werden, die eine permanente kognitive Überbeanspruchung bedingt. Darüber hinaus kann eine Veränderung der grauen Substanz im SFG auch als Folge einer gestörten Aufmerksamkeitskontrolle interpretiert werden, die, insbesondere zusammen mit dem defizitären Rauschunterdrückungssystem, zu einer erheblich erschwerten Habituation an den Tinnitus führen kann. So beschreiben Hallam et al. [3] bereits 1984, dass die Tinnitus-Perzeption auf einem Scheitern des Habituationsprozesses beruht. Das Ausbleiben der Gewöhnung wird dabei mit einer permanenten pathologischen Aufmerksamkeitslenkung auf das Geräusch, durch Einstufung als relevantes Signal, begründet [3].

Unser Befund validiert die in der Leitlinie empfohlene kognitive Verhaltenstherapie (KVT), die eine bewährte Methode zur Behandlung von Patienten mit chronischem Tinnitus darstellt [13]. Mittels einer tinnitusspezifischen verhaltensmedizinischen

Therapie soll eine kognitive Umstrukturierung erfolgen, wobei zu den Kernbestandteilen der KVT Psychoedukation, Entspannungs- und Achtsamkeitstraining sowie das Erlernen von Techniken zur gezielten Aufmerksamkeitslenkung gehören [13]. Anhand genannter Maßnahmen sollen maladaptive Verhaltensmuster zur Habituation hin modifiziert werden [8]. Die evidenzbasierte Wirksamkeit der KVT zur Tinnitus-Reduktion wurde 2020 auch im Rahmen eines Cochrane-Reviews von Fuller et al. [161] bestätigt. Die therapeutischen Kernbestandteile, insbesondere die Achtsamkeits- und Aufmerksamkeitslenkung [13], setzen genau an jenen regulatorischen Prozessen an, die im ACC bzw. im SFG verortet sind.

Die Tatsache, dass der ACC eine essenzielle Rolle in der Tinnitus-Perzeption einnimmt, macht ihn als Target-Region für verschiedene Therapieformen attraktiv. Eine innovative Möglichkeit zur Tinnitus-Therapie stellt die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) dar, mittels derer eine gezielte Stimulation ausgewählter Hirnareale, wie dem ACC, erfolgen kann. Die Wirksamkeit dieser Intervention wurde bereits in mehreren Studien [158, 159] verifiziert. Die rTMS-induzierten Verbesserungen der Tinnitus-Symptomatik werden, im Falle der gezielten Stimulation des ACC, auf eine Stärkung des bei Tinnitus-Patienten vermuteten gestörten Gating-Systems zurückgeführt [162]. Ergänzend zur nicht-invasiven rTMS stellt die implantatbasierte Hirnstimulation im dACC einen vielversprechenden Ansatz dar, bei der durch permanente Insertion der Elektroden eine dauerhafte therapeutische Wirkung erreicht werden soll [164]. Ziel ist es, die dortige Hyperaktivität zu unterdrücken, da – wie zuvor beschrieben – eine gesteigerte Aktivität im dACC das zentrale Noise-Cancelling-System im sgACC beeinträchtigt [164]. Mangels fundierter Datenbasis für genannte Therapieformen spricht die Leitlinie zum aktuellen Zeitpunkt keine Empfehlung für diese aus [13]. Um die Evidenzlücke zu schließen und langfristig eine klare Integration der rTMS in die Leitlinie zu ermöglichen, sind weitere Studien notwendig, wobei auf Basis unserer Ergebnisse insbesondere die Wirkung der rTMS auf den ACC bzw. den SFG als Target-Region genauer untersucht werden sollte.

Aus pharmakologischer Sicht liefert eine aus 2025 stammende Studie von Gong et al. [165] einen interessanten Ansatz, da in dieser abhängig vom Tinnitus-Stadium neurochemische Veränderungen im ACC detektiert werden konnten. So konnte bei Patienten mit kürzlich aufgetretenem Tinnitus ein signifikanter Rückgang des

hemmenden Botenstoffs GABA beobachtet werden. Jedoch näherten sich die anfangs erhöhten GABA-Spiegel mit progredienter Chronifizierung des Tinnitus wieder zunehmend dem Ausgangszustand an [165]. Aktuell existiert kein Präparat, das von der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) oder der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Behandlung von chronischem Tinnitus zugelassen ist [15]. Die anfangs verringerten Konzentrationen inhibitorischer Neurotransmitter sollten künftig als potenzieller medikamentöser Angriffspunkt gesehen werden, um durch den frühzeitigen Einsatz von GABA-Agonisten eine Chronifizierung des Tinnitus möglicherweise zu verhindern.

Abschließend lässt sich festhalten, dass der ACC aufgrund seiner strukturellen, funktionellen und chemischen Veränderungen ein vielversprechendes Target für diverse innovative Therapieansätze darstellt. In Zukunft sollte auch der SFG als Angriffspunkt für verschiedene therapeutische Maßnahmen in Erwägung gezogen werden, da beide Regionen maßgeblich für die Aufmerksamkeitssteuerung zuständig sind und ihre Funktionen unweigerlich miteinander verknüpft sind.

4.3 Interpretation des Netzwerk-Mappings

Im Rahmen des Netzwerk-Mappings konnte eine positive Korrespondenz zwischen den in den Primärstudien berichteten Koordinaten veränderter grauer Substanz und dem AN sowie dem SN festgestellt werden. Die morphologischen Veränderungen sind folglich nicht zufällig über den Kortex verteilt. Vielmehr weisen sie eine systematische funktionelle Kopplung zu neuronalen Netzwerken auf, die eine zentrale Rolle bei der Bewertung und Verarbeitung akustischer Reize einnehmen.

Da die Seed-Regionen die strukturellen Korrelate der Tinnitus-Perzeption repräsentieren, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass ihre neuronale Aktivität unmittelbar mit der Perzeption der Ohrengeräusche zusammenhängt. In weiterer Folge kann davon ausgegangen werden, dass Netzwerken, die eine synchrone Aktivierung mit den Seed-Regionen aufzeigen, ebenfalls eine wesentliche Bedeutung bei der Tinnitus-Wahrnehmung zukommt.

Die Tatsache, dass die Foci veränderter grauer Substanz eine positive Korrespondenz mit dem AN aufweisen, ist in hohem Maße erwartungskonform, da dieses eine zentrale Position in der Verarbeitung akustischer Reize einnimmt. Das AN erfüllt dadurch eine

wichtige Funktion in der adäquaten Kommunikation mit der Umwelt, wobei es insbesondere für die Wahrnehmung und Verarbeitung von Sprache sowie Tonhöhen und -lagen unabdinglich ist [166]. Man spricht in diesem Fall von einem primären sensorischen Netzwerk [107]. Eine klare Abgrenzung bezüglich der zum AN gehörenden Gehirnareale ist nur schwer realisierbar, da viele der vermeintlich zugehörigen Bereiche einem starken Rauschen unterliegen [107]. Gordon et al. [107] sehen laut ihrer 2017 publizierten Studie jedoch in dem posterioren Temporalkortex sowie dem lateralen Parietalkortex die Knotenpunkte des AN.

Auch die positive Korrespondenz mit dem SN ist wenig überraschend. Das SN ist sowohl für die Verarbeitung externer Stimuli als auch für die Kontrolle der resultierenden körperinternen Reizantwort essenziell [151]. Im Gegensatz zum AN stellt das SN kein primäres Netzwerk, sondern ein Assoziations-Netzwerk dar [107]. Die Besonderheit dieser Art des Netzwerks liegt in der bildlichen Anordnung in Form eines funktionalen Ringes, wobei die Netzwerke innerhalb der Kreisformation untereinander Informationen austauschen und verknüpfen [107]. Je nach Verständnis werden Teile der aINS und des ACC sowie Regionen des anterioren [108] bzw. ventromedialen PFC [107] als zentrale Bestandteile des SN deklariert. Im speziellen Falle des Tinnitus wird das SN maßgeblich für den individuell empfundenen Leidensdruck verantwortlich gemacht, da es die Relevanz der afferenten akustischen Signale festlegt und so die kognitive, emotionale und autonome Antwort steuert [167].

Diverse fMRT-Studien haben es sich zum Ziel gemacht, Tinnitus zugrunde liegende Veränderungen zentraler Netzwerke zu identifizieren. Es konnte eine gesteigerte funktionelle Konnektivität zwischen dem AN und einer Vielzahl kortikaler sowie subkortikaler Areale festgestellt werden [168]. Interessanterweise betrafen die detektierten Konnektivitätsveränderungen besonders häufig Netzwerke, die für die gezielte Aufmerksamkeitslenkung sowie die emotionale Relevanzzuweisung verantwortlich sind [168].

Xiong et al. [169] konnten bei Tinnitus-Patienten eine gesteigerte neuronale Aktivität im auditorischen Kortex nachweisen, was eine, durch den Tinnitus bedingte, chronische Übererregung des AN widerspiegelt. Außerdem konnte bei Patienten mit stark ausgeprägtem Tinnitus eine signifikant verstärkte funktionelle Verbindung zwischen dem AN und Teilen der Insula, die funktionell zum SN gezählt wird, detektiert werden. Auffallend ist dabei, dass eine positive Korrelation zwischen der Ausprägung

der veränderten Netzwerk-Konnektivität und dem im THI erreichten Punktwert bestätigt wurde [169].

Die Hypothese, dass bei Tinnitus-Patienten abnorme funktionelle Veränderungen in verschiedenen Bereichen auditorischer und nicht-auditorischer Netzwerke vorliegen, findet auch in einer 2025 publizierten Studie von Pandey et al. [170] Bestätigung. Insbesondere bei jüngeren Tinnitus-Betroffenen konnte eine deutliche Hyperaktivität in auditorischen und limbischen Regionen, bei gleichzeitig verminderter Aktivität in präfrontalen Arealen, festgestellt werden [170].

Ergänzend zum Befund der veränderten funktionellen Konnektivität konnte in einer 2012 veröffentlichten Studie von Maudoux et al. [171] ein Verlust der physiologischerweise vorherrschenden Anti-Korrelation zwischen dem AN und nicht-auditorischen Regionen nachgewiesen werden [171]. Das nicht-auditorische, zum AN natürlicherweise anti-korrelierte Netzwerk umfasste frontoparietale Regionen, Bereiche des ACC, der Amygdala, des Hirnstamms, des Nucleus accumbens sowie des Gyrus parahippocampalis – zusammenfassend also Areale, die mit Funktionen wie Aufmerksamkeit, Salienz und sensorischer Wahrnehmung assoziiert werden [171]. Die Autoren schlussfolgerten, dass die synchrone Aktivierung der beiden Netzwerke zu einer Störung der zentralen Filterfunktion sowie zu einer gesteigerten Aufmerksamkeitslenkung und im Weiteren zur bewussten Wahrnehmung des Tinnitus führt [171].

Die Tatsache, dass die Seeds, die ausgehend von den in der Literatur berichteten Veränderungen grauer Substanz konstruiert wurden, eine positive Korrespondenz mit etablierten Netzwerken aufzeigten, deutet auf eine umfassende systematische Reorganisation hin. Die im Rahmen des Netzwerk-Mappings nachgewiesene positive Korrespondenz der GMV-Seeds sowohl mit dem AN als auch mit dem SN deckt sich mit dem Befund von Maudoux et al. [171] und stützt die Hypothese einer bei Tinnitus-Patienten vorherrschenden pathologischen Synchronität dieser beiden Netzwerke. Ein möglicher Erklärungsansatz wäre, dass die morphologischen Veränderungen als „Hub“, eine Art neuronale Verbindung zwischen den beiden Netzwerken, fungieren und es so zur Aufhebung der physiologischerweise vorherrschenden Anti-Korrelation zwischen den beschriebenen Netzwerken kommt. Anstatt das Phantomgeräusch als Hintergrundrauschen zu ignorieren, wird dieses durch die synchrone Aktivität im AN und SN mit einer starken emotionalen Belastung verknüpft und dauerhaft im

Bewusstsein verankert. Insbesondere in Kombination mit einem defizitären Rauschunterdrückungssystem, beispielsweise bedingt durch strukturelle Alterationen in subcallosalen Bereichen wie dem ACC, kann daraus eine Störung der natürlichen Habituation resultieren.

Eine weitere mögliche Interpretation der positiven Korrespondenz der GMV-Seeds mit den beiden Netzwerken wäre, die morphologische Veränderungen als eine Anpassung an die beschriebene Hyperaktivität im AN und im SN zu deuten. Im Sinne der neuronalen Plastizität erscheint es durchaus plausibel, dass eine gesteigerte Aktivität in bestimmten Netzwerken zu strukturellen Alterationen in jeglichen Gehirnarealen führt, die eine funktionelle Verbindung zu den hyperaktiven Netzwerken aufzeigen.

Die signifikant negative Korrespondenz der konstruierten Seeds mit dem visuellen Netzwerk verdeutlicht, dass die dem Tinnitus zugrunde liegenden Alterationen der grauen Substanz keiner willkürlichen, diffusen Verteilung über das ganze Gehirn unterliegen, sondern auf Strukturen bzw. Netzwerke konzentriert sind, denen eine wichtige Rolle bei der Tinnitus-Perzeption zugeschrieben wird.

Da Tinnitus-Patienten in Untersuchungen zur visuellen Aufmerksamkeit signifikant verlängerte Reaktionszeiten zeigten [172], kann die negative Korrespondenz der Seed-Regionen mit dem visuellen Netzwerk, das analog zum AN zu den primären Netzwerken gezählt wird [107], als Folge der gesteigerten Aufmerksamkeitslenkung auf das Phantomsignal interpretiert werden. Es ist anzunehmen, dass die während der Tinnitus-Perzeption dauerhafte Beanspruchung neuronaler Ressourcen im AN bzw. SN zu einer Depriorisierung der restlichen Sinnesmodalitäten führen kann.

Die kapazitive Einschränkung wird durch eine 2026 publizierte Studie von Shen et al. [173] bestätigt, in der signifikante Defizite in der selektiven Aufmerksamkeitslenkung bei Tinnitus-Patienten nachgewiesen werden konnten. Pandey et al. [174] beschreiben bei Tinnitus-Betroffenen ebenfalls eine Desintegration des visuellen Systems bei gleichzeitiger maladaptiver Hyperkonnektivität von Schaltkreisen in Salienz- und Kontroll-Netzwerken.

Die detektierten Korrespondenzen der Seed-Regionen mit verschiedenen Netzwerken bestärken die Hypothese der in einigen Studien beschriebenen Umverteilung neuronaler Ressourcen während der Tinnitus-Perzeption. Diese äußert sich in einer funktionellen Suppression der für die Tinnitus-Wahrnehmung irrelevanten Netzwerke,

insbesondere des visuellen Netzwerks, während Tinnitus-assoziierte Netzwerke, wie das AN und das SN, eine gesteigerte Aktivität sowie eine Synchronität mit den konstruierten GMV-Seed-Regionen aufzeigen.

4.4 Methodische Reflexion und Limitationen

Trotz großer Sorgfalt bei der Durchführung der Metaanalyse weist die vorliegende Arbeit methodische Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden sollten.

Um eine möglichst vollständige Literaturrecherche zu gewährleisten, wurde eine systematische Suche mittels definierter Schlagwörter durchgeführt, wodurch das Risiko, relevante Arbeiten zu übersehen, minimiert wurde. Trotz akribischer Prüfung kann eine absolute Vollständigkeit der erfassten Studien letztlich nie garantiert werden. Dies ist unter anderem darauf zurückzuführen, dass Publikationen existieren könnten, die aufgrund einer fehlenden oder mangelhaften Kodierung mittels spezifischer Schlagwörter durch die gewählten Search Strings nicht identifiziert werden konnten. Eine weitere Limitation stellt in diesem Zusammenhang der auf die Datenbank „PubMed“ gerichtete Fokus dar. Durch primäre Listung englischsprachiger Publikationen besteht die Möglichkeit, dass potenziell relevante, in anderen Sprachen publizierte Studien nicht in die vorliegende Metaanalyse einfließen konnten. Außerdem lassen sich Publikationsbias aufgrund von nicht-publizierten Studienergebnissen, die beispielsweise auf Fachkongressen präsentiert werden, nicht gänzlich ausschließen. Da renommierte Journals bevorzugt Studien mit signifikanten Ergebnissen publizieren, während neutrale oder nicht-signifikante Befunde seltener veröffentlicht werden [175], resultiert daraus die Gefahr einer systematischen Überschätzung der beobachteten strukturellen Veränderungen aufgrund fehlender Sensitivität bezüglich nicht-signifikanter Ergebnisse.

Zusätzlich ist nicht auszuschließen, dass die inkludierten Primärstudien ihrerseits bereits methodische Limitationen aufwiesen, die trotz sorgfältiger Qualitätsprüfung nicht identifiziert werden konnten. Ebenso bleibt festzuhalten, dass trotz mehrfacher Verifizierung der Datenkorrektheit Übertragungsfehler nie gänzlich ausgeschlossen werden können.

Eine weitere Limitation ergibt sich aus den eng gewählten Einschlusskriterien und der daraus resultierenden relativ kleinen Zahl an eingeschlossenen Primärstudien. Der Einschluss von nur 18 Studien geht mit einer Einschränkung der statistischen Aussagekraft der Metaanalyse einher. Durch das ausschließliche Einbeziehen von Whole-Brain-Analysen wird ein sehr konservatives Ergebnis mit einem minimalen Risiko für falsch positive Befunde erhalten, da keine a-priori-Hypothesen getroffen werden. Gleichzeitig bringen diese Arten von Analysen das Problem einer verminderten Sensitivität mit sich, wodurch feingliedrige subtile Veränderungen, deren Identifikation ausschließlich durch entsprechende ROI-Masken realisierbar ist, unentdeckt bleiben können.

Die klinische Vielfalt innerhalb der Tinnitus-Population fand in unserer Analyse nur eingeschränkt Berücksichtigung und stellt somit eine weitere Einschränkung der Ergebnisse dar. Die eingeschlossenen Primärstudien zeigen eine starke Heterogenität hinsichtlich der untersuchten Patientengruppen, die sich in unterschiedlichen Graden der Hörbeeinträchtigung, variierenden Altersstrukturen sowie einer hohen Variabilität hinsichtlich psychischer Komorbiditäten, Tinnitus-Chronizitäten und klinischer Schweregrade äußert. Die erhebliche Varianz in den Patientenprofilen führt zu einem statistischen Rauschen, das die Identifikation Tinnitus zugrunde liegender Effekte erschwert und die Präzision der Ergebnisse der Metaanalyse beeinträchtigen kann. Durch genannte Faktoren kommt es zur Überlagerung der spezifisch durch den Tinnitus induzierten Veränderungen, da sämtliche genannte Parameter eigenständig morphologische Alterationen der grauen Substanz hervorrufen können [89–91].

Zusätzlich wird die Vergleichbarkeit der in den Primärstudien ermittelten Tinnitus-Schweregrade durch Verwendung unterschiedlicher Messinstrumente limitiert. Während ein Großteil der Studien das THI verwendet, ziehen andere den TQ oder den TFI zur Ermittlung des Schweregrades heran. Diese Instrumente gelten allesamt als valide Methoden zur Objektivierung der Tinnitus-Belastung, unterscheiden sich jedoch in ihrem Aufbau und der Gewichtung psychometrischer Aspekte. Durch beschriebene methodische Inkonsistenz bei der Evaluation des subjektiven Leidensdrucks wird dessen direkte Vergleichbarkeit zwischen den Studien erheblich beeinträchtigt und eine einheitliche Interpretation der vom Tinnitus-Schweregrad abhängigen morphologischen Veränderungen erschwert.

Ein weiterer kritischer Aspekt ist die technische Variabilität zwischen den eingeschlossenen Primärstudien (siehe Tabelle 3). So weisen die inkludierten Studien Unterschiede hinsichtlich der verwendeten MRT-Feldstärken auf. Während neuere Publikationen konsistent eine Feldstärke von 3.0 Tesla nutzen, arbeiteten zwei der älteren Studien – Mühlau et al. [141] und Schecklmann et al. [86] – mit einer geringeren Feldstärke von 1.5 Tesla. Außerdem werden in den Primärstudien unterschiedliche Smoothing-Kernel sowie Analyse-Softwares verwendet. Die in manchen Primärstudien fehlende konsistente statistische Kontrolle des totalen intrakraniellen Volumens (TIV), das durchschnittlich bei Männern größer ist als bei Frauen [176], erschwert die Identifikation tatsächlicher dem Tinnitus zugrunde liegender Gehirnveränderungen zusätzlich, da geschlechtsspezifische anatomische Unterschiede das statistische Rauschen verstärken können. Trotz beschriebener technischer Heterogenität ist positiv hervorzuheben, dass sämtliche in die Metaanalyse und in das Netzwerk-Mapping dieser Arbeit einbezogene Primärstudien eine konsequente Kontrolle der zentralen Störvariablen vornahmen. Sowohl das Alter als auch ein etwaig bestehender Hörverlust – beides Faktoren, die eigenständig morphologische Veränderungen der grauen Substanz induzieren können – wurden in allen Untersuchungen systematisch berücksichtigt. Dies erfolgte entweder durch ein präzises Matching innerhalb der Probandengruppen oder durch die statistische Einbindung als Kovariaten.

5 Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit das Verständnis hinter dem Krankheitsbild des Tinnitus weit über seine historischen und mystischen Wurzeln erweitern. Wo die Keilinschrift in der Bibliothek des Königs Assurbanipal (668–626 vor Christus) noch das Wirken eines bösen Geistes hinter dem Ohrensingen vermuten ließ, so liefert diese Forschungsarbeit einen klaren Beweis dafür, dass die Perzeption eines Tinnitus auf detektierbare zerebrale Veränderungen zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalyse sowie des Netzwerk-Mappings untermauern die Hypothese, dass einem chronischen Tinnitus eine weiträumige systematische zerebrale Reorganisation zugrunde liegt. Die Befunde beider Analysen sind erwartungskonform ausgefallen, liefern in ihrer Gesamtheit jedoch ein bemerkenswert schlüssiges Bild der in Einzelstudien oft berichteten heterogenen Befunde bezüglich Tinnitus-induzierter zerebraler Veränderungen.

Im Rahmen der ALE-Metaanalyse konnten zwei Cluster signifikanter struktureller Veränderungen der grauen Substanz nachgewiesen werden. Ihre Lokalisation in Bereichen des auditorischen Kortex sowie des limbischen Systems ist auf Basis der aktuellen Studienlage zu strukturellen Gehirnveränderungen bei Tinnitus-Patienten wenig überraschend.

Besonders hervorzuheben ist jedoch die durch das Netzwerk-Mapping festgestellte funktionelle Einbettung dieses primär strukturellen Befundes. Die positive Korrespondenz der Seeds – konstruiert auf Basis der in den Primärstudien berichteten Koordinaten strukturell veränderter grauer Substanz – mit dem AN sowie dem SN belegt, dass die Tinnitus-Perzeption auf keinen zufälligen Veränderungen der grauen Substanz beruht. Vielmehr zeigt dieser Befund, dass jene Gehirnareale, in denen eine strukturell veränderte graue Substanz nachgewiesen wurde, eine funktionelle Koppelung an die für die Tinnitus-Perzeption essenziellen Netzwerke aufweisen. Gleichzeitig konnte durch die negative Korrespondenz der konstruierten Seeds mit dem visuellen Netzwerk die in diversen Studien berichtete Umstrukturierung neuronaler Ressourcen, zugunsten der in der Tinnitus-Perzeption involvierten Netzwerke, bestätigt werden.

Zukünftige Studien sollten den von uns verwendeten dualen Ansatz, zusätzlich zur Metaanalyse ein Netzwerk-Mapping durchzuführen, weiterverfolgen, um die von uns identifizierte Struktur-Funktions-Kopplung Tinnitus zugrunde liegender Veränderungen der grauen Substanz zu validieren. Ein entscheidender Punkt, dem in künftigen Forschungsarbeiten vermehrt Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte, ist die gezielte Selektion der Patienten. Da in die vorliegende Metaanalyse Primärstudien aufgenommen wurden, die Patienten mit unterschiedlichem Grad an Hörverlust untersuchten, bleibt unklar, inwiefern unsere Ergebnisse von der Hörbeeinträchtigung beeinflusst wurden. Mit dem stetig wachsenden Fundus an VBM-Studien ergibt sich für zukünftige Metaanalysen eventuell die Möglichkeit, eine restriktivere Selektion der Primärstudien und in weiterer Folge eine präzisere Patientenauswahl vorzunehmen und so die neuronalen Korrelate der Tinnitus-Perzeption, strikt getrennt von etwaigen Komorbiditäten, gezielter zu isolieren.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm der in die Metaanalyse eingeschlossenen Studien	29
Abbildung 2: Ergebnisse der ALE-Metaanalyse zur räumlichen Konvergenz struktureller Alterationen der grauen Substanz bei Tinnitus-Patienten	39
Abbildung 3: Korrespondenzen des Tinnitus-Netzwerks	40
Abbildung 4: Ergebnisse des seedbasierten Netzwerk-Mappings	41
Abbildung 5: Ergebnisse des seedbasierten Netzwerk-Mappings	41

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Tinnitus-Schweregrades	10
Tabelle 2: Übersicht bekannter ototoxischer Substanzen	19
Tabelle 3: Methodische Charakteristika der in die Auswertungen einbezogenen Studien	35
Tabelle 4: Übersicht der in die Auswertungen eingeschlossenen Studien	38
Tabelle 5: Regionen mit signifikanter Konvergenz veränderter grauer Substanz	39

7 Literaturverzeichnis

- [1] Goebel G, Fichter M. Psychiatrische Komorbidität bei Tinnitus. In: HNO Praxis heute: Tinnitus. Heidelberg: Springer; 2005: 138–148
- [2] Weise C, Kleinstäuber M, Kaldo V, et al. Was versteht man unter einem „Tinnitus“? In: Mit Tinnitus leben lernen. Heidelberg: Springer; 2016: 10–20
- [3] Hallam R, Rachman S, Hinchcliffe R. Psychological Aspects Of Tinnitus. Contributions to medical psychology 1984; 31–53
- [4] Lenarz T, Boenninghaus H-G, Hrsg. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 14. Aufl. Heidelberg: Springer-Verlag; 2012
- [5] Jarach CM, Lugo A, Scala M, et al. Global Prevalence and Incidence of Tinnitus: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol 2022; 79: 888–900. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2189
- [6] Hall DA, Fackrell K, Li AB, et al. A narrative synthesis of research evidence for tinnitus-related complaints as reported by patients and their significant others. Health Qual Life Outcomes 2018; 16: 1-15 (Artikelnummer 61). doi:10.1186/s12955-018-0888-9
- [7] Trochidis I, Lugo A, Borroni E, et al. Systematic Review on Healthcare and Societal Costs of Tinnitus. Int J Environ Res Public Health 2021; 18: 1-11 (Artikelnummer 6881). doi:10.3390/ijerph18136881
- [8] Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, et al. Tinnitus: causes and clinical management. The Lancet Neurology 2013; 12: 920–930. doi:10.1016/S1474-4422(13)70160-1
- [9] Cederroth CR, Gallus S, Hall DA, et al. Editorial: Towards an Understanding of Tinnitus Heterogeneity. Front Aging Neurosci 2019; 11: 1-7 (Artikelnummer 53). doi:10.3389/fnagi.2019.00053
- [10] Eickhoff SB, Nickl-Jockschat T, Kurth F. Metaanalysen in der klinischen Hirnforschung. Nervenarzt 2010; 81: 32–38. doi:10.1007/s00115-009-2826-x
- [11] Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. The Lancet 2013; 382: 1600–1607. doi:10.1016/S0140-6736(13)60142-7
- [12] De Ridder D, Schlee W, Vanneste S, et al. Tinnitus and tinnitus disorder: Theoretical and operational definitions (an international multidisciplinary proposal). Progress in brain research 2021; 260: 1–25. doi:10.1016/bs.pbr.2020.12.002
- [13] Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNO-KHC). S3-Leitlinie Chronischer Tinnitus, Version 4.1 (AWMF-Register-Nr. 017/064). 2021; Im Internet: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/017-064>; Stand: 19.02.2026

- [14] Cima RFF, Mazurek B, Haider H, et al. A multidisciplinary European guideline for tinnitus: diagnostics, assessment, and treatment. *HNO* 2019; 67: 10–42. doi:10.1007/s00106-019-0633-7
- [15] Langguth B, Elgoyhen AB. Current pharmacological treatments for tinnitus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2012; 13: 2495–2509. doi:10.1517/14656566.2012.739608
- [16] Møller AR. Pathophysiology of tinnitus. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2003; 36: 249–266. doi:10.1016/S0030-6665(02)00170-6
- [17] Møller AR. Tinnitus: presence and future. *Progress in Brain Research* 2007; 166: 3–16. doi:10.1016/S0079-6123(07)66001-4
- [18] Salvi R, Lobarinas E, Sun W. Pharmacological Treatments for Tinnitus: New and Old. *Drugs of the future* 2009; 34: 381–400. doi:10.1358/dof.2009.034.05.1362442
- [19] Hallam RS, Jakes SC, Hinchcliffe R. Cognitive variables in tinnitus annoyance. *British Journal of Clinical Psychology* 1988; 27: 213–222. doi:10.1111/j.2044-8260.1988.tb00778.x
- [20] Goebel G, Hiller W. Psychische Beschwerden bei chronischem Tinnitus: Erprobung und Evaluation des Tinnitus-Fragebogens (TF). *Verhaltenstherapie* 1992; 2: 13–22. doi:10.1159/000258202
- [21] Hiller W, Goebel G. Rapid assessment of tinnitus-related psychological distress using the Mini-TQ. *Int J Audiol* 2004; 43: 600–604. doi:10.1080/14992020400050077
- [22] Biesinger E, Heiden C, Greimel V, et al. Strategien in der ambulanten Behandlung des Tinnitus. *HNO* 1998; 46: 157–169. doi:10.1007/s001060050215
- [23] Goebel G. Psychische Komorbidität bei Tinnitus. *Psychiatrie und Psychotherapie* up2date 2010; 4: 389–408. doi:10.1055/s-0030-1248615
- [24] Goebel G, Floezinger U. Pilot study to evaluate psychiatric co-morbidity in tinnitus patients with and without hyperacusis. *Audiological Medicine* 2008; 6: 78–84. doi:10.1080/16513860801959100
- [25] Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Index. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1996; 122: 143–148. doi:10.1001/archotol.1996.01890140029007
- [26] Meikle MB, Henry JA, Griest SE, et al. The tinnitus functional index: development of a new clinical measure for chronic, intrusive tinnitus. *Ear Hear* 2012; 33: 153–176. doi:10.1097/AUD.0b013e31822f67c0
- [27] Theodoroff SM, Lewis MS, Folmer RL, et al. Hearing impairment and tinnitus: prevalence, risk factors, and outcomes in US service members and veterans deployed to the Iraq and Afghanistan wars. *Epidemiologic reviews* 2015; 37: 71–85. doi:10.1093/epirev/mxu005

- [28] Di Stadio A, Dipietro L, Ricci G, et al. Hearing loss, tinnitus, hyperacusis, and diplacusis in professional musicians: a systematic review. *International journal of environmental research and public health* 2018; 15: 1-14 (Artikelnummer 2120). doi:10.3390/ijerph15102120
- [29] Biswas R, Lugo A, Akeroyd MA, et al. Tinnitus prevalence in Europe: a multi-country cross-sectional population study. *The Lancet Regional Health - Europe* 2022; 12: 1-10 (Artikelnummer 100250). doi:10.1016/j.lanepe.2021.100250
- [30] The Global Health Observatory. World Health Organisation. Im Internet: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/health-financing>; Stand: 24.02.2026
- [31] Moser T, Zenner H-P. Hören, Sprechen und Gleichgewicht. In: *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie*. Heidelberg: Springer-Lehrbuch; 2019: 685–707
- [32] Weise C, Kleinstäuber M, Kaldo V, et al. Alles, was man über die Tinnitusentstehung wissen sollte. In: *Mit Tinnitus leben lernen*. Heidelberg: Springer; 2016: 24–40
- [33] Weise C. Tinnitus. *Psychotherapeut* 2011; 56: 61–78. doi:10.1007/s00278-010-0791-2
- [34] Altissimi G, Salviati M, Turchetta R, et al. When alarm bells ring: emergency tinnitus. *European review for medical and pharmacological sciences* 2016; 20: 2955–2973
- [35] Heller MF, Bergman M. Tinnitus aurium in normally hearing persons. *Annals of Otolary, Rhinology & Laryngology* 1953; 62: 73–83. doi:10.1177/000348945306200107
- [36] Gates GA, Mills JH. Presbycusis. *The Lancet* 2005; 366: 1111–1120. doi:10.1016/S0140-6736(05)67423-5
- [37] Altissimi G, Colizza A, Cianfrone G, et al. Drugs inducing hearing loss, tinnitus, dizziness and vertigo: an updated guide. *European review for medical and pharmacological sciences* 2020; 24: 7946–7952. doi:10.26355/eurrev_202008_22477
- [38] Lima AF, Moreira FC, Costa IE, et al. Tinnitus and otosclerosis: an exploratory study about the prevalence, features and impact in daily life. *International Archives of Otorhinolaryngology* 2022; 26: 390–395. doi:10.1055/s-0041-1739967
- [39] Plontke SK, Gürkov R. Morbus Menière. *Laryngorhinootologie* 2015; 94: 530–554. doi:10.1055/s-0035-1555808
- [40] Van der Wal A, Michiels S, Van de Heyning P, et al. Treatment of somatosensory tinnitus: a randomized controlled trial studying the effect of orofacial treatment as part of a multidisciplinary program. *Journal of clinical medicine* 2020; 9: 705. doi:10.3390/jcm9030705

- [41] Michiels S, Ganz Sanchez T, Oron Y, et al. Diagnostic criteria for somatosensory tinnitus: a delphi process and face-to-face meeting to establish consensus. *Trends in hearing* 2018; 22: 1–10. doi:10.1177/2331216518796403
- [42] Didier H, Cappellari A, Sessa F, et al. Somatosensory tinnitus and temporomandibular disorders: a common association. *Journal of Oral Rehabilitation* 2023; 50: 1181–1184. doi:10.1111/joor.13541
- [43] Buergers R, Kleinjung T, Behr M, et al. Is there a link between tinnitus and temporomandibular disorders? *The Journal of prosthetic dentistry* 2014; 111: 222–227. doi:10.1016/j.prosdent.2013.10.001
- [44] Myrhaug H. The incidence of ear symptoms in cases of malocclusion and temporo-mandibular joint disturbances. *Br J Oral Surg* 1964; 2: 28–32. doi:10.1016/s0007-117x(64)80004-4
- [45] Levine RA. Somatic (craniocervical) tinnitus and the dorsal cochlear nucleus hypothesis. *American journal of otolaryngology* 1999; 20: 351–362. doi:10.1016/s0196-0709(99)90074-1
- [46] Makar SK. Etiology and Pathophysiology of Tinnitus - A Systematic Review. *International Tinnitus Journal* 2021; 25: 76–86. doi:10.5935/0946-5448.20210015
- [47] Arslan E, Orzan E, Santarelli R. Global problem of drug-induced hearing loss. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1999; 884: 1–14. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb00277.x.
- [48] Crundwell G, Gomersall P, Baguley DM. Ototoxicity (cochleotoxicity) classifications: A review. *International Journal of Audiology* 2016; 55: 65–74. doi:10.3109/14992027.2015.1094188
- [49] Quasthoff S. Neurologische Erkrankungen und Tinnitus. *Oto-Rhino-Laryngologia Nova* 1995; 5: 117–119. doi:10.1159/000313193
- [50] Rudolph M, Schaaf H. Stress und Leiden am Tinnitus aus psychosomatischer Sicht. *HNO* 2023; 71: 632–639. doi:10.1007/s00106-023-01340-8
- [51] Patil JD, Alrashid MA, Eltabbakh A, et al. The association between stress, emotional states, and tinnitus: a mini-review. *Frontiers in aging neuroscience* 2023; 15: 1-8 (Artikelnummer 1131979). doi:10.3389/fnagi.2023.1131979
- [52] Lupien SJ, Maheu F, Tu M, et al. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain and cognition* 2007; 65: 209–237. doi:10.1016/j.bandc.2007.02.007
- [53] Kim MJ, Park SY, Park JM, et al. Evidence of Tinnitus Development Due to Stress: An Experimental Study in Rats. *Laryngoscope* 2021; 131: 2332–2340. doi:10.1002/lary.29691
- [54] Biswas R, Genitsaridi E, Trpchevska N, et al. Low Evidence for Tinnitus Risk Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JARO* 2023; 24: 81–94. doi:10.1007/s10162-022-00874-y

- [55] Eggermont JJ, Roberts LE. Tinnitus: animal models and findings in humans. *Cell Tissue Res* 2015; 361: 311–336. doi:10.1007/s00441-014-1992-8
- [56] House JW. Effects of electrical stimulation on tinnitus. *The Journal of Laryngology & Otology* 1984; 98: 139–140. doi:10.1017/s1755146300090326
- [57] Van de Heyning P, Vermeire K, Diebl M, et al. Incapacitating Unilateral Tinnitus in Single-Sided Deafness Treated by Cochlear Implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008; 117: 645–652. doi:10.1177/000348940811700903
- [58] Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 873–881. doi:10.1038/nrn1991
- [59] Jastreboff PJ, Hazell JWP. A neurophysiological approach to tinnitus: Clinical implications. *British Journal of Audiology* 1993; 27: 7–17. doi:10.3109/03005369309077884
- [60] De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R, et al. Phantom percepts: Tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 8075–8080. doi:10.1073/pnas.1018466108
- [61] Ghodratiostani I, Zana Y, Delbem AC, et al. Theoretical tinnitus framework: a neurofunctional model. *Frontiers in Neuroscience* 2016; 10: 370. doi:10.3389/fnins.2016.00370
- [62] Wallace MN, Palmer AR. Neural Plasticity in Tinnitus Mechanisms. *Brain Sciences* 2023; 13: 1-5 (Artikelnummer 1615). doi:10.3390/brainsci13121615
- [63] Mühlnickel W, Elbert T, Taub E, et al. Reorganization of auditory cortex in tinnitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 10340–10343. doi:10.1073/pnas.95.17.10340
- [64] Chen Y-C, Li X, Liu L, et al. Tinnitus and hyperacusis involve hyperactivity and enhanced connectivity in auditory-limbic-arousal-cerebellar network. *elife* 2015; 4: e06576. doi:10.7554/eLife.06576
- [65] Weisz N, Moratti S, Meinzer M, et al. Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography. *PLoS medicine* 2005; 2: 1-19 (Artikelnummer e153). doi:10.1371/journal.pmed.0020153
- [66] Gu JW, Halpin CF, Nam E-C, et al. Tinnitus, diminished sound-level tolerance and elevated auditory activity in humans with clinically normal hearing sensitivity. *Journal of Neurophysiology* 2010; 104: 3361–3370. doi:10.1152/jn.00226.2010
- [67] Rauschecker JP, Leaver AM, Mühlau M. Tuning out the noise: limbic-auditory interactions in tinnitus. *Neuron* 2010; 66: 819–826. doi:10.1016/j.neuron.2010.04.032
- [68] Vanneste S, Plazier M, Van Der Loo E, et al. The neural correlates of tinnitus-related distress. *Neuroimage* 2010; 52: 470–480. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.029

- [69] Langguth B. A review of tinnitus symptoms beyond ‘ringing in the ears’: a call to action. *Current medical research and opinion* 2011; 27: 1635–1643. doi:10.1185/03007995.2011.595781
- [70] Halford JB, Anderson SD. Anxiety and depression in tinnitus sufferers. *Journal of psychosomatic research* 1991; 35: 383–390. doi:10.1016/0022-3999(91)90033-K
- [71] Schlee W, Hartmann T, Langguth B, et al. Abnormal resting-state cortical coupling in chronic tinnitus. *BMC Neurosci* 2009; 10: 1–11. doi:10.1186/1471-2202-10-11
- [72] Schmidt SA, Zimmerman B, Bido Medina RO, et al. Changes in gray and white matter in subgroups within the tinnitus population. *Brain Research* 2018; 1679: 64–74. doi:10.1016/j.brainres.2017.11.012
- [73] Wright I, McGuire P, Poline J-B, et al. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *NeuroImage* 1995; 2: 244–252. doi:10.1006/nimg.1995.1032
- [74] Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging. New York: Thieme Medical Publishers; 1988
- [75] Collins DL, Neelin P, Peters TM, et al. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *J Comput Assist Tomogr* 1994; 18: 192–205. doi:10.1097/00004728-199403000-00005
- [76] Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, et al. Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications. *Current Medical Imaging* 2005; 1: 105–113. doi:10.2174/1573405054038726
- [77] Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *NeuroImage* 2001; 14: 1238–1243. doi:10.1006/nimg.2001.0961
- [78] Husain FT, Medina RE, Davis CW, et al. Neuroanatomical changes due to hearing loss and chronic tinnitus: A combined VBM and DTI study. *Brain Research* 2011; 1369: 74–88. doi:10.1016/j.brainres.2010.10.095
- [79] Chen Q, Lv H, Wang Z, et al. Brain Structural and Functional Reorganization in Tinnitus Patients Without Hearing Loss After Sound Therapy: A Preliminary Longitudinal Study. *Front Neurosci* 2021; 15: 1-12 (Artikelnummer 573858). doi:10.3389/fnins.2021.573858
- [80] Han S-Y, Kim H, Yun Y, et al. Comparative study on structural and functional brain differences in mild cognitive impairment patients with tinnitus. *Front Aging Neurosci* 2024; 16: 1-10 (Artikelnummer 1470919). doi:10.3389/fnagi.2024.1470919
- [81] Besteher B, Gaser C, Ivanšić D, et al. Chronic tinnitus and the limbic system: Reappraising brain structural effects of distress and affective symptoms. *NeuroImage: Clinical* 2019; 24: 1-9 (Artikelnummer 101976). doi:10.1016/j.nicl.2019.101976

- [82] Leaver AM, Seydell-Greenwald A, Turesky TK, et al. Cortico-limbic morphology separates tinnitus from tinnitus distress. *Front Syst Neurosci* 2012; 6: 1-14 (Artikelnummer 21). doi:10.3389/fnsys.2012.00021
- [83] Rosemann S, Rauschecker JP. Neuroanatomical alterations in middle frontal gyrus and the precuneus related to tinnitus and tinnitus distress. *Hearing Research* 2022; 424: 1-9 (Artikelnummer 108595). doi:10.1016/j.heares.2022.108595
- [84] Shen X, Li J, Pan H, et al. Neuroanatomical Insights: Convergence and Divergence of Tinnitus with Normal or Mild Hearing Loss. *Biomedicines* 2025; 13: 1-18 (Artikelnummer 286). doi:10.3390/biomedicines13020286
- [85] Kim G, Khan RA, Tai Y, et al. Gray matter volumetric changes in tinnitus: The impact of hearing loss and severity. *Brain Research* 2025; 1846: 1-9 (Artikelnummer 149264). doi:10.1016/j.brainres.2024.149264
- [86] Schecklmann M, Lehner A, Poepl TB, et al. Auditory cortex is implicated in tinnitus distress: a voxel-based morphometry study. *Brain Structure and Function* 2013; 218: 1061–1070. doi:10.1007/s00429-013-0520-z
- [87] Wei X, Lv H, Chen Q, et al. Neuroanatomical alterations in patients with tinnitus before and after sound therapy: a combined VBM and SCN study. *Frontiers in Human Neuroscience* 2021; 14: 1-10 (Artikelnummer 607452). doi:10.3389/fnhum.2020.607452
- [88] Boyen K, Langers DRM, De Kleine E, et al. Gray matter in the brain: Differences associated with tinnitus and hearing loss. *Hearing Research* 2013; 295: 67–78. doi:10.1016/j.heares.2012.02.010
- [89] Eckert MA, Cute SL, Vaden KI, et al. Auditory cortex signs of age-related hearing loss. *J Assoc Res Otolaryngol* 2012; 13: 703–713. doi:10.1007/s10162-012-0332-5
- [90] van Tol M-J, van der Wee NJA, van den Heuvel OA, et al. Regional Brain Volume in Depression and Anxiety Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 1002–1011. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.121
- [91] Peelle JE, Cusack R, Henson RNA. Adjusting for global effects in voxel-based morphometry: Gray matter decline in normal aging. *NeuroImage* 2012; 60: 1503–1516. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.086
- [92] Scott-Wittenborn N, Karadaghy OA, Piccirillo JF, et al. A methodological assessment of studies that use voxel-based morphometry to study neural changes in tinnitus patients. *Hear Res* 2017; 355: 23–32. doi:10.1016/j.heares.2017.09.002
- [93] Salimi-Khorshidi G, Smith SM, Keltner JR, et al. Meta-analysis of neuroimaging data: a comparison of image-based and coordinate-based pooling of studies. *Neuroimage* 2009; 45: 810–823. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.12.039

- [94] Müller VI, Cieslik EC, Laird AR, et al. Ten simple rules for neuroimaging meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2018; 84: 151–161. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.11.012.
- [95] Saeed S, Khan QU. The pathological mechanisms and treatments of tinnitus. *Discoveries Journals* 2021; 9: 1-15 (Artikelnummer e137). doi:10.15190/d.2021.16
- [96] Peng S, Xu P, Jiang Y, et al. Activation network mapping for integration of heterogeneous fMRI findings. *Nature human behaviour* 2022; 6: 1417–1429. doi:10.1038/s41562-022-01371-1
- [97] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: 1-9 (Artikelnummer 71). doi:10.1136/bmj.n71
- [98] Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, et al. Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage* 2002; 16: 765–780. doi:10.1006/nimg.2002.1131
- [99] Turkeltaub PE, Eickhoff SB, Laird AR, et al. Minimizing within-experiment and within-group effects in activation likelihood estimation meta-analyses. *Human brain mapping* 2012; 33: 1–13. doi:10.1002/hbm.21186.
- [100] Fox PT, Lancaster L. Mapping context and content: the BrainMap model. *Nature Reviews Neuroscience* 2002; 3: 319–321. doi:10.1038/nrn789.
- [101] Laird AR, Lancaster JL, Fox PT. The social evolution of a human brain mapping database. *Neuroinformatics* 2005; 3: 65–78. doi:10.1385/ni:3:1:065.
- [102] Vanasse TJ, Fox PM, Barron DS, et al. BrainMap VBM: An environment for structural meta-analysis. *Human brain mapping* 2018; 39: 3308–3325. doi:10.1002/hbm.24078
- [103] Eickhoff SB, Laird AR, Grefkes C, et al. Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: A random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Human brain mapping* 2009; 30: 2907–2926. doi:10.1002/hbm.2071810.1002/hbm.20718
- [104] Notter MP, Gale D, Herholz P, et al. AtlasReader: A Python package to generate coordinate tables, region labels, and informative figures from statistical MRI images. *Journal of Open Source Software* 2019; 4: Artikelnummer 1257. doi:10.21105/joss.01257
- [105] Holmes AJ, Hollinshead MO, O'keefe TM, et al. Brain Genomics Superstruct Project initial data release with structural, functional, and behavioral measures. *Scientific data* 2015; 2: 1-16 (Artikelnummer 150031). doi:10.1038/sdata.2015.31
- [106] Kong R, Spreng RN, Xue A, et al. A network correspondence toolbox for quantitative evaluation of novel neuroimaging results. *Nature communications* 2025; 16: 1-16 (Artikelnummer 2930). doi:10.1038/s41467-025-58176-9

- [107] Gordon EM, Laumann TO, Gilmore AW, et al. Precision functional mapping of individual human brains. *Neuron* 2017; 95: 791–807. doi:10.1016/j.neuron.2017.07.011
- [108] Power JD, Cohen AL, Nelson SM, et al. Functional network organization of the human brain. *Neuron* 2011; 72: 665–678. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.006
- [109] Alexander-Bloch AF, Shou H, Liu S, et al. On testing for spatial correspondence between maps of human brain structure and function. *Neuroimage* 2018; 178: 540–551. doi:10.1016/j.neuroimage.2018.05.070
- [110] Moring JC, Husain FT, Gray J, et al. Invariant structural and functional brain regions associated with tinnitus: A meta-analysis. *PloS one* 2022; 17: 1-17 (Artikelnummer e0276140). doi:10.1371/journal.pone.0276140
- [111] Liu Y, Lv H, Zhao P, et al. Neuroanatomical Alterations in Patients with Early Stage of Unilateral Pulsatile Tinnitus: A Voxel-Based Morphometry Study. *Neural Plasticity* 2018; 2018: 1-7 (Artikelnummer 4756471). doi:10.1155/2018/4756471
- [112] Vanneste S, Van De Heyning P, De Ridder D. Tinnitus: a large VBM-EEG correlational study. *PloS one* 2015; 10: 1-12 (Artikelnummer e0115122). doi:10.1371/journal.pone.0115122
- [113] Makani P, Thioux M, Pyott SJ, et al. A combined image-and coordinate-based meta-analysis of whole-brain voxel-based morphometry studies investigating subjective tinnitus. *Brain Sciences* 2022; 12: 1-18 (Artikelnummer 1192). doi:10.3390/brainsci12091192
- [114] Landgrebe M, Langguth B, Rosengarth K, et al. Structural brain changes in tinnitus: grey matter decrease in auditory and non-auditory brain areas. *Neuroimage* 2009; 46: 213–218. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.01.069
- [115] Melcher JR, Knudson IM, Levine RA. Subcallosal brain structure: correlation with hearing threshold at supra-clinical frequencies (> 8 kHz), but not with tinnitus. *Hearing research* 2013; 295: 79–86. doi:10.1016/j.heares.2012.03.013
- [116] Luan Y, Wang C, Jiao Y, et al. Prefrontal-temporal pathway mediates the cross-modal and cognitive reorganization in sensorineural hearing loss with or without tinnitus: a multimodal MRI study. *Frontiers in Neuroscience* 2019; 13: 1-15 (Artikelnummer 222). doi:10.3389/fnins.2019.00222
- [117] Allan TW, Besle J, Langers DR, et al. Neuroanatomical alterations in tinnitus assessed with magnetic resonance imaging. *Frontiers in aging neuroscience* 2016; 8: 1-14 (Artikelnummer 221). doi:10.3389/fnagi.2016.00221
- [118] Cheng S, Xu G, Zhou J, et al. A multimodal meta-analysis of structural and functional changes in the brain of tinnitus. *Frontiers in human neuroscience* 2020; 14: 1-10 (Artikelnummer 28). doi:10.3389/fnhum.2020.00028
- [119] Krick CM, Grapp M, Daneshvar-Talebi J, et al. Cortical reorganization in recent-onset tinnitus patients by the Heidelberg Model of Music Therapy. *Frontiers in neuroscience* 2015; 9: 1-9 (Artikelnummer 49). doi:10.3389/fnins.2015.00049

- [120] Han Q, Feng Y, Liu D, et al. MRI analysis of regional homogeneity and gray matter structure in chronic subjective tinnitus. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology* 2018; 30–34. doi:10.13929/j.1003-3289.20170404
- [121] Cai W-W, Li Z-C, Yang Q-T, et al. Abnormal Spontaneous Neural Activity of the Central Auditory System Changes the Functional Connectivity in the Tinnitus Brain: A Resting-State Functional MRI Study. *Front Neurosci* 2019; 13: 1-13 (Artikelnummer 1314). doi:10.3389/fnins.2019.01314
- [122] Chen J, Fan L, Cai G, et al. Altered Amplitude of Low-Frequency Fluctuations and Degree Centrality in Patients with Acute Subjective Tinnitus: A Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *J Integr Neurosci* 2022; 21: 1-10 (Artikelnummer 116). doi:10.31083/j.jin2104116
- [123] Xie J, Zhang W, Bai Y, et al. Neural mechanisms of tinnitus: An exploration from the perspective of varying severity levels. *Brain Res Bull* 2025; 222: 1-9 (Artikelnummer 111250). doi:10.1016/j.brainresbull.2025.111250
- [124] Hu J, Xu J-J, Shang S, et al. Cerebral Blood Flow Difference Between Acute and Chronic Tinnitus Perception: A Perfusion Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Neurosci* 2021; 15: 1-10 (Artikelnummer 752419). doi:10.3389/fnins.2021.752419
- [125] Huggenberger S, Moser N, Schröder H, et al. *Neuroanatomie des Menschen*. Springer-Verlag; 2018
- [126] Trepel M, Dalkowski K. *Neuroanatomie : Struktur und Funktion*. 7. Aufl. Urban & Fischer Verlag GmbH & Co. KG; 2017
- [127] Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive neuroscience* 2000; 12: 1–47. doi:10.1162/08989290051137585
- [128] Mesulam M-M. From sensation to cognition. *Brain: a journal of neurology* 1998; 121: 1013–1052. doi:10.1093/brain/121.6.1013
- [129] Engineer ND, Riley JR, Seale JD, et al. Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature* 2011; 470: 101–104. doi:10.1038/nature09656
- [130] Eggermont JJ, Komiya H. Moderate noise trauma in juvenile cats results in profound cortical topographic map changes in adulthood. *Hearing research* 2000; 142: 89–101. doi:10.1016/s0378-5955(03)00074-1
- [131] Norena AJ, Tomita M, Eggermont JJ. Neural changes in cat auditory cortex after a transient pure-tone trauma. *Journal of neurophysiology* 2003; 90: 2387–2401. doi:10.1152/jn.00139.2003
- [132] Norena A, Eggermont J. Changes in spontaneous neural activity immediately after an acoustic trauma: implications for neural correlates of tinnitus. *Hearing research* 2003; 183: 137–153. doi:10.1016/s0378-5955(03)00225-9

- [133] Seki S, Eggermont JJ. Changes in spontaneous firing rate and neural synchrony in cat primary auditory cortex after localized tone-induced hearing loss. *Hearing research* 2003; 180: 28–38. doi:10.1016/s0378-5955(03)00074-1.
- [134] Langers DR, Kleine E de, Dijk P van. Tinnitus does not require macroscopic tonotopic map reorganization. *Frontiers in systems neuroscience* 2012; 6: 1-15 (Artikelnummer 2). doi:10.3389/fnsys.2012.00002
- [135] Basura GJ, Koehler SD, Shore SE. Bimodal stimulus timing-dependent plasticity in primary auditory cortex is altered after noise exposure with and without tinnitus. *Journal of neurophysiology* 2015; 114: 3064–3075. doi:10.1152/jn.00319.2015
- [136] Lanting C, De Kleine E, Van Dijk P. Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI. *Hearing research* 2009; 255: 1–13. doi:10.1016/j.heares.2009.06.009
- [137] Tzounopoulos T, Balaban C, Zitelli L, et al. Towards a mechanistic-driven precision medicine approach for tinnitus. *JARO* 2019; 20: 115–131. doi:10.1007/s10162-018-00709-9
- [138] De Ridder D, Vanneste S, Langguth B, et al. Thalamocortical dysrhythmia: a theoretical update in tinnitus. *Frontiers in neurology* 2015; 6: 1-13 (Artikelnummer 124). doi:10.3389/fneur.2015.00124
- [139] Kotak VC, Fujisawa S, Lee FA, et al. Hearing loss raises excitability in the auditory cortex. *Journal of Neuroscience* 2005; 25: 3908–3918. doi:10.1523/JNEUROSCI.5169-04.2005
- [140] Yang S, Weiner BD, Zhang LS, et al. Homeostatic plasticity drives tinnitus perception in an animal model. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011; 108: 14974–14979. doi:10.1073/pnas.1107998108
- [141] Mühlau M, Rauschecker JP, Oestreicher E, et al. Structural Brain Changes in Tinnitus. *Cerebral Cortex* 2006; 16: 1283–1288. doi:10.1093/cercor/bhj070
- [142] Chen Q, Lv H, Wang Z, et al. Outcomes at 6 months are related to brain structural and white matter microstructural reorganization in idiopathic tinnitus patients treated with sound therapy. *Human Brain Mapping* 2021; 42: 753–765. doi:10.1002/hbm.25260
- [143] Tai Y, Shahsavarani S, Khan RA, et al. An Inverse Relationship Between Gray Matter Volume and Speech-in-Noise Performance in Tinnitus Patients with Normal Hearing Sensitivity. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 2023; 24: 385–395. doi:10.1007/s10162-023-00895-1
- [144] Koops EA, De Kleine E, Van Dijk P. Gray matter declines with age and hearing loss, but is partially maintained in tinnitus. *Sci Rep* 2020; 10: 1-12 (Artikelnummer 21801). doi:10.1038/s41598-020-78571-0
- [145] Lee S-Y, Kim H, Lee JY, et al. Effects of Chronic Tinnitus on Metabolic and Structural Changes in Subjects With Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci* 2020; 12: 1-11 (Artikelnummer 594282). doi:10.3389/fnagi.2020.594282

- [146] Wei X, Lv H, Wang Z, et al. Neuroanatomical Alterations in Patients With Tinnitus Before and After Sound Therapy: A Voxel-Based Morphometry Study. *Frontiers in Neuroscience* 2020; 14: 1-8 (Artikelnummer 911). doi:10.3389/fnins.2020.00911
- [147] Conlon B, Hamilton C, Meade E, et al. Different bimodal neuromodulation settings reduce tinnitus symptoms in a large randomized trial. *Scientific reports* 2022; 12: 1-18 (Artikelnummer 10845). doi:10.1038/s41598-022-13875-x
- [148] Vanneste S, De Ridder D. Noninvasive and invasive neuromodulation for the treatment of tinnitus: an overview. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface* 2012; 15: 350–360. doi:10.1111/j.1525-1403.2012.00447.x
- [149] Sun W, Tang P, Liang Y, et al. The anterior cingulate cortex directly enhances auditory cortical responses in air-puffing-facilitated flight behavior. *Cell reports* 2022; 38: 1-21 (Artikelnummer110506). doi:10.1016/j.celrep.2022.110506
- [150] Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; 118: 279–306. doi:10.1093/brain/118.1.279
- [151] Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature reviews neuroscience* 2015; 16: 55–61. doi:10.1038/nrn3857
- [152] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of neuroscience* 2007; 27: 2349–2356. doi:10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007
- [153] Li W, Qin W, Liu H, et al. Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections. *Neuroimage* 2013; 78: 46–58. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.011
- [154] Goldberg II, Harel M, Malach R. When the brain loses its self: prefrontal inactivation during sensorimotor processing. *Neuron* 2006; 50: 329–339. doi:10.1016/j.neuron.2006.03.015
- [155] Boisgueheneuc F du, Levy R, Volle E, et al. Functions of the left superior frontal gyrus in humans: a lesion study. *Brain* 2006; 129: 3315–3328. doi:10.1093/brain/awl244
- [156] Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006; 103: 10046–10051. doi:10.1073/pnas.0604187103
- [157] Carpenter-Thompson JR, Schmidt S, McAuley E, et al. Increased frontal response may underlie decreased tinnitus severity. *PLoS One* 2015; 10: 1-12 (Artikelnummer e0144419). doi:10.1371/journal.pone.0144419
- [158] Chen Y-C, Liu S, Lv H, et al. Abnormal resting-state functional connectivity of the anterior cingulate cortex in unilateral chronic tinnitus patients. *Frontiers in Neuroscience* 2018; 12: 1-10 (Artikelnummer 9). doi:10.3389/fnins.2018.00009

- [159] Vanneste S, Byczynski G, Verplancke T, et al. Switching tinnitus on or off: An initial investigation into the role of the pregenual and rostral to dorsal anterior cingulate cortices. *NeuroImage* 2024; 297: 1-14 (Artikelnummer 120713). doi:10.1016/j.neuroimage.2024.120713
- [160] Aldhafeeri FM, Mackenzie I, Kay T, et al. Neuroanatomical correlates of tinnitus revealed by cortical thickness analysis and diffusion tensor imaging. *Neuroradiology* 2012; 54: 883–892. doi:10.1007/s00234-012-1044-6
- [161] Fuller T, Cima R, Langguth B, et al. Cognitive behavioural therapy for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2020: 1-155 (Artikelnummer CD012614). doi:10.1002/14651858.CD012614.pub2
- [162] Kreuzer PM, Lehner A, Schlee W, et al. Combined rTMS treatment targeting the anterior cingulate and the temporal cortex for the treatment of chronic tinnitus. *Scientific reports* 2015; 5: 1-10 (Artikelnummer 18028). doi:10.1038/srep18028
- [163] Vanneste S, Plazier M, Van de Heyning P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation frequency dependent tinnitus improvement by double cone coil prefrontal stimulation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2011; 82: 1160–1164. doi:10.1136/jnnp.2010.213959
- [164] De Ridder D, Joos K, Vanneste S. Anterior cingulate implants for tinnitus: report of 2 cases. *Journal of Neurosurgery* 2016; 124: 893–901. doi:10.3171/2015.3.JNS142880
- [165] Gong M, Han S, Shen Y, et al. Decoding tinnitus progression: neurochemical shifts in the anterior cingulate cortex revealed by magnetic resonance spectroscopy. *Frontiers in Neuroscience* 2025; 19: 1-9 (Artikelnummer 1551106). doi:10.3389/fnins.2025.1551106
- [166] Kuiper JJ, Lin Y-H, Young IM, et al. A parcellation-based model of the auditory network. *Hearing research* 2020; 396: 1-12 (Artikelnummer 108078). doi:10.1016/j.heares.2020.108078
- [167] De Ridder D, Vanneste S, Song J-J, et al. Tinnitus and the triple network model: a perspective. *Clinical and experimental otorhinolaryngology* 2022; 15: 205–212. doi:10.21053/ceo.2022.00815
- [168] Maudoux A, Lefebvre P, Cabay J-E, et al. Auditory resting-state network connectivity in tinnitus: a functional MRI study. *PloS one* 2012; 7: 1-9 (Artikelnummer e36222). doi:10.1371/journal.pone.0036222
- [169] Xiong B, Liu Z, Li J, et al. Abnormal Functional Connectivity Within Default Mode Network and Salience Network Related to Tinnitus Severity. *JARO: Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 2023; 453–462. doi:10.1007/s10162-023-00905-2
- [170] Pandey HR, Keshri A, Sinha N, et al. Auditory network plasticity in tinnitus across the adult lifespan: Insights from fMRI and structural connectivity. *Hearing Research* 2025; 1-9 (Artikelnummer 109406). doi:10.1016/j.heares.2025.109406

- [171] Maudoux A, Lefebvre P, Cabay J-E, et al. Connectivity graph analysis of the auditory resting state network in tinnitus. *Brain research* 2012; 1485: 10–21. doi:10.1016/j.brainres.2012.05.006
- [172] Stevens C, Walker G, Boyer M, et al. Severe tinnitus and its effect on selective and divided attention. *International journal of audiology* 2007; 46: 208–216. doi:10.1080/14992020601102329
- [173] Shen X, Pan H, Liu Y, et al. Central Abnormalities in Idiopathic Tinnitus With Mild Hearing Loss: Selective Attention and Preprocessing Dysfunction. *Brain and Behavior* 2026; 16: 1-12 (Artikelnummer e71308). doi:10.1002/brb3.71308
- [174] Pandey HR, Keshri A, Sinha N, et al. Limbic-Visual Disintegration and Salience-Control Specialization Characterize Tinnitus Network Topology. *European Journal of Neuroscience* 2026; 63: 1-12 (Artikelnummer e70417). doi:10.1111/ejn.70417
- [175] Rosenthal R. The file drawer problem and tolerance for null results. *Psychological bulletin* 1979; 86: 638–641. doi:10.1037/0033-2909.86.3.638
- [176] Ruigrok AN, Salimi-Khorshidi G, Lai M-C, et al. A meta-analysis of sex differences in human brain structure. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2014; 39: 34–50. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.12.004

8 Abkürzungsverzeichnis

ACC	anteriorer cingulärer Kortex
AES-SDM	Anisotropic Effect Size-Signed Differential Mapping
aINS	anteriore Insula
ALE	Activation Likelihood Estimation
AN	auditorisches Netzwerk
BIP	Bruttoinlandsprodukt
CMD	craniomandibuläre Dysfunktion
dACC	dorsaler anteriorer cingulärer Kortex
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, e.V.
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
FDA	US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (US Food and Drug Administration)
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomografie
FWHM	Full Width at Half Maximum
KVT	kognitive Verhaltenstherapie
MNI	Montreal Neurological Institute
MRT	Magnetresonanztomografie
MTG	mittlerer temporaler Gyrus
OFC	orbitofrontaler Kortex
pCC	posteriorer cingulärer Kortex
PFC	präfrontaler Kortex
ROI	Region of Interest
rTMS	repetitive transkranielle Magnetstimulation

SFG	superiorer frontaler Gyrus
sgACC	subgenualer anteriorer cingulärer Kortex
SN	Salienz-Netzwerk
STG	superiorer temporaler Gyrus
TF	Tinnitus-Fragebogen
TFCE	Threshold-Free Cluster Enhancement
THI	Tinnitus Handicap Inventory
TIV	totales intrakranielles Volumen
TQ	Tinnitus Questionnaire
VBM	voxelbasierte Morphometrie
VBP	voxelbasierte Physiologie

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei all jenen bedanken, die maßgeblich zum Gelingen dieser Promotionsarbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Timm Pöppl, für die engagierte und zuverlässige Betreuung meiner Dissertation. Seine stetige Erreichbarkeit sowie die unermüdliche, zeitnahe Beantwortung meiner Fragen haben den gesamten Promotionsprozess wesentlich erleichtert. Er war nicht nur fachlich eine große Unterstützung, sondern begegnete mir stets auf Augenhöhe und fand jederzeit motivierende Worte.

Mein Dank gilt außerdem Frau PD Dr. Veronika Vielsmeier, die sich freundlicherweise als Zweitgutachterin zur Verfügung gestellt hat.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Hoang Kim Nguyen für die umfassende Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken. Mein besonderer Dank gilt ihm zudem für die geduldige und verständliche Vermittlung der statistischen Grundlagen sowie die stets hilfreiche und zügige Korrespondenz.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken. Sie haben mich nicht nur während des gesamten Promotionsprozesses unterstützt, sondern mir bereits während des gesamten Studiums stets den Rücken freigehalten. Ohne ihren unerschütterlichen Glauben an mich wäre der erfolgreiche Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

10 Lebenslauf

11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Julia Schlögl, geboren am 22.07.2001 in Braunau am Inn, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, am 06.10.2026

(Unterschrift)