

Aus der

Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenheilkunde Tübingen

**Identifizierung charakteristischer Merkmale
von Tinnitus und Hyperakusis in gering
hörgeschädigten Probanden**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Hinrichs, Pauline

2025

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professorin Dr. M. Knipper-Breer
2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Lerche

Tag der Disputation: 10.10.2025

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG	1
1.1 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE VON TINNITUS	1
1.2 EPIDEMIOLOGIE UND ÄTIOLOGIE VON HYPERAKUSIS	2
1.3 AKTUELLER STAND DER FORSCHUNG ZU TINNITUS UND HYPERAKUSIS	4
1.4 AUFBAU UND FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	5
2 MATERIAL UND METHODEN	7
2.1 ETHIKANTRAG	7
2.2 UNTERSUCHUNGSABLAUF	7
2.3 REKRUTIERUNG VON KONTROLLPROBANDEN UND TINNITUSPROBANDEN MIT UND OHNE HYPERAKUSIS	9
2.3.1 <i>Ein- und Ausschlusskriterien von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	9
2.3.1.1 <i>Gruppenzuordnung</i>	10
2.4 AUDIOLOGISCHE DIAGNOSTIK VON KONTROLLPROBANDEN UND TINNITUSPROBANDEN MIT UND OHNE HYPERAKUSIS	11
2.4.1 <i>Reintonaudiometrie und Sprachtest</i>	11
2.4.2 <i>Unbehaglichkeitsschwelle (Uncomfortable Loudness Level, ULL)</i>	11
2.4.3 <i>Bestimmung der Tinnituslokalisation</i>	12
2.4.4 <i>Tympanometrie</i>	13
2.4.5 <i>Hyperakusisinventar</i>	13
2.4.6 <i>Tinnitusfragebogen</i>	14
2.4.7 <i>Auditory Brainstem Response (ABR) / Hirnstammaudiometrie</i>	14
2.4.8 <i>Analyse der Hirnstammaudiometrie von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	15
2.5 BODYFLUIDS	19
2.5.1 <i>Cortisolbestimmung im Speichel von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	19
2.5.2 <i>Entnahme von Blutproben</i>	19
2.6 BERECHNUNGEN UND STATISTISCHE ANALYSE	20
3 ERGEBNISSE	21
3.1 REKRUTIERUNG VON KONTROLLPROBANDEN UND TINNITUSPROBANDEN MIT UND OHNE HYPERAKUSIS	21
3.1.1 <i>Identifizierung von Hyperakusis- und Tinnituswahrnehmung in Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	21
3.1.2 <i>Analyse der Subscores des Tinnitusfragebogens von Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	26
3.1.3 <i>Identifizierung von Mittel- und Innenohrfunktion von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	28
3.1.4 <i>Alter, Geschlecht und Händigkeit innerhalb der Kontrollprobanden und der Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	29
3.2 AUDIOLOGISCHE EVALUATION VON KONTROLLPROBANDEN UND TINNITUSPROBANDEN MIT UND OHNE HYPERAKUSIS	32
3.2.1 <i>Vergleich der Hörschwelle von Kontrollprobanden mit Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis mittels Reintonaudiometrie</i>	32
3.2.2 <i>Identifizierung individueller Tinnituslautstärken von Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	36
3.2.3 <i>Korrelation der Tinnitusintensität mit den Subscores des Tinnitusfragebogens von Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	38
3.2.4 <i>Analyse des Uncomfortable Loudness Levels (ULL) von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	40
3.2.5 <i>Korrelation der Unbehaglichkeitsschwelle mit dem Hyperakusis-Score von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	42
3.2.6 <i>Identifizierung von Unterschieden in der Feinstrukturanalyse mittels ABR von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis</i>	44

3.3	ANALYSE DER CORTISOLWERTE IM SPEICHEL VON KONTROLLPROBANDEN UND TINNITUSPROBANDEN MIT UND OHNE HYPERAKUSIS	48
3.4	TINNITUS- UND HYPERAKUSIS-SPEZIFISCHE BIOMARKER IN GERING HÖRGESCHÄDIGTEN PROBANDEN.....	50
4	DISKUSSION	52
4.1	TINNITUSPROBANDEN MIT UND OHNE HYPERAKUSIS UNTERSCHIEDEN SICH NICHT VON KONTROLLPROBANDEN IN DER HÖRSCHWELLE UND MITTELOHRFUNKTION	52
4.2	DIE UNBEHAGLICHKEITSSCHWELLE KORRELIERT BEI TINNITUSPROBANDEN MIT HYPERAKUSIS NICHT MIT DEM IM HYPERAKUSISINVENTAR ERREICHTEN SCORE	55
4.3	TINNITUSPROBANDEN MIT HYPERAKUSIS UNTERSCHIEDEN SICH VON TINNITUSPROBANDEN OHNE HYPERAKUSIS IN DER FEINSTRUKTURANALYSE MITTELS ABR DURCH ERHÖHTE ÜBERSCHWELLIGE AMPLITUDEN UND VERRINGERTE LATENZEN	57
4.4	CORTISOLSPIEGEL UNTERSCHIEDEN SICH NICHT ZWISCHEN TINNITUSPROBANDEN MIT HYPERAKUSIS UND TINNITUSPROBANDEN OHNE HYPERAKUSIS	59
5	ZUSAMMENFASSUNG	61
	LITERATURVERZEICHNIS	63
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	70
	TABELLENVERZEICHNIS	72
	ANHANGSVERZEICHNIS	73
	ERKLÄRUNG ZUM EIGENANTEIL.....	74
	PUBLIKATIONEN	77
	DANKSAGUNG	78
	ANHANG	81

Abkürzungsverzeichnis

ABR	Auditory Brainstem Response
ÄHZ	Äußere Haarsinneszelle
AN	Nervus auditorius
BERA	Brainstem Evoked Response Audiometry
BOLD	blood oxygen level dependent
CN	Nucleus cochlearis
CRF	Case Report Form
dB	Dezibel
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GHS	Goebel-Hiller-Score (Tinnitusfragebogen)
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HKI	Hyperakusis-Inventar (Hyperakusis-Fragenbogen)
HL	Hörlevel
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Hz	Hertz
IPL	Inter Peak Latency
kHz	Kilohertz
kOhm	Kiloohm
L	Links
MGB	Corpus geniculatum mediale
MRT	Magnetresonanztomographie
ml	Milliliter
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
MT(F)A	Medizinisch-Technische (Fach)-Angestellte
MW	Mittelwert
nHL	normales Hörlevel
n.s.	nicht signifikant
ULL	Uncomfortable Loudness Level
PTA	Pure Tone Audiometry = Reintonaudiometrie
R	Rechts
SD	Standardabweichung (-deviation)
SOC	Nucleus olivaris superior
SPL	Sound Pressure Level / Schalldruckpegel

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Ätiologie von Tinnitus

Das Wort Tinnitus leitet sich vom lateinischen Verb ‚tinnire‘ ab, zu deutsch gleichbedeutend mit ‚klingeln‘. Tinnitus beschreibt die Wahrnehmung von Geräuschen jeglicher Form, ohne dass tatsächliche Töne von außen dargeboten werden (Eggermont und Roberts 2004, Eggermont und Roberts 2012, Baguley, McFerran et al. 2013, Levine und Oron 2015). Die Geräusche können u.a. als Zischen, Knistern, Klingeln beschrieben werden, in seltenen Fällen auch als Stimme oder Musik (Baguley, McFerran et al. 2013). Unterschieden werden kann subjektiver und objektiver Tinnitus. Bei Ersterem nimmt nur der Betroffene¹ das Geräusch wahr, auch als Phantomwahrnehmung bezeichnet, beim Letzteren hingegen kann auch der Untersucher den Tinnitus hören. Dies ist meist vaskulären oder muskulären Ursprungs (Baguley, McFerran et al. 2013) und tritt deutlich seltener auf. In der vorliegenden Arbeit wird nur subjektiver Tinnitus untersucht.

Die Prävalenz liegt in den meisten Studien zwischen 8 und 30 % (Baguley und McFerran 2002, Baguley, McFerran et al. 2013, Bhatt, Lin et al. 2016, McCormack, Edmondson-Jones et al. 2016, Baguley, Caimino et al. 2022, Cederroth und Schlee 2022, Edvall, Mehraei et al. 2022). Tinnitus kann ein- oder beidseitig auftreten – tritt jedoch häufiger lateralisiert auf (Baguley und Hoare 2018, Jacquemin, Cardon et al. 2022). Tinnitus stellt sich als durchaus heterogenes Krankheitsbild dar, es variiert zusätzlich zur Seitendifferenz auch die Lautstärke stark.

Viele Personen fühlen sich von ihrem Tinnitus gar nicht belästigt und lernen, damit umzugehen, andere leiden wiederum stark unter den Ohrgeräuschen (Jastreboff und Jastreboff 2004, Langguth, Kleinjung et al. 2007, Langguth, Landgrebe et al. 2011) und sind auch im Alltag davon beeinträchtigt. Hier wird von verminderter Lebensqualität, Einschränkungen des Soziallebens bis hin zu sozialer Isolation, Angststörungen und Depressionen berichtet (Sullivan, Katon et al. 1988, McKenna, Hallam et al. 1991, Baguley, McFerran et al. 2013, Jafari, Copps et al. 2022).

Diverse Konditionen können durch indirekte Schädigung einen Tinnitus induzieren, hier handelt es sich z.B. um Otosklerose und chronische Otitis media. Auch durch direkte Schädigung der Neuronen der Hörbahn kann Tinnitus mitverursacht werden, wie z.B. bei Multipler Sklerose, Schlaganfällen oder Schädel-Hirn-Traumata (Mazurek, Haupt et al. 2012).

¹ In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint.

Derzeit gilt Hörverlust als einer der größten Risikofaktoren für Tinnitus (Knipper, Van Dijk et al. 2013). In der Literatur wird häufig berichtet, dass Tinnitus sich zeitgleich mit einem Schaden des peripheren auditorischen Systems bemerkbar macht (Axelsson und Ringdahl 1989, Sirimanna, Stephens et al. 1996, Demeester, van Wieringen et al. 2007). Jedoch kann Tinnitus auch vollständig ohne Hörverlust auftreten, was in Tierversuchen aber auch in klinischen Studien nachgewiesen werden konnte. Hier wurde gezeigt, dass Probanden mit Tinnitus durchaus physiologische Hörschwellen in der Reintonaudiometrie aufweisen können. Hörverlust kann demnach nicht die alleinige Ursache darstellen (Lockwood, Salvi et al. 2002, Weisz, Hartmann et al. 2006, Saunders 2007, Roberts, Eggermont et al. 2010, Schaette und McAlpine 2011, Langers, de Kleine et al. 2012).

Dass bis heute keine standardmäßige Therapie existiert, liegt unter anderem an den nicht ausreichend ergründeten Mechanismen, wie Tinnitus entsteht. Dies ist die Voraussetzung, um in Zukunft erfolgreiche Therapien zu etablieren.

1.2 Epidemiologie und Ätiologie von Hyperakusis

Hyperakusis beschreibt die allgemeine Überempfindlichkeit gegenüber alltäglichen Geräuschen wie z.B. Musik oder Papierrascheln (Silverstein, Smith et al. 2019), welche von den meisten Personen als nicht unangenehm empfunden werden. Von Hyperakusis sind weitere Begriffe zu unterscheiden. Primär ist das die Misophonie. Diese ruft bei Betroffenen eine emotionale Reaktion auf bestimmte Geräusche, wie z.B. Atmen oder das Geräusch beim Kauen, hervor, wohingegen Hyperakusis auf ganz allgemeine Geräusche in der Umgebung bezogen ist (Fackrell, Fearnley et al. 2015).

Des Weiteren muss Rekrutment von Hyperakusis abgegrenzt werden. Dieser Mechanismus beschreibt die gesteigerte Empfindlichkeit des Ohres auf erhöhte Lautstärke aufgrund einer Schädigung der äußeren Haarsinneszellen (ÄHZ) (Janssen 2000). Das Vorhandensein von Rekrutment kann genutzt werden, um zwischen cochleärer und retrocochleärer Dysfunktion zu unterscheiden. Ist die Hörschwelle eines Probanden mit Hypersensitivität auf Geräusche normal, so liegt kein cochleärer Schaden, sondern eine Hyperakusis vor (Fioretti, Varakliotis et al. 2016).

Betroffen sind zwischen 2 und 10 % der Bevölkerung. Aufgrund der schwierigen (da bislang vornehmlich subjektiven) Diagnose könnten jedoch deutlich mehr Personen betroffen sein (Sammeth, Preves et al. 2000, Baguley 2003, Chen, Li et al. 2015, Rosing, Schmidt et al. 2016, Ren, Xu et al. 2021). In einzelnen Studien wird von einer Prävalenz von bis zu 17 % ausgegangen (Fabijanska, Rogowski et al. 1999, Ren, Xu et al. 2021). Selbst von der niedrigsten

Prävalenz ausgehend, könnten mehrere Millionen Menschen davon betroffen sein, was Hyperakusis zu einer häufig auftretenden Störung macht (Sheldrake, Diehl et al. 2015). Man kann darüber hinaus von einer hohen Dunkelziffer an Betroffenen mit Hyperakusis ausgehen (Jacquemin, Cardon et al. 2022). Hyperakusis tritt selten zu einer Seite lateralisiert auf, die Betroffenen berichten in den meisten Fällen über eine beidseitige Lärmempfindlichkeit (Baguley und Hoare 2018, Jacquemin, Cardon et al. 2022).

Hyperakusis kann – genau wie Tinnitus – den Alltag, den Schlaf und die Konzentration beeinflussen (Fackrell, Fearnley et al. 2015, Ralli, Salvi et al. 2017). Betroffene Patienten sind außerdem stressanfälliger (Jüris, Andersson et al. 2013). Die Hälfte aller Patienten mit Hyperakusis leiden zusätzlich an einer psychiatrischen Erkrankung wie z.B. einer Angststörung. Hyperakusis ist eine häufig auftretende Komorbidität von Tinnitus. So wird angenommen, dass 40 % der Patienten, welche von Tinnitus betroffen sind, zusätzlich unter Hyperakusis leiden (Sood und Coles 1998, Fabijanska, Rogowski et al. 1999, Jastreboff und Jastreboff 2000). Im Vergleich dazu leiden 86 % der Patienten, die primär unter Hyperakusis leiden, zusätzlich unter einem Tinnitus (Anari, Axelsson et al. 1999). Dies lässt vermuten, dass Gemeinsamkeiten zwischen diesen beiden Krankheitsbildern bestehen.

Baguley und Hoare stellten fest, dass Hyperakusis fast ausschließlich beidseitig auftritt und bei einseitigem Auftreten meist ein vorausgegangenes einseitiges akustisches Trauma zugrunde liegt (Baguley und Hoare 2018).

Die Bestimmung der Unbehaglichkeitsschwelle (oder auch ‚Loudness Discomfort Level‘) ist das verbreitetste Medium, um Hyperakusis zu diagnostizieren. In (Goldstein und Shulman 1996) wurden bereits erste Versuche unternommen, Hyperakusis zu klassifizieren. Es wird davon ausgegangen, dass eine milde Hyperakusis vorliegt, wenn die Unbehaglichkeitsschwelle in zwei oder mehr Frequenzen unter 80-90 dB liegt. Moderate Hyperakusis liegt bei Werten von unter 65-75 dB vor und schwere Hyperakusis bei unter 60 dB in zwei oder mehr Frequenzen. Analog zu Tinnitus sind auch die genauen Pathomechanismen von Hyperakusis ungeklärt. Die am häufigsten angenommenen Ursachen sind u.a. cochleäre Pathologien, Verletzungen, Hörverlust, Alter und chronische Infektionen des Ohres (Silverstein, Smith et al. 2019). Weitere Krankheiten, welche mit Hyperakusis assoziiert sind, sind z.B. das Ramsay-Hunt-Syndrom, Lyme-Borreliose, Migräne, Depressionen oder PTSD (Baguley 2003, Ralli, Salvi et al. 2017).

Obwohl Hörverlust einer der wichtigsten Risikofaktoren ist, haben viele Patienten mit Hyperakusis und/oder Tinnitus dennoch normale Reintonaudiogramme (Anari, Axelsson et al. 1999, Langers, de Kleine et al. 2012, Ralli, Salvi et al. 2017).

Nach Jastreboff und Jastreboff, 2004 geht man davon aus, dass bei 69 % der Patienten mit Hyperakusis die Geräuschempfindlichkeit durch nicht-auditorische Faktoren getriggert wurde (Jastreboff 2004, Jastreboff und Jastreboff 2004).

1.3 Aktueller Stand der Forschung zu Tinnitus und Hyperakusis

Bis heute sind die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Entstehung von Tinnitus und Hyperakusis nicht vollständig aufgeklärt. Diese Tatsache erklärt, warum es weiterhin kaum Therapien für Tinnitus – und auch Hyperakusis – gibt, die sich durchgesetzt haben.

Hauptsächlich werden zwei Modelle diskutiert, wie es zur Tinnituserstehung und -wahrnehmung kommen kann. Tinnitus kann auf keinen Fall als rein zentrales oder rein peripheres Problem betrachtet werden (Sedley, Friston et al. 2016). In der Literatur wird häufig von einem peripheren Schaden der Hörfasern, einer Deafferentierung oder einer Synaptopathie ausgegangen. Auf diesen Zustand reagiert der Körper mit einem zentralen Zugewinn an auditorischen Fasern sowie einer erhöhten Spontanfeuerungsrate dieser Fasern (Norena und Eggermont 2003, Weisz, Moratti et al. 2005, Roberts, Eggermont et al. 2010, Gilles, Schlee et al. 2016, Shore, Roberts et al. 2016). Wie es tatsächlich durch die erhöhte Spontanaktivität zur Tinnituswahrnehmung kommt, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Das erste, weit verbreitete Modell geht davon aus, dass die Deafferentierung eine neuronale, zentrale Verstärkung („central neural gain“) in niedrigeren oder höheren Hirnregionen durch pathologische Zunahme der kompensatorischen Hyperaktivität hervorruft (Schaette und McAlpine 2011, Norena 2015). Dies führt zu einer zentralen Übererregbarkeit, einer erhöhten kortikalen Aktivität und einer damit einhergehenden Wahrnehmung von Tinnitus (Schaette und McAlpine 2011, Yang, Weiner et al. 2011, Schaette und Kempter 2012, Noreña und Farley 2013, Sedley, Friston et al. 2016, Shore, Roberts et al. 2016).

In anderen Modellen ist der Mechanismus, mit dem die Deafferentierung kompensiert wird, nicht mehr intakt und damit geht ein Verlust von zentraler Verstärkung trotz erhöhter Spontanfeuerungsrate einher („loss of neural gain“) (Knipper, Van Dijk et al. 2013, Rüttiger, Singer et al. 2013, Singer, Zuccotti et al. 2013, Mohrle, Hofmeier et al. 2019).

Wie in Tinnitus-Verhaltensmodellen in Ratten gezeigt, führt ein Verlust an cochleärem Input nach akustischem Trauma in Tieren mit Tinnitus zu einer fehlenden neuronalen Verstärkung (Rüttiger, Singer et al. 2013). Interessanterweise zeigten diese Tiermodelle bei der Gruppe mit Tinnitus eine verringerte zentrale Verstärkung, wohingegen bei der Gruppe mit Tinnitus und Hyperakusis eine zentrale Verstärkung, „central auditory gain“, beobachtet werden konnte (Mohrle, Hofmeier et al. 2019). In der vorliegenden Arbeit wird in Probanden mit Tinnitus mit

und ohne Hyperakusis nach Unterschieden und Gemeinsamkeiten zwischen Tinnitus und Hyperakusis gefahndet. Bisher werden die zwei Entitäten in vielen Studien nicht getrennt voneinander betrachtet.

1.4 Aufbau und Fragestellung der Arbeit

Diese Studie wurde mit dem Ziel konzipiert und durchgeführt, charakteristische Tinnitus- und Hyperakusis-Merkmale zu identifizieren – zwei Krankheitsbilder, zu deren genauen Entität und Ätiologie bis dato noch Unklarheit herrscht, obwohl das wissenschaftliche Interesse hieran über die letzten Jahre deutlich zugenommen hat (Zhou, Zhang et al. 2022). Die Prävalenz dieser Krankheitsbilder, sowie die von anderen Hörstörungen, wird über die nächsten Jahre weiter zunehmen (Eggermont und Roberts 2012, Haile, Kamenov et al. 2021) und eine größere Rolle für die Gesundheitssysteme weltweit spielen. Dies liegt unter anderem an einer immer älter werdenden Gesellschaft (Knipper, Van Dijk et al. 2013, Haile, Kamenov et al. 2021).

Folgende Bedingungen wurden formuliert, um eine gute Identifizierung von Unterschieden und Gemeinsamkeiten der zu vergleichenden Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis zu gewährleisten:

1) **Audiometrie:** Es wurden nur Probanden eingeschlossen, deren Hörschwelle in keiner Frequenz über 40 dB lag. Außerdem wurde eine Störung der Mittelohrfunktion mithilfe von Tympanometrie im Vorfeld ausgeschlossen.

2) Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA) / Auditory Brainstem Response (ABR):

Um das neuronale Antwortverhalten auf eine akustische Stimulation zu analysieren, wurde bei allen Probanden eine Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA) durchgeführt. Hier repräsentiert die Auditory Brainstem Response (ABR) die neuronale Synchronität (Ruttiger, Zimmermann et al. 2017). Die generierten Potentiale wurden durch Klick-Geräusche generiert und über die gesamte Hörbahn gemessen. ABR und BERA können synonym verwendet werden.

3) **Speichel-Cortisolwerte:** Der Stress-Spiegel kann einen Einfluss auf das zentrale Antwortverhalten haben. Außerdem wird Stress als wichtiger Risikofaktor für die Tinnitus-

Entstehung diskutiert (Mazurek, Haupt et al. 2012, Mazurek, Szczepek et al. 2015). Aus diesen Gründen wurde bei allen Probanden die Cortisolwerte im Speichel gemessen.

Zusammenfassende Fragestellung

In einem homogenen Kollektiv gering hörgeschädigter, erwachsener Probanden mit Tinnitus ohne Hyperakusis und zusätzlich Probanden mit Tinnitus und Hyperakusis sollte mit Hilfe von Reintonaudiometrie, Bestimmung des Uncomfortable Loudness Level, Tympanometrie, Bestimmung des Tinnitus, BERA-Feinstrukturanalyse und Analyse von Speichel-Cortisol eine Identifikation von spezifischen audiologischen und nicht-audiologischen Merkmalen erfolgen, um eine bessere Unterscheidung dieser Krankheitsbilder zu gewährleisten. Wir hoffen darauf, dass eine bessere Klassifizierung in Subtypen durch die Identifizierung objektiver Biomarker in Zukunft für diagnostische sowie therapeutische Zwecke wegweisend sein könnte.

2 Material und Methoden

2.1 Ethikantrag

Die Arbeit dieser Dissertation wurde als ein Teil der Studie mit dem Titel ‚Funktionelle MR-Tomographie zur Darstellung der Hirnaktivität und der Hörbahn bei Tinnitus-Patienten und Vergleichspersonen III‘ durch die Ethikkommission genehmigt (registriert im German Clinical Trials Register unter DRKS0006332, Zulassungsnummer 391/2018BO2). Erwähnte Arbeit ist ein Follow-Up der Studie mit dem Titel ‚Funktionelle MR-Tomographie zur Darstellung der Hirnaktivität und der Hörbahn bei Tinnitus-Patienten und Vergleichspersonen I‘.

Alle Studienteilnehmer wurden vor der Teilnahme über die Risiken der Studie (Blutentnahme, audiologische Untersuchungen, MRT) und den Datenschutz aufgeklärt. Die Probanden unterschrieben eine Einverständniserklärung (Anhang A) und erhielten jeweils eine Kopie davon sowie eine Aufwandsentschädigung.

2.2 Untersuchungsablauf

Aufgrund der Länge der Untersuchungen erfolgten diese an zwei verschiedenen Tagen, welche die Probanden mit ihrem Probandenkürzel über einen Online-Terminplaner frei wählen konnten. Am ersten Termin wurden die Probanden in der Hals-Nasen-Ohrenklinik Tübingen empfangen. Für diesen Besuch mussten die Probanden in etwa zwei bis zweieinhalb Stunden Zeit einplanen (siehe **Tabelle 1**).

Nach der Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.3.1 und Anhang B) und der Aufklärung über die Studie und den Datenschutz (Anhang A), erfolgte die audiologische Untersuchung. Die Probanden wurden einer Untersuchung des Ohres und der Reintonaudiometrie (**PTA**) unterzogen. Trafen weiterhin alle Einschlusskriterien zu, erfolgte die Hirnstammaudiometrie (**BERA**), der Freiburger-Sprachtest, die Bestimmung des Uncomfortable Loudness Levels (**ULL**), die Tympanometrie und eine Blutentnahme. Die Blutentnahme erfolgte zu weiteren wissenschaftlichen Zwecken der Universität Tübingen, welche nicht Teil dieser Arbeit darstellen, sowie zum Ausschluss einer Schwangerschaft bei weiblichen Studienteilnehmerinnen. Weiter erfolgte bei diesem Besuch auch die Aushändigung der Salivetten für die Gewinnung der Speichelproben. Die Probanden erhielten von allen unterschriebenen Dokumenten eine Kopie. Für den zweiten Termin (inkl. **fMRT**-Messung) wurde erneut ein Termin vereinbart. Hierauf wird in dieser Arbeit jedoch nicht weiter eingegangen.

Tabelle 1 Untersuchungsablauf

Die Teilnahme an der Studie erfolgte aufgrund der Untersuchungslänge an zwei verschiedenen Tagen. In der dargestellten Tabelle ist der Untersuchungsablauf zur besseren Übersicht geschildert, modifiziert nach (Walter 2019). Termin 2 ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Termin 1	Termin 2
<ul style="list-style-type: none">• Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien• Aufklärung über Studienablauf, Risiken, Datenschutz durch Studienarzt• Ohrspiegelung durch Studienarzt• Reintonaudiometrie• Unbehaglichkeitsschwelle (ULL)• Tympanometrie• Hirnstammaudiometrie (ABR)• Blutentnahme• Übergabe der Probenbehälter für die Speichelentnahme• Übergabe der Kopie der Datenschutzerklärungen	<ul style="list-style-type: none">• Entgegennahme der Probenbehälter• MRT Aufklärung• MRT-Untersuchung• Ausschluss Akustikusneurinom (nur bei Tinnitusprobanden)• Akustisch evozierte fMRT• Breitband Chirp-Stimulus• Niederfrequenter Chirp-Stimulus• Hochfrequenter Chirp-Stimulus• Musik-Stimulus

2.3 Rekrutierung von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte über ein E-Mail-Gesuch über den Verteiler der Universität Tübingen (siehe Anhang C), woraufhin sich ausreichend Studieninteressierte meldeten.

Sie bekamen die Probandeninformation zugeschickt (siehe Anhang A) und im Anschluss erfolgte die Terminvergabe.

Für die Teilnahme an der gesamten Studie bekamen die Probanden eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 €. Erfolgte beim ersten Termin kein Studieneinschluss (siehe Anhang B), erhielten die Probanden 25 €.

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden zu Beginn festgelegt, um ein homogenes Probandenkollektiv zu erhalten, siehe Anhang B. Gesucht wurden Probanden, die zwischen 18 und 50 Jahre alt waren und zu einer der folgenden Gruppen zählten: **Kontrollgruppe**, Gruppe mit **Tinnitus** oder Gruppe mit **Tinnitus+Hyperakusis**.

Die Probanden sollten allesamt über gute Deutschkenntnisse verfügen, da bei der audiologischen Diagnostik ein Sprachtest in deutscher Sprache durchgeführt wurde. Auf eine gleichmäßige Geschlechterverteilung wurde nicht explizit geachtet.

Weiteres Einschlusskriterium war ein unauffälliger Otoskopie (Ohrmikroskopie)-Befund, welche durch den Studienarzt beim ersten Termin durchgeführt wurde.

Es wurden nur Probanden eingeschlossen, die – neben den unten erwähnten Kriterien – keinen bis nur einen geringen Hörverlust hatten. Hierzu durfte der Hörverlust in jeder einzelnen Frequenz maximal 40 dB betragen und ein Hörverlust von 40 dB durfte nur einmal über allen Frequenzen gemessen werden.

Der Ausschluss an der Studie erfolgte in allen Gruppen bei folgenden Kriterien: Einschränkungen und Erkrankungen des Hörsystems, schwerwiegende Grunderkrankungen, aktuelle Tinnitus-Behandlung, Schwangerschaft, Einnahme von Medikamenten, Drogen und Alkohol, Kontraindikationen in Bezug auf eine MRT-Untersuchung, ein Hörverlust über 40dB in einer Frequenz, Vorliegen einer retrocochleären Hörstörung, Taubheit, das Tragen von Hörgeräten, das Vorliegen von Schwindel, eine Operation am Ohr in der medizinischen Vorgeschichte oder eine jahrelang andauernde berufliche Lärmexposition, weiteres siehe Anhänge A und B (Walter 2019).

Die Studienteilnehmer in der Gruppe mit Tinnitus sollten einen länger als 4 Wochen bestehenden, kontinuierlichen Tinnitus haben, welcher nicht aufgrund einer anderen Krankheit auftritt. Die Studienteilnehmer in der Gruppe mit Tinnitus und Hyperakusis sollten die o.g. Kriterien der Tinnitus-Gruppe erfüllen sowie eine länger als 4 Wochen bestehende, kontinuierliche Hyperakusis beschreiben.

In der Kontrollgruppe sollten die o.g. Kriterien der Fallgruppen fehlen und darüber hinaus kein Tinnitus in der Vergangenheit beschrieben werden.

In der Pilotstudie (Hofmeier, Wolpert et al. 2018) wurden zu Beginn Probanden mit einem zusätzlichen Auftreten von Hyperakusis ausgeschlossen. Viele der Probanden mit Tinnitus zeigten jedoch ein paralleles Vorhandensein von Hyperakusis. Die Einschlusskriterien wurden deshalb im Verlauf verändert.

2.3.1.1 Gruppenzuordnung

Nach beschriebenen Kriterien konnten die Probanden in drei verschiedene Gruppen eingeteilt werden: Kontrollgruppe (**K**) für Probanden ohne Tinnitus und ohne Hyperakusis, Tinnitus-Gruppe (**T**) für Probanden mit einem kontinuierlichen Tinnitus ohne gleichzeitiges Auftreten von Hyperakusis und Tinnitus+Hyperakusisgruppe (**TH**) für Probanden mit einem kontinuierlichen Tinnitus und gleichzeitigem Auftreten von Hyperakusis.

2.4 Audiologische Diagnostik von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

2.4.1 Reintonaudiometrie und Sprachtest

Von jedem Proband wurde zu Beginn der Studie ein Tonaudiogramm durch die MTA der Audiologie der HNO-Klinik Tübingen angefertigt. Hierfür wurde ein Audiometer der Firma Auritec genutzt (AT900, Auritec, Medizindiagnostische Systeme GmbH, Hamburg, Deutschland). Die Probanden wurden in einer schalldichten Hörprüfkabine (Industrial Acoustics Company, Niederkrüchten, Deutschland) untersucht. Sie bekamen über Kopfhörer (Telephonics TDH 39p, Telephonics, Farmingdale, USA) Sinustöne in folgenden Frequenzen vorgespielt: 0.125 kHz, 0.25 kHz, 0.5 kHz, 1 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz, and 10 kHz. Die Probanden mussten einen Knopf drücken, sobald sie den Ton wahrnahmen. Das Reintonaudiogramm gibt die Hörschwelle in Dezibel (dB) für diese verschiedenen vorgespielten Frequenzen an.

Zusätzlich zur Reintonaudiometrie wurde ein Sprachverständnistest (Freiburger Sprachtest) durchgeführt. Den Probanden wurden einsilbige Substantive vorgespielt, welche sie anschließend wiedergeben mussten.

Der Freiburger Sprachtest dient unter anderem zur Unterscheidung von ‚Tief- und Hochtonhörverlust sowie zur Identifizierung von konduktiven, sensorischen, neuralen und zentralen Schwerhörigkeiten‘ (Hoth 2016) und war für die Studie ein weiteres Messinstrument, um festzustellen, ob eben diese Pathologien vorliegen. Der Test ist nicht Bestandteil weiterer Betrachtungen in dieser Arbeit, er diente lediglich der Feststellung von Pathologien.

2.4.2 Unbehaglichkeitsschwelle (Uncomfortable Loudness Level, ULL)

Ein Messinstrument zur Objektivierung von Lärmempfindlichkeit ist die Bestimmung der Unbehaglichkeitsschwelle (Aazh, McFerran et al. 2014, Knudson und Melcher 2016, Jafari, Cops et al. 2022), ULL (Uncomfortable Loudness Level), welches synonym genutzt wird zu UCL (Uncomfortable Level) und LDL (Loudness Discomfort Level). Diese erfolgte in demselben Setting wie auch die Reintonaudiometrie. Hierbei wurden den Probanden Töne in den Frequenzen 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 und 10 kHz vorgespielt, in ab 50 dB aufsteigenden Schallpegeln. Die Probanden gaben an, ab welchem Schallpegel sie den Ton als unangenehm empfanden. Dies wurde zusätzlich mit einer Klammer auf dem Tonaudiogramm markiert, siehe beispielhaftes Tonaudiogramm in Abbildung 1.

Da erst 2019 mit der Bestimmung der Unbehaglichkeitsschwelle begonnen wurde, konnten nur 49 Probanden aussagekräftig in diese Untersuchungen eingeschlossen werden. In dieser Arbeit wird demnach nur in Teilen darauf eingegangen.

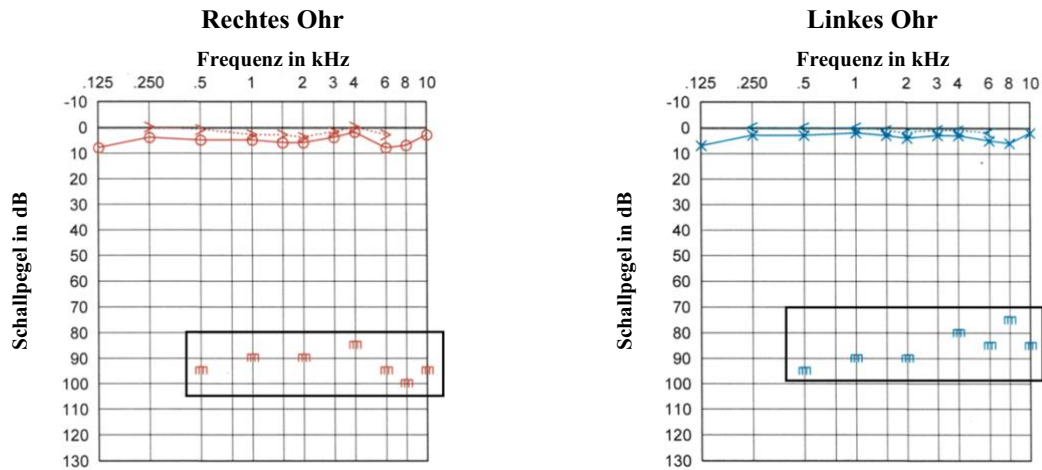


Abbildung 1 Beispielhaftes Tonaudiogramm mit Angabe der Unbehaglichkeitsschwelle eines Kontrollprobanden

Dargestellt in Abbildung 1 ist das Tonaudiogramm von Kontrollproband TS012, getrennt für das rechte und das linke Ohr. Im schwarzen Kasten ist die Markierung für die Unbehaglichkeitsschwelle für die Frequenzen 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 kHz abgebildet.

2.4.3 Bestimmung der Tinnituslokalisation

Im Anschluss an die Reintonaudiometrie und Bestimmung der Unbehaglichkeitsschwelle wurde bei den Probanden mit Tinnitus die Lokalisation dessen im gleichen Setting wie für die Reintonaudiometrie beschrieben bestimmt. Mithilfe von verschiedenen Tönen in unterschiedlichen Frequenzen und Lautstärken sollten sie den Ton wählen, der ihrem Tinnitus am nächsten kam. Dies wurde zusätzlich auf dem Tonaudiogramm dokumentiert. Abbildung 2 zeigt ein Tonaudiogramm eines Probanden mit Tinnitus. Um die Lokalisation zu verifizieren, wurde der Tinnitus maskiert. Die Probanden bekamen einen immer lauter werdenden Ton vorgespielt, bis dieser den Tinnitus übertönte.

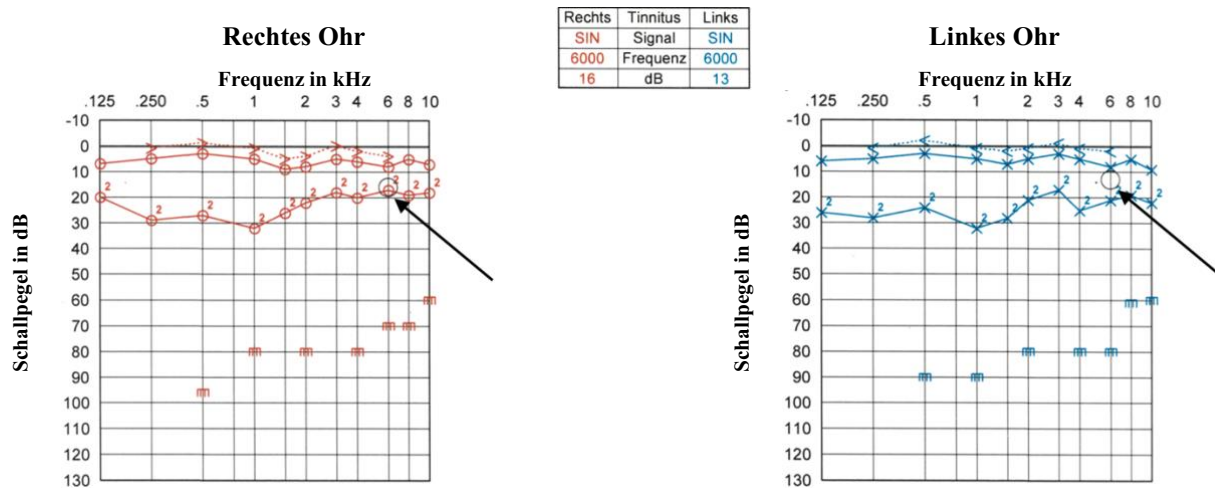


Abbildung 2 Beispielhaftes Tonaudiogramm eines Probanden der Tinnitusgruppe

Dargestellt in Abbildung 2 ist das Tonaudiogramm von Tinnitusproband TS017, getrennt für das rechte und das linke Ohr. Der schwarze Kreis (Pfeil) gibt die genaue Tinnituslokalisation an. Zwischen beiden Tonaudiogrammen findet sich die genaue Angabe der Lokalisation des Tinnitus unter Angabe der Frequenz in kHz und des Schallpegels in dB. Analog zu Abbildung 1 findet sich auch hier die Angabe der Unbehaglichkeitsschwelle.

2.4.4 Tympanometrie

Um die Impedanz des Trommelfells, die Beweglichkeit der Pauke und die Schallübertragung durch die Ohrknöchelchen zu messen, bedient man sich der Tympanometrie (Bredfeldt 1991, Onusko 2004). Hierzu wird eine Sonde im Gehörgang des Probanden platziert, welche Druck auf den Gehörgang überträgt. Das Ergebnis wird als Tympanogramm dargestellt.

Die Tympanometrie wurde mit folgendem Gerät durchgeführt: MADSEN Zodiac 901 der Firma Natus Medical GmbH (Münster, Germany). In dieser Studie wurde die Tympanometrie zur Bewertung herangezogen, ob ein Trommelfellschaden vorliegt. Ein Trommelfellschaden galt als Ausschlusskriterium.

2.4.5 Hyperakusisinventar

Um die Probanden in die drei o.g. Gruppen einteilen zu können, nahmen wir das sogenannte ‚Hyperakusisinventar‘ (HKI) zur Hilfe, siehe Anhang D. Das HKI wurde 2013 von Goebel et al. als ‚valides Screeninginstrument, u.a. zur Erfassung der Hyperakusisbelastung‘ (Goebel, Anke et al. 2013) vorgestellt und ist ein 9-Item-Extrakt aus dem Geräuschüberempfindlichkeits-Fragebogen von Nelting und Finlayson (Nelting und Finlayson 2004) sowie dem Hyperakusis-Questionnaire von Khalfa und Dubal (Khalfa, Dubal et al. 2002, Nelting und Finlayson 2004). Die 9 Fragen werden mit ‚stimmt immer‘ (3 Punkte), ‚stimmt oft‘ (2 Punkt), ‚stimmt manchmal‘ (1 Punkt), ‚stimmt nie‘ (0 Punkte) beantwortet. Es gilt ein Grenzwert von 11 Punkten. Erzielten

die Probanden einen Wert > 11 Punkte nach Addieren der einzelnen Unterpunkte, ist eine Hyperakusis vorliegend (Fischer 2013).

2.4.6 Tinnitusfragebogen

Allen Probanden, die einen Tinnitus angaben, wurde der Tinnitus-Fragebogen nach Goebel-Hiller ausgehändigt (Goebel und Hiller 1994).

Der Fragebogen beinhaltet 52 Fragen aus 6 verschiedenen Kategorien, zu denen ‚Emotionale Belastung‘, ‚Kognitive Belastung‘, ‚Penetranz des Tinnitus‘, Fragen zu ‚Hörproblemen‘, ‚Schlafstörungen‘ und ‚somatischen Beschwerden‘ gehören. Die Probanden müssen angeben, ob die Aussagen auf sie zutreffen (2 Punkte), teilweise zutreffen (1 Punkt) oder nicht zutreffen (0 Punkte). Addiert man die Punkte der 52 Fragen, erhält man den Goebel-Hiller-Score (GHS), mithilfe dessen sich der Tinnitus kann in vier Schweregrade eingeteilt werden, wie 1994 von Goebel und Hiller festgelegt. Bei 0-30 Punkten liegt ein leichter, bei 31-46 Punkten ein mittelgradiger, bei 47-59 Punkten ein schwerer und bei 60-84 Punkten ein sehr schwerer Tinnitus vor. Bei einer Punktzahl von über 46 Punkten gilt der Tinnitus als dekompensiert (Goebel und Hiller 1994, Goebel, Biesinger et al. 2005).

Zusätzlich dazu wurde von den Probanden noch die Tinnitus-CRF (Tinnitus-Case Report Form) ausgefüllt, ein klinikinterner Fragebogen. Die Probanden mussten angeben, wo und wie laut hörbar der Tinnitus ist und wie stark belästigt sie sich dadurch in den letzten Tagen gefühlt haben. Angegeben wurde die Belästigung mit Werten von 1 (keine Belästigung/Annoyance) bis 8 (extreme Belästigung). Außerdem wurde die Seite und Stärke der Tinnituswahrnehmung von ‚nicht hörbar‘ bis ‚sehr laut‘ angegeben.

2.4.7 Auditory Brainstem Response (ABR) / Hirnstammaudiometrie

Im Anschluss an die Reintonaudiometrie erfolgte die Hirnstammaudiometrie-Messung, (Auditory Brainstem Response/ABR). Mithilfe der Hirnstammaudiometrie können elektrische Potentialveränderungen gemessen werden, die das menschliche Ohr als Antwort auf Geräusche erzeugt (Picton 2011, Ruttiger, Zimmermann et al. 2017, Eggermont 2019, Joo, Jeong et al. 2020). Die Geräusche werden als Klick oder als kurzer Ton dargeboten und die Potentialveränderungen in Volt gemessen. Genutzt wurde ein BERA-Gerät (Brainstem Evoked Response Audiometry) vom Typ Audera der Firma GSI (Grason-Stadler, Eden Prairie, USA) sowie Kopfhörer vom Typ TDH 39p (Telephonics, Farmingdale, USA) und vier Elektroden von Ambu, Typ Neuroline 720 (Bad Nauheim, Deutschland). Vor Beginn der Messungen wurde die Haut mit dem Elektrodengel Nuprep Skin Prep Gel (Weaver & Company, Aurora,

USA) zur Entfettung behandelt. Anschließend wurden die Elektroden nach dem International 10-20-System (Klem, Luders et al. 1999) aufgeklebt, siehe Abbildung 3.

Zwei Elektroden kamen jeweils rechts und links auf den Processus Mastoideus, eine Erdung mittig auf die Stirn und die Referenzelektrode knapp unter den Haaransatz mittig (siehe Abbildung 3, orangefarbene Punkte). Ziel war es, einen Widerstand $<5 \text{ k}\Omega$ zu erreichen. Gegebenenfalls mussten Elektroden ausgetauscht oder die Haut erneut gereinigt werden. Die Messung wurde bei jedem Probanden auf der rechten Seite begonnen. Die Probanden bekamen einen Click Stimulus von 11,1 Hz mit einer Dauer von 0,1 ms und 2000 Wiederholungen vorgespielt. Begonnen wurde die Stimulierung bei 75 dB und wurde in 10 dB-Schritten auf bis zu 25 dB reduziert. Eine Breitbandfilterung des Signals im Frequenzbereich von 150 und 3000 Hz wurde vorgenommen, um die akustisch evozierten Potenziale zu filtern (Hofmeier, Wolpert et al. 2018). Im Anschluss folgte ohne Unterbrechung die Messung der linken Seite des Probanden.

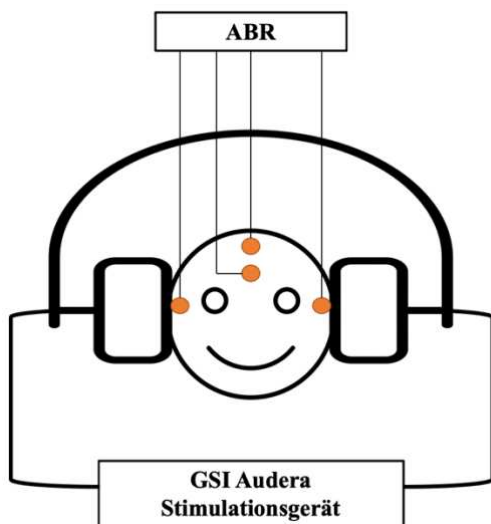


Abbildung 3 Schematische Darstellung der Elektrodenplatzierung bei Durchführung einer BERA

Dargestellt in Abbildung 3 ist die schematische Darstellung der Elektrodenplatzierung bei Durchführung einer BERA. Die Elektroden wurden wie im User Manual der GSI Audera angegeben angebracht.

2.4.8 Analyse der Hirnstammaudiometrie von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Der Beginn des Stimulus wurde auf 0 ms festgelegt. Innerhalb definierter Zeitintervalle wurden die folgenden positiven und negativen Ausschläge bewertet. Entsprechend (Picton 2011) wurden die Amplituden ermittelt, indem die Differenz zwischen dem höchsten positiven Ausschlag im jeweiligen Zeitintervall und dem darauffolgenden negativen Ausschlag berechnet

wurde. Die Latenz wurde anhand des zeitlichen Auftretens nach Stimulus-Beginn bestimmt. Die einzelnen Wellen der ABR repräsentieren unterschiedliche anatomische Strukturen der Hörbahn im Hirnstamm. Vom Hörnerv (AN) wird die Aktivität über den Nucleus cochlearis (CN) zu den höher gelegenen Gehirnregionen geleitet. Die ABR-Welle I stellt den peripheren Anteil des Hörnervs dar, die Welle III zeigt die Aktivität des CN und die Projektionen zum Nucleus olivaris superior (SOC), die Welle V zeigt Projektionen von dort zum Lemnisculus lateralis und Colliculus inferior (IC) und die Welle VI das Corpus geniculatum mediale (MGB) (Møller, Jannetta et al. 1994, Melcher und Kiang 1996, Knipper, Van Dijk et al. 2013), siehe Abbildung 4. Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen beispielhafte Hirnstammaudiometrie-Abbildungen von zwei Probanden. Um die ABR Spitzen der jeweiligen Wellen zu identifizieren, wurden Auswertungsintervalle in Millisekunden (ms) genutzt, siehe Tabelle 2 (nach (Walter 2019)). Zusätzlich dazu wurden die Interpeak-Latenzen (IPL) für die Wellen I-III, III-V und I-V berechnet.

Mit Abbildung 7 soll verdeutlicht werden, wie die ABR-Wellen anhand von orientierenden Zeitintervallen, siehe Tabelle 2, identifiziert werden können. Abbildung 8 bildet die genaue Bestimmung der Amplituden und Latenzen ab, hier am Beispiel der ABR-Welle V.

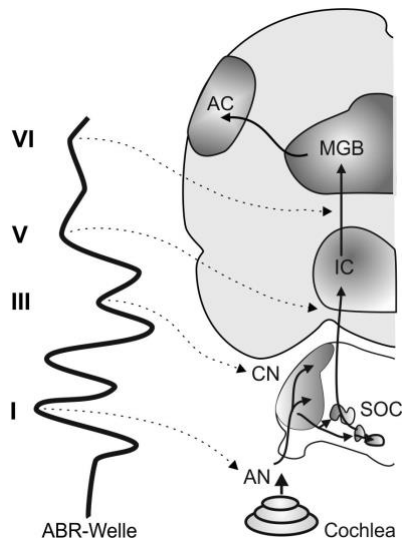


Abbildung 4 Schematische Darstellung der Anatomie der Hörbahn und deren Repräsentation in der ABR-Welle

Dargestellt in Abbildung 4 sind die ABR-Wellen und ihre jeweiligen anatomischen Korrelate. Links ist die um 90 ° gedrehte generierte ABR-Welle schematisch dargestellt, rechts das Gehirn mit den Strukturen der Hörbahn, nach (Knipper, Van Dijk et al. 2013, Hofmeier 2021)

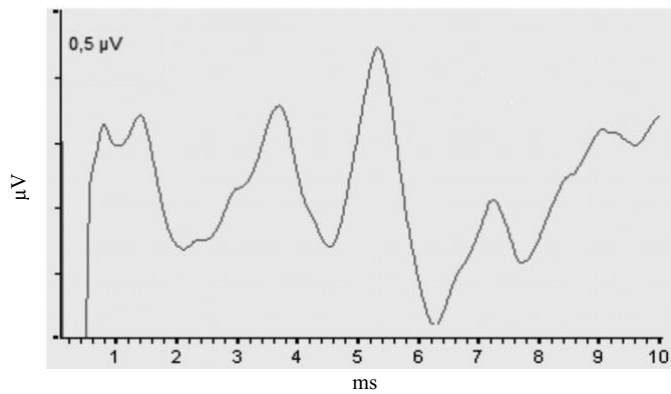


Abbildung 5 Exemplarische ABR-Kurve von K001

Dargestellt in Abbildung 5 ist die ABR-Kurve des rechten Ohres bei 75 dB von K001 (Kontrollgruppe). Nicht vollständig abgebildet ist die durch den elektrischen Impuls der Stimulation erzeugte erste Auslenkung nach unten, modifiziert nach (Walter 2019).

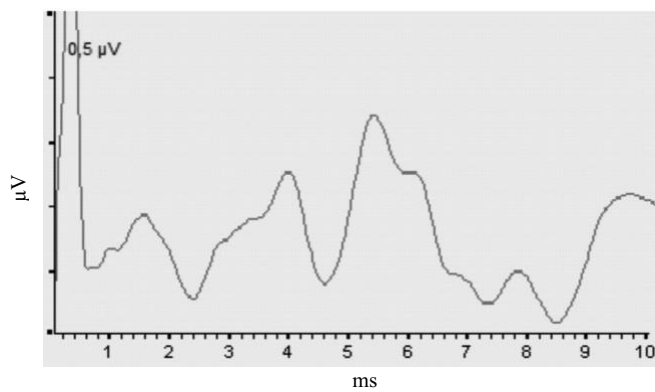


Abbildung 6 Exemplarische ABR-Kurve von T007

Dargestellt in Abbildung 6 ist die ABR-Kurve des rechten Ohres bei 75 dB von T007 (Tinnitusgruppe). Nicht vollständig abgebildet ist die durch den elektrischen Impuls der Stimulation erzeugte erste Auslenkung nach oben, modifiziert nach (Walter 2019).

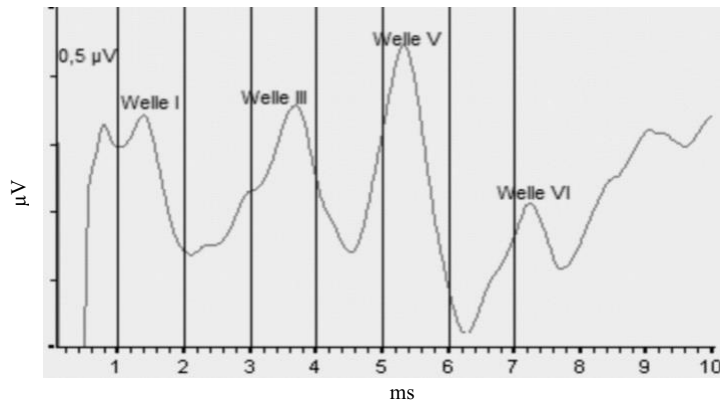


Abbildung 7 ABR-Wellen-Identifikation

Dargestellt in Abbildung 7 sind anhand einer ABR-Kurve die orientierenden Zeitintervalle, mithilfe derer die ABR-Wellen identifiziert werden, modifiziert nach (Walter 2019).

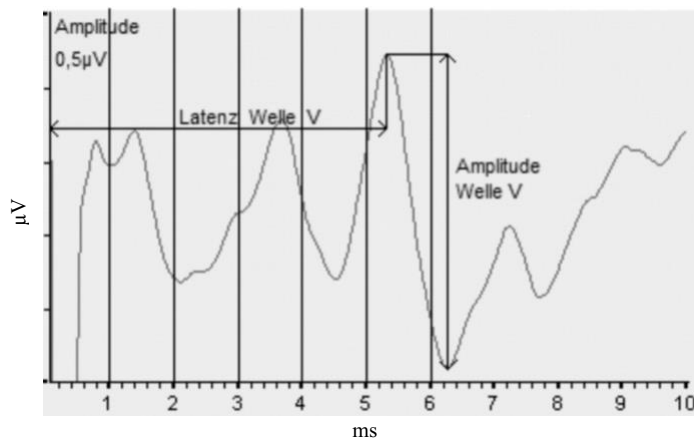


Abbildung 8 Darstellung der Bestimmung von Amplitude und Latenz für die Welle V

Dargestellt in Abbildung 8 ist anhand einer ABR-Kurve die erfolgte Berechnung und Auswertung der Amplituden und Latenzen, beispielhaft hier für das rechte Ohr von K001 (Kontrollgruppe) bei 75 dB. Der waagrechtter Doppelpfeil stellt die Latenz der ABR-Welle V dar, der senkrechte Doppelpfeil die Amplitude der ABR-Welle V, modifiziert nach (Walter 2019).

Tabelle 2 Auswertungsintervalle der ABR-Wellen

In Tabelle 2 sind die Auswertungsintervalle in Millisekunden (ms) abgebildet, die als grobe Orientierungsgröße genutzt wurden, mithilfe derer die Peaks der Wellen I, III, I, VI identifiziert wurden.

ABR-Welle	Zeitintervall
I	1-2 ms
III	3-4 ms
V	5-6 ms
VI	6-7 ms

2.5 Bodyfluids

2.5.1 Cortisolbestimmung im Speichel von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Um den circadianen Rhythmus möglichst gut abzubilden, wurden von allen Probanden drei Speichelproben zu verschiedenen Tageszeiten entgegengenommen. Wir entschieden uns für die Messung des Cortisols im Speichel, da mit dieser Methode der Cortisolwert am stabilsten zu bestimmen ist (Hebert, Paiement et al. 2004, Elder, Harrison et al. 2018, Verbeeten und Ahmet 2018). Die Probanden wurden gebeten, die drei Speichelproben am Tag der MRT-Messung mitzubringen und möglichst zeitnah zu dem Termin den Speichel zu gewinnen. Die Entnahmen sollten zu drei unterschiedlichen Tageszeiten stattfinden: morgens um ca. 8 Uhr kurz nach dem Aufstehen, nachmittags um ca. 16 Uhr und abends um ca. 23 Uhr kurz vor dem Zubettgehen. Mindestens 30 Minuten vor der Probenentnahme durften die Probanden nichts essen und für die Probengewinnung wurden sie angewiesen, etwa 1 Minute auf einem mitgegebenen Baumwollröhrchen zu kauen und dieses im vorgesehenen Behälter zu verwahren. Die Probanden erhielten einen Handhabungsbogen, siehe Anhang F, sowie drei Salivetten der Firma Sarstedt (Nr. 51.1534, Nürnbergrecht, Deutschland), welche im Voraus von uns mit den Kürzeln der Probanden beschriftet wurden. Die Analyse erfolgte im Labor Limbach in Heidelberg.

2.5.2 Entnahme von Blutproben

Allen Probanden wurde am ersten Studientag Blut abgenommen. Es wurden 9 ml Blut für die ‚MFT/UKT Biobank‘ sowie für die ‚Biobank der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie‘ abgenommen. Die Analyse ist nicht Teil dieser Arbeit. Bei den weiblichen Teilnehmerinnen wurden zusätzlich 7,5 ml Blut gewonnen, um über die Bestimmung des β HCG (Humanes Choriogonadotropin) eine Schwangerschaft auszuschließen. Zur Blutentnahme wurde eine Safety-Multifly Kanüle, 21 G, sowie eine S-Monovette EDTA KE mit 9 ml Fassungsvermögen, und für den Schwangerschaftstest eine S-Monovette L-Heparin mit 7,5 ml Fassungsvermögen genutzt, beides von der Firma Sarstedt, Nürnbergrecht, Deutschland.

2.6 Berechnungen und statistische Analyse

Die Berechnungen und statistischen Analysen sind entsprechend der folgenden Arbeiten hier aufgeführt: (Hofmeier, Wolpert et al. 2018, Hofmeier, Wertz et al. 2021, Refat, Wertz et al. 2021).

Die statistische Signifikanz wurde auf der Ebene von einem alpha-Level von 5 % getestet. Signifikanzen wurden wie folgt angegeben: nicht signifikant (ns) = $p > 0,05$; * = $p < 0,05$; ** = $p < 0,01$; *** = $p < 0,001$; **** = $p < 0,0001$. Für die Auswertungen wurde MATLAB, SPSS und Prism 9 (GraphPad) genutzt.

Für die statistische Auswertung der **Reintonaudiometrie** (Abbildung 19 und Abbildung 20) wurden die Gruppen mittels Kolmogrov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet und im Anschluss wurde mittels dreifaktorieller ANOVA und folgendem Tukey's-Test für multiple Vergleiche getestet, ob Hörschwellenunterschiede zwischen den Gruppen vorliegen.

Für die **Unbehaglichkeitsschwelle** (Abbildung 22) wurde mittels einfaktorieller ANOVA gefolgt von Tukey's-Test für multiple Vergleiche auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet.

Für die Auswertung des **Hyperakusis-Inventars** (HKI) (Abbildung 9) wurden die Daten mittels einfaktorieller ANOVA und folgendem Tukey's-Test für multiple Vergleiche untersucht und auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet.

Für den **Tinnitusfragebogen** (Abbildung 11) wurde mittels Mann-Whitney-U Test auf Unterschiede zwischen den Tinnitusprobanden mit und den Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis getestet.

Für die **Korrelationsanalyse** der Scores im Tinnitusfragebogen und der Tinnitusintensität (Abbildung 21) wurde nach der Pearson-Korrelation analysiert.

Für die **Korrelationsanalyse** des Hyperakusisinventars und der Unbehaglichkeitsschwelle (Abbildung 23) wurde nach der Pearson-Korrelation analysiert.

Für die Auswertung der **ABR-Daten** (Abbildung 24) wurden Amplituden und Latenzen ebenfalls mittels Kolmogrov-Smirnov-Test auf Normalverteilung getestet. Im Anschluss erfolgte die zweifaktorielle ANOVA gefolgt von Tukey's-Test für multiple Vergleiche, um auf Unterschiede zwischen den Gruppen zu testen.

Für die Auswertung der **Speichelproben** (Abbildung 26) wurde mittels zweifaktorieller ANOVA gefolgt von Tukey's-Test für multiple Vergleiche auf Unterschiede zwischen den Gruppen getestet.

3 Ergebnisse

3.1 Rekrutierung von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Insgesamt konnten 49 Probanden in die Studie eingeschlossen werden.

Die hier in der vorliegenden Studie dargestellten Auswertungen und Analysen sind nur ein Teil eines Probandenkollektivs. Die Analysen des gesamten Probandenkollektivs wurden publiziert und umfassen insgesamt 43 Probanden in der Kontrollgruppe, 30 Probanden in der Tinnitusgruppe, 20 Probanden in der Tinnitus+Hyperakusisgruppe, siehe auch (Refat, Wertz et al. 2021).

Um eine bessere wissenschaftliche Aussagekraft der Daten zu erzielen, wurden in der vorliegenden Studie neben den Auswertungen der kleineren ‚eigenen‘ Probandendaten auch partiell Daten der Gesamtstudie, publiziert in (Hofmeier, Wolpert et al. 2018, Hofmeier, Wertz et al. 2021, Refat, Wertz et al. 2021), vorgestellt.

3.1.1 Identifizierung von Hyperakusis- und Tinnituswahrnehmung in Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Um die Probanden in die drei Subgruppen einzuteilen, wurde allen 49 Probanden das Hyperakusisinventar (HKI) ausgehändigt. Wie in 2.4.5 beschrieben, geht es hierbei insbesondere darum, bei Probanden mit Tinnitus das gleichzeitige Auftreten von Hyperakusis zu identifizieren, und eine Einteilung in zwei Untergruppen zu ermöglichen – Probanden mit Tinnitus ohne Hyperakusis (T) und Probanden mit Tinnitus und Hyperakusis (TH).

In der Kontrollgruppe (n = 22) wurde im HKI ein durchschnittlicher Score von 4,36 Punkten erzielt (SD 2,4). In der Tinnitus-Gruppe (n = 17) lag der durchschnittliche Score bei 5,8 (SD 2,83) und in der TH Gruppe (n = 10) bei 17,4 Punkten (SD 3,92). Es zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen jeweils der Kontrollgruppe und der Tinnitusgruppe zur Tinnitus+Hyperakusisgruppe (K zu TH $p < 0,0001$, T zu TH $p < 0,0001$, zweifaktorielle ANOVA, gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche), siehe Abbildung 9.

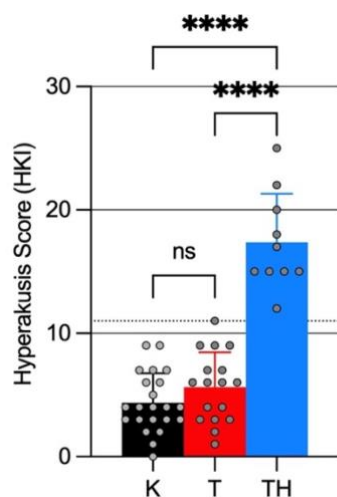


Abbildung 9 Vergleich des im Hyperakusisinventar erzielten Scores zwischen der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe

Dargestellt in Abbildung 9 sind die durchschnittlich erzielten Scores im Hyperakusisinventar in der Kontrollgruppe (n = 22, schwarz), in der Tinnitusgruppe (n = 17, rot) und in der Tinnitus+Hyperakusisgruppe (n = 10, blau), (K zu TH $p < 0,0001$, T zu TH $p < 0,0001$, zweifaktorielle ANOVA gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche). Der Cut-Off-Wert liegt bei 11 Punkten, siehe 2.4.5, hier dargestellt durch eine gestrichelte Linie (≤ 11 Punkte: keine Hyperakusis, > 11 Punkten: Hyperakusis). Die grauen Punkte geben die einzelnen Punktwerte innerhalb der Gruppen an.

Dieser Befund wurde im Anschluss an die vorliegende Studie in einer größeren Kohortengruppe bestätigt. So zeigte sich in der größeren Kohortengruppe der Studie mit 93 Probanden ein signifikanter Unterschied zwischen Tinnitusprobanden mit Hyperakusis und Kontrollprobanden sowie Tinnitusprobanden mit Hyperakusis und Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis (siehe Abbildung 10, Mann-Whitney-U Test, $p < 0,001$, (Hofmeier, Wertz et al. 2021)).

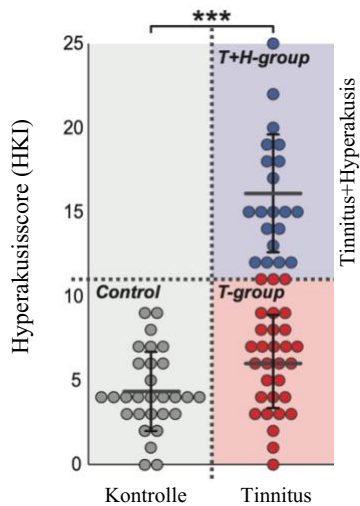


Abbildung 10 Vergleich des im Hyperakusisinventar erzielten Scores zwischen der Kontroll-, Tinnitus- und der Tinnitus+Hyperakusisgruppe der publizierten Studie (Hofmeier, Wertz et al. 2021)

Dargestellt in Abbildung 10 sind die durchschnittlich erzielten Scores im Hyperakusisinventar in der Kontrollgruppe (n = 29, grau), in der Tinnitusgruppe (n = 30, rot) und in der Tinnitus+Hyperakusisgruppe (n = 20, blau). Der Cut-Off-Wert liegt bei 11 Punkten und ist mit einer gepunkteten, horizontalen Linie markiert (≤ 11 Punkte: keine Hyperakusis, > 11 Punkten: Hyperakusis). Modifiziert nach (Hofmeier, Wertz et al. 2021), Figure 1, A (Mann-Whitney-U Test, $p < 0,001$).

Der Goebel-Hiller-Score gibt die Belästigung des Tinnitus an. Probanden mit Tinnitus erhielten diesen Fragebogen. In der Tinnitusgruppe füllten 17 Probanden den Fragebogen aus und erzielten im Durchschnitt 13,23 Punkte (SD 6,46). 17 Probanden der Tinnitusgruppe zeigten eine leichte Form (0-30 Punkte nach Goebel und Hiller (Goebel und Hiller 1994)). Die zehn Probanden der Tinnitus+Hyperakusisgruppe erzielten durchschnittlich 31,6 Punkte (SD 13,15). 6 der Probanden zeigten eine leichte Form, 2 Probanden eine mittelgradige Form (31-46 Punkte) und 2 Probanden eine schwere Form (47-59 Punkte) des Tinnitus (Goebel und Hiller 1994). Auch hier konnten wir signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen ($p < 0,0001$, Mann-Whitney-U Test), siehe Abbildung 11.

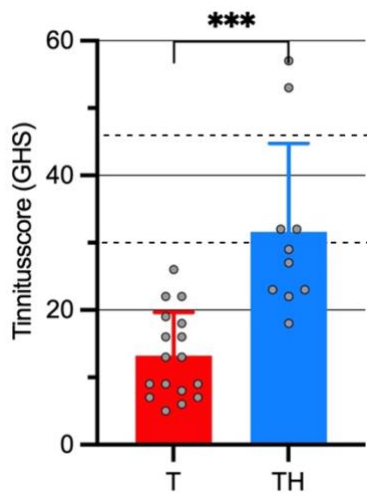


Abbildung 11 Vergleich des im Tinnitusfragebogen erzielten Gesamtscore der Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe

Dargestellt in Abbildung 11 sind die durchschnittlich erreichten Punktwerte des GHS in den zwei Gruppen Tinnitus ($n = 17$, rot) und Tinnitus+Hyperakusis ($n = 10$, blau) (Mann-Whitney-U Test, $p < 0,0001$). In der Tinnitusgruppe (T) liegt der durchschnittlich erzielte Score bei 13,23 Punkten. In der Tinnitus+Hyperakusisgruppe liegt der durchschnittlich erzielte Score bei 31,6 Punkten. Die gestrichelten Linien zeigen die Grenzen zwischen den Schweregraden an (0-30 Punkte: leicht, 31-46 Punkte: mittel, > 46 Punkte: schwer).

In Abbildung 12 ist der durchschnittlich erzielte Gesamtscore im Goebel-Hiller-Fragebogen der Kontroll-, der Tinnitus- und der Tinnitus+Hyperakusisgruppe aus der größeren Kohortengruppe der publizierten Studie (Refat, Wertz et al. 2021) abgebildet. Erkennbar ist auch hier ein signifikanter Unterschied zwischen der Tinnitus- und der Tinnitus+Hyperakusisgruppe im Vergleich des erzielten Goebel-Hiller-Gesamtscore (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,001$).

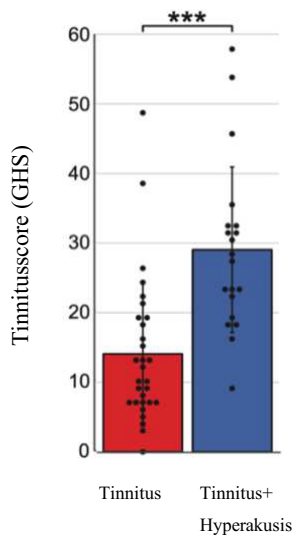


Abbildung 12 Vergleich des im Tinnitusfragebogen erzielten Gesamtscore der Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe

Dargestellt in Abbildung 12 sind die durchschnittlich erreichten Punktwerte des GHS in den Gruppen Tinnitus ($n = 30$, rot) und Tinnitus+Hyperakusis ($n = 20$, blau) ($p < 0,001$, Mann-Whitney-U Test) dargestellt (Hofmeier, Wertz et al. 2021)

Zusammengefasst konnten wir mit der Auswertung des Hyperakusis-Inventars und des Goebel-Hiller-Scores auch kleine Kohortengruppen von Tinnitusprobanden bereits in zwei Gruppen unterteilen: Tinnitus und Tinnitus+Hyperakusis. Es zeigt sich in der Betrachtung des Hyperakusisinventars, dass sich die Kontrollgruppe in Bezug auf eine Hyperakusis nicht von der Tinnitusgruppe unterscheidet, jedoch aber beide Gruppen signifikant von der Tinnitus+Hyperakusisgruppe.

Durchschnittlich erreichten alle Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis im Goebel-Hiller-Score einen milden Tinnitusgrad (13,23 Punkte). Die Probanden mit einem zusätzlichen Auftreten von Hyperakusis erzielten im Durchschnitt einen signifikant höheren Tinnituscore (31,6 Punkte). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich so auch in einem größeren Probandenkollektiv, siehe Figure 1, B in (Hofmeier, Wertz et al. 2021) und Abbildung 12.

3.1.2 Analyse der Subscores des Tinnitusfragebogens von Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Wie in 2.4.6 beschrieben, umfasst der Tinnitusfragebogen sechs Unterkategorien. Die in den Unterdimensionen erzielten Scores wurden zwischen den zwei Gruppen, welche einen Tinnitus angaben, miteinander verglichen und sind im Folgenden in Auszügen in Abbildung 13, Abbildung 14 und Abbildung 15 dargestellt. In der Analyse der Subscores des Tinnitusfragebogens lassen sich signifikante Unterschiede in den Unterkategorien ‚Emotionale Belastung‘, ‚Kognitive Einschränkung‘ und ‚Penetranz des Tinnitus‘ erkennen. In allen weiteren Unterdimensionen, inklusive ‚Schlafstörung‘ und ‚Somatosensorische Einschränkungen‘, zeigte sich nur eine Tendenz zu einer deutlichen Mehrbelastung durch Tinnitus, wenn gleichzeitig Hyperakusis vorliegt.

Im erweiterten Probandenkollektiv, wie in der publizierten Studie dargestellt, zeigen sich vergleichbare Ergebnisse, siehe Supplementary Figure 1 in (Refat, Wertz et al. 2021). Zusätzlich zu ‚Emotionale Belastung‘, ‚Kognitive Einschränkung‘ und ‚Penetranz des Tinnitus‘ zeigen sich hier auch signifikante Unterschiede in Bezug auf ‚Schlafprobleme‘ und ‚Somatosensorische Einschränkungen‘.

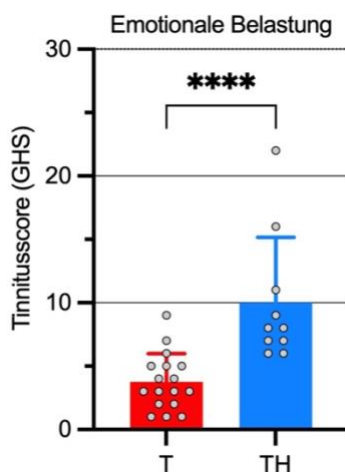


Abbildung 13 Emotionale Belastung durch Tinnitus der Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe

Dargestellt in Abbildung 13 sind die durchschnittlich erreichten Scores in der Unterdimension ‚Emotionale Belastung‘ des GHS in den Gruppen Tinnitus (n = 17, rot, Mean 3,76, SD 2,22) und Tinnitus+Hyperakusis (n = 10, blau, Mean 10, SD 5,16) ($p < 0,0001$, Mann-Whitney-U Test) dargestellt.

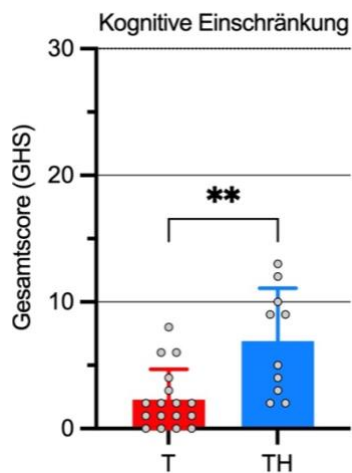


Abbildung 14 Kognitive Einschränkung durch Tinnitus der Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe

Dargestellt in Abbildung 14 sind die durchschnittlich erreichten Scores in der Unterdimension ‚Kognitive Einschränkung‘ des GHS in den Gruppen Tinnitus (n = 17, rot, Mean 2,29, SD 2,39) und Tinnitus+Hyperakusis (n = 10, blau, Mean 6,9, SD 4,17) (p = 0,0015, Mann-Whitney-U Test).

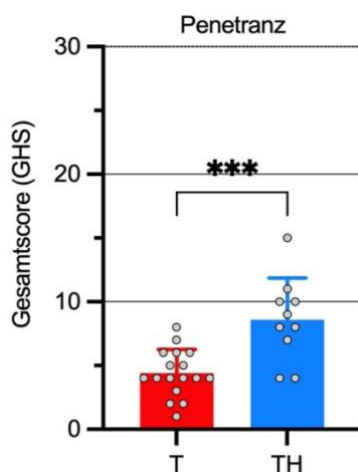


Abbildung 15 Penetranz des Tinnitus der Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe

Dargestellt in Abbildung 15 sind die durchschnittlich erreichten Scores in der Unterdimension ‚Penetranz‘ des GHS in den Gruppen Tinnitus (n = 17, rot, Mean 4,41, SD 1,84) und Tinnitus+Hyperakusis (n = 10, blau, Mean 8,6, SD 3,27) (p = 0,0008, Mann-Whitney-U Test).

Zusammengefasst zeigt sich, dass auch in den sechs Unterkategorien des Tinnitus-Fragebogens die Probanden mit Tinnitus+Hyperakusis höhere Scores erzielen. Signifikante Unterschiede zwischen T und TH zeigen sich neben dem erreichten Gesamtscore auch in den Unterdimensionen ‚Emotionale Belastung‘, ‚Kognitive Einschränkungen‘ und ‚Penetranz‘. Diese Ergebnisse zeigen sich vergleichbar im größeren Probandenkollektiv. Im Vergleich zur kleineren Kohorte zeigte sich in der größeren Kohorte auch in den Unterdimensionen ‚Schlafstörung‘ und ‚Somatosensorische Einschränkungen‘ signifikante Unterschiede, dargestellt in Supplementary Figure 1 in (Hofmeier, Wertz et al. 2021).

3.1.3 Identifizierung von Mittel- und Innenohrfunktion von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Um die Funktion des Mittel- und Innenohres zu prüfen und eine Funktionsstörung auszuschließen, wurde eine Tympanometrie und eine Stapediusreflexmessung bei allen Probanden der drei Gruppen durchgeführt. Durch die Tympanometrie lässt sich die Compliance des Trommelfells (im Sinne von möglicher Beweglichkeit oder Steifigkeit) sowie die Belüftung der Paukenhöhle überprüfen. Alle Probanden zeigten Normalbefunde in der Tympanometrie, sichtbar in Form eines umgedrehten V im Tympanogramm (siehe Abbildung 16, modifiziert nach Figure 18 in (Hofmeier 2021)). Die Ergebnisse der Messungen des Stapediusreflexes ergaben ebenfalls Normalbefunde.

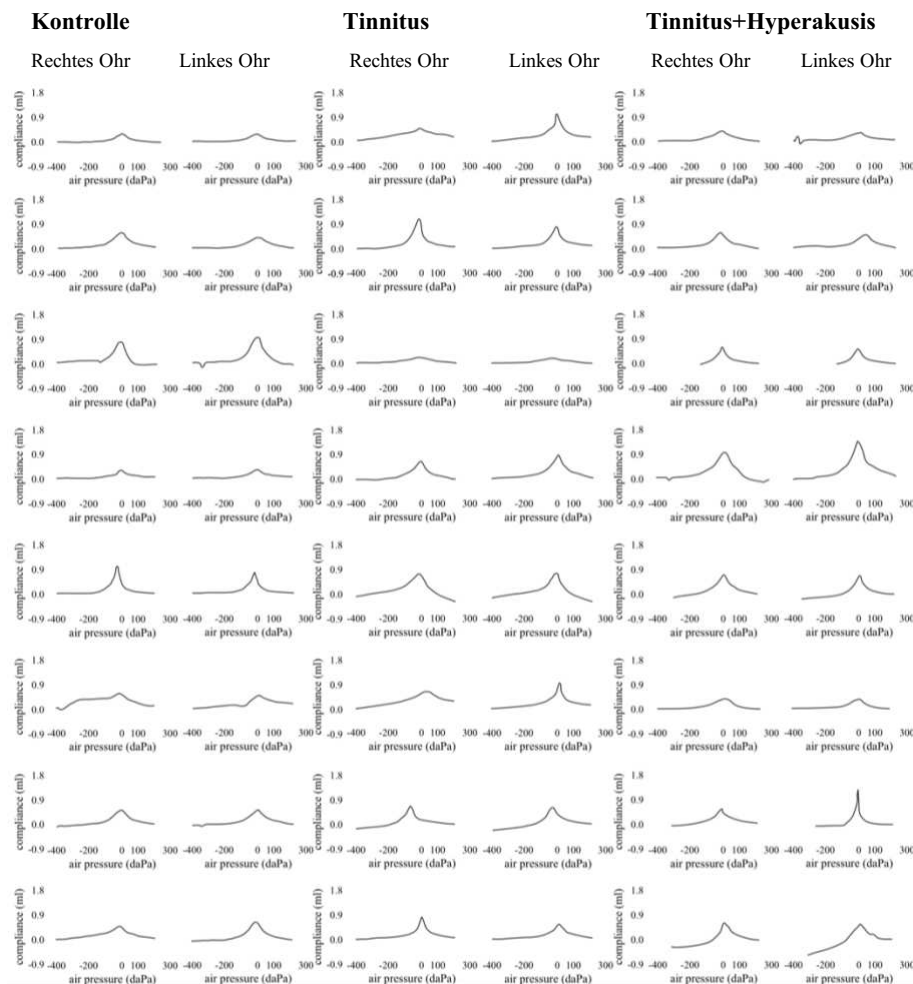


Abbildung 16 Beispiel-Tympanogramme der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe

Dargestellt in Abbildung 16 sind beispielhaft von je 8 Probanden aus den drei Probandengruppen die physiologischen Tympanogramme, modifiziert nach Figure 18 in (Hofmeier 2021).

Zusammengefasst zeigt sich bei unauffälligen Tympanogrammen bei keinem Probanden eine Störung der Mittelohrfunktion.

3.1.4 Alter, Geschlecht und Händigkeit innerhalb der Kontrollprobanden und der Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Ein Vergleich aller nicht-audiologischen Eigenschaften der Probanden ist in Tabelle 3 aufgelistet. Alter, Geschlecht und Händigkeit wurden untersucht.

Der Altersdurchschnitt der Kontrollgruppe (n = 22) (28,2 Jahre, SD 5,14, Minimum: 19 Jahre, Maximum 45 Jahre) lag in etwa bei dem der Tinnitusgruppe (n = 17) (28,6 Jahre, SD 7,07, Minimum: 20 Jahre, Maximum: 44 Jahre) und der Tinnitus+Hyperakusisgruppe (n = 10) (28,4 Jahre, SD 6,88, Minimum: 20 Jahre, Maximum: 46 Jahre). In der statistischen Auswertung gab es keine signifikanten Unterschiede in der Altersverteilung der drei Gruppen. Die Geschlechterverteilung ergab sich wie folgt: in der Kontrollgruppe gab es 10 Männer und 12 Frauen, in der Tinnitusgruppe gab es 10 Männer und 7 Frauen und in der Tinnitus+Hyperakusisgruppe zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung mit 5 Frauen und 5 Männern, siehe Abbildung 17. Eine Tendenz zu einem höheren Männeranteil der Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis – verglichen mit Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit Hyperakusis – lässt sich erkennen, dieser ist statistisch nicht signifikant (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,7$).

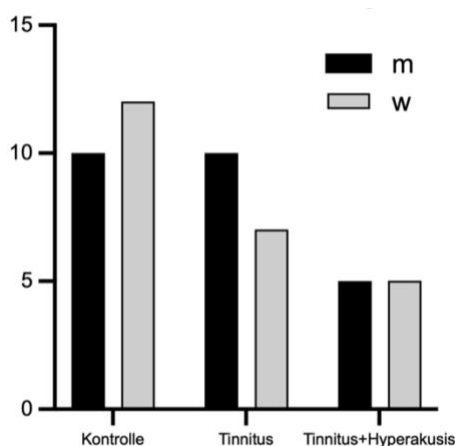


Abbildung 17 Geschlechterverteilung innerhalb der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe

Dargestellt in Abbildung 17 ist die Geschlechterverteilung der Kontroll- (n = 22), Tinnitus- (n = 17) und Tinnitus+Hyperakusisgruppe (n = 10) (m = männlich, schwarze Balken, w = weiblich, graue Balken) Es konnten keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung festgestellt werden (Chi-Quadrat-Test, $p = 0,7$).

Im Vergleich der Händigkeit in den einzelnen Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. In der Kontrollgruppe lag die Händigkeit zu 95 % rechts, in der Tinnitusgruppe zu 100 % rechts und in der Tinnitus+Hyperakusisgruppe zu 80 % rechts. Die nicht-

audiologischen Daten der Probanden sind nachfolgend in Tabelle 3 und Tabelle 4 einzeln aufgelistet.

Tabelle 3 Nicht-audiologische Daten für die Kontroll-, die Tinnitus-, und die Tinnitus+Hyperakusisgruppe ab 2019

Nicht-audiologische Daten für Alter, Geschlecht und Händigkeit

Gruppe				Gruppe				Gruppe			
Kontrolle	Alter	Ge- schlecht	Händigkeit	Tinnitus	Alter	Ge- schlecht	Händigkeit	Tinnitus+ Hyperakusis	Alter	Ge- schlecht	Händigkeit
TS002	31	m	rechts	TS004	44	m	rechts	TS020	24	w	rechts
TS003	30	w	rechts	TS005	29	m	rechts	TS033	49	m	links
TS012	19	m	rechts	TS008	20	w	rechts	TS037	23	w	rechts
TS014	26	m	rechts	TS010	26	m	rechts	TS040	23	w	rechts
TS015	30	w	rechts	TS017	29	m	rechts	TS044	20	m	links
TS016	26	w	rechts	TS019	25	m	rechts	TS048	27	m	rechts
TS024	27	m	rechts	TS021	27	m	rechts	TS050	21	w	rechts
TS025	27	m	rechts	TS036	27	w	rechts	TS057	33	m	rechts
TS027	24	w	rechts	TS049	26	m	rechts	TS061	29	m	rechts
TS028	26	m	rechts	TS053	29	m	rechts	TS067	36	w	rechts
TS029	45	w	rechts	TS054	21	w	rechts				
TS030	27	m	rechts	TS059	35	w	rechts				
TS038	32	w	rechts	TS062	36	m	rechts				
TS039	26	w	rechts	TS068	25	m	rechts				
TS041	25	w	links	TS069	23	m	rechts				
TS042	31	m	rechts	TS070	20	w	rechts				
TS047	28	w	rechts	TS073	44	w	rechts				
TS056	22	m	rechts								
TS060	24	w	rechts								
TS063	35	w	rechts								
TS071	27	w	rechts								
TS072	33	m	rechts								

Tabelle 4 Nicht-audiologische Daten für die Kontroll-, die Tinnitus-, und die Tinnitus+Hyperakusisgruppe

Nicht-audiologische Daten für Alter, Geschlecht und Händigkeit (Hofmeier, Wertz et al. 2021), Supplementary Table 1

Gruppe				Gruppe				Gruppe			
Kontrolle	Alter	Ge- schlecht	Händigkeit	Tinnitus	Alter	Ge- schlecht	Händigkeit	Tinnitus+ Hyperakusis	Alter	Ge- schlecht	Händigkeit
KN20	27	m	rechts	T001	36	m	links	TN12	24	m	rechts
K002	27	w	rechts	T002	21	m	rechts	TN13	21	w	links
K006	39	m	rechts	T006	45	w	rechts	TN17	26	w	rechts
KN01	21	w	rechts	T009	34	m	rechts	TN19	34	w	rechts
KN02	26	w	rechts	TN01	26	m	rechts	TN20	28	w	rechts
KN03	18	m	rechts	TN03	34	m	links	TN21	24	w	rechts
KN04	32	w	rechts	TN04	23	m	links	TN22	21	w	rechts
KN05	41	w	links	TN05	33	m	rechts	TN23	24	w	rechts
KN06	21	w	rechts	TN08	27	m	rechts	TN25	22	w	rechts
KN07	23	w	rechts	TN10	25	w	rechts	TN28	30	w	rechts
KN08	18	w	rechts	TN11	25	w	rechts	TS020	24	w	rechts
KN09	19	m	rechts	TN16	26	m	links	TS033	49	m	links
KN10	20	w	rechts	TS004	44	m	rechts	TS037	23	w	rechts
KN11	24	w	rechts	TS005	29	m	rechts	TS040	23	w	rechts
KN14	20	w	rechts	TS008	20	w	rechts	TS044	20	m	links
KN16	27	m	links	TS010	26	m	rechts	TS048	27	m	rechts
KN17	24	m	links	TS017	29	m	rechts	TS050	21	w	rechts
KN18	26	m	rechts	TS019	25	m	rechts				
KN21	28	m	rechts	TS021	27	m	rechts				
KN22	26	m	rechts	TS031	50	m	rechts				
KN23	22	m	rechts	TS032	24	m	rechts				
KN25	22	w	rechts	TS036	27	w	rechts				
TS002	31	m	rechts	TS049	26	m	rechts				
TS003	30	w	rechts	TS053	29	m	rechts				
TS012	19	m	rechts	TS054	21	w	rechts				
TS014	26	m	rechts	TS059	35	w	rechts				
TS015	30	w	rechts	TS062	36	m	rechts				
TS016	26	w	rechts	TS068	25	m	rechts				
TS024	27	m	rechts	TS070	20	w	rechts				
TS025	27	m	rechts	TS073	44	w	rechts				
TS027	24	w	rechts								
TS028	26	m	rechts								
TS029	45	w	rechts								
TS030	27	m	rechts								
TS039	26	w	rechts								
TS041	25	w	links								
TS042	31	m	rechts								
TS047	28	w	rechts								
TS056	22	m	rechts								
TS060	24	w	rechts								
TS063	35	w	rechts								
TS071	27	w	rechts								
TS072	33	m	rechts								

Zusammengefasst zeigen sich in der nicht-audiologischen Diagnostik keine signifikanten Unterschiede im Alter und der Händigkeit, die mit der Gruppenzugehörigkeit in Tinnitus mit und ohne Hyperakusis gespiegelt sind. Die Untersuchung der Geschlechterverteilung ergab mehr Männer in der Tinnitusgruppe verglichen mit der Kontroll- und der Tinnitus+Hyperakusisgruppe. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant und zeigen auch in dem größeren Probandenkollektiv in (Refat, Wertz et al. 2021) keine Korrelation der Funktionsdaten mit der Geschlechterverteilung.

3.2 Audiologische Evaluation von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

3.2.1 Vergleich der Hörschwelle von Kontrollprobanden mit Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis mittels Reintonaudiometrie

Die Reintonaudiometrie wurde durchgeführt, um die Hörschwelle zu untersuchen und einen möglichen Hörverlust der Probanden zu detektieren. Wie in 2.3.1 beschrieben, galt ein Hörverlust von größer als 40 dB in einem Frequenzbereich als Ausschlusskriterium. Fast alle Probanden gaben eine Hörschwelle im Bereich von nicht größer als 20 dB hearing level (HL) an, welches die physiologische Hörschwelle abbildet.

In Abbildung 18 sind exemplarisch 24 Tonaudiogramme von je acht Probanden aus den drei Gruppen dargestellt. Der rote Punkt zeigt die Tinnituslokalisation für Frequenz (kHz) und Intensität (dB nHL) an (modifiziert nach Figure 19 in (Hofmeier 2021)). Die Ergebnisse der Tinnitusbestimmung sind in 3.2.2 aufgeführt.

Für eine bessere Übersicht und Vergleichbarkeit der Gruppen wurden die einzelnen Werte der Reintonaudiometrie gemittelt, siehe Abbildung 19 und Abbildung 20.

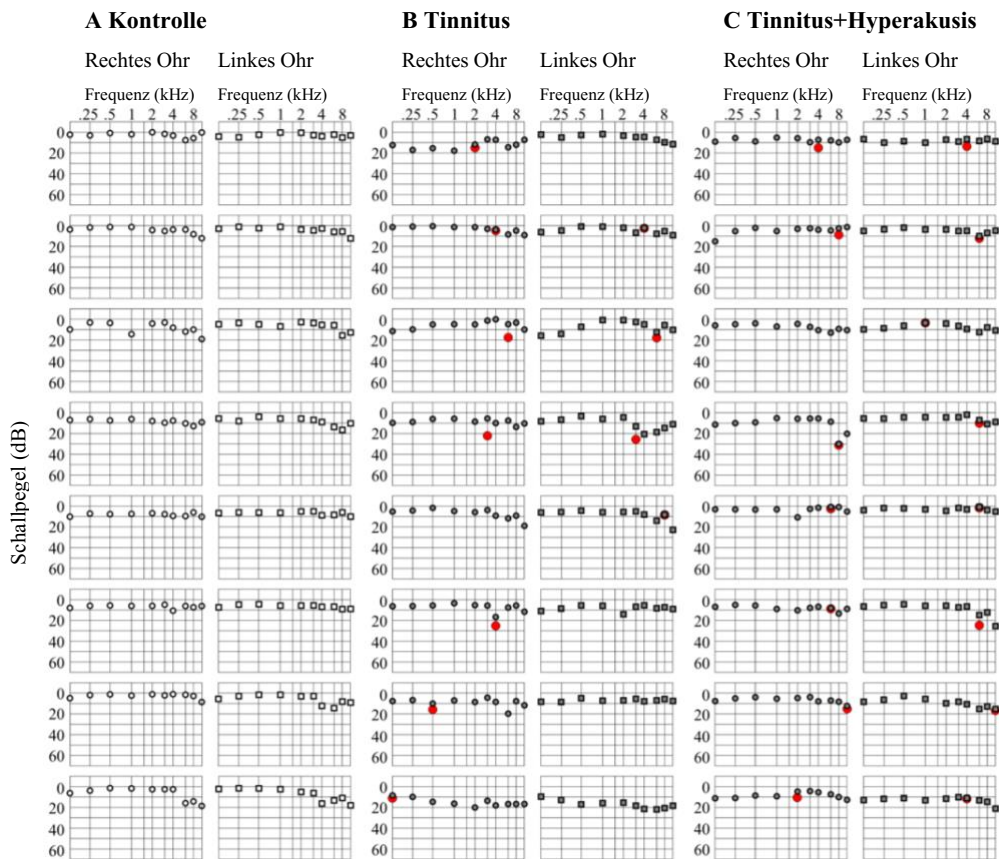


Abbildung 18 Reintonaudiometrie der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe

Dargestellt in Abbildung 18 sind die beispielhaften Reintonaudiogramme von je 8 Probanden der drei Gruppen für das rechte und linke Ohr **A** Kontrollgruppe, **B** Tinnitusgruppe, der rote Punkt gibt die Tinnituslokalisierung (Frequenz und Intensität) an, **C** Tinnitus+Hyperakusisgruppe, der rote Punkt gibt die Tinnituslokalisierung (Frequenz und Intensität) an, modifiziert nach Figure 19 in (Hofmeier 2021).

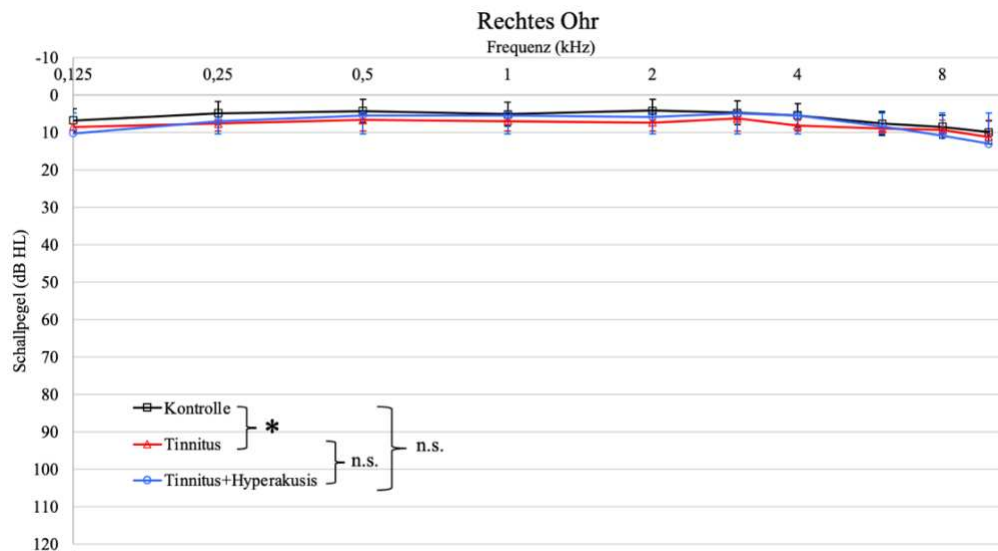


Abbildung 19 Gemittelte Reintonaudiometrie der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe rechts

Dargestellt in Abbildung 19 sind die gemittelten Reintonaudiometrien für die Kontrollgruppe (n = 22, schwarz), die Tinnitusgruppe (n = 17, rot) und die Tinnitus+Hyperakusisgruppe (n = 10, blau) für das rechte Ohr, zweifaktorielle ANOVA gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche.

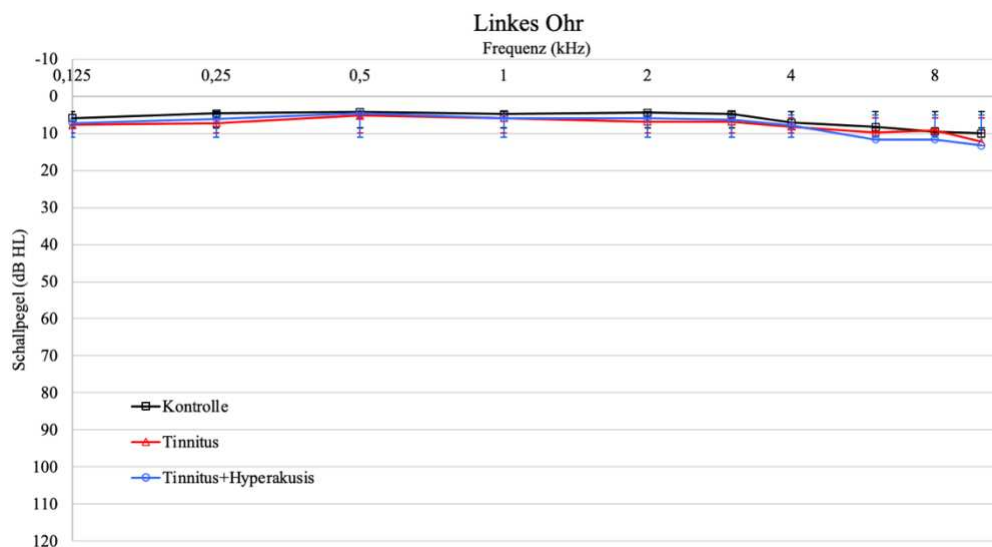


Abbildung 20 Gemittelte Reintonaudiometrie der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe links

Dargestellt in Abbildung 20 sind die gemittelten Reintonaudiometrien für die Kontrollgruppe (n = 22, schwarz), die Tinnitusgruppe (n = 17, rot) und die Tinnitus+Hyperakusisgruppe (n = 10, blau) für das linke Ohr, zweifaktorielle ANOVA gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche.

Die gemittelten Reintonaudiogramme zeigen zwischen der Kontroll- und jeweils der Tinnitusgruppe mit und der Tinnitusgruppe ohne Hyperakusis auf beiden Ohren einen signifikanten Unterschied (K vs. T: zweifaktorielle ANOVA, gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche, rechts: $p = 0,0008$, links: $p = 0,0003$; K vs. TH: zweifaktorielle ANOVA, gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche, rechts: $p = 0,0003$, links: $p = 0,0031$). Die Tinnitusgruppe ohne Hyperakusis unterscheidet sich nicht von der Tinnitus+Hyperakusisgruppe.

Zusammengefasst lässt sich in der vorliegenden Studie auf beiden Ohren ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und der Tinnitusgruppe und zwischen der Kontroll- und der Tinnitus+Hyperakusisgruppe erkennen. Dieser Unterschied ließ sich in dem größeren Probandenkollektiv in (Hofmeier, Wertz et al. 2021) nicht bestätigen. Das heißt, es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede in den gemittelten Reintonaudiogrammen zwischen Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis, siehe Supplementary Figure 3 in (Hofmeier, Wertz et al. 2021).

3.2.2 Identifizierung individueller Tinnituslautstärken von Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Im Rahmen der Reintonaudiometrie wurde bei den Probanden mit Tinnitus zusätzlich zur Quantifizierung auch die Lautstärke und die Frequenz des wahrgenommenen Tinnitus bestimmt.

In Tabelle 5 ist der erreichte Score im Goebel-Hiller-Fragebogen (GHS) sowie die Tinnituslokalisation ('Tinnitus Frequenz & Intensität') für die Tinnitusgruppe aufgeführt.

In der Tinnitusgruppe gaben 60 % einen beidseitigen Tinnitus, 40 % einen einseitig vorhandenen Tinnitus an. In der Untergruppe mit einseitigem Tinnitus gaben 50 % einen rechtsseitigen und 50 % einen linksseitigen Tinnitus an. Bei den Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis lag die durchschnittlich wahrgenommene Frequenz des Tinnitus bei 3,93 kHz (SD 2,45 kHz) für das rechte und 4,57 kHz (SD 2,76 kHz) für das linke Ohr bei einer durchschnittlichen Lautstärke von 14 dB (SD 5,7 dB HL) für das rechte und 13 dB (SD 6,65 dB HL) für das linke Ohr.

In Tabelle 6 ist der erreichte Score im GHS ('Tinnitus Score') sowie die Tinnituslokalisation ('Tinnitus Frequenz & Intensität') für die Tinnitus+Hyperakusisgruppe aufgeführt.

In der Tinnitus+Hyperakusisgruppe gaben 80 % einen beidseitigen Tinnitus an, 20 % einen einseitig vorhandenen Tinnitus, wobei hier wiederum 25 % der Probanden den Tinnitus auf der rechten Seite angaben, 75 % auf der linken Seite.

Bei den Tinnitusprobanden mit Hyperakusis lag der durchschnittlich wahrgenommene Ton des Tinnitus bei 6,19 kHz für das rechte (SD 2,45 kHz) und 5,47 kHz für das linke Ohr (SD 2,21 kHz) bei einer durchschnittlichen Lautstärke von 12,6 dB (SD 7,6 dB HL) für das rechte und 13,7 dB für das linke Ohr (SD 6,76 dB HL).

Tabelle 5 Tinnituspezifische Eigenschaften der Tinnitusgruppe ab 2019

Tabellarisch zusammengefasste, tinnituspezifische Eigenschaften mit Tinnituscore und -lokalisierung, modifiziert nach Table 12 in (Hofmeier 2021)

Gruppe Tinnitus	Tinnitus score	Frequenz & Intensität			
		rechts		links	
		Hz	dB	Hz	dB
TS004	22	---	---	1	13
TS005	7	3	15	3	21
TS008	19	---	---	0,5	10
TS010	13	8	14	8	18
TS017	18	6	18	6	14
TS019	7	2	14	2	11
TS021	10	8	13	8	15
TS036	5	1,5	15	---	---
TS049	15	4	5	4	1
TS053	16	6	17	6	17
TS054	9	6	11	8	9
TS059	13	3	23	3	26
TS062	9	---	---	8	8
TS068	8	4	24	---	---
TS069	22	3	2	2	3
TS070	26	0,5	16		
TS073	6	0,125	11	---	---

Tabelle 6 Tinnituspezifische Eigenschaften der Tinnitus+Hyperakusisgruppe ab 2019

Tabellarisch zusammengefasste, tinnituspezifische Eigenschaften mit Tinnituscore und -lokalisierung, modifiziert nach Table 13 in (Hofmeier 2021)

Gruppe Tinnitus+ Hyperakusis	Tinnitus score	Frequenz & Intensität			
		rechts		links	
		Hz	dB	Hz	dB
TS020	35	---	---	6	20
TS033	29	6	11	6	18
TS037	53	4	15	4	20
TS040	27	8	9	6	11
TS044	23	---	---	0,75	5
TS048	32	8	30	6	9
TS050	22	6	2	6	1
TS057	18	6	9	6	25
TS061	57	10	15	10	16
TS067	23	1,5	10	4	12

Zusammengefasst zeigten beide Tinnitusgruppen eine Tendenz zur beidseitig auftretenden Tinnituswahrnehmung (58,82 % für die Tinnitusgruppe und 80 % für die Tinnitus+Hyperakusisgruppe). Der Unterschied in den wahrgenommenen Tinnitusfrequenzen und in der Tinnitusintensität ist zwischen beiden Gruppen nicht signifikant.

3.2.3 Korrelation der Tinnitusintensität mit den Subscores des Tinnitusfragebogens von Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Um zu prüfen, ob eine höhere Tinnitusintensität auch mit einer höheren Tinnitusbelastung einhergeht, wurden diese Parameter in den einzelnen Unterdimensionen des Tinnitusfragebogens für alle Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis miteinander korreliert. Abbildung 21, modifiziert nach und analog zu Supplementary, Figure 2 in (Hofmeier, Wertz et al. 2021), zeigt die Korrelationsanalysen nach Pearson des Gesamtscores und der einzelnen Unterdimensionen des Tinnitusfragebogens mit der Tinnitusintensität für die zwei Tinnitusgruppen. Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen sind nicht signifikant. In den Dimensionen ‚Kognitive Einschränkung‘, ‚Penetranz des Tinnitus‘, ‚Schlafstörung‘ und ‚Somatische Beschwerden‘ zeigen sich negative Korrelationen, wohingegen die anderen Korrelationsanalysen positive, aber ebenfalls nicht signifikante Korrelationen ergeben (T rechts: $r = -0,198$, $p = 0,495$, T links: $r = -0,151$, $p = 0,621$; TH rechts: $r = 0,589$, $p = 0,123$, TH links: $r = 0,265$, $p = 0,458$).

Nach der Einteilung von Cohen werden Korrelationen von klein bis moderat ($r = 0,1$ bis $r = 0,3$), moderat bis groß ($r = 0,3$ bis $r = 0,5$) und groß (ab $r = 0,5$) eingestuft (Cohen 1988). Es kann hier keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen gezeigt werden. In Supplementary Figure 2 in (Hofmeier, Wertz et al. 2021) wurden in der Korrelationsanalyse zwischen Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis ebenfalls keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

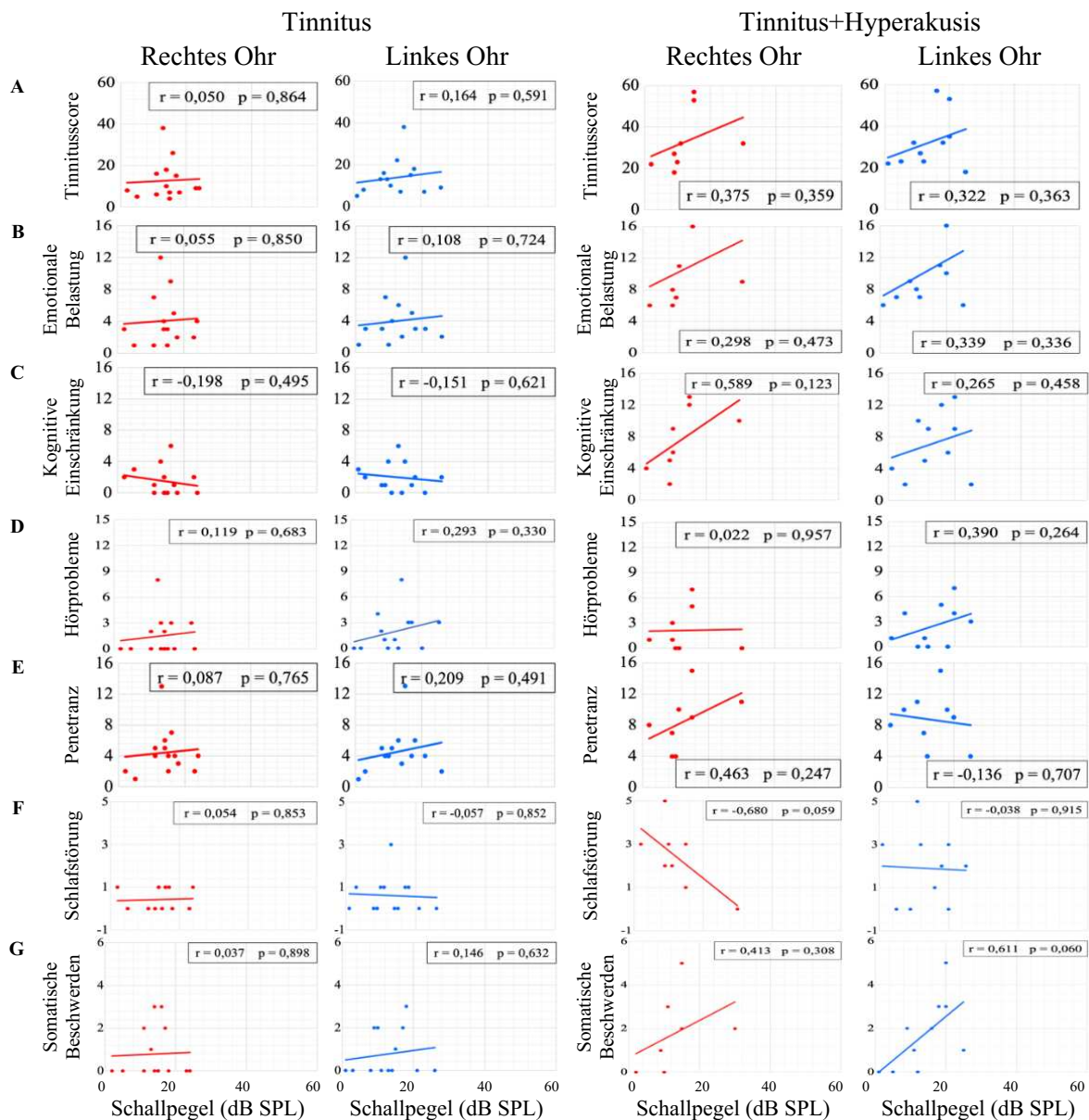


Abbildung 21 Korrelationsanalysen der Subscores des Tinnitusfragebogens (GHS) mit der Tinnitusintensität in dB. Dargestellt in Abbildung 21 sind die Korrelationsanalysen nach Pearson der im Tinnitusfragebogen erreichten Subscores (A-G) mit der Tinnitusintensität in dB SPL. Links ist die Tinnitusgruppe (n = 14 für das rechte Ohr, rot, n = 13 für das linke Ohr, blau) abgebildet, rechts ist die Tinnitus+Hyperakusisgruppe (n = 8 für das rechte Ohr, rot, n = 10 für das linke Ohr, blau) abgebildet. (A) Gesamtscore des Tinnitusfragebogens, (B) Emotionale Belastung, (C) Kognitive Einschränkung, (D) Hörprobleme, (E) Penetranz, (F) Schlafstörung, (G) Somatische Beschwerden. ‚n‘ ist abhängig davon, auf welchem Ohr der Tinnitus wahrgenommen wird.

Zusammengefasst zeigen sich in beiden Gruppen in der Korrelationsanalyse der Subscores des Tinnitusfragebogens (GHS) mit der Tinnitusintensität in dB nHL keine signifikanten Korrelationen. Ein Trend in Richtung einer positiven Korrelation ist erkennbar, z.B. in der Unterdimension ‚Kognitive Einschränkung‘ oder ‚Penetranz des Tinnitus‘, dieser ist jedoch nicht signifikant. In der größeren Kohorte von 2019 zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede.

3.2.4 Analyse des Uncomfortable Loudness Levels (ULL) von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Um eine möglicherweise vorliegende Hyperakusis zu objektivieren, wurde die Unbehaglichkeitsschwelle (ULL), wie in 2.4.2 beschrieben, bei allen Probanden ab 2019 bestimmt. Für eine bessere Übersicht und zur besseren Vergleichbarkeit wurden die einzelnen Werte der Messung der Unbehaglichkeitsschwelle gemittelt. In Abbildung 22 sind die gemittelten Unbehaglichkeitsschwellen für das rechte und linke Ohr der drei Gruppen dargestellt. Signifikant sind die Unterschiede von Tinnitusprobanden mit Hyperakusis zu Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis und zu Kontrollprobanden auf beiden Seiten (jeweils zweifaktorielle ANOVA gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche; T vs. TH rechts: $p < 0,0001$, links: $p < 0,0001$, K vs. TH rechts: $p < 0,0001$, links: $p < 0,0001$), erkennbar an der deutlich herabgesetzten Unbehaglichkeitsschwelle, in blau markiert.

Rechts ist außerdem der Unterschied von Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis zu Kontrollprobanden signifikant (zweifaktorielle ANOVA gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche, $p = 0,0230$).

Im Durchschnitt lag die Unbehaglichkeitsschwelle bei Tinnitusprobanden mit Hyperakusis auf der rechten Seite bei 0,5 kHz bei 76,5 dB nHL (SD 19,3), bei 1 kHz bei 72 dB nHL (SD 18,89), bei 2 kHz bei 69 dB nHL (SD 21,06), bei 4 kHz bei 66 dB nHL (SD 24,13), bei 6 kHz bei 61,5 dB nHL (SD 22,49), bei 8 kHz bei 60,5 dB nHL (SD 22,54) und bei 10 kHz bei 57 dB nHL (SD 22,63). Auf der linken Seite lag die Unbehaglichkeitsschwelle bei Tinnitusprobanden mit Hyperakusis bei 0,5 kHz bei 73 dB nHL (SD 17,98), bei 1 kHz bei 68,5 dB nHL (SD 19,58), bei 2 kHz bei 68,5 dB nHL (SD 19,87), bei 4 kHz bei 62 dB nHL (SD 21,76), bei 6 kHz bei 56 dB nHL (SD 22,08), bei 8 kHz bei 54 dB nHL (SD 26,22) und bei 10 kHz bei 49,5 dB nHL (SD 23,15).

In der Tinnitusgruppe lag die Unbehaglichkeitsschwelle auf dem rechten Ohr im Durchschnitt bei 0,5 kHz bei 87,81 dB nHL (SD 12,38), bei 1 kHz bei 84,06 dB nHL (SD 14,86), bei 2 kHz bei 85,29 dB nHL (SD 14,94), bei 4 kHz bei 86,47 dB nHL (SD 16,27), bei 6 kHz bei 80,31 dB nHL (SD 18,57), bei 8 kHz bei 74,06 dB nHL (SD 16,15) und bei 10 kHz bei 70 dB nHL (SD 19,09). Auf der linken Seite lag die Unbehaglichkeitsschwelle im Durchschnitt bei 0,5 kHz bei 87,94 dB nHL (SD 14,26), bei 1 kHz bei 84,41 dB nHL (SD 16,29), bei 2 kHz bei 84,12 dB nHL (SD 13,95), bei 4 kHz bei 82,94 dB nHL (SD 14,90), bei 6 kHz bei 83,23 dB nHL (SD 17,58), bei 8 kHz bei 75,33 dB nHL (SD 16,85) und bei 10 kHz bei 74,33 dB nHL (SD 19,44).

In der Kontrollgruppe lag die Unbehaglichkeitsschwelle auf dem rechten Ohr im Durchschnitt bei 0,5 kHz bei 90 dB nHL (SD 11,44), bei 1 kHz bei 87,95 dB nHL (SD 10,31), bei 2 kHz bei 87,72 dB nHL (SD 9,6), bei 4 kHz bei 86,66 dB nHL (SD 9,66), bei 6 kHz bei 86,5 dB nHL (SD 10,98), bei 8 kHz bei 82,35 dB nHL (SD 11,74) und bei 10 kHz bei 84,71 dB nHL (SD 11,65). Auf der linken Seite lag die Unbehaglichkeitsschwelle im Durchschnitt bei 0,5 kHz bei 90,23 dB nHL (SD 11,39), bei 1 kHz bei 88,86 dB nHL (SD 9,25), bei 2 kHz bei 87,27 dB nHL (SD 9,6), bei 4 kHz bei 85,5 dB nHL (SD 9,45), bei 6 kHz bei 87,62 dB nHL (SD 12,11), bei 8 kHz bei 80 dB nHL (SD 10,98) und bei 10 kHz bei 79,69 dB nHL (SD 14,54).

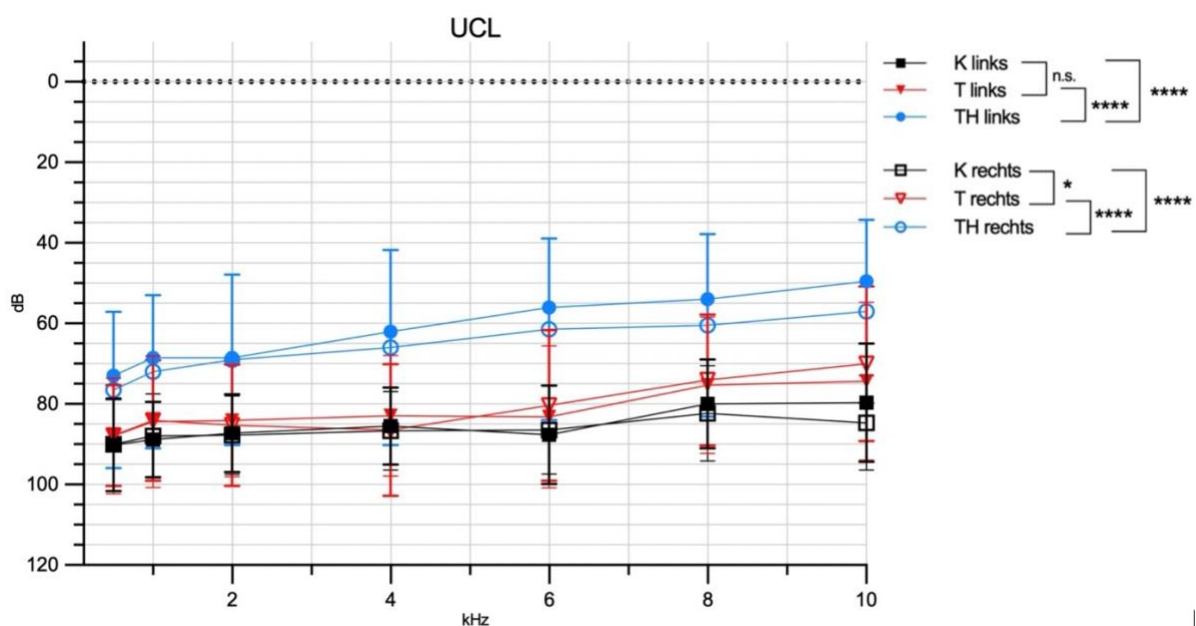


Abbildung 22 Gemittelte Unbehaglichkeitsschwelle in dB für Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe
 Dargestellt in Abbildung 22 sind die gemittelten Unbehaglichkeitsschwellen (\pm SD) für die Kontrollgruppe ($n = 22$, schwarz), die Tinnitusgruppe ($n = 17$, rot) und die Tinnitus+Hyperakusisgruppe ($n = 10$, blau) vom rechten (umrandet) und vom linken (ausgefüllt) Ohr, zweifaktorielle ANOVA, gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche.

Zusammengefasst kann festgestellt werden, dass die Unbehaglichkeitsschwelle der Probanden mit Tinnitus ohne zusätzliche Hyperakusis auf dem linken Ohr nicht von der der Kontrollgruppe abweicht, rechts sich jedoch signifikant unterscheidet. Probanden mit einer zusätzlichen Hyperakusis unterscheiden sich jedoch auf beiden Ohren signifikant sowohl von der Kontrollgruppe als auch von der Tinnitusgruppe.

3.2.5 Korrelation der Unbehaglichkeitsschwelle mit dem Hyperakusis-Score von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Eine Korrelationsanalyse zwischen dem im Hyperakusisinventar erreichten Score und der Unbehaglichkeitsschwelle wurde mit der Annahme durchgeführt, dass die Unbehaglichkeitsschwelle von Tinnitusprobanden mit Hyperakusis signifikant herabgesetzt ist. Abgebildet ist die Korrelationsanalyse für Kontrollprobanden, Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis und Tinnitusprobanden mit Hyperakusis, siehe Abbildung 23, A, B und C. Der Korrelationskoeffizient ist in keiner der Analysen statistisch signifikant.

Betrachtet man die Korrelationsanalyse der Kontrollprobanden und der Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis, ergibt sich ein Korrelationskoeffizient, der nahezu bei 0 liegt (Pearson-Korrelation, Kontrolle: rechts: $r = -0,062$, $p = 0,785$, links: $r = 0,054$, $p = 0,821$, Tinnitus: rechts: $r = -0,021$, $p = 0,935$, links: $r = -0,004$, $p = 0,989$). Bei Tinnitusprobanden mit Hyperakusis zeigte sich im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen eine negative Korrelation (rechts: $r = -0,224$, $p = 0,534$, links: $r = -0,230$, $p = 0,522$). Angesichts des p-Wertes kann hier von keiner Korrelation der Variablen ausgegangen werden. Allerdings ist diese Korrelation im Vergleich zu Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis deutlicher (C). Die negative Korrelation besagt in diesem Fall, dass die Unbehaglichkeitsschwelle umso niedriger ist, je höher der im Hyperakusisinventar erzielte Score ist. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass der Hyperakusisscore bei Tinnitusprobanden mit Hyperakusis stärker mit der Unbehaglichkeitsschwelle korreliert. Sie geben einen ersten Hinweis darauf, dass die Messung der Unbehaglichkeitsschwelle ein Mittel zur Diagnosestellung einer Hyperakusis und der genaueren Differenzierung dieser dienen könnte.

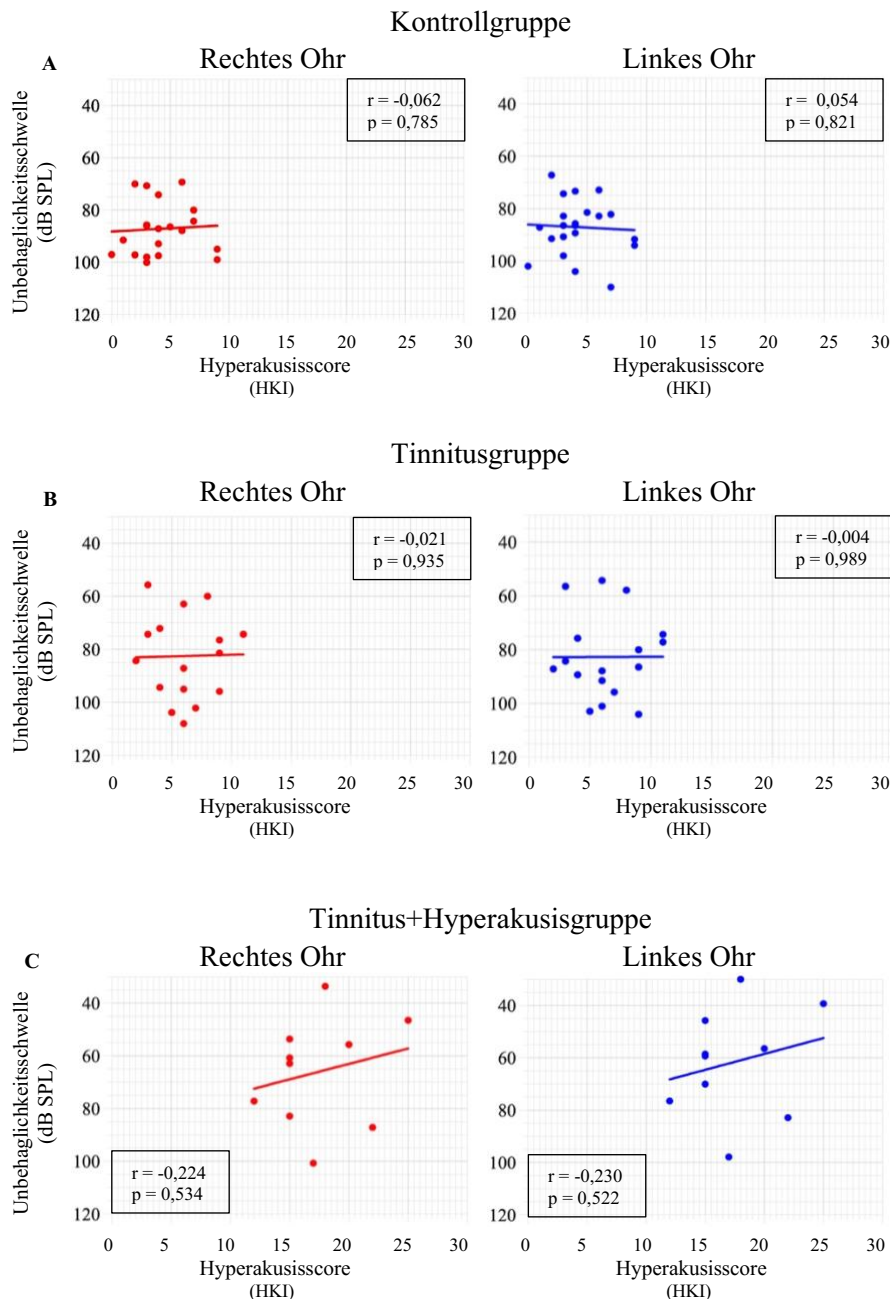


Abbildung 23 Korrelationsanalyse des im Hyperakusisinventar erzielten Scores mit der Unbehaglichkeitsschwelle

Dargestellt in Abbildung 23 sind die Korrelationsanalysen nach Pearson des im Hyperakusisinventar erreichten Scores mit der Unbehaglichkeitsschwelle in dB SPL. (A) Kontrollgruppe, $n = 22$ (B) Tinnitusgruppe, $n = 17$ (C) Tinnitus+Hyperakusisgruppe, $n = 10$.

Zusammengefasst zeigt der im Hyperakusisinventar erreichte Score und die Unbehaglichkeitsschwelle bei Tinnitusprobanden mit Hyperakusis keine statistisch signifikante Korrelation. Der Korrelationskoeffizient ist in der Kontrollgruppe und in der Tinnitusgruppe nahezu bei 0. Ein niedriger Score im Hyperakusisinventar korreliert somit nicht mit der Unbehaglichkeitsschwelle. In der Tinnitus+Hyperakusisgruppe ist der Korrelationskoeffizient im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen größer (rechts: $r = -0,224$, links: $r = -0,230$) und

nach Cohen liegt damit eine kleine negative Korrelation vor. Diese ist jedoch statistisch nicht signifikant und somit für die Aussagekraft der Daten unbedeutend.

3.2.6 Identifizierung von Unterschieden in der Feinstrukturanalyse mittels ABR von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Um einen Einblick in möglicherweise verändertes überschwelliges akustisch evoziertes Antwortverhalten zwischen Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis zu gewinnen, wurde wie in Kapitel 2.4.7 beschrieben die überschwellige Hirnstammaudiometrie gemessen und die Latenzen und Amplituden nach akustischen Stimuli definierter Lautstärke ausgewertet.

Die **Amplituden** der analysierten Hirnstammaudiometrien der Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis zeigten in diesem Probandenkollektiv keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe, siehe Abbildung 24, A. Die erkennbare Tendenz zu reduzierten Amplituden der Tinnitusgruppe mit und ohne Hyperakusis im Vergleich zur Kontrollgruppe ist statistisch nicht signifikant.

Zwischen Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis und Tinnitusprobanden mit Hyperakusis zeigte sich bei 75 dB auf dem rechten Ohr für die Welle V ein signifikanter Unterschied (zweifaktorielle ANOVA, gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche, Welle V rechtes Ohr $p = 0,0132$) (Abbildung 24, C, Reihe 1).

In der Analyse der **Amplituden** in der publizierten Studie (Hofmeier, Wertz et al. 2021) zeigte sich in der Tinnitusgruppe bei 75 dB auf beiden Ohren eine signifikant reduzierte Amplitude der Welle V im Vergleich zur Kontrollgruppe (zweifaktorielle ANOVA, $p = 0,029$ rechtes Ohr und $p = 0,050$ linkes Ohr), siehe Abbildung 25. In der Tinnitus+Hyperakusisgruppe zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe bei 75 dB eine signifikant erhöhte Amplitude der ABR Welle V auf dem linken Ohr (zweifaktorielle ANOVA, gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche, $p < 0,001$), weitere signifikante Unterschiede ließen sich hier nicht erkennen.

In der Tinnitus+Hyperakusisgruppe ließen sich im Vergleich zur Tinnitusgruppe bei 75 dB signifikant erhöhte Amplituden der ABR Wellen III, V und VI auf beiden Ohren erkennen (zweifaktorielle ANOVA, Welle III, 75 dB rechts: $p = 0,006$, 75 dB links: $p = 0,008$; Welle V, 75 dB rechts: $p = 0,002$, 75 dB links: $p < 0,001$; Welle VI, 75 dB rechts: $p = 0,036$, 75 dB links: $p = 0,04$).

In der Analyse der **Latenzen** zwischen den beiden Gruppen ließen sich folgende signifikante Unterschiede erkennen: Bei 45 dB zeigte sich auf dem rechten Ohr eine signifikant verlängerte Latenz der Welle V zwischen der Tinnitus- und der Kontrollgruppe (zweifaktorielle ANOVA, gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche, $p = 0,0489$) (Abbildung 24, A, Reihe 3).

Signifikant verkürzte Latenzen der Welle V ließen sich zwischen der Tinnitus+Hyperakusis- und der Kontrollgruppe bei 45 dB und bei 25 dB erkennen, jeweils auf dem rechten Ohr (zweifaktorielle ANOVA, gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche, $p = 0,0074$ bei 45 dB, $p = 0,0096$ bei 25 dB) (Abbildung 24, B, Reihe 3).

Die Tinnitus+Hyperakusisgruppe zeigte im Vergleich zur Tinnitusgruppe bei 45 dB, bei 35 dB und bei 25 dB auf dem rechten Ohr signifikant kürzere Latenzen der Welle V (zweifaktorielle ANOVA, gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche, 45 dB Welle V rechtes Ohr: $p < 0,0001$; 35 dB Welle V rechtes Ohr: $p = 0,0237$; 25 dB Welle V rechtes Ohr: $p = 0,0173$) (Abbildung 24, C, rechts).

In der Analyse der **Latenzen** in der publizierten Studie (Hofmeier, Wertz et al. 2021) zwischen der Tinnitus- und der Kontrollgruppe zeigte sich auf dem rechten Ohr eine signifikant verlängerte Latenz der Welle V in allen Frequenzen (zweifaktorielle ANOVA, 75 dB rechts: $p = 0,001$; 65 dB rechts: $p = 0,045$; 55 dB: $p = 0,013$; 45 dB rechts: $p < 0,001$, 35 dB rechts: $p < 0,001$; 25 dB rechts: $p = 0,014$). Auf dem linken Ohr zeigt sich eine verlängerte Latenz für 75 dB, 65 dB und 45 dB (einfaktorielle ANOVA, 75 dB links: $p < 0,001$, 65 dB links: $p = 0,003$, 45 dB links: $p = 0,027$), siehe Abbildung 25 (Supplementary Table 3).

Zwischen der Tinnitus+Hyperakusisgruppe und der Kontrollgruppe zeigen sich auf dem rechten Ohr eine signifikant verkürzte Latenzen der Welle V bei 45 dB und 25 dB (zweifaktorielle ANOVA, 45 dB rechts: $p < 0,038$, 25 dB rechts: $p = 0,018$). Auf dem linken Ohr zeigt sich eine verkürzte Latenz für 35 dB (einfaktorielle ANOVA, 75 dB links: $p < 0,001$, 65 dB links: $p = 0,003$, 45 dB links: $p = 0,027$).

Zwischen der Tinnitus+Hyperakusis- und der Tinnitusgruppe zeigen sich auf dem rechten und linken Ohr signifikant verkürzte Latenzen der Welle V und Welle III auf allen gemessenen Frequenzen sowie in Welle I bei 65 dB signifikante Unterschiede (zweifaktorielle ANOVA, Welle V 75 dB rechts: $p < 0,05$, links: $p = 0,001$, 65 dB rechts: $p = 0,017$, links: $p = 0,002$, 55 dB rechts: $p = 0,007$, links $p = 0,006$, 45 dB rechts: $p < 0,001$, links: $p = 0,011$, 35 dB rechts: $p < 0,001$, links: $p = 0,011$, 25 dB rechts: $p < 0,001$, links: $p = 0,02$; Welle III 75 dB rechts: $p = 0,013$, 75 dB links: $p = 0,018$; Welle I 65 dB: $p = 0,019$, links: $p = 0,05$), siehe Abbildung 25 (Supplementary Table 3).

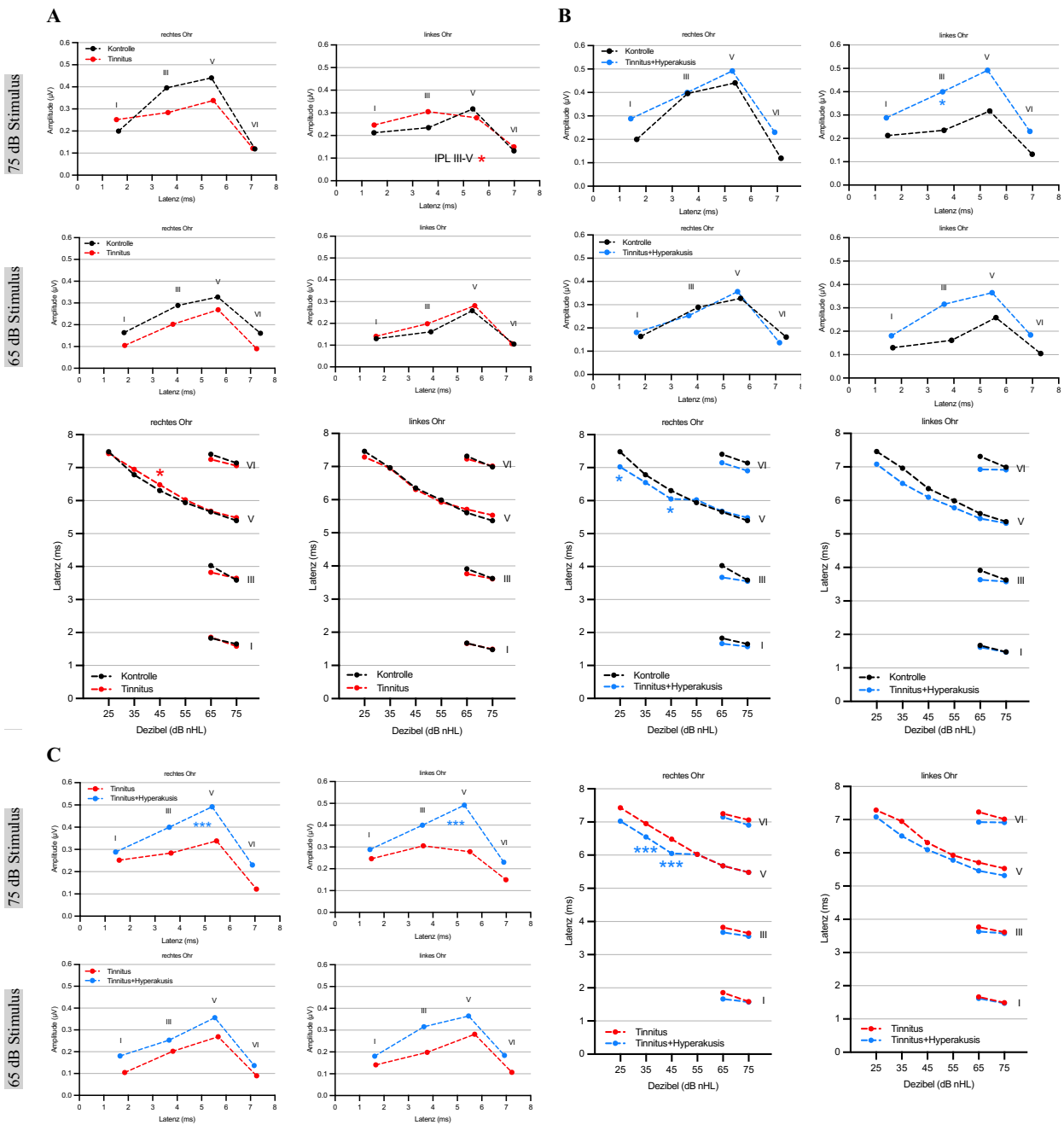


Abbildung 24 Feinstrukturanalyse mittels ABR der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe ab 2019

Dargestellt in Abbildung 24 sind die gemittelten ABR Wellen I, III, V und VI als Amplituden-Latenz Diagramm bei 75 dB nHL (erste Reihe **A**, **B** und **C**) und 65 dB nHL (zweite Reihe **A**, **B** und **C**) und gemittelten ABR Wellen I, III, V und VI als Intensitäts-Latenz Diagramm bei 75 und 65 dB nHL und Welle V zusätzlich bei 55, 45, 35 und 25 dB nHL (dritte Reihe **A**, **B** und **C** rechts). **A** Kontrollgruppe (n = 22, schwarz) und Tinnitusgruppe (n = 17, rot). **B** Kontrollgruppe (n = 22, schwarz) und Tinnitus+Hyperakusisgruppe (n = 10, blau). **C** Tinnitus+Hyperakusisgruppe (n = 10, blau) und Tinnitusgruppe (n = 17, rot). Signifikante IPL-Unterschiede sind in der ersten Reihe bei **A**, **B** und **C** abgebildet, zweifaktorielle ANOVA gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche.

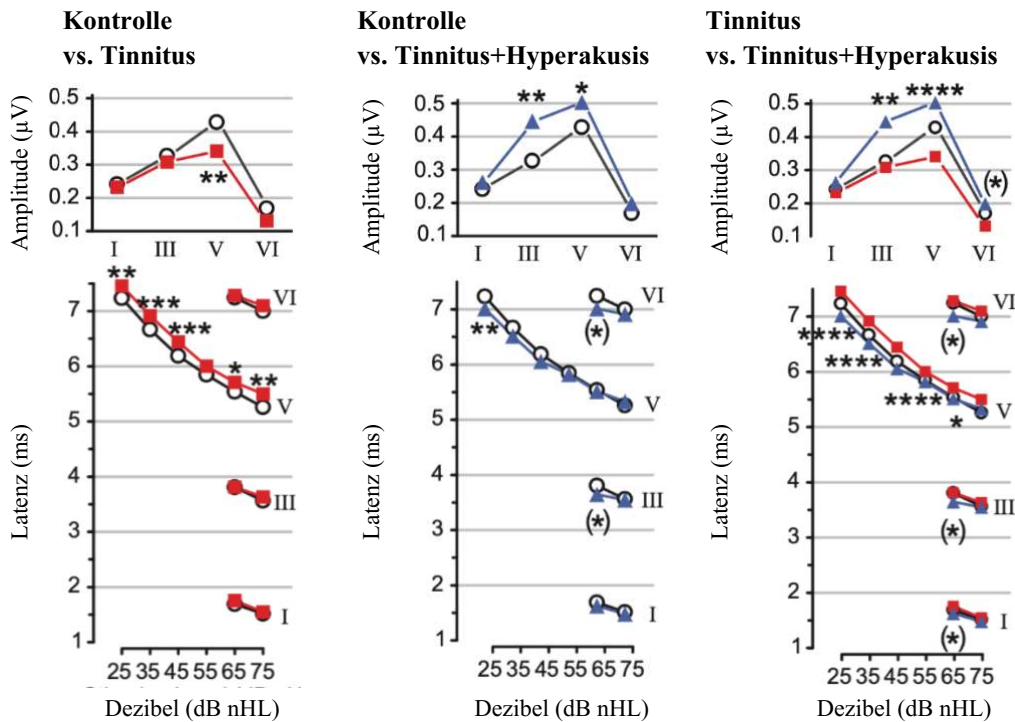


Abbildung 25 Feinstrukturanalyse mittels ABR der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe in Auszügen

Dargestellt in Abbildung 25 sind die gemittelten ABR Wellen I, III, V und VI als Amplituden-Latenz Diagramm bei 75 dB nHL (erste Reihe) und gemittelten ABR Wellen I, III, V und VI als Intensitäts-Latenz Diagramm bei 75 und 65 dB nHL und Welle V zusätzlich bei 55, 45, 35 und 25 dB nHL (zweite Reihe), (K: n = 43, grau, T: n = 30, rot, TH: n = 20, blau), modifiziert nach Figure F, G, H und Supplementary Table 3 in (Hofmeier, Wertz et al. 2021), zweifaktorielle ANOVA, gefolgt von Tukey's multiplem Vergleichstest.

Zusammengefasst zeigten Probanden mit Tinnitus ohne Hyperakusis im Gegensatz zu Tinnitusprobanden mit Hyperakusis über mehrere Frequenzen signifikant verlängerte Latenzen der Welle V und eine signifikant reduzierte Amplitude der Welle V auf dem rechten Ohr bei 75 dB. Die Latenzen und Amplituden über auf dem linken Ohr sowie auf den weiteren Frequenzen sind ebenfalls verlängert respektive reduziert, dies ist jedoch nicht signifikant.

Bei Betrachtung des größeren Kollektivs in der publizierten Studie (Hofmeier, Wertz et al. 2021) ließen sich diese Ergebnisse reproduzieren. Abbildung 25 zeigt in Auszügen die Ergebnisse der Studie, siehe Figure 1, F, G, H in (Hofmeier, Wertz et al. 2021), zweifaktorielle ANOVA gefolgt von Tukey's Test für multiple Vergleiche.

3.3 Analyse der Cortisolwerte im Speichel von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis

Um einen Einblick zu bekommen, ob die differenziell veränderten psychoakustischen Antwortverhalten und akustisch evozierten Antwortverhalten zwischen den Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis möglicherweise auf unterschiedliche Stressantworten der Probanden zurückzuführen sind, wurde der Cortisolspiegel im Speichel der Probanden der einzelnen Gruppen analysiert. Hier wurde Cortisol im Speichel auf Basis der Studien von (Bigert, Bluhm et al. 2005, Lopez-Jornet, Zavattaro et al. 2019) bestimmt, siehe Kapitel 2.5.1. Die Probanden mussten Speichelproben zu drei verschiedenen Tageszeiten abgeben und die Cortisolwerte der einzelnen Gruppen wurden im Folgenden miteinander verglichen.

Es ließ sich in allen Gruppen eine breite Streuung der Cortisolwerte erkennen.

Die Messmethode erwies sich für Laborwerte $< 1,1 \mu\text{g/l}$ als nicht mehr empfindlich genug, weshalb die Ergebnisse bei der statistischen Auswertung nicht beachtet wurden.

Für 23 Uhr konnte in der Tinnitus-Gruppe nur eine Probe bestimmt und für die Auswertung genutzt werden, in der Tinnitus+Hyperakusisgruppe konnte für diese Uhrzeit keine Probe ausgewertet werden, da bei allen Proben ein Cortisolwert $< 1,1 \mu\text{g/l}$ angegeben wurde und somit statistisch nicht beachtet werden konnte.

In Abbildung 26 ist die Analyse der Cortisolwerte abgebildet. Der durchschnittliche Cortisolspiegels der Kontrollgruppe ($n = 21$) lag um 8 Uhr bei $5,26 \mu\text{g/l}$ (SD 2,43, Minimum $1,7 \mu\text{g/l}$, Maximum $11 \mu\text{g/l}$), um 16 Uhr ($n = 14$) bei $2,23 \mu\text{g/l}$ (SD 1,66, Minimum $1,1 \mu\text{g/l}$, Maximum $8,1 \mu\text{g/l}$), um 23 Uhr ($n = 7$) bei $3,23 \mu\text{g/l}$ (SD 2,16, Minimum $1,3 \mu\text{g/l}$, Maximum $7,8 \mu\text{g/l}$).

In der Tinnitusgruppe lag der durchschnittliche Cortisolspiegel um 8 Uhr ($n = 17$) bei $4,78 \mu\text{g/l}$ (SD 1,74, Minimum $3,1 \mu\text{g/l}$, Maximum $9,5 \mu\text{g/l}$), um 16 Uhr ($n = 8$) bei $2 \mu\text{g/l}$ (SD 0,77, Minimum $1,2 \mu\text{g/l}$, Maximum $3,5 \mu\text{g/l}$), um 23 Uhr ($n = 1$) bei $1,3 \mu\text{g/l}$ (SD 0, Minimum $1,3 \mu\text{g/l}$, Maximum $1,3 \mu\text{g/l}$).

In der Tinnitus+Hyperakusisgruppe lag der durchschnittliche Cortisolspiegel um 8 Uhr ($n = 8$) bei $5,71 \mu\text{g/l}$ (SD 2,41, Minimum $2,2 \mu\text{g/l}$, Maximum $9,6 \mu\text{g/l}$), um 16 Uhr ($n = 8$) bei $2,3 \mu\text{g/l}$ (SD 0,82, Minimum $1,3 \mu\text{g/l}$, Maximum $3,3 \mu\text{g/l}$) und um 23 Uhr konnten keine Proben verwertet werden.

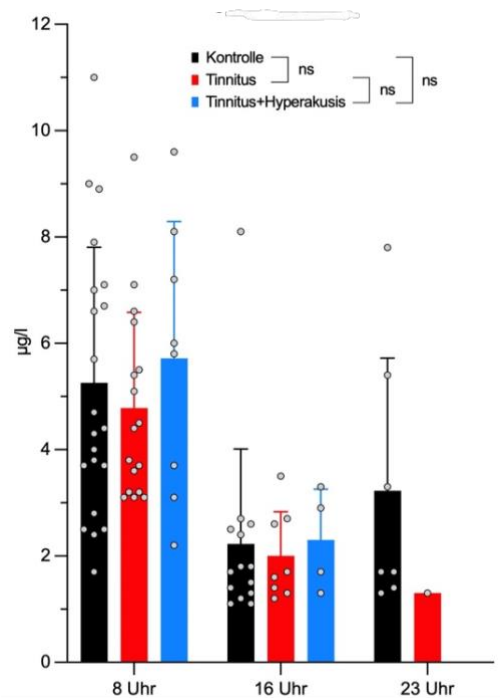


Abbildung 26 Cortisolspiegel im Speichel für die Kontrollgruppe, die Tinnitusgruppe und die Tinnitus+Hyperakusisgruppe zu drei verschiedenen Tageszeiten

Dargestellt in Abbildung 26 ist der Cortisolspiegel im Speichel für die Kontrollgruppe (schwarz), die Tinnitusgruppe (rot) und die Tinnitus+Hyperakusisgruppe (blau). Die einzelnen Cortisolwerte sind als Punkte dargestellt. Werte $< 1,1 \mu\text{g/l}$ konnten im Labor nicht quantifiziert werden und sind hier nicht mit aufgeführt.

Zusammengefasst ließen sich zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede im Cortisolspiegel darstellen (zweifaktorielle ANOVA, gefolgt von Tukey's-Test für multiple Vergleiche, $p > 0,05$). Die Tinnitus+Hyperakusisgruppe zeigte um 8 Uhr und um 16 Uhr leicht erhöhte Cortisolspiegel, diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Dies kann auch durch die kleine Gruppengröße und die breite Streuung innerhalb der Gruppen bedingt sein. Zu erkennen ist eine zirkadiane Rhythmik, insbesondere in der Tinnitusgruppe, ohne Signifikanz.

3.4 Tinnitus- und Hyperakusis-spezifische Biomarker in gering hörgeschädigten Probanden

In dieser Arbeit wurde versucht, Biomarker zu identifizieren, welche spezifisch für Tinnitus und Hyperakusis sein könnten. Zwischen Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis und Tinnitusprobanden mit Hyperakusis zeigen sich in den durchgeführten Fragebögen, dem Goebel-Hiller-Score und dem Hyperakusisinventar signifikante Unterschiede hinsichtlich einer Mehrbelastung bei zusätzlicher Hyperakusis. Mithilfe der Analyse von Reintonaudiometrie, Messung der Unbehaglichkeitsschwelle, Tympanometrie, Tinnitus-Bestimmung, Tinnitusfragebogen, Hyperakusisinventar, Feinstrukturanalyse mittels ABR und der Analyse von Cortisol im Speichel wurden Charakteristika identifiziert.

Die Hörschwelle zwischen Probanden mit Tinnitus und solchen mit zusätzlicher Hyperakusis unterschied sich nicht, siehe Abbildung 18, Abbildung 19 und Abbildung 20.

Ein signifikanter Unterschied fand sich in der Analyse der Unbehaglichkeitsschwelle zwischen den Probanden mit Tinnitus ohne Hyperakusis und Probanden mit Tinnitus und Hyperakusis, siehe Abbildung 22. Abbildung 24 zeigt, dass Tinnitusprobanden mit Hyperakusis erhöhte überschwellige Amplituden und verringerte Latenzen aufwiesen. Man kann hier von einer Erhöhung des ‚central gain‘ sprechen. Im Vergleich dazu liegt bei den Probanden ohne zusätzliche Hyperakusis eine Verringerung des ‚central gain‘ vor.

Die Analyse der Cortisolwerte im Speichel ergab keine signifikanten Ergebnisse, siehe Abbildung 26. Die Ergebnisse lassen erkennen, dass der Cortisolspiegel bei Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis tendenziell niedriger war als bei den Probanden, welche zusätzlich eine Hyperakusis hatten, jedoch ohne Signifikanz.

Auch in den durchgeführten Fragebögen, dem Goebel-Hiller-Score und dem Hyperakusisinventar, zeigten sich signifikante Unterschiede, was auf eine Mehrbelastung durch den Tinnitus schließen lässt, sobald eine zusätzliche Hyperakusis vorliegt, siehe Abbildung 9, Abbildung 11 und Abbildung 21.

Abbildung 27 zeigt ein Schaubild der in dieser Arbeit herausgearbeiteten Eigenschaften von Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis.

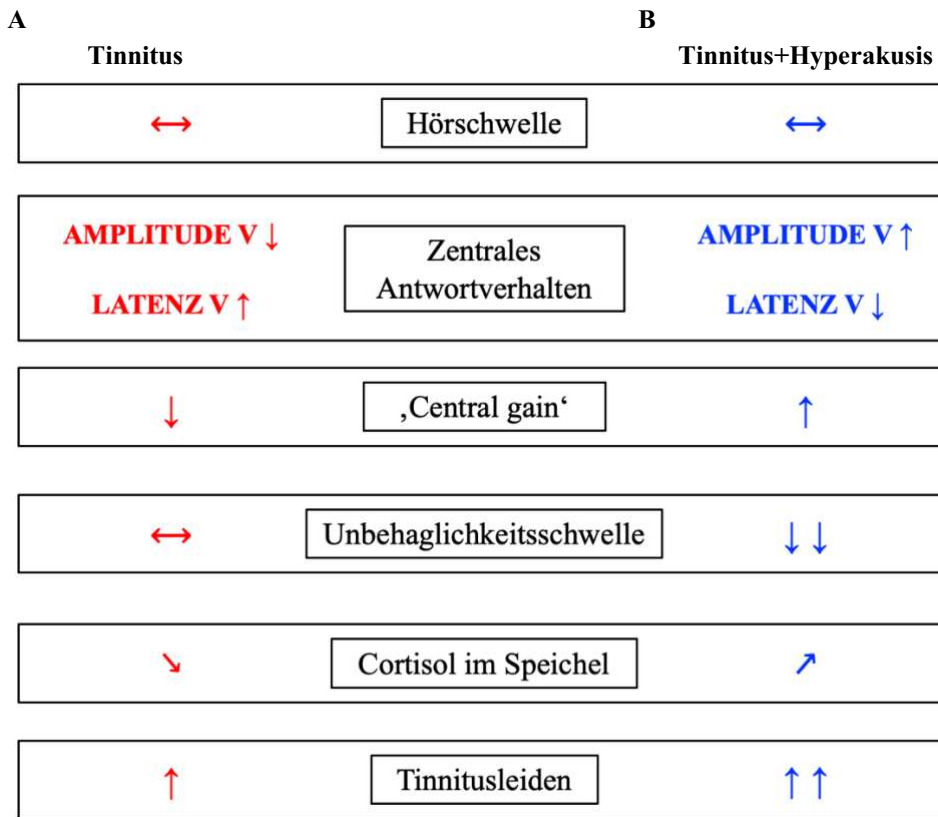


Abbildung 27 Tinnitus- und Hyperakusis-spezifische Biomarker in gering hörgeschädigten Probanden

Dargestellt in Abbildung 27 sind die in dieser Arbeit herausgearbeiteten für Tinnitus und Hyperakusis spezifischen Biomarker.

A zeigt die identifizierten Biomarker der Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis auf verschiedenen Ebenen

B zeigt die identifizierten Biomarker der Tinnitusprobanden mit Hyperakusis auf verschiedenen Ebenen

4 Diskussion

Bisher galt allgemein die Annahme, dass sich Tinnitus als neurophysiologisches Korrelat in einer Zunahme an zentraler Verstärkung äußert. Dies konnte in dieser Arbeit widerlegt werden. So konnten in der vorliegenden Arbeit funktionelle Biomarker identifiziert werden, die darauf hindeuten, dass Tinnitus mit und ohne Komorbidität Hyperakusis funktionell unterschieden werden kann, und sich das bisher beschriebene neuronale Korrelat von Tinnitus möglicherweise eher als ein Korrelat von Hyperakusis erweisen könnte. Die Ergebnisse aus dieser Arbeit werden im Folgenden diskutiert.

Diese Ergebnisse könnten zusammen mit anderen Ergebnissen der ‚Arbeitsgruppe Knipper‘ in Zukunft einen weiteren Ansatz für eine verbesserte Diagnostik und infolgedessen eine optimierte therapeutische Herangehensweise an Tinnitus und Hyperakusis darstellen. Das genaue Korrelat und die Kenntnis hierüber könnte wegweisend sein, ob es einer therapeutischen Unterdrückung oder einer Unterstützung der Hirnaktivität bedarf.

4.1 Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis unterscheiden sich nicht von Kontrollprobanden in der Hörschwelle und Mittelohrfunktion

In der vorliegenden Studie wurde in 32 Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis beobachtet, dass sich beide Gruppen weder in der Hörschwelle noch in der Mittelohrfunktion unterscheiden – ein Ergebnis, welches sich in einer größeren Kohortengruppe bestätigte (Hofmeier, Wolpert et al. 2018, Hofmeier, Wertz et al. 2021, Refat, Wertz et al. 2021).

Die rekrutierten Probanden konnten mithilfe des Tinnitusfragebogens (GHS) und dem Hyperakusisinventar (HKI) in Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis eingeteilt werden.

Es wurde in Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis im Vergleich zu Kontrollprobanden eine höhere Hörschwelle identifiziert, die Tinnitusgruppe untereinander zeigten keinen Unterschied in der Hörschwelle. Interessanterweise konnte dieser Befund, welcher mit einer Kohortengröße von 49 Probanden erstellt wurde, in der publizierten Studie, in welche Daten einer größeren Kohorte von $n = 93$, siehe (Hofmeier, Wertz et al. 2021), einfließen, nicht bestätigt werden. In der umfangreicheren Kohortengruppe wurden keine signifikanten Unterschiede in der Hörschwelle zwischen den Kontrollprobanden und den Tinnitusprobanden, unabhängig von der Hyperakusis, festgestellt. Dies zeigt die Relevanz größerer Stichproben zur Validierung der Befunde. Außerdem konnten frühere Ergebnisse bestätigt werden, die den Verlust von äußeren Haarzellen, die für die Hörschwelle verantwortlich sind, als Ursache für Tinnitus ausschließen (Lockwood, Salvi et al. 2002, Weisz, Hartmann et al. 2006, Saunders

2007, Roberts, Eggermont et al. 2010, Schaette und McAlpine 2011, Langers, de Kleine et al. 2012).

Wichtig ist in dem Zusammenhang, dass keine Differenz der Hörschwelle zwischen Tinnitus mit und ohne Hyperakusis identifiziert werden konnte, den Frequenzbereich der Hörmessung genauer zu beachten. So wurde in der vorliegenden Studie, ebenso in der publizierten Studie, die Hörschwelle von 0,125 bis 10 kHz in Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis identifiziert (Hofmeier, Wolpert et al. 2018, Refat, Wertz et al. 2021).

In der vorliegenden Studie gaben 6 von 10 Tinnitusprobanden mit Hyperakusis eine Tinnituslokalisation bei 6 kHz oder höher an, siehe Tabelle 6. Daher können wir nicht ausschließen, dass es möglicherweise Unterschiede in der Hörschwelle zwischen den einzelnen Gruppen im Frequenzbereich über 10 kHz gibt.

Die Reintonaudiometrie sollte in Zukunft in Hinblick darauf im Rahmen der Tinnitusgrundlagenforschung angepasst werden. So fand z.B. (Jafari, Baguley et al. 2022) einen Hinweis, wonach sich ein cochleärer Schaden erst im Frequenzbereich > 10 kHz bemerkbar macht.

Bei Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis zeigte sich eine in Tendenz eher beidseitig auftretende Tinnituswahrnehmung (58,82 % für die Tinnitusgruppe und 80 % für die Tinnitus+Hyperakusisgruppe). Wurde der Tinnitus auf einer Seite wahrgenommen, so ist dies vermehrt auf der linken Seite, siehe Tabelle 5 und Tabelle 6. Bereits in (Meikle und Griest 1992) ist von einem vermehrt linksseitig auftretenden Tinnitus die Rede. Die Autoren sprechen von einer durchschnittlichen Tinnitusfrequenz zwischen 3,5 und 8,5 kHz, somit liegen die Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis dieser Arbeit im Durchschnitt der Literatur.

(Refat, Wertz et al. 2021) konnten 2021 feststellen, dass Tinnitusprobanden, welche (noch) nicht die Kriterien für Hyperakusis erfüllten, einen umso höheren Score im Hyperakusisinventar (jedoch weiterhin unter dem ‚Cut-Off‘-Wert) erzielten je länger der Tinnitus anhielt. Dies lässt vermuten, dass Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis mit der Zeit und mit einem anhaltenden Tinnitus einige charakteristische Eigenschaften von Hyperakusis zusätzlich aufweisen könnten.

In der vorliegenden Studie konnte auch beobachtet werden, dass die Tympanometrie-Messungen in allen Probanden physiologische Tympanogramme zeigten, siehe Abbildung 16. Dies weist darauf hin, dass sich die Mittelohrfunktion zwischen Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis nicht unterscheidet.

Schließlich wurden in der vorliegenden Studie nicht-audiologische Kriterien zwischen Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis verglichen. Hierzu gehörte das Alter, die Händigkeit und das Geschlecht.

Die Geschlechterverteilung innerhalb der drei Gruppen bildet annähernd die durchschnittliche Verteilung in der Bevölkerung ab (Sha, Pepe et al. 2021, Pfeifer, Schmitz et al. 2022).

Während in der vorliegenden Studie ein höherer Anteil an Männern mit Tinnitus, und ein höherer Anteil von Frauen mit Tinnitus und Hyperakusis identifiziert wurde, konnte in der größeren Kohortengruppe der publizierten Studie in (Refat, Wertz et al. 2021) keine signifikante Korrelation mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Tinnitus mit und ohne Hyperakusis mit dem Geschlecht gefunden werden (Hofmeier, Wertz et al. 2021). Es bedarf ggf. einer noch größeren Stichprobengröße um eine Geschlechterunabhängigkeit von Tinnitus mit und ohne Hyperakusis völlig auszuschließen. So zeigen Beobachtungen von (Fabijanska, Rogowski et al. 1999, Khalfa, Dubal et al. 2002, de Magalhaes, Fukuda et al. 2003), dass Frauen im Allgemeinen empfindlicher auf Geräusche sind. Tatsächlich weisen auch andere Studien darauf hin, dass Hyperakusis und Tinnitus geschlechterabhängig auftreten können (Hellbrück 1983, de Magalhaes, Fukuda et al. 2003, Li, Qi et al. 2013).

Abschließend wurde in der vorliegenden Studie festgestellt, dass Tinnitusprobanden mit Hyperakusis eine stärkere Belastung durch Tinnitus aufwiesen. So erzielten Tinnitusprobanden mit Hyperakusis im Tinnitusfragebogen einen höheren Gesamtscore. Bei allen Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis lag eine leichte Tinnitusbelastung vor. Tinnitusprobanden mit Hyperakusis wiesen nur zu 60 % einen leichten Tinnitus auf, dagegen zeigten 40 % einen mittelgradigen oder sogar schweren Tinnitus (Goebel, Biesinger et al. 2005), siehe Abbildung 11. In den Unterdimensionen erreichten die Tinnitusprobanden mit Hyperakusis ebenfalls höhere Scores. Die einzelnen Scores der Unterdimensionen sind zum Teil positiv mit einem zusätzlichen Auftreten von Hyperakusis korreliert, dies ist jedoch nur in der Unterdimension ‚Penetranz des Tinnitus‘ signifikant. Aazh et al. (Aazh und Salvi 2019) postulierten, dass Tinnitus die Betroffenen stärker beeinträchtigt je höher die Tinnitusintensität ist. Diese Mehrbelastung ist jedoch am ehesten nicht auf die Tinnitusintensität zurückzuführen, wie unsere Ergebnisse bestätigten. Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Tinnitusintensität zwischen Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis festgestellt (siehe Tabelle 5 und Tabelle 6). Ein signifikanter Unterschied im erreichten Gesamtscore im Tinnitusfragebogen und in den Subscores ist am ehesten durch das zusätzliche Auftreten von Hyperakusis zu erklären, nicht aber durch die Tinnituslokalisation. Auch in der größeren Kohortengruppe wurde die höhere Belastung durch Tinnitus in der Gruppe mit Hyperakusis

bestätigt (Refat, Wertz et al. 2021). Die Mehrbelastung durch Tinnitus bei einem gleichzeitigen Vorhandensein von Hyperakusis konnte auch in (Jastreboff und Jastreboff 2000) gezeigt werden.

Insgesamt konnten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Korrelationen der einzelnen Unterdimensionen zur Mehrbelastung bei Tinnitusprobanden mit Hyperakusis identifiziert werden. Es sind in Zukunft Korrelationsanalysen mit größeren Stichproben nötig, um unter anderem den Effekt von möglichen Ausreißern in einer Kohorte zu schwächen.

In Abbildung 21 ist erkennbar, dass es einzelne Ausreißer gibt, welche die Korrelationsanalyse direkt beeinflussen. Mithilfe einer größeren Stichprobe könnte dieser Effekt geschwächt werden. Eine größere Stichprobe bewirkt auch eine bessere wissenschaftliche Aussagekraft der Daten.

4.2 Die Unbehaglichkeitsschwelle korreliert bei Tinnitusprobanden mit Hyperakusis nicht mit dem im Hyperakusisinventar erreichten Score

Die Lautstärkeempfindlichkeit wurde als Unbehaglichkeitsschwelle (Uncomfortable Loudness Level (ULL) oder Loudness Discomfort Level (LDL), wobei ULL präferiert wird (Altin, Sahin Kamisli et al. 2023)) bei allen Probanden im Rahmen der Reintonaudiometrie gemessen, siehe 2.4.2 und Abbildung 22.

In der Annahme, dass die Unbehaglichkeitsschwelle herabgesetzt ist, wenn die Probanden zusätzlich von einer Hyperakusis betroffen sind, wurde die Unbehaglichkeitsschwelle mit dem Hyperakusisinventar korreliert. Tinnitusprobanden mit Hyperakusis gaben erwartungsgemäß eine reduzierte Unbehaglichkeitsschwelle an. So findet sich in der vorliegenden Arbeit bei Tinnitusprobanden mit Hyperakusis auf beiden Ohren eine schwache bis mittlere (Cohen 1988) negative, jedoch nicht signifikante, Korrelation zwischen Unbehaglichkeitsschwelle und dem im Hyperakusisinventar erzielten Score, siehe Abbildung 23. Diese Korrelation deutet primär darauf hin, dass die Unbehaglichkeitsschwelle umso niedriger gemessen wird, je höher der im Hyperakusisinventar erreichte Score ist. Damit bestätigt sich die Annahme, dass die Bestimmung der Unbehaglichkeitsschwelle ein diagnostisches Mittel darstellen könnte, um Hyperakusis zu identifizieren, wie auch schon in (Fioretti, Tortorella et al. 2015, Bastos und Sanchez 2017) postuliert.

Ein signifikanter Unterschied der Unbehaglichkeitsschwelle ist zwischen Tinnitusprobanden mit Hyperakusis und Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis messbar, siehe Abbildung 22. In (Sherlock und Formby 2005) lag die Unbehaglichkeitsschwelle bei Kontrollprobanden mit ca. 100-105 dB SPL höher als in der vorliegenden Arbeit. Anari et al. konnten bei Probanden mit

Hyperakusis eine Unbehaglichkeitsschwelle von ca. 75-80 dB SPL feststellen (Anari, Axelsson et al. 1999). Nach (Altin, Sahin Kamisli et al. 2023) kann von Hyperakusis gesprochen werden, sollte die ULL in mindestens zwei Frequenzen auf < 90 dB herabgesetzt sein.

Trotz dieser Differenzen zeigt die vorliegende Studie Unbehaglichkeitsschwellen, die in den bisher in anderen Studien angegebenen Größenordnungen liegen, wie z.B. in (Goldstein und Shulman 1996, Anari, Axelsson et al. 1999). Leider gibt es bis heute keinen normierten Standardtest oder sogar Cut-Off-Wert, mit welchem eine Hyperakusis über die Kliniken hinweg akzeptiert und vor allem diagnostiziert werden kann. Dieser ist bis zum aktuellen Zeitpunkt abhängig vom genutzten Fragebogen.

In (Koops und van Dijk 2021) ist ein Cut-Off-Wert von 22 Punkten im Fragebogen der Grenzwert für Hyperakusis. Allerdings werden im dort verwendeten Hyperakusis Questionnaire 14 Items beurteilt. In der Arbeit von Yamada et al. ist der ‚Khalfa Hyperacusis Questionnaire‘ der Fragebogen der Wahl. Es wird von einer ausreichenden Aussagekraft dieses Fragebogens ausgegangen, um Hyperakusis zu klassifizieren (Yamada, Ishikawa et al. 2022).

In der hier vorliegenden Arbeit galt ein Grenzwert von 11 Punkten und es wurde lediglich ein 9-Item-Fragebogen genutzt. Sicherlich spielt hier auch das Land eine Rolle, in welchem die Diagnostik durchgeführt wurde. So handelt es sich bei dem in dieser Arbeit genutzten Hyperakusis Inventar um einen deutschsprachigen Fragebogen. Das Hyperakusis Questionnaire hingegen ist ein englischsprachiger Fragebogen. Es gibt bis dato keinen einheitlichen und weltweit standardisierten Fragebogen für die Diagnostik von Hyperakusis.

In der Vergangenheit wurde für die Diagnose von Hyperakusis ein Cut-Off-Wert der ULL von 77 dB vorgeschlagen (Aazh, Knipper et al. 2018). Jüngere Studien definieren hier weitere Subgruppen. Nach Aazh et al. 2018 liegt eine schwere Hyperakusis vor, sobald auf nur einem Ohr die Unbehaglichkeitsschwelle bei 30 dB oder niedriger liegt (Aazh, McFerran et al. 2018). In Fioretti et al. wird eine schwere Hyperakusis mit einer Unbehaglichkeitsschwelle von unter 65 dB nHL definiert. Eine milde Hyperakusis liegt vor, sobald die Unbehaglichkeitsschwelle zwischen 65-75 dB nHL liegt (Fioretti, Varakliotis et al. 2016).

Diese Einteilungen unterscheiden sich deutlich und sind auch aufgrund dessen nicht weit verbreitet. Erst in den letzten Jahren hat das wissenschaftliche Interesse an der Entität ‚Hyperakusis‘ zugenommen, da offenbar deutlich mehr Menschen an Hyperakusis leiden als bisher angenommen (Jacquemin, Cardon et al. 2022). Dies sollte Grund genug sein, die vorliegende Studie durch einen Vergleich von Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis mit Probanden zu vergleichen, die ausschließlich an Hyperakusis leiden. Hierbei könnte, wie in Vidal et al. 2022 vorgeschlagen, eine genau definierte

Unbehaglichkeitsschwelle in den einzelnen Subgruppen, bereits ein erstes diagnostisches Kriterium im Rahmen einer zukünftigen Therapiekontrolle einer isoliert auftretenden Hyperakusis darstellen (Vidal, Park et al. 2022).

In der Studie von (Sheldrake, Diehl et al. 2015) wurden ebenso wie in der vorliegenden Arbeit Reintöne genutzt, um die Unbehaglichkeitsschwelle zu identifizieren. Es wird vermutet, dass diese Reintonmessung die tatsächliche Lärmempfindlichkeit nur zu einem gewissen Grad reflektiert. In (Goldstein und Shulman 1996, Anari, Axelsson et al. 1999) wird gleichermaßen über die Verlässlichkeit der Messung der ULL gesprochen. Sie stellt ein sehr untersucherabhängiges Messinstrument dar.

In Zukunft sollte die Bestimmung der Unbehaglichkeitsschwelle versuchsweise mit alltäglichen Geräuschen durchgeführt werden, wie z.B. dem Bellen eines Hundes oder Babygeschrei (Anari, Axelsson et al. 1999). Alltagsgeräusche könnten im Allgemeinen passender sein, um eine Hyperakusis mit der Unbehaglichkeitsschwelle zu quantifizieren.

Auch wäre es in Zukunft möglicherweise empfehlenswerter, einheitliche Fragebögen mit einheitlichen Cut-Off-Werten in allen Kliniken in Deutschland – oder sogar weltweit – zu etablieren.

4.3 Tinnitusprobanden mit Hyperakusis unterscheiden sich von Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis in der Feinstrukturanalyse mittels ABR durch erhöhte überschwellige Amplituden und verringerte Latenzen

Für diese Arbeit wurden Probanden mit dem zusätzlichen Auftreten von Hyperakusis eingeschlossen, um in einem weiteren Ansatz Unterschiede und Gemeinsamkeiten zwischen Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis zu identifizieren. Während, wie oben beschrieben, zwischen Tinnitusprobanden mit und Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis keine Unterschiede in der Hörschwelle festgestellt werden konnten, konnten Unterschiede in der überschwelligen ABR in den Amplituden und Latenzen zwischen den Gruppen des kleinen Probandenkollektivs identifiziert werden, wie in Abbildung 24 und Abbildung 25 dokumentiert, und in (Hofmeier, Wertz et al. 2021) sowie (Refat, Wertz et al. 2021) publiziert. Dies zeigte sich vor allem im Bereich des Mittelhirns (Welle V – Lemnisculus lateralis/Colliculus inferior) siehe 2.4.8. Tinnitusprobanden mit Hyperakusis weisen die beschriebenen ABR-Antworten auch nach mehreren Jahren des Leidens auf (Refat, Wertz et al. 2021).

Allgemein wird angenommen, dass Tinnitus als Folge einer Deafferentierung entsteht. Darauf reagieren die aufsteigenden auditorischen Bahnen mit einer erhöhten zentralen 58

Spontanfeuerungsrate (Norena und Eggermont 2003, Weisz, Moratti et al. 2005, Roberts, Eggermont et al. 2010, Gilles, Schlee et al. 2016, Shore, Roberts et al. 2016). In vielen Tinnitus-Modellen wird davon ausgegangen, dass Tinnitus durch die erhöhte Spontanfeuerungsrate und nachfolgende zentrale Verstärkung des neuronalen Antwortverhaltens („central neural gain“) entsteht (Brozoski, Bauer et al. 2002, Schaette und McAlpine 2011, Yang, Weiner et al. 2011, Schaette und Kempner 2012, Sedley, Friston et al. 2016). Durch diese zentrale Verstärkung könnte es in ABR-Messungen zu erhöhten Amplituden und verkürzten Latenzen kommen. In der vorliegenden Studie konnten die postulierten Vermutungen in Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis nicht bestätigt werden, wohl aber in Tinnitusprobanden mit Hyperakusis nachgewiesen werden. So zeigten sich in Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis reduzierte Amplituden und verlängerte Latenzen, siehe Abbildung 24. In Übereinstimmung mit diesem Befund konnten auch in tierexperimentellen Studien im Tinnitus-Tierverhaltensmodell reduzierte späte ABR-Wellen mit verlängerten Latenzen identifiziert werden (Ruttiger, Singer et al. 2013, Mohrle, Hofmeier et al. 2019). Diese Befunde deuten darauf hin, dass Tinnitus ohne Hyperakusis möglicherweise in Mensch und Tier eher mit einem Verlust an zentraler Verstärkung („loss of central auditory gain“) einhergeht. Es wird diskutiert, dass bei Tinnitus möglicherweise über einen kritischen Verlust an Hörnervenfasern die zentrale evozierte und spontane Feuerungsrate in nachgeschalteten zentralen auditorischen Kerngebieten nicht mehr hinreichend neuronal verstärkt werden kann. Dadurch kann das interne Rauschen des Gehirns nicht hinlänglich unterdrückt werden, wodurch Tinnitus in dem Frequenzbereich der kritischen Deafferentierung entsteht (Knipper, Van Dijk et al. 2013, Knipper, van Dijk et al. 2020). Explizit wird bei diesem Prozess ein Zusammenhang zu speziellen Hörfasern, sogenannten „high-SR-fibers/hohe Spontanrate-Fasern“ vermutet. Diese Fasern sind für die schnelle Hörverarbeitung der aufsteigenden Hörbahn zuständig. Sie sind kritisch für eine zentrale Verstärkung neuronaler Signale durch „central neural gain“. Ein Verlust der Funktion dieser hochfeuernden, niedrighschwelligigen Hörfasern führt zu reduzierten und verspäteten ABR Wellen (Hofmeier, Wolpert et al. 2018, Mohrle, Hofmeier et al. 2019, Knipper, van Dijk et al. 2020, Hofmeier, Wertz et al. 2021). Relevante Reize können nicht mehr verstärkt werden, irrelevante Reize nicht mehr unterdrückt und werden somit als Tinnitus im betroffenen Frequenzbereich wahrgenommen (Knipper, Van Dijk et al. 2013, Knipper, van Dijk et al. 2020). Die Hypothese eines Verlustes der zentralen Verstärkung bei Tinnitus konnte in der Vergangenheit durch reduzierte akustisch evozierte fMRT-BOLD-Aktivitäten im auditorischen Cortex bestätigt werden (Hofmeier, Wolpert et al. 2018, Mohrle, Hofmeier et al. 2019).

In der vorliegenden Arbeit zeigten Tinnitusprobanden mit Hyperakusis im Vergleich zu Kontrollprobanden und Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis erhöhte und verkürzte ABR Wellen, siehe Abbildung 24.

Die vorliegenden Befunde sowie die Befunde der publizierten Studien in (Hofmeier, Wertz et al. 2021) sowie (Refat, Wertz et al. 2021) weisen also daraufhin hin, dass bisherige Interpretationen von Tinnitus, welche postulierten, dass Tinnitus durch ‚central neural gain‘ entsteht, Probandengruppen untersucht hatten, die Tinnitus mit der Komorbidität Hyperakusis aufwiesen. Da diese Studien jedoch nicht eindeutig zwischen Tinnitus mit und ohne Hyperakusis unterschieden, interpretierten sie einen Befund als neuronales Korrelat von Tinnitus, der möglicherweise eher typisch für eine Co-Morbidität mit Hyperakusis ist oder sogar das tatsächliche neuronale Korrelat von Hyperakusis darstellen könnte. Tinnitus ohne Hyperakusis, das zeigt die vorliegende Studie, wäre dementsprechend eher mit einem Verlust an ‚zentraler Verstärkung‘ erklärbar. In Zukunft sollte in weiteren klinischen Studien die Hirnstammaudiometrie bei Probanden durchgeführt werden, die nur unter Hyperakusis ohne Tinnitus leiden. Hiermit könnte überprüft werden, ob Hyperakusis allein auch zu verkürzten Latenzen und erhöhten Amplituden in der ABR führt und ob dies ein charakteristisches neuronales Korrelat von Hyperakusis darstellt.

Da der größte Teil der Probanden, welche sich mit Hyperakusis in der Praxis vorstellen, zusätzlich an Tinnitus leidet (Wong, Radziwon et al. 2020), könnte die Rekrutierung einer adäquaten Kohortengröße von Probanden mit einer alleinigen Hyperakusis eine Herausforderung darstellen.

4.4 Cortisolspiegel unterscheiden sich nicht zwischen Tinnitusprobanden mit Hyperakusis und Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis

Als eine der grundlegenden Ursachen in der Entstehung von Tinnitus wird Stress diskutiert. Das Stresshormon Cortisol gilt als einer der messbaren Parameter von Stress (Hebert und Lupien 2007, Hebert, Canlon et al. 2012, Mazurek, Haupt et al. 2012, Aydin und Searchfield 2019). Cortisol wird jedoch nicht nur in Stresssituationen ausgeschüttet, sondern folgt auch einer zirkadianen Rhythmik (Dickmeis 2009, Oster, Challet et al. 2017). ‚Zirkadian‘ kommt aus dem Lateinischen und bedeutet übersetzt ‚tagesrhythmisch‘.

Unter physiologischen Bedingungen haben Menschen einen 24-stündigen Rhythmus, in dem das Minimum der pulsatilen Cortisol-Ausschüttung um Mitternacht herum liegt mit einem langsamen Anstieg in Richtung des frühen Morgens in der Transitionsphase zwischen Schlaf- und Wachzustand (Oster, Challet et al. 2017).

Eine solche zirkadiane Rhythmik konnte auch bei den Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis abgebildet werden. Die Kontrollprobanden jedoch zeigten in dieser Arbeit zum Abend hin wieder ansteigende Cortisolwerte, was nicht dem zirkadianen Rhythmus entspricht. Die Tinnitusprobanden mit Hyperakusis zeigten im Vergleich zu den Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis insgesamt höhere Cortisolwerte. Diese vermehrte (Stress)Belastung kann auch in einem – im Tinnitusfragebogen erfassten – erhöhten Leidensdruck der Tinnitusprobanden mit Hyperakusis im Alltag gezeigt werden, siehe Abbildung 11. Ähnliche Ergebnisse konnten auch in verschiedenen Studien gezeigt werden (Schecklmann, Landgrebe et al. 2014, Refat, Wertz et al. 2021, Jafari, Copps et al. 2022).

In (Hebert, Paiement et al. 2004) mussten Probanden pro Tag fünf Speichelproben zu fünf festgelegten Tageszeiten entgegengenommen und dies über einen Zeitraum von drei Tagen. In dieser Arbeit wurden von jedem Proband nur an einem einzelnen Tag zu drei verschiedenen Tageszeiten Speichelproben analysiert. Dies könnte Einfluss auf die geringe Aussagekraft und die starken Schwankungen der Cortisolmessungen haben.

In Zukunft sollte in zukünftigen Studien zum Einfluss von Stress auf Tinnitus ein deutlich längerer Zeitraum gewählt werden, in welchem in höherer Frequenz Speichelproben von den Probanden gesammelt werden. Die Stichprobengrößen mit $n = 10$ in der Tinnitus+Hyperakusisgruppe und $n = 17$ in der Tinnitusgruppe sind zu klein für signifikante Ergebnisse. In der publizierten Studie von (Refat, Wertz et al. 2021) mit einer größeren Stichprobengröße konnte jedoch auch kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen zu den verschiedenen Tageszeiten festgestellt werden (Hofmeier, Wertz et al. 2021). Insofern sollten weitaus größere Stichprobengrößen gewählt werden.

In (Hebert und Lupien 2007, Hebert und Lupien 2009) hingegen konnten niedrigere Cortisolwerte in Tinnitusprobanden verglichen mit Kontrollprobanden festgestellt werden. Dies gilt es in Zukunft mit einem größeren Probandenkollektiv zu validieren. Zusätzlich dazu sollten Probanden mit alleiniger Hyperakusis ohne das zeitgleiche Auftreten von Tinnitus mit Tinnitusprobanden mit und ohne Hyperakusis verglichen werden. Es könnte somit festgestellt werden, ob die in dieser Arbeit und in der publizierten Studie festgestellten erhöhten Cortisolwerte der Probanden mit Tinnitus und Hyperakusis möglicherweise mit der Komorbidität Hyperakusis zu erklären sind (Hofmeier, Wertz et al. 2021).

5 Zusammenfassung

Tinnitus – umschrieben als Wahrnehmung eines heterogenen Geräusches ohne externe Ursache – betrifft zwischen 8 und 30 % der Bevölkerung. Damit ist Tinnitus ein Beschwerdebild mit hoher Prävalenz. Bis heute sind die pathophysiologischen Ursachen von Tinnitus nicht vollständig geklärt. Daraus resultiert ein immer noch mangelhafter Therapieansatz, wodurch Tinnitus zu einem Symptom wird, was die Betroffenen erheblich in ihrem Alltag einschränkt und die Lebensqualität mindert. Viele Modelle der Tinnituserstehung werden grundsätzlich diskutiert. Die Mehrheit der Literatur geht davon aus, dass Tinnitus aufgrund eines peripheren Schadens von Hörfasern, Deafferentierung/Synaptopathie, entsteht. Auf diesen Schaden wird mit einer erhöhten Spontanfeuerungsrate reagiert. Ein weit verbreiteter Ansatz ist die Theorie, dass auf die Spontanfeuerungsrate ein ‚central neural gain‘ folgt, welches zur kortikalen Aktivität und konsekutiver Tinnituswahrnehmung führt.

Andere Studien – unter anderem die Studien aus unserer Arbeitsgruppe – vertreten die Theorie eines Verlustes dieses ‚central neural gain‘. Das verminderte zentrale Antwortverhalten und damit einhergehendes Rauschen führt in dieser Theorie zu Tinnitus.

In dieser Studie wurde mithilfe der Analyse von Reintonaudiometrie, Messung der Unbehaglichkeitsschwelle, Tympanometrie, Tinnitus-Bestimmung, Tinnitusfragebogen, Hyperakusisinventar, Feinstrukturanalyse mittels ABR und der Analyse von Cortisol im Speichel versucht, Tinnitus- und Hyperakusisspezifische Merkmale zu identifizieren, aber vor allem Unterschiede herauszufiltern. Möglicherweise stellt die Komorbidität Hyperakusis den limitierenden Faktor dar, aufgrund dessen die genauen pathophysiologischen Ursachen von Tinnitus weiterhin kontrovers diskutiert werden.

Studieninteressierte Probanden wurden ausgeschlossen, sobald ein Hörverlust in einer einzelnen Frequenz > 40 dB vorlag. Zusätzlich dazu galten neurologische Erkrankungen, Erkrankungen des Ohrapparates etc. als Ausschlusskriterien.

Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis zeigten im Vergleich zu denen mit Hyperakusis keine signifikanten Unterschiede in der Hörschwelle, deren Reduzierung einer der wichtigsten Risikofaktoren in der Entstehung von Tinnitus ist. Ein Hörverlust ist somit für keine der beiden Entitäten ein charakteristisches Merkmal. Es konnte gezeigt werden, dass sich der Score des Hyperakusisinventars sowie der Score des Tinnitusfragebogens signifikant unterschieden, sobald zusätzlich Hyperakusis angegeben wurde. In den Unterdimensionen ‚Emotionale Belastung‘, ‚Kognitive Einschränkung‘ und ‚Penetranz des Tinnitus‘ des Tinnitusfragebogens wurde eine signifikant höhere Belastung innerhalb der Tinnitusprobanden mit Hyperakusis angegeben.

Tinnitusprobanden ohne Hyperakusis zeigten reduzierte und verzögerte überschwellige ABR-Antworten, wohingegen Tinnitusprobanden mit Hyperakusis im Gegensatz dazu erhöhte Amplituden und verkürzte Latenzen in der BERA zeigten, signifikant in den Wellen V und III.

Zusammenfassend kann bereits in einer Studie mit einer kleineren Stichprobengröße, wie in dieser Arbeit vorliegend, nicht nur die Annahme unterstützt werden, dass Tinnitus nicht mit einer zentralen neuronalen Verstärkung einhergeht, sondern auch gezeigt werden, dass dieser Mechanismus, welcher als Korrelat von Tinnitus angenommen wird, am ehesten Hyperakusis zugeschrieben werden kann und kein eindeutiges Tinnitusmerkmal ist.

Literaturverzeichnis

- Aazh, H., M. Knipper, A. A. Danesh, A. E. Cavanna, L. Andersson, J. Paulin, M. Schecklmann, M. Heinonen-Guzejev and B. C. J. Moore (2018). "Insights from the third international conference on hyperacusis: causes, evaluation, diagnosis, and treatment." Noise Health **20**(95): 162-170.
- Aazh, H., D. McFerran and B. C. J. Moore (2018). "Uncomfortable loudness levels among children and adolescents seeking help for tinnitus and/or hyperacusis." International Journal of Audiology **57**(8): 618-623.
- Aazh, H., D. McFerran, R. Salvi, D. Prasher, M. Jastreboff and P. Jastreboff (2014). "Insights from the First International Conference on Hyperacusis: causes, evaluation, diagnosis and treatment." Noise Health **16**(69): 123-126.
- Aazh, H. and R. Salvi (2019). "The Relationship between Severity of Hearing Loss and Subjective Tinnitus Loudness among Patients Seen in a Specialist Tinnitus and Hyperacusis Therapy Clinic in UK." J Am Acad Audiol **30**(8): 712-719.
- Altin, B., G. I. Sahin Kamisli and S. Aksoy (2023). "Validity and reliability study of the Khalifa's hyperacusis questionnaire with using ULL in tinnitus patients." Eur Arch Otorhinolaryngol **280**(3): 1485-1492.
- Anari, M., A. Axelsson, A. Eliasson and L. Magnusson (1999). "Hypersensitivity to sound--questionnaire data, audiometry and classification." Scand Audiol **28**(4): 219-230.
- Axelsson, A. and A. Ringdahl (1989). "Tinnitus--a study of its prevalence and characteristics." Br J Audiol **23**(1): 53-62.
- Aydin, N. and G. D. Searchfield (2019). "Changes in tinnitus and physiological biomarkers of stress in response to short-term broadband noise and sounds of nature." Complement Ther Med **46**: 62-68.
- Baguley, D., D. McFerran and D. Hall (2013). "Tinnitus." Lancet **382**(9904): 1600-1607.
- Baguley, D. M. (2003). "Hyperacusis." J R Soc Med **96**(12): 582-585.
- Baguley, D. M., C. Caimino, A. Gilles and L. Jacquemin (2022). "The International Vocabulary of Tinnitus." Front Neurosci **16**: 887592.
- Baguley, D. M. and D. J. Hoare (2018). "Hyperacusis: major research questions." HNO **66**(5): 358-363.
- Baguley, D. M. and D. J. McFerran (2002). "Current perspectives on tinnitus." Arch Dis Child **86**(3): 141-143.
- Bastos, S. and T. G. Sanchez (2017). "Validation of the Portuguese Version of Hyperacusis Questionnaire and Comparison of Diagnostic Skills with Loudness Discomfort Levels." Otolaryngol Res Rev **1**(1): 49-54.
- Bhatt, J. M., H. W. Lin and N. Bhattacharyya (2016). "Prevalence, Severity, Exposures, and Treatment Patterns of Tinnitus in the United States." JAMA Otolaryngol Head Neck Surg **142**(10): 959-965.
- Bigert, C., G. Bluhm and T. Theorell (2005). "Saliva cortisol--a new approach in noise research to study stress effects." Int J Hyg Environ Health **208**(3): 227-230.
- Bredfeldt, R. C. (1991). "An introduction to tympanometry." Am Fam Physician **44**(6): 2113-2118.
- Brozski, T., C. Bauer and D. Caspary (2002). "Elevated fusiform cell activity in the dorsal cochlear nucleus of chinchillas with psychophysical evidence of tinnitus." Journal of Neuroscience **22**(6): 2383-2390.
- Cederroth, C. R. and W. Schlee (2022). "Editorial: Sex and Gender Differences in Tinnitus." Front Neurosci **16**: 844267.
- Chen, Y. C., X. Li, L. Liu, J. Wang, C. Q. Lu, M. Yang, Y. Jiao, F. C. Zang, K. Radziwon, G. D. Chen, W. Sun, V. P. Krishnan Muthaiah, R. Salvi and G. J. Teng (2015). "Tinnitus

- and hyperacusis involve hyperactivity and enhanced connectivity in auditory-limbic-arousal-cerebellar network." Elife **4**: e06576.
- Cohen, J. (1988). Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, N.J., L. Erlbaum Associates.
- de Magalhaes, S. L., Y. Fukuda, R. I. Liriano, F. A. Chami, F. Barros and F. L. Diniz (2003). "Relation of hyperacusis in sensorineural tinnitus patients with normal audiological assessment." Int Tinnitus J **9**(2): 79-83.
- de Magalhaes, S. L. B., Y. Fukuda, R. I. G. Liriano, F. A. I. Chami, F. Barros and F. L. Diniz (2003). "Relation of hyperacusis in sensorineural tinnitus patients with normal audiological assessment." International Tinnitus Journal **9**(2): 79-83.
- Demeester, K., A. van Wieringen, J. J. Hendrickx, V. Topsakal, E. Fransen, L. Van Laer, D. De Ridder, G. Van Camp and P. Van de Heyning (2007). "Prevalence of tinnitus and audiometric shape." B-ent **3 Suppl 7**: 37-49.
- Dickmeis, T. (2009). "Glucocorticoids and the circadian clock." J Endocrinol **200**(1): 3-22.
- Edvall, N. K., G. Mehraei, M. Claeson, A. Lazar, J. Bulla, C. Leineweber, I. Uhlén, B. Canlon and C. R. Cederroth (2022). "Alterations in auditory brain stem response distinguish occasional and constant tinnitus." The Journal of Clinical Investigation **132**(5).
- Eggermont, J. J. (2019). "Auditory brainstem response." Handb Clin Neurol **160**: 451-464.
- Eggermont, J. J. and L. E. Roberts (2004). "The neuroscience of tinnitus." Trends Neurosci **27**(11): 676-682.
- Eggermont, J. J. and L. E. Roberts (2012). "The neuroscience of tinnitus: understanding abnormal and normal auditory perception." Front Syst Neurosci **6**: 53.
- Elder, C. J., R. F. Harrison, A. S. Cross, R. Vilela, B. G. Keevil, N. P. Wright and R. J. Ross (2018). "Use of salivary cortisol and cortisone in the high- and low-dose synacthen test." Clinical endocrinology **88**(6): 772-778.
- Fabijanska, A., M. Rogowski, G. Bartnik and H. Skarzynski (1999). Epidemiology of tinnitus and hyperacusis in Poland. Proceedings of the sixth international tinnitus seminar, Citeseer.
- Fabijanska, A., M. Rogowski, G. Bartnik and H. Skarzynski (1999). Epidemiology of tinnitus and hyperacusis in Poland. Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar. J. W. P. Hazell. London, U.K.: Tinnitus Centre.
- Fackrell, K., C. Fearnley, D. J. Hoare and M. Sereda (2015). "Hyperacusis Questionnaire as a Tool for Measuring Hypersensitivity to Sound in a Tinnitus Research Population." Biomed Res Int **2015**: 290425.
- Fioretti, A., F. Tortorella, F. Masedu, M. Valenti, M. Fusetti and S. Pavaci (2015). "Validity of the Italian version of Khalfa's questionnaire on hyperacusis." Acta Otorhinolaryngol Ital **35**(2): 110-115.
- Fioretti, A. B., T. Varakliotis, O. Poli, M. Cantagallo and A. Eibenstein (2016). "Severe Hyperacusis, Photophobia, and Skin Hypersensitivity." Case Rep Otolaryngol **2016**: 2570107.
- Fischer, A. (2013). "Hyperakusis: Neues Screening-Instrument vorgestellt." HNO Nachrichten **43**(3): 38-38.
- Gilles, A., W. Schlee, S. Rabau, K. Wouters, E. Fransen and P. Van de Heyning (2016). "Decreased Speech-In-Noise Understanding in Young Adults with Tinnitus." Front Neurosci **10**: 288.
- Goebel, G., B. Anke, J. Schöffel and L. Bläsing (2013). Das Hyperakusis-Inventar (HKI): Ein valides Screeninginstrument zur Erfassung der Hyperakusisbelastung unter Berücksichtigung von Phonophobie, Rekrutment und Schwerhörigkeit. 84. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. K.-u. H.-C. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Nürnberg.

- Goebel, G., E. Biesinger, W. Hiller and K. Greimel (2005). Der Schweregrad des Tinnitus. HNO Praxis heute. E. Biesinger and H. Iro. Berlin Heidelberg, Springer. **25**.
- Goebel, G. and W. Hiller (1994). "Tinnitus-Fragebogen (TF). Standardinstrument zur Graduierung des Tinnituschweregrades. Erbegebnisse einer Multicenterstudie mit dem Tinnitus-Fragebogen (TF)." HNO. Hals-, Nasen-, Ohrenärzte **42**(3): 166-172.
- Goebel, G. and W. Hiller (1994). "Tinnitus-Fragebogen (TF). Standardinstrument zur Graduierung des Tinnituschweregrades. Erbegebnisse einer Multicenterstudie mit dem Tinnitus-Fragebogen (TF)." HNO. Hals-, Nasen-, Ohrenärzte **42**(3): 166.172.
- Goldstein, B. and A. Shulman (1996). "Tinnitus - Hyperacusis and the Loudness Discomfort Level Test - A Preliminary Report." Int Tinnitus J **2**: 83-89.
- Haile, L. M., K. Kamenov, P. S. Briant, A. U. Orji, J. D. Steinmetz and e. al. (2021). "Hearing loss prevalence and years lived with disability, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019." The Lancet **397**(10278): 996-1009.
- Hebert, S., B. Canlon and D. Hasson (2012). "Emotional exhaustion as a predictor of tinnitus." Psychother Psychosom **81**(5): 324-326.
- Hebert, S. and S. J. Lupien (2007). "The sound of stress: blunted cortisol reactivity to psychosocial stress in tinnitus sufferers." Neurosci Lett **411**(2): 138-142.
- Hebert, S. and S. J. Lupien (2009). "Salivary cortisol levels, subjective stress, and tinnitus intensity in tinnitus sufferers during noise exposure in the laboratory." Int J Hyg Environ Health **212**(1): 37-44.
- Hebert, S., P. Paiement and S. J. Lupien (2004). "A physiological correlate for the intolerance to both internal and external sounds." Hear Res **190**(1-2): 1-9.
- Hellbrück, J. (1983). "[Sex specific differences in loudness perception--reality or artefact?]." Z Exp Angew Psychol **30**(3): 387-399.
- Hofmeier, B. (2021). Identification of functional biomarkers for tinnitus and tinnitus+hyperacusis in humans, Eberhard Karls Universität Tübingen.
- Hofmeier, B., J. Wertz, F. Refat, P. Hinrichs, J. Saemisch, W. Singer, L. Ruttiger, U. Klose, M. Knipper and S. Wolpert (2021). "Functional biomarkers that distinguish between tinnitus with and without hyperacusis." Clin Transl Med **11**(5): e378.
- Hofmeier, B., S. Wolpert, E. S. Aldamer, M. Walter, J. Thiericke, C. Braun, D. Zelle, L. Ruttiger, U. Klose and M. Knipper (2018). "Reduced sound-evoked and resting-state BOLD fMRI connectivity in tinnitus." Neuroimage Clin **20**: 637-649.
- Hoth, S. (2016). "[The Freiburg speech intelligibility test : A pillar of speech audiometry in German-speaking countries]." HNO **64**(8): 540-548.
- Jacquemin, L., E. Cardon, S. Michiels, T. Luyten, A. Van der Wal, W. De Hertogh, O. M. Vanderveken, P. Van de Heyning, M. J. W. Lammers, V. Van Rompaey and A. Gilles (2022). "Hyperacusis: demographic, audiological, and clinical characteristics of patients at the ENT department." Eur Arch Otorhinolaryngol.
- Jafari, Z., D. Baguley, B. E. Kolb and M. H. Mohajerani (2022). "A Systematic Review and Meta-Analysis of Extended High-Frequency Hearing Thresholds in Tinnitus With a Normal Audiogram." Ear Hear.
- Jafari, Z., T. Copps, G. Hole, F. Nyatepe-Coo, B. E. Kolb and M. H. Mohajerani (2022). "Tinnitus, sound intolerance, and mental health: the role of long-term occupational noise exposure." Eur Arch Otorhinolaryngol.
- Janssen, T. (2000). "Schwellennahe und überschwellige Schallverarbeitung des Innenohres, Teil I: Physiologie und Pathophysiologie." Z Audiol **39**(4): 100-117.
- Jastreboff, P. (2004). The Neurophysiological Model of Tinnitus: 96-107.
- Jastreboff, P. and M. Jastreboff (2004). Decreased Sound Tolerance. Tinnitus: Theory and Management. J. B. Snow, BC Decker: 8-15.

- Jastreboff, P. J. and M. M. Jastreboff (2000). "Tinnitus Retraining Therapy (TRT) as a method for treatment of tinnitus and hyperacusis patients." J Am Acad Audiol **11**(3): 162-177.
- Joo, J. W., Y. J. Jeong, M. S. Han, Y. S. Chang, Y. C. Rah and J. Choi (2020). "Analysis of Auditory Brainstem Response Change, according to Tinnitus Duration, in Patients with Tinnitus with Normal Hearing." J Int Adv Otol **16**(2): 190-196.
- Jüris, L., G. Andersson, H. C. Larsen and L. Ekselius (2013). "Psychiatric comorbidity and personality traits in patients with hyperacusis." International Journal of Audiology **52**(4): 230-235.
- Khalifa, S., S. Dubal, E. Veillet, F. Perez-Diaz, R. Jouvent and L. Collet (2002). "Psychometric normalization of a hyperacusis questionnaire." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **64**(6): 436-442.
- Khalifa, S., S. Dubal, E. Veillet, F. Perez-Diaz, R. Jouvent and L. Collet (2002). "Psychometric normalization of a hyperacusis questionnaire." Orl **64**(6): 436-442.
- Klem, G. H., H. O. Luders, H. H. Jasper and C. Elger (1999). "The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology." Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl **52**: 3-6.
- Knipper, M., P. Van Dijk, I. Nunes, L. Ruttiger and U. Zimmermann (2013). "Advances in the neurobiology of hearing disorders: recent developments regarding the basis of tinnitus and hyperacusis." Prog Neurobiol **111**: 17-33.
- Knipper, M., P. van Dijk, H. Schulze, B. Mazurek, P. Krauss, V. Scheper, A. Warnecke, W. Schlee, K. Schwabe, W. Singer, C. Braun, P. H. Delano, A. J. Fallgatter, A. C. Ehlis, G. D. Searchfield, M. H. J. Munk, D. M. Baguley and L. Ruttiger (2020). "The Neural Bases of Tinnitus: Lessons from Deafness and Cochlear Implants." J Neurosci **40**(38): 7190-7202.
- Knudson, I. M. and J. R. Melcher (2016). "Elevated Acoustic Startle Responses in Humans: Relationship to Reduced Loudness Discomfort Level, but not Self-Report of Hyperacusis." J Assoc Res Otolaryngol **17**(3): 223-235.
- Koops, E. A. and P. van Dijk (2021). "Hyperacusis in tinnitus patients relates to enlarged subcortical and cortical responses to sound except at the tinnitus frequency." Hear Res **401**: 108158.
- Langers, D. R., E. de Kleine and P. van Dijk (2012). "Tinnitus does not require macroscopic tonotopic map reorganization." Front Syst Neurosci **6**: 2.
- Langguth, B., T. Kleinjung, B. Fischer, G. Hajak, P. Eichhammer and P. G. Sand (2007). "Tinnitus severity, depression, and the big five personality traits." Prog Brain Res **166**: 221-225.
- Langguth, B., M. Landgrebe, T. Kleinjung, G. P. Sand and G. Hajak (2011). "Tinnitus and depression." World J Biol Psychiatry **12**(7): 489-500.
- Levine, R. A. and Y. Oron (2015). "Tinnitus." Handb Clin Neurol **129**: 409-431.
- Li, Z., M. Qi and X. Zeng (2013). "[Study on gender difference of tinnitus in medical staff]." Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi **27**(10): 465-467, 472.
- Lockwood, A. H., R. J. Salvi and R. F. Burkard (2002). "Tinnitus." N Engl J Med **347**(12): 904-910.
- Lopez-Jornet, P., E. Zavattaro, H. R. Mozaffari, M. Ramezani and M. Sadeghi (2019). "Evaluation of the Salivary Level of Cortisol in Patients with Oral Lichen Planus: A Meta-Analysis." Medicina (Kaunas) **55**(5).
- Mazurek, B., H. Haupt, H. Olze and A. J. Szczepek (2012). "Stress and tinnitus-from bedside to bench and back." Front Syst Neurosci **6**: 47.
- Mazurek, B., A. J. Szczepek and S. Hebert (2015). "Stress and tinnitus." Hno **63**(4): 258-265.
- McCormack, A., M. Edmondson-Jones, S. Somerset and D. Hall (2016). "A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity." Hear Res **337**: 70-79.

- McKenna, L., R. S. Hallam and R. Hinchcliffe (1991). "The prevalence of psychological disturbance in neurotology outpatients." Clin Otolaryngol Allied Sci **16**(5): 452-456.
- Meikle, M. and S. Griest (1992). "Asymmetry in tinnitus perceptions. Factors that may account for the higher prevalence of left-sided tinnitus." Tinnitus **91**: 231-237.
- Melcher, J. R. and N. Y. S. Kiang (1996). "Generators of the brainstem auditory evoked potential in cat III: identified cell populations." Hearing Research **93**(1): 52-71.
- Mohrle, D., B. Hofmeier, M. Amend, S. Wolpert, K. Ni, D. Bing, U. Klose, B. Pichler, M. Knipper and L. Ruttiger (2019). "Enhanced Central Neural Gain Compensates Acoustic Trauma-induced Cochlear Impairment, but Unlikely Correlates with Tinnitus and Hyperacusis." Neuroscience **407**: 146-169.
- Møller, A. R., P. J. Jannetta and H. D. Jho (1994). "Click-evoked responses from the cochlear nucleus: a study in human." Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section **92**(3): 215-224.
- Nelting, M. and N. K. Finlayson (2004). Geräuschüberempfindlichkeits-Fragebogen: GÜF: Manual, Hogrefe.
- Norena, A. J. (2015). "Revisiting the cochlear and central mechanisms of tinnitus and therapeutic approaches." Audiol Neurootol **20 Suppl 1**: 53-59.
- Norena, A. J. and J. J. Eggermont (2003). "Neural correlates of an auditory afterimage in primary auditory cortex." J Assoc Res Otolaryngol **4**(3): 312-328.
- Noreña, A. J. and B. J. Farley (2013). "Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization." Hearing Research **295**: 161-171.
- Onusko, E. (2004). "Tympanometry." Am Fam Physician **70**(9): 1713-1720.
- Oster, H., E. Challet, V. Ott, E. Arvat, E. R. de Kloet, D. J. Dijk, S. Lightman, A. Vgontzas and E. Van Cauter (2017). "The Functional and Clinical Significance of the 24-Hour Rhythm of Circulating Glucocorticoids." Endocr Rev **38**(1): 3-45.
- Pfeifer, L. S., J. Schmitz, M. Papadatou-Pastou, J. Peterburs, S. Paracchini and S. Ocklenburg (2022). "Handedness in twins: meta-analyses." BMC Psychol **10**(1): 11.
- Picton, T. (2011). "Auditory brainstem responses: peaks along the way." Human auditory evoked potentials: 213-245.
- Ralli, M., R. J. Salvi, A. Greco, R. Turchetta, A. De Virgilio, G. Altissimi, G. Attanasio, G. Cianfrone and M. de Vincentiis (2017). "Characteristics of somatic tinnitus patients with and without hyperacusis." PLoS One **12**(11): e0188255.
- Refat, F., J. Wertz, P. Hinrichs, U. Klose, H. Samy, R. M. Abdelkader, J. Saemisch, B. Hofmeier, W. Singer, L. Ruttiger, M. Knipper and S. Wolpert (2021). "Co-occurrence of Hyperacusis Accelerates With Tinnitus Burden Over Time and Requires Medical Care." Front Neurol **12**: 627522.
- Ren, J., T. Xu, T. Xiang, J. M. Pu, L. Liu, Y. Xiao and D. Lai (2021). "Prevalence of Hyperacusis in the General and Special Populations: A Scoping Review." Front Neurol **12**: 706555.
- Roberts, L. E., J. J. Eggermont, D. M. Caspary, S. E. Shore, J. R. Melcher and J. A. Kaltenbach (2010). "Ringing ears: the neuroscience of tinnitus." J Neurosci **30**(45): 14972-14979.
- Rosing, S. N., J. H. Schmidt, N. Wedderkopp and D. M. Baguley (2016). "Prevalence of tinnitus and hyperacusis in children and adolescents: a systematic review." BMJ Open **6**(6): e010596.
- Rüttiger, L., W. Singer, R. Panford-Walsh, M. Matsumoto, S. C. Lee, A. Zuccotti, U. Zimmermann, M. Jaumann, K. Rohbock and H. Xiong (2013). "The reduced cochlear output and the failure to adapt the central auditory response causes tinnitus in noise exposed rats." PloS one **8**(3).
- Ruttiger, L., W. Singer, R. Panford-Walsh, M. Matsumoto, S. C. Lee, A. Zuccotti, U. Zimmermann, M. Jaumann, K. Rohbock, H. Xiong and M. Knipper (2013). "The

- reduced cochlear output and the failure to adapt the central auditory response causes tinnitus in noise exposed rats." PLoS One **8**(3): e57247.
- Ruttiger, L., U. Zimmermann and M. Knipper (2017). "Biomarkers for Hearing Dysfunction: Facts and Outlook." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **79**(1-2): 93-111.
- Sammeth, C. A., D. A. Preves and W. T. Brandy (2000). "Hyperacusis: case studies and evaluation of electronic loudness suppression devices as a treatment approach." Scand Audiol **29**(1): 28-36.
- Saunders, J. C. (2007). "The role of central nervous system plasticity in tinnitus." J Commun Disord **40**(4): 313-334.
- Schaette, R. and R. Kempster (2012). "Computational models of neurophysiological correlates of tinnitus." Front Syst Neurosci **6**: 34.
- Schaette, R. and D. McAlpine (2011). "Tinnitus with a normal audiogram: physiological evidence for hidden hearing loss and computational model." J Neurosci **31**(38): 13452-13457.
- Schecklmann, M., M. Landgrebe, B. Langguth and T. R. I. D. S. G. the (2014). "Phenotypic Characteristics of Hyperacusis in Tinnitus." PLOS ONE **9**(1): e86944.
- Sedley, W., K. J. Friston, P. E. Gander, S. Kumar and T. D. Griffiths (2016). "An Integrative Tinnitus Model Based on Sensory Precision." Trends Neurosci **39**(12): 799-812.
- Sha, Z., A. Pepe, D. Schijven, A. Carrion-Castillo, J. M. Roe, R. Westerhausen, M. Joliot, S. E. Fisher, F. Crivello and C. Francks (2021). "Handedness and its genetic influences are associated with structural asymmetries of the cerebral cortex in 31,864 individuals." Proc Natl Acad Sci U S A **118**(47).
- Sheldrake, J., P. U. Diehl and R. Schaette (2015). "Audiometric characteristics of hyperacusis patients." Front Neurol **6**: 105.
- Sherlock, L. P. and C. Formby (2005). "Estimates of loudness, loudness discomfort, and the auditory dynamic range: normative estimates, comparison of procedures, and test-retest reliability." J Am Acad Audiol **16**(2): 85-100.
- Shore, S. E., L. E. Roberts and B. Langguth (2016). "Maladaptive plasticity in tinnitus--triggers, mechanisms and treatment." Nat Rev Neurol **12**(3): 150-160.
- Silverstein, H., J. Smith and B. Kellermeyer (2019). "Stapes hypermobility as a possible cause of hyperacusis." Am J Otolaryngol **40**(2): 247-252.
- Singer, W., A. Zuccotti, M. Jaumann, S. C. Lee, R. Panford-Walsh, H. Xiong, U. Zimmermann, C. Franz, H. S. Geisler, I. Kopschall, K. Rohbock, K. Varakina, S. Verpoorten, T. Reinbothe, T. Schimmang, L. Ruttiger and M. Knipper (2013). "Noise-induced inner hair cell ribbon loss disturbs central arc mobilization: a novel molecular paradigm for understanding tinnitus." Mol Neurobiol **47**(1): 261-279.
- Sirimanna, T., D. Stephens and T. Board (1996). "Tinnitus and audioscan notches." Journal of Audiological Medicine **5**: 38-48.
- Sood, S. and R. Coles (1998). "Hyperacusis and phonophobia in tinnitus patients." Br J Audiol **22**(1).
- Sullivan, M. D., W. Katon, R. Dobie, C. Sakai, J. Russo and J. Harrop-Griffiths (1988). "Disabling tinnitus. Association with affective disorder." Gen Hosp Psychiatry **10**(4): 285-291.
- Verbeeten, K. C. and A. H. Ahmet (2018). "The role of corticosteroid-binding globulin in the evaluation of adrenal insufficiency." Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism **31**(2): 107-115.
- Vidal, J. L., J. M. Park, J. S. Han, H. Alshaikh and S. N. Park (2022). "Measurement of Loudness Discomfort Levels as a Test for Hyperacusis: Test-Retest Reliability and Its Clinical Value." Clin Exp Otorhinolaryngol **15**(1): 84-90.
- Walter, M. F. (2019). Identifizierung charakteristischer Merkmale von Tinnitus in gering hörgeschädigten Tinnitusprobanden, Eberhard Karls Universität Tübingen.

- Weisz, N., T. Hartmann, K. Dohrmann, W. Schlee and A. Norena (2006). "High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation." Hear Res **222**(1-2): 108-114.
- Weisz, N., S. Moratti, M. Meinzer, K. Dohrmann and T. Elbert (2005). "Tinnitus perception and distress is related to abnormal spontaneous brain activity as measured by magnetoencephalography." PLoS Med **2**(6): e153.
- Wong, E., K. Radziwon, G. D. Chen, X. Liu, F. A. Manno, S. H. Manno, B. Auerbach, E. X. Wu, R. Salvi and C. Lau (2020). "Functional magnetic resonance imaging of enhanced central auditory gain and electrophysiological correlates in a behavioral model of hyperacusis." Hear Res **389**: 107908.
- Yamada, H., T. Ishikawa, N. Oishi and K. Ogawa (2022). "Cut-off score of the Khalfa Hyperacusis Questionnaire with 10 selected items." Int J Audiol **61**(3): 245-250.
- Yang, S., B. D. Weiner, L. S. Zhang, S. J. Cho and S. Bao (2011). "Homeostatic plasticity drives tinnitus perception in an animal model." Proc Natl Acad Sci U S A **108**(36): 14974-14979.
- Zhou, F., T. Zhang, Y. Jin, Y. Ma, Z. Xian, M. Zeng and G. Yu (2022). "Worldwide Tinnitus Research: A Bibliometric Analysis of the Published Literature Between 2001 and 2020." Front Neurol **13**: 828299.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Beispielhaftes Tonaudiogramm mit Angabe der Unbehaglichkeitsschwelle eines Kontrollprobanden.....	12
Abbildung 2 Beispielhaftes Tonaudiogramm eines Probanden der Tinnitusgruppe.....	13
Abbildung 3 Schematische Darstellung der Elektrodenplatzierung bei Durchführung einer BERA	15
Abbildung 4 Schematische Darstellung der Anatomie der Hörbahn und deren Repräsentation in der ABR-Welle.....	16
Abbildung 5 Exemplarische ABR-Kurve von K0001.....	17
Abbildung 6 Exemplarische ABR-Kurve von T007	17
Abbildung 7 ABR-Wellen-Identifikation.....	18
Abbildung 8 Darstellung der Bestimmung von Amplitude und Latenz für die Welle V.....	18
Abbildung 9 Vergleich des im Hyperakusisinventar erzielten Scores zwischen der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe.....	22
Abbildung 10 Vergleich des im Hyperakusisinventar erzielten Scores zwischen der Kontroll-, Tinnitus- und der Tinnitus+Hyperakusisgruppe der publizierten Studie (Hofmeier, Wertz et al. 2021)	23
Abbildung 11 Vergleich des im Tinnitusfragebogen erzielten Gesamtscore der Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe	24
Abbildung 12 Vergleich des im Tinnitusfragebogen erzielten Gesamtscore der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe.....	25
Abbildung 13 Emotionale Belastung durch Tinnitus der Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe	26
Abbildung 14 Kognitive Einschränkung durch Tinnitus der Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe	27
Abbildung 15 Penetranz des Tinnitus der Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe.....	27
Abbildung 16 Beispiel-Tympanogramme der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe	28
Abbildung 17 Geschlechterverteilung innerhalb der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe	29
Abbildung 18 Reintonaudiometrie der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe	33
Abbildung 19 Gemittelte Reintonaudiometrie der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe rechts.....	34

Abbildung 20	Gemittelte Reintonaudiometrie der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe links.....	34
Abbildung 21	Korrelationsanalysen der Subscores des Tinnitusfragebogens (GHS) mit der Tinnitusintensität in dB	39
Abbildung 22	Gemittelte Unbehaglichkeitsschwelle in dB für Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe	41
Abbildung 23	Korrelationsanalyse des im Hyperakusisinventar erzielten Scores mit der Unbehaglichkeitsschwelle	43
Abbildung 24	Feinstrukturanalyse mittels ABR der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe ab 2019.....	46
Abbildung 25	Feinstrukturanalyse mittels ABR der Kontroll-, Tinnitus- und Tinnitus+Hyperakusisgruppe in Auszügen	47
Abbildung 26	Cortisolspiegel im Speichel für die Kontrollgruppe, die Tinnitusgruppe und die Tinnitus+Hyperakusisgruppe zu drei verschiedenen Tageszeiten	49
Abbildung 27	Tinnitus- und Hyperakusis-spezifische Biomarker in gering hörgeschädigten Probanden.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Untersuchungsablauf.....	8
Tabelle 2 Auswertungsintervalle der ABR-Wellen.....	18
Tabelle 3 Nicht-audiologische Daten für die Kontroll-, die Tinnitus-, und die Tinnitus+Hyperakusisgruppe ab 2019.....	30
Tabelle 4 Nicht-audiologische Daten für die Kontroll-, die Tinnitus-, und die Tinnitus+Hyperakusisgruppe.....	31
Tabelle 5 Tinnituspezifische Eigenschaften der Tinnitusgruppe ab 2019.....	37
Tabelle 6 Tinnituspezifische Eigenschaften der Tinnitus+Hyperakusisgruppe ab 2019.....	37

Anhangsverzeichnis

- Anhang A** Informationen zur Studie/Einverständniserklärung/Informationen zum Datenschutz
- Anhang B** Ein- und Ausschlusskriterien
- Anhang C** E-Mail Gesuch
- Anhang D** HKI Fragebogen
- Anhang E** Tinnitus Case Report Form (CRF)
- Anhang F** Handhabungsbogen für die Speichelproben

Erklärung zum Eigenanteil

Prof. Dr. rer. nat. Marlies Knipper betreute die Durchführung der vorliegenden Arbeit in der Abteilung Molekulare Hörphysiologie an der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Tübingen.

Oberarzt Dr. med. Stephan Wolpert von der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Tübingen betreute die audiometrischen Messungen, welche Reintonaudiometrie, Tinnitus-Bestimmung, Uncomfortable Loudness Level-Bestimmung, Tympanometrie, Stapediusreflexmessung und Hirnstammaudiometrie umfassten. Ebenso die Blutentnahmen sowie die Speichelprobenentnahme wurde von Dr. med. Stephan Wolpert betreut.

Im Folgenden ist mein Eigenanteil aufgeführt. Dieser Anteil bezieht sich auf die Probanden, welche ab 2019 in die Studien ‚Hofmeier, B. et al. 2021‘ und ‚Refat, F. et al. 2021‘ eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse beziehen sich auf den Anteil, welcher ausdrücklich im Rahmen meiner Arbeit analysiert wurde – sofern nicht anders angegeben.

- Die Konzeption der ursprünglichen Studie (s. Material und Methoden Ethikantrag) wurde von Prof. Dr. rer. nat. Marlies Knipper, Prof. Dr. rer. nat. Uwe Klose, PD Dr. rer. nat. Lukas Rüttiger und Oberarzt Dr. med. Stephan Wolpert geleitet und ausgearbeitet.
- Der Ethikantrag (German Clinical Trials Register DRKS0006332) wurde von Dr. med. Stephan Wolpert, Prof. Dr. rer. nat. Uwe Klose, Prof. Dr. rer. nat. Marlies Knipper und PD Dr. rer. nat. Lukas Rüttiger konzipiert. Dr. med. Stephan Wolpert übernahm die Studienleitung in der Funktion als Studienarzt.
- Mein Eigenanteil an den Fragebögen Goebel-Hiller-Score, Hyperakusis-Inventar und der Tinnitusbestimmung, Abbildung 9, Abbildung 11, Abbildung 13, Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 21, beträgt in der Datenerhebung 50 % (15 von 30 Tinnitusprobanden), die Abbildungen wurden von mir, Pauline Hinrichs, erstellt. Die Einweisung erfolgte durch Dr. med. Stephan Wolpert. Datenanalyse wurde von mir, Pauline Hinrichs, Benedikt Hofmeier und Fatma Mohammed Refat durchgeführt. Von diesen 15 Probanden konnten alle in die publizierten Studien (Refat, Wertz et al. 2021) eingeschlossen werden.

- Mein Eigenanteil an der Audiometrie mit Reintonaudiometrie, Uncomfortable Loudness Level und Tympanometrie, Abbildung 18, Abbildung 19, Abbildung 20, Abbildung 22, betrug ca. 46 % (23 von 49 Probanden). Die Abbildungen wurden von mir erstellt. Die Einweisung erfolgte durch Dr. med. Stephan Wolpert. Datenanalyse wurde von mir, Pauline Hinrichs, Benedikt Hofmeier und Fatma Mohammed Refat durchgeführt. Von diesen 23 Probanden konnten alle in die publizierten Studien (Refat, Wertz et al. 2021) eingeschlossen werden.
- Mein Eigenanteil an den ABR-Messungen, Abbildung 24, beträgt ca. 46 % (23 von 49 Probanden). Die Abbildung wurde von mir erstellt. Die Einweisung erfolgte durch Dr. med. Stephan Wolpert. Datenanalyse wurde von mir, Pauline Hinrichs, Benedikt Hofmeier und Fatma Mohammed Refat durchgeführt. Von diesen 23 Probanden konnten alle in die publizierten Studien (Refat, Wertz et al. 2021) eingeschlossen werden.
- Mein Eigenanteil an den ABR-Messungen, Abbildung 25, beträgt ca. 22 % (23 von 96 Probanden). Die Abbildung wurde von Benedikt Hofmeier erstellt. Die Einweisung erfolgte durch Dr. med. Stephan Wolpert. Datenanalyse wurde von mir, Pauline Hinrichs, Benedikt Hofmeier und Fatma Mohammed Refat durchgeführt. Von diesen 23 Probanden konnten alle in die publizierten Studien (Refat, Wertz et al. 2021) eingeschlossen werden.
- Mein Eigenanteil an der Analyse der Cortisolmessung, Abbildung 26, beträgt ca. 46 % (23 von 49 Probanden). Die Abbildung wurde von mir erstellt. Die Einweisung erfolgte durch Dr. med. Stephan Wolpert. Datenanalyse wurde von Benedikt Hofmeier und Fatma Mohammed Refat durchgeführt. Von diesen 23 Probanden konnten alle in die publizierten Studien (Refat, Wertz et al. 2021) eingeschlossen werden.
- Mein Eigenanteil an der Korrelationsanalyse von ULL und HKI sowie Subscores des Tinnitusfragebogens und Tinnitusintensität, Abbildung 21 und Abbildung 22, beträgt ca. 46 % (23 von 49 Probanden). Die Abbildungen wurden von mir erstellt. Die Einweisung erfolgte durch Dr. med. Stephan Wolpert. Datenanalyse wurde von Benedikt Hofmeier und Fatma Mohammed Refat durchgeführt. Von diesen

23 Probanden konnten alle in die publizierten Studien (Refat, Wertz et al. 2021) eingeschlossen werden.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch Prof. Dr. rer. nat. Marlies Knipper verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Unterschrift

Pauline Hinrichs

Publikationen

1) 'Functional biomarkers that distinguish between tinnitus with and without hyperacusis'

Benedikt Hofmeier, Jakob Wertz, Fatma Refat, **Pauline Hinrichs**, Jörg Saemisch, Wibke Singer, Lukas Rüttiger, Uwe Klose, Marlies Knipper und Stephan Wolpert

Veröffentlicht: Clinical and Translational Medicine, Mai 2021

2) 'Co-occurrence of Hyperacusis Accelerates with Tinnitus Burden Over Time and Requires Medical Care'

Fatma Refat, Jakob Wertz, **Pauline Hinrichs**, Uwe Klose, Hesham Samy, Rafeek Mohamed Abdelkader, Jörg Saemisch, Benedikt Hofmeier, Wibke Singer, Lukas Rüttiger, Marlies Knipper und Stephan Wolpert

Veröffentlicht: Frontiers in Neurology, März 2021

Danksagung

Der größte Dank geht an dieser Stelle an meine Doktormutter, Frau Prof. Dr. Marlies Knipper. Ohne die stets fordernde und fördernde Art ihrerseits wäre der ohnehin schon lange Weg der Fertigstellung der Dissertation sicherlich noch länger geworden. Vielen Dank für die Beratung, die Hilfe, die Unterstützung und überhaupt die Möglichkeit, meine Dissertation in der Arbeitsgruppe im Tübingen Hearing Research Center zu schreiben.

An zweiter Stelle sei mein Betreuer, Benedikt Hofmeier, erwähnt. Danke für die Geduld mit mir, dein stets offenes Ohr und die unkomplizierte Zusammenarbeit.

Vielen Dank auch an Dr. med. Stephan Wolpert, den ich mit Anrufen mitten in der Sprechstunde nerven durfte, für die Einweisung in die audiologischen Untersuchungen und das prompte ‚Zur-Verfügung-Stehen‘ im Rahmen der Probandenaufklärungen.

Ein weiterer Dank geht an die gesamte Arbeitsgruppe im THRC, jede/r hat auf die eigene Art und Weise einen Teil zu meiner Dissertation beigetragen, besonders zu erwähnen sind hier PD Lukas Rüttiger und Kerstin Just.

Tausend Dank auch an alle KollegInnen der HNO Klinik, welche direkt und indirekt an meiner Dissertation mitgewirkt haben – hervorzuheben sind natürlich alle Kolleginnen der Audiologie, die ununterbrochen zwischen der laufenden Sprechstunde die Probanden der Studie betreuten. Ohne euch wäre die Arbeit erst gar nicht möglich gewesen!

Ein riesiger Dank – ganz generell für die Zeit des Studiums und somit in gewisser Weise auch für die Hilfe bei der Erstellung der Dissertation – geht an ‚die Tübinger‘. Danke, dass es euch alle gibt.

Kevin, ich danke dir von ganzem Herzen für alles, was du für mich bist.

Und last but definitely not least möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Ohne eure Unterstützung wäre all das nicht möglich. In Liebe und Dankbarkeit!

Anhang

Anhang A – Probandeninformation/Einverständniserklärung/Informationen zum Datenschutz



Universitätsklinikum Tübingen
Nasen-Ohren-Klinik
OA Dr. med. Stephan Wolpert
Tel.
Fax.

Probandendaten

Radiologische Klinik
Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie
Dr. med. Florian Hennersdorf
Tel.
Fax.

Probandeninformation

über die Teilnahme und die Durchführung der klinischen Studie mit dem Titel:

„Funktionelle MR-Tomographie zur Darstellung der Hirnaktivität und der Hörbahn bei Tinnitus-Patienten mit und ohne Hyperakusis und Hyperakusis ohne Tinnitus und Vergleichspersonen“

German Clinical Trials Register DRKS0006332

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir möchten Sie über eine Untersuchung des Tinnitus (Ohrgeräusch) und der Hyperakusis (Lärmempfindlichkeit) informieren, in der erforscht werden soll, wie unser Gehirn unter den krankhaften Veränderungen des Tinnitus und der Hyperakusis abweichend funktioniert und welche Funktionsmechanismen zu den krankhaften Veränderungen führen (pathophysiologische Veränderungen).

Tinnitus lässt sich in Tieren über operantes Verhaltenstraining im Tier nachweisen. Hierbei wird ein Ohrgeräusch ohne Ton durch Aspirin oder Schall-exposition induziert. Über ein Verhaltenstraining der Tiere - in Stille ruhig zu sitzen und bei Geräuschen Zuckerwasser trinken zu dürfen - lässt sich Tinnitus im Tier nachweisen. Wir wissen aus Untersuchungen an Tieren mit Tinnitus, dass bei Stress typischerweise Hormone (Corticoide) im Blut erhöht sind, die auch erhöht im Urin nachgewiesen werden konnten. Diese Hormone haben auch Einfluss auf die Gehirnaktivität und tragen zur Tinnitus-Entstehung bei. Die Beobachtungen bei Tieren konnten bei Patienten mit Tinnitus bestätigt werden. In vorangegangenen Studien konnten Unterschiede in Aktivierungen in Bereichen des Gehirns zwischen Normalhörenden und Tinnitus-Betroffenen gezeigt werden. Bis heute sind die genauen Funktionsmechanismen unbekannt.

Hyperakusis gehört genau wie der Tinnitus zu einem Symptom mit aktueller und zukünftiger sozialmedizinischer Bedeutung. Zurzeit ist nicht bekannt, ob Tinnitus und Hyperakusis möglicherweise Pathologien ein und derselben Erkrankung im unterschiedlichen Schweregrad darstellen oder ob es sich um verschiedene Entitäten mit völlig unterschiedlichen neuronalen Korrelaten handelt.

Jede/r für diese Studie in Frage kommende Patient/Patientin erhält diese Patienteninformation während eines Besuches in der HNO-Klinik Tübingen, um sich über die Gründe zur Durchführung der Studie zu informieren. Alle auftretenden Fragen können Sie dem Prüfarzt stellen und Sie können sich Unklarheiten erläutern lassen. Ihr Prüfarzt (Ambulanzzarzt) wird Sie nochmals mündlich über den Studienablauf informieren und Sie fragen, ob Sie mit der Durchführung der Studie und der Weitergabe Ihrer Daten einverstanden sind.

Warum wird diese Prüfung durchgeführt?

Durch diese Studie möchten wir ein näheres Verständnis für die Zusammenhänge des Tinnitus- und Hyperakusisleidens bekommen und eine bessere Behandlungsmöglichkeit, die an der Beseitigung der Krankheitsursache (kausale Therapie) ansetzt, entwickeln zu können.

Es sollen **60 Probanden (jeweils 10-20 pro Fallgruppe und 20 in der Kontrollgruppe)** an der Studie teilnehmen.

Welche Maßnahmen werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt?

Die in dieser Studie durchgeführte Blutentnahme, Speichel- und Urinproben und Fragebögen (für Studienteilnehmer mit Tinnitus) werden ausschließlich aus Studiengründen durchgeführt.

Die Teilnahme an der Studie schließt die Untersuchung in einem 3.0 Tesla-Magnetresonanztomographen ein. Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) handelt es sich um ein Verfahren zur Erstellung von Bildern des menschlichen Körpers, das seit 30 Jahren auch in der radiologischen Diagnostik eingesetzt wird. Es beruht auf der Aufnahme von Signalen, die von Atomkernen im Körper ausgesendet werden, wenn zuvor eine Anregung mit einem Radiowellenimpuls in einem äußeren Magnetfeld erfolgt ist. Es werden keine Röntgenstrahlen verwendet.

Wie ist der Ablauf der Studie?

Bei Aufnahme in diese Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben und Sie werden einer HNO-ärztlichen Untersuchung unterzogen. Danach werden vier Hörtests zur Bestimmung des Hörvermögens und, falls bei Ihnen vorhanden, eine Bestimmung des Tinnitus (Lautstärke, Tonhöhe, Unterdrückbarkeit) durchgeführt sowie, falls Hyperakusis vorhanden, eine sogenannte Unbehaglichkeitsschwelle bestimmt. Die Möglichkeit Ihrer weiteren Teilnahme an dieser klinischen Prüfung wird von den Ergebnissen dieser Voruntersuchung abhängen (Zeitaufwand: 45-60 Minuten).

Bei Einschluss in diese Studie erfolgt einmalig eine Blutentnahme (ca. 20 ml), was ca. 4% der bei einer Blutspende entnommenen Menge entspricht. Studienteilnehmer mit Tinnitus werden zudem gebeten zwei Fragebögen auszufüllen. Für die Proben zur Hormonbestimmungen im Speichel und Urin werden Sie entsprechende Materialien für zu Hause mitbekommen. Der Prüfarzt wird Ihnen genau erklären, wie diese anzuwenden sind.

Innerhalb von 4 Wochen erfolgt eine weitere Visite (Visit 2). Hierzu müssen Sie in die Radiologische Klinik Tübingen (Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie) kommen und einen Aufenthalt von ca. 2 Stunden einplanen.

Circa ein bis zwei Wochen nach diesem Termin werden wir Sie nochmals telefonisch kontaktieren, um nachzufragen, wie Sie die Untersuchung vertragen haben.

Aufwandsentschädigung: 50 Euro.

Worauf ist vor/nach der MRT-Untersuchung zu achten?

Metallteile, die in das Magnetfeld gelangen, können zu Verletzungen und Bildstörungen führen. Deshalb müssen sämtliche metallischen, magnetischen und elektronischen Gegenstände vor Betreten des Untersuchungsraums abgelegt werden. Hierzu zählen z.B.:

- Uhren, Brillen;
- Ohrringe und anderer Schmuck (inkl. Piercing-Schmuck) sowie Haarnadeln oder Haarspangen;
- Brieftasche bzw. Portemonnaie inklusive Kreditkarten (die Magnetstreifen werden durch die MRT gelöscht!), einzelne Geldmünzen;
- Metallteile an der Kleidung (z.B. Gürtelschnallen); Kleidungsstücke mit einem Reißverschluss oder mit Metallfäden, Metallknöpfen oder Ähnlichem (z.B. Metallverschluss am BH) sollten nicht getragen werden;
- Kugelschreiber, Schlüssel, Taschenmesser und andere Metallteile;
- herausnehmbarer Zahnersatz, Zahnspangen,
- Hörhilfen.

Weitere Infos s.u.

Sollte während oder nach der Untersuchung oder in den darauffolgenden Tagen ein plötzliches Unwohlsein auftreten (z.B. Juckreiz, Niesreiz, Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit, Atembeschwerden, Durchfall, Schmerzen o. ä.) sollten Sie bitte sofort Ihren Studienarzt informieren.

Was sind die Risiken der Untersuchungen?

Gesundheitliche Beschwerden wie Verschlechterung des Hörvermögens, des Tinnitus oder der Hyperakusis durch **Hörtests** (audiologische Untersuchungen und Messungen) sind bis heute nicht beobachtet worden.

Bei **Blutentnahmen** mit einer Einmalkanüle und durch das Legen einer Verweilkanüle für das fMRT kann es in seltenen Fällen zu Reizungen, Entzündungen oder Verlegungen von Venen, zu Infektionen bzw. zur Bildung von Hämatomen kommen. Sollte es zu den genannten Komplikationen kommen, führt eine lokale Behandlung mit Heparinsalbe in der Regel zu einer raschen Abheilung. In sehr seltenen Fällen kann es im Rahmen einer Blutentnahme zur generalisierten Entzündungsreaktion kommen, die auch zu einer eventuell lebensbedrohenden Infektion führen könnte. Diese sollte im weiteren Verlauf medizinisch kontrolliert und ggf. intensiv behandelt werden. Irrtümlicherweise könnte es im Rahmen des Legens einer Verweilkanüle zur Punktion einer Arterie bzw. eines Nerven kommen, dies kann wiederum zur Hämatombildung führen, letzteres kann im ungünstigsten Fall auch zu einer Nervenschädigung an der Punktionsstelle führen, die mit einem anhaltenden Taubheitsgefühl in der entsprechenden Hautregion einhergeht. Es werden etwa 20 ml Blut entnommen, was ca. 4% der bei einer Blutspende entnommenen Menge entspricht.

Bei der **MR-Untersuchung** sind generell keine gesundheitlichen Schäden oder Beeinträchtigungen zu erwarten. Es gibt Richtlinien und Grenzwerte für MR-Untersuchungen zum Schutz von Patienten oder Probanden. Eine spezielle technische Überwachung an den verwendeten Magnetresonanztomographen sorgt dafür, dass diese Werte nicht überschritten werden. Die Untersuchung wird von medizinisch geschultem Fachpersonal vorgenommen, und es werden keine intravenösen Kontrastmittel verabreicht. Alle MR-Tomographen verfügen über eine Sprechverbindung zwischen Proband und Untersucher sowie über eine Alarmeinrichtung, die der Studienteilnehmer während der Untersuchung betätigen kann, um durch einen lauten Alarmton auf sich aufmerksam zu machen. Alle Studienteilnehmer werden visuell durch direkte Anwesenheit des Untersuchers während der Messung oder durch ein Fenster überwacht.

Folgende Risiken und Begleiterscheinungen sind möglich, auf die Sie achten sollten:

- Hautreizungen, die durch Tätowierungen oder Make-up, in denen metallhaltige Farbstoffe enthalten sind, hervorgerufen werden.
- Leichte bis mäßige Kopfschmerzen durch die lauten Geräusche, die in der Regel von selbst wieder abklingen und meist keiner Behandlung bedürfen.
- Extrem selten: Auftreten von Ohrgeräuschen (Tinnitus), die zumeist nach der Untersuchung wieder verschwinden, ausgesprochen selten aber auch bleiben können.
- Kurzzeitiges Schwindelgefühl oder sensorische Reizungen beim Einfahren in den Tomographen.
- Bei Hautberührungen der Beine oder der Arme oder Hände kann es in seltenen Fällen durch die eingestrahlte Hochfrequenz zu lokalen Erhitzungen oder Hautverbrennungen an den

Kontaktstellen kommen. Bei der Lagerung von Personen im Magnetresonanztomographen ist deshalb darauf zu achten, dass solche Berührungen nicht auftreten.

Wer darf an dieser klinischen Prüfung nicht teilnehmen?

An dieser klinischen Prüfung dürfen Sie nicht teilnehmen, wenn Sie gleichzeitig an anderen klinischen Prüfungen oder anderen klinischen Forschungsprojekten teilnehmen oder vor kurzem (weniger als 30 Tage) teilgenommen haben.

Schwangere und stillende Frauen dürfen an dieser Studie nicht teilnehmen. Zu Beginn der Untersuchungen in der Radiologischen Klinik Tübingen müssen sich deshalb alle Frauen im gebärfähigen Alter einem Schwangerschaftstest unterziehen. Durch einen Schwangerschaftstest kann jedoch eine Schwangerschaft erst einige Tage nach der Empfängnis verlässlich nachgewiesen werden.

Aufgrund der MRT-Untersuchung können Sie nicht teilnehmen, falls eine der im Folgenden aufgeführten Bedingungen auf Sie zutrifft:

- Sie tragen nicht entfernbare Metallteile im oder am Körper wie z.B.:
 - Herzschrittmacher
 - künstliche Herzklappen
 - Metallprothesen
 - implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen)
 - Spirale
 - Metallsplitter/Granatsplitter
 - feste Zahnspange
 - Retainer an bis zu 4 Zähnen pro Zahnreihe sind in Ordnung
 - Akupunktur-Nadel
 - Insulinpumpe
 - Intraport etc.
 - Tätowierungen, Lidschatten
- Sie zählen zu den Personen mit eingeschränkter Temperaturempfindung und/oder erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung des Körpers.
- Eine Kreislauferkrankung kann nicht ausgeschlossen werden.
- Sie haben eine Gehörerkrankung.
- Sie haben Angst vor Enge (Klaustrophobie).

Welchen Nutzen haben Sie von der Untersuchung?

Da diese Untersuchung einen rein wissenschaftlichen Charakter hat, haben Sie keinen direkten Nutzen durch Ihre Teilnahme. Die Entwicklung neuer Messmethoden auf dem Gebiet der MRT hat jedoch für die zukünftige klinische Diagnostik einen äußerst hohen Stellenwert. Es handelt sich bei dieser Untersuchung nicht um eine diagnostische Kernspintomographie, so dass etwaiger krankhafte Veränderungen nicht zielgerichtet untersucht werden. Wenn sich aber aus den aufgenommenen Messdaten ein Hinweis auf das Vorliegen einer Erkrankung ergibt, werden Sie darüber informiert,

insofern Sie damit einverstanden sind. In diesem Fall werden Sie Hinweise bekommen, welche diagnostischen Untersuchungen Sie durchführen lassen sollten.

Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der Studie?

Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keine Kosten. Für die Teilnahme erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung entsprechend den folgenden Bedingungen: Durchführung von insgesamt 2 Visiten über insgesamt 4 Wochen in der Universitätsklinik Tübingen.

Aufwandsentschädigung: 50 Euro

Bin ich während der klinischen Prüfung versichert?

Für die geplante Studie wird keine separate Versicherung abgeschlossen, da bei ordnungsgemäßer Handhabung für Sie kein erkennbares und erhöhtes Risiko besteht.

Was geschieht mit meinen Blut-, Speichel- und Urinproben?

Die Proben werden zunächst für diese klinische Prüfung verwendet. Etwaiges Restmaterial wird im Rahmen der Routineentsorgung durch das Zentrallabor vernichtet, bzw. im Labor der Abteilung Molekulare Psychiatrie pseudonymisiert für die Dauer von längstens 10 Jahren aufbewahrt.

Kann meine Teilnahme an der klinischen Prüfung vorzeitig beendet werden?

Ihre Studienteilnahme ist freiwillig, Sie können jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile bei Ihrer medizinischen Behandlung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es aber auch möglich, dass der Prüfarzt entscheidet, Ihre Teilnahme an der Studie vorzeitig zu beenden, ohne dass Sie auf die Entscheidung Einfluss haben. Die Gründe hierfür können z. B. sein:

- Ihre weitere Teilnahme an der klinischen Prüfung ist ärztlich nicht mehr vertretbar;
- es wird die gesamte klinische Prüfung abgebrochen.

Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Entschlüsselung erfolgt nur unter den vom Gesetz vorgeschriebenen Voraussetzungen.

Der Datenschutz ist in jeder Hinsicht gewahrt.

Die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form weitergegeben. Die Aufzeichnung der erhobenen Daten erfolgt zunächst in den Originalunterlagen, der Krankenakte, in die der Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden in verschlüsselter Form (pseudonymisiert, ohne Namensnennung) in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Die Zuordnung Ihrer verschlüsselten Daten ist nur anhand einer Probandenliste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen, aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter und den Ärztlichen Direktoren der Kliniken zugänglich ist. Die Daten werden für die Dauer von 10 Jahren in der HNO-Klinik Tübingen (Hörforschungszentrum: Prof. Dr. Marlies Knipper) aufbewahrt. Ohne die Einwilligung können Sie nicht in diese Klinische Studie eingeschlossen werden.

Es ist geplant, nach Abschluss der Studie die Ergebnisse in einer wissenschaftlichen Zeitschrift zu veröffentlichen.

Wir bitten Sie mit der nachfolgenden Datenschutzerklärung um die Erlaubnis, die erhobenen Daten auswerten zu dürfen.

An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Gesprächen in Ihrem Prüfzentrum in der HNO- oder Radiologischen Klinik Tübingen mit den unten genannten Personen oder einem anderen Prüfarzt.

Oberarzt Dr.med. Stephan Wolpert

Universitäts-HNO-Klinik Tübingen
Elfriede-Aulhorn-Str. 5
72076 Tübingen
Tel.
Fax.

Dr. med. Florian Hennersdorf

Universitätsklinikum Tübingen
Radiologische Klinik, Abteilung für
diagnostische und interventionelle
Neuroradiologie
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen
Tel.
Fax.



Universitätsklinikum Tübingen

Nasen-Ohren-Klinik

OA Dr. med. Stephan Wolpert

Tel.

Fax.

Probandendaten

Radiologische Klinik

Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie

Dr. med. Florian Hennersdorf

Tel.

Fax.

Einverständniserklärung für Probanden

über die Teilnahme und die Durchführung der klinischen Studie mit dem Titel:

„Funktionelle MR-Tomographie zur Darstellung der Hirnaktivität und der Hörbahn bei Tinnitus-Patienten mit und ohne Hyperakusis und Hyperakusis ohne Tinnitus und Vergleichspersonen“

Über den Zweck und den Ablauf der Studie, sowie die aus meiner Teilnahme an dieser Studie resultierenden Rechte und Pflichten und darüber, keinen Nutzen und kein Gewinn aus der Studienteilnahme zu ziehen, bin ich informiert worden.

Ich bin insbesondere auch über Wesen, Bedeutung und Tragweite sowie über mögliche Risiken und Nachteile aufgeklärt worden. Ich habe eine schriftliche Patienteninformation erhalten und konnte in einem Gespräch meine Fragen klären. Alle mich interessierenden Fragen wurden in für mich verständlicher Weise beantwortet.

Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die Teilnahme freiwillig ist und ich meine Einwilligung zur Untersuchung jederzeit ohne Angabe von Gründen ohne Nachteile für mich zurückziehen kann. Ich

Besondere Bestimmungen für den Umgang mit den pseudonymisierten Biomaterialien.

Ich bin damit einverstanden, dass das pseudonymisierte Biomaterial zusammen mit meinen Daten
(Zutreffendes bitte ankreuzen)

- für das Projekt „**MR-Tinnitus/-Hyperakusis**“ verwendet werden darf

- in der Biobank der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen zeitlich
unbeschränkt
 - aufbewahrt werden darf

- für zukünftige wissenschaftliche Projekte** (d.h. auch für die Erforschung anderer
 - Erkrankungen) verwendet werden darf

- im Rahmen wissenschaftlicher Kooperationsprojekte verwendet** und in diesem
 - Zusammenhang an andere Kliniken oder Institute im In- oder Ausland
(anonymisiert)
 - versandt werden darf.

Tübingen, den _____ _____ _____
Name, Vorname des/der Probanden/in Unterschrift

Information zum Datenschutz



Universitätsklinikum Tübingen

Nasen-Ohren-Klinik

OA Dr. med. Stephan Wolpert

Tel.

Fax.

Probandendaten

Radiologische Klinik

Abteilung für diagnostische und interventionelle Neuroradiologie

Dr. med. Florian Hennersdorf

Tel.

Fax.

Informationen zum Datenschutz

über die Teilnahme und die Durchführung der klinischen Studie mit dem Titel:

„Funktionelle MR-Tomographie zur Darstellung der Hirnaktivität und der Hörbahn bei Tinnitus-Patienten mit und ohne Hyperakusis und Hyperakusis ohne Tinnitus und Vergleichspersonen“

Ihre im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten werden vertraulich behandelt und ausschließlich in verschlüsselter Form verarbeitet, d.h. erhoben, gespeichert, übermittelt, genutzt oder gelöscht. Für Probanden bedeutet das, dass die Aufzeichnung der im Rahmen dieser wissenschaftlichen Untersuchung erhobenen Daten zunächst in den Krankenunterlagen erfolgt, in die der Arzt auch bisher alle Befunde eingetragen hat. Die für die wissenschaftliche Untersuchung wichtigen Daten werden dann in verschlüsselter Form, d.h. pseudonymisiert, nur mit einer sinnfreien Kodierziffer versehen, in einen gesonderten Dokumentationsbogen eingetragen.

Die Zuordnung dieser pseudonymisierten Daten zu Ihrer Person ist nur anhand einer Liste möglich, die in einem verschlossenen Schrank, getrennt von den Studienunterlagen aufbewahrt wird und nur dem Studienleiter und dem Ärztlichen Direktor der Abteilung zugänglich ist. Die Daten werden

für die Dauer von 10 Jahren in der HNO-Klinik Tübingen im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Tübingen aufbewahrt.

Sollten Sie von der Studie zurücktreten, können Sie entscheiden, ob die bereits vorliegenden Daten vernichtet werden müssen oder weiterverwendet werden dürfen.

Einwilligungserklärung zur Verarbeitung der erhobenen Daten

Ich erkläre mich der Verarbeitung der im Rahmen der Studie „Funktionelle MR-Tomographie zur Darstellung der Hirnaktivität und der Hörbahn bei Tinnitus- und Hyperakusis-Patienten und Vergleichspersonen“ erhobenen Daten in der oben beschriebenen Weise einverstanden. Ich kann jederzeit meine Daten beim Studienleiter (o.a.) einsehen.

_____ Tübingen, den	_____ Unterschrift	_____ Name des Probanden/der Probandin in Blockschrift
_____ Tübingen, den	_____ Unterschrift	_____ Name des aufklärenden Arztes/Wissenschaftlers in Blockschrift

Anhang B – Ein- und Ausschlusskriterien

Checkliste für Probanden-Einschluss

Name: _____

Einschlusskriterien

- | | |
|--|---|
| <input type="radio"/> Fallgruppe (mit Tinnitus,
ohne Hyperakusis) | <input type="radio"/> Kontrollgruppe (ohne Tinnitus,
ohne Hyperakusis) |
| <input type="radio"/> Fallgruppe (mit Tinnitus
UND Hyperakusis) | |
| <input type="radio"/> Fallgruppe (ohne Tinnitus,
MIT Hyperakusis) | |

Ja Nein

- kontinuierl. Tinnitus (>4 Wochen)
- nicht pulsatil
- Tinnitus nicht als Begleiterkrankung

Ja Nein

- Kein Tinnitusleiden
- Keine Hyperakusis

Wenn Tinnitus, seit wann (Jahr):

Händigkeit (unzutreffendes bitte durchstreichen): rechts // links

Ausschlusskriterien

Ja Nein **Hörsystem**

- Hörverlust über 40dB
- Knalltrauma

- Jahrelange Lärmexposition
- Chronische Gehörgang- oder Mittelohrentzündung
- Ertaubung (ein-/beidseitig)
- Morbus Menière
- Retrocochleäre Hörstörung (Nachweis durch BERA)
- Schallleitungsschwerhörigkeit (über 10dB bei mehreren Frequenzen)

Ja Nein Allgemeine Krankengeschichte

- Schädelhirntrauma(Grad II oder III)
- Herz-Kreislaufferkrankungen
- Diabetes
- Nierenerkrankungen
- Behandlung von Krebsleiden (Leukämie)
- Allergien (gegen Kontrastmittel)
- Eingeschränkte Temperaturempfindung/erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung des Körpers
- Ototox. Medikamente (Schleifendiuretika, Aminoglykoside, Chemo)
- Behandlung von neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen (auch medikamentös: Neuroleptika, Haloperidol, L-Dopa)
- Alkohol, Drogen

Ja Nein Sonstiges

- Schwangerschaft

Ja Nein Therapie Hörsystem

- Hörgeräteversorgung
- Ohroperationen
- Tinnitus Therapie (medikamentös, Masker/Noiser, HBO, Akupunktur)

Ja Nein **MRT spezifische Fragen**

Platzangst

Kontrastmittelallergie

Großflächige Tätowierungen

Permanente Metallteile

- Herzschrittmacher, Künstliche Herzklappe
- Granatsplitter
- Schrauben, Platten von früherer OP
- permanente Zahnspangen
- Prothesen
- Insulinpumpe
- (Retainer über 4 Zahnreihen sind in Ordnung)

Datum, Ort

Unterschrift

Einschlusskriterien für die Tinnituspatienten (Fallgruppe)

1. Kontinuierliche Tinnitusanamnese von mehr als 4 Wochen
2. Tinnitus ein- oder beidseitig
3. Klinisch unauffälliger mikroskopischer Ohrbefund, klinisch unauffällige Trommelfellbeweglichkeit
4. Alter ≥ 18 bis ≤ 50 Jahre
5. Unterschriebene Einverständniserklärung (die schriftliche und mündliche Information erfolgt in der Muttersprache des Studieninteressierten)
6. Deutschkenntnisse ausreichend

Einschlusskriterien für die Hyperakusispatienten (Fallgruppe)

1. Kontinuierliche Hyperakusisanamnese von mehr als 4 Wochen
2. Klinisch unauffälliger mikroskopischer Ohrbefund, klinisch unauffällige Trommelfellbeweglichkeit
3. Alter ≥ 18 bis ≤ 50 Jahre
4. Unterschriebene Einverständniserklärung (die schriftliche und mündliche Information erfolgt in der Muttersprache des Studieninteressierten)
5. Deutschkenntnisse ausreichend

Einschlusskriterien für die Vergleichsgruppe (Kontrollgruppe)

1. Kein Tinnitusleiden zum Zeitpunkt der Untersuchung und anamnestisch
2. Tonaudiometrische geringgradiger Hörverlust bei einer Hörschwelle von maximal 40 dB

Ausschlusskriterien für Tinnitus-/Hyperakusis und Kontrollgruppe

1. Immunsuppressiva (bspw. tägliche Cortisoneinnahme)
2. Pulsatiler Tinnitus
3. Intermittierender nicht persistenter Tinnitus
4. Retrocochleäre Hörstörung (z.B. nachgewiesen durch BERA)
5. Hörgeräteversorgung
6. Vertigo
7. Z.n. Knalltrauma
8. Diabetes mellitus Typ I & Typ II
9. Schwangerschaft
10. Medikamentöse Tinnitustherapie in den letzten 4 Wochen
11. Z.n. Ohroperationen (bspw. Tympanoplastiken, einliegende Mittelohrimplantate, mit Ausnahme von Parazentese in der Vorgeschichte)
12. Tinnitus als Begleitsymptom im Rahmen einer anderen Grunderkrankung (bspw. Akustikusneurinom oder medikamentöser Tinnitus)
13. M. Menière, endolymphatischer Hydrops
14. Ein- oder beidseitige Ertaubung
15. Z.n. jahrelanger Lärmexposition (C5-Senke)
16. Z.n. Schädel-Hirntrauma (Grad II/III)
17. Schallleitungsschwerhörigkeit mit einem Hörverlust von mehr als 10 dB bei mehr als 2 Frequenzen

18. Chronische Gehörgangs-oder Mittelohrentzündungen
19. Anamnestisch Epilepsieleiden, Parkinson und/oder dementielle Erkrankung
20. Anamnestisch zeitgleiche Behandlung neurologischer bzw. psychiatrischer Störungen (bspw. Schizophrenie, Depression etc.)
21. Drogen-, Alkoholabhängigkeit
22. Eingeschränkte Nierenfunktion mit einem erhöhten Kreatininwert ($>160 \mu\text{mol/l} = 1,8 \text{ mg/dl}$)
23. Aktuell in Behandlung aufgrund eines Krebsleidens (bspw. Leukämie)
24. Angst vor Enge (Klaustrophobie)
25. Anamnestische Hinweise auf Herz-Kreislaufkrankungen (hochgradige KHK)
26. Anamnestische eingeschränkte Temperaturempfindung und/oder erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Erwärmung des Körpers
27. Nicht einwilligungsfähige Probanden
28. Probanden, die der deutschen Sprache nicht ausreichend mächtig sind, um die Anweisungen im Rahmen der Studie und die Fragen des Tinnitusfragebogen zu verstehen
29. Permanente Metallteile im oder am Körper (Herzschrittmacher, künstliche Herzklappen, Metallprothesen, implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen), Spirale, Metallsplitter/Granatsplitter, feste Zahnspange, Akupunkturnadel, Insulinpumpe, Intraport, großflächige Tätowierungen)
30. Kontrastmittelallergie oder Überempfindlichkeit gegenüber Kontrastmittel
31. Behandlungen des Tinnitus mit Maskern, Noisern, hyperbarem Sauerstoff oder Akupunktur ≤ 4 Wochen

Anhang C – E-Mail-Gesuch

Liebe Studien-Interessierte,

an der HNO-Klinik läuft aktuell eine Studie, um die Ursachen für Tinnitus (Ohrgeräusch) und Hyperakusis (Lärmüberempfindlichkeit) zu untersuchen. Hierzu werden verschiedene Untersuchungen der Hörfunktion, der Körperflüssigkeiten und auch der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI) durchgeführt.

Dadurch soll der Aktivitätszustand der Patienten bestimmt werden, um den Zusammenhang von Innenohrschäden und bspw. Stressereignissen bei der Entstehung von Tinnitus und Hyperakusis zu ergründen und die Möglichkeit neuer diagnostischer und individualisierter therapeutischer Ansätze zu eröffnen.

Für diese Studie werden nun weitere Probanden gesucht.

Die Studie beinhaltet zwei Untersuchungstermine - zuvor bekommen Sie von uns einen kurzen Fragebogen zugeschickt, der uns die bessere Einordnung der Lärmempfindlichkeit ermöglicht.

In einer Voruntersuchung (ca. 1,5h) wird dann mittels Hörmessungen (Hörtest, BERA, Sprachtest) das Hörvermögen überprüft; ebenfalls werden Körperflüssigkeiten abgenommen (Blut und Speichel).

In einer zweiten Untersuchung (ca. 1,5h) wird an einem separaten Termin eine fMRI Untersuchung durchgeführt.

Für die zwei Termine können wir Ihnen eine Aufwandsentschädigung von 50€ gewährleisten.

Für die Teilnahme an dieser Studie gelten folgende Rahmenbedingungen und Einschlusskriterien:

- Alter zwischen 18 und 40 Jahren (>40J, wenn eine Normalhörigkeit vorliegt, die durch ein aktuelles Tonaudiogramm belegt werden kann)
- Ausreichende Deutschkenntnisse
- MIT Lärmüberempfindlichkeit UND Tinnitus: kontinuierliche Hyperakusisanamnese von mehr als 4 Wochen, Tinnitus wie o.a.
- MIT Lärmempfindlichkeit OHNE Tinnitus
- keine Teilnahme an der zuvor durchgeführten Tinnitusstudien in der HNO-Klinik Tübingen (2016-2019)
- keine Taubheit oder Schwerhörigkeit (Hörverlust größer als 40dB)
- keine chronischen Gehörgangs- und Mittelohrenzündungen
- keine neurologischen und psychiatrischen Grunderkrankungen
- keine Einnahme von Psychopharmaka
- keine Zuckerkrankheit, Bluthochdruck, Lungen- oder Herzerkrankung, Blutarmut oder neurologische Erkrankungen
- keinerlei magnetisches Material im Körper (z.B. Metallsplitter, Metallstaub durch Unfall oder Verletzungen, Implantate, Prothesen, Herzschrittmacher, künstliche Herzklappe, Shunt oder Port, Clips, Coils, Filter, Katheder, Hormonspirale, Platten, Nägel, Drähte, Klammer, Nähte, Zahnplomben mit Metall, Zahnspangen, Gelenkimplantate, Intrauterinpressar etc.)

- Retainer an bis zu 4 pro Zahnreihe sind in Ordnung
- keine großflächigen Tätowierungen
- keine Klaustrophobie
- keine Schwangerschaft
- keine Abhängigkeit (auch frühere) von Alkohol, Drogen oder Medikamenten

Erläuterungen zu den Rahmenbedingungen bzw. genauere Angaben können gerne auf Anfrage erteilt werden.

Wenn Sie Interesse haben bzw. weitere Informationen erhalten möchten, melden Sie sich bei einem der zwei Ansprechpartner unter folgender E-Mail-Adresse:

Pauline Hinrichs
Benedikt Hofmeier

oder Mo-Fr 9-18 Uhr telefonisch:

Die personenbezogenen Angaben werden anonymisiert bzw. pseudonymisiert, nur zu diesem Forschungszweck verwendet und nicht an Dritte weitergegeben. Auf die Freiwilligkeit der Teilnahme wird ausdrücklich hingewiesen.

Vielen Dank für die Unterstützung,
mit freundlichen Grüßen,

Benedikt Hofmeier
Pauline Hinrichs

Studienverantwortlicher:
Dr. med. Stephan Wolpert, OA HNO Tübingen

Impressum:
Prof. Marlies Knipper
Molecular Physiology of Hearing, AG Knipper
Hearing Research Centre Tübingen, THRC
Elfriede Aulhornstr. 5
72076 Tübingen

Anhang D – Hyperakusis Inventar

Mini-Geräuschüberempfindlichkeits-Test				
	<i>Stimmt immer</i>	<i>Stimmt oft</i>	<i>Stimmt manchmal</i>	<i>Stimmt nicht</i>
1. Bestimmte Geräusche muss ich meiden.				
2. Ich habe sehr große Angst vor Lärm.				
3. Ich ärgere mich über Geräusche, die mir zu laut und unangenehm sind.				
4. Ich glaube, ich werde meinen Alltag nicht bewältigen können, wenn die Geräuschempfindlichkeit so schlimm bleibt.				
5. Bei lauten/unangenehmen Geräuschen ziehe ich mich sofort zurück.				
6. Haben Sie wegen der Geräuschempfindlichkeit Schwierigkeiten, an geräuschvollen Orten Gespräche zu führen?				
7. Empfinden Sie Lärm in manchen Umgebungen als unangenehm (zum Beispiel in Gaststätten, Lokalen, Konzerten, bei Feuerwerk)?				
8. Wenn Sie jemand bittet, mit Ihnen auszugehen (zum Beispiel ins Kino, ins Konzert, ins Restaurant), denken Sie dann als erstes an die Schwierigkeiten mit den Geräuschen?				
9. Können Sie sich in geräuschvollen Umgebungen schlechter konzentrieren, wenn Sie müde sind oder unter Stress stehen?				

Anhang E – Case Report Form

In dieser Arbeit wird die Case Report Form nicht weiter beachtet, die CRF ist allerdings Teil der publizierten Studie von (Hofmeier, Wolpert et al. 2018) und wird deshalb hier erwähnt.

Universitäts-HNO-Klinik Tübingen

Tinnitus-CRF (case report form)

Minimaler Datensatz 1

Patient: _____

Datum _____

Hören Sie zur Zeit Ihr Ohrgeräusch? Wenn ja, wo hören Sie es? Wie laut?			
<i>Tinnituslautheit</i>	Rechtes Ohr	Linkes Ohr	Kopfmitte
6-stellige Digitalscala			
Nicht hörbar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sehr leise	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Leise	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mittel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Laut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sehr laut	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Wie war die Belästigung durch den Tinnitus in den letzten Tagen?								
<i>Belästigung</i>	8-stellige Digitalscala							
	1	2	3	4	5	6	7	8
	keine Belästigung	sehr leicht	leicht	mäßig	mittel	stark	sehr stark	extrem

[] Göbel-Hiller-Score

Anhang F – Handhabungsbogen für die Speichelproben

Handhabung der Speichelproben:

Um Ihre Stresshormon-Konzentration (Cortisol) zu verschiedenen Zeitpunkten bestimmen zu können, benötigen wir Speichelproben von Ihnen. Sie erhalten für die Entnahme zu Hause 3 kleinere Röhrchen. Die Probenentnahme soll am Tag und am Morgen vor dem zweiten Klinikbesuch begonnen werden.

(Sollte Ihnen dies nicht möglich sein und Sie führen die Probenentnahme früher durch, so bewahren Sie die Proben bitte bis zum zweiten Termin im Kühlschrank auf)

- Die erste Speichelprobe soll am Mittag um 16.00 Uhr angefertigt werden
 - o Notieren Sie bitte auf dem Probenbehälter die Uhrzeit und das Datum der Probenentnahme
- Die zweite Speichelprobe soll am Abend um 23.00 Uhr angefertigt werden
 - o Notieren Sie bitte auf dem Probenbehälter die Uhrzeit und das Datum der Probenentnahme
- Die dritte Speichelprobe soll am Morgen direkt nach dem Aufstehen angefertigt werden
 - o Notieren Sie bitte auf dem Probenbehälter die Uhrzeit und das Datum der Probenentnahme
- Bringen Sie die Proben bitte zum zweiten Besuch in die Klinik mit
- Wichtiger Hinweis zur Speichelprobe:
 - o Vor den Speichelproben bitte 30 Minuten keine Nahrung und Medikamente einnehmen, da sonst die Proben verunreinigt werden.

Probenentnahme:

- Watterolle aus dem Gefäß entnehmen
- In den Mund nehmen und etwa 1 Minute lang leicht kauen
- Das Wattestäbchen wieder in das Gefäß zurückgeben und verschließen
- Schreiben Sie bitte die Uhrzeit und das Datum auf das Etikett

Falls Sie Fragen haben sollten oder sich über die Probenentnahme unsicher sind, zögern Sie bitte nicht, uns zu kontaktieren:

Benedikt Hofmeier

Tel: (in der Zeit von 08.30-18.00Uhr)

E-Mail-Adresse Studie: