


Aus der
Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik
Direktor: Prof. Dr. med. W. Arnold
und dem
Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung
Direktor: Prof. Dr. med. B. Gänsbacher
der
Technischen Universität München

Angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. med. K. Lamm 

Vorgelegt über
Prof. Dr. med. vet. M. Stangassinger
Vorstand des
Instituts für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

**Auswirkungen von Schallbelastungen durch Freizeitlärm auf das Hörvermögen –
experimentelle Untersuchungen am Meerschweinchen.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Kerstin Deingruber
aus
Schweinfurt

München, 2004

Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. A. Stolle
Referent: Univ.-Prof. Dr. M. Stangassinger
Korreferent: Univ.-Prof. Dr. J. Meyer

Tag der Promotion: 13. Februar 2004

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
2	SCHRIFTTUM	2
2.1	Anatomie und Physiologie des Innenohres	2
2.1.1	Topographische Anatomie des Innenohres	2
2.1.2	Schallaufnahme und Schallverarbeitung.....	4
2.2	Objektive Hörprüfungen	8
2.2.1	Otoakustische Emissionen	8
2.2.2	Auditorisch evozierte Potentiale	13
2.3	Klinik der Lärmschwerhörigkeit.....	18
2.4	Gefährdung durch Freizeitlärm	19
2.5	Experimentelle Lärmstudien.....	23
2.5.1	Knalltraumata.....	23
2.5.2	Breitbandrauschen.....	25
2.5.3	Rockmusik.....	29
3	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	31
3.1	Ziel der vorliegenden Dissertation.....	31
3.2	Material und Methoden	31
3.2.1	Versuchstiere.....	31
3.2.2	Anästhesie und Monitoring.....	32
3.2.3	Registrierung der Distorsionsprodukte der otoakustischen Emissionen (DPOAEs)	33
3.2.4	Morphologische Untersuchungen (Zytokochleogramme)	37
3.2.5	Schallbelastungen.....	39
3.2.6	Versuchsgruppen.....	42
3.2.7	Statistische Berechnungen und Dokumentation.....	44

3.3	Ergebnisse	45
3.3.1	Ermittlung der Pegelschere für Meerschweinchen zur genauen Hörschwellenbestimmung mit Hilfe der DPOAE-Wachstumsfunktionen	45
3.3.2	Vorversuchsgruppen zur Bestimmung optimaler Expositions-Zeiten und Schall- Intensitäten	53
3.3.3	Hauptversuchsgruppen	57
3.3.3.1	Bestimmung der normalen Hörschwellen bei Meerschweinchen	57
3.3.3.2	Kontrollgruppe	59
3.3.3.3	Knalltraumata	63
3.3.3.4	Breitbandrauschen	80
3.3.3.5	Rockmusik	96
3.3.3.6	Frequenzanalyse	112
4	DISKUSSION.....	114
4.1	Methodik	115
4.2	Einfluss der Narkose	119
4.3	Versuchsgruppen.....	121
4.4	Synopsis	130
4.5	Ausblick.....	133
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	135
6	SUMMARY.....	137
7	LITERATURVERZEICHNIS	139
8	TABELLENVERZEICHNIS	158
9	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	160
10	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	162
11	DANKSAGUNG	163
12	LEBENS LAUF.....	164

1 EINLEITUNG

In Deutschland leben zur Zeit 14 bis 15 Millionen hörgeschädigte Menschen (FÖRDERGEMEINSCHAFT GUTES HÖREN, 1997; AUDIOLOGISCHER INFORMATIONSDIENST DES DEUTSCHEN GRÜNEN KREUZES, 1998). 6 Millionen sind bereits so schwerhörig, dass sie ohne Hörgeräte kein ausreichendes Sprachverständnis mehr erreichen. Ausweislich demographischer Berechnungen wird infolge der Zunahme des Anteils der über 60-Jährigen an der Gesamtbevölkerung von 11,8 Millionen im Jahr 1997 auf 17,3 Millionen im Jahr 2020 die Zahl der Hörgeschädigten um über 40 % steigen (LENARZ, 1998).

Die häufigsten Ursachen dieser Hörschäden sind Lärmbelastungen (31 bis 38 %) und Knalltraumata (5 bis 12 %) am Arbeitsplatz und / oder in der Freizeit (LENARZ, 1998).

Freizeit-Lärmschäden haben bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen in den letzten Jahren besorgniserregend zugenommen (BABISCH, 2000a). Von 1980 bis 1990 ist der Anteil von Jugendlichen, die lauten Freizeitaktivitäten nachgingen, um mehr als das Vierfache gestiegen (DAVIS, 1997). Eine Schall-Expositionserhebung gestaltet sich jedoch schwierig, da die Expositionszeiten und Schalldruckpegel nachträglich nicht quantifizierbar und ermittelbar sind (FLEISCHER et al., 1998; BABISCH, 2000a, b).

Wirksame Therapeutika für Lärmhörschäden sind derzeit nicht bekannt. Keine der zur Zeit klinisch angewandten Medikamente sind bei Erkrankungen des Innenohres (u.a. auch der Lärmschäden) besser wirksam als eine Plazebo-Behandlung (LAMM, 1994, 1995).

Experimentelle Studien über die Auswirkungen von Freizeitlärm auf das Hörvermögen und deren medikamentöse Therapieversuche sind rar. In den meisten Studien wurden Sinustöne oder Schmalbandrauschen verwendet, die nicht den Belastungen im Alltag entsprechen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, mit elektrophysiologischen und fluoreszenzmikroskopischen Methoden die Auswirkung von unterschiedlichen Freizeitlärmbelastungen auf das Innenohr des Meerschweinchens zu erforschen und jeweils ein Tiermodell für spätere Therapiegruppen zu erarbeiten. Zur exakten Hörschwellerfassung wurden die Messsysteme für das Meerschweinchen adaptiert.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Anatomie und Physiologie des Innenohres

2.1.1 Topographische Anatomie des Innenohres

Das Hörorgan besteht aus dem Außenohr, dem Mittelohr und dem Innenohr. Die Ohrmuschel (Auricula) und der äußere Gehörgang (Meatus acusticus externus), die zusammen das äußere Ohr (Auris externa) bilden, sind durch das Trommelfell (Membrana tympani) vom Mittelohr (Auris media) getrennt. Dieses besteht aus der Paukenhöhle (Cavum tympani) mit den Gehörknöchelchen Hammer (Malleus), Amboss (Incus) und Steigbügel (Stapes). Daran schließt sich das innere Ohr (Auris interna) an. Dieses kann in das knöcherne Labyrinth (Labyrinthus osseus), welches von der Pars petrosa gebildet wird, und das häutige Labyrinth (Labyrinthus membranaceus) mit Rezeptoren für den Gleichgewichtssinn wie auch für den Gehörsinn unterteilt werden (NICKEL et al., 1992).

Das knöcherne Labyrinth windet sich spiralförmig um eine Achsenspindel, den Modiolus, und bildet die Gehörschnecke (Kochlea). Das häutige Labyrinth ist ein in das knöcherne Labyrinth eingebautes Hohlraumssystem. Zwischen häutigem und knöchernem Labyrinth befindet sich der mit Perilymphe gefüllte perilymphatische Raum (Spatium perilymphaticum), der über den Aquaeductus cochleae mit dem Liquor cerebrospinalis in Verbindung steht. Die inneren Hohlräume des häutigen Labyrinthes sind mit Endolymphe gefüllt (NICKEL et al., 1992; SLEPECKY, 1996).

Die Kochlea besteht aus drei spiralförmig gewundenen Gängen. Der mittlere Treppengang, die Scala media, ist mit Endolymphe gefüllt und endet blind an der Schneckenspitze. Umgeben wird sie von der Scala vestibuli und der Scala tympani, die mit Perilymphe gefüllt sind und an der Schneckenspitze, dem Helikotrema, ineinander übergehen. Die Scala vestibuli beginnt am ovalen Fenster, das mit der Fußplatte des Steigbügels verbunden ist; die Scala tympani endet an der Membran des runden Fensters. Zwischen Scala media und Scala vestibuli befindet sich die Reissnersche Membran, zwischen Scala media und Scala tympani die Basilarmembran. Nach lateral wird die Scala media von der Stria vascularis begrenzt, einem gut vaskularisierten Epithel, über dessen Blutgefäße die Schnecke mit Sauerstoff und Stoffwechselprodukten versorgt wird (SLEPECKY, 1996).

Der Basilarmembran sitzt das Corti-Organ auf, das aus den Hörsinneszellen mit den terminalen Hörnervenfaseren und den Stützzellen besteht. Die Sinneszellen gliedern sich in eine Reihe innerer Haarzellen (IHZ) und drei Reihen äußerer Haarzellen (OHZ). In der oberen Zellmembran

der inneren und äußeren Haarzellen (Kutikularmembran) sind feine Sinneshärchen, Stereozilien, fest verankert. Sie sind in charakteristischen Mustern angeordnet, und zwar an den äußeren Haarzellen 100 bis 120, an den inneren ca. 60 pro Zelle (LEHNHARDT, 1996; JANSSEN, 2000a). Die einzelnen Stereozilien sind durch sog. Cross-links und Tip-links miteinander vernetzt. Die Stereozilien der äußeren Haarzellen haben im Gegensatz zu denen der inneren teilweise Kontakt zu der darüberliegenden Tektorialmembran (PICKLES et al., 1984).

Die Haarzellen werden von der Cortilymphe umgeben, die mit der Perilymphe der Scala tympani in Verbindung steht. Beide weisen einen hohen Gehalt an Na^+ und einen geringen an K^+ auf. Der subtektorielle Raum, an den die Haarzellen zilienseitig grenzen, ist mit Endolymphe gefüllt, die viel K^+ und wenig Na^+ enthält und gegenüber der Umgebung ein Potential von +85mV besitzt. Da das Innere der Haarzelle von Seite der K^+ -Ionen elektronegativer gegenüber den angrenzenden Lymphen ist, herrscht an der zilienseitigen Zellmembran eine Potentialdifferenz von 140 bis 150 mV (LEHNHARDT, 1996).

Die äußeren Haarzellen besitzen ein aus Aktin und Myosin aufgebautes Zytoskelett, was den Baustein eines kontraktilem Apparates darstellt (PLINKERT, 1995).

Die Innervation der Haarzellen erfolgt sowohl afferent als auch efferent (SPOENDLIN, 1988). 90 bis 95 % aller afferenten Fasern haben ihren Ursprung an den inneren Haarzellen. Jede innere Haarzelle weist Kontakte zu vielen Nervenfasern auf. Die äußeren Haarzellen werden fast ausschließlich efferent innerviert und sind zu mehreren an eine Nervenfasern angekoppelt (SPOENDLIN, 1988).

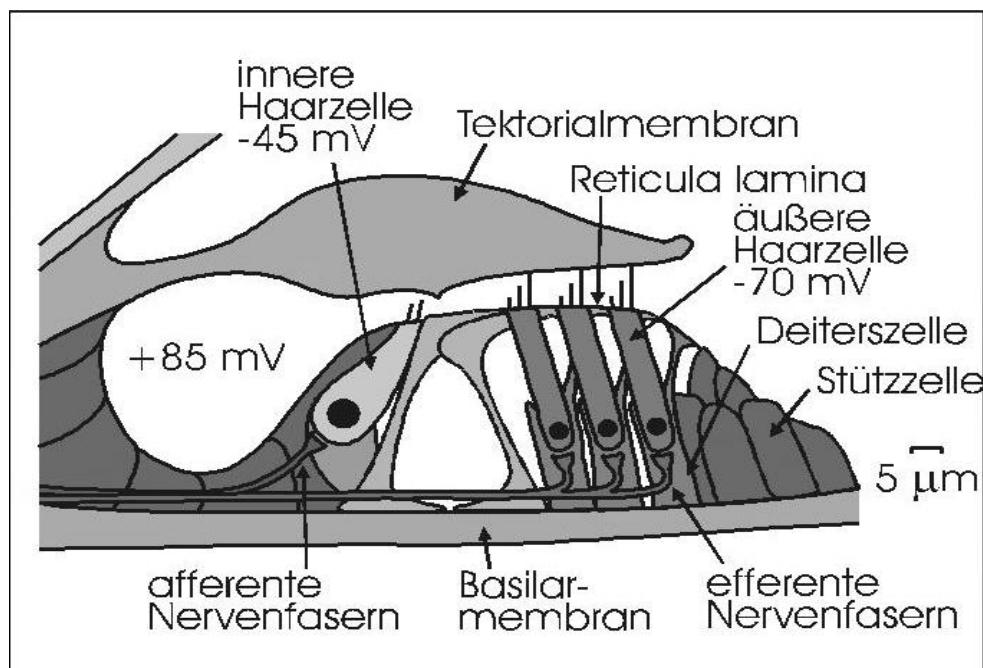


Abb. 1: Schematische Darstellung des Corti-Organes (nach JANSSEN, 2000a)

Das Innenohr des Meerschweinchens und des Menschen entsprechen einander weitgehend, wobei jedoch die Anzahl der Windungen und die Länge der Kochlea voneinander abweichen. Die Kochlea des Meerschweinchens weist bei einer Länge von 18 mm 4 Windungen auf, die des Menschen ist 35 mm lang und besitzt $2\frac{3}{4}$ Windungen (BÈKÈSY, 1960). Das Corti-Organ des Meerschweinchens besitzt ungefähr 2000 innere Haarzellen und 3 Reihen mit je 2500 äußeren Haarzellen (WANG et al., 2002), wohingegen das des Menschen 2800 bis 4400 innere Haarzellen und 3 Reihen mit ca. je 4000 bis 5000 äußeren Haarzellen hat (FELIX, 2002).

Das Meerschweinchen wird als Versuchstier in der Innenohrforschung eingesetzt, da die Kochleakapsel relativ dünn ist und das gesamte Innenohr im Gegensatz zu Wüstenspringmäusen (Gerbils) oder Mäusen bereits bei der Geburt voll entwickelt ist (BÈKÈSY, 1960; SAHA und SLEPECKY, 2000). Außerdem liegt die Kochlea frei im Mittelohr exponiert.

2.1.2 Schallaufnahme und Schallverarbeitung

Unter Schall versteht man mechanische Schwingungen in gasförmigen, flüssigen oder festen Medien (DIEROFF, 1994). Für das Hören sind Luftschall und Knochenschall von Bedeutung. Schall breitet sich mit einer Geschwindigkeit von 330 m/sec in Luft aus und ist charakterisiert durch seine Amplitude, den Schalldruck sowie seine Frequenz. Der Schalldruck wird aufgrund des weiten Bereichs, den das Gehör umfasst, meist logarithmisch als Schalldruckpegel (sound pressure level, SPL) in Dezibel (dB) angegeben (LEHNHARDT, 1996).

Der hörbare Frequenzbereich reicht beim Menschen von 130 Hz bis 16 kHz und umfasst insgesamt 7 Oktaven. Das Ohr des Meerschweinchens nimmt Frequenzen von 200 Hz bis 45 kHz (7,8 Oktaven) wahr (ECHTELER et al., 1994). Die niedrigste Hörschwelle liegt bei allen Säugetieren zwischen 0 und 10 dB SPL. Eine höhere Sensitivität ist nicht möglich, da das Ohr sonst auch körpereigene innere Geräusche und zufällige Bewegungen der Luftmoleküle registrieren würde (FAY, 1994).

Die Schallwellen werden von der Ohrmuschel aufgenommen und versetzen das Trommelfell in Schwingung. Über die Gehörknöchelchen werden diese Schwingungen auf das ovale Fenster übertragen. Hierbei dient das Mittelohr als Impedanzwandler, der den Luftschall auf den höheren Schallwellenwiderstand der Innenohrflüssigkeit überträgt (SILBERNAGEL und DESPOPOULOS, 1991).

Die Steigbügelbewegung löst eine wellenförmige Schwingung von Reissnerscher Membran, Scala media, Tektorialmembran, Basilarmembran und Corti-Organ aus. Die wellenförmige

Schwingungsausbreitung im Innenohr wird als Wanderwelle bezeichnet. Aufgrund der von der Schneckenbasis zur Schneckenspitze zunehmenden Breite und Steifheit der Basilarmembran sowie der Fließeigenschaften der Lymphe nimmt die Amplitude dieser Wanderwelle stetig zu und erreicht an einem bestimmten Punkt ihr Maximum, hinter dem die Welle rasch verebbt. Nach diesem Wanderwellenmodell von BÈKÈSY (1928) bildet sich das Amplitudenmaximum, an dem eine maximale Sinneszellerregung erfolgt, frequenzabhängig an einem bestimmten Ort (Ortstonotopie). Hohe Frequenzen bilden sich dabei nahe dem ovalen Fenster ab, tiefe Frequenzen nahe der Schneckenspitze.

Die Basilarmembranauslenkung führt zur Verschiebung der Haarzellen gegen die Tektorialmembran und zur Auslenkung der Stereozilien. Dadurch werden Ionenkanäle in der Stereozilienmembran oder in der apikalen Zellmembran geöffnet und K^+ -Ionen fließen aufgrund der elektrochemischen Potentialdifferenz in die Zelle ein. Das führt zur Depolarisation der Zelle (Rezeptorpotential) (ZENNER, 1994). In den inneren Haarzellen kommt es zur Freisetzung eines Neurotransmitters (vermutlich Glutamat) aus den synaptischen Vesikeln der basalen Zellmembran, wodurch an den afferenten Nervenendigungen Aktionspotentiale ausgelöst werden (EYBALIN und PUJOL, 1989). Dieser Vorgang wird als mechanoelektrische Transduktion bezeichnet (ZENNER, 1994).

Das Rezeptorpotential wird durch das Ausmaß und die Richtung der Stereozilienauslenkung bestimmt. Eine Deflektion in Richtung des längsten Stereoziliums führt über eine Anspannung der Tip-links zur Öffnung von Ionenkanälen und zur Depolarisation der Sinneszelle. Bei einer Auslenkung in Gegenrichtung kommt es zur Entspannung der Tip-links und zum Verschluss von Ionenkanälen, was zu einer Hyperpolarisation und zur neuronalen Inhibition führt (PICKLES et al., 1984). Die Repolarisation erfolgt durch die Öffnung hochselektiver K^+ -Kanäle in der laterobasalen Zellwand. Entlang des elektrochemischen Potentialgefälles zwischen Zytoplasma und Cortilymphe strömen die K^+ -Ionen sehr schnell aus, wodurch das ursprüngliche Zellpotential wiederhergestellt ist (HUDSPETH, 1985).

Das passive Wanderwellenmodell von BÈKÈSY (1928) genügt jedoch nicht zur Erklärung der hohen Sensitivität und Frequenzselektivität des Gehörs. So umfasst das menschliche Ohr einen Dynamikbereich von 20 μ Pa bis 200 Pa und besitzt eine Frequenzauflösung von 0,2 % bis 0,6 % (JANSSEN, 2000a, b). Mit dem relativ flachen und unscharfen Kurvenverlauf einer passiven Wanderwelle wäre das nicht zu erklären. Ein aktives und energieverbrauchendes Verstärkerprinzip ist zusätzlich erforderlich. Diesen kochleären Verstärker stellen die äußeren Haarzellen dar (PLINKERT, 1995). Äußere Haarzellen sind in der Lage, sich aktiv zu kontrahieren. Auf

eine Depolarisation reagieren diese Zellen mit langsamen und schnellen Bewegungen (elektromechanische Transduktion) (ZENNER, 1986).

Langsame Bewegungen der äußeren Haarzellen werden über eine Aktivierung der kontraktilen Filamente ausgelöst. Eine langsame Depolarisation führt vermutlich über einen second messenger zu einer Aktivierung der Aktin-Myosin-Komplexe. Hierbei spielen sowohl Kalzium als auch ATP eine zentrale Rolle. Langsame Haarzellbewegungen sind gekennzeichnet durch reversible Kontraktionen und Elongationen des zylindrischen Zellkörpers verbunden mit Kippbewegungen der Kutikularplatte. Hierbei werden Geschwindigkeiten von 3 bis 24 nm/sec erreicht. Diese Verkürzung reduziert den Abstand zwischen der Lamina reticularis und der Basilarmembran und beeinflusst somit die Ausbildung der Wanderwelle (ZENNER, 1994; PLINKERT, 1995).

Schnelle Haarzellbewegungen beruhen auf einem schnellen Wechsel des Rezeptorpotentials. Solche elektrisch induzierten schnellen Oszillationen wurden 1985 erstmals von BROWNELL et al. beschrieben. Die äußeren Haarzellen reagieren auf elektrische Reize mit hohen Kontraktionsfrequenzen von über 5000 Hz und Längenänderungen des Zellkörpers bis zu 5 % (JANSSEN, 2000a). Dabei wird basal der Ortsabbildung der Bestfrequenz Energie freigesetzt. Durch mechanische Kopplung kommt es zusätzlich zu einer passiven Mitbewegung des Corti-Tunnels und der inneren Haarzellen, wodurch die eingehende Schallwelle phasengerecht verstärkt wird und die mechanische Reizung der inneren Haarzellen in einem scharf begrenzten Bereich unterstützt wird (ZENNER, 1994).

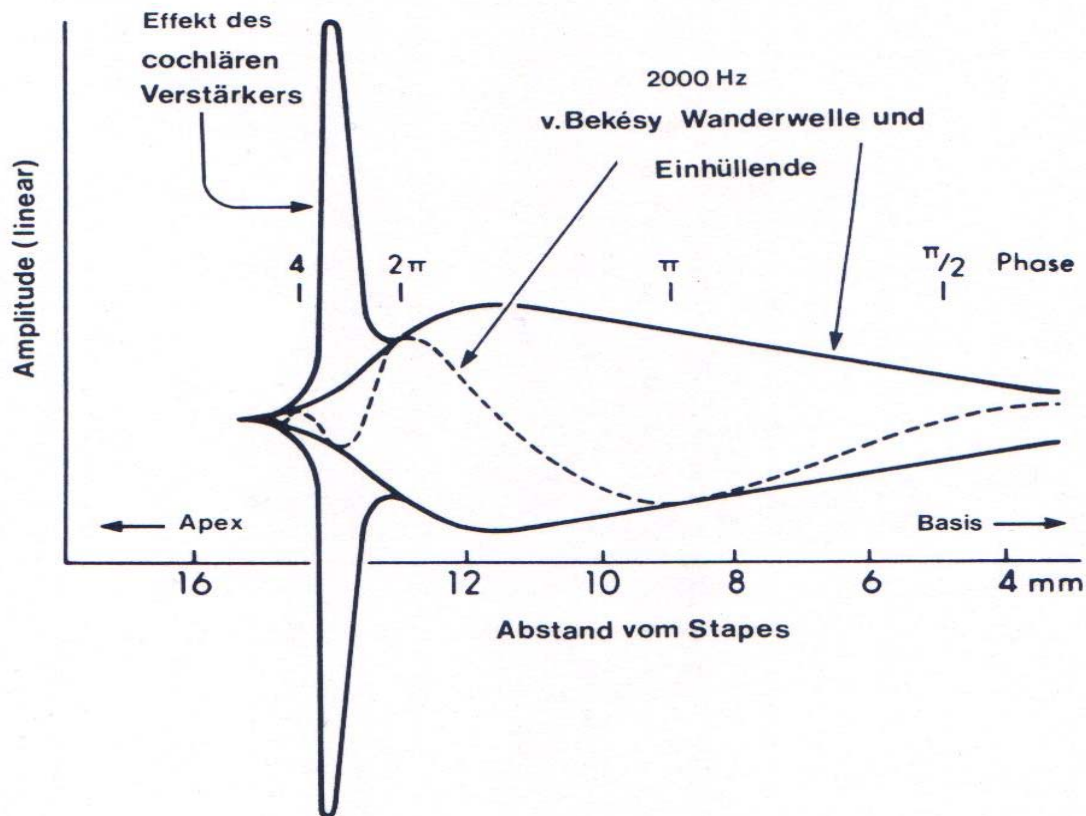


Abb. 2: Passives und aktives Wanderwellenmodell (nach DIEROFF, 1994)

Durch die aktive Motilität der äußeren Haarzellen kann die Wanderwelle um den Faktor 100 verstärkt und verschärft werden. Diese Verstärkung zeigt ein nichtlineares Verhalten, d. h. bei niedrigen Schalldruckpegeln tritt die größte Verstärkung auf. Oberhalb von 40 dB SPL nimmt die Auslenkung der Basilarmembran weniger stark zu als der Schalldruckpegel und lässt schließlich ein Sättigungsverhalten erkennen (DIEROFF, 1994). Entsprechend ist bei Reizpegeln in Hörschwelennähe die Reizantwort frequenzselektiver, da die Basilarmembranauslenkung scharf abgestimmt ist. Bei hohen Schallintensitäten ist durch den geringeren Effekt des kochleären Verstärkers die Wanderwelle breiter und zu tieferen Frequenzen hin verschoben (JOHNSTONE et al., 1986).

Über die zahlreichen efferenten Nervenfasern der äußeren Haarzellen können diese Prozesse aktiv gesteuert werden (LEHNHARDT, 1996).

2.2 Objektive Hörprüfungen

2.2.1 Otoakustische Emissionen

Otoakustische Emissionen sind Schallaussendungen des Innenohrs, die mit hochsensiblen Miniaturmikrofonen im äußeren Gehörgang gemessen werden können. Sie stellen ein Epiphänomen des normalen Hörvorgangs dar und sind Ausdruck der aktiven kochleären Verstärkungsprozesse. Otoakustische Emissionen eröffnen die Möglichkeit, nichtinvasiv Informationen über Störungen der Schallverarbeitung auf der Ebene der äußeren Haarzellen zu gewinnen. Sie erlauben damit eine direkte Prüfung der Innenohrfunktion und finden heute immer mehr Verbreitung in Klinik und Praxis. Im Gegensatz zu den Hirnstammpotentialen sind sie schon von Geburt an in ausgeprägter Form vorhanden, so dass sie zum Hörscreening bei Neugeborenen eingesetzt werden können. Zusätzlich dienen sie als schnelles objektives Testverfahren für Simulanten und Aggravanten, können zur therapiebegleitenden Verlaufskontrolle, z.B. nach Lärmtraumata, eingesetzt werden und stellen ein neues Verfahren in der Differentialdiagnostik von kochleären und retrokochleären Funktionsstörungen dar (LEHNHARDT, 1996).

Bereits 1948 stellte der englische Physiker GOLD die Hypothese auf, dass die hohe Sensitivität des Gehörs auf aktive nichtlineare Prozesse in der Kochlea zurückgeht und sagte aufgrund mathematisch-physikalischer Überlegungen die Existenz von Schallaussendungen aus dem Innenohr voraus. Diese These wurde lange nicht beachtet, bis KEMP 1978 nachwies, dass Energie aus der Kochlea in Form von akustischen Vibrationen emittiert wird. Es gelang ihm, diese Schallenergie mit speziellen Methoden erstmals zu registrieren. Seit dem Nachweis der Motilität der äußeren Haarzellen (BROWNELL et al., 1985) gelten diese als die aktive Quelle der mechanischen Energie.

Otoakustische Emissionen entstehen als Folge der periodischen Kontraktion der äußeren Haarzellen und ihrer assoziierten mechanischen Strukturen (LEHNHARDT, 1996). Sie sind definiert als in der Kochlea produzierte akustische Energie, die im äußeren Gehörgang registriert werden kann (PROBST et al., 1991). Grundsätzlich unterscheidet man

- spontane otoakustische Emissionen (SOAE) und
- evozierte otoakustische Emissionen

Die evozierten otoakustischen Emissionen lassen sich wiederum einteilen in:

- transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)
- Stimulusfrequenzemissionen (SFOAE) oder simultan evozierte otoakustische Emissionen (SEOAE)
- Distorsionsprodukte der otoakustischen Emissionen (DPOAE)

(PROBST, 1990)

Spontane otoakustische Emissionen (SOAE)

SOAEs entstehen ohne akustische Stimulation durch oszillierende Kontraktionen in Phase schwingender äußerer Haarzellen (PROBST et al., 1991; LEHNHARDT, 1996). Sie weisen eine schmale Amplitude auf und sind häufig über lange Zeit nachweisbar. Meist treten sie bei einer Person immer in derselben Frequenz auf. Zunächst wurde eine Beziehung zwischen SOAEs und kochleärem Tinnitus vermutet, was sich jedoch nicht bestätigt hat (PENNER und BURNS, 1987). SOAEs werden von 40 bis 60 % der normalhörenden Menschen produziert und treten nach einem Hörverlust weniger häufig auf (LAMPRECHT-DINNESEN, 1992). Bei Nagern und Katzen kommen sie kaum vor (SCHMIEDT, 1986).

Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)

Die Auslösung der TEOAEs erfolgt durch kurze akustische Stimulation über Klicks oder Tonimpulse. Durch Anregung mit Klicks werden die Haarzellen über einen weiten Bereich angeregt. Die TEOAEs weisen somit ein breitbandiges Spektrum auf und stellen die Summe der Emissionen aus einem weiten Bereich der Kochlea dar (LEHNHARDT, 1996). Durch Anregung mit kurzen Tonimpulsen wird dieser Bereich eingeschränkt, so dass sich annähernd frequenzspezifische Aussagen machen lassen (LAMPRECHT-DINNESEN, 1992). TEOAEs sind durch ein nichtlineares Wachstum gekennzeichnet, d.h. bei hoher akustischer Stimulation stellt sich ein Sättigungsverhalten ein, das dem des kochleären Verstärkers entspricht (KEMP, 1978). Sie sind bei fast allen Normalhörenden auslösbar (BONFILS et al., 1988). Bei einem Hörverlust von über 30 dB lassen sie sich nicht mehr evozieren (AVAN et al., 1996).

Aufgrund ihrer Reproduzierbarkeit, ihrer Auslösbarkeit bei Menschen und Tieren und ihrer Aussagekraft über die mechanische Aktivität der äußeren Haarzellen werden sie häufig in klinischen und experimentellen Studien eingesetzt (PLINKERT, 1995).

Stimulusfrequenzemissionen (SFOAE)

Stimulusfrequenzemissionen werden auch als simultan oder synchron evozierte otoakustische Emissionen (SEOAE) bezeichnet und entstehen bei Stimulation mit einem konstanten Sinuston von geringer Amplitude (ZWICKER und SCHLOTH, 1984). Sie haben die gleiche Frequenz wie der Stimuluston und stellen die Emissionen eines schmalen Bereichs der Basilarmembran dar. Ihre Amplitude ist verhältnismäßig klein (-20 bis +10 dB SPL) und die Registrierung schwierig, da sich Schallreiz und Emission überlagern (PROBST et al., 1991). Zusätzlich sind lange Messzeiten erforderlich, so dass sie zum jetzigen Zeitpunkt weder in klinischen noch in experimentellen Untersuchungen Verwendung finden (PLINKERT, 1995).

Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)

Akustische Distorsions- oder Verzerrungsprodukte entstehen in allen physikalischen Systemen mit nichtlinearer Arbeitsweise (PLINKERT, 1995). Werden zwei Sinustöne (Primärtöne) mit nahe beieinanderliegenden Frequenzen f_1 und f_2 ($f_2 > f_1$) ins Ohr eingespielt, entstehen quadratische Differenztöne mit den Frequenzen $f_1 + f_2$ und $f_2 - f_1$ sowie kubische Differenztöne mit den Frequenzen $2f_1 - f_2$ und $2f_2 + f_1$ (KEMP, 1979). Sie stellen eine direkte Folge der Nichtlinearität des kochleären Verstärkungsmechanismus dar und entstehen in der schmalen Überlappungszone der Wanderwellen der beiden Primärtöne (LEHNHARDT, 1996). Der kubische Differenzton $2f_1 - f_2$ ist sowohl beim Menschen als auch bei Tieren das Distorsionsprodukt mit der höchsten Amplitude. Aus diesem Grund ist es am besten untersucht worden und wird am häufigsten eingesetzt (AVAN et al., 1996).

Die beiden Primärtöne erzeugen im Innenohr jeweils eine Wanderwelle, die sich in bestimmten Bereichen überlagern. Dabei kommt es zu gegenseitigen Auslöschungen und Verstärkungen. Im Bereich der größten Überlappung werden die äußeren Haarzellen in Schwingung versetzt und zu aktiver Bewegung angeregt. Die dadurch entstehenden Schwingungen der Frequenz $2f_1 - f_2$ erzeugen ebenfalls eine Wanderwelle, die nach apikal weitergeleitet wird und am Ort der entsprechenden Frequenz ein Maximum erzeugt. Über die inneren Haarzellen erfolgt die subjektive Perzeption des Tones (KIM et al., 1980). Parallel zur zentralen Fortleitung wird das Distorsionsprodukt retrograd über die Schalleitungskette in den äußeren Gehörgang emittiert, wo es mit sensiblen Miniaturmikrofonen registrierbar ist (LEHNHARDT, 1996).

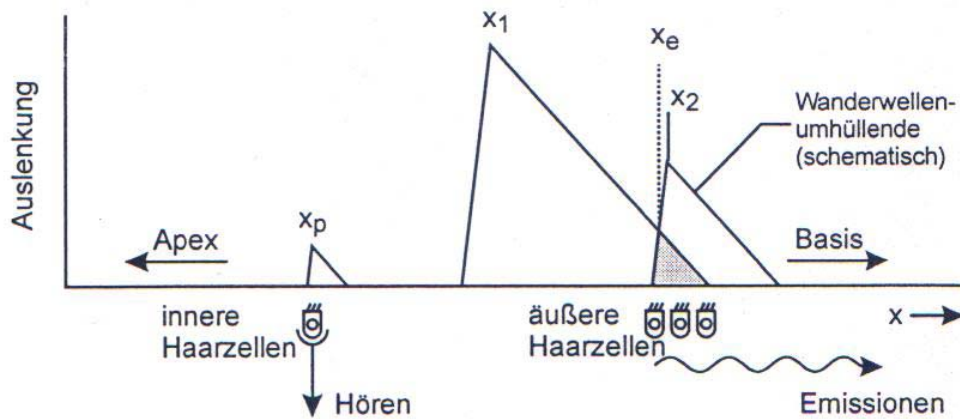


Abb. 3: Modellvorstellung zur Entstehung der DPOAE (nach JANSSEN, 1996)

$x_{1/2}$ = Ort der Wanderwellenmaxima der Primärtöne

x_e = Ort der DPOAE-Entstehung

x_p = Ort der Perzeption des Distorsionsprodukts

Die Größe des Überlappungsbereiches der beiden Wanderwellen wird durch das Frequenzverhältnis f_2/f_1 und durch das Pegelverhältnis L_1/L_2 der beiden Primärtöne bestimmt. Wegen des steileren Abfalls der Wanderwelle nach apikal liegt der Ort, an dem Wanderwellen maximal interagieren, in der Nähe von f_2 (KUMMER et al., 1995). Maximale DPOAE-Amplituden werden erzielt, wenn am Ort der Emission die Antworten auf die beiden Stimuli gleich sind (BROWN und GASKILL, 1990; KUMMER et al., 1998). Bei Vibrationsmessungen an der Basilarmembran zeigte sich für die Beschallung mit Sinustönen verschiedener Frequenz ein unterschiedliches Kompressionsverhalten (JOHNSTONE et al., 1986; RUGGERO et al., 1997). Daraus wird ersichtlich, dass eine optimale Auslösung der DPOAEs nur dann erfolgen kann, wenn ein Reizparadigma verwendet wird, das diesem unterschiedlichen Kompressionsverhalten Rechnung trägt (HULIN, 2000).

Beim Menschen wurde bereits ein optimales L_1 - L_2 -Primärtonpegel-Verhältnis entwickelt, welches frequenzunabhängig angewendet werden kann (JANSSEN et al., 1995). Dieses Reizparadigma der optimierten PegelEinstellung wird nach JANSSEN (1996) als Pegelschere bezeichnet. Solch eine Pegelschere ist auch für die Wüstenspringmaus bekannt (PIBAL et al., 2002).

Die Amplitude des Distorsionsproduktes korreliert mit der Hörsensitivität sowohl im normalen als auch im geschädigten Ohr (KUMMER et al., 1998). Bei Hörverlust kommt es zu einer Abnahme des Emissionspegels in diesem Frequenzbereich (JANSSEN et al., 1995; KUMMER et al., 2000). In der klinischen Anwendung werden meist die DPOAE-Amplituden gegen die

Frequenz aufgetragen (DPOAE-„Audiogramm“), wozu ein im Pegel konstant lautes Primärtonpaar benutzt wird. Eine Vergleich der DPOAE-Amplituden mit denen von normalhörenden Individuen erlaubt eine Aussage über die Hörleistung der Kochlea (WHITEHEAD et al., 1995a). Die hierfür oft verwendeten lauten Primärtonpegel erweisen sich jedoch nicht als optimal, da die Korrelation zwischen DPOAE-Amplitude und der tatsächlichen Hörleistung am größten ist, wenn Stimuluspegel nahe der Hörschwelle verwendet werden (KUMMER et al., 1998). Da die Hörschwelle individuell schwankt, ist es notwendig, für ein Gehörmonitoring immer die komplette Wachstumsfunktion zu messen (PROBST et al., 1991).

Wachstumsfunktionen (Input/Output-Funktionen; I/O-Funktionen) erhält man bei Registrierung des Schallpegels L_{dp} der Distorsionsprodukt-Emission in Abhängigkeit vom Primärtonpegel (LEHNHARDT, 1996). Bei normalem Gehör zeigt sich ein nichtlineares, kompressives Wachstumsverhalten, das bei hohen Pegeln eine Sättigung aufweist und dem kochleären Verstärkungsmechanismus der äußeren Haarzellen entspricht. Bei einem Hörverlust kommt es zu einer zunehmenden Linearisierung des Wachstums und damit zu einem Anwachsen der Steigung der Wachstumsfunktion (KUMMER et al., 1998, 2000).

Zur Auswertung können verschiedene Kriterien herangezogen werden. Eine Möglichkeit besteht darin, die Fläche unter der DPOAE-Wachstumsfunktion auszuwerten (CANLON und DAGLI, 1996; CANLON und FRANSSON, 1995, 1998). Andere Arbeitsgruppen definieren die Hörschwelle der DPOAEs als den Stimuluspegel, bei dem die Emissions-Amplitude mindestens 2 bzw. 3 dB über dem Rauschen liegt (HU et al., 1997; SIE und NORTON, 1997). Eine positive Korrelation der Steigung, gemessen zwischen 60 und 40 dB des Primärtonpegels L_2 , und der Hörschwelle wurde von KUMMER et al. (1998) nachgewiesen.

Eine neue Methode zur direkten Hörschwellenabschätzung von DPOAE-Wachstumsfunktionen wurde erst kürzlich von BOEGE und JANSSEN (2002) entwickelt. Sie stellten fest, dass der Schalldruck der Emission eine lineare Funktion des Primärtonpegels L_2 darstellt. Über lineare Regression und Extrapolation gegen den Schalldruck Null erhält man die DPOAE-Hörschwelle für L_2 . Diese zeigt eine signifikante Korrelation mit der im Reinton-Audiogramm ermittelten Hörschwelle.

In der Klinik werden DPOAEs häufig eingesetzt, da sie ein nicht-invasives, schnelles Verfahren zur spezifischen Erfassung von Störungen an den äußeren Haarzellen, den empfindlichsten Zellen des Innenohrs, darstellen. Durch Änderungen der Primärtonfrequenzen lässt sich der Überlappungsbereich der Wanderwellen entlang der Kochlea gezielt verschieben, wodurch

einzelne Frequenzen systematisch untersucht werden können. Diese hohe Frequenzspezifität bietet einen großen Vorteil gegenüber den TEOAEs (PROBST et al., 1991).

Generell verhalten sich die DPOAEs bei Tieren ähnlich denen des Menschen (LUKASHKIN und RUSSELL, 2001). Bei Nagetieren ist jedoch die Amplitude der Emission höher, was einen deutlichen Messvorteil bietet (AVAN et al., 1996; SCHNEIDER et al., 1999). Beim Menschen ist die Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion geringer und die Dauer der Antwort länger als bei Nagern (BROWN und GASKILL, 1990; AVAN et al., 1996). Meerschweinchen weisen ein breiteres Maximum auf als Menschen und zeigen weniger individuelle Unterschiede (BROWN und GASKILL, 1990). Außerdem lassen sich bei ihnen keine Geschlechtsunterschiede feststellen (TAN et al., 2001). Insgesamt ist das Verhalten der DPOAEs bei Pegeln ≤ 60 dB zwischen Mensch und Meerschweinchen vergleichbar und das Meerschweinchen kann somit als gutes Modell bei mittlerem bis niedrigem Pegel eingesetzt werden (BROWN und GASKILL, 1990).

2.2.2 Auditorisch evozierte Potentiale

Auditorisch oder akustisch evozierte Potentiale (AEPs) sind Reaktionspotentiale des Innenohrs, des Hirnstamms und der Hirnrinde. Sie werden durch akustische Reize ausgelöst und mit der electric response audiometry (ERA) gemessen. Hierbei werden durch den Reiz ausgelöste Änderungen der Hirnaktivität im Elektro-Enzephalogramm (EEG) registriert. Die ERA liefert somit eine Aussage über die Funktion des Innenohrs als auch der ableitenden Nerven bis hin zur Hirnrinde. Klinisch werden sie wie die otoakustischen Emissionen zur Untersuchung von Kleinkindern und als objektives Testverfahren für Simulanten und Aggravanten eingesetzt. Zusätzlich dienen sie der Diagnosefindung bei Tumorverdacht im inneren Gehörgang oder im Kleinhirnbrückenwinkel und bei krankhaften Veränderungen entlang der zentralen Hörbahn (LEHNHARDT, 1996; MROWINSKI und SCHOLZ, 2002). In der Tiermedizin kann mit ihrer Hilfe die auditorische Funktion objektiv erfasst und eine sensorineurale Taubheit erkannt werden. Tiere mit kongenitaler Taubheit können somit frühzeitig von der Zucht ausgeschlossen und Arbeitshunde entsprechend ihrer Hörleistung ausgewählt werden (SHIU et al., 1997; STEFFEN und JAGGY, 1998).

LOOMIS et al. stellten 1938 zum ersten Mal Veränderungen im EEG nach sensorischer Stimulation fest. Kurze Zeit später gelang die Ableitung weit überschwelliger auditorisch evozierter Potentiale von der Kopfhaut des Menschen (DAVIS et al., 1939). Mit Beginn der

Mittelungstechnik konnten auch Potentiale mit weit niedrigeren Pegeln abgeleitet werden, so dass weitere Forschungen möglich waren (DAWSON, 1954). 1970 wurden von JEWETT die frühen auditorisch evozierten Potentiale entdeckt und topographisch dem Verlauf der retrokochleären Hörbahn zugeordnet.

Einteilung der Potentiale

Die Potentiale stellen eine gerichtete Summe der Aktivität aller äquivalenten Quellendipole beziehungsweise Summenpotentiale aller aktivierten Hirnstrukturen dar, welche elektrische Felder oder Potentiale verursachen. Wirkt ein akustischer Reiz auf das Ohr ein, führt das zu elektrischen Reizen in den Sinneszellen des Innenohrs, dem Hörnerven, der zentralen Hörbahn und den kortikalen Assoziationszentren (BÖHME und WELZL-MÜLLER, 1998). Diese Potentiale werden von der Kopfhaut abgeleitet und je nach Entstehungsort bzw. der Latenz eingeteilt in:

- Reizantworten aus dem Innenohr
 - Präsynaptisches oder kochleäres Mikrofonpotential (CM)
 - Summationspotential (SP)
 - Postsynaptisches Summenaktionspotential oder Compound Action Potential (CAP)
- Reizantworten aus dem Hirnstamm
 - Frühe auditorisch evozierte Potentiale (FAEP)
 - Mittlere auditorisch evozierte Potentiale (MAEP)
 - Späte auditorisch evozierte Potentiale (SAEP)
 - Sehr späte auditorisch evozierte Potentiale (SSAEP)

Reizantworten aus dem Innenohr

Die Reizantworten aus dem Innenohr entstehen nahezu reizsynchron, d.h. ohne große zeitliche Verzögerung. Sie können mit der Elektrokochleographie erfasst werden. Die Ableitung erfolgt über Nadel- oder Gehörgangselektroden, wobei drei verschiedene Potentiale unterschieden werden können. Für die Auslösung dieser Potentiale sind unterschiedliche Reizformen und für ihre Registrierung unterschiedliche Parameter notwendig (HOTH und LENARZ, 1994).

Die **kochleären Mikrofonpotentiale (CM)** werden durch kurze Tonimpulse ausgelöst und sind die frühesten akustisch evozierbaren Potentiale. Sie erscheinen ohne Latenz, weisen die Frequenz des Tonreizes auf, halten über die Dauer des Reizes an (sustained potential) und

verschwinden nach Reizende (HOTH und LENARZ, 1994; LEHNHARDT, 1996). Hierbei handelt es sich um reizsynchrone Wechselspannungen in der Kochlea. Da die CM selbst bei Stimulation mit tieffrequenten Reizen nur von den Haarzellen der Basalwindung generiert werden, ist eine Aussage über den Zustand der weiter apikal gelegenen Sinneszellen nicht möglich (BÖHME und WELZL-MÜLLER, 1998).

Bei der Registrierung des Potentials müssen die Reize in Sog- und Druckphase beginnend eingespielt werden und die Antworten subtrahiert werden, um eine Überlagerung mit dem SP und dem CAP zu vermeiden. Eine Auslösung ist erst ab relativ hohen Reizpegeln von ca. 50 dB HL möglich (LEHNHARDT, 1996).

Die Auslösung des **Summationspotentials (SP)** erfolgt durch kurze Tonimpulse oder Klickreizung. Es handelt sich hierbei um ein reizsynchrones Gleichspannungspotential (BÖHME und MÜLLER-WELZL, 1998). Bei hohen Stimuluspegeln resultiert eine nichtlineare Schwingung der Basilarmembran mit Verlagerung der isoelektrischen Linien. Daneben kommt es zu aktiven Prozessen der äußeren Haarzellen, die ihr Bestandpotential und damit das Potentialgleichgewicht zwischen den mit Lymphe gefüllten Skalen ändern. Ebenso wie das CM zeigt das SP keine Latenz und hält für die Dauer des Reizes an, wobei die Amplitude proportional zur Auslenkung der Basilarmembran ist. Normalerweise weist das SP eine negative Polarität auf; bei Fehlen von Haarzellen im basalen Teil der Kochlea kann das Potential jedoch eine positive Polarität annehmen (HOTH und LENARZ, 1994).

Die Registrierung des SP erfolgt durch Addition der sog- und druckausgelösten CM, so dass die CM-Kurven sich gegenseitig auslöschen. Ohne diese Addition ist das SP nur als leicht negative Ausweichung am Beginn der soggestarteten CM-Kurve bzw. als Stufe innerhalb des ersten negativen Potentialanstiegs des CAPs erkennbar. Die Auslösung des SP ist meist erst ab hohen Reizpegeln von ca. 80 dB Hearing Level möglich (LEHNHARDT, 1996).

Das **Summenaktionspotential oder Compound Action Potential (CAP)** stellt die synchronisierte Antwort vieler Neurone des Hörnerven dar (HOTH und LENARZ, 1994). Die Auslösung erfolgt über breitbandige Klicks. Durch Übertritt des Transmitters aus der inneren Haarzelle in die afferenten Nervenendigungen kommt es zu einer Permeabilitätsänderung der Dendriten und einer Depolarisation mit Bildung des Generatorpotentials. Über die marklosen Nervenfasern erfolgt die Fortleitung der Aktionspotentiale. Erst ab der Habenula perforata, an der die Potentiale über myelinisierte Nervenfasern weitergeleitet werden, lässt sich das CAP als Summe der entlang der Basilarmembran ausgelösten Potentiale erfassen (LEHNHARDT, 1996).

Je nach Reizlautstärke lassen sich mehrere negative Peaks erkennen. Der erste negative Peak wird als N1 bezeichnet und gibt die Synchronisation von neuronalen Fasern der Basalwindung wieder. Die 2. Welle (N2) weist eine deutlich längere Latenz auf und wird wahrscheinlich von Entladungen der Nervenzellen im Nucleus cochlearis generiert (MOLLER und JANNETTA, 1985). Die Amplitude des CAP ist abhängig von der Anzahl synchron feuender Nervenfasern. Die Registrierung der Welle N2 ist bis nahe der Hörschwelle möglich (LEHNHARDT, 1996).

Reizantworten aus dem Hirnstamm

Die **frühen auditorisch evozierten Potentiale (FAEPs)** werden mit Hilfe der Hirnstammaudiometrie (Brainstem evoked response audiometry, BERA) registriert. Die Auslösung der Potentiale erfolgt über Klicks oder kurze Tonimpulse. Es lassen sich insgesamt sieben Peaks unterscheiden, die nach ihrem Entdecker als Wellen nach Jewett I bis VII bezeichnet werden und unterschiedliche Latenzen aufweisen. Die erste Welle stammt aus den distalen Anteilen des Hörnervs und entspricht dem elektrokochleographisch ableitbaren CAP. Eine Differenzierung von N1 und N2 ist jedoch nicht mehr möglich. Die Welle II entsteht in proximalen Teilen des Nervus cochlearis und im Nucleus cochlearis. Weiter proximal, zwischen Nucleus cochlearis und oberem Olivenkomplex (Oliva superior medialis) der Gegenseite, erfolgt die Generierung der Welle III und im Lemniscus lateralis beider Seiten wird der Komplex der Wellen IV und V gebildet. Die Wellen VI und VII können dem medialen Kniehöcker des Thalamus (Corpus geniculatum mediale) und dem Colliculus inferior des Mittelhirns zugeordnet werden (LEHNHARDT, 1996). Während die ersten fünf Wellen im gesunden Ohr bei höheren Reizpegeln regelmäßig nachweisbar sind, treten die Wellen VI und VII nur inkonstant auf (HOTH und LENARZ, 1994).

Bei Auslösung der FAEPs mit Klicks werden vor allem basale Anteile der Kochlea erregt. Auf dem Wege der Reizung durch Tonimpulse mit bandbegrenztem (notched noise-Maskierung) und hochpassgefiltertem Rauschen kann jedoch eine gute Frequenzspezifität erreicht werden (STEINHOFF et al., 1995).

Die Latenzzeit der FAEP beträgt zwischen 1,5 und 10 ms. Mit steigendem Reizpegel verkürzt sich die Latenzzeit und die Amplitude der Potentiale steigt an. Die Welle I stellt sich erst bei Reizintensitäten von ≥ 40 dB HL dar (LEHNHARDT, 1996). Dagegen ist die Welle V bis zu Reizpegeln nahe der subjektiven Hörschwelle noch zu erkennen und weist eine gute Korrelation mit ihr auf, so dass die Hörschwelle damit evaluiert werden kann (JACOBSON, 1985; HOTH und LENARZ, 1994).

Da in der generellen Organisation des menschlichen Gehörsystems keine qualitativen Unterschiede zu dem Gehör von Tieren bestehen, ist die Ausbildung der Potentiale vom Prinzip her gleich. Hinsichtlich der Ausprägung der Potentiale bestehen keine Geschlechtsunterschiede (LEHNHARDT, 1996). Die Unterschiede zwischen Menschen und kleinen Tieren (z.B. Meerschweinchen) beruhen vor allem auf der Größe des Kopfes und der Länge des Gehörnervs. So sind beim Meerschweinchen die Latenzen kürzer, was eine Messung der Latenzzeiten erschwert. Andererseits sind die Amplituden der Potentiale deutlich größer ausgeprägt, wodurch sich die Hörschwellen relativ genau bestimmen lassen (MOLLER und JANNETTA, 1985).

Elektrische Aktivitäten, die 10 bis 50 ms nach Applikation eines Reizes vom Schädel ableitbar sind, werden als **mittlere auditorisch evozierte Potentiale (MAEP)** bezeichnet (BÖHME und WELZL-MÜLLER, 1998). Sie treten als nahezu sinusförmige Abfolge von acht Potentialen auf, wobei die frühen Komponenten wahrscheinlich identisch mit den Wellen VI und VII der FAEP sind. Ihr Ursprung ist sowohl neurogen als auch myogen. Die neuronale Generation erfolgt vermutlich über oszillatorische Erregungen im Thalamus und im primären auditorischen Kortex (HOTH und LENARZ, 1994). Ihre Ausprägung ist stark von der Vigilanz, von Pharmaka und vom Alter abhängig (BÖHME und WELZL-MÜLLER, 1998).

Die **späten auditorisch evozierten Potentiale (SAEP)** treten mit einer Latenzzeit von 50 bis 500 ms auf. Sie entstammen dem sekundären und tertiären auditorischen Kortex sowie den auditorischen Assoziationsfeldern der Temporalregion und werden auch als kortikale akustisch evozierte Potentiale (CAEP) bezeichnet. Bei Auslösung mit Tonimpulsen zeigen sie eine Frequenzspezifität. Ihre Ausprägung ist ebenfalls stark vom Bewusstseinszustand abhängig, was ihren Einsatzbereich stark einschränkt (HOTH und LENARZ, 1994; MROWINSKI und SCHOLZ, 2002).

Die **sehr späten auditorisch evozierten Potentiale (SSAEP)** oder auch langsame akustisch evozierte Potentiale (LAEP) mit einer Latenz von 200 ms bis zu mehreren Sekunden sind Ausdruck einer generalisierten Hirnrindenfunktion höherer Ordnung und repräsentieren elektrophysiologische Vorgänge des bewussten Hörens. In der Audiologie sind sie nicht von Bedeutung (HOTH und LENARZ, 1994; LEHNHARDT, 1996).

2.3 Klinik der Lärmschwerhörigkeit

Nach DIEROFF (1994) unterscheidet man:

- Akute akustische Traumata
 - Akutes Lärmtrauma
 - Knalltrauma
 - Explosionstrauma
- Chronische akustische Traumata

Das Ausmaß und die Progredienz einer Lärmschwerhörigkeit sind vom Lärmtypus (Breitband-Lärm, Impuls-Lärm, Knalltrauma, Explosionstrauma), der Intensität (Schalldruckpegel), dem impulsartigen Pegelanstieg, der Expositionsart (kontinuierlich, fluktuierend, intermittierend), der Expositionsdauer, der Dauer und Häufigkeit der Ruheperioden und individuell unterschiedlicher Kompensationsmechanismen abhängig (DIEROFF, 1994).

Ein energieäquivalenter Dauerschallpegel (L_{eq}) von **85 dB(A)** gilt als **kritische Intensität**, ab der grundsätzlich mit einer Schädigung des Gehörs nach längerfristiger Einwirkung gerechnet werden muss. Oberhalb von 94 dB(A) besteht ein hohes Gehörschadenrisiko (ISO 1999). Bei fluktuierenden und impulsartigen Schalleinwirkungen ist das Risiko eines Hörschadens größer als bei einer kontinuierlichen Schalleinwirkung gleicher Frequenz und Energie (HAMERNIK et al., 1993; HAMERNIK und QIU, 2000). Nach intermittierender Lärmbelastung zeigt sich ein geringerer Hörschaden als nach kontinuierlicher Belastung (POURBAKHT und YAMASOBA, 2003).

Ein Knalltrauma entsteht durch eine $< 1,5$ ms lange Schalldruckspitze von über 150 dB SPL p.e. (sound pressure level peak equivalent). Die Dauer der Druckspitze beträgt weniger als 1,5 ms (PFANDER, 1975).

Ein Explosionstrauma ist durch eine $> 1,5$ ms lange Schalldruckwelle mit hoher Amplitude (≥ 150 dB SPL p.e.) und einer Luftdruckwelle gekennzeichnet. Dadurch entsteht zusätzlich zu dem Innenohrschaden ein Mittelohr-Trauma (Trommelfell-Ruptur; Kettenluxation oder Fraktur; Blutung im Mittelohr = Hämatotympanon) (DIEROFF, 1994).

Klinisch äußert sich der schallbedingte Hörschaden in einer temporären oder permanenten Abwanderung der Hörschwelle (temporary threshold shift = TTS; permanent threshold shift = PTS). Hinsichtlich der Pathomechanismen, die einer lärmbedingten TTS oder PTS zugrunde liegen, wird zwischen direkt mechanisch und primär metabolisch bedingten Innenohrschäden

unterschieden. Erstere entstehen nach Einwirkung von Schalldruckpegeln von über 120 dB SPL, letztere nach Einwirkung von 90 bis 120 dB SPL (BABISCH, 2000a).

Die Hörerholung nach Beendigung einer kontinuierlichen oder intermittierenden Lärmbelastung ist unabhängig von den anderen Expositions-Parametern am deutlichsten in den ersten 24 Stunden, danach verläuft sie in den folgenden 2 bis 3 Wochen langsamer, so dass man davon ausgehen kann, dass es sich bei dem 2 bis 3 Wochen nach der Lärmbelastung verbliebenen Hörverlust um eine permanente Hörschwellenabwanderung handelt (DOLAN und ABBAS, 1985; DIEROFF, 1994).

2.4 Gefährdung durch Freizeitlärm

Die Hörschäden aufgrund von Lärm- und Knall-Einwirkungen in der Freizeit haben insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen, die noch keiner Lärmbelastung im Beruf ausgesetzt waren, in den letzten Jahren besorgniserregend zugenommen (BABISCH, 2000a). Beschäftigte an Lärm Arbeitsplätzen sind besonders gefährdet, da die notwendigen Gehörerholungspausen durch Freizeitlärm verkürzt werden (PLATH, 1998a; ZENNER, 1999). Auf die Dringlichkeit einer umfassenden Aufklärung der Bevölkerung, gesetzlich festgelegter Regeln zum Schutz vor Lärmschäden im Freizeitbereich und verbesserter therapeutischer Interventionen haben die Kommission Soziakusis (Zivilisationsgehörschäden) des Umweltbundesamtes, der wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer und die European Commission Concerted Action Protection Against Noise (PAN) hingewiesen (ISING, 1992; WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER, 1999; PRASHER, 1999).

Die Hörschäden werden durch lautes Kinderspielzeug (Spielzeugpistolen, Militär- und Maschinen-Imitate, Knackfiguren), Feuerwerkskörper und insbesondere durch elektronisch verstärkte Musik auf Großveranstaltungen, in Diskotheken und über tragbare und stationäre Abspielgeräte zu Hause und im Auto verursacht (HELLSTRÖM et al., 1998; PLATH, 1998a, b; ZENNER et al., 1999).

An Hand des aktuellen Wissenstandes lässt sich sagen, dass für 10 % der Jugendlichen eines Jahrganges mit maximaler Musik-Schallbelastung (= sogenannter 10-Prozent-Wert) bei unveränderten Musikhörgewohnheiten das Risiko besteht, innerhalb von 5 Jahren einen Hörschaden um mehr als 10 dB HL ab 3 kHz zu entwickeln; d.h. für 10 % der Jugendlichen besteht

eine Gehörgefährdung wie an Arbeitsplätzen mit Dauerschallpegeln von 90 dB(A) (ISING; 1994; ISO 1999, 1990). Hinzu kommen Hörschäden, die in der Kindheit durch den Gebrauch von Spielzeugpistolen und anderen lauten Spielzeugen (Werkzeug- Militär u.a. Imitate), sowie Hörschäden, die durch Silvesterknallkörper und im Rahmen des Schieß-Sportes entstehen (FLEISCHER et al., 1999; PLONTKE und ZENNER, 2001).

In **epidemiologischen Untersuchungen** wurde Anfang der 80iger Jahre in einer schwedischen Reihenuntersuchung an 14.391 Kindern (7 bis 10 Jahre alt) festgestellt, dass 2,3 % einseitige oder bilaterale Hochtonsenken hatten (RYTZNER und RYZNER, 1981). Bei den 13jährigen zeigte sich eine doppelt so hohe Inzidenz, was in einer Folgestudie mit 2.264 schwedischen Schulkindern (10 bis 13 Jahre alt) bestätigt wurde (RYTZNER und RYZNER, 1981; COSTA et al., 1988). In 63 % der Fälle konnten Knallereignisse (Spielzeugpistolen und Knackfiguren) als Ursachen ermittelt werden (RYTZNER und RYZNER, 1981; COSTA et al., 1988). In Deutschland wurden bei 7,4 % der 2.032 Schulanfänger (6 bis 7 Jahre alt) zumeist einseitige Hochtonsenken bei 3, 4 oder 6 kHz um mindestens 20 dB HL ermittelt, die wahrscheinlich ebenfalls durch Knalltraumata verursacht waren (KRUPPA et al., 1995).

Von 538 randomisiert ausgewählten Teenagern (13 bis 19 Jahre alt) hatten bereits 15 % Hörverluste bei 6 kHz um mehr als 20 dB HL (AXELSSON et al., 1987).

35 % von 30.000 norwegischen Rekruten (19 bis 21 Jahre alt) hatten Hochton-Hörverluste von über 20 dB HL (BORCHGREVINK, 1988, 1993). In Schweden wurden bei 14 % Rekruten Hörverluste von mehr als 20 dB HL im Frequenzbereich von 250 Hz bis 8 kHz gemessen (AXELSSON et al., 1994). In Deutschland zeigten 22,6 % der Rekruten bei der Musterung vor dem Eintritt in die Bundeswehr Hörverluste von mindestens 20 dB HL bei 250 Hz bis 8 kHz. Bei zusätzlichen 38 % wurde nur im erweiterten Hochtonbereich (9 bis 16 kHz) ein Hörverlust um mindestens 20 dB HL gemessen (HOFFMANN, 1997). Insgesamt hatten also 60 % der Rekruten einen Hörschaden zwischen 250 Hz und 16 kHz, der in fast 75 % der Fälle durch Freizeitlärm und/oder kindliche Knalltraumata verursacht worden war (HOFFMANN, 1997). Einen temporären Tinnitus haben 50 bis 51 % der Rekruten nach Diskotheken- und Konzertbesuchen (42 %) oder „ab und zu“ (35 %) wahrgenommen. 9 von 220 Rekruten hatten einen permanenten Tinnitus (HOFFMANN, 1997). Von 315 italienischen Rekruten (81 % kamen aus der Stadt Mailand) hatte kein einziger eine normale Tonhörschwelle im Hochtonbereich (MERLUZZI et al., 1997).

Zwei deutsche Datenbanken mit 1.666 und 1.814 randomisiert ausgewählten jungen Männern (16 bis 24 Jahre alt) dokumentieren, dass 24 bis 25 % Hörverluste von mindestens 20 dB HL im

Hochtonbereich bis 8 kHz haben (STRUWE et al., 1996; HOFFMANN, 1997). Bei zusätzlichen 34 % wurde nur im erweiterten Hochtonbereich (9 bis 16 kHz) ein Hörverlust um mindestens 20 dB HL gemessen, was den Untersuchungsergebnissen an Rekruten (19 bis 21 Jahre alt) entspricht (HOFFMANN, 1997). 71 % der jungen Männer (16 bis 24 Jahre alt) gaben an, schon mehrmals Tinnitus (Pfeifen, Sausen) bemerkt zu haben (STRUWE et al., 1996).

Solche im Kindes- und Jugendalter erworbenen Hörschäden beeinträchtigen nicht nur die Kommunikationsfähigkeit im Privatleben, sondern schränken auch die Möglichkeiten der Berufswahl erheblich ein, und zwar nicht nur für die zahlreichen Berufe, in denen ein uneingeschränktes Hörvermögen vorausgesetzt wird, sondern auch für Berufe mit Lärmbelastungen, bei denen aus arbeitsmedizinischen Gründen gesundheitliche Bedenken gegen die Beschäftigung geltend gemacht werden müssen (PLATH, 1994; ZENNER, 1999).

Seit Ende der 60iger Jahre wurde in zahlreichen wissenschaftlichen Publikationen auf Hörschäden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen durch lautes Spielzeug, Knalltraumata und insbesondere durch laute Musik hingewiesen (LIPSCOMB, 1969; BABISCH, 2000a, b).

Die mittleren Schalldruckpegel in **Diskotheken** und bei **Konzerten (Punk- Rock- oder Pop-Musik)** liegen generell über 90 dB(A), durchschnittlich bei 103,4 dB(A) in Diskotheken und bei 100 bis 115 dB(A) auf Musikgroßveranstaltungen (CLARK, 1991; ISING, 1994; PLATH, 1994; ZENNER et al., 1999; BABISCH, 2000a,b). Der linear gemessene maximale Schalldruckpegel beträgt zeitweilig sogar 125 bis 135 dB(A) (HOFFMANN, 1997; EMMERICH et al., 2002).

Aktuelle Untersuchungen haben ergeben, dass 79 bis 80 % der befragten jungen deutschen Männer innerhalb der letzten 12 Monate durchschnittlich 43mal eine Diskothek besucht hatten (STRUWE et al., 1996; HOFFMANN, 1997). Die wöchentliche Besuchsdauer lag bei 4 bis 7 Stunden. 42 bis 56 % haben 3 bis 4 Musikgroßveranstaltungen im Jahr besucht (HOFFMANN, 1997). 63 % der 315 befragten italienischen Rekruten gingen 1 bis 4 Mal in der Woche in eine Diskothek (MERLUZZI et al., 1997). In Frankreich hat eine Umfrage ergeben, dass von 1.364 Jugendlichen 17 % (vorwiegend die 20 bis 21jährigen) mindestens 2 Mal im Monat eine Diskothek und 16 % mindestens einmal im Monat ein Rock-Konzert besuchen (MEYER-BISCH, 1996). Davon hatten 6 % oberhalb von 2 kHz signifikant schlechtere Hörschwellen (MEYER-BISCH, 1996).

Sowohl in Diskotheken als auch während Musikgroßveranstaltungen wird der am Arbeitsplatz festgesetzte kritische Schalldruckpegel von 85 dB(A), ab dem langfristig mit Hörschäden zu

rechnen ist, weit überschritten. Ein durchschnittlicher Diskothekenbesuch von 4 Stunden bei einem Durchschnittspegel von 103 dB(A) ist mit einer Schalldosis von 6 Wochen Arbeitsplatzlärm mit täglich 8 Stunden bei 85 dB(A) vergleichbar (BABISCH und ISING, 1994; ZENNER et al., 1999).

Schalldruckpegel-Messungen haben ergeben, dass 10 % der italienischen, englischen und deutschen Schüler (10 bis 19 Jahre alt) ihre **tragbaren Musik-Abspielgeräte (Walkman^R)** auf 90 bis 110 dB(A) einstellten (RICE et al., 1987; ISING et al., 1994,1995). Die meisten der in Hongkong befragten Jugendlichen stellten ihren Walkman^R auf 70 dB(A) ein (Schalldruckpegel-Messungen im Gehörgang) und benutzen ihn 4 bis 5 Stunden in der Woche (WONG et al., 1990). 23 bis 32 % der französischen und deutschen Jugendlichen benutzten ihren Walkman^R bis zu 7 Stunden in der Woche, 9 % mehr als 7 Stunden (MEYER-BISCH, 1996; HOFFMANN; 1997). Letztere hatten oberhalb von 2 bis 4 kHz signifikant schlechtere Hörschwellen als diejenigen, die keinen Walkman^R benutzen (MEYER-BISCH, 1996; HOFFMANN; 1997).

72 bis 88 % der deutschen Jugendlichen im Alter von 18 bis 19 Jahre haben 3 bis 4 Jahre vor der Befragung täglich 3,2 Stunden (20 % sogar mehr als 4 Stunden täglich) über die **stationäre Stereoanlage zu Hause oder im Auto** laut Musik gehört (STRUWE et al., 1996; HOFFMANN, 1997). Die Schalldruckpegel von Stereo-Anlagen in Autos können bis auf 108 dB(A) aufgedreht werden (RAMSEY und SIMMONS, 1993).

Knallereignisse durch Luft- und Kleinkaliber-Gewehrschüsse, sowie Schreckschuss-, Kinderspielzeug- und andere Pistolen erreichen Spitzenschalldruckpegel von 132 bis 183 dB SPL p.e. (sound pressure level peak equivalent). Knackfrösche und Silvesterböller erreichen 135 dB SPL p.e. am Ohr (CLARK, 1991; FLEISCHER et al., 1998; PLONTKE und ZENNER, 2001).

Wegen der kurzen Schalldruckspitze werden solche Knallereignisse in ihrer Lautstärke nicht so wahrgenommen, wie ihr tatsächlicher gefährlicher Spitzenschalldruckpegel ist. Dies erschwert eine retrospektive Erhebung der Prävalenz von Hörschäden, die im Kindes- und Jugendalter durch Knalltraumata erworben wurden (FLEISCHER et al., 1998; PLONTKE und ZENNER, 2001). An ein oder mehrere Knalltraumata (73 % Silvesterböller; 9 % Gewehrschüsse) konnten sich 50 bis 51% der Rekruten vor ihrem Eintritt in die Bundeswehr erinnern (HOFFMANN, 1997). In einer prospektiven Studie wurden 600 hörgesunde Teilnehmer am indischen Deepawali-Fest, bei dem traditionsgemäß viele Feuerwerkskörper und Spielzeugpistolen

abgeschossen werden, vor und nach den Festivitäten untersucht: bei 2,5 % (insbesondere bei den 9 bis 15jährigen) wurden nach den Festivitäten permanente Hochtonhörverluste um durchschnittlich 30 dB HL festgestellt (GUPTA und VISHWAKARMA, 1989).

2.5 Experimentelle Lärmstudien

In den meisten Studien wurden die Schallbelastungen mit Sinustönen, Schmalband- oder Oktavbandrauschen durchgeführt. Diese entsprechen jedoch nicht den natürlichen Geräuschbelastungen. Hinsichtlich Freizeitlärmbelastungen (Knalltraumata, Rockmusik) sind bisher nur wenige experimentelle Studien veröffentlicht worden.

2.5.1 Knalltraumata

Bereits 1907 wurde von WITTMACK die schädigende Wirkung von Knalleinwirkung in einer experimentellen Studie beschrieben. Er fand bei Meerschweinchen Schädigungen an den Ganglienzellen durch den Abschussknall aus einem Jagdgewehr.

In vielen **morphologischen Untersuchungen** wurden die Auswirkungen von Knalltraumata im Innenohr untersucht.

Bei Knalltraumata durch 6 Schüsse eines G3-Gewehrs im Intervall von 10 s und einer Distanz von 13 cm zum Meerschweinchenohr stellte sich der größte Schaden im basalen Teil der 2. Kochleawindung dar (MANN et al., 1987; MAURER et al., 1993a). Der Schalldruck vor dem Trommelfell betrug 156 dB bei einem Frequenzmaximum zwischen 4 und 6 kHz. Im betroffenen Teil der Kochlea waren 60 Stunden nach den Knalltraumata ausgeprägte Haarzellverluste zu sehen, wobei die III. Reihe der äußeren Haarzellen am stärksten betroffen war. Auch die inneren Haarzellen zeigten eine veränderte Zellanordnung sowie Zelllücken (MANN et al., 1987; HEINRICH et al., 1999). In den morphologisch geschädigten äußeren und inneren Haarzellen fanden sich vermehrt Calcium-Präzipitate (MAURER et al., 1993a). Nach Gabe eines Calcium-Kanal-Blockers vor und unmittelbar nach dem Knalltrauma fanden sich signifikant weniger geschädigte innere und äußere Haarzellen (MANN et al., 1987; HEINRICH et al., 1999).

Nach je 12 **Revolver**-Schüssen an 6 Folgetagen wurden bei Meerschweinchen degenerierte Ganglienzellen im Ganglion spirale gefunden (HAMBERGER und HYDÈN, 1945).

KELLERHALS (1972) hat Meerschweinchen 200 Revolver-Schüssen (144,9 dB SPL p.e.) im Abstand von 80 bis 100 cm ausgesetzt. Die Zahl der zerstörten äußeren und inneren Haarzellen variierte innerhalb der Versuchsgruppe stark, wobei sie jedoch insgesamt vom Tag 1 bis zum

Tag 10 anstieg. Nach prophylaktischer Behandlung mit Dextran waren die Haarzellverluste weniger stark ausgeprägt (KELLERHALS, 1972).

Nach 40 Schüssen mit einer **Schreckschusspistole** im Abstand von 60 cm zeigten sich bereits 5 bis 55 Tage später Degenerationen der afferenten Hörnervenfaser und ihrer Synapsen bei Meerschweinchen (THEOPOLD, 1975), wobei die Ausprägung der morphologischen Schäden von der Anzahl der Schüsse abhängig war (THEOPOLD, 1978): Nach 1 bis 5 Schüssen zeigten sich unmittelbar danach keine morphologischen Veränderungen, nach 5 Tagen traten punktförmige Stereozilienverluste in der II. und III. Reihe der äußeren Haarzellen in der Basalwindung auf. Nach 5 bis 10 Schüssen kam es zu schwerwiegenden äußeren Haarzellverlusten in allen drei Reihen der 2. und 3. Kochleawindung, die innerhalb von 48 Stunden degenerierten und vernarben. Innere Haarzellen waren nicht betroffen. Nach 40 und 100 Schüssen kam es unmittelbar danach zu Zellrupturen und anschließend zum zellulären Untergang aller Sinnes- und Stützzellen (THEOPOLD, 1978). In raster- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurde 10 Tage nach Knalltraumata durch 5 Schüsse einer Schreckschusspistole im Abstand von 60 cm bei Meerschweinchen eine massive Schädigung der äußeren Haarzellen mit Verklumpung der Stereozilien ohne Schäden der inneren Haarzellen beobachtet (THEOPOLD und SCHELER, 1981).

Nach nur einem einzigen Schuss aus einer **Spielzeugpistole** zeigten Meerschweinchen bereits einen massiven Haarzellverlust (ROBERTSON et al., 1979). AXELSSON et al. (1991) exponierte Meerschweinchen dem Lärm von Feuerwerkskrachern oder **Spielzeugpistolen**. Die Knall-Expositionen wurden in 15 s – Intervallen in einem Abstand von 80 cm (Feuerwerkskracher) bzw. 25 cm (Spielzeugpistole) durchgeführt. Der Schallspitzendruck am Ohr betrug jeweils 155 dB(C). Nach 3 Wochen zeigte sich bei einem Zehntel der Tiere, die 10 Schüssen ausgesetzt waren, Haarzellverluste. Tiere, die 50 oder 100 Schüssen bzw. Expositionen von Feuerwerkskrachern ausgesetzt waren, wiesen Haarzellverluste von mehr als 75 % auf.

Mit **elektrophysiologischen Messungen** wurden die Hörschwellenveränderungen nach experimentellen Knalltraumata bestimmt. Nach Knalltraumata mit 6, 12 oder 18 **Gewehrschüssen** (30 cm Abstand zum Meerschweinchen) mit einem Spitzenschalldruckpegel von 156 dB SPL p.e. reduzierten sich die Amplituden der kochleären Mikrofonpotentiale (CMs) und der Summenaktionspotentiale des Hörnerven (CAPs) um über 40 % der Ausgangswerte, die Amplituden der Hirnstammpotentiale (BERA) verkleinerten sich um 25 % der Ausgangswerte (LAMM et al., 1989). Zusätzlich zeigte sich eine Reduktion des perilymphatischen Sauerstoff-

partialdrucks. Mit einer hyperbaren Sauerstoff-Therapie wurde eine partielle Hörerholung erreicht (LAMM et al., 1998).

Bei Ratten, die mit 60 Gewehrschüssen (1,3 m Abstand zum Ohr, 162 dB SPL p.e.) belastet wurden, betrug nach vier Wochen die Hörschwellenabwanderung (BERA) durchschnittlich 45 bis 70 dB (KUOKKANEN et al., 1997). Die größten Hörverluste fanden sich bei 6, 8 und 10 kHz. Mit einer anschließenden hyperbaren Sauerstoff-Therapie wurde eine Hörverbesserung besonders in den hohen Frequenzen erreicht (KUOKKANEN et al., 1997).

Zwei Stunden nach einem **Pistolenschuss** (187 dB SPL p.e.) betrug bei Meerschweinchen die Hörschwellenabwanderung (BERA) 33 bis 54 dB. 2 Wochen später konnte kein signifikanter Hörverlust mehr ermittelt werden (SCHEIBE et al., 2000). Bei Magnesium-Mangel-Diät war das Ausmaß der temporären Hörschwellenabwanderung größer (SCHEIBE et al., 2000).

2.5.2 Breitbandrauschen

Breitbandrauschen umfasst sämtliche Frequenzen von 1 bis 12 kHz. Der Einfluss von Breitbandrauschen wurde in vielen Studien morphologisch und elektrophysiologisch untersucht.

In **morphologischen Untersuchungen** zeigten sich Schäden an den inneren (IHZ) und äußeren (OHZ) Haarzellen in Abhängigkeit von der Intensität und Dauer der Beschallung.

FREEMAN et al. (1999) beschallten Ratten mit **90** und **102 dB SPL** 12 Stunden am Tag über einen Zeitraum von 15 Tagen. Nach 6 Wochen waren 5 bis 13 % der inneren Haarzellen (IHZ) und 7 bis 25 % der äußeren Haarzellen (OHZ) degeneriert, wobei die I. Reihe im Bereich der Kochleaspitze am stärksten betroffen war.

96 dB SPL (4 x 2h) induzierte bei Meerschweinchen Stereozilienveränderungen der OHZ, die initial nur gering ausgeprägt waren, sich dann aber innerhalb von 13 Tagen weiter ausdehnten; am stärksten war die III. Reihe der OHZ betroffen (STOPP, 1983).

Meerschweinchen, die mit **102 dB SPL** belastet wurden (3 Stunden pro Tag über 5 Tage), wiesen hingegen Haarzellschäden in der Basalwindung der Kochlea auf, wobei die größten Schäden in der I. Reihe der OHZ beobachtet wurden (YAMASOBA et al., 1998).

Nach Exposition mit **105 dB SPL** (8 Stunden pro Tag über 5 Tage) zeigten sich bei Ratten geringe Zellverluste in der I. Reihe der OHZ, wohingegen beim gleichen Beschallungsmuster mit 65 bzw. 95 dB SPL keine morphologischen Veränderungen erkennbar waren (CAPPAERT et al., 2001). Die gleiche Intensität führte bei Chinchillas nach einer einmaligen 6h dauernden Belastung zu keinem signifikantem Haarzellverlust (ZHENG et al., 1997). Auch nach einer

30min dauernden Beschallung mit 105 dB SPL waren im Corti-Organ von Meerschweinchen keine erhöhten Haarzellverluste feststellbar (JÄGER et al., 2000).

Direkt nach einer 30min dauernder Exposition mit **110 dB SPL** zeigten Meerschweinchen in elektronenmikroskopischen Studien Veränderungen an den Stereozilienspitzen der III. Reihe der OHZ, die sich innerhalb von 4 Tagen erholten (GAO et al., 1992). OHLEMILLER et al. (1999, 2000) beschallten Mäuse ebenfalls mit 110 dB SPL über 60 min, wonach vier Wochen später mäßige bis schwere OHZ-Verluste im basalen Bereich des Corti-Organ beobachtet wurden. Auch nach 120 min dauernder Schallbelastung mit 110 dB wurden acht Wochen später bei Ratten Haarzellverluste, die auf die basale Windung der Kochlea beschränkt waren, festgestellt (FECHTER et al., 1988). Eine 5 h dauernde Schallbelastung mit 110 dB SPL führte bei Meerschweinchen zu zahlreichen Schäden in der I. Reihe der OHZ, ebenfalls im Bereich der Basalwindung (YAMASOBA und DOLAN, 1998). Die gleiche Lautstärke rief bei Chinchillas nach einer Expositionsdauer von 8 Stunden nur einen moderaten OHZ-Verlust in der Basalwindung hervor (LIPSCOMB et al., 1977).

Bei Kaninchen kam es nach 15 bis 30 min dauernder Belastung mit **115 dB SPL** zu individuell sehr unterschiedlich ausgeprägten morphologischen Schäden: Entweder wurden nur geringe Zilienveränderungen der IHZ und geringe OHZ-Verluste, oder ausgeprägte IHZ-Schäden mit ausgedehnten OHZ-Verlusten festgestellt (ENGSTRÖM und BORG, 1983). Breitbandrauschen von 115 dB SPL verursachte bei Meerschweinchen nach 7-tägiger Beschallung (10 Stunden pro Tag) OHZ-Verluste von insgesamt 17 %, wobei die Basalwindung am stärksten betroffen war. Die Untersuchungen wurden 1 Monat nach Beendigung der Schallbelastung durchgeführt. (BROWN et al., 1978).

GAO et al. (1992) stellten bei Meerschweinchen nach einer Schalleexposition mit **120 dB SPL** über 150 min Schäden in allen 3 Reihen der äußeren Haarzellen oder nur in der I. OHZ-Reihe und der IHZ-Reihe fest. Die gleiche Belastungsintensität über 120 min täglich an 5 Tagen führte beim Meerschweinchen zu OHZ-Verlusten von insgesamt 17,4 % und IHZ-Verlusten von 4,5 %. Die Schäden zeigten sich vorwiegend ab der 3. Windung bis zur Schneckenspitze (BROWN et al., 1982).

Bei Meerschweinchen, die mit **135 dB SPL** 30 min belastet wurden, konnten mikroskopisch Dendritenschwellungen und OHZ-Verluste beobachtet werden (JÄGER et al., 2000).

SPOENDLIN (1971) beschallte Meerschweinchen über einen Zeitraum von einer Minute bis hin zu mehreren Stunden mit weißem Rauschen von **100 bis 138 dB SPL**: Unterhalb von 125 dB SPL und bei kurzen Beschallungen mit 130 dB SPL (1 bis 3 min) waren keine strukturellen Schäden zu erkennen. Nach 60 min mit 130 dB SPL bzw. nach 1 min mit 135 bis 138 dB SPL

zeigten sich Desintegrationen des Zellverbandes und teilweise Zellmembranrupturen an den äußeren und inneren Haarzellen sowie Schwellungen der afferenten Nervenendigungen. Nach wenigen Tagen konnte ein Verlust der äußeren Haarzellen und eine retrograde neuronale Degeneration beobachtet werden.

In **elektrophysiologischen Messungen** wurden nach Belastungen mit Breitbandrauschen vorübergehende (temporäre) oder permanente Hörschwellenabwanderungen je nach Intensität und Dauer der Beschallung gemessen.

Eine Schallbelastung mit **90 dB SPL** über 10 Tage (3h/d) führte bei Meerschweinchen zu einer temporären Hörschwellenabwanderung bis maximal 40 dB (BERA) in allen gemessenen Frequenzen von 1 bis 8 kHz (MAURER et al., 1993b). FREEMAN et al. (1999) haben bei Ratten mit 90 dB SPL über 15 Tage (12h/d) nur eine geringe temporäre Hörschwellenverschlechterung gemessen, die sich bis zur 6. Woche nach der Beschallung vollständig erholt hatte. Wurde die Belastungsintensität auf **102 dB SPL** erhöht, zeigten sich 6 Wochen nach Ende der Exposition Hörverluste von insgesamt 6 bis 10 dB (nicht-frequenzspezifische BERA) und im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduzierte DPOAE-Amplituden (FREEMAN et al., 1999). 102 dB SPL über 5 Tage (3 h/d) führte bei Meerschweinchen ebenfalls nur zu geringen permanenten Hörverlusten in den Frequenzen 4, 12, 16 und 24 kHz (YAMASOBA et al., 1998). In der experimentellen Studie von CAPPAERT et al. (2001) wurden Ratten an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 8 Stunden mit **65** oder **95 dB SPL** oder mit **105 dB** beschallt, wonach die DPOAE-Amplituden nur nach 105 dB SPL vermindert waren.

Eine 30 min dauernde Schallbelastung mit **105 dB SPL** verursachte bei Meerschweinchen keine Verschlechterung der BERA-Hörschwelle, die vier Wochen postexpositionell gemessen wurde (JÄGER et al., 2000). Auch eine 180 min dauernde Belastung induzierte nur einen temporären Hörverlust um 50 dB in den Frequenzen 2 bis 24 kHz, der 3 Stunden postexpositionell gemessen wurde und sich innerhalb von drei Wochen vollständig erholt hatte (YAMASOBA und DOLAN, 1997). Eine 6 Stunden dauernde Exposition induzierte bei Chinchillas eine Verminderung der DPOAE-Amplitude in allen getesteten Frequenzen (1,2 bis 9,6 kHz), wonach es innerhalb von 15 Tagen zu einer deutlichen Erholung kam (ZHENG et al., 1997). Auch eine 12 Stunden dauernde Schallbelastung führte bei Meerschweinchen unmittelbar danach zu einer deutlichen Verminderung der DPOAE-Amplituden und zu einer Verschlechterung der Hörschwellen um 30 dB in der nicht-frequenzspezifischen BERA, was sich innerhalb von 4 Tagen vollständig erholt hatte (TAN et al., 2001). Eine 24 Stunden dauernde Beschallung mit 105 dB SPL führte bei Albino-Meerschweinchen zu Hörverlusten um 20 bis 30 dB in der nicht-frequenzspezifischen

BERA, die sich bis zu vier Wochen nach der Schallbelastung nicht erholt hatten (HSU et al., 1998). Wurde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils über 6 Stunden beschallt, kam es bei Meerschweinchen zu einem permanenten Hörverlust um 50 dB vor allem in den hohen Frequenzen (12 bis 20 kHz) (HATCH et al., 1991).

Direkt nach einer 30 min dauernden Beschallung mit **110 dB SPL** kam es bei Meerschweinchen zu einem temporären Hörverlust um 15 bis 33 dB in den Frequenzen 0,8 bis 8 kHz, der sich innerhalb von 3 Tagen vollständig erholte (GAO et al., 1992). Eine 60 min dauernde Beschallung führte bei Mäusen zu einer Anhebung der Hörschwelle in allen gemessenen Frequenzen mit einem maximalen Hörverlust um 60 dB in der 10 bis 20 kHz-Region (BERA). Innerhalb von zwei Wochen zeigte sich eine partielle Erholung, wonach eine permanente Hörschwellenverschlechterung um 30 bis 50 dB verblieb (OHLEMILLER et al., 1999, 2000). Wurden Ratten 120 min mit 110 dB SPL beschallt, kam es zu einem permanenten Hörverlust um 10 bis 20 dB im Frequenzbereich von 10 bis 14 kHz, der einen engen Zusammenhang mit dem Energiespektrum des Breitbandlärms aufwies (FECHTER et al., 1988). Eine Schallbelastung über 10 Tage (3h/d) führte bei Meerschweinchen 13 Tage nach der Schallbelastung zu Hörminderungen von maximal 40 dB in allen in der BERA gemessenen Frequenzen (1 bis 8 kHz) (MAURER et al., 1993b). Wurden Meerschweinchen 5 Stunden beschallt, konnten 60 min danach keine evozierten Potentiale mehr ausgelöst werden, was sich bis zum 8. Tag nach Ende der Schallbelastung partiell erholte, so dass ein permanenter Hörverlust um 30 bis 60 dB in den Frequenzen 4, 12, 16 und 24 kHz verblieb (YAMASOBA und DOLAN, 1998).

Wurden verschiedene Mäusestämme an 5 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 3 Stunden mit **112 dB SPL** beschallt, kam es 5 bis 6 Stunden danach zu einer temporären Hörschwellenabwanderung in allen mit der BERA gemessenen Frequenzen (4, 8, 16 und 32 kHz), wobei sich innerhalb von zwei Wochen die unteren Frequenzen vollständig erholten und nur bei 32 kHz eine permanente Hörminderung von 40 bis 45 dB bestehen blieb (BARTELS et al., 2001).

In einer experimentellen Studie von FRAENKEL et al. (2001) wurden Ratten über 3, 6, 9, 12, 15 oder 21 Tage jeweils 12 Stunden mit **113 dB SPL** beschallt, wonach sich die Hörschwelle in der nicht-frequenzspezifischen BERA pro Expositionstag um insgesamt 0,8 bis 1,4 dB verschlechterte. Die DPOAE-Amplituden waren nach drei Belastungstagen bereits in allen gemessenen Frequenzen (2 bis 8 kHz) maximal reduziert und zeigte keine weitere Verringerung mit Zunahme der Belastungsdauer.

Eine 30 min dauernde Beschallung mit **95, 101, 106 und 115 dB SPL** führte bei Meerschweinchen nur bei 106 und 115 dB SPL zu einer Verminderung der Welle III (BERA) um

über 20 % der Ausgangswerte, die sich bis zum Ende des Versuchs nach 180 min nicht mehr veränderte (LAMM und ARNOLD, 1996, 1998, 2000).

Eine Schallbelastung mit **115 dB SPL** führte bei Kaninchen zu Hörschwellenabwanderungen in der BERA, die individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt waren mit Tieren ohne permanente Hörschwellenabwanderungen in den gemessenen Frequenzen 0,5 bis 8 kHz bis zu Tieren mit Hörverlusten von mehr als 45 dB in der 2 bis 4 kHz – Region (ENGSTRÖM und BORG, 1983). Eine zwei Stunden dauernde Beschallung mit 115 dB SPL führte bei Ratten 5 bis 10 Minuten danach zu einer vorübergehenden Hörschwellenabwanderung von 24 bis 28 dB in der nicht-frequenzspezifischen BERA, wobei es innerhalb von zwei Wochen zu einer vollständigen Erholung des Gehörs kam (ATTIAS et al., 1990).

Einen Monat nach einer 5 min dauernden Beschallung mit **120 dB SPL**, kam es bei Mäusen abhängig vom Alter der Tiere zu Hörverlusten in der BERA von 0 bis 29 dB im Frequenzbereich von 6,3 bis 12,5 kHz, wobei junge Tiere lärmempfindlicher waren als ältere (LI et al., 1993). In einer experimentellen Studie von VAN CAMPEN et al. (2002) kam es bei Ratten nach zwei-stündiger Schallbelastung sowohl in den BERA- als auch in den DPOAE-Werten bei allen gemessenen Frequenzen (2, 4, 8, 16 und 32 kHz) zu einer Hörverschlechterung um 40 bis 80 dB, die sich bis 8 Stunden nach Ende der Exposition progressiv verschlechterte, in den folgenden 64 Stunden teilweise erholte und sich anschließend erneut verschlechterte. 28 Tage nach der Schallexposition ergab sich in allen Frequenzen eine statistisch signifikante Hörverschlechterung um 40 bis 50 dB (BERA) bzw. um 10 bis 30 dB (DPOAE). Eine 150 min dauernde Beschallung mit 120 dB SPL führte bei Meerschweinchen 30 min danach zu einer Anhebung der Hörschwelle um 36 bis 51 dB im gesamten gemessenen Frequenzbereich (0,5 bis 8 kHz); nach 80 Tagen blieb eine permanente Hörschwellenverschlechterung von 15 bis 25 dB in den Frequenzen von 2 bis 8 kHz bestehen (GAO et al., 1992).

Eine 30 min dauernde Beschallung mit **135 dB SPL** führte bei Meerschweinchen 15 min später in der BERA zu einem Hörverlust von 60 bis 75 dB im Frequenzbereich von 2 bis 12,5 kHz, wobei nach vier Wochen ein Hörverlust von 30-40 dB zurückblieb (JÄGER et al., 2000).

2.5.3 Rockmusik

In einer experimentellen Studie wurden Meerschweinchen mit Rockmusik (110 bis 120 dB SPL) beschallt, um Veränderungen der Gefäßdurchmesser in der Basilarmembran unterhalb des Corti-Tunnels nach 1, 2 und 3 Stunden Beschallung zu untersuchen: Bis zur zweiten Belastungs-Stunde wurde eine Vasodilatation beobachtet, danach bis zur 3. Stunde eine Vasokonstriktion

(OKADA et al., 1991). Die striale Mikrozirkulation blieb nur bis zur 30. min nach Beendigung der Beschallung vermindert und erholte sich innerhalb von einem Tag, wohingegen die Mikrozirkulation im Ligamentum spirale unverändert blieb (YAMANE et al., 1991a, b).

LIPSCOMB hat 1969 ein Meerschweinchen insgesamt 27 Mal in einem Zeitraum von 58 Tagen 37-227 min lang (insgesamt 88,5 h) mit Rock-Musik beschallt. Die Schalldruckpegel lagen im 125 bis 500 Hz - Bereich bei 120 dB SPL, im 1 bis 4 kHz - Bereich bei 105 dB SPL und oberhalb von 4 kHz bei 86 dB SPL, was den Messungen in Diskotheken entspricht. In allen drei Reihen der äußeren Haarzellen und in der inneren Haarzell-Reihe fanden sich multiple Zellverluste. Insgesamt fehlten 19 % der äußeren Haarzellen und 14 % der inneren Haarzellen in der zweiten kochleären Windung, sowie 25 % bzw. 10 % in der dritten Windung.

180 Minuten nach Beendigung einer Schallbelastung mit Rockmusik (120 bis 125 dB SPL, 180 min) wurde bei Meerschweinchen in der Cochlea eine erhöhte Produktion reaktiver Sauerstoffspezies in den Marginalzellen der Stria vascularis histochemisch nachgewiesen (YAMANE et al., 1995a). Dies korrelierte zeitlich mit der posttraumatischen Reperfusion strialer Gefäße, die durch diese Schallbelastung passager sistierte (YAMANE et al., 1995b).

Hörschwellen-Messungen oder Registrierungen der otoakustischen Emissionen wurden nach Rockmusik-Beschallungen bisher nicht durchgeführt.

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Ziel der vorliegenden Dissertation

Die vorliegende Arbeit ist Teil des DFG-Projektes La 670/4-1 und 4-2 „Therapie von lärm- und knallbedingten Hörschäden“.

Für das gesamte Projekt ist es notwendig, möglichst exakt die Hörleistung der Meerschweinchen mit BERA- und DPOAE-Messungen zu erfassen. Für optimale DPOAE-Messungen ist eine Anpassung des Reizpegelverhältnisses an das Meerschweinchen nötig. Durch die Ermittlung der Pegelschere werden Messungen in Hörschwellennähe ermöglicht, was eine entscheidende Verbesserung der Hörschwellen-Bestimmungen aus den DPOAE-Wachstumsfunktionen darstellt. Dieses Reizparadigma ist speziesspezifisch. Beim Menschen (JANSSEN, 1996) und bei Wüstenspringmäusen (PIBAL et al., 2002) wurde es bereits untersucht. Dieses für Meerschweinchen zu ermitteln, ist unter anderem Gegenstand der vorliegenden Dissertation.

Zudem sollen in der vorliegenden Arbeit die Auswirkungen verschiedener Schallbelastungstypen auf das Innenohr erfasst werden, wie sie in der normalen Freizeit-Umgebung des Menschen vorkommen. Die Ergebnisse sind als Tiermodelle für therapeutische Interventionen verwertbar. Dafür müssen für jeden Schalltyp diejenige Expositionszeit und –intensität ermittelt werden, die potentiell noch therapierbar ist. Die frequenzspezifischen Hörschwellenabwanderungen werden mit den beiden oben genannten Messsystemen erfasst und mit den morphologischen Schäden im Innenohr korreliert.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäss § 8 Abs. 1 des Deutschen Tierschutzgesetzes durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere

Es werden Meerschweinchen (*Cavia porcellus*) der Linie Crl: BFA mit einem Ausgangsgewicht von 350 ± 100 g verwendet. Sie werden über das Institut für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München von der Firma Charles River (Sulzfeld) bezogen.

Die Unterbringung der Tiere erfolgt in den Tierställen des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München. Sie

werden in einer Kolonie von bis zu 30 Tieren in einem ruhigen, lärmarmen Raum mit einer Grundfläche von 4,3 m² und einer Höhe von 2,08 m untergebracht. Die Temperatur des Raumes beträgt 19 bis 24 °C bei konstantem Luftwechsel von 500 l/min und einer Luftfeuchtigkeit von 50 bis 60 %. Das Licht wird über eine 12 Stunden-Hell-Dunkel-Zeitautomatik gesteuert. Als Einstreu wird entkeimte und staubfreie Weichholzfaser verwendet. Wasser und Futter (Altromin®, Heu, Karotten) stehen den Tieren ad libitum zur Verfügung.



Abb. 4: Unterbringung der Meerschweinchen

3.2.2 Anästhesie und Monitoring

Die Hörmessungen und die Schallbelastungen der Meerschweinchen finden in Narkose in Spontanatmung im physiologischen Forschungslabor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München statt. Zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie werden 0,025 mg/kg Fentanyl (Fentanyl® 0,5 mg, CuraMED Pharma), 1,0 mg/kg Midazolam (Midazolam-ratiopharm® 5 mg/ml, ratiopharm) und 0,2 mg/kg Medetomidin (Dormitor®, Pfizer) intramuskulär appliziert. Nach Eintritt der Narkose

bekommen die Tiere Augensalbe (Bepanthen® Augen- und Nasensalbe, Roche) aufgetragen, um ein Austrocknen der Kornea zu vermeiden. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wird ca. alle 50 bis 55 min die Hälfte der Anfangsdosis i.m. appliziert. Um ein Auskühlen der Tiere zu vermeiden, werden sie auf einer Wärmeplatte (Medax GmbH, Kiel) oder auf einem Wärme-Gel-Kissen gelagert. Die Überwachung der Anästhesie erfolgt durch Zählung der Atemfrequenz, Überprüfung der Reflexe (Ohrreflex, Zwischenzehenreflex, Lidreflex, Stellreflex und Geräuschempfindlichkeit) sowie Aufzeichnung der Körperkerntemperatur. Die Körpertemperatur wird über eine rektal eingeführte Temperatursonde kontinuierlich durch einen VICOM-SMU 612 Universalmonitor (Hellige GmbH, Freiburg) gemessen. Die Wärmeplatte wird so reguliert, dass die Temperatur der Tiere $38,0 \pm 0,5$ °C beträgt. Die Antagonisierung der Narkose erfolgt durch subkutane Applikation von 0,03 mg/kg Naloxon (Naloselect® 0,4 mg/ml, Pharmaselect), 0,1 mg/kg Flumazenil (Anexate® 0,5, Roche) und 1 mg/kg Atipamezol (Antisedan®, Pfizer).

Um Zerumen aus dem Gehörgang zu entfernen und Zeichen einer Mittelohrerkrankung (Trommelfellbefund) auszuschließen, werden vor den Hörprüfungen die Gehörgänge der Tiere mit einem Zeiss Opmi 1-F – Mikroskop inspiziert.

3.2.3 Registrierung der Distorsionsprodukte der otoakustischen Emissionen (DPOAEs)

Die Messungen erfolgen mit dem DP2000™-System der Firma Starkey (Eden Prairie, MN; USA). Über eine Sonde bestehend aus einem Subminiaturmikrofon und Subminiaturschallgeber (Etymotic Research Probe System ER-10C) und digitalem Signalprozessor (ARIEL DSP-16+) werden die Emissionen registriert. Auf die Sonde sind MA-Tree-Tips Ohröhrchen aufgesetzt. Die Primärtöne werden mit zwei unabhängigen verzerrungsarmen Signalgeneratoren erzeugt. Das System ist auf einem IBM-kompatiblen Notebook installiert und wird über die CUB°DIST™-Software (Version 2.40, Mimosa Acoustics®, NJ; USA) gesteuert. Die Analyse erfolgt über die von JANSSEN et al. (2000) entwickelte MATLAB®-Software (Version 5.3 für Microsoft Windows®). Eine Minimierung des Störrauschens erreicht man über eine Mittelung im Zeitbereich mit anschließender Fourièrtransformation (fast Fourier transform, FFT). Es werden nur Emissionen mit einem Signal-Rausch-Abstand (SNR) von ≥ 6 dB in die Datenanalyse aufgenommen. Das Frequenzverhältnis f_2/f_1 wird auf den konstanten Wert 1,2 eingestellt.

Zur Messung positioniert man das Tier unter permanenter Temperaturkontrolle auf einer Wärmeplatte in der Akustik-Kabine (Industrial Acoustics Company, Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten). Die Ohrolive der DPOAE-Sonde wird im äußeren Gehörgang platziert. Durch Kalibrierung erfolgt die Überprüfung des optimalen Sondensitzes.



Abb. 5: Meerschweinchen in der DPOAE-Messung

Ermittlung der Pegelschere

Es werden an 24 Ohren von 18 normalhörenden Tieren DPOAE-Messungen durchgeführt. Insgesamt werden 96 verschiedene L1-L2-Kombinationen bei 7 verschiedenen Frequenzen getestet (Tab. 1). L2 wird dabei in 5 dB-Schritten von 20-60 dB SPL und L1 zwischen 20-65 dB SPL in 1-3 dB Schritten variiert. Das Frequenzverhältnis f_2/f_1 wird konstant auf einen Wert von 1,2 eingestellt. Es werden jeweils die L1-Werte ermittelt, die bei vorgegebenem L2 zu einem lokalen Emissionsmaximum führten. Ein lokales Maximum ist dabei definiert als der Emissionspegel, der von zwei niedrigeren Emissionspegeln flankiert ist. Die Messzeit beträgt pro Ohr insgesamt 1,5 Stunden.

Tab. 1: Darstellung der Primärtonpegel (L1/L2) -Kombinationen und der Frequenzen (f2)

L2 (dB)	L1 (dB)	Frequenzen (Hz)
60	65, 64, 63, 62, 61, 60	1968 3984 7968 9468 11296 13453 15984
55	65, 64, 63, 62, 61, 60, 59, 58, 57, 56, 55	
50	65, 64, 62, 60, 58, 56, 54, 52, 50	
45	65, 63, 61, 59, 57, 55, 53, 51, 49, 47, 45	
40	65, 64, 62, 60, 58, 56, 54, 52, 49, 46, 43, 40	
35	65, 62, 59, 56, 53, 50, 47, 44, 41, 38, 35	
30	63, 60, 57, 54, 51, 48, 45, 42, 39, 36, 33, 30	
25	61, 58, 55, 52, 49, 46, 43, 40, 37, 33, 29, 25	
20	56, 53, 50, 47, 44, 41, 38, 35, 32, 28, 24, 20	

Die Validierung der Pegelschere hinsichtlich ihrer Reproduzierbarkeit erfolgt über die Bestimmung der DPOAE-Wachstumsfunktion unter Verwendung der ermittelten frequenzunabhängigen Pegelschere. Zunächst erfolgen acht Messungen bei unverändertem Sondersitz. Anschließend werden acht Messungen mit verschiedenen Sondersitzen durchgeführt, indem die Ohrolive nach jeder Messung herausgenommen wird und eine neue Kalibrierung erfolgt.

Ermittlung der Hörschwelle mit der DPOAE-Wachstumsfunktion

In den weiteren Versuchen werden anhand der in 3.3.1 ermittelten Pegelschere zur schwellennahen Auslösung von DPOAEs folgende L1/L2-Kombinationen eingestellt:

L1 (in dB SPL)	66	66	64	62	59	57	55	52	50	48
L2 (in dB SPL)	60	55	50	45	40	35	30	25	20	15

Messungen mit Primärtonpegeln über 66 dB SPL sind nicht möglich, da es sonst im System zu Verzerrungen kommt. Die Bestimmung der DPOAE-Wachstumsfunktion erfolgt an beiden Ohren in den Frequenzen $f_2 = 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12$ und 16 kHz. Pro Ohr dauert eine Messung 10 bis 15 min. Mit Hilfe der von JANSSEN et al. (2000) entwickelten MATLAB®-Software erfolgt eine Abschätzung der Hörschwelle anhand des Verlaufes der DPOAE-Wachstumsfunktion über Extrapolation nach der Methode von BOEGE und JANSSEN (2002). Bei jedem Tier wird die Hörschwellenabwanderung, d.h. die Differenz zwischen dem Ausgangswert der Hörschwelle und dem gemessenen Wert nach der Schallbelastung, bestimmt. Zusätzlich wird die Steigung der Wachstumsfunktion zwischen $L_2 = 60$ dB und 40 dB erfasst.

Registrierung der auditorisch evozierten Potentiale

Die Messungen der CAPs und FAEPs (Wellen I bis V nach Jewett) erfolgen ebenfalls in der elektrisch abgeschirmten Akustikkammer (Industrial Acoustics Company, Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten). Zur Vermeidung von störenden elektrischen Feldern wird die Wärmeplatte entfernt und durch ein Wärme-Gel-Kissen ersetzt. Für die Auslösung frequenzspezifischer Potentiale 1,4 ms Ton-Impulse (0,2 ms Anstiegs-, 1 ms Plateau-, und 0,2 ms Abstiegszeit) mit simultaner Verdeckung mit hochpassgefiltertem Rauschen verwendet. Die als Liste im Speicher des 2-kanaligen Reizgebers (UST/040, ZLE Systemtechnik, München) vorliegenden Stimuli werden mit einer Rate von 85 kHz über einen 14-Bit-Analog-Digital-Wandler ausgegeben. Als elektroakustische Wandler dienen ER-2 Mikrophone (Etymotic Research), die mit einem 26 cm langen und 1 mm dicken Silikonschlauch konnektiert sind. Die distalen Enden werden beidseits Gehörgangseingang platziert. Die Ableitungen erfolgen mit rechts und links subkutan über dem Mastoid platzierten Nadelelektroden. Die Differenzelektrode wird subkutan über dem Vertex und die indifferente Elektrode an der rechten Hintergliedmaße platziert. Die Elektroden werden über eine Elektrodenanschlussbox mit integrierter Elektrodenimpedanzmessung (EB 100-4, ZLE Systemtechnik) mit der Messanlage konnektiert. Das Datenaquisitionssystem (DAS 100/16, ZLE-Systemtechnik) mit zwei Kanälen reguliert die vom Messprogramm gesteuerte Verstärkung der Reizantwort, die Filterung der Signale sowie die Analog-Digital-Wandlung. Eine Verbesserung des Signal/Stör-Verhältnisses wird durch eine Mittelung über 500 Einzelmessungen erreicht. Über die Messung des Elektrodenwiderstandes und die beidseitige Auslösung eines überschwelligen Potentials kann die optimale Positionierung der Schalleitungsschläuche und der Elektroden sowie die Höhe der Verstärkung ermittelt werden.

Die überschwellige Registrierung der Potentiale erfolgt in 10-dB-Schritten, die schwelennahe Registrierung in 5-dB-Schritten. Die Reizpegellautstärke, bei der die Welle V gerade noch erkennbar ist, wird als Hörschwelle definiert. Der Hörverlust ist dabei definiert als die Differenz zwischen dem Ausgangswert der Hörschwelle und dem gemessenen Wert nach der Schallbelastung.

Wie auch bei den DPOAE-Messungen werden die Hörschwellen in den Frequenzen 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz registriert. Die Messdauer beträgt pro Ohr ca. 15 min.

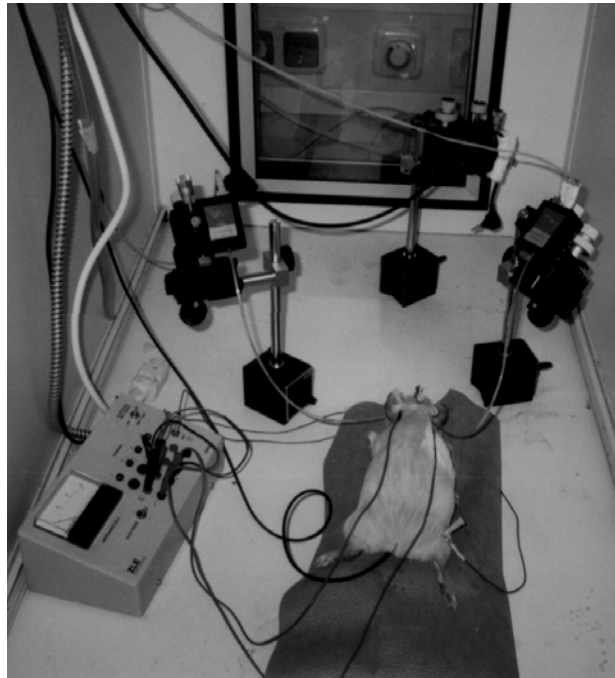


Abb. 6: Meerschweinchen in der BERA-Messung

3.2.4 Morphologische Untersuchungen (Zytokochleogramme)

Um das Ausmaß, die Progredienz oder Reversibilität der Schäden an den inneren und äußeren Haarzellen zu lokalisieren und zu quantifizieren, werden Oberflächen-Präparate für fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen zur Erstellung von Zytokochleogrammen angefertigt.

Die entnommenen Kochleae werden in 4% Paraformaldehyd in 0,01M PBS (Phosphate Buffered Saline) mit 0,1 % Glutaraldehyd zwei Stunden lang fixiert. Die Präparation erfolgt in PBS unter einem Zeiss Opmi 1 – Präparationsmikroskop. Die knöcherne Außenwand der Kochlea einschließlich Stria vascularis und Ligamentum spirale wird abpräpariert und das verbleibende Corti-Organ wird in acht Stücke von 2 bis 3 mm Länge geteilt. Die einzelnen Segmente werden in eine Petrischale mit acht PBS-gefüllten Vertiefungen platziert.

Die Länge der Corti-Organ-Stücke korrespondieren zu folgenden Frequenzregion (nach GREENWOOD, 1990, 1996):

Loch	1	2	3	4	5	6	7	8
Länge [mm]	0-2	2-5	5-8	8-10	10-12	12-14	14-16	16-18,5
Frequenz [kHz]	> 25,8	25,8-11,6	11,6-5,1	5,1-2,9	2,9-1,6	1,6-0,83	0,83-0,38	< 0,38

0 mm = ovales Fenster; 18,5 mm = Apex

Die Corti-Organ-Teile werden 10 Minuten mit 0,3 % Triton X-100 Lösung permeabilisiert. Anschließend wird dreimal mit PBS gewaschen und das Gewebe 45 min mit TRITC (Tetramethyl-Rhodamin-Isothiocyanat) – konjugiertem Phalloidin (Molecular Probes® R415; 1:50 mit PBS verdünnt), das sich den Aktinfilamenten der Zilien der inneren und äußeren Haarzellen anlagert, inkubiert. Unter dem Fluoreszenzmikroskop (Zeiss Axiovert 135) erfolgt die Bestimmung der fehlenden Zilien der inneren Haarzellen, sowie der äußeren Haarzellen der ersten, zweiten und dritten Reihe und die Auszählung der fehlenden Haarzellen. Die Kochleestücke werden über eine CCD – Kamera (Photometrics®, AT200™) mit konnektierter Image Software (PMIS®, Version 3.0) fotografiert. Die Länge der Präparate wird mit der genannten Software ermittelt. So können die Anzahl der Haarzellen mit Zilienschäden und die Haarzellverluste in Prozent der normalen Haarzellanzahl pro Frequenz-Region berechnet werden.

Reagenzien

0,01M PBS (Phosphate Buffered Saline)

1 Päckchen Phosphate Buffered Saline (Sigma® 1000-3) in 1000 ml Aqua dest. lösen
pH = 7,4

Paraformaldehyd (PFA) 4 % in PBS

- 1) 40g Paraformaldehyd (Fluka® 49630) in 800 ml 0,01 M PBS pH 7,4 aufschwemmen
- 2) leicht erwärmen – nicht über 80 °C – bis alles gelöst ist und die Lösung klar wird
- 3) mit 0,01M PBS ad 1000 ml auffüllen
- 4) durch doppelten Faltenfilter unter dem Abzug filtrieren
- 5) Lagerung im Kühlschrank (4 °C)

0,1% Glutaraldehyd in 4 % PFA in 0,01M PBS

0,4 ml 25 % Glutaraldehyd (Fluka® 49630) + 99,6 ml 4 % PFA in 0,01M PBS

0,3% Triton X-100

30 µl 100 % Triton X-100 (Sigma® 9002-93-1) mit PBS ad 100 ml auffüllen

3.2.5 Schallbelastungen

Knalltraumata

Die Knalltraumata werden mit einer Kinderspielzeugpistole (R8, Fa. Ideal) mit Spielzeugmunition (Amorces, Fa. Sohni-Wicke) erzeugt. Der Spitzenschalldruck dieser Pistole beträgt in unmittelbarer Nähe zum Ohr 181 bis 188 dB(lin) und in 50 cm Abstand zum Ohr 163 bis 165 dB(lin) (FLEISCHER et al., 1998). Die Tiere dieser Schallbelastungsgruppe werden einzeln mit jeweils 8 Schüssen im zeitlichen Abstand von 1 Minute im 90°-Winkel zum linken Ohr belastet.

Breitbandrauschen

Die Tiere werden in einer elektromagnetisch abgeschirmten schalldichten Kammer (Industrial Acoustics Company; Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten) über einen Studiolautsprecher (Control 5, JBL), der im Abstand von 50 cm zum Tierkopf installiert ist, beschallt (Freifeld-Beschallung). Über einen Discman[®] (Clatronic[®], CDP 445 CK), der mit einem Verstärker (digital audio amplifier DA 300, 300 Watt, ZLE Systemtechnik; München) verbunden ist, wird ein standardisiertes Breitband-Rauschen (CCTI) von CD eingespielt. Der Schalldruck-Pegel wird so eingestellt, dass er in Kopfhöhe 115 dB (SPL) beträgt, was kontinuierlich mit einem digitalen Schallpegelmessgerät (Voltcraft[®], 322) überwacht wird.

Rockmusik

Die Tiere werden in einer elektromagnetisch abgeschirmten schalldichten Akustik-Kammer (Industrial Acoustics Company; Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten) über einen Studiolautsprecher (Control 5, JBL), der im Abstand von 50 cm zum Tierkopf installiert ist, beschallt (Freifeld-Beschallung). Über einen Discman[®] (Clatronic[®], CDP 445 CK), der mit einem Verstärker (digital audio amplifier DA 300, 300 Watt, ZLE Systemtechnik, München) verbunden ist, wird Rockmusik, wie sie üblicherweise in Musik-Clubs und Diskotheken abgespielt wird, von CD eingespielt. Die hierzu verwendete CD ist von einem DJ zusammengestellt worden. Der Schalldruckpegel wird in Kopfhöhe der Tiere kontinuierlich über ein digitales Schallpegelmessgerät (Voltcraft[®], 322) gemessen, das an einen Computer angeschlossen ist. Über eine Computer linking Software (TestLink SE-322) werden die Schallpegel aufgezeichnet sowie der Mittelungspegel und Minimal- und Maximalwerte registriert.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

1.	Kid Rock – Bawitdaba	4:23
2.	Linkin Park – A place for my head	3:00
3.	Rammstein – Herzeleid	3:40
4.	Deftons – My own summer (shove it)	3:32
5.	Guano Apes – Wash it down	3:01
6.	Linkin Park – Points of authority	3:18
7.	Rob Zombie – Dragula	4:35
8.	Linkin Park – Forgotten	3:12
9.	Rammstein – Chaoswind	4:07
10.	Guano Apes – We use the pain	2:26
11.	Linkin Park – By myself	3:08
12.	Stiltskin – Inside	4:22
13.	H-Blockx – Risin’ High	3:54
14.	Kid Rock – Fist of rage	3:20
15.	Marilyn Manson – Rock is dead	3:08
16.	Rammstein – Du hast	3:52
17.	Ministry – Bad Blood	4:57
18.	Hive – Ultrasonic Sound	4:52
19.	Rammstein – Asche	3:47
20.	Guano Apes – Suzie	2:49
21.	Linkin Park – Papercut	3:05

Abb. 7: Titel und Interpreten der Rockmusik-CD

Zum Vergleich der Breitband- und Rockmusik-Belastungen wird eine **Frequenzanalyse** durchgeführt. Ein direkt an den Lautsprecherausgang des Verstärkers angeschlossenes Frequenzanalysegerät (Ono Sokki CF 350, Portable Dual Channel FFT Analyser) registriert die auftretenden Frequenzen. Die Werte werden über die Dauer des Breitbandrauschens bzw. über die Länge der Musik-CD gemittelt und in eine Microsoft Excel® - Tabelle übertragen.

Bei Breitband- und Rockmusik-Beschallung werden jeweils vier Tiere gleichzeitig beschallt. Sie werden in Narkose nebeneinander auf der Wärmeplatte in der schalldichten Akustik-Kabine gelagert. Die Körpertemperatur wird rektal mit einer Temperatursonde kontinuierlich gemessen und die Wärmeplatte entsprechend reguliert. Während der Beschallung wird Sauerstoff in die Kabine geleitet, um eine übermäßige Anreicherung mit Kohlendioxid in der geschlossenen

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Kabine zu vermeiden. Eine Nachinjektion der Narkotika erfolgt alle 50 Minuten. Eine Hörprüfung erfolgt nur bei den Tieren, deren Kochleae unmittelbar danach morphologisch untersucht werden. Die anderen Meerschweinchen erhalten dem Körpergewicht entsprechend die Antagonisierung und werden 24 h nach Beendigung der Schallbelastungen gemessen.

3.2.6 Versuchsgruppen

Vorversuchsgruppen

28 Tiere werden randomisiert drei verschiedenen Schallbelastungsgruppen zugeordnet. In der **Gruppe Knalltraumata** werden die Tiere mit 8 Schüssen aus einer Kinderspielzeugpistole in einem Abstand von jeweils einer Minute belastet. Die Pistole wird in senkrechtem Winkel zum linken Ohr gehalten, wobei der Abstand zum Ohr zwischen den einzelnen Tieren variiert wird. Die Tiere der **Gruppe Breitbandrauschen** werden an einem Tag bzw. an zwei aufeinanderfolgenden mit Breitbandrauschen beschallt. Der Schallpegel wird konstant bei 115 dB(A) belassen und die Dauer der Belastung bei den einzelnen Tieren verändert. Die Tiere der **Gruppe Rockmusik** werden mit Rockmusik beschallt. Hierbei wird sowohl die Dauer als auch die Intensität der Beschallung variiert. Die Hörschwellen-Bestimmung erfolgt mit der BERA bei vier verschiedenen Frequenzen (3, 6, 9 und 12 kHz) bis 3 bis 6 Wochen nach den Schallbelastungen. Dann werden die Kochleae zur fluoreszenz-mikroskopischen Untersuchung entnommen.

Tab. 2: Vorversuchsgruppen

Vorversuchsgruppen	Abstand vom linken Ohr bzw. Belastungszeit	Intensität	Anzahl Tiere	Postexpositionszeit
Knalltraumata	0 cm	163 – 188 dB(lin)	2	30 min; 21 Tage
	50 cm		4	1 h (n = 2); 21 Tage (n = 2)
	10 cm		3	1 Tag; 21 Tage; 56 Tage
	25 cm		1	21 Tage
Breitbandrauschen	2 Stunden	115 dB(A)	2	21 Tage
	3 Stunden		3	21 Tage
	3,5 Stunden		2	1 h; 21 Tage
	4 Stunden		1	21 Tage
	3 + 2 Stunden		1	21 Tage
	2 x 2,5 Stunden		1	21 Tage
Rockmusik	3 Stunden	109,5 dB(A)	1	21 Tage
	4 Stunden	105 dB(A)	1	21 Tage
	4 Stunden	106 dB(A)	3	21 Tage
	2 x 3 Stunden	106 dB(A)	1	21 Tage
	2 x 2,5 Stunden	106 dB(A)	2	21 Tage

Hauptversuchsgruppen

Die Meerschweinchen (n=68) werden den einzelnen Versuchsgruppen randomisiert zugeordnet. An Hand der Ergebnisse aus den Vorversuchen werden die Beschallungs-Parameter gewählt, die zu keiner vollständigen Spontanerholung, also zu einer permanenten Hörverschlechterung geführt haben. Die **Knalltraumata** werden mit 8 Schüssen (1/min) im Abstand von 10 cm senkrecht zum linken Ohr durchgeführt. Die Belastungen mit **Breitbandrauschen** werden mit 115 dB(A) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils 2,5 Stunden durchgeführt, so auch die Belastungen mit **Rockmusik** mit 106 dB(A) Mittelungspegel. In der **Kontrollgruppe** werden keine Beschallungen durchgeführt, wobei die DPOAE- und BERA-Messungen und die Kochleogramme so wie bei den Lärmbelastungsgruppen durchgeführt werden. Pro Tier werden insgesamt 8 DPOAE- und BERA-Messungen durchgeführt: In der Woche vor der Schallbelastung werden die Ausgangswerte, d.h. die normalen Hörschwellen bestimmt. Direkt nach der Schallbelastung (Tag 0) sowie an den Tagen 1, 2, 3, 5, 7 und 21 nach der Exposition wird die Hörschwellenabwanderung im Vergleich zur Ausgangshörschwelle bestimmt. Nur bei den Tieren der Breitbandrauschen- und der Rockmusik-Gruppe, bei denen sofort nach der Schallbelastung (Tag 0) morphologische Untersuchungen erforderlich sind, sowie bei allen Tieren der Knalltraumata-Gruppe wird auch am Tag 0 eine Hörprüfung durchgeführt. Bei den anderen Untergruppen wird aus narkosetechnischen Gründen darauf verzichtet. Am Tag 0 sowie an den Tagen 1, 7 und 21 werden jeweils bei einem Teil der Tiere die Kochleae entnommen und Zytokochleogramme angefertigt (Tab. 3).

Tab. 3: Hauptversuchsgruppen

Versuchsdauer (Tage post Exposition)	Tag 0	Tag 1	Tag 7	Tag 21
Kontrollgruppe (ohne Schallbelastung)				n = 8 (16 Ohren)
Knalltraumata (8 Schüsse, 10 cm vom li. Ohr)	n = 5	n = 5	n = 5	n = 10
Breitbandrauschen (115 dB, 2 x 2,5 h)	n = 4 (8 Ohren)	n = 3 (6 Ohren)	n = 3 (6 Ohren)	n = 8 (16 Ohren)
Rockmusik (106 dB, 2 x 2,5 h)	n = 3 (6 Ohren)	n = 3 (6 Ohren)	n = 3 (6 Ohren)	n = 8 (16 Ohren)

n = Anzahl der Tiere

3.2.7 Statistische Berechnungen und Dokumentation

Die Hörschwellenabwanderungen, die mit der DPOAE- und der BERA-Messtechnik für jede Frequenz ermittelt werden, die Steigungen der DPOAE-Wachstumsfunktion und die Haarzellverluste sind mit Mittelwerten (MW) \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Die Normalverteilung der Werte wird mit Hilfe eines Histogramms bestimmt. Die Ausgangswerte der Hörschwellen aus den BERA- und DPOAE-Messungen und die Steigungen der DPOAE-Wachstumsfunktionen werden mittels t-Test für verbundene Stichproben auf signifikante Unterschiede zwischen rechtem und linkem Ohr überprüft. Das Signifikanzniveau wird auf $p < 0,05$ festgelegt. Für Vergleiche innerhalb der Kontrollgruppe sowie innerhalb der Knalltraumata-Gruppe zwischen linkem und rechtem Ohr wird ein exakter Wilcoxon-Test durchgeführt. Die Gruppenvergleiche (Kontrollgruppe – Belastungsgruppen) werden für die Hörschwellenabwanderungen anhand der f-BERA und der DPOAE-Wachstumsfunktionen sowie für die Haarzellverluste frequenzspezifisch durchgeführt. Zunächst erfolgt die statistische Auswertung über den Kruskal-Wallis-Test. Ist $p < 0,05$ werden die Werte zwischen den einzelnen Gruppen paarweise mit einem Wilcoxon-Test (= Mann-Whitney-U-Test) für unverbundene Stichproben getestet.

Die Daten werden mit Hilfe der Programme Microsoft Excel® 2000 und SPSS Version 11.0 ausgewertet.

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Ermittlung der Pegelschere für Meerschweinchen zur genauen Hörschwellenbestimmung mit Hilfe der DPOAE-Wachstumsfunktionen

Es werden 24 Ohren von 18 normalhörenden Meerschweinchen ausgewertet. Die Darstellung der DPOAE-Daten aus den verschiedenen Primärtonpegel-Kombinationen erfolgt zunächst für jedes Ohr einzeln. Die Emissionspegel (L_{dp}) werden in jeder Frequenz für konstante L_2 -Werte als Funktion von L_1 aufgetragen. Abbildung 8 zeigt eine repräsentative Darstellung für ein Tier bei der Frequenz 2 kHz. Die einzelnen Kurven liegen bei hohen L_2 -Pegeln eng zusammen. Ihr Abstand vergrößert sich bei kleiner werdendem L_2 , was aus dem nichtlinearen Verlauf der Wachstumsfunktion resultiert.

Man erkennt deutlich eine Abhängigkeit des Emissionspegels L_{dp} vom Primärtonpegel L_1 . Mit zunehmendem L_1 steigen die Emissionspegel bis zu einem gewissen Punkt an, um dann wieder kleiner zu werden. Mit einer Optimierung der Primärtonpegel-einstellung können somit maximal große Emissionspegel erzielt werden.

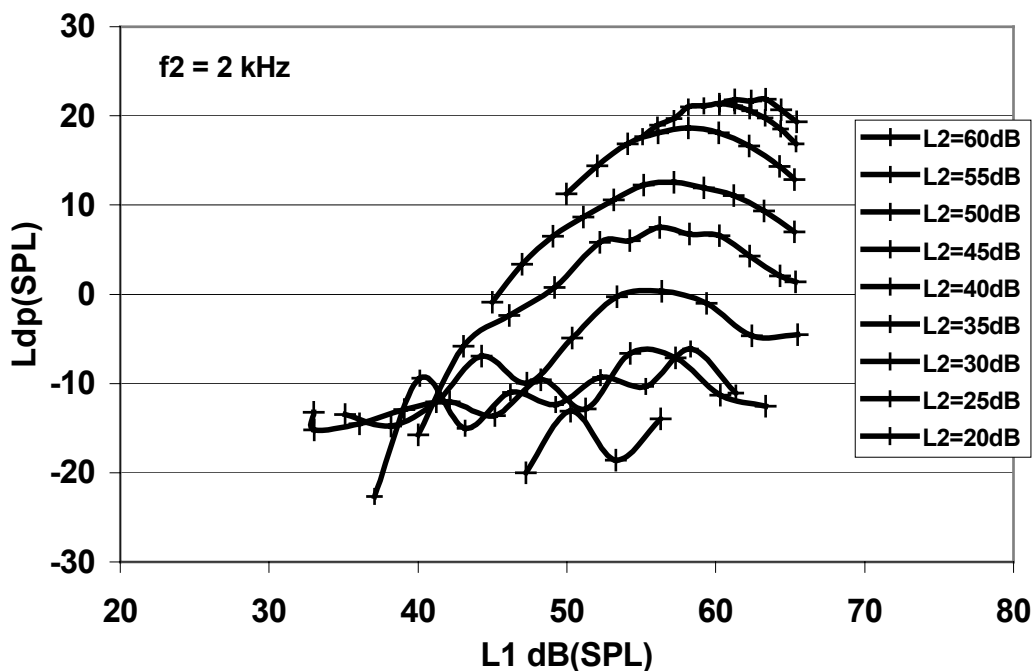


Abbildung 8: Abhängigkeit des Emissionspegel L_{dp} vom Primärtonpegel L_1 bei verschiedenen L_2 - Werten; linkes Ohr des Tiers 02/39 mit der Stimulusfrequenz $f_2=2\text{kHz}$

Zur Berechnung der optimierten L1-L2-Kombination werden für jedes Tier in den einzelnen Frequenzen die L1-Werte (L1opt) - in Abhängigkeit von L2 – ermittelt, die zu einem maximalen Emissionspegel führen. Als Kriterium für L1opt-Werte gilt, dass ein lokales Maximum auftreten muss, d.h. der maximale Emissionspegel muss von zwei niedrigeren Emissionspegeln flankiert werden. In einigen Fällen steigt der Emissionspegel mit steigendem L1 immer weiter an, so dass ein randständiges Maximum erreicht wird. Besonders bei hohen L2-Pegeln (>55 dB SPL) und in den Frequenzen 9,5 und 13,5 kHz zeigen sich bei über 50 % der getesteten Ohren ($n \geq 12$) randständige Maxima (Tab. 4). Ein lokales Maximum wie es zur Ermittlung von L1opt nötig ist, kann in diesen Fällen nicht ermittelt werden.

Tab. 4: Prozentualer Anteil der lokalen Maxima

L2 [dB SPL]	2 kHz	4 kHz	8 kHz	9.5 kHz	11.3 kHz	13.5 kHz	16 kHz	Frequenz- unabhängig
	lokales Max.	lokales Max.	lokales Max.	lokales Max.	lokales Max.	lokales Max.	lokales Max.	lokales Max.
20 dB	100%	0%	0%		0%	50%	100%	64%
25 dB	100%	78%	100%	0%	0%	78%	67%	74%
30 dB	80%	94%	60%	44%	12%	89%	67%	68%
35 dB	100%	94%	72%	72%	14%	73%	80%	76%
40 dB	86%	94%	59%	40%	0%	73%	75%	55%
45 dB	87%	84%	42%	27%	0%	50%	50%	50%
50 dB	87%	78%	42%	0%	0%	34%	40%	40%
55 dB	81%	58%	0%	0%	9%	9%	29%	29%
60 dB	35%	44%	0%	0%	15%	0%	17%	17%

Es werden nur die DPOAE-Daten ausgewertet, bei denen mindestens 50 % der Ohren ein lokales Maximum aufweisen. Emissionen mit einem Signal-Rausch-Abstand, der kleiner als 6 dB ist, werden dabei nicht berücksichtigt. Tabelle 5 zeigt die L1opt-Werte, die bei festem L2 zu maximalen Emissionen führen, getrennt nach Frequenzen und für alle Frequenzen zusammen. Das Maximum liegt jeweils im Bereich $L1 > L2$, d.h. L1opt ist in allen Frequenzen größer als L2. Mit sinkendem L2 nimmt auch L1 ab, jedoch in einem geringeren Umfang. Mit abnehmendem Primärtonpegel bedarf es somit einer zunehmenden Differenz $\Delta L = L1 - L2$, um maximale Emissionen zu erzeugen. Bei hohen Pegeln beträgt die Differenz zwischen L1 und L2 nur wenige dB.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 5: L1–Werte, die bei vorgegebenem L2 zu maximalen Emissionen führen (L1opt)

L2	f2=2kHz L1opt			f2=4kHz L1opt			f2=8kHz L1opt			f2=9,5kHz L1opt		
	MW	±SD	(n)	MW	±SD	(n)	MW	±SD	(n)	MW	±SD	(n)
20	48,5	±1,8	(n=3)									
25	54,6	±3,6	(n=4)	50,0	±3,0	(n=7)	56,7	±2,4	(n=4)			
30	52,9	±2,9	(n=4)	50,3	±3,9	(n=14)	59,1	±1,1	(n=6)			
35	56,4	±2,5	(n=10)	51,2	±2,7	(n=14)	59,8	±1,9	(n=10)	64,5	±1,0	(n=5)
40	55,4	±3,0	(n=12)	53,4	±3,5	(n=16)	62,4	±2,5	(n=10)			
45	57,5	±3,5	(n=14)	53,4	±2,4	(n=15)						
50	59,6	±2,3	(n=14)	55,5	±2,7	(n=14)						
55	61,5	±1,8	(n=13)	56,7	±1,3	(n=11)						

L2	f2=13,5kHz L1opt			f2=16kHz L1opt			alle f2 L1opt		
	MW	±SD	(n)	MW	±SD	(n)	MW	±SD	(n)
20				52,9	±2,4	(n=5)	52,5	±3,6	(n=12)
25	60,0	±5,6	(n=7)	58,0	±2,3	(n=6)	56,1	±5,1	(n=30)
30	60,4	±5,4	(n=8)	61,3	±2,9	(n=8)	56,4	±6,0	(n=42)
35	63,3	±4,4	(n=8)	62,1	±1,9	(n=12)	58,6	±5,4	(n=60)
40	65,4	±3,7	(n=8)	64,3	±1,9	(n=12)	59,5	±5,7	(n=61)
45							59,7	±5,9	(n=51)
50									
55									

n = Anzahl der Ohren

Der Zusammenhang zwischen L1opt und L2 lässt sich mit einer linearen Regressionsanalyse ermitteln. Die Regressionsgeraden stellen die Funktion der optimierten Primärtonpegel-Kombination dar, die zu einer maximalen Amplitude des Distorsionsprodukts führt. In Tabelle 6 sind die Regressionsgleichungen mit den entsprechenden Korrelationen für jede Frequenz getrennt aufgeführt.

Tab. 6: Regressionsgeraden für optimierte L1-L2-Kombinationen in den einzelnen Frequenzen mit Korrelation r

f2	L1opt= a·L2 + b	r
2 kHz	L1opt = 0,2942·L2 + 45,468 dB	0,72
4 kHz	L1opt = 0,2611·L2 + 43,258 dB	0,67
8 kHz	L1opt = 0,3535·L2 + 46,903 dB	0,73
13,5 kHz	L1opt = 0,3975·L2 + 47,467dB	0,46
16 kHz	L1opt = 0,3891·L2 + 45,655 dB	0,68

In Abb. 9 sind die Regressionsgeraden für alle Frequenzen zusammen dargestellt. Man erkennt, dass die frequenzunabhängige Regressionsgerade ein Kompromiss ist, um mit nur einer Geradengleichung die Emissionen mehrerer Frequenzen zu bestimmen. Das ist nötig, da innerhalb einer Messreihe die Einstellung unterschiedlicher Pegelkombinationen für jede einzelne Frequenz aus zeittechnischen Gründen nicht durchführbar ist. Zur Berechnung dieser frequenzunabhängigen Gleichung werden ebenfalls nur die Daten herangezogen, bei denen bei mindestens 50 % der gemessenen Ohren lokale Maxima auftreten. Aus Tabelle 4 ist ersichtlich, dass dies bei L2-Werten ≤ 45 dB der Fall ist. Die lineare Regressionsberechnung dieser Daten führt zu der Gleichung $L1_{opt} = 0,4642 \cdot L2 + 40,913$.

In Abb. 9 sind die Datenpunkte (schwarze Kreuze) mit den dazugehörigen Regressionsgeraden für jede Frequenz und frequenzunabhängig dargestellt.

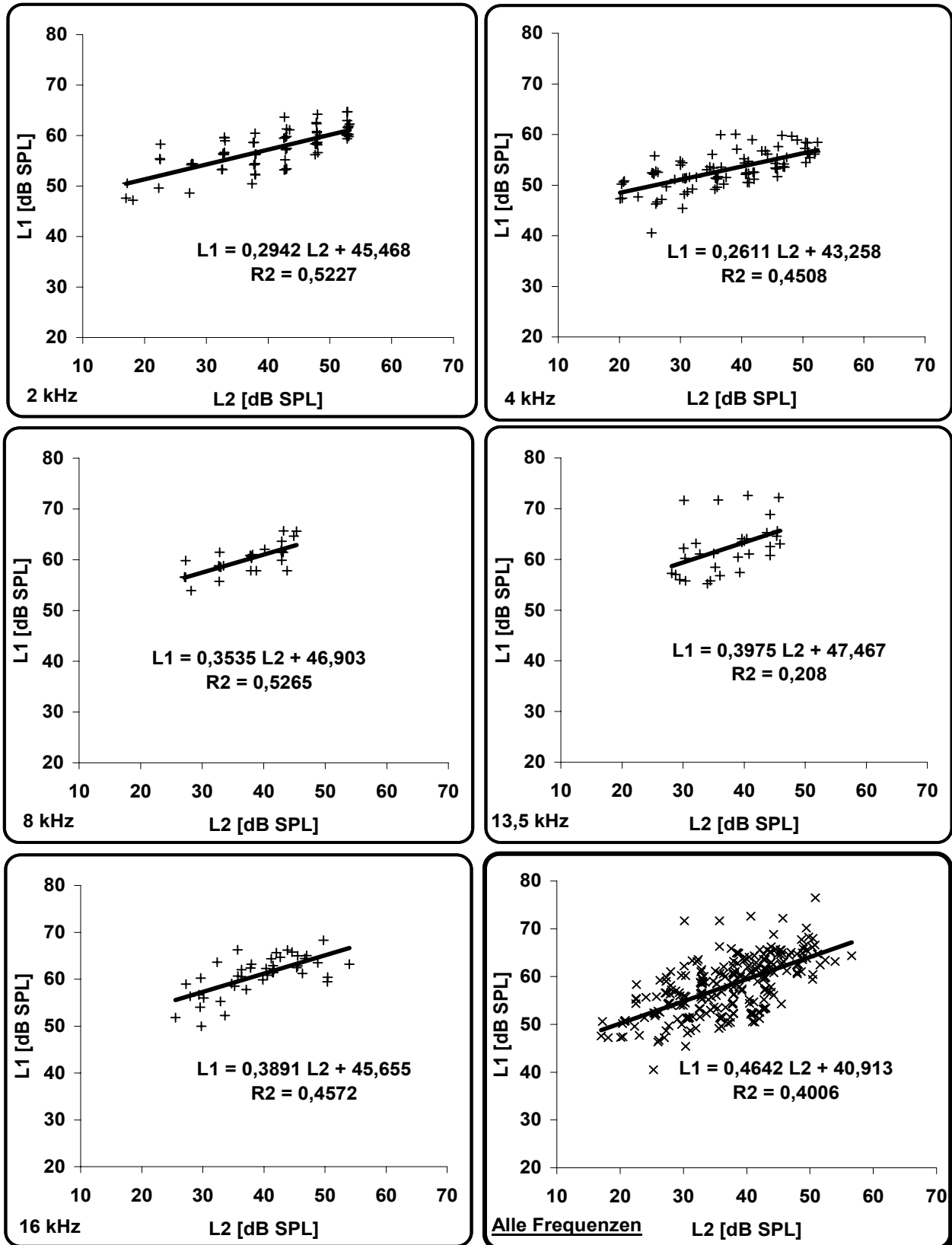


Abb. 9: L1-L2-Kombinationen, die zu lokalen Maxima führen, mit linearer Regression und Korrelationskoeffizient R²

Ein Vergleich der optimierten Primärtonpegel-Kombination mit der Pegeleinstellung $L1 = L2$ zeigt den Unterschied der Reizparadigmen deutlich (Abbildung 10). Bei lauten Stimuluspegeln liegen die verschiedenen Pegel-Kombinationen nahe beieinander. Mit abnehmender Lautstärke nimmt bei optimierter Reizeinstellung $L2$ jedoch in stärkerem Maße ab als $L1$. Aus diesem Grund wird die Differenz $\Delta L = L1 - L2$ immer größer. Bei niedrigen Primärtonpegeln können somit maximale Emissionspegel nur dann erreicht werden, wenn mit abnehmendem Reizpegel der Pegel $L1$ des tieferfrequenten Primärtones in sehr viel kleinerem Maß verändert wird als der Pegel des höherfrequenten Primärtones $L2$.

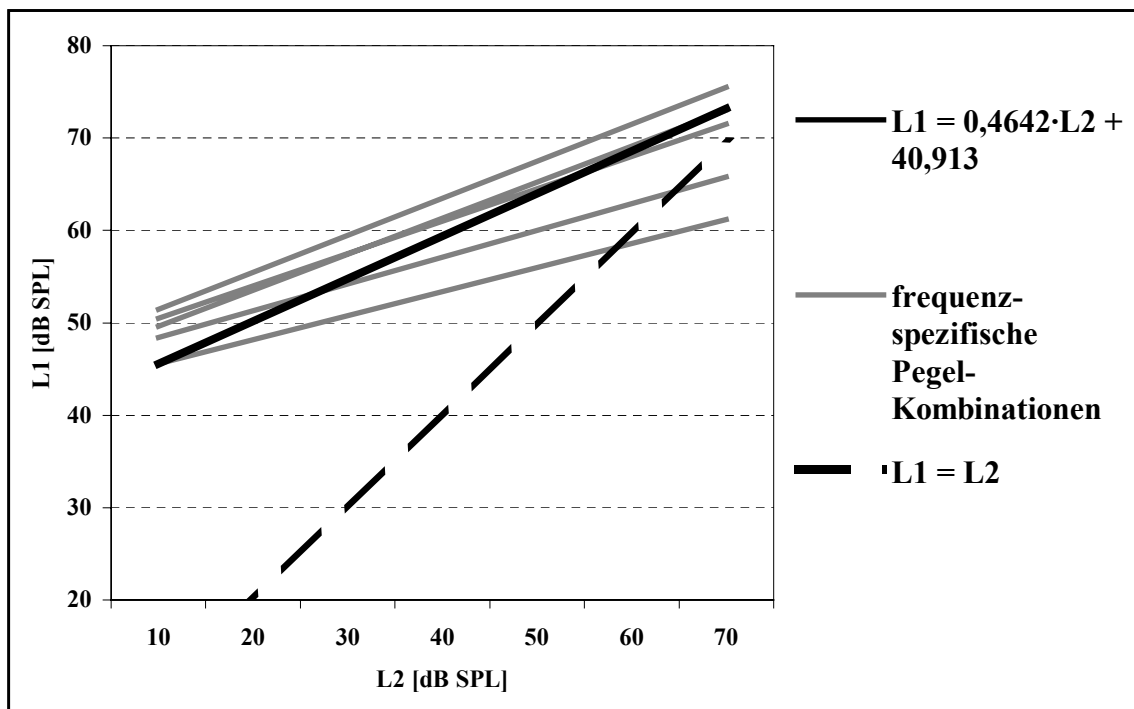


Abb. 10: Darstellung der frequenzspezifischen und frequenzunabhängigen Pegelscheren im Vergleich zur Pegeleinstellung $L1 = L2$

Um den Einfluss der optimierten $L1$ - $L2$ -Kombination auf die Reproduzierbarkeit von DPOAE-Messungen zu überprüfen, werden an einem Tier wiederholt DPOAE-Wachstumsfunktionen aufgezeichnet. In Tab. 7 sind die Werte von 8 verschiedenen Messungen der DPOAE-Wachstumsfunktion bei einem Tier mit dem gleichen Sondensitz aufgezeichnet. Abbildung 11 zeigt dasselbe beispielhaft an der Frequenz 4 kHz. Die Standardabweichungen der unterschiedlichen Messungen sind in jeder Frequenz äußerst klein. Bei hohen Reizpegeln beträgt die Differenz zwischen höchstem und niedrigstem Emissionspegel weniger als 1 dB. Bei niedrigen Stimuluspegeln weichen die Emissionspegel weiter voneinander ab, wobei die größte Differenz 7,2 dB beträgt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Emissionspegel bei 8 Messungen mit dem gleichen Sondensitz

L2 [dB SPL]	3kHz MW ± SD	4kHz MW ± SD	6kHz MW ± SD	8kHz MW ± SD	12kHz MW ± SD	16kHz MW ± SD
20	-16,95 ± 1,60	-24,97 ± 2,10	-20,51 ± 2,88	-12,84 ± 3,28	8,13 ± 1,18	7,57 ± 2,05
25	-12,61 ± 1,09	-17,29 ± 0,73	-16,20 ± 0,88	-5,33 ± 0,96	13,34 ± 0,41	13,52 ± 0,75
30	-7,07 ± 0,70	-11,32 ± 0,49	-10,33 ± 1,11	1,85 ± 0,98	18,01 ± 0,31	18,33 ± 0,74
35	-0,86 ± 0,39	-5,58 ± 0,30	-3,79 ± 0,57	7,18 ± 0,40	23,12 ± 0,18	23,48 ± 0,60
40	4,09 ± 0,29	-0,60 ± 0,22	0,84 ± 0,35	12,58 ± 0,14	25,27 ± 0,23	28,36 ± 0,33
45	8,05 ± 0,38	3,94 ± 0,09	5,48 ± 0,18	17,48 ± 0,10	26,31 ± 0,21	32,36 ± 0,25
50	11,34 ± 0,12	7,17 ± 0,26	8,81 ± 0,14	21,96 ± 0,07	27,94 ± 0,27	36,39 ± 0,26
55	14,60 ± 0,14	10,30 ± 0,16	12,38 ± 0,10	25,66 ± 0,17	27,48 ± 0,28	39,08 ± 0,07
60	17,22 ± 0,11	12,53 ± 0,14	15,34 ± 0,12	28,37 ± 0,06	27,24 ± 0,25	40,74 ± 0,31
65	19,35 ± 0,14	14,20 ± 0,13	14,71 ± 0,25	26,25 ± 0,09	23,97 ± 0,20	38,93 ± 0,44

Die Ergebnisse von 8 Messungen der Wachstumsfunktionen an einem Tier mit 8 verschiedenen Sondensitzen sind in Tab. 8 dargestellt. Die Emissionspegel zeigen ein ähnliches Verhalten wie die Messungen, bei denen der Sondensitz nicht verändert wurde. Bei hohen Primärtonpegeln ergeben sich geringe Abweichungen der einzelnen DPOAE-Amplituden mit einer maximalen Standardabweichung von 1,97 dB, was einer Differenz von 6,4 dB entspricht. Bei niedrigen Reizlautstärken ist die Abweichung größer, übersteigt aber im Durchschnitt den Wert von 10 dB nicht. Lediglich bei sehr niedrigen Pegeln nahe dem Hintergrundrauschen wird eine maximale Differenz von 16,2 dB (8 kHz, L2 = 20 dB) erreicht.

Tab. 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Emissionspegel bei 8 Messungen mit verschiedenen Sondensitzen

L2 [dB SPL]	3kHz MW ± SD	4kHz MW ± SD	6kHz MW ± SD	8kHz MW ± SD	12kHz MW ± SD	16kHz MW ± SD
20	-16,47 ± 2,69	-26,65 ± 3,63	-23,22 ± 1,65	-12,32 ± 5,44	2,44 ± 4,39	8,36 ± 5,22
25	-13,02 ± 1,98	-18,40 ± 2,42	-18,15 ± 2,38	-7,53 ± 2,58	8,72 ± 4,47	14,27 ± 4,71
30	-7,63 ± 2,43	-13,05 ± 2,82	-13,89 ± 3,21	-1,36 ± 2,49	14,18 ± 3,14	19,73 ± 4,19
35	-1,73 ± 1,92	-7,28 ± 2,63	-7,92 ± 3,10	4,94 ± 1,94	19,62 ± 2,76	24,71 ± 3,89
40	2,83 ± 1,84	-2,11 ± 2,40	-2,50 ± 2,15	10,46 ± 1,87	23,07 ± 2,10	29,08 ± 3,15
45	7,07 ± 1,70	2,02 ± 2,39	1,93 ± 2,39	15,16 ± 1,86	25,24 ± 1,74	32,95 ± 1,91
50	10,21 ± 1,60	5,40 ± 2,17	5,79 ± 1,87	19,98 ± 1,65	27,63 ± 1,81	36,59 ± 1,31
55	13,38 ± 1,69	8,72 ± 1,90	9,40 ± 1,91	23,70 ± 1,61	27,79 ± 1,84	39,22 ± 1,47
60	16,07 ± 1,62	11,10 ± 1,62	12,30 ± 1,96	26,50 ± 1,47	27,48 ± 1,79	41,11 ± 1,97
65	18,10 ± 1,75	13,33 ± 1,29	11,99 ± 1,66	24,34 ± 1,47	23,96 ± 1,52	39,89 ± 1,19

Beim Vergleich der beiden Messserien zeigt sich, dass die Veränderung des Sondensitzes durch Herausnehmen der Ohroliven und erneutem Einbringen in den äußeren Gehörgang in allen Frequenzen stärkere Standardabweichungen hervorruft als das Belassen der Sonde. Abb. 11 zeigt diesen Zusammenhang auf. Während in der linken Grafik die Standardabweichungen bei hohen L2-Pegeln kaum zu erkennen sind, sind in der rechten Abbildung Standardabweichungen von $\geq 1,29$ dB zu erkennen, die mit abnehmenden L2-Werten größer werden.

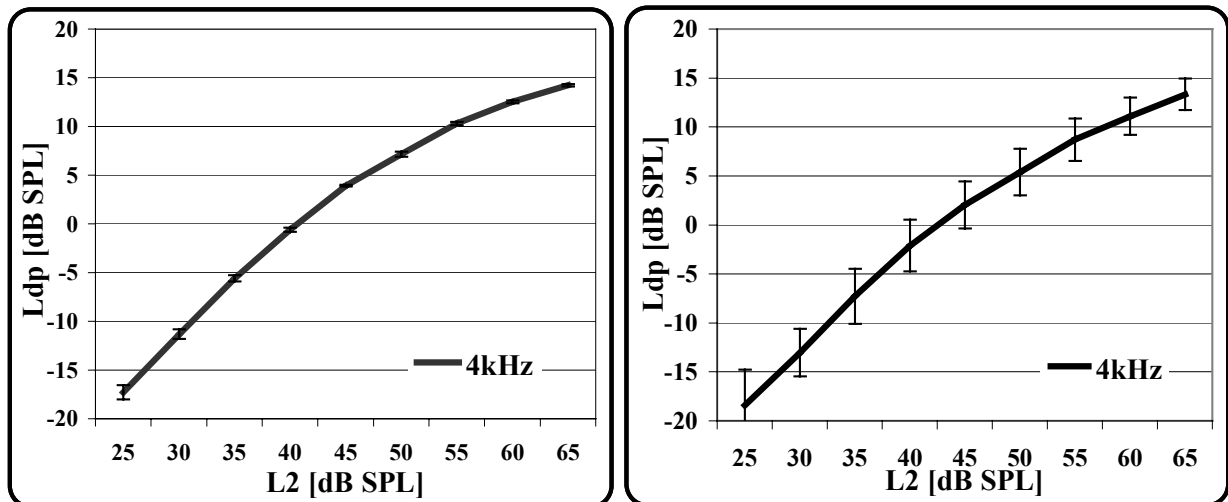


Abb. 11: DPOAE-Wachstumsfunktion mit Standardabweichungen bei 8 Messungen mit dem gleichen Sondensitz (links) und 8 Messungen mit verschiedenem Sondensitz (rechts) in der Frequenz 4 kHz

Bei allen Messungen ergeben sich Wachstumsfunktionen, die einen kompressiven nichtlinearen Verlauf aufweisen. Die Emissionspegel steigen mit zunehmender Reizlautstärke stetig an und weisen im oberen Bereich ein Sättigungsverhalten auf. Die Steigung wird geringer, je größer die Primärtonpegel sind.

3.3.2 Vorversuchsgruppen zur Bestimmung optimaler Expositions-Zeiten und Schall-Intensitäten

Knalltraumata

Es wurden folgende Abstände des Mündungsknalls der Spielzeugpistole zum Ohr getestet: 0 cm, 10 cm, 25 cm, 50 cm.

Tab. 9: Ergebnisse Knalltraumata

Abstand zum linken Ohr	n	Hörverlust Tag 1 [dB]				n	Hörverlust Tag 21 [dB]				Haarzellverlust Tag 21 [%]	
		3 kHz	6 kHz	9 kHz	12 kHz		3 kHz	6 kHz	9 kHz	12 kHz	OHZ	IHZ
0 cm	1					1	Ruptur und Desintegration des Corti-Organes in der 3-26 kHz-Region mit Narbenbildung					
10 cm	3	31,7 ±7,6	31,7 ±16,1	21,7 ±17,6	8,3 ±11,5	2	22,5	32,5	12,5	2,5	8,06	0,90
25 cm	1	20	5	0	0	1	5	0	0	-5	0,44	0,00
50 cm						1	2	0	0	0	0,75	0,00

n = Anzahl der Tiere; OHZ = äußere Haarzellen; IHZ = innere Haarzellen

Die Tiere (n = 2), bei denen die Pistole **direkt am Ohr** abgefeuert wird, weisen in den Kochleogrammen eine Ruptur und Desintegration des gesamten Corti-Organes in der 3 bis 26 kHz-Region auf; nach drei Wochen findet sich nur noch Narbengewebe, in dem keine Haarzellen mehr vorhanden sind. Die Sinneszellschädigung umfasst eine so große Frequenzspanne (3 bis 26 kHz), dass sich im Hinblick auf spätere Therapiegruppen die Erarbeitung eines Tiermodells mit dieser Expositionsart nicht als sinnvoll erweist.

Knalltraumata in **10 cm** Entfernung vom Ohr (n = 3) führen am Tag 1 zu einem maximalen Hörverlust um 31,7 dB in den Frequenzen 3 und 6 kHz. Nach drei Wochen wird noch ein Hörverlust um 22,5 und 32,5 dB bei 3 bzw. 6 kHz gemessen. Das dritte Tier (# 02/53) wird nochmals nach acht Wochen gemessen und zeigt keine weitere Erholung (Tab. 10).

Tab. 10: Tier # 02/53

Hörverlust Tag 21 [dB]				Hörverlust Tag 56 [dB]				Haarzellverlust Tag 56 [%]	
3 kHz	6 kHz	9 kHz	12 kHz	3 kHz	6 kHz	9 kHz	12 kHz	OHZ	IHZ
30	30	15	5	35	30	10	5	32,45	0,00

OHZ = äußere Haarzellen; IHZ = innere Haarzellen

Bei den Knalltraumata im Abstand von **25 cm** und **50 cm** vom Ohr werden jeweils die Hörverluste eines einzelnen Tieres ausgewertet, da es innerhalb eines Zeitraums von drei Wochen zu einer vollständigen Spontanerholung des Gehörs kommt (Tab. 9).

Daraus wird ersichtlich, dass es nur bei Knalltraumata in einer Entfernung von 10 cm zum Ohr zu einer permanenten Hörschwellenabwanderung ohne vollständige Spontanerholung kommt, was der Zielsetzung entspricht.

Breitbandrauschen

Schallbelastungen mit Breitbandrauschen von 115 dB (A) werden über folgende Expositionszeiten durchgeführt: 2 Stunden, 3 Stunden, 3 ½ Stunden, 4 Stunden sowie 3 + 2 Stunden und 2,5 + 2,5 Stunden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

Tab. 11: Ergebnisse Breitbandrauschen

Belastung	Hörverlust Tag 1 [dB]				Hörverlust Tag 21 [dB]				Haarzellverlust Tag 21 [%]			
	n	3 kHz	6 kHz	9 kHz	12 kHz	n	3 kHz	6 kHz	9 kHz	12 kHz	OHZ	IHZ
2 h, 115 dB	1	25	40	55	50	2	5	2,5	3,75	3,75	2,76	0,00
3 h, 115 dB						2	15	-1,25	0	2,5	6,87	0,00
3,5 h, 115 dB						1	17,5	-5	25	37,5	24,35	0,11
4 h, 115 dB	1	32,5	35	35	35	1	20	35	27,5	15	28,55	0,16
3 + 2 h, 115 dB						1	30	17,5	40	30		
2,5 + 2,5 h, 115 dB	1	27,5	30	32,5	17,5	1	27,5	27,5	30	10	11,47	1,78

n = Anzahl der Tiere; OHZ = äußere Haarzellen; IHZ = innere Haarzellen

Nach **2 Stunden** Beschallung (n = 2) beträgt der temporäre Hörverlust 40 bis 55 dB bei 6 bis 12 kHz, der sich nach drei Wochen vollständig erholt (Tab. 11).

Auch nach **3 Stunden** Beschallung (n = 2) beträgt die permanente Hörschwellenabwanderung am Tag 21 nur 15 dB bei 3 kHz. In der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung lassen sich Zilienverluste nur bei 6,87 % der äußeren Haarzellen feststellen.

Nach **3,5 Stunden** (n = 1) beträgt der permanente Hörverlust 17,5 bis 37,5 dB bei 3, 9 und 12 kHz. Zilienschäden sind bei 24,35 % der äußeren Haarzellen erkennbar, wobei der Hauptschaden in der 0,8-1,5 kHz- Region liegt.

Eine Beschallung von **4 Stunden** Dauer (n = 1) zieht eine permanente Verschlechterung der Hörschwelle um 15 bis 35 dB in allen gemessenen Frequenzen nach sich. Bei 28,55 % der äußeren Haarzellen werden Zilienverluste beobachtet.

Um die Narkosezeit möglichst kurz zu halten, werden die Tiere an zwei Tagen in einem zeitlichen Abstand von 24 Stunden beschallt: Ein Tier am ersten Tag **3 Stunden und** am zweiten Tag **2 Stunden**, das andere **jeweils 2,5 Stunden**. Der Hörverlust beträgt nach drei Wochen 17,5 dB bei 6 kHz und 40 dB bei 9 kHz bzw. 10 bis 30 dB 12 kHz und 9 kHz.

Die Zielsetzung (permanente Hörschwellenabwanderung ohne vollständige Spontanerholung) ist bei den Beschallungsmustern 4 Stunden, 3 + 2 Stunden und 2,5 + 2,5 Stunden gegeben. Aufgrund der geringeren Narkosebelastung wird mit der 2,5 + 2,5 Stunden-Belastung weitergearbeitet.

Rockmusik

Rockmusik-Schallbelastungen werden mit folgenden Expositionszeiten und Intensitäten durchgeführt: 3 Stunden bei einem Mittelungspegel von 109,5 dB(A), 4 Stunden bei einem Mittelungspegel von 105 dB, sowie 3 + 3 Stunden und 2,5 + 2,5 Stunden bei einem Mittelungspegel von jeweils 106 dB(A) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen.

Tab. 12: Ergebnisse Rockmusik

Belastung	n	Hörverlust Tag 1 [dB]				n	Hörverlust Tag 21 [dB]				Haarzellverlust Tag 21 [%]	
		3 kHz	6 kHz	9 kHz	12 kHz		3 kHz	6 kHz	9 kHz	12 kHz	OHZ	IHZ
3 h, 109,5 dB	1	35	7,5	5	7,5	1	20	2,5	0	2,5	0,46	0,00
4 h, 105 dB	1	30	22,5	22,5	32,5	1	12,5	12,5	2,5	0	2,63	0,00
4 h, 106 dB	3	Tiere in Narkose gestorben										
3 + 3 h, 106 dB	1	32,5	30	30	32,5	1	20	30	27,5	35	6,44	0,00
2,5 + 2,5 h, 106 dB	2	26,3	16,3	16,3	6,3	2	21,3	6,3	21,3	2,5	7,29	0,00

n = Anzahl der Tiere; OHZ = äußere Haarzellen; IHZ = innere Haarzellen

Eine Freifeldbeschallung mit einem Mittelungspegel von **109,5 dB(A) über 3 Stunden** (n = 1) führt zu einer Hörschwellenabwanderung nur in der 3 kHz-Region um 35 dB und 20 dB am 1. bzw. 21. Tag nach der Beschallung. Im Zytokochleogramm sind nur punktuell Lücken in den äußeren Haarzellreihen zu erkennen (0,46 % Haarzellverluste).

Da während der Beschallung mit impulshaltigem Schall (Rockmusik) Überlastungserscheinungen des Verstärker-Lautsprecher-Systems eintreten, werden geringere Pegel verwendet und die Expositionszeiten wie folgt verändert:

Eine **4 Stunden** dauernde Exposition mit einem Mittelungspegel von **105 dB(A)** (n = 1) führt nur zu einer permanenten Hörverschlechterung um 12,5 dB bei 3 und 6 kHz, bei 12 kHz erholt

sich das Gehör innerhalb von 3 Wochen vollständig. Der Verlust der äußeren Haarzellen beträgt nur 2,63 %.

Alle drei Tiere, die **4 Stunden mit 106 dB** beschallt werden, sterben am Ende der Narkose oder kurz nach der Antagonisierung. In der Sektion fällt eine hyperämische ödematöse Lunge auf, die auf Tod durch akutes Kreislaufversagen hindeutet. Die Narkose wird in den folgenden Versuchen verkürzt und es wird auf eine zweitägige Beschallung mit kürzerer Dauer umgestellt.

Nach einer jeweils **3 Stunden** dauernden Exposition an **zwei aufeinanderfolgenden Tagen** mit **106 dB(A)** Mittelungspegel (n = 1) kommt es zu einem Hörverlust von 30 bis 32,5 dB bei 3 bis 12 kHz, der sich nur um wenige dB erholt (Tab. 12). Der Verlust der äußeren Haarzellen beträgt nur 6,44 %.

Nach einer **jeweils 2,5 Stunden** dauernden Beschallung **im Abstand von 24 Stunden** mit einem Mittelungspegel von **106 dB(A)** (n = 2) kommt es zu einem permanenten Hörverlust von 21,3 dB bei 3 und 9 kHz. Im Zytokochleogramm fehlen nur 7,29 % der äußeren Haarzellen.

Eine bleibende permanente Hörschwellenabwanderung wird in ausreichendem Maße nur bei den zweitägigen Belastungen erreicht. Wegen der kürzeren Narkosedauer und um die Ergebnisse mit der Breitbandrauschen-Gruppe besser vergleichen zu können, wird für die Hauptversuche die 2 x 2,5-stündige Belastung mit 106 dB(A) Mittelungspegel gewählt.

3.3.3 Hauptversuchsgruppen

3.3.3.1 Bestimmung der normalen Hörschwellen bei Meerschweinchen

Zur Berechnung der Normalhörschwellen von Meerschweinchen werden die gemessenen Ausgangswerte aller Tiere (n = 68) gemittelt.

Die mit der f-BERA bestimmten Hörschwellen liegen frequenzabhängig zwischen 6,1 und 29,0 dB (Tab. 13). Nur bei den Frequenzen 8 und 16 kHz ist der Unterschied zwischen rechtem und linkem Ohr signifikant (1,7 bzw. 1,5 dB), bei den anderen Frequenzen nicht.

Tab. 13: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellen (MW ±SD) in dB SPL beider Ohren von n = 68 Tieren

	1,5kHz	2kHz	3kHz	4kHz	6kHz	8kHz	12kHz	16kHz
re. Ohr	29,0 ±5,4	25,0 ±6,0	22,3 ±5,0	21,0 ±5,9	6,4 ±4,6	14,3 ±6,5	19,6 ±4,2	6,1 ±2,8
li. Ohr	28,8 ±5,8	25,8 ±6,1	23,5 ±6,6	21,7 ±6,2	7,4 ±5,7	16,0 ±7,9	20,2 ±5,2	7,6 ±4,4
p	n.s	n.s	n.s	n.s	n.s	0,029	n.s	0,001
MW	28,9 ±5,6	25,4 ±6,1	22,9 ±5,9	21,4 ±6,0	6,9 ±5,2	15,1 ±7,3	19,9 ±4,7	6,9 ±3,7

p = Signifikanz (Unterschied rechtes – linkes Ohr); n.s. = nicht signifikant (p > 0,05); MW = Mittelwert beider Ohren; n = 68 Tiere

Die mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten Hörschwellen liegen zwischen 13,9 und 26,8 dB (Tab. 14). Bei den Frequenzen 6, 8 und 12 kHz ist der Unterschied zwischen rechtem und linkem Ohr signifikant (2,1 dB, 2,2 dB bzw. 2,4 dB), bei den anderen Frequenzen nicht.

Tab. 14: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellen (MW ±SD) in dB SPL beider Ohren (n = 68 Tiere)

	1,5kHz	2kHz	3kHz	4kHz	6kHz	8kHz	12kHz	16kHz
re. Ohr	24,8 ±5,9	24,2 ±5,5	21,0 ±3,4	22,3 ±4,0	24,7 ±6,1	22,5 ±4,7	13,9 ±3,8	19,9 ±3,7
li. Ohr	25,5 ±4,9	25,3 ±5,9	21,5 ±5,0	22,8 ±5,7	26,8 ±6,2	24,7 ±4,5	16,3 ±4,0	20,1 ±4,2
p	n.s	n.s	n.s	n.s	0,009	<0,001	<0,001	n.s
MW	25,2 ±5,4	24,8 ±5,7	21,2 ±4,2	22,5 ±4,9	25,7 ±6,2	23,6 ±4,7	15,1 ±4,1	20,0 ±3,9

p = Signifikanz (Unterschied rechtes – linkes Ohr); n.s. = nicht signifikant (p > 0,05); MW = Mittelwert beider Ohren; n = 68 Tiere

Die Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion wird zwischen L2 = 40 und 60 dB ermittelt. Die gemittelten Werte der Ausgangsdaten aller 68 Tiere sind in Tab. 15 dargestellt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Im Bereich von 12 kHz fällt eine Steigung von 0,13 dB/dB auf, was mit der niedrigen DPOAE-Hörschwelle in diesem Bereich übereinstimmt. Die übrigen Frequenzbereiche weisen Werte um 0,5 dB/dB auf. Zwischen 2 und 12 kHz verläuft die DPOAE-Wachstumsfunktion des rechten Ohrs flacher als die des linken. Diese geringere Steigung zeigt bei 8 und 12 kHz im Vergleich zum linken Ohr hochsignifikante Unterschiede ($p < 0,001$).

Tab. 15: Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion (MW \pm SD) zwischen L2 = 40 und 60 dB bei normalhörenden Meerschweinchen

	1,5kHz	2kHz	3kHz	4kHz	6kHz	8kHz	12kHz	16kHz
r	0,53 \pm 0,19	0,52 \pm 0,21	0,50 \pm 0,13	0,57 \pm 0,18	0,56 \pm 0,18	0,46 \pm 0,14	0,10 \pm 0,07	0,46 \pm 0,13
l	0,53 \pm 0,15	0,53 \pm 0,18	0,52 \pm 0,19	0,58 \pm 0,19	0,59 \pm 0,16	0,57 \pm 0,21	0,15 \pm 0,10	0,45 \pm 0,12
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0,001	<0,001	n.s.
MW	0,53 \pm 0,17	0,53 \pm 0,19	0,51 \pm 0,16	0,57 \pm 0,19	0,58 \pm 0,17	0,52 \pm 0,18	0,13 \pm 0,09	0,46 \pm 0,13

r = rechtes Ohr; l = linkes Ohr; MW = Mittelwert beider Ohren; p = Signifikanz (Unterschied rechtes – linkes Ohr); n.s. = nicht signifikant ($p > 0,05$); n = 68 Tiere

In Abb. 12 sind die Normalhörschwellen, die mit der f-BERA und den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt wurden, dargestellt.

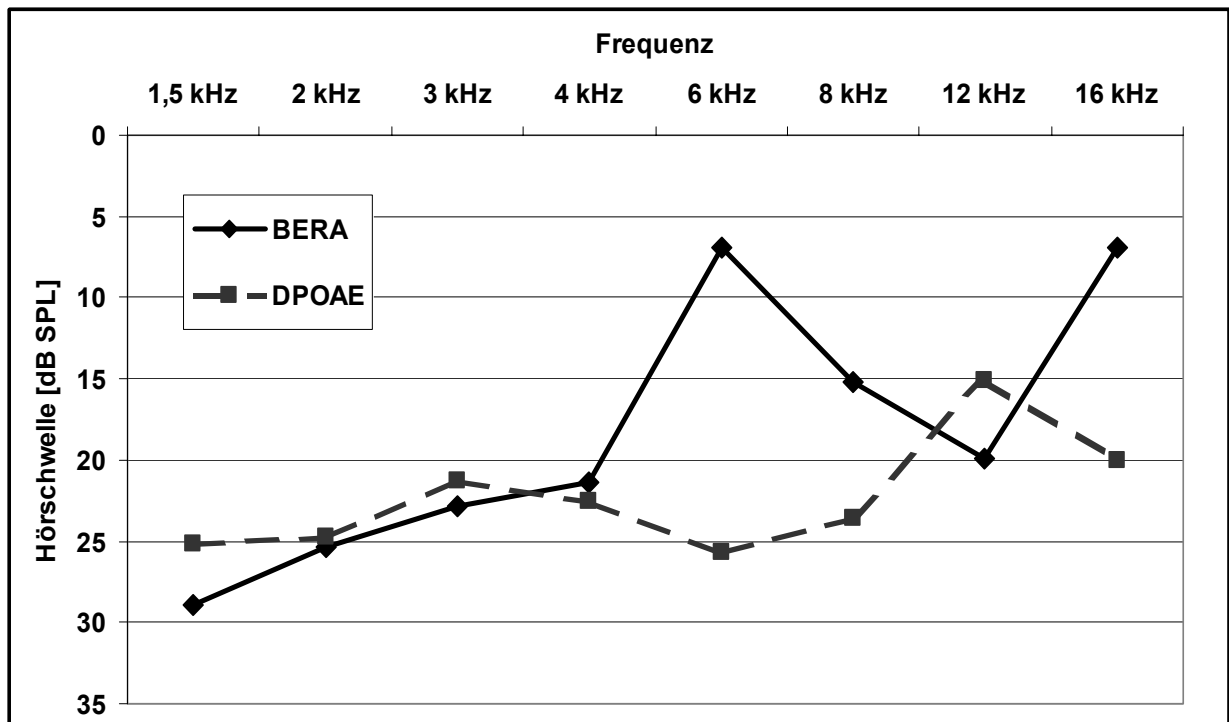


Abb. 12: Normale Hörschwellen von Meerschweinchen, die mit der f-BERA und den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt wurden (n = 136 Ohren)

3.3.3.2 Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe wird die Hörschwellenveränderung, d.h. die Differenz der Messungen an den Tagen 0 (Schallbelastungstag in den Versuchsgruppen), 1, 2, 3, 5, 7 und 21 zu den Ausgangswerten jedes einzelnen Tieres mit beiden Messmethoden (f-BERA und DPOAE-Wachstumsfunktionen) bestimmt. Da sich keine signifikanten Unterschiede zwischen rechtem und linkem Ohr zeigen, werden die Werte von beiden Ohren gemittelt.

Tab. 16: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) in der Kontrollgruppe am Tag 0 bis zum Tag 21

Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Zeit	n								
Tag 0	11	0,9 ±3,8	0,0 ±3,9	0,9 ±5,4	0,9 ±2,0	-0,5 ±2,7	-1,4 ±3,2	-0,9 ±3,0	1,8 ±4,0
Tag 1	15	0,0 ±4,6	0,0 ±4,2	0,0 ±6,0	1,0 ±4,7	-0,3 ±3,0	-1,7 ±3,6	-1,7 ±4,1	0,7 ±2,6
Tag 2	15	1,0 ±4,3	0,7 ±5,6	0,7 ±6,5	0,7 ±4,6	0,7 ±2,6	0,0 ±2,7	0,0 ±5,3	2,0 ±3,2
Tag 3	13	0,4 ±4,8	1,5 ±3,8	1,2 ±6,8	0,8 ±4,5	0,8 ±2,8	-1,5 ±3,2	0,4 ±5,2	0,8 ±4,5
Tag 5	13	-0,4 ±5,2	0,4 ±5,6	2,3 ±6,7	1,9 ±3,8	0,4 ±2,5	-2,3 ±4,8	-1,5 ±5,2	0,8 ±2,8
Tag 7	15	0,0 ±3,8	1,0 ±2,8	1,0 ±5,1	1,0 ±3,4	-0,7 ±2,6	-2,7 ±5,9	-1,0 ±5,1	1,0 ±3,4
Tag 21	15	0,3 ±4,8	1,0 ±4,3	2,0 ±5,3	1,0 ±4,7	-1,0 ±3,4	-1,3 ±6,1	-1,0 ±6,0	1,7 ±2,4

Tag 0 = Schallbelastungstag in den Versuchsgruppen; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach dem Schallbelastungstag in den Versuchsgruppen; n = Anzahl der Ohren

Tab. 17: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) in der Kontrollgruppe am Tag 0 bis zum Tag 21

Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Zeit	n								
Tag 0	11	1,4 ±2,9	-2,1 ±6,0	1,7 ±2,3	2,3 ±4,9	1,9 ±3,9	0,3 ±5,2	0,4 ±3,2	-1,0 ±5,1
Tag 1	15	-0,3 ±3,2	-0,8 ±8,3	1,3 ±3,9	1,0 ±5,1	0,3 ±4,8	0,4 ±4,4	-0,9 ±2,5	-0,4 ±5,8
Tag 2	15	0,7 ±5,7	-0,1 ±6,7	-0,1 ±2,5	1,8 ±4,4	0,1 ±4,0	1,4 ±2,9	0,3 ±3,1	-0,1 ±5,9
Tag 3	15	0,4 ±2,7	2,4 ±5,9	1,3 ±4,8	1,1 ±6,3	0,7 ±3,8	0,3 ±4,9	0,3 ±3,6	0,2 ±5,0
Tag 5	15	0,5 ±3,5	-0,9 ±6,6	1,0 ±2,2	1,3 ±5,4	0,2 ±4,3	0,9 ±5,4	0,1 ±2,4	-0,1 ±4,7
Tag 7	15	-1,9 ±7,3	1,1 ±6,1	0,7 ±5,0	-1,2 ±3,3	0,1 ±4,2	0,1 ±5,2	-0,2 ±3,5	-1,3 ±5,8
Tag 21	15	-2,2 ±6,1	0,3 ±6,3	1,8 ±3,2	1,5 ±5,5	2,5 ±4,1	2,1 ±4,2	0,6 ±2,9	1,5 ±4,5

Tag 0 = Schallbelastungstag in den Versuchsgruppen; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach dem Schallbelastungstag in den Versuchsgruppen; n = Anzahl der Ohren

Innerhalb der 21 Versuchstage kommt es zu keiner signifikanten Hörschwellenveränderung: Die durchschnittlichen Abweichungen vom Ausgangswert liegen zwischen $-2,3$ und $+2,3$ dB (f-BERA) bzw. zwischen $-2,2$ und $+2,5$ dB (DPOAE-Wachstumsfunktionen).

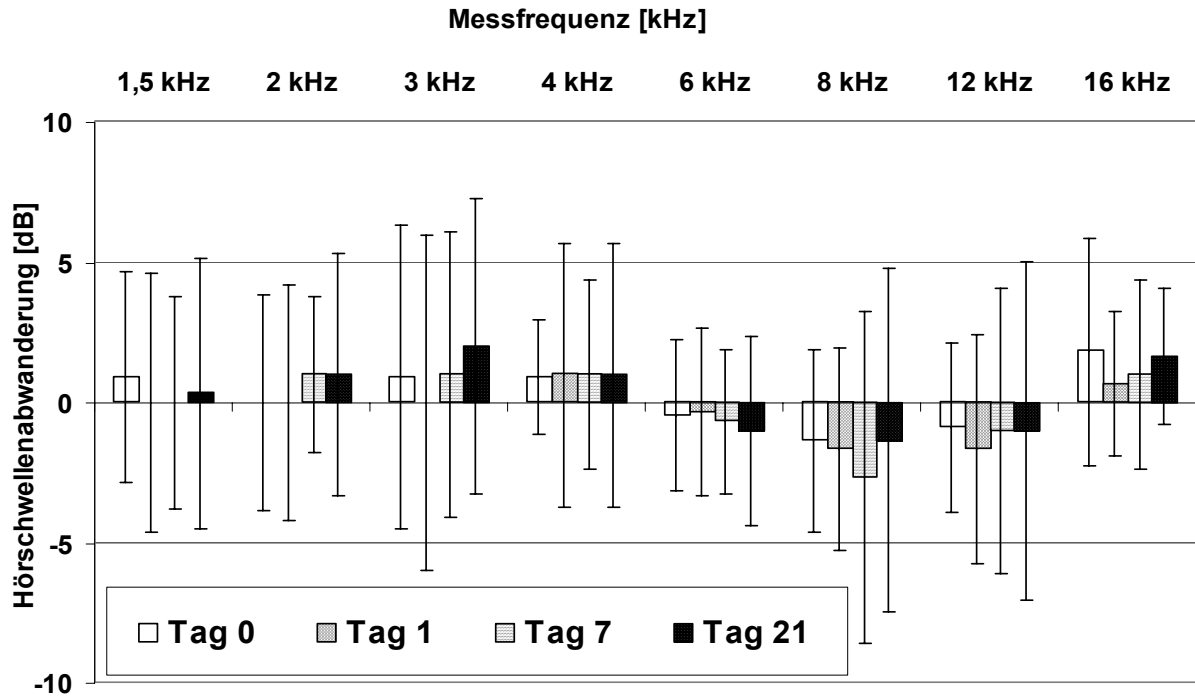


Abb. 13: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW \pm SD) in der Kontrollgruppe am Tag 0, 1, 7 und 21.

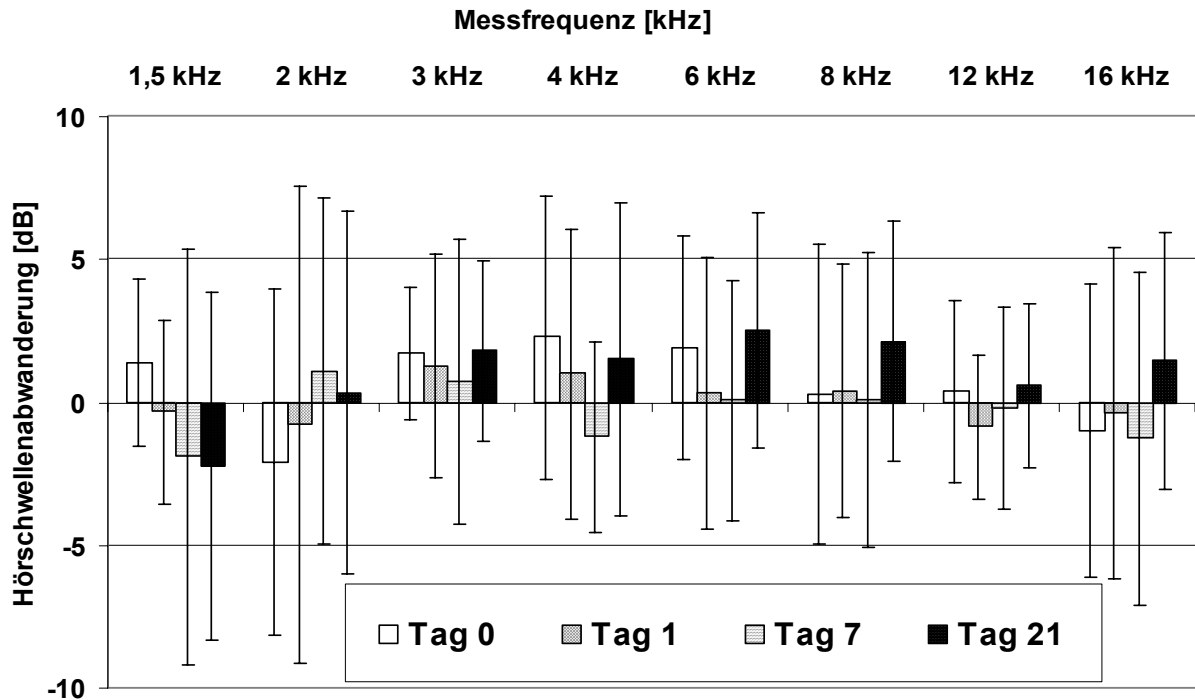


Abb. 14: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW \pm SD) in der Kontrollgruppe am Tag 0, 1, 7 und 21.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Veränderungen in der Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion werden als Verhältnis des ermittelten Wertes zum Ausgangswert angegeben (Steigungsverhältnis = s (Tag x)/ s (Ausgangswert)). Verändert sich der Verlauf der DPOAE-Wachstumsfunktion nicht, so resultiert ein Steigungsverhältnis von 1.

Tab. 18: Durchschnittliche Veränderung der Steigungsverhältnisse der DPOAE-Wachstumsfunktion (MW \pm SD) in der Kontrollgruppe am Tag 0 bis zum Tag 21

Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Zeit	n								
Tag 0	11	0,93 \pm 0,12	1,02 \pm 0,13	0,97 \pm 0,10	0,98 \pm 0,11	1,01 \pm 0,08	1,07 \pm 0,14	1,06 \pm 0,35	1,01 \pm 0,13
Tag 1	15	1,01 \pm 0,14	1,03 \pm 0,10	1,00 \pm 0,10	0,98 \pm 0,13	1,05 \pm 0,14	1,04 \pm 0,15	1,12 \pm 0,36	1,04 \pm 0,15
Tag 2	15	1,01 \pm 0,14	1,01 \pm 0,12	0,98 \pm 0,11	0,99 \pm 0,10	1,06 \pm 0,11	1,06 \pm 0,11	1,01 \pm 0,34	1,05 \pm 0,18
Tag 3	15	0,99 \pm 0,16	0,95 \pm 0,11	1,01 \pm 0,13	0,99 \pm 0,14	1,00 \pm 0,13	1,03 \pm 0,17	1,01 \pm 0,32	1,01 \pm 0,13
Tag 5	15	1,00 \pm 0,13	1,05 \pm 0,15	0,97 \pm 0,07	1,07 \pm 0,12	1,03 \pm 0,14	1,05 \pm 0,15	1,00 \pm 0,26	1,05 \pm 0,12
Tag 7	15	1,08 \pm 0,17	1,00 \pm 0,12	1,01 \pm 0,09	1,03 \pm 0,12	0,98 \pm 0,12	1,00 \pm 0,16	1,11 \pm 0,37	1,01 \pm 0,10
Tag 21	15	1,03 \pm 0,09	0,98 \pm 0,12	1,06 \pm 0,15	0,98 \pm 0,09	0,98 \pm 0,10	0,97 \pm 0,11	1,20 \pm 0,30	0,98 \pm 0,07

Tag 0 = Schallbelastungstag in den Versuchsgruppen; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach dem Schallbelastungstag in den Versuchsgruppen; n = Anzahl der Ohren

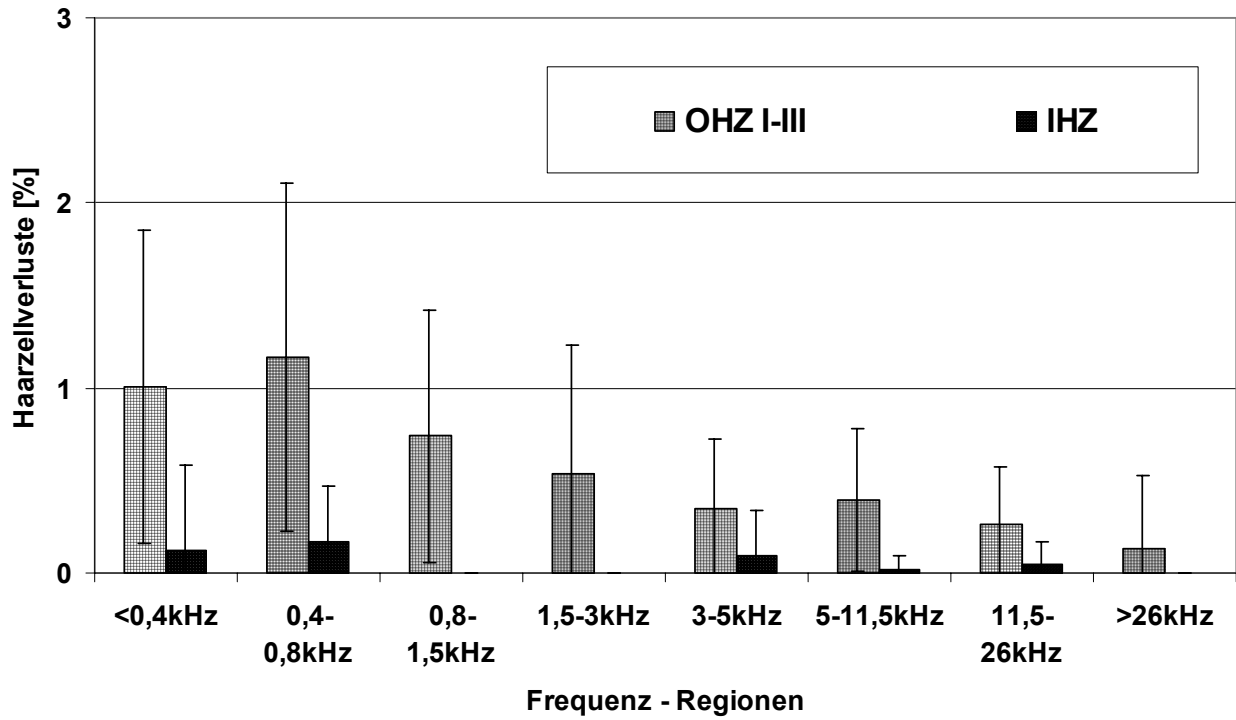
Innerhalb der Kontrollgruppe verändern sich die Steigungsverhältnisse an den unterschiedlichen Versuchstagen kaum, sie liegen zwischen 0,93 und 1,2 (Tab. 18).

Nach 21 Tagen werden Zytokochleogramme angefertigt. Der Gesamtverlust der äußeren Haarzellen beträgt 0,57 %, der Verlust an inneren Haarzellen 0,06 % (Tab. 19; Abb. 15).

Tab. 19: Durchschnittliche Haarzellverluste in % (MW \pm SD) in der Kontrollgruppe

Frequenzbereich		>26kHz	11,5-26kHz	5,0-11kHz	3,0-5,0kHz	1,5-3kHz	0,8-1,5kHz	0,4-0,8kHz	<0,4kHz
n									
15	OHZ I	0,23 \pm 0,72	0,11 \pm 0,25	0,14 \pm 0,32	0,40 \pm 0,51	0,60 \pm 0,96	0,34 \pm 0,45	0,44 \pm 0,95	0,19 \pm 0,57
15	OHZ II	0,04 \pm 0,15	0,42 \pm 0,61	0,36 \pm 0,41	0,32 \pm 0,40	0,32 \pm 0,34	0,45 \pm 0,74	1,17 \pm 1,27	1,15 \pm 1,35
15	OHZ III	0,12 \pm 0,32	0,24 \pm 0,37	0,69 \pm 0,84	0,33 \pm 0,49	0,69 \pm 1,23	1,53 \pm 1,27	1,88 \pm 1,94	1,30 \pm 1,48
15	OHZ I-III	0,13 \pm 0,39	0,26 \pm 0,31	0,40 \pm 0,38	0,35 \pm 0,37	0,54 \pm 0,70	0,74 \pm 0,68	1,17 \pm 0,94	1,01 \pm 0,85
15	IHZ	0,00 \pm 0,00	0,05 \pm 0,12	0,02 \pm 0,08	0,09 \pm 0,25	0,00 \pm 0,00	0,00 \pm 0,00	0,17 \pm 0,30	0,12 \pm 0,46

OHZ I = 1. (innerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ II = 2. (mittlere) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ III = 3. (äußerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ I-III = alle äußeren Haarzellen; IHZ = Reihe der inneren Haarzellen; n = Anzahl der Ohren



OHZ I-III = alle äußeren Haarzellen; IHZ = Reihe der inneren Haarzellen

Abb. 15: Durchschnittliche Haarzellverluste in % (MW ± SD) in der Kontrollgruppe

3.3.3.3 Knalltraumata

In dieser Gruppe werden rechtes und linkes Ohr getrennt ausgewertet, da die Schallbelastung einseitig (nur links) ist.

f-BERA

Das rechte Ohr weist zu allen Messzeiten anhand der **f-BERA** einen durchschnittlichen Hörverlust von weniger als 7,6 dB auf, was verglichen mit der Kontrollgruppe nicht signifikant war ($p > 0,05$).

Das linke und das rechte Ohr unterscheiden sich in allen Frequenzen signifikant voneinander (Tag 21: $p = 0,002$ bei 1,5, 2, 3 und 4 kHz; $p = 0,004$ bei 6 kHz; $p = 0,008$ bei 8 kHz; $p = 0,023$ bei 12 kHz; $p = 0,031$ bei 16 kHz).

Eine signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe ergibt sich für das linke Ohr bei allen Frequenzen zu allen Messzeiten (Tab. 20; Abb. 16). Der initiale Hörverlust beträgt 30 min nach den Knalltraumata in den gemessenen Frequenzen 1,5 bis 16 kHz $49,8 \pm 8,7$ dB (MAX) bis $28,8 \pm 11,7$ dB (MIN). Innerhalb der ersten 3 Tage kommt es zu einer Hörverbesserung um $21,1 \pm 10,9$ dB (MAX) bei 1,5 bis 2 kHz und um $11,4 \pm 15,6$ dB (MAX) bei 3-16 kHz (Tab. 20). Danach kommt es bis zum Tag 21 zu keiner weiteren Verbesserung der Hörschwelle, so dass in allen Frequenzen ein signifikanter permanenter Hörverlust um $32,0 \pm 11,6$ bis $33,5 \pm 13,1$ dB bei 3-4 kHz und um $24,5 \pm 14,4$ dB (MAX) bis $16,5 \pm 9,4$ dB (MIN) bei 1,5 bis 2 und 6 bis 16 kHz verbleibt (Tab. 20; Abb. 16).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 20: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (30 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata

	Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	Zeit	n								
rechtes Ohr	Tag 0	23	-7,0 ±7,3	-7,6 ±8,0	-7,4 ±8,6	-7,0 ±7,3	-4,6 ±6,4	-4,6 ±6,0	-3,7 ±5,5	-2,6 ±6,5
	Tag 1	19	-3,9 ±5,9	-3,9 ±5,4	-4,5 ±6,9	-3,7 ±7,6	-2,6 ±4,8	-4,5 ±4,8	-2,4 ±4,5	-0,5 ±4,0
	Tag 2	14	-2,5 ±7,5	-1,4 ±6,9	-3,2 ±7,2	-1,8 ±8,0	-1,4 ±5,0	-3,9 ±4,9	-2,1 ±5,1	-0,4 ±3,1
	Tag 3	14	-3,9 ±7,9	-2,9 ±7,3	-3,9 ±6,8	-2,5 ±7,5	-2,5 ±6,7	-4,3 ±4,7	-3,6 ±5,3	-1,4 ±4,1
	Tag 5	10	0,0 ±5,3	-0,5 ±5,5	-1,0 ±4,6	-1,0 ±5,2	-3,0 ±7,1	-4,5 ±6,0	-2,5 ±6,8	0,0 ±4,1
	Tag 7	15	-0,7 ±5,9	-1,3 ±5,2	-1,7 ±5,6	-2,7 ±4,2	-1,0 ±4,3	-3,7 ±6,1	-1,7 ±4,1	0,7 ±2,6
	Tag 21	10	-1,0 ±4,6	-1,0 ±3,9	-3,5 ±4,1	-2,5 ±4,9	-1,0 ±3,2	-4,0 ±4,6	-1,5 ±4,1	-0,5 ±3,7
linkes Ohr	Tag 0	24	-45,4 ±12,8	-46,5 ±11,1	-49,8 ±8,7	-47,1 ±10,9	-39,0 ±13,4	-36,3 ±14,8	-28,8 ±11,7	-33,5 ±15,5
	Tag 1	19	-35,3 ±11,9	-38,5 ±10,5	-43,8 ±9,2	-42,0 ±11,3	-32,8 ±12,6	-31,0 ±17,9	-21,5 ±11,1	-26,5 ±15,9
	Tag 2	14	-27,7 ±11,8	-32,3 ±10,7	-40,7 ±11,0	-39,3 ±11,8	-30,3 ±14,9	-29,7 ±21,3	-19,0 ±16,4	-21,3 ±19,7
	Tag 3	14	-24,3 ±11,2	-29,3 ±9,6	-39,3 ±10,2	-36,4 ±11,5	-30,0 ±14,8	-29,6 ±20,7	-20,7 ±18,1	-22,1 ±21,5
	Tag 5	14	-20,9 ±12,8	-26,8 ±10,1	-30,9 ±23,2	-37,3 ±11,3	-28,2 ±15,4	-32,3 ±22,4	-23,5 ±18,9	-26,0 ±17,6
	Tag 7	14	-21,7 ±11,9	-27,3 ±11,0	-35,7 ±12,1	-34,7 ±11,7	-26,3 ±14,7	-25,7 ±21,5	-17,7 ±18,4	-20,7 ±19,8
	Tag 21	10	-16,5 ±9,4	-23,0 ±10,1	-32,0 ±11,6	-33,5 ±13,1	-24,5 ±14,4	-23,0 ±17,5	-18,0 ±19,9	-21,0 ±21,3
	p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,005	0,002

Tag 0 = 30 min nach den Knalltraumata; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren; p = signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe am Tag 21.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

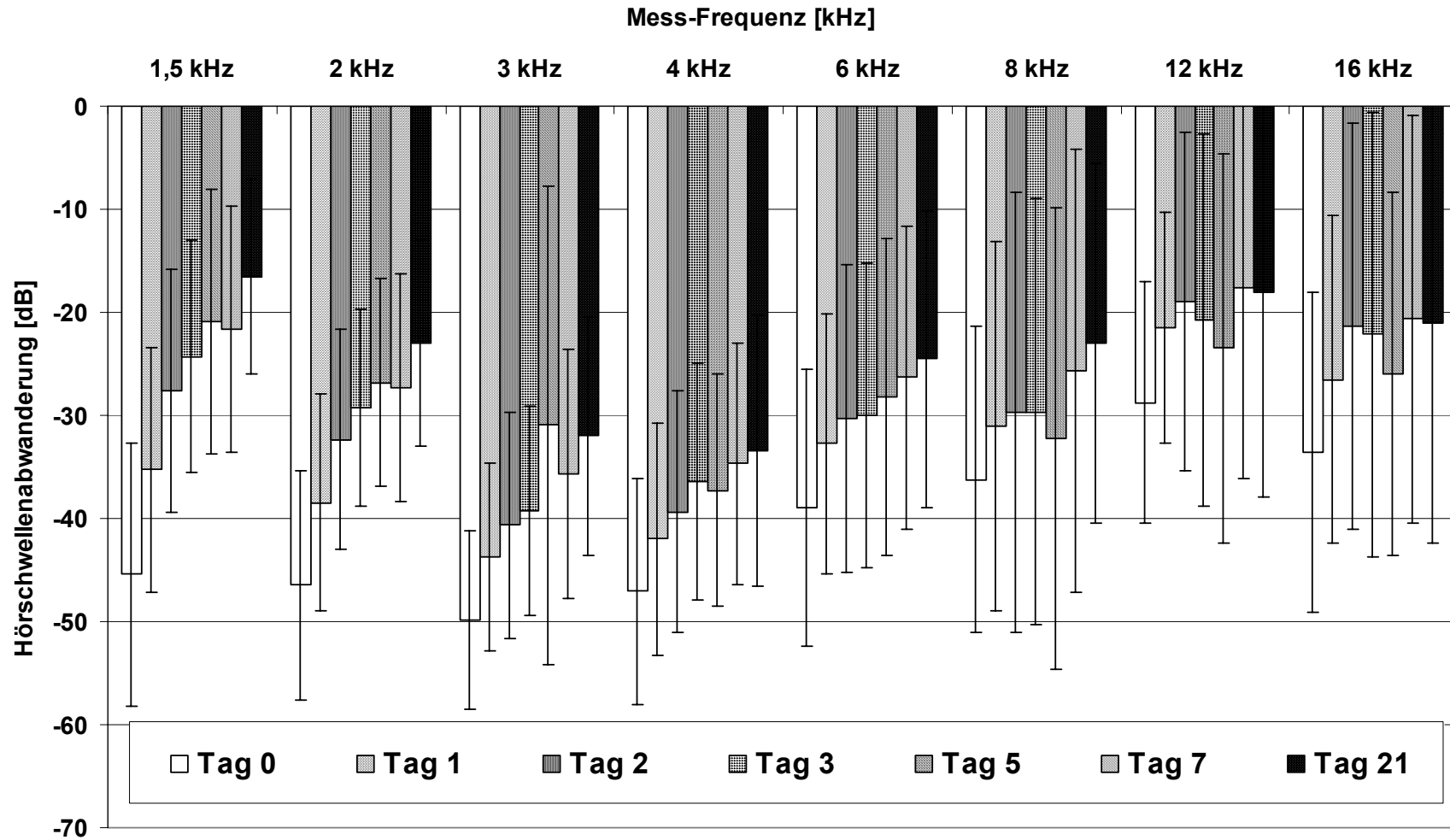


Abb. 16: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW \pm SD) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (30 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata. Die Hörschwellenabwanderungen sind bei allen Frequenzen zu allen Messzeiten verglichen zur Kontrollgruppe und zum nicht schallbelasteten rechten Ohr signifikant ($p < 0,001$ bis $p = 0,005$).

DPOAEs

Die **DPOAE-Messungen** lassen sich nur bis zu einem Pegel von $L_2 = 60$ dB SPL durchführen. Bei höheren Primärtonpegeln kommt es zu akustischen Verzerrungen im System. Deshalb lassen sich bei Hörschwellen, die über 60 dB SPL liegen, keine Emissionen mehr nachweisen. Um eine Auswertung durchführen zu können, wird in diesen Fällen eine virtuelle Hörschwelle von 61 dB SPL angenommen und für die Mittelwertberechnungen verwendet.

Das rechte Ohr weist direkt nach den Knalltraumata nur bei 1,5 kHz einen geringen Hörverlust von $3,4 \pm 4,2$ dB auf, der im Vergleich zur Kontrollgruppe aber signifikant ist ($p = 0,04$). In allen anderen Frequenzen und zu allen anderen Zeitpunkten ist gegenüber der Kontrollgruppe kein signifikanter Hörverlust vorhanden (Tab. 21).

Das linke und das rechte Ohr unterscheiden sich in allen Frequenzen signifikant voneinander (Tag 21: $p = 0,004$ bei 1,5, 2 und 4 kHz; $p = 0,008$ bei 3 und 6 kHz; $p = 0,012$ bei 8 kHz; $p = 0,031$ bei 12 und 16 kHz).

Eine signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe ergibt sich für das linke Ohr bei allen Frequenzen zu allen Messzeiten (Tab. 21). Der mit der DPOAE-Wachstumsfunktion gemessene initiale Hörverlust auf dem linken Ohr beträgt 30 min nach den Knalltraumata $27,3 \pm 5,5$ dB bis $30,4 \pm 8,2$ dB bei 1,5 bis 3 kHz und $14,6 \pm 12,3$ dB bis $23,7 \pm 7,5$ dB bei 4 bis 16 kHz. Bei den Frequenzen 1,5 bis 4 kHz kommt es innerhalb der ersten 3 Tage zu einer Hörverbesserung um $1,5 \pm 3,9$ dB (MIN) bis $11,3 \pm 8,2$ dB (MAX). Bei den Frequenzen 8, 12 und 16 kHz kommt es in dieser Zeit zu einer weiteren Verschlechterung des Gehörs um $2,90 \pm 3,8$ dB, die nach 3 Tagen nicht mehr weiter fortschreitet. Nach 3 Wochen verbleibt in allen Frequenzen ein signifikanter permanenter Hörverlust zwischen $24,3 \pm 7,1$ dB (MAX) und $17,6 \pm 17,9$ dB (MIN).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 21: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (30 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata

	Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	Zeit	n								
rechtes Ohr	Tag 0	25	-3,4 ±4,2	-0,6 ±5,4	-1,1 ±2,9	-1,6 ±3,4	-0,3 ±4,8	-1,4 ±3,5	-0,2 ±3,0	1,2 ±3,9
	Tag 1	19	-1,0 ±3,2	-0,1 ±4,0	0,2 ±3,4	-0,5 ±2,6	0,8 ±3,1	-1,8 ±5,2	-0,9 ±2,9	1,0 ±3,0
	Tag 2	14	0,1 ±2,8	0,4 ±4,3	-0,1 ±2,5	1,2 ±2,9	1,0 ±4,4	-2,0 ±5,7	-1,1 ±2,8	0,8 ±2,4
	Tag 3	15	-2,8 ±5,1	0,2 ±1,5	-0,3 ±1,7	-1,9 ±4,9	-1,1 ±5,5	-1,3 ±4,3	-1,5 ±3,1	-1,2 ±2,5
	Tag 5	15	-1,5 ±4,5	-0,6 ±3,2	-0,3 ±1,6	-1,3 ±4,1	-2,1 ±5,2	-1,3 ±5,4	-0,9 ±2,1	0,2 ±3,2
	Tag 7	15	-4,0 ±5,2	-1,3 ±3,9	-1,7 ±4,0	-0,7 ±4,8	1,0 ±3,7	1,0 ±4,3	-0,6 ±2,7	0,7 ±4,2
	Tag 21	10	-1,9 ±3,9	-1,0 ±2,0	-1,1 ±3,5	-1,7 ±6,1	-1,6 ±6,1	-2,7 ±6,2	-0,4 ±2,7	0,1 ±3,4
linkes Ohr	Tag 0	25	-30,4 ±8,2 k.E. = 14	-30,4 ±8,5 k.E. = 13	-27,3 ±5,5 k.E. = 1	-23,7 ±7,5 k.E. = 1	-18,0 ±11,9 k.E. = 4	-14,6 ±12,3 k.E. = 3	-17,0 ±13,2 k.E. = 2	-18,7 ±11,3 k.E. = 3
	Tag 1	19	-25,9 ±8,8 k.E. = 6	-27,6 ±8,6 k.E. = 9	-26,4 ±7,7	-21,9 ±9,9	-16,2 ±13,0 k.E. = 3	-15,1 ±15,1 k.E. = 4	-21,6 ±19,2 k.E. = 6	-18,1 ±16,4 k.E. = 4
	Tag 2	15	-23,0 ±7,7 k.E. = 3	-25,6 ±8,5 k.E. = 5	-24,9 ±8,6	-22,5 ±8,9	-18,9 ±13,8 k.E. = 6	-17,5 ±16,5 k.E. = 2	-21,9 ±20,7 k.E. = 4	-18,0 ±19,4 k.E. = 5
	Tag 3	15	-20,3 ±8,1 k.E. = 2	-26,1 ±8,7 k.E. = 6	-24,6 ±8,2	-22,2 ±9,5	-18,6 ±15,8 k.E. = 6	-18,4 ±15,2 k.E. = 5	-21,5 ±21,2 k.E. = 7	-19,1 ±18,5 k.E. = 5
	Tag 5	15	-19,6 ±8,3 k.E. = 1	-24,4 ±9,4 k.E. = 6	-24,5 ±9,8	-21,5 ±9,3	-18,1 ±14,1 k.E. = 5	-18,0 ±15,2 k.E. = 4	-22,0 ±20,9 k.E. = 7	-18,5 ±19,1 k.E. = 5
	Tag 7	15	-22,7 ±8,5 k.E. = 4	-24,2 ±8,4 k.E. = 5	-25,3 ±7,9	-21,1 ±7,5	-15,7 ±14,0 k.E. = 4	-17,0 ±15,4 k.E. = 5	-21,3 ±20,4 k.E. = 4	-19,1 ±18,7 k.E. = 6
	Tag 21	10	-20,0 ±8,6 k.E. = 10	-24,3 ±7,1 k.E. = 3	-23,0 ±11,5	-20,7 ±10,7	-18,6 ±14,4 k.E. = 3	-18,8 ±16,8 k.E. = 3	-21,2 ±22,5 k.E. = 3	-17,6 ±17,9 k.E. = 4
	p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,002	0,048	0,003

Tag 0 = 30 min nach den Knalltraumata; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p = signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe am Tag 21.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

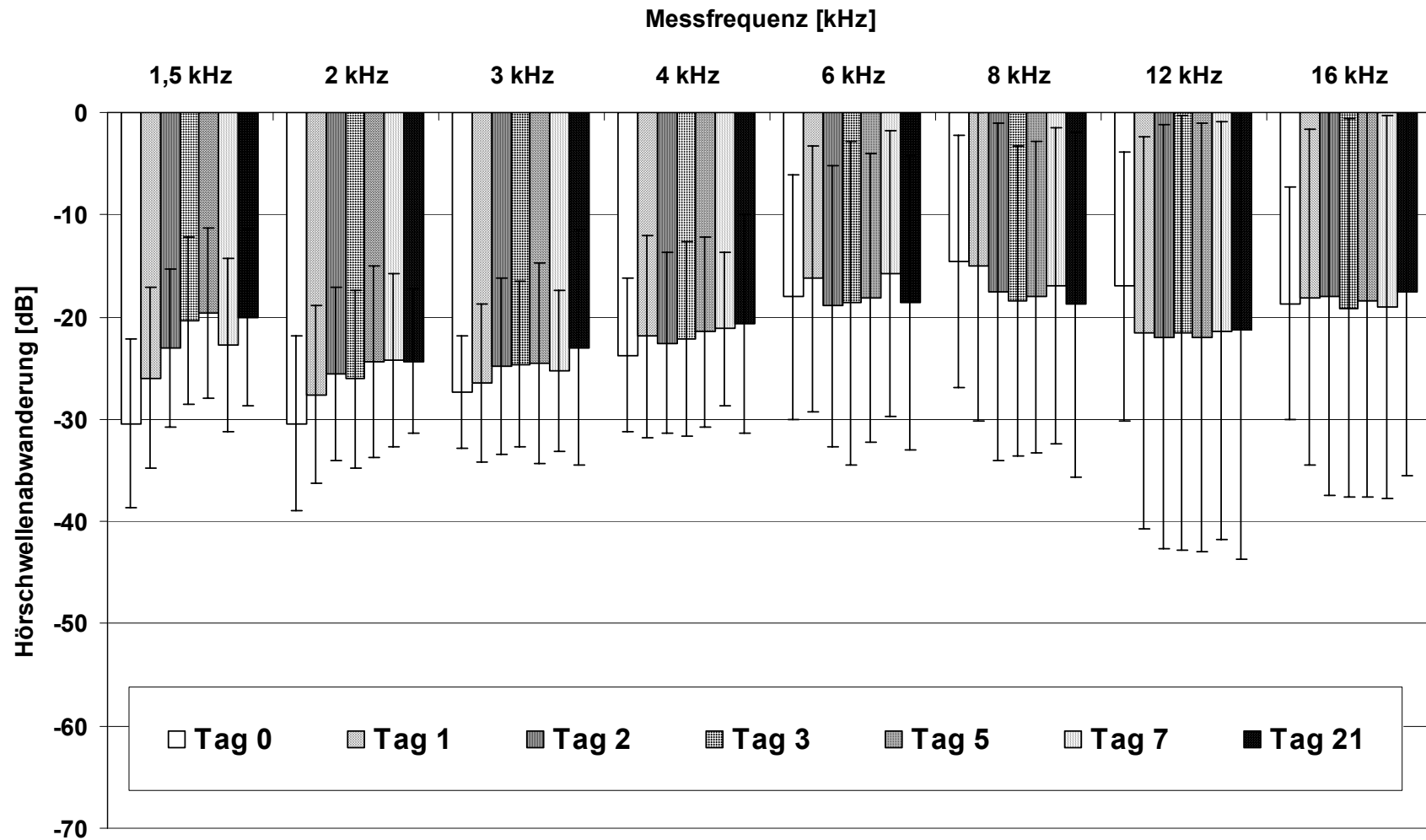


Abb. 17: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB ($MW \pm SD$) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (30 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata. Die Hörschwellenabwanderungen sind bei allen Frequenzen zu allen Messzeiten verglichen zur Kontrollgruppe und zum nicht schallbelasteten rechten Ohr signifikant ($p < 0,001$ bis $p = 0,048$).

In Tab. 22 sind die Steigungsverhältnisse der DPOAE-Wachstumsfunktionen aufgeführt. Hier ergibt sich das Problem, dass bei einem Hörverlust um ≥ 60 dB wegen der nicht auslösbaren Emissionen eine Bestimmung der Steigung nicht möglich ist. Die angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen beziehen sich somit nur auf die Daten, bei denen eine Wachstumsfunktion registriert werden kann. Da die tatsächlichen Werte höher liegen, wird auf eine statistische Auswertung verzichtet.

Das rechte Ohr zeigt im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Veränderung des Steigungsverhältnisses. Am linken Ohr ist dagegen ein starker Steigungsanstieg der DPOAE-Wachstumsfunktion erkennbar. Die Steigungsverhältnisse wachsen 30 min nach den Knalltraumata auf Werte von $4,24 \pm 1,64$ (MAX) bei 3 bis 4 kHz bis $1,99 \pm 0,71$ bzw. $0,80$ (MIN) bei 6 bis 16 kHz an (Tab. 22). Nach drei Wochen betragen die Steigungsverhältnisse $1,08 \pm 0,16$ (MIN) bei 6 bis 16 kHz und $3,58 \pm 1,57$ (MAX) bei 1,5 bis 4 kHz (Tab. 22).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 22: Durchschnittliche Veränderung der Steigungsverhältnisse der DPOAE-Wachstumsfunktion (MW ± SD) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (30 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata

	Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	Zeit	n								
rechtes Ohr	Tag 0	25	1,13 ±0,23	1,05 ±0,17	1,12 ±0,17	1,16 ±0,18	1,05 ±0,12	1,12 ±0,21	1,26 ±0,43	1,08 ±0,21
	Tag 1	19	1,03 ±0,11	1,05 ±0,15	1,02 ±0,10	1,03 ±0,10	1,02 ±0,12	1,10 ±0,28	1,06 ±0,41	1,02 ±0,10
	Tag 2	14	1,00 ±0,10	1,03 ±0,14	1,10 ±0,14	1,00 ±0,11	1,01 ±0,09	1,18 ±0,29	1,08 ±0,35	1,02 ±0,14
	Tag 3	15	1,05 ±0,08	1,04 ±0,12	1,02 ±0,10	1,08 ±0,14	1,01 ±0,12	1,10 ±0,27	1,30 ±0,33	1,04 ±0,14
	Tag 5	15	1,06 ±0,12	0,96 ±0,15	1,06 ±0,12	1,09 ±0,12	0,99 ±0,09	1,08 ±0,24	1,25 ±0,34	1,06 ±0,17
	Tag 7	15	1,13 ±0,18	1,07 ±0,16	1,04 ±0,10	1,00 ±0,08	0,99 ±0,12	1,06 ±0,25	1,14 ±0,36	1,07 ±0,18
	Tag 21	10	1,08 ±0,14	1,07 ±0,19	1,06 ±0,11	0,99 ±0,11	0,98 ±0,09	1,12 ±0,24	0,93 ±0,10	1,07 ±0,20
linkes Ohr	Tag 0	25	2,40 ±0,47 k.S. = 17	2,47 ±0,64 k.S. = 16	4,24 ±1,64 k.S. = 1	3,57 ±1,82 k.S. = 1	1,99 ±0,80 k.S. = 6	1,93 ±0,82 k.S. = 4	3,80 ±1,82 k.S. = 4	1,99 ±0,71 k.S. = 4
	Tag 1	19	2,16 ±0,49 k.S. = 9	2,05 ±0,44 k.S. = 11	3,93 ±1,87	3,23 ±1,29	1,66 ±0,51 k.S. = 5	1,96 ±1,21 k.S. = 5	2,52 ±2,08 k.S. = 8	1,68 ±0,77 k.S. = 6
	Tag 2	15	2,40 ±0,64 k.S. = 5	2,35 ±1,06 k.S. = 7	3,65 ±1,39	3,73 ±1,69	1,61 ±0,41 k.S. = 6	1,80 ±1,04 k.S. = 5	1,41 ±0,58 k.S. = 7	1,24 ±0,20 k.S. = 7
	Tag 3	15	2,18 ±0,56 k.S. = 4	2,24 ±0,97 k.S. = 7	3,90 ±1,65	3,44 ±1,45	1,43 ±0,36 k.S. = 8	1,55 ±0,56 k.S. = 6	1,22 ±0,27 k.S. = 7	1,23 ±0,19 k.S. = 7
	Tag 5	15	1,99 ±0,45 k.S. = 4	2,12 ±0,82 k.S. = 6	3,89 ±1,57	3,49 ±1,46	1,62 ±0,55 k.S. = 6	1,47 ±0,54 k.S. = 6	1,10 ±0,10 k.S. = 7	1,08 ±0,13 k.S. = 7
	Tag 7	15	2,15 ±0,61 k.S. = 5	2,50 ±1,42 k.S. = 6	3,86 ±1,63	3,08 ±1,21	2,01 ±0,84 k.S. = 4	1,64 ±0,79 k.S. = 5	1,13 ±0,27 k.S. = 7	1,08 ±0,16 k.S. = 7
	Tag 21	10	2,05 ±0,49 k.S. = 2	2,13 ±0,56 k.S. = 3	3,58 ±1,57	2,80 ±0,93 k.S. = 1	1,44 ±0,39 k.S. = 4	1,30 ±0,52 k.S. = 5	1,08 ±0,16 k.S. = 5	1,23 ±0,25 k.S. = 4

Tag 0 = 30 min nach den Knalltraumata; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der gemessenen Ohren; k.S. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Steigung ermittelbar war.

Zytokochleogramme

Am Tag 0 (60 min nach den Knalltraumata des linken Ohres) beträgt der Verlust der äußeren Haarzellen (OHZ) in allen drei Reihen (I bis III) des rechten (nicht belasteten) Ohres $13,41 \pm 23,71$ % (MAX) bis $10,97 \pm 19,53$ % (MIN) in der 5 bis 11 kHz – Region und $7,67 \pm 10,19$ % (MAX) bis $2,98 \pm 4,18$ % (MIN) in der 3 bis 5 kHz – Region. In den anderen Frequenzen und an den anderen Untersuchungstagen ist kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe feststellbar. Die inneren Haarzellen (IHZ) bleiben unversehrt (Tab. 23).

Im linken Ohr kommt es direkt nach den Knalltraumata (Tag 0 = 60 min) in einem eng umschriebenen Frequenzbereich zu einer vollkommenen Desintegration des äußeren Haarzellverbandes. Die Zellkörper sind zwar häufig noch vorhanden, der Zellverband ist jedoch rupturiert. Die Verluste der OHZ betragen $16,86 \pm 28,79$ % (MAX) bis $11,35 \pm 21,80$ % (MIN) in der 5 bis 11,5 kHz – Region, $37,41 \pm 33,18$ % (MAX) bis $33,23 \pm 34,09$ % (MIN) in der 3 bis 5 kHz – Region, $46,60 \pm 22,41$ % (MAX) bis $26,44 \pm 16,26$ % (MIN) in der 1,5 bis 3 kHz – Region, $27,60 \pm 42,70$ % (MAX) bis $14,18 \pm 15,36$ % (MIN) in der 0,8 bis 1,5 kHz – Region und $22,72 \pm 43,32$ % (MAX) bis $8,50 \pm 15,05$ % (MIN) in der 0,4 bis 0,8 kHz – Region (Tab. 24 mit Angabe der Signifikanzwerte). Bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata nehmen diese Verluste der OHZ in den Frequenzregionen 11,5 bis 26 kHz, 5 bis 11,5 kHz und 3 bis 5 kHz progredient zu, in den übrigen Frequenzregionen dagegen ab (Erholung). Insofern betragen am Tag 21 die OHZ-Verluste in allen drei Reihen $11,92 \pm 25,49$ % (MAX) bis $9,68 \pm 24,74$ % (MIN) in der 11,5 bis 26 kHz – Region, $40,83 \pm 41,96$ % (MAX) bis $38,07 \pm 43,15$ % (MIN) in der 5 bis 11,5 kHz – Region, $55,23 \pm 39,44$ (MAX) bis $53,34 \pm 37,77$ % (MIN) in der 3 bis 5 kHz – Region, $15,20 \pm 23,07$ % (MAX) bis $13,48 \pm 22,67$ % (MIN) in der 1,5 bis 3 kHz – Region und $5,27 \pm 9,57$ (MAX) bis $3,82 \pm 4,05$ % in der 0,8 bis 1,5 kHz – Region (Tab. 24 mit Angabe der Signifikanzwerte). In der Reihe der IHZ findet sich ein Zellverlust von $15,36 \pm 29,22$ % in der 5 bis 11,5 kHz – Region (Tab. 24 mit Angabe der Signifikanzwerte).

In der Abb. 18 sind die prozentualen Verluste der OHZ des linken Ohres eine Stunde sowie einen Tag, 7 Tage und 21 Tage nach den Knalltraumata graphisch dargestellt. Der maximale Zellverlust beträgt nach einer Stunde in der 1,5 bis 3 kHz und der 3 bis 5 kHz – Region $35,62 \pm 18,35$ % bis $35,98 \pm 34,64$ % , nach einem Tag in denselben Regionen $53,67 \pm 37,57$ % bis $56,20 \pm 39,83$ % , nach 7 Tagen in denselben Regionen $51,26 \pm 46,02$ % bis $51,76 \pm 7,39$ % und nach drei Wochen in der 3 bis 5 kHz – Region $54,53 \pm 39,18$ % und in der 5 bis 11,5 kHz – Region $39,25 \pm 42,77$ (Tab. 24; Abb. 18). Die prozentualen Zellverluste in den benachbarten Frequenzregionen sind geringer, jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe auch signifikant (Tab. 24).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 23: Durchschnittliche Haarzellverluste des rechten Ohres in % (MW ± SD) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (60 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata

Frequenzbereich		>26kHz	11,5-26kHz	5,0-11,5kHz	3,0-5,0kHz	1,5-3kHz	0,8-1,5kHz	0,4-0,8kHz	<0,4kHz	
Zeit	n									
Tag 0	5	OHZ I	0,11 ±0,19	0,25 ±0,29	10,97 ±19,53	7,62 ±10,51	4,95 ±7,67	1,00 ±0,62	5,00 ±10,94	2,12 ±2,69
	5	OHZ II	0,00 ±0,00	0,37 ±0,70	13,41 ±23,71	7,67 ±10,19	11,51 ±23,02	3,16 ±3,16	3,56 ±4,11	0,97 ±1,55
	5	OHZ III	0,00 ±0,00	0,26 ±0,47	11,32 ±16,13	2,98 ±4,18	10,33 ±19,86	3,72 ±3,80	3,30 ±2,45	2,16 ±1,61
	5	OHZ I-III	0,04 ±0,06	0,30 ±0,40	11,90 ±19,55	6,09 ±7,57	8,93 ±16,76	2,63 ±2,45	3,95 ±4,21	1,75 ±1,44
	5	p	n.s.	n.s.	0,014	0,034	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Tag 1	5	OHZ I	0,26 ±0,52	0,23 ±0,28	1,44 ±2,54	0,80 ±0,58	0,97 ±0,74	0,74 ±1,05	0,45 ±0,58	0,96 ±1,22
	5	OHZ II	0,49 ±0,57	0,22 ±0,23	1,28 ±1,72	0,52 ±0,53	0,59 ±0,60	0,43 ±0,46	0,68 ±0,65	1,49 ±1,44
	5	OHZ III	0,00 ±0,00	0,37 ±0,35	0,80 ±0,68	0,29 ±0,40	1,52 ±1,97	0,42 ±0,60	1,33 ±0,96	3,10 ±3,59
	5	OHZ I-III	0,25 ±0,33	0,27 ±0,14	1,17 ±1,43	0,54 ±0,21	1,03 ±0,58	0,53 ±0,49	0,82 ±0,56	1,85 ±1,55
Tag 7	5	OHZ I	0,22 ±0,50	1,31 ±2,93	0,17 ±0,25	0,28 ±0,27	0,54 ±0,62	1,06 ±1,88	1,07 ±2,19	0,37 ±0,47
	5	OHZ II	0,17 ±0,38	0,00 ±0,00	2,63 ±4,52	5,92 ±11,39	1,38 ±1,78	0,77 ±0,93	1,57 ±1,50	2,82 ±5,64
	5	OHZ III	0,06 ±0,13	0,05 ±0,11	0,51 ±0,71	0,39 ±0,74	1,41 ±1,93	3,00 ±3,25	6,33 ±6,92	2,33 ±3,38
	5	OHZ I-III	0,15 ±0,34	0,45 ±0,97	1,10 ±1,76	2,20 ±4,09	1,11 ±1,33	1,61 ±1,86	2,99 ±3,12	1,84 ±3,14
Tag 21	10	OHZ I	0,40 ±1,13	0,15 ±0,48	0,67 ±2,04	0,21 ±0,28	0,67 ±1,53	0,65 ±0,88	0,71 ±1,71	0,30 ±0,52
	10	OHZ II	0,84 ±2,21	0,37 ±1,11	1,32 ±2,74	1,66 ±2,83	1,27 ±2,20	0,77 ±0,78	1,24 ±1,96	1,16 ±1,23
	10	OHZ III	0,06 ±0,16	0,42 ±0,95	0,72 ±1,20	0,51 ±0,68	1,63 ±2,18	1,79 ±2,04	1,00 ±1,17	1,07 ±1,16
	10	OHZ I-III	0,43 ±0,82	0,31 ±0,68	0,90 ±1,98	0,81 ±1,12	0,82 ±1,73	1,06 ±1,16	0,95 ±1,36	0,84 ±0,85
	10	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Tag 0	5	IHZ	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
Tag 1	5	IHZ	0,00 ±0,00	0,05 ±0,12	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,31 ±0,69
Tag 7	5	IHZ	0,42 ±0,94	0,53 ±1,19	0,00 ±0,00	0,17 ±0,23	0,19 ±0,27	0,17 ±0,38	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
Tag 21	10	IHZ	0,00 ±0,00	0,08 ±0,24	0,10 ±0,31	0,05 ±0,15	0,09 ±0,20	0,15 ±0,47	0,07 ±0,21	0,00 ±0,00
	10	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tag 0 = 60 min nach den Knalltraumata; Tag 1 – 21 = 1.- 21. Tag nach den Knalltraumata; OHZ I = 1. (innerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ II = 2. (mittlere) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ III = 3. (äußerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ I-III = alle äußeren Haarzellen; IHZ = Reihe der inneren Haarzellen; n = Anzahl der Ohren; p = signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 24: Durchschnittliche Haarzellverluste des linken Ohres in % (MW ± SD) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (60 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata

Frequenzbereich		>26kHz	11,5-26kHz	5,0-11,5kHz	3,0-5,0kHz	1,5-3kHz	0,8-1,5kHz	0,4-0,8kHz	<0,4kHz
Zeit	n								
Tag 0	5 OHZ I	0,00 ±0,00	0,77 ±0,72	11,35 ±21,80	37,31 ±37,19	33,84 ±25,19	27,60 ±42,70	22,72 ±43,32	4,38 ±5,07
	5 OHZ II	0,00 ±0,00	1,19 ±0,97	16,86 ±28,79	37,41 ±33,18	46,60 ±22,41	20,07 ±23,71	8,50 ±15,05	4,16 ±4,91
	5 OHZ III	0,00 ±0,00	1,63 ±1,70	16,25 ±23,71	33,23 ±34,09	26,44 ±16,26	14,18 ±15,36	8,74 ±9,53	5,37 ±5,99
	5 OHZ I-III	0,00 ±0,00	1,20 ±0,92	14,82 ±24,72	35,98 ±34,64	35,62 ±18,35	20,61 ±25,82	13,32 ±22,19	4,64 ±5,20
	5 p	n.s.	0,032	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	n.s.
Tag 1	5 OHZ I	0,30 ±0,46	1,72 ±3,52	18,51 ±18,18	56,83 ±40,23	54,57 ±41,11	7,63 ±9,66	3,56 ±4,24	2,93 ±5,48
	5 OHZ II	0,19 ±0,42	1,75 ±3,91	19,87 ±17,40	53,79 ±37,28	58,30 ±38,24	4,70 ±3,12	7,20 ±6,41	3,94 ±2,88
	5 OHZ III	1,12 ±2,51	3,20 ±7,15	23,62 ±15,96	50,39 ±35,49	55,75 ±40,78	5,79 ±2,83	5,68 ±5,34	3,67 ±2,69
	5 OHZ I-III	0,54 ±0,93	2,22 ±4,86	20,67 ±16,25	53,67 ±37,57	56,20 ±39,83	6,04 ±4,07	5,48 ±4,91	3,52 ±3,52
	5 p	n.s.	n.s.	0,005	< 0,001	< 0,001	0,001	n.s.	n.s.
Tag 7	5 OHZ I	28,68 ±3,78	3,06 ±5,34	16,74 ±16,77	61,28 ±11,93	50,97 ±45,94	24,56 ±39,38	14,49 ±33,42	23,89 ±41,42
	5 OHZ II	2,60 ±3,96	4,82 ±5,80	19,06 ±18,71	49,41 ±13,05	49,43 ±47,44	51,85 ±39,83	28,67 ±35,57	26,38 ±46,21
	5 OHZ III	7,39 ±13,48	7,04 ±8,02	20,60 ±19,50	44,58 ±18,08	53,38 ±43,82	39,86 ±37,44	20,54 ±23,56	22,60 ±37,96
	5 OHZ I-III	12,89 ±17,87	4,97 ±5,93	18,80 ±17,82	51,76 ±7,39	51,26 ±46,02	38,76 ±36,25	21,23 ±25,12	24,29 ±42,93
	5 p	n.s.	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,001	0,021
Tag 21	10 OHZ I	0,18 ±0,44	9,68 ±24,74	38,07 ±43,15	55,00 ±41,32	14,42 ±23,99	3,82 ±4,05	1,77 ±2,25	0,75 ±0,92
	10 OHZ II	0,41 ±0,73	9,85 ±24,95	38,83 ±43,27	55,23 ±39,44	15,20 ±23,07	4,54 ±9,03	2,18 ±2,68	3,68 ±4,70
	10 OHZ III	1,37 ±3,02	11,92 ±25,49	40,83 ±41,96	53,34 ±37,77	13,48 ±22,67	5,27 ±9,57	4,51 ±4,20	3,29 ±4,01
	10 OHZ I-III	0,65 ±1,39	10,48 ±25,02	39,25 ±42,77	54,53 ±39,18	14,36 ±23,13	4,54 ±7,41	2,82 ±2,54	2,57 ±2,78
	10 p	n.s.	0,004	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	n.s.	n.s.
Tag 0	5 IHZ	0,00 ±0,00	0,39 ±0,88	0,13 ±0,28	0,36 ±0,52	0,71 ±1,35	0,00 ±0,00	0,16 ±0,36	0,42 ±0,72
	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Tag 1	5 IHZ	0,00 ±0,00	0,64 ±0,88	8,91 ±13,38	6,47 ±8,11	4,92 ±7,32	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
	p	n.s.	n.s.	0,009	0,001	0,001	n.s.	n.s.	n.s.
Tag 7	5 IHZ	0,00 ±0,00	0,21 ±0,48	1,43 ±2,01	17,59 ±18,94	4,75 ±6,81	0,14 ±0,31	0,26 ±0,57	0,15 ±0,31
	p	n.s.	n.s.	0,009	< 0,001	0,001	n.s.	n.s.	n.s.
Tag 21	10 IHZ	1,25 ±3,07	0,99 ±2,97	15,36 ±29,22	3,32 ±6,98	8,41 ±26,59	0,08 ±0,26	1,39 ±2,97	0,00 ±0,00
	p	n.s.	n.s.	0,005	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tag 0 = 60 min nach den Knalltraumata; Tag 1 – 21 = 1.- 21. Tag nach den Knalltraumata; OHZ I = 1. (innerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ II = 2. (mittlere) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ III = 3. (äußerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ I-III = alle äußeren Haarzellen; IHZ = Reihe der inneren Haarzellen; n = Anzahl der Ohren; p = signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

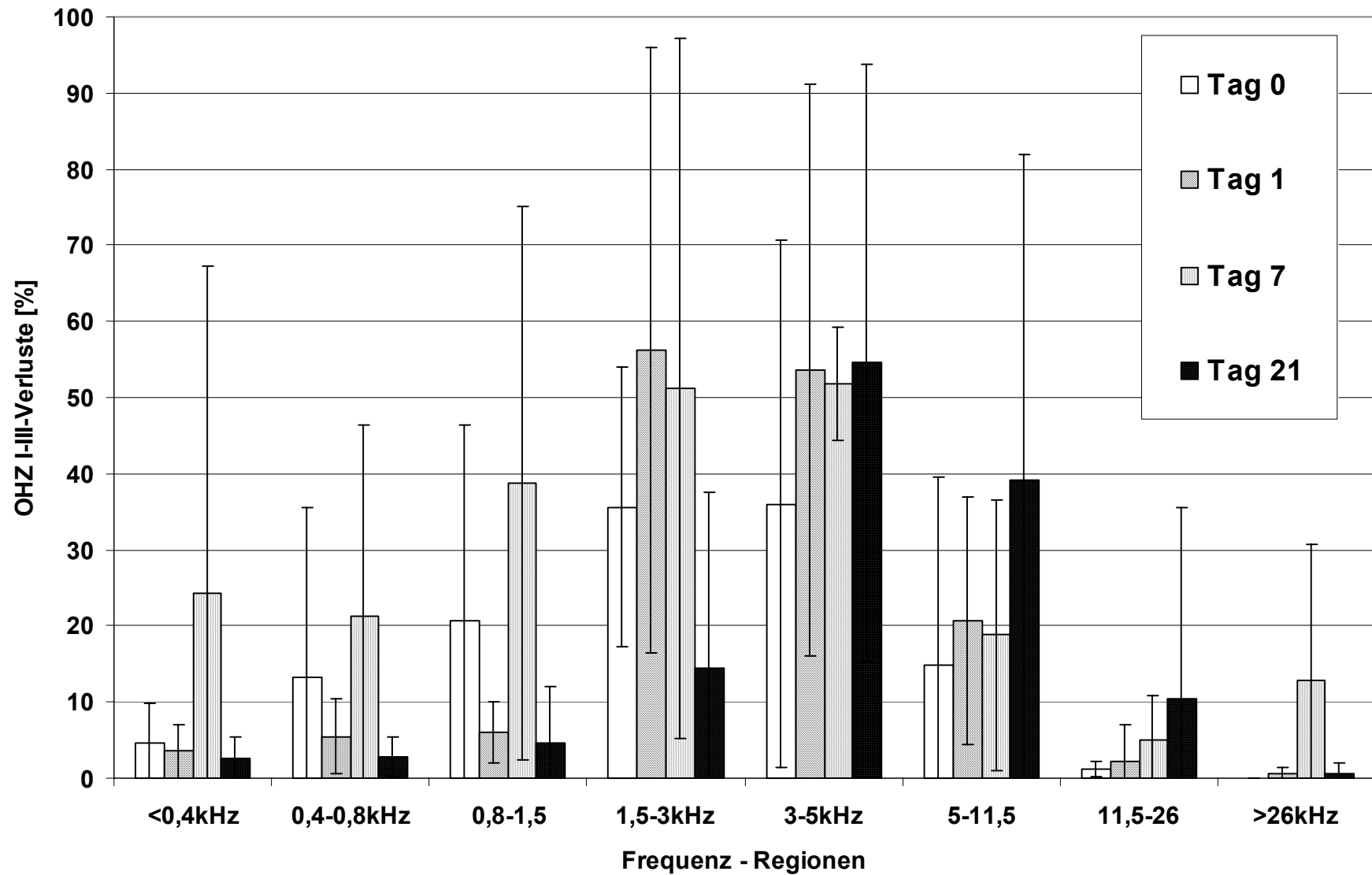
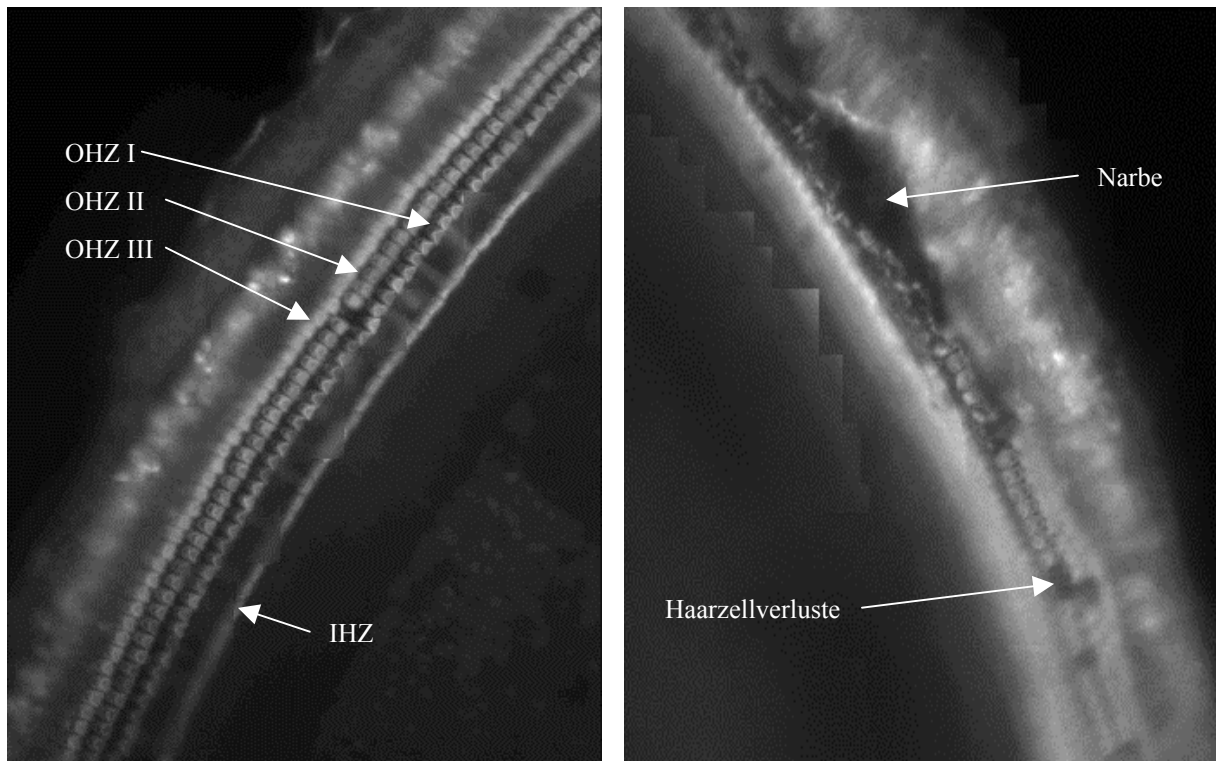


Abb. 18: Verlust der äußeren Haarzellen aller drei Reihen (OHZ I-III) in % (MW ± SD) am Tag 0 (= 60 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata des linken Ohrs in den angegebenen cochleären Frequenz-Regionen



OHZ I = 1. (innerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ II = 2. (mittlere) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ III = 3. (äußerste) Reihe der äußeren Haarzellen; IHZ = Reihe der inneren Haarzellen

Abb. 19: Vergleich der Zytokochleogramme von einem Tier der Kontrollgruppe (links) und einem Tier der Knalltraumata-Gruppe (rechts)

Das Tier der Knalltraumata-Gruppe hat drei Wochen nach den Knalltraumata eine Narbenbildung im betroffenen Abschnitt des Corti-Organ. Im Narbenbereich sind keine Haarzellen mehr vorhanden. Am Rand geht die Narbe in einen Bereich über, in dem neben vorhandenen Haarzellen multiple Haarzelllücken zu erkennen sind. Beim Kontrolltier ist lediglich eine fehlende äußere Haarzelle in der II. Reihe zu erkennen.

Vergleich der Hörverluste mit den Haarzellverlusten

Zum direkten Vergleich von f-BERA, DPOAE und Zytokochleogrammen werden die Mittelwerte der Hörverluste den Mittelwerten der Haarzellverluste derselben Tiere gegenübergestellt, d.h. hier sind nur die Hörverlust-Werte von den Tieren berücksichtigt, bei denen im Anschluss an die Hörprüfung sofort ein Kochleogramm angefertigt wurde (Abb. 20).

Wie bereits in der Gesamtauswertung festgestellt (s.o.), sind die mit der f-BERA gemessenen Hörverluste in den meisten Frequenzen größer als die Hörverluste, die mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechnet wurden. Das könnte daran liegen, dass mit den DPOAEs nur eine maximale Hörschwelle von 60 dB erfasst werden kann. Am Tag 21 beträgt der mit der f-BERA gemessene maximale Hörverlust von $33,5 \pm 13,1$ dB bei 3 bis 4 kHz, der mit der DPOAE-Wachstumsfunktion errechnete größte Hörverlust beträgt $24,3 \pm 7,1$ dB im Frequenzbereich von 1,5 bis 4 kHz.

In den Zytokochleogrammen zeigt sich, dass alle drei Reihen der äußeren Haarzellen gleichmäßig betroffen sind. Falls innere Haarzellen fehlen, liegen sie in Regionen, in denen auch eine starke Schädigung der äußeren Haarzellen vorliegt. Der Frequenzbereich mit dem größten Haarzellschaden befindet sich in der 1,5 bis 5 kHz – Region und stimmt mit dem Ausmaß der mit beiden Messmethoden ermittelten maximalen Hörverluste überein (Abb. 20).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

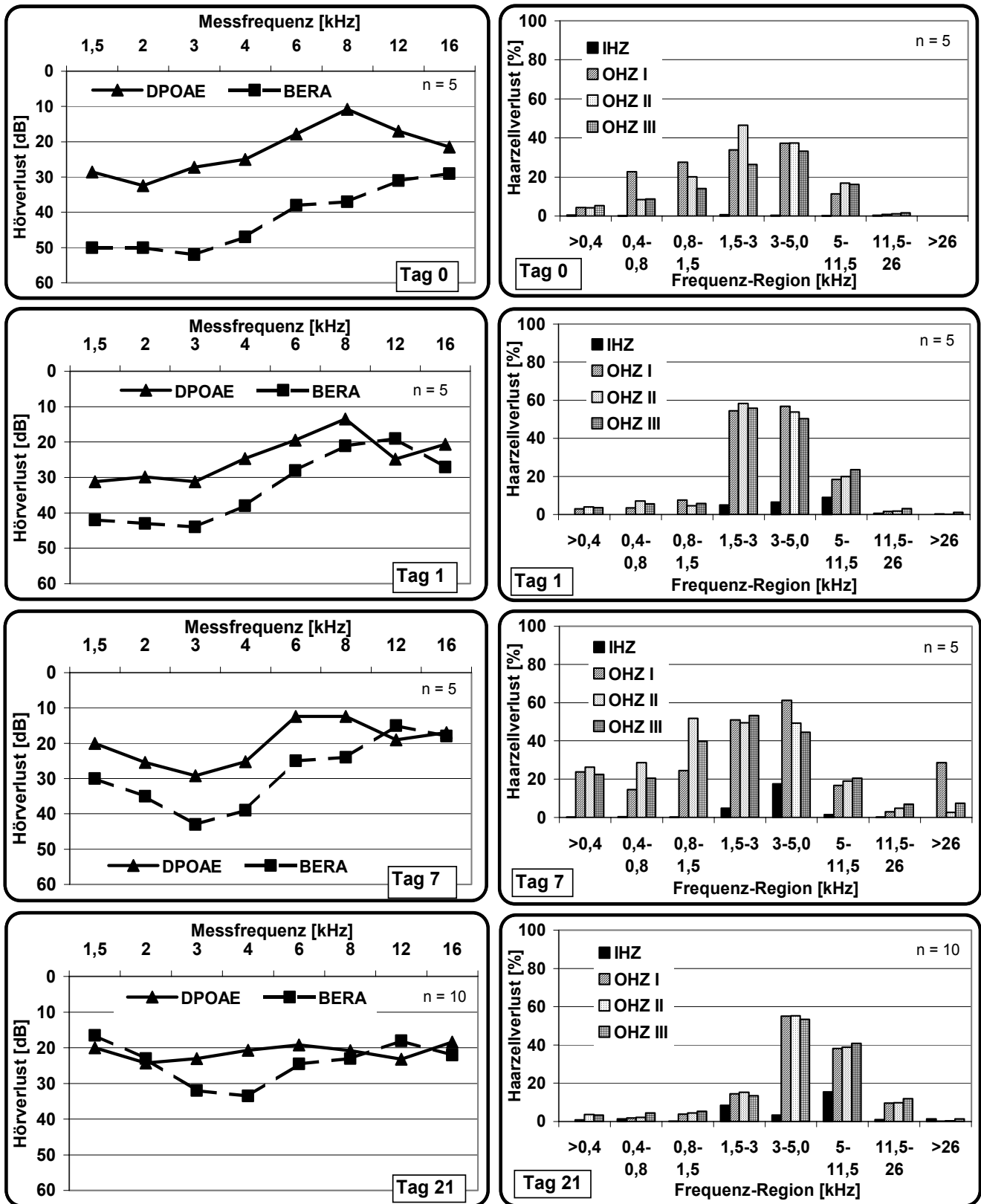


Abb. 20: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste in dB und der Haarzellverluste derselben Tiere in % nach Knalltraumata des linken Ohres (Legende s. Tab. 24). Die Daten der Hörmessungen beziehen sich auf die Tiere, bei denen direkt im Anschluss ein Zytokochleogramm angefertigt wurde.

Zusammenfassung

Knalltraumata führen auf dem schallbelasteten linken Ohr zu signifikanten Hörverlusten in allen Frequenzen und zu allen Messzeiten (Tab. 20; Abb. 16; Abb. 21). Initial beträgt der mit der f-BERA gemessene Hörverlust in allen Frequenzen $49,8 \pm 8,7$ dB (MAX) bis $28,8 \pm 11,7$ dB (MIN), der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörverlust $30,4 \pm 8,2$ dB (MAX) bis $14,4 \pm 12,3$ dB (MIN). Innerhalb von 3 bis 5 Tagen findet eine partielle Erholung statt, die in den ersten 24 Stunden am stärksten ausgeprägt ist (Tab. 20; Abb. 16; Abb. 21). Nach 21 Tagen verbleibt in allen gemessenen Frequenzen ein permanenter Hörverlust von $33,5 \pm 13,1$ dB (MAX) bis $16,5 \pm 9,4$ dB (MIN) (f-BERA) bzw. von $24,3 \pm 7,1$ dB (MAX) bis $17,6 \pm 17,9$ dB (MIN) (DPOAE-Wachstumsfunktionen). Der maximale Hörverlust liegt in der 3 bis 4 kHz – Region (f-BERA) bzw. 1,5 bis 4 kHz – Region (DPOAE-Wachstumsfunktionen).

Im Corti-Organ kommt es bereits 60 min nach den Knalltraumata in den Frequenz-Regionen 1,5 bis 5 kHz zu äußeren Haarzellverlusten von $35,62 \pm 18,35$ %. In den benachbarten Regionen beträgt der äußere Haarzellverlust $13,32 \pm 22,19$ % bis $14,82 \pm 24,72$ % (Tab. 24; Abb. 18; Abb. 21). Nach 21 Tagen haben die Verluste der äußeren Haarzellen in der 3 bis 5 kHz – Region und in der 5 bis 11,5 kHz – Region progredient zugenommen, und zwar auf $54,53 \pm 39,18$ % bzw. $39,25 \pm 42,77$ %. Der maximale permanente Haarzellschaden liegt am Tag 21 in der 3 bis 11,5 kHz – Region (Tab. 24; Abb. 18; Abb. 21). Alle drei Reihen der äußeren Haarzellen sind gleichermaßen betroffen. Die inneren Haarzellen werden nur geringgradig geschädigt, so dass am Versuchsende (Tag 21) nur in der 5 bis 11,5 kHz – Region ein signifikanter permanenter Zellverlust von $15,36 \pm 29,22$ % beobachtet wurde (Tab. 24; Abb. 18; Abb. 21).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Knalltraumata zu einem permanenten signifikanten Hörverlust vor allem in der 3 bis 4 kHz – Region führen, sowie zu einem sofortigen signifikanten Verlust der äußeren Haarzellen in der 1,5 bis 5 kHz – Region mit einer Progredienz bis zum Tag 21 in der 3 bis 11,5 kHz – Region.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

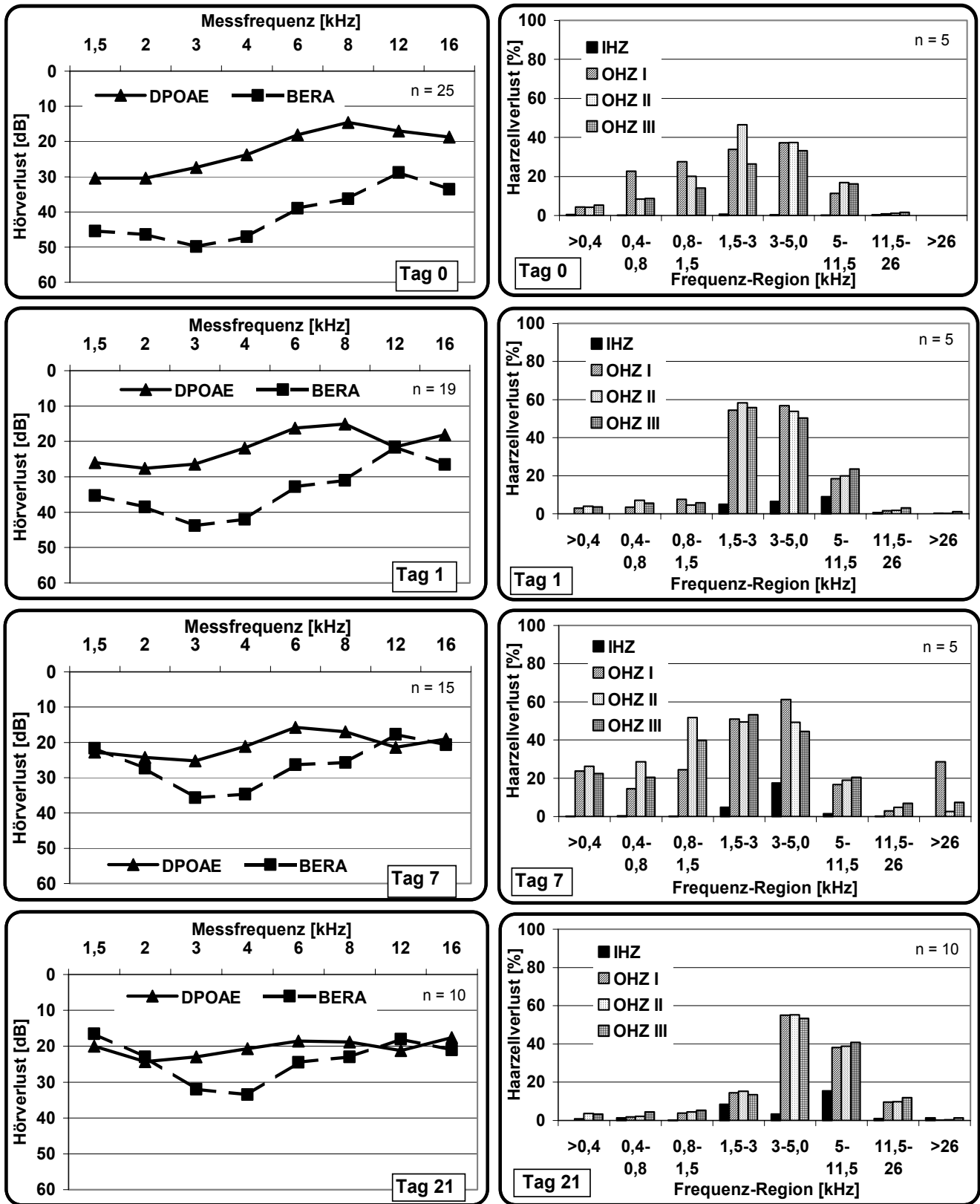


Abb. 21: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste aller Tiere in dB und der Haarzellverluste in % nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (60 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata.

3.3.3.4 Breitbandrauschen

In dieser Gruppe werden jeweils beide Ohren der Tiere ausgewertet, da nach der beidohrigen Freifeldbeschallung zwischen rechter und linker Seite keine signifikanten Unterschiede bestehen.

f-BERA

Die Hörverluste weisen in allen Frequenzen und zu allen Messzeiten anhand der **f-BERA** eine signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe auf (Tab. 25). 30 min nach der Beschallung beträgt der Hörverlust in allen gemessenen Frequenzen von 1,5 bis 16 kHz $65,0 \pm 3,8$ dB (MAX) bis $42,5 \pm 13,9$ dB (MIN). Innerhalb der ersten 24 Stunden findet eine partielle Erholung um $24,7 \pm 6,2$ dB (MAX) bis $13,2 \pm 13,6$ dB (MIN) bei 1,5 bis 8 kHz und um $32,6 \pm 9,1$ dB bzw. $39,1 \pm 8,4$ dB bei 12 und 16 kHz statt. Bis zum Tag 21 kommt es zu einer weiteren Hörverbesserung um $8,5 \pm 6,5$ dB (MAX) bis $2,4 \pm 6,9$ dB (MIN) bei 1,5 bis 8 kHz und um $13,9 \pm 7,9$ dB bzw. $23,1 \pm 7,8$ dB bei 12 und 16 kHz. Drei Wochen nach Schallexposition verbleibt in allen Frequenzen ein signifikanter permanenter Hörverlust um $31,9 \pm 6,6$ dB (MAX) bis $23,4 \pm 10,8$ dB (MIN) bei 1,5 bis 8 kHz sowie um $14,1 \pm 9,9$ dB und $2,8 \pm 7,5$ dB bei 12 und 16 kHz (Tab. 25; Abb. 22).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 25: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Zeit	n								
Tag 0	8	-58,8 ±5,8	-58,1 ±8,4	-56,3 ±10,6	-51,9 ±13,9	-42,5 ±13,9	-53,1 ±13,9	-60,6 ±5,0	-65,0 ±3,8
Tag 1	28	-34,1 ±6,5	-36,6 ±7,1	-36,3 ±7,9	-34,3 ±7,9	-29,3 ±13,5	-30,7 ±12,1	-28,0 ±10,8	-25,9 ±10,9
Tag 2	22	-32,0 ±6,1	-34,3 ±7,1	-33,4 ±7,1	-31,8 ±8,2	-24,3 ±10,6	-26,6 ±9,6	-20,2 ±7,6	-14,8 ±5,7
Tag 3	22	-29,5 ±7,1	-33,4 ±8,1	-33,2 ±7,2	-30,7 ±7,6	-22,3 ±9,6	-23,4 ±9,3	-15,9 ±6,1	-10,5 ±7,2
Tag 5	22	-28,0 ±5,7	-32,3 ±7,5	-31,6 ±7,0	-31,4 ±6,9	-21,8 ±9,8	-22,5 ±10,6	-13,4 ±7,8	-7,3 ±5,7
Tag 7	22	-27,5 ±6,3	-32,0 ±7,0	-32,5 ±7,7	-30,9 ±7,8	-21,8 ±10,6	-22,0 ±11,3	-12,7 ±7,2	-5,7 ±5,2
Tag 21	16	-25,6 ±7,0	-30,6 ±7,3	-31,3 ±7,0	-31,9 ±6,6	-23,4 ±10,8	-25,3 ±12,3	-14,1 ±9,9	-2,8 ±7,5
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,007

Tag 0 = 30 min nach der Beschallung mit Breitbandrauschen; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; p = signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe am Tag 21.

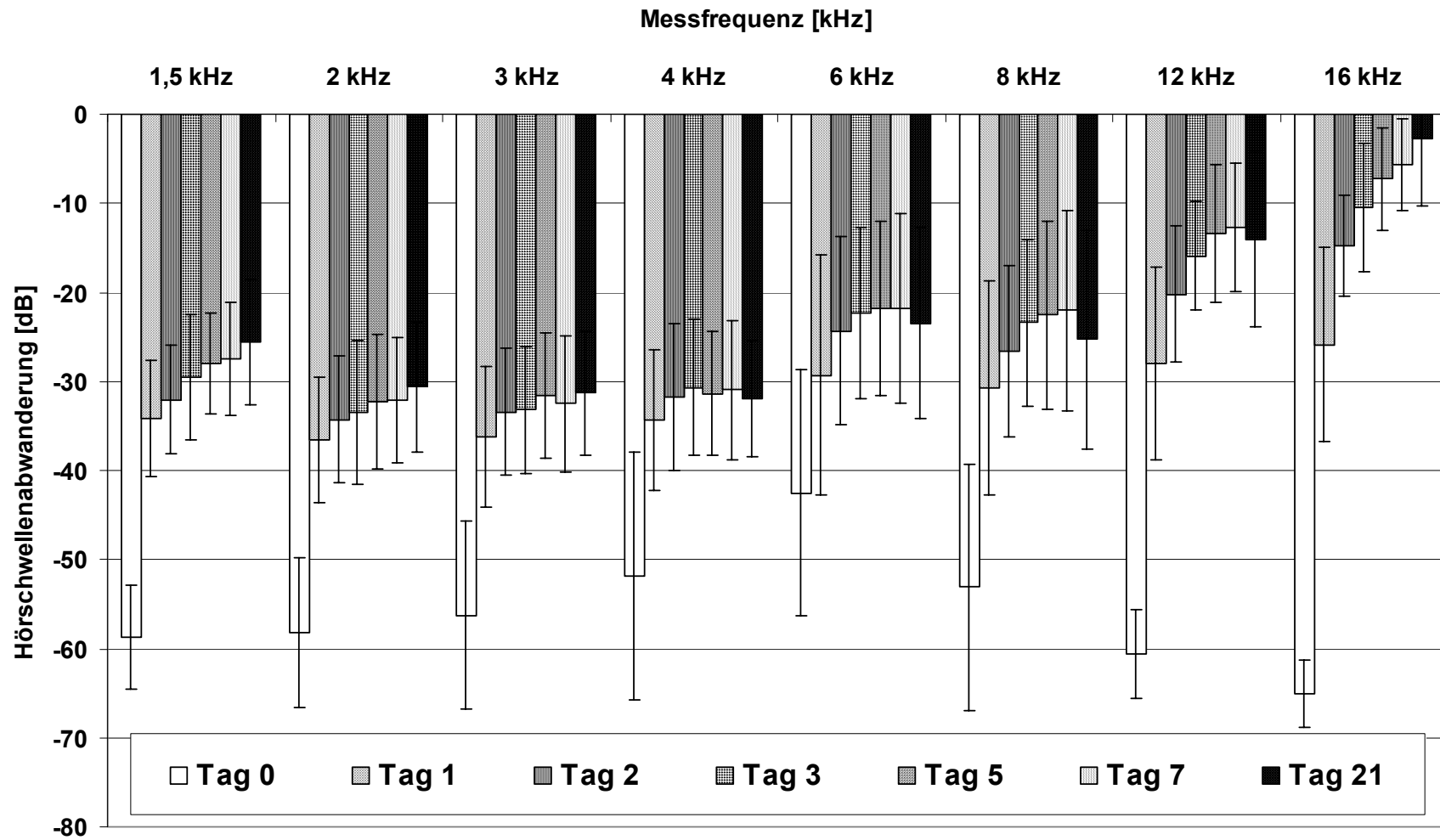


Abb. 22: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW \pm SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen. Die Hörschwellenabwanderungen sind bei allen Frequenzen zu allen Messzeiten verglichen zur Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,001$ bis $p = 0,007$).

DPOAEs

Da sich **DPOAE-Messungen** mit dem verwendeten System nur bis zu einem Pegel von $L_2 = 60$ dB SPL durchführen lassen, wird bei nicht auslösbaren Emissionen eine virtuelle Hörschwelle von 61 dB für die Berechnungen der Hörschwellenabwanderungen verwendet.

Nach den Beschallungen ergibt sich in allen Frequenzen und zu allen Messzeiten eine signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe (Tab. 26). 30 min nach der Schallbelastung beträgt der initiale Hörverlust $34,9 \pm 5,8$ dB bzw. $31,0 \pm 3,6$ dB bei 3 und 4 kHz. In den übrigen Frequenzen sind keine DPOAEs mehr auslösbar. Innerhalb der ersten 24 Stunden kommt es zu einer Hörverbesserung um $21,7 \pm 6,2$ dB (MAX) bis $5,0 \pm 5,3$ dB (MIN), die in den hohen Frequenzen am stärksten ausgeprägt ist. Bis zum 21. Tag verbessern sich die Hörschwellen nur noch um $14,8 \pm 6,3$ dB (MAX) bis $1,7 \pm 5,1$ dB (MAX), so dass ein signifikanter permanenter Hörverlust um $28,9 \pm 7,3$ dB (MAX) bis $17,6 \pm 8,8$ dB (MIN) bei 1,5 bis 8 kHz und um $9,7 \pm 10,3$ dB bis $4,3 \pm 6,2$ dB bei 12 und 16 kHz verbleibt (Tab. 26; Abb. 23).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 26: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Zeit	n								
Tag 0	8	-40,4 ±5,2 k.E. = 8	-37,9 ±6,7 k.E. = 8	-34,9 ±5,8	-31,0 ±3,6	-32,5 ±8,9 k.E. = 8	-35,5 ±7,6 k.E. = 7	-44,8 ±2,7 k.E. = 8	-40,8 ±2,1 k.E. = 8
Tag 1	28	-35,4 ±5,8 k.E. = 16	-32,6 ±8,3 k.E. = 13	-24,8 ±7,1	-19,8 ±6,8	-20,4 ±9,2 k.E. = 3	-20,7 ±11,3 k.E. = 6	-17,9 ±10,8 k.E. = 2	-19,1 ±9,0
Tag 2	22	-33,4 ±7,4 k.E. = 10	-28,4 ±8,9 k.E. = 6	-22,7 ±7,2	-17,8 ±7,9	-17,4 ±9,7	-17,7 ±12,0 k.E. = 4	-10,9 ±8,8	-9,3 ±4,9
Tag 3	22	-32,9 ±7,2 k.E. = 9	-28,8 ±9,0 k.E. = 6	-22,7 ±7,4	-18,0 ±8,6	-16,5 ±9,3 k.E. = 1	-17,3 ±12,0 k.E. = 2	-8,0 ±7,6	-4,8 ±4,4
Tag 5	21	-31,9 ±6,4 k.E. = 6	-27,3 ±8,8 k.E. = 5	-22,5 ±7,7	-17,2 ±7,6	-15,2 ±9,2	-15,1 ±11,6 k.E. = 1	-8,0 ±9,4	-4,4 ±4,8
Tag 7	22	-30,2 ±8,0 k.E. = 8	-26,3 ±10,0 k.E. = 5	-21,7 ±7,0	-16,7 ±7,6	-15,5 ±10,7	-14,8 ±11,5 k.E. = 1	-7,9 ±9,5	-5,0 ±5,7
Tag 21	16	-28,9 ±7,3 k.E. = 5	-25,3 ±11,3 k.E. = 2	-22,0 ±8,1	-17,6 ±7,9	-18,7 ±10,7 k.E. = 1	-17,6 ±8,8	-9,7 ±10,3	-4,3 ±6,2
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	0,006

Tag 0 = 30 min nach der Beschallung mit Breitbandrauschen; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p = signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe am Tag 21.

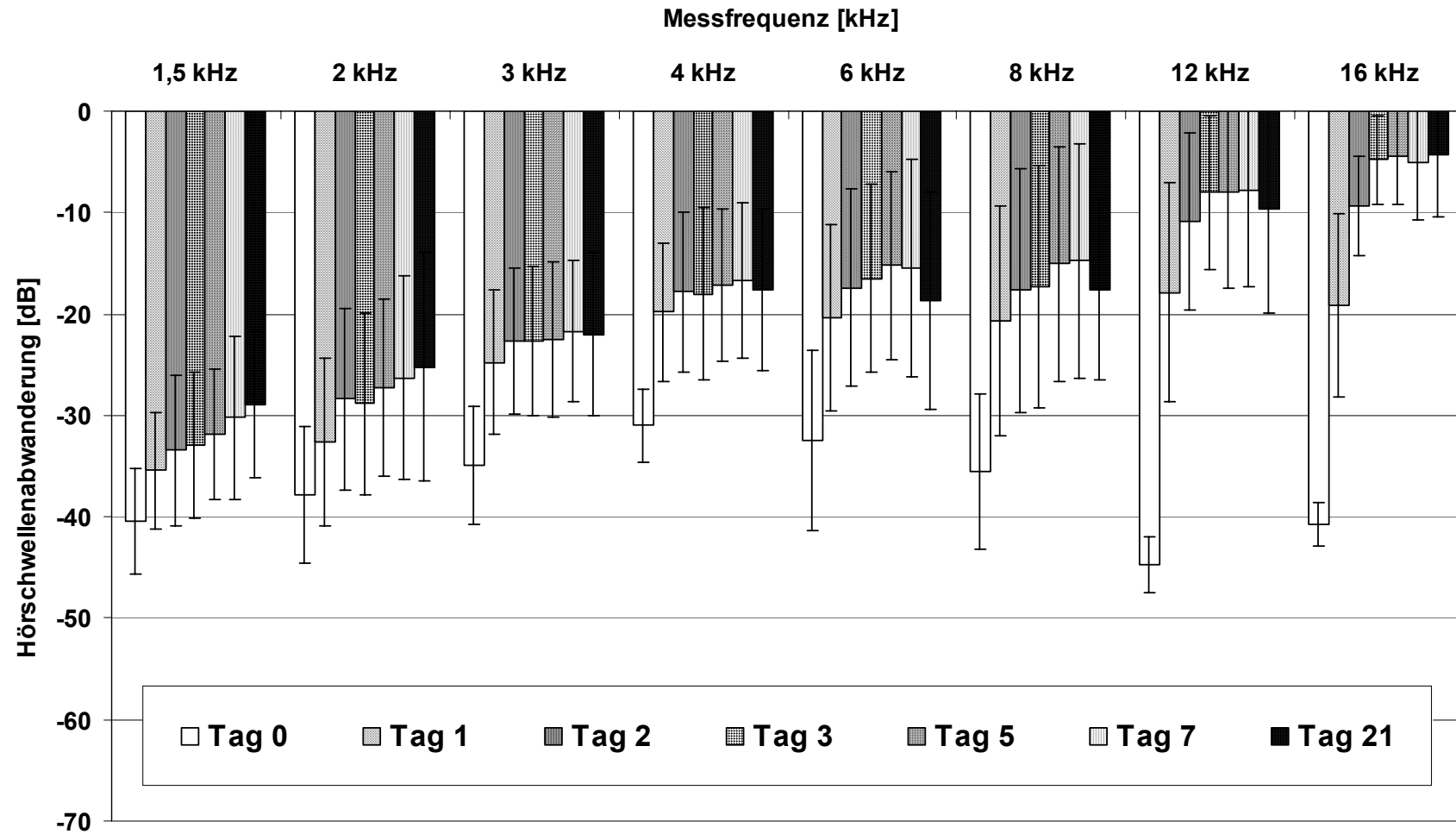


Abb. 23: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW \pm SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen. Die Hörschwellenabwanderungen sind bei allen Frequenzen zu allen Messzeiten verglichen zur Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,001$ bis $p = 0,006$).

Die Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion ist aufgrund nicht auslösbarer Emissionen bei vielen Tieren nicht ermittelbar. Die angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen beziehen sich nur auf die Daten, bei denen eine Wachstumsfunktion registriert werden konnte. Auf eine statistische Auswertung wird deshalb verzichtet.

30 min nach der Schallbelastung betragen die Steigungsverhältnisse $9,45 \pm 6,43$ bis $6,26 \pm 2,37$ bei 3 und 4 kHz. In den übrigen gemessenen Frequenzen ist keine Steigung ermittelbar. Innerhalb von drei Wochen kommt es zu einer partiellen Erholung, so dass die Steigungsverhältnisse nach 21 Tagen zwischen $2,68 \pm 0,57$ (MAX) und $1,51 \pm 0,41$ (MIN) liegen (Tab. 27).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 27: Durchschnittliche Veränderung der Steigungsverhältnisse der DPOAE-Wachstumsfunktion (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Zeit	n								
Tag 0	8	- k.S. = 8	- k.S. = 8	9,45 ±6,43 k.S. = 1	5,26 ±2,37	- k.S. = 8	- k.S. = 8	- k.S. = 8	- k.S. = 8
Tag 1	28	4,81 ±2,46 k.S. = 24	3,54 ±1,70 k.S. = 19	3,95 ±2,54	2,59 ±1,36	1,90 ±0,64 k.S. n=5	1,98 ±0,65 k.S. n=7	5,28 ±2,27 k.S. = 2	2,15 ±0,65 k.S. = 2
Tag 2	22	2,65 ±1,08 k.S. = 18	2,99 ±1,05 k.S. = 9	3,41 ±2,52	2,51 ±1,61	1,80 ±0,75 k.S. n=3	1,60 ±0,42 k.S. n=5	3,17 ±1,33	1,55 ±0,39
Tag 3	22	3,22 ±1,10 k.S. = 17	2,93 ±1,17 k.S. = 10	3,20 ±2,36	2,48 ±1,35	1,81 ±0,76 k.S. = 1	1,57 ±0,37 k.S. n=5	2,55 ±1,13	1,42 ±0,40
Tag 5	21	2,94 ±0,68 k.S. = 13	2,58 ±1,03 k.S. = 8	3,17 ±2,31	2,37 ±1,36	1,70 ±0,68 k.S. = 1	1,53 ±0,43 k.S. = 3	2,25 ±1,22	1,38 ±0,42
Tag 7	22	3,01 ±0,92 k.S. = 12	2,41 ±1,01 k.S. = 8	2,54 ±1,11	2,18 ±1,11	1,52 ±0,57 k.S. = 2	1,51 ±0,59 k.S. = 2	2,11 ±1,28	1,34 ±0,35
Tag 21	16	2,68 ±0,57 k.S. = 9	2,19 ±0,96 k.S. = 6	2,62 ±1,21	2,18 ±1,06	1,51 ±0,41 k.S. = 2	1,70 ±0,81 k.S. = 2	2,09 ±1,44	1,15 ±0,22

Tag 0 = 30 min nach der Beschallung mit Breitbandrauschen; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.S. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Steigung ermittelbar war.

Zytokochleogramme

Bereits 60 min nach dem Breitbandrauschen kommt es in den oberen Windungen der Kochlea zu einem Zilienverlust, der vor allem die 2. und 3. Reihe der äußeren Haarzellen (OHZ) betrifft. Die Körper der Haarzellen sind in den meisten Fällen erkennbar, die zugehörigen Zilien lassen sich hingegen oft nicht mehr anfärben. Die Zilienverluste an den äußeren Haarzellen betragen $3,29 \pm 4,07 \%$ ($p = 0,007$) in der 3 bis 5 kHz – Region, $14,72 \pm 21,65 \%$ ($p = 0,001$) in der 1,5 bis 3 kHz – Region, $22,78 \pm 24,65 \%$ ($p = 0,002$) in der 0,8 bis 1,5 kHz – Region, $34,83 \pm 25,43 \%$ ($p < 0,001$) in der 0,4 bis 0,8 kHz – Region und $15,97 \pm 19,31 \%$ ($p = 0,001$) in der $< 0,4$ kHz - Region (Tab. 28). Die Zilienschäden bleiben bis zum Tag 21 bestehen, wobei die Zellkörper weiter intakt erscheinen. Sie betragen am Tag 21 $2,10 \pm 2,40 \%$ ($p = 0,006$) in der 3 bis 5 kHz – Region, $16,26 \pm 24,14 \%$ ($p < 0,001$) in der 1,5 bis 3 kHz – Region, $46,88 \pm 25,36 \%$ ($p < 0,001$) in der 0,8 bis 1,5 kHz – Region, $40,77 \pm 29,32 \%$ ($p < 0,001$) in der 0,4 bis 0,8 kHz – Region und $18,24 \pm 23,69 \%$ ($p < 0,001$) in der $< 0,4$ kHz - Region (Tab. 28).

Signifikante Zilienverluste an den inneren Haarzellen finden sich am Tag 21 nur in der 1,5 bis 3 kHz – Region ($1,06 \pm 1,26 \%$), in der 0,8 bis 1,5 kHz – Region ($1,40 \pm 1,30 \%$) und in der 0,4 bis 0,8 kHz – Region ($1,32 \pm 1,18 \%$) (Tab. 28 mit Angabe der Signifikanzwerte).

In Abb. 24 sind die prozentualen Zilienverluste an den äußeren Haarzellen eine Stunde, einen Tag, 7 Tage und 21 Tage nach der Beschallung mit Breitbandrauschen graphisch dargestellt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 28: Durchschnittliche Zilienschäden in % (MW ± SD) am Tag 0 (60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

Frequenzbereich		>26kHz	11,5-26kHz	5,0-11kHz	3,0-5,0kHz	1,5-3kHz	0,8-1,5kHz	0,4-0,8kHz	<0,4kHz	
Zeit	n									
Tag 0	8	OHZ I	0,00 ±0,00	0,10 ±0,20	0,75 ±1,19	1,10 ±1,15	14,59 ±30,17	4,36 ±3,57	6,73 ±9,07	2,84 ±5,05
	8	OHZ II	0,00 ±0,00	0,09 ±0,17	0,51 ±0,41	1,95 ±2,20	13,78 ±27,83	26,02 ±34,94	45,93 ±38,31	23,67 ±27,45
	8	OHZ III	0,00 ±0,00	0,50 ±0,78	0,77 ±0,79	6,79 ±9,63	15,77 ±26,48	37,92 ±40,39	52,08 ±31,31	21,42 ±30,87
	8	OHZ I-III	0,00 ±0,00	0,25 ±0,25	0,68 ±0,39	3,29 ±4,07	14,72 ±21,65	22,78 ±24,65	34,83 ±25,43	15,97 ±19,31
	8	p	n.s.	n.s.	n.s.	0,007	0,001	0,002	< 0,001	0,001
Tag 1	6	OHZ I	0,13 ±0,32	0,19 ±0,31	0,24 ±0,13	1,00 ±0,86	2,93 ±2,40	12,33 ±16,08	6,40 ±4,11	7,84 ±7,80
	6	OHZ II	0,07 ±0,17	0,40 ±0,52	0,39 ±0,30	0,99 ±0,22	8,56 ±12,15	48,93 ±31,54	59,57 ±35,70	31,21 ±27,99
	6	OHZ III	0,00 ±0,00	0,36 ±0,36	0,20 ±0,16	0,70 ±0,69	16,32 ±17,02	66,83 ±45,10	68,71 ±41,76	47,16 ±38,18
	6	OHZ I-III	0,07 ±0,11	0,32 ±0,22	0,28 ±0,13	0,90 ±0,20	9,27 ±9,92	42,70 ±28,40	44,89 ±26,80	28,74 ±21,95
	6	p	n.s.	n.s.	n.s.	0,002	0,006	0,008	0,005	0,046
Tag 7	6	OHZ I	0,54 ±0,44	0,60 ±0,40	8,37 ±19,89	3,82 ±7,89	11,72 ±25,35	8,95 ±13,62	13,91 ±17,94	3,33 ±2,24
	6	OHZ II	0,20 ±0,32	0,28 ±0,33	10,54 ±24,71	4,06 ±7,65	14,14 ±27,40	10,77 ±9,22	35,51 ±15,86	14,07 ±9,55
	6	OHZ III	0,43 ±0,55	0,18 ±0,21	7,62 ±18,18	2,00 ±4,12	13,03 ±24,93	29,25 ±31,75	48,65 ±27,27	19,63 ±12,17
	6	OHZ I-III	0,39 ±0,32	0,35 ±0,17	8,84 ±20,92	3,30 ±6,55	12,96 ±25,86	16,33 ±18,00	32,56 ±16,05	12,34 ±6,74
	6	p	n.s.	n.s.	n.s.	0,029	0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Tag 21	16	OHZ I	0,09 ±0,39	0,17 ±0,40	1,81 ±5,67	1,60 ±2,54	13,22 ±20,35	25,28 ±25,92	20,13 ±33,45	3,06 ±3,81
	16	OHZ II	0,12 ±0,40	0,38 ±0,75	2,29 ±5,19	3,27 ±5,02	13,32 ±23,91	46,84 ±32,96	51,97 ±38,79	24,40 ±34,80
	16	OHZ III	0,10 ±0,28	0,31 ±0,89	1,03 ±1,68	1,26 ±1,25	22,30 ±28,27	70,26 ±34,40	53,06 ±38,09	26,80 ±35,10
	16	OHZ I-III	0,11 ±0,28	0,29 ±0,60	1,77 ±4,19	2,10 ±2,40	16,26 ±24,14	46,88 ±25,36	40,77 ±29,32	18,24 ±23,69
	16	p	n.s.	n.s.	n.s.	0,006	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Tag 0	8	IHZ	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,57 ±0,98	0,05 ±0,13	0,28 ±0,43	0,41 ±0,76	0,39 ±0,67	0,13 ±0,31
	8	p	n.s.	n.s.	0,008	n.s.	0,03	n.s.	n.s.	n.s.
Tag 1	6	IHZ	0,10 ±0,24	0,11 ±0,26	0,12 ±0,19	0,08 ±0,20	0,37 ±0,41	0,63 ±0,83	0,37 ±0,41	0,68 ±0,53
	6	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,02	0,02	n.s.	0,01
Tag 7	6	IHZ	0,00 ±0,00	0,05 ±0,13	4,53 ±11,10	1,39 ±3,24	0,43 ±0,87	0,42 ±0,51	0,30 ±0,48	1,10 ±1,23
	6	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,02	n.s.	0,01
Tag 21	16	IHZ	0,00 ±0,00	0,30 ±0,95	0,65 ±2,21	0,39 ±0,81	1,06 ±1,26	1,40 ±1,30	1,32 ±1,18	1,33 ±2,99
	16	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	< 0,001	< 0,001	0,001	n.s.

Tag 0 = 60 min nach der Beschallung mit Breitbandrauschen; Tag 1 – 21 = 1.- 21. Tag nach der Beschallung mit Breitbandrauschen; OHZ I = 1. (innerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ II = 2. (mittlere) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ III = 3. (äußerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ I-III = alle äußeren Haarzellen; IHZ = Reihe der inneren Haarzellen; n = Anzahl der Ohren; p = signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

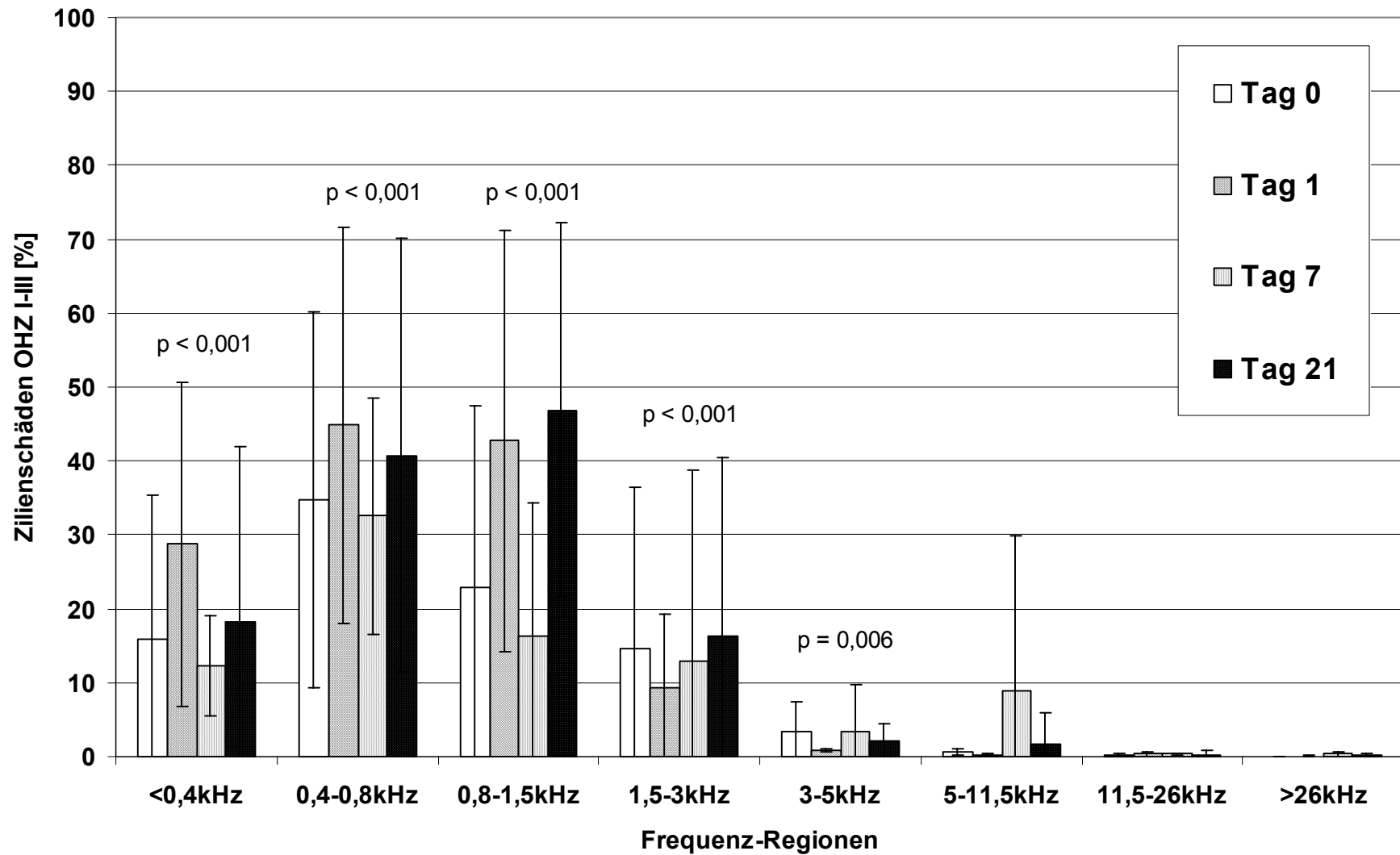
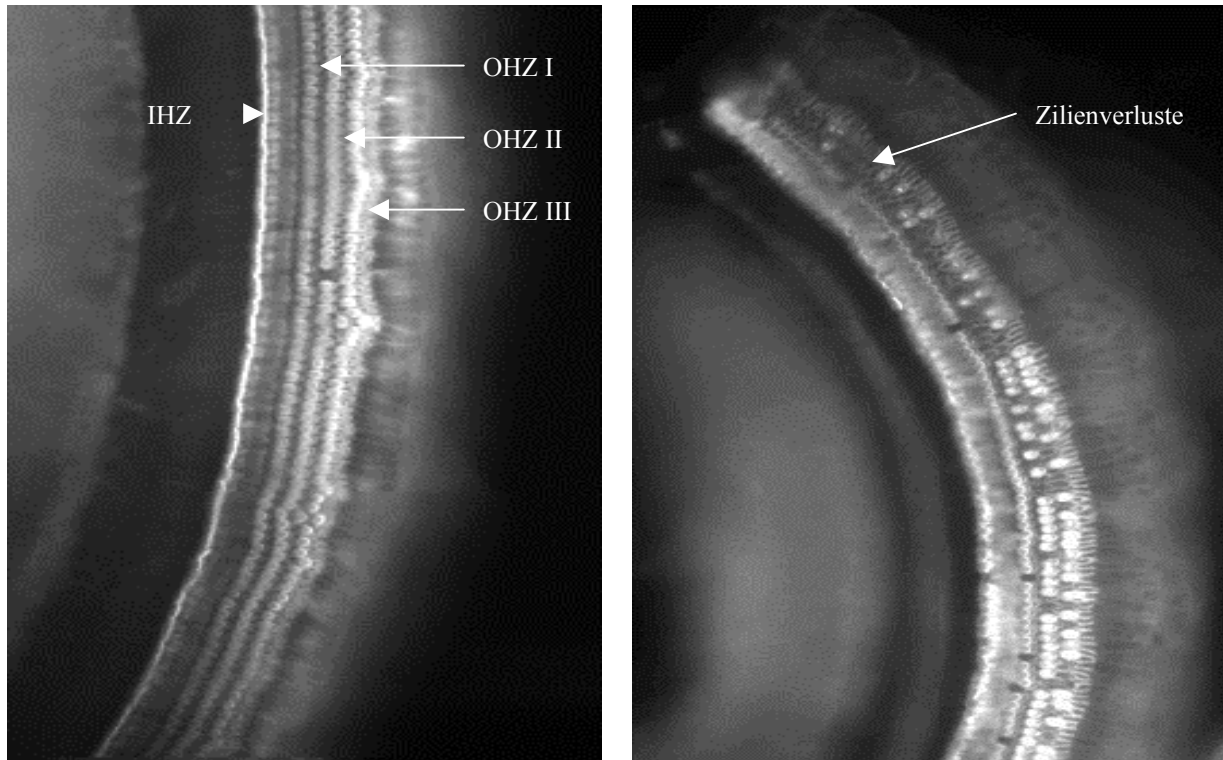


Abb. 24: Zilienschäden der äußeren Haarzellen aller drei Reihen (OHZ I-III) in % (MW ± SD) am Tag 0 (= 60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen in den angegebenen cochleären Frequenz-Regionen. Signifikanzwerte sind angegeben.



OHZ I = 1. (innerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ II = 2. (mittlere) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ III = 3. (äußerste) Reihe der äußeren Haarzellen; IHZ = Reihe der inneren Haarzellen

Abb. 25: Vergleich der Zytokochleogramme von einem Tier der Kontrollgruppe (links) und einem Tier, das mit Breitbandrauschen beschallt wurde (rechts)

Das Tier, das mit Breitbandrauschen beschallt wurde, zeigt drei Wochen nach der Beschallung ausgeprägte Zilienverluste in der 0,4 bis 0,8 kHz – Region, vor allem in der II. und III. Reihe der äußeren Haarzellen. Die Haarzellkörper sind noch zu erkennen, während sich die Zilien nicht anfärben. Beim Kontrolltier fehlt nur eine äußere Haarzelle in der 2. Reihe.

Vergleich der Hörverluste mit den Haarzellverlusten

In Abb. 26 werden die Mittelwerte der Hörverluste, die mit der f-BERA gemessen und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnet werden, den Mittelwerten der Zilienverluste derselben Tiere gegenübergestellt. Hierbei werden nur die Hörverluste der Tiere berücksichtigt, bei denen direkt im Anschluss an die Hörprüfungen ein Kochleogramm angefertigt wird.

Beim Vergleich der Hörverluste fällt auf, dass die mit f-BERA gemessene Hörschwellenabweichung größer ist als die durch DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelte. Besonders ausgeprägt ist dies bei den Hörprüfungen direkt nach der Schallexposition, was an der mit den DPOAEs maximal erfassbaren Hörschwelle von 60 dB liegen könnte. Am Tag 21 beträgt der mit der f-BERA gemessene maximale Hörverlust $31,9 \pm 6,6$ dB bei 2 bis 4 kHz und $25,3 \pm 12,3$ dB bei 6 bis 12 kHz. Der mit der DPOAE-Wachstumsfunktion ermittelte maximale Hörverlust beträgt $17,6 \pm 8,8$ dB bis $28,9 \pm 7,3$ dB bei 1,5 bis 8 kHz.

In den Zytokochleogrammen zeigt sich, dass die Zilienverluste hauptsächlich die 2. und 3. Reihe der äußeren Haarzellen betreffen. An allen Tagen liegt der größte Zilienverlust in der 0,4 bis 1,5 kHz – Region, wohingegen der größte Hörverlust bei 1,5 bis 8 kHz auftritt (Abb. 26).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

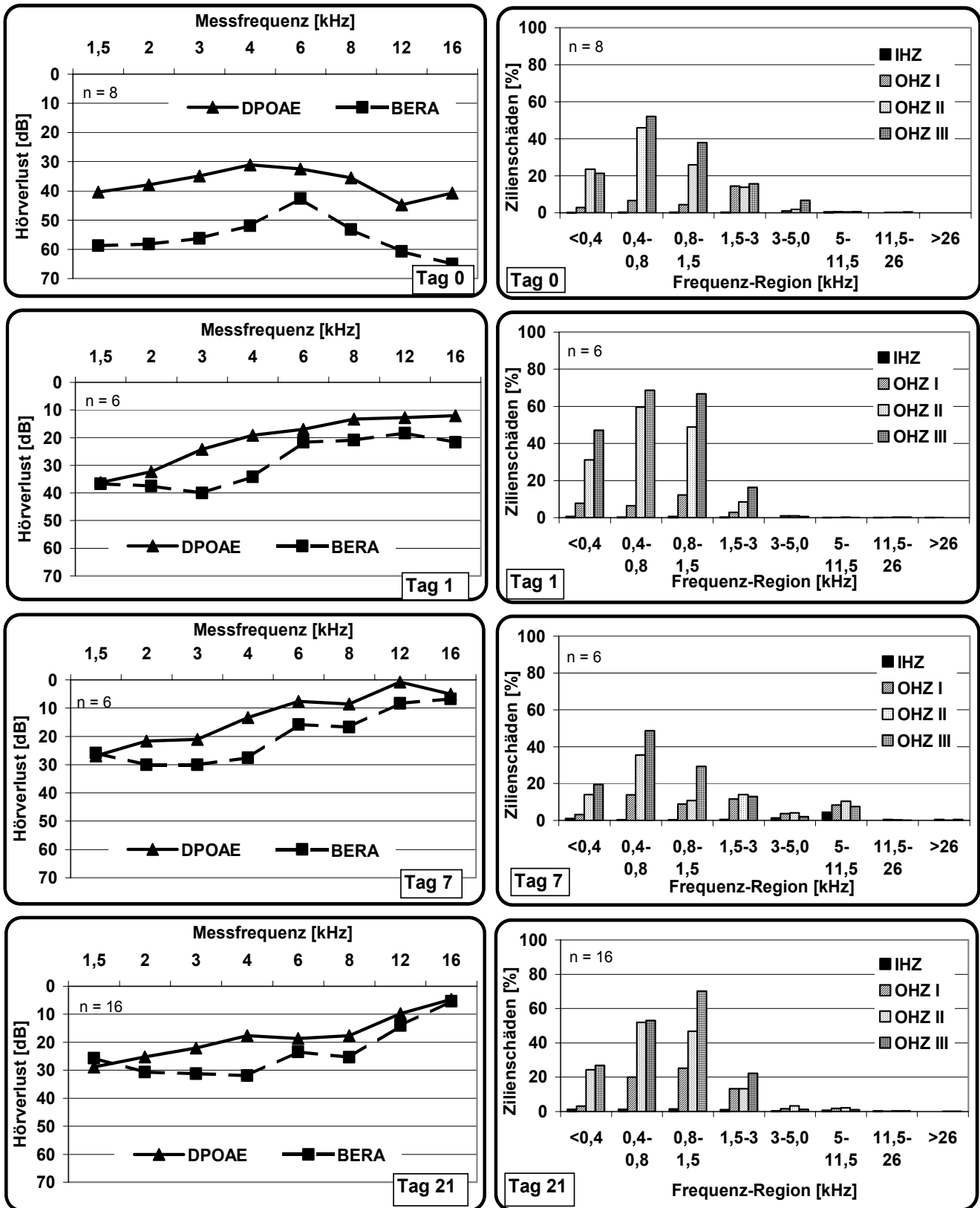


Abbildung 26: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste in dB und der Zilienschäden in % derselben Tiere nach Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen (Legende s. Tab. 28). Die Daten der Hörmessungen beziehen sich auf die Tiere, bei denen direkt im Anschluss ein Zytokochleogramm angefertigt wurde.

Zusammenfassung

Schallbelastungen mit Breitbandrauschen führen zu signifikanten Hörverlusten in allen Frequenzen und zu allen Messzeiten (Abb. 27). Initial beträgt der mit der f-BERA gemessene Hörverlust in allen Frequenzen $65,0 \pm 3,8$ dB (MAX) bis $42,5 \pm 13,9$ dB (MIN), der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörverlust $44,8 \pm 2,7$ dB (MAX) bis $31,0 \pm 3,6$ dB (MIN). In den ersten 24 Stunden findet eine partielle Erholung statt. Innerhalb der nächsten drei Wochen kommt es nur noch zu geringen Hörverbesserungen (Tab. 25; Tab. 26; Abb. 27). Nach 21 Tagen verbleibt in allen gemessenen Frequenzen anhand der f-BERA ein permanenter Hörverlust von $31,9 \pm 6,6$ dB (MAX) bis $23,4 \pm 10,8$ dB (MIN) bei 1,5 bis 8 kHz sowie von $14,1 \pm 9,9$ dB und $2,8 \pm 7,5$ dB bei 12 und 16 kHz. Der mit der DPOAE-Wachstumsfunktion errechnete Hörverlust beträgt $28,9 \pm 7,3$ dB (MAX) bis $17,6 \pm 8,8$ dB (MIN) bei 1,5 bis 8 kHz und $9,7 \pm 10,3$ dB bis $4,3 \pm 6,2$ dB bei 12 und 16 kHz. Der maximale Hörverlust liegt in der 1,5 bis 8 kHz – Region.

Im Zytokochleogramm zeigen sich 60 min nach der Beschallung mit Breitbandrauschen Zilienverluste von $34,83 \pm 25,43$ % in der 0,4 bis 1,5 kHz – Region (Tab. 28). Innerhalb von 21 Tagen kommt es zu keiner weiteren Ausbreitung der Schadensregion, die Verluste innerhalb dieser steigen jedoch auf $44,89 \pm 26,80$ % nach 24 Stunden an. Am Tag 21 betragen die maximalen Verluste in dieser Region $46,88 \pm 25,36$ %. Dabei sind vor allem die Zilien der 2. und 3. Reihe der äußeren Haarzellen betroffen. Die Haarzellkörper erscheinen morphologisch intakt. An den inneren Haarzellen finden sich nur in der 0,4 bis 3 kHz – Region Zilienverluste von nur $1,40 \pm 1,30$ % bis $1,06 \pm 1,26$ % (Tab. 28; Abb. 24; Abb. 27).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Beschallungen mit Breitbandrauschen zu einem permanenten signifikanten Hörverlust vor allem in der 1,5 bis 8 kHz – Region führen, sowie zu einem sofortigen signifikanten Verlust der Zilien der äußeren Haarzellen in der 0,4 bis 1,5 kHz – Region, der innerhalb von 24 Stunden progredient ist, dann jedoch bis zum Tag 7 rückläufig und bis zum Tag 21 wieder zunimmt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

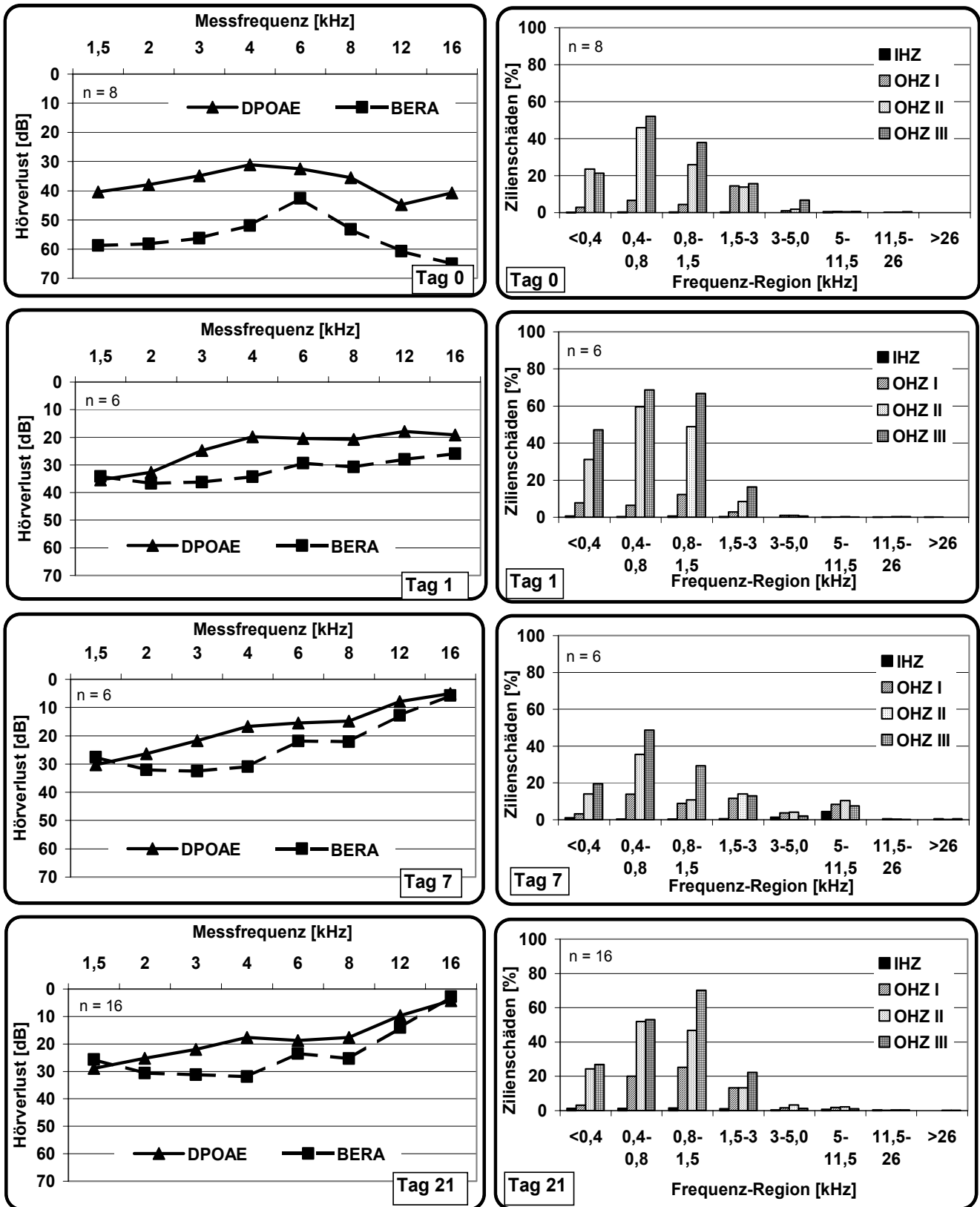


Abb. 27: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste in dB und der Zilienschäden in % aller Tiere am Tag 0 (= 60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen (Legende s. Tab. 28).

3.3.3.5 Rockmusik

In dieser Gruppe werden jeweils beide Ohren der Tiere ausgewertet, da nach den beidohrigen Musik-Schallbelastungen zwischen rechter und linker Seite keine signifikanten Unterschiede bestehen.

f-BERA

Die Hörverluste weisen in allen Frequenzen und zu allen Messzeiten anhand der **f-BERA** eine hochsignifikante Abweichung ($p < 0,001$) gegenüber der Kontrollgruppe auf.

30 min nach der Beschallung beträgt der initiale Hörverlust in den gemessenen Frequenzen 1,5 bis 16 kHz $57,5 \pm 6,1$ dB (MAX) bis $38,3 \pm 6,1$ dB (MIN). Innerhalb der ersten 24 Stunden kommt es in allen Frequenzen zu einer Erholung um $18,5 \pm 5,7$ dB (MAX) bis $8,4 \pm 9,6$ dB (MIN), wobei die stärksten Erholungen unterhalb von 6 kHz auftreten (Tab. 29; Abb. 28). Bis zum 21. Tag kommt es zu einer weiteren Hörverbesserung um $13,9 \pm 6,4$ dB (MAX) bei 1,5 bis 6 kHz und um $6,1 \pm 7,5$ dB (MIN) bei 8 bis 16 kHz. Am 21. Tag verbleibt in allen Frequenzen ein hochsignifikanter permanenter Hörverlust um $42,5 \pm 10,2$ dB (MAX) bis $37,8 \pm 11,7$ dB (MIN) bei 8 bis 16 kHz und um $28,4 \pm 10,1$ dB (MAX) bis $15,9 \pm 9,0$ dB (MIN) bei 3 bis 6 kHz sowie um $7,5 \pm 6,1$ dB und $9,7 \pm 6,7$ dB bei 1,5 bzw. 2 kHz (Tab. 29; Abb. 28).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 29: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Zeit	n								
Tag 0	6	-38,3 ±6,1	-40,0 ±3,2	-46,7 ±6,1	-45,8 ±4,9	-50,0 ±3,2	-57,5 ±6,1	-57,5 ±14,1	-52,5 ±8,2
Tag 1	28	-21,4 ±7,8	-23,6 ±6,9	-28,2 ±6,3	-30,2 ±6,5	-37,3 ±7,5	-43,9 ±8,4	-48,6 ±8,6	-44,1 ±11,0
Tag 2	22	-17,0 ±6,5	-18,2 ±6,3	-23,6 ±6,6	-28,4 ±6,4	-34,3 ±6,6	-40,9 ±10,1	-44,5 ±8,6	-40,5 ±12,4
Tag 3	19	-16,6 ±5,3	-15,6 ±6,6	-23,3 ±7,9	-26,1 ±8,6	-32,2 ±4,8	-41,6 ±5,4	-41,8 ±5,6	-38,7 ±11,6
Tag 5	22	-15,5 ±7,2	-14,8 ±7,0	-22,7 ±8,7	-25,2 ±8,8	-30,9 ±11,0	-39,1 ±11,2	-41,1 ±8,7	-36,6 ±12,4
Tag 7	22	-14,3 ±6,0	-15,5 ±6,5	-21,1 ±8,2	-25,2 ±8,4	-30,9 ±10,0	-38,6 ±11,8	-40,2 ±9,3	-35,0 ±13,7
Tag 21	16	-7,5 ±6,1	-9,7 ±6,7	-15,9 ±9,0	-20,9 ±10,0	-28,4 ±10,1	-37,8 ±11,7	-42,5 ±10,2	-38,8 ±11,9
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tag 0 = 30 min nach der Beschallung mit Musik; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Musik; n = Anzahl der Ohren; p = signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe am Tag 21.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

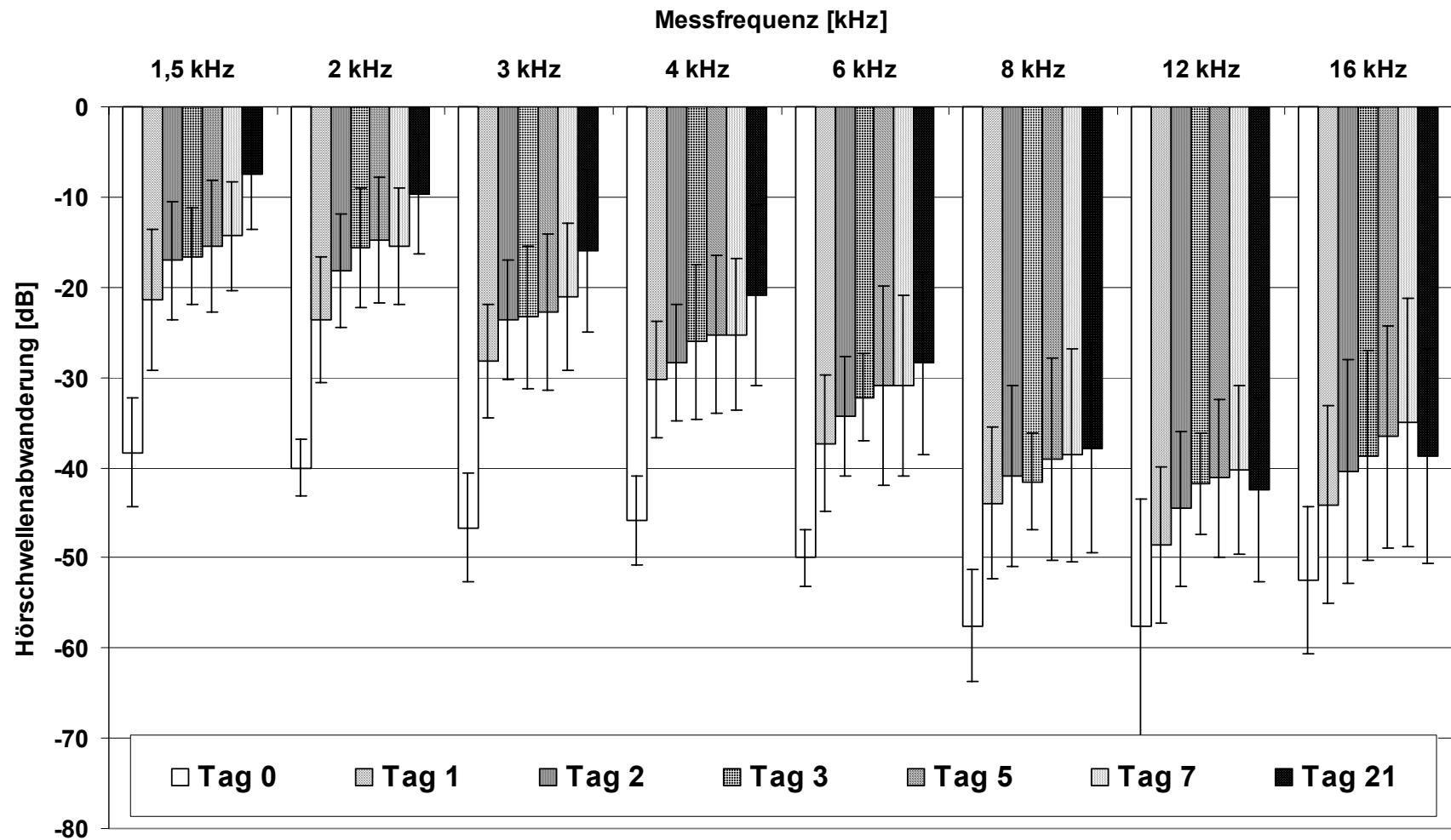


Abb. 28: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB ($MW \pm SD$) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik. Die Hörschwellenabwanderungen sind bei allen Frequenzen zu allen Messzeiten verglichen zur Kontrollgruppe hochsignifikant ($p < 0,001$).

DPOAEs

Da sich DPOAE-Messungen mit dem verwendeten System nur bis zu einem Pegel von $L_2 = 60$ dB SPL durchführen lassen, wird bei nicht auslösbaren Emissionen eine virtuelle Hörschwelle von 61 dB für die Berechnungen der Hörschwellenabwanderungen verwendet.

Nach den Beschallungen ergibt sich in allen Frequenzen und zu allen Messzeiten eine signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe (Tab. 30).

Der mit der DPOAE-Wachstumsfunktion gemessene initiale Hörverlust beträgt 30 min nach der Schallbelastung in den Frequenzen 1,5 bis 16 kHz $46,0 \pm 6,3$ dB (MAX) bis $28,7 \pm 2,0$ dB (MIN). Bei den Frequenzen 1,5 bis 3 kHz kommt es innerhalb des ersten Tages zu einer Hörverbesserung um $23,2 \pm 5,8$ dB (MAX) bis $17,9 \pm 6,2$ dB (MIN), bei den Frequenzen 4 bis 16 kHz beträgt die Hörverbesserung $10,2 \pm 4,9$ dB (MAX) bis $3,9 \pm 5,1$ dB (MIN). Danach verbessern sich die Hörschwellen bis zum 21. Tag nur noch um $9,2 \pm 7,7$ dB (MAX) bis $1,1 \pm 4,3$ dB (MIN) (Tab. 30; Abb. 29). Nach drei Wochen verbleibt ein signifikanter permanenter Hörverlust um $13,9 \pm 8,5$ dB (MAX) bis $7,9 \pm 6,8$ dB (MIN) bei 1,5 bis 4 kHz und um $38,1 \pm 12,0$ dB (MAX) bis $25,1 \pm 9,8$ dB (MIN) bei 6 bis 16 kHz (Tab. 30; Abb. 29).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 30: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Zeit	n								
Tag 0	6	-38,0 ±3,2 k.E. = 4	-35,8 ±5,6 k.E. = 5	-33,7 ±4,0 k.E. = 1	-28,7 ±2,0	-35,5 ±3,9 k.E. = 5	-38,8 ±2,0 k.E. = 6	-46,0 ±6,3 k.E. = 5	-38,7 ±9,0 k.E. = 5
Tag 1	28	-14,8 ±6,7 k.E. = 2	-17,6 ±9,1 k.E. = 4	-15,8 ±9,5	-18,5 ±7,3	-26,2 ±10,5 k.E. = 9	-32,0 ±9,4 k.E. = 10	-41,7 ±10,1 k.E. = 18	-34,8 ±12,0 k.E. = 18
Tag 2	22	-12,9 ±7,1 k.E. = 2	-12,4 ±8,9	-13,0 ±8,6	-16,8 ±8,4	-26,2 ±10,0 k.E. = 7	-33,6 ±9,8 k.E. = 11	-41,5 ±8,9 k.E. = 10	-32,1 ±13,0 k.E. = 12
Tag 3	22	-10,6 ±6,2	-12,5 ±9,0	-12,7 ±7,8	-16,0 ±7,7	-26,2 ±10,2 k.E. = 5	-31,3 ±11,0 k.E. = 10	-40,5 ±10,2 k.E. = 13	-31,5 ±12,9 k.E. = 12
Tag 5	22	-8,5 ±4,4	-10,1 ±6,6	-11,3 ±8,2	-13,1 ±8,3	-25,3 ±11,8 k.E. = 8	-29,5 ±11,4 k.E. = 9	-39,5 ±10,2 k.E. = 10	-30,3 ±13,0 k.E. = 12
Tag 7	22	-8,9 ±4,0	-10,5 ±6,4	-11,9 ±8,2	-14,2 ±7,3	-23,2 ±11,3 k.E. = 5	-29,2 ±11,8 k.E. = 9	-38,8 ±11,1 k.E. = 11	-29,6 ±14,4 k.E. = 11
Tag 21	16	-7,9 ±6,8	-8,4 ±8,0	-9,1 ±8,4	-13,9 ±8,5	-25,1 ±9,8 k.E. = 2	-29,4 ±11,6 k.E. = 3	-38,1 ±12,0 k.E. = 10	-30,3 ±14,7 k.E. = 9
p		0,015	0,004	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Tag 0 = 30 min nach der Beschallung mit Musik; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Musik; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p = signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe am Tag 21.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

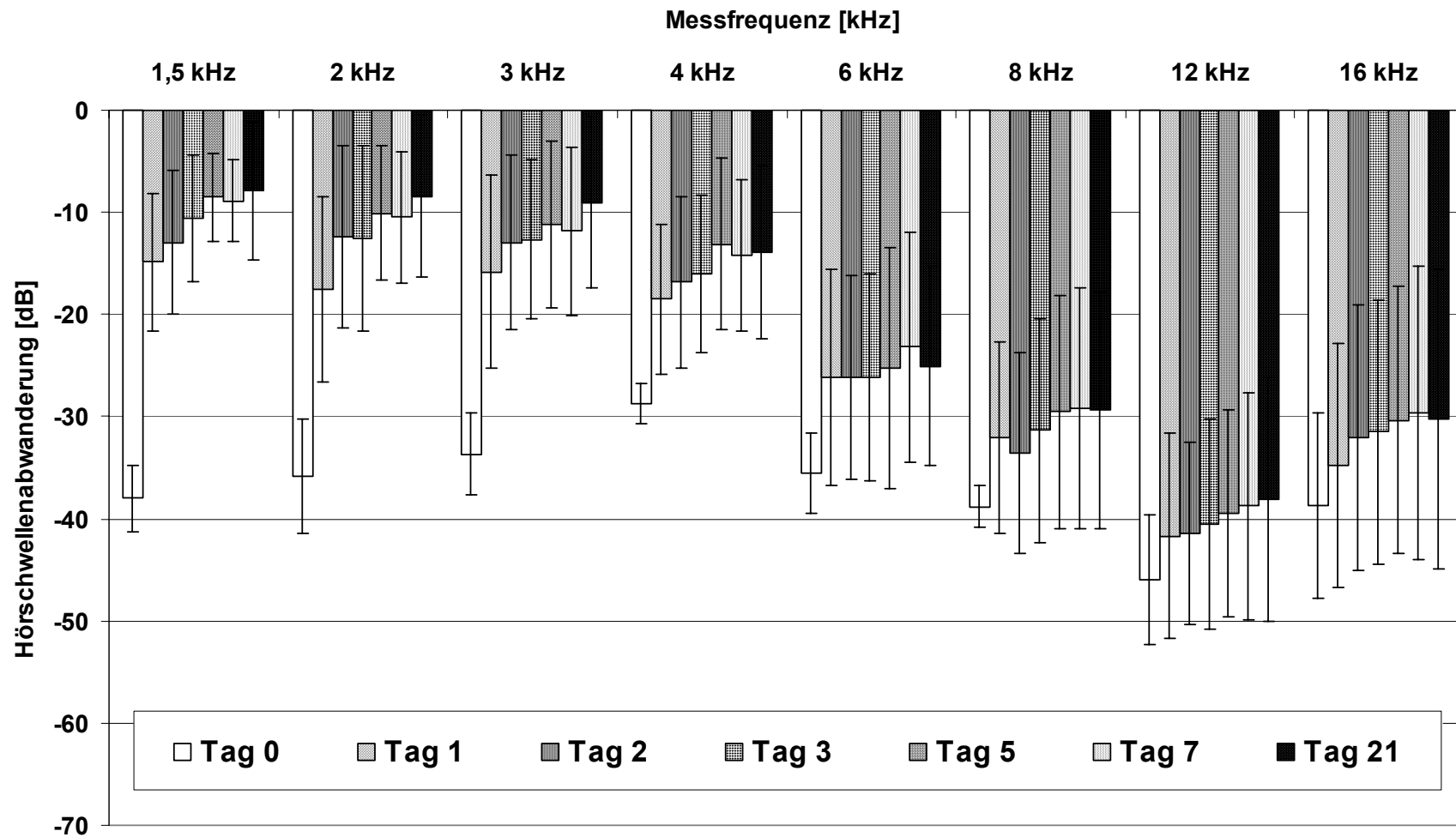


Abb. 29: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB ($MW \pm SD$) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik. Die Hörschwellenabwanderungen sind bei allen Frequenzen zu allen Messzeiten verglichen zur Kontrollgruppe signifikant ($p < 0,001$ bis $p = 0,015$).

Die Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion kann aufgrund nicht auslösbarer Emissionen in den hohen Frequenzen nur bei 40 % der beschallten Ohren ermittelt werden. Eine statistische Auswertung ist deshalb nicht möglich; die angegebenen Mittelwerte und Standardabweichungen beziehen sich nur auf die Daten, bei denen eine Wachstumsfunktion registriert werden konnte.

30 min nach der Beschallung mit Musik ist bei den Frequenzen 1,5, 6 und 8 kHz keine Steigung ermittelbar. In den übrigen gemessenen Frequenzen betragen die Steigungsverhältnisse 2,29 bis 32,0. Am 21. Tag verbleibt in allen Frequenzen von 1,5 bis 16 kHz eine Steigungsanstieg der DPOAE-Wachstumsfunktion um $1,22 \pm 0,23$ (MIN) bis $10,48 \pm 13,45$ (MAX). Besonders ausgeprägt ist diese zunehmende Linearisierung im Bereich von 12 kHz mit einem Anstieg der Steigung auf über das 10-fache des Ausgangswertes (Tab. 31).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 31: Durchschnittliche Veränderung der Steigungsverhältnisse der DPOAE-Wachstumsfunktion (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

Messfrequenz		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Zeit	n								
Tag 0	6	- k.S. = 4	3,45 - k.S. = 5	7,00 ±1,25 k.S. = 1	4,78 ±0,94	- k.S. = 5	- k.S. = 6	32,00 - k.S. = 5	2,29 - k.S. = 5
Tag 1	28	1,67 ±0,41 k.S. = 2	1,72 ±0,62 k.S. = 4	2,23 ±1,38	2,37 ±0,94	2,12 ±1,32 k.S. = 9	2,77 ±1,39 k.S. = 10	9,47 ±7,25 k.S. = 18	3,45 ±2,03 k.S. = 18
Tag 2	22	1,54 ±0,35 k.S. = 2	1,39 ±0,29	1,98 ±1,21	2,15 ±0,96	2,19 ±1,07 k.S. = 7	2,95 ±1,73 k.S. = 11	4,37 ±1,91 k.S. = 10	3,58 ±1,48 k.S. = 12
Tag 3	22	1,44 ±0,26	1,35 ±0,23	1,92 ±1,23	2,03 ±0,91	2,49 ±1,44 k.S. = 5	2,87 ±1,47 k.S. = 10	7,00 ±5,25 k.S. = 13	2,85 ±1,08 k.S. = 12
Tag 5	22	1,46 ±0,28	1,37 ±0,29	1,78 ±0,87	1,88 ±0,91	1,70 ±0,61 k.S. = 8	2,78 ±1,34 k.S. = 9	8,58 ±6,88 k.S. = 10	2,75 ±1,22 k.S. = 12
Tag 7	22	1,33 ±0,26	1,31 ±0,33	1,82 ±0,95	1,85 ±0,81	1,59 ±0,46 k.S. = 5	2,23 ±0,92 k.S. = 9	8,03 ±5,87 k.S. = 11	2,28 ±0,69 k.S. = 11
Tag 21	16	1,22 ±0,23	1,31 ±0,28	1,40 ±0,33	1,93 ±0,85	1,84 ±0,52 k.S. = 2	2,97 ±1,80 k.S. = 3	10,48 ±13,45 k.S. = 10	2,11 ±0,70 k.S. = 9

Tag 0 = 30 min nach der Beschallung mit Musik; Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Musik; n = Anzahl der Ohren; k.S. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Steigung ermittelbar war.

Zytokochleogramme

Am Tag 0 (60 min nach der Rockmusik-Schallbelastung) ergeben sich in keiner kochleären Region signifikante Unterschiede zur Kontrollgruppe. Die Haarzellen erscheinen morphologisch vollständig intakt. Am 1. Tag nach der Beschallung werden in der 3. Reihe der äußeren Haarzellen Zellverluste um $18,84 \pm 23,13$ % beobachtet, jedoch nur in der 0,8 bis 1,5 kHz - Region ($p = 0,002$). Ansonsten finden sich keine signifikanten Zellschäden. Am 7. Tag finden sich signifikante Verluste der äußeren Haarzellen ebenfalls in der 3. Reihe um $15,06 \pm 14,64$ % in der 0,8 bis 1,5 kHz bis Region ($p = 0,008$) und um $1,04 \pm 1,14$ % bis $1,71 \pm 1,33$ % in der 3 bis 5 kHz – Region ($p = 0,017$). Nach 21 Tagen betragen die permanenten OHZ-Verluste $5,80 \pm 8,20$ % (MAX) bis $3,08 \pm 3,96$ % (MIN) in der 0,8 bis 1,5 kHz – Region ($p < 0,001$), $2,30 \pm 2,75$ % (MAX) bis $0,76 \pm 0,97$ % (MIN) in der 1,5 bis 3 kHz – Region ($p = 0,007$) und $1,70 \pm 2,12$ % (MAX) bis $0,63 \pm 0,53$ % (MIN) in der 3 bis 5 kHz – Region ($p = 0,006$) (Tab. 32; Abb. 30).

In der Reihe der inneren Haarzellen ist kein Unterschied zur Kontrollgruppe feststellbar (Tab. 32).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 32: Durchschnittliche Haarzellverluste in % (MW ± SD) am Tag 0 (60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

Frequenzbereich		>26kHz	11,5-26kHz	5,0-11,5kHz	3,0-5,0kHz	1,5-3kHz	0,8-1,5kHz	0,4-0,8kHz	<0,4kHz	
Zeit	n									
Tag 0	6	OHZ I	0,00 ±0,00	0,04 ±0,11	0,05 ±0,11	0,33 ±0,41	0,19 ±0,43	0,16 ±0,35	0,08 ±0,17	0,00 ±0,00
	6	OHZ II	0,00 ±0,00	0,11 ±0,13	0,23 ±0,44	0,51 ±0,55	1,13 ±1,30	1,18 ±0,96	1,20 ±1,33	0,31 ±0,37
	6	OHZ III	0,07 ±0,15	0,14 ±0,16	0,28 ±0,42	0,53 ±0,43	3,12 ±4,74	7,09 ±5,14	4,13 ±4,56	1,03 ±0,76
	6	OHZ I-III	0,02 ±0,05	0,10 ±0,09	0,18 ±0,31	0,45 ±0,35	1,24 ±1,59	2,81 ±1,91	1,80 ±1,87	0,44 ±0,32
	6	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Tag 1	6	OHZ I	0,05 ±0,13	0,19 ±0,28	0,28 ±0,45	0,19 ±0,18	0,51 ±0,67	0,73 ±0,35	0,40 ±0,41	0,13 ±0,30
	6	OHZ II	0,00 ±0,00	0,06 ±0,15	0,28 ±0,23	0,73 ±0,48	0,59 ±0,81	2,28 ±3,39	8,04 ±8,14	0,56 ±0,53
	6	OHZ III	0,00 ±0,00	0,24 ±0,59	0,34 ±0,20	0,67 ±0,72	1,40 ±2,00	18,84 ±23,13	27,08 ±29,21	1,82 ±2,21
	6	OHZ I-III	0,02 ±0,04	0,16 ±0,33	0,30 ±0,17	0,53 ±0,37	0,83 ±1,10	7,28 ±8,88	11,84 ±12,24	0,84 ±0,88
	6	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	0,002	n.s.	n.s.
Tag 7	6	OHZ I	0,00 ±0,00	0,09 ±0,10	0,42 ±0,47	1,04 ±1,14	0,68 ±0,80	0,51 ±0,59	0,07 ±0,18	0,90 ±0,77
	6	OHZ II	0,12 ±0,30	0,10 ±0,15	0,81 ±1,34	1,71 ±1,33	0,90 ±0,40	2,16 ±1,34	0,30 ±0,51	1,42 ±1,47
	6	OHZ III	0,12 ±0,29	0,15 ±0,25	0,41 ±0,64	1,43 ±1,39	0,75 ±0,68	15,06 ±14,64	0,91 ±1,54	1,37 ±1,59
	6	OHZ I-III	0,08 ±0,12	0,11 ±0,10	0,55 ±0,80	1,39 ±1,08	0,78 ±0,48	5,91 ±5,05	0,43 ±0,67	1,23 ±1,14
	6	p	n.s.	n.s.	n.s.	0,017	n.s.	0,008	n.s.	n.s.
Tag 21	16	OHZ I	0,00 ±0,00	1,00 ±3,30	0,57 ±0,66	0,63 ±0,53	0,76 ±0,97	3,08 ±3,96	1,61 ±2,12	0,42 ±0,57
	16	OHZ II	0,10 ±0,25	0,32 ±0,49	0,97 ±1,08	0,84 ±0,83	2,30 ±2,75	4,94 ±4,84	2,77 ±2,76	0,58 ±0,69
	16	OHZ III	0,08 ±0,22	0,25 ±0,41	0,97 ±1,24	1,70 ±2,12	1,94 ±2,09	5,80 ±8,20	4,39 ±4,41	1,41 ±1,57
	16	OHZ I-III	0,06 ±0,15	0,52 ±1,22	0,84 ±0,78	1,06 ±0,97	1,67 ±1,70	4,61 ±4,53	2,92 ±2,77	0,83 ±0,73
	16	p	n.s.	n.s.	n.s.	0,006	0,007	< 0,001	n.s.	n.s.
Tag 0	6	IHZ	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,34 ±0,76	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
Tag 1	6	IHZ	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,06 ±0,15	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,28 ±0,62
Tag 7	6	IHZ	0,00 ±0,00	0,13 ±0,21	0,00 ±0,00	0,51 ±1,25	0,07 ±0,18	0,26 ±0,62	0,00 ±0,00	0,14 ±0,29
Tag 21	16	IHZ	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00	0,03 ±0,13	0,08 ±0,30	0,10 ±0,28	0,11 ±0,30	0,00 ±0,00	0,00 ±0,00
	16	p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tag 0 = 60 min nach der Beschallung mit Musik; Tag 1 – 21 = 1.- 21. Tag nach der Beschallung mit Musik; OHZ I = 1. (innerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ II = 2. (mittlere) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ III = 3. (äußerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ I-III = alle äußeren Haarzellen; IHZ = Reihe der inneren Haarzellen; n = Anzahl der Ohren; p = signifikante Abweichung gegenüber der Kontrollgruppe.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

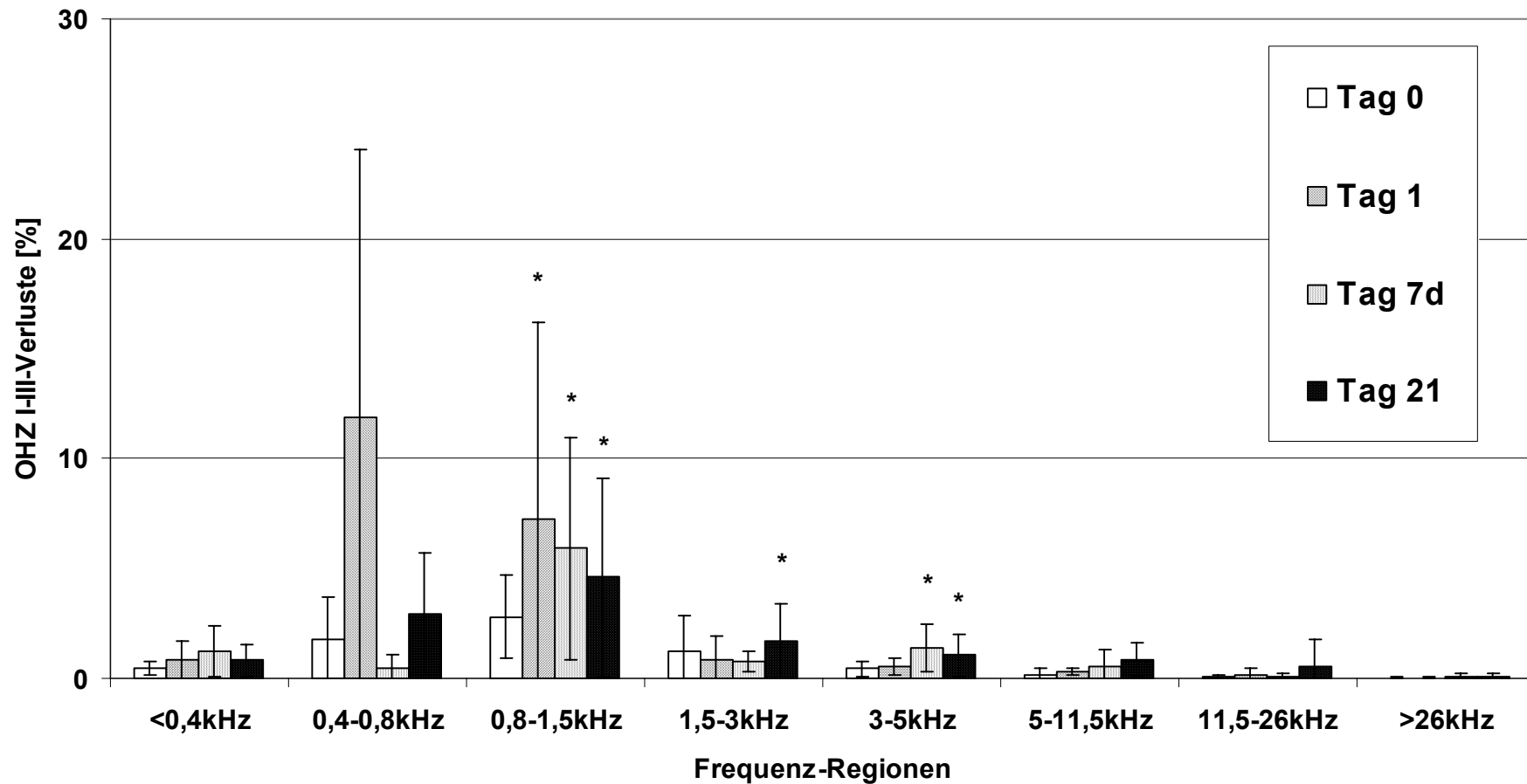
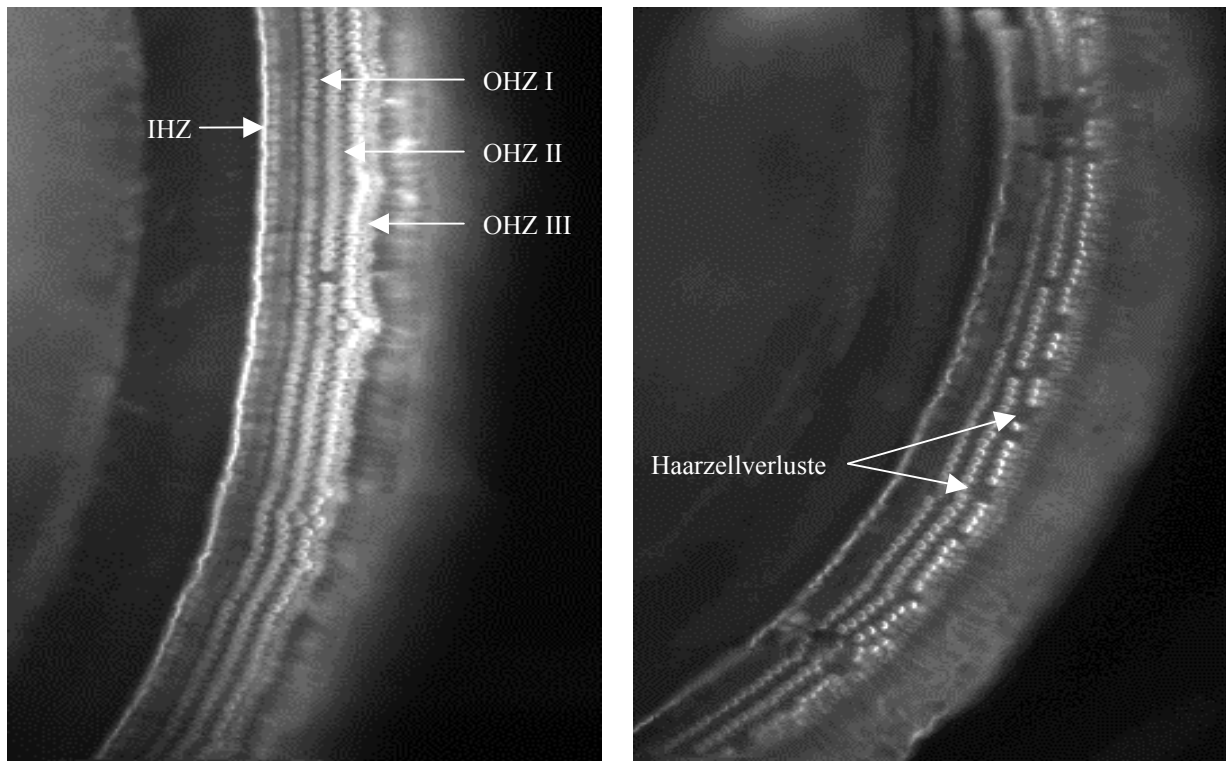


Abb. 30: Verlust der äußeren Haarzellen aller drei Reihen (OHZ I-III) in % (MW ± SD) am Tag 0 (= 60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik in den angegebenen kochleären Frequenz-Regionen, * signifikante Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe $p < 0,05$ (siehe Tab. 32)



OHZ I = 1. (innerste) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ II = 2. (mittlere) Reihe der äußeren Haarzellen; OHZ III = 3. (äußerste) Reihe der äußeren Haarzellen; IHZ = Reihe der inneren Haarzellen

Abb. 31: Vergleich der Zytokochleogramme von einem Tier der Kontrollgruppe (links) und einem Tier, das mit Rockmusik beschallt wurde (rechts)

Das Tier, das mit Rockmusik beschallt wurde, wurde als Beispiel gewählt, weil es verglichen mit den anderen Tieren dieser Gruppe relativ ausgeprägte äußere Haarzellverluste zeigt. In den meisten Fällen findet sich jedoch kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe. Bei dem Kontrolltier fehlt nur eine äußere Haarzelle in der 2. Reihe.

Vergleich der Hörverluste mit den Haarzellverlusten

In Abb. 32 werden zum direkten Vergleich von f-BERA, DPOAE und Zytokochleogrammen die Mittelwerte der Hörverluste den Mittelwerten der Haarzellverluste derselben Tiere gegenübergestellt. In die Hörverlust-Werte gehen hierbei nur Tiere mit ein, bei denen direkt im Anschluss an die Hörprüfung ein Kochleogramm angefertigt wurde.

Die mit der f-BERA gemessenen Hörverluste sind für alle Frequenzen mit Ausnahme bei 12 kHz bis zum 7. Tag größer als die mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten Werte. Dieser Unterschied ist direkt nach der Schallbelastung am deutlichsten ausgeprägt, was an der mit den DPOAEs maximal erfassbaren Hörschwelle von 60 dB liegen könnte. Nach drei Wochen stimmen BERA- und DPOAE-Werte weitgehend überein. Am Tag 21 beträgt der mit der f-BERA gemessene maximale Hörverlust $42,5 \pm 10,2$ dB, der mit der DPOAE-Wachstumsfunktion errechnete größte Hörverlust beträgt $38,1 \pm 12,0$ dB im Frequenzbereich von 8 bis 16 kHz.

Trotz des ausgeprägten Hörverlustes sind die Haarzellen morphologisch fast vollständig intakt. Haarzelllücken sind nur in sehr geringem Umfang zu beobachten. Diese sind auf die tiefen Frequenzbereiche bis maximal 5 kHz beschränkt. In den hohen Frequenzen, in denen die Hörverluste auftreten, sind im Vergleich zur Kontrollgruppe keine vermehrten OHZ-Verluste vorhanden. Zwischen Hörverlusten und Haarzellverlusten besteht kein Zusammenhang (Abb. 32).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

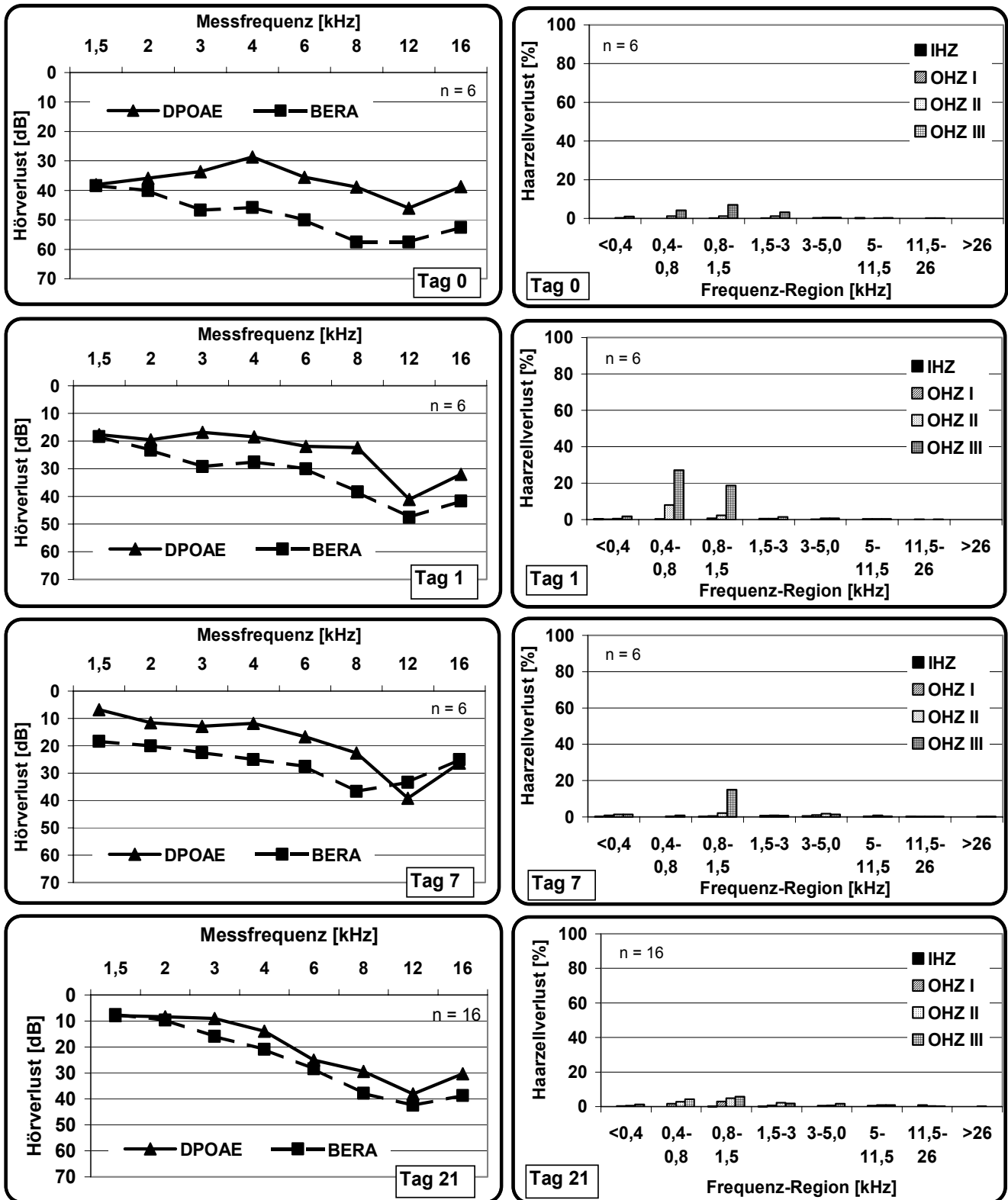


Abb. 32: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste in dB und der Haarzellverluste in % derselben Tiere nach Freifeldbeschallung mit Rockmusik (Legende s. Tab. 32). Die Daten der Hörmessungen beziehen sich auf die Tiere, bei denen direkt im Anschluss ein Zytokochleogramm angefertigt wurde.

Zusammenfassung

Schallbelastungen mit Musik führen zu signifikanten Hörverlusten in allen Frequenzen und zu allen Messzeiten (Abb. 33). Initial beträgt der mit der f-BERA gemessene Hörverlust in allen Frequenzen $57,5 \pm 6,1$ dB (MAX) bis $38,3 \pm 6,1$ dB (MIN), der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörverlust $46,0 \pm 6,3$ dB (MAX) bis $28,7 \pm 2,0$ dB (MIN). In den ersten 24 Stunden findet eine partielle Erholung statt. Innerhalb der nächsten drei Wochen kommt es nur noch zu geringen Hörverbesserungen (Tab. 29; Tab. 30; Abb. 33). Nach 21 Tagen verbleibt in allen gemessenen Frequenzen ein permanenter Hörverlust von $42,5 \pm 10,2$ dB (MAX) bis $28,4 \pm 10,1$ dB bei 6 bis 16 kHz und von $20,9 \pm 10,0$ dB (MAX) bis $7,5 \pm 6,1$ dB (MIN) bei 1,5 bis 4 kHz (f-BERA). Der mit der DPOAE-Wachstumsfunktion errechnete Hörverlust beträgt am Tag 21 $38,1 \pm 12,0$ dB (MAX) bis $25,1 \pm 9,8$ dB (MIN) bei 6 bis 16 kHz und $13,9 \pm 8,5$ dB (MAX) bis $7,9 \pm 6,8$ dB (MIN) bei 1,5 bis 4 kHz. Der maximale Hörverlust liegt mit beiden Messsystemen bei 12 kHz.

Im Zytokochleogramm zeigen sich 60 min nach der Beschallung mit Musik keine Haarzellschäden. Nach 21 Tagen betragen die Verluste in der 0,8 bis 5 kHz – Region $1,06 \pm 0,97$ % bis $4,61 \pm 4,53$ %. In den anderen Frequenz-Regionen sind keine Haarzellschäden zu beobachten (Tab. 32; Abb. 30; Abb. 33)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Rockmusik-Beschallung zu einem permanenten signifikanten Hörverlust vor allem in der 6 bis 16 kHz – Region führen, wobei in diesen Regionen keine fluoreszenzmikroskopisch erkennbaren Schäden an den Haarzellen zu erkennen sind.

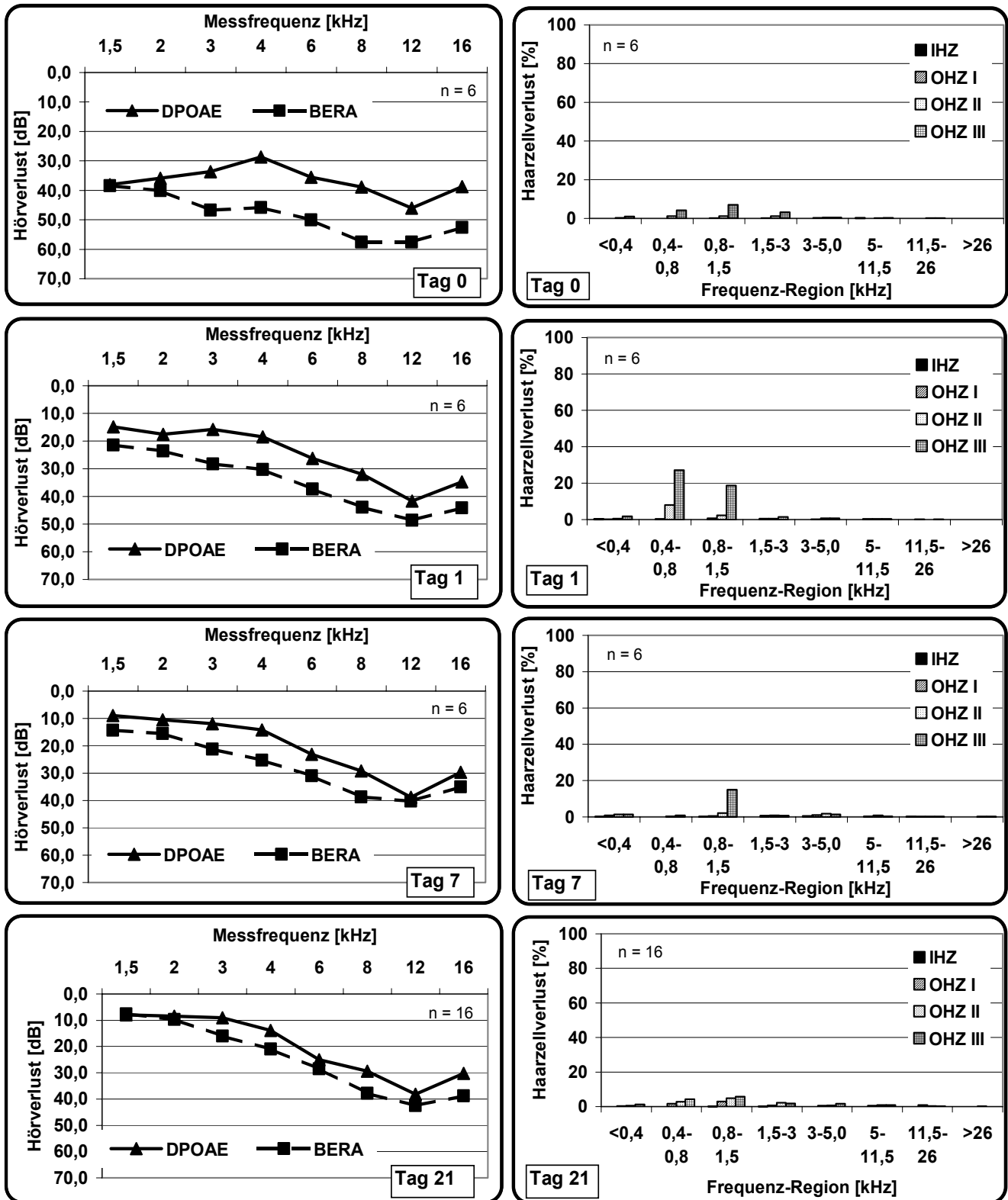


Abb. 33: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste in dB und der Haarzellverluste in % aller Tiere am Tag 0 (= 60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik (Legende s. Tab. 32).

3.3.3.6 Frequenzanalyse

Die Frequenzanalyse liefert - über die Dauer des Breitbandrauschens (1:12 min) bzw. über die Länge der Musik-CD (76:28 min) gemittelt - die spektrale Verteilung des Schalldruckpegels im Bereich zwischen 50 Hz und 20 kHz. Der Schalldruckpegel beträgt beim Breitbandrauschen 115 dB(A) und bei der Rockmusik 106 dB(A). Der Pegel von 0 dB entspricht dem maximalen Pegel, der beim Breitbandrauschen bei 350 Hz liegt und zu höheren Frequenzen kontinuierlich abnimmt. Bei der Rockmusik ergibt sich das entsprechende Maximum bei einer Frequenz von etwa 100 Hz. Die Pegel der anderen Frequenzen werden als relative Pegel im Vergleich zum maximalen Pegel angegeben. Beim Breitbandrauschen beträgt der Abfall des Pegels zwischen 2 und 16 kHz $18,13 \pm 2,99$ dB /Oktave, im Gegensatz zur Rockmusik, die einen geringeren Abfall von nur 3,63 dB (2 kHz bis 4 kHz), 10,72 dB (4 kHz bis 8 kHz) und 13,83 dB (8 kHz bis 16 kHz) aufweist. Beim Vergleich vom Breitbandrauschen mit der Rockmusik wird ersichtlich, dass bis zu einer Frequenz von 4,3 kHz der Anteil des Breitbandrauschens mit bis zu 19,34 dB höherem Pegel auftritt, während die Rockmusik im Bereich über 4,3 kHz bis zu 15,07 dB höhere Pegel aufweist (Abb. 34).

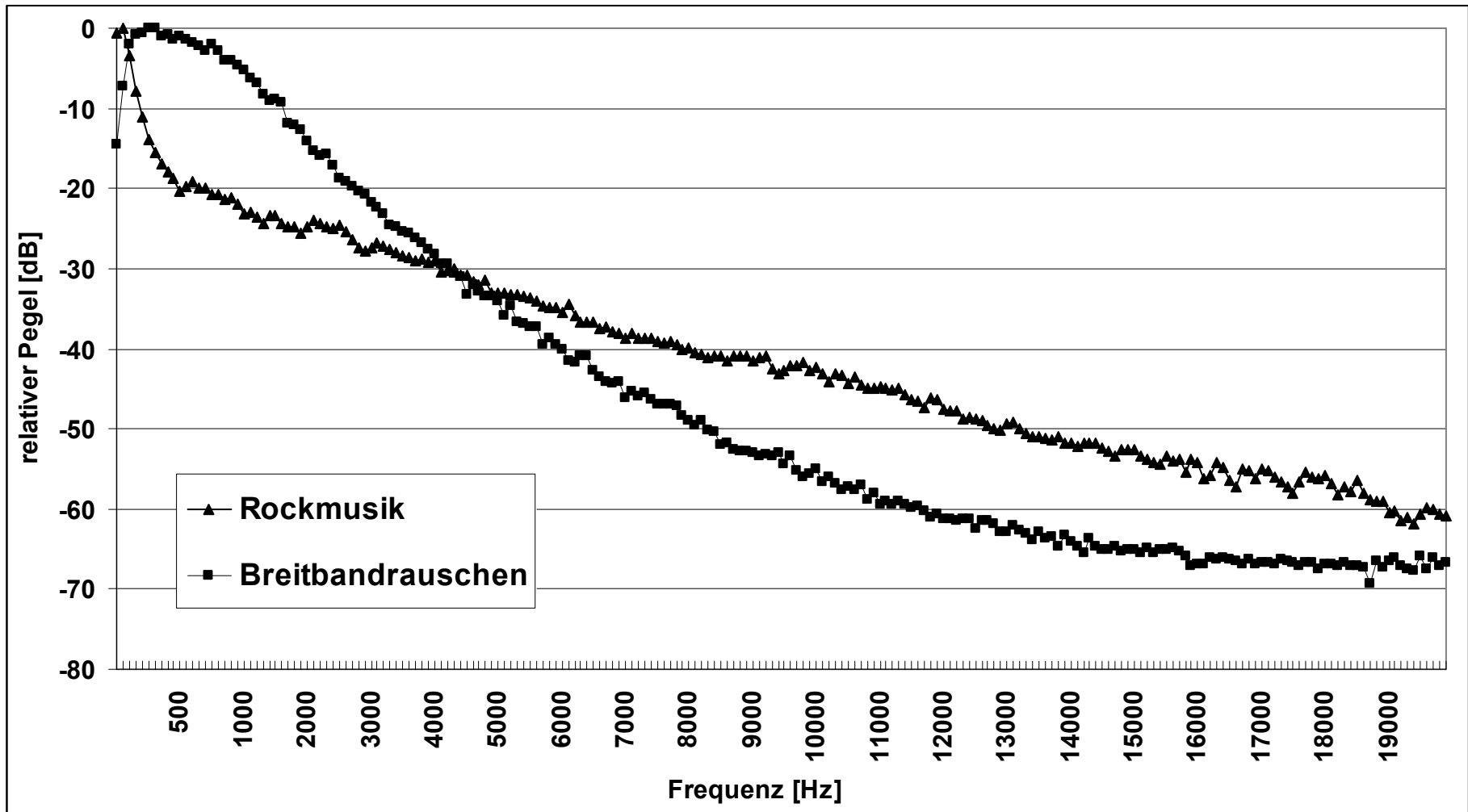


Abb. 34: Ergebnis der Frequenzanalyse von Breitbandrauschen und Rockmusik

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen von Schallbelastungen durch Freizeitlärm auf das Hörvermögen beim Meerschweinchen getestet. Zur Verbesserung der Hörschwellenberechnung anhand der Wachstumsfunktionen der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) wurde zunächst eine Pegelschere für Meerschweinchen etabliert.

Mit den anhand der optimierten DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten Hörschwellen sowie der Hörschwellenmessungen mit den frequenzspezifischen auditorischen Hirnstammpotentialen (f-BERA) wurden die Auswirkungen von Schallbelastungen auf das Innenohr untersucht. Es wurden Knalltraumata mit einer Kinderspielzeugpistole (163 bis 188 dB SPL p.e.; 8 Schüsse in 90° - Winkel zum linken Ohr; 1 Schuss/ min) sowie Freifeldbeschallungen mit Breitbandrauschen (115 dB(A); je 2,5 Stunden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) und mit Rockmusik (106 dB(A); je 2,5 Stunden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen) untersucht. Die Hörschwellenabwanderungen wurden am Tag 0 (= 30 min nach der letzten Schallbelastung) sowie an den Tagen 1, 2, 3, 5, 7 und 21 nach der Schallbelastung in den Frequenzen 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz bestimmt. Der Hörverlust wurde dabei als die Differenz zwischen dem Ausgangswert der Hörschwelle und dem gemessenen Wert nach der Schallbelastung definiert.

Zusätzlich wurden an den Tagen 0 (= 60 min nach der Schallbelastung), 1, 7 und 21 Zytokochleogramme angefertigt, mit denen die Zilienverluste und die Haarzellverluste im Innenohr quantifiziert werden konnten.

Eine nicht schallbelastete Gruppe, bei der ebenfalls die Hörschwellen bestimmt und Zytokochleogramme angefertigt wurden, diente als Kontrolle.

4.1 Methodik

Zur Ermittlung der **Pegelschere für die Messungen der Distorsionsprodukte der otoakustischen Emissionen (DPOAEs)** beim Meerschweinchen wurde in der vorliegenden Arbeit an 24 Ohren 96 verschiedene L1-L2-Kombinationen bei 7 verschiedenen Frequenzen getestet (Tab. 1). Dabei wurden jeweils die L1-Werte ermittelt, die bei vorgegebenem L2 zu einem lokalen Emissionsmaximum führten. Die lineare Regressionsanalyse führte zu der Gleichung $L1 = 0,4642 \cdot L2 + 40,913 \text{ dB SPL}$. Es konnte gezeigt werden, dass zur Auslösung maximal großer Emissionspegel die Wahl der Primärtonpegel von entscheidender Bedeutung ist. Mit abnehmenden Primärtonpegeln wurde eine Zunahme der Primärtonpegelseparation $L1 - L2$ notwendig, um maximale DPOAE-Amplituden zu erzielen. Diese Divergenz der Primärtonpegel bei optimierter PegelEinstellung wird nach JANSSEN (1996) Pegelschere genannt.

Diese beim Meerschweinchen erhobenen Befunde stimmen mit Daten, die in anderen Studien an anderen Spezies erhoben wurden, überein. Messungen am Menschen sowie an Kaninchen und Wüstenrennmäusen zeigten, dass mit einem Divergieren der Primärtonpegel höhere Amplituden der Emissionen erzielt werden können (GASKILL und BROWN, 1990; HAUSER und PROBST, 1991; MILLS und RUBEL, 1994; WHITEHEAD et al., 1995a, b; KUMMER et al., 2000). Untersuchungen am Meerschweinchen wurden bislang nur von BROWN und GASKILL (1990) durchgeführt, die ein Pegelverhältnis von $L1/L2 = 50 \text{ dB SPL} / 35 \text{ dB SPL}$ als optimal beschrieben.

Die Ursache dieser Pegelseparation dürfte in dem Verhalten der Basilarmembran liegen, wie sie aus Vibrationsmessungen der Basilarmembran bekannt ist (JOHNSTONE et al., 1986; RUGGERO et al., 1997). In der Nähe der charakteristischen Frequenz (CF), die f_2 entspricht, zeigt sich ein hochkompressives nichtlineares Wachstum. Wird mit niedrigeren Frequenzen beschallt, sinkt am Ort von CF das nichtlineare Wachstum progressiv und geht 0,4 bis 0,5 Oktaven unterhalb von CF in ein lineares Wachstum über (RUGGERO et al., 1997). Mit steigender Intensität sinkt die Schärfe der Frequenzabstimmung, d.h. die Wanderwelle weitet sich basalwärts auf und wird dadurch breiter. Bei höheren Intensitäten wird somit der Unterschied zwischen den Antworten auf die beiden Primärtöne am Ort f_2 geringer. JOHNSTONE et al. (1986) fanden heraus, dass zwischen 20 und 60 dB das Wachstum von f_1 etwa doppelt so groß ist wie das von f_2 und dass bei ca. 60 dB beide Antworten annähernd gleich sind. Um am Ort der Emission gleiche Antworten auf die beiden Stimuli zu erzielen sind somit höhere Primärtonpegel L1 und ein Divergieren von $L1 - L2$ mit abnehmender Lautstärke notwendig.

Wie bei der Pegelschere des Menschen (KUMMER et al., 2000) konnten auch in der vorliegenden Untersuchung keine großen Unterschiede der Reizparadigma zwischen den einzelnen Frequenzen festgestellt werden (siehe Abb. 10). Deshalb ist es möglich, beim Meerschweinchen eine Pegelschere über alle Frequenzen zu benutzen. Bei der Messung innerhalb nur eines Frequenzbereiches führt jedoch die Benutzung der frequenzspezifischen Gleichung zu höheren Emissionen. Dies steht in Übereinstimmung mit Daten von Wüstenrennmäusen, bei denen die Autoren nahe legen, spezifische Paradigma für jede Frequenz zu verwenden (PIBAL et al., 2000). Bei der Wüstenrennmaus wird zusätzlich die Abhängigkeit der Pegelschere von dem Frequenzverhältnis f_2/f_1 beschrieben. Eine Änderung des Frequenzverhältnisses f_2/f_1 ist jedoch nur in begrenztem Umfang möglich, da bei $f_2/f_1 < 1,1$ die Tektorialmembran wie ein Filter wirkt und somit keine Distorsionsprodukte mehr auslösbar sind (BROWN et al., 1992). Im Einklang mit dem Frequenzverhältnis des Menschen (KUMMER et al., 2000) wurde in der vorliegenden Arbeit das Frequenzverhältnis 1,2 gewählt.

Die Gleichung des Meerschweinchens ($L_1 = 0,4642 \cdot L_2 + 40,913$ dB SPL) ist der beim Menschen ($L_1 = 0,4 \cdot L_2 + 39$ dB SPL) eingesetzten Pegelschere sehr ähnlich. Beim Vergleich der Geradensteigungen fällt auf, dass die Steigung der L_{1opt} -Gleichung des Meerschweinchens (0,4642) ebenso wie die der Wüstenrennmäuse (0,504-0,786) höher ist als die des Menschen (0,4). Diese quantitativen Unterschiede könnten auf der größeren Aufweitung der Basilarmembran des Meerschweinchens bei Vibration und der folglich entstehenden breiteren Wanderwellenmaxima beruhen (BROWN und GASKILL, 1990).

Die Optimierung der DPOAE-Messung macht es möglich, den Signal-Rausch-Abstand (SNR) zu erhöhen und somit die Wachstumsfunktionen über einen weiten Dynamikbereich registrieren zu können. Besonders wichtig ist diese Optimierung der Reizparameter für Messungen bei geschädigten äußeren Haarzellen, wie z.B. nach Lärmtraumata. WHITEHEAD et al. (1995a) konnten zeigen, dass mit optimierten L_1 - L_2 -Kombinationen die Amplitudenreduktionen nach Lärmtrauma maximal ausgeprägt sind. Somit tragen optimierte Pegelinstellungen nicht nur zur Erhöhung der Emissionsamplitude bei, sondern bewirken auch eine größtmögliche Sensitivität der DPOAE-Messung.

Die **DPOAE-Wachstumsfunktionen** wurden mit der ermittelten Pegelschere für Meerschweinchen in den Frequenzen 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz zwischen $L_2 = 60$ bis 15 dB SPL registriert. Bei wiederholten Messungen der DPOAE-Wachstumsfunktion zeigte sich, dass sowohl bei gleichem als auch bei unterschiedlichem Sondensitz eine gute Reproduzierbarkeit der Messung gegeben war. Die kleinen Unterschiede der Emissionspegel bei unterschiedlichem

Sondensitz zeigen, dass für einheitliche Messungen eine gute Kalibrierung notwendig ist. Nahe der Hörschwelle traten größere Standardabweichungen auf als bei höheren Primärtonpegeln, was auf den kleinen Signal-Rausch-Abstand (nahe 6 dB) zurückzuführen ist (HULIN, 2000). Zur **Berechnung der Hörschwelle aus den DPOAE-Wachstumsfunktionen** wurde die Methode nach BOEGE und JANSSEN (2002) verwendet. Mit dieser Methode besteht beim Menschen eine hochsignifikante Korrelation zwischen der mit der DPOAE-Wachstumsfunktion berechneten Hörschwelle und der im Ton-Audiogramm gemessenen Hörschwelle (BOEGE und JANSSEN, 2002). Aus den Ausgangswerten aller 68 Tiere wurden die Normalhörschwellen von Meerschweinchen berechnet. Die mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwelle lag in der Frequenz 1,5 kHz bei 25,2 dB SPL, in der Frequenz 2 kHz bei 24,8 dB SPL, in der Frequenz 3 kHz bei 21,2 dB SPL, in der Frequenz 4 kHz bei 22,5 dB SPL, in der Frequenz 6 kHz bei 25,7 dB SPL, in der Frequenz 8 kHz bei 23,6 dB SPL, in der Frequenz 12 kHz bei 15,1 dB SPL und in der Frequenz 16 kHz bei 20,0 dB SPL. Diese Werte entsprechen der bei Säugetieren üblichen Sensitivität des Gehörs (FAY, 1994). Innerhalb der Kontrollgruppe lagen die Hörschwellenveränderungen in dem Versuchszeitraum von 21 Tagen zwischen -2.2 dB und $+2.5$ dB, was nicht signifikant war.

Durch die gute Reproduzierbarkeit beim Meerschweinchen eignen sich DPOAE-Messungen hervorragend für experimentelle Studien. DPOAE-Messungen sind auch in der Humanmedizin in den letzten Jahren zunehmend eingesetzt worden, da mit ihnen schnell und nicht-invasiv die Funktion des Innenohrs überprüft werden kann (LEHNHARDT, 1996). In der Tiermedizin haben sie bislang noch keine praktische Anwendung erfahren. Jedoch sollte ihr Einsatz und die Entwicklung speziesspezifischer Pegelscheren aufgrund der Vorteile, die sie bieten, in Erwägung gezogen werden.

Die **Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion** ist aufgrund des nichtlinearen kompressiven Wachstums der I/O-Funktion bei niedrigen L2 groß und nimmt für größere L2 stetig ab (HULIN, 2000). Folglich lassen sich für eine solche kompressive Wachstumsfunktion mehrere Steigungen ermitteln. In der vorliegenden Arbeit wurde die Steigung in Anlehnung an andere Arbeiten (KUMMER et al., 1998, 2000; HULIN, 2000) für den Primärtonpegelbereich $40 \leq L2 \leq 60$ dB SPL ermittelt. Die Steigung ist in diesem Bereich wie die DPOAE-Wachstumsfunktion gut reproduzierbar. Bei einer Hörschädigung kommt es zu einer Linearisierung der Wachstumsfunktion und damit zu einem Anstieg der Steigung, weshalb sie ein zuverlässiges Kriterium zur Überwachung der Hörfunktion darstellt (KUMMER et al., 1998).

Die Hörschwellenbestimmung mit der **frequenzspezifischen Hirnstammaudiometrie (f-BERA)** wurde mit Tonimpulsen und gleichzeitiger simultaner Verdeckung mit hochpassgefiltertem Rauschen in den Frequenzen 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz durchgeführt. Mit dieser Methode wird eine gute Frequenzspezifität erreicht (STEINHOFF et al., 1995). Aus den Ausgangswerten aller 68 Tiere wurden die Normalhörschwellen von Meerschweinchen berechnet. Die mit der f-BERA gemessene Normalhörschwelle lag in der Frequenz 1,5 kHz bei 28,9 dB SPL, in der Frequenz 2 kHz bei 25,4 dB SPL, in der Frequenz 3 kHz bei 22,9 dB SPL, in der Frequenz 4 kHz bei 21,4 dB SPL, in der Frequenz 6 kHz bei 6,9 dB SPL, in der Frequenz 8 kHz bei 15,1 dB SPL, in der Frequenz 12 kHz bei 19,9 dB SPL und in der Frequenz 16 kHz bei 6,9 dB SPL. In der Kontrollgruppe betrugen die Hörschwellenveränderungen innerhalb von 21 Tagen im Vergleich zum Ausgangswert zwischen $-2,3$ und $+2,3$ dB, was auf eine gute Reproduzierbarkeit der f-BERA-Messung hindeutet. Diese gute Reproduzierbarkeit sowie eine gute Korrelation zur subjektiven Hörschwelle wird auch von anderen Arbeiten berichtet (JAKOBSON, 1985; HOTH und LENARZ, 1994).

BERA- und DPOAE-Hörschwelle weichen in der 6 und 16 kHz –Region um 18,8 dB und 13,1 dB voneinander ab. In den übrigen Frequenzen betrug die Abweichung lediglich 0,6 dB (MIN) bis 8,5 dB (MAX). CANLON und FRANSSON (1998) bestimmten in einer Studie ebenfalls mit f-BERA die Hörschwelle von Meerschweinchen, wobei bei 1, 2, 4, 8 und 12 kHz Werte zwischen 22 dB SPL und 26 dB SPL gemessen wurden. Deutliche Unterschiede ergaben sich bei Normalhörschwellen des Meerschweinchens, die im Verhaltenstest ermittelt wurden (HEFFNER et al., 1971; PROSEN et al., 1978; SYKA und POPELAR, 1980). So betrug die Hörschwelle von Meerschweinchens im Bereich von 1 bis 16 kHz im Verhaltenstest $-11,5$ bis 9 dB SPL (PROSEN et al., 1978), -9 bis 17 dB SPL (HEFFNER et al., 1971) bzw. 7 bis 40 dB SPL (SYKA und POPELAR, 1980). Auch untereinander verglichen ergaben sich dabei Unterschiede, die zwischen 16 und 38 dB betragen. Diese Abweichungen sind wahrscheinlich durch die in jedem Labor unterschiedlichen technischen Methoden bedingt. So sind die Reizform, die Dauer der Tonreize und die Reizapplikation für die Signalwahrnehmung ebenso von entscheidender Bedeutung wie die Elektrodenanordnung, die Verstärkung oder die Kalibrierung der Messgeräte (BÖHME und WELZL-MÜLLER, 1998). Die ermittelten Ruhehörschwellen sind folglich als laborspezifisch anzusehen.

In der f-BERA wies das rechte Ohr außer bei 1,5 kHz eine um $1,07 \pm 0,42$ dB bessere Hörleistung auf als das linke, bei den mit der DPOAE-Wachstumsfunktion errechneten Hörschwellen betrug diese bessere Hörleistung des rechten Ohres in allen Frequenzen $1,21 \pm 0,89$ dB. Dieser Unterschied war bei den Frequenzen 8 und 16 kHz (f-BERA) bzw. 6, 8 und 12 kHz

(DPOAE-Wachstumsfunktion) signifikant. Dieselbe Beobachtung wurde auch schon von GRENNER et al. (1990) gemacht. Sie fanden bei Elektrokochleographie-Messungen an 46 Meerschweinchen eine am rechten Ohr um 0,5 dB signifikant niedrigere Hörschwelle.

Die **Zytokochleogramme** wurden zur Quantifizierung der fehlenden Haarzellen bzw. Zilien angefertigt. Zur fluoreszenzmikroskopischen Anfärbung der Aktinfilamente wurde ein Rhodamin-Phalloidin konjugierter Farbstoff verwendet. Durch die Evaluierung der Länge der einzelnen Corti-Organ-Stücke und der Auszählung der fehlenden Haarzellen und Zilien konnten die exakten Haarzell- bzw. Zilienverluste prozentual für acht verschiedene Frequenz-Regionen (< 0,4 kHz, 0,4 bis 0,8 kHz, 0,8 bis 1,5 kHz, 1,5 bis 3 kHz, 3 bis 5 kHz, 5 bis 11,5 kHz, 11,5 bis 26 kHz, > 26 kHz) angegeben werden. Diese Methode wurde auch schon von anderen Arbeitsgruppen durchgeführt und als sehr zuverlässig beschrieben (CANLON und FRANSSON, 1995, 1998; YAMASOBA und DOLAN, 1998; Jäger et al., 2000; POURBAKHT und YAMASOBA, 2003).

4.2 Einfluss der Narkose

Für die Narkose wurde eine Mischung aus 0,025 mg/kg Fentanyl, 1,0 mg/kg Midazolam und 0,2 mg/kg Medetomidin verwendet, die i.m. verabreicht wurde. Medetomidin ist ein α_2 -Agonist mit starker sedativer, hypnotischer und relaxierender Wirkung und guten analgetischen Eigenschaften. Midazolam gehört zu der pharmakologischen Gruppe der Ataraktika, die relaxierend und krampflösend wirken, jedoch keine analgetischen Eigenschaften besitzen. Fentanyl ist ein synthetisches, mittellang wirkendes Opioid, das sehr stark analgetisch und mäßig sedierend wirkt. Diese Narkose hat den Vorteil, dass es kaum zu einer Beeinflussung des Blutdrucks kommt und dass sie vollständig antagonisiert werden kann, wodurch lange Nachschlafphasen mit möglicher postanästhetischer Auskühlung vermieden werden. Als Antagonisten wurden 0,03 mg/kg Naloxon (kompetitive Hemmung der Opioid-Rezeptoren), 0,1 mg/kg Flumazenil (kompetitive Hemmung von Midazolam) sowie 1 mg/kg Atipamezol (α_2 -Antagonist) subcutan appliziert (HENKE et al., 1996; ERHARDT et al., 2002).

In der vorliegenden Studie wurden alle Hörschwellenmessungen in Narkose unter den gleichen Bedingungen durchgeführt und für jedes Tier individuell die Hörschwellenabwanderung im Vergleich zum Ausgangswert errechnet. Somit kann eine Verfälschung der Ergebnisse durch systematische Fehler ausgeschlossen werden. Darüber hinaus kam es in der Kontrollgruppe über

DISKUSSION

21 Tage trotz repetitiver Narkosen zu keiner signifikanten Veränderung der Hörschwelle. Die durchschnittlichen Abweichungen der Hörschwellen vom Ausgangswert betragen in der Hörprüfung mit f-BERA $-2,3$ dB bis $+2,3$ dB und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen $-2,2$ bis $+2,5$. Somit kann eine Ototoxizität der eingesetzten Medikamente ausgeschlossen werden. Das Allgemeinbefinden der Tiere war zu allen Zeiten ungestört, so dass auch hier kein Einfluss der Narkose festgestellt werden konnte.

Von anderen Arbeiten ist bekannt, dass die frühen auditorisch evozierten Hirnstammpotentiale (BERA) unabhängig vom Wachheitszustand sind (HOTH und LENARZ, 1994). Beim Menschen und in tierexperimentellen Studien konnten keine Änderungen der Potentialform, der Schwellen, der Latenzen sowie des überschwelligeren Verhaltens nach Applikation von Sedativa und Narkotika festgestellt werden (SMITH und MILLS, 1989; HOTH und LENARZ, 1994). Über die Auswirkung der Anästhesie auf die DPOAEs gibt es unterschiedliche Angaben. Nach PROBST et al. (1991) wird das Distorsionsprodukt $2f_1-f_2$ durch Anästhetika nicht beeinflusst. Eine Studie von BOYEV et al. (2002) ergab, dass es bei Meerschweinchen in Barbiturat-Narkose zu einer Verminderung der Amplitude kommt, was durch eine Verminderung des mittleren arteriellen Blutdrucks während der Narkose erklärt wurde. Dagegen verursacht Fentanyl keine Veränderung der Distorsionsprodukte (BOYEV et al., 2002). Eine Ketamin/Xylazin-Narkose bewirkte bei Ratten ebenfalls keine Veränderung der DPOAEs (HATZOPOULOS et al., 2002).

Hinsichtlich des Ausmaßes des lärmbedingten Hörverlustes scheint der Umstand, ob die Tiere während der Beschallung anästhesiert oder wach sind, eine große Rolle zu spielen. Die temporäre Hörschwellenabwanderung war nach einer 4 kHz Sinuston-Belastung (120 dB SPL, 20 min) bei nicht anästhesierten Meerschweinchen weniger ausgeprägt als bei den anästhesierten Tieren (MUCHNIK et al., 1992). Auch nach Einwirkung moderater Schalldruckpegel (96 dB SPL Breitband-Rauschen, 120 min/d, 4 Tage) war das Ausmaß der Hörschwellenabwanderung bei nicht anästhesierten Meerschweinchen geringer als bei den anästhesierten Tieren (STOPP, 1983). Zudem erholten sich die Hörverluste bei den Tieren, die in wachem Zustand der Lärmbelastung ausgesetzt waren, bis zum 13. Tag nach Beendigung der Lärmbelastung vollständig, was bei den anästhesierten Tieren nicht der Fall war (STOPP, 1983). In einer anderen Studie wurde jedoch kein Unterschied der Schwellenabwanderungen der Summenaktionspotentiale und der auditorisch evozierten Hirnstammpotentiale aus dem Colliculus inferior zwischen anästhesierten und nicht anästhesierten Tieren nach einer Belastung

mit einem 120 dB SPL Breitband-Rauschen (60 min) festgestellt, auch nicht was die vollständige Hörerholung innerhalb von einer Woche betraf (POPELAR et al., 1987).

4.3 Versuchsgruppen

In der **nicht schallbelastete Kontrollgruppe** zeigten sich sowohl mit der **f-BERA** als auch mit den **DPOAE-Wachstumsfunktionen** keine signifikanten Unterschiede in der Hörschwellenabwanderung zwischen linkem und rechtem Ohr.

Über einen Verlauf über drei Wochen blieben die Hörschwellen konstant, und zwar in beiden Meßsystemen. Es traten lediglich leichte Schwankungen um den Ausgangswert auf, die zwischen $-2,3$ und $+2,3$ dB (f-BERA) bzw. zwischen $-2,2$ und $+2,5$ dB (DPOAE-Wachstumsfunktionen) lagen. Auf eine solche Langzeitstabilität weisen bereits andere Studien hin (HOTH und LENARZ, 1994). HOSHINO et al. (1999) fanden bei Meerschweinchen, bei denen wöchentlich über einen Zeitraum von 8 Wochen DPOAEs registriert wurden, keine Veränderung der Amplituden.

Die **Steigung** der DPOAE-Wachstumsfunktionen wies beim normalhörenden Meerschweinchen Werte um $0,5$ dB/dB auf. Lediglich im Bereich von 12 kHz, der DPOAE-Bestfrequenz, verlief die Wachstumsfunktion deutlich flacher. Über einen Zeitraum von 21 Tagen veränderte sich die Steigung an den einzelnen Versuchstagen kaum, das Steigungsverhältnis lag zwischen $0,93$ und $1,2$. Das Wachstumsverhalten von DPOAEs, die mit einem starren Pegelverhältnis ermittelt wurden, zeigen einen monoton ansteigenden Kurvenverlauf mit derselben Steigung im gesamten Frequenzbereich (HULIN, 2000). Die Steigung beträgt 1 dB/dB (GASKILL und BROWN, 1990; CANLON und FRANSSON, 1995; WHITEHEAD et al., 1995b). Bei Untersuchungen an Menschen mit Verwendung einer Pegelschere wurden über den gesamten Frequenzbereich hinweg Steigungen kleiner als 1 dB/dB beobachtet, im Bereich von 3 bis 4 kHz sogar Steigungen kleiner $0,5$ dB/dB (HULIN, 2000). Diese Feststellung lässt sich auf die vorliegenden Beobachtungen übertragen.

Der Verlust an äußeren Haarzellen im **Zytokochleogramm** betrug in der Kontrollgruppe nach 21 Tagen insgesamt $0,57$ %. Innere Haarzellen fehlten nur vereinzelt. CANLON und FRANSSON (1995) stellten bei der fluoreszenzmikroskopischen Untersuchung von 4 unbeschallten Meerschweinchenkochleae einen OHZ-Verlust von weniger als 1 % fest. Bei Ratten wurde ebenfalls nur ein Haarzellverlust von weniger als 1 % bei jedem der 5 Kontrolltiere beobachtet (POUYATOS et al., 2002). Auch in anderen Studien wurde bei Meerschweinchen, Ratten, Chinchillas und Mäusen ein geringer, lediglich vereinzelter Verlust von Haarzellen bei

normalhörenden Kontrolltieren bestätigt (FECHTER et al., 1988; EMMERICH et al., 2000; JÄGER et al., 2000; NORDMANN et al., 2000; VAZQUEZ et al., 2001). EMMERICH et al. (2000) berichteten in ihren Versuchen von einem Verlust der regelmäßigen Anordnung der Haarzellen bis schließlich nur noch eine Reihe äußerer Haarzellen in der obersten halben Windung der Kochlea vorhanden war. Die unregelmäßige Anordnung der äußeren Haarzellen im oberen Apexbereich (oberste viertelste Windung) konnte auch in den eigenen Versuchen an unbeschallten Tieren beobachtet werden. Da der Haarzellverlust mit zunehmendem Alter der Meerschweinchen weiter fortschreitet (COLEMAN, 1976), wurden für die vorliegenden Versuche junge ca. 6 – 8 Wochen alte Tiere verwendet.

Für die **Knalltraumata** wurden 25 Tiere mit 8 Schüssen (1/min) aus einer Kinderspielzeugpistole im Abstand von 10 cm senkrecht zum linken Ohr belastet. Nach FLEISCHER et al. (1998) beträgt der Spitzenschalldruck dieser Pistole in 50 cm Abstand zum Ohr 163 bis 165 dB(lin) und in unmittelbarer Ohrnähe 181-188 dB(lin). Dieser Pegel wird auch von anderen Spielzeugpistolen erzielt. Die Pistole P1 erzeugt dagegen unmittelbar am Ohr einen Spitzenschalldruck von 171 dB(lin), das Gewehr G3 weist am Ohr einen Spitzenschalldruck von 169 dB(lin) auf (FLEISCHER et al., 1998). Die Spitzenschalldruckwerte dieser Waffen sind somit niedriger als die der Kinderspielzeugpistolen.

Die initialen **Hörverluste** betragen auf dem **schallbelasteten linken Ohr** 49,8 dB (MAX) bis 28,8 dB (MIN) (f-BERA) bzw. 30,4 dB (MAX) bis 14,4 dB (MIN) (DPOAE-Wachstumsfunktionen). Die mit der f-BERA gemessenen Hörverluste waren größer als die Hörverluste, die mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechnet wurden. Das könnte daran liegen, dass mit den DPOAEs nur eine maximale Hörschwelle von 60 dB erfasst werden konnte.

Eine partielle Erholung fand nur innerhalb der ersten 3 bis 5 Tage statt, wobei sie innerhalb des ersten Tages am stärksten ausgeprägt war. Nach 3 Wochen verblieb ein permanenter Hörverlust von 33,5 dB (MAX) bis 16,5 dB (MIN) (f-BERA) bzw. von 24,3 dB (MAX) bis 17,6 dB (MIN) (DPOAE-Wachstumsfunktionen), wobei der Hauptschaden in der 3 bis 4 kHz – Region (f-BERA) bzw. in der 1,5 bis 4 kHz – Region (DPOAE-Wachstumsfunktionen) lag.

Auch in anderen Studien kam es nach Knalltraumata zu Hörverlusten. Nach 6, 12, oder 18 Gewehrschüssen reduzierten sich die Amplituden der Hirnstammpotentiale bei Meerschweinchen um 25 % der Ausgangswerte (LAMM et al., 1989). Bereits ein Pistolenschuss führte bei Meerschweinchen zu einem Hörverlust von 33 bis 54 dB, der sich jedoch innerhalb von 2 Wochen vollständig erholte (SCHEIBE et al., 2000). Frequenzspezifische Untersuchungen zu Hörverlusten nach Knalltraumata wurden experimentell bislang nur einmal durchgeführt. 60

Gewehrschüsse im Abstand von 1,3 m zum Ohr induzierten bei Ratten einen Hörverlust von 45 bis 70 dB vier Wochen nach den Knalltraumata, der im Bereich von 6 bis 10 kHz am größten war (KUOKKANEN et al., 1997). Diese Verschiebung zu im Vergleich zur eigenen Studie höheren Frequenzen könnte an dem zu höheren Frequenzregionen hin verschobenen Hörbereich der Ratte (1,0 bis 59,0 kHz; ECHELER et al., 1994) liegen.

Klinisch äußert sich der Schaden nach Knalltraumata meist in einer c5-Senke, d.h. in einer Hörschwellenabwanderung im 3 bis 8 kHz-Bereich, jedoch sind in seltenen Fällen auch pancochleäre oder Tiefton-Schwerhörigkeiten beschrieben worden (JUST et al., 1998). Solche Hörverluste sind oft sehr stark ausgeprägt (> 20 dB) und gehen besonders für Kinder mit einer sozialen und beruflichen Beeinträchtigung einher (PLATH, 1994; FLEISCHER et al., 1999).

Die Standardabweichungen nach den Knalltraumata lagen zwischen 8,7 und 23,2 dB (f-BERA) bzw. zwischen 5,5 und 22,5 dB (DPOAE-Wachstumsfunktionen). Diese starke Streuung der Messwerte kann nicht allein durch die individuelle Variabilität zwischen den einzelnen Tieren und Ohren erklärt werden. Auch andere Untersucher fanden starke Streuungen der Messwerte. FLEISCHER et al. (1998) führten die Abweichungen in den Befunden auf die Munition zurück. Sie fanden bei Messungen am Kunstkopf kleine Veränderungen in der Menge und in der Zusammensetzung der Munition. JUST et al. (1998) erklärten die Schwankungen mit der Richtungswirkung, d.h. des Winkels der Pistole zum Ohr. In ihren Untersuchungen stellten sie fest, dass selbst kleine Veränderungen in der Position des Pistole starke Auswirkungen auf den Spitzenschalldruck im Ohr haben können. In den vorliegenden Versuchen haben beide Faktoren eine Rolle gespielt. Zwar wurde versucht, die Position des Tieres und der Spielzeugpistole zu standardisieren, eine Abweichung um wenige Winkelgrade kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die größte Ursache der starken Streuung dürfte dennoch auf Unterschiede in der Munition beruhen.

Am Tag 0, 1, 7 und 21 wurden jeweils bei einem Teil der Tiere **Zytokochleogramme** angefertigt. Bereits 60 min nach den Knalltraumata (Tag 0) waren Haarzellschäden von ca. 35 % in der 1,5 bis 5 kHz – Region vorhanden. Bis zum Tag 21 nahmen die Haarzellverluste in der 3 bis 11,5 kHz – Region progredient zu und betrugen 40 % bis 55 %.

Aus der Literatur ist bekannt, dass kurze (< 1 ms) Spitzenschalldruckpegel größer 160 dB SPL, wie sie bei Knalltraumata mit Gewehrschüssen, Pistolen oder Revolvern vorkommen, zu Sofortschäden an den Zellen führen. Bei Einwirkung hoher Schalldruckpegel (> 130 dB SPL) steigt der intrakochleäre hydrostatische Druck von 1.5 kPa (normaler perilymphatischer Druck) auf z.B. 6.3 kPa bei 170 dB SPL an (MAGNAN et al., 1997). Daher wird angenommen, dass hohe Schalldruckpegel direkte, d.h. mechanisch bedingte Immediatschäden der Stereozilien mit

Separation von der Tektorialmembran, Rupturen der Zellmembranen der äußeren und inneren Haarzellen, der Stützzellen und der intrakochleären Trennmembranen verursachen. Die mechanische Schädigung führt zu einem Zellverlust, der irreversibel ist und durch Narbengewebe ersetzt wird (KELLERHALS, 1972; THEOPOLD, 1975; HAMERNIK et al., 1993, 1994; DIEROFF, 1994; ZENNER, 1994; PLINKERT, 1995). Dieses Narbengewebe war in den vorliegenden Versuchen bereits nach einer Woche ausgebildet. In anderen morphologischen Studien wurden nach Knalltraumata ebenfalls starke Haarzellverluste im Corti-Organ beobachtet. Nach 6 Gewehrschüssen wiesen Meerschweinchen ausgeprägte Haarzellverluste in der 2. Kochleawindung auf (MAURER et al., 1993a). THEOPOLD (1978) fand bei Meerschweinchen nach 5 bis 10 Schüssen einer Schreckschusspistole im Bereich der 2. und 3. Kochleawindung ebenfalls schwerwiegende äußere Haarzellverluste in allen drei Reihen der äußeren Haarzellen, die später vernarbt. 50 bis 100 Schüsse einer Spielzeugpistole im Abstand von 25 cm erzeugten bei Meerschweinchen Haarzellverluste von mehr als 75 % (AXELSSON et al., 1991). Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit überein.

In den Frequenz-Regionen, die nicht mechanisch zerstört worden sind, kann es zusätzlich zu metabolischen Beeinträchtigungen kommen, was die Progredienz innerhalb der 3 bis 11,5 kHz – Region erklärt. HAMBERGER und HYDÉN (1945) fanden nach insgesamt 72 Revolver-Schüssen degenerierte Ganglienzellen im Ganglion spirale. Nach 40 Schüssen einer Schreckschusspistole beobachtete THEOPOLD (1975) vom 5. bis zum 55. Tag Degenerationen der afferenten Fasern und Synapsen. Diese metabolischen Veränderungen sind aber verglichen mit den enormen mechanischen Schäden gering.

Am **rechten Ohr** kam es nur direkt nach den Knalltraumata zu sehr geringen Beeinträchtigungen der Hörleistung. Ein permanenter Schaden konnte weder in den Hörmessungen noch in den Zytokochleogrammen festgestellt werden. In klinischen Studien wird zum Teil berichtet, dass der Schuss in ein Ohr auch das andere Ohr schädigt. Kinder sind hierbei wegen des geringen Kopfumfangs stärker betroffen als Erwachsene. Teilweise wurde sogar das nicht direkt betroffene Ohr stärker geschädigt als das direkt beschossene (FLEISCHER et al., 1999). Die Positionierung der Pistole zum Kopf spielt bei diesem Phänomen die entscheidende Rolle (JUST et al., 1998).

18 Tiere wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 2,5 h mit **Breitbandrauschen** (115 dB(A)) beschallt. Nach der Schallbelastung betrug der **Hörverlust** 65,0 dB (MAX) bis 42,5 dB (MIN) (f-BERA) bzw. 44,8 dB (MAX) bis 31,0 dB (MIN) (DPOAE-Wachstumsfunktionen).

Die mit der f-BERA gemessenen Hörschwellenabweichungen waren größer als die durch DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelten, was besonders bei den Hörprüfungen direkt nach der Schallexposition ausgeprägt war. Dies könnte an der mit den DPOAEs maximal erfassbaren Hörschwelle von 60 dB liegen.

Innerhalb des ersten Tages fand in allen Frequenzen eine deutliche Hörverbesserung statt, danach kam über den Versuchszeitraum von drei Wochen nur noch zu geringen Verbesserungen. Nach 21 Tagen verblieb in allen gemessenen Frequenzen anhand der f-BERA ein permanenter Hörverlust von 31,9 dB (MAX) bis 23,4 dB (MIN) bei 1,5 bis 8 kHz sowie von 14,1 dB und 2,8 dB bei 12 und 16 kHz. Der mit der DPOAE-Wachstumsfunktion errechnete Hörverlust betrug 28,9 dB (MAX) bis 17,6 dB (MIN) bei 1,5 bis 8 kHz und 9,7 dB bis 4,3 dB bei 12 und 16 kHz. Der maximale Hörverlust lag in der 1,5 bis 8 kHz – Region.

In anderen Studien konnte durch die Beschallung mit Breitbandrauschen ebenfalls eine Hörschwellenabwanderung induziert werden, die je nach Lautstärke und Dauer sich entweder wieder erholte (temporary threshold shift, TTS) oder in eine permanente Hörminderung (permanent threshold shift, PTS) mündete. Der Frequenzbereich der maximalen Schädigung variierte dabei beträchtlich. Er reichte von der 1 bis 8 kHz-Region (MAURER et al., 1993b) bis zur Frequenz von 32 kHz (BARTELS et al., 2001). Der Unterschied dürfte dabei zum einen von der Tierart, zum anderen von dem Energiespektrum des Breitbandrauschens abhängen. FECHTER et al. (1988) stellten in ihren Versuchen einen engen Zusammenhang zwischen dem Energiespektrum des Breitbandlärms und dem gefundenen Hörverlust fest.

Beim Breitbandrauschen lag nach den Ergebnissen der Frequenzanalyse die höchste Intensität im Bereich unter 1 kHz. Der Hauptschaden in der Hörschwellenbestimmung mit f-BERA lag im Bereich von 4 kHz. Diese c5- Senke ist charakteristisch für lärmbedingte Hörschäden (DIEROFF, 1994). Warum sowohl bei breitbandigen Geräuschen als auch bei Knalltraumata Hörverluste vor allem im Bereich um 4 kHz auftreten, ist nicht bekannt. Vermutet wird eine besondere Sensibilität dieses Bereiches gegenüber Lärmeinflüssen (DIEROFF, 1994). Bei Beschallung mit Sinustönen oder Schmalbandrauschen wurde festgestellt, dass der Bereich des maximalen Hörschadens eine halbe bis eine Oktave oberhalb der Beschallungsfrequenz liegt (CANLON und FRANSSON, 1998; VAZQUEZ et al., 2001). Extrem tieffrequente Schallbelastungen (263 Hz Oktavband-Rauschen, 110 dB SPL, 8 h) können dagegen einen hochfrequenten Hörverlust (hier permanente Hörschwellenabwanderung zwischen 4 und 8 kHz) induzieren (WANG et al., 1994). Dieses Phänomen wurde mit den unterschiedlichsten Schallbelastungen mit Frequenzen bis zu 1 kHz beobachtet (YAMAMURA et al., 1990; BORG et al., 1995; CLARK und BOHNE, 1999).

Im **Zytokochleogramm** zeigten sich bereits 60 min nach der Beschallung Zilienverluste von ca. 35 % in der 0,4 bis 1,5 kHz – Region. Die Verluste stiegen in den ersten 24 Stunden an und betragen nach drei Wochen ca. 47 %. Diese Zilienschäden betrafen vor allem die 2. und 3. Reihe der äußeren Haarzellen, wobei die Zellkörper morphologisch intakt schienen.

In morphologischen Studien wurde nach Einwirken moderater Schalldruckpegel (80 bis 130 dB SPL) festgestellt, dass die Stereozilien der äußeren und inneren Haarzellen am empfindlichsten auf eine akustische Überlastung reagieren. Initial zerreißen die Querverbindungen zwischen den Zilien (sogenannte „tip links“ und „side links“) (PICKLES et al., 1984; CLARK und PICKLES, 1996), dann kommt es zu Schwellungen, Fusionen, Verbiegungen, Verdrehungen, abgeknickten oder abgebrochenen und abnorm vergrößerten Zilien (sogenannte „giant cilia“) (GAO et al., 1992; DIEROFF, 1994). Stereozilien von Haarzellen neugeborener Ratten zeigten in Kultur eine vollständige Erneuerung ihrer Struktur innerhalb von 48 Stunden. Diese Erneuerung spielt eine wichtige Rolle in der Erholung von Lärmschäden (SCHNEIDER et al., 2002). Dieses Phänomen wurde in den vorliegenden Versuchen in vivo nicht beobachtet. Bereits direkt nach der Schallbelastung war ein ausgeprägter Stereozilienverlust in den oberen Windungen vorhanden, der sich auch über einen Zeitraum von drei Wochen nicht verminderte.

Reine Stereozilienveränderungen mit nur geringem Haarzellverlust werden in anderen Arbeiten nur in der initialen Phase nach Schallschädigung mit Breitbandrauschen beschrieben (STOPP, 1983; ENGSTRÖM und BORG, 1983). HU et al. (2002) berichteten von einer F-Aktin-Spaltung und einer damit verbundenen geringen Phalloidin-Anfärbung im Zusammenhang mit Apoptose direkt nach Lärmtrauma. Die geschädigten Zellen gingen jedoch innerhalb weniger Tage zugrunde, was in den hier vorgestellten Versuchen über einen Zeitraum von drei Wochen jedoch nicht der Fall war.

Die fehlende Regeneration der Stereozilien bei morphologisch intakt erscheinenden Hörsinneszellen und einem permanenten Hörverlust, so wie es in der vorliegenden Studie beobachtet wurde, deutet auf weitere lichtmikroskopisch nicht erkennbare Störungen im Bereich der Zelle oder der Synapsen hin. Über lärminduzierte Mikrofissuren im Bereich der Retikularmembran können Kalium-Ionen aus der kaliumreichen subtektoriellen Flüssigkeit in die kaliumarme Cortilymphe diffundieren. Diese Kalium-Ionen-Kontamination führt zu Funktionsstörungen der elektromechanischen Schalltransduktion (FREDELIUS et al., 1990). Zudem wurden nach Einwirkungen von Schalldruckpegeln über 100 dB SPL Schwellungen der afferenten Hörnervenfaserverendigungen an den inneren Haarzellen beobachtet, die potentiell reversibel sind (OMATA et al., 1992; PUEL et al., 1998; WANG et al., 2002). Selbst nach Belastungen mit extremen Schalldruckpegeln (130 dB SPL 6 kHz Sinuston, 15 bis 30 min), die einen temporären

Hörverlust von 80 dB HL verursachen, wurde innerhalb von 5 Tagen eine spontane partielle Erholung des Gehörs beobachtet (PUEL et al., 1998). Als Ursache dieser lärmbedingten Synapsen-Schwellungen wird eine vermehrte Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat aus den inneren Haarzellen in die Synapsen der afferenten peripheren Hörnervenfaseren diskutiert (RUEL et al., 2000; WANG et al., 2002). Zusätzlich kann es auch zu lärmbedingten Schwellungen der efferenten Hörnervenfaserendigungen an den äußeren Haarzellen kommen, die sich langsamer (und nicht vollständig) erholen als jene der afferenten Synapsen an den inneren Haarzellen (OMATA et al., 1992).

Solche metabolischen Schäden sind in der Lage, die betroffene Zelle so zu schädigen, dass eine normale Funktion nicht mehr ausgeübt werden kann, was den permanenten Hörverlust erklären kann. Sie sind in den durchgeführten fluoreszenzmikroskopischen Untersuchungen nicht erkennbar.

In anderen Studien wurden auch Haarzellverluste nach Breitband-Schallbelastungen beobachtet (LIPSCOMP et al., 1977; BROWN et al., 1978, 1982; FECHTER et al., 1988; FREEMAN et al., 1999; OHLEMILLER et al., 1999; JÄGER et al., 2000). Während ein Teil der Arbeiten die stärksten Haarzellverluste im basalen Teil der Cochlea vorfand (LIPSCOMP et al., 1977; BROWN et al., 1978; FECHTER et al., 1988; OHLEMILLER et al., 1999), wurden in anderen Untersuchungen die Hauptschäden in den oberen Windungen gefunden (BROWN et al., 1982; FREEMAN et al., 1999). Auch die Angaben zur am stärksten betroffenen OHZ-Reihe sind sehr unterschiedlich. In einigen Untersuchungen waren alle Reihen gleichmäßig betroffen (ENGSTRÖM und BORG, 1983; GAO et al., 1992), in anderen zeigte sich eine Reihe am meisten geschädigt (STOPP, 1983; FREEMAN, 1999; CAPPAERT, 2001). Diese Unterschiede können wie schon oben erwähnt auf den unterschiedlichen Tierarten und dem Energiespektrum des Breitbandrauschens beruhen. In den vorliegenden Versuchen erstreckte sich der Stereozilienverlust auf die oberen beiden Windungen. In der Basalwindung war im Vergleich zur Kontrollgruppe kein erhöhter Haarzellverlust vorhanden.

17 Tiere wurden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 2,5 h mit **Rockmusik** (Mittelungspegel 106dB(A)) beschallt. Bei Rockmusik handelt es sich ausweislich unserer Messungen um einen impulshaltigen Schall mit Pegelspitzen bis 130,4 dB(A).

Initial betrug der mit der f-BERA gemessene **Hörverlust** in allen Frequenzen 57,5 dB (MAX) bis 38,3 dB (MIN), der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörverlust 46,0 dB (MAX) bis 28,7 dB (MIN). In den ersten 24 Stunden fand eine partielle Erholung statt. Innerhalb

der nächsten drei Wochen kam es nur noch zu geringen Hörverbesserungen, so dass nach 21 Tagen in allen gemessenen Frequenzen ein permanenter Hörverlust von 42,5 dB (MAX) bis 28,4 dB (MIN) bei 6 bis 16 kHz und von 20,9 dB (MAX) bis 7,5 dB (MIN) bei 1,5 bis 4 kHz (f-BERA) verblieb. Der mit der DPOAE-Wachstumsfunktion errechnete Hörverlust betrug am Tag 21 38,1 dB (MAX) bis 25,1 dB (MIN) bei 6 bis 16 kHz und 13,9 dB (MAX) bis 7,9 dB (MIN) bei 1,5 bis 4 kHz. Der maximale Hörverlust lag mit beiden Messsystemen bei 12 kHz.

Impulsschallbelastungen induzieren, wie etliche Studien zeigen, größere permanente Hörschwellenabwanderungen als Breitbandrauschen mit derselben Energie und demselben Frequenzspektrum (AHROON et al., 1993; ZENNER et al., 1999). Die Ursache der größeren bleibenden Hörminderung liegt an den auftretenden kurzen Einzelimpulsen, die hohe Schalldruckspitzen aufweisen. Besonders bei langen Impulsen (> 1 ms) wird das Innenohr mit der vollen Schalldruckspitze belastet (AHROON et al., 1993; EMMERICH et al., 2000). In der vorliegenden Arbeit ergaben sich nach Rockmusik-Beschallung größere maximale Hörverluste als nach Beschallung mit Breitbandrauschen. Der Beschallungszeitraum (2,5 Stunden an 2 aufeinanderfolgenden Tagen) war derselbe, der Mittelungspegel war bei der Musikbeschallung sogar noch geringer (106 dB(A)) als beim Breitbandrauschen (115 dB(A)).

Experimentelle Studien mit elektrophysiologischen Messungen nach Musik-Beschallung sind bislang nicht durchgeführt worden. Nach experimentellen Belastungen mit Impulsschall traten vermehrt Schäden im erweiterten Hochtonbereich auf (DIEROFF, 1994; BABISCH, 2000a). Beim Vergleich der Frequenzanalyse von Breitbandrauschen und Rockmusik zeigte sich, dass letztere mehr Anteile in höheren Frequenzen enthält. Diese könnten mitverantwortlich für die starke Hörschwellenabwanderung in hohen Frequenzen sein.

In klinischen Studien wurden Hörverluste im 4 kHz-Bereich (c5-Senke) sowie im erweiterten Hochfrequenzbereich oberhalb von 8 kHz beschrieben (MEYER-BISCH, 1996; PLATH, 1998b; BABISCH, 2000a, b). Audiometrische Untersuchungen werden üblicherweise nur bis zu einer Frequenz von 8 kHz durchgeführt. Hörschäden oberhalb von 8 kHz werden dadurch oft nicht erfasst (DIEROFF, 1994; FLEISCHER et al., 1999). Aufgrund der Ergebnisse von klinischen Studien und dieser experimentellen Arbeit erscheint es notwendig, gerade im Hinblick auf die zunehmende Freizeitlärm-Belastung routinemäßig eine erweiterte Hochtonaudiometrie mit Messungen bis 16 kHz durchzuführen.

Im **Zytokochleogramm** zeigten sich 60 min nach der Schallbelastung keine Haarzellschäden. Nach 21 Tagen waren nur in der 0,8 bis 5 kHz – Region vereinzelte Haarzellverluste von ca. 4,6 % (MAX) bis 1,1 % (MIN) zu beobachten. Zilienschäden wurden bei den vorhandenen Haarzellen nicht gesehen.

Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Erwartungen. In der Literatur wird berichtet, dass sich nach experimentellen Impuls-Schallbelastungen größere Haarzellverluste finden, als man an Hand der total eingewirkten Schall-Energie und des Ausmaßes des permanenten Hörverlustes erwarten würde (HAMERNIK et al., 1993; DIEROFF, 1994).

LIPSCOMB (1969) fand in allen 3 Reihen der äußeren Haarzellen und in der inneren Haarzelle multiple Zellverluste nach Beschallung eines einzigen Meerschweinchens mit Rockmusik in Diskotheken-Lautstärke (86 bis 120 dB SPL; insgesamt 88,5 h). In den hier vorliegenden Versuchen hatte allerdings kein Tier einen deutlichen Haarzellverlust bei deutlichem Verlust der Hörkapazität.

Demnach scheint Rockmusik einen anderen Schädigungsmechanismus zu besitzen als künstlich erzeugte Impuls-Schalle. Die Hauptschädigung muss auf der Ebene der äußeren Haarzellen liegen, da neben den stark erhöhten Hörschwellen, die mit der f-BERA gemessen wurden, auch die DPOAEs betroffen waren.

Eine Erklärungsmöglichkeit bieten strukturelle Veränderungen auf der Ebene der Stereozilien. Feine Schäden im Aufbau, wie z. B ein Zerreißen der tip-links, führen zu erheblichen Funktionsstörungen ohne lichtmikroskopisch erkennbare Veränderungen. Tip-links verbinden als feine Eiweißfäden die einzelnen Stereozilien einer Zelle miteinander. Sie besitzen eine wichtige Aufgabe in der Regulierung des Ioneneinstroms und damit der Depolarisation der Zelle (PICKLES et al., 1984). Eine Zerstörung dieser Strukturen beeinträchtigt den über Transduktionskanäle stattfindenden Kalium/Kalzium-Stoffwechsel zwischen der Endolymphe und dem Zellinneren und damit das Depolarisationsverhalten der Zelle. Das hat eine Schädigung des kochleären Verstärkers zur Folge (MEYER und GUMMER, 2000). Zusätzlich kann es zu einem Kontaktverlust zwischen den Stereozilien der äußeren Haarzellen mit der Tektorialmembran kommen (NORDMANN et al., 2000).

Daneben sind weitere metabolische Störungen, wie oben beim Breitbandrauschen beschrieben, denkbar. OKADA et al. (1991) beobachteten nach Beschallung mit Rockmusik (110 bis 120 dB, 3 Stunden) eine Konstriktion der Gefäße. Die striale Mikrozirkulation blieb noch 30 Minuten nach Beendigung der Beschallung vermindert (YAMANE et al., 1991). Zusätzlich fanden sich 3 Stunden nach Ende einer Rockmusik-Beschallung (120 bis 125 dB; 180 min) vermehrt reaktive Sauerstoffspezies in den Marginalzellen der strialen Gefäße (YAMANE et al., 1995).

Da bisher nur sehr wenige experimentelle Studien über kochleäre Schäden nach Rockmusik-Beschallungen durchgeführt worden sind, sollten unsere Versuchsergebnisse um weitere Untersuchungen, z.B mit dem Transmissionselektronenmikroskop oder mit immunhistochemischen Studien, ergänzt werden.

4.4 Synopsis

Alle drei Schallbelastungsmodelle führten zu permanenten **Hörverlusten** ohne vollständige Spontanerholung und ohne progressive neuronale Degeneration.

Die Hörschwellenabwanderungen waren dabei in der Hörprüfung mit Hilfe der f-BERA in allen Belastungsgruppen stärker ausgeprägt als in der Hörschwellenberechnung anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen. Diese Abweichung kann durch die Tatsache bedingt sein, dass mit der DPOAE-Messung nur die Hörschwelle bis 60 dB SPL erfasst werden kann. Bei Fehlen der Emissionen wurde eine Hörschwelle von 61 dB SPL angenommen. Diese fiktive Hörschwelle ist in vielen Fällen jedoch besser als die tatsächliche Hörschwelle. Somit wird gerade bei den am meisten geschädigten Frequenzen eine geringere Hörschwellenabwanderung errechnet als dies tatsächlich der Fall ist.

Jedoch zeigten auch Frequenzen, in denen Emissionen registrierbar waren, z.B. bei 3 und 4 kHz, in Hörmessungen mit f-BERA eine stärkere Hörschwellenabweichung als in der Hörschwellenbestimmung anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen, was auf eine Mitschädigung der neuronalen Strukturen hindeutet. DPOAEs erfassen die Funktion des Gehörs auf der Ebene der äußeren Haarzellen. Schädigungen retrokochleärer Strukturen können mit ihnen nicht erkannt werden (LEHNHARDT, 1996). BERA-Messungen erfassen alle Strukturen bis hin zum Hirnstamm (MROWINSKI und SCHOLZ, 2002). Bei einer Innenohrschädigung mit zusätzlichen Störungen im Bereich der Synapsen oder der Nervenfasern weisen die evozierten Potentiale dadurch stärkere Veränderungen auf als die otoakustischen Emissionen.

Dagegen zeigten TAN et al. (2001), dass nach Beschallung mit Breitbandrauschen (105 dB, 12 h) lärminduzierte Veränderungen der Hörleistung bei Meerschweinchen durch DPOAEs sensitiver erfasst werden können als mit BERA-Messungen. Auch bei Wüstenrennmäusen ergaben sich nach Gabe von Cisplatin, einem Medikament mit ototoxischen Eigenschaften, stärkere Veränderungen in den DPOAEs als in der Hörschwellenuntersuchung mit BERA, die allerdings nicht signifikant waren (SIE und NORTON, 1997).

In allen Frequenz-Regionen mit Hörschädigung war auch ein Anstieg der **Steigung** der Wachstumsfunktion zu beobachten. Gleiche Ergebnisse lieferten auch andere Studien, bei denen optimierte L1-L2-Kombinationen zur Auslösung der DPOAEs verwendet wurden. KUMMER et al. (1998) stellten bei Patienten mit Hörverlusten ein Anwachsen der Steigung um das achtfache fest. JANSSEN et al. (1995) und HULIN (2000) untersuchten die Wachstumsfunktion anhand

einzelner Fallbeispiele. Alle Patienten mit kochleären Hörstörungen zeigten einen Steigungsanstieg der Wachstumsfunktion mit einhergehender Linearisierung.

Bei allen Schallbelastungen zeigte sich eine **Variabilität** sowohl zwischen den einzelnen Tieren als auch zwischen den einzelnen Ohrprüfungen. Dieser Befund steht im Einklang mit anderen Studien. Sowohl bei Beschallungen mit Sinustönen, Schmalbandrauschen, Oktavbandrauschen, Impulslärm als auch bei Beschallung mit Breitbandrauschen oder nach Knalltrauma wurden zum Teil erhebliche Differenzen zwischen den einzelnen Tieren gefunden (ENGSTRÖM und BORG, 1983; AHROON et al., 1993; HAMERNIK et al., 1993, 1994; KUOKKANEN et al., 1997; VAZQUEZ et al., 2001). GRENNER et al. (1990) führen diese individuellen Unterschiede auf die unterschiedliche Empfindlichkeit der einzelnen Ohren zurück (sogenannte ‚tough and tender ears‘). Damit ist der zu erwartende Hörverlust nicht allein von der Beschallungsart und –dauer, sondern auch von der individuellen Empfindlichkeit der Ohren abhängig. Dieser Zusammenhang wurde auch schon in klinischen Studien vermutet (PLATH, 1998b und BABISCH, 2000a).

Die **Hörerholung** ist bei allen Schallbelastungstypen in den ersten 24 Stunden am deutlichsten. In den nächsten Tagen verläuft sie langsamer und die Hörschwelle nähert sich immer weiter dem bleibenden Schaden an. In der zweiten und dritten Woche nach den Schallbelastungen ist keine weitere Verbesserung der Hörschwelle beobachtet worden. Dies entspricht den klinischen Messungen nach einer lärmbedingten Hörschädigung (DIEROFF, 1994).

Der Grad der **Übereinstimmung zwischen den elektrophysiologischen Messungen** (f-BERA und DPOAE-Wachstumsfunktion) **und den morphologischen Ergebnissen** (Zilienschäden, Haarzellverluste) war abhängig von der Art der Schallbelastung. Innerhalb der Knalltraumata-Gruppe zeigte sich eine gute Übereinstimmung der audiometrischen und morphologischen Ergebnisse. Der Hauptschadensbereich im Corti-Organ deckte sich weitgehend mit den Frequenzbereichen der ermittelten Hörschwellenabwanderung. Nach den Beschallungen mit Breitbandrauschen stimmten die physiologischen und die morphologischen Ergebnissen nicht überein. Der größte Zilienverlust lag an allen Tagen in der 0,4 bis 1,5 kHz – Region, wohingegen der größte Hörverlust bei 1,5 bis 8 kHz auftrat. Nach den Beschallungen mit Rockmusik war neben starken Hörverlusten nur ein vereinzelt Fehlen von Haarzellen zu beobachten. Es ergab sich somit kein Zusammenhang zwischen den funktionellen und morphologischen Ergebnissen. CANLON und FRANSSON (1995) stellten nach Beschallung von Meerschweinchen mit einem 1 kHz-Sinuston (105 dB, 72 Stunden) eine gute qualitative Relation zwischen den funktionellen

und den morphologischen Befunden fest. Das quantitative Ausmaß der Haarzellverluste deckte sich jedoch nicht mit den Hörverlusten der BERA-Messung und der Differenz der DPOAE-Amplituden. Nach zweistündiger Schallbelastung mit Industrielärm von 105 dB wiesen Meerschweinchen eine gute Korrelation zwischen den frequenzspezifischen Veränderungen von DPOAE und CM mit dem Verlust von äußeren Haarzellen in der entsprechenden Kochleawindung auf. Dagegen zeigte der Gesamtverlust an äußeren Haarzellen mit dem Ausmaß der audiometrischen Veränderungen nicht immer eine gute Übereinstimmung (EMMERICH et al., 2000). In einer experimentellen Studie testeten HAMERNIK und QIU (2000) an Chinchillas insgesamt 32 verschiedene Schallbelastungstypen von Schmalbandrauschen. Bei nur moderaten Veränderungen fanden sie keine oder eine nur sehr geringe Korrelation zwischen BERA-, DPOAE-Messungen und Haarzellverlusten; wurden die Veränderungen stärker, zeigte sich eine bessere Übereinstimmung. Die Korrelation zwischen der anhand der BERA ermittelten permanenten Hörschwellenabwanderung und dem Verlust an äußeren Haarzellen war größer als die Korrelation zwischen dem DP-Gramm und den Haarzellverlusten.

In anderen Arbeiten konnte keine Übereinstimmung zwischen den elektrophysiologischen und den morphologischen Ergebnissen gefunden werden. WHITE et al. (1998) fanden 1 Monat nach Schallbelastung mit Oktavbandrauschen (107 dB über 10 Tage) bei Wüstenrennmäusen nur wenig Übereinstimmung zwischen dem in der BERA gemessenen Hörverlust und den Ergebnissen des DP-Gramms mit dem Verlust an äußeren Haarzellen. Auch CANLON et al. (1993) stellten an Meerschweinchen mit genetisch induzierter progressiver Taubheit eine Korrelationslücke sowohl zwischen den BERA- und DPOAE-Ergebnissen untereinander als auch zwischen diesen und dem ermittelten Haarzellverlust fest. In einer anderen Studie wurden Chinchillas einer unterbrochenen Lärmexposition mit Oktavbandrauschen ausgesetzt (95 dB, 6 Stunden pro Tag über 15 Tage). Während die DPOAE-Amplituden und die mit CAP gemessenen Hörschwellen eine parallel verlaufende vollständige Erholung zeigten, stieg die Anzahl der fehlenden Haarzellen progressiv an (BOETTCHER et al., 1992; SUBRAMANIAM et al., 1994).

Umschriebene Verluste der äußeren Haarzellen bei Chinchillas wurden auch bei lärmbedingten (unterschiedlichste Expositions-Parameter) permanenten Hörverlusten um weniger als 5 dB HL beobachtet (AHROON et al., 1993).


4.5 Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden Freizeitlärm-Belastungen verwendet, wie sie in der Umwelt von Menschen und Haustieren vorkommen. Knalltraumata im Abstand von 10 cm treten an Fasching oder Sylvester sowie im Bereich der Jagd oder der Bundeswehr häufiger auf und Musikscharpegel von 106 dB(A) werden in Diskotheken und auf Rockkonzerten abgespielt (siehe Kap. 2.4). Es ist jedoch schwierig, Schlussfolgerungen über die Auswirkungen dieser hohen Lärmbelastungen vom Meerschweinchen auf den Menschen zu übertragen. So spielen noch viele andere Faktoren eine entscheidende Rolle. Die Anästhesie kann (wie oben schon diskutiert) Einfluss auf die Ausprägung der Hörverluste haben. LINDGREN und AXELSSON (1983) konnten zeigen, dass die subjektive Empfindung des Lärms eine entscheidende Rolle spielt. Störend empfundener Lärm rief bei Jugendlichen eine höhere temporäre Hörschwellenabwanderung hervor als gleichlauter positiv empfundener Lärm. Die Kombination von Lärm und körperlicher Belastung (z.B. Tanzen in Diskotheken) führt zu einem größeren temporären Hörverlust als die gleiche Lärmbelastung allein (BABISCH, 2000a). Eine Vermischung verschiedener Lärmtypen, wie sie in der Umgebung des Menschen und auch der gehaltenen Haustiere häufig vorkommt, ist zudem gefährlicher als die alleinige Belastung mit einem Lärmart (AHROON et al., 1993). Die in den eigenen Versuchen gefundenen dramatischen Veränderungen am Innenohr zeigen jedoch, dass unter gewissen Umständen Freizeitlärm permanente Schäden hervorrufen kann. Diese Befunde stimmen mit klinischen Erfahrungen überein (Kapitel 2.4). Bis jetzt existieren noch keine gesetzlichen Schutzmaßnahmen. Während am Arbeitsplatz ab 85 dB(A) persönliche Schallschutzmittel vom Arbeitgeber zu Verfügung gestellt werden müssen und ab Beurteilungspegeln von 90 dB(A) von den Angestellten auch zwingend benutzt werden müssen (UVV Lärm, 1997), bestehen für Musikanlagen keine Richtlinien. Bei Kinderspielzeugpistolen ist nach EU-Norm ein Spitzenschalldruck bis 140 dB(C) erlaubt (EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG, 1996). Dieser Wert wird unter Freifeldbedingungen im Abstand von 50 cm zur Pistole ermittelt, was jedoch realitätsfremd ist, da die Armlänge von Kindern deutlich kürzer ist (FLEISCHER et al., 1998). Gerade im Hinblick auf Knalltraumata sind Schutzmaßnahmen unbedingt erforderlich. Die starken mechanischen Schäden sind nach jetzigen Erkenntnissen irreversibel. Eine Therapie ist nur prophylaktisch oder nur in den Randgebieten mit metabolischer Schädigung sinnvoll. Wirksame Therapeutika existieren jedoch bislang noch nicht und Behandlungsversuche wurden bislang nur unmittelbar nach den Knall- und Lärmschäden durchgeführt (LAMM, 1994,1995). In nachfolgenden Dissertationen sollen therapeutische Zeitfenster für die in dieser Arbeit verwendeten

DISKUSSION

Schallbelastungen erarbeitet werden. Bei Schallbelastungen mit Breitbandrauschen und Rockmusik ist auf ein bald einsatzfähiges Therapiekonzept zu hoffen. Hier sind die Haarzellen lichtmikroskopisch intakt. Funktionsfähige Haarzellen sind nach neuesten Erkenntnissen in der Lage, Stereozilien zu erneuern (SCHNEIDER et al., 2002). Wenn es gelingt, die vermutlich vorhandene metabolische Entgleisung zu therapieren, könnte eine Regeneration der Stereozilien und damit eine Erholung des Hörverlustes möglich sein. Da wie in der vorliegenden Arbeit gezeigt unterschiedliche Schalltypen zu unterschiedlichen morphologischen Schäden führen, wird die Wirksamkeit eines Therapeutikums wahrscheinlich von der Art der Schallbelastung abhängen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Pegelschere für das Meerschweinchen zur exakten Hörschwellenbestimmung mit Hilfe der DPOAE-Wachstumsfunktion ermittelt. Es wurden 96 verschiedene Primärtonpegel-Kombinationen an 24 Ohren von 18 normal hörenden Meerschweinchen für 7 Frequenzen ($f_2 = 2-16$ kHz; $f_2/f_1 = 1,2$) getestet. L_2 wurde in 5 dB-Schritten von  bis 60 dB SPL und L_1 zwischen 20 bis 65 dB SPL in 1 bis 3 dB Schritten variiert. Es wurden die L_1 -Werte ermittelt, die bei vorgegebenem L_2 zu einem lokalen Emissionsmaximum führten. Primärtonpegel, die zu maximalen Emissionspegeln führten waren für hohe Pegel nahe $L_1=L_2$. Mit bis zur Hörschwelle abnehmender Stimulusintensität nahm der Unterschied zwischen L_1 und L_2 zu ($L_1>L_2$). Eine Korrelationsanalyse der L_{dp} -Maximalwerte wurde sowohl frequenzunabhängig als auch frequenzspezifisch durchgeführt. Die lineare Regression führte zu einer frequenzunabhängigen Pegelschere für Meerschweinchen mit der Gleichung $L_1 = 0,4642 \cdot L_2 + 40,913$ dB SPL.

Zudem wurden in der vorliegenden Arbeit die Auswirkungen verschiedener Schallbelastungstypen auf das Innenohr erfasst. Meerschweinchen der Linie Crl: BFA wurden randomisiert in vier Versuchsgruppen eingeteilt, die sich wie folgt zusammensetzten:

- **Kontrollen** (n = 8): Tiere ohne Schalleexposition
- **Knalltraumata** (n = 25): Tiere mit Schalleexposition durch eine Spielzeugpistole (163 bis 188 dB(lin); 8 Schüsse, 1/min, 10 cm Abstand zum linken Ohr)
- **Breitbandrauschen** (n = 18): Tiere mit Schalleexposition durch Breitbandrauschen (115 dB(A), 2 x 2,5 Stunden)
- **Rockmusik** (n = 17): Tiere mit Schalleexposition durch Rockmusik (Mittelungspegel 106 dB(A), 2 x 2,5 Stunden)

Die Hörschwellen (1,5 bis 16 kHz) wurden in regelmäßigen Abständen bis zum 21. Tag nach den Schalleexpositionen mit der f-BERA und den DPOAE-Wachstumsfunktionen bestimmt. Zudem wurden Zytokochleogramme direkt nach den Schalleexpositionen sowie am 1., 7. und 21. Tag mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie erstellt. Nach den **Knalltraumata** kam es bereits innerhalb von 24 Stunden zu einem permanenten Haarzellverlust in der 2 bis 4 kHz-Region mit einem entsprechenden permanenten Hochtonhörschaden um 24,3 bis 33,5 dB HL. Nach den Belastungen mit **Breitbandrauschen** zeigten sich schwerste Zilien-Schäden in der Frequenzregion 0,4 bis 1,5 kHz, aber unversehrte Haarzellen. Die Hörschwellenabwanderungen lagen im Bereich von 1,5 bis 4 kHz. Eine partielle Erholung fand nur in den ersten Tagen nach der Schalleexposition statt, so dass nach 21 Tagen permanente Hörverluste von 28,9 bis 31,9 dB

ZUSAMMENFASSUNG

HL blieben. Nach den **Rockmusik**-Expositionen erschienen die Stereozilien und die Haarzellen bis zum 21.Tag morphologisch völlig unversehrt, dennoch betrug die Hörschwellenabwanderung bei 8 bis 12 kHz in den ersten 12 Stunden 57,5 dB HL und die DPOAEs waren nicht auslösbar. In den folgenden Tagen kam es zu einer spontanen partiellen Remission der Hörschwellen auf 38,1 bis 42,5 dB HL, jedoch zu keiner weiteren Erholung bis zum 21. Tag. Diese Ergebnisse ergeben neue Aspekte hinsichtlich der Pathophysiologie, Morphologie und Therapie von Schalltraumata.

6 SUMMARY

Effects of leisure noise on the hearing ability – experimental studies on guinea pigs

In the present study a scissor paradigm for guinea pigs was elaborated in order to estimate the exact threshold with the DPOAE-I/O-function. 96 different primary tone level combinations were presented to 24 ears in 18 normally hearing guinea pigs at 7 frequencies ($f_2 = 2$ to 16 kHz, f_2/f_1 [yellow box], 2). L_2 was varied in 5 dB steps from 20 to 60 dB SPL and L_1 between 20 and 65 dB SPL in 1 to 3 dB steps. An extremal value analysis was performed to achieve maximum DPOAE levels (L_{dp}) for L_1 in subject to L_2 . Optimal primary tone levels that led to maximum L_{dp} were close to $L_1 = L_2$ at high stimulus intensities. With decreasing stimulus intensity down to threshold the difference between L_1 and L_2 increased ($L_1 > L_2$). A correlation analysis of maximum L_{dp} was performed for single frequencies and independent of frequency. Linear regression analysis yielded a scissor paradigm for guinea pigs with the equation $L_1 = 0,4642 \cdot L_2 + 40,913$ dB SPL, which is independent of frequency.

Besides in the present study the effects of different noise exposures on the inner ear were established. Guinea pigs of the strain Crl: BFA were randomised into four groups:

- **control** (n=8): animals without noise exposure
- **acoustic trauma** (n = 25): animals, which were exposed to the shots of a toy pistol (163 to 188 dB(lin); 8 shots; 1/min; 10 cm distance to the left ear)
- **broadband noise** (n = 18): animals, which were exposed to broadband noise (115 dB(A), 2 x 2,5 hours)
- **rockmusic** (n = 17): animals, which were exposed to rockmusic (mean level 106 dB(A); 2 x 2,5 hours)

The threshold shifts (1,5 to 16 kHz) were evaluated at regular time intervals until day 21 after noise exposure using ABR and DPOAE-I/O functions. Furthermore hair cell loss was evaluated using a fluorescence microscope (cytococheleograms) directly after the noise exposure and at day 1, 7 and 21. After the **acoustic trauma** induced by a toy pistol a permanent outer hair cell loss at 2 to 4 kHz occurred, which was in accordance with the permanent threshold shifts of 24,3 to 33,5 dB HL. Exposure to **broadband noise** led to great damage of ciliae in the frequency range from 0,4 to 1,5 dB whereas the hair cell bodies were intact. The greatest threshold shifts occurred between 1,5 and 4 kHz. Only in first days after the exposure a partial recovery took place, so that after 21 days permanent threshold shifts of 28,9 to 31,9 dB HL still remained. After the exposure to **rockmusic** the ciliae and the hair cells appeared completely normal over a the period of 21 days, but within the first 12 hours a threshold shift of 57,5 dB HL at 8 to 12 kHz occurred and

SUMMARY

DPOAEs were not recordable. At the following days there was a partial remission to threshold shifts of 38,1 to 42,5, but no further recovery occurred until day 21. The results lead to new aspects of pathophysiology, morphology and therapy of noise induced hearing loss.

7 LITERATURVERZEICHNIS

AHROON W, HAMERNIK R, DAVIS R (1993)

Complex noise exposures: an energy analysis.

J Acoust Soc Am, 93, 997-1006

ATTIAS J, SOHMER H, GOLD S, HARAN I, SHAHAR A (1990)

Noise and hypoxia induced temporary threshold shifts in rats studied by ABR.

Hear Res, 45, 247-252

AUDIOLOGISCHER INFORMATIONSDIENST DES DEUTSCHEN GRÜNEN KREUZES
(1998)

Presse-Mitteilungen.

HNO, 4, 33-34

AVAN P, BONFILS P, LOTH D (1996)

Effects of acoustic overstimulation on distortion-product and transient-evoked otoacoustic emissions.

In: Axelsson A, Borchgrevink HM, Hamernik RP, Hellström PA, Henderson D, Salvi RJ (Hrsg.): Scientific basis of noise-induced hearing loss. Thieme-Verlag, Stuttgart, 65-81

AXELSSON A, ANIANSSON G, COSTA O (1987)

Hearing loss in school children. A longitudinal study of sensorineural hearing impairment.

Scand Audiol, 16, 137-143

AXELSSON A, HELLSTROM PA, ALTSCHULER R, MILLER JM (1991)

Inner ear damage from toy cap pistols and fire-crackers.

Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 21, 143-148

AXELSSON A, ROSENHALL U, ZACHAU G (1994)

Hearing in 18-year-old Swedish males.

Scand Audiol, 23, 129-134

BABISCH W (2000a)

Schallpegel in Diskotheken und bei Musikgroßveranstaltungen. Teil I: Gesundheitliche Aspekte.

WaBoLu-Heft 3/00, Umweltbundesamt (Hrsg.), Berlin

BABISCH W (2000b)

Gehörschäden durch Musik in Diskotheken.

Z Audiol, Suppl. III, 188-194

BABISCH W, ISING H (1994)

Musikhörgewohnheiten von Jugendlichen.

HNO, 42, 466-469

BARTELS S, ITO S, TRUNE DR, NUTTALL AL (2001)

Noise-induced hearing loss: the effect of melanin in the stria vascularis.

Hear Res, 154, 116-123

BÈKÈSY G VON (1928)

Zur Theorie des Hörens. Die Schwingungsform der Basilarmembran.
Phys Zeits, 29, 793-810

BÈKÈSY G VON (1960)

Experiments in hearing.
McGraw-Hill, New York, 485-534

BOEGE P, JANSSEN T (2002)

Pure-tone threshold estimation from extrapolated distortion product otoacoustic emission I/O-functions in normal and cochlear hearing loss ears.
J Acoust Soc Am, 111, 1810-1818

BOETTCHER FA, SPONGR VP, SALVI RJ (1992)

Physiological and histological changes associated with the reduction in threshold shift during interrupted noise exposure.
Hear Res, 62, 217-236

BÖHME G, WELZL-MÜLLER K (1998)

Audiometrie.
4. Aufl., Huber, Bern, 213-255

BONFILS P, PIRON JP, UZIEL A, PUJOL R (1988)

A correlative study of evoked otoacoustic emission properties and audiometric thresholds.
Arch Otorhinolaryngol, 245, 53-56

BORCHGREVINK HM (1988)

One third of 18 year old male conscripts show noise induced hearing loss >20dB before start of military service. The incidence been doubled since 1981. Reflecting increased leisure noise?

In: Berglund B, Berglund U, Karlsson J, Lindvall T (Hrsg.): Proceedings of the 5th International Congress On Noise As A Public Health Problem, Stockholm, 2. Council for Building Research, 27-32

BORCHGREVINK HM (1993)

Music-included hearing loss >20dB affects 30% of Norwegian 18 year old males before military service – The incidence doubled in the 80's, declining in the 90's.

Noise and Man '93.
Nice, 2, 25-28

BORG E, CANLON B, ENGSTRÖM B (1995)

Noise-induced hearing loss. Literature review and experiments in rabbits.
Scand Audiol Suppl, 40, 1-147

BOYEV KP, LIBERMAN MC, BROWN MC (2002)

Effects of anesthesia on efferent-mediated adaption on the DPOAE.
JARO, 3, 362-373

LITERATURVERZEICHNIS

BROWN AM, GASKILL SA (1990)

Measurement of acoustic distortion reveals underlying similarities between human and rodent mechanical responses.

J Acoust Soc Am, 88, 840-849

BROWN AM, McDOWELL B, FORGE A (1992)

Mechanical filtering of sound in the inner ear.

Proc Roy Soc Lond B Biol Sci, 250, 29-34

BROWN JJ, BRUMMETT RE, MEIKLE MB, VERNON J (1978)

Combined effects of noise and neomycin. Cochlear changes in the guinea pig.

Acta Otolaryngol, 86, 394-400

BROWN JJ, VERNON JA, FENWICK JA (1982)

Reduction of acoustically-induced auditory impairment by inhalation of carbogen gas. I.

Permanent noise-induced cochlear damage.

Acta Otolaryngol, 93, 319-328

BROWNELL WE, BADER CR, BERTRAND D, de RIBEAUPIERRE Y (1985)

Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells.

Science, 227, 194-196

CANLON B, DAGLI S (1996)

Protection against temporary and permanent noise-induced hearing loss by sound conditioning.

In: Axelsson A, Borchgrevink HM, Hamernik RP, Hellström PA, Henderson D, Salvi RJ (Hrsg.): Scientific basis of noise-induced hearing loss. Thieme-Verlag, Stuttgart, 172-180

CANLON B, FRANSSON A (1995)

Morphological and functional preservation of the outer hair cells from noise trauma by sound conditioning.

Hear Res, 112-124

CANLON B, FRANSSON A (1998)

Reducing noise damage by using a mid-frequency sound conditioning stimulus.

Neuro Report, 9, 269-274

CANLON B, MARKLUND K, BORG E (1993)

Measures of auditory brain-stem responses, distortion product otoacoustic emissions, hair cell loss, and forward masked tuning curves in the waltzing guinea pig.

J Acoust Soc Am, 94, 3232-3243

CAPPAERT NL, KLIS SF, MUIJSER H, KULIG BM, SMOORENBURG GF (2001)

Simultaneous exposure to ethyl benzene and noise: synergistic effects on outer hair cells.

Hear Res, 162, 67-79

CLARK JA, PICKLES JO (1996)

The effects of moderate and low levels of acoustic overstimulation on stereocilia and their tip links in the guinea pig.

Hear Res, 99, 119-128

CLARK W (1991)

Noise exposure from leisure activities: A review.
J. Acoust. Soc. Am., 90, 175-181

CLARK WW, BOHNE BA (1999)

Effects of noise on hearing.
JAMA, 281, 1658-1659

COLEMAN JW (1976)

Hair cell loss as a function of age in the normal cochlea of the guinea pig.
Acta Otolaryngol, 82, 33-40

COSTA OA, AXELSSON A, ANIANSSON G (1988)

Hearing loss at age 7, 10 and 13 - an audiometric follow-up study.
Scand Audiol Suppl, 30, 25-32

DAVIS A (1997)

Hearing in young adults – are those with high levels of leisure noise exposure different?
In: Prasher D, Luxon L (Hrsg.): Protection against noise. Abstract of the second European Conference. London, 36-44

DAVIS H, DAVIS PA, LOOMIS A, HARVEY E, HOBART G (1939)

Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation.
J Neurophysiol, 2, 500-514

DAWSON G (1954)

A summation technique for the detection of small evoked potentials.
Electroenceph clin Neurophysiol, 6, 65-84

DIEROFF HG (1994)

Lärmschwerhörigkeit.
3. Aufl., Gustav Fischer Verlag, Jena, 25-31, 141-189

DOLAN T, ABBAS P (1985)

Changes in the 2f1-f2 acoustic emission and whole-nerve response following sound exposure : Long-term effects.
J Acoust Soc Am, 77, 1475-1483

ECHTELER S, FAY R, POPPER A (1994)

Structure of the mammalian cochlea.
In: Fay R, Popper A (Hrsg.): Comparative Hearing: Mammals. Springer, New York, 134-171

EMMERICH E, RICHTER F, HAGNER H, GIESSLER F, GEHRLEIN S, DIEROFF HG (2002)

Effects of discotheque music on audiometric results and central acoustic evoked neuromagnetic responses.
Internat Tinnitus J, 8, 13-19

EMMERICH E, RICHTER F, REINHOLD U, LINSS V, LINSS W (2000)
Effects of industrial noise exposure on distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) and hair cell loss of the cochlea – long term experiments in awake guinea pigs.
Hear Res, 148, 9-17

ENGSTRÖM B, BORG E (1983)
Cochlear morphology in relation to loss of behavioural, electrophysiological, and middle ear reflex thresholds after exposure to noise.
Acta Otolaryngol Suppl, 402, 5-23

ERHARDT W, HENKE J, LENDL C (2002)
Narkosenotfälle.
Enke Verlag, Stuttgart, 6-9, 211-213

EUROPÄISCHES KOMITEE FÜR NORMUNG (1996)
EN 71-1 Sicherheit von Spielzeug – mechanische und physikalische Eigenschaften.
CEN, Brüssel

EYBALIN M, PUJOL R (1989)
Cochlear neuroactive substances.
Arch Otorhinolaryngol, 246, 228-234

FAY R (1994)
Comparative auditory research.
In: Fay R, Popper A (Hrsg.): Comparative Hearing: Mammals. Springer, New York, 1-17

FECHTER LD, YOUNG JS, CARLISLE L (1988)
Potentiation of noise induced threshold shifts and hair cell loss by carbon monoxide.
Hear Res, 34, 39-47

FELIX H (2002)
Anatomical differences in the peripheral auditory system of mammals and man.
Adv Otolaryngol, 59, 1-10

FLEISCHER G, HOFFMANN E, LANG R, MÜLLER R (1999)
Dokumentation der Auswirkungen von Kinderknallpistolen.
HNO, 47, 535-540

FLEISCHER G, HOFFMANN E, MÜLLER R, LANG R (1998)
Kinderknallpistolen und ihre Wirkung auf das Gehör.
HNO, 46, 815-820

FÖRDERGEMEINSCHAFT GUTES HÖREN (1997)
Presse-Mitteilungen.
HNO, 7, 25-26

FRAENKEL R, FREEMAN S, SOHMER H (2001)
The effect of various durations of noise exposure on auditory brainstem response, distortion product otoacoustic emissions and transient evoked otoacoustic emissions in rats.
Audiol Neurootol, 6, 40-49

LITERATURVERZEICHNIS

- FREDELIUS J JOHANSSON B, BAGGER-SJÖBÄCK D, WERSÄLL J (1990)
Time-related changes in the guinea pig cochlea after acoustic overstimulation.
Ann Otol Rhinol Laryngol, 99, 369-378
- FREEMAN S, KHVOLES R, CHERNY L, SOHMER H (1999)
Effect of long-term noise exposure on the developing and developed ear in the rat.
Audiol Neurootol, 4, 207-218
- GAO WY, DING DL, ZHENG XY, RUAN FM, LIU YJ (1992)
A comparison of changes in the stereocilia between temporary and permanent hearing losses in acoustic trauma.
Hear Res, 62, 27-41
- GASKILL SA, BROWN AM (1990)
The behavior of the acoustic distortion product, $2f_1-f_2$, from the human ear and its relation to auditory sensitivity.
J Acoust Soc Am, 88, 821-839
- GOLD T (1948)
Hearing II: The physical basis of the action of the cochlea.
Proc Roy Soc Lond B Biol Sci, 135, 492-498
- GREENWOOD DD (1990)
A cochlear frequency-position function for several species – 29 years later.
J Acoust Soc Am, 87, 2592-2605
- GREENWOOD DD (1996)
Comparing octaves, frequency ranges, and cochlear-map curvature across species.
Hear Res, 94, 157-162
- GRENNER J, NILSSON P, KATBAMNA B (1990)
Right-left correlation in guinea pig ears after noise exposure.
Acta Otolaryngol, 109, 41-48
- GUPTA D, VISHWAKARMA SK (1989)
Toy weapons and firecrackers: a source of sensorineural hearing loss.
Laryngoskope, 99, 330-334
- HAMBERGER CA, HYDÈN H (1945)
Cytochemical changes in the cochlear ganglion caused by acoustic stimulation and trauma.
Acta Otolaryngol Suppl, 61, 1-89
- HAMERNIK R, AHROON W, DAVIS R, LEI SF (1994)
Hearing threshold shifts from repeated 6-h daily exposure to impact noise.
J Acoust Soc Am, 95, 444-453
- HAMERNIK R, AHROON W, HSUEH K, LEI SF, DAVIS R (1993)
Audiometric and histological differences between the effects of continuous and impulsive noise exposures.
J Acoust Soc Am, 93, 2088-2095

HAMERNIK RP, QIU WIE (2000)

Correlations among evoked potential thresholds, distortion product otoacoustic emissions and hair cell loss following various noise exposures in the chinchilla.

Hear Res, 150, 245-257

HATCH M, TSAI M, LaROUERE MJ, NUTTALL AL, MILLER JM (1991)

The effects of carbogen, carbon dioxide, and oxygen on noise-induced hearing loss.

Hear Res, 56, 265-272

HATZOPOULOS S, PETRUCCELLI J, LAURELL G, FINESSO M, MARTINI A (2002)

Evaluation of anesthesia effects in a rat animal model using otoacoustic emission protocols.

Hear Res, 170, 12-21

HAUSER R, PROBST R (1991)

The influence of systematic primary-tone level variation L2-L1 on the acoustic distortion product emission 2f1-f2 in normal human ears.

J Acoust Soc Am, 89, 280-286

HEFFNER R, HEFFNER H, MASTERTON RB (1971)

Behavioral measurement of absolute and frequency-difference thresholds in guinea pigs.

J Acoust Soc Am, 49, 1888-1895

HEINRICH UR, MAURER J, MANN W (1999)

Ultrastructural evidence for protection of the outer hair cells of the inner ear during intense noise exposure by application of the organic calcium channel blocker Diltiazem.

ORL, 61, 321-327

HELLSTRÖM P-A, AXELSSON A, COSTA O (1998)

Temporary threshold shift induced by music.

Scand Audiol, 27, 87-94

HENKE J, ROBERTS U, OTTO K, LENDL C, MATIS U, BRILL T, ERHARDT W (1996)

Klinische Untersuchungen zur i.m. Kombinationsanästhesie mit Fentanyl/ Clomazepam/ Xylazin und postoperativer i.v. Antagonisierung mit Naloxon/ Sarmazenil/ Yohimbin beim Meerschweinchen.

Tierärztl Prax, 24, 85-87

HOFFMANN E (1997)

Hörfähigkeit und Hörschäden junger Erwachsener unter Berücksichtigung der Lärmbelastung.

Median, Heidelberg, 56-145

HOSHINO M, UEDA H, NAKATA S (1999)

Long-term stability between click-evoked otoacoustic emissions and distortion product otoacoustic emissions in guinea pig: a comparison.

ORL, 61, 175-180

HOTH S, LENARZ T (1994)

Elektrische Reaktions-Audiometrie.

Springer, Berlin, 99-119

- HSU CJ, LIU TC, LIN KN (1998)
Effect of acoustic trauma on cytochrome oxidase activity in stria vascularis.
ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 60, 314-317
- HU BH, HENDERSON D, NICOTERA TM (2002)
F-actin cleavage in apoptotic outer hair cells in chinchilla cochleas exposed to intense noise.
Hear Res, 172, 1-9
- HU BH, ZHENG XY, McFADDEN SL, KOPKE RD, HENDERSON D (1997)
R-phenylisopropyladenosine attenuates noise-induced hearing loss in the chinchilla.
Hear Res, 113, 198-206
- HULIN P (2000)
Reizparameteroptimierung zur schwellennahen Auslösung von Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen (DPOAE).
Med. Diss., TU München
- HUDSPETH A (1985)
The cellular basis of hearing: The biophysics of hair cells.
Science, 230, 745-752
- ISING H (1992)
Soziakusis – eine BGA-Kommission befasst sich mit zivilisationsbedingten Hörschäden.
Bundesgesundheitsblatt, 35, 118
- ISING H (1994)
Gehörgefährdung durch laute Musik.
HNO, 42, 465-466
- ISING H, BABISCH W, HANEL J, KRUPPA B, PILGRAMM M (1995)
Empirische Untersuchungen zu Musikhörgewohnheiten von Jugendlichen.
HNO, 43, 244-249
- ISING H, HANEL J, PILGRAMM M, BABISCH W, LINDTHAMMER A (1994)
Gehörschadenrisiko durch Musikhören mit Kopfhörern.
HNO, 42, 764-768
- ISO 1999 (1990)
Acoustics – Determination of occupational noise exposure and estimation of noise-induced hearing impairment.
International Organization for Standardization, Geneva
- JACOBSON JT (1985)
An overview of the auditory brainstem response.
In: Jacobson JT (Hrsg.): The auditory brainstem response. College-Hill Press, San Diego, 3-12
- JÄGER W, GOINY M, HERRERA-MARSCHITZ M, BRUNDIN L, FRANSSON A, CANLON B (2000)
Noise-induced aspartate and glutamate efflux in the guinea pig cochlea and hearing loss.
Exp Brain Res, 134, 426-434

JANSSEN T (1996)

Otoakustische Emissionen.

In: Lehnhardt E (Hrsg.): Praxis der Audiometrie. Thieme, Stuttgart, 83-112

JANSSEN T (2000a)

Schwellennahe und überschwellige Schallverarbeitung des Innenohres. Teil I: Physiologie und Pathophysiologie.

Z Audiol, 39, 100-117

JANSSEN T (2000b)

Diagnostik der schwelennahen und überschweligen Schallverarbeitung: Von der Stimmgabel über die Lautheitsskalierung zu den Otoakustischen Emissionen.

Z Audiol, Suppl III, 45-50

JANSSEN T, KUMMER P, ARNOLD W (1995)

Wachstumsverhalten der Distorsionsprodukt-Emissionen bei cochleären Hörstörungen.

Otorhinolaryngol Nova, 5, 34-46

JEWETT DL (1970)

Volumen conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat.

Electroenceph Clin Neurophysiol, 28, 609-618

JOHNSTONE BM, PATUZZI R, YATES GK (1986)

Basilar membrane measurements and the travelling wave.

Hear Res, 22, 147-153

KELLERHALS B (1972)

Acoustic trauma and cochlear microcirculation.

Adv Otorhinolaryngol, 18, 91-168

KEMP D (1978)

Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system.

J Acoust Soc Am, 64, 1386-1391

KEMP D (1979)

Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea.

Arch Otorhinolaryngol, 224, 37-45

KIM DO, MOLNAR CE, MATTHEWS JW (1980)

Cochlear mechanics: nonlinear behavior in two-tone responses and in ear-canal pressure.

J Acoust Soc Am, 67, 1704-1721

KRUPPA B, DIEROFF H-G, ISING H (1995)

Sensorineurale Gehörschäden bei Schulanfängern.

HNO, 43, 31-34

- KUMMER P, JANSSEN T, ARNOLD W (1995)
Suppression tuning characteristics of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission in human.
J Acoust Soc Am, 98, 197-210
- KUMMER P, JANSSEN T, ARNOLD W (1998)
The level and growth behavior of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss.
J Acoust Soc Am, 103, 3431-3444
- KUMMER P, JANSSEN T, HULIN P, ARNOLD W (2000)
Optimal primary tone level separation remains independent of test frequency in humans.
Hear Res, 146, 47-56
- KUOKKANEN J, VIRKKALA J, ZHAI S, YLIKOSKI J (1997)
Effect of hyperbaric oxygen treatment on permanent threshold shift in acoustic trauma among rats.
Acta Otolaryngol Suppl, 529, 80-82
- LAMM K (1994)
Aktuelle Therapieaspekte von Innenohrerkrankungen.
Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Suppl II, 102-109
- LAMM K (1995)
Rationale Grundlagen einer Innenohrtherapie.
Otorhinolaryngol Nova, 5, 153-160
- LAMM K, ARNOLD W (1996)
Noise-induced cochlear hypoxia is intensity dependent, correlates with hearing loss and precedes reduction of cochlear blood flow.
Audiol Neurootol, 1, 148-160
- LAMM K, ARNOLD W (1998)
The effect of prednisolone and non-steroidal anti-inflammatory agents on the normal and noise-damaged guinea pig inner ear.
Hear Res, 115, 149-161
- LAMM K, ARNOLD W (2000)
The effect of blood flow promoting drugs on cochlear blood flow, perilymphatic pO₂ and auditory function in the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig ear.
Hear Res, 141, 199-219
- LAMM K, LAMM C, ARNOLD W (1998)
Effect of isobaric oxygen versus hyperbaric oxygen on the normal and noise-damaged hypoxic and ischemic guinea pig inner ear.
Adv Otorhinolaryngol, 54, 59-85
- LAMM K, LAMM C, LAMM H, SCHUMANN K (1989)
Simultane Sauerstoffpartialdruck-Bestimmungen in der Scala tympani, Elektrokochleographie und Blutdruck-Messungen nach Knalltraumata bei Meerschweinchen.
HNO, 37, 48-55

LAMPRECHT-DINNESEN A (1992)

Otoakustische Emissionen.

HNO, 40, 415-421

LEHNHARDT E (1996)

Praxis der Audiometrie.

7. Aufl., Thieme, Stuttgart, 44-59, 83-112, 251-312

LENARZ T (1998)

Epidemiologie.

In: Feldmann H (Hrsg.): Tinnitus. Grundlagen einer rationalen Diagnostik und Therapie.

Thieme, Stuttgart, 77-83

LI HS, HULTCRANTZ M, BORG E (1993)

Influence of age on noise-induced permanent threshold shifts in CBA/Ca and C57BL/6J mice.

Audiology, 32, 195-204

LINDGREN F, AXELSSON A (1983)

Temporary threshold shift after exposure to noise and music of equal energy.

Ear and Hearing, 4, 197-201

LIPSCOMB D (1969)

Ear damage from exposure to rock and roll music.

Arch Otolaryng, 90, 545-555

LIPSCOMB DM, AXELSSON A, VETES D, ROETTGER R, CARROL J (1977)

The effect of high level sound on hearing sensitivity, cochlear sensorineuroepithelium and vasculature of the chinchilla.

Acta Otolaryngol, 84, 44-56

LOOMIS A, HARVEY E, HOBART G (1938)

Disturbances of patterns in sleep.

J Neurophysiol, 1, 413-430

LUKASHKIN AN, RUSSELL IJ (2001)

Origin of the bell-like dependence of the DPOAE amplitude on primary frequency ratio.

J Acoust Soc Am, 110, 3097-3106

MAGNAN P, DANCER A, BUCK K, EVRARD G, VASSOUT P, ULFENDAHL M, SUNESON A, SMURZYNSKI J, PROBST R (1997)

Intracochlear acoustic pressure measurements in the guinea pig during impulse noise exposures.

In: ISL Institut Franco-Allemand de Recherches de Saint Louis (Hrsg.): Rapport Technique RT 503/97, Saint-Louis, 1-63

MANN W, PILGRAMM M, LÖHLE E, BECK C (1987)

Calciumantagonisten und die Schädigung des Cortischen Organs bei Knalltrauma.

HNO, 35, 203-207

- MAURER J, HEINRICH UR, MANN W (1993a)
Morphologic damage and changes of intracellular calcium-binding sites after acute noise trauma in the organ of Corti of the guinea pig.
ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 55, 7-12
- MAURER J, MANN W, SCHNEIDER M, STRECKER G (1993b)
Use of a Ca(++) antagonist in noise-induced hearing loss in animal experiment.
HNO, 41, 192-197
- MERLUZZI F, ARPINI A, CAMERINO D, BARDUCCI M, MARAZZI P (1997)
Auditory thresholds in young Italians from 18-19 years of age.
Med Lav, 88, 183-195
- MEYER J, GUMMER AW (2000)
Physiologische Auswirkungen einer Zerstörung der Tip-Links kochleärer Haarsinneszellen.
HNO, 48, 282-289
- MEYER P, WERNER E, ISING H, GEHRING W, SCHMIDT R, WESSEL F, GRÜTZMACHER W (1996)
Zum Einfluß oraler Magnesiumzufuhr auf die Prävention lärminduzierter Innenohrschwerhörigkeit beim Meerschweinchen.
Magnes Bull, 18, 100-113
- MEYER-BISCH C (1996)
Epidemiological evaluation of hearing damage related to strongly amplified music (personal cassette players, discotheques, rock concerts) – high-definition audiometric survey on 1364 subjects.
Audiology, 35, 121-142
- MILLS DM, RUBEL EW (1994)
Variation of distortion product otoacoustic emissions with furosemide injection.
Hear Res, 77, 183-199
- MOLLER AR, JANNETTA PJ (1985)
Neural generators of the auditory brainstem response.
In: Jacobson JT (Hrsg.): The auditory brainstem response. College-Hill Press, San Diego, 13-32
- MROWINSKI D, SCHOLZ G (2002)
Audiometrie.
2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 85-100
- MUCHNIK C, SAHARTOV E, PELEG E, HILDESHEIMER M (1992)
Temporary threshold shift due to noise exposure in guinea pigs under emotional stress.
Hear Res, 58, 101-106
- NICKEL R, SCHUMMER A, SEIFERLE E (1992)
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band IV: Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen.
3. Aufl., Paul Parey, Berlin, 444-472

NORDMANN AS, BOHNE BA, HARDING GW (2000)

Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift.
Hear Res, 139, 13-30

OHLEMILLER KK, McFADDEN SL, DING DL, FLOOD DG, REAUME AG, HOFFMAN EK, SCOTT RW, WRIGHT JS, PUTCHA GV, SALVI RJ (1999)

Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase gene (Sod1) increases susceptibility to noise-induced hearing loss.
Audiol Neurootol, 4, 237-246

OHLEMILLER KK, McFADDEN SL, DING DL, LEAR PM, HO YS (2000)

Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice.
JARO, 1, 243-254

OKADA H, YAMANE H, NAKAI Y (1991)

Morphological changes of the spiral vessel after rock music exposure.
Acta Otolaryngol Suppl, 486, 61-65

OMATA T, OMATA E, WILHELMS HJ, SCHÄTZLE W (1992)

Neural and infranuclear region changes in outer hair cells in acoustically exposed rabbits.
Eur Arch Otorhinolaryngol, 249, 287-292

PENNER MJ, BURNS EM (1987)

The dissociation of SOAEs and tinnitus.
J Speech Hear Res, 30, 396-403

PFANDER F (1975)

Das Knalltrauma.
Springer, Berlin, 22-27

PIBAL I, DREXL M, KÖSSL M (2002)

Level dependence of optimal stimulus level difference for evoking DPOAEs in the gerbil.
Hear Res, 174, 260-263

PICKLES JO, COMIS SD, OSBORNE MP (1984)

Cross-links between stereocilia in the guinea organ of Corti, and their possible relation to sensory transduction.
Hear Res, 15, 103-112

PLATH P (1994)

Schwerhörigkeit durch Freizeitlärm.
HNO, 42, 483-487

PLATH P (1998a)

Soziakusis. Nicht beruflich bedingte Gehörschäden durch Lärm, Teil 1.
HNO, 46, 887-892

PLATH P (1998b)

Soziakusis. Nicht beruflich bedingte Gehörschäden durch Lärm, Teil 2.
HNO, 46, 947-952

- PLINKERT PK (1995)
Physiologie und Pathophysiologie des Cortiorgans.
Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol, Suppl. I, 53-115
- PLONTKE S, ZENNER HP (2001)
Gehörschäden durch Silvester-Feuerwerkskörper.
Deutsches Ärzteblatt, 98, 2899-2900
- POPELAR J, SYKA J, BERNDT H (1987)
Effect of noise on auditory evoked responses in awake guinea pigs.
Hear Res, 26, 239-247
- POURBAKHT A, YAMASOBA T (2003)
Cochlear damage caused by continuous and intermittent noise exposure.
Hear Res, 178, 70-78
- PRASHER D (1999)
The impact of social noise on man.
ENT News, 8, 10-11
- PROBST R (1990)
Otoacoustic emissions: An overview.
Adv Otorhinolaryngol, 44, 1-91
- PROBST R, LONSBURY-MARTIN B, MARTIN G (1991)
A review of otoacoustic emissions.
J Acoust Soc Am, 89, 2027-2067
- PROSEN CA, PETERSEN M, MOODY D, STEBBINS W (1978)
Auditory thresholds and kanmycin-induced hearing loss in the guinea pig assessed by a positive reinforcement procedure.
J Acoust Soc Am, 63, 559-565
- PUEL JL, RUEL J, GERVAIS D'ALDIN C, PUFOL R (1998)
Excitotoxicity and repair of cochlear synapses after noise-trauma induced hearing loss.
Neuroreport, 22, 2109-2114
- RAMSEY KL, SIMMOS FB (1993)
High-powered automobile stereos.
Otolaryngol Head neck Surg, 109, 108-110
- RICE CG, BRESLIN M, ROPER RG (1987)
Sound levels from personal cassette players.
Br J Audiol, 21, 273-278
- ROBERTSON D, CODY AR, JOHNSTONE BM (1979)
Inner ear damage caused by a toy cap pistol.
J Otolaryngol Soc Austral, 80, 285-288

- RUEL J, BOBBIN RP, VIDAL D, PUJOL R, PUEL JL (2000)
The selective AMPA receptor antagonist GYKI 5387 blocks action potential generation and excitotoxicity in the guinea pig cochlea.
Neuropharmacology, 39, 1959-1973
- RUGGERO MA, RICH NC, RECIO A, NARAYAN SS, ROBLES L (1997)
Basilar-membrane responses to tones at the base of the chinchilla cochlea.
J Acoust Soc Am, 101, 2151-2163
- RYALS BM, RUBEL EW (1985)
Ontogenetic changes in the position of hair cell loss after acoustic overstimulation in avian basilar papilla.
Hear Res, 19, 135-142
- RYTZNER B, RYTZNER C (1981)
Schoolchildren and noise. The 4 kHz dip – Tone screening in 14391 schoolchildren.
Scand Audiol, 10, 213-221
- SAHA S, SLEPECKY NB (2000)
Age-related changes in microtubules in the guinea pig organ of Corti.
Cell Tissue Res, 300, 29-46
- SCHEIBE F, HAUPT H, ISING H (2000)
Preventive effect of magnesium supplement on noise-induced hearing loss in the guinea pig.
Eur Arch Otorhinolaryngol, 257, 10-16
- SCHMIEDT R (1986)
Acoustic distortion in the ear canal. I. Cubic difference tones: Effects of acute noise injury.
J Acoust Soc Am, 79, 1481-1490
- SCHNEIDER ME, BELYANTSEVA IA, AZEVEDO RB, KACHAR B (2002)
Rapid renewal of auditory hair bundles.
Nature, 418, 837-838
- SCHNEIDER S, PRIJS VF, SCHOONHOVEN R (1999)
Group delays of distortion product otoacoustic emissions in the guinea pig.
J Acoust Soc Am, 105, 2722-2730
- SCHNEIDER S, SCHOONHOVEN R, PRIJS VF (2001)
Amplitude of distortion product otoacoustic emissions in the guinea pig in f1- and f2-sweep paradigms.
Hear Res, 155, 21-31
- SHIU JN, MUNRO KJ, COX CL (1997)
Normative auditory brainstem response data for hearing threshold and neuro-otological diagnosis in the dog.
J Small Anim Pract, 38, 103-107

SIE K, NORTON S (1997)

Changes in otoacoustic emissions and auditory brain stem response after cis-platinum exposure in gerbils.

Otolaryngol Head Neck Surg, 116, 585-592

SILBERNAGEL S, DESPOPOULOS A (1991)

Taschenatlas der Physiologie.

4. Aufl., Thieme, Stuttgart, 316-323

SLEPECKY N (1996)

Structure of the mammalian cochlea.

In: Dallos P, Popper A, Fay R (Hrsg.): The Cochlea. Springer, New York, 44-129

SMITH DI, MILLS JH (1989)

Anesthesia effects: auditory brain-stem response.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 72, 422-428

SPOENDLIN H (1971)

Primary structural changes in the organ of Corti after acoustic overstimulation.

Acta Otolaryngol, 71, 166-167

SPOENDLIN H (1988)

Neural anatomy of the inner ear.

In: Jahn AF, Santos-Sacchi J: Physiology of the ear. Raven Press, New York, 201-219

STEFFEN F, JAGGY A (1998)

Taubheit und ihre Diagnose bei Hund und Katze.

Schweiz Arch Tierheilkd, 140, 397-404

STEINHOFF HJ, JANSSEN T, ARNOLD W (1995)

Frequenzspezifische Auslösung von Hirnstammpotentialen.

Otorhinolaryngol Nova, 5, 307-314

STOPP PE (1983)

Effects on guinea pig cochlea from exposure to moderately intense broad-band noise.

Hear Res, 11, 55-72

STRUWE F, JANSEN G, SCHWARZE S, SCHWENZER C, NITZSCHE M (1996)

Untersuchung von Hörgewohnheiten und möglichen Gehörrisiken durch Schalleinwirkungen in der Freizeit unter besonderer Berücksichtigung des Walkman®-Hörens.

In: Babisch W, Bambach G, Ising H, Kruppa B, Plath P, Rebentisch E, Stuwe F (Hrsg.):

Gegörgefährdung durch laute Musik und Freizeitlärm. WaBoLu-Hefte Umweltbundesamt, 5, 144-154

SUBRAMANIAM M, SALVI RJ, SPONGR VP, HENDERSON D, POWERS NL (1994)

Changes in distortion product otoacoustic emissions and outer hair cells following interrupted noise exposures.

Hear Res, 74, 204-216

SYKA J, POPELAR J (1980)

Hearing threshold shifts from prolonged exposure to noise in guinea pigs.
Hear Res, 3, 205-213

TAN CT, HSU CJ, LEE SY, LIU SH, LIN-SHIAU SY (2001)

Potential of noise-induced hearing loss by amikacin in guinea pigs.
Hear Res, 161, 72-80

THEOPOLD HM (1975)

Degenerative alterations in the ventral cochlear nucleus of the guinea pig after impulse noise exposure.

Arch Otorhinolaryngol, 209, 247-262

THEOPOLD HM (1978)

Das akustische Trauma im Tierexperiment.

Laryng Rhinol, 57, 706-716

THEPOLD HM, SCHELER R (1981)

The combination of scanning and transmission microscopy techniques in pathology of the organ of Corti in guinea pigs.

Arch Otorhinolaryngol, 232, 233-240

UNFALLVERHÜTUNGSVORSCHRIFT (UVV) LÄRM (1997)

Berufsgenossenschaftliche Vorschrift für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit.

Carl Heymanns Verlag, Köln

VAN CAMPEN LE, MURPHY WJ, FRANKS JR, MATHIAS PI, TORAASON MA (2002)

Oxidative DNA damage is associated with intense noise exposure in the rat.

Hear Res, 164, 29-38

VAZQUEZ AE, LUEBKE AE, MARTIN GK, LONSBURY-MARTIN BL (2001)

Temporary and permanent noise-induced changes in distortion product otoacoustic emissions in CBA/CaJ mice.

Hear Res, 156, 31-43

WANG J, DIB M, LENOIR M, VAGO P, EYBALIN M, HAMEG A, PUJOL R, PUEL JL (2002)

Riluzole rescues cochlear sensory cells from acoustic trauma in the guinea-pig.

Neuroscience, 111, 635-648

WANG L, JIANG W, QIAN J (1994)

Hearing shift and inner ear pathology of guinea pigs exposed to octave bands of noise centered at 63 Hz and 4 kHz.

Chin Med J (Engl), 107, 500-504

WANG Y, HIROSE K, LIBERMAN C (2002)

Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea.

JARO, 3, 248-268

WHITEHEAD, ML, McCOY MJ, LONSBURY-MARTIN BL, MARTIN GK (1995a)
Dependence of distortion-product otoacoustic emissions on primary levels in normal and impaired ears. I. Effects of decreasing L2 below L1.
J Acoust Soc Am, 97, 2346-2358

WHITEHEAD ML, STAGNER BB, McCOY MJ, LONSBURY-MARTIN BL, MARTIN GK (1995b)
Dependence of distortion-product otoacoustic emissions on primary levels in normal and impaired ears. II. Asymmetry in L1,L2 space.
J Acoust Soc Am, 97, 2359-2377

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT DER BUNDESÄRZTEKAMMER (1999)
Gehörschäden durch Lärmbelastungen in der Freizeit.
Dt Ärztebl, 96, 836-839

WITTMACK K (1907)
Über Schädigung des Gehörs durch Schalleinwirkung.
Z Ohrenheilkd, 54, 37-80

WONG TW, VAN HASSELT CA, TANG LS, YIU PC (1990)
The use of personal cassette players among youths and its effects on hearing.
Public Health, 104, 327-330

YAMAMURA K, SAITOH S, FUJITA T, SAWADA Y, OHNO H (1990)
Electrophysiological determination of the effects of 1 kHz noise exposure on the high frequency hearing of guinea pigs.
Eur Arch Otorhinolaryngol, 247, 206-210

YAMANE H, NAKAI Y, KONISHI K, SAKAMOTO H, IGUCHI H, NAKAGAWA T, MORINAKA K (1991b)
Cochlear striae blood circulation.
Acta Otolaryngol Suppl, 481, 182-186

YAMANE H, NAKAI Y, KONISHI K, SAKAMOTO H, MATSUDA Y, IGUCHI H (1991a)
Strial circulation impairment due to acoustic trauma.
Acta Otolaryngol, 111, 85-93

YAMANE H, NAKAI Y, TAKAYAMA M, IGUCHI H, NAKAGAWA T, KOIJIMA A (1995a)
Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise-induced acoustic trauma.
Eur Arch Otorhinolaryngol, 252, 504-508

YAMANE H, NAKAI Y, TAKAYAMA M, KONISHI K, IGUCHI H, NAKAGAWA T, SHIBATA S, KATO A, SUNAMI K, KAWAKATSU C (1995b)
The emergence of free radicals after acoustic trauma and striae blood flow.
Acta Otolaryngol Suppl, 519, 87-92

YAMASOBA T, DOLAN DF (1997)
Chronic strychnine administration into the cochlea potentiates permanent threshold shift following noise exposure.
Hear Res, 112, 13-20

YAMASOBA T, DOLAN DF (1998)

The medial cochlear efferent system does not appear to contribute to the development of acquired resistance to acoustic trauma.

Hear Res, 120, 143-151

YAMASOBA T, NUTTALL AL, HARRIS C, RAPHAEL Y, MILLER JM (1998)

Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss.

Brain Res, 784, 82-90

ZENNER HP (1986)

Motile responses in outer hair cells.

Hear Res, 22, 108-111

ZENNER HP (1994)

Physiologische und biochemische Grundlagen des normalen und gestörten Gehörs.

In: Naumann HH, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E (Hrsg.): Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Bd I: Ohr. Thieme, Stuttgart, 81-231

ZENNER HP (1999)

Schwerhörigkeit durch Freizeitlärm.

Deutsches Ärzteblatt, 96, B810-B811

ZENNER HP, STRUVE V, SCHUSCHKE G, SPRENG M, STANGE G, PLATH P, BABISCH W, REBENTISCH E, PLINKERT P, BACHMANN KD, ISING H, LEHNERT G (1999)

Gehörschäden durch Freizeitlärm.

HNO, 47, 236-248

ZHENG XY, HENDERSON D, HU BH, DING DL, McFADDEN SL (1997)

The influence of the cochlear efferent system on chronic acoustic trauma.

Hear Res, 107, 147-159

ZWICKER E, SCHLOTH E (1984)

Interrelation of different otoacoustic emissions.

J Acoust Soc Am, 75, 1148-1154

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Darstellung der L1-L2-Kombinationen und der Frequenzen (f2).....	35
Tab. 2: Vorversuchsgruppen	42
Tab. 3: Hauptversuchsgruppen.....	43
Tab. 4: Prozentualer Anteil der lokalen Maxima	46
Tab. 5: L1–Werte, die bei vorgegebenem L2 zu maximalen Emissionen führen (L1opt).....	47
Tab. 6: Regressionsgeraden für optimierte L1-L2-Kombinationen in den einzelnen Frequenzen mit Korrelation r	47
Tab. 7: Mittelwerte und Standardabweichungen der Emissionspegel bei 8 Messungen mit dem gleichen Sondensitz	51
Tab. 8: Mittelwerte und Standardabweichungen der Emissionspegel bei 8 Messungen mit verschiedenen Sondensitzen	51
Tab. 9: Ergebnisse Knalltraumata	53
Tab. 10: Tier # 02/53	53
Tab. 11: Ergebnisse Breitbandrauschen	54
Tab. 12: Ergebnisse Rockmusik.....	55
Tab. 13: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellen (MW ±SD) in dB SPL beider Ohren von n = 68 Tieren	57
Tab. 14: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellen (MW ±SD) in dB SPL beider Ohren (n = 68 Tiere).....	57
Tab. 15: Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion (MW ±SD) zwischen L2 = 40 und 60 dB bei normalhörenden Meerschweinchen	58
Tab. 16: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) in der Kontrollgruppe am Tag 0 bis zum Tag 21	59
Tab. 17: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) in der Kontrollgruppe am Tag 0 bis zum Tag 21	59
Tab. 18: Durchschnittliche Veränderung der Steigungsverhältnisse der DPOAE- Wachstumsfunktion (MW ± SD) in der Kontrollgruppe am Tag 0 bis zum Tag 21	61
Tab. 19: Durchschnittliche Haarzellverluste in % (MW ± SD) in der Kontrollgruppe	61
Tab. 20: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (30 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata	64
Tab. 21: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (30 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata	67
Tab. 22: Durchschnittliche Veränderung der Steigungsverhältnisse der DPOAE- Wachstumsfunktion (MW ± SD) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (30 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata.....	70

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 23: Durchschnittliche Haarzellverluste des rechten Ohres in % (MW ± SD) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (60 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata	72
Tab. 24: Durchschnittliche Haarzellverluste des linken Ohres in % (MW ± SD) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (60 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata	73
Tab. 25: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen.....	81
Tab. 26: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	84
Tab. 27: Durchschnittliche Veränderung der Steigungsverhältnisse der DPOAE-Wachstumsfunktion (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	87
Tab. 28: Durchschnittliche Zilienschäden in % (MW ± SD) am Tag 0 (60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	89
Tab. 29: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	97
Tab. 30: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	100
Tab. 31: Durchschnittliche Veränderung der Steigungsverhältnisse der DPOAE-Wachstumsfunktion (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	103
Tab. 32: Durchschnittliche Haarzellverluste in % (MW ± SD) am Tag 0 (60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik	105

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Schematische Darstellung des Corti-Organ (nach JANSSEN, 2000a)..... 3

Abb. 2: Passives und aktives Wanderwellenmodell (nach DIEROFF, 1994)..... 7

Abb. 3: Modellvorstellung zur Entstehung der DPOAE (nach JANSSEN, 1996) 11

Abb. 4: Unterbringung der Meerschweinchen 32

Abb. 5: Meerschweinchen (hellbraun pigmentiert) in der DPOAE-Messung 34

Abb. 6: Meerschweinchen (hellbraun pigmentiert) in der BERA-Messung..... 37

Abb. 7: Titel und Interpreten der Rockmusik-CD..... 40

Abbildung 8: Abhängigkeit des Emissionspegel Ldp vom Primärtonpegel L1 bei
verschiedenen L2- Werten; linkes Ohr des Tiers 02/39 mit der Stimulusfrequenz $f_2=2\text{kHz}$
..... 45

Abb. 9: L1-L2-Kombinationen, die zu lokalen Maxima führen, mit linearer Regression und
Korrelationskoeffizient R^2 49

Abb. 10: Darstellung der frequenzspezifischen und frequenzunabhängigen Pegelscheren im
Vergleich zur Pegeleinstellung $L1 = L2$ 50

Abb. 11: DPOAE-Wachstumsfunktion mit Standardabweichungen bei 8 Messungen mit dem
gleichen Sondensitz (links) und 8 Messungen mit verschiedenem Sondensitz (rechts) in
der Frequenz 4 kHz..... 52

Abb. 12: Normale Hörschwellen, die mit der f-BERA und den DPOAE-
Wachstumsfunktionen ermittelt wurden, von Meerschweinchen ($n = 136$ Ohren)..... 58

Abb. 13: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB ($MW \pm SD$) in der
Kontrollgruppe am Tag 0, 1, 7 und 21. 60

Abb. 14: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in
dB ($MW \pm SD$) in der Kontrollgruppe am Tag 0, 1, 7 und 21. 60

Abb. 15: Durchschnittliche Haarzellverluste in % ($MW \pm SD$) in der Kontrollgruppe..... 62

Abb. 16: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB ($MW \pm SD$) nach
Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (30 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag
21 nach den Knalltraumata. 65

Abb. 17: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in
dB ($MW \pm SD$) nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (30 min nach den
Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata. 68

Abb. 18: Verlust der äußeren Haarzellen aller drei Reihen (OHZ I-III) in % ($MW \pm SD$) am
Tag 0 (= 60 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata des
linken Ohrs in den angegebenen kochleären Frequenz-Regionen..... 74

Abb. 19: Vergleich der Zytokochleogramme von einem Tier der Kontrollgruppe (links) und
einem Tier der Knalltraumata-Gruppe (rechts) 75

Abb. 20: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-
Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste in dB und der Haarzellverluste
derselben Tiere in % nach Knalltraumata des linken Ohres..... 77

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 21: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste aller Tiere in dB und der Haarzellverluste in % nach Knalltraumata des linken Ohres am Tag 0 (60 min nach den Knalltraumata) bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata.	79
Abb. 22: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen.....	82
Abb. 23: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen.	85
Abb. 24: Zilienschäden der äußeren Haarzellen aller drei Reihen (OHZ I-III) in % (MW ± SD) am Tag 0 (= 60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen in den angegebenen kochleären Frequenz-Regionen.	90
Abb. 25: Vergleich der Zytokochleogramme von einem Tier der Kontrollgruppe (links) und einem Tier, das mit Breitbandrauschen beschallt wurde (rechts).....	91
Abbildung 26: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste in dB und der Zilienschäden in % derselben Tiere nach Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	93
Abb. 27: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste in dB und der Zilienschäden in % aller Tiere am Tag 0 (= 60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	95
Abb. 28: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.	98
Abb. 29: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen in dB (MW ± SD) am Tag 0 (30 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.	101
Abb. 30: Verlust der äußeren Haarzellen aller drei Reihen (OHZ I-III) in % (MW ± SD) am Tag 0 (= 60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik in den angegebenen kochleären Frequenz-Regionen	106
Abb. 31: Vergleich der Zytokochleogramme von einem Tier der Kontrollgruppe (links) und einem Tier, das mit Rockmusik beschallt wurde (rechts)	107
Abb. 32: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste in dB und der Haarzellverluste in % derselben Tiere nach Freifeldbeschallung mit Rockmusik.	109
Abb. 33: Gegenüberstellung der mit der f-BERA gemessenen (BERA) und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten (DPOAE) Hörverluste in dB und der Haarzellverluste in % aller Tiere am Tag 0 (= 60 min) bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	111
Abb. 34: Ergebnis der Frequenzanalyse von Breitbandrauschen und Rockmusik	113

10 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AEP	Auditorisch evozierte Potentiale
BERA	Brainstem evoked response audiometry
CAP	Postsynaptisches Summenaktionspotential (compound action potential)
CF	Charakteristische Frequenz
CM	Kocheäres Mikrophonpotential
DPOAE	Distorsionsprodukte der otoakustischen Emissionen
f	Frequenz
FAEP	Frühe auditorisch evozierte Potentiale
f-BERA	Frequenzspezifische BERA
HL	Hearing level
I./II./III. Reihe	Innerste/ mittlere/ äußerste Reihe der äußeren Haarzellen
I/O-Funktionen	Input/Output-Funktionen
IHZ	Innere Haarzellen
K	Kalium
L1, L2	Schallpegel der Primärtöne
Ldp	Emissionspegel
MAEP	Mittlere auditorisch evozierte Potentiale
MW	Mittelwert
Na	Natrium
OHZ	Äußere Haarzellen
PTS	Permanente Hörschwellenabwanderung (permanent threshold shift)
SAEP	Späte auditorisch evozierte Potentiale
SD	Standardabweichung
SEOAE	Synchron evozierte otoakustische Emissionen
SFOAE	Stimulusfrequenzemissionen
SNR	Signal-Rausch-Abstand
SOAE	Spontane otoakustische Emissionen
SP	Summationspotential
SPL	Sound pressure level
SSAEP	Sehr späte auditorisch evozierte Potentiale
TEOAE	Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
TTS	Temporäre Hörschwellenabwanderung (temporary threshold shift)

11 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. vet. M. Stangassinger danke ich für die Übernahme der Arbeit an die Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Bei Herrn Prof. Dr. med. B. Gänsbacher, Direktor des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung, sowie bei Herrn Prof. Dr. med. W. Arnold, Direktor der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, die Arbeiten an ihren Instituten durchführen zu können.

Sehr herzlich bedanke ich mich bei Frau Prof. Dr. med. K. Lamm für die Überlassung des Themas, die intensive fachliche Betreuung während der Versuchsphase und die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Ganz besonders möchte ich mich bei Frau Dr. med. vet. Ch. Michaelis für die stets freundliche und geduldige Betreuung während der Versuche, die jederzeit gewährte tatkräftige Unterstützung und die Korrektur des Manuskripts bedanken.

Frau Dr. med. vet. J. Henke danke ich für die zu jeder Zeit gewährte freundliche Beratung und Hilfe.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt für die Vermittlung der Dissertation, die sorgfältige Durchsicht der Arbeit und die jederzeit freundliche und geduldige Beratung.

Für die fachliche Hilfestellung bei der Handhabung der Messgeräte möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. T. Janssen, Herrn Dr. D. Gehr, Herrn Dipl. Ing. J. Steinhoff und Herrn Dr. F. Böhnke herzlich bedanken.

Ganz besonders danke ich Frau MTA R. Scheler für die Hilfsbereitschaft und die freundliche Zusammenarbeit im Labor, die wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen haben.

Zudem möchte ich den Mitarbeitern und Doktoranden des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung danken, besonders den Tierpflegern für die verantwortungsvolle Betreuung der Tiere sowie Frau I. Gröber für die Durchsicht der Arbeit.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei den wichtigsten Personen in meinem Leben, meinen Eltern sowie meinem Freund Holger Tröster, für die psychische Unterstützung und die unendliche Geduld während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

12 LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Kerstin Deingruber
Geburtsdatum: 23.05.1977
Geburtsort: Schweinfurt
Eltern: Winfried Deingruber
Marianne Deingruber, geb. Grimm

Ausbildung und beruflicher Werdegang

1983 – 1987 Grundschule in Hambach
1987 – 1996 Alexander von Humboldt-Gymnasium in Schweinfurt
Juni 1996 Allgemeine Hochschulreife
1996 – 2001 Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität
München
19.12.2001 Abschluss des 3. Teils des Staatsexamens
06.02.2002 Approbation als Tierärztin
seit 2002 Doktorandin am Institut für Experimentelle Onkologie und
Therapieforschung der Technischen Universität München
seit April 2002 Anstellung als wissenschaftliche Mitarbeiterin im Forschungslabor der
Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik der Technischen Universität
München