

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

Amplitudenmodulierte akustische Stimulation bei tonalem und noise-like Tinnitus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johannes Maximilian Arnds

2022

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

Amplitudenmodulierte akustische Stimulation bei tonalem und noise-like Tinnitus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Johannes Maximilian Arnds

2022

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Berthold Langguth

2. Berichterstatterin:

PD Dr. Veronika Vielsmeier

Tag der mündlichen Prüfung:

22.11.2022

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Es wird das generische Maskulinum verwendet, wobei beide Geschlechter gleichermaßen gemeint sind.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Zusammenfassung.....	6
1 Einleitung.....	7
1.1 Definition von Tinnitus.....	7
1.2 Klassifikation von Tinnitus.....	7
1.2.1 Subjektiver und objektiver Tinnitus.....	7
1.2.2 Zeitliche Einordnung.....	8
1.2.3 Schwere- und Kompensationsgrad.....	8
1.3 Epidemiologie.....	8
1.4 Ätiologie/Pathogenese.....	9
1.4.1 Deafferenzierung.....	9
1.4.2 Folgen der Deafferenzierung.....	10
1.5 Psychoakustische Charakteristika.....	12
1.5.1 Akustische Grundlagen.....	13
1.5.2 Wege der Hörbahn.....	14
1.5.3 Pure Tone und noise-like Tinnitus.....	15
1.6 Tinnitus als physiologisches Phänomen.....	16
1.7 Audiologische Grundlagen.....	16
1.8 Komorbiditäten.....	16
1.9 Therapie.....	17
1.9.1 Psychologischer Ansatz.....	17
1.9.2 Medikamentöse Behandlung.....	18
1.9.3 Elektromagnetische Verfahren.....	18
1.10 Akustische Stimulation bei chronischem Tinnitus.....	18
1.10.1 Kompensation des Hörverlustes.....	19
1.10.2 Tinnitusmasking.....	19
1.10.3 Residuale Inhibition.....	20
1.10.4 Pitch-matched Stimulation.....	21
1.10.5 Laterale Inhibition.....	23
1.11 Ziel der Arbeit.....	24
2 Material und Methoden.....	26

2.1	Studiendesign	26
2.2	Patientenkollektiv	26
2.3	Studienablauf	27
2.3.1	Fragebögen	27
2.3.2	Audiometrie	27
2.3.3	Matching I	28
2.3.4	Akustische Stimulation	29
2.3.5	Matching II	30
2.4	Verwendete akustische Stimuli	30
2.5	Verwendete Fragebögen	32
2.5.1	Tinnitus Sample Case History Questionnaire (TSCHQ)	32
2.5.2	Numerische Ratingskalen (NRS)	32
2.5.3	Tinnitus Handicap Inventory (THI)	33
2.5.4	Tinnitus-Fragebogen (TF)	33
2.5.5	Hyperakusis Inventar (HKI)	34
2.5.6	Visuelle Analogskala	34
2.5.7	Matchingbewertungsbogen	34
2.5.8	Stimulationsfragebogen	35
2.6	Technische Ausstattung	36
2.7	Statistische Auswertung	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Beschreibung der Stichprobe	37
3.1.1	Beschreibung der Gesamtstichprobe	37
3.1.2	Beschreibung der Fallgruppen „Tonal“ und „Noise-like“	39
3.2	Primäre Zielvariable: Tinnituslautstärke	40
3.2.1	Gesamtstichprobe	40
3.2.2	Fallgruppen Tonal und Noise-like	43
3.2.3	Geschlechterspezifische Unterschiede	46
3.2.4	Größte Unterdrückung	48
3.2.5	Bester Stimulus	48
3.3	Sekundäre Zielvariablen	49
3.3.1	Auswertung der VAS	49
3.4	Besonderheiten der Stichprobe	49
3.4.1	Studienabbrüche (Drop-Outs)	49

3.4.2	Ausschluss aus der Analyse	50
4	Diskussion	53
4.1	Stichprobe.....	53
4.1.1	Gesamtstichprobe	53
4.1.2	Fallgruppen Tonal und Noise-like.....	54
4.2	Primäre Zielvariable: Tinnituslautstärke	55
4.2.1	Gesamtstichprobe	55
4.2.2	Fallgruppen Tonal und Noise-like.....	59
4.2.3	Sonderfälle	66
4.2.4	Geschlechterspezifische Unterschiede	67
4.2.5	Fälle der residualen Verstärkung.....	68
4.3	Sekundäre Zielvariablen.....	71
4.3.1	Fragebögen	71
4.4	Limitationen und Ausblick.....	72
4.5	Fazit.....	74
5	Literaturverzeichnis.....	76
6	Anhang	84
6.1	Emotionale Bewertung	84
6.2	Graphische Darstellung der einzelnen Stimulationen der Fallgruppen.....	87
6.3	Geschlechtervergleich	88
6.3.1	Alter.....	88
6.3.2	Tinnitustyp	89
6.4	Post-hoc Test (Tukey-korrigiert) der unabhängigen Variable Zeit und Stimulus....	91
6.5	Multiple Quality of Tinnitus Questionnaire (MQTQ).....	91
6.5.1	Auswertung des MQTQ	92
6.5.2	Diskussion des MQTQ	92
6.6	Anschreiben.....	93
6.7	Aufklärung	96
6.8	Einverständniserklärung.....	98
6.9	„Multiple Quality of Tinnitus Questionnaire“ MQTQ.....	99
6.10	Stimulationsfragebogen.....	103
	Eidesstattliche Erklärung.....	104
	Danksagung.....	105
	Lebenslauf	106

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bildliche Darstellung akustischer Begrifflichkeiten	14
Abbildung 2: Ablauf der Untersuchung in chronologischer Reihenfolge.....	27
Abbildung 3: Spektrogramme der verwendeten akustischen Stimuli	31
Abbildung 4: Bewertung der Stimuli bezüglich der Valenz und des Arousals.....	35
Abbildung 5: Flussdiagramm zur Zusammensetzung der analysierten Stichprobe	37
Abbildung 6: Hörschwellenaudiometrie der Gesamtstichprobe	39
Abbildung 7: Tinnitusunterdrückung aller Stimulationen	41
Abbildung 8: Tinnitusunterdrückung der Gesamtstichprobe	42
Abbildung 9: Tinnitusunterdrückung der Fallgruppen.....	43
Abbildung 10: Effekttendenzen der Stimuli auf die Fallgruppen	44
Abbildung 11: Tinnitusunterdrückung der Stimuli auf die Fallgruppen.....	45
Abbildung 12: Tinnitusunterdrückung der beiden Geschlechter.	47
Abbildung 13: Bester Stimulus pro Proband.....	48
Abbildung 14: Visuelle Analogskala	49
Abbildung 15: Emotionale Bewertung der einzelnen Stimuli	84
Abbildung 16: Bewertung des Arousals durch die Fallgruppen	85
Abbildung 17: Bewertung der Valenz durch die Fallgruppen	86
Abbildung 18: Tinnitusunterdrückung aller Stimulation der Fallgruppen.....	87
Abbildung 19: Tinnitusunterdrückung von Männern und Frauen gleichen Alters	89
Abbildung 20: Tinnitusunterdrückung von Männern und Frauen mit noise-like-Tinnitus.....	90

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wesentliche Merkmale der Gesamtstichprobe.....	38
Tabelle 2: Wesentliche Merkmale der Fallgruppen	40
Tabelle 3: Dreifaktorielle Varianzanalyse von Hauptfaktoren	43
Tabelle 4: Zweifaktorielle Varianzanalysen Fallgruppen	46
Tabelle 5: Wichtige Parameter der Akkumulationsfälle	51

Zusammenfassung

Die Erforschung von akustischer Stimulation von Probanden mit chronischem Tinnitus bietet zum einen die Möglichkeit ein tieferes Verständnis von Tinnitus zu erlangen, zum anderen derzeitige Therapiemöglichkeiten zu erweitern. Sowohl bildgebende Verfahren als auch elektrophysiologische Untersuchungen legen nahe, dass es einen pathophysiologischen Unterschied zwischen tonalem und noise-like (aus dem Englischen „noise“ für Rauschen oder Geräusch) Tinnitus gibt. Da man davon ausgeht, dass ein Sinuston bei Probanden mit tonalem Tinnitus im Bereich der Tinnitusfrequenz die größtmögliche residuale Inhibition (RI) hervorruft, ist es ein vielversprechender Ansatz auch Probanden mit noise-like Tinnitus mit einem Geräusch zu stimulieren, das ihrem Tinnitus am nächsten kommt.

Deswegen wurden in dieser Studie für Probanden mit noise-like Tinnitus Stimuli auf Basis des Weißen Rauschens erstellt, die in ihrer Bandweite und Centerfrequenz so weit wie möglich dem individuellen Tinnitus des jeweiligen Probanden glichen. Da sich in vergangenen Studien ein Trend abzeichnete, dass amplitudenmodulierte Stimuli unter Umständen eine größere residuale Inhibition nach sich ziehen, wurde dieses Schmalbandrauschen mit 10 Hz und 40 Hz Amplitudenmodulation sowie unmoduliert präsentiert. Als Kontrollstimuli sollte das Weiße Rauschen mit den analogen Modulationen dienen. Als weiterer Kontrast wurde ein Schmalbandrauschen auf Höhe der Tinnitusfrequenz mit Lautstärke auf Minimum Masking Level (MML) präsentiert.

Als Kontrollgruppe dienten Probanden mit tonalem Tinnitus. Auch diesen wurden die oben genannten akustischen Stimuli präsentiert. Die Stimuli mit Schmalbandrauschen hatten dabei als Centerfrequenz die Tonhöhe des Tinnitus' und eine feste Filterbandbreite.

Die für die akustische Stimulation verwendeten sieben Stimuli wurden für jeweils drei Minuten präsentiert. Im Anschluss wurde die Tinnituslautstärke im zeitlichen Verlauf erfasst. Die Studie bestätigte das Potential von Stimuli auf Basis des Weißen Rauschens RI auszulösen. Den Trend, dass amplitudenmodulierte, akustische Stimuli zu einer größeren, residualen Inhibition führen, konnte bezüglich Stimuli auf Basis des Weißen Rauschens in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zeigten einen signifikanten Unterschied der RI für die beiden Fallgruppen „Tonal“ (n=15) und „Noise-like“ (n=14) direkt nach Stimulationsende. Auch bei vorliegender, unterschiedlicher Geschlechterverteilung der beiden Fallgruppen, kann dies auf ein besseres Ansprechverhalten bezüglich akustischer Stimulation mit Stimuli auf Basis des Weißen Rauschens hindeuten. Dies stellt einen weiteren Schritt in Richtung individualisierter, akustischer Tinnitustherapie dar.

1 Einleitung

1.1 Definition von Tinnitus

Tinnitus stellt einen oft benutzten Begriff dar und allgemein beschreibt dieser in der medizinischen Fachsprache ein Ohr- oder Kopfgeräusch, unabhängig von dessen Ursache. Das Wort stammt vom lateinischen Verb „tinnire“ und bedeutet übersetzt „klingeln“ (1).

1.2 Klassifikation von Tinnitus

1.2.1 Subjektiver und objektiver Tinnitus

Der subjektive Tinnitus ist die häufigste Form des Tinnitus' und besteht aus einer breiten Gruppe verschiedener Geräusch- oder Tonwahrnehmungen, die durch abnorme, neuronale Aktivität im Nervensystem erzeugt werden. Diese Aktivität entsteht nicht durch Schallaktivierung der sensorischen Zellen in der Cochlea. Der subjektive Tinnitus ist ein Phantomgeräusch, bei dem die Betroffenen Töne oder Geräusche in Abwesenheit einer entsprechenden Schallquelle wahrnehmen (2). Der subjektive Tinnitus wird von manchen Autoren als Symptom beschrieben, dessen Ursachen vielfältig sind und meist mit einem Hörverlust einhergehen (2).

Wie bereits beschrieben setzt sich der subjektive Tinnitus aus einer großen Bandbreite verschiedener Sensationen zusammen. Die meisten Betroffenen nehmen den Tinnitus als hohen, klaren Ton wahr, andere beschreiben ein Gemisch aus Tönen oder ein breit- oder schmalbandiges Rauschen (3). In eigenen Untersuchungen hat Goebel die Tinnitusfrequenz bestimmt. Diese ergaben, dass etwa 70 % der ermittelten Frequenzen über 3000 Hz lagen (4).

Vom subjektiven Tinnitus, den nur der Betroffene selbst wahrnimmt, ist der objektive Tinnitus abzugrenzen. Unter objektivem Tinnitus versteht man ein tatsächliches Geräusch, das im Körper des Betroffenen erzeugt und zum Ohr weitergeleitet wird. Er ist somit „objektivierbar“ und kann in vielen Fällen akustisch gemessen werden. Ursachen für einen objektiven Tinnitus sind zum Beispiel Strömungsgeräusche der Blutbahn, die unter anderem durch Anomalien der Gefäße oder Tumorerkrankungen, die Blutgefäße einengen, ausgelöst werden können. Aber auch Spasmen der Mittelohrmuskeln können Geräusche erzeugen, die vom Ohr auditorisch wahrgenommen werden (4).

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem subjektiven, chronischen Tinnitus und wird im weiteren Verlauf vereinfacht als Tinnitus ohne die genaue Differenzierung bezeichnet.

1.2.2 Zeitliche Einordnung

Wie viele Erkrankungen, kann man auch den Tinnitus in eine akute und eine chronische Form unterteilen. Besteht der Tinnitus für mehr als drei Monate spricht man nach aktueller Leitlinie von chronischem Tinnitus. Diese Abgrenzung ist durch Verlauf und Wahl der Therapie begründet (5).

1.2.3 Schwere- und Kompensationsgrad

Um den Leidensdruck und die Einschränkung im alltäglichem Leben zu erfassen und eine Therapieindikation stellen zu können, haben sich in der Praxis die Einteilung des Schweregrades nach Biesinger et al. 1998 (6) und der auch in dieser Studie angewandte Tinnitus-Fragebogen (TF) bewährt (7, 8).

Beide Einteilungen in jeweils vier Schweregrade lassen sich des Weiteren in kompensiert (Grad 1 und 2) und dekompenziert (Grad 3 und 4) abstufen (8). In diesem Sinne nimmt ein Patient mit einem kompensierten Tinnitus das Ohrgeräusch zwar wahr, es besteht allerdings wenig bis kein Leidensdruck und auch die Lebensqualität ist wenig bis gar nicht eingeschränkt. Bei einem Patienten mit einem dekompenzierten Tinnitus besteht wiederum sowohl ein hoher Leidensdruck als auch eine Einschränkung der Lebensqualität (8).

1.3 Epidemiologie

Studien zur Prävalenz von Tinnitus führten bisher zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. In den Studien wurden oft keine einheitlichen Kriterien oder Definitionen für den Tinnitus verwendet. Folglich ist die Streuung der Prävalenzschätzungen breit. Die Studienergebnisse zeigten, dass die Prävalenzrate in der erwachsenen Bevölkerung meist zwischen 10 und 15 % liegt (9). In vielen dieser Studien zur Prävalenz wurde nach Tinnitus gefragt, der länger als 5 Minuten anhält (10).

Für die Definition des in Abschnitt 1.2.2 beschriebenen chronischen, subjektiven Tinnitus liegt die Dauer jedoch bei mindestens drei Monaten. Diese Definition wurde in einer großen amerikanischen Umfrage (n=99.435) angewandt und es gaben 5,4 % der befragten über 20-Jährigen an, die letzten 3 Monate durchgehend an Tinnitus zu leiden (11).

Zur Prävalenz von Tinnitus in Deutschland wurde von der Deutschen Tinnitusliga 1999 eine Telefonumfrage durchgeführt. Von den 3.049 Befragten, mit einem Mindestalter von 10 Jahren, gaben 24,9 % an, im Moment an Tinnitus zu leiden oder diesen bereits einmal erlebt zu haben.

3,9 % der Befragten hatten den Tinnitus zum Zeitpunkt der Erhebung und 3,6 % gaben an, dass dieser schon seit mehr als drei Monaten anhalte (12).

Zur Inzidenz von Tinnitus gibt es eine aktuelle Kohortenstudie aus England. Es wurden 4,7 Millionen Einwohner im Alter von unter 85 Jahren berücksichtigt. Es ergab sich eine Inzidenz von 5,4 Fällen auf 10.000 Patientenjahre. Dabei handelte es sich um Fälle, die entweder mit der Erstdiagnose Tinnitus aus dem Krankenhaus entlassen wurden oder erstmals ambulant mit Tinnitusbeschwerden behandelt wurden und innerhalb von 28 Tagen zur medizinischen Follow-Up-Untersuchung kamen (13).

Bisherige Untersuchungen zeigten, dass die Prävalenz von Tinnitus mit dem Alter ansteigt (2). Bei einer Umfrage des National Center for Health Statistics in den USA im Jahr 1996 gaben 1 % der Befragten unter 45 Jahren an, an Tinnitus zu leiden, wohingegen es bei den über 65-Jährigen 9 % waren (14). In den meisten Studien finden sich höhere Prävalenzwerte bei Männern als bei Frauen (10).

In Zeiten des demografischen Wandels ist in diesem Zusammenhang auf eine steigende Belastung unseres Gesundheitssystems hinzuweisen, die bereits zum jetzigen Zeitpunkt nicht zu unterschätzen ist (15, 16).

1.4 Ätiologie/Pathogenese

Obwohl in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte in der Erforschung von Tinnitus gemacht wurden, sind noch viele Aspekte und Fragen ungeklärt. Der derzeitige Wissensstand über die neuronalen Korrelate von Tinnitus beruhen größtenteils auf Tierversuchen, psychoakustischen Messungen am Menschen und bildgebenden Verfahren (17).

1.4.1 Deafferenzierung

Tinnitus kann aus verschiedenen pathologischen Veränderungen des konduktiven Hörapparates oder entlang der gesamten Hörbahn entstehen, angefangen vom Cortiorgan über den Hörnerv bis hin zum auditorischen Kortex (18).

Periphere Läsionen der Hörbahn führen dazu, dass in den zugehörigen kortikalen Arealen weniger Informationen erhalten werden. Dies wird auch als Deafferenzierung beschrieben. In den meisten Fällen entwickelt sich diese als Folge eines Schadens in der Cochlea, also im Innenohr. Die Gründe dafür können verschieden sein und reichen vom Knalltrauma über Altersschwerhörigkeit und Hörsturz bis hin zu ototoxischen Medikamenten (19). Virale Infektionen, wie

zum Beispiel durch Herpes Zoster, die einen Hörverlust verursachen können, sowie eine Kompression des Hörnervs durch Tumore, wie das Akustikusneurinom, gelten als weitere Ursachen für Tinnitus (18). Neben der Schädigung des Innenohres und des Hörnervs kann auch eine chronische Otitis media zu einem Tinnitus führen. Hier werden im Lauf der Zeit die Gehörknöchelchen beeinträchtigt oder gar zerstört. Oftmals klingt der Tinnitus infolgedessen wie ein breitbandiges Rauschen (20).

Traumatische Ereignisse können durch unterschiedliche Mechanismen zu Tinnitus führen. So entwickeln bis zu 53 % der Patienten, die an den Folgen eines Schädel-Hirn-Traumas leiden, Tinnitus (21).

Die meisten Fälle von Tinnitus liegt ein Hörverlust vor. So konnte eine Studie aus England den Zusammenhang zwischen Tinnitus und einem Hörverlust im Bereich von 4000 Hz darlegen (22, 23). Die Tonlage des Tinnitus' entspricht in vielen Fällen dem Bereich des größten Hörverlustes (24). So kann zum Beispiel ein Knalltrauma, das zu einem einseitigen Hörverlust mit größtem Schaden im Bereich der Frequenz von 4000 Hz führt, einen Tinnitus auf gleicher Seite mit ähnlicher Frequenz zur Folge haben (25). Allerdings ist der Zusammenhang zwischen Hörverlust und Tinnitus nicht zwingend. Nicht jeder mit Hörverlust entwickelt Tinnitus und nicht jeder mit Tinnitus hat einen entsprechenden Hörverlust in der audiometrischen Untersuchung (19). Als ein Grund für Letzteres wird diskutiert, dass nicht jede Deafferenzierung zu einem in der Audiometrie messbaren Hörverlust führt (19).

1.4.2 Folgen der Deafferenzierung

Inzwischen wird Tinnitus nicht mehr als ausschließliche Pathologie der Cochlea angesehen, sondern als komplexe Störung des Gehirns, die neuronale Veränderungen in verschiedenen Stationen der Hörbahn bis hin zum auditorischen Kortex umfasst (25). Der genaue Mechanismus, wo und wie der Tinnitus erzeugt wird, ist bisher noch nicht abschließend geklärt.

Nach aktueller Auffassung führt ein cochlearer Schaden zu einem erniedrigten neuronalen Output von der Cochlea zum zentralen auditorischen System (26). Dieser erniedrigte Output kann als verringerte Amplitude des Gesamaktionspotentials des Hörnervs in Tierversuchen detektiert werden (27). Die Ergebnisse aus weiteren Tierversuchen zeigten, dass ein cochlearer Schaden durch akute Lärmeinwirkung zu einer verringerten Sensitivität und Spontanaktivität im Nucleus cochlearis führt (28). In einem weiteren Experiment wurde gezeigt, dass diese verringerte Aktivität nach einem längerem Zeitraum in eine erhöhte Aktivität übergeht, bevorzugt in

denjenigen Arealen des dorsalen Nucleus cochlearis, die vom herbeigeführten Hörschaden besonders stark betroffen waren (29). Es gibt Hinweise, dass diese erhöhte Aktivität Folge einer Kompensation durch Änderung in der neuronalen Inhibition mittels GABA- oder Glycinausschüttung ist. Dieser Regulierungsprozess wird mit einer veränderten Balance zwischen Exzitation und Inhibition in Verbindung gebracht (30).

Ein Phänomen, das in Zusammenhang mit Hörverlust und damit gehäuft mit Tinnitus auftritt, ist die tonotop Reorganisation. Der primär auditorische Kortex ist tonotop gegliedert, die verschiedenen Tonhöhen sind also bestimmten Arealen zugeordnet. Wenn durch einen Hörverlust in bestimmten Frequenzbereichen weniger Information ankommt, reagieren die betroffenen Neurone infolgedessen auf benachbarte Frequenzen, die noch ausreichend Signal erhalten. Dies führt zur Überrepräsentation der Frequenzen an den Grenzen zum Hörverlust (31). Die Vermutung, dass dadurch die Aktivität der überrepräsentierten Grenzfrequenzen steigt und das Tinnitussignal an jenen Grenzfrequenzen entsteht, wird durch Studien infrage gestellt, die die Tinnitussfrequenz gehäuft im Bereich des größten Hörverlustes sehen und nicht an dessen Grenzen (24, 26).

Als Folge der reduzierten, afferenten Aktivität aus der Cochlea, wird angenommen, dass eine Verstärkung von Signalen stattfindet, also ein „increase in central Gain“ vorliegt (26). Es wird argumentiert, dass dieser gesteigerte Gain und die veränderte Aktivität in den verschiedenen Stationen der Hörbahn im Zusammenhang mit neuronaler Plastizität stehen (32). Neuronale Plastizität ist die Fähigkeit des Nervensystems seine Funktion auf der Basis von Erfahrungen anzupassen (33). Die Aktivierung dieser Umstrukturierung kann eine Anpassung auf veränderte Umstände, wie Schäden in einem Teil des Gehirns oder des Rückenmarks, ermöglichen (18). Beispiele für die Anpassung sind die Regulierung der Exzitabilität oder Änderungen in den Synapsen der Nervenzellen (34). Der Entzug von afferenten Informationen oder Signalen (Input) ist einer der stärksten Faktoren, die die neuronale Plastizität begünstigen (35). Es wird diskutiert, dass diese Anpassungsmechanismen jedoch nicht immer vorteilhaft sind, sondern auch zu Hyperaktivität in sensorischen Systemen des Gehirns führen können und im Zusammenhang mit Tinnitus, Parästhesien und neuropathischen Schmerzen stehen (33). In Bezug auf Tinnitus wird angenommen, dass diese Mechanismen in den aufsteigenden Anteilen der Hörbahn dazu beitragen sollen ein gewisses Maß an Aktivität aufrechtzuerhalten, trotz der Deafferenzierung durch periphere Läsion (36).

Infolge der neuronalen Plastizität soll es zu einer erhöhten Feuerrate im auditorischen Kortex kommen. Im tonotop gegliederten, auditorischen Kortex ist zudem eine erhöhte neuronale Synchronität in denjenigen Bereichen zu beobachten, die von der Deafferenzierung betroffen sind.

Zur Diskussion steht, ob eine verringerte „feed-forward Inhibition“ zu dieser erhöhten Synchronität beiträgt (37). Die feed-forward Inhibition führt physiologischer Weise zu einer verzögerten Hemmung der Nervenzelle nach Erregung durch einen akustischen Reiz (38). Dieser Mechanismus scheint im ZNS eine stabilisierende Funktion einzunehmen und die tonotopie Gliederung des auditorischen Kortex aufrechtzuerhalten (38). Bei vorliegendem Hörverlust werden die Nervenzellen durch Deafferenzierung seltener erregt und die Regulierung durch feed-forward Inhibition ist verringert. Dies führt möglicherweise zu einer erhöhten Erregbarkeit für laterale Verbindungen zwischen den Nervenzellen, denen eine hohe Plastizität zugeschrieben wird (38).

Folgen der Umstrukturierung bei Personen mit Tinnitus im Vergleich zu Personen ohne Tinnitus sind in verschiedenen bildgebenden Verfahren zu erkennen. Diese strukturellen Veränderungen umfassen auditorische und limbische Strukturen. Allerdings ist bisher nicht klar, ob diese veränderten Aktivitäten in bestimmten Arealen die Ursache für den Tinnitus sind oder nur Folgen der Deafferenzierung darstellen (26). Neben den bereits beschriebenen neuronalen Änderungen gibt es noch andere Korrelate im auditorischen Kortex (25). Viele Messungen über EEG und MEG haben gezeigt, dass die Alpha-Aktivität (8-12 Hz) von Tinnitusbetroffenen geringer ist als bei Personen ohne Tinnitus. Des Weiteren ist bei Patienten mit Tinnitus die Aktivität der langsamen Delta- und Theta-Wellen (1-6 Hz) sowie die Gamma-Wellen (>30 Hz) erhöht (25). EEG-Studien zeigten einen positiven Zusammenhang zwischen subjektiver Tinnituslautstärke auf der visuellen Analogskala und der Gamma-Aktivität (25).

1.5 Psychoakustische Charakteristika

Wie in Abschnitt 1.2.1 beschrieben, kann der Tinnitus verschiedene Klangcharakteristika entsprechen. Die häufigsten sind ein klarer Ton einer einzelnen Frequenz („pure tone“=PT), ein mehr oder weniger schmales Rauschen („narrow band noise“=NBN) oder ein „Weißes Rauschen“ („white noise“=WN), das sich über einen sehr großen Frequenzbereich erstreckt (vgl. Abschnitt 1.5.1). Im Zusammenhang mit diesen psychoakustischen Charakteristika werden nun im Abschnitt 1.5.2 die Wege der Hörbahn beschrieben und im Abschnitt 1.5.3 die Verbindung zu psychoakustischen Charakteristika hergestellt.

1.5.1 Akustische Grundlagen

Wird ein Gegenstand in Schwingung versetzt, führt dies im angrenzenden Medium zu Druckschwankungen, die sich über dieses Medium ausbreiten. So versetzt zum Beispiel eine Stimmgabel, die umgebende Luft in Schwingung. Dabei kann die Frequenz dieser Schwingungen pro Sekunde in Hertz (Hz) angegeben werden. Im Ohr wird die Frequenz dieser Schwingung analysiert und es entsteht die Wahrnehmung eines bestimmten Tones mit einer entsprechenden Tonhöhe.

Die Intensität oder die Lautstärke, mit der dieser Ton wahrgenommen wird, ergibt sich über den Schalldruck, den die Schwingung erzeugt. Dieser kann über die logarithmische Umrechnung als Schalldruckpegel in Dezibel (dB) angegeben werden. Ein Ton kann folglich durch seine Frequenz, also den Schwingungen pro Sekunde, und seiner Druckamplitude charakterisiert werden (39). Wenn man die Amplitude des Tones, kontinuierlich und wiederkehrend variiert, werden die Töne abwechselnd als leise und laut wahrgenommen. Man nennt dies auch Amplitudenmodulation (AM). Wie schnell diese Schwankungen in der Sekunde auftreten, kann als Modulationsfrequenz der Amplitude in Hertz (Hz) angegeben werden. So wird ein Ton mit 10 Hz Amplitudenmodulation zehnmal in der Sekunde bis zu einem gewissen Modulationsgrad leiser und anschließend wieder lauter.

Im Gegensatz zu einem Ton, der durch nur eine Tonhöhe, also einer Frequenz, charakterisiert ist, besteht ein Klang aus mehreren Teiltönen. Ein Geräusch wiederum besteht nicht aus wenigen, klar definierten Teilfrequenzen. Es ist durch ein kontinuierliches Spektrum an Frequenzen mit unterschiedlicher Amplitude der einzelnen Frequenzen charakterisiert, die sich auch zeitlich verändern (39).

Ein Sonderfall davon ist das Weiße Rauschen. Hier wird über den gesamten Hörbereich ein gleichmäßiges, kontinuierliches Frequenzspektrum mit gleicher Amplitude und statisch schwankender Phasenlage geschaffen, wahrzunehmen als höhenbetontes, gleichmäßiges Geräusch (39).

Ein sogenanntes Schmalbandrauschen entsteht, wenn man das Weiße Rauschen durch einen schmalen Bandpassfilter moduliert. Das bedeutet, dass nur ein gewisses Frequenzband diesen Filter passieren kann. Dieser Bandpassfilter ist durch seine Mittelfrequenz (im Weiteren als Centerfrequenz bezeichnet) und seine Filterbandbreite charakterisiert (39).

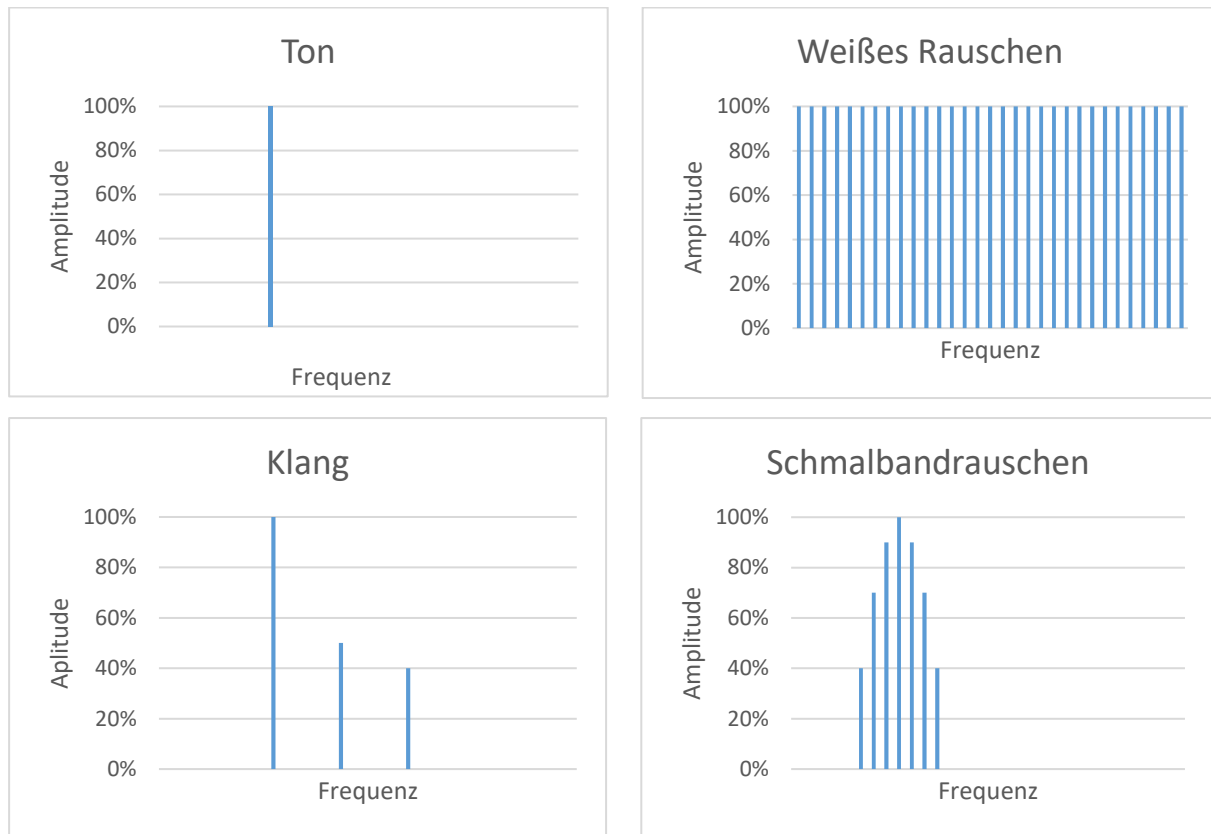


Abbildung 1: Bildliche Darstellung akustischer Begrifflichkeiten

1.5.2 Wege der Hörbahn

In der Cochlea wird die neuronale Information über Rezeptoren erzeugt. Von hier gelangen die Signale über den Hörnerv in den Nucleus cochlearis. Nun gibt es zwei verschiedene aufsteigende Wege vom Nucleus cochlearis zum auditorischen Kortex. Die einen sind die klassischen oder lemniscalen Wege, die anderen sind die nicht-klassischen oder extralemniscalen Wege (40). Während viel über die klassischen Wege und ihren Verlauf erforscht ist, weiß man über die Physiologie der nicht-klassischen Wege nur wenig. Allerdings geht man davon aus, dass die Nervenzellen der nicht-klassischen Wege nicht so trennscharf und fein abgestimmt sind, wie die der klassischen Wege.

Die Neurone der klassischen Wege der Hörbahn stehen in direkter Verbindung zum primären auditorischen Kortex (41). Die Neuronen der nicht-klassischen Wege projizieren über den hinteren Anteil des Thalamus in sekundäre und höhere Cortexareale. Sie leiten neben dem beschriebenen auditorischen Inputs auch Informationen anderer Modalitäten, wie visuelle oder somatosensorische Informationen weiter (41). Auch die Amygdala und der Assoziationsareale sollen hierdurch Afferenzen erhalten (41). Diese Umstände können zu Interaktionen zwischen ver-

schiedenen Modalitäten auf den Tinnitus führen (40). Derartige Interaktionen können bei Kindern vorkommen, für Erwachsene ohne Tinnitus werden sie als untypisch erachtet (42). Allerdings zeigen sich diese Interaktionen bei manchen erwachsenen Personen mit Tinnitus, was vermuten lässt, dass die nicht-klassischen Wege in manchen Fällen mit dem Tinnitus in Verbindung stehen (18). So ist die temporomandibuläre Dysfunktion mit der Entstehung und der Persistenz von Tinnitus assoziiert. Ein Grund dafür kann sein, dass der dorsale Anteil des Nucleus cochlearis somatosensorische Informationen aus verschiedenen Quellen bezieht. Er erhält Afferenzen vom Nervus trigeminus und vom Rückenmarksegment C2 (19).

1.5.3 Pure Tone und noise-like Tinnitus

Wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, unterscheiden sich die klassischen und die nicht-klassischen Wege der Hörbahn in der Trennschärfe. So sind die nicht-klassische Wege weniger tonotop als die klassischen (43). Außerdem feuern die Neuronen des nicht-klassischen Systems überwiegend im Burst-Modus, also in einer Reihe von zeitnahen Potentialen gefolgt von einer Periode ohne Potential. Die Neurone des klassischen Systems dahingegen feuern mit einzelnen Erregungen, die in einem gewissen Abstand zueinander liegen. Dies wird als tonische Erregung bezeichnet (43). Basierend auf den Unterschieden der beiden Systeme wird vermutet, dass der WN-Tinnitus mit synchroner Burst-Hyperaktivität im nicht-klassischem System assoziiert sei. Der PT-Tinnitus steht eher in Verbindung mit erhöhter tonischer Aktivität im klassischen System. Der NBN-Tinnitus könnte mit einer Aktivierung beider Systeme zusammenhängen (44).

Unterstützt wird diese Ansicht von Studien unter Zuhilfenahme transkranieller Magnetstimulation (TMS). Es konnte gezeigt werden, dass eine Burst-Stimulation bei Probanden mit noise-like Tinnitus eine größere Suppression des Tinnitus' zur Folge hat als eine tonische Stimulation. Bei Probanden mit tonalem Tinnitus war die Suppressionsstärke der beiden Stimulationsarten ähnlich groß (44). Im EEG zeigten sich Unterschiede zwischen Probanden mit tonalem und noise-like Tinnitus lateral frontopolar (Brodmann-Areal 10), im Bereich des posterioren Cingulum und parahippocampal für Delta-, Beta- und Gamma-Frequenzbänder (45). Diese pathophysiologischen Unterschiede legen die Wichtigkeit einer Unterteilung der beiden Tinnitusarten nahe.

Ergebnisse einer aktuellen Studie aus den Niederlanden, die versuchte eine große Stichprobe (n=1607) anhand verschiedener Merkmale in Subgruppen zu unterteilen, ergaben die Häufig-

keiten 44,5 % für tonalen Tinnitus, 44,1 % für noise-like Tinnitus und 11,4 % für andere Beschreibungen (46). In einer Auswertung audiologischer Daten teilten Schecklmann et al. Probanden mit Tinnitusfrequenz < 8kHz in pure tone, narrow band und broad band noise Tinnitus ein. Die Variable n steht hierbei für die ausgewertete Anzahl der Ohren mit Tinnitus bei einer Stichprobe, die Patienten mit ein- und beidseitigem Tinnitus enthielt. Bei n=486 ergaben sich Anteile von 70,0 % für den pure tone Tinnitus, 23,7 % für den narrow band noise Tinnitus und 6,4 % für den broad band noise Tinnitus (24).

1.6 Tinnitus als physiologisches Phänomen

Tinnitus kann jedoch auch bei Hörgesunden physiologischer Weise auftreten. Bei einem Experiment verbrachten 80 junge Probanden mit normalem Hörvermögen jeweils fünf Minuten in einem schallisolierten Raum. 94 % gaben an in dieser Zeit mindestens ein Geräusch ähnlich eines Tinnitus‘ wahrgenommen zu haben (47). Allerdings stellt dies ein kurzzeitiges und reversibles Phänomen dar (47).

1.7 Audiologische Grundlagen

Die Acufenometrie beschreibt ein audiologisches Vorgehen um bestimmte Parameter des Tinnitus‘ zu erfassen (48). Es beinhaltet das sogenannte Pitch-matching (vgl. Unterabschnitt 1.10.4.1), die Ermittlung der subjektiven Intensität beziehungsweise Lautstärke (vgl. Abschnitt 2.3.3), die Möglichkeit den Tinnitus mittels bestimmter akustischer Stimuli zu maskieren (vgl. Abschnitt 1.10.2) und die Messung und Beurteilung einer möglichen residualen Inhibition (vgl. Abschnitt 1.10.3).

1.8 Komorbiditäten

In Kapitel 1.4 wurde bereits beschrieben, welche Prozesse nach aktueller Auffassung zur Wahrnehmung von Tinnitus führen. Im Folgenden soll darauf eingegangen werden, wie die Betroffenen auf den Tinnitus reagieren und mit welchen Komorbiditäten Tinnitus einhergehen kann (8). Tinnitus kann bei Betroffenen zu Beeinträchtigungen in verschiedenen Reaktionssystemen führen. Bei Patienten mit Tinnitus ist häufig eine Beeinträchtigung des kognitiv-emotionalen Reaktionssystems zu beobachten. Als Folge können Konzentrationsstörungen, Resignation, dysfunktionale Gedanken, fehlendes Selbstwert- oder Hilflosigkeitsgefühl auftreten. In Bezug auf das Verhalten besteht ein Zusammenhang mit sozialem Rückzug, Isolierung, Vermeidungsverhalten und Beziehungsstörungen. Es können auch körperliche Reaktionen auftreten, wie zum

Beispiel Ein- oder Durchschlafstörungen, Muskelverspannungen im Bereich der Halswirbelsäule oder Bruxismus. Da Tinnitus oftmals mit Hörverlust einhergeht, kann dies zu Kommunikationsstörungen führen. Auch Hyperakusis tritt gehäuft mit Tinnitus auf (8). Der Tinnitus kann bei Betroffenen psychiatrische oder psychosomatische Komorbiditäten induzieren oder bei prä-existenten, kompensierten Komorbiditäten zu einer Dekompensation führen.

Bei Patienten mit Tinnitus ist eine erhöhte psychische Komorbidität zu beobachten. So ist zum Beispiel die Prävalenz von depressiven Störungen bei Menschen, die von Ohrgeräuschen berichten, erhöht (49). Dem Zusammenhang zwischen Tinnitus und Depression liegt vermutlich die Beteiligung des limbischen Systems zugrunde (50). Die Prävalenz der folgenden psychischen Komorbiditäten bei Patienten mit Ohrgeräuschen liegt bei ca. 18–39 % für depressive Störungen, 8–34 % für somatoforme Störungen, 19 % für Persönlichkeitsstörungen und 11–19 % für Angststörungen (49).

1.9 Therapie

Chronischer, subjektiver Tinnitus ist eine der am schwierigsten zu behandelnden Hörstörungen. Bisherige Versuche das Ohrgeräusch zu eliminieren waren kaum erfolgreich. Allerdings kann man versuchen die Symptome zu lindern und den Betroffenen Lebensqualität zurückzugeben. Es gibt zahlreiche vielversprechende Therapieansätze. Die akustische Stimulation wird als zentrales Thema dieser Arbeit in Kapitel 1.10 aufgeführt.

1.9.1 Psychologischer Ansatz

Angst und Wut sind die Emotionen, die die Betroffenen meist mit Tinnitus in Verbindung bringen. Aufklärung, im Sinne eines Tinnituscounseling, kann helfen, den Tinnitus besser zu verstehen, so einen Teil der Angst zu nehmen und beschreibbare Wege zu eröffnen. Die Effektivität des Tinnituscounselings wurde bisher vor allem in Verbindung mit anderen Maßnahmen, wie zum Beispiel der kognitiven Verhaltenstherapie, überprüft (51). Laut der aktuellen interdisziplinären Leitlinie zu chronischem Tinnitus sollte Tinnituscounseling jedem Patienten mit chronischem Tinnitus angeboten werden und die Grundlage einer Therapie darstellen (5).

Ein weiteres Mittel die Belastung durch den Tinnitus zu senken sind verhaltenstherapeutische Verfahren. Die kognitive Verhaltenstherapie (KVT) führte in verschiedenen kontrollierten Studien zur einer Reduktion der Tinnitusbelastung und zu einer besseren Lebensqualität (8). Das Ziel dieser Interventionen, die oft als Gruppentherapie angeboten werden, ist die Aufmerksamkeit in Bezug auf den Tinnitus zu senken, die persönliche Einstellung zum Tinnitus und seinen

Folgen zu reevaluieren und den Teilnehmern Bewältigungsstrategien an die Hand zu geben (51).

1.9.2 Medikamentöse Behandlung

Laut der aktuellen interdisziplinären Leitlinie von 2021 zu chronischem Tinnitus ist keine primäre medikamentöse Therapie der chronischen Tinnitus mit nachgewiesener Wirksamkeit bekannt. Aufgrund potenzieller Nebenwirkungen der Arzneimittel wird von der Verwendung vieler Medikamente abgeraten. Im Gegensatz dazu können die in Kapitel 1.8 beschriebenen Komorbiditäten, wie zum Beispiel eine potentiell vorliegende Depression, medikamentös behandelt werden (5).

1.9.3 Elektromagnetische Verfahren

Mit elektromagnetischen Verfahren kann versucht werden die abnormen neuronalen Veränderungen (vgl. Kapitel 1.4) über fokale Modulation zu verändern. Das bisher am besten erforschte Verfahren ist die repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) (19). Hierbei werden verschiedene Hirnareale mit magnetischen Impulsen stimuliert. Es konnten kurzfristige Effekte durch dieses Verfahren erzielt werden. Aufgrund einer limitierten Studienlage ist die Wirksamkeit dieses Verfahrens noch nicht abschließend geklärt (5).

1.10 Akustische Stimulation bei chronischem Tinnitus

Der Ansatz, Patienten mit Tinnitus über akustische Stimulation zu therapieren, ist weit verbreitet. Der Begriff „akustische Stimulation“ wird in Zusammenhang mit vielen Verfahren gebracht, die sich durch das Präsentieren von akustischen Reizen positiv auf den Tinnitus auswirken (52–55). Es werden verschiedene Mechanismen zur Interaktion zwischen akustischen Signalen und dem Tinnitus diskutiert. Ein Beispiel ist das Durchbrechen von abnormer synchroner Nervenaktivität, die in Verbindung mit Tinnitus gebracht wird (56). Im Folgenden werden wichtige Therapieansätze der akustischen Stimulation vorgestellt.

1.10.1 Kompensation des Hörverlustes

Tinnitus geht oft mit einem Hörverlust einher (vgl. Kapitel 1.4). Ein eingeschränktes Hörvermögen kann mithilfe verschiedener Hörhilfen wie externen Hörgeräten oder Cochleaimplantaten verbessert werden. Diese sollen die Einschränkung des Hörvermögens mindern, die Aufmerksamkeit, die dem Tinnitus entgegengebracht wird, reduzieren und die Deafferenzierung kompensieren (56). Durch die prinzipielle Wirksamkeit von Hörgeräten und Cochleaimplantaten liegt der Schluss nahe, dass eine akustische Stimulation grundsätzlich sinnvoll ist (54). Die Auswahl der geeignetsten Stimuli und die Effektivität dieser Therapie sind immer noch Gegenstand der Forschung und werden in Bezug auf die vorliegende Studie näher beleuchtet (54).

1.10.2 Tinnitusmasking

Tinnitusmasker sind Geräusche, die dazu genutzt werden, den Tinnitus zu überdecken und ihn so leiser oder nicht hörbar zu machen. Ab einer gewissen Lautstärke des präsentierten Geräusches, kann ein Patient mit Tinnitus diesen nicht mehr wahrnehmen, da das Ohrgeräusch durch das Außengeräusch überdeckt oder maskiert wird. Oft werden Geräusche mit einem schmalen oder breiten Frequenzband verwendet (19). Aufgrund positiver Assoziationen können auch Naturgeräusche wie zum Beispiel das Geräusch von Regen, Wellen am Meer oder das eines Wasserfalls verwendet werden (19). Allerdings scheint ein breitbandiges Rauschen den Naturgeräuschen überlegen zu sein (52). Sie können über Lautsprecher, Kopfhörer oder auch Hörgeräte dargeboten werden. Sie sorgen für eine schnelle Erleichterung und können dem Patienten helfen zu entspannen (57). Die Lautstärke des Maskers, ab der der Proband den Tinnitus nicht mehr wahrnehmen kann, wird auch als Minimum Masking Level (MML) bezeichnet.

Ein tonaler Tinnitus kann in der Regel sowohl durch einen klaren Ton im Bereich der Tinnitusfrequenz mit ausreichender Intensität maskiert werden als auch durch ein schmalbandiges oder breitbandiges Rauschen, das jeweils die Tinnitusfrequenzen abdeckt (48). Das Maskieren eines noise-like Tinnitus mittels eines klaren Tones ist in den meisten Fällen nicht möglich (48). Bei einseitigem Tinnitus besteht die Möglichkeit diesen sowohl ipsilateral als auch kontralateral zu maskieren (48). Bezüglich des kontralateralen Maskings ist eine höhere Lautstärke von Nöten (48).

Bisherige Studien konnten jedoch keine evidenten Hinweise für die Effektivität als isolierte Therapiemaßnahme finden. Allerdings ist die bisherige Datenlage nicht ausreichend, um eine Effektivität des Maskings abschließend klären zu können. Ein Grund dafür war zum Beispiel die kombinierte Anwendung zusammen mit Tinnituscounseling in einer Studie (53, 57).

1.10.3 Residuale Inhibition

Interessant ist, dass der Tinnitus während der Präsentation eines Maskers nicht nur leiser oder weg ist, sondern auch eine sogenannte residuale Inhibition (RI) stattfindet. Das bedeutet, dass die Tinnituslautstärke, auch nach Ende des akustischen Einflusses durch den Masker, für Sekunden bis Minuten leiser bleibt (58). Es gibt allerdings auch Fälle in denen die RI mehrere Minuten oder länger anhält (59, 60). Die Tinnituslautstärke steigt langsam wieder an, bis die ursprüngliche Lautstärke wieder erreicht ist. Das Ansteigen der Tinnituslautstärke ist individuell unterschiedlich. Die RI kann jedoch nicht in allen Fällen ausgelöst werden. Die Rate liegt in der Literatur zwischen 69,5 % (38) und 88 % (61). Bei Personen, die ausreichend auf eine akustische Stimulation mit RI reagieren, ist es auch sehr wahrscheinlich, dass sie bei einer weiteren Stimulation ähnlich stark reagieren (62). Dies setzt voraus, dass die Wirkung der vorherigen RI bereits vollständig abgeklungen ist. Es wird postuliert, dass sich die Mechanismen, die der Entstehung von Tinnitus zugrunde liegen, und die der RI überschneiden (38). Eine Erforschung dieses Phänomens kann somit ein tieferes Verständnis von Tinnitus erbringen. Die erworbenen Erkenntnisse können den Menschen, die an Tinnitus leiden, in Form von akustischen Stimulationsverfahren eine Erleichterung verschaffen (38).

Als einer der Mechanismen für die RI wird die sogenannte feed-forward Inhibition diskutiert (vgl. Abschnitt 1.4.2). Diese findet physiologisch nach jedem Hören eines Tones statt. Bei Bestehen eines Hörverlustes erfolgt diese folglich erst, wenn Töne über der Hörschwelle präsentiert werden. Durch die akustische Stimulation über der Hörschwelle findet wieder eine feed-forward Inhibition statt. Dies soll die abnorme synchrone Hyperaktivität in den von Hörverlust betroffenen Kortexarealen vermindern, beziehungsweise durchbrechen (37).

Viele Studien, die sich mit der residualen Inhibition beschäftigten, versuchten ein einheitliches Bild dieses Phänomens zu schaffen. So fand man im Laufe der Erforschung von akustischer Stimulation bei Tinnitus heraus, dass die Stimulationslautstärke einen direkten Einfluss auf die Wirkungsstärke der residualen Inhibition (RI-depth) und die Wirkungsdauer hat (38, 60).

Es ergab sich in bisherigen Studien doch eine nennenswerte Variabilität bezüglich der unterschiedlichen Messungen der RI. Als Gründe dafür werden Unterschiede in den Tinnitusmessungen, wie zum Beispiel die des Matchings, den verwendeten Stimuli, den Vorgehensweisen bei der Stimulation beziehungsweise beim Maskings und das individuelle Ansprechverhalten der Probanden angeführt (63). Die vorliegende Arbeit gliedert sich in die Studien ein, die versuchen die akustische Stimulation durch Variationen und Modulationen zu verbessern. Im Folgenden wird genauer auf die sogenannte pitch-matched Stimulation und die Amplitudenmodulation eingegangen.

1.10.4 Pitch-matched Stimulation

Wie im vorherigen Abschnitt 1.10.2 beschrieben, können Masker zu einer residualen Inhibition führen. In verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass die residuale Inhibition bzw. die Tinnitus-suppression für Stimuli mit hoher Centerfrequenz größer ist (38, 54). Das individuelle Ansprechverhalten kann unter anderem vom Hörvermögen abhängen. Roberts beschreibt in seiner Arbeit einen negativen Zusammenhang zwischen Hörvermögen und RI-depth. Folglich ist die residuale Inhibition größer, desto näher man am Bereich des maximalen Hörverlustes stimuliert (38). Es wird postuliert, dass sich die Tinnitusfrequenz in diesem Bereich befindet. Somit sollte die maximale residuale Inhibition erreicht werden, wenn der akustische Stimulus mit dem des Tinnituspektrums übereinstimmt (20, 24, 38). Die Stimuli sind also an die Tonhöhe des Tinnitus‘ angeglichen. Aufgrund dessen kommt hierbei dem Pitch-Matching (aus dem Englischen „pitch“ für Tonhöhe und „to match“ für anpassen oder angleichen), also der Bestimmung der Tinnitusfrequenz, eine besondere Bedeutung zu und ist mitunter ein entscheidender Faktor für den Erfolg der akustischen Stimulation (56).

1.10.4.1 Pitchmatching

Wie in Kapitel 1.5 beschrieben, kann ein Tinnitus verschiedene psychoakustische Charakteristiken aufweisen. Die Vorgehensweisen des Matchings sind für tonal und noise-like Tinnitus unterschiedlich und im Folgenden aufgeführt.

Für das Pitchmatching des tonalen Tinnitus haben sich im Laufe der Zeit verschiedene Verfahren etabliert. Wie bereits beschrieben, versucht man die Tonhöhe des Tinnitustones zu ermitteln. In einer Studie von Neff et al. wurden verschiedene Vorgehensweisen diesbezüglich miteinander verglichen (64). Die Studie beinhaltete die „Method of adjustment“ (MOA), die in dieser Form auch in der vorliegenden Studie verwendet wurde (vgl. Unterabschnitt 2.3.3.1). Hierbei kann der Patient über einen Drehregler die Tonhöhe des ihm präsentierten Tones verändern und so an die Tonhöhe seines Tinnitustones angleichen. Eine weitere Methode war die „Likeness-Rating-Methode“ (LR). Hier werden in randomisierter Reihenfolge Töne unterschiedlicher Frequenz vorgespielt und anschließend vom Patienten auf Ähnlichkeit zum Tinnituston bewertet. Als dritte Methode wurde die „two-alternative forced-choice-Methode“ (2AFC) angewendet. Hier werden dem Probanden immer wieder zwei Töne unterschiedlicher Tonhöhe dargeboten. Er muss sich entscheiden, welcher der beiden Töne seinem Tinnitus ähnlicher ist. Mittels eines speziellen Algorithmus wird das Suchfeld auf diese Weise immer weiter

eingegrenzt (64). Keine der drei Methoden ging als klarer Sieger hervor. Alle Methoden hatten eine gute Reliabilität (64).

Bezüglich der MOA ist anzumerken, dass die Möglichkeit eines Bias hinsichtlich der Tonhöhe bestanden haben könnte. Der initial präsentierte Ton war mit 500 Hz relativ tief. Dies könnte eine durchschnittlich tiefere Tinnitushöhe in der MOA-Gruppe erklären (64). Aufgrund der zentralen Bedeutung des Pitchmatchings bei Studien und Therapien mit pitch-matched Stimulation wird postuliert, die einzelnen Verfahren weiter zu verbessern und deren individuelle Vorteile gegebenenfalls miteinander zu kombinieren (64).

Sollte sich der Tinnitus nicht wie ein klarer Ton anhören, sind die oben beschriebenen Vorgehensweisen ungeeignet. Aufgrund dessen wurden Patienten mit noise-like Tinnitus aus Studien, die sich mit pitch-matched, akustischer Stimulation befassen, oft ausgeschlossen (60). Wenn man davon ausgeht, dass diese Patienten keinen klaren Ton hören, setzt sich der psychoakustische Eindruck folglich aus verschiedenen Tönen unterschiedlicher Frequenzen zusammen. Sie hören ein Geräusch. In der Literatur geht man bisher davon aus, dass sie die Tinnitusfrequenz des tonalen Tinnitus im Bereich des größten Hörverlustes befindet. Unter der Annahme, dass dies auch beim sogenannten noise-like Tinnitus zutrifft, sollten sich die Einzeltöne, die das „Tinnitusgeräusch“ bilden, auch in diesem Bereich befinden. Ein Tinnitusgeräusch, das sich auf ein schmales Frequenzband beschränkt, kann man als schmalbandiges Rauschen bezeichnen. Dieses kann durch eine Centerfrequenz und die Bandbreite dieses Frequenzbandes beschrieben werden (vgl. Abschnitt 1.5.3).

Die Matching Methoden des noise-like Tinnitus sind in der Praxis bei weitem noch nicht so etabliert wie die des tonalen Tinnitus. In Studien wurden bisher Verfahren mit festen relativen Filterbandbreiten verwendet. Bei Roberts waren es ± 5 % der Centerfrequenz bei -10 dB für „ringing“ Tinnitus und ± 15 % der Centerfrequenz bei -10 dB für „hissing“ Tinnitus (65). Es gab aber auch schon Versuche mit flexiblen, vom Patienten direkt anpassbaren Filterbandbreiten. So konnten die Probanden bei Henry et al. an einem Drehknopf die Filterbandbreite stufenweise anpassen (66).

Das in der Studie verwendete Matchingverfahren im Sinne einer „Methode of Adjustment“ wird im Methodenteil genauer beschrieben (vgl. Unterabschnitt 2.3.3.2). Der Patient kann nach eigenem Belieben die Centerfrequenz und die Bandbreite des Rauschens verändern.

1.10.4.2 Amplitudenmodulation

Wie bereits in Abschnitt 1.5.1 beschrieben, wird bei der sogenannten Amplitudenmodulation (AM) die Lautstärke des akustischen Stimulus repetitiv verringert und wieder erhöht. Die Amplitude beziehungsweise die Lautstärke wird folglich moduliert. Eine anschauliche Darstellung dieser Modulation ist als Beispiel im Methodenteil zu sehen (vgl. Abbildung 3 in Kapitel 2.4).

Die Stimulation mit modulierter Amplitude soll die neuronale Hyperaktivität, die bei Tinnitus vorliegt, effektiver durchbrechen. Diese Überlegung wird durch eine Untersuchung von Zeng et al. unterstützt, die durch eine elektrische Stimulation über Cochleaimplantate mit niedriger Stimulationsfrequenz (<100 Hz) eine kurzzeitige Suppression des Tinnitus‘ erreichen konnten (67). Daraus leitete Reavis et al. den Versuch ab diese Suppression des Tinnitus‘ bei Patienten ohne Cochleaimplantat mittels „low-rate“, amplitudenmodulierten, akustischen Stimuli zu erreichen. Im Vergleich zum Kontrollstimulus des Weißen Rauschens wurde in dieser Studie den amplitudenmodulierten Tönen mit Frequenzen von 6000 – 9000 Hz die größte Wirkung zugeschrieben (54).

Wie bereits in Kapitel 1.4 beschrieben ist bei Personen mit Tinnitus die Alpha-Aktivität verringert. Nach der elektrischen Stimulation konnte in der Studie von Zeng et al. eine Erhöhung der Alpha-Aktivität festgestellt werden (67). Daraus leiteten Neff et al. das Prinzip des sogenannten „Alpha-Entrainments“ ab und versuchten mittels akustischer, amplitudenmodulierter Stimulation einen ähnlichen Effekt zu erreichen (60). Als Zielvariable wurde die subjektive Tinnituslautstärke im Zeitraum von zwei Minuten nach Stimulationsende gewählt. Da der Fokus der Studie auf der systematischen Erforschung des Wirkungsgrades verschiedener Stimulationstypen lag und ohne EEG durchgeführt wurde, konnte man die Erhöhung der Alpha-Aktivität nicht direkt nachweisen (60). In der Studie konnte gezeigt werden, dass die amplitudenmodulierten Sinustöne im Bereich der Tinnitusfrequenz zu einer statistisch signifikant größeren RI-depth führen als Pink Noise. Der Kontrast zwischen dem unmodulierten und dem amplitudenmodulierten PT wurde nicht signifikant. Neff wies jedoch darauf hin, dass dieser Kontrast in nachfolgenden Studien signifikant werden könnte (60).

1.10.5 Laterale Inhibition

In Kontrast zur akustischen Stimulation im Bereich der Tinnitusfrequenz zielen andere Stimulationsverfahren darauf ab, den Frequenzbereich des Tinnitus‘ auszusparen und die angrenzenden Frequenzen zu stimulieren (68). Dies soll erreichen, dass über benachbarte Nervenzellen,

die vom Hörverlust nicht betroffen sind, eine Hemmung auf die neuronale synchrone Aktivität (vgl. Kapitel 1.4) stattfindet. Die Bezeichnung hierfür ist „laterale Inhibition“. Dieser Begriff stammt aus der Neurophysiologie und wurde unter anderem auch an der Netzhaut des Auges erforscht (69). Dieser Mechanismus wird jedoch auch an anderen Stellen des zentralen Nervensystems beschrieben, wie zum Beispiel im auditorischen und olfaktorischen System (70). Im Allgemeinen dient dieser dazu, Kontraste zwischen wahrgenommenen Informationen zu verstärken (71). Im Prinzip hemmt jede Nervenzelle, die aktiviert wird, seinen Nachbarn. Dies kann eindrucksvoll beim Betrachten des Hermann'schen Gitters nachempfunden werden (72)

Dieses Prinzip der lateralen Inhibition wird beim sogenannten „tailor-made notched music training“ angewendet. Hierbei werden Musikstücke präsentiert, bei denen ein Frequenzband im Bereich der Tinnitusfrequenz ausgespart ist (73). Die Neuronen des auditorischen Kortex, die die Tinnitusfrequenz kodieren (vgl. Abschnitt 1.4.2), sollen dadurch wenig oder keine afferenten Signale bekommen (74). Gleichzeitig werden benachbarte Frequenzen aktiviert und führen zu einer lateralen Inhibition im Bereich der nicht aktivierten Tinnitusfrequenz (74). Dies führte in einer Langzeitstudie zu einer signifikanten Reduktion der Tinnituslautstärke und der Aktivität in der Magnetenzephalographie (MEG), die der Tinnitusfrequenz zugeschrieben wurde (75). Die Studie dauerte 12 Monate und war Placebo-kontrolliert (75).

1.11 Ziel der Arbeit

Das Ziel der Arbeit ist es, die Effekte akustischer Stimulation auf Versuchspersonen mit chronischem Tinnitus zu untersuchen. In dieser Studie wurden gezielt Probanden in die Untersuchungen miteingeschlossen, die ihren Tinnitus als nicht-tonal, sondern noise-like wahrnehmen. Da es von dieser Gruppe aufgrund des schwierigen Matchings bisher wenige Daten zur pitch-matched Stimulation gibt, werden die Ergebnisse auf Unterschiede in den beiden Gruppen tonal und nicht-tonal überprüft. In dieser Arbeit soll der Fokus vor allem auf akustische Stimuli mit Klangcharakter eines mehr oder weniger breiten Rauschens liegen. Bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung gab es unseres Wissens nach keine Studie, die bei Probanden mit noise-like Tinnitus eine pitch-matched Stimulation mit Amplitudenmodulation untersucht hätte. In der vorliegenden Studie sollen fünf Hypothesen überprüft werden.

Es muss grundsätzlich untersucht werden, ob die Effekte, die durch die Stimulation ausgelöst werden, der residualen Inhibition entsprechen und wie sich diese Ergebnisse in die Literatur eingliedern:

Hypothese I: Im Durchschnitt ist direkt nach der akustischen Stimulation die subjektive Tinnituslautstärke bei Probanden am geringsten. Anschließend steigt diese wieder an.

In der Studie fand ein Stimulus Verwendung, der mit der Lautstärke des Minimum Masking Levels präsentiert wurde und damit leiser war als die übrigen Stimuli. Es soll überprüft werden, ob eine geringere Lautstärke auch eine geringere Wirkung erzielt:

Hypothese II: Die Stimulation mit einer geringeren Lautstärke führt zu einer geringeren RI-depth.

Wie bereits beschrieben wird in der Literatur postuliert, dass bei akustischer Stimulation bei chronischem Tinnitus diejenigen Stimuli zur größten RI-depth führen, die einen möglichst hohen Schalldruck im Bereich der Tinnitusfrequenz entfalten. Folglich müsste ein Schmalbandrauschen mit der Tinnitusfrequenz als Centerfrequenz zu einer größeren RI-depth führen als ein breites Weißes Rauschen. Die dritte Hypothese lautet deswegen:

Hypothese III: Die Stimuli auf Basis des gefilterten Weißen Rauschens führen zu einer stärkeren Tinnitusunterdrückung als die ungefilterten Varianten.

In bisherigen Studien wurde die Amplitudenmodulation als eine mögliche verstärkende Modulation diskutiert. Dies soll in dieser Studie unter Verwendung von Stimuli auf Basis des gefilterten und ungefilterten Weißen Rauschens überprüft werden:

Hypothese IV: Die amplitudenmodulierten Stimuli führen zu einer stärkeren Unterdrückung als ihre jeweilige Variante ohne Amplitudenmodulation.

In der Studie wurden zwei gleichgroße Gruppen mit noise-like und tonalem Tinnitus rekrutiert. Um zu untersuchen, ob grundsätzlich ein unterschiedliches Ansprechverhalten vorlag, wurde diese These als Nullhypothese folgendermaßen formuliert:

Hypothese V: Es gibt keinen Unterschied in der Tinnitusunterdrückung zwischen Probanden mit noise-like Tinnitus und Probanden, die ihren Tinnitus als tonal wahrnehmen.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Durchführung der Studie begann im April 2017 an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg und endete im Juni 2017. Es handelte sich um ein Grundlagenexperiment, bei dem den Probanden Geräusche in randomisierter Reihenfolge präsentiert wurden und deren Wirkung auf den Tinnitus erfasst wurde. Die Stimuli waren amplitudenmoduliert. Es wurden jedoch auch nicht amplitudenmodulierte Stimuli als Kontrollbedingungen präsentiert. Die Studie war einfach verblindet. Der Versuchsleiter erstellte die einzelnen Stimuli und präsentierte sie anschließend. Der Proband wusste nicht welche Art von Stimulus präsentiert wurde.

2.2 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte per Briefschreiben. Dazu wurden den Einschlusskriterien entsprechend Männer und Frauen aus der Datenbank des Tinnituszentrums Regensburg ausgewählt. Demnach waren diese schon einmal dort vorstellig und wurden sowohl psychiatrisch als auch von einem Facharzt für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde untersucht.

Für die Studie wurden sowohl Patienten mit tonalem Tinnitus als auch Patienten mit noise-like Tinnitus gesucht. Da das Sprachverständnis der Probanden bezüglich der Begriffe „Rauschen“, „Pfeifen“ und „Ton“ divergiert, wurde dies im Vorfeld telefonisch ausführlich mit ihnen besprochen (vgl. Abschnitt 1.5.3).

Weitere Einschlusskriterien waren, dass der Tinnitus schon länger als sechs Monate bestand und die Probanden sich im Alter zwischen 18 und 75 Jahren befanden. Ausgeschlossen wurden Probanden, die sich zu dem Zeitpunkt schon wegen Tinnitus in Behandlung befanden oder deren Tinnitus von pulsierendem Charakter war. Weitere Ausschlusskriterien waren schwere internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, die nicht mit dem Tinnitus assoziiert waren oder der regelmäßige Konsum von illegalen Rauschmitteln (vgl. Anschreiben Kapitel 6.6). Bei Einnahme von Psychopharmaka mussten die Probanden zum Testtag seit 10 Tagen auf eine stabile Dosis eingestellt sein.

Ein Ausschlusskriterium war ursprünglich das Tragen eines Hörgerätes als Indikator einer Schwerhörigkeit. Da das Tragen eines Hörgerätes jedoch die Hörleistung und somit die akustische Stimulation verbessert, wurden auch Probanden mit Hörgeräten in die Studie eingeschlossen.

2.3 Studienablauf

Die Untersuchung dauerte pro Proband circa zweieinhalb Stunden und wurde am Tinnituszentrum Regensburg durchgeführt. Vorab fand das von den dort tätigen Ärzten durchgeführte Aufklärungsgespräch statt. Die Dokumente zu Einwilligung und Aufklärung führt die Arbeit im Anhang an (vgl. Kapitel 6.7, 6.8). Folgende Abbildung 2 illustriert den Ablauf der Untersuchung.

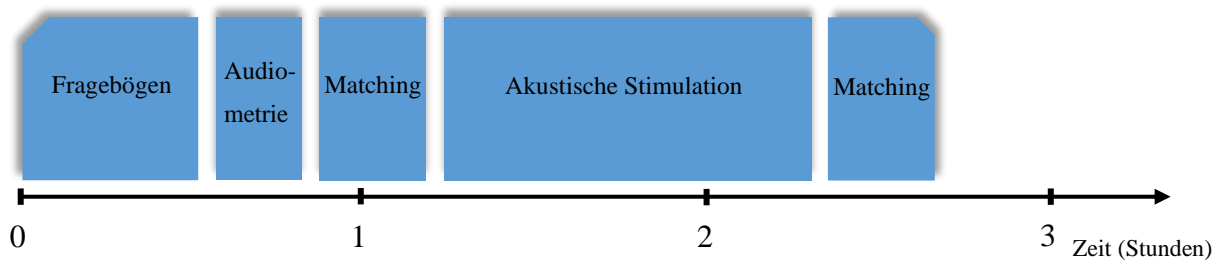


Abbildung 2: Ablauf der Untersuchung in chronologischer Reihenfolge

2.3.1 Fragebögen

Anfangs wurde der Proband gebeten, die der Studie zugehörigen Fragebögen (vgl. Kapitel 2.5) zu bearbeiten. Zudem wurde ein strukturiertes Interview (vgl. Kapitel 6.5) zur Tinnitusmodalität geführt, falls der Proband seinen Tinnitus in mehr als einer Form wahrnahm. Im Anschluss sollte er die aktuelle Lautstärke seines Tinnitus' einschätzen und auf einer visuellen Analogskala (vgl. Abschnitt 2.5.6) markieren.

2.3.2 Audiometrie

Damit der Proband die Lautstärke seines Tinnitus' unabhängig von Umgebungsgeräuschen beurteilen konnte, setzte er Kopfhörer auf. Danach folgte die Audiometrie, bei der ein aktuelles Audiogramm im Frequenzbereich von 125 bis 8000 Hz erstellt wurde. Zudem wurde die untere Lautstärkenschwelle eines Rauschens bestimmt, ab der die Probanden ihren Tinnitus nicht mehr wahrnehmen konnten, das sogenannte „Minimum Masking Level“. Hierzu wurde dem Probanden über Kopfhörer ein Rauschen präsentiert, dessen Lautstärke so lange erhöht wurde, bis er seinen Tinnitus nicht mehr wahrnahm. Dieses Rauschen wurde dem Probanden auf beiden Ohren präsentiert, wenn er sein Ohrgeräusch auch auf beiden Ohren wahrnahm. Bei einseitigem Tinnitus wurde das Rauschen nur auf der betroffenen Seite über die Kopfhörer abgespielt.

2.3.3 Matching I

Um einen Eindruck der Ohrgeräuschcharakteristik zu erhalten, wurde der Teilnehmer gebeten dieses zu vokalisieren, also mit der Stimme oder mit dem Mund nachzubilden. Dieses Geräusch wurde zudem digital aufgezeichnet. Als Nächstes wurde versucht, den Tinnitus des Probanden bestmöglich digital nachzuahmen. Dieser Vorgang wird Matching genannt. Die Vorgehensweisen des Matchings war für tonal und noise-like Tinnitus unterschiedlich

2.3.3.1 Matching tonal

Beschrieb der Proband seinen Tinnitus als klaren Ton, folgte zuerst die Ermittlung der Frequenz des Tinnitustones. Dazu wurde dem Teilnehmer zu Beginn ein Sinuston mit der Frequenz von 3000 Hz vorgespielt. Diesen konnte er über zwei Drehregler, einer für grobe und einer für feine Einstellung, in der Tonhöhe so lange angleichen, bis diese der Tonhöhe seines Tinnitustones entsprach. Sobald der Proband zufrieden mit der Tonhöhe war, wurde ihm noch jeweils die Oktave über und unter dem eingestellten Ton vorgespielt. Dies sollte vermeiden, dass er die sehr ähnlich klingenden Töne, die in Oktavabständen zueinanderstehen, miteinander verwechselte. Anschließend passte der Teilnehmer die Lautstärke des Tones über die Kopfhörer an die Lautstärke seines Tinnitustones an. Zuletzt stellte er über einen Schieberegler die Seitengewichtung des Tinnitustones ein, um darzustellen, ob er seinen Tinnitus einseitig, beidseitig oder beidseitig mit einseitiger Lautstärkendominanz wahrnahm. Es wurden die Parameter Frequenz, Lautstärke, und die Seitengewichtung notiert. Anschließend bewertete der Proband das Matching anhand des Matchingbewertungsbogens (vgl. Abschnitt 2.5.7). Der Versuchsleiter notierte sich die Dauer des Matchings und schätzte das Procedere sowie das Matchingergebnis ein.

2.3.3.2 Matching noise-like

Beschrieb der Proband sein Ohrgeräusch eher mit einem Rauschen und bestätigte dies auch das Vokalisieren, war das Ausgangsgeräusch für das Matching dieses noise-like Tinnitus‘ ein Breitbandrauschen und kein Sinuston. Über dieses Rauschen wurde ein Filter gelegt, sodass nur noch eine gewisse Frequenzbandbreite des Rauschens zu hören war. Der Teilnehmer konnte nun das gefilterte Rauschen in der Tonhöhe verändern, indem er die Centerfrequenz des Rauschens über einen Drehregler verschob. Zudem konnte er die Bandbreite des Filters verstellen, sodass das

Rauschen schmaler oder breiter wurde, bis es sich wie ein „breiter Wasserfall“ oder ein „schmales Windsäuseln“ anhörte. Die beiden Parameter Centerfrequenz und Filterbandbreite wurden so lange verändert und aufeinander abgestimmt, bis der Proband dem Geräusch die größtmögliche Übereinstimmung mit seinem Ohrgeräusch zuschrieb.

Es folgten, wie beim Matching des tonalen Tinnitus, die Einstellung der Tinnituslautstärke und der Seitengewichtung und außerdem das Notieren der Centerfrequenz, der Tinnituslautstärke, der Seitengewichtung und der Filterbandbreite. Abschließend und analog zum tonalen Matching füllte der Proband den Matchingbewertungsbogen (vgl. Abschnitt 2.5.7) aus. Der Versuchsleiter notierte Dauer und Bewertung des Experiments.

2.3.4 Akustische Stimulation

Es folgte die akustische Stimulation mit sieben Geräuschen, die mittels der beim Matching erhobenen Parametern erstellt wurden. Die verwendeten Stimuli sind in Kapitel 2.4 aufgeführt. Die Reihenfolge der Präsentation erfolgte randomisiert. Zu diesem Zweck wurde eine Liste mit 50 zufälligen Sequenzen mit den Werten eins bis sieben über die Homepage www.random.org erstellt. Es wurde zudem ausgeschlossen, dass einzelne Werte sich gehäuft an einer Position befanden. Bei jedem Probanden wurde die numerisch zugehörige Sequenz verwendet und die Geräusche in dieser Reihenfolge für jeweils drei Minuten über Kopfhörer präsentiert. Der Proband war angehalten, sich während dieser Zeit zu entspannen und aus dem Fenster zu sehen, während er die Geräusche auf sich wirken ließ. Nach der dreiminütigen Stimulation stoppte das Geräusch und der Stimulationsbewertungsbogen wurde bearbeitet. Beschreibung und Durchführung des Stimulationsfragebogens sind in Abschnitt 2.5.8 beschrieben.

Nach Ausfüllen des Fragebogens wurde die Stimulation mit dem nächsten Geräusch weitergeführt. Falls die subjektive Ausgangslautstärke des Tinnitus‘ noch nicht wieder erreicht war, wurde abgewartet und die Zeit zum Eintritt dieser Lautstärke notiert. Ausnahmefälle mit langanhaltender Unterdrückung der subjektiven Tinnituslautstärke sind in Unterabschnitt 3.4.2.3 aufgeführt.

2.3.5 Matching II

Nach Anwendung und Bewertung des siebten Geräusches erfolgte nochmals das Vokalisieren und das Matching nach beschriebenem Schema (vgl. Abschnitt 2.3.3). Abschließend wurde erneut die visuelle Analogskala (vgl. Abschnitt 2.5.6) verwendet, um die Tinnituslautstärke im Nachhinein zu bestimmen.

2.4 Verwendete akustische Stimuli

In der Studie wurden sieben verschiedene Stimuli verwendet, die der Versuchsleiter dem Probanden für jeweils drei Minuten über Kopfhörer präsentierte. Die verwendeten Geräusche lassen sich in zwei Kategorien einteilen: Zum einen das Weiße Rauschen mit oder ohne Amplitudenmodulation zum anderen das bandbreitengefilterte Rauschen mit oder ohne Amplitudenmodulation. Das Weiße Rauschen wurde bei allen Probanden jeweils mit 10 Hz und mit 40 Hz Amplitudenmodulation präsentiert und zudem ohne Amplitudenmodulation als Kontrollstimulus verwendet. Die Stimuli sind nachfolgend in Form von Spektrogrammen dargestellt (vgl. Abbildung 3).

Für das bandbreitengefilterte Rauschen wurde bei Probanden mit noise-like Tinnitus die Filterbandbreite des ersten Matchings verwendet. Bei Probanden mit tonalem Tinnitus wurde standardmäßig eine Filterbandbreite von einer Oktave verwendet (73). Die Präsentation des jeweiligen Rauschens mit Bandbreitfilter erfolgte jeweils mit 10 Hz und mit 40 Hz Amplitudenmodulation. Auch hier wurde das gefilterte Rauschen ohne Amplitudenmodulation als Kontrollstimulus verwendet.

Die Lautstärke der sechs bisher beschriebenen Stimuli orientierte sich am Sensation Level (SL) der jeweiligen Tinnitusfrequenz beziehungsweise der Centerfrequenz beim noise-like Tinnitus. Zudem wurde das gefilterte Rauschen mit 10 Hz Amplitudenmodulation auf dem Lautstärkeniveau des Minimum Masking Levels verwendet.

Zur anschaulichen Darstellung der beschriebenen Stimuli dienen die erstellten Beispielstimuli in Abbildung 3. Die Stimuli entsprechen einem Probanden mit der durchschnittlichen Tinnitusfrequenz der Gesamtstichprobe von 5400 Hz unter der Verwendung der bereits beschriebenen Standardfilterbandbreite von einer Oktave bei tonalem Tinnitus (73).

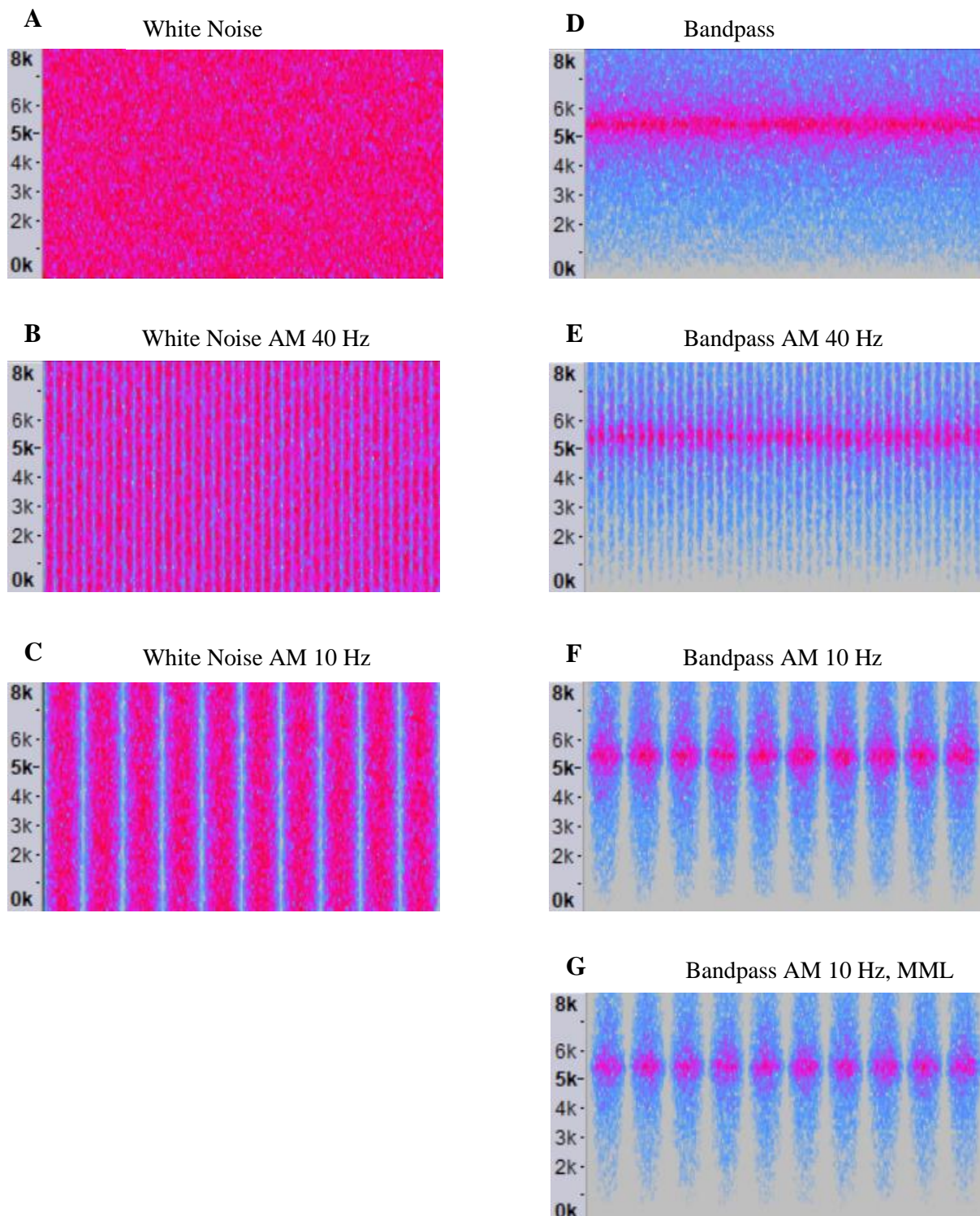


Abbildung 3: Spektrogramme der verwendeten, akustischen Stimuli. In den Grafiken ist die Frequenz der Geräusche (y-Achse) gegen die Zeit aufgetragen (x-Achse). Die Länge der Ausschnitte beträgt eine Sekunde. Die Lautstärke ist durch die Farbcodierung veranschaulicht, leise Abschnitte sind blau, laute Abschnitte rosa markiert. **A-C:** Weißes Rauschen mit oder ohne Amplitudenmodulation (AM) **D-G:** Weißes Rauschen über das ein Bandpassfilter gelegt ist, mit oder ohne Amplitudenmodulation (AM) **A:** Weißes Rauschen **B:** Weißes Rauschen mit 40 Hz AM **C:** Weißes Rauschen mit 10 Hz AM **D:** bandpassgefiltertes Weißes Rauschen ohne AM **E:** bandpassgefiltertes Weißes Rauschen mit 40 Hz AM **F:** bandpassgefiltertes Weißes Rauschen mit 10 Hz AM **G:** bandpassgefiltertes Weißes Rauschen mit 10 Hz AM mit Lautstärke entsprechend des Minimum Masking Levels (MML)

2.5 Verwendete Fragebögen

Wie bereits im Ablauf beschrieben, wurden an den verschiedenen Stellen der Studie Daten mittels Fragebögen erhoben. Zu Beginn der Studie wurden TSCHQ (Abschnitt 2.5.1), numerische Ratingskalen (Abschnitt 2.5.2), THI (Abschnitt 2.5.3), TF (Abschnitt 2.5.4) und der HKI (Abschnitt 2.5.5) verwendet, um einen umfassenden Einblick in das Krankheitsgeschehen des Probanden zu erhalten. Zudem fand an dieser Stelle auch ein strukturiertes Interview mit dem Probanden Anwendung (vgl. Kapitel 6.5). Vor der Audiometrie und am Schluss der Sitzung erfasste eine visuelle Analogskala (Abschnitt 2.5.6) eine gegebenenfalls aufgetretene Änderung der Tinnituslautstärke im Verlauf des gesamten Procederes. Nach jedem der zwei Matchings füllten die Probanden außerdem ein Bewertungsbogen aus (Abschnitt 2.5.7). Um die Wirkung der einzelnen akustischen Stimulationen erfassen zu können, wurde nach der Präsentation eines jeden Stimulus ein Stimulationsfragebogen (Abschnitt 2.5.8) bearbeitet.

2.5.1 Tinnitus Sample Case History Questionnaire (TSCHQ)

Der Tinnitus Sample Case History Questionnaire ist ein Instrument zur Erfassung von klinischen Merkmalen und demografischen Daten. Er besteht aus 35 Items. Diese haben sich nach Analyse verschiedener „Case history questionnaires“ als besonders sinnvoll und verbreitet herauskristallisiert (76). Die Verwendung des TSCHQ soll dazu führen, dass sich das Maß an retrospektiver Vergleichbarkeit mit anderen Datenerhebungen erhöht und zukünftige Datenerhebungen vereinheitlicht werden können (76). Erhoben werden unter anderem demographische Daten, wie Alter, Geschlecht und Zivilstand, sowie Informationen zur Qualität und Ätiologie des Tinnitus'. Darüber hinaus werden Komorbiditäten, Einflussfaktoren und Therapieversuche erfragt.

2.5.2 Numerische Ratingskalen (NRS)

Auf fünf numerischen Ratingskalen wurden weitere Charakteristika zur Wahrnehmung des Tinnitusgeräusches erfasst. Dieses Instrument dient zur Ergänzung der verwendeten Fragebögen und bewährte sich bereits in einigen Studien zur Erfassung der folgenden Parameter (77–79). Neben der Lautstärke („Wie STARK oder LAUT ist Ihr Tinnitus momentan?“), der Unbehaglichkeit („Wie UNBEHAGLICH ist Ihr Tinnitus im Moment, wenn alles um Sie herum ruhig ist?“) und der Lästigkeit („Wie LÄSTIG ist Ihr Tinnitus im Moment?“) wurde vom Probanden bewertet, wie unangenehm er den Tinnitus empfand („Wie UNANGENEHM ist Ihr Tinnitus

im Moment?“) und ob er ihn ignorieren könne („Wie leicht fällt es Ihnen im Moment Ihren Tinnitus zu IGNORIEREN?“). Die einzelnen Attribute wurden auf einer Skala von 0 bis 10 erfasst.

2.5.3 Tinnitus Handicap Inventory (THI)

Das Tinnitus Handicap Inventory ist der am weitesten verbreitete Tinnitusfragebogen (80). Er wird verwendet, um den Grad der Einschränkung des Patienten durch den Tinnitus zu erfassen. Entwickelt wurde er 1996 von Newman in englischer Sprache (81) und 2007 in Deutsch validiert (82). Der THI kann zudem verwendet werden um Therapieerfolge einzuschätzen (83). Er besteht aus 25 Items von dem jedes mit „ja“ (4 Punkte), „gelegentlich“ (2 Punkte) und „nein“ (0 Punkte) beantwortet werden kann. Somit ergibt sich ein Gesamtscore von 0-100 Punkten. Der Beeinträchtigungsschweregrad des Gesamtscores kann, basierend auf den Quartilen, in vier Kategorien eingeteilt werden: Keine Einschränkung (0-16 Punkte), milde Einschränkung (18-36 Punkte), moderate Einschränkung (38-56 Punkte) und schwere Einschränkung (58-100 Punkte). Durch Kategorisierung der Items können drei Subskalen gebildet werden. Allerdings ist deren Aussagekraft fraglich, weswegen nur die Nutzung des Gesamtscores empfohlen wird (80).

2.5.4 Tinnitus-Fragebogen (TF)

Der Tinnitus-Fragebogen wurde von Hallam et al. entwickelt (84) und 1998 von Goebel und Hiller ins Deutsche übertragen (7). Er ist ein weit verbreitetes Selbsteinschätzungsinstrument zur Quantifizierung der Beschwerden von Tinnituspatienten. Der Fragebogen besteht aus 52 Items, welche auf einer Skala mit den Stufen „stimmt“, „stimmt teilweise“ und „stimmt nicht“ angegeben werden können. 40 dieser Items werden in sechs Kategorien aufgeteilt: Emotionale Belastung, kognitive Belastung, Penetranz des Tinnitus, Hörprobleme, Schlafstörungen und somatische Beschwerden. Für jede dieser Kategorien lässt sich ein Score berechnen. Die restlichen zwölf Items ohne Bezug zu einer dieser Skalen werden separat betrachtet (85). Außerdem kann über Errechnung eines gewichteten Gesamtscores die Belastung durch den Tinnitus in vier Abstufungen vorgenommen werden (86): geringfügig (0-30 Punkte), mäßig (31-46 Punkte), schwer (47-59 Punkte) und sehr schwer (60-84 Punkte).

2.5.5 Hyperakusis Inventar (HKI)

Das Hyperakusis Inventar wurde von Goebel und Berthold entwickelt. Es stellt ein neues Messinstrument zur Erfassung der Hyperakusisbelastung unter Berücksichtigung von Phonophobie, Schwerhörigkeit und Rekrutment, dem übermäßigen Anstieg des Lautstärkeempfindens bei steigendem Schallpegel, dar (87). Unter Zuhilfenahme des Geräuschempfindlichkeits-Fragebogens (GÜF), dem Hyperakusis Questionnaire (HQ) und dem Strukturierten Tinnitus Interview wurden neun Items erstellt. Diese können vom Probanden auf einer Skala von null („stimmt nicht“) bis drei („stimmt immer“) angegeben werden. Daraus ergibt sich ein Gesamtwert von maximal 27 Punkten mit der Einteilung in leichtgradige Hyperakusis (0-8 Punkte), mittelgradige Hyperakusis (9-13 Punkte), schwergradige Hyperakusis (14-18 Punkte) und schwerstgradige Hyperakusis (19-27 Punkte) (88).

2.5.6 Visuelle Analogskala

Vor der Audiometrie und am Schluss der Teilnahme wurde eine visuelle Analogskala (VAS) verwendet, um eine Änderung der Tinnituslautstärke im Verlauf des gesamten Prozederes zu erfassen. Die Lautstärkenskala startete am linken Ende bei „nicht wahrnehmbar“, veranschaulicht durch ein Lautloszeichen, und endete bei dem lautesten Geräusch, das sich der Proband vorstellen konnte, dargestellt durch ein Flugzeug.

2.5.7 Matchingbewertungsbogen

Nach jedem Matching wurde dem Probanden ein Bewertungsbogen mit drei Fragen vorgelegt. Zuerst sollte er auf einer 10-Punkte-Skala bewerten, wie gut der eingestellte Ton oder das eingestellte Geräusch mit dem Tinnitus übereinstimmte. Die Skala reichte von „Gar nicht“ (1 Punkt) bis „Perfekt“ (10 Punkte). Auf einer weiteren 10-Punkte-Skala wurde der Proband gebeten die allgemeine Brauchbarkeit der Anpassungsmethode zu bewerten. Diese Skala umfasste Werte von „Gar nicht brauchbar“ (1 Punkt) bis „Sehr brauchbar“ (10 Punkte). In der dritten Frage wurde abgefragt, ob sich der Tinnitus während oder nach der Prozedur verändert habe oder nicht.

2.5.8 Stimulationsfragebogen

Nach jeder Stimulation erhielt der Proband einen Fragebogen, der in vier Abschnitte unterteilt war. Sofort nach dem Ende der Stimulation wurde Abschnitt 1 bearbeitet. In diesem sollte der Proband die Lautstärke des Tinnitus' im Vergleich zur Ausgangslautstärke in % angeben, während er die Kopfhörer noch aufgesetzt hatte. Der Versuchsleiter notierte sich die Zahl und wiederholte seine Frage alle 30 Sekunden bis $t=180$ s nach Stimulationsende erreicht war oder bis die Ausgangslautstärke über eine Minute hinweg wieder konstant vorhanden war.

Abschnitt 2 war an die Clinical Global Impression (CGI), genauer die CGI- I angelehnt (89). Sie diente dazu, eine Veränderung der Belastung durch den Tinnitus nach der Stimulation zu erfassen. Auf einer 9-Punkte-Skala konnte der Proband die Belastung nach der Stimulation im Vergleich zur Ausgangsbelastung beurteilen. Die Skala umfasste die Bewertungen „Sehr viel belastender“ (1 Punkt), „Wie vorher“ (5 Punkte) und „Sehr viel weniger belastend“ (9 Punkte).

Im nächsten Abschnitt sollte der Proband die Belastung durch den Tinnitus nach der Stimulation bewerten und angeben, ob und falls ja, wie sich durch die Stimulation die Tonhöhe oder die Art des Tinnitus' verändert hatte.

Zuletzt wurde das Stimulationsgeräusch an sich bewertet. Der Proband konnte dem Geräusch einen gewissen Valenzwert zuschreiben. Er gab an, ob er das Geräusch als angenehm (hohe Valenz) oder eher als unangenehm (niedrige Valenz) empfunden hatte. Auch konnte er dem Geräusch ein Maß an Arousal, das es in ihm auslöste, zuordnen. Wenn er es als beruhigend empfand, schrieb er ihm ein geringes, wenn er als aufregend oder aufwühlend empfand, ein hohes Arousal zu (vgl. Abbildung 4).

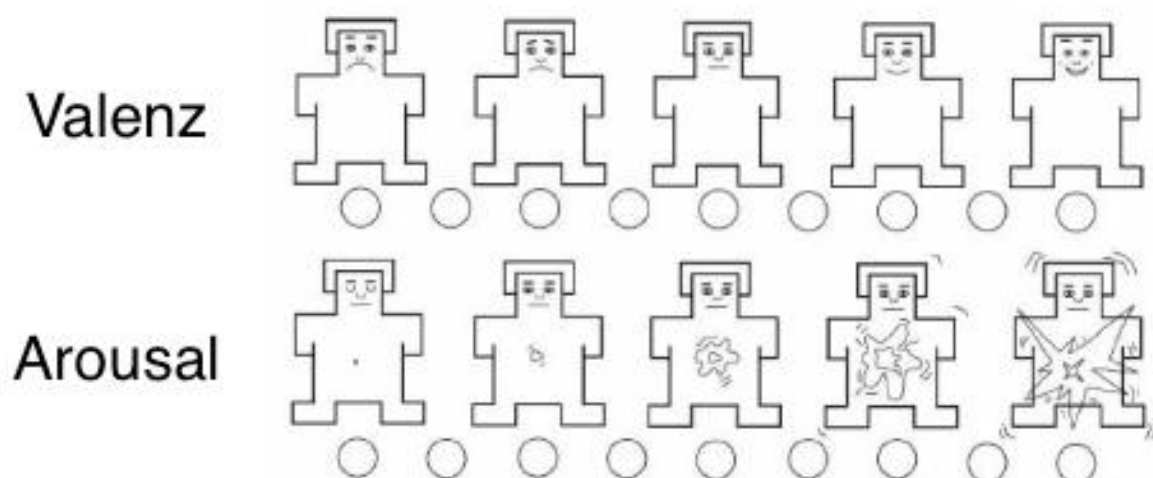


Abbildung 4: Bewertung des Stimulus bezüglich der Valenz und des Arousal

2.6 Technische Ausstattung

Der während der Studie verwendete Computer war ein *Dell Optiplex 790 PC*, mit *Intel® Core™ i3-2100 CPU @ 3.10 GHz Prozessor*, *16 GB RAM Arbeitsspeicher*, *Realtek ALC269Q High Definition Audio Codec* und *Intel® HD Graphics Grafikkarte* mit einem Gesamtspeicher von ca. 1700 MB. Um eine ausreichende Abschottung des Probanden von Außengeräuschen zu erreichen, wurde das Kopfhörermodell *HDA 200* der Marke *Sennheiser* für die Audiometrie, Matching und die akustische Stimulation verwendet. Diese verfügen über eine hohe externe Schalldämpfung. Des Weiteren wurde eine externe Grafikkarte vom Modell *RME Babyface* mit der dazugehörigen Software *TotalMix FX* genutzt, um die Lautstärke der Stimuli anzupassen. Für das Matching diente das modulare Steuerpult *Palette Gear Expert Kit*, bestehend aus einem Basis-Modul, Knöpfen, zwei Schieberegler und drei Drehreglern zum Adjustieren der Tinnitusparameter. Die Parameter wurden mit *MAX 7* der Softwarefirma *Cycling '74* visualisiert und ausgelesen. Die Audiometrie erfolgte mit einem Audiometer vom Modell *Midimate 622 D* von *Madsen Electronics*. Die akustischen Stimuli wurden nach Eingeben der entsprechenden Parameter mit dem Programm *MATLAB R2015a* erstellt und im *wavesound*-Format ausgegeben. Die Lautstärkenmessung der Stimuli erfolgte mittels des Schallpegelmessgerät *NTi AUDIO XL2*. Der Versuchsleiter stellte die passende Lautstärke der Stimuli mit der Software der Externen Soundkarte ein und spielte sie über den *Windows Media Player 12* ab. Mit der Homepage *www.random.org* wurden randomisierte Stimulationsreihenfolgen generiert. Das Programm *Audacity* wurde zur Mikrophonaufnahme der Nachstellversuche der Probanden verwendet. Hierbei wurde zudem das Mikrofon des oben beschriebenen Schallpegelmessers benutzt. Die Erstellung der Dissertation erfolgte mit den Programmen *Microsoft Word 2016*, *Microsoft Excel 2016*, *Microsoft Editor* und *Citavi*.

2.7 Statistische Auswertung

Das Exportieren der Daten der am PC ausgefüllten Fragebögen erfolgte aus „Unipark“ als SPSS-File. Die restlichen Daten der Studie übertrug der Versuchsleiter nach jedem Probanden direkt in eine Excel-Tabelle und wertete die Daten mit *Microsoft Excel 2016* deskriptiv und mit *IBM SPSS Statistics 25* statistisch aus. Die Varianzanalysen wurden mit *R 3.3.1* durchgeführt. Das Signifikanzniveau war bei allen statistischen Tests auf $\alpha=0.05$ festgelegt

3 Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Stichprobe

3.1.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

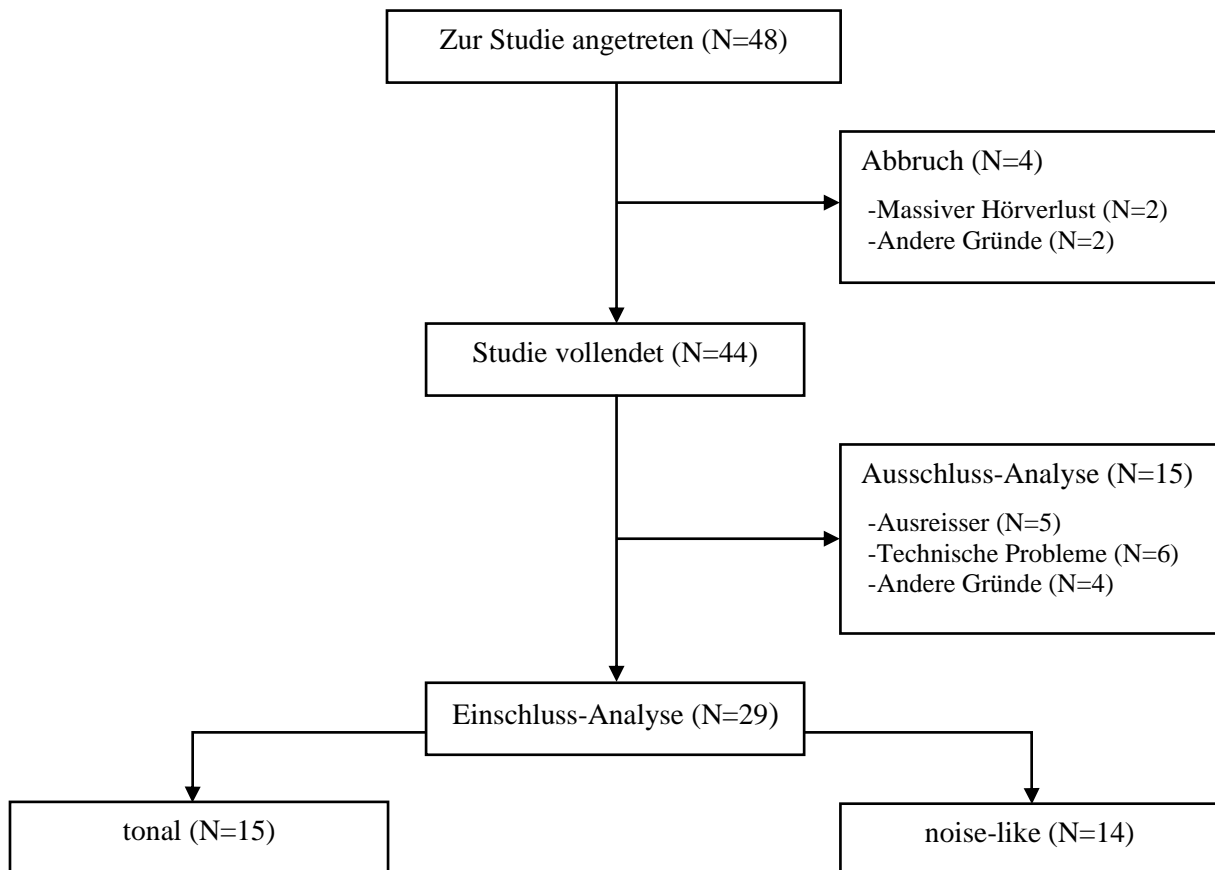


Abbildung 5: Flussdiagramm zur Zusammensetzung der analysierten Stichprobe

Bei 48 Probanden, die zur Studie antraten, konnte diese in vier Fällen nicht vollständig durchgeführt werden, unter anderem da der Hörverlust in zwei Fällen zu ausgeprägt war, um ein genaues Matching durchführen zu können. Weitere 15 Fälle eigneten sich nicht für die statistische Analyse. Zum einen musste die Stimulationslautstärke zu Beginn der Studie nochmals angepasst werden, da die Filter für die Stimuli deren Lautstärke verringerten. Zum anderen waren die Effekte der Stimulation in fünf Fällen so langanhaltend, dass durch Akkumulation die Wirkung nicht mehr exakt auf die einzelnen Stimuli zurückzuführen war. Des Weiteren konnten zwei Probanden mit einem pulsierenden Tinnitus, der während des Experiments zu Tage trat, nicht berücksichtigt werden. Eine genauere Beschreibung dieser Probanden, die in der Analyse nicht berücksichtigt werden konnten, folgt in Kapitel 3.4.2.

Insgesamt wurden 29 Probanden in die statistische Analyse eingeschlossen. Davon waren sieben weiblichen und 22 männlichen Geschlechtes. Das Durchschnittsalter der Probanden lag zum Zeitpunkt der Messung bei 55,6 (SD=9,5) Jahren. Im Schnitt lag der Tinnitus seit 160 (SD=17,2) Monaten vor. Im gewichteten Gesamtscore des Tinnitusfragebogens ergab sich ein durchschnittlicher Wert von 33,3 (SD=17,0). Im Hyperakusis Inventar (HKI) ergab sich im Schnitt eine Punktzahl von 11,3 (SD=5,8) von 27 und im Tinnitus Handicap Inventory wurde im Durchschnitt ein Wert von 55,5 (SD=11,3) erhoben.

Zwei der 29 Probanden (3,5 %) nahmen den Tinnitus nur auf der linken und zwei andere nur auf der rechten Seite wahr. Zwölf Probanden (21,1 %) nahmen den Tinnitus auf beiden Seiten, jedoch ungleich laut wahr, wobei neun (15,8 %) den Tinnitus auf der linken Seite lauter hörten und drei (5,3 %) auf der rechten Seite. Dahingegen nahmen ihn 13 (22,8 %) mittig beziehungsweise auf beiden Seiten, ohne Seitendominanz wahr.

Tinnitusfrequenz bzw. die Centerfrequenz des Schmalbandrauschens beim ersten Matching lag im Durchschnitt bei 5399,6 (SD=1374) Hz. Der durchschnittliche MML-Wert betrug 54,2 (SD=16,8) dB und das durchschnittliche Sensation-Level 33,1 dB.

<i>Anzahl der analysierten Probanden</i>	29
<i>Alter</i>	55,6 (SD=9,5) Jahre
<i>Geschlecht</i>	7 ♀, 22 ♂
<i>Tinnitusdauer</i>	160 (SD=17,2) Monate
<i>Mittlere Tinnitusfrequenz</i>	5399,6 (SD=1374) Hz
<i>Seite (links/beidseitig/rechts)</i>	2/25/2
<i>THI-Gesamtscore</i>	39,0 (SD=22,6)
<i>TF-Gesamtscore</i>	33,3 (SD=17,0).
<i>HKI</i>	11,3 (SD=5,8)

Tabelle 1: Mittelwerte der wesentlichen Merkmale der Gesamtstichprobe

In Abbildung 6 ist ein Audiogramm dargestellt, in dem die durchschnittlichen Hörschwellen der Gesamtstichprobe zu sehen sind.

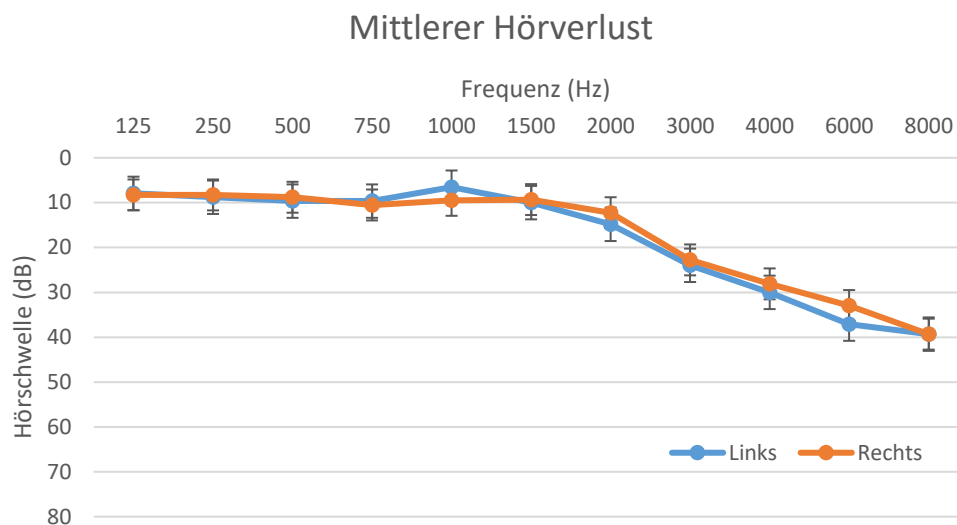


Abbildung 6: Hörschwellenaudiometrie des durchschnittlichen Hörverlustes der Gesamtstichprobe ($n=29$). Der Standardfehler ist mit Fehlerbalken gekennzeichnet.

3.1.2 Beschreibung der Fallgruppen „Tonal“ und „Noise-like“

Die Gesamtstichprobe in Abhängigkeit von der Wahl des Matchingverfahrens in Matching I (vgl. Kapitel 2.3) in die beiden Fallgruppen „Tonal“ und „Noise-like“ eingeteilt. Um die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen einschätzen zu können, wurde getestet, ob sich die beiden Fallgruppen in zentralen Merkmalen unterscheiden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden die zu vergleichenden Variablen tabellarisch angegeben.

	Tonal	Noise-like	Vergleich
<i>Anzahl</i>	15	14	
<i>Geschlecht</i>	1 ♀, 14 ♂	6 ♀, 8 ♂	$\chi^2=5,2$; $p=0,02^*$
<i>Alter</i>	53,1 (SD=10,4) Jahre	58,5 (SD=7,8) Jahre	$t=-1,6$; $p=0,13$
<i>Mittlerer Hörverlust links</i>	16,9 (SD=8,7) dB	19,2 (SD=11,5) dB	$t=-0,6$; $p=0,55$
<i>Mittlerer Hörverlust rechts</i>	16,0 (SD=9,0) dB	18,7 (SD=11,8) dB	$t=-0,7$; $p=0,49$
<i>Tinnitusdauer</i>	197,4 (SD=90,0) Monate	119,86 (SD=80,3) Monate	$t=2,4$; $p=0,02^*$

<i>Tinnitusfrequenz</i>	5395,3 (SD=1893,5) Hz	5404,2 (SD=1618,9) Hz	t=-0,1; p=0,99
<i>Frequenzunterschied (M1/M2)</i>	1116,7 (SD=1185,1) Hz	2762,14 (SD=2603,0) Hz	t=-2,2; p=0,04*
<i>Matchingdauer (M1)</i>	8,8 (SD=4,1) m	13,5 (SD=3,6) m	t=-3,3; p=0,03*
<i>Matchingdauer (M2)</i>	8,9 (SD=0,6) m	8,4 (SD=1,1) m	t=1,5; p=0,13
<i>Tinnituslautstärke (Matching)</i>	63,8 (SD=15,0) dB	38,1 (SD=14,7) dB	t=4,7; p<0,001*
<i>MML</i>	60,5 (SD=13,5) dB	47,4 (SD=17,9) dB	t=2,2; p=0,04*
<i>Lateralität (links/beidsei- tig/rechts)</i>	0/14/1	2/11/1	

Tabelle 2: Vergleich der beiden Fallgruppen "Tonal" und "Noise-like". Signifikante p-Werte sind mit einem "*" gekennzeichnet. Die Abkürzung M1 steht für Matching 1, M2 für Matching 2, m für Minuten.

3.2 Primäre Zielvariable: Tinnituslautstärke

Die Änderung der subjektiv wahrgenommenen Lautstärke des Tinnitus' war die primäre Zielvariable der Studie.

3.2.1 Gesamtstichprobe

3.2.1.1 Durchschnittliche Unterdrückung

Die grafische Darstellung der Effekte in Abbildung 7 zeigt, dass die akustische Stimulation in der Regel die Lautstärke des Tinnitus' für gewisse Zeit verringerte. Die Stimulationen führten gemittelt über alle Probanden und Stimuli zu einer Tinnitusunterdrückung auf 76,8 % zum Zeitpunkt direkt nach der Stimulation im Vergleich zum Ausgangswert. Anschließend stieg die Tinnituslautstärke langsam wieder an und erreichte nach 180 Sekunden einen Wert von 94,4 %.

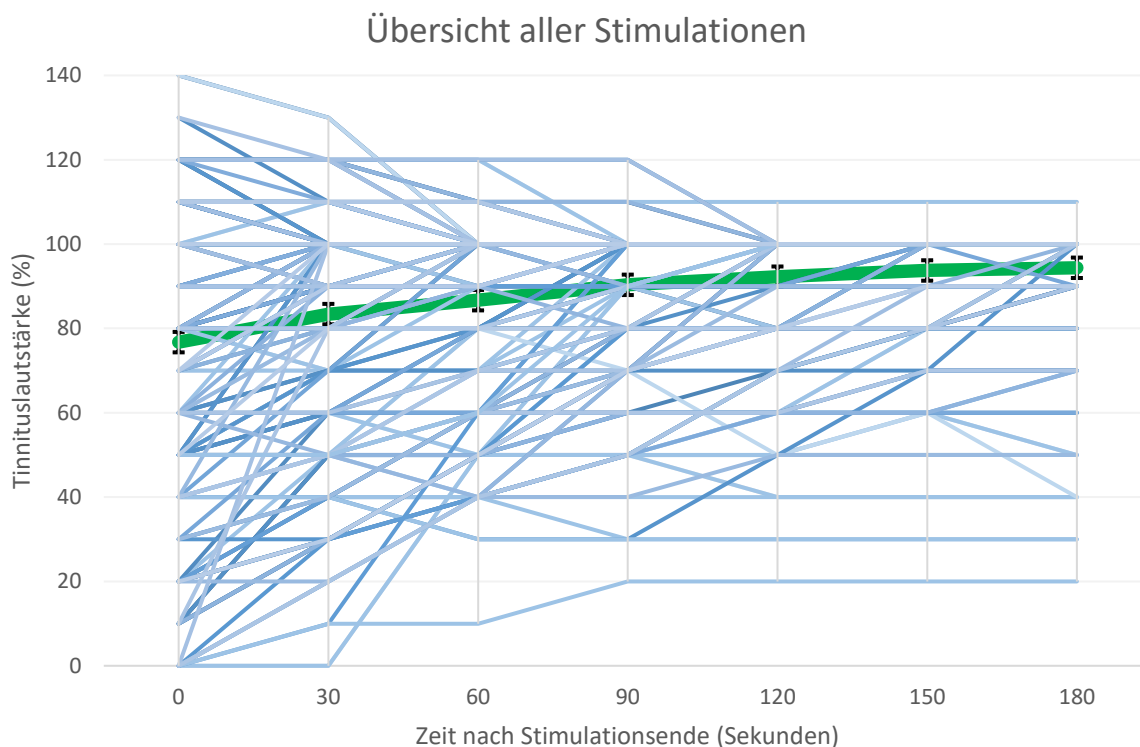


Abbildung 7: Tinnitusunterdrückung nach Stimulation. Aufgetragen sind in verschiedenen Blautönen alle Stimulationen ($n=203$) gegen die Zeit t (s). Die grüne Linie ist der entsprechende Mittelwert aller Stimulationen, der Standardfehler ist mit Fehlerbalken gekennzeichnet.

Jedoch trat nicht nach jeder Stimulation auch eine Tinnitusunterdrückung auf. In 32,0 % der Fälle blieb der Tinnitus zum Zeitpunkt $t=0$ s unverändert und in 16,3 % gaben die Probanden ihn als lauter an. In über der Hälfte der Fälle (51,7 %) war der Tinnitus zum Zeitpunkt $t=0$ s jedoch leiser, in 28,6 % der Fälle fiel die Tinnituslautstärke sogar auf 50 % oder weniger. Bei 11 der 29 Probanden war der Tinnitus nach Stimulationsende bei mindestens einer der Stimulationen lauter als zuvor. Davon befanden sich sieben in der Fallgruppe Tonal und drei in der Fallgruppe Noise-like.

3.2.1.2 Einfluss der Amplitudenmodulation

Die durchschnittliche Tinnitusunterdrückung ist in Abbildung 8 veranschaulicht.

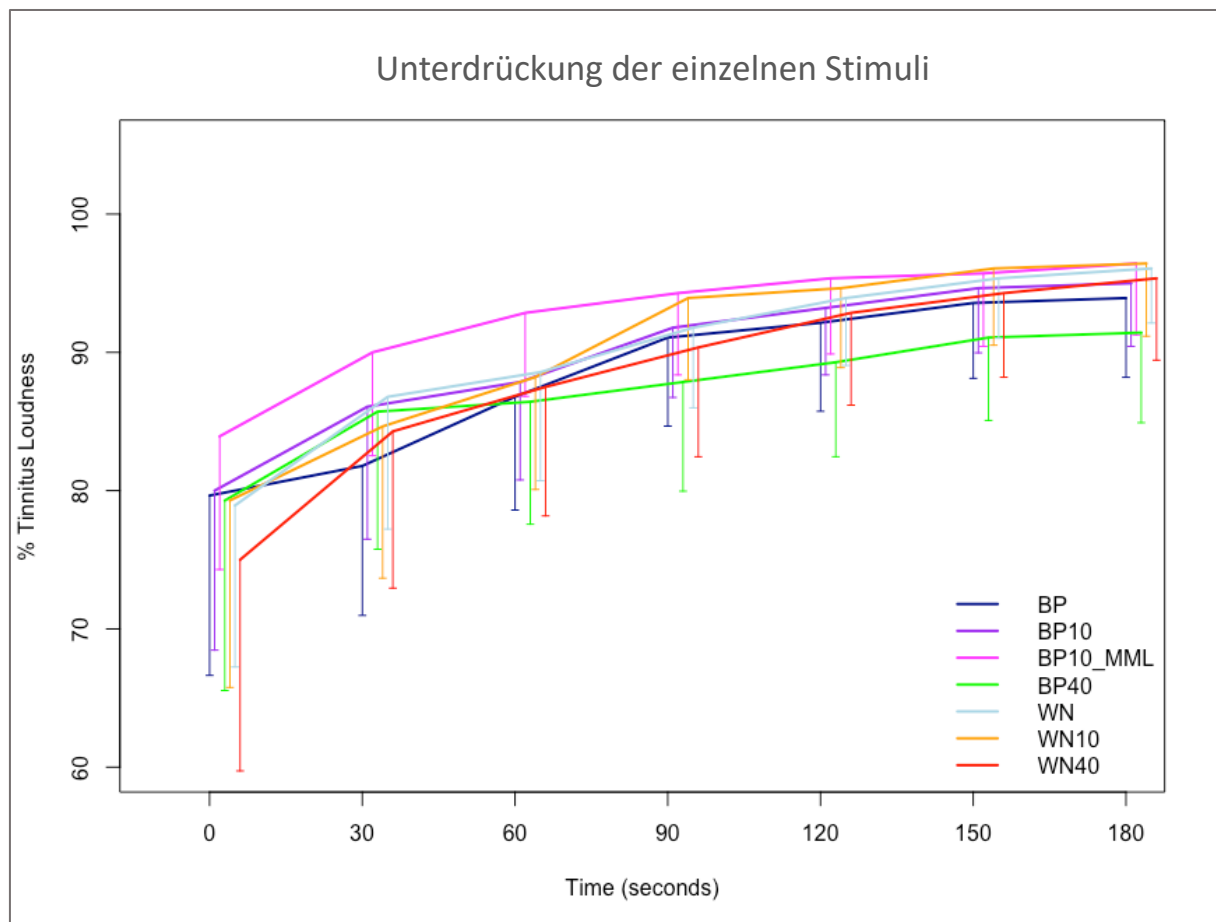


Abbildung 8: Tinnitusunterdrückung der Gesamtstichprobe ($n=29$) nach Stimulation. Aufgetragen sind die Mittelwerte der einzelnen Stimuli gegen die Zeit. Die Stimuli sind Bandpass (**BP**), Bandpass 10 Hz AM (**BP10**), Bandpass 10 Hz AM MML (**BP10_MML**), Bandpass 40 Hz AM (**BP40**), White Noise (**WN**), White Noise 10 Hz AM (**WN10**) und White Noise 40 Hz AM (**WN40**). Das 95%-Konfidenzintervall ist mit nach unten gerichteten Fehlerbalken gekennzeichnet.

In der folgenden Tabelle 3 ist die mehrfaktorielle Varianzanalyse der unabhängigen Faktoren verwendeter Stimulus, Zeit nach Stimulationsende und Fallgruppe auf die abhängige primäre Zielvariable Tinnituslautstärke zu sehen. Sowohl der Faktor Stimulus als auch der Faktor Zeit hatten einen signifikanten Einfluss auf die Tinnituslautstärke. Der Haupteffekt der Fallgruppe wurde nicht signifikant. Die kombinatorische Testung auf einen Interaktionseffekt von Stimulus x Zeit und Stimulus x Gruppe wurde ebenfalls nicht signifikant. Der Interaktionsterm von Zeit x Gruppe war signifikant. Auch die kombinatorische Testung von Zeit x Stimulus x Gruppe war signifikant. Im dazugehörigen post-hoc Test, korrigiert für multiple Vergleiche mit der

	F-Wert	p-Wert
Stimulus	3,1	0,005
Zeit	1937	<.0001
Gruppe	1,6	0,2
Stimulus x Zeit	0,9	0,508
Stimulus x Gruppe	0,9	0,506
Zeit x Gruppe	3,9	0,048
Zeit x Stimulus x Gruppe	2,3	0,036

Tukey-Methode, ergab sich kein signifikanter Gruppenmittelwertunterschied (vgl. Kapitel 6.4). Beim entsprechenden post-hoc Test ohne den Faktor Gruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied für den Kontrast BP10_MML x BP40 ($t=3,7$; $p=0,004$).

Tabelle 3: Dreifaktorielle Varianzanalyse der Faktoren verwendeter Stimulus, Zeit und Fallgruppe auf die primäre Zielvariable Tinnituslautstärke nach Stimulationsende.

3.2.2 Fallgruppen Tonal und Noise-like

3.2.2.1 Durchschnittliche Unterdrückung

In den beiden Fallgruppen Tonal und Noise-like reagierten die Probanden unterschiedlich auf die Stimulationen. Die Unterdrückung war zum Zeitpunkt $t=0$ s in der Fallgruppe Noise-like mit 64,0 % ausgeprägter als in der Fallgruppe Tonal mit 88,7 %. Dies stellte einen statistisch signifikanten Unterschied dar ($t=2,2$; $p=0,036$).

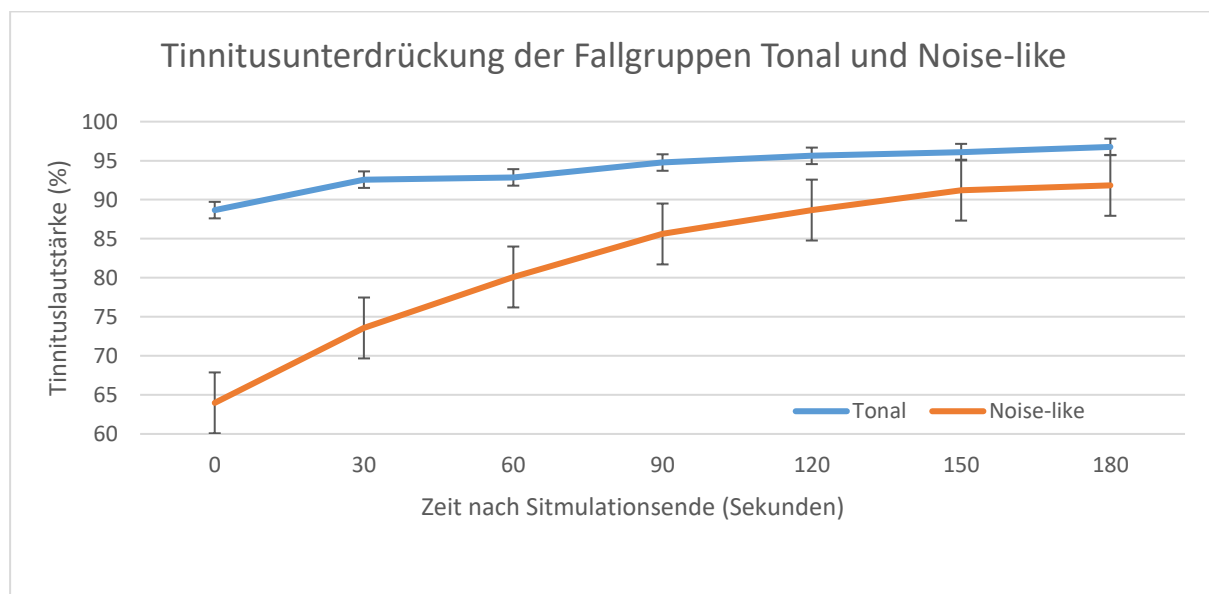


Abbildung 9: Tinnitusunterdrückung nach Stimulation. Aufgetragen ist die Mittelwerte der beiden Fallgruppen Tonal ($n=105$) und Noise-like ($n=98$) aller Stimulationen gegen die Zeit. Der Standardfehler ist mit Fehlerbalken gekennzeichnet.

3.2.2.2 Unterdrückung durch die einzelnen Stimuli

Die Fallgruppen reagierten zudem unterschiedlich auf die beiden Stimulustypen Weißes Rauschen und bandpassgefiltertes Rauschen. Zum anschaulichen Vergleich sind die Effekttendenzen der einzelnen Stimuli paarweise in Abbildung 10 dargestellt. In der Fallgruppe Tonal führten die Stimuli auf Basis des ungefilterten Rauschens öfter zu einer Unterdrückung als die Stimuli auf Basis des gefilterten Rauschens. In der Fallgruppe Noise-like führten die bandpassgefilterten Stimuli häufiger und auch zu einer stärkeren Unterdrückung als die Stimuli auf Basis des ungefilterten Weißes Rauschens. Diese Auffälligkeiten werden im Folgendem statistisch untersucht.

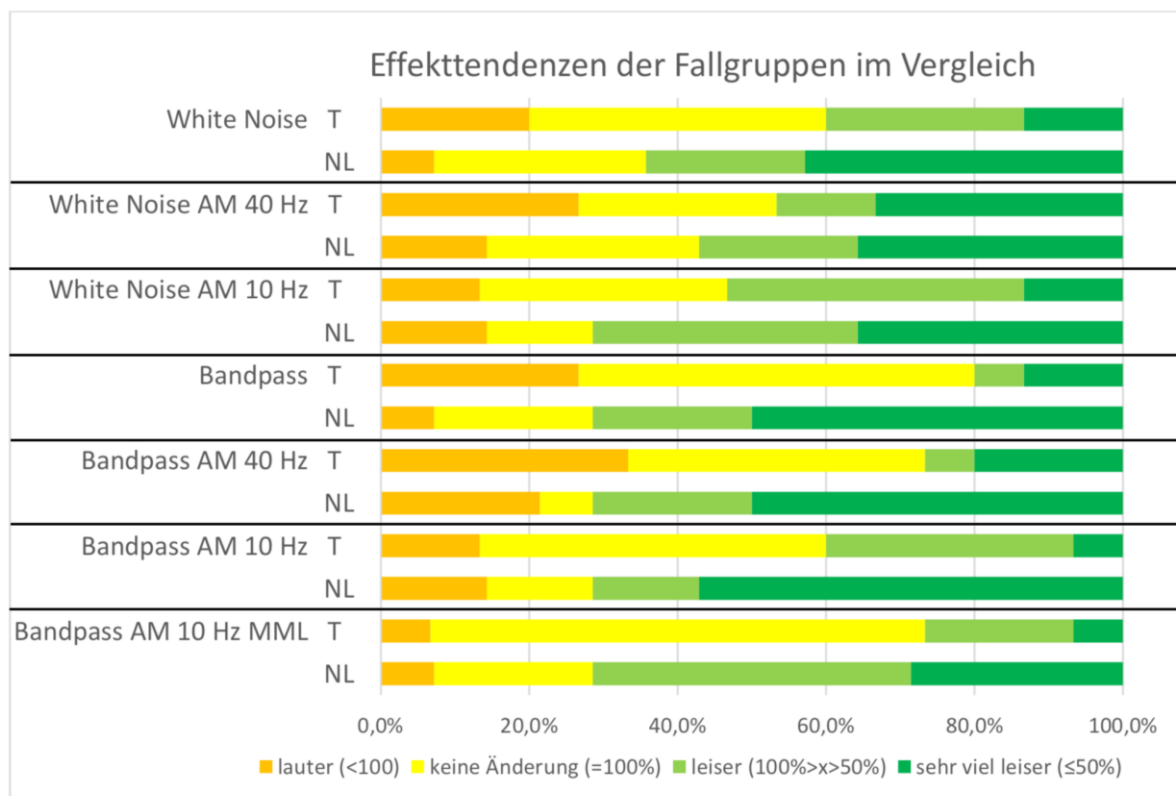


Abbildung 10: Relative Häufigkeiten der Effekttendenzen der einzelnen Stimuli der beiden Fallgruppen Tonal (T) und Noise-like (NL) zum Zeitpunkt $t=0$ s.

Unterdrückung der einzelnen Stimuli aufgeteilt in Fallgruppen

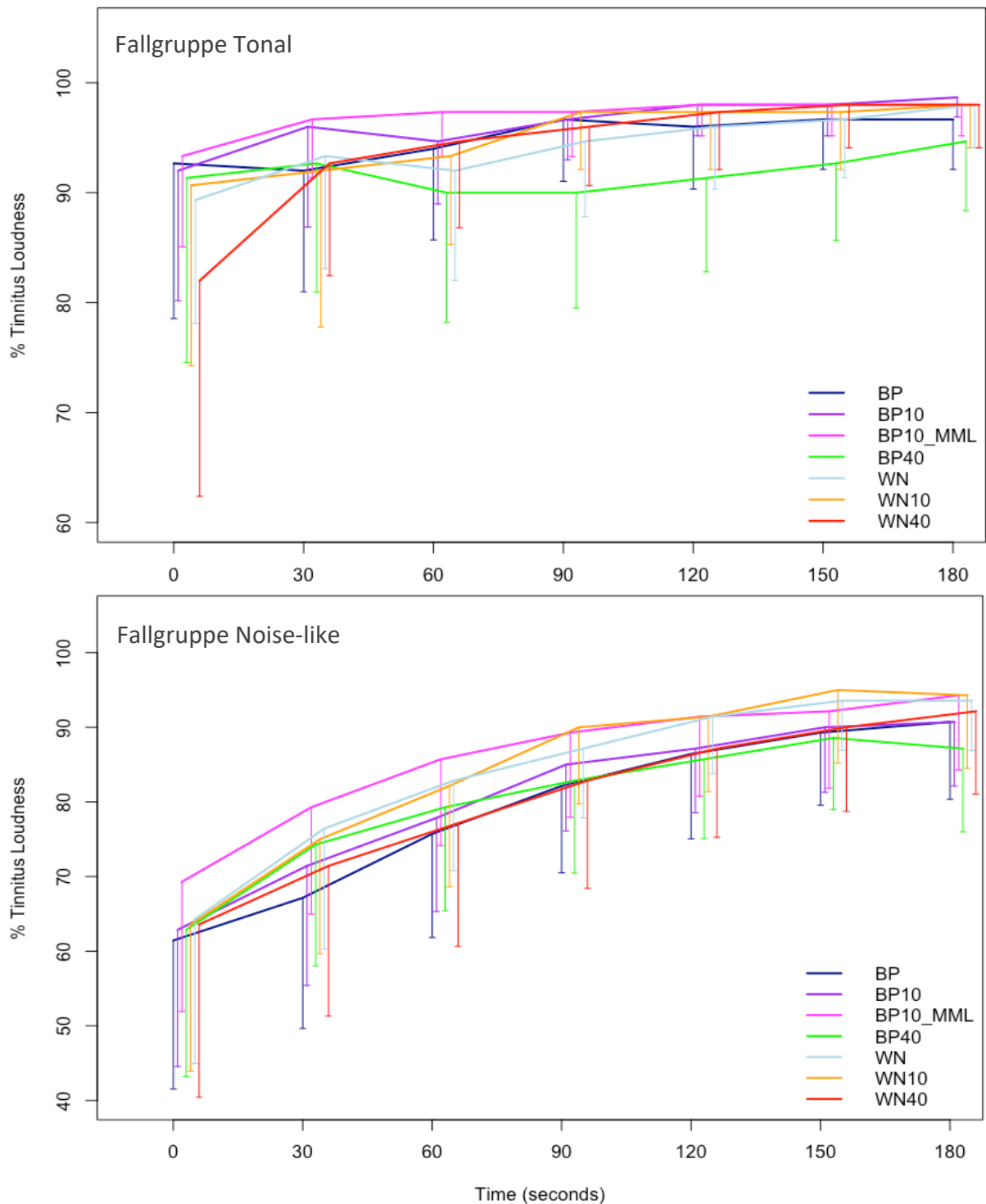


Abbildung 11: Tinnitusunterdrückung der Fallgruppen Tonal ($n=15$) und Noise-like ($n=14$) nach Stimulation. Aufgetragen sind die Mittelwerte der einzelnen Stimuli gegen die Zeit. Die Stimuli sind Bandpass (BP), Bandpass 10 Hz AM (BP10), Bandpass 10 Hz AM MML (BP10_MML), Bandpass 40 Hz AM (BP40), White Noise (WN), White Noise 10 Hz AM (WN10) und White Noise 40 Hz AM (WN40). Das 95%-Konfidenzintervall ist mit nach unten gerichteten Fehlerbalken gekennzeichnet.

In der folgenden Tabelle 4 ist die zweifaktorielle Varianzanalyse der beiden unabhängigen Faktoren verwendeter Stimulus und Zeit nach Stimulationsende auf die abhängige primäre Zielvariable Tinnituslautstärke abgebildet, aufgeteilt in die beiden Fallgruppen Noise-like und Tonal. In der Fallgruppe Noise-Like hatte sowohl der Faktor Stimulus als auch der Faktor Zeit einen signifikanten Einfluss auf die Tinnituslautstärke. In der Fallgruppe Tonal war der Haupteffekt der Zeit signifikant, nicht jedoch der Haupteffekt des Stimulus. In beiden Gruppen war der Interaktionsterm aus Stimulus und Zeit nicht signifikant.

Noise-like	F-Wert	p-Wert	Tonal	F-Wert	p-Wert
Stimulus	2,43	0,025	Stimulus	1,98	0,065
Zeit	199,3	<.0001	Zeit	23,9	<.0001
Stimulus:Zeit	0,38	0,89	Stimulus:Zeit	0,99	0,43

Tabelle 4: Zweifaktorielle Varianzanalysen der Faktoren verwendeter Stimulus und Zeit nach Stimulationsende der Fallgruppen Noise-like (n=14) und Tonal (n=15)

Der Tukey post-hoc Test zeigte für keine der beiden zweifaktoriellen Varianzanalysen signifikante Unterschiede zwischen den Kontrasten, bis auf eine Ausnahme in der Fallgruppe Noise-like. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p=0,035$) zwischen der Unterdrückung von BP 40 x BP10_MML ($t=-2,88$; $p=0,004$).

3.2.3 Geschlechterspezifische Unterschiede

Beim Vergleich der Tinnitusunterdrückung der beiden Geschlechter fielen Unterschiede auf, wie in Abbildung 12 zu sehen ist. Bei den Männern sank die Lautstärke des Tinnitus' durch die Stimulation im Durchschnitt auf 83,0 %. Bei den Frauen betrug diese 56,9 % ($T=4,2$; $df=67,9$; $p<0,001$). Die Tinnituslautstärke stieg bei den Frauen allerdings schneller wieder an und erreichte am Schluss 98,8 %, wohingegen die Steigung der Lautstärkekurve bei den Männern flacher war und bei 93,0 % endete ($T=-3,9$; $df=201$; $p<0,001$).

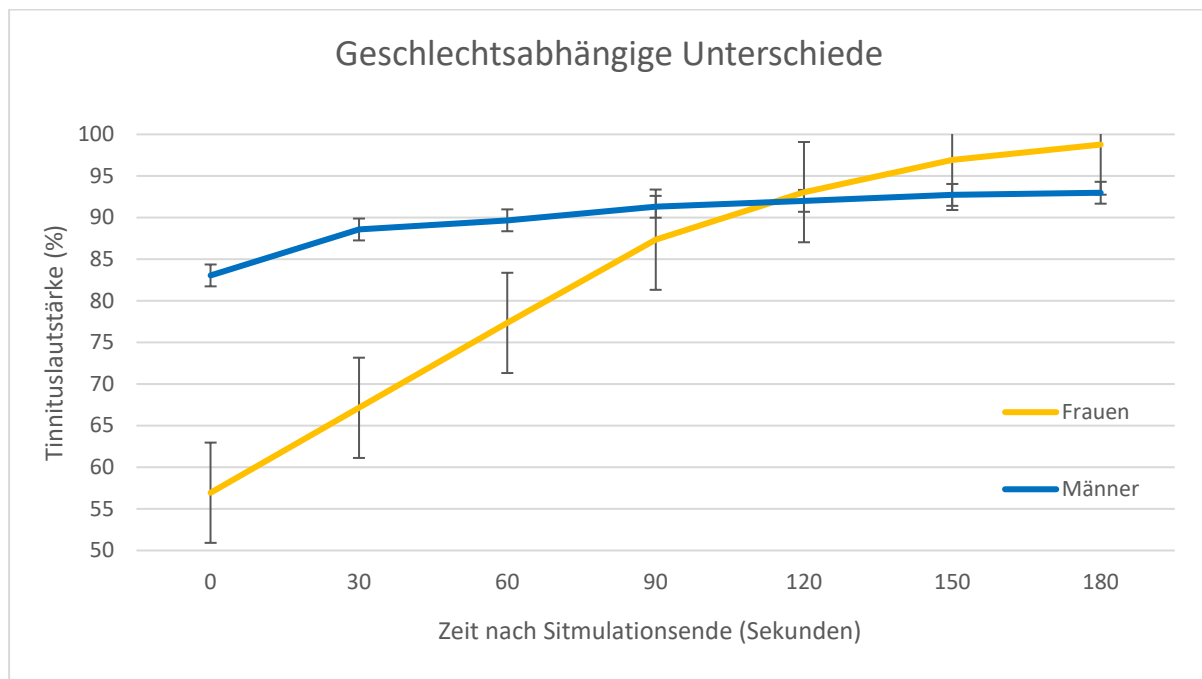


Abbildung 12: Tinnitusunterdrückung nach Stimulation. Aufgetragen sind die Mittelwerte der Tinnituslautstärke aller Stimulationen von weiblichen ($n=7$) und männlichen ($n=21$) Probanden gegen die Zeit. Der Standardfehler ist mit Fehlerbalken gekennzeichnet.

Die Untersuchung geschlechterspezifischer Unterschiede ist nicht zentrales Thema dieser Arbeit. Da nicht genügend Probanden zur Auswahl standen, konnte leider nicht auf eine gleiche Geschlechterverteilung Rücksicht genommen werden. Allerdings wäre es ein Versäumnis bei diesen Unterschieden nicht nach möglichen Gründen für diese verschiedenen großen Effekte zu suchen. Deswegen wurde ein Vergleich der Effektstärke durchgeführt zwischen Frauen und Männern, die sich jeweils in Alter und Tinnitustyp entsprechen. Im Detail sind die Vergleiche im Anhang angefügt (vgl. Kapitel 6.3), zusammengefasst aber im Folgenden beschrieben.

Beim Angleichen des Alters wurde jeder Frau ein männlicher Proband in möglichst ähnlichem Alter zugewiesen und diese beiden Gruppen miteinander verglichen. Die Unterschiede in der Unterdrückung blieben aber in den beiden Gruppen weiterhin signifikant bestehen. Bei den Männern betrug die mittlere Tinnituslautstärke zum Zeitpunkt $t=0$ s 78,98 %, bei den Frauen 56,94 % ($T=2,85$; $df=96$; $p=0,005$). Zum Zeitpunkt $t=180$ s war die Tinnituslautstärke bei den Männern 88,16 %, bei den Frauen 98,78 % ($T=-3,2$; $df=96$; $p=0,002$).

Beim Vergleich von Männern und Frauen innerhalb der Fallgruppe Noise-like glichen sich die Unterschiede in der Unterdrückung zum Zeitpunkt $t=0$ s zwar an, bestanden aber weiterhin. Bei den Männern war die mittlere Tinnituslautstärke zum Zeitpunkt $t=0$ s 70,98 %, bei den Frauen 56,94 % ($T=2,21$; $df=96$; $p=0,03$). Zum Zeitpunkt 180 s betrug die Tinnituslautstärke der Männer 86,79 % und bei den Frauen 98,57 % ($T=-3,33$; $df=96$; $p=0,001$).

3.2.4 Größte Unterdrückung

Betrachtet man die größtmögliche Unterdrückung des Tinnitus' eines jeden der 29 Probanden über alle Stimulationen hinweg, sprachen fünf Probanden (17,9 %) überhaupt nicht auf die akustische Stimulation an. Zwölf Probanden (42,9 %) gaben eine mäßige Lautstärkereduktion von bis zu 50 % an und bei sieben (39,3 %) fiel die Tinnituslautstärke auf weniger als 50 %. Nach Unterteilung in die beiden Fallgruppen Tonal und Noise-like verschoben sich diese Anteile. 20,0 % der Fallgruppe Tonal reagierten nicht auf die Stimulation, 46,5 % zeigten eine mäßige (bis 50 %) und 33,3 % eine starke (größer 50 %) Tinnitusunterdrückung. In der Fallgruppe Noise-like zeigten 15,4 % keine, 38,5 % eine mäßige (bis 50 %) und 46,2 % eine starke Tinnitusunterdrückung.

3.2.5 Bester Stimulus

Es wurde betrachtet, wie häufig der jeweilige Stimulus die größte RI-depth bei einem Probanden nach sich zog. Die absoluten Häufigkeiten sind in folgender Grafik veranschaulicht.

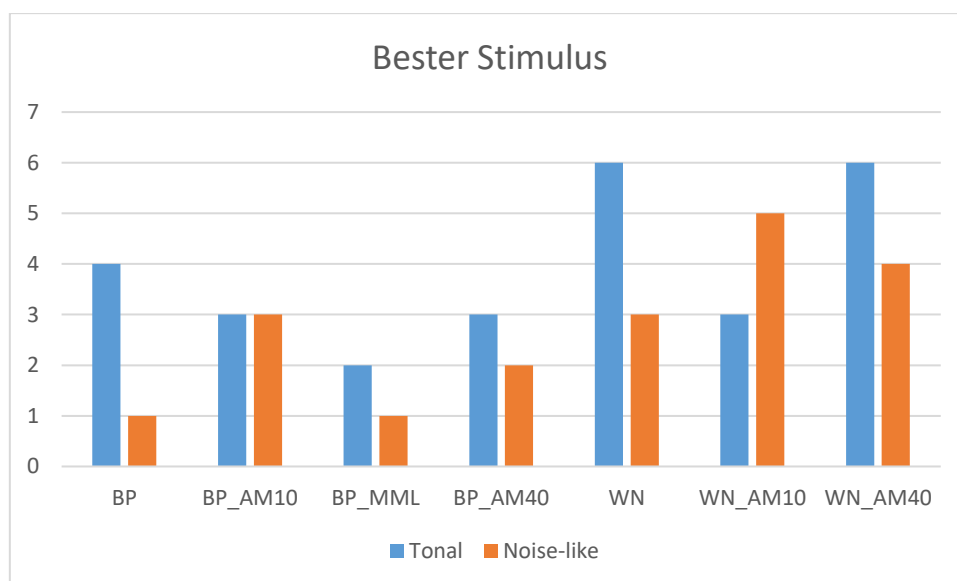


Abbildung 13: Bester Stimulus pro Proband. Aufgetragen sind die absoluten Häufigkeiten, mit der ein Stimulus zur größten RI-depth führte. Im Sinne der Übersichtlichkeit wurde in dieser Grafik BP_AM10_MML in BP_MML umbenannt.

3.3 Sekundäre Zielvariablen

3.3.1 Auswertung der VAS

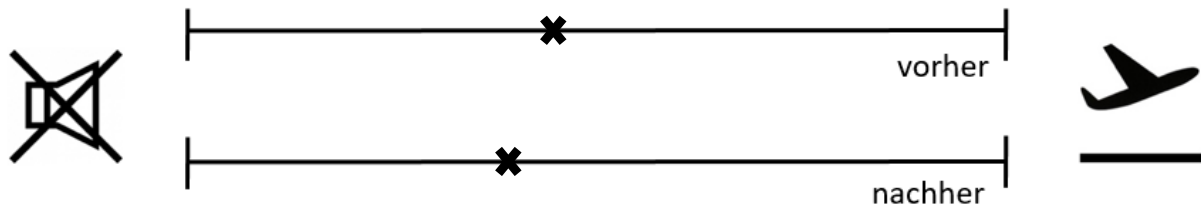


Abbildung 14: Durchschnittliche Tinnituslautstärke auf der visuellen Analogskala zwischen "keinem Geräusch" und "dem lautesten Geräusch, das man sich vorstellen kann", gemessen einmalig vor und nach den Stimulationen.

Um den Einfluss des gesamten Experimentes auf die Tinnituslautstärke des Probanden zu messen, wurde die visuelle Analogskala zu Beginn und am Ende der Studie verwendet. Zur anschaulichen Darstellung wurden die Durchschnittswerte der Tinnituslautstärke eingetragen. Vor dem Stimulationsabschnitt wurde die Tinnituslautstärke bei 4,5 cm ($SD=2,3$ cm) markiert, nach dem Stimulationsabschnitt bei 4,0 cm ($SD=2,2$ cm). Bei einer Gesamtlänge von 10,2 cm entspricht das einem Unterschied von 5,2 %. Der Unterschied dieser Mittelwerte ist statistisch signifikant ($T=2,1$; $df=28$; $p=0,04$).

3.4 Besonderheiten der Stichprobe

3.4.1 Studienabbrüche (Drop-Outs)

Wie in Abbildung 5 veranschaulicht beendeten 44 der 48 angetretenen Probanden die Studie. Zwei Probanden nahmen beim Matching bei voller Lautstärke die Töne sehr schlecht beziehungsweise über einen sehr großen Frequenzbereich hinweg überhaupt nicht wahr. Somit konnte das Matching aufgrund des Hörverlustes nicht ordnungsgemäß durchgeführt und die Studie musste abgebrochen werden. Eine andere Probandin mit Geräuschüberempfindlichkeit brach die Studie während der Stimulation ab, da sie die Geräusche als zu unangenehm empfand. Ein weiterer Proband beendete die Studie aus persönlichen, terminlichen Gründen.

3.4.2 Ausschluss aus der Analyse

3.4.2.1 Stimulationslautstärke

Der Filter für das Schmalbandrauschen reduzierte die Lautstärke der betreffenden akustischen Stimuli. In den Anfängen der Studie entsprach die Stimulationslautstärke bei fünf Probanden nicht dem gewünschten Maß. Die Effekte waren dadurch nicht repräsentativ und dies führte zu einem Ausschluss dieser Fälle aus der Analyse. Dieses Problem konnte im Laufe der Studie mittels manueller Messung und Verstärkung der Stimulationslautstärke behoben werden. Bei einem anderen Fall war die Messung der Stimulationslautstärke des MML-Stimulus mittels Schallpegelmessung nicht ordnungsgemäß möglich.

3.4.2.2 Ausschlusskriterien

An der Studie nahmen zwei Probanden teil, die ihrem Tinnitus einen pulsierenden Charakter zuschrieben. Dies war im Anschreiben klar als Ausschlusskriterium formuliert worden und wurde in beiden Fällen auch bei der telefonischen Terminvereinbarung nicht ersichtlich. In einem der beiden Fälle ließ sich dies bei der Beschreibung des Tinnitus' während der Studie eruieren. Nach Absprache mit der Probandin wollte diese trotzdem an der Studie teilnehmen. Die Daten wurden allerdings in der finalen Analyse nicht berücksichtigt. Nach der Analyse der Fragebögen wurde festgestellt, dass ein weiterer Proband seinem Tinnitus einen pulsierenden Charakter zuschrieb. Unter telefonischer Rücksprache wurde dies nochmals bestätigt und der Fall aus der Analyse ausgeschlossen. Zwei weitere Probanden wurden wegen Hörverlustes ausgeschlossen.

3.4.2.3 Sonderfälle

Bei fünf Probanden führte die Stimulation zu einer langanhaltenden Unterdrückung des Tinnitus. Da die Unterdrückung nicht mehr eindeutig auf einzelne Stimuli zurückzuführen war, wurden die Probanden aus der Analyse ausgeschlossen. Bei vier der fünf Probanden wurde die Messung unter Abweichung vom Standardprozedere durchgeführt und Daten erhoben. Diese „Good Responder“ wurden auf Gemeinsamkeiten überprüft. Wichtige Parameter der digitalisierten Daten sind im Folgenden tabellarisch aufgeführt.

	<i>N_013</i>	<i>N_015</i>	<i>N_018</i>	<i>N_031</i>	<i>N_046</i>
<i>Tinnitusstyp</i>	Rauschen	Rauschen	Grillen	Tonal	Rauschen
<i>Alter</i>	66	53	62	59	60
<i>Tinnitusdauer</i>	5 Jahre	6,5 Jahre	6 Jahre	fehlt	6 Jahre
<i>Suppression durch Matching</i>	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
<i>Maximaler HV</i>	30 dB	40 dB	15 dB	30 dB	65 dB
<i>Geschlecht</i>	Männlich	Männlich	Weiblich	Weiblich	Weiblich
<i>Durchgeführte Stimulationen</i>	1	6	6	1	6
<i>Maximale Suppression</i>	30%	fehlt	10%	10%	10%

Tabelle 5: Wichtige Parameter der Akkumulationsfälle, die durch das Abweichen vom Standardprozedere fehlenden Daten sind mit „fehlt“ markiert.

Bei vier der fünf „Good Responder“ führte schon das Matching zu einer Suppression der Tinnituslautstärke. Zudem nahmen drei der fünf Probanden ihren Tinnitus als Rauschen wahr. Die Tinnitusdauer der vier erhobenen Fälle ist mit durchschnittlich 5,9 Jahren kürzer als die der Gesamtstichprobe mit durchschnittlich 13,3 Jahren. Die Hörkurven ließen kein besonderes Muster erkennen, der maximale Hörverlust (HV) variierte von 15 bis 65 dB.

Bei Probandin *N_013* kam es durch einmalige Stimulation mit dem Weißen Rauschen ohne AM zu einer Reduktion der Tinnituslautstärke auf 30 %. Die Probandin gab an, dass der Tinnitus nicht mehr wie vorher klinge, sondern „flacher“ und angenehmer“. Bei einem einmaligen Telefonat zwei Tage später äußerte die Probandin, dass diese Änderung bis zum Nachmittag angehalten habe. Zum Zeitpunkt des Telefonates, also zwei Tage später, sei der Tinnitus immer noch bei ca. 50% der Ausgangslautstärke.

	Tag 1	Tag 2	Tag 3
08:00		30 %	20 %
09:00		30 %	20 %
10:00		30 %	20 %
11:00	100 %	30 %	30 %
12:00	10 %	40 %	30 %
13:00	10 %	40 %	30 %
14:00	20 %	40 %	40 %
15:00	20 %	40 %	40 %
16:00	30 %	40 %	40 %
17:00	30 %	50 %	
18:00	30 %	50 %	
19:00	40 %	50 %	
20:00	40 %	50 %	
21:00	40 %	50 %	
22:00	50 %	50 %	
23:00	50 %	50 %	
24:00	50 %	50 %	

Bei Probandin N_031 führte die akustische Stimulation zu einer Reduktion der subjektiven Tinnituslautstärke auf 10 % der ursprünglichen Lautstärke. Es zeigte sich während des Experimentes trotz längeren Abwartens keine Tendenz eines Wiederanstiegens der Tinnituslautstärke. Die Probandin wurde auf freiwilliger Basis instruiert stündlich die Tinnituslautstärke im Verlauf zu notieren. Dies tat die Probandin für knapp drei Tage. Ihre Erhebungen sind in Form von Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6: Protokoll über den zeitlichen Verlauf der Tinnituslautstärke in % der ursprünglichen Tinnituslautstärke der Probandin N_031. Die ursprüngliche Tinnituslautstärke vor Stimulation wurde mit 100 % definiert. Die akustische Stimulation fand um ca. 12 Uhr an Tag 1 statt. Anschließend wurde die Tinnituslautstärke stündlich von der Probandin notiert. Die Aufzeichnung endete an Tag 3 um 16:00 Uhr.

4 Diskussion

4.1 Stichprobe

4.1.1 Gesamtstichprobe

Zur Rekrutierung des Patientenkollektivs wurden Personen, die schon einmal am Tinnituszentrum in Regensburg vorstellig waren, per Post angeschrieben. Die durchschnittliche Tinnitusdauer der analysierten Gesamtstichprobe betrug 13,3 Jahre (SD=1,4). Dies ist sehr viel länger als die Definition des chronischen Tinnitus von mindestens 3 Monaten. Die Rekrutierung durch die Datenbank der Sprechstunde am Tinnituszentrum stellt einen möglichen Faktor dar, der die Stichprobe bezüglich langer Tinnitusdauer oder hohen Leidensdrucks beeinflussen könnte. In der Studie wurde primär versucht Probanden mit noise-like Tinnitus zu akquirieren. Dieses Kriterium wurde aus der Datenbank des Tinnituszentrums ausgelesen. Dass die Begrifflichkeiten „Ton“ und „Rauschen“ im allgemeinen Sprachgebrauch oft nicht klar getrennt werden, hatte zur Folge, dass auch Probanden mit tonalem Tinnitus eingeladen wurden. Aus dieser Entwicklung heraus entstand das Konzept, zwei Fallgruppen zu bilden: eine mit tonalem und eine mit noise-like Tinnitus. Es wurde versucht einen Unterschied im Ansprechverhalten in Bezug auf die akustische Stimulation mit Stimuli auf Basis des Weißen Rauschens und dessen Modulationen zu finden.

Es fand von vornherein folgende Selektion statt: Probanden, die sich zum damaligen Zeitpunkt in anderweitiger Tinnitusbehandlung befanden, durften nicht an der Studie teilnehmen, um mögliche Störfaktoren auszuschließen. Aus dem gleichen Grund wurden Probanden mit den im Anschreiben (vgl. Kapitel 6.6) beschriebenen Krankheiten ausgeschlossen. Des Weiteren wurde das Pulsieren des Tinnitus' im Sinne eines Zeichens für den objektiven Tinnitus als Ausschlusskriterium festgelegt, da dem objektiven Tinnitus eine andere Pathologie zugrunde liegt und er anders auf akustische Stimulation reagiert.

Nach der Vorauswahl traten 48 Probanden die Studie an. Der Ausschluss der Probanden mit langanhaltenden Effekten von der analysierten Stichprobe stellte eine Selektion dar. Hier wurden Probanden mit langanhaltender Tinnitus-suppression in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt, da es nicht möglich war, die Effekte der akustischen Stimulation den einzelnen Stimuli zuzuschreiben. Das Studiendesign war mit den kurz aufeinander folgenden akustischen Stimulationen nicht auf derartige Fälle ausgelegt.

Da diese Sonderfälle unter Umständen einen größeren Nutzen von einer dauerhaften akustischen Stimulation haben könnten, werden diese in Abschnitt 4.2.3 diskutiert.

Die Geschlechterverteilung der analysierten Stichprobe war mit sieben Frauen und 22 Männern ungleich. Dieses Ungleichgewicht war nicht gewollt und konnte aufgrund mangelnder Auswahl an Probanden nicht ausgeglichen werden. Zudem wurde von vornherein nicht von einem unterschiedlichem Ansprechverhalten der beiden Geschlechter ausgegangen. Die Unterschiede in der Suppression der beiden Gruppen werden in Abschnitt 4.2.4 diskutiert.

4.1.2 Fallgruppen Tonal und Noise-like

Die beiden Fallgruppen Tonal und Noise-like unterschieden sich nicht signifikant in den zentralen Merkmalen Alter und mittlerem Hörverlust (vgl. Tabelle 2). Darauf wurde von vornherein bei der Bildung der beiden Gruppen Wert gelegt. Allerdings unterschieden sich die Gruppen abgesehen vom Merkmal des Tinnitusstyps unter anderem in den folgenden Merkmalen. Das Geschlecht unterschied sich signifikant ($\chi^2=5,2$ $p=0,02$). Dieser Punkt wird als möglicher Einflussfaktor in Abschnitt 4.2.4 diskutiert. Auch die Tinnitusdauer ($t=2,4$; $p=0,02$) war bei den Probanden mit tonalem Tinnitus signifikant höher. Zudem lag ein höheres Minimum Masking Level ($t=2,2$; $p=0,04$) und eine höhere Lautstärke des Tinnitus' im Matching ($t=4,7$; $p<0,001$) vor. Der Einfluss dieser Faktoren auf die primäre Zielvariable Tinnituslautstärke nach Stimulation wird im Abschnitt 4.2.2 diskutiert.

Einen Höhenunterschied bezüglich der Tinnitusfrequenz im Matching konnte nicht festgestellt werden. Roberts et al. (38) stellten einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe von Probanden, die ihren Tinnitus als „hissing“ beschrieben hatten (mittlere Tinnitusfrequenz von 5,4 kHz), und der Gruppe von Probanden, die ihren Tinnitus als „tonal“ eingestuft hatten (mittlere Tinnitusfrequenz 7,4 kHz; $p=0,34$), fest. Die Bezeichnung „hissing“ entspricht am ehesten einem Schmalbandrauschen, also einem narrow band noise Tinnitus. Die Beobachtung, dass sich diese beiden Gruppen in der Höhe der Tinnitusfrequenz unterscheiden, konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden.

Nachdem sich die beiden Gruppen nicht signifikant in den zentralen Merkmalen Alter und Hörverlust unterscheiden, werden die Unterschiede der beiden Fallgruppen Tonal und Noise-like im Ansprechverhalten auf die akustische Stimulation betrachtet. Es ist anzumerken, dass sich in der Fallgruppe Tonal nur eine der 15 Teilnehmenden weiblichen Geschlechts war, wohinge-

gen in der Fallgruppe Noise-like sechs von 14 Teilnehmenden Frauen waren. Weitere signifikante Merkmalsunterschiede zwischen den beiden Gruppen, die eine angenommene Vergleichbarkeit einschränken, werden in den jeweiligen Abschnitten beleuchtet.

4.2 Primäre Zielvariable: Tinnituslautstärke

Im Folgenden wird die primäre Zielvariable, die Tinnituslautstärke nach Stimulationsende, diskutiert. Der Abschnitt 4.2.1 wird mit der Wirkung der akustischen Stimuli auf die Gesamtstichprobe eingeleitet. Hierbei liegt das Augenmerk auf dem Vorliegen einer gelungenen akustischen Stimulation im Sinne einer residualen Inhibition (Hypothese I). Daraus ergibt sich die statistisch untermauerte Auseinandersetzung mit möglichen Einflussfaktoren, wie der Stimulationslautstärke (Hypothese II) und dem Einsatz von bandpass-gefilterten Stimuli im Vergleich zu ungefilterten Stimuli des Weißen Rauschens (Hypothese III). Außerdem wird auf die Verwendung der Amplitudenmodulation eingegangen (Hypothese IV). Anschließend folgt in Abschnitt 4.2.2 die Darstellung der Wirkung der akustischen Stimulation in Bezug auf die beiden Fallgruppen Tonal und Noise-like (Hypothese V). Zudem werden mögliche Einflussfaktoren auf das Ansprechverhalten und Implikationen der Studie aufgeführt.

Abschließend folgt in Abschnitt 4.2.3 die Erörterung der Sonderfälle mit langanhaltender Suppression und in Abschnitt 4.2.4 das unterschiedliche Ansprechverhalten der beiden Geschlechter.

4.2.1 Gesamtstichprobe

4.2.1.1 Residuale Inhibition und Hypothese I

In 51,7 % der Stimulationen wurde die subjektive Tinnituslautstärke durch die akustische Stimulation reduziert und stieg anschließend sukzessive wieder an. Dieses Muster entspricht dem der residualen Inhibition (vgl. Abschnitt 1.10.3) und ist analog zu vergangenen Studien zu werten (54, 60, 90). Vergleichbare Ansprechraten für eine RI lagen bei Reavis et al. unter Verwendung eines Schmalbandrauschens im Frequenzbereich von 6000-9000 Hz bei ca. 50 % und im Frequenzbereich von 3000-6000 Hz bei ca. 34 % (54). Die Ansprechraten bewegten sich folglich in derselben Größenordnung, auch wenn die unterschiedliche Methodik keinen direkten Vergleich zulässt.

Die Tinnituslautstärke nach Stimulation fiel in Bezug auf die Gesamtstichprobe auf durchschnittlich 76,8 % im Vergleich zur Ausgangslautstärke (vgl. Abbildung 7). Dies befindet sich

in derselben Größenordnung wie bei den Daten von Reavis et al. Hier kam es zu einer Reduktion der Tinnituslautstärke von durchschnittlich 39 % mit einer entsprechenden Tinnituslautstärke von 61 % nach Stimulation (54).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die akustische Stimulation in über 50 % der Stimulationen zu einer Suppression der Tinnituslautstärke führte. Anschließend stieg diese wieder langsam an. Dies entspricht dem Muster der residualen Inhibition.

Hypothese I: Im Durchschnitt ist direkt nach der akustischen Stimulation die subjektive Tinnituslautstärke bei Probanden am geringsten. Anschließend steigt diese wieder an.

Hypothese I wird nicht abgelehnt. Die Ergebnisse sind folglich mit der Theorie der hyperaktiven, neuronalen Hyperaktivität bei Tinnitus vereinbar. Der Theorie nach, wird diese kurzzeitig durch Stimuli oberhalb der Hörschwelle im Bereich der Tinnitusfrequenz über sogenannte Forward Suppression kurzzeitig durchbrochen oder verringert (91).

Wie Abbildung 7 der Ergebnisse zeigt ist das Ansprechen auf die akustische Stimulation variabel. Diese Variabilität ist mit der Heterogenität, die dem Tinnitus im Allgemeinen zugeschrieben wird, in Einklang zu bringen. Es ist Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung, Licht in diesen heterogenen Symptomkomplex zu bringen. Im Folgenden wird versucht, durch verschiedene Erklärungsansätze und das Herausarbeiten verschiedener Einflussfaktoren dieses unterschiedliche Ansprechverhalten zu deuten.

4.2.1.2 Diskussion der statistischen Auswertung

Es folgt die Diskussion der statistischen Auswertung der Tinnituslautstärke nach Stimulation bezüglich der Haupteffekte Zeit und Stimulus. Es folgen Schlussfolgerungen bezüglich der Hypothesen II bis IV. Zuletzt soll die Interpretation des Haupteffektes Fallgruppe auf den Abschnitt 4.2.2 mit Diskussion des Ansprechverhaltens der beiden Fallgruppen Tonal und Noise-like überleiten.

Wichtige Einflussfaktoren der abhängigen Variable Tinnituslautstärke wurden betrachtet. Bei der Berechnung der dreifaktoriellen ANOVA ergab sich ein signifikanter Haupteffekt für den Faktor Zeit ($F=1937$; $p<0.0001$) und für den Faktor Stimulus ($F=3,1$; $p<0.005$). Der große Effekt der Zeit mit $F=1937$ lässt sich an der Verlaufskurve der Tinnitusunterdrückung erkennen (vgl. Abbildung 7).

4.2.1.2.1 Stimulationslautstärke und Hypothese II

Da auch der Haupteffekt Stimulus signifikant wurde, ergab sich die Frage, welcher Stimulus statistisch zur größten Unterdrückung führte. Um die Unterschiede zwischen den sieben Stufen zu untersuchen, wurde ein post-hoc Test durchgeführt. Im post-hoc Test, korrigiert für multiple Vergleiche mit der Tukey-Methode, ergab sich ein signifikanter Gruppenmittelwertunterschied für den Kontrast zwischen BP10_MML x BP40. Der entsprechende Kontrast in normaler Lautstärke BP10 x BP40 wurde nicht signifikant. Es ist aber zu bedenken, dass die Korrektur für den Fehler erster Art bei 21 Kontrasten zu einer erheblichen Erhöhung der p-Werte führte. Wie in Tabelle 8 im Anhang erkennbar, stehen die Kontraste mit den niedrigsten p-Werten in Verbindung mit dem MML Stimulus, also mit einer geringeren Stimulationslautstärke. Hieraus lässt sich ableiten, dass die Lautstärke der akustischen Stimulation eine wichtige Rolle spielt. Diese Abhängigkeit der RI-depth von der Stimulationslautstärke beschrieb unter anderem bereits Reavis et al. (54).

Hypothese II: Die Stimulation mit einer geringeren Lautstärke führt zu einer geringeren RI-depth.

Summa summarum wird Hypothese II aufgrund der Tatsache, dass der BP_AM10 Hz MML zu einer statistisch signifikant niedrigeren RI-depth führte als BP_AM40 Hz, nicht verworfen.

4.2.1.2.2 Filtern des Weißen Rauschens und Hypothese III

Dass nur einer der oben genannten Kontraste statistisch signifikant war, ist auch Ausdruck der ähnlich starken Unterdrückung durch die einzelnen Stimuli, wie es in Abbildung 8 an der bandartigen Gruppierung der Verlaufskurven zu erkennen ist. Als ein Grund dafür kann aufgeführt werden, dass allen Stimuli die Basis des Weißen Rauschens gemeinsam war. Zudem fanden alle Stimulationen oberhalb der Hörschwelle statt. Des Weiteren wurde unter der Annahme, dass das Matching die Tinnitusfrequenz ausreichend genau bestimmte, bei jeder Stimulation auch im Bereich der Tinnitusfrequenz stimuliert: Entweder direkt beim Schmalbandrauschen mit Tinnitusfrequenz als Centerfrequenz oder bei Stimulation mittels Weißem Rauschen, das alle hörbaren Frequenzen abdeckt (vgl. Abschnitt 1.5.1).

Unter der Annahme, dass Hypothese II zurecht nicht verworfen wurde, muss man sich jedoch folgende Überlegung vor Augen führen. Mit Ausnahme des MML Stimulus hatten alle 6 Stimuli den gleichen Gesamtschalldruck. Allerdings ist dieser beim Schmalbandrauschen mit der

Tinnitusfrequenz als Centerfrequenz auf den Tinnitusbereich konzentriert. Dieser Bereich wird somit mit einer höheren Energie stimuliert. In der Literatur wird angegeben, dass die Stimulation im Bereich der Tinnitusfrequenz besonders effektiv sei (vgl. Abschnitt 1.10.4). Zudem wird angegeben, dass Stimulationen mit höherer Lautstärke effektiver sind (vgl. Abschnitt 1.10.3). Somit müssten in der Theorie diejenigen Stimuli zu größten RI-depth führen, die einen größeren Partialschalldruck im Bereich der Tinnitusfrequenz abgeben.

Analog dazu war in bisherigen Studien die akustische Stimulation mit Weißen Rauschen oft denjenigen Stimulationen unterlegen, die mit höherem Schalldruck auf den Bereich der Tinnitusfrequenz abzielten (54, 60). Dementsprechend ergab eine Studie von Roberts et al. (38), dass das Schmalbandrauschen dem Weißen Rauschen im Frequenzbereich von 5 bis 10 kHz überlegen war ($p < 0,028$), wohingegen in Frequenzbereichen des Schmalbandrauschens von 0,5 bis 1,0 kHz das Weiße Rauschen zu einer größeren RI-depth führte ($p < 0,016$).

Als Gründe dafür, dass sich dieser Zusammenhang in dieser Studie nicht statistisch untermauern lässt, wird das heterogene Ansprechverhalten der Teilnehmer (vgl. Abbildung 7), die große Anzahl der Kontraste (vgl. Tabelle 8), ein unterschiedliches Ansprechverhalten der beiden Tinnitustypen (vgl. Abbildung 9, Abschnitt 4.2.2) sowie eine Limitation durch das Matching (vgl. Kapitel 4.4) in Betracht gezogen.

Hypothese III: Die Stimuli auf Basis des gefilterten Weißen Rauschens führen zu einer stärkeren Tinnitusunterdrückung als die ungefilterten Varianten.

Summa summarum kann Hypothese III in Bezug auf die Gesamtstichprobe verworfen werden.

4.2.1.2.3 Amplitudenmodulation und Hypothese IV

Bezüglich der Verwendung von Amplitudenmodulation ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der post-hoc Analyse. Dies steht im Widerspruch mit Studien, die darauf abzielten, die größtmögliche RI-depth durch Verwendung von Sinustönen im Bereich der Tinnitusfrequenz mit Amplitudenmodulation zu erreichen (60, 54, 92). Allerdings konnten diese Studien bisher nur Trends aufzeigen und keine klare Überlegenheit der amplitudenmodulierten Töne im Vergleich zu den gleichen Tönen ohne Amplitudenmodulation nachweisen (90).

Bisher wurden unseres Wissens nach die Amplitudenmodulationen mit 10 oder 40 Hz nur auf Sinustöne angewendet und nicht auf WN-Stimuli. Die Kontraste zwischen den Stimuli mit und

ohne Amplitudenmodulation wurden nicht signifikant (vgl. Tabelle 8). Dass der Trend der größeren RI-depth, der sich bei den Sinustönen mit AM abzuzeichnen scheint, sich in dieser Studie nicht gezeigt hat, kann verschiedene Gründe haben. Es besteht die Möglichkeit, dass sich analog zur Argumentation in Absatz 4.2.1.2.2 in einer heterogenen und kleinen Stichprobe diese mutmaßlich kleinen Effekte nicht statistisch nachweisen lassen.

Allerdings muss man sich auch die Frage stellen, ob das Prinzip der Amplitudenmodulation von einem Sinuston auf ein Weißes Rauschen und seine gefilterten Abwandlungen übertragbar ist. Wie in Abschnitt 1.5.1 beschrieben, hat das Weiße Rauschen zwar eine relativ konstante Gesamtamplitude und damit auch einen konstanten Gesamtschalldruck, jedoch verteilt sich dieser zufällig und ständig wechselnd in einem sehr breiten Frequenzbereich. So entsteht dieser eher unruhige Höreindruck des Rauschens, verglichen mit einem klaren Ton. Die Amplituden der einzelnen Frequenzen ändern sich jedoch ständig (39). Somit könnte man das Weiße Rauschen als bereits amplitudenmoduliert bezeichnen. Eine eingeschränkte Wirksamkeit einer weiteren Amplitudenmodulation wäre denkbar.

Hypothese IV: Die amplitudenmodulierten Stimuli führen zu einer stärkeren Unterdrückung als ihre jeweilige Variante ohne Amplitudenmodulation.

Unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Aspekte kann Hypothese IV in Bezug auf die Gesamtstichprobe verworfen werden.

4.2.2 Fallgruppen Tonal und Noise-like

4.2.2.1 Diskussion anhand der post-hoc Tests

Neben den variablen Effekten, gepaart mit der kleinen Stichprobe ist ein weiterer möglicher Grund für das Ausbleiben anderweitiger signifikanter Unterschiede in der Gesamtstichprobe die heterogene Zusammensetzung der Stichprobe. Sie besteht aus den Fallgruppen Tonal und Noise-like. Das Ansprechverhalten der beiden Gruppen auf die akustische Stimulation wird im Folgenden diskutiert.

In der dreifaktoriellen Varianzanalyse der Faktoren verwendeter Stimulus, Zeit und Fallgruppe auf die primäre Zielvariable Tinnituslautstärke nach Stimulationsende (vgl. Tabelle 3) wurde der Faktor Fallgruppe nicht signifikant ($F=1,6$ und $p=0,2$). Dies scheint verwunderlich, wenn man die Abbildung 9 betrachtet. Hier zeigt sich eine große Differenz der beiden Mittelwerte,

vor allem direkt nach Stimulationsende. Allerdings fällt ein großer Standardfehler des Mittelwertes in der Fallgruppe Noise-like auf. Dies könnte zur Erhöhung des p-Wertes beitragen. Des Weiteren war der Interaktionsterm Zeit x Gruppe signifikant ($F=3,9$; $p=0,048$). Wegen der größeren Unterdrückung in der Fallgruppe Noise-like kann dies für ein schnelleres Wiederanstiegen der Tinnituslautstärke sprechen. Die Dreifachinteraktion Zeit x Stimulus x Gruppe war signifikant ($F=2,3$; $p=0,036$). Interessant ist hier, dass die Interaktion aus Zeit x Stimulus nicht signifikant wurde. Dies spricht wiederum dafür, dass sich der Interaktionsterm Zeit x Stimulus zwischen den beiden Gruppen unterschied.

In der zweifaktorielle Varianzanalyse der Fallgruppe Tonal mit der unabhängigen Variable Zeit und Stimulus (vgl. Tabelle 4) wurde der Faktor Zeit signifikant ($F=23,9$; $p<0,0001$). Dies ist analog zum Ergebnis in der Gesamtstichprobe zu betrachten und folgte dem Muster der residualen Inhibition (vgl. Unterabschnitt 4.2.1.1). Der Effekt des Stimulus wurde nicht signifikant ($F=1,98$; $p=0,065$).

In der gleichartigen zweifaktoriellen Varianzanalyse der Fallgruppe Noise-like (vgl. Tabelle 4) wurde auch der Faktor Zeit signifikant ($F=199,3$; $p<0,0001$). Hier ist auffällig, dass der F-Wert der Zeit in der Fallgruppe Noise-like größer ist als in der Fallgruppe Tonal. Dies spricht wiederum für den stärkeren Wiederanstieg der Tinnituslautstärke in der Fallgruppe Noise-like sowie, als Voraussetzung dafür, für eine größere Suppression nach Stimulationsende.

4.2.2.1.1 Unterschiedliches Ansprechverhalten der Fallgruppen

Beim Mittelwertvergleich der Tinnituslautstärke der beiden Fallgruppen zum Zeitpunkt $t=0$ s wurde ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt ($t=2,2$; $p=0,036$). Somit führte die akustische Stimulation mit Stimuli auf Basis des Weißen Rauschens und dessen Modulationen bei den Probanden der Fallgruppe Noise-like zu einer größeren Unterdrückung der Tinnituslautstärke als bei den Probanden der Fallgruppe Tonal.

Hypothese V: Es gibt keinen Unterschied in der Tinnitusunterdrückung zwischen Probanden mit noise-like Tinnitus und Probanden, die ihren Tinnitus als tonal wahrnehmen.

Folglich wird Hypothese V verworfen.

Ein möglicher Grund für ein unterschiedliches Ansprechverhalten könnte sein, dass Probanden mit einem noise-like Tinnitus besser auf Stimuli reagieren, die dem noise-Charakter ihres Tinnitus' entsprechen. Bei Probanden mit tonalem Tinnitus rief der Sinuston auf Tinnitusfrequenz in bisherigen Studien eine größere RI-depth hervor als Stimuli auf Basis eines Rauschens (60). Ob ein Sinuston auf Höhe der Centerfrequenz des noise-like Tinnitus eine ähnlich große RI-depth hervorzurufen vermag, konnte in dieser Studie nicht überprüft werden, da kein entsprechender Stimulus verwendet wurde. Das Prinzip Töne oder Geräusche zu verwenden, die dem Tinnitus so ähnlich wie möglich sind, wurde auch in der Studie von Norena et al. verwendet (93). Allerdings wurde hier nicht die darauffolgende RI-depth gemessen, sondern die Möglichkeit überprüft, den Tinnitus mit diesen ähnlichen Stimuli zu maskieren. Dieses Prinzip ist auch in der Audiologie bekannt. Ambrosetti et al. postulieren, dass ein breitbandiger Tinnitus kaum mit einem Sinuston zu maskieren ist (48). Deswegen wäre es denkbar, dass Stimuli, die dem Tinnitus so ähnlich wie möglich sind, die größte RI-depth hervorrufen. Diese kann unter Umständen durch weitere Modulationen, wie die der Amplitude, gesteigert werden. Folglich wäre ein möglicher Grund für das unterschiedliche Ansprechverhalten der beiden Zielgruppen, die Auslegung der Stimuli dieser Studie auf die maximale RI-depth der Fallgruppe noise-like, da das Klangcharakteristikum der Stimuli dem Tinnitus der Fallgruppe noise-like entsprach. Dies kann in zukünftigen Studien überprüft werden.

Es sind auch andere Ursachen in Betracht zu ziehen, die die unterschiedliche RI-depth beeinflussen können. Der Hörverlust ist abhängig vom Alter. Ein schlechtes Hörvermögen schränkt die Qualität der akustischen Stimulation ein. Jedoch unterscheiden sich die beiden Fallgruppen nicht signifikant in den Merkmalen Alter und mittlerer Hörverlust (vgl. Tabelle 2). Allerdings unterschieden sich die beiden Gruppen sowohl im Merkmal der Tinnituslautstärke als auch im Merkmal des Minimum Masking Levels (vgl. Tabelle 2). In der Literatur wird postuliert, dass das MML ein prognostischer Faktor für den Therapieerfolg mittels Masker sei (94, 95). Dies wird durch die Studie von Feldmann unterstützt, bei der bei 32 % der Probanden der Tinnitus schon mit einem leisen Geräusch unabhängig von der Frequenzzusammensetzung maskiert werden konnte. Da dies durch ein leises Geräusch möglich war, könnte man darauf schließen, dass bei diesen Probanden auch ein niedriges MML vorlag. Da bei 90 % der Probanden das Masking zu irgendeiner Form der residualen Inhibition führte, könnte man hier von einem direkten Zusammenhang ausgehen (55, 61). Es wurde für den Faktor MML eine Korrelation nach Pearson mit Zielvariable Tinnitus suppression berechnet. Diese wurden nicht signifikant. Damit ist dieser Faktor trotz des theoretisch denkbaren Zusammenhanges am ehesten zu vernachlässigen.

Bei den Probanden der Fallgruppe Tonal bestand der Tinnitus signifikant länger (vgl. Tabelle 2). Ein Chronifizierungsprozess des Tinnitus' könnte die RI-depth negativ beeinflusst haben. Allerdings zeigte die Korrelation nach Pearson keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Tinnitusdauer und Tinnitussuppression, weshalb dieser Parameter als Einflussfaktor am ehesten zu vernachlässigen ist.

Summa summarum führte die akustische Stimulation auf Basis des Weißen Rauschens zum Zeitpunkt $t=0$ s in der Fallgruppe Noise-like zu einer signifikant größeren RI-depth. Eine Korrelation der oben beschriebenen signifikanten Fallgruppenmerkmalsunterschiede mit der Zielvariable Tinnituslautstärke nach Stimulation konnte ausgeschlossen werden. Folglich wird die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied zwischen dem Ansprechverhalten der beiden Fallgruppen gibt, verworfen.

Ob jedoch die Implikationen dieser Studie bezüglich des Ansprechverhaltens auf akustische Stimulation mit einer ausreichenden Gewissheit auf die Allgemeinheit übertragen werden können, bleibt durch einen nicht signifikant gewordenen post-hoc Test für den Faktor Fallgruppe offen. Dies zu untersuchen ist Aufgabe von Studien mit größeren Fallgruppen.

4.2.2.2 Diskussion von Trends

Nach der Auseinandersetzung mit den möglichen Gründen für das unterschiedliche Ansprechen der Fallgruppen, schließt sich nun die Diskussion über die Stimuli und Modulationen in Bezug auf die Fallgruppen an. In der Fallgruppe Noise-like wurde der Faktor Stimulus signifikant ($F=2,43$; $p=0,025$). Da dies in der Fallgruppe Tonal nicht der Fall war, spricht dies dafür, dass die Wahl des richtigen Stimulus auf Basis eines Rauschens einen größeren Effekt in der Fallgruppe Noise-like hatte als in der Fallgruppe Tonal.

An dieser Stelle ist zu betonen, dass es sich innerhalb der Fallgruppen um kleine Stichproben handelte. Diesbezüglich werden größere Effekte für signifikante Unterschiede benötigt. Ein eindrückliches Beispiel stellt die abhängige Variable Stimulus dar. In der Varianzanalyse der Fallgruppen betrug $p(\text{tonal})=0,065$ und $p(\text{noise-like})=0,025$, wohingegen bei der Betrachtung der Gesamtstichprobe $p(\text{gesamt})$ den Wert 0,005 ergab.

Die Ausreißer, die kleinen Fallgruppen und die Varianz der Effekte erschweren es, eine statistisch untermauerte Bewertung der einzelnen Stimuli im Sinne eines signifikanten Mittelwertunterschiedes in den post-hoc Tests abzugeben. Deswegen erscheint es sinnvoll in dieser Studie explorativen Charakters deskriptive Beobachtungen zum Ansprechverhalten der beiden Fallgruppen auf die jeweiligen Stimuli und deren Modulationen (vgl. Absätze 4.2.2.2.1 - 4.2.2.2.3)

festzuhalten, um diese in Zukunft systematisch mit größeren Stichproben untersuchen zu können.

4.2.2.2.1 Filtern des Weißen Rauschens

In der grafischen Darstellung der Effekttendenzen (vgl. Abbildung 10) scheinen sich Systematiken im Ansprechverhalten der Fallgruppen zu ergeben. Zunächst lässt sich feststellen, dass bei jedem der sieben Stimuli auf Basis des ungefilterten Weißen Rauschens und den gefilterten Stimuli die Fallgruppe Noise-like häufiger eine Reduktion der Tinnituslautstärke erfuhr als die Fallgruppe Tonal. Der Kontrast zeigte sich am deutlichsten bei den Stimuli des gefilterten Rauschens.

In der Fallgruppe Noise-like führten die Stimuli auf Basis des gefilterten Rauschens absolut zu einer häufigeren RI-depth $\leq 50\%$ als die Stimuli auf Basis des ungefilterten Rauschens. Dies wäre mit der Theorie, dass die gezielte akustische Stimulation im Bereich der Tinnitusfrequenz zu einer größeren RI-depth führt, vereinbar. In zukünftigen Studien gilt es diesen Zusammenhang statistisch zu untermauern. Zudem wäre eine interessante Fragestellung, wie die RI-depth mit einem Sinuston oder einem sehr schmalen Rauschen im Vergleich mit dem variabel breiten Rauschen, analog zu individuellen Tinnituscharakteristik, ausfallen würde.

In der Fallgruppe Tonal führten die Stimuli auf Basis des ungefilterten Weißen Rauschens absolut gesehen häufiger zu einer Unterdrückung, in der Fallgruppe Noise-like wiederum die gefilterten Stimuli. Dies steht im Widerspruch zu Absatz 4.2.1.2.2., da ein Stimulus der mehr Schalldruckleistung im Bereich der Tinnitusfrequenz entfaltet zu einer größeren RI-depth führen sollte. Ein möglicher Grund könnte die residuale Verstärkung sein, wie in Abschnitt 4.2.5 diskutiert wird. In diesem Sinne könnten akustische Stimulationen, die nicht im Bereich der Tinnitusfrequenz stimulieren, zu einem Lauterwerden des Tinnitus' führen. Eine subjektiv als zu laut empfundene Stimulation könnte diesen Effekt verstärken. Dies wird zudem durch die Beobachtung unterstützt, dass Probanden mit tonalem Tinnitus in dieser Stichprobe den NBN-Stimuli ein eher höheres Arousal zuschrieben als den Stimuli auf Basis des breitbandigen Weißen Rauschens. Ein Abschnitt zur emotionalen Bewertung ist im Anhang Kapitel 6.1 aufgeführt. Ein höheres Arousal könnte in Bezug zu einer größeren Tinnituslautstärke stehen (vgl. Unterabschnitt 4.2.5.2).

Bedingung für eine möglichst effektive Anwendung von Schmalbandrauschen im Bereich der Tinnitusfrequenz ist ein möglichst korrektes Pitch-Matching. Ein ungenaues Matching, aber auch ein heterogenes Ansprechen auf akustische Stimulation wären denkbare Gründe dafür,

dass die Kontraste zwischen gefiltertem und ungefiltertem Rauschen in beiden Fallgruppen nicht signifikant unterschiedlich wurden, wie es Studienergebnisse aus der Vergangenheit nahelegen (54). Die Limitationen bezüglich des Matchings werden in Kapitel 4.4 diskutiert.

4.2.2.2.2 Modulation der Amplitude

Es entstand der Eindruck, dass Amplitudenmodulation in beiden Fallgruppen häufiger zu einem Lauterwerden des Tinnitus' führte, in der Fallgruppe Tonal jedoch auch zu einer stärkeren Unterdrückung. Letzteres gliedert sich in die Studien ein, die einen Trend der größeren RI-depth bei Verwendung von AM bei Probanden mit tonalem Tinnitus beobachteten (60, 54).

In der Fallgruppe Noise-like zeigte das Verwenden der AM scheinbar wenig Effekt auf die Unterdrückung. Dieser Unterschied im Ansprechverhalten wäre auch mit dem unterschiedlichen Ansprechverhalten bezüglich transkranieller Magnetstimulation unter der Verwendung von burst und tonischer Stimulation vereinbar (vgl. Abschnitt 1.5.3).

Ein Unterschied zwischen der 10 und der 40 Hz AM schlug sich statistisch nicht nieder. Allerdings ist es bemerkenswert, dass die AM mit 40 Hz im Schnitt eine ähnliche Wirkung aufwies wie die Modulation mit 10 Hz. Sie führte aber auch am häufigsten zu einer residualen Verstärkung (vgl. Abbildung 10, Abschnitt 4.2.5). Dies könnte auf eine unterschiedliche Potenz bezüglich des Auslösens von RI hinweisen. Ein weiterer denkbarer Grund dafür ist eine negative Valenz, beziehungsweise ein hohes Arousal, bei dieser Art von Amplitudenmodulation. Aus Abbildung 15 geht hervor, dass den beiden Stimuli BP_AM40 und WN_AM40 das höchste Arousal zugeschrieben wird.

Eine besondere Auffälligkeit ist, dass in der Verlaufskurve der Fallgruppe Tonal der Stimulus BP_AM40 sich zwar zuerst nicht sehr viel von der Suppression der anderen Stimuli unterscheidet (vgl. Abbildung 11), ab dem Zeitpunkt $t=60$ s fällt bei diesem Stimulus die durchschnittliche Unterdrückung jedoch als einzige unter die 90 % Linie. Wenn man noch miteinbezieht, dass die 40 Hz AM Stimuli die höchste Rate an residualer Verstärkung in der Stichprobe zeigten, könnte dies eine hohe Potenz dieser Modulationsfrequenz implizieren. Sollte sie zu einer Suppression führen, fällt diese vergleichsweise groß aus. Im Kontrast dazu führt sie auch häufiger zu einer residualen Verstärkung.

Eine Anpassung der Vorgehensweise zur Steigerung der RI-depth wäre folgendermaßen denkbar: Falls es zu einer residualen Verstärkung kommt, könnte dies in Zusammenhang mit ungenauem Matching stehen. In diesem Fall könnte man das Matching nochmals anpassen. Falls der

Frequenzbereich des Matchings richtig ist, könnte die Filterbandbreite des Matchings angepasst werden, mit dem Ziel die RI-depth zu erhöhen.

4.2.2.2.3 Lautstärke auf Minimum Masking Level

In der Fallgruppe Noise-like verringerte der Stimulus BP_AM10_MML den Tinnitus genauso häufig wie der entsprechende Stimulus in normaler Lautstärke. Er führte aber weniger häufig zu einer starken Unterdrückung kleiner gleich 50 %. Dieses Ergebnis gliedert sich in die Literatur ein, in der beschrieben ist, dass eine leisere Stimulation zu einer schwächeren Unterdrückung der Tinnituslautstärke führt (96).

Aus den beiden Abschnitten 4.2.2.2.1 und 4.2.2.2.2 lassen sich zu den Modulationen des Weißen Rauschens Vermutungen ableiten. Das Filtern zum Schmalbandrauschen scheint die Stimulation effektiver zu machen, unter der Voraussetzung, dass im Frequenzbereich des Tinnitus' stimuliert wird. Findet die Stimulation außerhalb dieses Frequenzbereiches statt, besteht die Möglichkeit einer residualen Verstärkung. Es scheint, als wirke die Amplitudenmodulation verstärkend auf die Wirktendenz. Führt eine akustische Stimulation mit einem gefilterten Rauschen zu einer residualen Inhibition, verstärkt die Amplitudenmodulation deren Wirkung. Bei einer Stimulation im falschen Frequenzbereich scheint die Amplitudenmodulation die residuale Verstärkung zu erhöhen. Ein möglicher Zusammenhang mit einem höherem Arousal wäre denkbar. In der Fallgruppe Tonal scheint die Wirkung des BP_AM40 länger anzuhalten als die Wirkung des Stimulus ohne Amplitudenmodulation.

Es ist zu betonen, dass alle hier aufgestellten Vermutungen durch die systematische Interpretation der deskriptiven Ergebnisse im Rahmen dieser explorativen Studie und deren Einordnung in die Literatur entstanden. Die Aufgabe zukünftiger Studien ist es diese möglichen Zusammenhänge statistisch zu belegen.

4.2.2.2.4 Bester Stimulus

Die absoluten Häufigkeiten, mit der ein Stimulus die größte RI-depth zum Zeitpunkt $t=0$ s bei einem Patienten hervorrufen konnte, wurden ermittelt. Anhand der Abbildung 13 lässt sich ein variables Ansprechverhalten erkennen. Dass auch der Stimulus BP_AM10_MML einer der Stimuli war, der direkt nach der Stimulation bei drei Probanden die größte RI-depth hervorrufen konnte, spricht deutlich für die grundsätzliche und bereits beschriebene Ähnlichkeit der sieben verwendeten Stimuli.

In der Fallgruppe Noise-like führten die Stimuli WN und WN_AM40 am häufigsten zur größten Unterdrückung. Ein Erklärungsansatz könnte sein, dass die Stimuli auf Basis des Weißen Rauschens tatsächlich zu einer größeren Unterdrückung als die Stimuli auf Basis des gefilterten Rauschens führen. Andererseits ist zu bedenken, dass die Stimulation mit den BP-Stimuli stark von der Centerfrequenz abhängt. Liegt diese nicht im Bereich des Tinnitus, führt die Stimulation nicht zur größtmöglichen RI-depth. Der mittlere Unterschied der Centerfrequenz von Matching 1 zu Matching 2 lag in der Fallgruppe Noise-like bei 2762,14 Hz. Dieser, als sehr hoch anzusehende Frequenzunterschied, stellt die Reliabilität des Matchings und somit auch den Vergleich der maximal auslösbaren RI-depth zwischen dem Weißen Rauschen und dem Schmalbandrauschen infrage.

Als ein weiterer Grund dafür, dass die Stimuli ähnlich häufig zur größten Unterdrückung führten, wäre die randomisierte Darbietung denkbar. Jeder Stimulus wurde in etwa in ähnlicher Häufigkeit als erster Stimulus verwendet. Angenommen die erste akustische Stimulation im Bereich der Tinnitusfrequenz führte zu einer länger anhaltenden Suppression, ohne dass der Proband bewusst etwas davon wahrnahm, könnte dies zum Teil die breite Verteilung erklären.

4.2.3 Sonderfälle

Die akustische Stimulation führte bei vier Probanden zu einer langanhaltenden Suppression der Tinnituslautstärke. Der Umstand, dass bei drei der vier Probanden ein noise-like Tinnitus vorlag, könnte ein weiterer Hinweis auf das bessere Ansprechen von Probanden mit noise-like Tinnitus auf noise-like Stimuli sein. Diese könnte therapeutische Konsequenzen haben.

Des Weiteren gaben drei der vier Good Responder an, schon durch das Matching eine Tinnitus-suppression erfahren zu haben. Aufgrund dieser Beobachtung müssten gut ansprechende Patienten schon durch ein kurzes Screening mit RI leicht herauszufiltern sein. Durch eine standardmäßige Implementierung des Matchings des noise-like Tinnitus in die audiologische Standarduntersuchung könnte dieses Phänomen bei jedem Tinnituspatienten geprüft werden.

Ein weiterer Punkt ist die Tinnitusdauer. Auch wenn sich bezüglich der Gesamtstichprobe keine statistisch signifikante Korrelation nach Pearson zwischen Tinnitusdauer und Suppressionsstärke zeigte, gewinnt man durch die, verglichen mit der Gesamtstichprobe, geringe Tinnitusdauer der Sonderfälle den Eindruck, dass dies ein relevanter Faktor sein könnte.

Durch ihr überdurchschnittliches Ansprechen auf die akustische Stimulation könnten diese Probanden von einer akustischen Langzeittherapie profitieren. Es wäre eine Art von Screening für

akustische Stimulation denkbar. Aus den Eindrücken dieser Studie ließen sich folgende Kriterien ableiten: Proband mit noise-like Tinnitus, geringe Tinnitusdauer (Zeitraum beispielhaft < 8 Jahre), Matching führt zu RI, niedriges MML (beispielhaft < 50 dB), standardmäßige RI-Testung fällt überdurchschnittlich stark aus.

4.2.4 Geschlechterspezifische Unterschiede

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, ergab sich für die Frauen ein anderes Ansprechverhalten als für die Männer. Bei den Frauen war die Suppression der Tinnituslautstärke zum Zeitpunkt $t=0$ s größer als bei den Männern ($p=0,005$). Allerdings stieg diese auch schneller wieder an und schnitt die Verlaufskurve der Männer (vgl. Abbildung 12). Durch eine länger anhaltende Unterdrückung bei den Männern ergab sich ein erneuter signifikanter Unterschied ($p=0,002$). Es fanden sich für die Teilnahme an der Studie nur sieben Frauen. Durch diese kleine Anzahl ist eine zufällige Auswahl an Frauen, die besonders gut auf akustische Stimulation reagieren, möglich. Deswegen sollte den Ergebnissen keine oder nur eine bedingte Allgemeingültigkeit zugerechnet werden. Allerdings sind die Unterschiede derart groß, dass es ein Versäumnis wäre, diese nicht zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind im Anhang genauer aufgeführt und hier im Hauptteil zusammengefasst (vgl. Kapitel 6.3).

Es wurde neben dem Geschlecht nach anderen Einflussfaktoren, die das unterschiedliche Ansprechverhalten der beiden Stichproben Frauen und Männer erklären könnten, gesucht. Die Frauen waren im Durchschnitt 5,8 Jahre älter als die Männer ($T=-1,5$; $p=0,16$). Der Vergleich von Männern und Frauen in möglichst gleichem Alter erbrachte keine nennenswerte Annäherung der beiden Lautstärkekurven (vgl. Abbildung 19). Deswegen wird das Alter als ein Einflussfaktor die Unterschiedlichkeit der Verlaufskurven als unwahrscheinlich eingestuft.

Ein augenscheinlicher Unterschied zwischen Männern und Frauen war die Verteilung in die beiden Fallgruppen Tonal und Noise-like. Sechs der sieben Frauen befanden sich in der Fallgruppe Noise-like. Infolgedessen wurde die Verlaufskurve der Frauen der Fallgruppe Noise-like mit der der Männer der Fallgruppe Noise-like verglichen (vgl. Abbildung 20). Es zeigte sich ein Annähern der beiden Kurven zum Zeitpunkt $t=0$ s und die Differenz verringerte sich von 22,04 auf 15,83 Prozentpunkte. Dieses Angleichen spricht dafür, dass die Tinnitusmodalität ein Einflussfaktor für das bessere Ansprechverhalten der Frauen in der Gesamtstichprobe ist. Allerdings bleibt auch beim direkten Vergleich der Männer und Frauen in der Fallgruppe Noise-like ein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt $t=0$ s bestehen ($p=0,03$).

Deswegen sprechen die Ergebnisse, trotz kleiner Fallgruppen, für einen geschlechtlichen Unterschied im Ansprechverhalten bei akustischer Stimulation. Ähnliche Beobachtungen wurden in der Vorgängerstudie von Neff et al. festgestellt (60).

Neben einer neurogenen Komponente ist ein sogenannter „gender bias“ denkbar. Bei einem Intelligenztests bei Kindern schien das Geschlecht des Versuchsleiters eine Rolle zu spielen. Kinder, sowohl Mädchen als auch Jungen, erzielten in Anwesenheit einer weiblichen Versuchsleiterin höhere Werte im Wechsler Intelligenztest (97). Ein Review Artikel bezüglich des Einflusses des sogenannten „gender effects“ des Versuchsleiters legt nahe, dass Probanden, die mit einem andersgeschlechtlichen Versuchsleiter ein Experiment durchführen, häufiger soziale Anerkennung ersuchen (98). Möglicherweise wirken sich die Erwartungen des Versuchsleiters stärker auf Frauen aus als auf Männer. Der Umstand, dass die Daten von einem männlichen Versuchsleiter erhoben wurden, könnte dies verstärken. Vor dem Hintergrund dieser Überlegungen kann dieser „gender effect“ in zukünftigen Studien durch eine gleichgeschlechtliche Aufteilung in Versuchs- und Kontrollgruppe minimiert werden.

4.2.5 Fälle der residualen Verstärkung

Bei 11 der 29 Probanden führte mindestens eine der Stimulationen zu einem Anstieg der Tinnituslautstärke. Dabei kam dies in der Fallgruppe Tonal mit insgesamt sieben Mal häufiger vor als in der Fallgruppe Noise-like, in der dies vier Mal auftrat. Als Erklärungsansätze soll das Phänomen der residualen Verstärkung und als weiterer psychologischer Ansatz die Adaption Level Theorie dienen.

4.2.5.1 Residuale Verstärkung

Es wurde in Tierversuchen gezeigt, dass bei Mäusen mit einem Lärmschaden auf einer bestimmten Frequenz durch Präsentation eines akustischen Stimulus mit jener Frequenz eine Reduktion der neuronalen Synchronität im DCN nach Stimulationsende herbeigeführt werden konnte. Wenn allerdings ein Ton vorgespielt wurde, der nicht in die Kerbe des Hörverlustes traf, kam es in ca. 30 % der Fälle zu einer residualen Faszikulation, also einer kurzzeitigen Erhöhung der Feuerrate der dort ansässigen Neuronen (91). Unter der Voraussetzung, dass man die Ergebnisse auf den Menschen übertragen kann, hängt die Reduktion der Feuerrate im DCN mit einer Reduktion der Tinnituslautstärke zusammen, wohingegen die Erhöhung der Feuerrate mit einer Erhöhung der Tinnituslautstärke einhergehen könnte. Folglich könnten Stimulationen,

die nicht im Bereich der Tinnitusfrequenz liegen, zu einer kurzzeitigen Erhöhung der Tinnituslautstärke führen (91). Dieses Phänomen soll vor allem bei tonalem Tinnitus auftreten (91).

Tatsächlich wurde auch in der vorliegenden Studie (vgl. Ergebnisse in Abschnitt 3.2.1) beobachtet, dass die akustische Stimulation in manchen Fällen zu einem kurzzeitigen Lauterwerden des Tinnitus' führte, was im Folgenden als residuale Verstärkung bezeichnet wird (65). Diese Effekte hielten meist weniger lang an als die der residualen Inhibition. Diese Überlegungen machen klar, wie essenziell und erfolgsentscheidend das korrekte Matching bei einer pitch-matched, akustischen Stimulation ist. Auch gliedern sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie dahingehend in die Literatur ein, dass die Mehrzahl der Fälle von residualer Verstärkung bei Probanden mit tonalem Tinnitus auftrat (91). Die in den oben beschriebenen residualen Faszikulationen bei Tierversuchen traten in 30 % der Stimulationen bei Tönen außerhalb des Tinnitusfrequenzbereiches auf (91). In der vorliegenden Studie wurden allerdings keine Sinustöne, sondern das breite Weiße Rauschen, das alle Frequenzen umfasst, und das gefilterte Schmalbandrauschen, deren Centerfrequenz im Idealfall im Tinnitusfrequenzbereich lag, verwendet.

Durch die beschriebenen Fälle, die durch die akustische Stimulation ein kurzzeitiges Lauterwerden des Tinnitus' erfuhren, ergab sich die Frage welche Stimuli am häufigsten zu einer residualen Verstärkung des Tinnitus' führten. Insgesamt wurde nach 33 der 209 Stimulationen angegeben, dass die Lautstärke des Tinnitus' höher war als vor der Stimulation. Davon fallen die meisten auf die Stimuli mit 40 Hz Amplitudenmodulation, acht (24,2%) Stimulationen mit BP_AM40 und sechs (18,8%) Stimulationen mit WN_AM40. Die beschriebenen Phänomene, die residuale Inhibition und Verstärkung, werden entweder für die akustische Stimulation des Tinnitusfrequenzbereiches (Inhibition) oder für die akustische Stimulation des benachbarten Frequenzbereiches (Verstärkung) beschrieben (91). Bei einer gleichzeitigen Stimulation der beiden Frequenzbereiche scheint die Inhibition zu überwiegen, da die akustische Stimulation mit Weißem Rauschen über alle Frequenzbereiche in der Regel zu einer residualen Inhibition führt. Da jedoch nicht nur das gefilterte Rauschen, sondern auch das Weiße Rauschen und seine Modulationen zu einer residualen Verstärkung führen können, lässt sich keine allgemeingültige Aussage darüber treffen.

Ein weiterer möglicher Zusammenhang könnte sein, dass beim Weißen Rauschen durch einen Hörverlust, und somit durch ein erhöhtes Sensation Level, im Bereich der Tinnitusfrequenz nur wenig residuale Inhibition ausgelöst wird. Somit wäre die Stimulation zu leise. Bei gleichzeitig gutem Hörvermögen im Frequenzbereich, der an den Tinnitus angrenzt, könnte durch die beschriebenen residualen Faszikulationen eine residuale Verstärkung ausgelöst werden. Dies

würde einem Zusammenspiel aus unzureichender Stimulation des Tinnitusbereiches und einer relativ gesehen zu lauten Stimulation der angrenzenden Frequenzen entsprechen. Die gemessenen Sensation Levels im Frequenzbereich des Tinnitus' waren zwar durchschnittlich 33,1 dB, in Einzelfällen jedoch bis zu 70 dB hoch, was die Wirksamkeit der akustischen Stimulation bei einer maximalen Stimulationslautstärke von 80 dB einschränken kann.

4.2.5.2 Adaption Level Theorie

Als eine weitere Ursache für die residuale Verstärkung ist eine subjektiv als zu laut empfundene Stimulation denkbar. Dadurch wird ein unangenehmes Gefühl ausgelöst, das sich auf die anschließende subjektive Bewertung der Tinnituslautstärke überträgt. Als wissenschaftliches Erklärungsmodell bezüglich der Lautstärkenbewertung des Tinnitus' soll im Folgenden die Adaption Level Theorie (ALT) dienen, die dem ökologischen Modell des Tinnitus' entstammt (36). Nach der ALT haben äußere Einflüsse und Emotionen eine Wirkung darauf, wie ein Mensch mit Tinnitus diesen wahrnimmt (99). Hierbei sollen eine Vielzahl von inhärenten, sozialen und Umweltfaktoren eine Rolle spielen (52). Nach der Theorie von Helson (100) ist das Adaption Level (AL) eine Art interner Anker oder auch Referenzpunkt, um sensorische Größeneinschätzungen durchzuführen, welche durch verschiedene Faktoren, wie zum Beispiel Zeit oder auch den Kontext der Sinneswahrnehmungen, beeinflussbar sind. Das Modell des Adaption Levels findet nicht nur beim Thema Tinnitus Anwendung, sondern wird auch in anderen Bereichen der Wahrnehmung, wie zum Beispiel Geschmack oder Geruch, genutzt, um Veränderung in der Wahrnehmungsgewichtung zu erklären (101).

Bezogen auf den Tinnitus leiten sich die AL Schätzungen der Tinnituslautstärke, aber auch die Einschätzung der Belastung durch den Tinnitus, von Interaktionen zwischen der fokalen Komponente, also dem Tinnitus, kontextabhängigen Faktoren, wie Hintergrundgeräusche oder akustische Stimuli, und verschiedenen residualen Komponenten, wie individuelle Persönlichkeitsmerkmale, Erfahrungen oder Gefühlen, ab. Diese einzelnen Faktoren lassen sich in der ALT beeinflussen und in zwei Gruppierungen eingliedern. Bei der Top-Down Beeinflussung wird von höheren Kortexarealen, wie dem limbischen System, z.B. eine emotionale Bewertung der wahrgenommenen Sinneseindrücke durchgeführt. Je nachdem wie diese Bewertung ausfällt, wird der Tinnitus als mehr oder weniger beeinträchtigend eingestuft. Der Top-Down Beeinflussung ist die Bottom-Up Beeinflussung gegenüberzustellen. Hier wird der Input des auditori-

schen Kortex direkt beeinflusst. Über Kontrasteffekte, also über Ablenkung oder direkten Vergleich mit anderen wahrgenommenen Geräuschen, kann hier eine Verschiebung der erlebten Tinnituslautstärke erreicht werden.

Der Erfolg von akustischer Stimulation könnte durch Variablen, die in Beziehung zu sogenannten Top-Down-Prozessen stehen, beeinflusst werden. Diese umfassen die Dimensionen von Persönlichkeitseigenschaften, Erfahrungen, Erwartungen, Aufmerksamkeit oder Emotionen. Auch sogenannte Bottom-Up Prozesse können Einfluss auf die empfundene Tinnituslautstärke nehmen. Hierzu zählen primitive auditorische Analysen, wie der Lautstärkenkontrast zwischen Geräuschen oder Tönen (52).

Die in der vorliegenden Studie vorkommenden Fälle von residualer Verstärkung des Tinnitus' könnten durch eine zu intensive akustische Stimulation außerhalb des Tinnitusfrequenzbereiches zustande gekommen sein.

Bei der Verwendung eines Schmalbandrauschens kann dies auf ein ungenaues Matching zurückzuführen sein. Bei der Stimulation mittels Breitbandrauschens kann die Diskrepanz aus dem meist hohen Sensation-Level bei Hörverlust im Bereich der Tinnitusfrequenz im Vergleich zu einem wenig eingeschränkten Hörvermögen im Bereich außerhalb der Tinnitusfrequenz zu einer intensiven akustischen Stimulation außerhalb der Tinnitusfrequenz führen.

Diese als subjektiv zu laut oder unangenehm wahrgenommene, akustische Stimulation könnte zudem im Sinne eines Top-down Prozess der ALT eine negative Auswirkung auf die Tinnituswahrnehmung haben. Die Tatsache, dass die 40 Hz Amplitudenmodulation am häufigsten zu einem Lauterwerden des Tinnitus' führte, könnten zum einen neurophysiologische Ursachen zugrunde liegen, die es weiter zu erforschen gilt. Zum anderen könnte im Sinne der ALT ein hohes Arousal durch die hohe Amplitudenmodulation mit 40 Hz über einen Top-Down Prozesses zu einer veränderten Lautstärkenwahrnehmung des Tinnitus' führen (vgl. Kapitel 6.1).

4.3 Sekundäre Zielvariablen

4.3.1 Fragebögen

4.3.1.1 Visuelle Analogskala

Auf der visuellen Analogskala ist zu erkennen, dass die Tinnituslautstärke nach dem Experiment geringer war als zu Beginn. Dieser Unterschied ist signifikant ($T=2,1$; $df=28$; $p=0,04$).

Trotz der beschriebenen Einzelfälle mit residualer Verstärkung, die in der Regel nicht länger als Sekunden anhielten, scheint es deswegen vertretbar, vergleichbare Experimente auch in Zukunft durchzuführen.

4.4 Limitationen und Ausblick

Die Studie führte nur in wenigen Aspekten zu statistisch signifikanten Ergebnissen. Ein Grund dafür ist die Größe der Stichprobe, die anschließend in zwei kleinere Fallgruppen unterteilt wurde. Diese wiederum waren von unterschiedlicher geschlechtlicher Zusammensetzung. In zukünftigen Studien, die das Ansprechverhalten von Probanden mit noise-like und tonalen Tinnitus auf akustische Stimulation untersuchen, sollten größere Stichproben mit ähnlicher Zusammensetzung bezüglich Geschlecht und zentralen Faktoren, wie Alter und Hörverlust, verwendet werden. Zudem führte ein heterogenes Ansprechverhalten mit Fällen der residualen Verstärkung zu Einschränkungen bezüglich der statistischen Aussagekraft.

Der Fokus dieser Studie lag auf der systematischen Analyse der Effektivität von Amplitudenmodulation bei Stimuli auf Basis des Weißen Rauschens. Ein weiterer interessanter Untersuchungsgegenstand wäre, wie Probanden mit Noise-like Tinnitus auf tonale Stimulation ansprechen, also die Stimuli, die bei Probanden mit tonalem Tinnitus zur größten RI führen. Dies könnte in kommenden Studien untersucht werden.

Wie in vielen Studien bezüglich pitch-matched Stimulation beschrieben, besteht eine der Hauptlimitationen dieser Stimulation im Matching des Tinnitus' (vgl. Abschnitt 2.10.4). Durch das Matching soll eine möglichst genaue Stimulation im Bereich der Tinnitusfrequenz gewährleistet werden. Beim Matching des tonalen Tinnitus haben sich bereits verschiedene Methoden etabliert (vgl. Unterabschnitt 1.10.4.1). Das Matchingergebnis ist jedoch subjektiv. Es gibt bisher kein Instrument, um das Matching objektiv zu überprüfen. Wie Tabelle 2 zeigt, lag der mittlere Unterschied der Centerfrequenz von Matching 1 zu Matching 2 in der Fallgruppe noise-like bei 2762,14 Hz. Es ist die Aufgabe künftiger Studien ein besseres Matchingverfahren für den noise-like Tinnitus zu entwickeln.

In Bezug auf noise-like Tinnitus wäre es interessant, ob es noch andere Filtereinstellungen gibt, die den Klangcharakter des Tinnitus' noch besser treffen. Es wäre denkbar, dass in Zusammenarbeit mit Personen mit noise-like Tinnitus verschiedene Filter oder Anpassungen entwickelt werden könnten, um ein besseres Matching und mit der besser übereinstimmenden Klangcharakteristik eine bessere Akzeptanz der daraus entstehenden akustischen Stimulation zu erreichen. In den Ergebnissen hatte es den Anschein, dass die ungefilterten Stimuli zwar am häufigsten die effektivsten Stimuli waren, allerdings führten die gefilterten pitch-matched Stimuli

zu mehr starken Unterdrückungen. Dies könnte implizieren, dass durch ein genaues Matching eine größere RI-depth möglich ist.

Wenn man den großen Frequenzunterschied zwischen Matching 1 und Matching 2 betrachtet, stellt sich die Frage, ob man in zukünftigen Studien nicht eine andere Methodik wählen sollte, um geeignete akustische Stimuli zu generieren. Es gibt inzwischen Methoden, die gegebenen Falles dazu verwendet werden können, denjenigen Frequenzbereich zu finden, in dem mit der größten RI zu rechnen ist (102):

Ein Sinuston oder Schmalbandrauschen wird mit Lautstärke über dem MML für eine sehr kurze Zeit präsentiert. Die Lautstärke wird sukzessive erhöht. Der Proband wird instruiert zu melden, wenn der Kurzzeitmasker die Lautstärke des Tinnitus in den Pausen verringert oder vollkommen unterdrückt. Unter Verwendung dieser kurzen Impulse könnte man Frequenzbereich des Hörverlustes „abtasten“, um den Bereich der größtmöglichen RI herauszufinden. Bezüglich des noise-like Tinnitus‘ kann anschließend mit dem gleichen Prinzip eine geeignete, individuelle Filterbandbreite erhoben werden. Das Matching wäre somit nicht mehr pitch-matched, sondern RI-matched.

Die akustische Stimulation bei den Probanden mit noise-like Tinnitus führte in dieser Studie zu einer größeren RI als bei den Probanden mit tonalem Tinnitus. Auch bei Roberts et al. (35) führte die akustische Stimulation unter der Verwendung von Sinustönen und Schmalbandrauschen unterschiedlicher Frequenz in der Gruppe mit „hissing“ Tinnitus zu einer größeren RI-depth als in der Gruppe „tonal“ im Frequenzbereich von 6000 Hz ($F=4,99$; $p=0,029$). Hier wurden für Probanden mit tonalem Tinnitus Sinustöne und für Probanden mit „hissing“ Tinnitus Schmalbandrauschen verwendet. Dies ist als Argument für ein gutes Ansprechverhalten von Probanden mit noise-like Tinnitus auf akustische Stimulation zu werten. Dies sollte bei zukünftigen Studien bezüglich akustischer Stimulation bei Tinnitus in Betracht gezogen werden und das Matching sowie das Studiendesign auf einen gezielten Einschluss dieser Probanden ausgelegt werden.

Das Studiendesign war statisch (vgl. Abbildung 2). Dies ist eine nötige Voraussetzung, um sowohl vergleichbare als auch reproduzierbare Daten zu erhalten. Allerdings wurde das Matching, sobald es abgeschlossen war, nicht mehr infrage gestellt. In Fällen, in der die Stimulation zu keiner RI oder sogar zu einem Anstieg der Tinnituslautstärke führt, könnte im Prozedere

einen Schritt zurückgegangen werden und ein einmaliges erneutes Matching durchgeführt werden. Ein möglichst genaues Matching ist ein wichtiger Pfeiler für eine adäquate pitch-matched Stimulation. Deswegen sollte jeglicher Indikator, der das Matchingergebnis und damit die akustische Stimulation verbessern könnte, genutzt werden.

In der Studie gab es Probanden mit sehr langanhaltender RI. Diese "Good Responder" könnten von einer längerfristigen akustischen Stimulation profitieren. Mögliche Aspekte eines audiologischen Screeningverfahrens wurden bereits in (vgl. Abschnitt 4.2.3) angesprochen. Ein standardisiertes audiologisches Screeningverfahren bezüglich des RI-Ansprechverhaltens wäre eine Möglichkeit Good Respondern eine individualisierte akustische Therapie zukommen zu lassen.

4.5 Fazit

Hypothese I: Im Durchschnitt ist direkt nach der akustischen Stimulation die subjektive Tinnituslautstärke bei Probanden am geringsten. Anschließend steigt diese wieder an.

Hypothese I: Wird nicht abgelehnt. Im Sinne der residualen Inhibition ist die Tinnituslautstärke nach Stimulationsende am geringsten. Die Lautstärke glich sich meist innerhalb von einer Minute wieder an die ursprüngliche Lautstärke an. Dies entspricht dem Muster der residualen Inhibition.

Hypothese II: Die Stimulation mit einer geringeren Lautstärke führt zu einer geringeren RI-depth.

Wird nicht verworfen. Der Stimulus BP_AM10 führte in der Fallgruppe Noise-like doppelt so häufig zu einer starken Unterdrückung kleiner gleich 50 % als der entsprechende Kontrollstimulus auf MML-Lautstärke. Zudem ist der einzige Kontrast, der im post-hoc Test der Gesamtstichprobe signifikant wurde, ein Kontrast mit dem leiseren Stimulus BP_AM10_MML.

Hypothese III: Die Stimuli auf Basis des gefilterten Weißen Rauschens führen zu einer stärkeren Tinnitusunterdrückung als die ungefilterten Varianten.

Diese Hypothese kann in Bezug auf die heterogene Gesamtstichprobe verworfen werden. Nach Unterteilung in die beiden kleineren Fallgruppen Tonal und Noise-like wurde keiner der Kontraste zwischen den Stimuli auf Basis des gefilterten und des ungefilterten Rauschens signifikant.

Hypothese IV: Die amplitudenmodulierten Stimuli führen zu einer stärkeren Unterdrückung als ihre jeweilige Variante ohne Amplitudenmodulation.

Hypothese IV: Wird verworfen. In dieser Stichprobe konnte kein statistisch signifikanter Hinweis für die Überlegenheit der Amplitudenmodulation gefunden werden.

Hypothese V: Es gibt keinen Unterschied in der Tinnitusunterdrückung zwischen Probanden mit noise-like Tinnitus und Probanden, die ihren Tinnitus als tonal wahrnehmen.

Die Nullhypothese, dass es keinen Unterschied im Ansprechverhalten der beiden Fallgruppen gibt, wird verworfen. Die ausgewählten Stimuli führten in der Gesamtheit zu einer signifikant größeren Unterdrückung der Tinnituslautstärke zum Zeitpunkt $t=0$ s in der Fallgruppe Noise-like in Relation zur Fallgruppe Tonal. Der höhere Anteil an Frauen, mit einem in dieser Studie beobachtetem, besserem Ansprechen, in der Fallgruppe Noise-like schränkt die Vergleichbarkeit der beiden Fallgruppen jedoch ein.

5 Literaturverzeichnis

1. Feldmann H, Lenarz T. Tinnitus: Grundlagen einer rationalen Diagnostik und Therapie; 16 Tabellen. 2., überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 1998.
2. Moeller AR, Langguth B, Ridder D de, Kleinjung T, editors. Textbook of Tinnitus. New York, NY: Springer New York; 2011.
3. Hesse G. Tinnitus. 2., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2016.
4. Goebel G. Tinnitus und Hyperakusis. Göttingen [u.a.]: Hogrefe, Verl. für Psychologie; 2003. (Fortschritte der Psychotherapie; vol 20).
5. Hesse G, Mazurek B. S3 Leitlinie Chronischer Tinnitus. AWMF;; 2021.
6. Biesinger E, Heiden C, Greimel V, Lendle T, Hing R, Albegger K. Strategien in der ambulanten Behandlung des Tinnitus. HNO 1998; 46(2):157–69.
7. Goebel G, Hiller W. Tinnitus-Fragebogen (TF). Standardinstrument zur Graduierung des Tinnitus Schweregrades. Ergebnisse einer Multicenterstudie mit dem Tinnitus-Fragebogen (TF). HNO 1994; 42(3):166–72.
8. Zenner H-P. Chronischer Tinnitus: S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (AWMF-Register Nr. 017/064). Available from: URL: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/01.
9. Baguley D, McFerran D, Hall D. Tinnitus. The Lancet 2013; 382(9904):1600–7.
10. McCormack A, Edmondson-Jones M, Somerset S, Hall D. A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. Hear Res 2016; 337:70–9.
11. Hoffman HJ RGW. Epidemiology of Tinnitus. Tinnitus: Theory and Management. Edited by: Snow JB. 2004, Hamilton, USA: BC Decker, 16-41.
12. Pilgramm, M., Rychlik, R., Lebisch, H., Siedentop, H., Goebel, G., Kirschoff, D. Tinnitus in the Federal Republic of German: A representative epidemiological study. In J. Hazell (Ed.), Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar, Cambridge London: Tinnitus and Hyperacusis Center. pp. 64-67. 1999.
13. Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. Otolaryngol Clin North Am 2003; 36(2):239–48.

14. Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36(2):239–48.
15. Stockdale D, McFerran D, Brazier P, Pritchard C, Kay T, Dowrick C et al. An economic evaluation of the healthcare cost of tinnitus management in the UK. *BMC Health Serv Res* 2017; 17(1):577.
16. Maes IHL, Cima RFF, Vlaeyen JW, Anteunis LJC, Joore MA. Tinnitus: a cost study. *Ear Hear* 2013; 34(4):508–14.
17. Henry JA, Schechter MA, Zaugg TL, et al. Outcomes of clinical trial: tinnitus.
18. Møller AR. Pathology of the Auditory System that Can Cause Tinnitus. In: Møller AR, Kleinjung T, editors. *Textbook of tinnitus*. New York, NY [u.a.]: Springer; 2011. p. 77–93.
19. Langguth B, Kreuzer PM, Kleinjung T, Ridder D de. Tinnitus: causes and clinical management. *Lancet Neurol* 2013; 12(9):920–30.
20. Baracca G, Del Bo L, Ambrosetti U. Tinnitus and Hearing Loss. p. 285–91.
21. Kreuzer PM, Landgrebe M, Vielsmeier V, Kleinjung T, Ridder D de, Langguth B. Trauma-associated tinnitus. *J Head Trauma Rehabil* 2014; 29(5):432–42.
22. A.R. Møller. Cochlear and Non-cochlear Age-Related Hearing Loss and Tinnitus. In: Møller AR, Kleinjung T, editors. *Textbook of tinnitus*. New York, NY [u.a.]: Springer; 2011. p. 293–300.
23. Coles RRA. Medicolegal issues. (2000). In R. S. Tyler (Ed.), *Tinnitus handbook* (pp. 399–417). San Diego, CA: Singular Publishing Group.
24. Schecklmann M, Vielsmeier V, Steffens T, Landgrebe M, Langguth B, Kleinjung T. Relationship between Audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of tinnitus generation. *PLoS One* 2012; 7(4):e34878.
25. Elgoyhen AB, Langguth B, Ridder D de, Vanneste S. Tinnitus: perspectives from human neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(10):632–42.
26. Henry JA, Roberts LE, Caspary DM, Theodoroff SM, Salvi RJ. Underlying mechanisms of tinnitus: review and clinical implications. *J Am Acad Audiol* 2014; 25(1):5-22; quiz 126.
27. Lobarinas E, Yang G, Sun W, Ding D, Mirza N, Dalby-Brown W et al. Salicylate- and quinine-induced tinnitus and effects of memantine. *Acta Otolaryngol Suppl* 2006; (556):13–9.

28. Salvi RJ, Hamernik RP, Henderson D. Discharge patterns in the cochlear nucleus of the chinchilla following noise induced asymptotic threshold shift. *Exp Brain Res* 1978; 32(3):301–20.
29. Zhang JS, Kaltenbach JA. Increases in spontaneous activity in the dorsal cochlear nucleus of the rat following exposure to high-intensity sound. *Neurosci Lett* 1998; 250(3):197–200.
30. Richardson BD, Brozoski TJ, Ling LL, Caspary DM. Targeting inhibitory neurotransmission in tinnitus. *Brain Res* 2012; 1485:77–87.
31. Yang S, Weiner BD, Zhang LS, Cho S-J, Bao S. Homeostatic plasticity drives tinnitus perception in an animal model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(36):14974–9.
32. Schaette R, Kempster R. Development of tinnitus-related neuronal hyperactivity through homeostatic plasticity after hearing loss: a computational model. *European Journal of Neuroscience* 2006; 23(11):3124–38.
33. Møller AR. Neural plasticity in tinnitus. *Prog Brain Res* 2006; 157:365–72.
34. Turrigiano GG. Homeostatic plasticity in neuronal networks: the more things change, the more they stay the same. *Trends Neurosci* 1999; 22(5):221–7.
35. Møller AR. The role of neural plasticity in tinnitus. *Prog Brain Res* 2007; 166:37–45.
36. Searchfield GD. Tinnitus What and Where: An Ecological Framework. *Front Neurol* 2014; 5.
37. Roberts LE. Neural Synchrony and Neural Plasticity in Tinnitus. In: Moeller AR, editor. *Textbook of Tinnitus: Introduction*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 103–12.
38. Roberts LE, Moffat G, Baumann M, Ward LM, Bosnyak DJ. Residual Inhibition Functions Overlap Tinnitus Spectra and the Region of Auditory Threshold Shift. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 2008; 9(4):417–35.
39. Böhme G, Welzl-Müller K. *Audiometrie: Hörprüfungen im Erwachsenen- und Kindesalter ; Lehrbuch*. 5., vollst. überarb. und erg. Aufl. Bern: Huber; 2005.
40. Møller AR. Anatomy and Physiology of the Auditory System. In: Moeller AR, editor. *Textbook of Tinnitus: Introduction*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 51–68.
41. Møller AR. *Intraoperative Neurophysiological Monitoring*. 3rd ed. New York, NY: Springer Science+Business Media LLC; 2011.

42. Moller AR, Rollins PR. The non-classical auditory pathways are involved in hearing in children but not in adults. *Neurosci Lett* 2002; 319(1):41–4.
43. Ridder D de. A Heuristic Pathophysiological Model of Tinnitus. In: Moeller AR, editor. *Textbook of Tinnitus: Introduction*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 171–97.
44. Ridder D de, van der Loo E, van der Kelen K, Menovsky T, van de Heyning P, Moller A. Do tonic and burst TMS modulate the lemniscal and extralemniscal system differentially? *Int J Med Sci* 2007; 4(5):242–6.
45. Vanneste S, Plazier M, van der Loo E, van de Heyning P, Ridder D de. The differences in brain activity between narrow band noise and pure tone tinnitus. *PLoS One* 2010; 5(10):e13618.
46. van den Berge MJC, Free RH, Arnold R, Kleine E de, Hofman R, van Dijk JMC et al. Cluster Analysis to Identify Possible Subgroups in Tinnitus Patients. *Front Neurol* 2017; 8.
47. HELLER MF, BERGMAN M. Tinnitus aurium in normally hearing persons. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1953; 62(1):73–83.
48. Ambrosetti U, Del Bo L. Audiologic Clinical Assessment. In: Moeller AR, Langguth B, Ridder D de, Kleinjung T, editors. *Textbook of Tinnitus*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 409–16.
49. Zirke N, Goebel G, Mazurek B. Tinnitus und psychische Komorbiditäten. *HNO* 2010; 58(7):726–32.
50. Langguth B, Landgrebe M. Tinnitus and Depression. In: Møller AR, Kleinjung T, editors. *Textbook of tinnitus*. New York, NY [u.a.]: Springer; 2011. p. 493–8.
51. Zenner H-P, Delb W, Kröner-Herwig B, Jäger B, Peroz I, Hesse G et al. A multidisciplinary systematic review of the treatment for chronic idiopathic tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274(5):2079–91.
52. Durai M, Searchfield GD. A Mixed-Methods Trial of Broad Band Noise and Nature Sounds for Tinnitus Therapy: Group and Individual Responses Modeled under the Adaptation Level Theory of Tinnitus. *Front Aging Neurosci* 2017; 9:44.
53. Hobson J, Chisholm E, El Refaie A. Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11:CD006371.
54. Reavis KM, Rothholtz VS, Tang Q, Carroll JA, Djalilian H, Zeng F-G. Temporary suppression of tinnitus by modulated sounds. *J Assoc Res Otolaryngol* 2012; 13(4):561–71.

55. Roberts LE. Residual inhibition. In: *Tinnitus: Pathophysiology and Treatment*. Elsevier; 2007. p. 487–95 (Progress in brain research).
56. Searchfield GD, Durai M, Linford T. A State-of-the-Art Review: Personalization of Tinnitus Sound Therapy. *Front. Psychol.* 2017; 8:7.
57. Hobson J, Chisholm E, El Refaie A. Sound therapy (masking) in the management of tinnitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12):CD006371.
58. Feldmann H. Homolateral and contralateral masking of tinnitus by noise-bands and by pure tones. *Audiology* 1971; 10(3):138–44.
59. Vernon JA, Meikle MB. Tinnitus: clinical measurement. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36(2):293-305, vi.
60. Neff P, Michels J, Meyer M, Schecklmann M, Langguth B, Schlee W. 10 Hz Amplitude Modulated Sounds Induce Short-Term Tinnitus Suppression. *Front Aging Neurosci* 2017; 9.
61. Henry JA, Meikle MB. Psychoacoustic measures of tinnitus. *J Am Acad Audiol* 2000; 11(3):138–55.
62. Deklerck AN, Degeest S, Dhooge IJM, Keppler H. Test-Retest Reproducibility of Response Duration in Tinnitus Patients With Positive Residual Inhibition. *J Speech Lang Hear Res* 2019; 62(9):3531–44.
63. Choi C-H. Psychometric and Psychoacoustic Measures of Tinnitus. *Audiol Speech Res* 2012; 8(2):137–48.
64. Neff P, Langguth B, Schecklmann M, Hannemann R, Schlee W. Comparing Three Established Methods for Tinnitus Pitch Matching With Respect to Reliability, Matching Duration, and Subjective Satisfaction. *Trends Hear* 2019; 23:2331216519887247.
65. Roberts LE, Bosnyak DJ. Auditory training in tinnitus. In: Moller A, Langguth B,
66. Henry JA, Roberts LE, Ellingson RM, Thielman EJ. Computer-automated tinnitus assessment: noise-band matching, maskability, and residual inhibition. *J Am Acad Audiol* 2013; 24(6):486–504.
67. Zeng F-G, Tang Q, Dimitrijevic A, Starr A, Larky J, Blevins NH. Tinnitus Suppression by Low-Rate Electric Stimulation and Its Electrophysiological Mechanisms. *Hear Res* 2011; 277(1-2):61–6.

68. Noreña AJ. Revisiting the cochlear and central mechanisms of tinnitus and therapeutic approaches. *Audiol Neurootol* 2015; 20 Suppl 1:53–9.
69. Zettler F, Jrvilehto M. Lateral inhibition in an insect eye. *Z. Vergl. Physiol.* 1972; 76(3):233–44.
70. Ashish B, Kuntal G. A Neural Model of Attention and Feedback for Computing Perceived Brightness in Vision. In: Samui P, Roy SS, Balas VE, editors. *Handbook of neural computation*. Amsterdam: Academic Press; 2017. p. 487–513.
71. Baars BJ, Gage NM. Neurons and their connections. In: *Cognition, Brain, and Consciousness*. Elsevier; 2010. p. 62–92.
72. Spillmann L. The Hermann grid illusion: a tool for studying human perspective field organization. *Perception* 1994; 23(6):691–708.
73. Pantev C, Okamoto H, Teismann H. Music-induced cortical plasticity and lateral inhibition in the human auditory cortex as foundations for tonal tinnitus treatment. *Front. Syst. Neurosci.* 2012; 6.
74. Stein A, Wunderlich R, Lau P, Engell A, Wollbrink A, Shaykevich A et al. Clinical trial on tonal tinnitus with tailor-made notched music training. *BMC Neurol* 2016; 16(1):239.
75. Okamoto H, Stracke H, Stoll W, Pantev C. Listening to tailor-made notched music reduces tinnitus loudness and tinnitus-related auditory cortex activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(3):1207–10.
76. Langguth B, Goodey R, Azevedo A, Bjorne A, Cacace A, Crocetti A et al. Consensus for tinnitus patient assessment and treatment outcome measurement: Tinnitus Research Initiative meeting, Regensburg, July 2006. *Prog Brain Res* 2007; 166:525–36.
77. Schlee W, Hall DA, Edvall NK, Langguth B, Canlon B, Cederroth CR. Visualization of Global Disease Burden for the Optimization of Patient Management and Treatment. *Front Med (Lausanne)* 2017; 4.
78. Langguth B, Hund V, Busch V, Jürgens TP, Lainez J-M, Landgrebe M et al. Tinnitus and Headache. *Biomed Res Int* 2015; 2015:797416.
79. Kreuzer PM, Landgrebe M, Schecklmann M, Staudinger S, Langguth B. Trauma-Associated Tinnitus: Audiological, Demographic and Clinical Characteristics. *PLoS One* 2012; 7(9).

80. Langguth B, Searchfield GD, Biesinger E, Greimel KV. History and Questionnaires. In: Moeller AR, editor. *Textbook of Tinnitus: Introduction*. New York, NY: Springer New York; 2011. p. 387–404.
81. Newman CW, Jacobson GP, Spitzer JB. Development of the Tinnitus Handicap Inventory. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122(2):143–8.
82. Kleinjung T, Fischer B, Langguth B, Sand P, Hajak G, Dvorakova J et al. Validierung einer deutschsprachigen Version des „Tinnitus Handicap Inventory“. *Psychiat Prax* 2007; 34(S 1):140–2.
83. Newman CW, Sandridge SA, Jacobson GP. Psychometric adequacy of the Tinnitus Handicap Inventory (THI) for evaluating treatment outcome. *J Am Acad Audiol* 1998; 9(2):153–60.
84. Hallam RS, Jakes SC, Hinchcliffe R. Cognitive variables in tinnitus annoyance. *British Journal of Clinical Psychology* 1988; 27(3):213–22.
85. Berth H. *Psychologische Tests für Mediziner: [120 Tests verstehen & anwenden]*. Berlin [u.a.]: Springer; 2003.
86. Adamchic I, Tass PA, Langguth B, Hauptmann C, Koller M, Schecklmann M et al. Linking the Tinnitus Questionnaire and the subjective Clinical Global Impression: which differences are clinically important? *Health Qual Life Outcomes* 2012; 10:79.
87. Goebel G, Anke B, Schöffel J, Bläsing L, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, editors. *Das Hyperakusis-Inventar (HKI): Ein valides Screeninginstrument zur Erfassung der Hyperakusisbelastung unter Berücksichtigung von Phonophobie, Rekrutment und Schwerhörigkeit [German Medical Science GMS Publishing House]; 2013.*
88. Berthold-Scholz A. Validierung von Selbsteinschätzungsinstrumenten (GÜF, Nelting und Finlayson, 2004 und Khalfa et al., 2002) in der Diagnostik der Geräuschüberempfindlichkeit-Entwicklung eines Hyperakusis-Inventar (HKI) zur Fremd- und Selbsteinschätzung [München, Technische Universität München, Diss., 2013]. München: Universitätsbibliothek der TU München; 2013.
89. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4(7):28–37.

90. Neff P, Zielonka L, Meyer M, Langguth B, Schecklmann M, Schlee W. Comparison of Amplitude Modulated Sounds and Pure Tones at the Tinnitus Frequency: Residual Tinnitus Suppression and Stimulus Evaluation. *Trends Hear* 2019; 23:2331216519833841.
91. Galazyuk AV, Voytenko SV, Longenecker RJ. Long-Lasting forward Suppression of Spontaneous Firing in Auditory Neurons: Implication to the Residual Inhibition of Tinnitus. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 2017; 18(2):343–53.
92. Tyler R, Stocking C, Secor C, Slattery WH. Amplitude modulated S-tones can be superior to noise for tinnitus reduction. *Am J Audiol* 2014; 23(3):303–8.
93. Fournier P, Wrzosek M, Paolino M, Paolino F, Quemar A, Noreña AJ. Comparing Tinnitus Tuning Curves and Psychoacoustic Tuning Curves. *Trends Hear* 2019; 23:2331216519878539.
94. Vernon JA, Meikle MB. Tinnitus Masking. In: Tyler RS, editor. *Tinnitus handbook*. San Diego: Singular Thomson Learning; 2000. p. 313–56 (A Singular audiology textbook).
95. Henry JA. "Measurement" of Tinnitus. *Otol Neurotol* 2016; 37(8):e276-85.
96. Bailey Q. Audiological aspects of tinnitus 1979; 1:19–23.
97. Back R, Dana RH. Examiner sex bias and Wechsler Intelligence Scale for Children scores. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1977; 45(3):500. Available from: URL: <http://dx.doi.org/10.1037/0022-006x.45.3.500>.
98. Chapman CD, Benedict C, Schiöth HB. Experimenter gender and replicability in science. *Sci Adv* 2018; 4(1):e1701427.
99. Searchfield GD, Kobayashi K, Sanders M. An adaptation level theory of tinnitus audibility. *Front Syst Neurosci* 2012; 6:46.
100. HELSON H. Adaptation-level as a basis for a quantitative theory of frames of reference. *Psychol Rev* 1948; 55(6):297–313.
101. Searchfield GD, Kobayashi K, Sanders M. An Adaptation Level Theory of Tinnitus Audibility. *Front Syst Neurosci* 2012; 6.
102. Fournier P, Cuvillier A-F, Gallego S, Paolino F, Paolino M, Quemar A et al. A New Method for Assessing Masking and Residual Inhibition of Tinnitus. *Trends Hear* 2018; 22.

6 Anhang

6.1 Emotionale Bewertung

Nach jeder Stimulation konnten die Probanden den jeweiligen Stimulus bewerten. Der angenehmste Stimulus war BP_AM10 MML mit einer Valenzpunktzahl von durchschnittlich 5,7. Der unangenehmste Stimulus war WN_AM40 mit 3,97. Die Stimuli mit dem höchsten Arousal waren die beiden Stimuli mit 40 Hz Amplitudenmodulation BP_AM40 (5,7 Punkte) und WN_AM40 (5,6 Punkte), dicht gefolgt von WN_AM10 (5,4 Punkte). Zudem ergibt sich in folgendem Diagramm ein negativer Zusammenhang zwischen Arousal und Valenz. So haben Stimuli mit einem hohen Arousal in der Regel einen niedrigen Valenzwert. Ein weiterer Punkt wird aus dem Diagramm ersichtlich, wenn man die gleichfarbigen Markierungen miteinander vergleicht. Der Valenzwert der bandbreitengefilterten Stimuli ist im Durchschnitt höher als das dazugehörige Korrelat ohne Bandbreitenfilter.

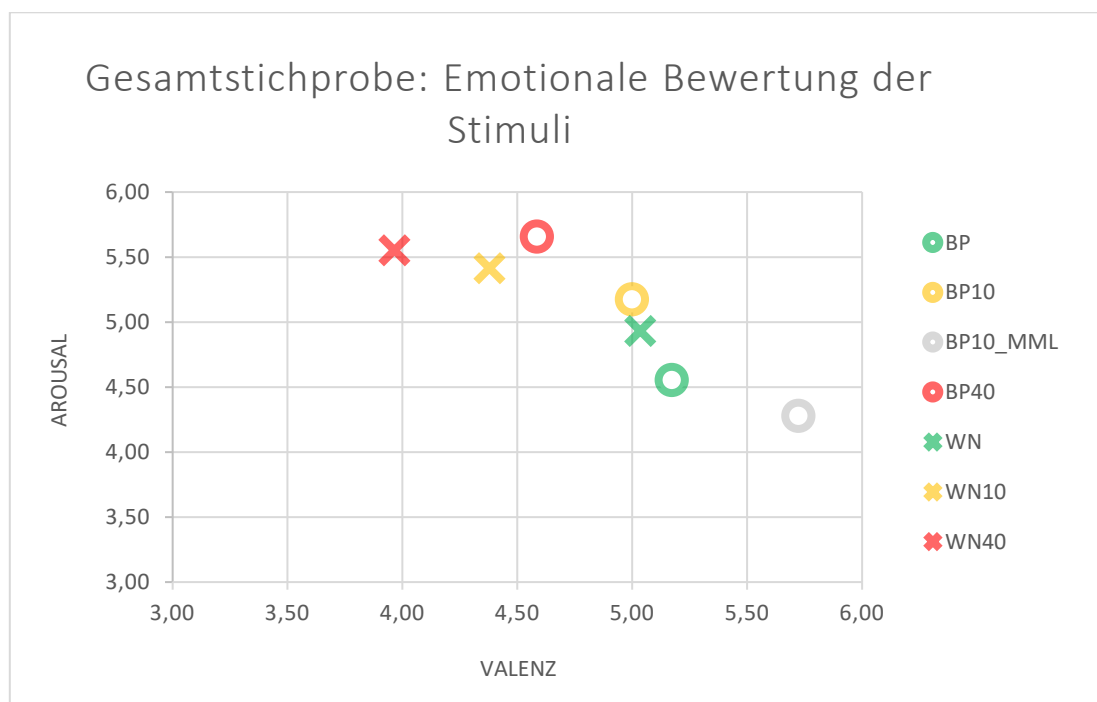


Abbildung 15: Emotionale Bewertung der einzelnen Stimuli. Die Stimuli sind Bandpass (**BP**), Bandpass 10 Hz AM (**BP10**), Bandpass 10 Hz AM MML (**BP10_MML**), Bandpass 40 Hz AM (**BP40**), White Noise (**WN**), White Noise 10 Hz AM (**WN10**) und White Noise 40 Hz AM (**WN40**). Aufgetragen ist die Valenz gegen das Arousal. Die Farben sind zur Kenntlichmachung der Amplitudenmodulation gewählt. Zur leichteren Unterscheidung der Punkte ist nur jeweils der Ausschnitt auf x- und y-Achse von 3 bis 6 gewählt.

Es fiel auf, dass die Probanden der Fallgruppe Tonal die Stimuli anders bewerteten als Probanden der Fallgruppe Noise-like. Probanden mit tonalem Tinnitus schrieben den bandbreitengefilterten Stimuli im Durchschnitt ein höheres Arousal zu als die Probanden mit noise-like Tinnitus. Hier ergab sich ein signifikanter Unterschied für den BP-Stimulus ($T=2,2$; $p=0,04$). Alle anderen Unterschiede wurden nicht signifikant ($p(\text{BP10})=0,45$; $p(\text{BP10_MML})=0,05$; $p(\text{BP40})=0,32$).

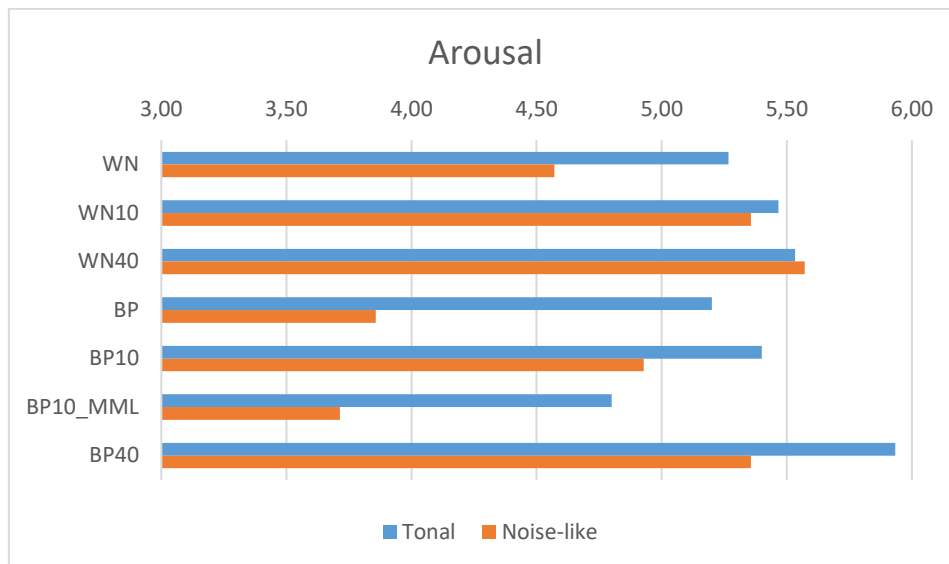


Abbildung 16: Bewertung des Arousal durch die Stimuli, aufgeteilt in die beiden Fallgruppen Tonal und Noise-like. Die Stimuli sind Bandpass (BP), Bandpass 10 Hz AM (BP10), Bandpass 10 Hz AM MML (BP10_MML), Bandpass 40 Hz AM (BP40), White Noise (WN), White Noise 10 Hz AM (WN10) und White Noise 40 Hz AM (WN40).

Dahingegen bewertete die Fallgruppe Tonal die bandbreitengefilterten Stimuli mit einem niedrigeren Valenzwert. Jedoch wurde hier keiner der Unterschiede signifikant, mit dem kleinsten p-Wert für BP mit $p=0,09$ und alle anderen mit $p>0,34$.

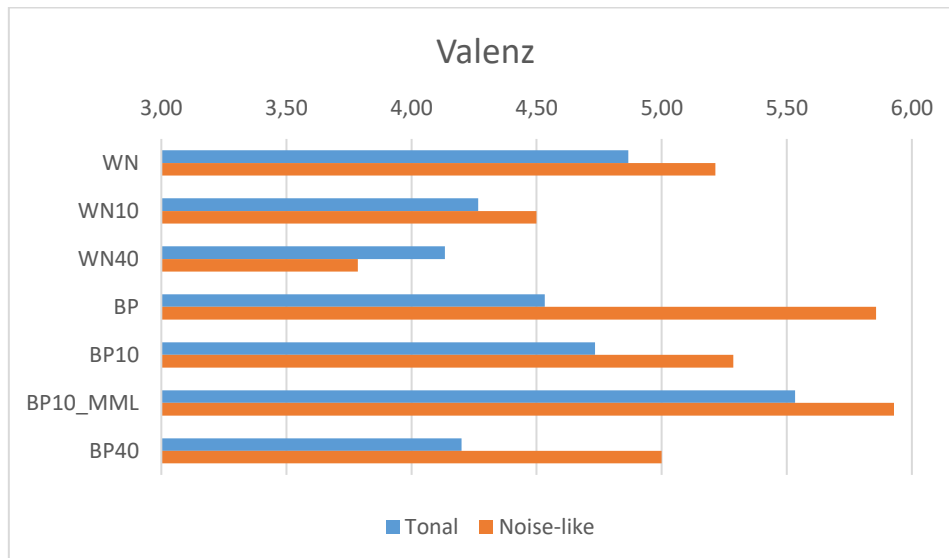


Abbildung 17: Bewertung der Valenz der Stimuli, aufgeteilt in die beiden Fallgruppen Tonal und Noise-like. Die Stimuli sind Bandpass (**BP**), Bandpass 10 Hz AM (**BP10**), Bandpass 10 Hz AM MML (**BP10_MML**), Bandpass40 Hz AM (**BP40**), White Noise (**WN**), White Noise 10 Hz AM (**WN10**) und White Noise 40 Hz AM (**WN40**)

Die Unterschiede der beiden Fallgruppen betreffend Valenz und Arousal der White-Noise Stimuli wurden nicht signifikant mit p-Werten größer 0,33.

6.2 Graphische Darstellung der einzelnen Stimulationen der Fallgruppen

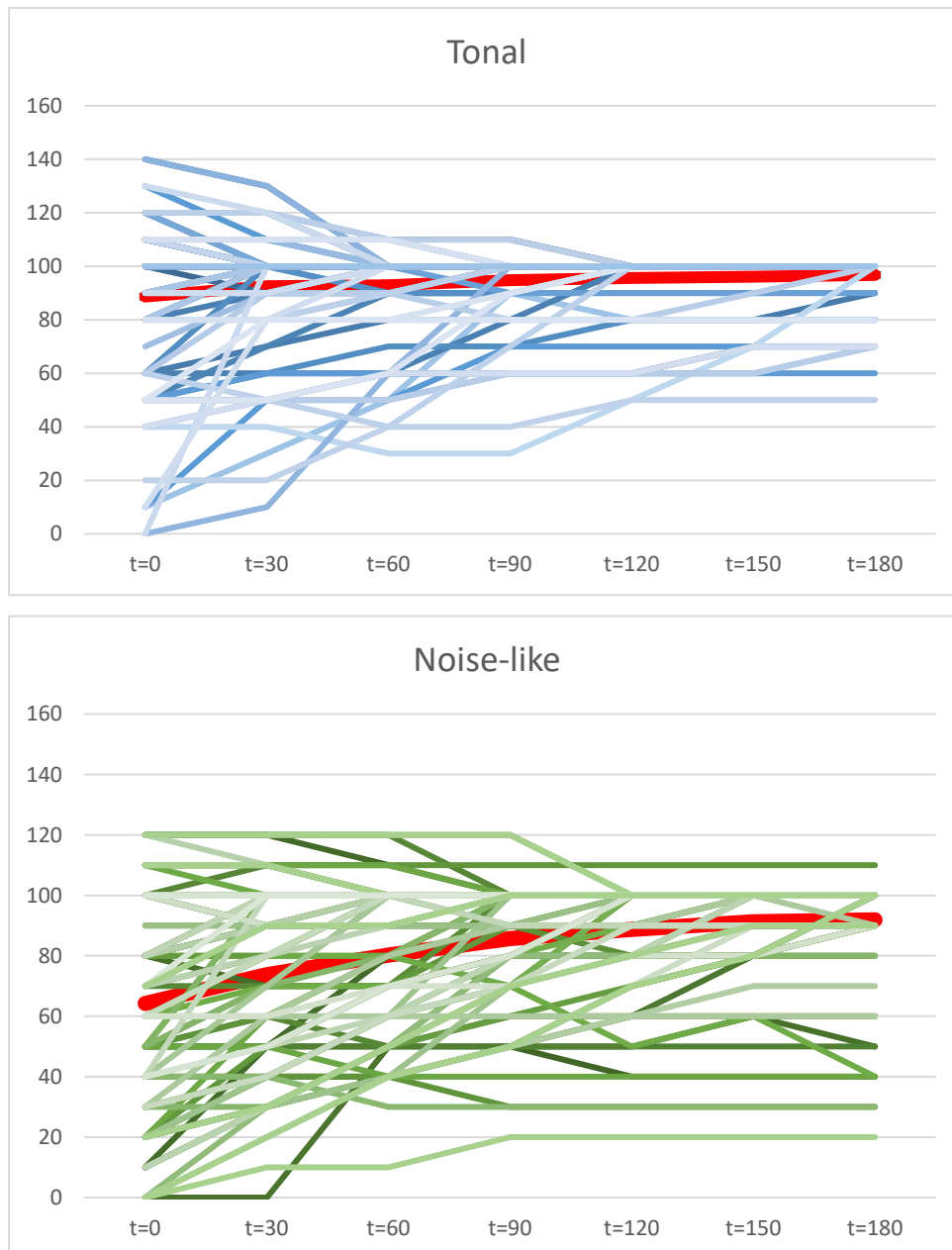


Abbildung 18: Tinnitusunterdrückung nach Stimulation. Aufgetragen sind in verschiedenen Blautönen (Fallgruppe Tonal) und Grüntönen (Fallgruppe Noise-like) alle Stimulationen ($n=203$) gegen die Zeit. In Rot sind die jeweiligen Mittelwerte eingetragen. Die Zuteilung der Blau- und Grüntöne erfolgte zufällig und soll nur einer besseren Unterscheidung dienen.

6.3 Geschlechtervergleich

Wie in der unten aufgeführten Tabelle unterschieden sich Männer und Frauen in keinem der wesentlichen Parameter signifikant, bis auf den Tinnitusstyp ($\chi^2=5,2$ $p=0,02$) und die unterschiedliche Gruppengröße.

	weiblich	männlich	Vergleich
<i>Anzahl</i>	7	22	
<i>Tinnitusstyp</i>	1 tonal 6 noise-like	14 tonal 8 noise-like	$\chi^2=5,2$ $p=0,02^*$
<i>Alter</i>	60,1 (SD=6,2) Jahre	54,3 (SD=10,0) Jahre	$t=-1,5$; $p=0,16$
<i>Mittlerer Hörverlust links</i>	22,6 (SD=12,2) dB	16,5 (SD=9,0) dB	$t=-1,5$; $p=0,16$
<i>Mittlerer Hörverlust rechts</i>	23,0 (SD=13,6) dB	15,5 (SD=8,7) dB	$t=-1,7$; $p=0,09^*$
<i>Tinnitusdauer</i>	116,9 (SD=102,5) Monate	173,7 (SD=87,4) Monate	$t=1,4$; $p=0,16$
<i>TF-Gesamtscore</i>	41,6 (SD=14,4)	30,6 (SD=17,1)	$T=-1,5$; $p=0,14$

Tabelle 7: Vergleich von weiblichen und männlichen Probanden. Signifikante p -Werte sind mit einem "*" gekennzeichnet.

Es wurde exemplarisch ein Vergleich von Männern und Frauen mit ähnlichem Durchschnittsalter durchgeführt. Anschließend wurde noch ein Vergleich zwischen den Frauen und Männern mit noise-like Tinnitus durchgeführt. Ziel des gematchten Vergleiches war es, eine Annäherung der Tinnitusunterdrückung der beiden Geschlechter zu erreichen.

6.3.1 Alter

Die Frauen waren mit durchschnittlich 60,1 Jahren (SD=10,0) älter als die Männer mit 54,3 Jahren (SD=6,2) ($T=-1,4$; $df=27$; $p=0,15$). Wenn man nun jeder Frau einen möglichst ähnlich alten Mann zuordnete, erhielt man eine Gruppe der Frauen ($n=7$) mit Durchschnittsalter 60,2 Jahren und eine Gruppe der Männer ($n=7$) mit Durchschnittsalter 60,0 Jahren.

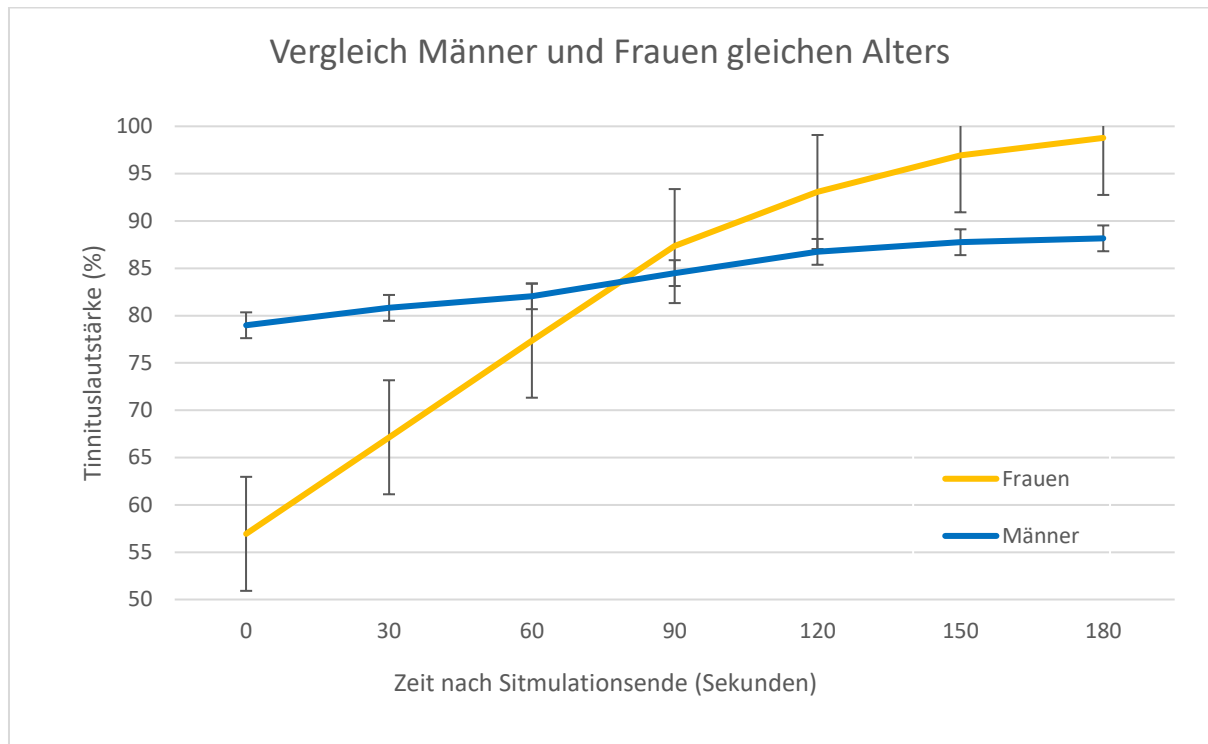


Abbildung 19: Tinnitusunterdrückung nach Stimulation. Aufgetragen sind die Mittelwerte der Tinnituslautstärke (%) nach Stimulation von Männern und Frauen gleichen Alters gegen die Zeit. Der Standardfehler ist mit Fehlerbalken gekennzeichnet.

Beim oben zu sehenden Vergleich der Frauen mit den bezüglich des Alters gematchten Männern, ergab sich ein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt $t=0$ s ($T=2,85$; $df=96$; $p=0,005$). Bei den Männern betrug die mittlere Tinnituslautstärke 78,98 %, bei den Frauen 56,94 %. Nach ca. 80 Sekunden glich sich die Tinnituslautstärke der beiden Geschlechter an und durch ein starkes Ansteigen der Frauen und einen schwachen Anstieg bei den Männern ergab sich erneut ein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt $t=180$ s ($T=-3,2$; $df=96$; $p=0,002$). Bei den altersgematchten Männern war hier die Tinnituslautstärke 88,16 %, bei den Frauen 98,78 %.

6.3.2 Tinnitustyp

Da sich bei den Frauen der Großteil (sechs von sieben) in der Fallgruppe Noise-like befand, wurde anschließend noch verglichen, ob der Unterschied der beiden Geschlechter in der Tinnitusunterdrückung mit der Art des Tinnitus' zusammenhängen könnte. Beim direkten Vergleich von Männern und Frauen mit noise-like Tinnitus, glichen sich die Unterschiede in der Unterdrückung nach Stimulationsende zwar an, bestanden aber weiterhin.

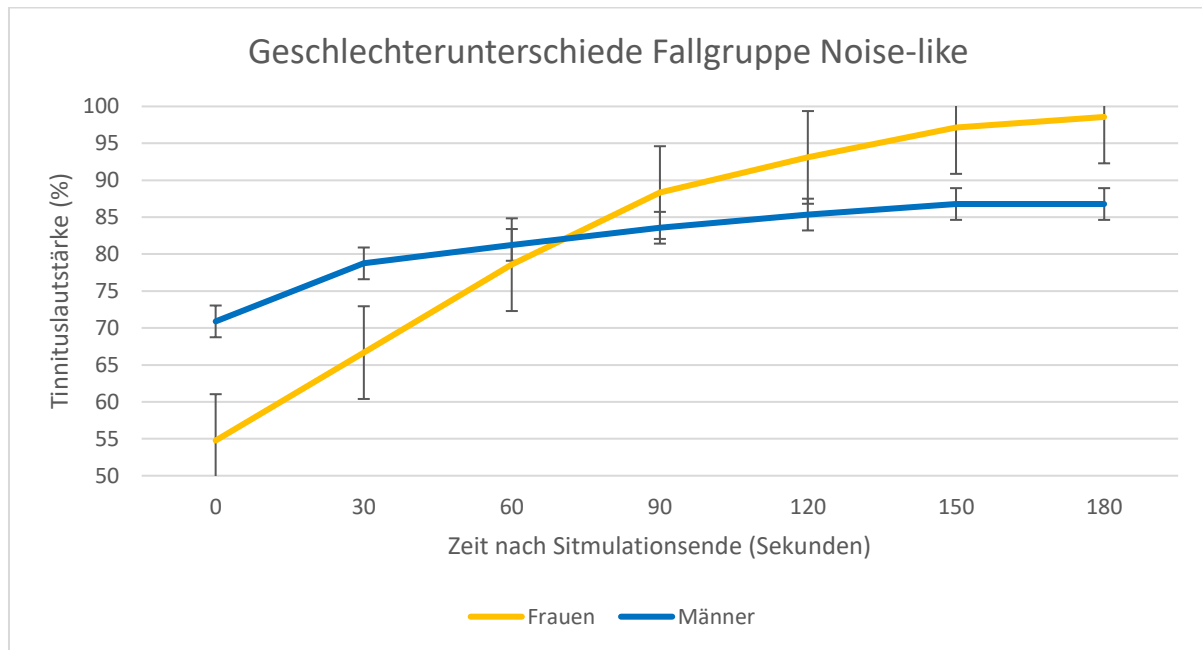


Abbildung 20: Tinnitusunterdrückung nach Stimulation. Aufgetragen sind die Mittelwerte der Tinnituslautstärke (%) nach Stimulation von Männern und Frauen der Fallgruppe Noise-like gegen die Zeit. Der Standardfehler ist mit Fehlerbalken gekennzeichnet.

Es ergab sich ein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt $t=0$ s ($T=2,21$; $df=96$; $p=0,03$). Bei den Männern betrug die mittlere Tinnituslautstärke 70,89 %, bei den Frauen 54,76 %. Auch hier war ein stärkeres Ansteigen der Tinnituslautstärke der Frauen zu beobachten, was zu einem Schneiden der beiden Graphen bei ca. 70 Sekunden führte. Zum Zeitpunkt $t=180$ s betrug die Tinnituslautstärke der Männer 86,79 % und bei den Frauen 98,57 %. Auch dieser Unterschied war signifikant ($T=-3,33$; $df=96$; $p=0,001$).

Um Unterschiede in den beiden Gruppen festzustellen, wurden von möglichen Einflussfaktoren die Mittelwerte bestimmt. Die Frauen waren im Durchschnitt mit 61,50 Jahren ($SD=5,57$) älter als die Männer mit 56,25 Jahren ($SD=8,81$). Die Tinnitusdauer betrug bei den Frauen 96,33 Monate ($SD=95,56$), bei den Männern 137,50 Monate ($SD=68,25$). In den dazugehörigen t-Tests wurde der Unterschied der Mittelwerte für das Alter ($T=-1,27$; $df=12$; $p=0,23$) und die Tinnitusdauer ($T=0,95$; $df=12$; $p=0,36$) nicht signifikant. Der Hörverlust war gemittelt über alle gemessenen Frequenzen bei den Frauen größer (links: 25,15 dB; rechts: 25,98 dB) als bei den Männern (links: 14,65 dB; rechts: 13,18 dB). Dabei wurde der Unterschied für den Hörverlust rechts signifikant ($T=-2,33$; $df=12$; $p=0,038$), auf der linken Seite nicht ($T=-1,85$; $df=12$; $p=0,089$).

6.4 Post-hoc Test (Tukey-korrigiert) der unabhängigen Variable Zeit und Stimulus

contrast	estimate	SE	df	t-value	p-value
BP10_MML - BP40	5,5042326	1,485978	1365	3,7041138	0,00413618
BP - BP10_MML	-4,3479025	1,485973	1365	-2,9259637	0,05396013
BP10_MML - WN40	4,1009736	1,485963	1365	2,7598086	0,08483664
BP40 - WN	-3,8613693	1,485978	1365	-2,5985369	0,12712457
BP40 - WN10	-3,2645046	1,485973	1365	-2,1968805	0,29775214
BP10 - BP10_MML	-2,8317931	1,485978	1365	-1,9056759	0,47680371
BP - WN	-2,7050392	1,485963	1365	-1,8203947	0,53436597
BP10 - BP40	2,6724395	1,485973	1365	1,7984445	0,54930809
WN - WN40	2,4581103	1,485973	1365	1,6542095	0,64683789
BP10_MML - WN10	2,239728	1,485976	1365	1,5072439	0,74058425
BP - WN10	-2,1081744	1,485977	1365	-1,4187131	0,79181683
WN10 - WN40	1,8612456	1,485978	1365	1,2525388	0,87315706
BP10_MML - WN	1,6428633	1,485973	1365	1,105581	0,92653927
BP - BP10	-1,5161093	1,485978	1365	-1,0202769	0,94944488
BP40 - WN40	-1,403259	1,485976	1365	-0,9443351	0,96522223
BP10 - WN40	1,2691805	1,485977	1365	0,8541053	0,9789813
BP10 - WN	-1,1889298	1,485976	1365	-0,8001004	0,98499327
BP - BP40	1,1563301	1,485976	1365	0,7781622	0,98702412
WN - WN10	0,5968647	1,485978	1365	0,4016645	0,99967551
BP10 - WN10	-0,5920651	1,485963	1365	-0,3984386	0,99969033
BP - WN40	-0,2469288	1,485972	1365	-0,1661732	0,99999823

Tabelle 8: Post-hoc Test der unabhängigen Variable Zeit und Stimulus, korrigiert für multiple Vergleiche mit der Tukey Methode. Die Stimuli sind Bandpass (**BP**), Bandpass 10 Hz AM (**BP10**), Bandpass 10 Hz AM MML (**BP10_MML**), Bandpass 40 Hz AM (**BP40**), White Noise (**WN**), White Noise 10 Hz AM (**WN10**) und White Noise 40 Hz AM (**WN40**).

6.5 Multiple Quality of Tinnitus Questionnaire (MQTQ)

Dieser selbsterstellte Fragebogen (vgl. 6.9), der in Form eines strukturierten Interviews ablief, ließ sich in zwei Abschnitte unterteilen. Der erste Abschnitt wurde nur dann durchgeführt, wenn der Proband angab, dass er seinen Tinnitus auf mindestens zwei verschiedene Arten, wie zum Beispiel einen hohen Pfeifton und ein Rauschen, wahrnahm. Zuerst wurde erfragt, aus welchen unterschiedlichen Geräuschqualitäten sich der Tinnitus zusammensetzte. Der Proband konnte hier zwischen „Rauschen“, „Ton oder Pfeifen“, „Klingeln“, „Knacken“ und „Grillen“ auswählen. Sollte keiner dieser Begriffe zutreffen, konnte er auch eigene Worte wählen. Anschließend antwortete der Proband auf die Fragen, welches der Ohrgeräusche als erstes aufgetreten war,

welches er als lauter und welches er als störender empfand. Zudem wurde gefragt, ob die Ohrgeräusche immer vorhanden und ob die Ohrgeräusche immer gleich laut wären. Falls der Proband die Lautstärke der Ohrgeräusche als veränderlich angab, wurde erfragt, ob sich die Ohrgeräusche gleichförmig veränderten.

Im zweiten, bei allen Probanden obligatorischen Abschnitt ging es um die mögliche Beeinflussung der Lautstärke der Ohrgeräusches über bestimmte Techniken. Der Versuchsleiter notierte die entsprechenden Aussagen der Probanden. Als Nächstes bewertete der Proband fünf Aussagen auf einer Likert-Skala von „Trifft überhaupt nicht zu“ (1 Punkt) bis „Trifft voll und ganz zu“ (7 Punkte) bewerten. Die Aussagen waren: „Wenn ich Schmerzen habe, verändert sich mein Tinnitus“, „Wenn ich aufgeregt bin, verändert sich mein Tinnitus“, „Wenn ich meinen Kiefer bewege, verändert sich mein Tinnitus“, „Bewegungen oder Berührungen in meinem Gesicht verändern meinen Tinnitus“, „Wenn ich meinen Nacken oder Kopfbewege, verändert sich mein Tinnitus“.

6.5.1 Auswertung des MQTQ

Die Fragen 9 bis 13 des MQTQ betrafen die Möglichkeit des Probanden seinen Tinnitus somatosensorisch modulieren zu können (vgl. Kapitel 6.5). Aus den Antwortpunkten dieser Fragen wurde ein Summenscore gebildet. In einem t-Test zwischen den beiden Fallgruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied. Probanden mit tonalem Tinnitus hatten im Schnitt einen Summenscore von 9,5 (SD=4,4), Probanden der Fallgruppe Noise-like hatten im Schnitt einen Summenscore von 14,3 (SD=4,7) ($t=-2,8$; $df=27$; $p=0,009$).

Drei Probanden gaben an zwei verschiedene Tinnitusmodalitäten wahrzunehmen. In allen drei Fällen war es ein tonaler und ein noise-like Tinnitus gleichzeitig.

6.5.2 Diskussion des MQTQ

Der zweite Abschnitt des MQTQ wurde entworfen, um einschätzen zu können, inwieweit der Proband seinen Tinnitus über bestimmte Techniken modulieren kann und wie empfänglich der Tinnitus für andere äußere Einflüsse ist. In der Theorie wird der noise-like Tinnitus in Verbindung mit den extralemniscalen Bahnen der Hörbahn gebracht, die auch Afferenzen aus anderen Sinnesmodalitäten erhält (vgl. Abschnitt 1.5.3). Aus den Fragen 9-13, die die Modulierbarkeit des Tinnitus' erfassen sollen, wurde ein Summenscore gebildet. Dieser unterschied sich signifikant zwischen den beiden Fallgruppen Noise-like mit 14,3 (SD=4,7) und Tonal mit 9,5 (SD=4,4) ($t=-2,8$; $df=27$; $p=0,009$). Dies lässt sich mit der oben beschriebenen Pathophysiologie von noise-like und tonalem Tinnitus vereinbaren.

6.6 Anschreiben

Betreff: Teilnahme an einer Studie zur akustischen Stimulation bei Tinnitus

TMS Labor/Tinnituszentrum
Fon +49 (0) 941/941-2096
Fax +49 (0) 941/941-2025

Datum

Sehr geehrte Damen und Herren,

derzeit leiden in Deutschland rund drei Millionen Menschen an Tinnitus. Auf diesem Krankheitsgebiet gibt es immer noch viele ungeklärte Fragen. Diese Ohrgeräusche werden von den Betroffenen oft unterschiedlich wahrgenommen. Denn der Tinnitus kann sich auf verschiedene Arten äußern: von Pfeifen bis Säuseln oder gar Rauschen. Deshalb wenden wir uns mit diesem Brief an Sie: Aktuell ist das Tinnituszentrum Regensburg auf der Suche nach TeilnehmerInnen für eine neue Studie, in der durch das Anhören bestimmter Geräusche die Wahrnehmung des Tinnitus verändert werden soll. In dieser Studie suchen wir verstärkt Probanden, die ihren Tinnitus als Rauschen oder Säuseln wahrnehmen.

Dem Tinnitus liegt eine veränderte Aktivität der Nervenzellen im Gehirn zugrunde, welche zu einem Phantomgeräusch führt. Bringt man diese Nervenzellen wieder in ihr ursprüngliches Aktivitätsmuster zurück, können dadurch die Symptome des Tinnitus gelindert werden. Dies soll mithilfe einiger spezieller Geräusche, sog. akustischer Stimuli, gelingen, die die VersuchsteilnehmerInnen für je einige Minuten anhören sollen. Der zeitliche Rahmen dieser Testungen beträgt ca. 2 Stunden. Ihre Teilnahme ermöglicht uns die Gewinnung neuer Erkenntnisse zur Entwicklung weiterer Behandlungsoptionen für alle Tinnituspatienten. Außerdem ermöglicht Ihnen die Teilnahme, Ihren Tinnitus besser kennenzulernen und zu erfahren, welche Geräusche Ihren Tinnitus verändern.

Wenn Sie Interesse haben, an dieser Studie teilzunehmen, möchten wir Sie zunächst darum bitten, die folgenden Teilnahmebedingungen für diese Studie aufmerksam durchzulesen.

Sie können an der Studie teilnehmen, wenn Sie:

- zwischen 18-75 Jahre alt sind
- seit mindestens 6 Monaten einen deutlich wahrnehmbaren Tinnitus haben.
- Ihren Tinnitus als rauschhaftes Geräusch wahrnehmen (Rauschen, Säuseln oder dergleichen)

Nicht an dieser Studie teilnehmen können sie, wenn Sie:

- Ihren Tinnitus nur als hohen Ton wahrnehmen
- einen pulsierenden Tinnitus haben
- gerade eine andere Tinnitusbehandlung durchführen
- andere schwere internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen vorweisen
- regelmäßig illegale Rauschmittel konsumieren.

Wenn Sie Interesse an unserer Studie haben und die Teilnahmebedingungen erfüllen, melden Sie sich bitte bei uns:

- **am besten per E-Mail:** johannes.arnds@stud.uni-r.de
- alternativ per Telefon: 0941-941-2096 (Frau Staudinger, Tinnituszentrum)
- falls Sie lieber per Post antworten wollen, legen Sie den ausgefüllten Antwortabschnitt (Seite 3) in den frankierten Rückumschlag und senden Sie diesen an uns zurück.

Wir bedanken uns herzlich für Ihr Interesse und freuen uns auf Ihre Rückmeldung.

Prof. Dr. Berthold Langguth
Arnds

Dr. Martin Schecklmann

Dr. Winfried Schlee

Stud. med. Johannes

Falls Sie sich nicht per E-Mail oder Telefon bei uns melden können, füllen Sie bitte diesen Antwortbogen aus, ein vorfrankierter Briefumschlag liegt bei.

Antwort: „Studie zur akustischen Stimulation bei Tinnitus“ am Tinnituszentrum Regensburg

Name: _____

Ja, ich möchte an der Studie teilnehmen und erkläre mich damit einverstanden, kontaktiert zu werden.

per E-Mail: _____ telefonisch: _____

- Bitte kontaktieren Sie mich auch zukünftig zwecks der Teilnahme an anderen Studien des Tinnituszentrums.
- Bitte sehen Sie davon ab mich über weitere Studienteilnahmemöglichkeiten zu kontaktieren.

Ort, Datum

Unterschrift

6.7 Aufklärung

Patienten-/Probandenaufklärung

Titel der Studie:

Untersuchungen zum Einfluss akustischer Stimulation auf die subjektive Wahrnehmung des Tinnitus

Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

Sie haben Interesse geäußert, an einer Studie teilzunehmen, bei welcher der Einfluss von Geräuschen auf die bewusste Wahrnehmung des chronischen Tinnitus überprüft wird.

Voruntersuchungen haben zeigen können, dass entsprechend individualisierte akustische Stimulationen den Tinnitus für eine gewisse Zeit reduzieren oder unterdrücken.

1. Beschreibung/Zweck der Studie

Im Rahmen der Studie möchten wir untersuchen, ob die Wahrnehmung des Tinnitus mit geeigneten Geräuschen effektiv unterdrückt werden kann und wovon die Dauer der Unterdrückung abhängt. Dafür ist es notwendig vor und nach der Stimulation eine genaue Messung der Tinnitusfrequenz, der Tinnituslautstärke sowie die Belastung durch den Tinnitus zu erheben. Unser Ziel ist es, langfristig eine möglichst effektive Behandlung zu entwickeln.

2. Wie läuft die Studie ab?

Am Bezirksklinikum findet die Studie an einem Tag statt und dauert jeweils ca. 2 Stunden.

3. Risiken im Zusammenhang mit der Studie

Es sind bislang keine Risiken im Zusammenhang mit akustischen Stimulationen bekannt.

Die akustische Stimulation wird mit geringer Lautstärke, deutlich unterhalb der Schmerzgrenze, dargeboten. Sollten sie die Stimulation als zu laut empfinden, können sie jederzeit das Experiment abbrechen. Zu ihrer Sicherheit ist eine Lautheitsbeschränkung in die Technik eingebaut (< 80 dB).

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

4. Vorteile im Zusammenhang mit der Studie

Sowohl theoretische Betrachtungen als auch bisherige Studien haben zeigen können, dass die akustische Stimulation die Wahrnehmung des Tinnitus reduzieren kann.

Systematische Untersuchungen wurden bisher aber noch nicht unternommen.

Mit Ihrer Teilnahme unterstützen Sie die klinische Forschung auf diesem Gebiet und können u.U. persönlich profitieren.

5. Datenschutz und Vertraulichkeit

Alle während der Studie erhobenen Daten werden pseudonymisiert in der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg aufbewahrt. Das bedeutet, dass Ihre Daten im Büro des Studienleiters im Bezirksklinikum verschlüsselt werden und persönliche Daten im Labor nicht zugänglich sind. Es werden ausschließlich die pseudonymisierten Daten für die wissenschaftliche Auswertung verwendet. Im Umgang mit allen Studiendaten werden die gesetzlichen Datenschutzbestimmungen eingehalten.

6. Das Recht Fragen zu stellen und das Recht die Teilnahme abzubrechen

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

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

PD Dr. Berthold Langguth (Leitender Arzt)	Tel. 0941-941-2099 oder
Dr. Martin Schecklmann (Diplom-Psychologe)	Tel. 0941-941-2054 oder
Dr. Winfried Schlee (Diplom-Psychologe)	Tel. 0941-941-2096 oder

Wir geben Ihnen gerne weitere Auskünfte.

Regensburg, den

Regensburg, den

.....

Name des aufklärenden Arztes

.....

Name des Studienteilnehmers

.....

Unterschrift des aufklärenden Arztes

.....

Unterschrift des Studienteilnehmers

6.9 „Multiple Quality of Tinnitus Questionnaire“ MQTQ

(Für Probanden mit verschiedenen Tinnitusmodalitäten)

1) Sie haben mir bereits erzählt, dass sie Ihren Tinnitus wahrnehmen als Kombination aus:

- Rauschen
- Ton oder Pfeifen
- Klingeln
- Knacken
- Grillen
- In eigenen Worten: _____

2) Welches Ohrgeräusch ist als erstes aufgetreten?

- Rauschen
- Ton oder Pfeifen
- Klingeln
- Knacken
- Grillen
- In eigenen Worten: _____

3) Welches Ohrgeräusch empfinden Sie als lauter?

- Rauschen
- Ton oder Pfeifen
- Klingeln
- Knacken
- Grillen
- In eigenen Worten: _____

4) Welches Ohrgeräusch empfinden Sie als störender?

- Rauschen
- Ton oder Pfeifen
- Klingeln
- Knacken
- Grillen
- In eigenen Worten: _____

5) Sind Ihre Ohrgeräusche immer vorhanden?

- Ja, beide
- Ja, das Rauschen
- Ja, der Ton oder das Pfeifen
- Ja, das Klingeln
- Ja, das Knacken
- Ja, das Grillen
- Ja, das _____ (Ohrgeräusch in eigenen Worten)
- Nein

6) Sind die Ohrgeräusche immer gleich laut?

- Ja, beide
- Ja, das Rauschen
- Ja, der Ton oder das Pfeifen
- Ja, das Klingeln
- Ja, das Knacken
- Ja, das Grillen
- Ja, das _____ (Ohrgeräusch in eigenen Worten)
- Ja, beide
- Nein, sie verändern sich nicht

7) Wenn sie sich verändern, verändern sich beide Ohrgeräusche gleichförmig, werden sie also gleichzeitig lauter oder leiser?

- Ja
- Nein

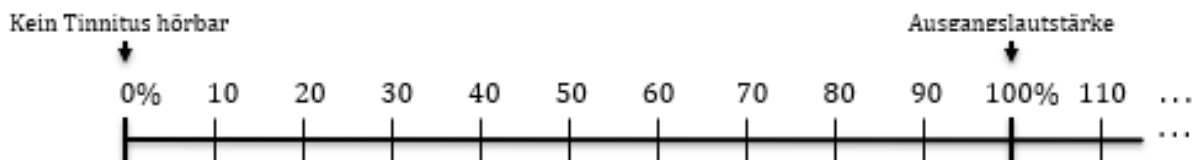
14) Mit welcher(/n) Technik(en) können Sie Ihre Ohrgeräusche beeinflussen?

Wollen Sie diesen Fragen noch etwas hinzufügen?

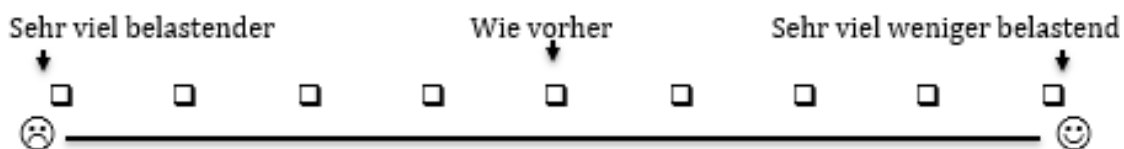
6.10 Stimulationsfragebogen

1) Bitte geben Sie alle 30 Sekunden die Lautstärke Ihres Tinnitus in Prozent an.

100% stellen die Ausgangslautstärke dar, 50% entsprechen der Hälfte des Ausgangswerts. Machen Sie Ihre Angaben auf 10%-Schritte genau. Der Versuchsleiter notiert Ihre Aussagen.



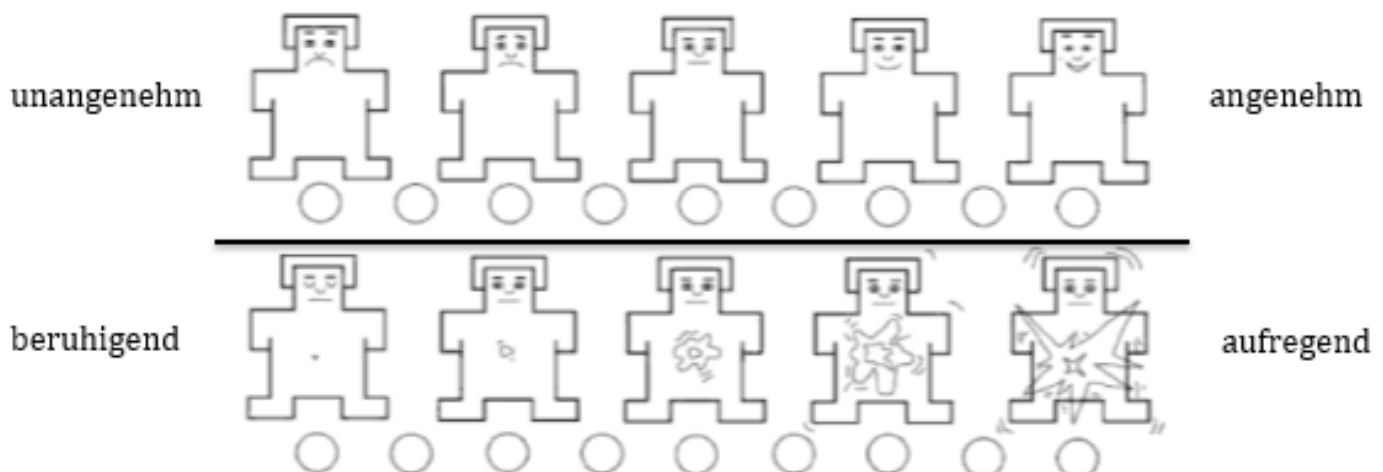
2) Wie schätzen Sie die jetzige Belastung durch Ihren Tinnitus im Vergleich zur Ausgangsbelastung ein?



3) Gab es Veränderungen in der Tonhöhe oder Art des Tinnitus?

- Nein
- Ja:

4) Bitte bewerten Sie den Stimulus an sich.



Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, 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.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe diese Dissertationsschrift niemals zustande gekommen wäre:

Mein Dank gilt zunächst Prof. Berthold Langguth, meinem Doktorvater, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung an der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie in Regensburg durchzuführen.

Ich danke PD Veronika Vilsmeier für die hilfsbereite und wissenschaftliche Betreuung als Zweitgutachterin.

Meinen besonderen Dank möchte ich gegenüber PD Winfried Schlee für die Betreuung dieser Arbeit ausdrücken. Mit seiner hilfsbereiten und professionellen Art hat er mir einen kritischen Zugang zum Thema Tinnitus und akustischer Stimulation eröffnet. Er hatte für Fragen und Probleme jederzeit ein offenes Ohr. Mit ihm zu arbeiten war sowohl eine große Motivation als auch eine Inspiration. Zudem möchte ich mich für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens herzlich bedanken.

Einer weiteren Person, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre, bin ich noch zu großem Dank verpflichtet: Dr. Patrick Neff. Als Spezialist im Bereich der akustischen Stimulation hat er ausschlaggebend an der verwendeten Hard- und Software mitgewirkt. Auch stand er bei der Erstellung dieser Arbeit jederzeit mit Rat und Tat beiseite.

Ferner möchte ich mich beim Team des Tinnituszentrums für die freundliche Zusammenarbeit und tatkräftige Unterstützung bedanken. Besonders hervorheben möchte ich diesbezüglich PD Dr. Martin Schecklmann und Susanne Staudinger, die mit praktischen Ratschlägen und steter Hilfsbereitschaft die Planung und Durchführung der Arbeit ermöglichten.

Bei meiner Familie möchte ich mich besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums im Allgemeinen und bei der Erstellung dieser Arbeit im Besonderen.

Lebenslauf

Adresse: Hochweg 4A
92358 Seubersdorf

Kontaktdaten: Mobil: 0172/1347892
E-Mail: johannes.arnds@gmail.com

Geboren: 08.09.1993 in Regensburg

Bildungsweg

■ 04/2020 - heute

Tätigkeit als Assistenzarzt für Augenheilkunde

Universitätsklinikum Regensburg

■ 10/2013 – 01/2020

Studium der Humanmedizin

Universität Regensburg

1. Staatsexamen 09/2015
2. Staatsexamen schriftlich 11/2018
2. Staatsexamen mündlich 11/2019

Praktisches Jahr

- Innere Medizin am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg
- Augenheilkunde am Uniklinikum Regensburg
- Chirurgie an der Tauernklinik Zell am See, Österreich

Famulaturen

Augenheilkunde, Neurologie, Innere Medizin, Allgemeinmedizin

■ 09/2012 - 07/2013

Ausbildung

Ausbildung zum Rettungsassistenten an der Berufsfachschule der Malteser in Regensburg

- Erfolgreiches Ablegen der staatlichen Prüfung zum Rettungsassistenten
- Erhalten der Äquivalenzbescheinigung und Qualifikation zum Rettungssanitäter

■ 2004 - 2012

Hochschulreife

Gymnasium Parsberg

Tätigkeiten neben dem Studium

■ 09/2017 - 01/2018

Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft am Tinnituszentrum im Anschluss an die Dissertation

■ WS 2014/15

Tutor für Studienanfänger im Fach Humanmedizin

■ 08/2013 - 09/2013
08/2014 - 09/2014

Tätigkeit als Rettungssanitäter