

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

**Lokale Therapie von Gehörschäden durch Freizeitlärm mit einem Glukokortikoid und
einem Mineralokortikoid - Experimentelle Studien am Meerschweinchen -**

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

von
Ilona Lydia Gröber
aus
München

München, 2007

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. E. P. Märtlbauer

Referent: Prof. Dr. Stangassinger

Korreferent: Prof. Dr. Schmahl

Tag der Promotion:

09. Februar 2007

Meinen Eltern



<u>1</u>	<u>EINLEITUNG</u>	<u>1</u>
<u>2</u>	<u>SCHRIFTTUM.....</u>	<u>2</u>
2.1	ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES GEHÖRORGANS	2
2.1.1	TOPOGRAPHISCHE ANATOMIE DES OHRES	2
2.1.2	PHYSIOLOGIE DES INNENOHRES	4
2.2	OBJEKTIVE HÖRPRÜFUNGEN	6
2.2.1	OTOAKUSTISCHE EMISSIONEN	6
2.2.2	AUDITORISCH EVOZIERTE POTENTIALE	10
2.3	KLINIK UND PATHOPHYSIOLOGIE DER LÄRMSCHWERHÖRIGKEIT.....	12
2.3.1	ALLGEMEINES	12
2.3.2	GEHÖRGEFÄHRDUNG DURCH LÄRM	13
2.3.3	PATHOPHYSIOLOGIE	14
2.3.4	FREIZEITLÄRM	16
2.4	THERAPIE VON LÄRM-BEDINGTEN GEHÖRSCHÄDEN MIT GLUCOCORTICOIDEN ODER MINERALOCORTICOIDEN.....	17
2.4.1	ALLGEMEINE PHARMAKOLOGIE.....	17
2.4.1.1	Glucocorticoide	17
2.4.1.2	Mineralocorticoide.....	22
2.4.2	SYSTEMISCHE THERAPIE.....	24
2.4.3	LOKALE THERAPIE.....	25
2.4.3.1	Applikationsformen	26
2.4.3.2	Glucocorticoidkonzentrationen in der Perilymphe nach intravenöser und intratympanaler Applikation	28
2.4.3.4	Morphologische Veränderungen der Rundfenstermembran nach lokaler Glucocorticoidapplikation	28
2.4.3.5	Experimentelle Studien zur lokalen Therapie des lärminduzierten Hörverlustes mit Glucocorticoiden oder Mineralocorticoiden	29
<u>3</u>	<u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u>	<u>30</u>
3.1	ZIELSETZUNG	30
3.2	MATERIAL UND METHODEN.....	31
3.2.1	VERSUCHSTIERE	31
3.2.2	VERSUCHSPLAN	32
3.2.2.1	Vorversuche	32
3.2.2.2	Hauptversuche	32
3.2.3	VERSUCHSDURCHFÜHRUNG	33
3.2.3.1	Narkose und Narkosemonitoring	33
3.2.3.2	Schallbelastungen	33
3.2.3.3	Medikamentenapplikation.....	36
3.2.3.4	Pumpenimplantation	39
3.2.2.5	Pumpenexplantation.....	42
3.2.4	MEDIKAMENTE.....	43
3.2.4.1	Ringer – Lösung, NaCl – Lösung und Dexamethason – Lösung	43
3.2.4.2	Herstellung der Fludrocortison – Lösung	43
3.2.4.3	Dosierung der Medikamente	43
3.2.4.4	Analgetika und Infektionsprophylaxe.....	44
3.2.5	BESTIMMUNG DER HÖRSCHWELLEN.....	44

3.2.5.1	Registrierung der Frequenz-spezifisch auditorisch evozierten Potentiale mit der Hirstammaudiometrie (f-BERA).....	44
3.2.5.2	Registrierung der Frequenz-spezifischen Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)	45
3.2.6	ZYTOCOCHLEOGRAMME.....	46
3.2.7	STATISTIK UND AUSWERTUNG	50
3.3	ERGEBNISSE.....	51
3.3.1	VORVERSUCHE	51
3.3.2	HAUPVERSUCHE	56
3.3.2.1	Unbeschallte Kontrollgruppen	56
3.3.2.2	Breitbandrauschen	80
3.3.2.3	Rockmusik	104
3.3.2.4	Knalltraumata	128
4	<u>DISKUSSION</u>	152
4.1	EINFLUSS DER NARKOSE	152
4.2	METHODIK.....	154
4.2.1	ART DER APPLIKATION	154
4.2.2	ART DER HÖRSCHWELLENERMITTLUNG	156
4.2.3	ART DER QUANTIFIZIERUNG DER HAARZELLVERLUSTE	156
4.3	ERGEBNISSE.....	157
4.3.1	VORVERSUCHE	157
4.3.2	HAUPTVERSUCHE	158
4.3.2.1	unbeschallte Kontrollen.....	158
4.3.2.2	Breitbandrauschen	160
4.3.2.3	Rockmusik	166
4.3.2.4	Knalltraumata	169
4.3.3	WIRKUNGS-VERMITTELNDER REZEPTOR	172
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	173
6	<u>SUMMARY</u>	175
7	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	177
8	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	195
9	<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>	200
10	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	203
11	<u>DANKSAGUNG</u>	204

1 EINLEITUNG

Lärm gefährdet die Gesundheit. Heute muss festgestellt werden, dass eine erhebliche Gefährdung durch Freizeitlärm insbesondere bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen besteht. Epidemiologische Untersuchungen an Jugendlichen, die noch keiner beruflichen Lärmbelastung ausgesetzt waren, lassen steigende Zahlen mit nachweisbaren irreversiblen Innenohrschäden erkennen. Als wesentliche Ursachen werden die weite Verbreitung sehr lauter Kinderspielzeuge (Pistolen, Knackfrosch), Feuerwerkskörper sowie die heute ubiquitäre Verfügbarkeit elektroakustischer Verstärkung für Musik, z.B. mit tragbaren Abspielgeräten, in Diskotheken oder bei Musik-Großveranstaltungen angesehen (ZENNER et al., 1999).

So leben in Deutschland zur Zeit 14 bis 15 Millionen hörgeschädigte Menschen (FÖRDERGEMEINSCHAFT GUTES HÖREN, 1997; AUDIOLOGISCHER INFORMATIONSDIENST DES DEUTSCHEN GRÜNEN KREUZES, 1998). 6 Millionen davon sind bereits so schwerhörig, dass sie ohne Hörgeräte kein ausreichendes Sprachverständnis mehr erreichen. Laut 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).

Bisher sind noch keinerlei wirksame Therapeutika für Lärnhörschäden bekannt. Laut LAMM (1994, 1995) ist keines der zur Zeit klinisch angewandten Medikamente bei Erkrankungen des Innenohres (u.a. auch der Lärmschäden) besser wirksam als die Plazebo-Behandlung.

Zudem wird bisher hauptsächlich systemisch therapiert. Um einen nachweisbaren Konzentrationsspiegel in der Perilymphe zu erreichen, müssen sehr hohe Dosen des jeweiligen Therapeutikums appliziert werden, was eine Belastung des gesamten Körpers mit dementsprechenden Nebenwirkungen mit sich bringt und deshalb u.U. eine Therapie unmöglich macht.

Daher ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, am Meerschweinchen als Modelltier ein Therapeutikum zu finden, welches lokal appliziert bei sofortigem Behandlungsbeginn im Vergleich zur Kontrollgruppe, einen Therapieerfolg zeigt. Mit fluoreszenzmikroskopischen und elektro-physiologischen Messmethoden werden die Ergebnisse der Therapie-Gruppen mit einer Plazebo-Gruppe (NaCl) und einer untherapierten Kontroll-Gruppe verglichen.

Um Hinweise auf den Wirkungs-vermittelnden Rezeptor zu erlangen, werden als therapeutische Agentien ein Mineralocorticoid und ein Glucocorticoid gewählt.

2 SCHRIFTTUM

2.1 Anatomie und Physiologie des Gehörorgans

2.1.1 Topographische Anatomie des Ohres

Das Ohr per se lässt sich in drei Abschnitte gliedern: äußeres Ohr (Auris externa), Mittelohr (Auris media) und Innenohr (Auris interna).

Das **äußere Ohr** besteht aus der Ohrmuschel (Auricula) aus elastischem Knorpel (Cartilago auriculae) mit epidermalem Überzug und dem äußeren Gehörgang (Meatus acusticus externus) mit seinem zuerst knorpeligen, nach medial knöchernen Anteil. Es ist vom Mittelohr durch das Trommelfell (Membrana tympani), welches in den Anulus tympanicus eingespannt ist, getrennt. Das **Mittelohr** setzt sich aus Paukenhöhle (Cavum tympani) und den drei Schallleitenden Gehörknöchelchen Hammer (Malleus), Amboss (Incus) und Steigbügel (Stapes) sowie der Hörtrumpete (Tuba auditiva) als Verbindung zum Rachenraum zusammen. Der Hammer ist am Umbo membranae tympani am Trommelfell befestigt, der Steigbügel grenzt mit seiner Fußplatte (Basis stapedis) an das ovale Fenster der Cochlea des Innenohrs. Das **Innenohr** selbst besteht aus einem knöchernen Labyrinth (Labyrinthus osseus) in welches das häutige Labyrinth (Labyrinthus membranaceus) eingelassen ist. Das häutige Labyrinth enthält die Sinnesrezeptoren des Gehörorgans in der Gehörschnecke (Cochlea) und des Gleichgewichtsorgans im Labyrinth. Dazwischen befindet sich der mit Perilymphe gefüllte perilymphatische Raum, der sowohl über den Aquaeductus vestibuli als auch über den Aquaeductus cochleae (Ductus perilymphaticus) mit dem Cavum leptomeningicum der Schädelhöhle in Verbindung steht und so einen Flüssigkeitsaustausch mit dem Liquor cerebrospinalis ermöglicht (NICKEL et al., 1992).

Die knöcherne Kapsel der Cochlea windet sich spindelförmig um eine Achse, den Modiolus. Senkrecht von diesem gehen kurze Knochenlamellen (Lamina spiralis ossea) ab, welche den Hohlraum des Canalis spiralis in zwei am Rande miteinander kommunizierende Treppengänge teilt: die Scala vestibuli (oberhalb) und die Scala tympani (unterhalb). Beide Gänge vereinigen sich an der Schneckenspitze (Apex) im Helicotrema und sind mit Perilymphe gefüllt. Zwischen Scala vestibuli und Scala tympani liegt die an der Schneckenspitze blind endende und mit Endolymphe gefüllte Scala media des häutigen Labyrinths. Über das ovale Fenster nimmt die Scala vestibuli Kontakt zur Steigbügel Fußplatte des Mittelohres auf. Die Scala tympani hingegen endet mit der elastischen Rundfenstermembran des runden Fensters.

Scala vestibuli und Scala media werden durch die Reißner'sche Membran, Scala media und Scala tympani durch die Basilarmembran getrennt. Nach lateral wird die Scala media von der Stria vascularis, einem vielschichtigen, gut vaskularisierten Epithel, welches der Nährstoff- und Sauerstoffversorgung der Cochlea dient, begrenzt (NICKEL et al., 1992, KLINKE und SILBERNAGL, 1996).

Das Corti-Organ auf der Basilarmembran besteht aus Stützzellen und den Hörsinneszellen: eine Reihe innere Haarzellen (IHZ) und drei Reihen äußere Haarzellen (OHZ) mit den terminalen Hörnervenfasern. Im axialen Querschnitt sind die Zellen von lateral nach medial folgendermaßen angeordnet: Claudius'sche Zellen, Hensen'sche Zellen, drei OHZ, zwei den inneren Corti-Tunnel begrenzende Pfeilerzellen und medial eine IHZ. IHZ und OHZ sitzen auf Phalangenzellen (Deiter'sche Zellen), welche diese umhüllen, in ihrer Lage fixieren und die durchlöchernte Deckplatte (Membrana reticularis) bilden, durch welche die an der Spitze der Sinneszellen gelegenen Stereozilien herausragen (NICKEL et al., 1992, KLINKE und SILBERNAGL, 1996).

Die Stereozilien sind in charakteristischer Weise und Anzahl angeordnet. So finden sich an den OHZ 100 bis 120 in w-Form angeordnete und an den IHZ ca. 60 ungeordnet stehende Stereozilien pro Zelle (LEHNHARDT und LASZIG, 2001; JANSSEN, 2000a). Diese sind durch sogenannte cross-links und tip-links miteinander vernetzt. Die Stereozilien der äußeren Haarzellen haben im Gegensatz zu denen der inneren Kontakt zu der darüberliegenden Tectorialmembran (Membrana tectoria) (PICKLES et al., 1984, KLINKE und SILBERNAGL, 1996).

Das Corti-Organ in der Scala media wird von der Endolymphe, einer K^+ -reichen und Na^+ -armen Flüssigkeit umspült. Diese wird von der Stria vascularis sezerniert und weist ein Potential von +85mV gegenüber der Umgebung auf. Scala tympani und Scala vestibuli hingegen beinhalten die Na^+ -reiche und K^+ -arme Perilymphe, die ein Potential von 0mV gegenüber ihrer Umgebung aufweist. Diese Potentialdifferenz wird durch aktiven Ionentransport und passive Diffusion aufrechterhalten. Das Innere der OHZ weist ein Potential von -70 mV, das der IHZ eines von -40 mV auf. Das so entstandene Potentialgefälle von 155 mV bzw. 130 mV ist für die Schalltransduktion notwendig (JANSSEN, 2000a).

Die Haarsinneszellen sind sowohl efferent als auch afferent innerviert. Allerdings ziehen 95% aller afferenten Bahnen von den IHZ zum Nucleus cochlearis womit ihnen die hauptsächliche Aufgabe der Schallinformationsübermittlung obliegt. Die OHZ sind dagegen zum Großteil efferent über Fasern des olivocochleären Bündels innerviert (SPOENDLIN, 1988).

Im Gegensatz zu den IHZ obliegt den OHZ die Fähigkeit zur aktiven Bewegung, was durch verschiedene Motorproteine vermittelt wird. Zum einen besitzen die OHZ ein den Muskelzellen ähnliches Aktin-Myosin-Skelett (ZENNER, 1986), zum anderen befindet sich basolateral in ihrer Membran Prestin, ein Motorprotein der neueren Generation (BELYANTSEVA et al., 2000, ZHENG, 2000). Prestin ist spannungssensitiv und reagiert anders als über enzymatische Vermittlung arbeitende Motorproteine direkt auf Spannungsveränderungen. Die Anionen Chlorid und Bikarbonat fungieren hierbei als extrinsische Spannungssensoren, binden an Prestin und lösen so eine Bewegung der OHZ aus (OLIVER et al., 2001). Die Fähigkeit zur aktiven Bewegung ist ein wichtiger Bestandteil des aktiven Verstärkermechanismus der cochleären Schallverarbeitung.

Laut BÉKÉSY (1960) sind die Cochleae des Menschen und die des Meerschweinchens weitgehend miteinander vergleichbar, lediglich in der Gesamtlänge und Anzahl der Windungen unterscheiden sie sich voneinander. So erstreckt sich die des Meerschweinchens über eine Länge von 18 mm und weist 4 Windungen auf, die des Menschen ist 35 mm lang und besitzt $2\frac{3}{4}$ Windungen.

Das Runde Fenster stellt sich beim Meerschweinchen als ca. $1,18\text{ mm}^2$ große Membran dar (GHIZ et al., 2001). Beim Menschen wird von ALZAMIL und LINTHICUM (2000) in post mortem Untersuchungen festgestellt, dass bei 11 % der Patienten diese Membran durch fibröse oder fetthaltige Plaques verlegt ist. Des Weiteren finden sie bei 21 % eine zusätzliche („falsche“) Rundfenstermembran. Ähnliche Ergebnisse beschreiben auch SILVERSTEIN et al. (1997) bei endoskopischen Mittelohruntersuchungen intra vitam.

2.1.2 Physiologie des Innenohres

Die Schallleitungs- und Schallverarbeitungsmechanismen des Ohres sind äußerst komplex. Der von der Ohrmuschel aufgenommene Luftschall (Knochenschall spielt eine untergeordnete Rolle) muss letztlich in Nervenimpulse codiert werden. Hierbei werden bei der Übertragung der Schallwellen aus der Luft auf die Innenohrflüssigkeiten Medien mit unterschiedlicher Impedanz überwunden. Das Trommelfell und die Gehörknöchelchenkette helfen, den Reflexionsverlust möglichst gering zu halten (KLINKE und SILBERNAGL, 1996).

Die wesentlichen Elemente der Schallverarbeitung sind die Basilarmembran und das Corti-Organ. Trifft Schall auf das Ohr, so wird das Trommelfell und nachfolgend die Gehörknöchelchenkette in Schwingung versetzt. Über die Stapesfußplatte am ovalen Fenster wird

die Scala vestibuli und schließlich auch die Scala media, Reißner'sche Membran, Basilarmembran und damit auch das Corti-Organ zur Schwingung angeregt (JANSSEN 2000a). Durch direkte Messung der Basilarmembranauslenkung beweist schon BÉKÉSY (1942, 1943, 1960), dass die vorherrschende Wellenform hierbei die Wanderwelle und nicht die stehende Welle ist. Diese Wanderwelle beginnt mit sehr kleiner Amplitude, läuft stetig anwachsend und mit hoher Geschwindigkeit in die Cochlea hinein, um dann im Frequenzabhängigen Maximum der Auslenkung (Ortstonotopie) sehr schnell abgebremst zu werden. Im Gegensatz zur stehenden Welle erzeugt die Wanderwelle an keiner Stelle einen Schwingungsbauch oder Schwingungsknoten, so dass überall innerhalb ihrer Umhüllenden Auslenkungen existieren (LEHNHARDT und LASZIG, 2001).

Da die Basilarmembran an der Schneckenbasis mit einer Breite von 0,04 mm um mehr als das tausendfache steifer ist als an der Schneckenspitze mit einer Breite von 0,5 mm, findet auch bei Wanderwellen eine Frequenzdispersion statt. Diese wird durch die unterschiedliche Steifigkeit vermittelt (JANSSEN 2000a). So erzeugen hohe Frequenzen aufgrund des Energieinhalts ihr Maximum in der Nähe der Schneckenbasis, mittlere Frequenzen in der Schneckenmitte und tiefe Frequenzen an der Schneckenspitze (ZENNER, 1994a). Diese grobe Frequenzdispersion durch einen relativ flachen und unscharfen Kurvenverlauf einer passiven Wanderwelle erklärt aber noch nicht das hohe Auflösungsvermögen des Gehörs. So umfasst der hörbare Frequenzbereich beim Menschen 130 Hz bis 16 kHz, also insgesamt 7 Oktaven. Das Ohr des Meerschweinchens nimmt Frequenzen von 200 Hz bis 45 kHz wahr, entsprechend 7,8 Oktaven (ECHTELER et al., 1994).

Zusätzlich zur passiven Auslenkung der Basilarmembran muss ein weiterer Mechanismus (second filter), welcher durch die äußeren Haarzellen vermittelt wird, existieren (PLINKERT 1995). Hinweise dafür finden sich bereits in der Tatsache, dass nach selektiver Zerstörung der OHZ grundlegende Eigenschaften des Innenohres verloren gehen (EVANS und HARRISON, 1976; DALLOS und HARRIS, 1978)

Die Tatsache, dass das Gehör sowohl sehr laute als auch sehr leise Töne und dieses über einen weiten Frequenzbereich wahrnehmen kann, lässt sich durch die Entdeckung der motilen Eigenschaften der OHZ (BROWNELL et al., 1985, ZENNER 1986) erklären. Durch die relative Positionsänderung zwischen Basilar- und Tektorialmembran bei einem Schallereignis kommt es zur Deflektion der Stereozilien der äußeren Haarzellen. Werden diese in Richtung des längsten Stereozilium deflektiert, so dehnen sich die tip-links und öffnen vermutlich dadurch Ionenkanäle. Durch diese dringt K^+ aus der Endolymphe ins Zellinnere ein und führt zur Depolarisation der Zelle (Rezeptorpotential), was die eigentliche Schalltransduktion ein-

leitet. Bei einer Auslenkung in die 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). Ähnlich einer Muskelzelle ist die OHZ fähig, sich bei Auslösung eines Rezeptorpotentials zu kontrahieren. Diese Verkürzung reduziert den Abstand zwischen der Lamina reticularis und der Basilarmembran und beeinflusst somit die Ausbildung der Wanderwelle (PLINKERT 1995).

Damit stellen die OHZ einen cochleären Verstärkungsmechanismus dar, der durch aktive Kontraktion die passive Wanderwelle um den Faktor 100 verstärken und verschärfen kann (ZENNER 1986). Dieser Mechanismus zeigt 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). Demnach ist bei Reizpegeln in Hörschwellennähe die Reizantwort frequenzselektiver, da die Basilarmembranauslenkung scharf abgestimmt ist. Bei hohen Schallintensitäten ist dagegen durch den geringeren Einfluss des cochleären Verstärkers die Wanderwelle breiter und zu tieferen Frequenzen hin verschoben (JOHNSTONE et al., 1986).

Die von den OHZ prozessierte Wanderwelle führt dann durch einen Endolymphstrom im Subtektorialraum zu einer hochpräzisen und selektiven Deflektion der Stereozilien der IHZ (DALLOS, 1992). Wie bei den OHZ führt auch dies zur Auslösung eines Rezeptorpotentials, was bei den IHZ die Freisetzung eines exzitatorischen Neurotransmitters in den postsynaptischen Spalt und damit die Signalweiterleitung ins Gehirn bewirkt.

Damit die Haarzelle für die Aufnahme des nächsten Schallsignals wieder bereit ist, muss durch Repolarisation das ursprüngliche negative Zellpotential wieder hergestellt werden. Dies geschieht durch Öffnung hochselektiver K^+ -Kanäle, die den Ausstrom von K^+ aus dem Zellinneren sichern (HUDSPETH, 1985).

2.2 Objektive Hörprüfungen

2.2.1 Otoakustische Emissionen

Als otoakustische Emissionen (OAE) werden akustische Aussendungen des Innenohres bezeichnet, die im abgeschlossenen Gehörgang mit einem empfindlichen Mikrofon bei fast allen Menschen und auch bei vielen Versuchstieren nachweisbar sind. Sie treten spontan auf oder

können mit akustischen Reizen evoziert werden (UPPENKAMP, 1982). OAE sind Epiphänomene des normalen Hörvorgangs. Sie sind Ausdruck des Verstärkungsprozesses in der Cochlea und eröffnen damit die Möglichkeit, nichtinvasiv Informationen über Störungen der Schallverarbeitung auf Ebene der OHZ zu gewinnen (JANSSEN und ARNOLD, 1995).

Bereits 1948 postuliert GOLD aufgrund theoretischer Überlegungen die Existenz einer Energiequelle in der Cochlea, der Grundlage otoakustischer Emissionen. Den messtechnischen Nachweis der Schallaussendungen erbringt aber erst KEMP (1978).

Der cochleäre Verstärkungsmechanismus arbeitet nicht linear, d.h. ab einem Pegel von etwa 60 dB SPL tritt eine Sättigung ein. Solche nichtlinearen Verstärkungen neigen zu Eigenschwingungen und zeigen Verzerrungen. Diese können als OAE nachgewiesen werden (PROBST, 1999).

OAE lassen sich einteilen in spontane und evozierte otoakustische Emissionen.

Spontane otoakustische Emissionen (SOAE)

Sie treten ohne akustische Stimulation von außen auf und entstehen durch oszillierende Kontraktionen in Phase schwingender OHZ. Man kann sie auch als eigenschwingende Rückkopplungen des cochleären Verstärkers bei besonders empfindlichen Frequenzen auffassen (LEHNHARDT und LASZIG, 2001). Durch die Entdeckung der Tatsache, dass das Gehör in der Lage ist, ohne Stimulation von selbst Schallereignisse auszusenden, glaubt man sich zunächst der Ursache des Tinnitus auf der Spur. PENNER und BURNS (1987) beweisen jedoch, dass beide Ereignisse unabhängig voneinander auftreten. Des Weiteren zeigen 30 % aller normalhörenden Menschen SOAEs (DALLMAYR, 1985). Bei Meerschweinchen hingegen konnten keine SOAEs nachgewiesen werden (WIT und RITSMA, 1980).

Evozierte otoakustische Emissionen (EOAE)

Sie entstehen durch akustische Stimulation mit unterschiedlichen Reizen und lassen sich demnach unterteilen in:

- **transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)**

TEOAEs werden durch kurze Schallimpulse (z.B. Klicks) ausgelöst und weisen ein breitbandiges Spektrum auf. Sie sind die Summe der Emissionen aus einem weiten Bereich der Cochlea. So kann man in einem Messvorgang nahezu alle Frequenzen erfassen. Sind die Haarzellen in einem bestimmten Bereich der Cochlea nicht mehr funktionsfähig, so fehlt

diese Frequenz in der Summenemission (LEHNHARDT und LASZIG, 2001). Sie können bei 98 % der normalhörenden Menschen nachgewiesen werden (PROBST, 1991). Bei Meerschweinchen hingegen findet man in der Literatur unterschiedliche Angaben. So beschreibt ZWICKER (1981) den Nachweis von TEOAEs beim Meerschweinchen, AVAN et al. (1990) negieren dieses jedoch.

- **simultan evozierte otoakustische Emissionen (SEOAE)**

Die mit einem Ton ausgelösten OAEs emittieren Schallsignale, die die gleiche Frequenz haben, wie der die Emission auslösende Sinuston. Ihre Registrierung ist daher dementsprechend schwierig und findet in der Klinik keine Anwendung (LEHNHARDT und LASZIG, 2001).

- **Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)**

Dies sind Verzerrungsprodukte otoakustischer Emissionen. Sie entstehen durch gleichzeitiges Einspielen zweier Töne in einem bestimmten Frequenz- und Pegelverhältnis. Die zur Generierung der DPOAE applizierten Töne mit den Frequenzen f_1 und f_2 und den Schallpegeln L_1 und L_2 werden als Primärtöne bezeichnet. Als Ausgangssignal entsteht unter anderem ein Signal mit der Frequenz $2f_1 - f_2$ (Sekundärton), das als kubischer Differenzton hörbar und als retrograde Schallaussendung im äußeren Gehörgang messbar ist. Die DPOAE-Frequenz $2f_1 - f_2$ ist kleiner als die der Primärtöne.

Durch das gleichzeitige Einspielen der beiden eng beieinander liegenden Primärtöne entstehen auf der Basilarmembran Ausbauchungen, in deren Überlappungsbereich durch das nichtlineare Verhalten des cochleären Verstärkermechanismus eine zusätzliche Schwingung mit der Frequenz $2f_1 - f_2$ entsteht. Diese Schwingung pflanzt sich über die Innenohrflüssigkeit retrograd fort und ist im äußeren Gehörgang messbar (**Abb. 1**).

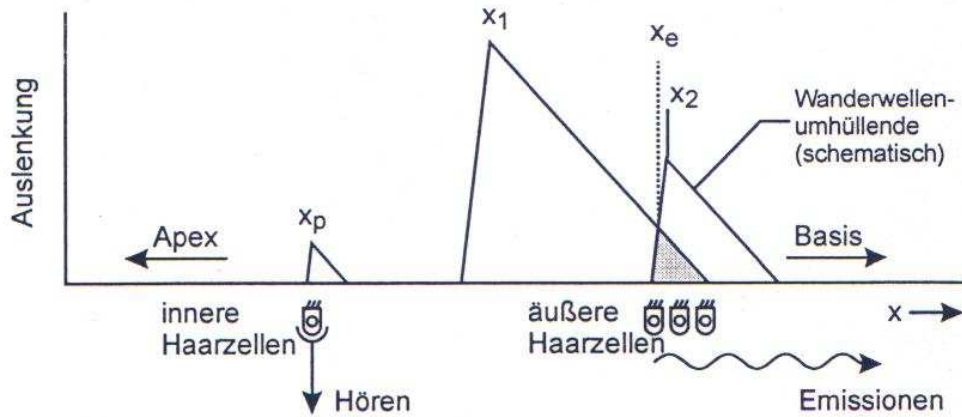


Abb. 1: Modellvorstellung zur Entstehung der DPOAE (nach JANSSEN, 2001)

- $x_{1/2}$ = Ort der Wanderwellenmaxima der Primärtöne
- x_e = Ort der DPOAE-Entstehung
- x_p = Ort der Perzeption des Distorsionsprodukts

Durch Änderung der Primärtonfrequenzen lässt sich der Überlappungsbereich der Wanderwellen entlang der Cochlea verschieben, und es können so gezielt Emissionen in schmalen Cochleaarealen ausgelöst werden (JANSSEN, 2001).

Maximale Emissionen werden hierbei durch Optimierung der Frequenzverhältnisse und Pegelverhältnisse erreicht (BROWN und GASKILL, 1990). So gilt als Richtwert ein Frequenzverhältnis von $f_2/f_1 = 1,2$ und ein Pegelunterschied von $L_1 - L_2 = 10$ dB. Eine weitere Verbesserung der Ergebnisse wird durch Applikation von Primärtönen mit Pegeln, deren Differenz mit abnehmendem Pegel zunimmt, erzielt. Diese Einstellung wird als Pegelschere bezeichnet und lässt sich für den Menschen in der Formel $L_1 = 0,4L_2 + 39$ ausdrücken (JANSSEN, 2001).

Die Werte der optimalen Pegelschere für das Meerschweinchen werden 2004 von DEINGRUBER erforscht und liegen der vorliegenden Arbeit als Einstellungsparadigmen zugrunde.

Trägt man den Schallpegel L_{dp} als Funktion gegen den Primärton L_2 in ein Diagramm ein, so entsteht eine DPOAE-Wachstumsfunktion. Die normale Hörfunktion spiegelt sich darin in einem nichtlinearen, ab 50 dB flacher werdenden, die gestörte Hörfunktion in einem linearen, steileren Verlauf wieder (JANSSEN und ARNOLD, 1995).

Da der Schalldruck der Emission eine lineare Funktion des Primärtonpegels L_2 darstellt, kann man über lineare Regression und Extrapolation gegen den Schalldruck Null einen Hörschwellenschätzwert für L_2 ermitteln (BOEGE und JANSSEN 2002) und diesen als Auswertungskriterium heranziehen.

Laut BROWN und GASKILL (1990) sind bei Pegeln ≤ 60 dB die DPOAEs des Meer-schweinchens und die des Menschen weitgehend miteinander vergleichbar, so dass es als geeignetes Tiermodell eingestuft werden kann.

2.2.2 Auditorisch evozierte Potentiale

Wirkt ein akustischer Reiz auf das Ohr ein, so kommt es zu elektrischen Vorgängen im auditorischen System, den Sinneszellen des Innenohres, dem Hörnerven und den zentralen Hörbahnen einschließlich der kortikalen Assoziationszentren. Diese Vorgänge führen zu elektrischen Fernfeldern (Potentialen) und magnetischen Feldern, die von ausgedehnten Bereichen des Schädels abgeleitet und im Elektro-Enzephalogramm (EEG) registriert werden können. Die Messung dieser auditorisch evozierten Potentiale (AEP) am geschlossenen Schädel bezeichnet man als elektrische Reaktionsaudiometrie (ERA). Sie wird ebenso wie die oto-akustischen Emissionen als nichtinvasive Untersuchungsmethode in der Pädaudiologie (pädiatrischen Audiologie) sowie als Test bei Simulanten und Aggravanten eingesetzt (BÖHME und WELZL-MÜLLER, 1998).

Des Weiteren wird die ERA in der Tiermedizin und Tierzucht als objektives Testverfahren bei Zuchttieren zum Ausschluss kongenitaler Taubheit wie z.B. beim Dalmatiner eingesetzt. Da gerade bei diesen Tieren häufig nur eine einseitige Taubheit besteht, fällt die klinische Diagnose schwer. Für die Ankörung als Zuchttier wird daher in USA, Grossbritannien, Deutschland und der Schweiz ein audiometrisches Zeugnis gefordert, das ein beidseitiges, intaktes Hörvermögen belegt. Auch Gebrauchshunde können mit Hilfe der ERA entsprechend ihrer Hörleistung eingestuft werden (STEFFEN und JAGGY, 1998).

1938 stellen LOOMIS et al. zum ersten Mal Veränderungen im EEG nach sensorischer Stimulation fest. Die Ableitung weit überschwelliger auditorisch evozierter Potentiale von der Kopfhaut des Menschen gelingt DAVIS et al. (1939). Mit Hilfe der Mittelungstechnik gelingt es schließlich, auch Potentiale mit niedrigeren Pegeln abzuleiten und damit den Weg für weitere Forschungsarbeit zu ebnet (DAWSON, 1954).

Bezug nehmend auf ihre Latenzzeit kann man die AEPs einteilen in:

- **sehr frühe auditorisch evozierte Potentiale (SFAEP)**

SFAEPs entstehen nahezu reizsynchron, also ohne zeitliche Verzögerung. Sie charakterisieren die Reizantworten des Innenohres und können als cochleäres Mikrofonpotential (CM), Summationspotential (SP) oder Summenaktionspotential (SAP) gemessen werden. Sie werden in der Elektrocochleographie zusammengefasst (BERGHAUS, 1996).

- **frühe auditorisch evozierte Potentiale (FAEP), Latenzzeit 0 bis 10ms**

Sie werden aus dem Hirnstamm abgeleitet und dienen der Differenzierung von Hörstörungen in Mittelohr- und Innenohrschwerhörigkeit sowie Schädigungen der neuralen Hörbahn. Ihre Ermittlung erfolgt durch die Hirnstammaudiometrie (BERA = brainstem electric response audiometry) (JANSSEN et al., 1988). Die Auslösung kann mit Klicks oder kurzen Tonimpulsen erfolgen. Durch das Einspielen von kurzen Tonimpulsen unterschiedlicher Frequenz in den abgeschlossenen Gehörgang können Frequenz-spezifische Aussagen bezüglich der Hörschwelle getroffen werden (f-BERA). Dies gilt allerdings nur bei niedrigen Reizintensitäten und Trägerfrequenzen ≥ 1 kHz. Bei hohen Reizintensitäten ist eine Frequenz-spezifische Potentialauslösung mit Tonimpulsen nicht mehr gegeben, da sich mit zunehmendem Reizpegel der Schwerpunkt der synchronen Entladungsaktivität nach basal verschiebt (basale Miterregung). Um bei hohen Reizintensitäten dennoch zu einer Frequenz-spezifischen Aussage über den Hörverlust zu kommen, müssen hierbei nicht interessante Sinnesareale mithilfe einer Maskierung ausgeblendet werden. Diese Maskierung wird simultan zum Ton eingespielt und besteht am besten aus einem hochpassgefilterten Rauschen (STEINHOFF, 1995).

FAEPs stellen sich als ein Komplex von 5 bis 7 Wellen dar, die nach JEWETT et al. (1970) mit den Symbolen JI bis JVII bezeichnet werden können.

Ihre Generierung erfolgt laut BÖHME und WELZL-MÜLLER (1998) in folgenden Arealen:

- Welle I: Spiralganglion
- Welle II: Austritt des Hörnerven aus dem inneren Gehörgang
- Welle III: Nucleus cochlearis ventralis
- Welle IV: oberer Olivenkomplex und initialer Abschnitt des Lemniscus lateralis
- Welle V: Lemniscus lateralis (aufsteigender Abschnitt)
- Welle VI: Colliculus inferior

Neben der Beurteilung der Latenzzeit erfährt in der Hirnstammaudiometrie hauptsächlich die Amplitude der JV als Maß der Hörschwellenbestimmung große Bedeutung.

- **mittlere auditorisch evozierte Potentiale (MAEP), Latenzzeit 10 bis 50ms**

MAEPs stammen mit ihren 1. Anteilen aus dem Lemniscus lateralis, mit nachfolgenden aus den auditorischen Feldern des Thalamus und der primären kortikalen Projektion sowie aus Muskeln des Nackens und der Retroaurikularregion (LEHNHARDT und LASZIG, 2001). Aufgrund ihrer starken Abhängigkeit von Vigilanz, Pharmaka und Alter sowie der großen intraindividuellen Variabilität, wird die Ableitung der MAEPs nicht in der Routinediagnostik eingesetzt (BÖHME und WELZL- MÜLLER, 1998).

- **späte auditorisch evozierte Potentiale (SAEP), Latenzzeit ab ca. 100ms**

Sie entstammen vor allem der primären und sekundären Hörrinde und werden als Ausdruck generalisierter Hirnrindenfunktionen gewertet. Daher finden sie hauptsächlich in der Neurologie, Phoniatrie und Psychologie ihren Einsatz (LEHNHARDT und LASZIG, 2001). In der audiologischen Routinediagnostik hat ihre Ableitung aufgrund der starken Beeinflussung durch den Bewusstseinszustand sowie durch Habituation keinen Einzug gefunden (BÖHME und WELZL- MÜLLER, 1998).

2.3 Klinik und Pathophysiologie der Lärmschwerhörigkeit

2.3.1 Allgemeines

Lärm gehört zu den häufigsten Ursachen einer erworbenen Hörschädigung. Bedeutende Kriterien für die Entstehung eines kochleären Hörschadens sind Schalldruckpegel, Pegelanstieg, Expositionsdauer sowie die individuelle Empfindlichkeit des Ohres (vulnerables Innenohr), die jedoch kontrovers diskutiert wird. In Abhängigkeit von diesen Faktoren kommt es entweder zu einer vorübergehenden Schwellenabwanderung im Tonaudiogramm (temporary threshold shift = TTS) oder aber, sofern nicht nach gewisser Zeit Erholung eintritt, zu einer dauerhaften Hörschwellenabwanderung (permanent threshold shift = PTS). Beide Phänomene können auch mit der Ausbildung von Tinnitus verknüpft sein (PLONTKE und ZENNER, 2004). Weitere Begleiterscheinungen der akuten oder chronischen Lärmschwerhörigkeit sind: positives Rekrutment im überschwelligem Hörtest, Amplitudenrückgang oder Verlust oto-

akustischer Emissionen und gegebenenfalls Sprachverständlichkeitsverlust im Sprachaudiogramm (ZENNER, 1994a).

Innenohrschäden lassen sich laut DIEROFF (1994) einteilen in:

- akute akustische Traumata wie das akute Lärmtrauma, das Knalltrauma oder das Explosionstrauma und
- chronische akustische Traumata

Als **Knalltrauma** wird ein kurzes Schallereignis mit einer Schalldruckspitze $\leq 1,5$ ms und über 150 dB SPL p.e. (sound pressure level peak equivalent) bezeichnet. Die schalleitenden Anteile im Mittelohr werden hierbei nicht geschädigt, es kommt jedoch zu mechanisch bedingten ultrastrukturellen Veränderungen im Innenohr mit daraus resultierender Schwerhörigkeit in entsprechenden Frequenzen (PFANDER, 1975).

Davon abgegrenzt wird das **Explosionstrauma** mit einer $\geq 1,5$ ms langen Schalldruckwelle mit hoher Amplitude (≥ 150 dB SPL p.e.) und einer Luftdruckwelle. Hierbei kommt es meist zusätzlich zum Innenohrschaden zu Mittelohrschäden, die durch Trommelfell-Ruptur, Kettenluxation/-fraktur oder Blutungen ins Mittelohr (Hämatotympanon) gekennzeichnet sind (DIEROFF, 1994).

Von **chronischem akustischen Trauma** spricht man, wenn das Gehör über Jahre hinweg immer wieder eine Schädigung durch gleiche oder unterschiedliche Schallereignisse erfährt, z.B. an einem lärmbelasteten Arbeitsplatz (DIEROFF, 1994).

2.3.2 Gehörfährdung durch Lärm

Das menschliche Ohr hört tiefe und sehr hohe Töne schlechter als die Frequenzen von 1 bis 4 kHz. Deswegen werden Schallbelastungspegel mit Hilfe elektronischer Filter als sogenannte 'A-Bewertung' in der Einheit dB(A) bestimmt. Außer bei einem vulnerablen Innenohr kann im Allgemeinen davon ausgegangen werden, dass durch Schallintensitäten < 85 dB(A) keine erheblichen Beeinträchtigungen der Hörfähigkeit hervorgerufen werden. Im Bereich zwischen 85 und 89 dB(A) sind jedoch erste Möglichkeiten der Gehörschädigung gegeben und ab 90 dB(A) ist schließlich mit einer deutlichen Gehörfährdung zu rechnen. Zu Grunde liegender Parameter für diese Angaben ist der Beurteilungspegel, welcher sich als Mittelungspegel über

eine festgelegte Zeitspanne (i.d.R. ein achtstündiger Arbeitstag) definiert (VDI 2058 B2V2B2, 1988).

Da die Darstellung des Schallpegels in dB eine logarithmische ist, muss bei der Berechnung von Gehörschutzempfehlungen beachtet werden, dass eine Erhöhung des Beurteilungspegels um 3 dB bereits eine Verdopplung der Gehörgefährdung bedeutet. Daraus ergibt sich aus einer zweistündigen Belastung mit 93 dB(A) die gleiche Gehörgefährdung wie eine vierstündige Belastung mit 90 dB(A) (PLONTKE und ZENNER, 2004). Bei Schallpegelspitzenwerten von mehr als 120 dB(A) gilt diese Regel jedoch nicht mehr. Es ist hier vielmehr stets mit pathophysiologischen Reaktionen in den Haarzellen und mit zusätzlichen mechanischen Schäden am Corti-Organ zu rechnen (PLATH, 1994).

2.3.3 Pathophysiologie

Bereits 1969 formulieren STOCKWELL et al. die einem Lärmschaden durch Überstimulation zugrunde liegenden prinzipiellen Pathomechanismen:

- die direkte Schädigung der Architektur der Innenohrstrukturen (grobmechanisch/mikromechanisch)
- die metabolische Stressantwort

Eine grobmechanische Schädigung der Innenohrstrukturen im Sinne von histologisch sichtbaren Zerreißen und Zertrümmerungen ist relativ selten und tritt nur bei sehr starken Schalleinwirkungen (z.B. Explosionstrauma) auf (ROBERTO et al., 1989). Beschrieben werden dann die Ruptur des Zellverbandes an der Lamina reticularis oder das Einknicken der Pfeilerzellen (SAUNDERS et al., 1991; HENDERSON und HAMERNIK, 1995).

Die vorübergehende Hörschwellenabwanderung (TTS) ist Ergebnis einer mikromechanischen Schädigung des Innenohrs. Aus der Entkopplung der Stereozilien von der Tektorialmembran resultiert ein Hörverlust, der sich wieder erholt, sobald sich die Stereozilien wieder einkoppeln (NORDMANN et al., 2000). Als frühe mikromechanische Reaktion gilt die Erweichung der Stereozilien als Folge des Abbaus von Zytoskelettproteinen. Die Stereozilien stehen dann nicht mehr aufrecht sondern stellen sich weich und umgebogen dar, was die Signaltransduktion unterbindet (TILNEY et al., 1982).

Außerdem antwortet die Sinneszelle auf Lärmstress mit metabolischem Stress. Dieser zeigt sich im Abbau von Zytoskelettproteinen, der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies

(reactive oxygen species = ROS) sowie Exzitotoxizität der afferenten Hörnervenzellen, die durch übermäßige Glutamatausschüttung in den synaptischen Spalt bedingt wird. Ist die Zelle nicht mehr in der Lage, die anfallenden Stressprodukte zu entsorgen, so spricht man von metabolischer Dekompensation. Diese endet in vielen Fällen mit dem Zelltod, der sowohl nekrotisch als auch apoptotisch sein kann (PLONTKE und ZENNER, 2004).

Des Weiteren reagieren Zellen mit der Exprimierung von Stressproteinen (Hitzeschockproteinen). Nahezu jede Säugetierzelle exprimiert intrazelluläre Glukocorticoid- und Mineralokortikoid-Rezeptoren; der inaktive Rezeptor-Komplex besteht aus unterschiedlichen Proteinen, u.a. den Hitzeschock-Proteinen HSP90 und HSP70, sowie einem 56-kDa Immophilin (LAMM und ARNOLD, 1999a)

Unmittelbar nach einer Schallbelastung (110 dB SPL Breitband-Rauschen, 90 min) stellt sich die HSP90-Konzentration in den inneren und äußeren Haarzellen vermindert dar und steigt in der Nachbeobachtungszeit (6 h) an (ALTSCHULER et al., 1996, 1998; LIM et al., 1996).

HSP70-Proteine werden unterteilt in physiologisch exprimierte (HSP70) und nur unter Stressbedingungen exprimierte (HSP72) Subklassen (ALTSCHULER et al., 1996, 1998). Beide können in cochleären sensorischen und neuronalen Zellen sowie in den Stützzellen gesunder und hyperthermischer Meerschweinchen nachgewiesen werden (NEELY et al., 1991; DECHESNE et al., 1992; ALTSCHULER et al., 1996, 1998). In der Cochlea von gesunden Ratten können HSP70 jedoch nicht detektiert werden (DECHESNE et al., 1992; ALTSCHULER et al., 1996, 1998); hyperthermischen Ratten hingegen exprimieren HSP72 in den strialen Gefäßen, im Ligamentum spirale, im Limbus spiralis und in den Spiralganglienzellen (DECHESNE et al., 1992). Dies wird auch 3-4 Stunden nach einer Schallbelastung (110 dB SPL Breitband-Rauschen, 90 min) in den äußeren und inneren Haarzellen, in der Stria vascularis, in den Spiralganglienzellen und in den peripheren Hörnervenzellen beobachtet und hält 8 Stunden vor (LIM et al., 1993, 1996; ALTSCHULER et al., 1996, 1998).

Wie weitere Studien beweisen, scheint beim lärminduzierten Haarzellverlust zudem Hypoxie im cochleären System eine große Rolle zu spielen. So werden hypoxiebedingte Gewebeschäden in Zusammenhang mit intensiver Schallbelastung und einer daraus resultierenden Reduktion des cochleären Blutflusses gebracht (THORNE und NUTTALL, 1987; MILLER et al., 2003). Außerdem ist bekannt, dass durch kontinuierliche, intensive Lärmbelastung der perilymphatische pO_2 sinkt (SCHEIBE et al., 1992; LAMM und ARNOLD, 1996).

Diese Hypoxie im cochleären System führt zu:

1. Schädigungen der Haarzellen (REN et al., 1995; LEFEBVRE et al., 2002)
2. einem Rückgang des endocochleären Potentials (HU und JIANG, 1995)
3. der Induktion von ROS (SEIDMANN et al., 1991)
4. Glutamatexzitotoxizität (PUDEL et al., 1994)

2.3.4 Freizeitlärm

Die Gehörschädigung durch Freizeitlärm ist von derjenigen, die durch Soziakusis verursacht wird abzugrenzen. Unter Soziakusis versteht man die durch die Zivilisation bedingten Lärmbelastungen und durch Stress verursachten Veränderungen der Hörfunktion. Ihr sind nahezu alle Menschen in der westlichen Welt ausgesetzt. Als Freizeitlärm wird derjenige Lärm bezeichnet, der zusätzlich durch überlaute Freizeitaktivitäten hinzukommt. Im Blickfeld der Forschung stehen hierbei die Musikhörgewohnheiten von Jugendlichen, lautes Spielzeug, Feuerwerkskörper und Musikgroßveranstaltungen (ISING, 1992; AXELSSON, 1998).

Epidemiologische Untersuchungen

Laut einer Umfrage von STANG (1992) geben schon 4 % der 15 bis 19-jährigen und 7 % der 20 bis 29-jährigen an, eine erhebliche Hörbehinderung zu haben.

Anfang der 80iger Jahre wird von RYTZNER und RYTZNER (1981) in einer schwedischen Reihenuntersuchung an 14.391 7 bis 10 Jahre alten Kindern festgestellt, dass 2.3 % einseitige oder bilaterale Hochtonsenken haben. Bei den 13jährigen zeigt sich eine doppelt so hohe Inzidenz, was von COSTA et al. (1988) in einer Folgestudie mit 2.264 10 bis 13 Jahre alten schwedischen Schulkindern bestätigt wird. In 63 % der Fälle können hierbei Knallereignisse durch Spielzeugpistolen oder Knackfiguren als Ursachen ermittelt werden (RYTZNER und RYTZNER, 1981; COSTA et al., 1988).

Laut einer norwegischen Studie weisen 1/3 aller 18-jährigen Männer vor Eintritt in den Militärdienst bereits einen Hörverlust von mindestens 20 dB auf (BORCHGREVINK, 1988). Stichprobenartige Pegelmessungen in Diskotheken und bei Live-Musikveranstaltungen zeigen deutlich gehörgefährdende Mittelwerte von 90 bis 110 dB(A), auf der Tanzfläche sogar regelmäßig um 100 dB(A) (AXELSSON, 1996; ISING und BABISCH, 1998). Des Weiteren lässt sich im Verlauf einer Nacht ein durch das Personal verursachter Pegelanstieg beobachten, der in etwa 2 dB in der Stunde beträgt. Subjektiv wird diese Pegelerhöhung jedoch nicht wahrgenommen, da sie gerade ausreicht, um die zeitweilige Vertäubung zu kompensieren (ISING, 1994). Die Arbeit von BABISCH und ISING (1994) zeigt auf, dass

Jugendliche von 12 bis 18 Jahren im Mittel je 1 bis 2mal im Monat eine Diskothek aufsuchen. In dieses Ergebnis wurden jedoch auch jene miteinbezogen, die nie eine Diskothek besuchen. Die genauere Analyse zeigt, dass sich 10 % der Befragten 1 bis 2mal in der Woche und 5 % mindestens 2mal in der Woche in eine Diskothek begeben.

Eine häufig unterschätzte Gefahr geht auch von Kinderspielzeugpistolen aus. Da das Schallereignis nur sehr kurz ist, erscheint der Schuss meist nicht so laut. Tatsächlich jedoch können bei handelsüblichen Spielzeugwaffen Spitzenpegel von 135 dB(A) bei 1 m Entfernung zum exponierten Ohr, 163-167 dB(A) bei 2,5 cm Entfernung vom Ohr gemessen werden (PLONTKE und ZENNER, 2004). Doch auch bereits bei einem Abstand von 10 cm zum Ohr (wie in der vorliegenden Arbeit), können Spitzenschallpegel von 167 dB(A) gemessen werden (unveröffentlicht: MÜLLER, 2004).

2.4 Therapie von Lärm-bedingten Gehörschäden mit Glucocorticoiden oder Mineralocorticoiden

Es gibt nur wenige Arbeitsgruppen, die den therapeutischen Effekt verschiedener Pharmaka nach Beendigung der Lärmbelastung untersucht haben.

2.4.1 Allgemeine Pharmakologie

Sowohl Glucocorticoide als auch Mineralocorticoide gehören zur Klasse der Nebennierenrindenhormone. Erstere werden natürlicherweise überwiegend in der Zona fasciculata, letztere in der Zona glomerulosa gebildet. Chemisch gesehen sind alle Stoffe mit mineralocorticoider oder glucocorticoider Wirkung Derivate des Pregnans, einem Steroid mit 21 C-Atomen (SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 1991)

2.4.1.1 Glucocorticoide

Sie sind an der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels beteiligt, beeinflussen den Fett- und Eiweiß-Stoffwechsel und nehmen eine zentrale Rolle beim Stress ein. Ihre große therapeutische Bedeutung haben sie durch die Entdeckung ihrer antiphlogistischen Eigenschaften erlangt. In der Gehörforschung werden sie zur Behandlung von immunmedierten Hörverlusten, beim Hörsturz, zur Therapie des Morbus Ménière und der lärminduzierten Schwerhörigkeit eingesetzt (LAMM und ARNODLD, 1999a).

Die physiologisch wichtigsten endogenen Glucocorticoide sind Cortisol (= Hydrocortison), Corticosteron und Cortison. Demgegenüber wurden im Laufe der Zeit eine Vielzahl von synthetischen Derivaten mit dem Ziel der Wirkungssteigerung bei gleichzeitiger Verminderung der Nebenwirkungen entwickelt. Prednisolon und das in der vorliegenden Arbeit verwendete Dexamethason sind die bekanntesten. Während sich endogene Glucocorticoide mit gleicher Affinität sowohl an Glucocorticoid-Rezeptoren als auch an Mineralocorticoid-Rezeptoren binden, ist dies bei synthetischen Derivaten nicht der Fall (GÄRTNER und HAEN, 2001) (**Tab. 1**).

Tab. 1: Rezeptoraffinität von Cortisol, Dexamethason und Fludrocortison im Vergleich

Corticoid	Relative glucocorticoide Potenz	Relative mineralocorticoide Potenz
Cortisol	1	1
Dexamethason	30	0
Fludrocortison * (*als Mineralo- corticoid, s.u.)	10	125

Schutz vor übermäßiger Aktivierung durch Cortisol erhalten die Mineralocorticoidrezeptoren (MR) durch das Enzym 11 beta-hydroxy steroid dehydrogenase (11 beta-HSD), von welchem zwei Isoformen existieren. **11 beta-HSD 1** ist NADPH-abhängig und fungiert als Reduktase, indem sie Cortison in die aktive Form Cortisol konvertiert. Sie ist hauptsächlich in der Leber aktiv. **11 beta-HSD 2** hingegen ist NAD-abhängig und konvertiert aktives Cortisol in inaktives Cortison, welches nicht mehr an den Rezeptor binden kann. Sie existiert vor allem in Geweben mit hoher MR-Dichte, z.B. dem distalen Nephron oder der Plazenta (BREM und MORRIS, 1993; BENEDIKTSSON und EDWARDS, 1996; EDWARDS et al., 1996; SECKL und CHAPMAN, 1997).

Der Serumcortisolspiegel des Menschen liegt laut ALBER (2004) bei 10 bis 25 µg/dl.

Die natürliche Sekretion der Glucocorticoide erfolgt pulsatil nach einem circadianen Rhythmus. Die höchsten Konzentrationen werden morgens zwischen 6.00 und 8.00 Uhr gemessen. Cortisol wird im Blut zu 90 % spezifisch an Transcortin gebunden, wohingegen die synthetischen Glucocorticoide zu 60 % unspezifisch an Albumin konnektiert werden. Der Rest zirkuliert frei. Die Plasmahalbwertszeit des Cortisols beträgt 90 min. Die Regulation der Glucocorticoide erfolgt über einen negativen Rückkopplungsmechanismus. Aus dem Hypothalamus wird CRH freigesetzt, welches regulierend auf den Hypophysenvorderlappen (HVL) wirkt. Vom HVL wiederum wird ACTH ausgeschüttet, welches sich stimulierend auf die

Nebennierenrinde auswirkt und dort zur Cortisolausschüttung führt (GÄRTNER und HAEN, 2001).

Wirkmechanismus der Glucocorticoide

Zur Zeit werden zwei Mechanismen diskutiert:

1. Die Bindung an intrazelluläre Glucocorticoid-Rezeptoren (GR) mit nachfolgender genetischer Aktivität.

Der dimerisierte Glucocorticoid-GR-Komplex wandert zum Nukleus, um sich dort mit Glucocorticoid-sensiblen Elementen (glucocorticoid response elements = GRE) an Glucocorticoid-sensiblen Genen zu verbinden und die Transkription bestimmter Gene zu induzieren. Dieser Gen-vermittelte Mechanismus benötigt eine gewisse Zeit und ist abhängig von der Proteinsynthese (BRATTSAND und LINDEN, 1996; BARNES, 1998).

2. Die Bindung an bisher nicht identifizierte Membran-integrierte Rezeptoren ohne genetische Aktivität.

Die nachfolgende sehr schnelle Reaktion wird vermutlich über eine second-messenger-Kaskade, die in den meisten Fällen über Phospholipase C, Proteinkinase C, den intrazellulären pH-Wert sowie den intrazellulären Ca^{++} -Gehalt vermittelt wird, bewirkt (SCHMIDT et al., 1998).

Die bei beiden Mechanismen beteiligten Rezeptoren zeigen offensichtlich unterschiedliche Struktureigenschaften, da es nicht gelingt, mit klassischen Steroidrezeptor-Antagonisten auch die schnellen Glucocorticoid-Reaktionen zu hemmen (SCHMIDT et al., 1998; CHRIST et al., 1999).

Glucocorticoid-Effekte nach Bindung an den GR

Es ist eine Vielzahl von Effekten bekannt, bei einigen ist der genaue Wirkmechanismus aber noch ungeklärt. **Tab. 2** soll einen Überblick schaffen.

Tab. 2: Übersicht der physiologischen Funktionen von Glucocorticoiden

Betroffenes Stoffwechselfeld	Genauer Mechanismus	Autoren
<p>Eingriff ins Immungeschehen</p>	<p>Hemmung der Genexpression von Entzündungsmediatoren (Cytokine, Eicosanoide) durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bindung an und gleichzeitige Inhibierung von transkriptionsaktiven Substanzen (nuclear factor-kappa B = NF kappa B, activator protein-1 = AP1). • Verdichtung von Chromatin durch Histonacetylierung und dadurch Erschwerung der Transkription • Hochregulierung der Expression von Cytokin-inhibierenden Proteinen (I kappa B à inaktiviert NF kappa B) über Bindung an GRE. • Drosselung der Produktion der akuten Phase Cytokine IL-1beta und TNF-alpha sowie der immunmodulierenden Cytokine IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12 und IFN-gamma und außerdem von IL-6, IL-8 und dem Wachstumsfaktor GM-CSF durch Reduktion der Halbwertszeit der Cytokin m-RNA 	<p>BRATTSAND und LINDEN, 1996; BARNES, 1998</p>
	<p>Inhibierung der Adhäsion und endothelialen Migration von Entzündungszellen aus der Umgebung durch Hemmung von Lymphokinen und spezifischen Rezeptormolekülen an endothelialen Zellen, Leukozyten und Monozyten</p> <p>Inhibierung der Aktivität proteolytischer Enzyme (Kollagenase, Stromelysin)</p>	<p>LAMM und ARNOLD, 1999b</p>
<p>Wasser- und Elektrolythaushalt</p>	<p>Verzögerung der Wasserausscheidung in hoher Dosierung gleiche Wirkung wie Aldosteron Na⁺-und Flüssigkeitsretention mit Hypertension durch Besetzen von MR</p>	<p>SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 1991 ; EDWARDS et al., 1996</p>

SCHRIFTTUM

Muskelstoffwechsel	Muskelschwäche durch K^+ -Exkretion durch mineralocorticoide Wirkung oder Proteinabbau	EDWARDS et al., 1996
GIT	Verstärkung der Magensaftproduktion, wodurch die Gefahr eines Magengeschwürs besteht	SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 1991
Herz-Kreislauf-System	Verstärkung der Herzkraft Gefäßkonstriktion Vermehrte Bildung von Adrenalin und Angiotensinogen	SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 1991
	Erhöhung der Ausbildung von adrenergen Rezeptoren in „vascular smooth muscle cells“, was zur arteriellen Hypertension beitragen kann Na ⁺ -und Flüssigkeitsretention mit Hypertension durch Besetzen von MR	EDWARDS et al., 1996
Glucosestoffwechsel	Stimulierung der Gluconeogenese aus Aminosäuren und Glycerol Stimulierung der Glykogeneinlagerung in der Leber Hemmung der Glucose-Aufnahme in die Zelle	SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 1991
Proteinstoffwechsel	Stimulierung des Proteinabbaus (katabole Wirkung) zur Gluconeogenese dadurch vermehrte Harnstoffausscheidung	SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 1991
Lipidstoffwechsel	Stimulierung der Lipolyse Änderung der Fettumverteilung mit dem Schwerpunkt in der Peripherie	SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 1991
Calciumstoffwechsel	Stimulierung der Ca^{++} -Resorption aus dem Darm Erhöhung der renalen Ca^{++} -Ausscheidung	SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 1991
Neuroprotektive Wirkung	Hemmung der Lipidperoxidation Funktion als Radikalfänger von ROS (reactive oxygen species)	HALL, 1993; KOROMPILIAS et al., 1996 McINTOSH und SAPOLSKY, 1996
Einfluss auf die NO-Synthese	Hemmung der Transkription und Aktivität der induzierbaren Nitritoxidsynthase und dadurch Inhibierung der NO-Synthese	PORSTI und PAAKKARI, 1995

Expression von Glucocorticoidrezeptoren (GR)

1989 identifizieren RAREY und LUTTGE zum ersten Mal GR-Proteine in der Cochlea und dem vestibulären Gewebe einer Ratte. Beim Menschen gelingt dies 1996 durch RAREY und CURTIS

Die meisten GR werden bei der Ratte in den Fibrozyten I und III des Ligamentum spirale, in den Limbuszellen, im Bereich des Corti-Organs und den Ganglienzellen gefunden. Die geringste Anzahl weisen die Cristae ampullares und Maculae utriculi auf. Mittlere Werte finden sich in der Stria vascularis und der Region um den Saccus endolymphaticus (TEN CATE et al., 1992, 1993; RAREY et al., 1993;).

In weiteren Forschungen beschallen RAREY et al. (1995) Ratten an drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 4 Stunden lang bei 85 dB(SPL) mit weißem Rauschen und stellen dabei fest, dass die Anzahl der GR im Ligamentum spirale unverändert bleibt, im Corti-Organ jedoch sinkt.

Adrenalektomierte Ratten stellen sich genauso lärmempfindlich (100 dB(SPL) Breitband-Rauschen, 30 min) dar, wie gesunde Ratten (MA et al., 1995).

2.4.1.2 Mineralocorticoide

Die wichtigsten natürlichen Mineralocorticoide sind Aldosteron und 11-Desoxycorticosteron (= Cortexon, DOC). DOC hat nur geringe biologische Bedeutung, da die Konzentrationen im Serum und die biologische Wirksamkeit im Vergleich zu Aldosteron gering sind. Das einzige synthetische Mineralocorticoid ist das Fludrocortison (9 α -Fluorocortisol). Wie die Glucocorticoide sind auch die Mineralocorticoide C-21-Steroide. Die tägliche Sekretionsrate von Aldosteron des Menschen beträgt ca. 50 bis 150 μ g (entsprechend 140 bis 420 nmol) (GÄRTNER und HAEN, 2001). Die Serumkonzentration bewegt sich laut ALBER (2004) zwischen 30 bis 160 pg/ml (liegend) und 40 bis 310 pg/ml (stehend).

Aldosteron ist im Blut zu 65 % an Proteine, vorwiegend an Albumin gebunden. Seine Halbwertszeit im Plasma liegt unter 30 min. Die Regulierung der Aldosteronausschüttung erfolgt über ACTH sowie über Angiotensin II. ACTH kann die Aldosteronsekretion nur kurzfristig erhöhen. Angiotensin II ist ein Oktapeptid aus der Renin-Angiotensin-Kaskade. Es wirkt einer Hypotonie und Hypovolämie entgegen, indem es einerseits als arterieller Vasokonstriktor fungiert und andererseits die Aldosteronausschüttung steigert. Des Weiteren stimuliert Natriummangel die Aldosteronsekretion, Natriumüberschuss verringert sie (GÄRTNER und HAEN, 2001).

Wirkmechanismus der Mineralocorticoide

Ähnlich den Glucocorticoiden existieren auch bei den Mineralocorticoiden zwei Wirkmechanismen:

1. langsame Reaktionen über die Bindung an zytoplasmäre MR mit anschließender Steigerung der Transkription bestimmter Gene
2. schnelle Reaktionen (innerhalb von 1 bis 2 min) über die Bindung an membranintegrierte Rezeptoren mit anschließender Aktivierung einer second-messenger-Kaskade (z.B. Inositol-1,4,5-Trisphosphat/Calcium – Pfad). Diese Rezeptoren sind sehr selektiv für Mineralocorticoide.

Auch hier weisen die beteiligten Rezeptoren unterschiedliche Struktureigenschaften auf, da sich die membranintegrierten nicht durch klassische Mineralocorticoid-Antagonisten hemmen lassen (WEHLING et al., 1994; WEHLING, 1998; CHRIST und WEHLING, 1999; MANEGOLD et al., 1999)

Mineralocorticoid-Effekte nach Bindung an den Mineralocorticoidrezeptor (MR)

- Einfluss auf die Geschwindigkeit des Natriumtransports in die Zelle durch Erhöhung der Anzahl der Natriumkanäle an der luminalen Zellmembran im distalen Nephron, den Epithelien des Dickdarms und den Bronchien sowie in den Schweiß- und Speicheldrüsen. Diese Aktion kann durch die Diuretika Amilorid und Triamteren blockiert werden (SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 1991)
- Steigerung der Na^+ - K^+ -ATPase-Einheiten in der basolateralen Zellmembran durch vermehrte Produktion von m-RNA der alpha3 und beta1 Isoformen. Dadurch wird vermehrt Na^+ aus der Zelle auf die Blutseite gepumpt. Durch diese Stimulierung der Natriumresorption nimmt die transepitheliale elektrische Potentialdifferenz zu und das Lumen wird negativ (GÄRTNER und HAEN, 2001, GRILLO et al., 1997).
- Förderung der Sekretion von K^+ und H^+ im distalen Nephron aufgrund der erhöhten negativen Ladung des Tubuluslumens (GÄRTNER und HAEN, 2001)

Im Allgemeinen führt Aldosteron im ganzen Körper zu einer Retention von Na^+ und einer Mehrausscheidung von K^+ . Sekundär wird dabei auch Wasser zurückgehalten, so dass als Endeffekt u.a. ein Anstieg des Extrazellulärvolumens resultiert. Die Aldosteronausschüttung wird daher von einer Verminderung des Blutvolumens, einer Hyponatriämie und einer Hyperkaliämie stimuliert (SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 1991).

Expression von Mineralocorticoidrezeptoren

1989 werden von RAREY und LUTTGE zum ersten Mal Mineralocorticoidrezeptoren im cochleären Gewebe der Ratte identifiziert. Sie können in den Marginalzellen, dem Ligamentum spirale, den OHZ und IHZ, den Zellen des Ganglion spirale und dem Nervus cochlearis der Ratte nachgewiesen werden (FURUTA et al., 1994; YAO und RAREY, 1996). Beim Meerschweinchen finden sie sich in der Stria vascularis, dem Ligamentum spirale und der Ampulle des Canalis semicircularis (PITOVSKI et al., 1993a, 1993b; SINHA und PITOVSKI, 1995;)

2.4.2 Systemische Therapie

Im Folgenden soll nur auf die systemische Therapie des lärminduzierten Hörverlusts durch Glucocorticoide eingegangen werden. Ein Therapieversuch mit Mineralocorticoiden wurde bislang nicht gestartet.

Therapie nach Sinustönen oder Breitbandrauschen

- **Prednisolon (niedrig dosiert** mit 2.5 mg in NaCl i.v. 5 ml in 10 min) induziert nach einer Belastung mit Breitband-Rauschen (106 dB(SPL), 30 min) und anschließenden Ruhephase (60 min) keinen Effekt auf die CMs und ABRs, aber eine vollständige Erholung der CAPs (LAMM und ARNOLD, 1998a, 1998b, 1999b).
- **Prednisolon (hoch dosiert** mit 25 mg in NaCl i.v. 5 ml in 10 min) induziert nach einer Belastung mit Breitband-Rauschen (106 dB(SPL), 30 min) und anschließenden Ruhephase (60 min) eine partielle Erholung der CMs und vollständige Erholung der CAPs und ABRs (LAMM und ARNOLD, 1998a, 1998b, 1999b). Nach einer Belastung mit einem 2 kHz Sinuston (110 dB(SPL), 10 min) und einer anschließenden 7-tägigen Prednisolon-Therapie stellen sich die CAP-Schwellen über alle Frequenzen (2 bis 16 kHz) signifikant besser dar als in der Placebo-therapierten Gruppe, was jedoch nicht der Fall nach einer Belastung mit 115 und 120 dB(SPL) ist (TAKAHASHI et al., 1996). Nach einer Belastung mit einem 8 kHz Oktavband-Rauschen (129 dB(SPL), 20 min) und einer anschließenden 5-tägigen Prednisolon-Therapie zeigen 8 Tage nach Beendigung der Therapie die CAP-Schwellen über alle Frequenzen (2 bis 32 kHz) signifikant bessere Werte und die Haarzellverluste signifikant geringer als in der nicht therapierten Gruppe sind (d'ALDIN et al., 1998).

- Eine **hyperbare Sauerstoff-Therapie** (2.6 ATA, 60 min) mit **zusätzlicher, hoch dosierter Prednisolon-Gabe** (25 mg in NaCl i.v. 5 ml in 10 min) induziert nach einer Belastung mit Breitband-Rauschen (106 dB(SPL), 30 min) und anschließenden Ruhephase (60 min) eine partielle Erholung der CMs und eine vollständige Erholung der CAPs und ABRs (LAMM et al., 1998c; LAMM und ARNOLD, 1998b, 1999). Auch nach einer Belastung mit einem 8 kHz Oktavband-Rauschen (129 dB(SPL), 20 min) und einer anschließenden 5-tägigen hyperbaren Sauerstoff-Therapie mit zusätzlicher Gabe von Methylprednisolon sind bis zum 8. Tag nach Beendigung der Therapie die CAP-Schwellen über alle Frequenzen (2 bis 32 kHz) normalisiert und die Haarzellverluste signifikant geringer ausgeprägt als in der nicht therapierten Gruppe (d'ALDIN et al, 1998).

Therapie nach Knall- oder Explosionstrauma

Bisher finden sich in der Literatur keine Angaben über experimentelle Therapiestudien mit Glucocorticoiden oder Mineralocorticoiden nach Knalltraumata.

Hinsichtlich der Hörerholung nach einem **Explosionstrauma** induziert laut WANG et al. (1998) eine Kombinationstherapie mit dem Wachstumsfaktor EGF (epidermal growth factor) und Dexamethason jedoch eine schnellere partielle Hörerholung (ABR) im Vergleich zur nicht therapierten Gruppe.

Therapie nach Beschallung mit Rockmusik

Bisher finden sich in der Literatur keine Angaben über experimentelle Therapiestudien mit Glucocorticoiden oder Mineralocorticoiden nach Beschallung mit Rockmusik.

2.4.3 Lokale Therapie

Bisher werden Krankheiten des Innenohres hauptsächlich systemisch therapiert. Dies hat den Nachteil, dass sehr hohe Dosen des Therapeutikums appliziert werden müssen, um geeignete Wirkspiegel im Innenohr zu erreichen. Gravierende Nebenwirkungen sind oft die Folge, da die angewandten, hochdosierten Medikamente auf den ganzen Körper wirken. Das Augenmerk der Forschung zielt daher darauf ab, geeignete Systeme zur lokalen Therapeutikaapplikation im Innenohr zu finden.

2.4.3.1 Applikationsformen

Eine Möglichkeit stellt die transtympanale Injektion ins Mittelohr dar. Das Medikament wird durch das Trommelfell hindurch per injectionem ins Mittelohr verbracht und diffundiert von dort aus durch die Rundfenstermembran ins Innenohr (SHIRWANY et al., 1998). Diese Methode ist jedoch hauptsächlich für einmalige Medikamentenapplikationen geeignet, da bei mehrmaliger Injektion multiple Läsionen im Trommelfell entstehen. Für Langzeittherapien empfehlen sich daher Trägersubstanzen, die im Körper verbleiben und entweder selbständig Medikament abgeben oder aber durch den Patienten selbst bedient werden können.

Tab. 3 soll einen Überblick der bisherigen Trägersubstanzen schaffen:

SCHRIFTTUM

Tab. 3: Implantierbare Trägersubstanzen zur lokalen Medikamentenapplikation

Name	Technik	Autor
Rundfenster Mikro-katheter	Ein Mikrokatheter wird durch das Trommelfell in die Rundfensternische eingebracht und anschliessend mit Medikament befüllt. Die Applikation des Medikaments kann so über mehrere Tage erfolgen. Bisher eingesetzt zur Gentamicinapplikation beim Morbus Ménière.	HOFFER et al., 2001
MicroWick	Eine Art Mikrodocht wird durch einen transtympanal gelegten Schlauch in der Rundfensternische platziert. Über Ohrtropfen kann der Patient selbst nach Bedarf Medikament in den Gehörgang einbringen. Dieses wird vom Docht absorbiert und diffundiert dann bis zum Runden Fenster.	SILVERSTEIN, 1999
TI-DDS (totally im-plantable drug deliv-ery system)	Dieses System besteht aus einer subcutanen Mikropumpe, einem Medikamentenreservoir und einem mit Draht umwickelten Katheter, welcher von der Pumpe zu den Mittelohrhöhlen führt. Der Patient kann das Medikament selbst mit Boli à 25µl applizieren. Es wird eingesetzt z.B. beim Lidocain-sensitiven Tinnitus oder beim Morbus Ménière.	LEHNER et al., 1997; PRAETORIUS et al., 2001
« fibrin-based sus-tained-release sys-tem »	Eine auf Fibrinbasis hergestellte Trägersubstanz wird mit dem Medikament getränkt und ins Mittelohr verbracht. Bisher eingesetzt zur Therapie des Morbus Ménière mit Gentamicin.	HOFFER et al., 1997; BALOUGH et al., 1998; HOFFER et al., 1999; HOFFER et al., 2001
Gelschaum-Plättchen	Die trockenen Plättchen werden vor bzw. auf die Rundfenstermembran gelegt und anschließend das entsprechende Medikament ins Mittelohr injiziert. Dort wird es vom Gelschaum absorbiert und diffundiert durch das Runde Fenster. Bisher in der Forschung zur Therapie des Morbus Ménière mit Gentamicin und des autoimmun-medierten Hörverlustes eingesetzt.	HUSMANN et al., 1998; SILVERSTEIN et al., 1999; YANG et al., 2000
Osmotische Mini-pumpen	Diese auf dem Prinzip der Osmose und Diffusion an semipermeablen Membranen beruhenden Pumpen liegen subcutan und können ebenfalls mit einem Katheter zur Rundfenstermembran oder aber direkt in die Scala tympani versehen werden. Sie werden mit Medikament befüllt und geben dieses mit einer definierten Flussrate von 0,5µl/h für maximal 14 Tage ab. Osmotische Pumpen werden in der vorliegenden Arbeit als Trägersubstanz der Medikamente gewählt.	BROWN et al., 1993; PRIESKORN und MILLER, 2000; SHIMOGORI und YAMASHITA, 2000, 2001; YANG et al., 2000; TAKEMURA et al. 2004
Siloxan-Mikroimplantate	Dieses System besteht aus einem auf der Basis von Siloxan hergestellten Polymer, welches die Eigenschaft hat, eingearbeitetes Medikament über einen definierten Zeitraum abzugeben. Auch diese Trägersubstanz kann in der Rundfensternische platziert werden.	ARNOLD et al., 2005

2.4.3.2 Glucocorticoidkonzentrationen in der Perilymphe nach intravenöser und intratympanaler Applikation

Sofern der angeschlossene Katheter der oben genannten Systeme nicht direkt über eine Mikrokanüle in die Cochlea führt (PRIESKORN und MILLER, 2000; SHIMOGORI und YAMASHITA, 2000, 2001; TAKEMURA et al., 2004), heißt das Funktionsprinzip Diffusion durch die Rundfenstermembran. Das Medikament wird mit unterschiedlichen Hilfsmitteln ins Mittelohr, meist in die Rundfensternische oder direkt auf die Rundfenstermembran verbracht und diffundiert von dort aus über die Rundfenstermembran ins Innenohr. Dies bietet einen deutlichen Konzentrationsvorteil in der Perilymphe im Vergleich zur intravenösen Applikation. So findet sich bereits nach einer einzigen intratympanalen Injektion von Dexamethason ein deutlich höherer Steroidspiegel in der Perilymphe als nach intravenöser Injektion. Die zusätzliche Gabe von Histamin erweist sich dabei als potenzierendes Agens (PARNES et al., 1999; CHANDRASEKKHAR et al., 2000; CHANDRASEKKHAR, 2001). Bei intravenöser Applikation beim Menschen schlagen NIEDERMEYER et al. (2003) vor, sich bei der Dosis tendenziell eher an 250 mg als an 125 mg zu halten, da sie nur bei der höheren Dosierung eine signifikante Erhöhung des perilymphatischen Cortisolspiegels beobachten können. Dosierungsempfehlungen für die intratympanale Applikation gibt es bisher nicht.

BACHMANN et al. (2001) injizieren bei Meerschweinchen 5 mg Prednisolon-21-Hydrogensuccinat in 0,1 ml direkt in die Rundfensternische und finden nach 180 min mit 952,3 mg/l die höchsten Perilymphkonzentrationen des Steroids. Nach 960 min können immer noch 18,72 mg/l nachgewiesen werden – eine Menge, die allemal größer ist als der höchste Wert, der mit intravenöser Injektion erreicht werden kann (14,71 mg/l).

2.4.3.4 Morphologische Veränderungen der Rundfenstermembran nach lokaler Glucocorticoidapplikation

NORDANG et al. beschreiben 2003 nach 5 bis 10facher Injektion einer 2 %igen Hydrocortisonlösung ins Mittelohr und anschließender Untersuchung im TEM und Lichtmikroskop eine Verdickung der Rundfenstermembran mit Anzeichen einer Entzündung. Nach der Injektion von 1 µg Dexamethason können diese Veränderungen jedoch nicht beobachtet werden.

2.4.3.5 Experimentelle Studien zur lokalen Therapie des lärminduzierten Gehörverlustes mit Glucocorticoiden oder Mineralocorticoiden

Zu diesem Thema findet sich in der Literatur bisher erst eine einzige Arbeit:

TAKEMURA et al. (2004) implantieren bei Meerschweinchen osmotische Minipumpen mit Dexamethason (1, 10, 100 und 1000 ng/ml). Die Pumpe ist über eine Kanüle direkt mit der Scala tympani verbunden. Vier Tage nach der Implantation werden die Tiere 24 Stunden lang bei 120 dB(SPL) einem Oktavbandrauschen ausgesetzt. Die Dexamethason-Gruppen zeigen im Vergleich zur Kontrollgruppe einen signifikant geringeren Haarzellverlust und ebenso geringere Hörschwellenabwanderungen.

Zur Glucocorticoid- oder Mineralocorticoidtherapie post expositionem findet sich bisher keine Literatur.

3 EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 Zielsetzung

Bisher wurde zur Therapie von Lärm-bedingten Gehörschäden immer auf die systemische Applikation des therapeutischen Agens zurückgegriffen. Um hochgradige systemische Nebenwirkungen durch hohe Medikamentenkonzentrationen zu vermeiden, wird in der vorliegenden Studie die lokale Applikationsform gewählt. Dafür gilt es zunächst, ein geeignetes Applikationssystem für die lokale Therapie zu finden. Da eines der Ziele der vorliegenden Arbeit die Soforttherapie nach einem Schalltrauma ist, wird auf eine osmotische Minipumpe zurückgegriffen, welche nach Präinkubation den sofortigen Therapiebeginn gewährleistet.

Als Modelltier wird das Meerschweinchen (*Cavia aperea porcellus*) gewählt, da bei dieser Spezies die *Bulla tympani* mit der darin enthaltenen Cochlea sowohl operativ *intra vitam* als auch präparativ *post mortem* vergleichsweise leicht zugänglich ist.

In einer vorangegangenen Studie von DEINGRUBER (2004), wurden für das Meerschweinchen geeignete Beschallungsparameter zur Induktion eines Hörverlusts und geeignete Messparameter zur numerischen Verifizierung des Hörverlusts getestet. Um einen stets reproduzierbaren Gehörschaden zu erzeugen, liegen die optimalen Ergebnisse dieser Arbeit der vorliegenden Studie als Einstellungsparameter zu Grunde. Die Tiere werden entweder mit Rockmusik, Breitbandrauschen oder Kinderspielzeugpistolen beschallt.

Die Verifizierung des Hörverlusts erfolgt mit Hilfe von elektrophysiologischen Messmethoden (Frequenz-spezifische BERA = f-BERA, Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen = DPOAE) und fluoreszenzmikroskopischer Darstellung der Haarzellen und ihrer Verluste. Die Tiergruppen aus DEINGRUBER (2004) dienen zudem als untherapierte Vergleichsgruppen um einen therapeutischen Effekt herausstellen zu können.

Da in der Literatur Hinweise darauf bestehen, dass beim Corticoid-therapierten autoimmun-medierten Hörverlust der Mineralocorticoidrezeptor therapeutisch potenter ist als der Glucocorticoidrezeptor, werden in der vorliegenden Studie Dexamethason als Glucocorticoid und Fludrocortison als Mineralocorticoid gewählt. Dies soll Hinweise auf den Wirkungsvermittelnden Rezeptor geben. NaCl fungiert als Placebo.

3.2 Material und Methoden

3.2.1 Versuchstiere

Die Meerschweinchen werden von der Firma Charles River WIGA GmbH in Sulzfeld bezogen und in den Räumen des Instituts der Experimentellen Onkologie und Therapieforschung des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München untergebracht (**Abb. 2**). Sie werden nach ihrer Ankunft vom Züchter sowie zwischen den Gehörprüfungen in einem ruhigen Raum mit 4,3 m² Grundfläche und einer Höhe von 2,08 m in Kolonie zusammen gehalten. Die Raumtemperatur beträgt 19°C bis 24°C bei einer konstanten Luftdurchflussrate von 500 l/min und einer Luftfeuchte von 50 bis 60 %. Der circadiane Rhythmus wird über ein elektronisch gesteuertes 12 – Stunden Hell-/Dunkel – System geregelt. Das Futter besteht aus Wasser, Heu, Karotten und Grünpellets (Altromin®) ad libitum. Als Einstreu wird entkeimte Weichholzfaser verwendet. Die Tiere sind beiderlei Geschlechts, pigmentiert und wiegen zwischen 250 und 450g.

Es werden 54 weibliche und männliche Meerschweinchen in Gruppen zu je 18 Tieren eingeteilt und entweder mit Rockmusik, Breitbandrauschen oder aber Kinderspielzeugpistolen beschallt. Diese Beschallungsgruppen werden wiederum in Gruppen zu je 6 Tieren eingeteilt, die dann jeweils einseitig eine osmotische Minipumpe, welche entweder mit NaCl, Dexamethason oder Fludrocortison beschickt ist, implantiert bekommen. Weitere 18 Tiere bleiben unbeschallt. In Gruppen zu je 6 Tieren wird auch ihnen einseitig eine Pumpe entweder mit NaCl, Dexamethason oder aber Fludrocortison implantiert.

Das Tierversuchsvorhaben wurde gemäß § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes durch die Regierung von Oberbayern genehmigt.



Abb. 2: Tierhaltung am Institut für experimentelle Onkologie und Therapie der TU München

3.2.2 Versuchsplan

3.2.2.1 Vorversuche

Um die Verträglichkeit der Pumpe an sich und die Lösungsmittel für die Medikamentenapplikation zu testen, werden zunächst leere Pumpen und Pumpen mit Ringer-Lösung (Delta Select GmbH, Pfullingen) in unbeschallte Tiere implantiert (**Tab. 4**).

Tab. 4: Versuchsplan Vorversuche

Füllmittel der Pumpe	Anzahl der Tiere
Keines	n = 2
Ringer- Lösung	n = 4

3.2.2.2 Hauptversuche

Der Einfluss der beiden Medikamente Dexamethason (Fortecortin® Inject, 4 mg/ml, Merck, Darmstadt) und Fludrocortison (Reinsubstanz, Merck) sowie von NaCl-Lösung auf das Hörvermögen sowie die Morphologie des Corti-Organs wird ebenfalls in nicht schallbelasteten Tieren untersucht. Diese Gruppen werden als unbeschallte Kontrollen festgesetzt.

72 Tiere werden randomisiert für die Schallbelastungs- und Therapiegruppen eingeteilt. Somit entsteht der in **Tab. 5** beschriebene Plan:

Tab. 5 Versuchsplan der Beschallungs- und Therapiegruppen

Gehörbelastung		Unbeschallt (n =)	Breitband- rauschen (n =)	Rockmusik (n =)	Kinderspiel- zeug- pistole (n =)
Lokal applizierte Substanz	NaCl	6	6	6	6
	Dexa	6	6	6	6
	Fludro	6	6	6	6

NaCl = Kochsalzlösung, Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison

3.2.3 Versuchsdurchführung

3.2.3.1 Narkose und Narkosemonitoring

Die Beschallungen, die Implantation der osmotischen Minipumpen und die Hörprüfungen werden in Vollnarkose der Tiere durchgeführt. Zur Narkoseeinleitung wird eine Kombination aus 0,2 mg/kg Medetomidin (Domitor®, Pfizer), 1,0 mg/kg Midazolam (Midazolam-ratiopharm®, 5 mg/ml, ratiopharm) und 0,025 mg/kg Fentanyl (Fentanyl® 0,5 mg, Cura-MED Pharma) intramuskulär injiziert. Zur Erhaltung der Anästhesie wird alle 55 min die Hälfte der Ausgangsdosis, ebenfalls intramuskulär verabreicht. Um ein Austrocknen der Kornea während der Anästhesie zu verhindern wird diese mit Augensalbe (Bepanthen® Augen- und Nasensalbe, Roche) abgedeckt. Zur Beurteilung der Narkosetiefe werden der Lid-, Ohr-, vordere Zwischenzehen- und hintere Zwischenzehen- sowie der Stellreflex geprüft. Zudem wird die Atemfrequenz beobachtet und mit Hilfe einer rektal eingeführten Temperatursonde, welche an einen Monitor (VICOM-SMU 612 Universalmonitor, Hellige GmbH, Freiburg) angeschlossen ist, wird die Körperkerntemperatur (37,9 – 39,7°C) gemessen. Um ein Auskühlen der anästhesierten Tiere zu vermeiden, liegen diese entweder auf einem Wärmegelkissen oder auf einer regulierbaren Wärmeplatte (MEDAX Nagl GmbH, Kiel). Die vollständige Antagonisierung der Narkose erfolgt mit einer Kombination aus 1 mg/kg Atipamezol (Antisedan®, Pfizer), 0,1 mg/kg Flumazenil (Anexate®0,5, Roche) und 0,03 mg/kg Naloxon (Naloselect® 0,4 mg/ml, Pharmaselect).

3.2.3.2 Schallbelastungen

Es werden drei unterschiedliche Schallbelastungstypen verwendet: Breitbandrauschen, Impuls-Lärm mit Rockmusik und Knalltraumata mit Spielzeugpistolen

Gemeinsame Versuchsanordnung für die Beschallungen mit Breitbandrauschen und Rockmusik

Die Tiere (jeweils vier gleichzeitig) werden in einer elektromagnetisch abgeschirmten schalldichten Akustikkabine (Industrial Acoustics Company; Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten) beschallt. Hierbei wird darauf geachtet, dass die Ohren der Tiere frei liegen. Eine ausreichende Sauerstoffzufuhr wird über einen Schlauch aus der hausinternen Sauerstoffleitung, der in die Akustikkabine geleitet wird, gewährleistet. Um die Körpertemperatur der Tiere konstant zwischen 38°C und 39°C zu halten, liegen die Tiere auf einer regulierbaren

Wärmeplatte (MEDAX Nagl GmbH, Kiel). Diese befindet sich in einem Abstand von 50 cm senkrecht unter dem Lautsprecher (Control 5, JBL). Über einen digitalen Verstärker (digital audio amplifier DA 300, 300 Watt, ZLE Systemtechnik; München) wird sowohl die Rockmusik als auch das Breitbandrauschen von einem tragbaren CD-Player (Clatronic[®], CDP 445 CK) zum Lautsprecher geleitet. Ein Pegelmesser (Votcraft[®], 322) der so in der Schallkammer angebracht ist, dass sich das Mikrofon genau auf Ohrenhöhe der Meerschweinchen befindet, dient der ständigen Schallpegelkontrolle.

Breitbandrauschen

Es wird ein standardisiertes Breitband-Rauschen (CCTI) eingesetzt. Die für die Induktion eines permanenten Hörverlustes erforderlichen Schallbelastungs-Zeiten und -Intensitäten wurden bereits in vorausgegangener Forschungsarbeit unseres Labors ermittelt (DEINGRUBER, 2004; LAMM et al., 2004). So werden die Tiere an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 2,5 Stunden bei einer Intensität von 115 dB(A) beschallt.

Rockmusik

Da die Musikstücke leisere und lautere Passagen enthalten, ist der Schallpegelmesser mit einer Computer linking Software (TestLink SE-322) an ein Notebook konnektiert, das den Mittelungspegel über 2,5 h berechnet und die Minimal- und Maximalwerte online darstellt. Die für die Induktion eines permanenten Hörverlustes erforderlichen Schallbelastungs-Zeiten und -Intensitäten wurden bereits in vorausgegangener Forschungsarbeit unseres Labors ermittelt (DEINGRUBER, 2004; LAMM et al., 2004). So werden die Tiere an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 2,5 Stunden bei einer Intensität von 106 dB (A) (im Mittel) beschallt.

Die Beschallungsparameter und die ausgewählten Musikstücke entsprechen einem durchschnittlichen Besuch in einer Diskothek oder einem Musik-Club. Die Auswahl der Musikstücke erfolgte durch einen Disc Jockey (**Abb. 3**).

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. 3: Rockmusik: Interpreten, Songs und Stückdauer

Frequenzanalyse des Breitbandrauschens und der Rockmusik

Um das Frequenzspektrums des Breitbandrauschens mit dem der Rockmusik zu vergleichen, wird eine Frequenzanalyse des digitalen Signals des Verstärkers und des elektronischen Signals des Lautsprechers durchgeführt. Bei der Messung des digitalen Signals wird das Frequenzanalysegerät (Ono Sokki CF 350, Portable Dual Channel FFT Analyser) direkt an den Lautsprecherausgang des Verstärkers angeschlossen. Bei der Messung des Signals aus dem Lautsprecher wird ein Mikrophon 50 cm unterhalb des Lautsprechers positioniert und mit dem Frequenzanalysegerät verbunden. Die einzelnen Werte werden 30 min lang bei 80 dB aufgezeichnet, gemittelt und anschließend graphisch dargestellt (**Abb. 4**).

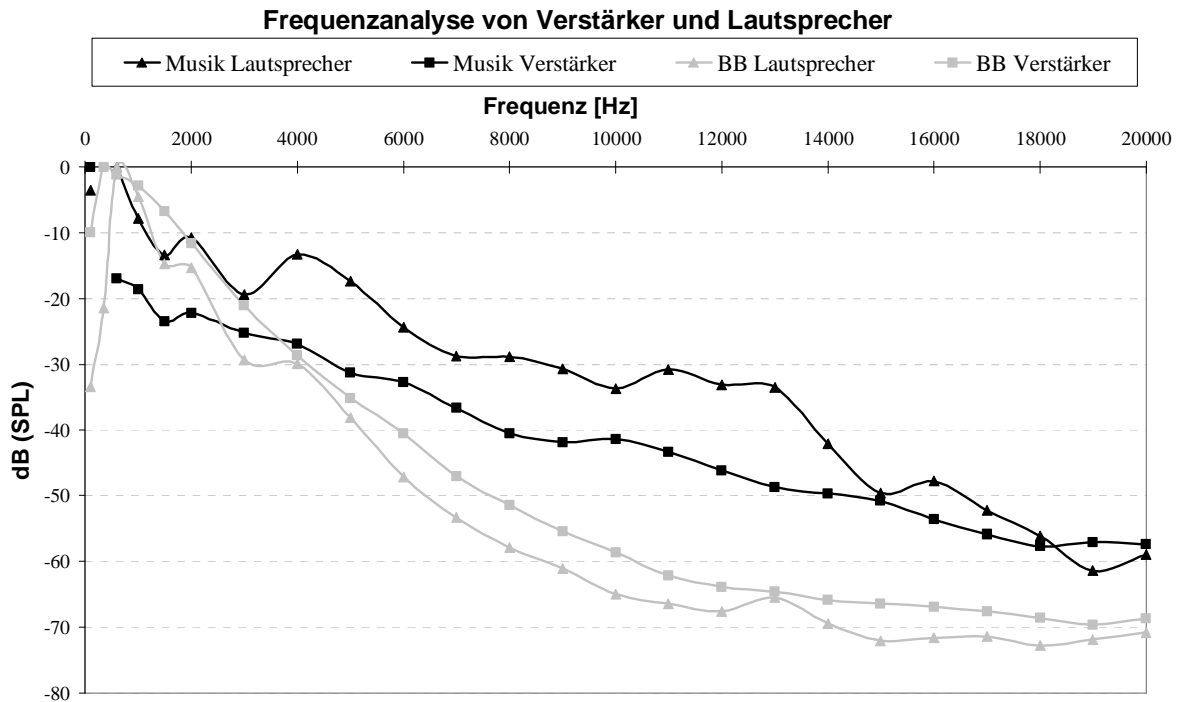


Abb. 4: Vergleich der Frequenzspektren von Breitbandrauschen und Rockmusik

Musik = Rockmusik, BB = Breitbandrauschen

Knalltrauma

Die Knalltraumata werden mit einer handelsüblichen Kinderspielzeugpistole (R8, Fa. Ideal) und Munition (Amorces, Fa. Söhni-Wicke) induziert. Nach FLEISCHER et al., 1998 beträgt der Spitzenschalldruck dieser Pistole in unmittelbarer Nähe zum Ohr 181 bis 188 dB (lin).

Jedes anästhesierte, auf einem Wärmegelkissen liegende Meerschweinchen wird mit 8 Schüssen (1/min) im Abstand von 10 cm senkrecht zum linken Ohr belastet.

3.2.3.3 Medikamentenapplikation

Die zu testenden Medikamente werden über eine implantierte osmotische Minipumpe (Alzet, Modell 2002, DURECT Corporation, Cupertino, CA, USA) 7 Tage lang direkt auf die Rundfenstermembran eines Ohres appliziert.

Aufbau und Funktion der Pumpe

Die Pumpe setzt sich aus drei Teilen, die einzeln und steril verpackt geliefert werden, zusammen (Abb. 5, 6)

1. Reservoirbehälter

Er besteht außen aus einer Celluloseester-Mischung und innen aus einem thermoplastischen Hydrocarbonelastomer und beinhaltet ein Reservoirvolumen von 200 μ l. Im Inneren des 2,4 cm langen Körpers befindet sich ein Kanal mit einem Durchmesser von 0,08 cm über welchen der Reservoirbehälter mit dem Medikament befüllt wird. Außerdem wird in diesen Kanal nach Befüllung der Pumpe die Kanüle des Deckels eingeführt.

2. **Polyethylen - Deckel** durch den eine 2,2 cm lange und 0,04 cm breite Kanüle aus rostfreiem Stahl gezogen ist. Der längere Teil dieser Kanüle wird in den Kanal des Reservoirbehälters eingeführt.

3. Polyethylen – Schlauch

Er hat einen Innendurchmesser von 0,58 mm und einen Außendurchmesser von 0,965 mm und ist mit dem kürzeren Teil der Kanüle des Deckels verbunden. Er dient als Verlängerungsstrecke zwischen Pumpe und Rundfenstermembran. Auch er muss vor der Implantation mit dem Medikament befüllt werden.

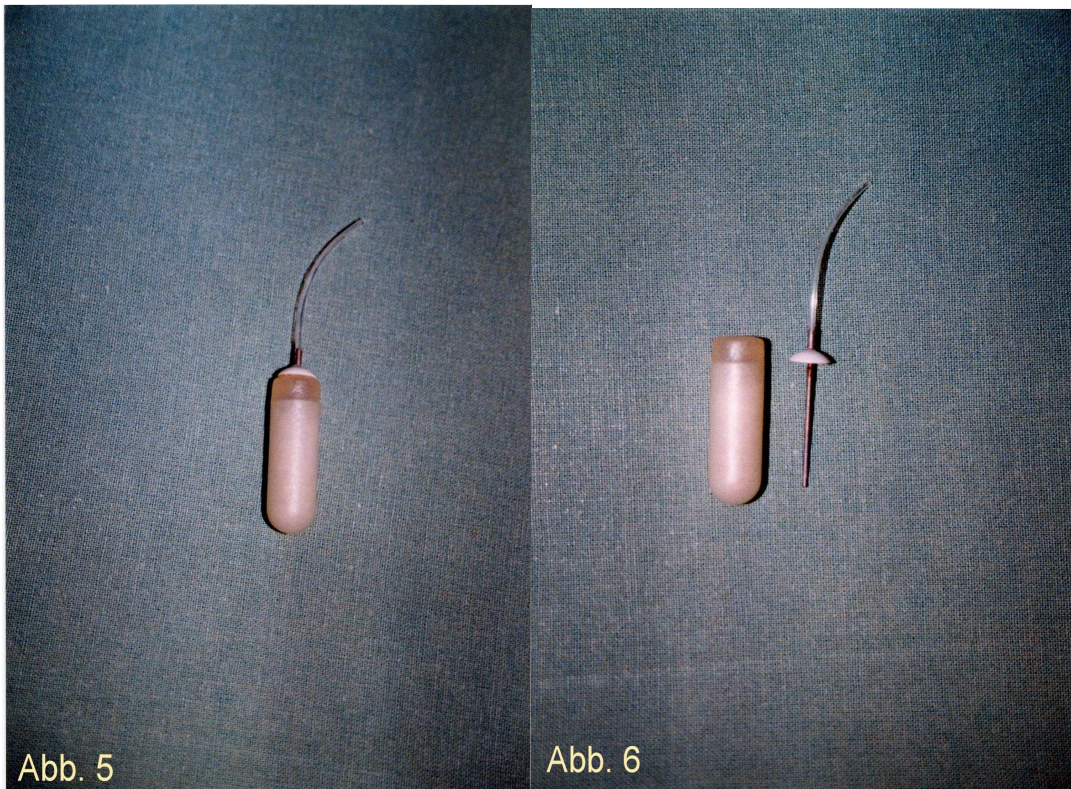


Abb. 5: Osmotische Minipumpe zusammengebaut

Abb. 6: Osmotische Minipumpe in Einzelteilen

Im Längsschnitt kann man den genaueren Aufbau erkennen (**Abb. 7**). Der Reservoirkörper setzt sich aus drei übereinanderliegenden Schichten zusammen. Außen befindet sich eine semipermeable Substanz, die eine stark konzentrierte Kochsalzlösung enthält. Sie ist somit hygroskopisch und zieht Flüssigkeit aus ihrer Umgebung an, die sie durch ihre semipermeable Eigenschaft nicht mehr abgeben kann. Die mittlere Schicht hingegen ist flüssigkeitsundurchlässig, was ein Vermischen der Reservoirflüssigkeit mit der aufgesaugten Flüssigkeit verhindert. Im Innersten der Pumpe befindet sich das Reservoir in welches das abzugebende Medikament appliziert wird. Verbringt man die befüllte Pumpe in eine Flüssigkeit oder implantiert sie in subkutanes Gewebe, diffundiert Flüssigkeit in die äußere Schicht der Pumpe. Nach einer Vorlaufzeit von 6 bis 12 Stunden bei 37°C hat sich die semipermeable Substanz soweit vollgesogen, dass sie den Reservoirraum einzuengen beginnt. Von diesem Zeitpunkt an wird das in das Reservoir und den Polyethylenschlauch eingefüllte Medikament mit einer definierten Flussrate von 0,5µl/h von der Pumpe abgegeben. Mit dieser Pumpe kann ein Medikament 14 Tage lang kontinuierlich lokal appliziert werden.

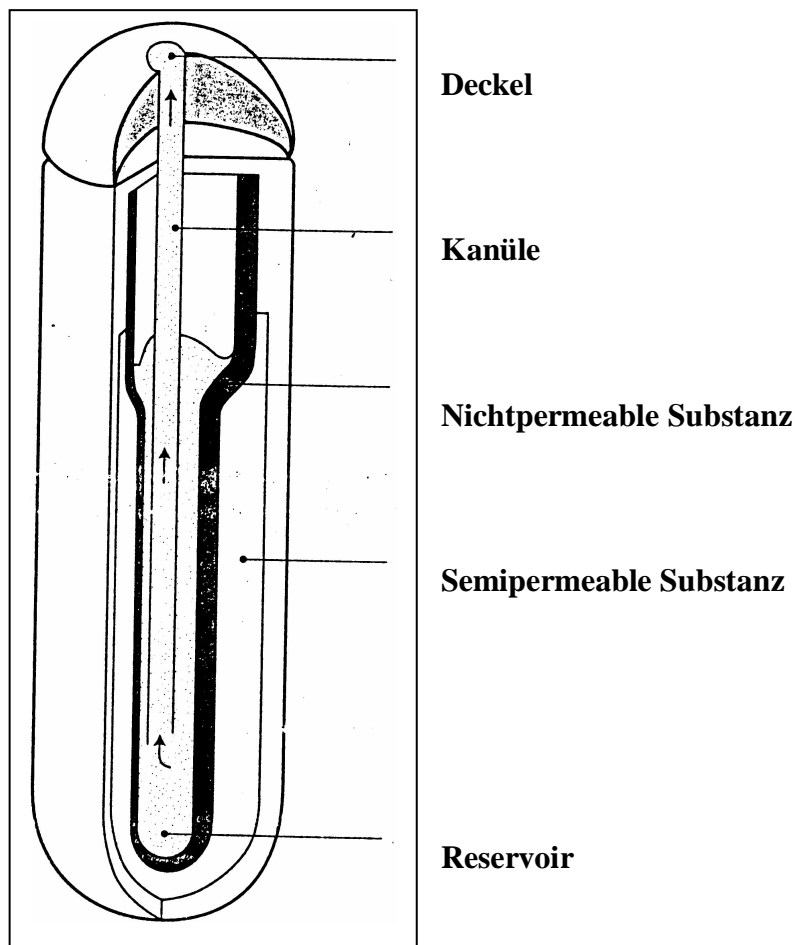


Abb. 7: Aufbau und Längsschnitt der osmotischen Minipumpe

Befüllung der Pumpe

Um den sofortigen Therapiebeginn nach der Implantation durch eine kontinuierliche Flussrate zu gewährleisten, werden die Pumpen mindestens 12 Stunden vor der Implantation unter sterilen Bedingungen mit den oben genannten Medikamenten befüllt und bei 37°C in sterilen NaCl – Fläschchen (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg) präinkubiert.

3.2.3.4 Pumpenimplantation

Unmittelbar nach der 2. Beschallung mit Rockmusik oder Breitbandrauschen bzw. nach den Knalltraumata mit der Spielzeugpistole erfolgt die Implantation der Pumpe.

Unter sterilen Operationsbedingungen erfolgt hierfür zunächst ein retroaurikulärer Hautschnitt am Grund des Cartilago auriculae entlang in craniocaudaler Richtung bis in die Nähe des Kiefergelenks unter Schonung der V. auricularis caudalis (**Abb. 8**). Die Blutstillung erfolgt mit einem Elektrokauter (F.L. Fischer, Bipolator 1760165, Freiburg). Der Knochen der Bulla tympani wird durch Abschabung der retroaurikulären Muskulatur freigelegt. Im Anschluss wird mit der Skalpellspitze eine runde Öffnung (Durchmesser ca. 3 mm) in den Knochen gebohrt, so dass die Cochlea in der Bulla tympanica sichtbar wird. Nachdem stumpf mit einer Schere eine subcutane Tasche zwischen den Schulterblättern für den Körper der osmotischen Pumpe präpariert wurde (**Abb. 9**), erfolgt die weitere Operation mit Hilfe eines Mikroskops (Zeiss, OPMI 1-F). Um den PE-Schlauch der Pumpe senkrecht über dem Runden Fenster platzieren zu können, muss zuvor der Limbus mit einem Häkchen entfernt werden, so dass der Blick auf das Runde Fenster frei ist (**Abb. 10**). Unter ständiger mikroskopischer Sichtkontrolle wird der Schlauch nun in die Bulla tympani eingeführt und das Schlauchende so justiert, dass es senkrecht vor dem Runden Fenster positioniert ist. In dieser Position wird der Schlauch manuell fixiert und von der Assistenz mit Dentalzement (KetacTMCem radiopaque, 3M ESPE AG, Seefeld) am Mastoid befestigt (**Abb. 11**). **Abb. 12** zeigt die Situation post mortem bei der Cochleapräparation für die Zytocochleogramme.

Nach Aushärtung des Zements wird der Pumpenkörper in der zuvor präparierten subcutanen Tasche platziert und die Wunde zweischichtig vernäht. Für die Muskulatur verwendet man resorbierbares Nahtmaterial (Vicryl® 2-0, Ethicon, Norderstedt), für die Haut nichtresorbierbares Nahtmaterial (Nylon 3-0, Resorba, Nürnberg) verwendet. Die Hautfäden werden nach 10 Tagen gezogen.



Abb. 8: Pumpenimplantation: retroaurikulärer Hautschnitt

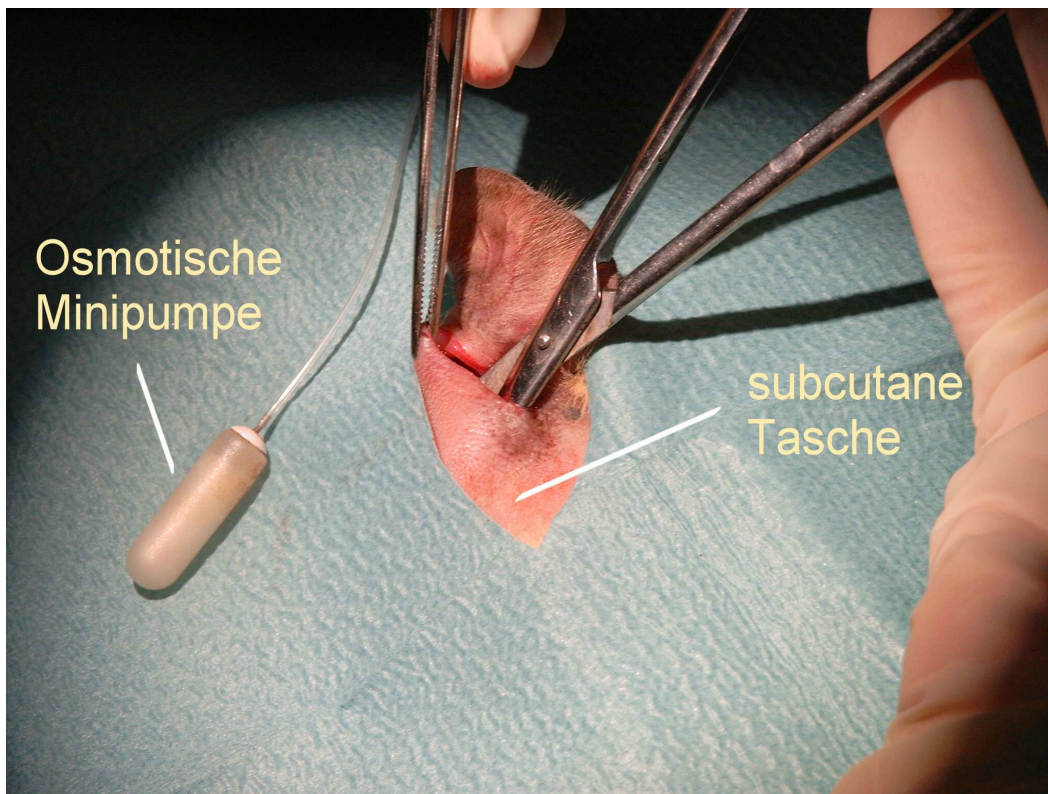


Abb. 9: Pumpenimplantation: Formation der subcutanen Tasche

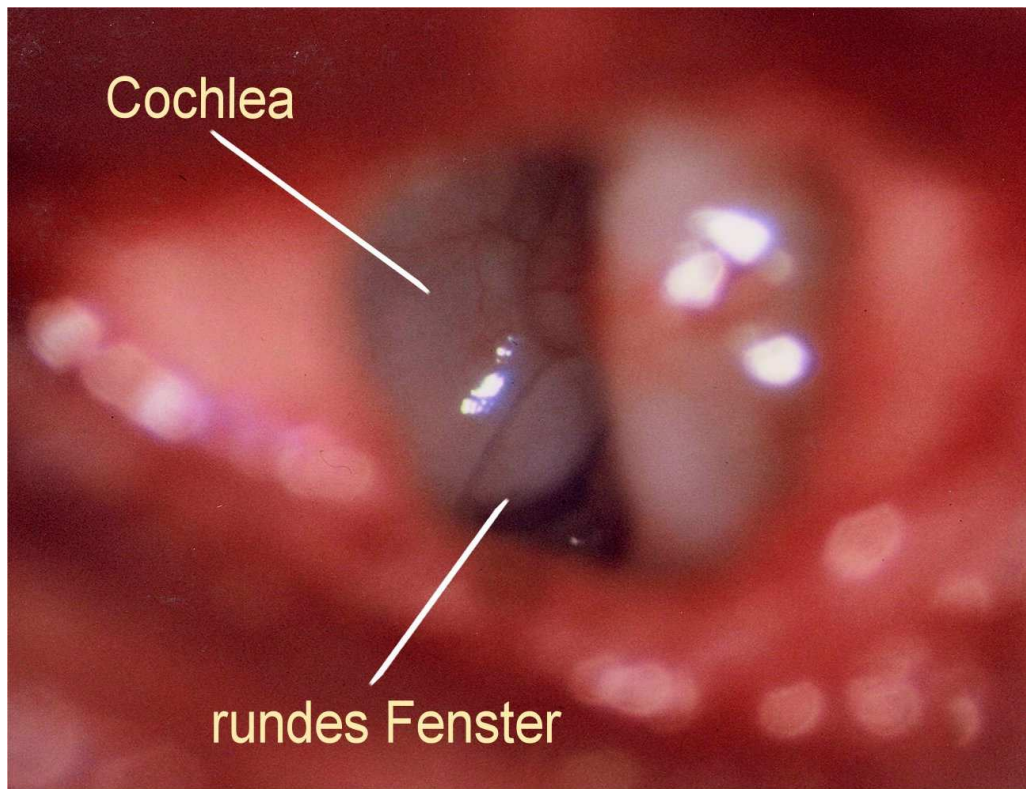


Abb. 10: Pumpenimplantation: Sicht auf das Runde Fenster

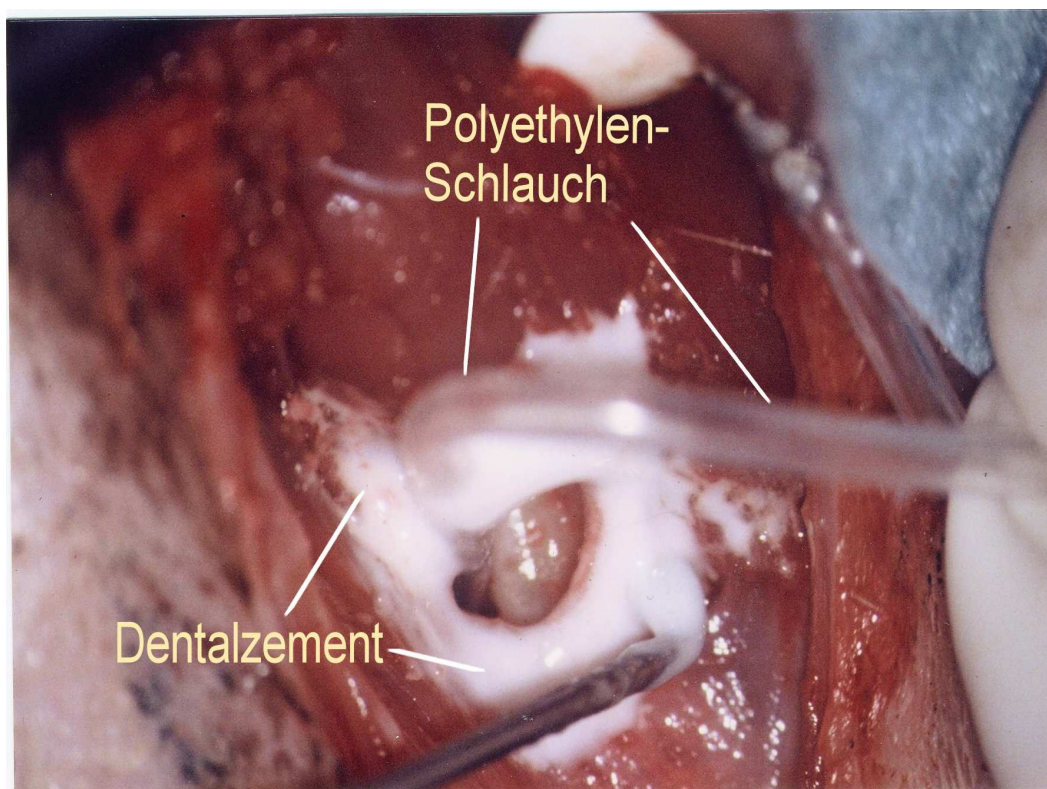


Abb. 11: Pumpenimplantation: Fixation des Polyethylen-Schlauches mit Dentalzement

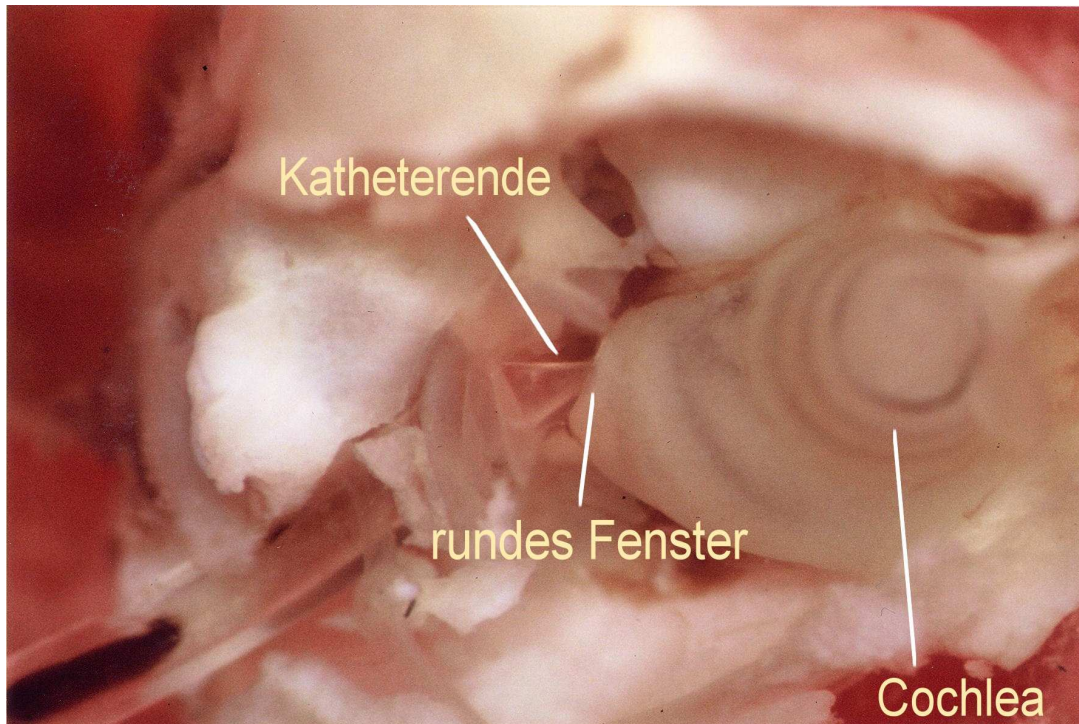


Abb. 12: Pumpenimplantation: Situation post mortem - Cochlea mit Katheterende vor dem Runden Fenster

3.2.2.5 Pumpenexplantation

Die Pumpe wird am Tag 7 nach vorangegangener Gehörprüfung explantiert. Um eine Verletzung des Runden Fensters durch das Herausziehen des Schlauches zu verhindern, wird der Schlauch bis zum Ende des Versuchs im Tier belassen. Daher wird der Schlauch von der Pumpe getrennt und das im Tier verbleibende Schlauchende mit Dentalzement verschlossen. Der Pumpenkörper wird entfernt und die Wunde einschichtig mit nichtresorbierbarem Nahtmaterial verschlossen (Nylon 3-0, Resorba, Nürnberg).

3.2.4 Medikamente

Es werden Ringer-Lösung (Vorversuch), NaCl, Dexamethason und Fludrocortison eingesetzt.

3.2.4.1 Ringer – Lösung, NaCl – Lösung und Dexamethason – Lösung

Für diese drei Befüllungsarten werden handelsübliche Präparate verwendet (**Tab. 6**)

Die Herstellung der Fludrocortison-Lösung ist unter Punkt 3.2.4.2 beschrieben.

Tab. 6: Befüllungslösungen

Lösung	Präparat
Ringer	Ringer Lösung DeltaSelect (DeltaSelect GmbH, Pfullingen)
NaCl	Isotonische Kochsalzlösung (Fresenius Kabi Deutschland GmbH, Bad Homburg)
Dexamethason	Fortecortin® Inject 4 mg (Merck, Darmstadt)

3.2.4.2 Herstellung der Fludrocortison – Lösung

Aufgrund seiner chemischen Eigenschaften ist Fludrocortison in allen Lösungsmitteln schlecht löslich und daher nicht als Injektionspräparat auf dem Markt erhältlich. Deswegen wird aus der Reinsubstanz (Fa. Merck, Darmstadt) eine 10 mM Stammlösung in chemisch reinem Ethanol hergestellt. Anschließend erfolgt die weitere Verdünnung mit steriler NaCl-Lösung auf eine 750nM Fludrocortison-Lösung.

Um sicher zu gehen, dass sich genug Fludrocortison gelöst hat und diese Lösung auch nach 7 Tagen bei 37°C noch stabil ist, werden photometrische Untersuchungen der 0,0001M Lösung mit einem Spektralphotometer (Analytik Jena, Specord 250 UV/Vis) nach der Anmischung und nach 7 Tagen bei 37°C im Brutschrank durchgeführt. Über die Absorption im Maximum wird gemäß dem Lambert-Beer'schen-Gesetz die Konzentration ausgerechnet und festgestellt, dass nach 7 Tagen noch 99 % der eingegebenen Substanz vorhanden ist.

3.2.4.3 Dosierung der Medikamente

Da die Dosierungen lokal im Innenohr angewandter Glucocorticoide in der Literatur stark divergieren, wird in Anlehnung an YANG et al. (2000) für Dexamethason eine Dosierung von 4 mg/ml gewählt. Dies entspricht in etwa dem 1600-fachen basalen Serum-Cortisol-Spiegel des Menschen (ALBER, 2004).

Da bisher noch kein lokaler Therapieversuch von Innenohrschäden mit Fludrocortison durchgeführt wurde, wird analog zum Dexamethason mit einer Dosierung von 4,2 ng/d, ebenfalls dem 1600-fachen Serumspiegel des Menschen entsprechend, gearbeitet (ALBER, 2004).

3.2.4.4 Analgetika und Infektionsprophylaxe

Jedes Tier erhält zur Prämedikation vor der zweiten Beschallung bzw. vor den Knalltraumata 0,1 ml Novaminsulfon-ratiopharm® Tropfen (ratiopharm GmbH, Ulm) oral verabreicht. Die zweite Gabe erfolgt nach Beendigung der Narkose nach der Implantation der osmotischen Minipumpe. Die weitere Schmerzlinderung wird durch 6-stündliche Intervallgaben der gleichen Dosis über einen Zeitraum von 3 Tagen gewährleistet.

Nach der Pumpenexplantation erhalten die Tiere am Explantationstag zweimal im Abstand von 6 Stunden die gleiche Dosis Schmerzmittel.

Zur Infektionsprophylaxe wird den Tieren bis zum 3. Tag nach der Implantation und der Explantation 5 mg/kg Enrofloxacin (Baytril®, Bayer, Leverkusen) subcutan appliziert.

3.2.5 Bestimmung der Hörschwellen

Zur Bestimmung der Hörschwellen und ihrer Änderung während des Versuchs werden zwei verschiedene Methoden angewendet: die f-BERA und die DPOAE Input/Output-Funktionen.

3.2.5.1 Registrierung der Frequenz-spezifisch auditorisch evozierten Potentiale mit der Hirstammaudiometrie (f-BERA)

Die Potentiale werden beidseits in den Frequenzen 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz gemessen. Die Ausgangswerte werden vor den Schallbelastungen bzw. den Knalltraumata bestimmt, die weiteren Messungen erfolgen an den Tagen 1 (1.Tag nach der Implantation), 3, 7 und 21. Der Hörverlust wird dann definiert als die Differenz zwischen der Ausgangshörschwelle vor den Schallbelastungen und den Messungen danach.

Bei der Bestimmung der Hörschwelle werden zunächst Pegelreize im Abstand von 10 dB gesetzt, die Feinjustierung erfolgt in 5 dB Abständen, welches das kleinste einstellbare Pegelintervall darstellt. Begonnen wird hierbei zunächst mit einem überschwelligen Reiz, um den richtigen Sitz aller Kanülen und die Funktionstüchtigkeit des Gerätes zu gewährleisten. Beurteilt wird jeweils die Jewett-V-Welle, die bei dem geringsten Reizpegel noch erkennbar ist (Hörschwelle).

Zur Registrierung der auditorisch evozierten Potentiale liegen die Tiere in einer magnetisch abgeschirmten Akustikkabine (Industrial Acoustics Company, Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten). Die Körperkerntemperatur wird mit Hilfe eines Wärmegelkissens konstant auf 38-39 °C gehalten. Die Ohren werden nacheinander getestet.

Für die Auslösung der Frequenz-spezifischen Potentiale werden am zu testenden Ohr 1,4 ms Ton-Impulse (0,2 ms Anstiegs-, 1 ms Plateau-, und 0,2 ms Abstiegszeit) verwendet. Das Gegenohr ist hierbei jeweils mit Hochpass-gefiltertem Rauschen vertäubt, um einen olivocochleären Reizaustausch zu verhindern.

Über einen 2-kanaligen Reizgeber (UST/040, ZLE Systemtechnik, München) werden die Stimuli 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 dieser Schläuche werden in den äußeren Gehörgang des jeweiligen Ohres eingeführt. Die Potentiale werden mit subcutan liegenden Nadelelektroden abgeleitet. Diese sind sowohl rechts als auch links retroaurikulär platziert. Weitere Elektroden befinden sich über dem Vertex (Differenzelektrode) und dem rechten Bein (Indifferenzelektrode). Die Elektroden sind über eine Elektrodenanschlussbox mit integrierter Elektrodenimpedanzmessung (EB 100-4, ZLE Systemtechnik, München) mit der Messanlage konnektiert. Die Verstärkung der Reizantwort, Filterung der Signale sowie die Analog-Digital-Wandlung werden über ein Datenaquisitionssystem (DAS 100/16, ZLE-Systemtechnik, München) mit zwei Kanälen reguliert. Um das Signal/Stör-Verhältnis zu verbessern, werden jeweils 500 Einzelmessungen gemittelt.

3.2.5.2 Registrierung der Frequenz-spezifischen Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)

Die Registrierung der Emissionen erfolgt in den Frequenzen 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz. Die Ausgangswerte werden vor den Schallbelastungen bzw. den Knalltraumata bestimmt, eine weitere Messung erfolgt am Tag 21 (21. Tag nach der Implantation). Der Hörverlust wird dann definiert als die Differenz zwischen der Ausgangshörschwelle vor den Schallbelastungen und den Messungen danach. Die Abschätzung der Hörschwelle ergibt sich aus dem Verlauf der DPOAE-Wachstumsfunktion nach Extrapolation nach der Methode von BOEGE und JANSSEN (2002). Der Hörverlust wird dann definiert als die Differenz zwischen der Ausgangshörschwelle vor den Schallbelastungen und der Messung am Tag 21.

Für die Registrierung der otoakustischen Emissionen befinden sich die Tiere in einer magnetisch abgeschirmten Akustikkammer (Industrial Acoustics Company, Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten). Die Körperkerntemperatur wird mit Hilfe einer Wärmeplatte (MEDAX Nagl GmbH, Kiel) konstant auf 38 bis 39 °C gehalten.

Die Messungen selbst erfolgen mit dem DP2000™-System der Firma Starkey (Eden Prairie, MN; USA). Hierbei werden über eine Sonde, welche aus einem Subminiaturmikrophon, einem Subminiaturschallgeber (Etymotic Research Probe System ER-10C) und einem digitalen Signalprozessor (ARIEL DSP-16+) besteht, die Emissionen registriert. Auf diese Sonde sind MA-Tree-Tips Ohrloiven aufgesetzt, die den Gehörgangseingang gut verschließen. Der optimale Sitz der Sonde wird durch Kalibrierung überprüft. Die Primärtöne werden mit zwei unabhängigen verzerrungsarmen Signalgeneratoren erzeugt. Das System ist auf einem IBM-kompatiblen Notebook installiert und wird über die CUB^oDIS™-Software (Version 2.40, Mimosa Acoustics®, NJ; USA) gesteuert. Die Analyse erfolgt über die von JANSSEN (2000b) entwickelte MATLAB®-Software (Version 5.3 für Microsoft Windows®). Eine Minimierung des Stör-rauschens erreicht man über eine Mittelung im Zeitbereich mit anschließender Fouriertransformation (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.

In vergangenen Experimenten in unserem Labor wurde die Pegelschere für Meerschweinchen bestimmt (DEINGRUBER, 2004, MICHAELIS et al., 2004). Demnach werden die in **Tab. 7** dargestellten Werte für L1/L2 eingestellt:

Tab. 7: Pegelschere des Meerschweinchens

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

3.2.6 Zytocochleogramme

Um die Haarzell- und Zilienschäden an den inneren und äußeren Haarzellen morphologisch zu quantifizieren werden am Tag 21 Zytocochleogramme angefertigt. Hierfür werden die Meerschweinchen nach der letzten Gehörprüfung in Narkose dekapitiert, die Cochleae aus der Bulla tympani präpariert und 2 Stunden in einer Fixationslösung aus 4 % Paraformaldehyd in 0,01 M Phosphate Buffered Saline (PBS) und 0,1 % Glutaraldehyd inkubiert. Nach der Fixation werden die knöchernen cochleäre Außenwand, die Stria vascularis, das Ligamentum

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

spirale sowie die Reißner'sche Membran abpräpariert, um das Corti-Organ mit seinen Stützzellen und dem zugehörigen Knochenstück zu exponieren.

Das Corti-Organ wird in 8 Segmente zu je 2 bis 3 mm dissektiert, und in einer 8-Loch Petrischale mit PBS gefüllten Vertiefungen platziert (**Abb. 13, 14**)

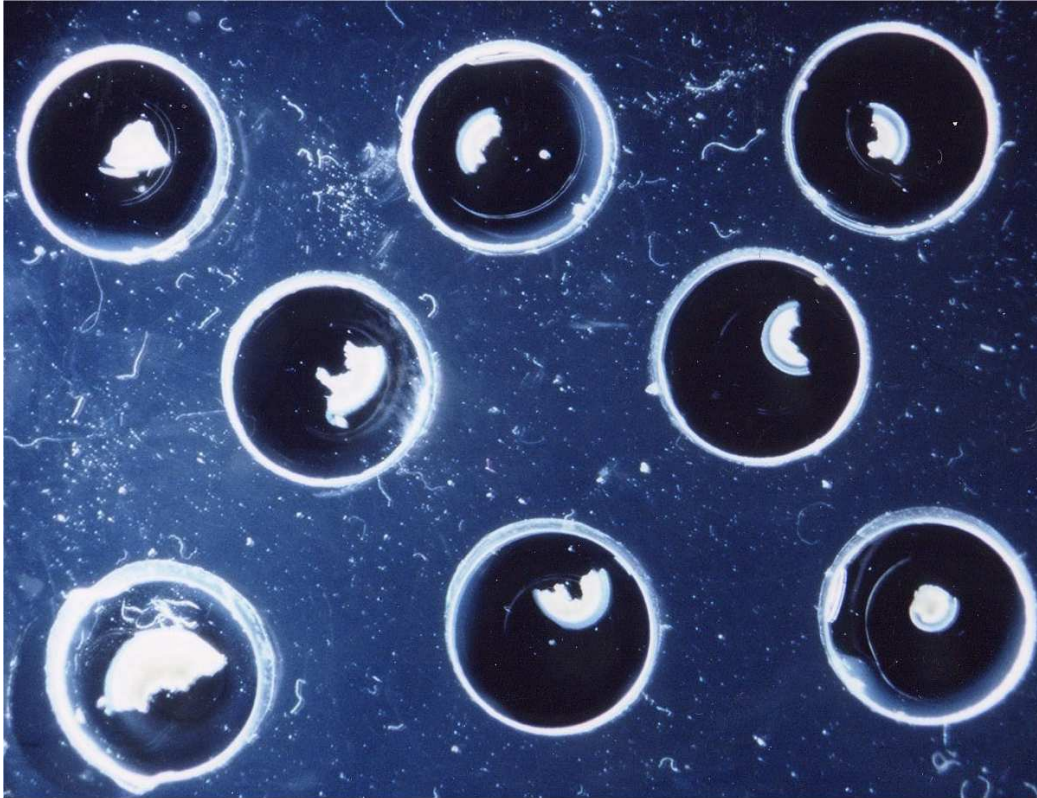


Abb. 13: 8-Loch Petrischale mit dissektiertem Corti-Organ

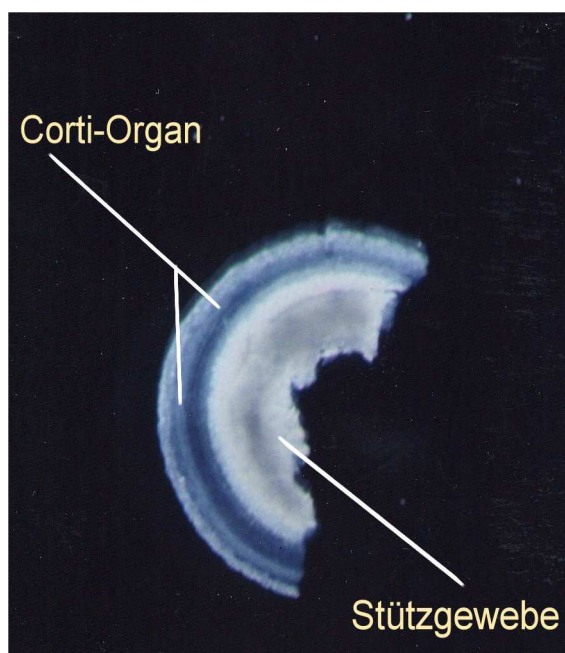


Abb. 14: typischer Cochlea-Halbmond zur fluoreszenzmikroskopischen Auswertung

Die Segmente entsprechen laut GREENWOOD (1990, 1996) den in **Tab. 8** dargestellten Frequenz-Regionen.

Tab. 8: Segment-/Frequenz-Verhältnis der Zytocochleogramme

Loch	1	2	3	4	5	6	7	8
Länge	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

Nach vorangegangener 10-minütiger Permeabilisierung mit 0,3 % TritonX-100 werden die Segmente 30 min lang mit TRITC (Tetramethyl-Rhodamin-Isothiocyanat)-konjugiertem Phalloidin (Molecular Probes® R415; 1:50 mit PBS verdünnt) inkubiert. Dieser Farbstoff lagert sich an die Aktinfilamente der Stereozilien der inneren und äußeren Haarzellen an, womit sie unter dem Fluoreszenzmikroskop (Zeiss Axiovert 135) sichtbar und hinsichtlich morphologischer Schäden quantitativ begutachtet werden können. Die fehlenden Haarzellen der inneren Reihe sowie der I., II. und III. Reihe der äußeren Haarzellen werden für eine statistische Auswertung quantitativ erfasst und photographisch dokumentiert. Die Zilienschäden werden qualitativ begutachtet. Die photographische Dokumentation erfolgt über eine

mit dem Mikroskop verbundene CCD Kamera (Photometrics®, AT200™) welche an einen PC mit PMIS®-Software (Version 2.0) angeschlossen ist. Mit diesem Programm lässt sich jedes Cochlealsegment genau vermessen und es können über die Anzahl der fehlenden Haarzellen pro Segment der Prozentsatz fehlender Haarzellen pro Segment sowie der Gesamtverlust errechnet werden.

Herstellung der 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

3.2.7 Statistik und Auswertung

Die Hörschwellenabwanderungen, die mit der DPOAE- und der BERA-Messtechnik für jede Frequenz ermittelt werden sowie die Haarzellverluste sind als Mittelwerte (MW) aus den einzelnen Tieren \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Sie stehen jeweils im Bezug zur Basishörschwelle, welche in den Tabellen auf der x-Achse grau unterlegt angegeben wird. Ist kein Vorzeichen angegeben, so handelt es sich stets um positive Werte, also um eine Erhöhung (= Verschlechterung) der Hörschwelle im Bezug zur Basishörschwelle bzw. um eine höhere Anzahl von Haarzellverlusten. Erscheinen negative Werte, so handelt es sich um eine Erniedrigung (= Verbesserung) der Hörschwelle im Bezug zur Basishörschwelle bzw. um eine geringere Anzahl von Haarzellverlusten. Erhöhungen der Hörschwelle bzw. der Haarzellverluste sind in den Graphiken auf der y-Achse durchweg nach oben aufgetragen als Hörschwellenveränderung in [dB] bzw. Haarzellverluste in [%]. Als $x = 0$ gilt dabei die Basishörschwelle bzw. 0 % Haarzellverlust.

Ist bei den DPOAEs keine Emission (k.E.) auslösbar, so wird eine virtuelle Hörschwelle von 61 dB angenommen, da das DPOAE System bei $L2 = 60$ dB beginnt und somit bestenfalls bei 61 dB wieder Emissionen auslösbar sind. Zusätzlich wird dies zusammen mit den nicht auswertbaren Kurven (n.a.) in einer entsprechenden Zeile der Tabellen ausgedrückt.

Der Frequenz-spezifische Vergleich der Therapiegruppen mit den untherapierten Kontrollgruppen der jeweiligen Beschallungsgruppe sowie der Vergleich der NaCl-Gruppe mit der Dexamethason- und der Fludrocortison-Gruppe wird sowohl bei der f-BERA als auch bei den DPOAE-Messungen an allen Messtagen mit dem Mann-Whitney-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wird auf $p < 0,05$ festgelegt. Gleiches gilt für die Ergebnisse der Zytocochleogramme am Tag 21.

Der Frequenz-spezifische Seitenvergleich zwischen operiertem und nicht operiertem Ohr innerhalb der einzelnen Therapiegruppen wird mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt. Das Signifikanzniveau wird ebenfalls auf $p < 0,05$ festgelegt.

In den Tabellen sind signifikante Werte jeweils grau unterlegt.

Die Daten werden mit Hilfe der Programme Microsoft Excel® 2000 und SPSS Version 12.0 ausgewertet.

3.3 ERGEBNISSE

Es werden die untherapierten Ohren getrennt von den therapierten Ohren ausgewertet. Sowohl bei der f-BERA als auch bei den DPOAEs wird auf jeder Seite in allen Frequenzen die Änderung der Hörschwelle im Vergleich zur Basismessung in dB ermittelt und als Differenz zur Basismessung angegeben. In jeder Gruppe wird der Mittelwert aus n Tieren gebildet und zusammen mit der Standardabweichung dargestellt.

3.3.1 Vorversuche

Im Rahmen der Vorversuche werden leere Pumpen und Pumpen mit Ringer-Lösung implantiert.

Leere Pumpen

Zwei Meerschweinchen erhalten unbefüllte Pumpen ohne jegliches Medikament. Am Tag 1, 2, 3, 5, 7, 14 und 21 werden die Hörschwellen ermittelt. Die Pumpe wird am Tag 14 entfernt.

f-BERA

Bei den beiden Tieren zeigt sich anhand der Mittelwerte, dass die Implantation einer leeren Pumpe geringgradige Abweichungen von der Basishörschwelle bewirkt. Die größten Abweichungen von der Basismessung finden sich mit 12,5 dB am Tag 5 bei 3 kHz ($\pm 10,6$ dB) und 8 kHz ($\pm 3,54$ dB) sowie mit 10 dB am Tag 7 bei 16 kHz ($\pm 7,07$ dB). An den übrigen Messtagen bewegen sich die Abweichungen in allen Frequenzen zwischen -2,5 und 7,5 dB (**Tab. 9**). Eine statistische Auswertung dieser Gruppe kann auf Grund der geringen Anzahl ($n = 2$) nicht erfolgen.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 9: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Gruppe mit leeren Pumpen (Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation von n = 2 Tieren

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	37,5 \pm 3,54	32,5 \pm 3,54	25 \pm 0	22,5 \pm 3,54	5 \pm 0	15 \pm 0	22,5 \pm 3,54	7,5 \pm 3,54
d1	-2,5 \pm 3,54	2,5 \pm 3,54	2,5 \pm 3,54	0 \pm 0	0 \pm 0	2,5 \pm 3,54	2,5 \pm 3,54	0 \pm 0
d2	0 \pm 0	0 \pm 0	2,5 \pm 3,54	2,5 \pm 3,54	2,5 \pm 3,54	5 \pm 0	2,5 \pm 3,54	2,5 \pm 3,54
d3	2,5 \pm 10,6	5 \pm 7,07	7,5 \pm 10,6	2,5 \pm 3,54	2,5 \pm 3,54	5 \pm 7,07	2,5 \pm 3,54	7,5 \pm 3,54
d5	5 \pm 7,07	7,5 \pm 3,54	12,5 \pm 10,6	5 \pm 7,07	5 \pm 7,07	12,5 \pm 3,54	7,5 \pm 3,54	7,5 \pm 3,54
d7	5 \pm 0	5 \pm 0	7,5 \pm 3,54	7,5 \pm 3,54	5 \pm 0	5 \pm 7,07	2,5 \pm 3,54	10 \pm 7,07
d14	2,5 \pm 3,54	5 \pm 0	7,5 \pm 3,54	5 \pm 7,07	5 \pm 7,07	7,5 \pm 3,54	7,5 \pm 3,54	2,5 \pm 3,54
d21	0 \pm 0	-2,5 \pm 3,54	2,5 \pm 3,54	2,5 \pm 3,54	0 \pm 0	5 \pm 0	5 \pm 7,07	5 \pm 7,07

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach der Pumpenimplantation.

DPOAEs

Auch hier ist anhand der Mittelwerte eine geringgradige Veränderung der Hörschwellenschätzwerte erkennbar. Die Werte bewegen sich an den Messtagen 1-21 zwischen -7,5 und 7,5 dB in den Frequenzen 2 bis 16 kHz. Die Frequenz 1,5 kHz wird außer Acht gelassen, da bei der Messung der beiden Tiere Artefakte die Ergebnisse überlagern. Entstehen Kurven, die nicht auswertbar sind, so wird dies mit **n.a.** gekennzeichnet (**Tab. 10**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 10: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der Gruppe mit leeren Pumpen (Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	26 \pm 18,4	22,5 \pm 3,54	29,5 \pm 7,78	29 \pm 2,83	27,5 \pm 7,78	17 \pm 4,24	24,5 \pm 3,54
n.a.	0	0	0	0	0	0	0
n	2	2	2	2	2	2	2
d1	/	5,0 \pm 7,07	-4,5 \pm 0,71	-2,0 \pm 8,49	-6,0 \pm 7,07	0,5 \pm 4,95	-3,5 \pm 2,12
n.a.	2	0	0	0	0	0	0
n	0	2	2	2	2	2	2
d2	8,5 \pm 17,7	0,0 \pm 1,41	-1,0 \pm 0	-1,0 \pm 4,24	0,0 \pm 5,66	3,0 \pm 5,66	-2,0 \pm 2,83
n.a.	0	0	0	0	0	0	0
n	2	2	2	2	2	2	2
d3	-1,0 \pm 8,49	/	/	-7,5 \pm 2,12	-3,0 \pm 7,07	0,0 \pm 0	-4,0 \pm 4,24
n.a.	0	1	1	0	0	0	0
n	2	1	1	2	2	2	2
d5	/	/	5,5 \pm 13,4	-3,5 \pm 6,36	1 \pm 2,83	0 \pm 2,83	-6,5 \pm 4,95
n.a.	2	1	0	0	0	0	0
n	0	1	2	2	2	2	2
d7	0	4,5 \pm 2,12	-4 \pm 0	-2 \pm 2,83	-1,5 \pm 4,95	-0,5 \pm 6,36	-3,5 \pm 2,12
n.a.	1	0	0	0	0	0	0
n	1	2	2	2	2	2	2
d14	16,5 \pm 7,78	6,5 \pm 7,78	-4,5 \pm 2,12	3 \pm 2,83	7,5 \pm 2,12	/	-2 \pm 2,83
n.a.	0	0	0	0	0	1	0
n	2	2	2	2	2	1	2
d21	10,0	4,5 \pm 4,95	-2,5 \pm 0,71	-0,5 \pm 10,6	0 \pm 2,83	0 \pm 2,83	-3 \pm 5,66
n.a.	1	0	0	0	0	0	0
n	1	2	2	2	2	2	2

d1-21 = 1.-21. Tag nach Pumpenimplantation; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren.

Pumpen mit Ringer Lösung

Vier Meerschweinchen erhalten mit Ringer-Lösung befüllte Pumpen. Am Tag 1, 3, 7 und 21 werden die Hörschwellen bestimmt. Die Pumpe wird am Tag 14 entfernt.

f-BERA

Als untherapierte, unbeschallte Kontrollgruppe werden aus DEINGRUBER (2004) folgende Daten als normale Basishörschwellen des Meerschweinchens entnommen (Tab. 11):

Tab. 11: Mit der f-BERA gemessene Basishörschwellen von n = 68 Tieren (rechte und linke Ohren) in MW \pm SD

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
MW	28,9 \pm 5,6	25,4 \pm 6,1	22,9 \pm 5,9	21,4 \pm 6,0	6,9 \pm 5,2	15,1 \pm 7,3	19,9 \pm 4,7	6,9 \pm 3,7

Die Hörschwellenabwanderungen der Tiere mit Ringer-Lösung schwanken zwischen 10 dB bei 2 (\pm 7,07), 6 (\pm 14,1) und 8 kHz (\pm 14,1) am Tag 7 und dem Höchstwert von 26,7 dB (\pm 7,64) bei 1,5 kHz am Tag 3.

Signifikante Verschlechterungen im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe finden sich am Tag 1 bei 2 kHz ($p = 0,048$), 3 kHz ($p = 0,044$) und 16 kHz ($p = 0,012$). Am Tag 3 und 7 sind alle Frequenzen bis auf 8 kHz und 12 kHz (d7) signifikant schlechter. Bei der Messung am Tag 21 weisen alle Frequenzen eine signifikante Verschlechterung auf (Tab. 12).

Tab. 12: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Gruppe mit Ringer-Lösung (Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	28,5 \pm 2,5	27,5 \pm 2,89	25 \pm 4,08	25 \pm 4,08	5 \pm 0	15 \pm 0	22,5 \pm 2,89	7,5 \pm 2,89
d1	23,3 \pm 17,6	15,0 \pm 13,2	18,3 \pm 10,4	16,7 \pm 16,1	20,0 \pm 20	15,0 \pm 21,8	15,0 \pm 13,2	20,0 \pm 10
P(Kontr)	0,051	0,048	0,044	0,281	0,376	0,820	0,152	0,012
d3	26,7 \pm 7,64	23,3 \pm 5,77	21,7 \pm 2,89	16,7 \pm 2,89	20,0 \pm 10	8,3 \pm 11,5	15,0 \pm 5	18,3 \pm 7,64
P(Kontr)	0,003	0,003	0,006	0,012	0,003	0,279	0,002	0,003
d7	15 \pm 14,1	10 \pm 7,07	12,5 \pm 10,6	5 \pm 7,07	10 \pm 14,1	10 \pm 14,1	7,5 \pm 10,6	10 \pm 7,07
P(Kontr)	0,002	0,004	0,004	0,032	0,024	0,103	0,057	0,002
d21	17,5 \pm 3,54	15 \pm 7,07	17,5 \pm 3,54	22,5 \pm 10,6	25 \pm 7,07	17,5 \pm 3,54	17,5 \pm 3,54	20 \pm 0
P(Kontr)	0,044	0,044	0,044	0,044	0,022	0,022	0,022	0,022

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach der Pumpenimplantation; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur Kontrollgruppe; $P_{(NaCl)}$ = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

DPOAEs

Am Tag 21 beträgt $n = 2$. Die Hörschwellenabwanderungen der Tiere mit Ringer – Lösung schwanken zwischen dem Minimalwert von 3,3 dB bei 8 kHz am Tag 1 und dem Maximalwert von 39,0 dB bei 8 kHz am Tag 5. Wie auch in der f-BERA lassen sich auch in den anderen Frequenzen und an den restlichen Messtagen deutliche Hörschwellenabwanderungen verzeichnen. Ringer-Lösung entfällt daher als Befüllungslösung der Pumpen (**Tab. 13**).

Tab. 13: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellen-abwanderungen der Gruppe mit Ringer-Lösung (Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am d1 bis d21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	25,0 \pm 11	22,5 \pm 6,24	20,0 \pm 2,45	19,8 \pm 4,57	22,5 \pm 2,38	21,8 \pm 0,96	13,8 \pm 2,99	22,5 \pm 2,52
n.a./k.E.	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	3	4	4	4	4	4	4	4
d1	34,0 \pm 11,5	21,3 \pm 10,0	2,3 \pm 18,3	10,8 \pm 12,4	11,8 \pm 12,6	3,3 \pm 3,51	13,0 \pm 16,1	13,8 \pm 16,7
n.a./k.E.	1/2	1/1	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
n	3	3	4	4	4	3	4	4
d2	-1,0	34,0 \pm 5,2	18,3 \pm 13,1	23,8 \pm 6,7	22,3 \pm 11,9	13,0 \pm 6,56	19,0 \pm 19,4	8,3 \pm 4,65
n.a./k.E.	3/0	1/2	0/0	0/0	1/0	1/0	0/1	0/0
n	1	3	4	4	3	3	4	4
d3		24,3 \pm 15,8	21,5 \pm 9,54	17,5 \pm 9,57	20,5 \pm 8,74	14,5 \pm 15,3	26,0 \pm 19,9	20,0 \pm 18,4
n.a./k.E.	4/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	2/0
n	0	4	4	4	4	4	4	2
d5	17,0 \pm 17,0	35,3 \pm 9,71	30,3 \pm 5,12	30,5 \pm 5,80	24,5 \pm 13,8	39,0 \pm 0	47,0 \pm 3,61	37,0 \pm 2,83
n.a./k.E.	2/0	0/3	0/0	0/0	0/0	2/1	1/3	2/2
n	2	4	4	4	4	2	3	2
d7	36,0 \pm 15,6	21,3 \pm 13,9	9,5 \pm 14,2	13,8 \pm 16,1	16,5 \pm 8,06	14,8 \pm 14,6	18,8 \pm 23,3	13,3 \pm 17,3
n.a./k.E.	2/2	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/1
n	2	4	4	4	4	4	4	4
d14	10,0 \pm 2,83	18,0 \pm 9,54	5,25 \pm 7,41	9,25 \pm 8,26	11,3 \pm 8,96	8,0 \pm 7,26	6,5 \pm 7,33	3,5 \pm 7,19
n.a./k.E.	2/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	2	3	4	4	4	4	4	4
d21	14,5 \pm 12	18,5 \pm 13,4	18,5 \pm 7,78	25 \pm 7,07	28 \pm 1,41	40	27,5 \pm 23,3	18 \pm 14,1
n.a./k.E.	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	0/0	0/0
n	2	2	2	2	2	1	2	2

d1-21 = 1.- 21. Tag nach der Pumpenimplantation; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren

3.3.2 Hauptversuche

Im Rahmen der Hauptversuche werden bei den drei Schallbelastungstypen (Breitbandrauschen, Rockmusik und Knalltrauma durch Spielzeugpistolen) jeweils 6 Meerschweinchen einseitig Pumpen entweder mit NaCl-Lösung, Dexamethason oder Fludrocortison implantiert. Als unbeschallte Kontrolle dienen jeweils 6 unbeschallte, operierte Tiere mit den gleichen Medikamenten. Desweiteren werden die Ergebnisse mit denen von DEINGRUBER, 2004 als untherapierte Kontrollgruppen verglichen

Zur Bestimmung der Basishörschwelle wird jedes Tier vor der Beschallung einer f-BERA- und DPOAE-Messung unterzogen. Die weiteren Messungen erfolgen mit der f-BERA am Tag 1,3,7 und 21, mit dem DPOAE System am Tag 21. Die Pumpe wird unmittelbar nach der 2. Beschallung bzw. nach den Knalltraumata implantiert und am Tag 7 nach erfolgter Gehörprüfung explantiert.

Am Tag 21 werden einige der Tiere dekapitiert und Zytocochleogramme angefertigt.

3.3.2.1 Unbeschallte Kontrollgruppen

Hierfür dienen unbeschallte Gruppen mit implantierten Pumpen, die entweder NaCl-Lösung, Dexamethason oder Fludrocortison enthalten.

Untherapierte, unbeschallte Kontrollgruppe

Als untherapierte, unbeschallte Kontrollgruppe werden aus DEINGRUBER (2004) folgende Daten als normale Basishörschwellen des Meerschweinchens entnommen (**Tabb. 14, 15**):

f-BERA

Tab. 14: Mit der f-BERA gemessene Basishörschwellen der unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe von n = 68 Tieren (rechte und linke Ohren) in MW±SD (aus DEINGRUBER, 2004)

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
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

DPOAEs

Tab. 15: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellen (MW ±SD) in dB SPL beider Ohren (n = 68 Tiere)

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
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

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zytocochleogramme

Zur Darstellung der Haarzellschäden und –verluste werden Zytocochleogramme angefertigt.

Als untherapierte, unbeschallte Kontrollgruppe werden aus DEINGRUBER, 2004 folgende Werte entnommen (**Tab. 16**):

Tab. 16: Durchschnittliche Haarzellverluste der unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 (aus DEINGRUBER, 2004)

Frequenzbereich [kHz]			>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4
Gruppe	n	Segment	1	2	3	4	5	6	7	8
Kontrolle	16	OHZ I	0,22 ± 0,57	0,15 ± 0,24	0,13 ± 0,26	0,39 ± 0,45	0,60 ± 0,81	0,31 ± 0,39	0,43 ± 0,77	0,18 ± 0,52
	16	OHZ II	0,04 ± 0,14	0,40 ± 0,60	0,34 ± 0,41	0,32 ± 0,39	0,30 ± 0,34	0,44 ± 0,71	1,20 ± 1,23	1,30 ± 1,41
	16	OHZ III	0,11 ± 0,32	0,22 ± 0,37	0,66 ± 0,84	0,33 ± 0,49	0,65 ± 1,24	1,61 ± 1,26	2,02 ± 2,00	1,80 ± 2,46
	16	OHZ I-III	0,08 ± 0,45	0,27 ± 0,41	0,44 ± 0,55	0,36 ± 0,42	0,38 ± 0,86	0,69 ± 0,95	1,19 ± 1,35	1,27 ± 1,65
	16	IHZ	0,00 ± 0,00	0,04 ± 0,12	0,02 ± 0,08	0,08 ± 0,24	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,16 ± 0,29	0,11 ± 0,45

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;

NaCl-Lösung (unbeschallte Kontrollgruppen)

Auf der **Pumpenseite** der unbeschallten NaCl-Gruppe stellen sich die Werte im Verlauf der 21 Tage folgendermaßen dar:

Die Hörschwellenabwanderungen bewegen sich frequenzabhängig zwischen einem Minimum von 2,5 dB ($\pm 2,74$) bei 6 kHz am Tag 7 und 2,5 dB ($\pm 6,12$) bei 16 kHz am Tag 21 sowie dem Höchstwert von 11,7 ($\pm 10,8$) bei 3 kHz am Tag 3.

Signifikante Unterschiede der Hörschwellenabwanderung (farbig unterlegt) im Vergleich zur untherapierten Kontrollgruppe ergeben sich am Tag 1 bei 2 kHz ($p = 0,026$), 8 kHz ($p = 0,004$), 12 kHz ($p = 0,005$) und 16 kHz ($p = 0,04$). Auch am Tag 3 ist eine signifikante Gehörverschlechterung erkennbar bei 2 kHz ($p = 0,015$), 3 kHz ($p = 0,015$), 4 kHz ($p = 0,031$) und 16 kHz ($p = 0,012$). Nach der Pumpenexplantation am Tag 7 und Tag 21 finden sich lediglich bei 16 kHz ($d7, p = 0,005$) und 1,5 kHz ($d21, p = 0,045$) signifikante Verschlechterungen

(Tab. 17, Abb. 15, 16, 17, 18).

Tab. 17: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit NaCl (Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	30 $\pm 6,32$	28,3 $\pm 4,08$	26,7 $\pm 4,08$	25,8 $\pm 4,92$	6,67 $\pm 4,08$	18,3 $\pm 6,06$	23,3 $\pm 2,58$	9,17 $\pm 5,85$
d1	6,7 $\pm 8,16$	6,3 $\pm 3,16$	7,5 $\pm 8,37$	10,0 $\pm 7,53$	8,8 $\pm 7,53$	8,8 $\pm 4,92$	7,5 $\pm 4,18$	5,0 $\pm 9,7$
P(Kontr)	0,129	0,026	0,21	0,068	0,061	0,004	0,005	0,04
d3	7,5 $\pm 13,3$	8,3 $\pm 8,16$	11,7 $\pm 10,8$	10,8 $\pm 8,01$	10,0 $\pm 7,75$	10,0 $\pm 9,49$	7,5 $\pm 10,8$	10,8 $\pm 12,8$
P(Kontr)	0,112	0,015	0,015	0,031	0,006	0,152	0,166	0,012
d7	5,83 $\pm 7,36$	5 ± 10	3,33 $\pm 8,76$	6,67 $\pm 7,53$	2,5 $\pm 2,74$	9,17 $\pm 13,2$	6,67 $\pm 11,7$	9,17 $\pm 15,3$
P(Kontr)	0,122	0,078	0,361	0,05	0,203	0,316	0,342	0,005
d21	5 $\pm 7,07$	5 $\pm 8,94$	4,17 $\pm 4,92$	6,67 $\pm 8,76$	6,67 $\pm 6,06$	5 $\pm 6,32$	5,83 $\pm 3,76$	2,5 $\pm 6,12$
P(Kontr)	0,142	0,213	0,058	0,18	0,089	0,267	0,07	0,073

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach der Pumpenimplantation; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe, grau unterlegt: signifikante Werte

Auf der **Gegenseite** ist keine Veränderung des Gehörs zu erkennen. Die Hörschwellenabwanderungen schwanken zwischen -5 dB ($\pm 4,79$) bei 8 kHz am Tag 1 (MIN) und 2,5 dB ($\pm 4,08$) bei 2 kHz ebenfalls am Tag 1 (MAX). Zwar kann am Tag 21 bei 1,5 kHz eine

signifikante Hörverbesserung dargestellt werden, da aber an den restlichen Messtagen in den übrigen Frequenzen keine Tendenz dazu darzustellen ist, wird dies dem Zufallsprinzip unterworfen. Am Tag 1 und 3 beträgt $n = 4$ (Tab. 18, Abb. 19, 20, 21, 22).

Tab. 18: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Kontrollgruppe mit NaCl (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	33,3 \pm 2,58	29,2 \pm 3,76	25,8 \pm 4,92	28,3 \pm 6,06	14,2 \pm 10,7	27,5 \pm 12,9	30,8 \pm 9,7	15 \pm 17,3
d1	0,0 \pm 2,5	2,5 \pm 4,08	0,0 \pm 4,08	-2,5 \pm 4,08	0,0 \pm 4,08	-5 \pm 4,79	0,0 \pm 2,89	-2,5 \pm 6,29
P(Kontr)	0,669	0,897	1	0,911	0,774	0,053	0,774	0,588
d3	-3,8 \pm 2,5	-1,3 \pm 4,79	-5 \pm 4,08	-1,3 \pm 2,5	-2,5 \pm 6,45	-5 \pm 5,77	1,3 \pm 8,54	0 \pm 4,08
P(Kontr)	0,088	1	0,148	0,779	0,621	0,07	0,691	0,724
d7	-1,67 \pm 5,16	-2,5 \pm 5,24	0,83 \pm 5,85	0 \pm 3,16	-2,5 \pm 5,24	-2,5 \pm 6,89	0 \pm 6,32	0 \pm 3,16
P(Kontr)	0,659	0,657	0,734	0,7	0,233	0,156	0,603	0,285
d21	-5 \pm 4,47	-2,5 \pm 8,22	-0,83 \pm 5,85	-3,33 \pm 4,08	-2,5 \pm 6,12	-3,33 \pm 4,08	0,83 \pm 7,36	-1,67 \pm 4,08
P(Kontr)	0,045	0,62	0,734	0,268	0,221	0,172	0,917	0,846

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach der Pumpenimplantation; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe, grau unterlegt: signifikante Werte

DPOAEs

DPOAEs werden aus technischen Gründen nur bei 5 Tieren gemessen.

Auf der **Pumpenseite** der unbeschallten NaCl-Gruppe kann eine maximale Abweichung von der Basishörschwelle von 7,5 dB (\pm 2,12) bei 1,5 kHz und eine minimale Abweichung von 0,5 dB (\pm 15,7) bei 2 kHz festgestellt werden. Es kann eine signifikante Hörschwellenverschlechterung bei 6 kHz ($p = 0,004$) im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe gefunden werden (Tab. 19, Abb. 23).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 19: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit NaCl (Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	29,0 \pm 6,93	31,75 \pm 9,18	22,33 \pm 5,16	25,0 \pm 2,28	29,0 \pm 3,69	30,33 \pm 4,84	19,5 \pm 2,88	21,5 \pm 5,39
n.a./k.E.	3/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
d21	7,5 \pm 2,12	0,5 \pm 15,7	6,2 \pm 12,46	4,8 \pm 6,38	6,2 \pm 6,94	1,75 \pm 7,68	3,2 \pm 6,46	5,8 \pm 8,29
n.a./k.E.	3/0	1/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
n	2	4	5	5	5	4	5	5
P(Kontr)	0,222	0,755	0,095	0,238	0,004	0,717	0,609	0,182

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Auf der **Gegenseite** schwanken die Werte zwischen dem Minimalwert von -8,25 dB (\pm 3,95) bei 12 kHz und einem Maximalwert von -0,6 dB (\pm 1,95) bei 3 kHz. Hier zeigt sich bei 8 kHz ($p = 0,014$) und 12 kHz ($p = 0,011$) eine signifikante Veränderung des Gehörs im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe. Diese resultiert in einer theoretischen Hörverbesserung. Da sich aber die Messergebnisse mit weniger als ± 10 dB um die Basishörschwelle bewegen, liegen diese Ergebnisse in der Messtoleranz (**Tab. 20, Abb. 24**).

Tab. 20: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit NaCl (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	27,0 \pm 3,46	28,6 \pm 5,41	25,0 \pm 7,42	25,8 \pm 5,17	32,4 \pm 9,45	29,75 \pm 5,85	22,4 \pm 5,64	25,2 \pm 4,38
n.a./k.E.	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
d21	-3,33 \pm 9,02	-7,00 \pm 6,58	-0,6 \pm 1,95	-1,8 \pm 4,44	-4,8 \pm 6,57	-8,25 \pm 3,95	-4,6 \pm 3,36	-2,0 \pm 5,57
n.a./k.E.	2/0	1/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0
N	3	4	5	5	5	4	5	5
P(Kontr)	0,383	0,109	0,125	0,458	0,815	0,014	0,011	0,697

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Zytocochleogramme

Bei der unbeschallten NaCl-Gruppe stellen sich die durchschnittlichen Zilienschäden folgendermaßen dar:

Auf der **Pumpenseite** beträgt der Gesamtverlust der OHZ 0,77 % ($\pm 0,83$), der der IHZ 0,00 % ($\pm 0,00$), auf der **Gegenseite** beträgt der Gesamtverlust der OHZ 1,01 %, der der IHZ 0,04 %.

Es zeichnen sich weder auf der Pumpen- noch auf der Gegenseite signifikante Unterschiede im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe ab (**Tab. 21, Abb. 25, 26**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 21: Durchschnittliche Haarzellverluste der unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe in % (MW ± SD) am Tag 21

Frequenzbereich [kHz]			>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4	
Gruppe	n	Segment	1	2	3	4	5	6	7	8	
NaCl	4	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,28 ± 0,46	0,32 ± 0,56	0,82 ± 1,49	0,57 ± 1,04	2,09 ± 4,68	0,56 ± 0,62	0,03 ± 0,07	
	4	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,11 ± 0,24	0,14 ± 0,19	1,29 ± 2,40	1,85 ± 2,18	2,98 ± 5,77	1,81 ± 2,41	0,00 ± 0,00	
	4	OHZ III	0,00 ± 0,00	0,43 ± 0,95	0,07 ± 0,16	1,13 ± 1,63	2,19 ± 2,44	5,02 ± 6,48	2,07 ± 3,61	0,09 ± 0,20	
	4	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	0,27 ± 0,54	0,17 ± 0,25	0,91 ± 1,44	1,40 ± 1,57	2,80 ± 4,35	1,43 ± 2,04	0,03 ± 0,07	
	4	p(Kontr)	0,56	0,81	0,372	0,289	0,078	0,122	0,986	0,017	
	4	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	0,00 ± 0,00
	4	p(Kontr)	1	1	1	1	1	1	0,538	1	
Gegenseite	1	OHZ I	0,00 ± /	0,00 ± /	1,62 ± /	0,79 ± /	0,00 ± /	0,62 ± /	0,00 ± /	0,00 ± /	
	1	OHZ II	0,00 ± /	0,00 ± /	0,35 ± /	2,10 ± /	0,41 ± /	2,00 ± /	0,68 ± /	0,00 ± /	
	1	OHZ III	0,00 ± /	0,00 ± /	0,23 ± /	1,05 ± /	1,02 ± /	0,92 ± /	0,68 ± /	0,00 ± /	
	1	OHZ I-III	0,00 ± /	0,00 ± /	0,93 ± /	2,37 ± /	0,95 ± /	2,15 ± /	0,91 ± /	0,00 ± /	
	1	IHZ	0,00 ± /	0,00 ± /	0,24 ± /	0,00 ± /	0,00 ± /	0,00 ± /	0,00 ± /	0,00 ± /	

NaCl = Pumpenseite; Gegenseite = nicht operierte Seite; 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(Kontr) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe.

Dexamethason (unbeschallte Kontrollgruppen)

Sechs Tieren wird einseitig eine Pumpe mit Dexamethason implantiert.

f-BERA

Die Änderungen von der Basishörschwelle der **Pumpenseite** der unbeschallten Dexamethason-Gruppe bewegen sich frequenz- und messtagesabhängig zwischen 1,7 dB (MIN) und 8,3 dB (MAX).

Signifikant schlechtere Hörschwellen (farbig unterlegt) im Vergleich zur untherapierten Kontrollgruppe kristallisieren sich am Tag 1 bei 1,5 kHz ($p = 0,04$), am Tag 7 bei 2 kHz ($p = 0,019$) und 3 kHz ($p = 0,018$) und am Tag 21 bei 3 kHz ($p = 0,009$) heraus.

Im Vergleich zur unbeschallten NaCl-Gruppe können keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (**Tab. 22, Abb. 15, 16, 17, 18**).

Tab. 22: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Dexamethason (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	30,8 ±5,85	27,5 ±6,89	25,0 ±4,47	25,0 ±5,48	7,5 ±2,74	20,0 ±5,48	26,7 ±4,08	9,17 ±5,85
d1	5,0 ±3,16	4,2 ±3,76	3,3 ±5,16	2,5 ±5,24	5,0 ±11,0	2,5 ±6,89	3,3 ±5,16	2,5 ±4,18
P(Kontr)	0,04	0,48	0,313	0,382	0,919	0,4	0,383	0,07
P(NaCl)	0,602	0,864	0,784	0,461	0,502	0,132	0,273	0,253
d3	1,7 ±4,08	1,7 ±5,16	5,0 ±5,48	4,2 ±6,65	2,5 ±8,22	2,5 ±6,89	5,8 ±9,17	5,8 ±10,7
P(Kontr)	0,375	0,306	0,068	0,291	0,949	0,864	0,341	0,226
P(NaCl)	0,216	0,184	0,288	0,175	0,113	0,184	0,838	0,407
d7	5,8 ±10,7	5,8 ±8,01	7,5 ±11,3	5,0 ±13,4	5,8 ±9,17	8,3 ±12,1	6,7 ±10,8	8,3 ±12,9
P(Kontr)	0,346	0,019	0,018	0,328	0,566	0,399	0,214	0,122
P(NaCl)	0,848	1	0,297	0,567	1	1	0,729	0,909
d21	7,5 ±9,87	6,7 ±13,3	8,3 ±6,06	6,7 ±5,16	3,3 ±6,06	2,5 ±5,24	5,0 ±8,94	1,7 ±9,83
P(Kontr)	0,051	0,095	0,009	0,063	0,711	0,647	0,339	0,099
P(NaCl)	0,801	1	0,275	0,732	0,405	0,472	0,68	0,833

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach der Pumpenimplantation; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe. $p_{(NaCl)}$ = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Änderungen von der Basishörschwelle der **Gegenseite** der unbeschallten Dexamethason-Gruppe bewegen sich frequenz- und messtagesabhängig zwischen -4,2 dB (MIN) und 10,8 dB (MAX).

Ein signifikanter Unterschied (farbig unterlegt) im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe findet sich lediglich am Tag 7 bei 1,5 kHz ($p = 0,031$). Er resultiert in einer theoretischen Verschlechterung. Da aber alle Messwerte im messbaren Toleranzbereich um die Basishörschwelle liegen, gilt dies nicht als repräsentativ.

Im Vergleich zur unbeschallten NaCl-Gruppe zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (Tab. 23, Abb. 19, 20, 21, 22).

Tab. 23: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Dexamethason (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	32 \pm 2,74	30,8 \pm 5,85	32,5 \pm 6,89	30,8 \pm 9,7	15,0 \pm 11,4	25,0 \pm 8,37	26,0 \pm 6,52	10,0 \pm 6,32
d1	-1,7 \pm 4,08	-2,5 \pm 6,12	-2,5 \pm 6,89	2,5 \pm 6,89	-0,8 \pm 5,85	0,8 \pm 9,7	-1,7 \pm 5,16	-2,5 \pm 6,12
P(Kontr)	0,427	0,262	0,646	0,307	0,817	0,504	0,149	0,985
P(NaCl)	0,857	0,471	0,752	0,405	0,995	0,705	0,271	0,486
d3	-1,7 \pm 2,58	-2,5 \pm 6,89	-1,7 \pm 8,16	-0,8 \pm 8,61	-0,8 \pm 9,17	1,7 \pm 10,3	-0,8 \pm 5,85	-4,2 \pm 7,36
P(Kontr)	0,492	0,974	0,629	0,922	0,759	0,645	0,909	0,519
P(NaCl)	0,524	1	0,405	0,971	1	0,362	0,7	0,462
d7	7,5 \pm 11,3	-0,8 \pm 8,61	0,0 \pm 8,94	3,3 \pm 10,3	0,8 \pm 8,61	4,2 \pm 9,17	10,8 \pm 22,2	0,8 \pm 8,61
P(Kontr)	0,031	0,672	0,815	0,511	0,771	0,859	0,467	0,616
P(NaCl)	0,102	0,632	0,768	0,478	0,595	0,368	0,355	1
d21	3,3 \pm 11,3	0,0 \pm 11,8	-1,7 \pm 10,3	0,0 \pm 11,8	-1,7 \pm 7,53	0,0 \pm 7,75	8,3 \pm 23,6	-1,7 \pm 8,76
P(Kontr)	0,994	0,472	0,642	0,78	0,386	0,687	0,925	0,407
P(NaCl)	0,149	0,554	0,998	0,364	0,868	0,524	0,723	0,675

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach der Pumpenimplantation; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe. $p_{(NaCl)}$ = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

DPOAE

Auf der **Pumpenseite** bewegen sich die Änderungen von der Basishörschwelle frequenzabhängig zwischen -1,67 dB (MIN) und 16,67 dB (MAX). Da bei 1,5 kHz nur bei einem Tier ein Messergebnis ermittelt werden kann, das nicht von Artefakten überlagert ist, wird diese Frequenz nicht in die Berechnung mit einbezogen.

Im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe können in 2 Frequenzen signifikante Verschlechterungen dargestellt werden, im Vergleich zur NaCl-Gruppe ergeben sich keine signifikanten Unterschiede (**Tab. 24, Abb. 23**).

Tab. 24: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Dexamethason (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	34 ±6,48	30 ±6,07	22,5 ±5,01	23,17 ±3,6	36,5 ±7,61	28,17 ±5,27	21,5 ±5,54	28,5 ±7,74
n.a./k.E.	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	4	6	6	6	6	6	6	6
d21	30	16,67 ±13,4	10,5 ±13,87	7,5 ±9,31	-1,67 ±8,31	5 ±4,29	7 ±15,28	5 ±13,3
n.a./k.E.	5/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/0
n	1	6	6	6	6	6	6	6
P(Kontr)	0,25	0,031	0,063	1	0,735	0,032	0,509	0,395
P(NaCl)	0,667	0,114	0,662	0,699	0,117	0,386	0,827	0,829

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; p_(Kontr) = Signifikanz zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe; p_(NaCl) = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Auf der **Gegenseite** bewegen sich die Änderungen von der Basishörschwelle frequenzabhängig zwischen -6,0 dB (MIN) und 0,6 dB (MAX).

Im Vergleich zur untherapierten Kontrolle kann mit signifikanten Werten bei 1,5 kHz eine theoretische Gehörverschlechterung und bei 8 kHz eine theoretische Gehörverbesserung dargestellt werden. Da sich die Messergebnisse insgesamt mit weniger als ±5 dB um die Basishörschwelle bewegen, liegt dieses Ergebnis in der Messtoleranz des Systems (**Tab. 25, Abb. 24**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 25: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Dexamethason (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	34,75 ±7,18	34,83 ±9,41	24,17 ±5,53	27,83 ±7,22	35,6 ±9,4	30,8 ±7,56	18,4 ±1,14	22,5 ±4,18
n.a./k.E.	2/0	0/0	0/0	0/0	1/0	1/0	1/0	0/0
	4	6	6	6	5	5	5	6
d21	-6 ±1	-4,8 ±10,96	0,17 ±9,95	0,6 ±8,82	-5 ±4,18	-5,8 ±3,63	-2,8 ±2,86	-3,17 ±4,4
n.a./k.E.	3/0	1/0	0/0	1/0	1/0	1/0	1/0	0/0
N	3	5	6	5	5	5	5	6
P_(Kontr)	0,017	0,429	0,999	0,803	0,205	0,041	0,117	0,19
P_(NaCl)	0,7	0,786	0,658	0,841	1	0,651	0,595	0,697

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur untherapierten, unbeschallten Kontrollgruppe; $p_{(NaCl)}$ = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Zytocochleogramme

Bei der unbeschallten Dexamethason-Gruppe stellen sich die durchschnittlichen Zilienverluste wie folgt dar:

Auf der **Pumpenseite** beträgt der Gesamtverlust der OHZ 0,77 % ($\pm 0,33$), der der IHZ 0,00 % ($\pm 0,00$).

Auf der **Gegenseite** beträgt der Gesamtverlust der OHZ 0,63 % ($\pm 0,05$), der der IHZ 0,19 % ($\pm 0,27$)

Signifikante Unterschiede zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe können weder auf der Pumpenseite noch auf der Gegenseite festgestellt werden (**Tab. 26, Abb. 25, 26**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 26: Durchschnittliche Haarzellverluste der Kontrollgruppe mit Dexamethason in % (MW ± SD) am Tag 21

Frequenzbereich [kHz]		>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4	
Gruppe	n									
Dexamethason	4	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,08 ± 0,16	0,32 ± 0,46	0,21 ± 0,25	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,09 ± 0,19	1,08 ± 1,29
	4	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,07 ± 0,13	0,30 ± 0,24	0,44 ± 0,60	0,24 ± 0,17	0,32 ± 0,24	2,63 ± 2,65	4,23 ± 4,53
	4	OHZ III	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,49 ± 0,46	0,79 ± 0,57	1,25 ± 1,06	2,04 ± 1,72	4,27 ± 3,19	5,44 ± 3,73
	4	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	0,05 ± 0,06	0,37 ± 0,33	0,48 ± 0,40	0,49 ± 0,33	0,79 ± 0,57	2,33 ± 1,92	3,58 ± 2,77
	4	p(Kontr)	0,567	0,174	0,879	0,437	0,435	0,832	0,468	0,19
	4	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
	4	p(Kontr)	1	1	1	1	1	1	0,538	1
Gegenseite	2	OHZ I	0,00 ± 0,00	4,71 ± 5,11	0,21 ± 0,24	0,32 ± 0,37	0,13 ± 0,15	0,00 ± 0,00	0,22 ± 0,25	0,00 ± 0,00
	2	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,55 ± 0,24	0,10 ± 0,15	0,40 ± 0,12	0,21 ± 0,30	0,54 ± 0,76	0,86 ± 0,01	1,19 ± 1,16
	2	OHZ III	0,00 ± 0,00	0,38 ± 0,54	0,39 ± 0,03	0,24 ± 0,34	0,55 ± 0,42	1,83 ± 1,97	0,85 ± 1,20	5,01 ± 7,08
	2	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	1,88 ± 1,94	0,24 ± 0,16	0,32 ± 0,00	0,30 ± 0,18	0,79 ± 0,91	0,64 ± 0,29	2,06 ± 2,75
	2	p(Kontr)	1	0,105	0,915	0,824	0,941	0,941	0,449	0,842
	2	IHZ	0,00 ± 0,00	1,37 ± 1,94	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,43 ± 0,61	0,00 ± 0,00
	2	p(Kontr)	1	0,118	1	1	1	1	0,15	1

Dexamethason = Pumpenseite; Gegenseite = nicht operierte Seite; 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(Kontr) = Signifikanz der OHZ I-III bzw der IHZ zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe, p(NaCl) = Signifikanz zur NaCl-Gruppe

Fludrocortison (unbeschallte Kontrollgruppen)

Sechs Tieren wird einseitig eine Pumpe mit Fludrocortison implantiert. Auf der Pumpenseite werden aufgrund einer iatrogen durch die Otoskopie verursachten Trommelfellruptur nur 5 Tiere gemessen.

f-BERA

Die Änderungen von der Basishörschwelle der **Pumpenseite** der unbeschallten Fludrocortison-Gruppe bewegen sich frequenz- und messtagesabhängig zwischen 0,83 dB (MIN) und 10,8 dB (MAX).

Signifikante Verschlechterungen der Hörschwellen (farbig unterlegt) lassen sich nur im Vergleich zur untherapierten Kontrollgruppe feststellen. Sie zeigen sich am Tag 1 bei 3 kHz ($p = 0,016$), am Tag 3 bei 1,5 kHz ($p = 0,003$), 2 kHz ($p = 0,036$), 4 kHz ($p = 0,016$), 6 kHz ($p = 0,021$) und 16 kHz ($p = 0,027$), am Tag 7 bei 1,5 kHz ($p = 0,031$), 2 kHz ($p = 0,008$), 3 kHz ($p = 0,045$) und 16 kHz ($p = 0,009$) (Tab. 27, Abb. 15, 16, 17, 18).

Tab. 27: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Fludrocortison (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	29,3 ±3,45	27,1 ±2,67	24,3 ±1,89	25,7 ±1,89	7,86 ±4,88	22,1 ±6,36	26,4 ±2,44	6,43 ±2,44
d1	9,17 ±10,7	7,5 ±9,35	10,0 ±8,37	8,33 ±10,3	7,5 ±12,1	8,33 ±14,7	9,17 ±15,3	13,3 ±19,9
p(Kontr)	0,129	0,103	0,016	0,15	0,46	0,622	0,714	0,065
p(NaCl)	0,6	0,701	0,374	0,864	0,857	0,387	0,537	0,74
d3	10,8 ±7,36	6,67 ±11,7	5,83 ±5,85	9,17 ±3,76	5,0 ±4,47	0,83 ±8,01	5,83 ±7,36	7,50 ±8,22
p(Kontr)	0,003	0,036	0,061	0,016	0,021	0,685	0,217	0,027
p(NaCl)	0,974	0,589	0,42	0,831	0,284	0,121	0,87	0,734
d7	7,5 ±8,22	6,67 ±9,31	4,17 ±4,92	5,83 ±5,85	4,17 ±8,61	1,67 ±7,53	1,67 ±7,53	5,83 ±8,01
p(Kontr)	0,031	0,008	0,045	0,05	0,142	0,59	0,868	0,009
p(NaCl)	0,855	1	0,578	1	0,45	0,245	0,34	0,827
d21	3,0 ±4,47	3,0 ±5,7	4,0 ±4,18	3,0 ±4,47	2,0 ±2,74	1,0 ±7,42	1,0 ±2,24	3,0 ±4,47
p(Kontr)	0,111	0,174	0,064	0,452	0,69	0,877	0,42	0,095
p(NaCl)	0,69	0,81	1	632	0,242	0,368	0,058	0,788

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach der Pumpenimplantation; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe. $p_{(NaCl)}$ = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Änderungen von der Basishörschwelle der **Gegenseite** der unbeschallten Fludrocortison-Gruppe bewegen sich frequenz- und messtagesabhängig zwischen 0,0 dB (MIN) und 7,0 dB (MAX).

Signifikante Verschlechterungen der Hörschwelle lassen sich im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe verzeichnen. Diese zeigen sich am Tag 1 bei 16 kHz ($p = 0,019$), am Tag 3 bei 3 kHz ($p = 0,048$) und am Tag 7 bei 1,5 kHz ($p = 0,031$) (Tab. 28, Abb. 19, 20, 21, 22).

Tab. 28: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Fludrocortison (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	31,7 \pm 7,53	30,8 \pm 8,01	30,0 \pm 11,8	32,5 \pm 15,7	19,2 \pm 18,8	32,5 \pm 19,7	35,0 \pm 22,4	10,8 \pm 7,36
D1	0,83 \pm 3,76	0,83 \pm 3,76	2,5 \pm 4,18	3,33 \pm 5,16	0,83 \pm 3,76	0,83 \pm 5,85	0 \pm 0	2,5 \pm 2,74
P_(Kontr)	0,712	0,507	0,251	0,261	0,903	0,656	0,078	0,019
P_(NaCl)	0,638	0,986	0,405	0,319	0,986	0,319	0,133	0,524
D3	5,00 \pm 6,12	5,00 \pm 7,91	4,00 \pm 5,48	7,00 \pm 10,4	4,00 \pm 9,62	4,00 \pm 6,52	1,00 \pm 2,24	5,00 \pm 6,12
P_(Kontr)	0,136	0,167	0,048	0,335	0,485	0,432	0,905	0,059
P_(NaCl)	0,063	0,294	0,063	0,286	0,444	0,111	0,722	0,286
D7	3,33 \pm 2,58	1,67 \pm 5,16	1,67 \pm 5,16	3,33 \pm 6,06	3,33 \pm 6,06	0,0 \pm 7,07	0,0 \pm 4,47	0,83 \pm 5,85
P_(Kontr)	0,031	0,266	0,276	0,346	0,566	0,461	0,749	0,619
P_(NaCl)	0,123	0,273	0,654	0,396	0,173	0,701	0,978	0,998
D21	2,5 \pm 8,22	1,67 \pm 7,53	4,17 \pm 5,85	5,0 \pm 7,07	2,5 \pm 5,24	1,67 \pm 6,83	0,83 \pm 4,92	3,33 \pm 6,06
P_(Kontr)	0,348	0,27	0,073	0,238	0,637	0,69	0,904	0,052
P_(NaCl)	0,119	0,381	0,193	0,056	0,234	0,141	0,732	0,188

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach der Pumpenimplantation; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe. $p_{(NaCl)}$ = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

DPOAE

Die Änderungen von der Basishörschwelle der **Pumpenseite** der unbeschallten Fludrocortison-Gruppe bewegen sich frequenzabhängig zwischen -0,33 dB (MIN) und 7,17 dB (MAX).

Es lässt sich bei 6 kHz eine signifikante Gehörverschlechterung im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe darstellen (Tab. 29, Abb. 23).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 29: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Fludrocortison (Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	34 \pm 5,29	29,67 \pm 5,57	21 \pm 1,9	21,67 \pm 1,51	26,83 \pm 7,33	26,83 \pm 3,6	21,33 \pm 2,58	23,33 \pm 4,93
n.a./k.E.	3/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N	3	6	6	6	6	6	6	6
D21	2 \pm 7,0	4,25 \pm 4,99	3 \pm 7,43	6,17 \pm 8,3	7,17 \pm 7,63	4,5 \pm 7,26	5 \pm 9,38	-0,33 \pm 4,08
n.a./k.E.	3/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N	3	4	6	6	6	6	6	6
P_(Kontr)	0,867	0,173	0,099	0,17	0,001	0,172	0,652	0,87
P_(NaCl)	0,4	1	0,97	0,931	0,649	0,962	0,911	0,266

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; p_(Kontr) = Signifikanz zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe; p_(NaCl) = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Die Änderungen von der Basishörschwelle der **Gegenseite** der unbeschallten Fludrocortison-Gruppe bewegen sich frequenzabhängig zwischen -1,25 dB (MIN) und 8,5 dB (MAX).

Es lassen sich statistisch signifikante Gehörverschlechterungen bei 4 kHz und 6 kHz im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe und bei 4 kHz, 6 kHz und 8 kHz im Vergleich zur NaCl-Gruppe feststellen. Diese Werte bewegen sich jedoch im messbaren Toleranzbereich um die Basishörschwelle (**Tab. 30, Abb. 24**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 30: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellen-abwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Fludrocortison (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	35,5 \pm 4,95	30,5 \pm 0,58	18,25 \pm 2,75	21,5 \pm 5,57	30,5 \pm 3,0	27,25 \pm 2,87	20,5 \pm 2,38	22,0 \pm 1,41
n.a./k.E.	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
	2	4	4	4	4	4	4	4
D21	7,0 \pm	-1,25 \pm 5,74	2,5 \pm 4,36	8,5 \pm 4,80	2,5 \pm 1,29	2,25 \pm 7,23	-0,75 \pm 4,19	0,25 \pm 4,27
n.a./k.E.	3/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
N	1	4	4	4	4	4	4	4
P_(Kontr)	0,5	0,961	0,095	0,048	0,004	0,586	0,512	0,76
P_(NaCl)	0,5	0,343	0,206	0,04	0,048	0,029	0,286	0,548

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; p_(Kontr) = Signifikanz zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe; p_(NaCl) = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Zytocochleogramme

Bei der unbeschallten Fludrocortison-Gruppe stellen sich die durchschnittlichen Zilienverluste wie folgt dar:

Auf der **Pumpenseite** beträgt der Gesamtverlust der OHZ 1,74 % (\pm 1,12), der der IHZ 0,04 % (\pm 0,08).

Auf der **Gegenseite** beträgt der Gesamtverlust der OHZ 0,89 % (\pm 0,65), der der IHZ 0,01 % (\pm 0,02)

Signifikante Unterschiede zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe können weder auf der Pumpenseite noch auf der Gegenseite festgestellt werden (**Tab. 31, Abb. 25, 26**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 31: Durchschnittliche Haarzellverluste der unbeschallten Kontrollgruppe mit Fludrocortison in % (MW ± SD) am Tag 21

Frequenzbereich [kHz]			>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4
Gruppe	n									
Fludrocortison	5	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,11 ± 0,24	0,07 ± 0,15	0,17 ± 0,16	4,29 ± 8,93	10,0 ± 13,2	1,16 ± 0,84	0,44 ± 0,69
	5	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,04 ± 0,09	0,73 ± 0,77	0,61 ± 0,58	0,98 ± 1,19	6,54 ± 9,56	2,61 ± 3,00	5,19 ± 5,14
	5	OHZ III	0,00 ± 0,00	0,15 ± 0,14	0,52 ± 0,32	0,74 ± 0,50	1,31 ± 1,69	3,66 ± 2,94	7,48 ± 8,75	7,47 ± 4,36
	5	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	0,10 ± 0,11	0,44 ± 0,30	0,51 ± 0,24	2,19 ± 2,93	6,74 ± 7,20	3,75 ± 4,13	4,37 ± 3,14
	5	p(Kontr)	0,539	0,397	0,643	0,109	0,155	0,062	0,167	0,019
	5	IHZ	0,03 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,19 ± 0,37	0,16 ± 0,32	0,00 ± 0,00
	5	p(Kontr)	1	1	1	1	1	0,238	0,821	1
Gegenseite	5	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,14 ± 0,31	0,22 ± 0,21	0,36 ± 0,51	3,39 ± 7,36	0,56 ± 0,80	0,63 ± 0,50
	5	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,23 ± 0,52	0,64 ± 0,46	0,20 ± 0,46	0,47 ± 0,57	3,38 ± 5,60	2,56 ± 2,16
	5	OHZ III	0,00 ± 0,00	0,09 ± 0,21	0,50 ± 0,61	0,71 ± 0,66	0,61 ± 0,65	1,55 ± 2,33	2,97 ± 4,10	6,52 ± 5,30
	5	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	0,03 ± 0,07	0,29 ± 0,30	0,53 ± 0,39	0,39 ± 0,34	1,80 ± 2,59	2,30 ± 3,38	3,24 ± 2,51
	5	p(Kontr)	0,567	0,078	0,892	0,32	0,921	0,78	1	0,054
	5	IHZ	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,05 ± 0,11	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
	5	p(Kontr)	1	1	1	1	1	1	0,499	1

Fludrocortison = Pumpenseite; Gegenseite = nicht operierte Seite; 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(Kontr) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe, p(NaCl) = Signifikanz zur NaCl-Gruppe

Nachfolgend sind obige Ergebnisse graphisch dargestellt. Untherapierte Kontrolle steht hierbei für die untherapierte Kontrollgruppe, NaCl für die Gruppe mit NaCl-Lösung, Dexa für die Gruppe mit Dexamethason-Lösung und Fludro für die Gruppe mit Fludrocortison. Signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * markiert.

f-BERA

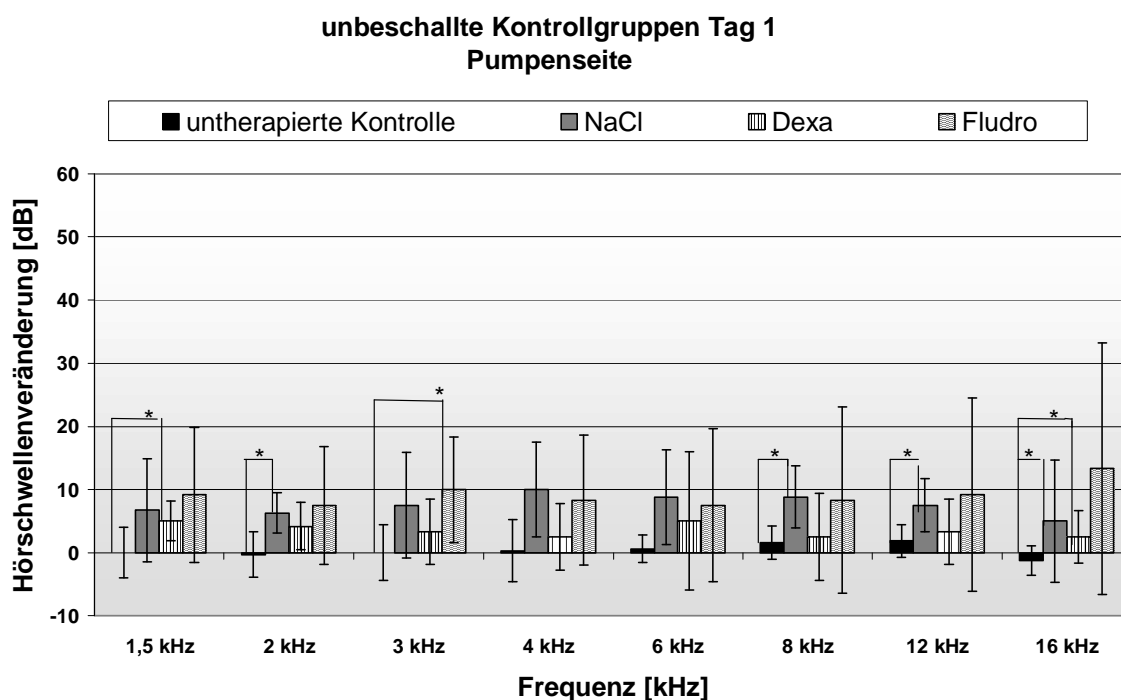


Abb. 15: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW \pm SD) der unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 1 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

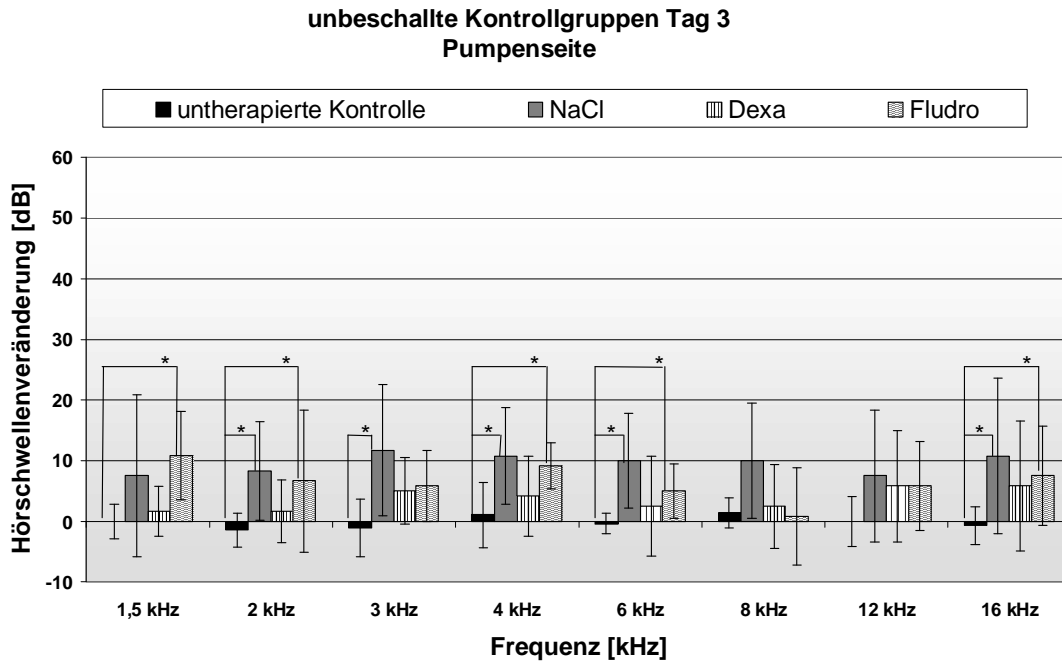


Abb. 16: Mit der f-BERA gemessene Hörschwelenveränderungen in dB (MW ± SD) der unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 3 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

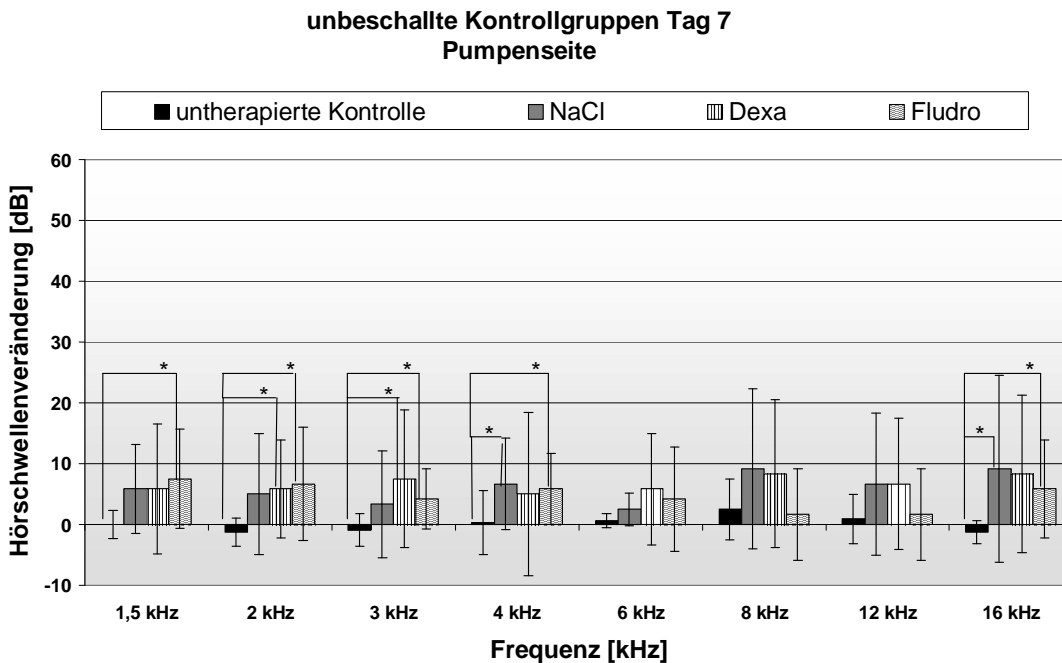


Abb. 17: Mit der f-BERA gemessene Hörschwelenveränderungen in dB (MW ± SD) der unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 7 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

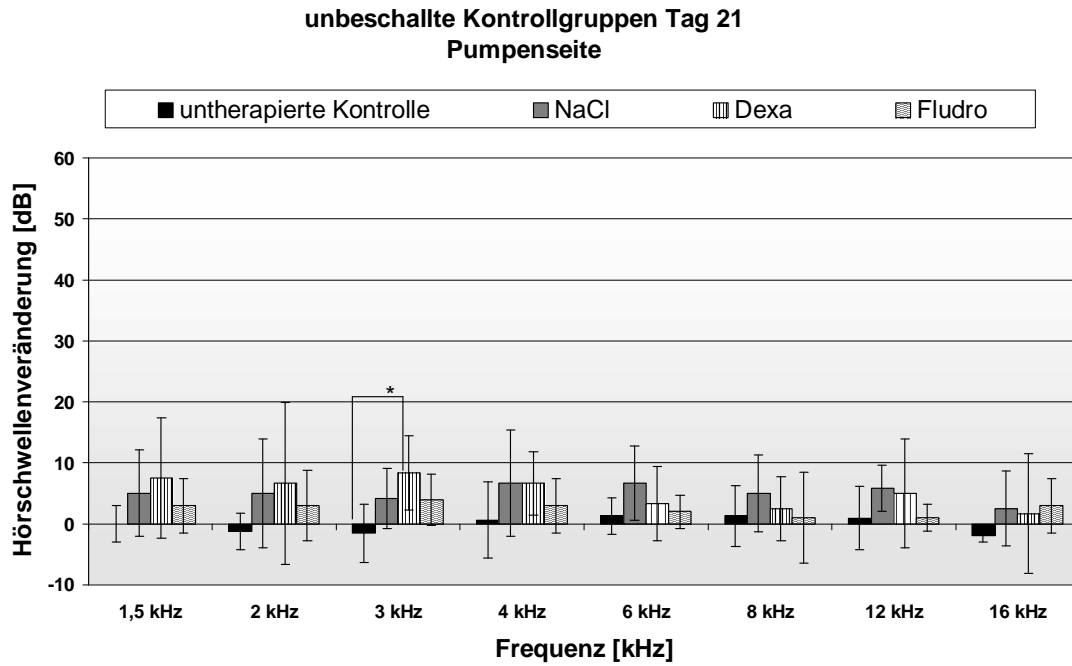


Abb. 18: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW \pm SD) der unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

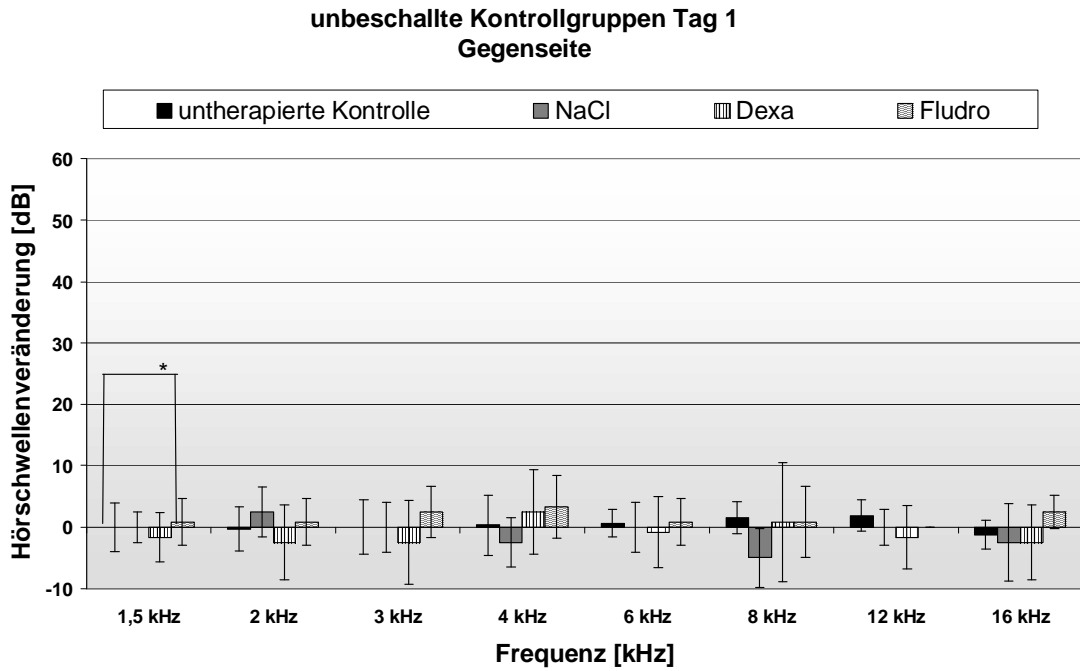


Abb. 19: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 1 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

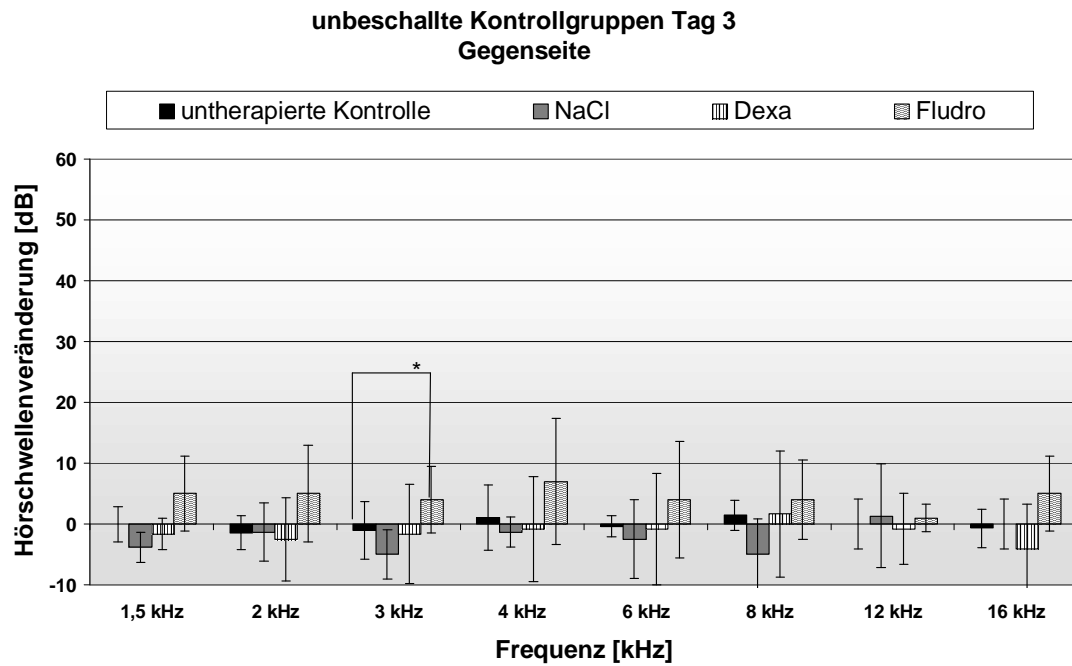


Abb. 20: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 3 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

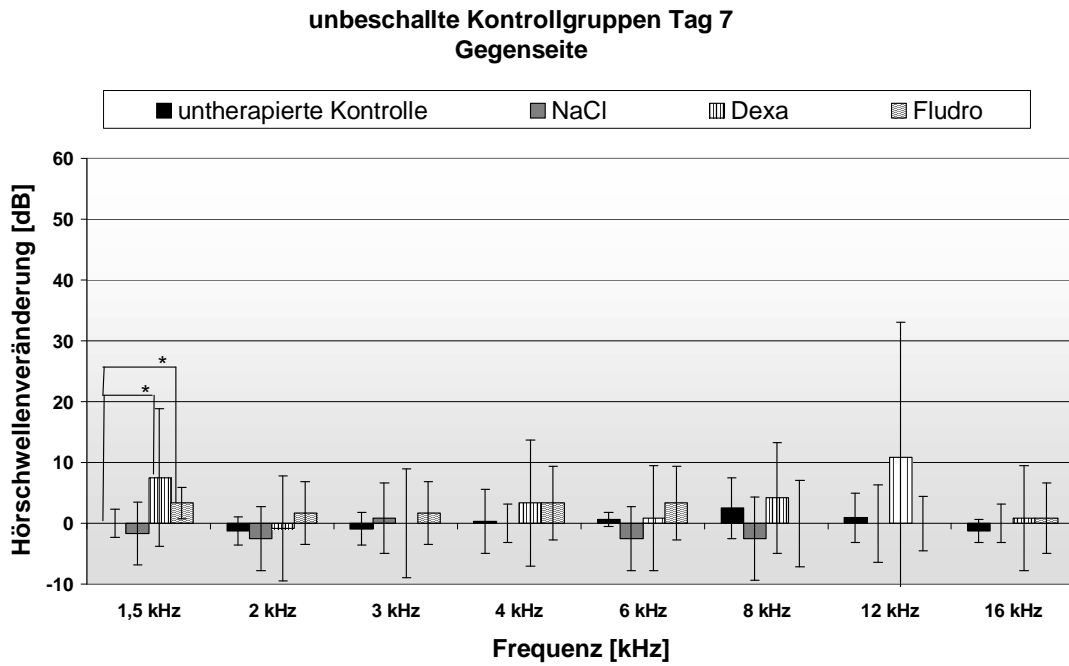


Abb. 21: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 7 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

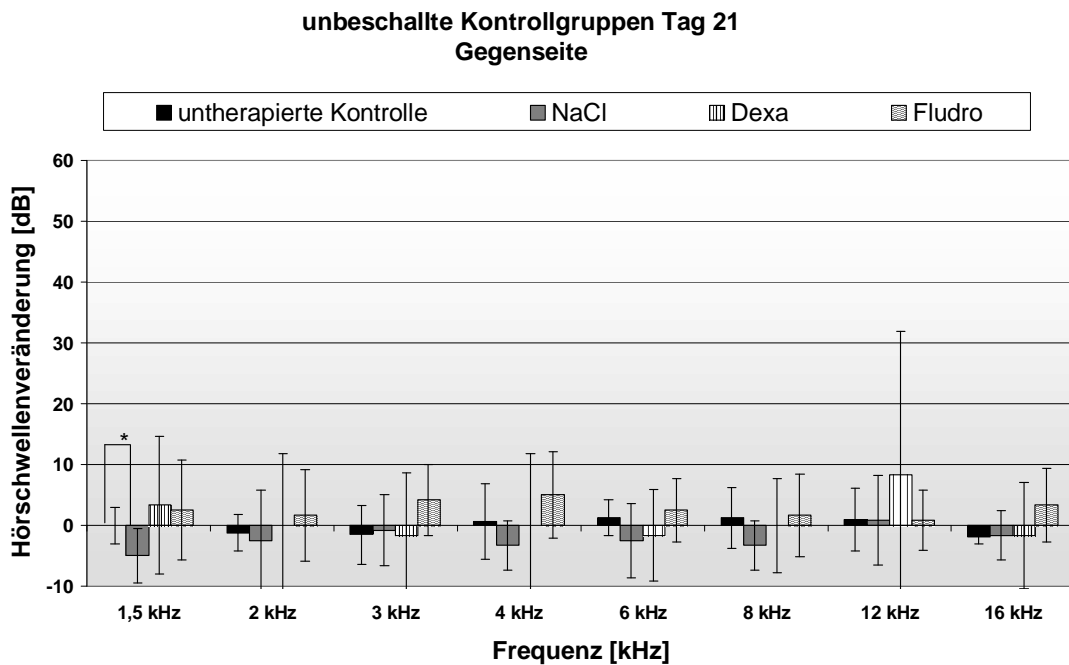


Abb. 22: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

DPOAE:

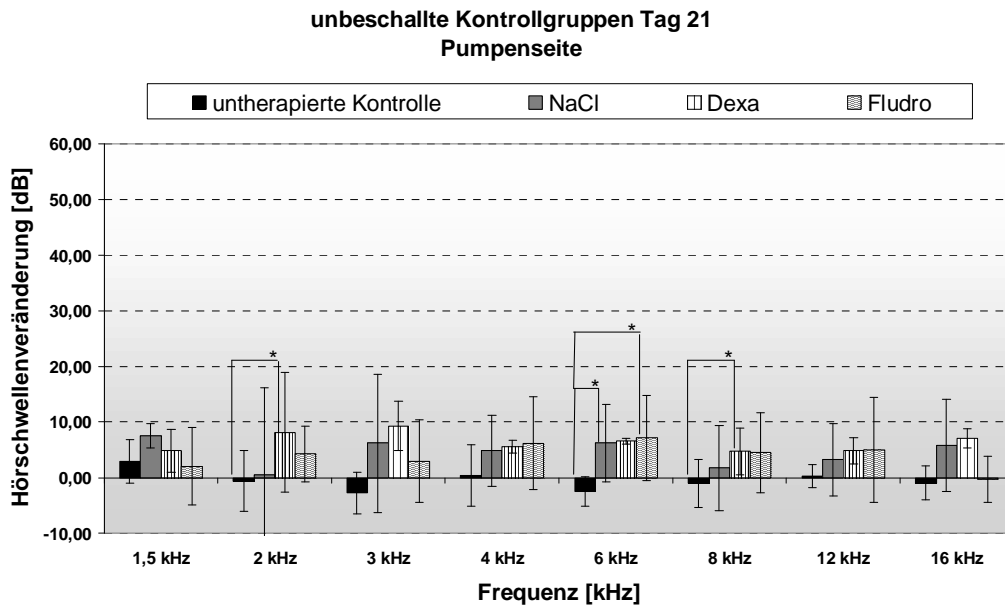


Abb. 23: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der unbeschalteten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

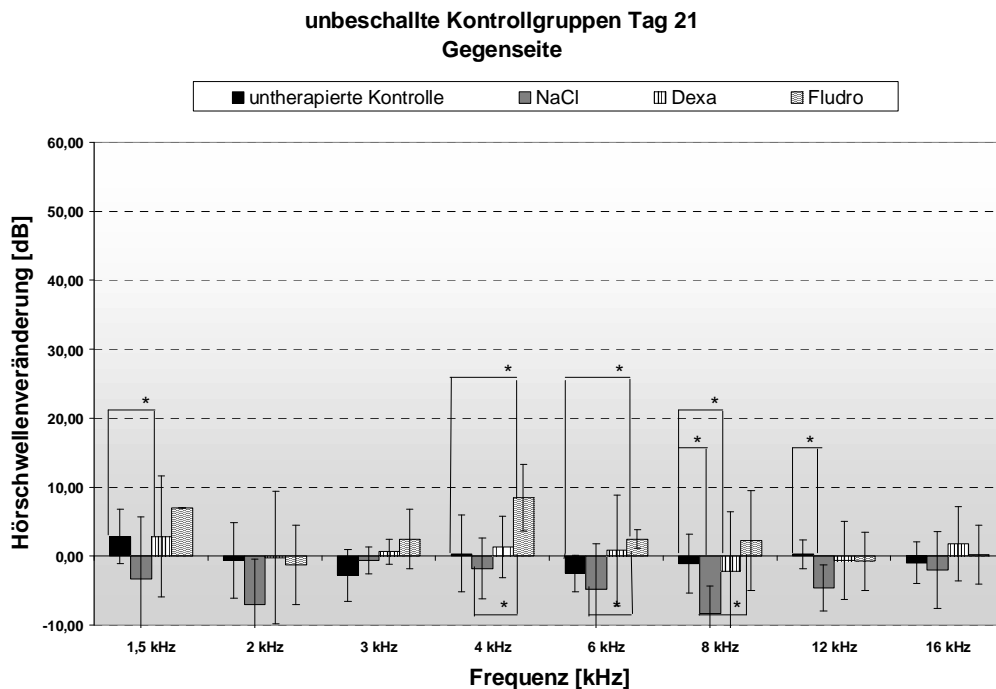


Abb. 24: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der unbeschalteten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

Zytocochleogramme:

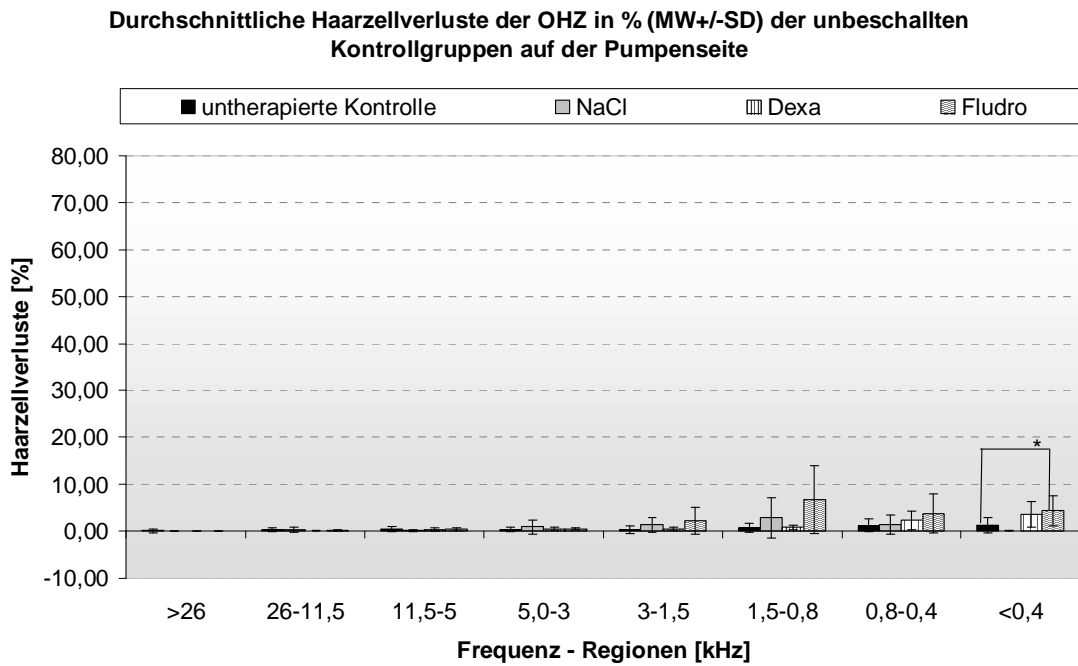


Abb. 25: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

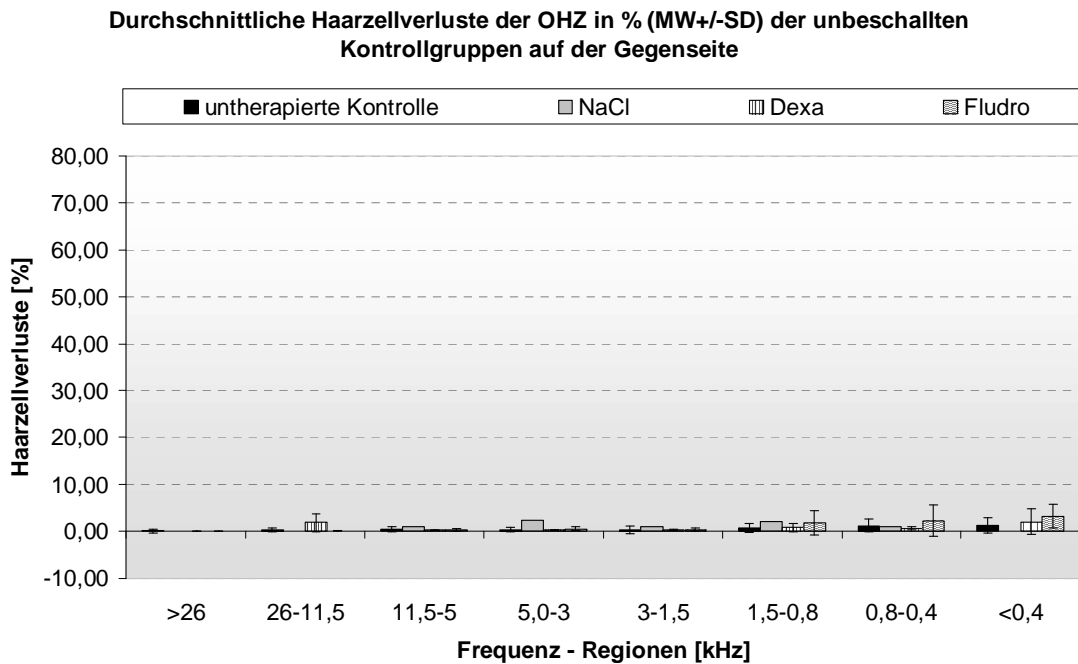


Abb. 26: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

3.3.2.2 Breitbandrauschen

Die Tiere werden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 2,5 Stunden mit Breitbandrauschen bei 115 dB beschallt. Direkt nach der 2. Beschallung wird einseitig eine Pumpe mit NaCl-Lösung, Dexamethason oder Fludrocortison implantiert.

Untherapierte Breitband-Kontrollgruppe

Als **untherapierte Breitband-Kontrollgruppe** werden folgende Daten aus DEINGRUBER, 2004 entnommen (Tabb. 32, 33, 34):

f-BERA

Tab. 32: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppe in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	n	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	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
d3	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
d7	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
d21	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

d1 – d21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren;

DPOAE

Tab. 33: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 16 Ohren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d21	28,9 ±7,3	25,3 ±11,3	22,0 ±8,1	17,6 ±7,9	18,7 ±10,7	17,6 ±8,8	9,7 ±10,3	4,3 ±6,2
n.a./k.E.	0/5	0/2	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	0/0
n	16	16	16	16	16	16	16	16

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zytocochleogramme

Tab. 34: Durchschnittliche Haarzellverluste der untherapierten Kontrollgruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

Frequenzbereich [kHz]			>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4
Gruppe	n	Segment	1	2	3	4	5	6	7	8
Kontrolle	16	OHZ I	0,09 ± 0,39	0,17 ± 0,40	1,81 ± 5,67	1,60 ± 2,54	13,2 ± 20,35	25,3 ± 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	13,3 ± 23,91	46,8 ± 32,96	51,97 ± 38,79	24,40 ± 34,8
	16	OHZ III	0,10 ± 0,28	0,31 ± 0,89	1,03 ± 1,68	1,26 ± 1,25	22,3 ± 28,27	70,3 ± 34,40	53,06 ± 38,09	26,80 ± 35,1
	16	OHZ I-III	0,11 ± 0,28	0,29 ± 0,60	1,77 ± 4,19	2,10 ± 2,40	16,3 ± 24,14	46,9 ± 25,36	40,77 ± 29,32	18,24 ± 23,7
	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

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

NaCl-Lösung (Breitbandrauschen)

Sieben Tiere erhalten eine Pumpe mit NaCl-Lösung

***f*-BERA**

Bei der NaCl-Gruppe stellen sich die Messergebnisse auf der **Pumpenseite** wie folgt dar:

Die Änderungen von der Basishörschwelle bewegen sich frequenz- und messtagesabhängig zwischen 9,17 dB bei 12 kHz am Tag 21 (MIN) und 48,57 dB am Tag 1 bei 16 kHz (MAX).

Die größten Abweichungen von der Basishörschwelle zeigen sich am Tag 1. Danach tritt eine schwache Spontanerholung des Gehörs ein.

Eine signifikante Verschlechterung der Hörschwellen im Vergleich zur untherapierten Kontrollgruppe findet sich am Tag 1 bei 8 kHz ($p = 0,047$) und 16 kHz ($p = 0,016$) und am Tag 3 bei 16 kHz ($p = 0,02$) (**Tab. 35, Abb. 27, 28, 29, 30**).

Tab. 35: Mit der *f*-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von $n = 7$ Tieren mit NaCl-Lösung (Pumpenseite), am Tag 21 $n = 6$, in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	32,5 \pm 8,45	29,4 \pm 6,23	28,8 \pm 6,94	26,9 \pm 5,94	7,5 \pm 3,78	20,0 \pm 10,0	23,1 \pm 3,72	6,88 \pm 5,3
d1	39,3 \pm 9,32	37,9 \pm 9,94	36,4 \pm 8,52	34,3 \pm 9,76	42,1 \pm 15,2	44,3 \pm 15,1	40,0 \pm 16,8	48,57 \pm 24,1
P(Kontr)	0,107	0,956	0,726	0,929	0,057	0,047	0,052	0,016
d3	32,9 \pm 5,67	33,6 \pm 5,56	32,1 \pm 5,67	30,0 \pm 11,2	25,7 \pm 9,32	26,4 \pm 7,48	17,9 \pm 9,06	22,1 \pm 12,9
P(Kontr)	0,38	0,87	0,74	0,48	0,81	0,38	0,61	0,02
d7	29,3 \pm 11,0	32,1 \pm 12,9	30,7 \pm 6,07	29,3 \pm 13,0	25,7 \pm 14,0	24,3 \pm 13,0	12,9 \pm 9,94	17,9 \pm 16,3
P(Kontr)	0,38	0,81	0,54	0,34	0,77	0,78	0,81	0,07
d21	27,5 \pm 10,4	30,8 \pm 9,7	34,2 \pm 5,85	33,3 \pm 11,3	38,3 \pm 11,7	30,8 \pm 16,3	9,17 \pm 8,61	10,0 \pm 12,6
P(Kontr)	0,50	0,82	0,33	0,62	0,06	0,43	0,25	0,26

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Auf der **Gegenseite** der NaCl-Gruppe schwanken die Hörschwellenabwanderungen frequenz- und messtagabhängig zwischen 2,5 dB (MIN) am Tag 21 bei 12 kHz und 37,1 dB (MAX) am Tag 1 bei 6 kHz.

Im Vergleich zur untherapierten BB-Kontrollgruppe stellen sich die Werte der Hörschwellenveränderung zumeist geringer dar. Mathematisch signifikant sind aber sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen: am Tag 1 bei 2 kHz eine Verbesserung ($p = 0,031$), bei 16 kHz eine Verschlechterung ($p = 0,038$), am Tag 3 bei 1,5 kHz ($p = 0,016$), 2 kHz ($p = 0,013$) und 3 kHz ($p = 0,01$) eine Verbesserung, am Tag 7 bei 16 kHz ($p = 0,023$) eine Verschlechterung und am Tag 21 bei 4 kHz ($p = 0,04$) und 12 kHz ($p = 0,004$) eine Verbesserung (**Tab. 36, Abb. 31, 33, 33, 34**).

Tab. 36: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von $n = 7$ Tieren mit NaCl-Lösung (Gegenseite), am d21 $n = 6$, in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	33,8 \pm 4,43	33,1 \pm 6,51	26,9 \pm 3,72	26,9 \pm 5,94	10,6 \pm 12,1	21,3 \pm 9,91	23,8 \pm 2,31	7,5 \pm 2,67
d1	31,4 \pm 9,88	29,3 \pm 7,32	31,4 \pm 6,27	31,4 \pm 9,0	37,1 \pm 14,1	35,7 \pm 13,7	29,3 \pm 12,1	36,4 \pm 10,7
P(Kontr)	0,707	0,031	0,108	0,437	0,214	0,368	0,897	0,038
d3	21,4 \pm 5,56	22,1 \pm 8,09	25,7 \pm 5,35	23,6 \pm 8,52	20,7 \pm 10,6	15,7 \pm 11,7	14,3 \pm 11,7	20 \pm 15,0
P(Kontr)	0,016	0,013	0,01	0,117	0,67	0,061	0,076	0,213
d7	24,3 \pm 10,2	25 \pm 12,9	28,6 \pm 11,1	27,1 \pm 9,51	18,6 \pm 10,7	18,6 \pm 10,3	15,0 \pm 10,0	14,3 \pm 8,86
P(Kontr)	0,311	0,186	0,385	0,463	0,55	0,772	0,519	0,023
d21	22,5 \pm 5,24	24,2 \pm 5,85	28,3 \pm 6,83	25,0 \pm 4,47	20,0 \pm 14,1	15,0 \pm 14,5	2,5 \pm 2,74	5,83 \pm 5,85
P(Kontr)	0,349	0,115	0,323	0,04	0,784	0,215	0,004	0,564

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

DPOAE

Auf der **Pumpenseite** der NaCl-Gruppe stellen sich die Werte wie folgt dar:

Die Hörschwellenabwanderungen bewegen sich frequenzabhängig zwischen 5,20 dB (MIN) und 32,3 dB (MAX).

Signifikante Unterschiede zur untherapierten BB-Kontrollgruppe können außer bei 16 kHz nicht festgestellt werden. Diese äußert sich in einer Gehörverschlechterung (**Tab. 37, Abb. 35**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 37: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit NaCl-Lösung (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	32,0 ±4,08	29,0 ±3,29	22,8 ±3,96	28,4 ±5,03	31,2 ±6,42	29,5 ±2,74	20,0 ±5,66	21,5 ±4,76
n.a./k.E.	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	5	6	6	6	6	6	6	6
d21	14,5 ±21,1	29,2 ±6,74	32,3 ±14,4	17,8 ±4,32	24,5 ±18,6	19,0 ±6,56	5,20 ±7,73	9,33 ±7,09
n.a./k.E.	2/0	0/6	0/0	1/0	0/0	1/1	1/0	0/0
n	4	6	6	5	6	5	5	6
P(Kontr)	0,2	0,345	0,181	0,833	0,328	0,974	0,121	0,046

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; p(Kontr) = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Auf der **Gegenseite** der NaCl-Gruppe bewegen sich die Werte der Hörschwellenabwanderungen zwischen 2,83 dB (MIN) und 21,0 dB (MAX).

Signifikante Unterschiede zur untherapierten BB-Kontrollgruppe können nicht festgestellt werden (Tab. 38, Abb. 36).

Tab. 38: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit NaCl-Lösung (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	31,7 ±14,4	27,7 ±8,36	25,3 ±4,55	26,8 ±5,15	27,2 7,26	28,7 ±8,69	19,7 ±3,27	22,5 ±4,64
n.a./k.E.	3/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0
n	3	6	6	6	5	6	6	6
d21	11,5 ±6,36	19,2 ±11,7	21,0 ±5,80	18,0 ±6,63	16,3 ±5,32	16,5 ±12,1	5,67 ±5,75	2,83 ±9,02
n.a./k.E.	4/0	1/2	0/0	0/0	2/0	0/1	0/0	0/0
n	2	5	6	6	4	6	6	6
P(Kontr)	0,156	0,724	0,85	0,636	0,899	0,573	0,259	1

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; p(Kontr) = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe.

Zytocochleogramme

Die durchschnittlichen Zilienschäden der NaCl-Gruppe stellen sich wie folgt dar:

Auf der **Pumpenseite** beträgt der Gesamtverlust der OHZ 11,99 % ($\pm 8,16$), der der IHZ 0,26 % ($\pm 0,24$).

Auf der **Gegenseite** beträgt der Gesamtverlust der OHZ 7,13 % ($\pm 6,22$), der der IHZ 0,95 % ($\pm 1,39$).

Signifikante Unterschiede im Vergleich zur untherapierten BB-Kontrollgruppe können nicht gezeigt werden (**Tab. 39, Abb. 37, 38**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 39: Durchschnittliche Haarzellverluste der NaCl-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

Frequenzbereich [kHz]			>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4
Gruppe	n	Segment	1	2	3	4	5	6	7	8
NaCl-Lösung	6	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,19 ± 0,18	1,85 ± 3,79	3,37 ± 5,96	5,67 ± 3,90	17,9 ± 26,7	6,60 ± 5,39	24,6 ± 38,9
	6	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,40 ± 0,31	1,65 ± 2,27	3,63 ± 5,60	12,7 ± 27,9	31,1 ± 28,4	39,3 ± 35,3	27,4 ± 27,7
	6	OHZ III	0,16 ± 0,42	0,43 ± 0,57	1,84 ± 3,57	13,1 ± 25,3	31,6 ± 33,2	45,9 ± 30,3	47,5 ± 28,5	25,0 ± 24,0
	6	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	0,28 ± 0,21	1,83 ± 3,50	7,26 ± 13,3	12,8 ± 22,9	29,0 ± 27,3	28,1 ± 20,8	13,6 ± 7,30
	6	p(Kontr)	0,532	0,174	0,858	0,287	0,329	0,449	0,541	0,549
	6	IHZ	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,14 ± 0,22	0,16 ± 0,26	0,00 ± 0,00	0,24 ± 0,30	0,55 ± 0,73	0,28 ± 0,55
	6	p(Kontr)	1	0,584	0,976	1	0,021	0,066	0,152	0,63
Gegenseite	4	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,17 ± 0,42	0,32 ± 0,59	0,52 ± 0,67	2,29 ± 4,06	8,79 ± 13,2	9,26 ± 7,93	1,44 ± 2,62
	4	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,25 ± 0,24	0,00 ± 0,00	1,50 ± 0,85	3,48 ± 1,43	13,3 ± 9,95	54,7 ± 38,9	28,3 ± 42,9
	4	OHZ III	0,00 ± 0,00	0,47 ± 0,54	0,34 ± 0,49	1,28 ± 1,09	2,58 ± 1,32	41,2 ± 25,3	61,7 ± 42,2	27,0 ± 37,5
	4	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	0,31 ± 0,14	0,25 ± 0,29	1,15 ± 0,54	2,98 ± 1,47	21,8 ± 12,5	42,9 ± 28,6	19,1 ± 27,7
	4	p(Kontr)	0,579	0,061	0,204	0,951	0,08	0,211	0,875	0,704
	4	IHZ	0,00 ± 0,00	2,74 ± 5,14	0,08 ± 0,16	0,08 ± 0,16	0,12 ± 0,24	1,08 ± 1,78	1,42 ± 1,26	0,96 ± 0,84
	4	p(Kontr)	1	0,112	0,718	0,718	0,117	0,607	0,711	0,5

NaCl-Lösung = Pumpenseite; Gegenseite = nicht operierte Seite; 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_(Kontr) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur untherapierten Kontrollgruppe.

Dexamethason (Breitbandrauschen)

f-BERA

Bei der Dexamethason-Gruppe schwanken auf der **Pumpenseite** die Werte der Hörschwellenabwanderungen frequenz- und messtagabhängig zwischen einem Minimum von 12,5 dB am Tag 21 bei 16 kHz und einem Maximum von 38,3 dB am Tag 1 ebenfalls bei 16 kHz. Diese Werte ähneln sehr den Werten der untherapierten BB – Kontrollgruppe. Im Vergleich zur untherapierten BB-Kontrollgruppe zeigt sich am Tag 7 bei 16 kHz eine signifikante Verschlechterung der Hörschwelle ($p = 0,004$). Ansonsten können keine weiteren signifikanten Werte, auch nicht im Vergleich zur NaCl-Gruppe, nachgewiesen werden (Tab. 40, Abb. 27, 28, 29, 30).

Tab. 40: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 7 Tieren mit Dexamethason (Pumpenseite), am Tag 21 n = 6 in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	32,1 ±4,88	28,6 ±4,76	25,7 ±4,5	24,3 ±6,07	6,43 ±2,44	16,4 ±4,76	22,9 ±2,67	6,43 ±2,44
d1	32,5 ±6,89	34,2 ±9,17	35,7 ±9,32	30,7 ±9,76	25,7 ±15,4	29,3 ±14,3	28,3 ±14,0	38,3 ±16,3
P(Kontr)	0,786	0,689	0,895	0,381	0,699	0,673	0,951	0,094
P(NaCl)	0,169	0,656	0,965	0,545	0,083	0,09	0,22	0,382
d3	26,4 ±9,0	26,4 ±9,45	27,1 ±15,0	23,6 ±16,3	17,9 ±14,4	22,1 ±12,2	19,3 ±17,7	16,4 ±10,7
P(Kontr)	0,608	0,084	0,46	0,312	0,909	0,872	0,707	0,339
P(NaCl)	0,225	0,118	0,701	0,484	0,442	0,502	1	0,539
D7	25,7 ±7,32	27,9 ±7,56	28,6 ±12,5	23,6 ±14,9	22,1 ±16,5	27,1 ±14,4	15,0 ±10,8	16,4 ±10,7
P(Kontr)	0,469	0,138	0,468	0,384	0,773	0,463	0,667	0,004
P(NaCl)	0,442	0,446	0,587	0,411	0,73	0,695	0,745	1
d21	26,7 ±12,5	30,0 ±13,8	35,8 ±16,6	27,5 ±14,1	29,2 ±19,1	26,7 ±17,5	15,8 ±12,4	12,5 ±17,0
P(Kontr)	0,875	0,546	0,323	0,968	0,279	0,777	0,779	0,359
P(NaCl)	1	1	0,346	0,444	0,669	0,695	0,422	0,92

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe; $p_{(NaCl)}$ = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Auf der **Gegenseite** der Dexamethason-Gruppe stellen sich die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenz- und messtagabhängig zwischen -1,0 dB (MIN) am Tag 21 bei 16 kHz und 37,1 (MAX) am Tag 1, ebenfalls bei 16 kHz dar.

Insgesamt stellen sich hier die Werte der Hörschwellenabwanderung ab dem Tag 3 deutlich geringer dar als in der untherapierten Kontrolle oder aber der NaCl – Gruppe. Signifikante Verbesserungen im Vergleich zur untherapierten BB-Kontrollgruppe zeigen sich am Tag 1 bei 16 kHz ($p = 0,038$), am Tag 7 bei 3 kHz ($p = 0,032$) und 6 kHz ($p = 0,024$), sowie am Tag 21 bei 3 kHz ($p = 0,019$), 4 kHz ($p = 0,049$), 6 kHz ($p = 0,043$) und 8 kHz ($p = 0,034$). Im Vergleich zur NaCl-Gruppe zeigen sich keine signifikanten Veränderungen (**Tab. 41, Abb. 31, 32, 33, 34**)

Tab. 41: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von $n = 7$ Tieren mit Dexamethason (Gegenseite), am Tag 21 $n = 5$ in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	31,4 \pm 5,56	29,3 \pm 6,07	28,6 \pm 8,02	24,3 \pm 7,32	5,0 \pm 0,0	15,7 \pm 3,45	22,9 \pm 2,67	7,86 \pm 3,93
d1	33,6 \pm 14,6	35,7 \pm 14,0	30,7 \pm 13,4	32,1 \pm 12,5	32,9 \pm 14,1	34,3 \pm 16,4	32,9 \pm 13,5	37,1 \pm 12,9
P(Kontr)	0,829	0,839	0,43	0,752	0,52	0,757	0,43	0,038
P(NaCl)	0,92	0,249	0,879	0,545	0,683	0,832	0,717	0,885
d3	26,4 \pm 13,5	25,7 \pm 13,4	22,9 \pm 15,2	23,6 \pm 14,4	17,1 \pm 9,51	17,9 \pm 13,2	17,9 \pm 8,09	17,1 \pm 9,51
P(Kontr)	0,41	0,181	0,106	0,292	0,116	0,082	0,634	0,167
P(NaCl)	0,564	0,66	0,374	0,945	0,497	0,592	0,142	0,979
d7	25,0 \pm 6,45	24,3 \pm 8,38	22,9 \pm 11,5	20,7 \pm 11,3	11,4 \pm 8,02	14,3 \pm 16,2	8,57 \pm 8,52	7,86 \pm 11,1
P(Kontr)	0,413	0,063	0,032	0,065	0,024	0,144	0,151	0,979
P(NaCl)	0,74	0,882	0,383	0,314	0,213	0,402	0,291	0,233
d21	17,0 \pm 11,5	19,0 \pm 15,6	14,0 \pm 12,9	16,0 \pm 13,4	10,0 \pm 8,66	12,0 \pm 6,71	5,0 \pm 5,0	-1,0 \pm 4,18
P(Kontr)	0,26	0,207	0,019	0,049	0,043	0,034	0,059	0,182
P(NaCl)	0,621	0,944	0,123	0,318	0,195	0,686	0,448	0,08

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe; $p_{(NaCl)}$ = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

DPOAE

Bei der Dexamethason-Gruppe schwanken auf der **Pumpenseite** die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenzabhängig zwischen 1,0 dB (MIN) bei 16 kHz und 34,4 dB (MAX) bei 2 kHz. Diese Werte sind zumeist denen der untherapierten BB – Kontrolle sehr ähnlich. Signifikante Unterschiede zur untherapierten BB-Kontrollgruppe oder zur NaCl-Gruppe sind nicht zu erkennen (**Tab. 42, Abb. 35**).

Tab. 42: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Dexamethason (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	25,0 ±7,04	22,8 ±4,15	24,2 ±7,47	26,2 ±7,36	30,2 ±7,57	25,0 ±4,65	22,4 ±7,86	26,0 ±5,22
n.a./k.E.	1/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	0/0
n	5	5	6	6	6	6	5	6
d21	14,6 ±11,9	34,4 ±11,8	25,0 ±12,0	18,2 ±11,7	16,4 ±13,1	21,0 ±13,0	27,4 ±18,3	1,00 ±9,19
n.a./k.E.	1/1	1/4	0/0	0/0	1/0	1/2	1/3	1/0
n	5	5	6	6	5	5	5	5
P(Kontr)	0,102	0,435	0,573	1	0,647	0,622	0,16	0,6
P(NaCl)	0,675	0,139	0,619	1	0,97	0,548	0,135	0,227

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; p_(Kontr) = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe; p_(NaCl) = Signifikanz zur NaCl-Gruppe.

Bei der Dexamethason-Gruppe schwanken auf der **Gegenseite** die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenzabhängig zwischen -1,67 dB bei 16 kHz (MIN) und 15,2 dB bei 2 kHz (MAX). Diese Werte der Hörschwellenabwanderung sind deutlich geringer als die in der untherapierten BB – Kontrollgruppe, was sich auch durch signifikante Verbesserungen bei 6 kHz (p = 0,027) und 8 kHz (p = 0,007) und im Vergleich zur NaCl-Gruppe bei 6 kHz (p = 0,038) ausdrückt (**Tab. 43, Abb. 36**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 43: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Dexamethason (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	27,8 ±8,93	25,7 ±12,6	21,5 ±4,97	24,5 ±6,50	25,2 ±5,88	25,3 ±4,68	17,5 ±5,09	25,5 ±5,96
n.a./k.E.	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	5	6	6	6	6	6	6	6
d21	10,3 ±23,1	15,2 ±9,50	12,7 ±9,67	7,33 ±11,4	4,33 ±8,24	2,00 ±8,39	5,50 ±9,22	-1,67 ±3,78
n.a./k.E.	3/1	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	3	6	6	6	6	6	6	6
P(Kontr)	0,2	0,192	0,267	0,338	0,027	0,007	0,433	0,052
P(NaCl)	0,8	0,344	0,167	0,089	0,038	0,05	1	0,31

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe; $p_{(NaCl)}$ = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Zytocochleogramme

Als untherapierte BB-Kontrollgruppe werden dieselben Werte aus DEINGRUBER (2004) herangezogen wie für die NaCl-Gruppe.

Auf der **Pumpenseite** der Dexamethason-Gruppe beträgt der Gesamtverlust der OHZ 15,39 % (±8,09), der der IHZ 0,64 % (± 0,55).

Auf der **Gegenseite** der Dexamethason-Gruppe beträgt der Gesamtverlust der OHZ 5,46 % (± 6,06), der der IHZ 0,65 % (± 0,71).

Signifikante Unterschiede im Vergleich zur untherapierten BB-Kontrollgruppe oder aber der NaCl-Gruppe sind nicht zu erkennen (**Tab. 44, Abb. 37, 38**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 44: Durchschnittliche Haarzellverluste der Dexamethason-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

Frequenzbereich [kHz]			>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4
Gruppe	n	Segment	1	2	3	4	5	6	7	8
Dexamethason	6	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,44 ± 0,60	0,43 ± 0,62	2,94 ± 5,11	10,8 ± 11,6	17,2 ± 19,1	17,2 ± 29,0	5,08 ± 5,01
	6	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,43 ± 0,34	1,05 ± 1,41	5,90 ± 8,51	24,5 ± 35,1	39,6 ± 34,8	66,2 ± 31,9	18,6 ± 12,8
	6	OHZ III	0,25 ± 0,62	0,78 ± 0,58	1,38 ± 0,91	6,07 ± 8,57	42,0 ± 39,7	67,6 ± 29,3	78,9 ± 26,8	14,6 ± 27,0
	6	OHZ I-III	0,08 ± 0,21	0,57 ± 0,26	0,86 ± 0,71	4,93 ± 7,14	22,3 ± 26,5	39,8 ± 26,2	53,9 ± 24,6	16,4 ± 12,6
	6	p(Kontr)	0,656	0,005	0,529	0,224	0,59	0,971	0,407	0,566
	6	p(NaCl)	1	0,102	0,563	0,9	0,18	0,699	0,18	0,905
	6	IHZ	0,00 ± 0,00	0,25 ± 0,38	0,08 ± 0,12	0,44 ± 0,84	0,74 ± 0,87	0,93 ± 1,68	1,77 ± 2,26	1,40 ± 1,47
	6	p(Kontr)	1	0,266	1	0,511	0,738	0,292	0,843	0,18
	6	p(NaCl)	1	0,182	0,697	0,848	0,182	0,589	0,47	0,124
Gegenseite	3	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,08 ± 0,18	1,81 ± 3,77	3,70 ± 4,46	3,89 ± 3,70	3,52 ± 0,66	6,51 ± 13,8
	3	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,22	1,72 ± 2,42	3,29 ± 1,39	4,38 ± 6,45	31,0 ± 9,85	55,4 ± 6,00	18,8 ± 22,5
	3	OHZ III	0,00 ± 0,00	0,45 ± 0,88	0,49 ± 0,56	6,24 ± 5,50	15,3 ± 24,8	50,9 ± 13,9	46,1 ± 23,8	8,11 ± 13,2
	3	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	0,18 ± 0,25	0,24 ± 0,34	3,51 ± 2,83	5,60 ± 7,32	25,2 ± 21,8	28,8 ± 25,9	9,04 ± 14,1
	3	p(Kontr)	0,876	0,485	0,412	0,105	0,634	0,641	1	0,933
	3	p(NaCl)	1	0,857	0,543	0,057	0,4	0,133	1	1
	3	IHZ	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,16	0,26 ± 0,52	1,18 ± 1,69	0,60 ± 1,04	1,36 ± 1,48	0,33 ± 0,58
	3	p(Kontr)	1	1	0,517	0,812	0,533	0,752	0,458	1
	3	p(NaCl)	1	0,429	0,371	0,714	0,086	1	0,8	0,5

Dexamethason = Pumpenseite; Gegenseite = nicht operierte Seite; 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_(Kontr) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur untherapierten Kontrollgruppe; p_(NaCl) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur NaCl-Gruppe.

Fludrocortison (Breitbandrauschen)

f-BERA

Bei der Fludrocortison-Gruppe schwanken die Werte auf der **Pumpenseite** zwischen 7,5 dB (MIN) am Tag 21 bei 16 kHz und 37,5 dB (MAX) am Tag 3 bei 3 kHz. Insgesamt zeigen sich am Tag 1, 3 und 7 im mittleren Frequenzbereich Gehörverbesserungen im Vergleich zur untherapierten BB – Kontrolle.

Signifikante Unterschiede lassen sich nur am Tag 1 darstellen: Im Vergleich zur untherapierten Kontrollgruppe eine Verbesserung der Hörschwelle bei 4 kHz ($p = 0,022$) und 6 kHz ($p = 0,034$) und im Vergleich zur NaCl-Gruppe ebenfalls eine Verbesserung bei 6 kHz ($p = 0,005$), 8 kHz ($p = 0,003$) und 12 kHz ($p = 0,012$) (**Tab. 45, Abb. 27, 28, 29, 30**).

Tab. 45: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Fludrocortison (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	32,5 ±2,7	29,2 ±3,8	25,8 ±3,8	24,2 ±3,8	10,0 ±3,2	19,2 ±3,8	25,0 ±3,2	10,8 ±7,4
d1	31,7 ±6,83	30,0 ±8,37	34,2 ±5,85	26,7 ±6,83	16,7 ±8,76	19,2 ±10,7	21,7 ±7,53	26,67 ±15,4
P(Kontr)	0,385	0,101	0,61	0,022	0,034	0,095	0,143	0,643
P(NaCl)	0,171	0,188	0,834	0,123	0,005	0,003	0,012	0,222
d3	34,2 ±10,7	33,3 ±9,83	37,5 ±6,89	35,0 ±10,5	24,2 ±11,1	27,5 ±13,3	21,7 ±7,53	20,0 ±11,8
P(Kontr)	0,416	0,982	0,192	0,357	0,559	0,532	0,113	0,062
P(NaCl)	0,842	0,994	0,214	0,557	0,986	0,869	0,515	0,976
d7	25,0 ±11	28,3 ±12,5	27,5 ±8,8	22,5 ±11,3	15,0 ±16,1	15,0 ±14,8	12,5 ±8,8	15,0 ±18,7
P(Kontr)	0,503	0,354	0,264	0,11	0,57	0,205	0,899	0,151
P(NaCl)	0,485	0,604	0,36	0,376	0,427	0,284	0,994	0,976
d21	28,3 ±16,3	29,2 ±17,7	24,2 ±25,2	26,7 ±18,1	16,7 ±20,4	17,5 ±22,5	10,8 ±15,3	7,5 ±19,2
P(Kontr)	0,393	0,977	0,316	0,595	0,509	0,362	0,323	0,877
P(NaCl)	0,857	0,775	0,288	0,457	0,084	0,284	0,898	0,797

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe; $p_{(NaCl)}$ = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Auf der **Gegenseite** bewegen sich die Werte der Fludrocortison-Gruppe zwischen einem Minimum von 1,67 dB am Tag 7 und 21 bei 16 kHz und einem Maximum von 29,2 dB am Tag 1 bei 2 kHz und lassen von Tag 1 bis 21 geringere Hörschwellenabwanderungen als die untherapierte BB – Kontrolle erkennen.

Diese drücken sich auch durch signifikante Verbesserungen im Vergleich zur untherapierten BB-Kontrollgruppe im Verlauf der 21 Tage in diversen Frequenzen aus: am Tag 1 bei 1,5 kHz ($p = 0,0001$), 2 kHz ($p = 0,014$) und 12 kHz ($p = 0,002$), am Tag 3 bei 1,5 kHz ($p = 0,04$) und 12 kHz ($p = 0,006$), am Tag 7 bei 1,5 kHz ($p = 0,002$), 2 kHz ($p = 0,003$) und 12 kHz ($p = 0,01$) und am Tag 21 bei 4 kHz ($p = 0,039$) und 12 kHz ($p = 0,02$).

Ebenfalls als Verbesserung stellen sich die signifikanten Unterschiede im Vergleich zur NaCl-Gruppe heraus: am Tag 1 bei 6 kHz ($p = 0,022$), 8 kHz ($p = 0,026$), 12 kHz ($p = 0,017$) und 16 kHz ($p = 0,005$) und am Tag 7 bei 16 kHz ($p = 0,012$) (**Tab. 46, Abb. 31, 32, 33, 34**).

Tab. 46: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Fludrocortison (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	36,7 \pm 5,2	31,7 \pm 4,1	27,5 \pm 5,2	28,3 \pm 6,8	9,2 \pm 4,9	19,2 \pm 5,8	26,7 \pm 4,1	12,5 \pm 8,2
d1	21,7 \pm 6,06	25,8 \pm 9,70	29,2 \pm 13,9	25,0 \pm 12,2	21,7 \pm 2,58	20,0 \pm 6,32	15,0 \pm 5,48	18,3 \pm 7,53
P(Kontr)	0,0001	0,014	0,226	0,083	0,142	0,07	0,002	0,128
P(NaCl)	0,166	0,56	0,864	0,339	0,022	0,026	0,017	0,005
d3	17,5 \pm 10,8	23,3 \pm 11,7	27,5 \pm 12,9	25,8 \pm 13,9	18,3 \pm 12,5	12,5 \pm 12,1	9,17 \pm 3,76	11,7 \pm 10,8
P(Kontr)	0,04	0,055	0,503	0,469	0,715	0,071	0,006	0,749
P(NaCl)	0,516	0,862	0,642	0,727	0,874	0,377	0,498	0,464
d7	12,5 \pm 9,35	16,7 \pm 8,76	23,3 \pm 11,7	21,7 \pm 13,7	13,3 \pm 13,3	11,7 \pm 10,8	4,17 \pm 6,65	1,67 \pm 6,06
P(Kontr)	0,002	0,003	0,061	0,241	0,156	0,054	0,01	0,19
P(NaCl)	0,076	0,277	0,556	0,552	0,376	0,291	0,066	0,012
d21	15,8 \pm 11,1	20,0 \pm 12,6	27,5 \pm 11,3	21,7 \pm 11,3	14,2 \pm 13,2	10,0 \pm 14,5	3,33 \pm 5,16	1,67 \pm 5,16
P(Kontr)	0,066	0,115	0,323	0,039	0,192	0,069	0,02	0,477
P(NaCl)	0,165	0,736	1	0,974	0,455	0,567	0,675	0,273

d1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe; $p_{(NaCl)}$ = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

DPOAE

Auf der **Pumpenseite** der Fludrocortison-Gruppe schwanken die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenzabhängig zwischen einem Minimalwert von 11,2 dB und dem Maximalwert von 17,5 dB.

Signifikante Unterschiede sind weder im Vergleich zur untherapierten BB-Kontrollgruppe noch im Vergleich zur NaCl-Gruppe zu erkennen (**Tab. 47, Abb. 35**).

Tab. 47: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Fludrocortison (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	±	40,3 ±5,91	27,7 ±3,27	28,0 ±4,82	31,5 ±4,55	28,2 ±4,96	22,0 ±3,03	29,0 ±6,45
n.a./k.E.	6/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	0	4	6	6	6	6	6	6
d21		12,3 ±10,2	17,5 ±16,2	15,7 ±15,8	14,6 ±19,6	13,0 ±12,9	16,0 ±26,4	11,2 ±22,0
n.a./k.E.	6/0	2/2	0/0	0/0	1/0	1/1	2/1	0/2
n	0	4	6	6	5	5	4	6
P(Kontr)		0,069	1	0,729	0,913	0,374	1	0,66
P(NaCl)		0,019	0,29	0,628	0,829	0,452	1	0,905

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; p_(Kontr) = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe; p_(NaCl) = Signifikanz zur NaCl-Gruppe.

Auf der **Gegenseite** der Fludrocortison-Gruppe schwanken die Werte der Hörschwellenabwanderung zwischen -7,40 dB (MIN) und 5,50 dB (MAX). Diese Werte weisen durchgängig deutlich geringere Hörschwellenabwanderungen aus als die untherapierte BB – Kontrolle.

Diese Beobachtung kann durch signifikante Gehörverbesserungen im Vergleich zur untherapierten BB-Kontrollgruppe bei 3 kHz (p = 0,004), 6 kHz (p = 0,009), 12 kHz (p = 0,001) und 16 kHz (p = 0,018) bestätigt werden. Auch im Vergleich zur NaCl-Gruppe lassen sich signifikante Verbesserungen erkennen: bei 3 kHz (p = 0,009), 6 kHz (p = 0,016) und 12 kHz (p = 0,002) (**Tab. 48, Abb. 36**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 48: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Fludrocortison (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	±	35,8 ±6,85	30,3 ±8,02	30,0 ±7,24	36,2 ±2,39	31,5 ±5,32	24,5 ±2,07	28,8 ±8,61
n.a./k.E.	6/0	2/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	1/0
n	0	4	6	6	5	6	6	5
d21	±	5,25 ±21,8	3,67 ±10,7	5,50 ±13,7	-1,80 ±8,53	3,17 ±17,6	-6,00 ±3,58	-7,40 ±8,29
n.a./k.E.	6/0	2/1	0/0	0/0	1/0	0/1	0/0	0/0
n	0	4	6	6	5	6	6	6
P(Kontr)		0,109	0,004	0,151	0,009	0,108	0,001	0,018
P(NaCl)		0,373	0,009	0,074	0,016	0,18	0,002	0,071

d21 = 21. Tag nach Beschallung mit Breitbandrauschen; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; n.a. = Anzahl der Ohren bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; p_(Kontr) = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe; p_(NaCl) = Signifikanz zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Zytocochleogramme

Als untherapierte BB-Kontrollgruppe werden aus DEINGRUBER (2004) dieselben Daten entnommen, wie bei der NaCl-Gruppe (s.o.).

Der durchschnittliche Gesamtverlust der Zilien beträgt auf der **Pumpenseite** bei den OHZ 7,28 % (± 2,7), bei den IHZ 0,64 % (± 0,40), auf der **Gegenseite** bei den OHZ 10,86 % (± 5,69), bei den IHZ 0,31 % (± 0,25).

Es lässt sich nur ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur NaCl-Gruppe im Bereich von 1,5-3 kHz der OHZ darstellen (**Tab. 49, Abb. 37, 38**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 49: Durchschnittliche Haarzellverluste der Fludrocortison-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen

Frequenzbereich [kHz]			>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4
Gruppe	n	Segment	1	2	3	4	5	6	7	8
Fludrocortison	6	OHZ I	0,85 ± 2,29	0,00 ± 0,00	0,19 ± 0,22	0,30 ± 0,34	8,88 ± 12,3	12,7 ± 22,2	3,22 ± 2,12	0,70 ± 1,58
	6	OHZ II	0,43 ± 1,15	0,04 ± 0,12	0,78 ± 0,35	2,48 ± 4,74	17,2 ± 19,6	10,4 ± 13,9	19,3 ± 25,5	6,57 ± 6,93
	6	OHZ III	0,00 ± 0,00	0,16 ± 0,24	0,52 ± 0,25	0,98 ± 4,76	27,2 ± 19,5	33,6 ± 29,7	30,8 ± 37,5	8,59 ± 1,87
	6	OHZ I-III	0,51 ± 1,15	0,05 ± 0,12	0,57 ± 0,22	2,17 ± 3,23	18,1 ± 16,3	20,7 ± 15,4	25,2 ± 18,2	5,44 ± 3,16
	6	P _(Kontr)	1	0,039	1	0,484	0,914	0,407	1	0,521
	6	P _(NaCl)	1	0,015	0,937	0,818	0,937	1	0,485	0,171
	6	IHZ	0,11 ± 0,27	0,00 ± 0,00	0,53 ± 1,08	0,00 ± 0,00	1,96 ± 2,65	1,46 ± 2,38	1,12 ± 1,21	0,65 ± 1,01
	6	P _(Kontr)	0,273	0,584	0,505	0,336	0,794	0,688	0,731	1
	6	P _(NaCl)	1	1	0,848	0,455	0,182	0,394	0,567	0,667
Gegenseite	4	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,08 ± 0,16	0,80 ± 0,66	1,97 ± 0,52	10,9 ± 5,89	10,4 ± 4,69	4,63 ± 5,00	2,06 ± 2,68
	4	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,62 ± 0,57	0,49 ± 0,36	2,58 ± 1,61	24,5 ± 24,4	44,1 ± 34,3	39,8 ± 28,0	10,7 ± 8,10
	4	OHZ III	0,54 ± 1,09	0,57 ± 0,52	0,44 ± 0,51	4,07 ± 1,23	51,1 ± 27,2	74,7 ± 38,2	51,6 ± 41,9	12,0 ± 8,64
	4	OHZ I-III	0,18 ± 0,36	0,32 ± 0,32	0,58 ± 0,29	2,96 ± 0,38	28,5 ± 14,0	43,2 ± 22,9	33,7 ± 26,7	8,39 ± 5,42
	4	P _(Kontr)	0,884	0,075	0,879	0,606	0,064	0,385	0,249	0,871
	4	P _(NaCl)	1	1	0,429	0,2	0,029	0,343	0,229	1
	4	IHZ	0,00 ± 0,00	0,21 ± 0,37	0,27 ± 0,47	0,18 ± 0,32	0,67 ± 0,75	0,45 ± 0,78	0,48 ± 0,83	0,36 ± 0,62
	4	P _(Kontr)	1	1	0,812	0,718	0,964	0,097	0,417	0,63
	4	P _(NaCl)	1	0,714	1	1	0,143	0,714	0,4	0,257

Fludrocortison = Pumpenseite; Gegenseite = nicht operierte Seite; 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_(Kontr) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur untherapierten Kontrollgruppe; p_(NaCl) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Nachfolgend sind obige Ergebnisse graphisch dargestellt. Untherapierte Kontrolle steht hierbei für die untherapierte Kontrollgruppe, NaCl für die Gruppe mit NaCl-Lösung, Dexa für die Gruppe mit Dexamethason-Lösung und Fludro für die Gruppe mit Fludrocortison. Signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * markiert.

f-BERA:

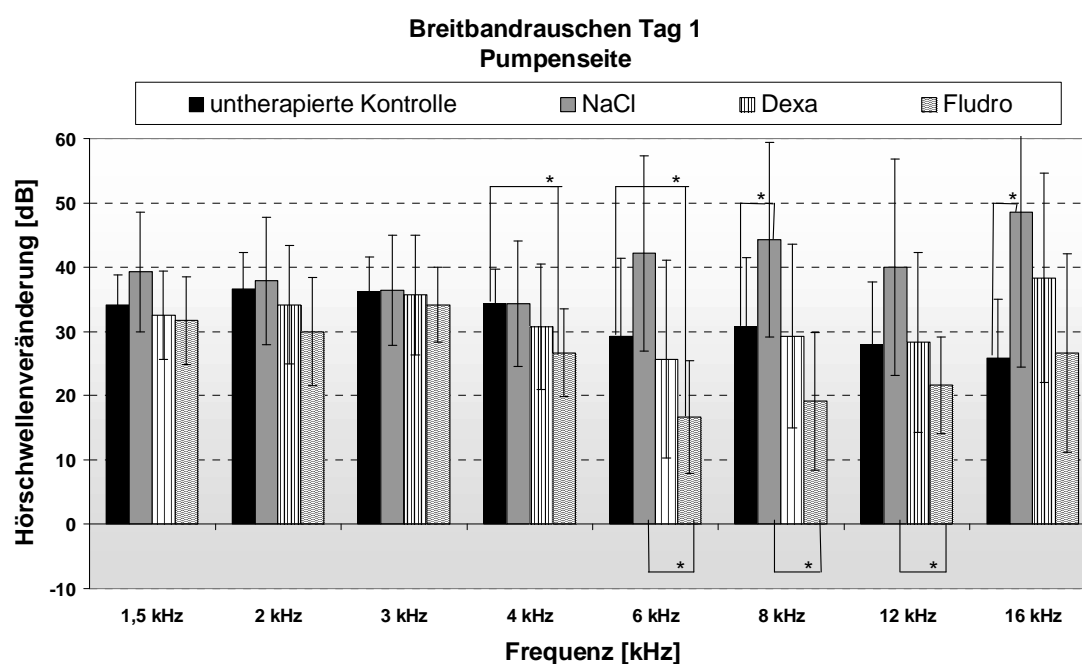


Abb. 27: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 1 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

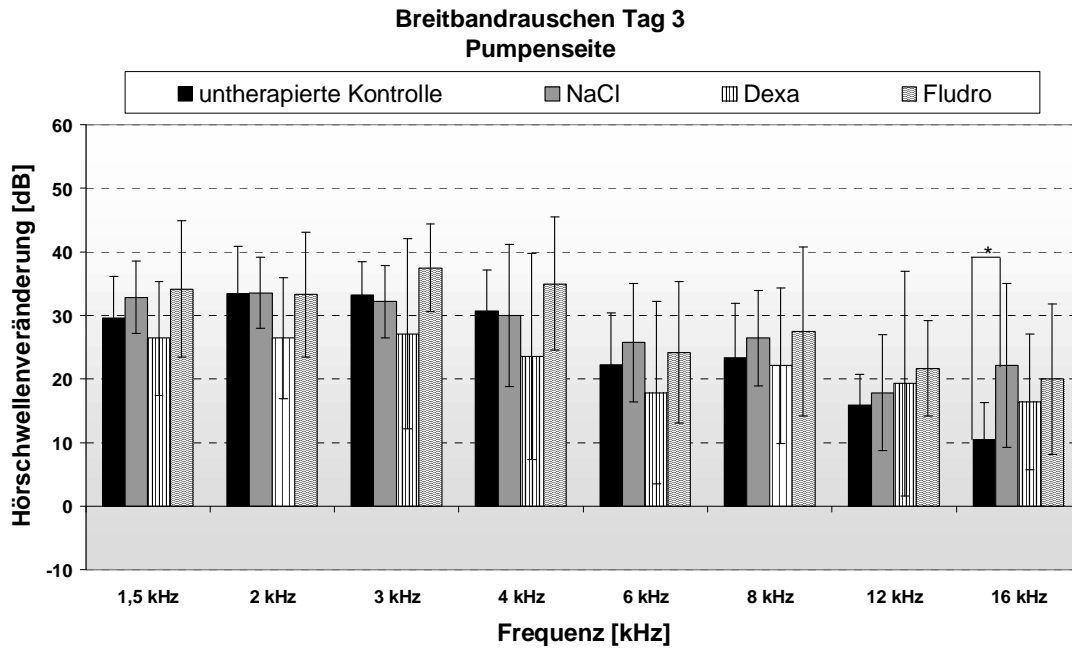


Abb. 28: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 3 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

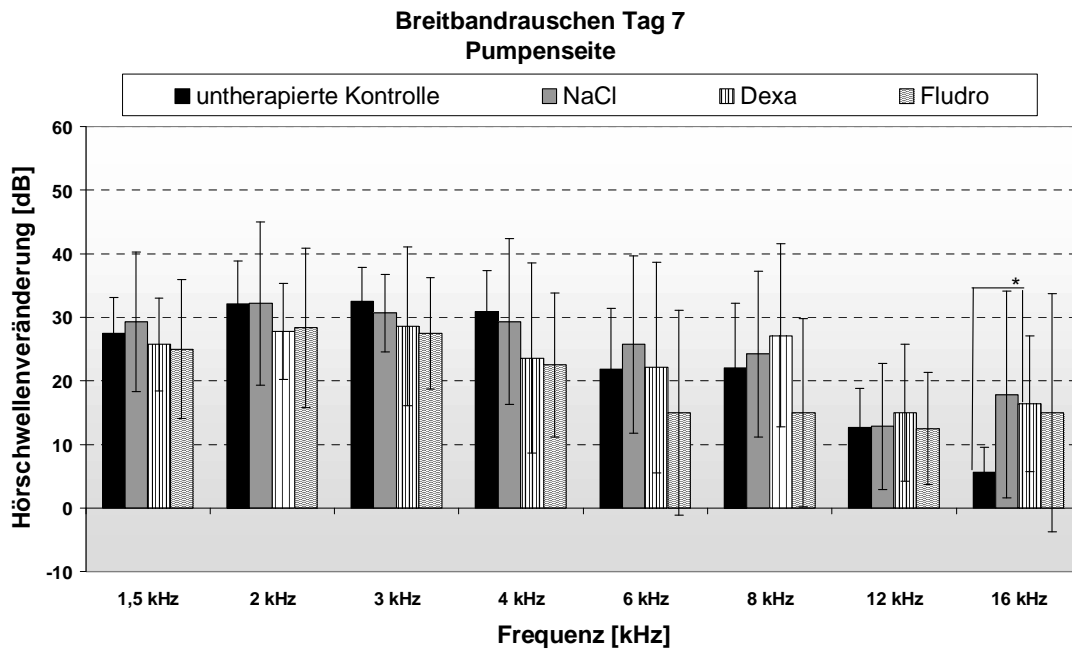


Abb. 29: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 7 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

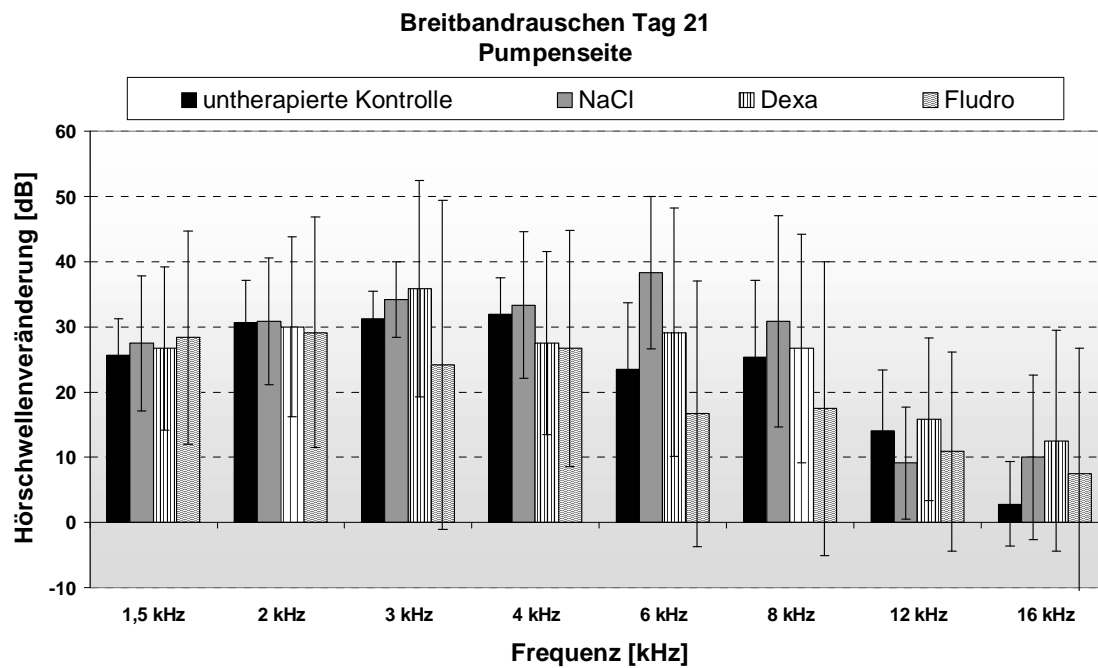


Abb. 30: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

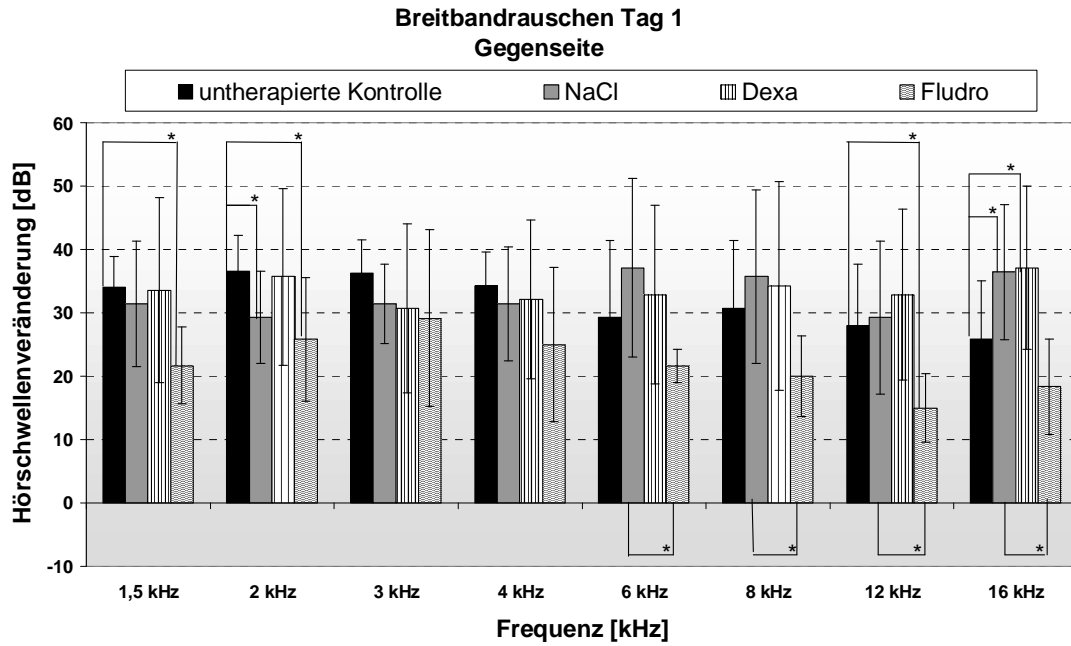


Abb. 31: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 1 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

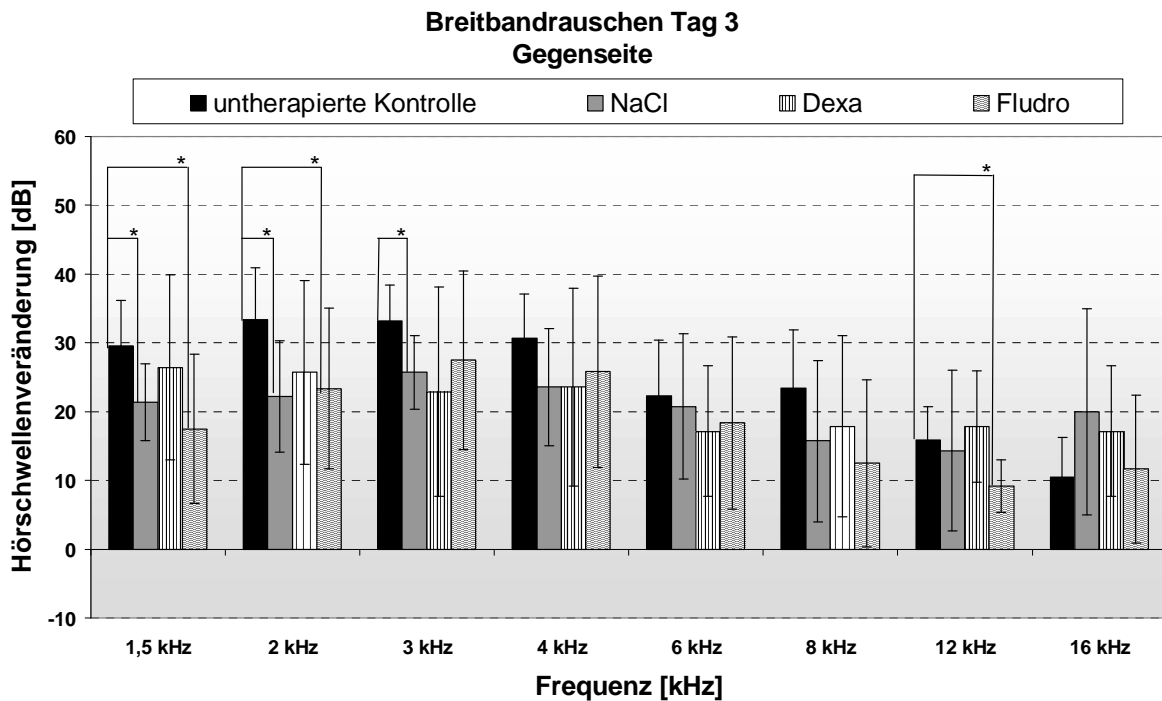


Abb. 32: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 3 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

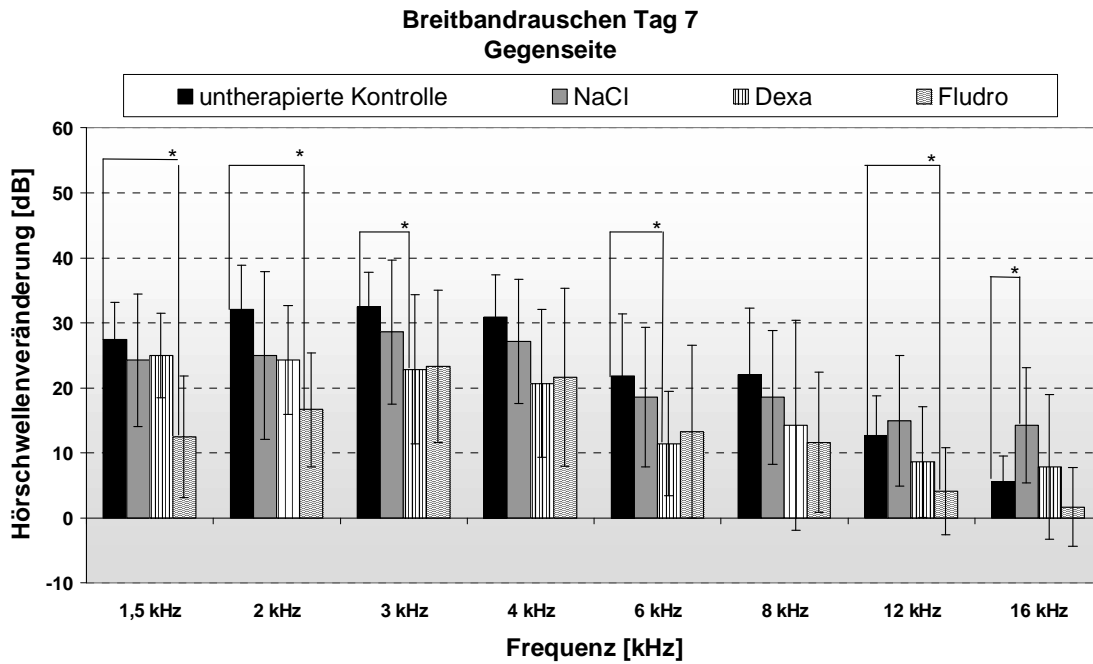


Abb. 33: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 7 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

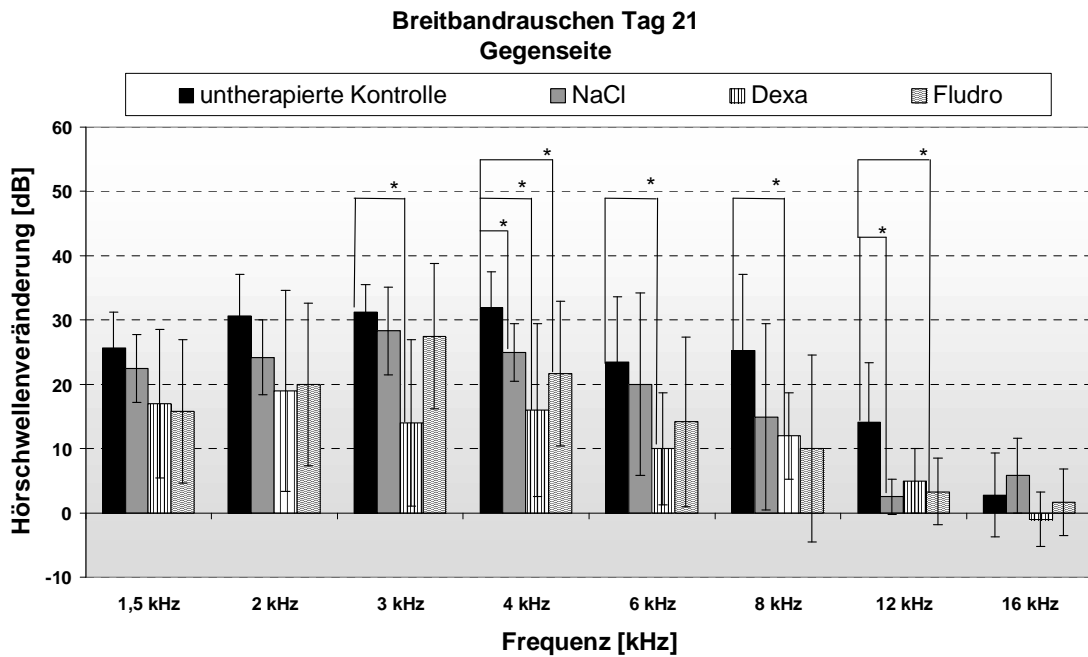


Abb. 34: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

DPOAE:

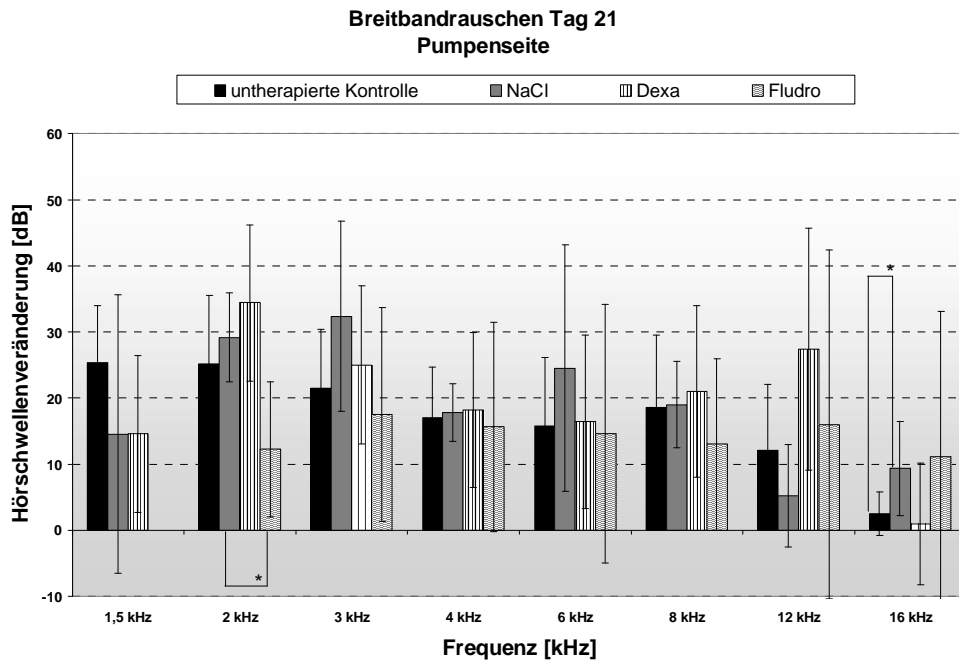


Abb. 35: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

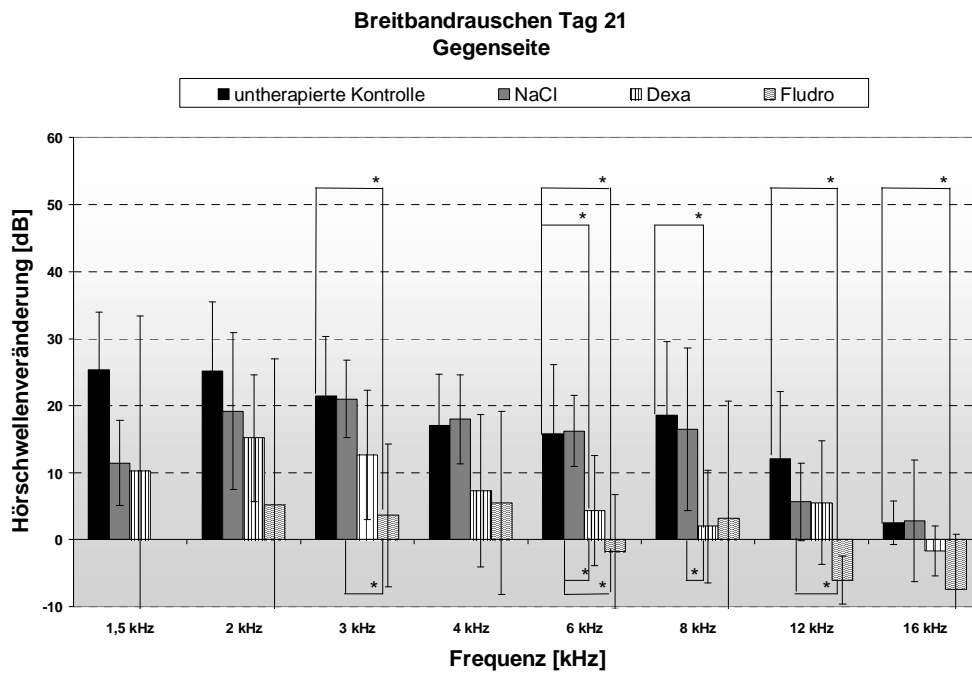


Abb. 36: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

Zytocochleogramme:

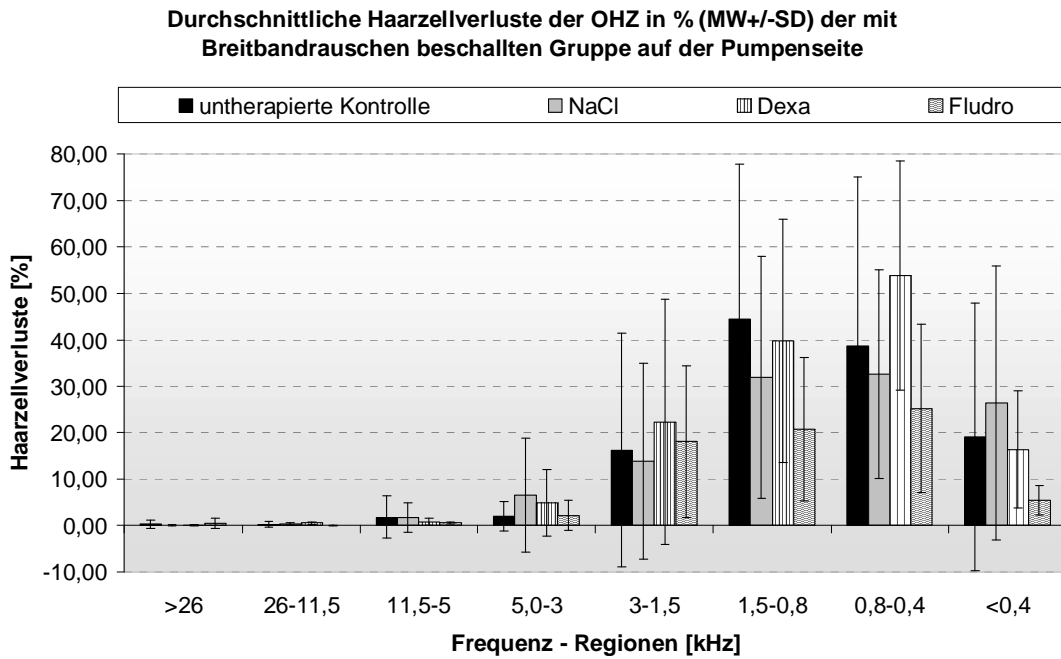


Abb. 37: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

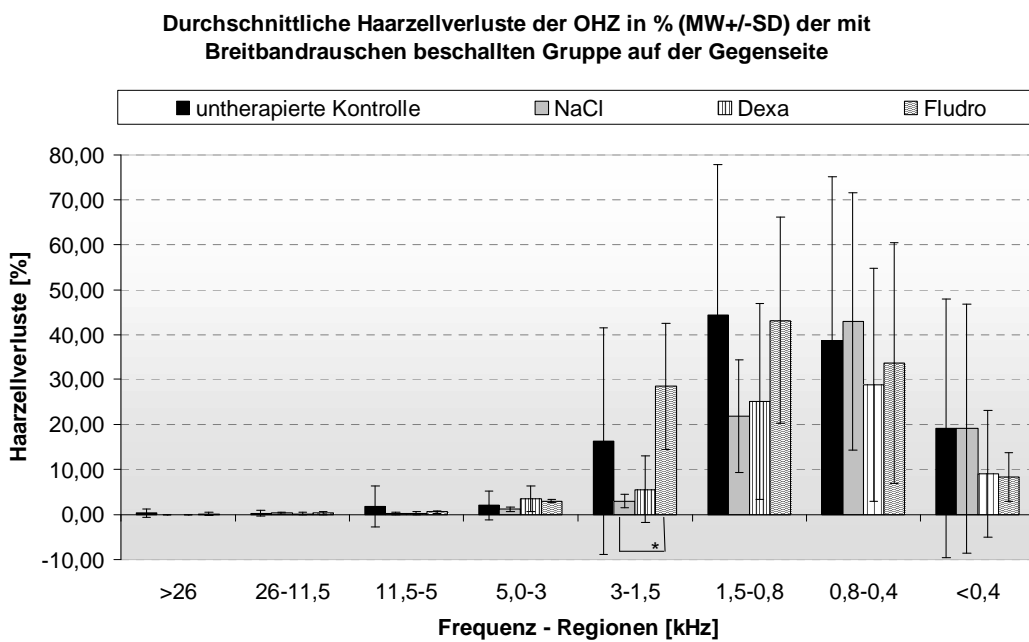


Abb. 38: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

3.3.2.3 Rockmusik

Die Tiere werden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 2,5 Stunden mit Rockmusik bei einem Mittelungspegel von 106 dB beschallt. Direkt nach der 2. Beschallung wird einseitig eine Pumpe mit NaCl-Lösung, Dexamethason oder Fludrocortison implantiert.

Untherapierte Musik-Kontrollgruppe

Als **untherapierte Musik-Kontrollgruppe** werden in einer separaten Tiergruppe folgende Hörschwellenabwanderungen ermittelt (**Tabb. 50, 51, 52**):

f-BERA

Die größten Abwanderungen finden sich am Tag 3 mit 35,2 dB bei 6 kHz, die geringsten am Tag 7 mit 4,0 dB bei 16 kHz. Die größten Hörschwellenabwanderungen konzentrieren sich auf den Bereich von 2-8 kHz.

Tab. 50: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppe in dB (MW ± SD) von n = 18 Ohren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	18,8 ±10,5	25,6 ±8,61	32,5 ±8,38	29,4 ±5,14	31,4 ±11,7	29,4 ±10,9	16,3 ±12,0	5,63 ±20,5
d3	20,0 ±7,91	21,7 ±9,5	28,3 ±8,46	25,0 ±6,35	35,2 ±15,0	23,3 ±11,5	15,8 ±7,82	5,0 ±7,55
d7	10,0 ±10,2	18,0 ±10,4	25,0 ±6,91	24,0 ±8,29	30,2 ±11,3	28,0 ±12,3	16,0 ±13,6	4,0 ±16,3
d21	17,1 ±3,78	21,8 ±6,68	26,4 ±9,08	25,4 ±6,92	25,8 ±12,9	25,7 ±14,7	18,6 ±12,8	6,79 ±16,5

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Musik.

DPOAE

Die Hörschwellenabwanderungen schwanken frequenzabhängig zwischen 7,64 dB (MIN) bei 16 kHz und 21,2 dB (MAX) bei 8 kHz.

Tab. 51: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppe in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	28,1 ±9,61	33,4 ±6,51	27,7 ±7,73	31,3 ±6,85	36,7 ±6,51	31,2 ±5,08	20,8 ±5,00	20,9 ±2,87
n.a./k.E.	4/0	0/0	0/0	0/0	1/0	2/0	0/0	0/0
n	10	14	14	14	13	12	14	14
d21	9,00 ±7,81	11,4 ±9,58	15,9 ±8,29	18,43 ±11,0	19,7 ±11,6	21,2 ±11,6	20,5 ±20,9	7,64 ±11,2
n.a./k.E.	4/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/0	1/0	0/0
n	10	14	14	14	14	13	13	14

Tag 21 = 21. Tag nach Beschallung mit Musik; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren.

Zytocochleogramme

Als untherapierte Musik-Kontrollgruppe werden in einer separaten Tiergruppe folgende durchschnittliche Haarzellverluste ermittelt:

Der Gesamtverlust beträgt hierbei bei den OHZ 3,79 % (± 1,94), bei den IHZ 0,16 % (± 0,11)

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 52: Durchschnittliche Haarzellverluste der untherapierten Kontrollgruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

Frequenzbereich [kHz]		>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4	
Gruppe	n									
Kontrolle	14	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,23 ± 0,37	0,54 ± 0,62	0,98 ± 1,15	1,83 ± 1,48	2,09 ± 1,79	3,01 ± 11,9	0,78 ± 1,64
	14	OHZ II	0,26 ± 0,90	0,70 ± 0,93	2,03 ± 5,14	0,80 ± 0,78	2,08 ± 2,11	6,75 ± 9,57	10,1 ± 16,1	4,07 ± 3,14
	14	OHZ III	0,06 ± 0,14	0,53 ± 0,79	2,09 ± 5,17	1,18 ± 1,04	6,79 ± 5,27	23,8 ± 23,8	24,8 ± 19,3	8,86 ± 4,40
	14	OHZ I-III	0,11 ± 0,29	0,49 ± 0,52	1,55 ± 3,29	0,99 ± 0,73	3,57 ± 2,06	10,9 ± 10,8	12,7 ± 11,8	4,57 ± 2,38
	14	IHZ	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,22	0,10 ± 0,23	0,07 ± 0,16	0,22 ± 0,34	0,26 ± 0,30	0,24 ± 0,76	0,25 ± 0,41

Kontrolle = untherapierte Kontrollgruppe; 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;

NaCl-Lösung (Rockmusik)

f-BERA

Auf der **Pumpenseite** der NaCl-Gruppe schwanken die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenz- und messtagabhängig zwischen einem Minimum von 5,8 dB am Tag 1 bei 16 kHz und einem Maximum von 39,0 dB am Tag 3 bei 2 kHz. Im Allgemeinen weist diese Gruppe ab dem Tag 3 zumeist größere Hörschwellenabwanderungen auf als die untherapierte Musik-Kontrollgruppe signifikante Unterschiede im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe zeigen sich nicht (**Tab. 53, Abb. 39, 40, 41, 43**).

Aufgrund einer technischen Störung werden am Tag 3 auf der Pumpenseite nur 5 Tiere gemessen.

Tab. 53: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der NaCl-Gruppe (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) von n = 6 Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	30,0 ±4,47	27,5 ±5,24	25,0 ±3,16	25,8 ±3,76	6,67 ±2,58	15,8 ±5,85	25,0 ±4,47	6,67 ±2,58
d1	21,7 ±10,3	25,0 ±10,0	28,3 ±7,53	30,0 ±8,37	27,5 ±8,80	34,2 ±12,8	16,7 ±9,83	5,80 ±3,76
P(Kontr)	0,623	0,608	0,432	0,934	0,691	0,257	0,711	0,892
d3	35,0 ±14,1	39,0 ±13,9	42,0 ±16,8	35,0 ±14,6	36,0 ±21,0	38,0 ±19,2	27,0 ±27,1	19,0 ±25,8
P(Kontr)	0,206	0,175	0,23	0,087	0,794	0,27	1	0,706
d7	25,0 ±3,16	24,2 ±7,36	30,0 ±8,94	24,2 ±12,4	25,8 ±15,9	30,8 ±20,4	16,7 ±12,9	7,50 ±9,35
P(Kontr)	0,975	0,579	0,982	0,365	0,595	0,775	0,412	0,775
d21	23,3 ±7,53	27,5 ±8,22	34,2 ±12,4	32,5 ±14,1	35,8 ±18,6	35,8 ±23,3	16,7 ±10,8	9,20 ±11,6
P(Kontr)	0,127	0,388	0,327	0,321	0,212	0,267	0,969	0,324

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Musik. $p_{(Kontr)}$ = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe

Auf der **Gegenseite** der NaCl-Gruppe bewegen sich die Werte der Hörschwellenabwanderung zwischen 1,7 dB (MIN) am Tag 7 bei 16 kHz und 28,3 dB (MAX) am Tag 21 bei 3 und 8 kHz. Hier zeigen die Werte im Vergleich zur untherapierten Musik – Kontrollgruppe bis zum Tag 7 eher geringere Hörschwellenabwanderungen, am Tag 21 größere.

Es sind keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe zu erkennen (**Tab. 54, Abb. 43, 44, 45, 46**).

Tab. 54: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der NaCl-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) von n = 6 Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	31,7 ±2,58	33,3 ±5,16	29,2 ±3,76	30,0 ±5,48	8,33 ±6,06	17,5 ±4,18	25,0 ±4,47	7,50 ±2,74
d1	22,5 ±10,8	21,7 ±5,16	26,7 ±6,06	25,0 ±4,47	26,7 ±8,16	27,5 ±7,58	12,5 ±8,8	10,8 ±9,70
P(Kontr)	0,983	0,11	0,288	0,203	0,261	0,843	0,188	0,474
d3	21,7 ±12,1	18,3 ±5,16	20,8 ±9,17	19,2 ±7,36	18,3 ±5,16	25,0 ±14,5	12,5 ±8,22	6,70 ±9,83
P(Kontr)	0,876	0,333	0,39	0,31	0,181	0,7	0,262	0,657
d7	20,8 ±8,01	16,7 ±6,83	22,5 ±10,4	20,8 ±8,61	18,3 ±10,8	22,5 ±12,9	9,20 ±6,65	1,70 ±2,58
P(Kontr)	0,459	0,074	0,185	0,123	0,085	0,32	0,055	0,193
d21	22,5 ±9,35	24,2 ±5,85	28,3 ±8,16	27,5 ±6,12	25,0 ±7,75	28,3 ±19,7	10,8 ±11,6	4,20 ±4,92
P(Kontr)	0,066	0,579	0,929	0,436	0,549	1	0,353	0,787

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Musik. $p_{(Kontr)}$ = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe

DPOAE

Auf der **Pumpenseite** der NaCl-Gruppe bewegen sich die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenzabhängig zwischen 10,5 dB (MIN) bei 1,5 kHz und 37,0 dB (MAX) bei 12 kHz. Von 1 kHz - 4 kHz lassen sich im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe höhere Hörschwellenabwanderungen, von 6 bis 16 kHz niedrigere verzeichnen. Bei 2 kHz ($p = 0,004$) und 3 kHz ($p = 0,011$) drückt sich dies durch signifikante Unterschiede im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe aus (**Tab. 55, Abb. 47**).

Tab. 55: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der NaCl-Gruppe (Pumpenseite) von n = 6 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	30,6 ±5,41	32,3 ±4,35	20,3 ±8,78	25,5 ±9,87	29,3 ±4,59	29,2 ±6,74	23,5 ±5,68	23,7 ±5,89
n.a./k.E.	1/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	5	4	6	6	6	6	6	6
d21	10,5 ±0,71	26,8 ±3,50	30,0 ±10,3	19,5 ±9,14	21,8 ±10,4	18,2 ±10,1	37,0 ±6,20	13,7 ±18,3
n.a./k.E.	4/0	2/3	0/0	0/0	0/2	1/0	1/5	0/1
n	2	4	6	6	6	5	5	6
P(Kontr)	0,857	0,004	0,011	0,282	0,731	0,665	0,284	0,684

Tag 21 = 21. Tag nach Beschallung mit Musik; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Auf der **Gegenseite** der NaCl-Gruppe werden aufgrund einer technischen Störung am Tag 21 nur von 5 Tieren die Hörschwellen bestimmt. Dabei schwanken die Werte der Hörschwellenabwanderung zwischen dem Minimalwert von 7,25 dB bei 2 kHz und dem Maximalwert von 24,0 dB bei 1,5 kHz. Auch hier lassen sich im Bereich von 1,5 kHz bis 4 kHz Gehörverschlechterungen, im Bereich von 6 kHz – 16 kHz Gehörverbesserungen im Vergleich zur untherapierten Musik bis Kontrollgruppe erkennen. Signifikante Unterschiede zeichnen sich nicht ab (**Tab. 56, Abb. 58**).

Tab. 56: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der NaCl-Gruppe (Gegenseite) von n = 5 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	29,5 ±10,6	35,8 ±6,95	24,2 ±3,90	31,6 ±5,68	33,0 ±6,68	29,6 ±5,86	23,0 ±5,52	21,2 ±3,27
n.a./k.E.	3/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	2	4	5	5	5	5	5	5
d21	24,0	7,25 ±13,6	19,4 ±11,9	12,8 ±3,70	10,7 ±5,51	16,8 ±12,7	9,00 ±19,1	9,80 ±15,3
n.a./k.E.	4/1	1/0	0/0	0/0	2/0	1/1	1/1	0/0
n	1	4	5	5	4	4	4	5
P(Kontr)	0,333	0,541	0,596	1	0,073	0,882	0,214	0,915

Tag 21 = 21. Tag nach Beschallung mit Musik; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe

Zytocochleogramme

Bei der NaCl-Gruppe beläuft sich auf der **Pumpenseite** der Gesamtverlust der OHZ auf 5,80 % (± 3,66), der der IHZ auf 0,15 % (± 0,17), auf der **Gegenseite** beträgt er bei den OHZ 6,44 % (± 5,53), bei den IHZ 0,05 % (± 0,05) (**Tab. 57, Abb 49, 50**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 57: Durchschnittliche Haarzellverluste der NaCl-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

Frequenzbereich [kHz]		>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4	
Gruppe	n									
NaCl-Lösung	6	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,06 ± 0,10	0,47 ± 0,51	0,37 ± 0,77	1,20 ± 1,49	2,11 ± 2,26	1,19 ± 1,97	0,70 ± 0,90
	6	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,15 ± 0,21	1,12 ± 2,03	1,60 ± 1,67	5,86 ± 5,42	29,0 ± 29,4	12,4 ± 23,8	5,02 ± 4,14
	6	OHZ III	0,00 ± 0,00	0,21 ± 0,19	0,37 ± 0,44	2,79 ± 3,70	25,8 ± 26,5	63,4 ± 33,4	26,4 ± 32,9	9,85 ± 8,55
	6	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,12	0,68 ± 0,79	1,57 ± 1,43	10,6 ± 10,4	30,5 ± 20,6	12,9 ± 19,3	5,52 ± 4,31
	6	p(Kontr)	0,441	0,256	0,732	0,455	0,153	0,015	0,397	0,718
	6	IHZ	0,00 ± 0,00	0,05 ± 0,13	0,07 ± 0,16	0,07 ± 0,18	0,34 ± 0,61	0,60 ± 0,69	0,20 ± 0,31	0,22 ± 0,38
	6	p(Kontr)	1	0,509	0,775	0,887	0,852	0,428	0,871	1
Gegenseite	5	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,05 ± 0,11	0,31 ± 0,35	0,33 ± 0,25	1,48 ± 1,10	1,45 ± 0,49	0,69 ± 0,78	2,08 ± 2,17
	5	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,25 ± 0,36	0,43 ± 0,29	1,94 ± 2,08	1,32 ± 1,07	23,4 ± 16,8	18,2 ± 26,7	23,7 ± 42,8
	5	OHZ III	0,00 ± 0,00	0,26 ± 0,26	0,40 ± 0,40	1,64 ± 2,33	12,5 ± 6,94	58,5 ± 34,0	30,2 ± 37,1	24,0 ± 40,2
	5	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	0,17 ± 0,21	0,34 ± 0,29	1,18 ± 1,17	4,95 ± 3,29	26,4 ± 19,4	15,3 ± 20,0	15,2 ± 26,3
	5	p(Kontr)	0,515	0,508	0,331	0,622	0,044	0,019	0,964	0,823
	5	IHZ	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,03 ± 0,08	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,35 ± 0,45	0,00 ± 0,00	0,12 ± 0,29
	5	p(Kontr)	1	0,257	0,648	0,53	0,257	0,529	0,374	0,631

NaCl = Pumpenseite; Gegenseite = nicht operierte Seite; 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_(Kontr) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur untherapierten Kontrollgruppe.

Dexamethason (Rockmusik)

f-BERA

Bei der Dexamethason-Gruppe bewegen sich auf der **Pumpenseite** die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenz- und messtagabhängig zwischen 9,0 dB (MIN) am Tag 3 bei 16 kHz und 34,0 dB am Tag 21 bei 8 kHz. Insgesamt verhalten sich die Werte ähnlich denen der untherapierten Musik-Kontrollgruppe.

Als einzige signifikante Veränderung der Hörschwellen lässt sich eine Verbesserung am Tag 3 bei 2 kHz ($p = 0,024$) im Vergleich zur NaCl-Gruppe beschreiben (**Tab. 58, Abb. 39, 40, 41, 42**).

Tab. 58: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Dexamethason-Gruppe (Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) von n = 5 Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	32,0 \pm 6,71	31,0 \pm 5,48	25,0 \pm 0,0	27,0 \pm 5,7	10,0 \pm 3,54	19,0 \pm 5,48	24,0 \pm 2,24	11,0 \pm 5,48
d1	27,0 \pm 12,5	25,0 \pm 12,2	31,0 \pm 13,4	29,0 \pm 18,5	23,0 \pm 18,9	29,0 \pm 20,4	17,0 \pm 9,75	14,0 \pm 18,5
P(Kontr)	0,955	0,497	0,85	0,621	0,271	1	0,72	0,579
P(NaCl)	0,567	0,907	1	0,922	0,53	0,574	1	0,669
d3	20,0 \pm 7,07	20,0 \pm 3,54	27,0 \pm 6,71	21,0 \pm 10,2	22,0 \pm 10,4	26,0 \pm 16,0	12,0 \pm 5,7	9,0 \pm 13,9
P(Kontr)	0,865	0,508	1	0,746	0,452	0,841	0,238	0,952
P(NaCl)	0,095	0,024	0,19	0,143	0,381	0,413	0,595	0,5
d7	22,0 \pm 8,37	22,0 \pm 5,7	28,0 \pm 14,4	22,0 \pm 13,5	24,0 \pm 12,9	29,0 \pm 10,8	18,0 \pm 9,08	10,0 \pm 12,2
P(Kontr)	0,861	0,263	0,5	0,326	0,416	0,925	0,594	0,959
P(NaCl)	0,34	0,723	0,567	0,825	0,972	0,762	0,885	0,835
d21	21,0 \pm 14,3	20,0 \pm 15,4	28,0 \pm 17,9	23,0 \pm 20,2	22,0 \pm 19,2	34,0 \pm 17,1	18,0 \pm 16,0	11,0 \pm 13,9
P(Kontr)	0,837	0,803	0,865	0,914	0,803	0,41	0,858	0,505
P(NaCl)	0,751	0,403	0,459	0,498	0,307	0,565	0,963	1

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Musik. $p_{(Kontr)}$ = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe; $p_{(NaCl)}$ = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Auf der **Gegenseite** der Dexamethason-Gruppe zeigt sich frequenz- und messtagabhängig ein Minimalwert der Hörschwellenabwanderung von 1,0 dB am Tag 3 und 7 bei 16 kHz und ein Maximalwert von 32,0 dB am Tag 21 bei 8 kHz. Die Werte der Hörschwellenabwanderung sind vom Tag 1 bis 21 fast durchgängig geringer als die der untherapierten Musik-

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Kontrollgruppe, wobei der therapeutische Effekt im Bereich 1,5 kHz und 2 kHz am geringsten ist. Signifikante Verbesserungen zeigen sich im Vergleich zur untherapierten Kontrollgruppe bei 3 kHz am Tag 1 ($p = 0,033$) und am Tag 21 ($p = 0,039$) (Tab. 59, Abb. 43, 44, 45, 46).

Tab. 59: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Dexamethason-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) von $n = 5$ Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	33,0 \pm 4,47	31,0 \pm 6,52	28,0 \pm 7,58	26,0 \pm 5,48	8,0 \pm 4,47	19,0 \pm 5,48	23,0 \pm 4,47	9,0 \pm 4,18
d1	21,0 \pm 5,48	21,0 \pm 2,24	23,0 \pm 2,74	22,0 \pm 8,37	23,0 \pm 9,75	26,0 \pm 13,4	13,0 \pm 12,5	7,0 \pm 7,58
P(Kontr)	0,223	0,127	0,033	0,129	0,247	0,773	0,227	1
P(NaCl)	0,76	0,955	0,14	0,381	0,571	1	0,831	0,788
d3	15,0 \pm 7,91	19,0 \pm 6,52	21,0 \pm 8,22	16,0 \pm 8,22	18,0 \pm 11,5	23,0 \pm 11,5	9,0 \pm 12,4	1,0 \pm 6,52
P(Kontr)	0,209	0,444	0,397	0,254	0,286	0,619	0,206	0,246
P(NaCl)	0,409	0,879	1	0,643	0,84	0,623	0,387	0,366
d7	16,0 \pm 6,52	16,0 \pm 5,48	21,0 \pm 10,2	18,0 \pm 11,5	20,0 \pm 15,4	26,0 \pm 14,7	8,0 \pm 18,2	1,0 \pm 6,52
P(Kontr)	0,264	0,133	0,179	0,107	0,296	0,499	0,058	0,22
P(NaCl)	0,141	0,682	0,942	0,628	0,829	0,675	0,238	0,784
d21	18,0 \pm 6,71	18,0 \pm 5,7	19,0 \pm 6,52	18,0 \pm 12,0	24,0 \pm 17,5	32,0 \pm 17,2	11,0 \pm 11,4	4,0 \pm 7,42
P(Kontr)	1	0,147	0,039	0,521	0,861	0,371	0,448	0,99
P(NaCl)	0,275	0,152	0,126	0,281	1	0,816	1	1

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Musik. $p_{(Kontr)}$ = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe; $p_{(NaCl)}$ = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

DPOAE

Bei der Dexamethason-Gruppe können auf Grund von Überlagerung durch Artefakte auf der **Pumpenseite** bei 1,5 kHz keine Werte ermittelt werden. In den restlichen Frequenzen bewegen sich die Werte zwischen 11,6 dB (MIN) und 20,6 dB (MAX). Im Bereich 2 kHz bis 4 kHz stellen sich im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrolle höhere Hörschwellenabwanderungen, im Bereich 6 bis 16 kHz niedrigere dar.

Eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur NaCl-Gruppe kann bei 2 kHz ($p = 0,029$) dargestellt werden (Tab. 60, Abb. 47).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 60: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der Dexamethason-Gruppe (Pumpenseite) von n = 5 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis		20,3 ±6,0	22,0 ±8,6	24,0 ±10,1	30,2 ±7,6	27,0 ±6,7	20,6 ±3,4	26,4 ±5,6
n.a./k.E.	5/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	0	3	5	5	5	5	5	5
d21		11,7 ±4,7	19,0 ±10,8	20,6 ±9,7	13,0 ±3,2	17,4 ±7,5	18,0 ±19,1	11,6 ±14,3
n.a./k.E.	5/0	2/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/2	0/1
n	0	3	5	5	5	5	5	5
P(Kontr)		0,739	0,5	0,118	0,067	0,553	0,724	0,915
P(NaCl)		0,029	0,16	0,955	0,119	0,889	0,175	0,97

Tag 21 = 21. Tag nach Beschallung mit Musik; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p_(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe; p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Auch auf der **Gegenseite** der Dexamethason-Gruppe wird die Frequenz 1,5 kHz von Artefakten überlagert und daher von der Berechnung ausgeschlossen. In den restlichen Frequenzen schwanken die Werte zwischen 2,3 dB (MIN) bei 16 kHz und 20,6 dB (MAX) bei 3 kHz. Hier lassen sich mit einer Ausnahme bei 3 kHz und 4 kHz im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe stets geringer Hörschwellenabwanderungen verzeichnen. Signifikante Unterschiede im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe oder der NaCl-Gruppe können nicht dargestellt werden (**Tab. 61, Abb. 48**).

Tab. 61: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der Dexamethason-Gruppe (Gegenseite) von n = 5 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	26,0 ±7,07	36,5 ±5,92	21,0 ±5,83	21,8 ±4,09	30,8 ±2,28	27,0 ±4,8	20,8 ±3,56	24,0 ±4,95
n.a./k.E.	3/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	2	4	5	5	5	5	5	5
d21	-7,0	6,5 ±14,7	20,6 ±13,5	16,4 ±11,7	7,2 ±12,0	17,8 ±13,1	5,5 ±7,8	2,3 ±9,8
n.a./k.E.	4/0	1/0	0/0	0/0	0/0	1/1	1/0	1/0
n	1	4	5	5	5	4	4	4
P(Kontr)	0,333	1	0,207	0,622	0,073	0,436	0,154	0,493
P(NaCl)	1	1	0,873	0,389	0,786	0,971	0,943	0,595

Tag 21 = 21. Tag nach Beschallung mit Musik; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p_(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe; p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe

Zytocochleogramme

Als untherapierte Musik-Kontrollgruppe dienen die gleichen Werte, die bereits bei der NaCl-Gruppe genannt werden.

Der Gesamtverlust der Dexamethason-Gruppe beträgt auf der **Pumpenseite** bei den OHZ 5,16 % (± 3,30), bei den IHZ 0,14 % (± 0,14), auf der **Gegenseite** bei den OHZ 4,19 % (± 0,97), bei den IHZ 0,23 % (± 0,35).

Signifikante Unterschiede zeigen sich weder im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe noch im Vergleich zur NaCl-Gruppe (**Tab. 62, Abb. 49, 50**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 62: Durchschnittliche Haarzellverluste der Dexamethason-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

Frequenzbereich [kHz]		>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4	
Gruppe	n									
Dexamethason	4	OHZ I	0,27 ± 0,38	0,17 ± 0,34	0,46 ± 0,46	0,74 ± 0,26	1,25 ± 1,01	3,47 ± 3,95	0,80 ± 0,70	1,44 ± 2,03
	4	OHZ II	1,30 ± 2,59	0,96 ± 1,66	3,65 ± 4,46	4,78 ± 4,33	7,31 ± 10,0	18,7 ± 17,1	11,9 ± 9,85	10,7 ± 19,6
	4	OHZ III	1,00 ± 1,99	0,17 ± 0,34	4,47 ± 5,00	1,00 ± 0,94	2,67 ± 1,31	33,7 ± 26,4	19,6 ± 9,36	13,8 ± 13,1
	4	OHZ I-III	0,85 ± 1,65	0,43 ± 0,78	2,80 ± 3,09	2,21 ± 1,80	3,94 ± 3,67	16,8 ± 15,6	11,0 ± 5,84	7,09 ± 10,9
	4	p(Kontr)	0,365	0,617	0,367	0,327	0,959	0,277	0,645	0,382
	4	p(NaCl)	0,133	0,886	0,171	0,914	0,257	0,257	0,476	0,762
	4	IHZ	0,00 ± 0,00	0,10 ± 0,21	0,09 ± 0,18	0,07 ± 0,14	0,12 ± 0,23	0,46 ± 0,92	0,22 ± 0,25	0,00 ± 0,00
	4	p(Kontr)	1	0,835	1	0,762	0,626	0,75	0,669	0,329
	4	p(NaCl)	1	0,733	1	1	0,667	0,857	1	0,467
	Gegenseite	3	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,28 ± 0,49	0,61 ± 0,42	0,47 ± 0,44	0,78 ± 0,57	2,10 ± 0,99	1,13 ± 0,79
3		OHZ II	0,00 ± 0,00	0,38 ± 0,36	2,08 ± 2,64	4,75 ± 6,53	4,80 ± 4,36	14,5 ± 5,16	5,37 ± 3,91	4,36 ± 3,79
3		OHZ III	0,00 ± 0,00	0,07 ± 0,12	1,20 ± 0,22	2,20 ± 0,52	14,1 ± 10,5	29,3 ± 12,2	14,8 ± 5,31	4,80 ± 0,79
3		OHZ I-III	0,00 ± 0,00	0,24 ± 0,25	1,30 ± 0,84	2,47 ± 2,17	6,56 ± 1,93	15,3 ± 5,09	7,09 ± 3,29	3,15 ± 1,44
3		p(Kontr)	0,565	0,678	0,34	0,3	0,091	0,197	0,768	0,244
3		p(NaCl)	1	0,875	0,071	0,393	1	0,25	1	1
3		IHZ	0,00 ± 0,00	0,86 ± 1,49	0,00 ± 0,00	0,10 ± 0,17	0,13 ± 0,22	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,51 ± 0,89
3		p(Kontr)	1	0,757	0,732	0,771	0,757	0,241	0,541	0,757
3		p(NaCl)	1	0,375	1	0,375	0,375	0,286	1	0,732

Dexamethason = Pumpenseite; Gegenseite = nicht operierte Seite; 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_(Kontr) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur untherapierten Kontrollgruppe; p_(NaCl) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur NaCl-Gruppe.

Fludrocortison (Rockmusik)

***f*-BERA**

Bei der Fludrocortison-Gruppe stellen sich auf der **Pumpenseite** die Werte der Hörschwellenabwanderung folgendermaßen dar: Frequenz- und messtagabhängig zeigt sich ein Minimum von 3,3 dB am Tag 21 bei 16 kHz und ein Maximum von 30,8 dB am Tag 3 bei 2 kHz. Mit Ausnahme des Tages 3 können an allen anderen Messtagen im Bereich von 3 kHz bis 16 kHz deutliche Hörschwellenverbesserungen im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe verzeichnen.

Signifikante Verbesserungen zeigen sich am Tag 7 im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe in den Frequenzen 3 kHz ($p = 0,017$), 4 kHz ($p = 0,004$), 6 kHz ($p = 0,044$), 8 kHz ($p = 0,044$) und 12 kHz ($p = 0,016$) (Tab. 63, Abb. 39, 40, 41, 42).

Tab. 63: Mit der *f*-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Fludrocortison-Gruppe (Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) von $n = 6$ Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	32,5 \pm 5,24	27,5 \pm 5,24	28,3 \pm 6,06	28,3 \pm 6,83	7,5 \pm 4,18	21,7 \pm 5,16	24,2 \pm 3,76	9,17 \pm 3,76
d1	25,0 \pm 10,5	30,0 \pm 8,37	27,5 \pm 7,58	25,0 \pm 10,5	22,5 \pm 9,35	26,7 \pm 7,53	12,5 \pm 4,18	6,7 \pm 4,08
P(Kontr)	0,93	0,623	0,397	0,793	0,145	0,917	0,278	0,886
P(NaCl)	0,602	0,489	1	0,662	0,426	0,242	0,621	0,892
d3	25,0 \pm 10,0	30,8 \pm 8,61	29,2 \pm 6,65	27,5 \pm 5,24	20,0 \pm 7,75	28,3 \pm 13,7	11,7 \pm 2,58	7,5 \pm 6,12
P(Kontr)	0,329	0,324	0,686	0,348	0,281	0,357	0,167	1
P(NaCl)	0,442	0,459	0,214	0,463	0,229	0,532	0,524	0,524
d7	17,5 \pm 7,58	22,5 \pm 8,22	20,0 \pm 4,47	14,2 \pm 6,65	15,8 \pm 10,7	14,2 \pm 12,8	6,7 \pm 6,06	5,8 \pm 7,36
P(Kontr)	0,425	0,308	0,017	0,004	0,044	0,044	0,016	0,633
P(NaCl)	0,05	0,883	0,052	0,158	0,301	0,173	0,175	0,818
d21	19,2 \pm 5,85	25,0 \pm 7,07	21,7 \pm 14,0	15,8 \pm 19,6	14,2 \pm 19,6	16,7 \pm 12,5	6,7 \pm 9,83	3,3 \pm 8,76
P(Kontr)	0,493	0,537	0,167	0,074	0,131	0,115	0,056	1
P(NaCl)	0,504	0,768	0,143	0,227	0,143	0,132	0,089	0,446

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Musik. $p_{(Kontr)}$ = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe; $p_{(NaCl)}$ = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Auf der **Gegenseite** der Fludrocortison-Gruppe schwanken die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenz- und messtagabhängig zwischen 1,7 dB (MIN) am Tag 21 bei 16 kHz und 25,0 dB am Tag 1 bei 2 kHz. Von Tag 1 bis 7 lassen sich hier im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe im Bereich von 3 bis 12 kHz, am Tag 21 in allen Frequenzen geringere Hörschwellenabwanderungen verzeichnen.

Dies wird durch zahlreich signifikante Verbesserungen untermauert: am Tag 1 bei 6 kHz ($p = 0,004$), am Tag 3 ebenfalls bei 6 kHz ($p = 0,048$), am Tag 7 bei 3 kHz ($p = 0,01$), 4 kHz ($p = 0,002$), 6 kHz ($p = 0,007$), 8 kHz ($p = 0,037$) und 12 kHz ($p = 0,049$), am Tag 21 bei 3 kHz ($p = 0,044$), 4 kHz ($p = 0,013$), 6 kHz ($p = 0,013$) und 12 kHz ($p = 0,018$).

Im Vergleich zur NaCl-Gruppe zeigen sich nur vereinzelt signifikante Verbesserungen: am Tag 1 bei 6 kHz ($p = 0,019$), am Tag 3 bei 1,5 kHz ($p = 0,048$) und am Tag 21 bei 4 kHz ($p = 0,019$) und 6 kHz ($p = 0,032$) (**Tab. 64, Abb. 43, 44, 45, 46**).

Tab. 64: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Fludrocortison-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) von n = 6 Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	33,3 \pm 5,16	29,2 \pm 4,92	27,5 \pm 5,24	30,8 \pm 7,36	10,0 \pm 3,16	20,0 \pm 5,48	25,0 \pm 4,47	7,5 \pm 2,74
d1	21,7 \pm 6,06	25,0 \pm 7,75	24,2 \pm 7,36	19,2 \pm 10,7	11,7 \pm 7,53	19,2 \pm 10,2	14,2 \pm 4,92	7,5 \pm 6,12
P(Kontr)	0,431	0,385	0,131	0,132	0,004	0,166	0,473	0,545
P(NaCl)	0,784	0,515	0,535	0,314	0,019	0,156	0,364	0,617
d3	20,0 \pm 8,37	22,5 \pm 7,58	22,5 \pm 5,24	15,0 \pm 8,37	9,2 \pm 10,2	18,3 \pm 10,8	10,8 \pm 3,76	7,5 \pm 4,18
P(Kontr)	0,671	0,586	0,324	0,105	0,048	1	0,19	1
P(NaCl)	0,844	0,286	1	0,275	0,115	0,281	1	0,396
d7	15,0 \pm 5,48	20,0 \pm 7,07	17,5 \pm 6,89	10,8 \pm 9,17	7,5 \pm 11,3	14,2 \pm 12,4	7,5 \pm 11,7	4,2 \pm 5,85
P(Kontr)	0,168	0,167	0,01	0,002	0,007	0,037	0,049	0,457
P(NaCl)	0,048	0,515	0,255	0,093	0,158	0,37	0,385	0,697
d21	15,0 \pm 6,32	18,3 \pm 7,53	17,5 \pm 7,58	12,5 \pm 8,8	8,3 \pm 11,3	16,7 \pm 14,0	4,2 \pm 6,65	1,7 \pm 7,53
P(Kontr)	0,599	0,297	0,044	0,013	0,013	0,123	0,018	0,545
P(NaCl)	0,082	0,193	0,054	0,019	0,032	0,418	0,459	0,431

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach Beschallung mit Musik. $p_{(Kontr)}$ = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe; $p_{(NaCl)}$ = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

DPOAE

Auf der **Pumpenseite** der Fludrocortison-Gruppe schwanken die Werte frequenzabhängig zwischen -1,4 dB (MIN) bei 12 kHz und 25,0 dB (MAX) bei 3 kHz. Im Bereich von 1,5 kHz bis 3 kHz lassen sich Hörschwellenverbesserungen, im Bereich 4 kHz-12 kHz Hörschwellenverschlechterungen darstellen.

Signifikante Verbesserungen im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe zeigen sich bei 3 kHz ($p = 0,004$) und 12 kHz ($p = 0,01$), im Vergleich zur NaCl-Gruppe bei 12 kHz ($p = 0,008$) (**Tab. 65, Abb. 47**).

Tab. 65: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der Fludrocortison-Gruppe (Pumpenseite) von n = 6 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	32,0 ±5,8	32,2 ±4,3	20,5 ±5,7	28,8 ±4,4	32,6 ±4,2	31,5 ±4,7	20,3 ±3,1	20,5 ±5,3
n.a./k.E.	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	6	6	6	6	6	6	6	6
d21	5,5 ±2,1	21,3 ±15,1	25,0 ±4,8	9,2 ±15,7	19,5 ±10,2	9,6 ±12,0	-1,4 ±4,3	5,8 ±7,9
n.a./k.E.	4/0	0/4	0/0	0/0	2/2	1/0	1/0	0/0
n	2	6	6	6	4	5	5	6
P(Kontr)	0,381	0,077	0,004	0,662	0,927	0,145	0,01	0,881
P(NaCl)	0,333	0,914	0,234	0,418	0,805	0,341	0,008	0,509

Tag 21 = 21. Tag nach Beschallung mit Musik; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; $p_{(Kontr)}$ = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe; $p_{(NaCl)}$ = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Auf der **Gegenseite** der Fludrocortison-Gruppe bewegen sich die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenzabhängig zwischen 1,3 dB (MIN) bei 12 kHz und 14,8 dB (MAX) bei 1,5 kHz. Auch hier lassen sich im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe von 3-16 kHz geringere Hörschwellenabwanderungen verzeichnen.

Signifikante Unterschiede im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe zeigen sich bei 6 kHz ($p = 0,022$), 8 kHz ($p = 0,032$) und 12 kHz ($p = 0,027$).

Im Vergleich zur NaCl-Gruppe können keine signifikanten Unterschiede beschrieben werden (**Tab. 66, Abb. 48**).

Tab. 66: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der Fludrocortison-Gruppe (Gegenseite) von n = 6 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	26,8 ±5,6	28,2 ±2,1	19,7 ±6,9	26,2 ±4,4	30,8 ±3,6	29,8 ±3,9	20,8 ±3,3	19,5 ±4,1
n.a./k.E.	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	5	6	6	6	6	6	6	6
d21	14,8 ±6,5	9,5 ±13,9	7,8 ±10,2	8,2 ±12,5	3,0 ±9,7	5,3 ±10,8	1,3 ±6,7	6,8 ±5,7
n.a./k.E.	2/0	0/1	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	4	6	6	6	6	6	6	6
P(Kontr)	0,73	0,394	0,056	0,363	0,022	0,032	0,027	0,97
P(NaCl)	0,6	0,914	0,095	0,537	0,381	0,233	0,862	0,833

Tag 21 = 21. Tag nach Beschallung mit Musik; n = Anzahl der Ohren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p_(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe; p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Zytocochleogramme

Der Gesamtverlust der Fludrocortison-Gruppe beträgt auf der **Pumpenseite** bei den OHZ 5,49 % (± 5,45), bei den IHZ 0,28 % (± 0,31), auf der **Gegenseite** bei den OHZ 4,51 % (± 4,40), bei den IHZ 0,23 % (± 0,21).

Signifikante Unterschiede des Gesamtverlustes der OHZ I-III zeigen sich im Bereich von 1,5-3 kHz (größerer Haarzellverlust) und im Bereich von 0,4-0,8 kHz (geringerer Haarzellverlust) im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrollgruppe (**Tab. 67, Abb. 49, 50**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 67: Durchschnittliche Haarzellverluste der Fludrocortison-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik

Frequenzbereich [kHz]		>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4	
Gruppe	n									
Fludrocortison	6	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,06 ± 0,15	0,51 ± 0,25	2,60 ± 4,36	3,12 ± 5,61	2,40 ± 2,32	0,60 ± 0,78	0,26 ± 0,59
	6	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,61 ± 0,63	2,32 ± 2,21	7,94 ± 9,21	16,7 ± 23,8	21,2 ± 30,0	2,37 ± 3,67	3,89 ± 4,41
	6	OHZ III	0,00 ± 0,00	0,27 ± 0,24	1,33 ± 0,94	1,44 ± 1,22	24,5 ± 22,6	25,1 ± 35,3	6,94 ± 9,02	7,69 ± 5,49
	6	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	0,32 ± 0,23	1,40 ± 0,84	3,97 ± 4,67	14,7 ± 16,8	16,1 ± 21,9	3,39 ± 4,38	3,87 ± 3,15
	6	p(Kontr)	0,441	0,885	0,124	0,13	0,033	0,904	0,026	0,391
	6	p(NaCl)	1	0,089	0,24	0,394	0,818	0,18	0,132	0,792
	6	IHZ	0,42 ± 0,67	0,00 ± 0,00	0,12 ± 0,14	0,29 ± 0,24	0,32 ± 0,40	0,81 ± 1,98	0,07 ± 0,18	0,00 ± 0,00
	6	p(Kontr)	0,098	0,213	0,387	0,07	0,56	0,352	0,556	0,257
	6	p(NaCl)	0,455	1	0,545	0,152	0,848	0,545	0,455	0,455
Gegenseite	4	OHZ I	0,00 ± 0,00	0,06 ± 0,12	0,22 ± 0,26	1,54 ± 1,24	0,54 ± 1,08	1,45 ± 0,95	1,74 ± 1,64	1,06 ± 0,98
	4	OHZ II	0,00 ± 0,00	0,17 ± 0,22	0,85 ± 1,91	6,19 ± 6,89	0,62 ± 11,2	3,29 ± 12,5	0,55 ± 9,89	4,85 ± 4,25
	4	OHZ III	0,15 ± 0,31	0,45 ± 0,74	0,93 ± 1,08	4,69 ± 6,69	25,4 ± 42,7	30,5 ± 40,9	16,5 ± 14,4	8,89 ± 3,06
	4	OHZ I-III	0,05 ± 0,10	0,23 ± 0,28	0,97 ± 0,62	4,87 ± 4,56	10,9 ± 18,7	13,9 ± 18,2	8,10 ± 8,48	4,61 ± 2,55
	4	p(Kontr)	1	0,419	0,487	0,061	0,645	0,959	0,442	0,878
	4	p(NaCl)	0,444	0,905	0,19	0,286	0,556	0,19	0,556	0,73
	4	IHZ	0,32 ± 0,65	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,22 ± 0,45	0,64 ± 0,84	0,21 ± 0,42	0,55 ± 0,86	0,24 ± 0,28
	4	p(Kontr)	0,25	0,329	0,554	0,643	0,331	0,649	0,439	0,712
	4	p(NaCl)	0,444	1	1	0,444	0,167	0,524	0,167	0,683

Fludrocortison = Pumpenseite; Gegenseite = nicht operierte Seite; 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_(Kontr) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur untherapierten Kontrollgruppe; p_(NaCl) = Signifikanz der OHZ I-III bzw. der IHZ zur NaCl-Gruppe; grau unterlegt: signifikante Werte

Nachfolgend sind obige Ergebnisse graphisch dargestellt. Untherapierte Kontrolle steht hierbei für die untherapierte Kontrollgruppe, NaCl für die Gruppe mit NaCl-Lösung, Dexa für die Gruppe mit Dexamethason-Lösung und Fludro für die Gruppe mit Fludrocortison. Signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * markiert.

f-BERA:

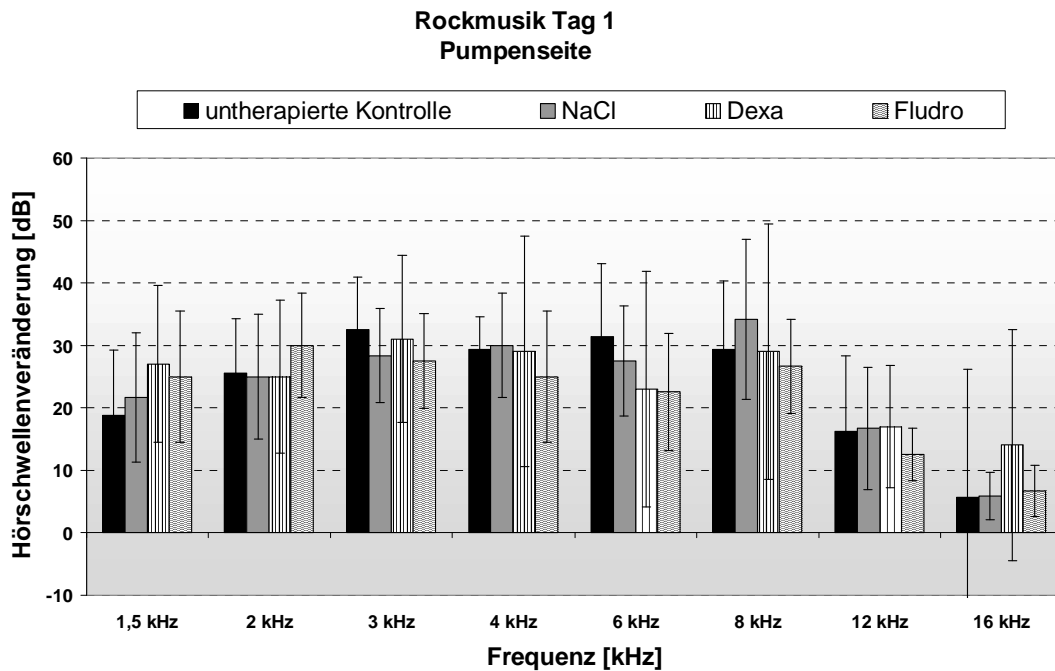


Abb. 39: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 1 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

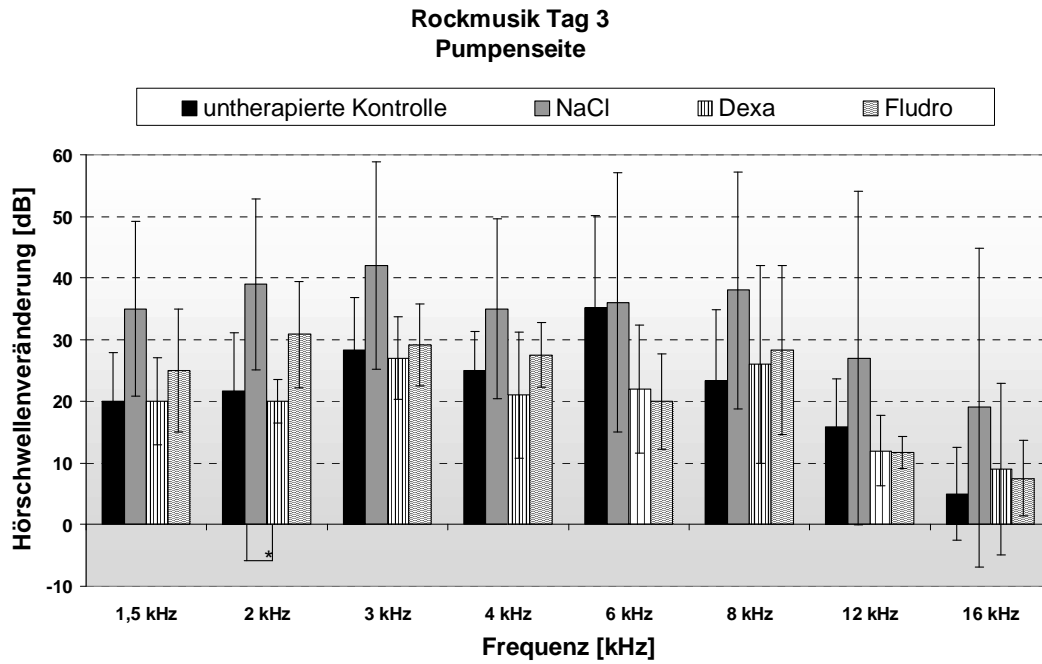


Abb. 40: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 3 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

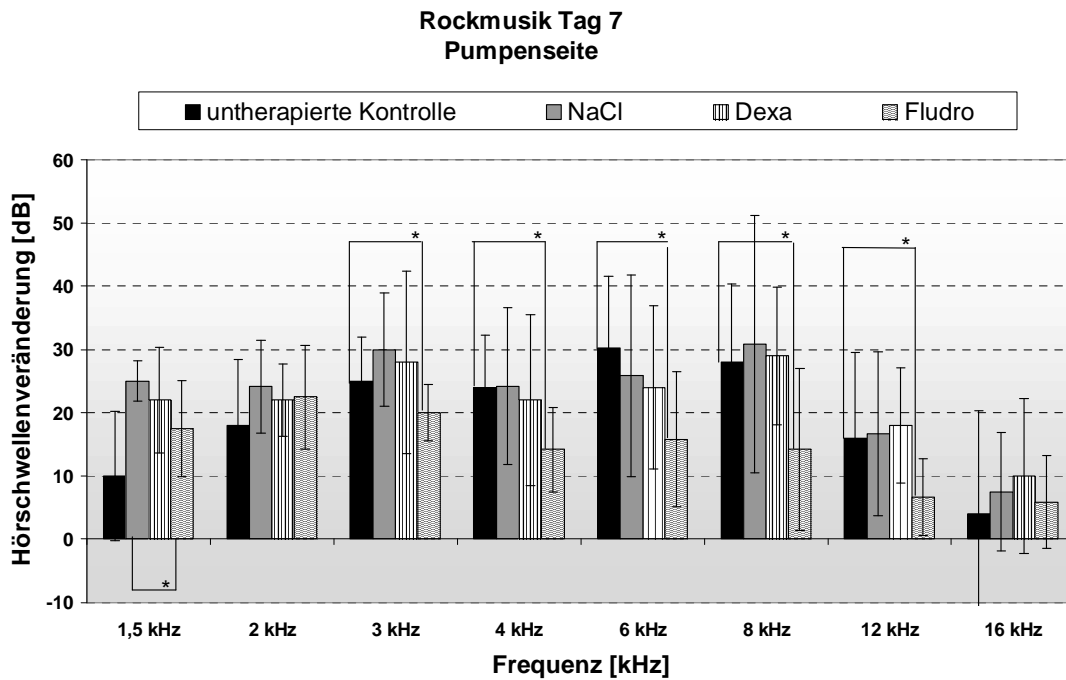


Abb. 41: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 7 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

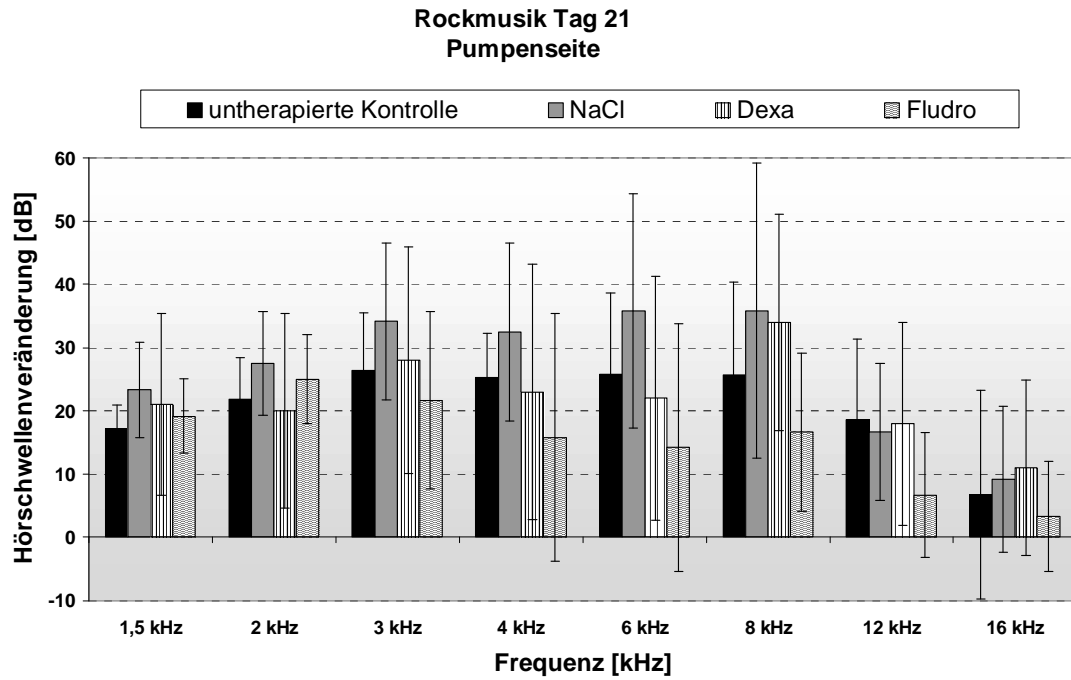


Abb. 42: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

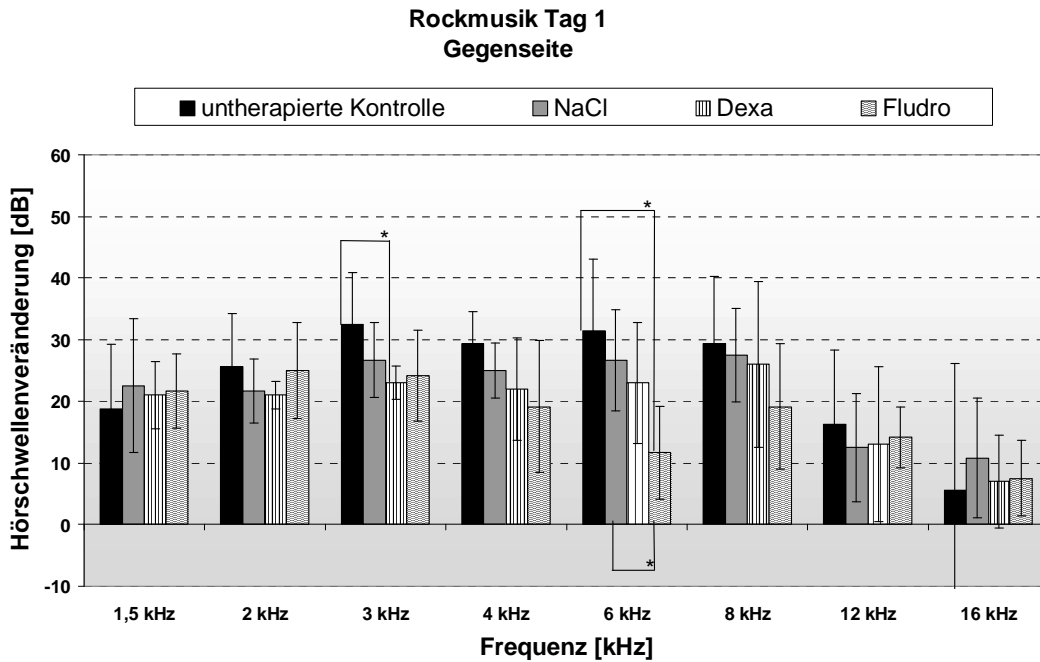


Abb. 43: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 1 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

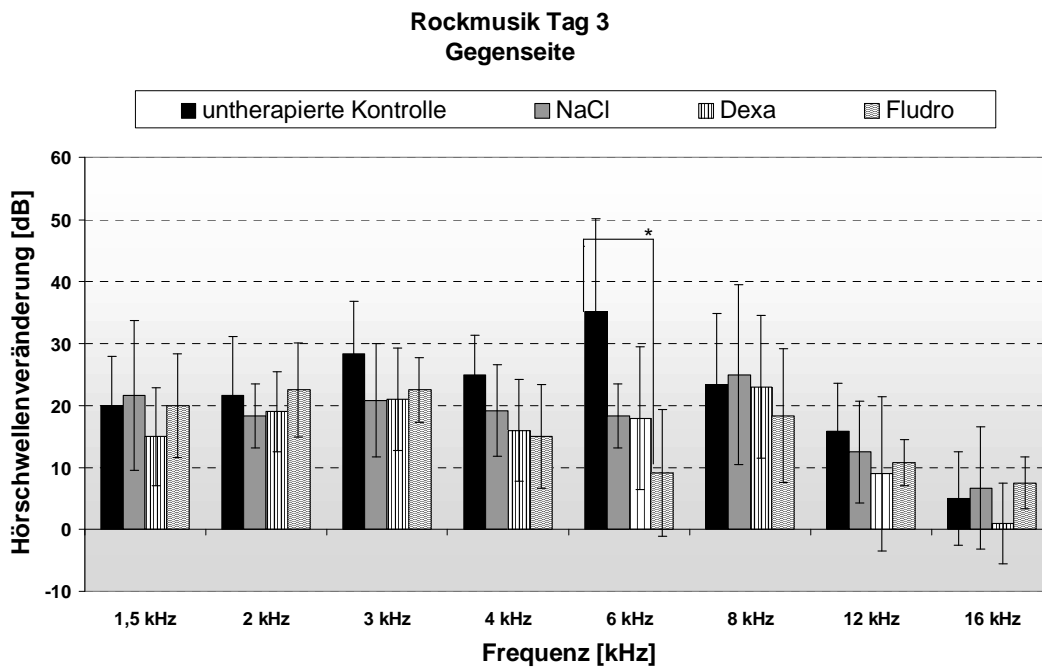


Abb. 44: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 3 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

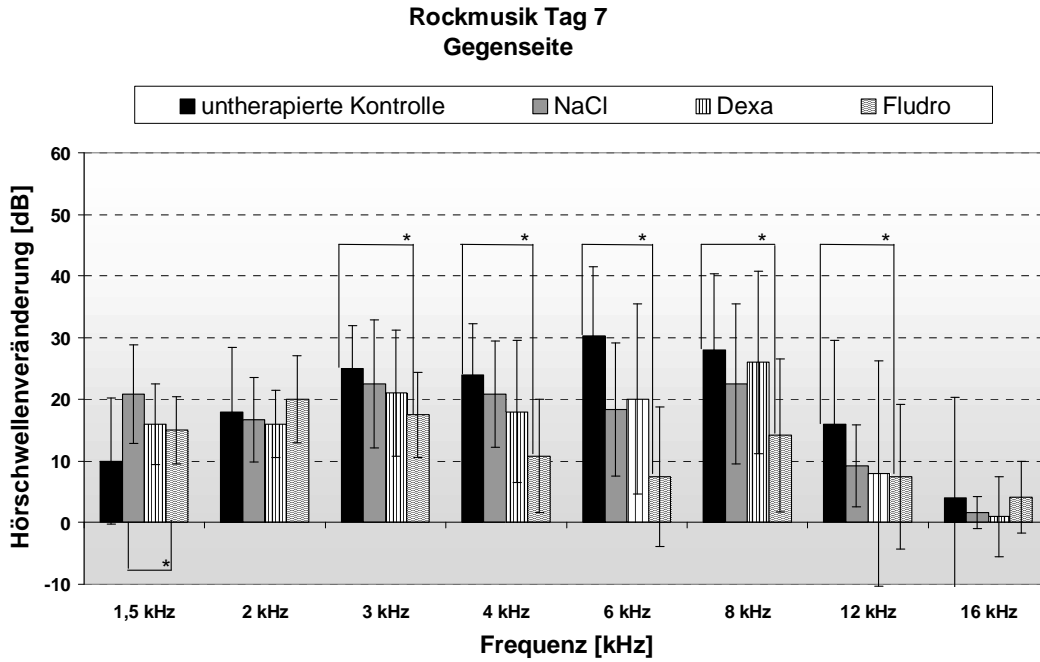


Abb. 45: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 7 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

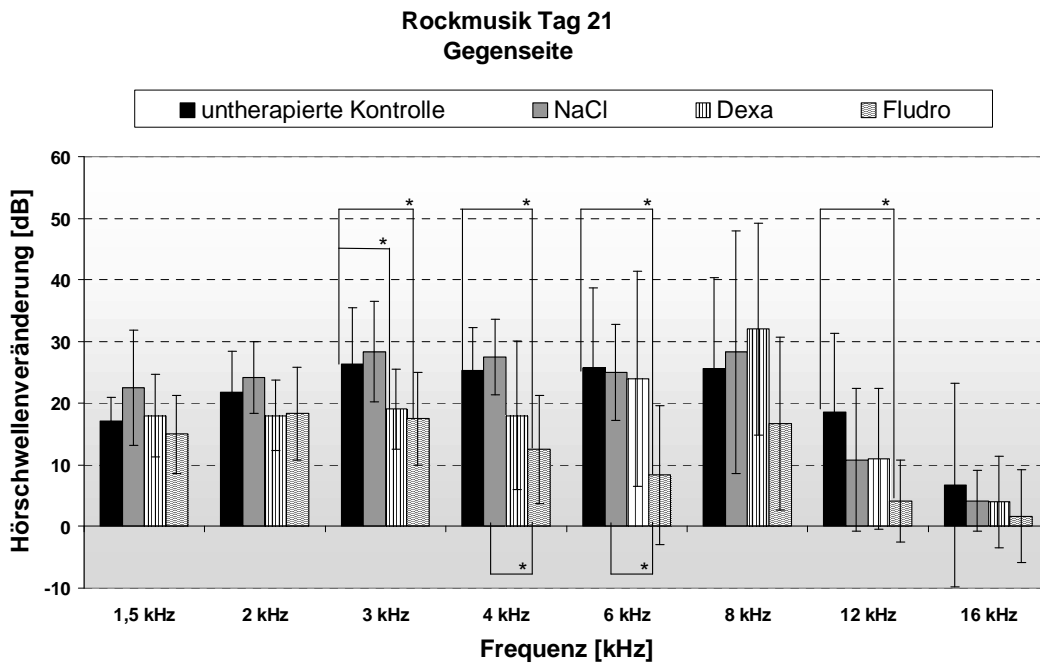


Abb. 46: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

DPOAE:

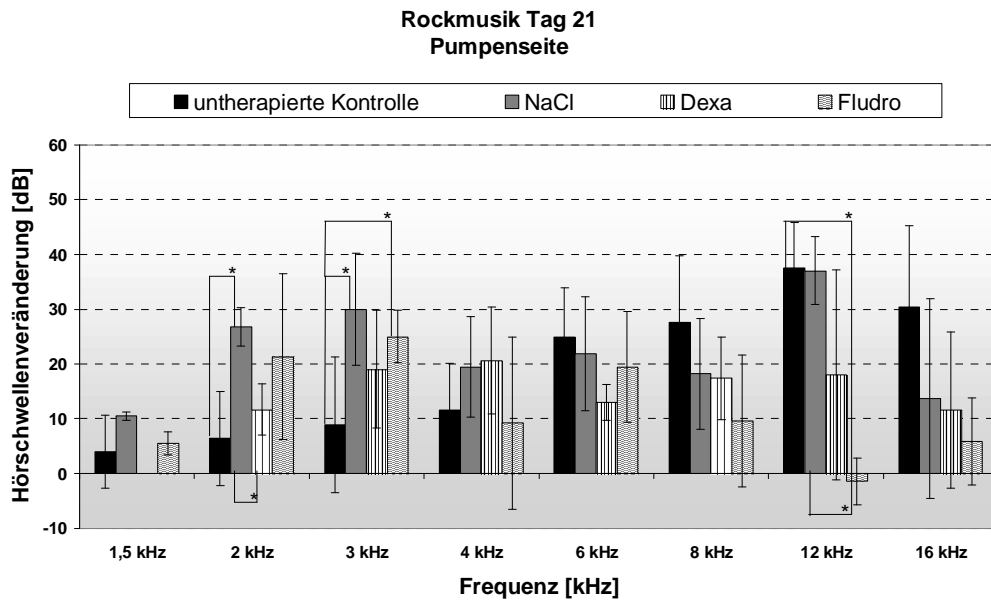


Abb. 47: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

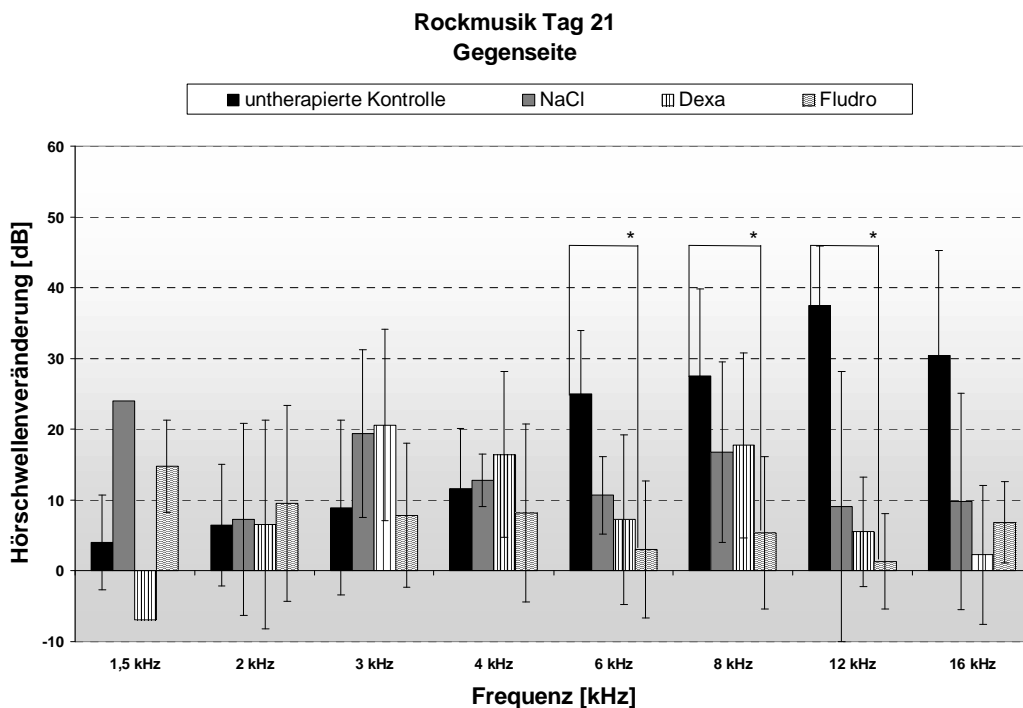


Abb. 48: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

Zytocochleogramme:

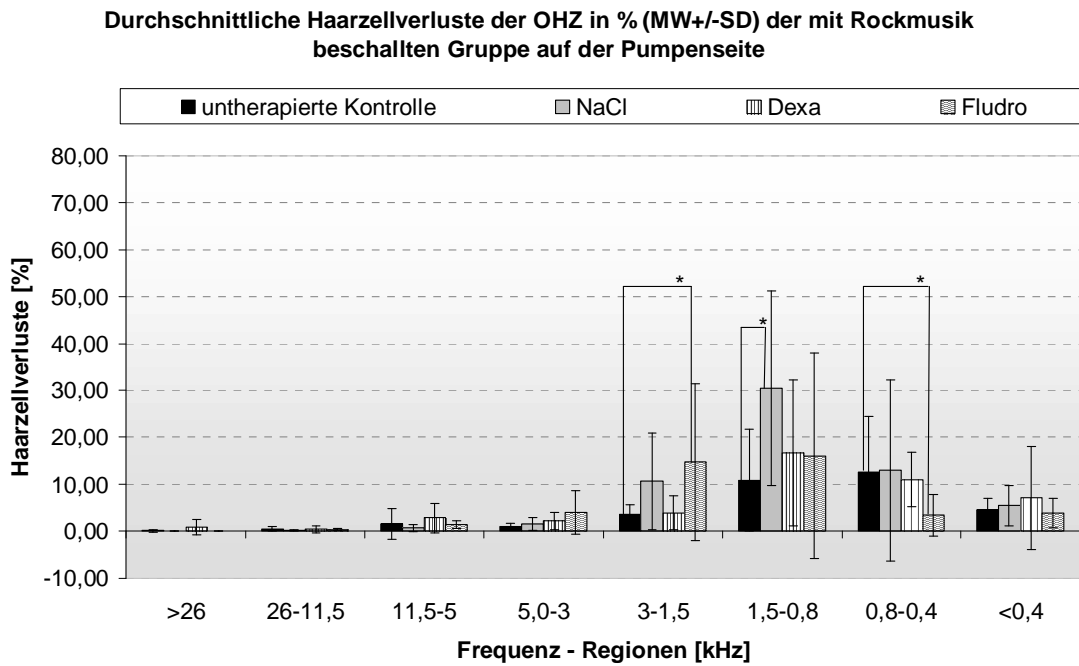


Abb. 49: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

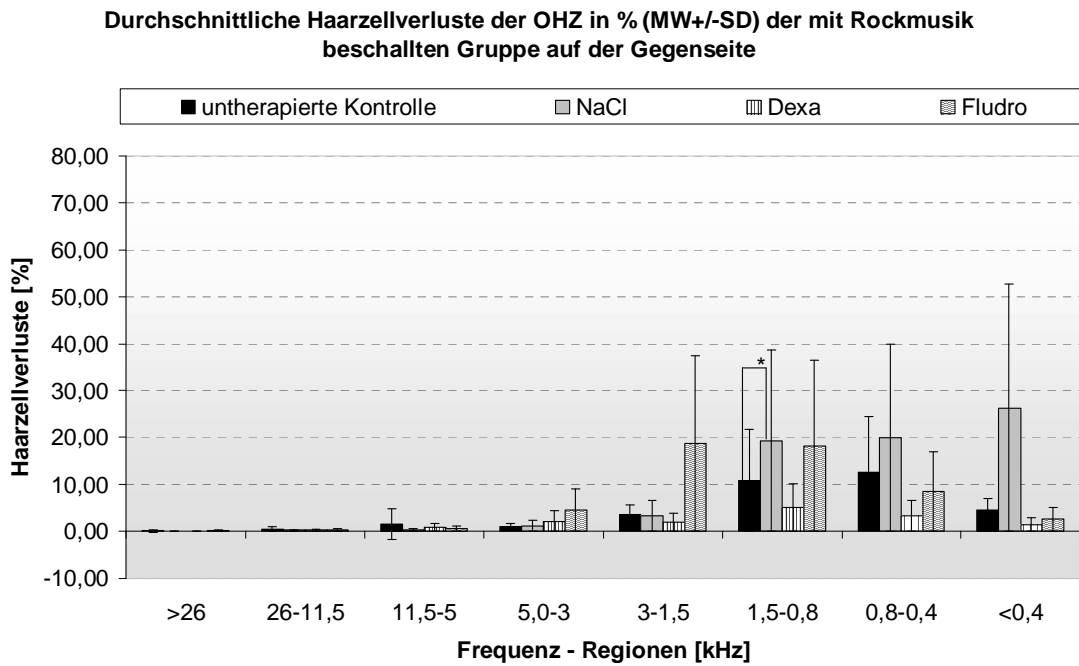


Abb. 50: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

3.3.2.4 Knalltraumata

Den Tieren werden einseitig Knalltraumata von 8 Schüssen (1/min) im Abstand von 10 cm senkrecht zum linken Ohr gesetzt.

Untherapierte Knall-Kontrollgruppe

Als **untherapierte Knall-Kontrollgruppe** werden aus DEINGRUBER, 2004 auf der Knall- und Pumpenseite bzw. auf der Gegenseite folgende Daten entnommen (Tabb. 68, 69, 70, 71, 72):

f-BERA

Tab. 68: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppe (Seite der Knalltraumata) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata

	n	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	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
d3	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
d7	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
d21	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

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren.

Tab. 69: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata

	n	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	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
d3	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
d7	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
d21	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

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

DPOAE

Tab. 70: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppen (Seite der Knalltraumata) in dB (MW \pm SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d21	20,0 \pm 8,6	24,3 \pm 7,1	23,0 \pm 11,5	20,7 \pm 10,7	18,6 \pm 14,4	18,8 \pm 16,8	21,2 \pm 22,5	17,6 \pm 17,9
n.a./k.E.	0/10	0/3	0/0	0/0	0/3	0/3	0/3	0/4
n	10	10	10	10	10	10	10	10

d 21 = 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren; n.a. = Anzahl der Ohren, bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren.

Tab. 71: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppen (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d21	1,9 \pm 3,9	1,9 \pm 2,0	1,1 \pm 3,5	1,7 \pm 6,1	1,6 \pm 6,1	2,7 \pm 6,2	0,4 \pm 2,7	-0,1 \pm 3,4
n.a./k.E.	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	10	10	10	10	10	10	10	10

d 21 = 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren; n.a. = Anzahl der Ohren, bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zytocochleogramme

Von der Gegenseite der Knalltraumata-Gruppen werden keine Zytocochleogramme angefertigt.

Tab. 72: Durchschnittliche Haarzellverluste der Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe in % (MW \pm SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata

Frequenzbereich [kHz]		>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4	
Gruppe	N									
Kontrolle	10	OHZ I	0,15 \pm 0,44	16,3 \pm 24,7	43,7 \pm 43,1	57,43 \pm 41,3	13,2 \pm 24,0	3,58 \pm 4,05	1,90 \pm 2,25	1,00 \pm 0,92
	10	OHZ II	0,41 \pm 0,73	9,85 \pm 24,9	38,8 \pm 43,3	55,2 \pm 39,4	15,2 \pm 23,1	4,54 \pm 9,03	2,18 \pm 2,68	3,68 \pm 4,70
	10	OHZ III	1,37 \pm 3,02	10,8 \pm 25,5	37,2 \pm 42,0	48,5 \pm 37,8	12,4 \pm 22,7	4,84 \pm 9,57	4,33 \pm 4,20	3,63 \pm 4,01
	10	OHZ I-III	0,65 \pm 1,39	11,5 \pm 24,8	39,3 \pm 42,8	51,2 \pm 38,0	14,3 \pm 23,2	4,54 \pm 7,41	2,82 \pm 2,54	2,85 \pm 2,79
	10	IHZ	1,25 \pm 3,07	0,99 \pm 2,97	15,4 \pm 29,2	3,32 \pm 6,98	8,41 \pm 26,6	0,08 \pm 0,26	1,39 \pm 2,97	0,00 \pm 0,00

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.

NaCl-Lösung (Knalltraumata)

***f*-BERA**

In der NaCl-Gruppe schwanken auf der **Knall- und Pumpenseite** die Werte der Hörschwellenabwanderungen frequenz- und messtagabhängig zwischen 3,3 dB (MIN) am Tag 7 bei 16 kHz und 39,2 dB (MAX) am Tag 1 bei 4 kHz. Bis auf den Tag 21 stellen sich die Hörschwellenabwanderungen im Vergleich zur untherapierten Knall-Kontrollgruppe in dieser Gruppe geringer dar.

Signifikante Unterschiede im Vergleich zu der dem Knall ausgesetzten Seite der untherapierten Kontrollgruppe zeigen sich nicht (**Tab. 73, Abb. 51, 52, 53, 54**).

Tab. 73: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der NaCl-Gruppe (Knall- und Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	34,2 ±2,0	28,3 ±4,1	29,2 ±3,8	30,0 ±7,1	13,3 ±11,3	25,0 ±13,4	24,2 ±8,0	6,7 ±4,1
d1	25,8 ±15,6	34,2 ±14,3	38,3 ±12,5	39,2 ±13,2	32,5 ±12,1	22,5 ±13,3	14,2 ±10,7	18,3 ±13,7
P(Kontr)	0,15	0,68	0,353	0,713	0,968	0,329	0,228	0,249
d3	21,7 ±14,4	26,7 ±11,3	30,8 ±8,6	35,0 ±10,0	25,0 ±6,3	11,7 ±2,6	9,2 ±5,9	9,2 ±7,4
P(Kontr)	0,763	0,718	0,095	0,684	0,296	0,068	0,164	0,319
d7	20,0 ±13,8	26,7 ±9,8	31,7 ±8,8	30,8 ±6,7	21,7 ±6,8	10,8 ±3,8	5,8 ±7,4	3,3 ±6,8
P(Kontr)	0,915	0,804	0,356	0,434	0,504	0,348	0,194	0,23
d21	25,8 ±8,61	25,8 ±14,3	34,2 ±5,85	35,0 ±8,37	21,7 ±7,53	12,5 ±6,12	5,8 ±3,76	5,0 ±7,07
P(Kontr)	0,065	0,654	0,999	0,685	0,707	0,327	0,365	0,33

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach den Knalltraumata; p(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Seite der Knalltraumata)

Auf der **Gegenseite** der NaCl-Gruppe bewegen sich die Werte der Hörschwellenabwanderungen zwischen -3,0 dB (MIN) und 5 dB (MAX).

Signifikante Unterschiede im Vergleich zur Gegenseite der untherapierten Kontrollgruppe können am Tag 1 bei 1,5 kHz (p = 0,033), am Tag 7 bei 8 kHz (p = 0,042) und am Tag 21 ebenfalls bei 8 kHz (p = 0,012) gesehen werden. Da sich die Werte der Hörschwellenveränderungen aber stets um die der Basishörschwelle bewegen, unterliegen diese Werte dem Zufallsprinzip (**Tab. 74, Abb. 55, 56, 57, 58**).

Tab. 74: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der NaCl-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata (d3,7,21 n = 5)

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	37,5 ±8,8	35,0 ±11,4	33,3 ±12,1	37,5 ±15,7	14,2 ±10,7	23,3 ±7,5	25,8 ±4,9	7,50 ±2,7
d1	-0,8 ±3,76	1,7 ±4,08	2,5 ±5,24	-2,5 ±7,58	-0,8 ±4,92	2,5 ±9,87	0,0 ±6,32	-1,7 ±2,58
P(Kontr)	0,033	0,376	0,565	0,127	0,252	0,332	0,288	0,338
d3	2,0 ±5,7	2,0 ±4,47	5,0 ±3,54	0,0 ±6,12	2,0 ±5,7	0,0 ±3,54	0,0 ±5,0	1,0 ±5,48
P(Kontr)	0,754	0,787	0,46	0,414	0,999	0,089	0,281	0,935
d7	0,0 ±5,00	1,00 ±2,24	4,0 ±4,18	1,0 ±5,48	-2,0 ±5,70	-2,0 ±2,74	-3,0 ±8,37	0,0 ±0,00
P(Kontr)	0,986	0,907	0,385	0,424	0,366	0,042	0,149	0,539
d21	-1,0 ±7,42	2,0 ±9,75	0,0 ±6,12	-2,0 ±5,70	-3,0 ±4,47	-3,0 ±2,74	-5,0 ±7,07	-2,0 ±4,47
P(Kontr)	0,562	0,834	0,256	0,166	0,086	0,012	0,077	0,25

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach den Knalltraumata; p(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Gegenseite); grau unterlegt: signifikante Werte

DPOAE

Auf der **Knall- und Pumpenseite** der NaCl-Gruppe schwanken die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenzabhängig zwischen einem Minimum von 2,8 dB und einem Maximum von 25,7 dB. Im Bereich von 4 kHz-16 kHz sind die Werte der Hörschwellenabwanderung deutlich geringer als die der Knallseite der untherapierten Kontrolle.

Signifikante Unterschiede im Vergleich zur Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe sind nicht zu erkennen (**Tab. 75, Abb. 59**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 75: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der NaCl-Gruppe (Knall- und Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	40,7 ±4,93	32,2 ±5,17	23,5 ±5,75	32,7 ±8,04	39,2 ±6,30	32,0 ±2,45	21,0 ±2,35	22,8 ±3,31
n.a./k.E.	3/0	1/0	0/0	0/0	1/0	2/0	1/0	0/0
n	3	5	6	6	5	4	5	6
d21	13,3 ±7,23	25,6 ±3,85	25,7 ±7,45	17,3 ±8,64	5,80 ±16,6	6,75 ±3,77	9,80 ±17,5	2,80 ±6,80
n.a./k.E.	3/0	1/3	0/0	0/0	1/1	2/0	1/1	1/0
n	3	5	6	6	5	4	5	5
P(Kontr)	0,568	0,458	1	0,635	0,243	0,432	0,791	0,292

d 21 = 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren; n.a. = Anzahl der Ohren, bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Knallseite).

Auf der **Gegenseite** der NaCl-Gruppe bewegen sich die Werte zwischen -5,3 dB (MIN) und 4,0 dB (MAX). Die Werte bewegen sich stets um die der Basishörschwelle.

Signifikante Unterschiede im Vergleich zur Gegenseite der untherapierten Kontrollgruppe sind nicht erkennbar (Tab. 76, Abb. 60).

Tab. 76: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der NaCl-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	32,0 ±15,9	37,0 ±7,00	26,0 ±7,00	34,2 ±11,1	35,0 ±5,48	26,6 ±3,77	19,0 ±2,94	24,7 ±4,72
n.a./k.E.	3/0	3/0	0/0	0/0	2/0	2/0	2/0	0/0
N	3	3	6	6	4	4	4	6
d21	-5,3 ±12,1	3,0 ±13,1	0,4 ±6,58	-2,2 ±8,13	2,5 ±14,0	3,0 ±11,6	4,0 ±2,65	0,33 ±11,5
n.a./k.E.	3/0	3/0	1/0	0/0	2/0	2/0	3/0	0/0
N	3	3	5	6	4	4	3	6
P(Kontr)	0,378	0,792	0,98	0,654	0,979	0,81	0,229	0,367

d 21 = 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren; n.a. = Anzahl der Ohren, bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Gegenseite).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zytocochleogramme

Auf der **Knall- und Pumpenseite** der NaCl-Gruppe stellen sich die durchschnittlichen Haarzellverluste wie folgt dar:

Der Gesamtverlust der OHZ beträgt 22,12 % ($\pm 5,51$), der der IHZ 5,64 % ($\pm 3,62$). Der Verlust aufgeteilt auf die einzelnen Frequenzen und Haarzellreihen ist untenstehender Tabelle zu entnehmen.

Signifikante Unterschiede zur Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe sind nicht zu erkennen.

Von der Gegenseite werden keine Zytocochleogramme angefertigt (**Tab. 77, Abb. 61**).

Tab. 77: Durchschnittliche Haarzellverluste der Knall- und Pumpenseite der NaCl-Gruppe in % (MW \pm SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata

Frequenzbereich [kHz]			>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4
Gruppe	n									
NaCl-Lösung	6	OHZ I	3,03 \pm 7,09	8,90 \pm 10,96	75,0 \pm 26,9	33,1 \pm 33,0	3,52 \pm 3,68	5,90 \pm 4,93	0,82 \pm 0,81	5,11 \pm 8,86
	6	OHZ II	1,47 \pm 2,38	7,85 \pm 10,3	73,5 \pm 26,0	34,1 \pm 34,2	1,94 \pm 1,92	1,33 \pm 1,92	3,28 \pm 2,99	7,19 \pm 10,6
	6	OHZ III	0,50 \pm 0,93	12,3 \pm 10,62	83,4 \pm 21,76	20,6 \pm 35,58	2,83 \pm 1,48	3,59 \pm 3,08	10,2 \pm 5,84	7,17 \pm 11,7
	6	OHZ I-III	1,65 \pm 3,40	9,41 \pm 10,6	74,1 \pm 24,8	33,7 \pm 34,2	2,85 \pm 1,81	3,66 \pm 2,87	4,73 \pm 2,85	6,53 \pm 10,2
	6	P(Kontr)	0,437	0,328	0,263	0,492	0,562	0,859	0,147	0,689
	6	IHZ	0,82 \pm 1,46	2,38 \pm 5,46	18,3 \pm 18,4	7,56 \pm 14,2	0,07 \pm 0,18	0,00 \pm 0,00	0,11 \pm 0,26	0,52 \pm 0,86
	6	P(Kontr)	1	0,426	0,265	0,46	1	1	0,374	0,143

NaCl-Lösung = Knall- und Pumpenseite; 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(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Seite der Knalltraumata).

Dexamethason (Knalltraumata)

***f*-BERA**

Auf der **Knall- und Pumpenseite** der Dexamethason-Gruppe schwanken die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenz- und messtagabhängig zwischen 13,3 dB (MIN) am Tag 7 bei 12 kHz und 47,5 dB (MAX) am Tag 1 bei 4 kHz. Insgesamt sind die Werte denen der Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe sehr ähnlich.

Eine signifikante Verbesserung im Vergleich zur NaCl-Gruppe ist lediglich am Tag 3 bei 3 kHz ($p = 0,039$) zu erkennen. Dies bestätigt den Trend der NaCl-Gruppe von allen drei Therapie-Gruppen die geringste Hörschwellenabwanderung zu zeigen. Der Vergleich mit der Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe zeigt keine Signifikanzen (**Tab. 78, Abb. 51, 52, 53, 54**).

Tab. 78: Mit der *f*-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von $n = 6$ Tieren der Dexamethason-Gruppe (Knall- und Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	33,3 \pm 5,16	29,2 \pm 4,92	26,7 \pm 4,08	24,2 \pm 3,76	5,8 \pm 2,04	19,2 \pm 2,04	26,7 \pm 2,58	9,2 \pm 2,04
d1	35,0 \pm 13,8	37,5 \pm 17,0	45,0 \pm 14,1	47,5 \pm 16,2	46,7 \pm 26,9	34,2 \pm 21,2	27,5 \pm 22,7	30,8 \pm 26,5
P(Kontr)	0,972	0,556	0,944	0,731	0,341	0,794	1	0,895
P(NaCl)	0,338	0,831	0,552	0,506	0,333	0,372	0,444	0,556
d3	26,7 \pm 9,37	33,3 \pm 7,78	43,3 \pm 10,7	45,0 \pm 16,0	42,5 \pm 28,1	39,2 \pm 32,8	30,8 \pm 29,8	31,7 \pm 27,7
P(Kontr)	0,702	0,404	0,499	0,399	0,299	0,643	0,671	0,405
P(NaCl)	0,757	0,455	0,039	0,385	0,387	0,355	0,468	0,258
d7	18,3 \pm 11,5	25,8 \pm 8,21	36,7 \pm 9,37	35,8 \pm 5,57	30,0 \pm 20,9	30,0 \pm 24,1	13,3 \pm 22,3	16,7 \pm 16,1
P(Kontr)	0,698	0,662	0,982	0,919	0,639	0,659	0,385	0,985
P(NaCl)	0,957	0,974	0,623	0,331	0,53	0,4	1	0,212
d21	19,2 \pm 15,8	28,3 \pm 13,7	40,0 \pm 17,3	41,7 \pm 10,3	33,3 \pm 26,9	22,5 \pm 26,4	21,7 \pm 29,6	23,3 \pm 26,7
P(Kontr)	0,95	0,545	0,643	0,226	0,578	0,731	0,726	0,958
P(NaCl)	0,554	0,786	1	0,444	0,671	0,723	0,9	0,461

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach den Knalltraumata; p(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Seite der Knalltraumata); p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe (Seite der Knalltraumata)); grau unterlegt: signifikante Werte

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Auf der **Gegenseite** der Dexamethason-Gruppe bewegen sich die Werte zwischen einem Minimum von -2,5 dB und einem Maximum von 8,3 dB. Insgesamt sind die Werte denen der Basishörschwelle sehr ähnlich.

Signifikante Unterschiede sind weder im Vergleich zur Gegenseite der untherapierten Kontrollgruppe noch zur NaCl-Gruppe zu erkennen (**Tab. 79, Abb. 55, 56, 57, 58**).

Tab. 79: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Dexamethason-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	30,0 ±3,16	27,5 ±2,74	25,8 ±2,04	25,8 ±4,92	9,2 ±3,76	20,0 ±4,47	25,0 ±4,47	7,5 ±2,74
d1	2,5 ±5,0	4,17 ±8,21	1,67 ±4,92	0,83 ±8,75	-0,8 ±7,02	0,83 ±5,57	-0,8 ±1,95	-2,5 ±2,61
P(Kontr)	0,627	0,638	0,274	0,908	0,229	0,139	0,099	0,116
P(NaCl)	0,374	0,989	0,859	0,416	0,952	0,866	0,74	1
d3	4,17 ±5,57	4,17 ±8,21	3,33 ±8,88	0,83 ±7,02	-2,5 ±3,99	0,83 ±6,34	1,67 ±3,89	-1,7 ±2,46
P(Kontr)	0,821	0,981	0,793	0,746	0,057	0,265	0,536	0,131
P(NaCl)	0,621	0,978	0,418	0,779	0,167	1	0,74	0,636
d7	3,33 ±2,46	3,33 ±2,46	1,67 ±5,77	1,67 ±7,18	-0,8 ±5,57	-0,8 ±8,21	1,67 ±4,92	0,83 ±3,59
P(Kontr)	0,193	0,333	1	1	0,603	0,088	0,925	0,42
P(NaCl)	0,275	0,242	0,571	0,719	0,762	0,957	0,234	0,758
d21	5,83 ±9,73	5,83 ±9,25	8,33 ±10,7	7,5 ±7,83	2,5 ±2,61	2,5 ±8,92	1,67 ±2,46	1,67 ±3,89
P(Kontr)	0,394	0,374	0,565	0,333	0,517	0,325	1	0,814
P(NaCl)	0,286	0,751	0,253	0,08	0,076	0,318	0,238	0,089

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach den Knalltraumata; p(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Gegenseite); p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe (Gegenseite)

DPOAE

Auf der **Knall- und Pumpenseite** der der Dexamethason-Gruppe schwanken die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenzabhängig zwischen 10,6 dB (MIN) und 23,5 dB (MAX). Die Werte sind denen der Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe sehr ähnlich.

Signifikante Unterschiede im Vergleich zur Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe oder aber der NaCl-Gruppe sind nicht zu erkennen (**Tab. 80, Abb. 59**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 80: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Dexamethason-Gruppe (Knall- und Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	37,0 ±1,41	35,4 ±9,04	25,2 ±4,71	24,7 ±7,97	33,3 ±4,27	29,5 ±3,51	20,2 ±2,32	23,2 ±3,66
n.a./k.E	4/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	2	5	6	6	6	6	6	6
d21	/	21,0 ±14,8	23,5 ±5,65	21,5 ±6,47	10,6 ±10,1	13,8 ±14,5	20,8 ±21,3	17,7 ±20,4
n.a./k.E	6/0	1/4	0/0	0/0	1/1	1/2	0/3	0/2
n	0	5	6	6	5	5	6	6
P(Kontr)		0,79	0,695	0,979	0,42	0,792	0,933	0,935
P(NaCl)		0,46	0,511	0,331	0,81	1	0,571	0,429

d 21 = 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren; n.a. = Anzahl der Ohren, bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p(Kontr) = Signifikanz zur untherapierten Kontrollgruppe (Seite der Knalltraumata); p(NaCl) = Signifikanz zur NaCl-Gruppe (Seite der Knalltraumata).

Auf der **Gegenseite** der Dexamethason-Gruppe bewegen sich die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenzabhängig zwischen einem Minimum von -0,17 dB und einem Maximum von 8,0 dB. Die Frequenz 1,5 kHz wird hierbei aus der Berechnung herausgelassen, da nur bei einem Tier die Messung dieser Frequenz nicht von Artefakten überlagert ist. Insgesamt bewegen sich die Werte um die der Basishörschwelle.

Signifikante Unterschiede im Vergleich zur Gegenseite der untherapierten Kontrollgruppe oder aber der NaCl-Gruppe zeigen sich nicht (**Tab. 81, Abb. 60**).

Tab. 81: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Dexamethason-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	35,0 ±11,3	32,8 ±7,19	19,8 ±5,08	25,2 ±8,93	31,2 ±8,04	27,7 ±4,50	10,3 ±4,23	22,7 ±2,58
n.a./k.E.	4/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	2	5	6	6	6	6	6	6
d21	-1,0	0,20 ±3,90	8,0 ±7,97	6,17 ±5,04	4,33 ±3,61	1,33 ±6,59	-0,17 ±4,79	0,0 ±3,22
n.a./k.E.	5/0	1/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0
n	1	5	6	6	6	6	6	6
P(Kontr)		0,748	0,229	0,123	0,509	0,614	0,692	0,887
P(NaCl)	1	0,683	0,266	0,058	0,914	0,981	0,286	0,327

d 21 = 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren; n.a. = Anzahl der Ohren, bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Gegenseite); p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe (Gegenseite).

Zytocochleogramme

Auf der **Knall- und Pumpenseite** der Dexamethason-Gruppe stellen sich die durchschnittlichen Zilienverluste wie folgt dar:

Der Gesamtverlust der OHZ beträgt 30,44 % (± 12,76), der der IHZ 8,02 % (± 10,65). Der Verlust aufgeteilt auf die einzelnen Frequenzen und Haarzellreihen ist untenstehender Tabelle zu entnehmen.

Signifikante Unterschiede zur Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe sind nicht zu erkennen (**Tab. 82, Abb. 61**).

Von der **Gegenseite** der Knalltraumata-Gruppen werden keine Zytocochleogramme angefertigt.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 82: Durchschnittliche Haarzellverluste der Knall- und Pumpenseite der Dexamethason-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata

Frequenzbereich [kHz]		>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4	
Gruppe	n									
Dexamethason	6	OHZ I	0,00 ± 0,00	18,5 ± 40,0	65,5 ± 37,1	49,3 ± 42,3	7,00 ± 7,11	3,53 ± 1,95	1,01 ± 1,13	0,50 ± 0,41
	6	OHZ II	0,00 ± 0,00	19,5 ± 39,45	77,0 ± 32,0	52,7 ± 38,5	6,79 ± 8,33	6,19 ± 8,29	8,56 ± 7,30	3,14 ± 3,84
	6	OHZ III	0,00 ± 0,00	21,5 ± 38,3	76,2 ± 29,2	35,9 ± 38,7	7,84 ± 11,1	13,1 ± 19,7	10,5 ± 7,86	6,65 ± 9,81
	6	OHZ I-III	0,00 ± 0,00	20,1 ± 39,2	73,6 ± 30,5	50,3 ± 39,7	7,18 ± 7,82	7,70 ± 9,60	6,82 ± 4,87	3,38 ± 4,65
	6	P(Kontr)	0,455	0,328	0,263	0,958	1	0,368	0,147	0,972
	6	P(NaCl)	0,061	1	0,937	0,394	0,589	0,792	0,589	0,61
	6	IHZ	0,00 ± 0,00	1,04 ± 2,54	19,1 ± 38,1	15,0 ± 33,1	0,13 ± 0,20	0,14 ± 0,34	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
	6	P(Kontr)	1	1	0,485	0,406	0,518	0,75	0,179	1
	6	P(NaCl)	0,455	0,727	0,485	0,814	1	1	1	0,467

Dexamethason = Knall- und Pumpenseite; 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(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Seite der Knalltraumata); p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe (Seite der Knalltraumata);

Fludrocortison (Knalltraumata)

***f*-BERA**

Auf der **Knall- und Pumpenseite** der Fludrocortison-Gruppe schwanken die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenz- und messtagabhängig zwischen 17,5 dB (MIN) und 51,7 dB (MAX). Insgesamt zeigt diese Gruppe höhere Hörschwellenabwanderungen als die Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe und auch im Vergleich der Therapie-Gruppen untereinander die größten.

Signifikante Unterschiede im Vergleich zur Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe zeigen sich am Tag 1 und 3. Diese stellen sich am Tag 1 als Verschlechterung bei 2 kHz ($p = 0,011$), am Tag 3 bei 1,5 kHz ($p = 0,046$) und 2 kHz ($p = 0,003$) dar. Ebenfalls signifikante Verschlechterungen der Hörschwelle finden sich im Vergleich zur NaCl-Gruppe: am Tag 1 bei 2 kHz ($p = 0,046$), 8 kHz ($p = 0,039$) und 12 kHz ($p = 0,045$), am Tag 3 bei 2 kHz ($p = 0,009$), 3 kHz ($p = 0,015$), 6 kHz ($p = 0,069$), 8 kHz ($p = 0,006$) und 12 kHz ($p = 0,022$) (**Tab. 83, Abb. 51, 52, 53, 54**).

Tab. 83: Mit der *f*-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von $n = 6$ Tieren der Fludrocortison-Gruppe (Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	30,0 \pm 6,32	25,0 \pm 3,16	25,0 \pm 6,32	24,2 \pm 8,01	8,3 \pm 4,08	17,5 \pm 7,58	23,3 \pm 2,58	8,3 \pm 2,58
d1	44,2 \pm 12,4	50,8 \pm 8,22	51,7 \pm 8,37	45,8 \pm 14,4	39,2 \pm 15,8	43,3 \pm 18,8	36,7 \pm 18,8	35,8 \pm 21,9
P(Kontr)	0,185	0,011	0,084	0,794	0,442	0,158	0,078	0,444
P(NaCl)	0,063	0,022	0,078	0,556	0,818	0,039	0,045	0,323
d3	40,0 \pm 14,8	46,7 \pm 10,3	50,0 \pm 12,6	45,8 \pm 13,2	38,3 \pm 15,1	35,8 \pm 19,3	26,7 \pm 15,7	25,0 \pm 17,0
P(Kontr)	0,046	0,003	0,112	0,055	0,184	0,454	0,407	0,669
P(NaCl)	0,104	0,009	0,015	0,106	0,069	0,006	0,022	0,069
d7	33,3 \pm 17,8	39,2 \pm 12,4	41,7 \pm 17,5	41,7 \pm 23,2	30,0 \pm 16,7	28,3 \pm 20,9	18,3 \pm 20,4	17,5 \pm 19,7
P(Kontr)	0,182	0,074	0,449	0,18	0,605	0,745	0,958	0,96
P(NaCl)	0,225	0,106	0,242	0,119	0,121	0,067	0,335	0,123
d21	33,3 \pm 21,8	38,2 \pm 18,1	44,2 \pm 21,1	43,3 \pm 23,4	30,8 \pm 20,8	32,5 \pm 22,1	17,5 \pm 17,8	17,5 \pm 20,4
P(Kontr)	0,191	0,108	0,297	0,221	0,536	0,472	0,874	0,706
P(NaCl)	0,628	0,216	0,348	0,545	0,169	0,052	0,123	0,461

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach den Knalltraumata; p(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Seite der Knalltraumata); p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe (Seite der Knalltraumata)); grau unterlegt: signifikante Werte

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Auf der **Gegenseite** der Fludrocortison-Gruppe bewegen sich die Werte der Hörschwellenabwanderung zwischen einem Minimum von 0,0 dB und einem Maximum von 15,0 dB. Am Tag 1 und 7 zeigt diese Gruppe deutliche Hörschwellenabwanderungen von der Basishörschwelle.

Signifikante Verschlechterungen im Vergleich zur Gegenseite der untherapierten Kontrollgruppe zeigen sich am Tag 1 bei 16 kHz ($p = 0,006$), am Tag 7 bei 3 kHz ($p = 0,027$), 4 kHz ($p = 0,011$), 6 kHz ($p = 0,011$), 8 kHz ($p = 0,026$), 12 kHz ($p = 0,001$) und 16 kHz ($p = 0,039$). Auch der Vergleich mit der NaCl-Gruppe bringt signifikante Verschlechterungen: am Tag 1 bei 1,5 kHz ($p = 0,028$), 6 kHz ($p = 0,045$) und 16 kHz ($p = 0,011$), am Tag 7 bei 6 kHz ($p = 0,032$), 8 kHz ($p = 0,008$) und 12 kHz ($p = 0,032$) und am Tag 21 bei 8 kHz ($p = 0,043$) (Tab. 84, Abb. 55, 56, 57, 58).

Tab. 84: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von $n = 6$ Tieren der Fludrocortison-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata (d1 $n = 5$, d7 und d21 $n = 4$)

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	38,0 \pm 10,4	36,0 \pm 10,8	32,0 \pm 9,75	31,0 \pm 13,9	19,0 \pm 21,9	32,0 \pm 22,2	30,0 \pm 18,7	14,0 \pm 6,52
d1	9,0 \pm 8,16	8,0 \pm 6,29	7,0 \pm 4,79	7,0 \pm 6,29	8,0 \pm 8,54	11,0 \pm 8,66	9,0 \pm 9,13	10,0 \pm 8,54
P(Kontr)	0,156	0,178	0,253	0,381	0,077	0,08	0,065	0,006
P(NaCl)	0,028	0,208	0,245	0,069	0,045	0,177	0,089	0,011
d3	3,75 \pm 4,79	5,0 \pm 5,77	3,75 \pm 6,29	2,5 \pm 2,89	0,0 \pm 4,08	6,25 \pm 4,79	11,3 \pm 11,1	5,0 \pm 7,07
P(Kontr)	0,789	0,608	0,755	0,947	0,584	0,526	0,188	0,223
P(NaCl)	0,73	0,524	0,952	0,365	0,762	0,103	0,135	0,405
d7	5,0 \pm 4,08	8,75 \pm 7,5	8,75 \pm 2,5	10,0 \pm 4,08	8,75 \pm 4,79	11,3 \pm 4,79	15,0 \pm 5,77	10,0 \pm 10,8
P(Kontr)	0,139	0,075	0,027	0,011	0,011	0,026	0,001	0,039
P(NaCl)	0,206	0,127	0,143	0,063	0,032	0,008	0,032	0,206
d21	0,83 \pm 6,65	0,83 \pm 7,36	5,0 \pm 6,32	4,17 \pm 6,65	1,67 \pm 4,08	5,83 \pm 8,01	3,33 \pm 8,76	0,0 \pm 3,16
P(Kontr)	0,933	0,509	0,967	0,942	0,639	0,839	0,938	0,919
P(NaCl)	0,706	0,779	0,416	0,197	0,108	0,043	0,158	0,32

Tag 1 – 21 = 1. – 21. Tag nach den Knalltraumata; p(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Gegenseite); p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe (Gegenseite); grau unterlegt: signifikante Werte

DPOAE

Auf der **Knall- und Pumpenseite** der Fludrocortison-Gruppe schwanken die Werte der Hörschwellenabwanderung frequenzabhängig zwischen 14,2 dB (MIN) und 31,2 dB (MAX). Bei der Frequenz 1,5 kHz geht nur 1 gemessenes Tier in die Berechnung ein, da bei 5 Tieren das Ergebnis von Artefakten überlagert wird. Auch hier zeigt Fludrocortison von allen Therapie-Gruppen die größten Hörschwellenabwanderungen.

Es ergibt sich lediglich ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur NaCl-Gruppe bei 4 kHz ($p = 0,026$). Der Vergleich mit der Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe verhält sich neutral (**Tab. 85, Abb. 59**).

Tab. 85: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Fludrocortison-Gruppe (Knall- und Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	31,7 ±0,58	34,0 ±8,03	20,8 ±4,02	21,0 ±2,97	29,6 ±3,85	29,8 ±4,75	21,2 ±4,58	22,7 ±4,41
n.a./k.E.	3/0	1/0	0/0	0/0	1/0	0/0	0/0	0/0
n	3	5	6	6	5	6	6	6
d21	29,0	19,6 ±9,45	31,8 ±4,02	31,2 ±9,93	24,6 ±13,0	24,6 ±11,6	21,7 ±20,4	14,2 ±21,1
n.a./k.E.	5/1	1/3	0/0	0/0	1/4	1/2	0/3	0/2
n	1	5	6	6	5	5	6	6
P(Kontr)	0,4	0,613	0,188	0,068	0,371	0,611	0,773	0,73
P(NaCl)	0,5	0,46	0,226	0,026	0,071	0,056	0,197	0,305

d 21 = 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren; n.a. = Anzahl der Ohren, bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Seite der Knalltraumata); p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe (Seite der Knalltraumata).

Auf der **Gegenseite** der Fludrocortison-Gruppe bewegen sich die Werte der Hörschwellenabwanderung zwischen einem Minimum von -4,67 dB und einem Maximum von 3,00 dB. Die Werte bewegen sich um die der Basishörschwelle.

Signifikante Unterschiede im Vergleich zur Gegenseite der untherapierten Kontrollgruppe oder aber der NaCl-Gruppe sind nicht zu erkennen (**Tab. 86, 60**).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Tab. 86: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Fludrocortison-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata

	1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
Basis	30,0 ±5,48	31,3 ±6,15	24,3 ±3,67	28,5 ±6,66	30,0 ±10,3	27,5 ±4,20	19,2 ±2,59	21,7 ±4,72
n.a./k.E.	2/0	0/0	0/0	0/0	1/0	2/0	1/0	0/0
n	4	6	6	6	5	4	5	6
d21	0,25 ±7,18	-4,67 ±9,37	-2,67 ±5,01	-3,17 ±9,93	-0,60 ±11,52	-0,25 ±7,50	3,00 ±7,11	0,00 ±7,10
n.a./k.E.	2/0	0/0	0/0	0/0	1/0	2/0	1/0	0/0
n	4	6	6	6	5	4	5	6
P(Kontr)	0,515	0,062	0,112	0,275	0,61	0,436	0,458	0,93
P(NaCl)	0,629	0,324	0,268	0,619	0,73	0,829	0,786	0,788

d 21 = 21. Tag nach den Knalltraumata; n = Anzahl der Ohren; n.a. = Anzahl der Ohren, bei denen die Emissionen nicht auswertbar waren; k.E. = Anzahl der Ohren, bei denen keine Emissionen registrierbar waren; p(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Gegenseite); p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe (Gegenseite).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Zytocochleogramme

Auf der **Knall- und Pumpenseite** der Fludrocortison-Gruppe stellen sich die durchschnittlichen Zilienverluste wie folgt dar:

Der Gesamtverlust der OHZ beträgt 22,99 % ($\pm 15,76$), der der IHZ 10,81 % ($\pm 11,22$). Der Verlust aufgeteilt auf die einzelnen Frequenzen und Haarzellreihen ist untenstehender Tabelle zu entnehmen. Signifikante Unterschiede zur Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe sind nicht zu erkennen (**Tab. 87, Abb. 61**).

Von der **Gegenseite** der Knalltraumata-Gruppen werden keine Zytocochleogramme angefertigt.

Tab. 87: Durchschnittliche Haarzellverluste Knall- und Pumpenseite der Fludrocortison-Gruppe in % (MW \pm SD) Tag 21 nach den Knalltraumata

Frequenzbereich [kHz]		>26	26-11,5	11,5-5,0	5,0-3,0	3,0-1,5	1,5-0,8	0,8-0,4	< 0,4	
Gruppe	n									
Fludrocortison	6	OHZ I	0,26 \pm 0,63	6,45 \pm 7,51	65,55 \pm 47,2	45,9 \pm 41,2	20,3 \pm 32,3	9,40 \pm 22,3	1,21 \pm 1,02	0,38 \pm 0,64
	6	OHZ II	0,17 \pm 0,42	7,27 \pm 8,37	57,1 \pm 47,0	46,5 \pm 40,0	21,6 \pm 32,9	10,5 \pm 22,9	1,89 \pm 2,53	1,83 \pm 1,32
	6	OHZ III	1,03 \pm 2,53	10,9 \pm 12,6	43,3 \pm 46,1	32,2 \pm 41,1	7,70 \pm 31,9	0,26 \pm 23,1	1,29 \pm 1,87	3,80 \pm 1,90
	6	OHZ I-III	0,49 \pm 1,20	8,22 \pm 9,48	57,2 \pm 46,8	45,5 \pm 40,6	20,8 \pm 32,3	9,84 \pm 22,8	1,77 \pm 1,70	2,03 \pm 0,95
	6	p(Kontr)	0,727	0,328	0,792	0,958	0,562	0,093	0,368	0,898
	6	p(NaCl)	0,197	0,818	0,937	0,589	0,937	0,126	0,041	0,537
	6	IHZ	0,00 \pm 0,00	0,31 \pm 0,75	27,1 \pm 27,8	25,6 \pm 38,8	8,22 \pm 13,6	1,93 \pm 4,73	0,91 \pm 1,90	0,00 \pm 0,00
	6	p(Kontr)	1	1	0,346	0,189	0,093	0,75	0,854	1
	6	p(NaCl)	0,455	0,727	0,814	0,446	0,106	1	0,455	0,455

Fludrocortison = Knall- und Pumpenseite; 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(Kontr) = Signifikanzen zur untherapierten Kontrollgruppe (Seite der Knalltraumata); p(NaCl) = Signifikanzen zur NaCl-Gruppe (Seite der Knalltraumata)

Nachfolgend sind obige Ergebnisse graphisch dargestellt. Untherapierte Kontrolle steht hierbei für die untherapierte Kontrollgruppe, NaCl für die Gruppe mit NaCl-Lösung, Dexa für die Gruppe mit Dexamethason-Lösung und Fludro für die Gruppe mit Fludrocortison. Signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * markiert.

f-BERA:

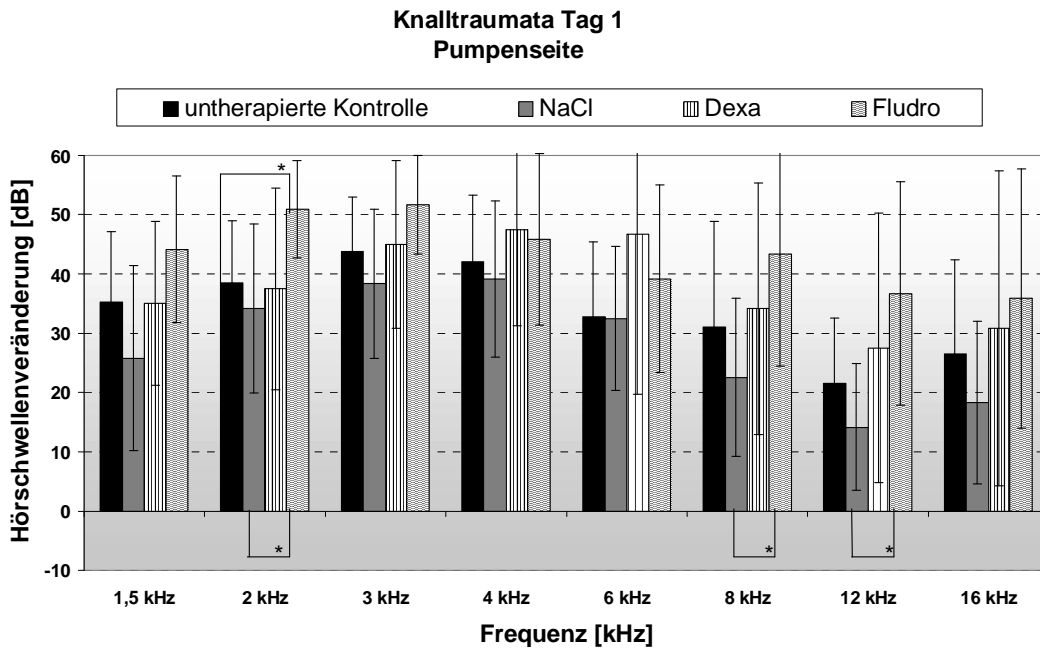


Abb. 51: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 1 auf der Knall- und Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

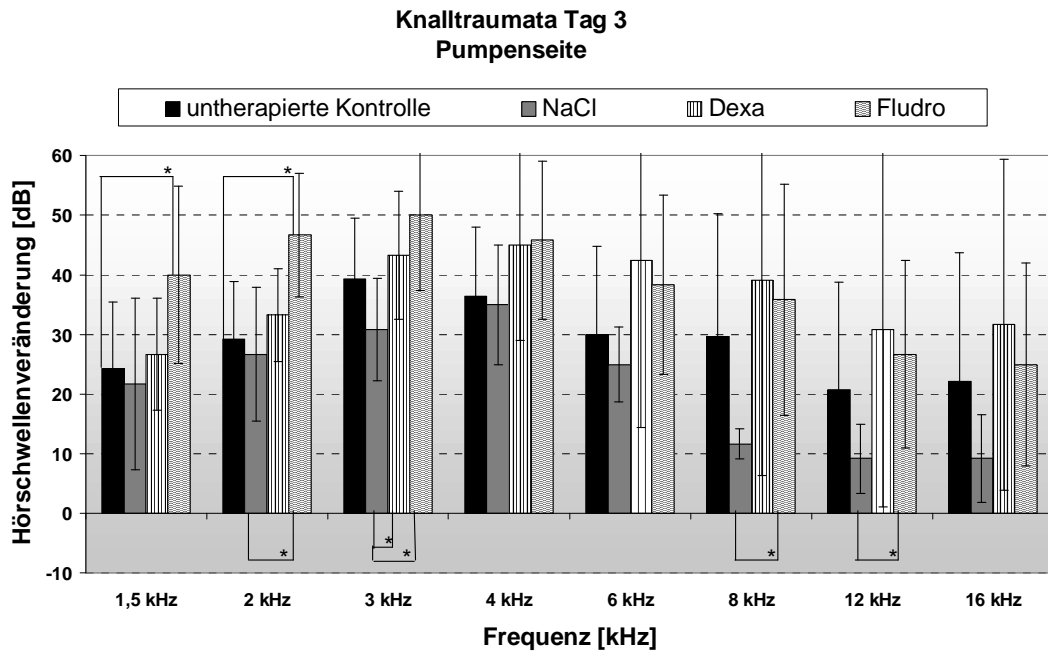


Abb. 52: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 3 auf der Knall- und Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

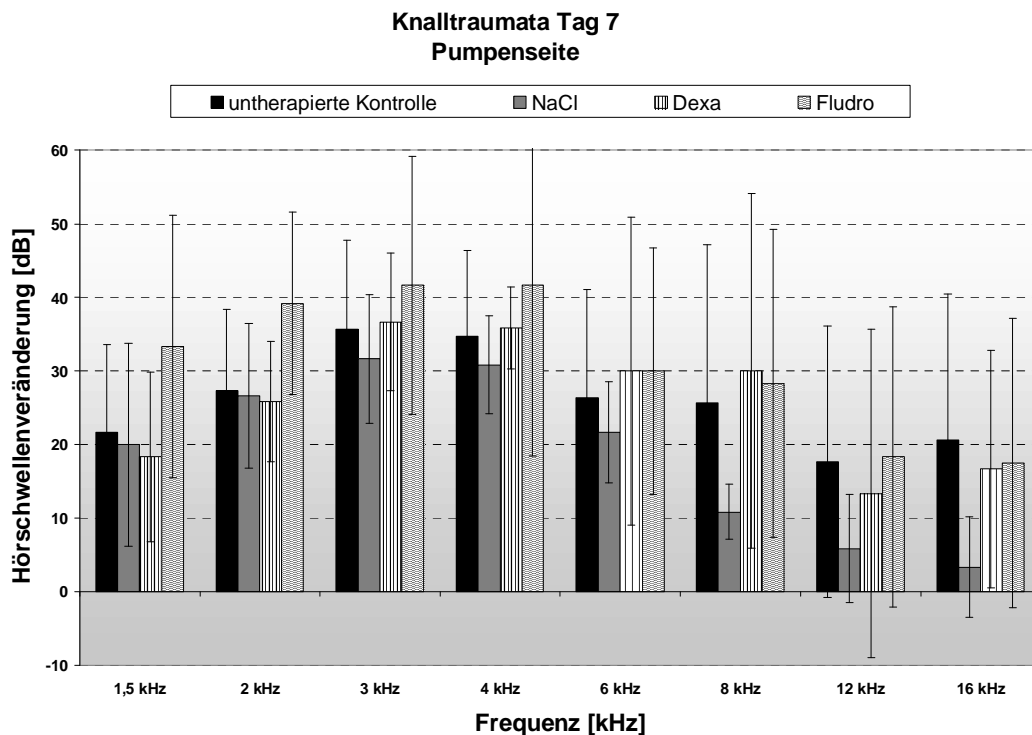


Abb. 53: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 7 auf der Knall- und Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

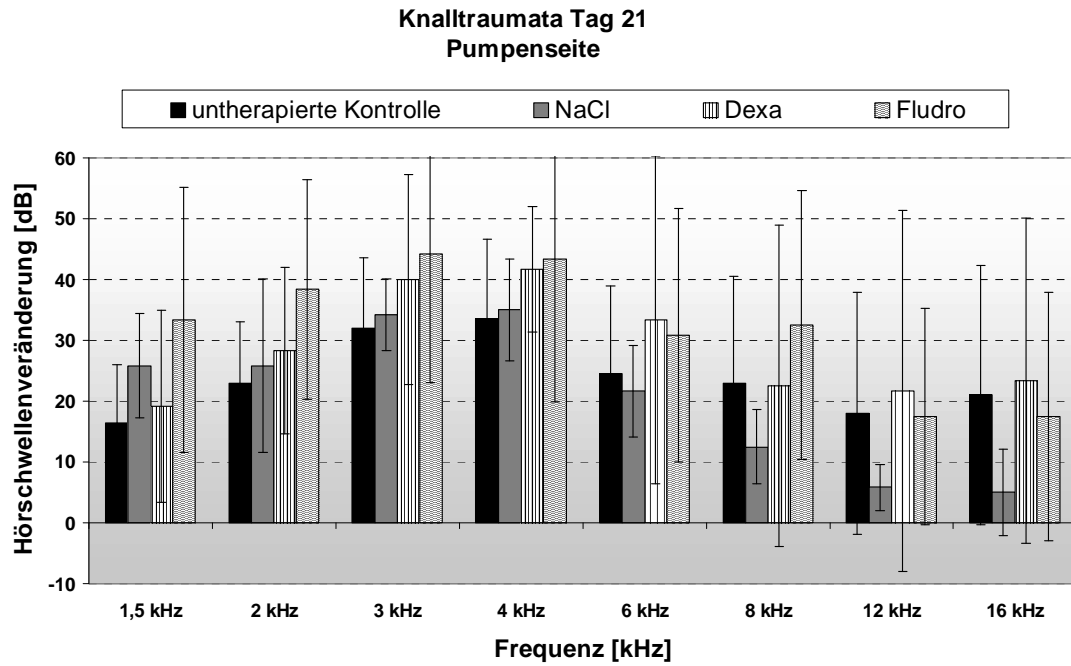


Abb. 54: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 21 auf der Knall- und Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

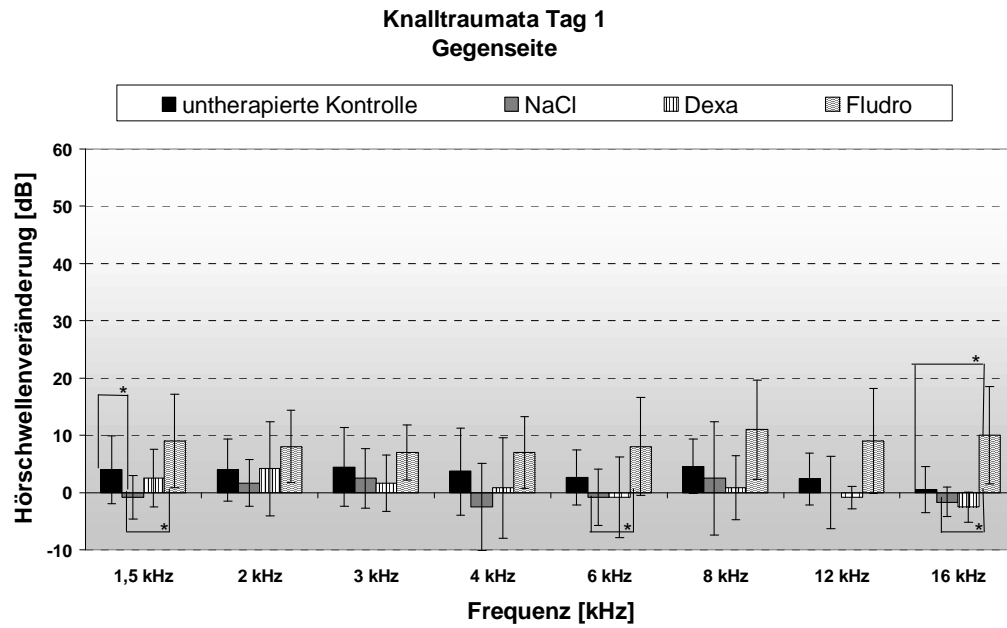


Abb. 55: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 1 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

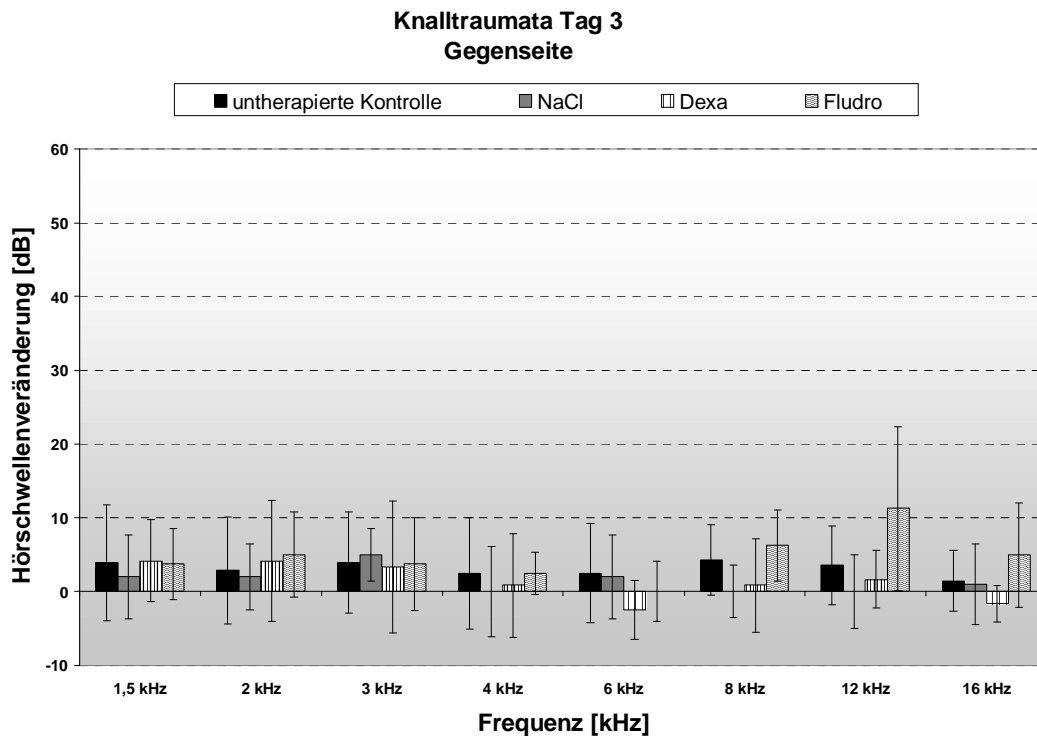


Abb. 56: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 3 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

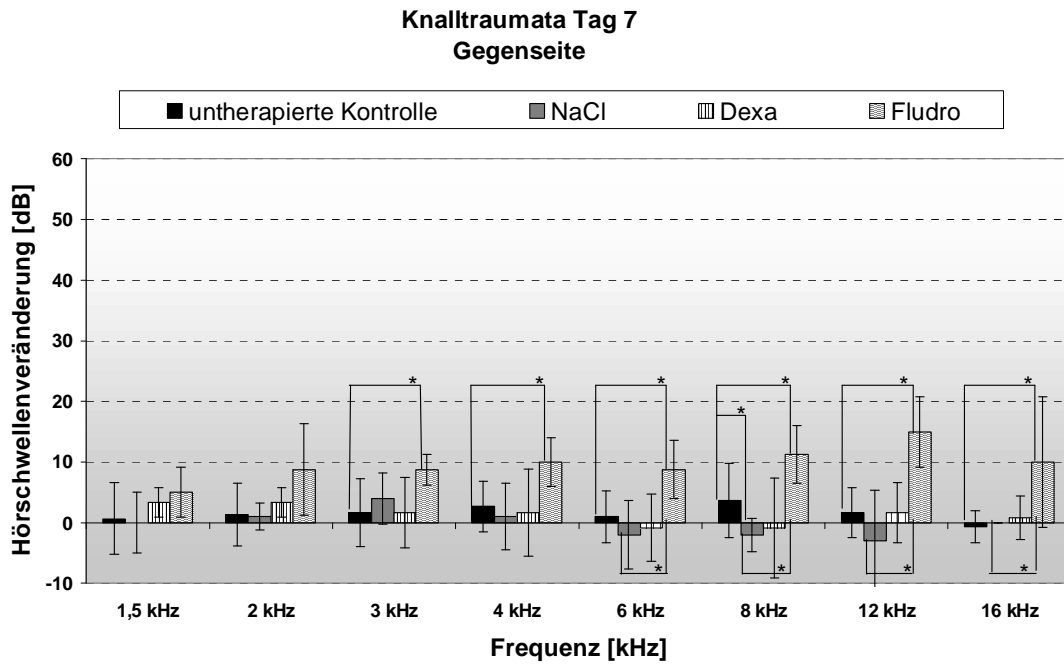


Abb. 57: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 7 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

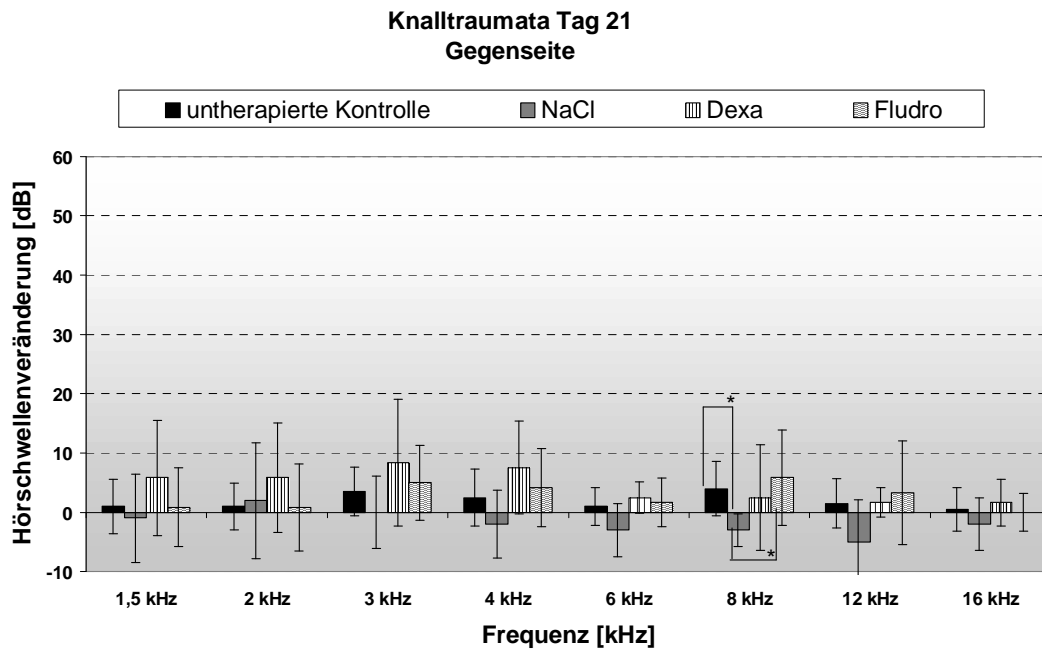


Abb. 58: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 21 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

DPOAE:

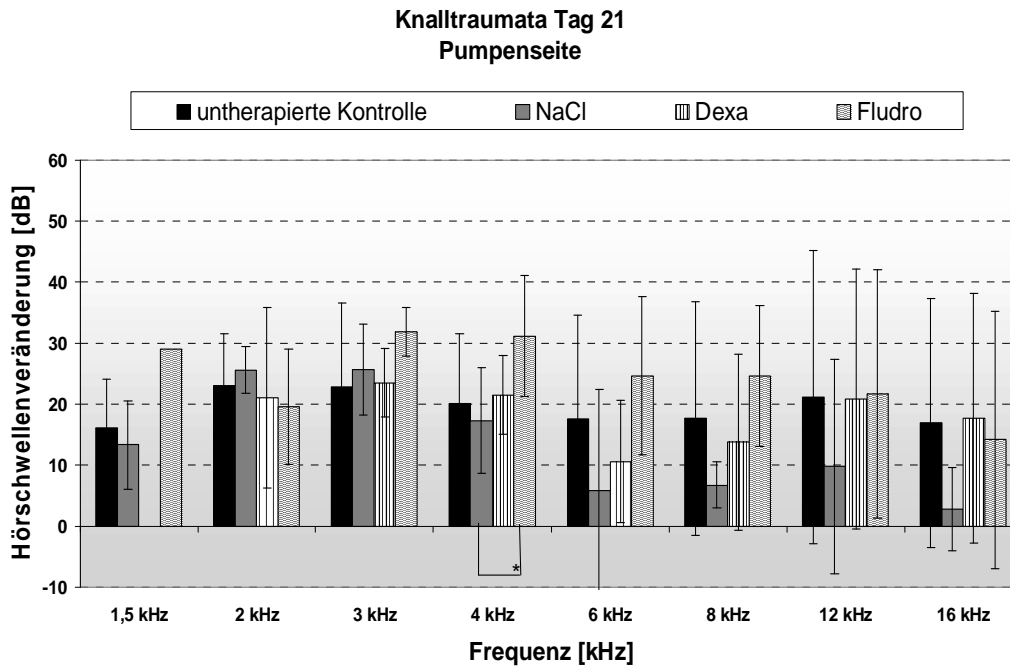


Abb. 59: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 21 auf der Knall- und Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

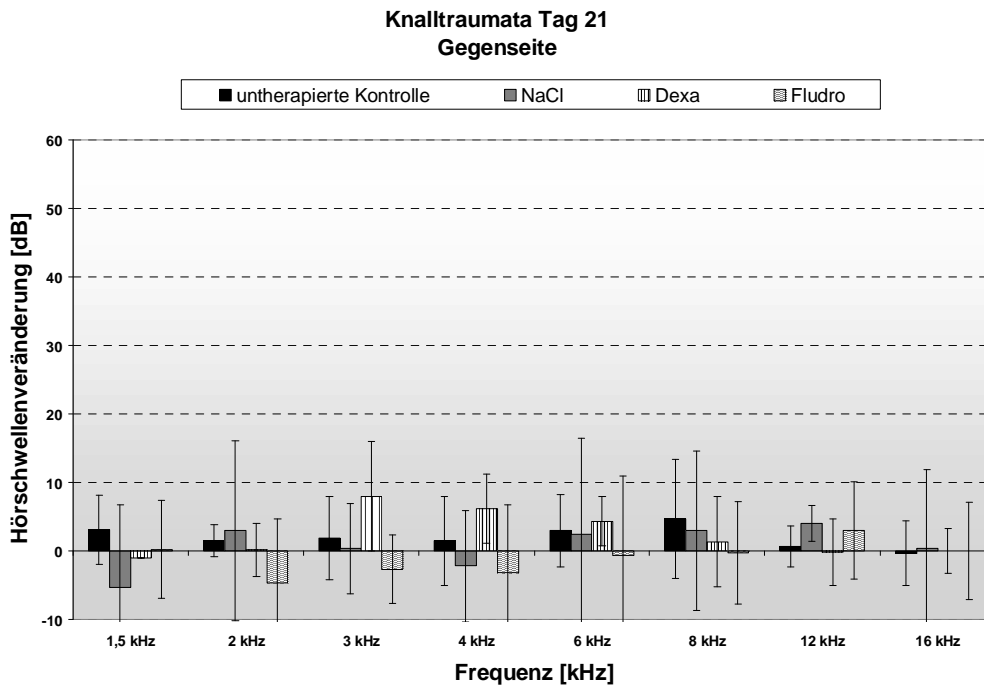


Abb. 60: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 21 auf der Gegenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

Zytocochleogramme:

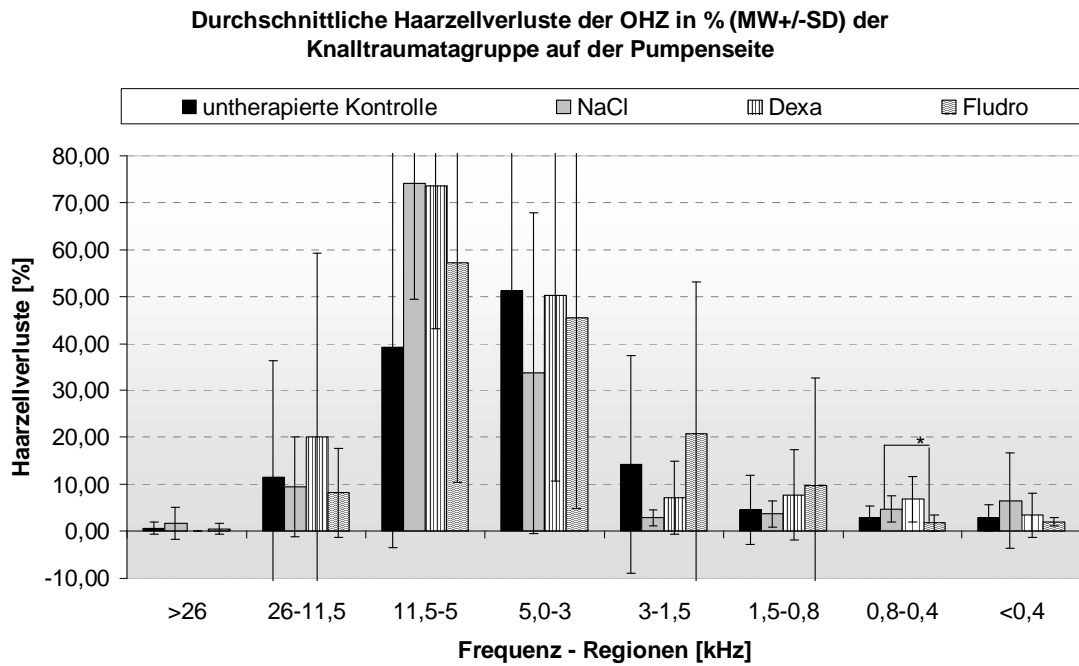


Abb. 61: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW \pm SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 21 auf der Knall- und Pumpenseite

Dexa = Dexamethason, Fludro = Fludrocortison, signifikante Unterschiede sind mit Bögen und * gekennzeichnet

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wird in einer experimentellen Studie am Meerschweinchen die lokale Soforttherapie von Gehörschäden durch Freizeitlärm mit zwei Nebennierenrindenhormonen untersucht. Um Hinweise auf den Wirkungsvermittelnden Rezeptor zu erlangen, werden hierfür das Glucocorticoid Dexamethason, welches ausschließlich am Glucocorticoid-Rezeptor bindet und das Mineralocorticoid Fludrocortison mit einer hohen Affinität zum intrazellulären Mineralocorticoid-Rezeptor als therapeutische Agentien gewählt. Verglichen werden beide Gruppen mit einer Placebo-Gruppe, die NaCl als Therapeutikum erhält sowie einer völlig untherapierten Gruppe. Trägersubstanz der Medikamente sind osmotische Minipumpen mit angeschlossenem Katheter. Das Katheterende ist so im Mittelohr positioniert, dass die ins Reservoir der Pumpe gefüllte Flüssigkeit auf das Runde Fenster abgegeben wird und von dort in die Perilymphe diffundiert. Um die Soforttherapie sicherzustellen, werden die Pumpen nach vorangegangener Präinkubation direkt nach der 2. Beschallungssitzung implantiert. Sieben Tage später erfolgt die Explantation.

Als Beschallungsparameter werden Freifeldbeschallungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit 2 x 2,5 h Breitbandrauschen bei 115 dB(SPL) und 2 x 2,5 h Rockmusik bei einem Mittelungspegel von 106 dB(SPL) sowie Knalltraumata mit 8 Schüssen (1/min) senkrecht zum linken Ohr aus einer Kinderspielzeugpistole mit einem Spitzenschallpegel von bis zu 167 dB(A) gewählt.

Die Hörschwellenveränderungen werden vor und am Tag 1, 3, 7 und 21 nach der Beschallung mit f-BERA Messungen in den Frequenzen 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz sowie vor und am Tag 21 nach der Beschallung mit DPOAE Messungen in den gleichen Frequenzen erfasst. Haarzellverluste werden am Tag 21 mit Zytocochleogrammen dargestellt und quantifiziert.

4.1 Einfluss der Narkose

Es wird eine Kombinations-Injektionsanästhesie aus Fentanyl, Midazolam und Medetomidin verwendet, die intramuskulär appliziert wird. Fentanyl als synthetischer Opiat-Agonist dient hierbei als leicht sedierendes, aber sehr potentes Analgetikum. Midazolam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine. Es wirkt relaxierend und krampflösend, nicht jedoch analgetisch. Medetomidin ist wie das in experimentellen Studien häufig zusammen mit Ketamin verwendete Xylazin ein α_2 -Agonist und wirkt stark sedativ, hypnotisch und relaxierend. Außerdem besitzt es gute analgetische Eigenschaften. Diese Narkose bietet den Vorteil, dass sie vollständig antagonistisch ist und dadurch lange Nachschlafphasen, wie sie z.B. bei einer Keta-

min/Xylazin-Narkose auftreten, vermieden werden. Des Weiteren nimmt sie nur geringen Einfluss auf den Blutdruck. Als Antagonisten werden Naloxon (kompetitive Hemmung der Opiat-Rezeptoren), Flumazenil (kompetitive Hemmung von Midazolam) sowie Atipamezol (α_2 -Antagonist) subcutan appliziert (HENKE et al., 1996; ERHARDT et al., 2002).

Eine Ototoxizität der verwendeten Narkotika stellt DEINGRUBER (2004) in ihrer Arbeit nicht fest. Trotz repetitiver Narkosen über 21 Tage weichen die durchschnittlichen Hörschwellen der unbeschallten Kontrollgruppen mit der f-BERA lediglich um $-2,3$ dB bis $+2,3$ dB und mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen um $-2,2$ dB bis $+2,5$ dB von der Ausgangshörschwelle ab.

Der Einfluss von Sedativa und Narkotika auf **auditorisch evozierte Potentiale** wird in der Literatur kontrovers diskutiert. So sind laut HOTH und LENARTZ (1994) die frühen auditorisch evozierten Potentiale (BERA) unabhängig vom Wachheitszustand. Van LOOIJ et al. stellen 2004 jedoch fest, dass eine Ketamin/Xylazin Narkose bei Mäusen sowohl eine signifikante Verlängerung der Latenzzeiten als auch eine signifikante Erhöhung der Hörschwelle um $8,0$ dB ($\pm 1,8$ dB) im Vergleich zu wachen Tieren erzeugt. Eine konzentrationsabhängige Verlängerung der Latenzzeiten kann auch bei Isoflurannarkose beobachtet werden (SANTARELLI et al., 2003). Im Gegensatz dazu findet weder durch zentrale oder periphere Muskelrelaxantien noch durch Pentobarbital eine Beeinflussung der ABRs statt (SAITO et al., 1999).

Auch bezüglich des Einflusses von Narkotika auf **DPOAEs** existieren unterschiedliche Meinungen in der Literatur. Während es nach PROBST (1991) zu keiner Veränderung des Distorsionsproduktes $2f_1-f_2$ durch Anästhetika kommt, ergibt eine Studie von BOYEV et al. (2002) eine Verminderung der Amplitude durch Barbiturat-Narkosen an Meerschweinchen. Dies wird durch den verminderten mittleren arteriellen Blutdruck während der Narkose erklärt. Fentanyl hingegen führt zu keiner Veränderung. Eine Ketamin/ Xylazin-Narkose bei Ratten zieht ebenfalls keine Veränderung der DPOAEs nach sich (HATZOPOULOS et al., 2002).

Ob nun eine Beeinflussung der BERA-Latenzen oder aber der Amplituden der DPOAEs durch Narkotika stattfindet oder nicht führt in der vorliegenden Arbeit zu keiner Verfälschung der Ergebnisse, da die Hörschwellenabwanderungen immer im Bezug zur individuellen

Basismessung stehen und beide Messungen unter gleichen Narkosebedingungen durchgeführt werden.

4.2 Methodik

4.2.1 Art der Applikation

Ziel der Arbeit ist es, mit einem geeigneten Hilfsmittel über einen Zeitraum von sieben Tagen kontinuierlich Medikament ins Innenohr zu applizieren, ohne eine tägliche Manipulation am Ohr vornehmen zu müssen. Dafür stehen diverse Möglichkeiten, wie z.B. die transtympanale Injektion in die Rundfensternische, zur Verfügung (SHIRWANY et al., 1998). Diese wird jedoch auf Grund der täglich notwendigen Manipulation, welche ohne Vollnarkose am Tier nicht möglich ist und der entstehenden multiplen Mikroläsionen am Trommelfell ausgeschlossen. Außerdem ist damit nur eine Bolusmedikation möglich.

Aus den im Kapitel „Literatur“ genannten Applikationstechniken für Medikamente wird die **Osmotische Minipumpe** (ALZET®) gewählt. Sie ist seit Langem in der Literatur bekannt und wird häufig in experimentellen Langzeittherapiestudien eingesetzt (BROWN et al., 1993; PRIESKORN und MILLER, 2000; SHIMOGORI und YAMASHITA, 2000, 2001; YANG et al., 2000; TAKEMURA et al. 2004). Diese Pumpe funktioniert durch Diffusion und Osmose an semipermeablen Membranen und gibt über einen Zeitraum von 14 Tagen mit einer definierten Flussrate von 0,5 µl/h eine eingefüllte Flüssigkeit an ihre Umgebung ab. Obwohl unter anderem bei BROWN et al. (1993), PRIESKORN und MILLER (2000) sowie TAKEMURA et al. (2004) der Katheter der Pumpe direkt an die Scala tympani konnektiert ist und nicht wie in der vorliegenden Arbeit vor dem Runden Fenster liegt, steht die **Diffusion der angewandten Therapeutika durch die Rundfenstermembran** außer Frage. Zahlreiche Autoren beweisen in ihren Studien die Diffusion von Glucocorticoiden durch die Rundfenstermembran und belegen einen deutlichen Konzentrationsvorteil in der Perilymphe gegenüber der intravenösen Applikation (PARNES et al., 1999; CHANDRASEKKHAR et al., 2000; BACHMANN et al., 2001; CHANDRASEKKHAR, 2001). Für Fludrocortison existieren solche Daten bisher nicht. Da es aber – wie das Dexamethason auch – zu den Steroiden gehört, ist davon auszugehen, dass auch das Fludrocortison Membrangängigkeit besitzt und durch die Rundfenstermembran diffundieren kann. Genauere Daten zur Pharmakokinetik in der Perilymphe müssen in Zukunft erst erhoben werden.

Bei der **Auswahl des Glucocorticoids** spielt in der vorliegenden Arbeit insbesondere die Stabilität des Therapeutikums eine große Rolle. Sehr häufig wird in der Literatur das Glucocorticoid Prednisolon zur Therapie des autoimmun-medierten Hörverlustes verwendet (z.B. GROSS et al., 2002; TRUNE und KEMPTON, 2001). Auf Grund seiner chemischen Eigenschaften eignet es sich jedoch nicht als Befüllungslösung der osmotischen Pumpen. Oberste Prämisse zur Auswahl ist, dass das eingesetzte Medikament mindestens 7 Tage lang bei Körpertemperatur (37°C) stabil bleibt, ohne sich zu zersetzen. Prednisolon erfüllt diese Eigenschaften maximal 24 Stunden lang, wohingegen Dexamethason in diesem Zeitraum keinerlei Anzeichen des Zerfalls erkennen lässt (persönliche Information, Fa. Merck)

Morphologische Veränderungen der Rundfenstermembran durch Dexamethason finden NORDANG et al. (2003) in ihrer Studie nicht. Im Gegensatz dazu zeigt sich nach Applikation von Hydrocortison eine Verdickung der Membran. Dies lässt darauf schließen, dass nicht jedes Glucocorticoid gleiche Wirkung zeigt.

Die von ALZAMIL und LINTHICUM (2000) beim Menschen post mortem festgestellten fibrösen oder fetthaltigen Plaques konnten bei der makroskopischen Beurteilung der Verhältnisse am Meerschweinchen ebenso wenig festgestellt werden, wie das dort beschriebene Auftreten von Pseudomembranen. Dennoch muss immer mit anatomischen Unterschieden bei der lokalen Applikation von Therapeutika auf die Rundfenstermembran gerechnet werden.

Einen **Einfluss von Flüssigkeit im Mittelohr** auf das Wachstumsverhalten der **DPOAEs** schliessen GEHR et al. (2004) nach Füllung der Bulla tympani mit Kochsalzlösung aus. Sie stellen lediglich eine Verringerung der Amplitude fest. Diese Aussage deckt sich weitestgehend mit der von UEDA et al., die 1998 ein Verschwinden der DPOAE Wachstumsfunktion in Abhängigkeit des Füllungszustandes der Bulla tympani beschreiben. Erst ab einem Flüssigkeitsspiegel über der Hälfte des Bullavolumens zeigt sich ein Verschwinden der Wachstumsfunktionen. Darunter stellen sie keine Veränderung fest. Auch bei den **ABRs** wird eine Hörschwellenverschlechterung durch eine abhängig vom Füllungszustand der Bulla induzierte Schalleitungsstörung gefunden. Diese hält je nach Clearance der Mittelohrhöhlen beim Meerschweinchen bis zu $9,5 \pm 2,7$ Tage an (PEREZ et al., 2002; PRINER et al., 2003). Da in der vorliegenden Arbeit jedoch sehr kleine Mengen ($0,5\mu\text{l/h}$) auf das Runde Fenster tropfen und direkt resorbiert werden, dürfte dies keinen Einfluss auf die Amplitudenausbildung haben.

Da der Katheter der Pumpe einen **Fremdkörper im Mittelohr** darstellt, muss auch über eine Beeinträchtigung des Gehörs durch ihn nachgedacht werden. Obige Messergebnisse der beiden mit einer leeren Pumpe versehenen Tiere belegen auch, dass eine gewisse Ver-

schlechterung der Hörschwelle induziert wird. So finden sich in der f-BERA die größten Abweichungen von der Basismessung mit 12,5 dB am Tag 5 bei 3 kHz ($\pm 10,6$ dB) und 8 kHz ($\pm 3,54$ dB) sowie mit 10 dB am Tag 7 bei 16 kHz ($\pm 7,07$ dB). An den übrigen Messtagen bewegen sich die Abweichungen in allen Frequenzen zwischen -2,5 und 7,5 dB im Vergleich zur Basishörschwelle. Bei den DPOAE-Messungen bewegen sich die Werte der Hörschwellenabweichungen zwischen -7,5 und 7,5 dB. Es muss also auf der Pumpenseite eine geringe Irritation der Gehörleistung durch die Pumpenimplantation in Betracht gezogen werden.

Zusätzlich besteht die Gefahr intra operationem das Trommelfell oder die Gehörknöchelchenkette mit dem Katheter zu verletzen und damit eine Mittelohrschwerhörigkeit zu induzieren. Diese Tiere werden aus dem Versuch entfernt. Des Weiteren ist die Möglichkeit der Keimverschleppung ins Mittelohr durch den Katheter oder die Instrumente gegeben. Durch steriles Befüllen der Pumpen und des Katheters sowie deren Präkubation in steriler Kochsalzlösung wird das Risiko einer Keimbesiedelung jedoch minimiert. Auch während der Implantation wird auf Sterilität des OP-Feldes Wert gelegt. Zusätzlich wird nach der Dekapitation der Tiere eine makroskopische Adspektion der Mittelohrhöhle durchgeführt, um effusive Entzündungsprozesse mit Schalleitungsstörung als Folge auszuschließen. Makroskopische Hinweise auf proliferative Prozesse (vermutlich Fibrin) um das Katheterende herum zeigen sich bei einigen Tieren unabhängig von der Art des Medikamentes. Da diese Tiere im Durchschnitt keine größere Hörschwellenabwanderung zeigen als die anderen, werden sie im Versuch belassen.

4.2.2 Art der Hörschwellenermittlung

Sowohl die Ermittlung der Hörschwellen mit den **Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen (DPOAEs)** als auch mit der **Frequenz-spezifischen BERA (f-BERA)** sind in der Literatur seit Längerem bekannt und gelten als gut reproduzierbar (ref. in DEINGRUBER, 2004). Durch die Anpassung der für die DPOAEs nötigen Pegelschere an das Meerschweinchen (DEINGRUBER, 2004) herrschen auch bei dieser Methode optimale Verhältnisse zur Generierung vergleichbarer Ergebnisse.

4.2.3 Art der Quantifizierung der Haarzellverluste

Hierfür wird auf die Technik der Herstellung von Zytocochleogrammen zurückgegriffen (siehe Kapitel „Material und Methoden“).

Durch Evaluierung der Länge der einzelnen Corti-Organ-Stücke und Auszählung der fehlenden Haarzellen können exakt die Haarzellverluste prozentual für die 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 und > 26 kHz angegeben werden. Diese Methode wird auch von anderen Arbeitsgruppen durchgeführt und als sehr zuverlässig beschrieben (CANLON und FRANSSON, 1995, 1998).

4.3 Ergebnisse

4.3.1 Vorversuche

Als Vorversuchsgruppen werden leere Pumpen sowie Pumpen mit Ringer-Lösung und NaCl-Lösung implantiert. Die Ergebnisse der NaCl-Lösung werden zusammen mit den restlichen unbeschallten Kontrollen in der Hauptversuchsgruppe diskutiert.

à Leere Pumpen

Wie bereits im Kapitel „Eigene Untersuchungen“ (**Tabb. 9, 10**) beschrieben, entstehen durch die Implantation der leeren Pumpen geringgradige Abweichungen von der Basishörschwelle. In der f-Bera tendenziell eher zu einer Verschlechterung, in den DPOAEs eher zu einer Hörverbesserung. Eine statistisch auswertbare Aussage dieser Ergebnisse kann jedoch aufgrund der geringen Anzahl ($n = 2$) nicht getroffen werden.

à Pumpen mit Ringer-Lösung

Wie aus **Tab. 13** zu entnehmen ist, bestehen in der f-Bera an allen Tagen in fast allen Frequenzen eindeutig signifikante Verschlechterungen der Hörschwellen um 10 dB (MIN) bis 26,7 dB (MAX).

Auch die DPOAE-Messungen ergeben an allen Messtagen deutliche Hörschwellenabwanderungen im Vergleich zur untherapierten Kontrolle (**Tab. 13**).

Aufgrund dieser Messergebnisse scheidet Ringer-Lösung als Lösungsmittel für die anzuwendenden Medikamente aus.

Die Befüllungslösung der Pumpe wird direkt auf das Runde Fenster appliziert und diffundiert von dort aus in die Perilymphe. Diese weist in ihrer Elektrolytzusammensetzung einen geringen K^+ -Gehalt und einen hohen Na^+ -Gehalt auf. Endolymphe hingegen ist K^+ -reich und Na^+ -arm, was zusätzlich zum elektrischen Gradienten zur Ausbildung eines chemischen Gradienten zwischen beiden Flüssigkeiten führt (JANSSEN, 2000a). Die zusätzliche Applikation von Ringer-Lösung führt vermutlich zu einer Verschiebung der intra- und extra-

zellulären Potentiale an den Haarzellen und verhindert in der Folge die Auslösung eines Rezeptorpotentials.

4.3.2 Hauptversuche

4.3.2.1 unbeschallte Kontrollen

Im Laufe der 21 Messtage zeigen sich bei den unbeschallten Kontrollen auf der **PUMPENSEITE** in der **f-BERA** bei allen drei der angewandten Medikamente geringgradige Hörschwellenverschlechterungen (z.T. >10 dB) im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe. Diese sind bis zum Tag 7 in der NaCl-Gruppe und der Fludrocortison-Gruppe größer als in der Dexamethason-Gruppe. Am Tag 21 sind die Abweichungen am geringsten (< 10 dB) und stellen sich bei allen drei Therapie-Gruppen in etwa gleich groß dar.

Diese Hörschwellenabwanderungen werden durch zahlreiche **signifikante** Unterschiede im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrolle unterstützt (**Abb. 15- 18**).

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denen der **DPOAE – Wachstumsfunktionen**. Auch hier können am Tag 21 nach der Pumpenimplantation in allen Therapie-Gruppen geringe Abweichungen (< 10 dB) von der Basishörschwelle verzeichnet werden. Dies wird ebenfalls durch vereinzelte **signifikante** Unterschiede im Vergleich zur untherapierten unbeschallten Kontrolle untermauert (**Abb. 23**).

Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse aus den **Zytocochleogrammen**. Es können in keiner der 3 Gruppen (NaCl, Dexamethason oder Fludrocortison) am Tag 21 höhere Haarzellverluste im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrolle oder im Vergleich zur NaCl-Gruppe registriert werden. Die mit der f-BERA oder aber den DPOAEs registrierten geringen Abweichungen von der Basishörschwelle sind daher nicht durch Haarzellverlust bedingt (**Abb. 25**).

Der **SEITENVERGLEICH** zwischen operiertem und nicht operiertem Ohr bringt in keiner der Messmethoden und in keiner der Therapie-Gruppen signifikante Unterschiede obgleich auf der Pumpenseite sowohl in der f-BERA als auch mit den DPOAEs Hörschwellenabwanderungen registriert werden können. Die Haarzellverluste bleiben in allen Gruppen gleich.

Somit lässt sich sagen, dass die auf der Pumpenseite in den einzelnen Therapie-Gruppen insbesondere vom Tag 1 bis 7 zu verzeichnenden Hörschwellenabwanderungen temporärer Natur und nicht durch Haarzellverluste bedingt sind. Es kann davon ausgegangen werden,

dass alleine durch die Implantation der Pumpe – gleich, mit welcher Lösung sie befüllt ist – eine Irritation des Gehörs bis zum Tag 7 hervorgerufen wird. Auch TAKEMURA et al. (2004) stellen in ihrer Arbeit geringe Abweichungen von der Basishörschwelle durch die Pumpenimplantation fest. Der Focus der weiteren Auswertung in der vorliegenden Studie konzentriert sich daher auf der Pumpenseite auf den Tag 21.

Die Implantation der Pumpe kann zur Induktion einer sterilen Entzündung im Mittelohrbereich und einer Diffusion von Entzündungsmediatoren ins Innenohr mit einer nachfolgenden temporären metabolischen Stressantwort der Haarzellen und einer Einschränkung ihrer Funktion führen. Schon 1985 stellen HARRIS et al. die Vermutung einer durch immunkompetente Zellen vermittelten Dysfunktion des Innenohrs der Gegenseite nach Akustik-tumoroperation an. Ein Aspekt, der diese These bestätigt, ist die Eigenschaft von Dexamethason als Entzündungshemmer, da in der vorliegenden Arbeit in der Dexamethason-Gruppe die Abweichungen von der Basishörschwelle am geringsten sind. SHIRWANY et.al. stellen 1998 keine histologischen Veränderungen oder aber ABR-Hörschwellenveränderungen nach transtympanaler Injektion von Dexamethason bei Meerschweinchen fest. Ähnliches beschreiben TAKEUCHI und ANNICO 2000 bei Ratten. Dies führt zusammen mit der Tatsache, dass auch bei den beiden in den Vorversuchen implantierten leeren Pumpen eine geringgradige Hörschwellenabwanderung zu verzeichnen ist zu der Annahme, dass in diesem Falle nicht das Füllmittel, sondern der Akt der Pumpenimplantation Ursache der Hörschwellenabwanderung ist.

Auf der **GEGENSEITE** der unbeschallten Kontrollen zeigen sich in der **f-BERA** keine Hörschwellenabwanderungen. Die Werte bewegen sich in allen Therapie-Gruppen meist mit weniger als ± 5 dB um die Basishörschwelle, was im Toleranzbereich der Messmöglichkeiten liegt. Denn wie im Kapitel „Material und Methoden“ (S. 44) beschrieben, beträgt das kleinste einstellbare Pegelintervall des f-BERA – Systems 5 dB, was einen Messtoleranzbereich von ± 5 dB bedingt. Daher sind die gemessenen signifikanten Ergebnisse schlecht beurteilbar (**Abb. 19-22**).

Auch bei den **DPOAE – Wachstumsfunktionen** bewegen sich die Messwerte mit zumeist weniger als ± 5 dB im Toleranzbereich um die Basishörschwelle

Sie zeigen zwar im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrolle zahlreiche signifikante Unterschiede, welche jedoch auf Grund ihrer Inkontinuität und ihrer Lage im Toleranzbereich nicht als repräsentativ gelten können (**Abb. 24**).

Bei der Auswertung der **Zytocochleogramme** fällt sowohl im Vergleich zur unbeschallten, untherapierten Kontrolle als auch im Seitenvergleich bei keiner der drei Therapiegruppen ein signifikant höherer Haarzellverlust auf (**Abb. 26**).

Diese Ergebnisse lassen eine negative Beeinflussung der nicht operierten Gegenseite durch die verwendeten Agentien ausschließen.

4.3.2.2 Breitbandrauschen

Im Laufe der 21 Tage lassen sich auf der **PUMPENSEITE** der mit Breitbandrauschen beschallten Gruppe in der **f-BERA** weder mit NaCl noch mit Dexamethason Hörschwellenverbesserungen darstellen. Im Gegenteil: am Tag 1 stellt sich die NaCl – Gruppe mit größeren Hörschwellenabwanderungen im Vergleich zur untherapierten BB – Kontrolle dar, was auch durch einige signifikante Werte untermauert wird. Ab dem Tag 3 ist dies jedoch nicht mehr zu erkennen. Die NaCl – Gruppe verhält sich dann sehr ähnlich der untherapierten BB-Kontrolle. Auch Dexamethason zeigt im Verlauf der drei Wochen neutrales Verhalten, sowohl im Vergleich zur untherapierten Kontrollgruppe, als auch im Vergleich zur NaCl-Gruppe. Lediglich die Fludrocortison-Gruppe zeigt mit Ausnahme des Tages 3 an allen anderen Messtagen in den Frequenzen 3 bis 12 kHz stets geringere Hörschwellenabwanderungen als die untherapierte BB – Kontrolle. Diese Werte sind jedoch nicht statistisch signifikant. Signifikant ist nur die Verbesserung in den Frequenzen 6 kHz bis 12 kHz im Vergleich zur NaCl-Gruppe am Tag 1, was oben stehende Tendenz der NaCl- Gruppe zur größten Hörschwellenabwanderung am Tag 1 bestätigt (**Abb. 27-30**).

Die Ergebnisse der **DPOAE - Wachstumsfunktionen** schließen sich an die der f-BERA an. NaCl und Dexamethason weisen unregelmäßig Hörschwellenverbesserungen und Hörschwellenverschlechterungen auf, beides jedoch im Bereich der Werte der untherapierten Kontrolle. Fludrocortison zeigt im Bereich von 2 bis 8 kHz geringere Hörschwellenabwanderungen als die restlichen Gruppen. Diese Ergebnisse sind jedoch nicht signifikant (**Abb. 35**).

Die in den **Zytocochleogrammen** dargestellten Haarzellverluste untermauern die Tendenz der Fludrocortison-Gruppe zum therapeutischen Effekt. Es lassen sich dezent geringere Haarzellverluste im Vergleich zu den restlichen Gruppen registrieren. Doch auch hier ist das Ergebnis nicht signifikant (**Abb. 37**).

Wie bei den unbeschallten Kontrollen muss auch in der Breitband-Gruppe auf der Pumpenseite von einer Irritation der Gehörleistung durch die Implantation der Pumpe an den Tagen 1 bis

7 ausgegangen werden. Dieses Phänomen zeigt sich deutlich am Tag 1 in der NaCl-Gruppe und am Tag 3 in der Fludrocortison-Gruppe. Die Maskierung eines signifikant therapeutischen Effektes an den Tagen 1 bis 21 muss daher bei allen Therapiegruppen in Betracht gezogen werden. Auch wenn bei den unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppen eine geringe Beeinflussung des Gehöres nur bis zum Tag 7 darzustellen ist, so muss dennoch daran gedacht werden, dass der an die Pumpe konnektierte Schlauch bis zum Tag 21 im Tier und vor dem Runden Fenster verbleibt, auch wenn die Pumpe explantiert wird. Diese Maßnahme wird deshalb gewählt, um eine Verletzung der Gehörknöchelchenkette oder gar des Runden Fensters während der nur „blind“ durchführbaren Schlauchextirpation zu verhindern. In Einzelfällen kann dies zu einer länger andauernden Irritation führen.

Auf der **GEGENSEITE** stellen sich die Ergebnisse der **f-BERA** wie folgt dar:

Im Laufe der 21 Tage zeichnet sich in der NaCl-Gruppe ab dem Tag 3 eine dezente Tendenz zur Hörschwellenverbesserung ab, was am Tag 3 und 21 durch signifikant bessere Werte im Vergleich zur untherapierten BB-Kontrolle bestätigt wird. Die Dexamethason-Gruppe zeigt im Vergleich zur untherapierten BB-Kontrolle ab dem Tag 3 geringere Hörschwellenabwanderungen und die Fludrocortison-Gruppe bereits ab dem Tag 1. Dies wird durch zahlreiche signifikante Werte bestätigt (**Abb. 31-34**).

Betrachtet man die **DPOAE – Wachstumsfunktionen**, so sind die Ergebnisse der NaCl-Gruppe denen der untherapierten Kontrolle sehr ähnlich, dennoch lässt sich auch hier eine geringgradige Tendenz zur Hörschwellenverbesserung erkennen. Sowohl Dexamethason als auch Fludrocortison zeigen jedoch deutlich geringere Hörschwellenabwanderungen im Vergleich zur untherapierten Kontrolle, was durch dementsprechend viele signifikante Werte untermauert wird (**Abb. 36**).

Bezüglich der mit den **Zytocochleogrammen** registrierten Haarzellverlusten verhalten sich alle Gruppen sowohl im Vergleich zur untherapierten Kontrolle als auch untereinander neutral. Lediglich in der Frequenzregion von 1,5 bis 3 kHz kann man einen signifikant höheren Haarzellverlust der Fludrocortison-Gruppe im Vergleich zur NaCl-Gruppe erkennen (**Abb. 38**).

Der **SEITENVERGLEICH** von operiertem zu nicht operiertem Ohr innerhalb der einzelnen Therapie-Gruppen bestätigt durch Signifikanzen die Vermutung, dass auf der operierten Seite eine Irritation stattfindet (NaCl: f-BERA, Tag 3, 1,5, 2 und 8 kHz auf der operierten Seite signifikant schlechter).

Obige Ergebnisse lassen erkennen, dass sich auf der **Pumpenseite** mit keinem der angewandten Medikamente ein signifikanter Effekt erzielen lässt. Dennoch zeichnet sich in der

Fludrocortison – Gruppe eine deutliche Tendenz zur Hörschwellenverbesserung ab. Wie bereits erwähnt, muss davon ausgegangen werden, dass auf der Pumpenseite eine Maskierung des Therapieeffektes durch die bei den unbeschallten Kontrollen beschriebene Irritation des Gehörs durch die Implantation stattfindet. Dies wird auch dadurch bestätigt, dass sich auf der **Gegenseite** sowohl in der Fludrocortison-Gruppe vom Tag 1 bis 21 als auch in der Dexamethason-Gruppe vom Tag 3 bis 21 mit der f-BERA eine z.T. signifikante Hörverbesserung im Vergleich zur untherapierten BB-Kontrollgruppe herauskristallisiert. Dies stimmt auch mit den Daten aus den DPOAE-Messungen überein.

Die mit den Zytocochleogrammen quantifizierten Schäden lassen auf der Gegenseite keinerlei Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erkennen. Die Anzahl der geschädigten Haarzellen bleibt gleich. Da die durch unsere Methoden detektierbaren Haarzellverluste und –schäden nicht verhindert werden können, dennoch aber ein therapeutischer Effekt zu erkennen ist, muss der therapeutische Effekt von Fludrocortison und Dexamethason an anderer Stelle ansetzen.

Wie im Kapitel „Material und Methoden“ (S. 47) beschrieben, lagert sich der zur optischen Auswertung der Haarzellschäden verwendete Farbstoff (TRITC- konjugiertes Phalloidin) an die Aktinfilamente der Stereozilien der Inneren und Äußeren Haarzellen an und macht diese sichtbar. Resultiert die Antwort der Haarzellen auf die Schallbelastung im Zelltod, so bleiben nicht anfärbbare Lücken im Zellverband, welche als Haarzellverluste quantifiziert werden. Ob der Zelltod nekrotischer oder aber apoptotischer Natur ist, obliegt weiterer Forschungsarbeit. In einer mathematisch nicht verifizierten Anzahl von Fällen können jedoch die Umrisse der Haarzellen noch schemenhaft wahrgenommen, die Stereozilien aber nicht mehr dargestellt werden. Es ist denkbar, dass an dieser Stelle das erst kürzlich in den OHZ entdeckte Motorprotein Prestin eine Erklärung für dieses Phänomen liefert. Diesem Protein wird die Fähigkeit zur Elektromotilität der Haarzelle zugeschrieben. Wie bereits oben beschrieben ist es spannungssensitiv und reagiert anders als ATP/ATPase-abhängige Motorproteine direkt auf Spannungsveränderungen. Die Anionen Chlorid und Bikarbonat fungieren hierbei als extrinsische Spannungssensoren, binden an Prestin und lösen so eine Bewegung der OHZ aus (OLIVER et al., 2001). Da sich der in der vorliegenden Arbeit verwendete Farbstoff nur an Aktin-Filamente anlagert, bleiben die Prestin-Moleküle unbeobachtet. Die Aufrechterhaltung der Elektrolythomöostase in den äußeren Haarzellen durch Fludrocortison und dadurch der Erhalt der Elektromotilität durch Prestin, während der Absenz von Aktin-Filamenten ist möglich. Obwohl die genauen zellulären und molekularen Mechanismen der Motilität der OHZ noch nicht genau bekannt sind, beschreiben auch MATSUMO und KALINEC 2005 (a und b)

Prestin-abhängige und Prestin-unabhängige Veränderungen in Länge, Breite, Höhe und Zellvolumen.

Die Tatsache, dass sich die oben beschriebene Tendenz zum therapeutischen Effekt auch auf der Gegenseite abzeichnet, deutet auf den Schluss, dass ein perilymphatischer Stoffaustausch zwischen operiertem und nicht operiertem Ohr stattfinden muss. Dies lässt sich durch ein seit 1961 in der Literatur bekanntes Phänomen, den „Schreiner Effekt“, erklären. Bereits damals wird über die radioaktive Markierung von chemischen Stoffen bewiesen, dass ein Stoffaustausch zwischen den Perilymphlösungen beider Ohren stattfindet. Dieser ist bei niedrigmolekularen Stoffen (Natriumphosphat) deutlich schneller als bei hochmolekularen Stoffen (C14-markierte Aminosäuren), was für eine direkte Verbindung beider Perilymphräume spricht. Der genaue Verbindungsweg ist bis heute nicht bekannt. Zur Diskussion stehen die Verbindung über die perineurale Lymphe, perivaskuläres Gewebe sowie über die Zerebrospinalflüssigkeit (ref. in SCHREINER, 1999).

Die Aufrechterhaltung der Elektrolythomöostase von Endo- und Perilymphe sowie der Potentialdifferenzen zwischen Intra- und Extrazellulärraum der OHZ sind die Basis der Reizauslösung im Sinnesepithel der Cochlea. Neben Na^+/K^+ -ATPasen bildet der stete Kreislauf von K^+ durch die Gewebe eine Grundlage hierfür. So diffundiert endolymphatisches K^+ über einen apikalen Transduktionskanal in die Haarzelle und wird von dort aus über den basolateralen K^+ -Kanal KCNQ4 an die Perilymphe abgegeben. Fibrozyten des Ligamentum spirale nehmen das perilymphatische K^+ auf und leiten es über gap junctions von Zelle zu Zelle weiter an striale Intermediärzellen, welche schließlich K^+ über den das endocochleäre Potential generierenden K^+ -Kanal KCNJ10 in den intrastrialen Raum leiten. Über verschiedene $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ - Cotransporter der basolateralen Membran von strialen Marginalzellen wird K^+ schließlich aufgenommen und wieder über diverse K^+ - Kanäle an die Endolympe abgegeben (WANGEMANN, 2002).

Gap junctions sind Verbindungskanäle aus Kanalproteinkomplexen (Connexonen) zwischen benachbarten Zellen, über welche ein Stoffaustausch von Molekülen mit einer Größe von bis zu einigen hundert Dalton erfolgen kann. Das Gewebe fungiert dann nicht mehr als Einzelzelle sondern als Synzytium. Steigt jedoch der Ca^{++} -Gehalt in einer dieser Zellen an, so schließen sich die Connexone und ein weiterer Stoffaustausch zwischen den Zellen wird unterbunden (SILBERNAGL und DESPOPOULOS, 1991). Durch akustische Überstimulation erhöht sich der Calciumgehalt sowohl in der Endolympe als auch in den Haarzellen (LI et al., 1997; MINAMI et al., 2004). Der Calcium-vermittelte Schluss von gap junctions verhindert die K^+ -Zirkulation in der Cochlea und kann dadurch eine Dysbalance im K^+ -Haushalt

mit eingeschränkter Reizleitung induzieren. Auch SPIESS et al. (2002) sehen die Unerlässlichkeit intakter gap junctions für die normale Cochleafunktion. Sie stellen bei Gerbils mit einem mutanten Connexinen eine deutliche Erhöhung der EPs fest. Eine ähnliche EP-Erhöhung im Einklang mit einer endolymphatischen K^+ -Erniedrigung kann nach der Inaktivierung von gap junctions mit den Blocksubstanzen Heptanol und Hexanol festgestellt werden (SUZUKI et al., 2004).

Die verhinderte K^+ -Zirkulation muss folglich durch vermehrte Arbeit der Na^+/K^+ -ATPasen kompensiert werden. HSU et al. (2000) stellen jedoch fest, dass durch die Beschallung mit weißem Rauschen (105 dB +/- 2 dB(A) für 10 bzw. 40min) eine signifikante Verringerung der Na^+/K^+ -ATPase – Aktivität in der lateralen Cochleawand induziert wird.

In der Literatur ist jedoch bekannt, dass Aldosteron sowohl die Na^+/K^+ -ATPase-Aktivität in der lateralen Cochleawand respektive der Stria vascularis erhöht, als auch ihre Bindungsstellen vermehrt (SINHA und PITOVSKI, 1995; TEN CATE et al., 1994; PITOVSKI et al., 1993b).

Folglich liegt die Vermutung nahe, dass die in obigen Ergebnissen ermittelte Tendenz zur postexpositionellen Hörschwellenverbesserung nach Applikation von Fludrocortison auf die gesteigerte Na^+/K^+ -ATPase – Aktivität zurückzuführen ist.

In der Literatur sind bereits vielfache Therapiestudien mit Glucocorticoiden zu diversen Innenohrerkrankungen, z.B. dem autoimmunmedierten Gehörverlust, Tinnitus, Morbus Menière, Gehörsturz etc. bekannt (ausführlich ref. in LAMM und ARNOLD, 1999a), z.T. mit positiven, z.T. mit negativen Ergebnissen.

TAKEMURA et al. (2004) sind jedoch die einzigen, die den Einfluss von lokalem Dexamethason auf die Entwicklung von ABRs und den Verlust von OHZ nach Beschallung untersuchen. Als Beschallungsparameter wird eine 24-stündige Beschallung mit 4 kHz Oktavbandrauschen bei 120 dB gewählt. Mit einer osmotischen Pumpe (Alzet[®], Modell 2002), welche direkt an die Scala tympani konnektiert ist, wird bereits 4 Tage vor der Lärmexposition Dexamethason in den Konzentrierungen 1, 10 und 100 ng/ml direkt ins Innenohr instilliert. Am Tag 11 nach der Pumpenimplantation besteht eine dosisabhängige signifikante Verbesserung der ABRs und der Haarzellverluste im Vergleich zur Kontrollgruppe mit künstlicher Perilymphe heraus.

Dieses klare Ergebnis lässt sich in der vorliegenden Arbeit nicht darstellen. Jedoch müssen zwei deutliche Unterschiede festgestellt werden. Zum einen ist bei der Arbeitsgruppe um TAKEMURA die Pumpe direkt mit der Scala tympani konnektiert – die Flüssigkeit muss

daher nicht durch das Runde Fenster diffundieren. Zum anderen wurde dort das Medikament bereits präexpositionell instilliert, was auf einen protektiven Effekt von Dexamethason bei frühzeitiger Anwendung hindeutet (TAKEMURA et al., 2004).

Wie bereits im Kapitel „Schrifttum“ (S. 15) beschrieben, spielen unter anderem die cochleäre Hypoxie sowie die Generierung von freien Radikalen eine große Rolle bei der Induktion eines Lärm-bedingten Gehörschadens. Aus der Gehirnforschung an Ratten ist bekannt, dass pränoxisch verabreichtes Dexamethason, wie auch die Glucocorticoide Methylprednisolon und Corticosteron fähig sind, hypoxisch – ischämische Schäden dadurch zu verhindern, dass sie einerseits den energetischen Grundumsatz der Zelle herunterfahren und andererseits die Effektivität der energetischen Substratnutzung erhöhen (TUOR, 1997). Des Weiteren beschreiben KOLLS et al. (1994) die Suppression des zur Generierung von reaktivem Stickstoff (reactive nitrogen intermediates = RNI) notwendigen Enzymes NOS II (nitric oxide synthase II) durch die Verhinderung der Transkription der zuständigen mRNA durch Prednisolon. SHIRWANY et al. finden 1998 heraus, dass binnen 30 s nach transtympanaler Dexamethason – Injektion der cochleäre Blutfluss signifikant um nahezu 30 % steigt ohne dabei die ABRs negativ zu beeinflussen.

All dies sind Hinweise auf mögliche Wirkmechanismen von Dexamethason bei der Verhinderung von cochleären Schäden, wobei der genaue Weg nach wie vor ungeklärt bleibt. Anscheinend spielt der Zeitfaktor eine zentrale Rolle. In der vorliegenden Arbeit wird die Pumpe zwar unmittelbar nach der zweiten Beschallungssitzung implantiert, dennoch bleibt das Tier 2 x 2,5 Stunden während der Beschallungssitzungen ohne Therapie. DEINGRUBER (2004) stellt in ihrer Arbeit nach einer einmaligen Beschallung über 2,5 Stunden bei 115 dB lediglich eine temporäre Hörschwellenabwanderung bei vollständiger Erholung des Gehörs bis zum Tag 21 post expositionem fest. Erst bei einer zweimaligen Beschallung von jeweils 2,5 Stunden an zwei aufeinanderfolgenden Tagen kann eine permanente Hörschwellenabwanderung erzielt werden. Da das Ziel der vorliegenden Arbeit eine postexpositionelle Soforttherapie Lärm-bedingter Gehörtraumata ist, wird auf diese Beschallungsart zurückgegriffen. Des Weiteren kommt eine längere Beschallung an einem einzelnen Tag aus narkoseechnischen Gründen nicht in Frage, die Beschallung ohne Narkose wird aus ethischen Gründen abgelehnt. Sowohl TUOR (1997) als auch TAKEMURA et al. (2004) applizieren das Glucocorticoid bereits vor der Beschallung bzw. vor der künstlich gesetzten Ischämie, so dass die volle Wirkung des Medikamentes bereits bei Eintritt der Noxe verzeichnet werden kann und nicht erst nach der 2. Beschallungssitzung. Der Gedanke an die Applikation eines

Medikamentes zwischen den Beschallungstagen oder aber prophylaktisch prä expositionem lässt Raum für weitere Fragestellungen zukünftiger Forschungsarbeit.

4.3.2.3 Rockmusik

Im Verlauf der 21 Tage der mit Rockmusik beschallten Tiere kann auf der **PUMPENSEITE** in der **f-BERA** weder in der NaCl-Gruppe noch in der Dexamethason-Gruppe eine Hörschwellenverbesserung festgestellt werden. Im Gegenteil: ab Tag 3 zeigt die NaCl-Gruppe im Vergleich zur untherapierten Kontrolle durchgängig höhere Hörschwellenabwanderungen, welche jedoch nicht signifikant sind. Zusätzlich weist sie von allen drei Therapie-Gruppen die höchsten Hörschwellenabwanderungen auf. Dies wird durch vereinzelt signifikante Werte im Vergleich der NaCl-Gruppe mit der Dexamethason- und der Fludrocortison-Gruppe bestätigt. Die Dexamethason-Gruppe verhält sich neutral mit Werten, die denen der untherapierten Kontrolle sehr ähnlich sind. Fludrocortison hingegen zeigt am Tag 1 und 7 in den Frequenzen 3 bis 12 kHz und am Tag 21 in den Frequenzen 3 bis 16 kHz deutlich niedrigere Hörschwellenabwanderungen als die untherapierte Kontrolle, was insbesondere am Tag 7 durch signifikante Werte unterstützt wird (**Abb. 39-42**).

Diese Ergebnisse decken sich nur z.T. mit den durch die **DPOAE - Wachstumsfunktionen** ermittelten. Zwar zeigt die NaCl – Gruppe von allen drei Therapiegruppen auch hier die größten Hörschwellenabwanderungen, im Vergleich zur untherapierten Kontrolle verhält sie sich aber kontrovers. So zeichnen sich im Vergleich zur untherapierten Kontrolle im Bereich von 1,5 bis 4 kHz höhere, im Bereich 6 bis 16 kHz niedrigere oder aber gleiche Hörschwellenabwanderungen ab. Dexamethason verhält sich ebenso kontrovers: Im Bereich 2 bis 4 kHz zeigt es höhere, im Bereich 6 bis 16 kHz niedrigere Hörschwellenabwanderungen als die untherapierte Kontrolle. Fludrocortison lässt im Bereich von 4 bis 8 kHz geringere Hörschwellenabwanderungen erkennen. Diese Trends werden durch signifikante Werte untermauert (**Abb. 47**).

Der durch **Zytocochleogramme** ermittelte Haarzellverlust bestätigt die Ergebnisse der DPOAEs: In der NaCl – Gruppe ist der Haarzellverlust im Vergleich zur untherapierten Kontrolle größer und sie weist auch von allen Therapie – Gruppen den größten Haarzellverlust auf. Dexamethason verhält sich neutral und Fludrocortison zeigt sowohl höhere als auch niedrigere Haarzellverluste als die untherapierte Kontrolle. Diese Beobachtungen werden durch signifikante Werte bestätigt (**Abb. 49**).

Vergleicht man die Ergebnisse aus den f-BERA – Messungen mit denen der DPOAE – Wachstumsfunktionen, so stellt man fest, dass in allen drei Therapiegruppen in den

DISKUSSION

Frequenzen 1,5 kHz und 2 kHz, z.T. auch bei 3 kHz messtagabhängig positive Einflüsse auf die Hörschwellenabwanderungen am geringsten sind. Ähnliches lässt sich auch in der Breitband-Gruppe feststellen, wenngleich der Effekt dort auch weitaus weniger deutlich zum Ausdruck kommt. Wie im Kapitel „Schrifttum“ (S. 5) beschrieben, liegen auf dem Corti-Organ hohe Frequenzen in der Nähe des Ovalen bzw. des Runden Fensters, also basal, niedrige Frequenzen in der Nähe des Apex (ZENNER, 1994a). Dies bedeutet für die auf das Runde Fenster applizierten therapeutischen Moleküle eine Strecke, die es durch Diffusion zu überwinden gilt. Die Konzentration des Therapeutikums muss folglich basal am größten sein. Als Steroide besitzen sowohl Dexamethason als auch Fludrocortison Membrangängigkeit und können frei durch Zellmembranen diffundieren. Gelangen sie ins Blut, werden sie entweder an spezifische Transportproteine oder aber Albumin gebunden bis die Bindungskapazitäten gesättigt sind. An Transportproteine gebundene Steroide sind biologisch unwirksam (GÄRTNER und HAEN, 2001). Durch die ständige Aufbereitung der Endolymphe aus der Perilymphe mit Hilfe der strialen Marginalzellen kommt es vermutlich mit zunehmender Strecke zum Apex zur „Auswaschung“ der therapeutischen Moleküle und ihrer biologischen Inaktivierung. Dadurch lässt sich der geringere therapeutische Effekt am Apex erklären. Genaue Daten zur Therapeutikakonzentration in der Perilymphe in Abhängigkeit des Abstandes zur Basis müssen in weiteren Arbeiten erhoben werden. Dies steht nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen auf der Gegenseite, die den gleichen Effekt erkennen lassen (siehe unten). Denn wie schon früher in der Literatur festgestellt, führen auch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu der Annahme, dass ein Stoffaustausch zwischen beiden Innenohren stattfinden muss. Der genaue Übertragungsweg ist zwar noch unbekannt, dennoch wird unter anderem über einen Stoffaustausch über den Aquaeductus cochleae (Ductus perilymphaticus) spekuliert (SCHREINER, 1999). Auch dieser mündet basal in der Nähe des Runden Fensters, also dort, wo die Medikamentenkonzentration vermutlich am größten ist und macht einen Stoffaustausch durch Zerebrospinalflüssigkeit über das Cavum leptomeningicum möglich (NICKEL et al., 1992).

Auf der **GEGENSEITE** stellen sich die Ergebnisse der **f – BERA** wie folgt dar:

Im Laufe der 21 Tage verhält sich NaCl kontrovers. Im Vergleich zur untherapierten Musik-Kontrolle zeigt es bis zum Tag 7 geringere Hörschwellenabwanderungen, am Tag 21 jedoch höhere. Im Vergleich zu den anderen Therapie-Gruppen zeigt sie zumeist die größten Hörschwellenabwanderungen, was z.T. durch signifikante Werte unterstützt wird. Sowohl Dexamethason als auch Fludrocortison weisen innerhalb der drei Wochen stets geringere Hör-

DISKUSSION

schwollenabwanderungen als die untherapierte Musik-Kontrolle auf, wobei dieser Effekt in der Fludrocortison-Gruppe wesentlich deutlicher ist und durch signifikante Werte untermauert wird. Auch auf der Gegenseite lässt sich erkennen, dass der therapeutische Effekt in den Frequenzbereichen 1,5 und 2 kHz am geringsten ist, was die auf der Pumpenseite beschriebene Theorie bestätigt (**Abb. 43-46**).

Diese Ergebnisse werden durch die **DPOAE – Wachstumsfunktionen** untermauert.

Im Vergleich zur untherapierten Kontrolle zeigt NaCl im Bereich von 1,5 kHz bis 4 kHz gleiche oder höhere Hörschwellenabwanderungen, im Bereich von 6 bis 16 kHz niedrigere. Dexamethason weist bei 1,5 kHz und 6 bis 16 kHz niedrigere Hörschwellenabwanderungen auf, welche nicht signifikant sind. Fludrocortison zeigt den deutlichsten Erfolg mit deutlichen Hörschwellenverbesserungen ab 3 kHz, was auch durch signifikante Werte bestätigt wird (**Abb. 48**).

Betrachtet man die mit den **Zytocochleogrammen** ausgewerteten Haarzellverluste, so zeigt die NaCl – Gruppe den größten Haarzellverlust der drei Therapie – Gruppen, Dexamethason den niedrigsten. Fludrocortison lässt im Vergleich zur untherapierten Kontrolle sowohl höhere als auch niedrigere Haarzellverluste erkennen.

Die NaCl – Gruppe weist im Frequenzbereich von 0,8 bis 1,5 kHz einen signifikant höheren Haarzellverlust auf. Entgegen den Messergebnissen der f-BERA und der DPOAEs kann der therapeutische Effekt von Fludrocortison bei der Quantifizierung der Haarzellverluste nicht bestätigt werden. Dies deutet darauf hin, dass Fludrocortison den Zelluntergang nicht verhindern, jedoch die Funktionsfähigkeit des geschädigten Gehörs verbessern kann (**Abb. 50**).

Der **SEITENVERGLEICH** von operiertem zu nicht operiertem Ohr innerhalb der einzelnen Therapie-Gruppen zeigt keinerlei signifikante Hörschwellenunterschiede.

Die Ergebnisse der Rockmusik-Gruppe ähneln denen der Breitband-Gruppe. Auch hier lässt sich sowohl in der Fludrocortison-Gruppe als auch in der Dexamethason-Gruppe eine Tendenz zur Gehörverbesserung, insbesondere auf der Gegenseite erkennen. Der therapeutische Effekt ist in der Fludrocortison-Gruppe deutlicher ausgeprägt als in der Dexamethason-Gruppe, auf der Gegenseite deutlicher als auf der Pumpenseite. Die Wirkungs-vermittelnden Mechanismen der Therapeutika sind bereits im Diskussionsteil „Breitbandrauschen“ dargestellt.

Wie bereits oben erwähnt, spielt in der Dexamethason-Gruppe vermutlich der Zeitfaktor eine große Rolle. So erfolgt die Beschallung der Tiere auch in der Rockmusik-Gruppe an 2 aufein-

anderfolgenden Tagen, jeweils 2,5 Stunden lang. Während dieser Zeit sind die Tiere ohne Therapeutikum.

Da in der Literatur keine experimentellen Arbeiten über die lokale Therapie von Gehörschäden nach der Beschallung mit Rockmusik existieren, bleibt auch hier die Frage nach einer prä- oder intraexpositionalen Medikamentenapplikation offen.

4.3.2.4 Knalltraumata

Im Laufe der 21 Tage lassen sich auf der **KNALL- und PUMPENSEITE** folgende Ergebnisse darstellen: in der **f-BERA** zeichnet sich die NaCl-Gruppe im Vergleich zur untherapierten Knall-Kontrollgruppe durch tendenziell geringere Hörschwellenabwanderungen, Dexamethason und Fludrocortison durch höhere aus. Hierbei sind die Hörschwellenabwanderungen bei Fludrocortison am größten. Diese Werte stellen sich bis zum Tag 3 vereinzelt signifikant dar (**Abb. 51-54**).

Auch bei Ergebnissen der **DPOAE-Wachstumsfunktionen** zeigt NaCl eher Hörschwellenverbesserungen, Dexamethason und Fludrocortison eher Hörschwellenverschlechterungen, was sich aber bis auf einen einzelnen Wert als nicht signifikant erweist (**Abb. 59**).

Im Bezug auf die **Zytocochleogramme** verhalten sich alle Gruppen neutral im Vergleich zur untherapierten Kontrolle (**Abb. 61**).

Auf der Pumpenseite fallen durchweg in allen Gruppen sehr hohe Standardabweichungen auf. Diese starke Streuung der Messwerte kann nicht allein durch die individuelle Variabilität zwischen den einzelnen Tieren und Ohren erklärt werden. Auch FLEISCHER et al. (1998) finden starke Streuungen der Messwerte. Sie führen diese Abweichungen auf eine unterschiedliche Zusammensetzung der Munition zurück. So zeigen sie bei Messungen am Kunstkopf sowohl kleine Veränderungen in der Menge als auch in der Zusammensetzung der Munition. JUST et al. (1998) erklären hingegen ihre Messwertschwankungen mit der Richtungswirkung, d.h. des Winkels der Pistole zum Ohr. In ihren Untersuchungen stellen sie fest, dass selbst kleine Veränderungen in der Position der Pistole starke Auswirkungen auf den Spitzenschalldruck im Ohr haben können. In der vorliegenden Arbeit spielen vermutlich beide Faktoren eine Rolle. Zwar wird versucht, die Position des Tieres und der Spielzeugpistole zu standardisieren, eine Abweichung um wenige Winkelgrade kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Die wichtigste Ursache der starken Streuung dürfte dennoch auf der unterschiedlichen Zusammensetzung der Munition beruhen.

DISKUSSION

Auf Grund dieser starken Messwertschwankungen und der vergleichsweise sehr geringen Anzahl von signifikanten Werten kann sowohl eine positive Beeinflussung des Gehörs durch NaCl, als auch eine negative Beeinflussung durch Dexamethason oder aber Fludrocortison ausgeschlossen werden.

Zusätzlich muss auch hier die Irritation des Gehörs durch die Implantation der Pumpe in Betracht gezogen werden. So stellen im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit WANG et al. (1998) bei 2-wöchiger systemischer Therapie mit Dexamethason (100 µg/kg) eine Verbesserung der ABRs nach Explosionstrauma fest. Hochsignifikant wird dieser Effekt bei Kombination von Dexamethason mit epidermal growth factor (EGF, 50 mg/kg). Dies kann in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden.

Im Vergleich zum Breitbandrauschen oder aber der Rockmusik liegt den Hörschwellenabwanderungen der Knalltraumata ein anderer Schädigungsmechanismus zu Grunde. Im Vordergrund steht hierbei vermutlich vor allem die direkte mechanische Schädigung durch einen erhöhten intracochleären hydrostatischen Druck. MAGNAN et al. beweisen 1997, dass dieser bei Einwirkung von Schalldruckpegeln über 130 dB (SPL) von 1,5 kPa (normaler perilymphatischer Druck) auf z.B. 6,3 kPa bei 170 dB (SPL) ansteigt.

Diese enorme Belastung führt zu Separation der Stereozilien von der Tektorialmembran, Rupturen der Zellmembranen der äußeren und inneren Haarzellen, der Stützzellen und der intracochleären Trennmembranen. Daraus ergibt sich ein irreversibler Zellverlust, der in der Bildung von Narbengewebe resultiert (HAMERNIK et al., 1993, 1994; DIEROFF, 1994; ZENNER, 1994a; PLINKERT, 1995). Der in den Zytocochleogrammen dargestellte hochgradige Haarzellverlust ist kennzeichnend für die Ausbildung dieses Narbengewebes, welches sämtlicher sensorischer Zellen entbehrt. Vermutlich liegt der Schlüssel der Arbeitsgruppe um WANG et al. (1998) in der Kombination von Dexamethason und EGF. Ein positiver Effekt auf die Verhinderung der Bildung von Narbengewebe ist denkbar.

Auf der **GEGENSEITE** zeigen in der **f-BERA** sowohl die NaCl-Gruppe als auch die Dexamethason-Gruppe im Laufe der 21 Tage keine Hörschwellenveränderungen im Vergleich zur untherapierten Knall-Kontrolle. Fludrocortison hingegen zeigt am am Tag 1 und 3 im Vergleich zur untherapierten Knall-Kontrolle Hörschwellenabwanderungen, die z.T. >10 dB sind, was sich insbesondere am Tag 3 als signifikant herausstellt. In diesem Fall ist sicherlich davon auszugehen, dass eine negative Beeinflussung des Gehörs der Gegenseite stattgefunden hat. Da diese Ergebnisse am 21. Tag nicht mehr dargestellt werden können, ist die Beeinflussung reversibel. Auch der Vergleich der Fludrocortison-Gruppe mit der NaCl-

Gruppe bringt am Tag 7 in 4 Frequenzen signifikante Hörschwellenverschlechterungen. Am Tag 21 kann dies nur noch in einer einzelnen Frequenz verifiziert werden (**Abb. 55-58**).

Diese Ergebnisse decken sich mit denen aus den **DPOAE-Wachstumsfunktionen**. Alle drei Therapie-Gruppen zeigen Werte, die um die der Basishörschwelle liegen. Es kann keinerlei signifikanter Unterschied im Vergleich zur untherapierten Kontrolle oder aber im Gruppenvergleich untereinander festgestellt werden (**Abb. 60**).

Zytocochleogramme werden auf der Gegenseite nicht angefertigt, da die Noxe am anderen Ohr gesetzt wird und auf der Gegenseite nicht von einem Haarzellverlust ausgegangen werden kann. DEINGRUBER (2004) bestätigt diese Vermutung indem sie auf der Gegenseite der Knalltraumata keinen höheren Haarzellverlust feststellt.

Ein **SEITENVERGLEICH** von operiertem zu nicht operiertem Ohr innerhalb der einzelnen Therapie – Gruppen wird bei dieser Beschallungsart nicht angefertigt, da nur ein Ohr traumatisiert wird und ein Seitenvergleich daher nicht sinnvoll erscheint.

Aus obigen Ergebnissen lässt sich erkennen, dass Fludrocortison auf der Gegenseite in der f-BERA vom Tag 1 bis 7 deutliche Hörschwellenabwanderungen von der Basishörschwelle induziert. Da das Medikament alleine keinen Einfluss auf die Gehörleistung nimmt (siehe Ergebnisteil unbeschallte Kontrollen Gegenseite), muss die Ursache dieses Phänomens in der Kombination aus Knalltrauma und Therapeutikum liegen. Wie oben beschrieben, führen Knalltraumata unter anderem zu Mikroläsionen in der Zellmembran. Es ist denkbar, dass diese Läsionen, wenngleich in deutlich geringerer Form, auch auf der nicht traumatisierten Seite auftreten. In klinischen Studien wird zudem gelegentlich berichtet, dass der Knall in ein Ohr auch das andere Ohr schädigt, wobei Kinder auf Grund des geringeren Kopfumfangs stärker betroffen sind als Erwachsene. Teilweise wird sogar das nicht direkt betroffene Ohr stärker geschädigt als das direkt beschossene (FLEISCHER et al., 1998). Die Positionierung der Pistole zum Kopf spielt dabei die entscheidende Rolle (JUST et al., 1998).

Die Beeinträchtigung der Gehörleistung durch Fludrocortison kann nur dadurch erklärt werden, dass temporäre Mikroläsionen in der Zellmembran eine Potentialverschiebung des Ruhemembranpotentials induzieren, welche durch Fludrocortison begünstigt wird. Da Fludrocortison die Ausbildung und Effektivität der Na⁺/K⁺-ATPasen fördert (SINHA und PITOVSKI, 1995; TEN CATE et al., 1994; PITOVSKI et al., 1993b), muss es durch dieses Therapeutikum zu einer zusätzlichen Ladungsverzerrung kommen, welche die Auslösung eines Aktionspotentials verhindert. Für diese These spricht die Tatsache, dass der negative

Einfluss von Fludrocortison nur bis zum Tag 7, also so lange, wie das Therapeutikum appliziert wird, nachgewiesen werden kann.

4.3.3 Wirkungs-vermittelnder Rezeptor

Ein Aspekt bei der Erstellung dieser Arbeit ist es, Hinweise auf den Wirkungs-vermittelnden Rezeptor (glucocorticoider oder mineralocorticoider Natur) zu erlangen. Dexamethason ist ein synthetisches Glucocorticoid mit einer mineralocorticoiden Potenz von 0, Fludrocortison ist das einzige synthetische Mineralocorticoid mit einer glucocorticoiden Potenz von 10 und einer mineralocorticoiden Potenz von 125. Obige Ergebnisse zeigen, dass der therapeutische Effekt von Fludrocortison dem von Dexamethason überlegen ist. Dies legt die Vermutung nahe, dass zwar über beide Rezeptoren eine Wirkungsvermittlung stattfindet, die über den mineralocorticoiden jedoch die weitaus wirkungsvollere ist. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch TRUNE und KEMPTON (2001). Sie stellen bei Mäusen mit autoimmun-mediertem Hörverlust sowohl bei der Therapie mit Prednisolon, als auch bei der Therapie mit Aldosteron Verbesserungen der Hörschwellen im Vergleich zur Placebo-Gruppe fest. Diese Verbesserung ist in der Aldosteron-Gruppe dezent größer. GROSS et al. beweisen schließlich 2002 durch eine Studie mit Rezeptorblockern, dass diese Hörverbesserung über den mineralocorticoiden Rezeptor vermittelt wird.

Für die vorliegende Arbeit lässt sich sagen, dass beide Medikamente eine Tendenz zur Wirkung zeigen, da Dexamethason aber keinerlei mineralocorticoiden Potenz besitzt, müssen beide Medikamente an unterschiedlichen Ansatzpunkten ihre Wirkung entfalten. Dies führt zu der Erkenntnis, dass es unterschiedliche Möglichkeiten gibt, einen Lärm-bedingten Hörverlust zu therapieren. Ob eine Kombination aus beiden Medikamenten eine sinnvolle Alternative ergibt, bleibt der weiteren Forschungsarbeit überlassen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird in einer experimentellen Studie am Meerschweinchen die lokale **Soforttherapie von Gehörschäden durch Freizeitlärm** mit zwei Nebennierenrindenhormonen untersucht. Um Hinweise auf den Wirkungs-vermittelnden Rezeptor zu erlangen, werden hierfür das Glucocorticoid **Dexamethason**, welches ausschließlich am Glucocorticoid-Rezeptor bindet und das Mineralocorticoid **Fludrocortison**, mit einer hohen Affinität zum intrazellulären Mineralocorticoid-Rezeptor, als therapeutische Agentien gewählt. Verglichen werden beide Gruppen mit einer Placebo-Gruppe, die **NaCl** erhält sowie einer völlig **untherapierten Gruppe**. Die Medikamente werden durch implantierte **osmotische Minipumpen** mit angeschlossenem Katheter im Mittelohr auf das Runde Fenster appliziert. Von dort diffundieren sie in die Perilymphe. Um die Soforttherapie sicherzustellen, werden die Pumpen nach vorangegangener Präinkubation direkt nach der 2. Beschallungssitzung implantiert. Sieben Tage später erfolgt die Explantation.

Als Beschallungsparameter werden Freifeldbeschallungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen mit **2 x 2,5 h Breitbandrauschen bei 115 dB (SPL)** und **2 x 2,5 h Rockmusik bei einem Mittelungspegel von 106 dB (SPL)** sowie **Knalltraumata mit 8 Schüssen (1/min)** senkrecht zum linken Ohr aus einer Kinderspielzeugpistole mit einem Spitzenschallpegel von bis zu 167 dB(A) gewählt. Zusätzlich wird eine **unbeschallte Kontrollgruppe** als Vergleichsgruppe gemessen.

Die Hörschwellenveränderungen werden vor und am Tag 1, 3, 7 und 21 nach der Beschallung mit **Frequenz-spezifischen BERA Messungen (f-BERA)** in den Frequenzen 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz sowie vor und am Tag 21 nach der Beschallung mit den **Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen (DPOAE)** in den gleichen Frequenzen erfasst. Haarzellverluste werden am Tag 21 mit **Zytocochleogrammen** dargestellt und quantifiziert.

Ergebnisse

unbeschallte Kontrollgruppe:

Auf der **Pumpenseite** lassen sich bei NaCl, Dexamethason und Fludrocortison geringgradige Hörschwellenverschlechterungen um maximal 10 dB im Vergleich zur Basishörschwelle feststellen. Die Zytocochleogramme zeigen jedoch keinen bleibenden Schaden, so dass von einer Irritation des Gehörs durch die Pumpenimplantation ausgegangen werden kann.

Auf der **Gegenseite** lassen sich keinerlei Hörschwellenveränderungen darstellen

Breitbandrauschen

Auf der **Pumpenseite** zeigen weder NaCl noch Dexamethason Hörschwellenveränderungen im Vergleich zur untherapierten Kontrolle. Fludrocortison hingegen zeigt sowohl geringere Hörschwel-

lenverschlechterungen in der f-BERA und den DPOAEs, als auch einen geringen, nicht signifikanten Haarzellverlust in den Zytocochleogrammen.

Auf der **Gegenseite** zeigen NaCl, Dexamethason und Fludrocortison die z.T. signifikante Tendenz zur Hörschwellenverbesserung, welche bei der Fludrocortison-Gruppe weitaus am größten ist.

Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass ein Flüssigkeitsaustausch zwischen beiden Cochleae stattfindet und der sogenannte „**Schreiner Effekt**“ existiert.

Rockmusik

Auf der **Pumpenseite** zeigt die NaCl-Gruppe die ausgeprägtesten Hörschwellenverschlechterungen. Dexamethason verhält sich wie die untherapierte Kontrolle, Fludrocortison zeigt Hörschwellenverbesserungen. Auch bei den Zytocochleogrammen zeigt NaCl die größten Haarzellverluste.

Auf der **Gegenseite** zeigt die NaCl-Gruppe die höchsten Hörschwellenverschlechterungen. Dexamethason und Fludrocortison weisen niedrigere Hörverluste auf. Im Zytocochleogramm zeigt NaCl die größten Verluste.

Knalltraumata

Auf der **Knall- und Pumpenseite** zeigt die NaCl-Gruppe die geringsten Hörschwellenverschlechterungen. Dexamethason und Fludrocortison verursachen höhere Hörschwellenabwanderungen. Im Zytocochleogramm zeigen alle 3 Gruppen ähnlich hohe Haarzellverluste.

Auf der **Gegenseite** zeigen sowohl NaCl als auch Dexamethason keine Hörschwellenveränderungen. Fludrocortison weist dahingegen einen reversiblen Hörverlust um z.T. >10 dB im Vergleich zur Basishörschwelle auf.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass keines der angewandten Therapeutika den gewünschten durchschlagenden therapeutischen Effekt zeigt. Dennoch lassen insbesondere die Fludrocortison-Gruppen sowohl bei der Beschallung mit Breitbandrauschen als auch mit Rockmusik einen therapeutischen Effekt erkennen, welcher sich auf der Gegenseite wesentlich deutlicher darstellt. Dies lässt sich durch die Existenz des „Schreiner Effekts“ erklären. Da der positive Effekt von Fludrocortison zumeist dem von Dexamethason überlegen ist, liegt die Vermutung nahe, dass der mineralocorticoide Rezeptor als Wirkungsvermittelnder Rezeptor der weitaus potentere ist.

Bei Mikroläsionen der Zellmembran, wie z.B. bei Knalltraumata, scheint Fludrocortison jedoch einen negativen Einfluss auf die Hörleistung auszuüben. Der genaue Mechanismus hierbei obliegt der weiteren Forschungsarbeit.

6 SUMMARY

Local therapy of hearing damage caused by leisure noise with a mineralocorticoid and a glucocorticoid hormone – an experimental study on guinea pigs.

In the present study the local immediate therapy of hearing damage caused by leisure noise with two hormones of the adrenal cortex was elaborated. To get advice of the interacting molecular receptor, the mineralocorticoid hormone fludrocortisone which has a high affinity to the intracellular mineralocorticoid receptor and the glucocorticoid hormone dexamethasone which only binds on the glucocorticoid receptor were chosen as therapeutical agents. Both groups are compared to a placebo group which contains NaCl as therapeutical agent as well as to a group which contains no therapeutical agent at all (= **non-treated control group**).

The therapeutical agents are filled into an osmotic minipump which is connected to a catheter. This catheter is positioned in the middle ear right in front of the round window membrane (= RWM) so that the fluid inside the pump can drop continuously on the RWM from where it's diffusing into the perilymph.

To guarantee the immediate beginning of the therapy the pumps were first pre-incubated for at least twelve hours and then implanted into the guinea pigs right after the second session of exposure to broadband noise or rockmusic or after the exposure to toy cap pistols. Seven days later the pumps are explanted again.

Guinea pigs were exposed to different noises. Either at two following days to **broadbandnoise** (2 x 2,5 hours, 115 dB(A), at two following days to **rockmusic** (2 x 2,5 hours, mean level 106 dB(A) or to the **shots of a toy cap pistol** (163 to 188 dB(lin); 8 shots; 1/min; 10 cm distance to one and the same ear). In addition to that a **not-exposed control group** is evaluated as well.

The threshold shifts (1,5 to 16 kHz) were evaluated before the exposure and on days 1,3,7 and 21 using **ABR** and before exposure and on day 21 using **DPOAE-I/O** functions. Furthermore hair cell loss was evaluated using a fluorescence microscope (**cytococheograms**) on day 21.

Results

not-exposed control group:

On the side of the **implanted pump** all three therapeutical groups (NaCl, dexamethasone, fludrocortisone) show minimal threshold shifts of maximum 10 dB compared to the basic hearing threshold. On the other hand cytococheograms show no staying damage at all so that the upper phenomenon is supposed to be due to irritation of hearing ability by the act of pump implantation.

On the side **without pump** no threshold changes can be recognized.

broadbandnoise:

On the side of the **implanted pump** whether the group with NaCl nor the group with dexamethasone shows any threshold changes compared to the non-treated control group. In contrast to this fludrocortisone shows a lower threshold shift in f-BERA and DPOAEs and less, not statistically significant hair cell loss compared to the non-treated control group.

On the side **without pump** the groups with NaCl, dexamethasone and fludrocortisone show tendency of significant hearing improvement compared to the non-treated control group, especially in the group with fludrocortisone. This makes proof of the existence of the “**Schreiner effect**” which describes a fluid exchange between both cochleae.

rockmusic:

On the side of the **implanted pump** highest threshold shifts are shown by the group with NaCl. The dexamethasone-group shows results comparable to those of the non-treated control group, fludrocortisone shows improvement in hearing threshold. Hair cell loss is highest again in the group with NaCl.

On the side **without pump** threshold shift is highest as well in the group with NaCl. Hearing improvement compared to the non-treated control group can be seen in the groups with dexamethasone and fludrocortisone. Hair cell loss is highest again in the group with NaCl.

shots of a toycap pistol:

On the side of the **exposure to noise and the implanted pump** least threshold shifts can be seen in the group with NaCl. Dexamethasone and fludrocortisone show higher threshold shifts. Hair cell loss of cytochrome c oxidase is comparable in all three therapeutic groups.

On the side **without pump** no threshold changes can be seen in the groups with NaCl and dexamethasone. In contrast to this fludrocortisone shows a reversible hearing loss of about 10 dB and higher compared to the basic hearing threshold.

Recapitulating none of the used therapeutic agents shows complete success. Though, especially in the group with fludrocortisone a therapeutic effect which is much higher at the side without pump can be seen at exposure to broadbandnoise and to rockmusic. This can be explained by the phenomenon of the “Schreiner effect”. As the therapeutic effect of fludrocortisone is superior to that of dexamethasone it is likely that the mineralocorticoid receptor as the interacting receptor is the one that is more capable.

On the other hand fludrocortisone seems to exert negative effects on hearing threshold if there are microlesions in the cell membrane. Further research is to be done to discover those mechanisms.

7 LITERATURVERZEICHNIS

AHROON W, HAMERNIK R, DAVIS R (1993)
Complex noise exposures: an energy analysis.
J Acoust Soc Am, 93, 997-1006

ALBER B (2004)
Leistungsverzeichnis MRI.
Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie der TU München, 3. Ausgabe

ALTSCHULER RA, LIM HH, DITTO J, DOLAND D, RAPHAEL Y (1996)
Protective mechanisms in the cochlea: heat shock proteins.
In: Coletti V (Eds), Fiorino F, Henderson D, Salvi RJ (Hrsg.): Auditory system plasticity and regeneration; Thieme Medical Publishers, New York; 202-212

ALTSCHULER RA, MILLER JM, RAPHAEL Y, SCHACHT J (1998)
Strategies for protection of the inner ear from noise induced hearing loss.
In: Canlon B (Eds), Prasher D, (Hrsg.): Cochlear Pharmacology and Noise Trauma.
Proceedings of the Joint Symposium organized by the European Commission Concerted Action Protection Against Noise § The Novartis Foundation, London, May 1-2. Noise Research Network Publications, London 1999, ISBN 190174700X, 98-111

ALZAMIL KS, LINTHICUM FH JR. (2000)
Extraneous round window membranes and plugs: possible effect on intratympanic therapy.
Ann Otol Rhinol Laryngol, 109, 30-32

ARNOLD W, SENN P, HENNIG M, MICHAELIS C, DEINGRUBER K, SCHELER R, STEINHOFF HJ, RIPHAGEN F, LAMM K (2005)
Novel slow- and fast-type drug release round-window microimplants for local drug application to the cochlea: An experimental study in guinea pigs.
Audiol Neurootol., 10, 53-63

AUDIOLOGISCHER INFORMATIONSDIENST DES DEUTSCHEN GRÜNEN KREUZES (1998)
Pressemitteilungen
HNO, 4, 33-34

AVAN P, LOTH D, MENGUY C, TEYSSOU M (1990)
Evoked otoacoustic emissions in guinea pig: Basic characteristics.
Hear Res, 44, 151-160

AXELSSON A (1996)
Recreational exposure to noise and its effects.
Noise Control Eng J, 44, 127-134

AXELSSON A (1998)
The risk of sensorineural hearing loss from noisy toys and recreational activities in children and teenagers.
In: Luxon LM, Prasher DK (Hrsg.): Advances in noise research. Biological effects of noise. Vol 1, Whurr Publishers Ltd, London, 58-65

- BABISCH W, ISING H (1994)
Musikhörgewohnheiten bei Jugendlichen.
Zeitschrift für Lärmbekämpfung, 41, 91-97
- BACHMANN G, SU J, ZUMEGEN C, WITTEKIND C, MICHEL O (2001)
Permeability of the round window membrane for prednisolone-21-hydrogen succinate: prednisolone content of the perilymph after local administration vs. systemic injection.
HNO, 49, 538-542
- BALOUGH BJ, HOFFER ME, WESTER D, O'LEARY MJ, BROOKER CR, GOTO M (1998)
Kinetics of gentamicin uptake in the inner ear of Chinchilla langier after middleear administration in a sustained-release vehicle.
Otolaryngol Head Neck Surg, 119, 427-431
- BARNES PJ (1998)
Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms.
Clin Sci (Lond.), 94, 557-572
- BEKESY G (1942)
Über die Schwingungen der Schneckentrennwand beim Präparat und Ohrenmodell.
Akust Zschr, 173-186
- BEKESY G (1960)
Experiments in hearing.
McGraw-Hill, New York, 485-534
- BELYANTSEVA IA, ADLER HJ, CURI R, FROLENKOV GI, KACHAR B (2000)
Expression and localisation of prestin and the sugar transporter Glut-5 during development of electromotility in cochlear outer hair cells.
J Neurosci, 20, RC 116
- BENEDIKTSSON R, EDWARDS CR (1996)
11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases: tissue specific dictators of glucocorticoid action.
Essays Biochem, 31, 23-36
- BERGHAUS A (1996)
Elektrische Reaktionsaudiometrie (ERA) - akustisch evozierte Potentiale (AEP).
In: Berghaus A, Rettinger G, Böhme G (Hrsg.): Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Hippokrates Verlag, 75-79
- 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 Coc Am., 111, 1810-1818
- BÖHME G, WELZL-MÜLLER K (1998)
Audiometrie.
4. Auflage, Hans Huber Verlag, 213-256

LITERATURVERZEICHNIS

BORCHGREVINK HM (1988)

One third of 18 year old male conscripts show noise induced hearing loss >20 dB before start of military service. The incidence being 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. Stockholm: Council of Building Research, 27-32

BOYEV KP, LIBERMAN MC, BROWN MC (2002)

Effects of anaesthesia on efferent-mediated adaption of the DPOAE.

J Assoc Res Otolaryngol, 3, 362-373

BRATTSAND R, LINDEN M (1996)

Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies.

Aliment Pharmacol Ther, 10 Suppl 2: 81-90

BREM AS, MORRIS DJ (1993)

Interactions between glucocorticoids and mineralocorticoids in the regulation of renal electrolyte transport.

Mol Cell Endocrinol, 97, C 1-5

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 JN, MILLER JM, ALTSCHULER RA, NUTTALL AL (1993)

Osmotic pump implant for chronic infusion of drugs into the inner ear.

Hear Res, 70, 167-172

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

Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells.

Science, 227, 194-196

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

CHANDRASEKKHAR SS, RUBINSTEIN RY, KWARTLER JA, GATZ M, CONNELLY PE, HUANG E, BAREDES S (2000)

Dexamethasone pharmacokinetics in the inner ear: comparison of route of administration and use of facilitating agents.

Otolaryngol Head Neck Surg, 122, 521-528

CHANDRASEKKHAR SS (2001)

Intratympanic dexamethasone for sudden sensorineural hearing loss: clinical and laboratory evaluation.

Otol Neurotol, 22, 18-23

CHRIST M, HASEROTH K, FALKENSTEIN E, WEHLING M (1999)

Nongenomic steroid actions: fact or fantasy?

Vitam Horm, 57, 325-373

CHRIST M, WEHLING M (1999)

Rapid actions of aldosterone: lymphocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells.

Steroids, 64, 35-41

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

D'ALDIN C, CHERNY L, DANCER A (1998)

Medical treatment for acoustic trauma.

In: Prasher D, Canlon B (Hrsg.): Cochlear Pharmacology and Noise Trauma. Proceedings of the Joint Symposium organized by the European Commission Concerted Action Protection Against Noise § The Novartis Foundation, London, May 1-2, Noise Research Network Publications, London 1999, ISBN 190174700X, 54-72

DALLMAYR C (1985)

SOAE: Statistik und Reaktion auf akustische Störtöne.

Acustica, 59, 67-75

DALLOS P, HARRIS D (1978)

Properties of auditory nerve responses in absence of outer hair cells.

J Neurophysiol, 41, 365-383

DALLOS P (1992)

The active cochlea.

Eur J Neurosci, 12, 4575-4585

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

DECHESNE CJ, KIM HN, NOWAK TS JR, WENTHOLD RJ (1992)

Expression of heat shock protein, HSP 72, in the guinea pig and rat cochlea after hyperthermia: immunochemical and in situ hybridization analysis.

Hear Res, 59, 195-204

DEINGRUBER K (2004)

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

Vet Med Diss München

DIEROFF HG (1994)

Lärmschwerhörigkeit.

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

ECHTELER S, FAY R, POPPER A (1994)

Structure of the mammalian cochlea.

In: Fay R, Popper A (Hrsg.): Comparative Hearing: Mammals. Äsprinter, New York, 134-171

EDWARDS CR, BENEDIKTSSON R, LINDSAY RS, SECKL Jr (1996)

11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in determining tissue-specific glucocorticoid effects.

Steroids, 61, 263-269

ERHARDT W, HENKE J, LENDL C (2002)

Narkosenotfälle.

Enke Verlag, Stuttgart, 6-9, 211-213

EVANS EF, HARRISON RV (1976)

Correlation between cochlear outer hair cell damage and deterioration of cochlear nerve tuning properties in the guinea pig.

J Physiol (Lond), 256, 43-48

FLEISCHER G, HOFFMANN E, MÜLLER R, LANG R (1998)

Kinderknallpistolen und ihre Wirkung auf das Gehör.

HNO, 46, 815-820

FÖRDERGEMEINSCHAFT GUTES HÖREN (1997)

Pressemitteilungen

HNO, 7, 25-26

FURUTA H, MORI N, SATO C, HOSHIKAWA H, SAKAI S, IWAKURA S, DOI K (1994)

Mineralocorticoid type receptor in the rat cochlea: mRNA identification by polymerase chain reaction (PCR) and in situ hybridization.

Hear Res, 78, 175-180

GÄRTNER R, HAEN E (2001)

Endokrinpharmakologie: Pharmakotherapie mit Hormonen.

In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Hrsg.): allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie; 8. Auflage, Urban & Fischer, 2001, 704-721

GEHR DD, JANSSEN T, MICHAELIS CE, DEINGRUBER K, LAMM K (2004)

Middle ear and cochlear disorders result in different DPOAE growth behaviour: implications for the differentiation of sound conductive and cochlear hearing loss.

Hear Res, 193, 9-19

GHIZ AF, SALT AN, DeMOTT JE, HENSON MM, HENSON OW Jr., GEWALT SL (2001)
Quantitative anatomy of the round window and cochlear aqueduct in guinea pigs.
Hear Res, 162, 105-112

GOLD T (1948)
Hearing. The physical basis of the action of the cochlea.
Proc R Soc Edinb (Br), 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

GRILLO C, PIROLI G, LIMA A, McEWEN BS, De NICOLA AF (1997)
Aldosterone upregulates mRNA for the alpha 3 and beta 1 isoforms of (Na,K)-ATPase in several brain regions from adrenalectomized rats.
Brain Res, 767, 120-127

GROSS ND, KEMPTON JB, TRUNE DR (2002)
Spironolactone blocks glucocorticoid-mediated hearing preservation in autoimmune mice.
Laryngoscope, 112, 298-303

HALL ED (1993)
Neuroprotective actions of glucocorticoid and nonglucocorticoid steroids in acute neuronal injury.
Cell Mol Neurobiol, 13, 415-432

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

HARRIS JP, LOW NC, HOUSE WF (1985)
Contralateral hearing loss following inner ear injury: sympathetic cochleolabyrinthitis?
Am J Otol, 6, 371-377

HATZOPOULOS S, PETRUCCELLI J, LAURELL G, FINESSO M, MARTINI A (2002)
Evaluation of anaesthesia effects in a rat animal model using otoacoustic emission protocols.
Hear Res, 170, 12-21

HENDERSON D, HAMERNIK RP (1995)
Biologic basis of noise-induced hearing loss.
Occup Med, 10, 513-534

LITERATURVERZEICHNIS

HENKE J, ROBERTS U, OTTO K, LENDL C, MATIS U, BRILL T, ERHARDT W (1996)
Klinische Untersuchungen zur i.m. Kombinationsanästhesie mit Fentanyl/Climazolam/Xylazin und postoperativer i.v. Antagonisierung mit Naloxon/Sarmazenil/Yohimbin beim Meerschweinchen.
Tierärztl Prax, 24, 85-87

HOFFER ME, BALOUGH B, HENDERSON J, DeCICCO M, WESTER D, O'LEARY MJ, KOPKE R (1997)
Use of sustained release vehicles in the treatment of Meniere's disease.
Otolaryngol Clin North Am, 30, 1159-1166

HOFFER ME, BALOUGH BJ, KOPKE RD, HENDERSON J, DeCICCO M, WESTER DC, O'LEARY MJ, BALABAN C (1999)
Morphologic changes in the inner ear of Chinchilla langier after middle ear administration of gentamicin in a sustained-release vehicle.
Otolaryngol Head Neck Surg, 120, 643-648

HOFFER ME, ALLEN K, KOPKE RD, WEISSKOPF P, GOTTSALL K, WESTER D (2001)
Transtympanic versus sustained-release administration of gentamicin: kinetics, morphology and function.
Laryngoscope, 111, 1243-1257

HOFFER ME, KOPKE RD, WEISSKOPF P, GOTTSALL K, ALLEN K, WESTER D, BALABAN C (2001)
Use of the round window microcatheter in the treatment of Meniere's disease.
Laryngoscope, 111, 2046-2049

HOTH S, LENARZ T (1994)
Elektrische Reaktions-Audiometrie.
Springer, Berlin, 99-119

HSU CJ, SHAU WY, CHEN YS, LIU TC, LIN-SCHIAU SY (2000)
Activities of Na(+), K(+)-ATPase and Ca(2+)-ATPase in cochlear lateral wall after acoustic trauma.
Hear Res, 142, 203-211

HU BH, JIANG SC (1995)
Effect of focal cochlear vascular lesion on endocochlear potential in guinea pigs.
Hear Res 89, 69-75

HUDSPETH A (1985)
The cellular basis of hearing: the biophysics of hair cells.
Science, 230, 745-752

HUSMANN KR, MORGAN AS, GIROD DA, DURHAM D (1998)
Round window administration of gentamicin: a new method for the study of ototoxicity of cochlear hair cells.
Hear Res, 125, 109-119

ISING H (1992)

Soziakusis - eine BGA-Kommission befasst sich mit zivilisationsbedingten Gehörschäden.
Bundesgesundheitsblatt, 35-118

ISING H (1994)

Gehörgefährdung durch laute Musik.
HNO, 42, 465-466

ISING H, BABISCH W (1998)

Gehörschadenrisikos durch laute Musik und Akzeptanz von Pegelbegrenzungen: Überblick über empirische Studien des Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene.
Zschr Audiol, Suppl, 195-201

JANSSEN T, ARNOLD W (1995)

Otoakustische Emissionen und Tinnitus: DPOAE, eine Messmethode zum objektiven Nachweis des auf der Ebene der äusseren Haarzellen entstehenden Tinnitus?
Otothynolaryngol Nova, 5, 127-141

JANSSEN T (2000 a)

Schwellennahe und überschwellige Schallverarbeitung des Innenohres, Übersichtsarbeit I: Physiologie und Pathophysiologie.
Z Audiol, 39, 100-117

JANSSEN T (2000 b)

Diagnostik der schwelennahen und überschwelligen Schallverarbeitung: Von der Stimmgabel über die Lautheitsskalierung zu den Otoakustischen Emissionen.
Z Audiol, Suppl III, 45-50

JANSSEN T (2001)

Otoakustische Emissionen.
In: Lehnhardt E (Hrsg.): Praxis der Audiometrie, Thieme, Stuttgart, 79-107

JANSSEN TH, STEINHOFF HJ, BÖHNKE F (1988)

Pegel-Latenz-Kennlinienfelder zur HNO-ärztlichen Befundhilfe bei der BERA.
HNO, 36, 318-323

JEWETT DL, ROMANO MN, WILLISTON JS (1970)

Human auditory evoked potentials: possible brain stem components detected on the scalp.
Science, 167, 1517-1581

JOHNSTONE BM, PATUZZI R, YATES GK (1986)

Basilar membrane measurements and the travelling wave.
Hear Res, 22, 147-153

KEMP DT (1978)

Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system.
J Acoust Soc Am, 64, 1386-1391

KLINKE R, SILBERNAGL S (1996)

Lehrbuch der Physiologie.
2. Auflage, Thieme, 570-584

KOLLS J, XIE J, LeBLANC R, MALINSKI T, NELSON S, SUMMER W, GREENBERG SS (1994)

Rapid induction of messenger RNA for nitric oxide synthase II in rat neutrophils in vivo by endotoxin and its suppression by prednisolone.

Proc Soc Exp Biol Med, 205, 220-229

KOROMPILIAS AV, CHEN LE, SEABER AV, URBANIAK JR (1996)

Action of glucocorticosteroids on ischemic-reperfused muscle and cutaneous tissue.

Microsurgery, 17, 495-502

LAMM K (1994)

Aktuelle Therapieaspekte von Innenohrerkrankungen

Eur Arch Otorhinolaryngol, 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 a)

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 (1998 b)

Therapeutic strategies for improving cochlear blood flow.

In: Prasher D, Canlon B (Hrsg.): Cochlear Pharmacology and Noise Trauma. Proceedings of the Joint Symposium organized by the European Commission Concerted Action Protection Against Noise § The Novartis Foundation, London, May 1-2, 1998. Noise Research Network Publications, London 1999, ISBN 190174700X, 150-165

LAMM K, LAMM C, ARNOLD W (1998 c)

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, ARNOLD W (1999 a)

How useful is corticosteroid treatment in cochlear disorders?

Otorhinolaryngol Nova, 9, 203-216

LAMM K, ARNOLD W (1999b)

Successful treatment of noise-induced cochlear ischemia, hypoxia and hearing loss.

Ann NY Acad Sci, 884, 233-249

LAMM K, MICHAELIS C, DEINGRUBER K, SCHELER R, STEINHOFF HJ, GRÖBER I, HUTH M, KUTSCHER C, ARNOLD W (2004)
Inner ear damage due to leisure and broadband noise. An experimental study on initial and permanent functional and morphological damage
HNO, 52, 301-310

LEFEBVRE PP, MALGRANGE B, LALLEMEND F, STAECKER H, MOONEN G, VAN DE WATER TR (2002)
Mechanisms of cell death in the injured auditory system: otoprotective strategies.
Audiol Neurootol, 7, 165-170

LEHNER R, BRUGGER H, MAASSEN MM, ZENNER HP (1997)
A totally implantable drug delivery system for local therapy of the middle and inner ear.
Ear Nose Throat J, 76, 567-570

LEHNHARDT E, LASZIG R (2001)
Praxis der Audiometrie.
8. Auflage, Thieme, 79-107

LENARZ T (1998)
Epidemiologie
In: Feldmann H (Hrsg.): Tinnitus. Grundlagen einer rationalen Diagnostik und Therapie.
Thieme, Stuttgart, 77-83

LI W, ZHAO L, JIANG S, GU R (1997)
Effects of high intensity impulse noise on ionic concentrations in cochlear endolymph of the guinea pig.
Chin Med J (Engl.), 110, 883-886

LIM HH, JENKINS OH, MYERS MW, MILLER JM, ALTSCHULER RA (1993)
Detection of HSP 72 synthesis after acoustic overstimulation in rat cochlea.
Hear Res, 69, 146-150

LIM H, MILLER JM, DOLAN D, RAPHAEL Y, ALTSCHULER RA (1996)
Noise-induced expression of heat shock proteins in the cochlea.
In: Axelsson A, Borchgrevink HM, Hamernik RP, Hellström PA, Henderson D, Salvi RJ (Hrsg.): Scientific Basis of Noise-induced Hearing Loss. Thieme Medical Press, New York, 43-49

LOOMIS A, HARVEY E, HOBART G (1938)
Disturbances of patterns in sleep.
J Neurophysiol, 1, 413-430

MA YL, GERHARDT KJ, CURTIS LM, RYBAK LP, WITWOTH C, RAREY KE (1995)
Combined effects of adrenalectomy and noise exposure on compound action potentials, endocochlear potentials and endolymphatic potassium concentration.
Hear Res, 91, 79-86

- 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: Institut Franco-Allemand de Recherches de Saint Louis (Hrsg.): Rapport Technique RT 503/97, Saint-Louis, 1-63
- MATSUMO N, KALINEC F (2005a)
Prestin-dependent and prestin-independent motility of guinea pig outer hair cells.
Hear Res, Jul 4 (Epub ahead of print)
- MATSUMO N, KALINEC F (2005b)
Extraction of prestin-dependent and prestin-independent components from complex motile responses in guinea pig outer hair cells.
Biophys J, Sep 30 (Epub ahead of print)
- MANEGOLD JC, FALKENSTEIN E, WEHLING M, CHRIST M (1999)
Rapid aldosterone effects on tyrosine phosphorylation in vascular smooth muscle cells.
Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 45, 805-813
- McINTOSH LJ, SAPOLSKY RM (1996)
Glucocorticoids may enhance oxygen radical-mediated neurotoxicity.
Neurotoxicology, 17, 873-882
- MICHAELIS CE, GEHR DD, DEINGRUBER K, ARNOLD W, LAMM K (2004)
Optimum primary tone level setting for measuring high amplitude DPOAEs in guinea pigs.
Hear Res, 189, 58-62
- MILLER JM, BROWN JN, SCHACHT J (2003)
8-Iso-prostaglandin F(2alpha), a product of noise exposure, reduces inner ear blood flow.
Audiol Neurootol, 8, 201-221
- MINAMI SB, AMASHITA D, SCHACHT J, MILLER JM (2004)
Calcineurin activation contributes to noise-induced hearing loss.
J Neurosci Res, 78, 383-392
- MÜLLER R (2004)
Freifeld- und Kunstkopf-Messungen an einem Spielzeugrevolver Typ R8 der Firma Ideal.
Arbeitsgruppe Hörforschung, Universitätsklinikum Giessen
- NEELY JG, THOMPSON AM, GOWER DJ (1991)
Detection and localization of heat shock protein 70 in the normal guinea pig cochlea.
Hear Res, 52, 403-406
- NICKEL R, SCHUMMER A, SEIFERLE E (1992)
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere, Band IV, Nervensystem, Sinnesorgane, endokrine Drüsen.
3. Auflage, Paul Parey 1992

LITERATURVERZEICHNIS

- NIEDERMEYER HP, ZAHNEISEN G, LUPPA P, BUSCH R, ARNOLD W (2003)
Cortisol levels in the human perilymph after intravenous administration of prednisolone.
Audiol Neurotol, 8, 316-321
- NORDANG L, LINDER B, ANNIKO M (2003)
Morphologic changes in round window membrane after topic hydrocortisone and dexamethasone treatment.
Otol Neurotol, 24, 339-343
- NORDMANN AS, BOHNE BA, HARDING GW (2000)
Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift.
Hear Res, 139, 13-30
- OLIVER D, HE DZ, KLOCKER N, LUDWIG J, SCHULTE U, WALDEGGER S, RUPPERSBERG JP, DALLOS P, FACKLER B (2001)
Intracellular anions as the voltage sensor of prestin, the outer hair cell motor protein.
Science, 292, 2340-2343
- PARNES LS, SUN AH, FREEMAN DJ (1999)
Cortico steroid pharmacokinetics in the inner ear fluids: an animal study followed by clinical application.
Laryngoscope, 109, 1-17
- PENNER MJ, BURNS EM (1987)
The dissociation of SOAEs and tinnitus.
J Speech Hear Res, 30, 396-403
- PEREZ R, PRINER R, COHEN D, FREEMAN S, SOHMER H (2002)
An animal model for assessment of amniotic fluid clearance from the middle ear.
Otol Neurotol, 23, 29-33
- PFANDER F (1975)
Das Knalltrauma.
Berlin, Springer Verlag, 22-27
- PICKLES JO, COMIS SD, OSBORNE MP (1984)
Cross links between stereocilia in the guinea organ of Corti & their possible relation to sensory transduction.
Hear Res, 15, 103-112
- PITOVSKI DZ, DRESCHER MJ, DRESCHER G (1993 a)
High affinity aldosterone binding sites (type I receptors) in the mammalian inner ear.
Hear Res, 69, 10-14
- PITOVSKI DZ, DRESCHER MJ, KERR TP, DRESCHER DG (1993 b)
Aldosterone mediates an increase in [³H]ouabain binding at Na⁺,K⁺-ATPase sites in the mammalian inner ear.
Brain Res, 601, 273-278

PLATH P (1994)

Schwerhörigkeit durch Freizeitlärm.
HNO, 42, 483-487

PLINKERT PK (1995)

Physiologie und Pathophysiologie des Corti-Organ.
Europ Arch Oto-Rhino-Laryngol, Suppl., Springer, 53-115

PLONTKE S, ZENNER HP (2004)

Aktuelle Gesichtspunkte zu Hörschäden durch Berufs- und Freizeitlärm.
Laryngo-Rhino-Otol, 83 Suppl 1: 122-164

PORSTI I, PAAKKARI I (1995)

Nitric oxide-based possibilities for pharmacotherapy.
Ann Med, 27, 407-20

PRAETORIUS M, LIMBERGER A, MÜLLER M, LEHNER R, SCHICK B, ZENNER HP, PLINKERT P, KNIPPER M (2001)

A novel microperfusion system for the long-term local supply of drugs to the inner ear: implantation and function in the rat model.
Audiol Neurootol, 6, 250-258

PRIESKORN DM, MILLER JM (2000)

Technical report: chronic and acute intracochlear infusion in rodents.
Hear Res, 140, 212-215

PRINER R, FREEMAN S, PEREZ R, SOHMER H (2003)

The neonate has a temporary conductive hearing loss due to fluid in the middle ear.
Audiol Neurootol, 8, 100-110

PROBST R (1991)

A review of otoacoustic emissions.
J Acoust Soc Am, 89

PROBST R (1999)

Otoakustische Emissionen in der Praxis.
Z Audiol, 38, 57-58

PUEL JL, PUJOL R, TRIBILLAC F, LADRECH S, EYBALIN M (1994)

Excitatory amino acid antagonists protect cochlear auditory neurons from excitotoxicity.
J Comp Neurol, 341, 241-256

RAREY KE, LUTTGE WG (1989)

Presence of type I and type II/IB receptors for adrenocorticosteroid hormones in the inner ear.
Hear Res, 41, 217-222

RAREY KE, CURTIS LM, TEN CATE WJ (1993)

Tissue specific levels of glucocorticoid receptors within the rat inner ear.
Hear Res, 64, 203-210

LITERATURVERZEICHNIS

- RAREY KE, GERHARDT KJ, CURTIS LM, TEN CATE WJ (1995)
Effect of stress on cochlear glucocorticoid protein: Acoustic stress.
Hear Res, 82, 135-138
- RAREY KE, CURTIS LM (1996)
Receptors for glucocorticoids in the human inner ear.
Otolaryngol Head Neck Surg, 115, 38-51
- REN T, BROWN NJ, ZHANG M, NUTTALL AL, MILLER JM (1995)
A reversible ischemia model in gerbil cochlea.
Hear Res, 92, 30-37
- ROBERTO M, HAMERNIK RP, TURRENTINE GA (1989)
Damage of the auditory system associated with acute blast trauma.
Ann Otol Rhinol Laryngol, 140, 23-34
- RYTZNER B, RYZNER C (1981)
Schoolchildren and noise. The 4 kHz dip tone screening in 14391 schoolchildren.
Scand Audiol, 10, 213-216
- SAITO T, YAMAMOTO I, HUANG XL, YUKAWA N, OSAWA M, TAKEICHI S (1999)
Effects of muscle relaxants on EEG, ABR and EMG in rabbits.
Hum Exp Toxicol, 18, 718-723
- SANTARELLI R, ARSLAN E, CARRARO L, CONTI G, CAPELLO M, PLOURDE G (2003)
Effects of isoflurane on the auditory brainstem responses and middle latency responses of rats.
Acta Otolaryngol, 123, 176-181
- SAUNDERS JC, COHEN YE, SZYMKO YM (1991)
The structural and functional consequences of acoustic injury in the cochlea and peripheral auditory system: a five year update.
J Acoust Soc Am, 90, 136-146
- SCHEIBE F, HAUPT H, LUDWIG C (1992)
Intensity-dependent changes in oxygenation of cochlear perilymph during acoustic exposure.
Hear Res, 63, 19-25
- SCHMIDT BM, CHRIST M, FALKENSTEIN E, WEHLING M (1998)
Nongenomic steroid actions: completing the puzzle. Aldosterone as an example.
Exp Clin Endocrinol Diabetes, 106, 441-445
- SCHREINER L (1999)
Recent experimental and clinical findings regarding an interlabyrinthine connection.
Laryngorhinology, 78, 387-393
- SECKL JR, CHAPMAN KE (1997)
Medical and physiological aspects of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase system.
Eur J Biochem, 249, 361-364

LITERATURVERZEICHNIS

- SEIDMAN MD, QUIRK WS, NUTTALL AL, SCHWEITZER VG (1991)
The protective effects of allopurinol and superoxide dismutase-polyethylene glycol on ischemic and reperfusion-induced cochlear damage.
Otolaryngol Head Neck Surg, 105, 457-463
- SHIMOGORI H, YAMASHITA H (2000)
Efficacy of intracochlear administration of betamethasone on peripheral vestibular disorder in the guinea pig.
Neurosci Lett, 294, 21-24
- SHIMOGORI H, YAMASHITA H (2001)
Rapid correction of vestibular imbalance by intracochlear administration of ATP in a guinea pig model of unilateral peripheral vestibular disorder.
Neurosci Lett, 315, 69-72
- SHIRWANY NA, SEIDMAN MD, TANG W (1998)
Effect of transtympanic injection of steroids on cochlear blood flow, auditory sensitivity and histology in the guinea pig.
Am J Otol, 19, 230-235
- SILBERNAGL S, DESPOPOULOS A (1991)
Taschenatlas der Physiologie.
4. Auflage, Thieme, Stuttgart, 150-51, 260-61
- SILVERSTEIN H, ROWAN PT, OLDS MJ, ROSENBERG SI (1997)
Inner ear perfusion and the role of round window patency.
Am J Otol, 18, 586-589
- SILVERSTEIN H (1999)
Use of a new device, the MicroWick, to deliver medication to the inner ear.
Ear Nose Throat J, 78, 595-598, 600
- SILVERSTEIN H, ARRUDA J, ROSENBERG SI, DEEMS D, HESTER TO (1999)
Direct round window membrane application of gentamicin in the treatment of Meniere's disease.
Otolaryngol Head Neck Surg, 120, 649-655
- SINHA PK, PITOVSKI DZ (1995)
[3H]Aldosterone binding sites (type I receptors) in the lateral wall of the cochlea: distribution assessment by quantitative autoradiography.
Acta Otolaryngol (Stockh), 115, 643-647
- SPIESS AC, LANG H, SCHULTE BA, SPICER SS, SCHMIEDT RA (2002)
Effects of gap junction uncoupling in the gerbil cochlea.
Laryngoscope, 112, 1635-1641
- SPOENDLIN H (1988)
Neural anatomy of the Inner ear.
In: Jahn AF, Santos-Sacchi J (Hrsg.): Physiology of the ear, Raven Press, New York, 201-219

STANG G (1992)

Hörtest, wie gut hören die Bürger der BRD und West-Berlins.
Interdisz Z Prax, Klin, Forschung, 2, 17-21

STEFFEN F, JAGGY A (1998)

Taubheit und ihre Diagnose bei Hund und Katze.
Schweiz Arch Tierheilkd, 140, 397-404

STEINHOFF HJ (1995)

Frequenz-spezifische Auslösung von Hirnstammpotentialen.
Otorhinolaryngol Nova, 5, 307-314

STOCKWELL CW, ADES HW, ENGSTROM H (1969)

Patterns of hair cell damage after intense auditory stimulation.
Ann Otol Rhinol Laryngol, 78, 1144-1168

SUZUKI M, KIKUCHE T, IKEDA K (2004)

Endocochlear potential and endolymphatic K⁺ changes induced by gap junction blockers.
Acta Otolaryngol, 124, 902-906

TAKAHASHI K, KUSAKARI J, KIMURA S, WADA T, HARA A (1996)

The effect of methylprednisolone on acoustic trauma.
Acta Otolaryngol, 116, 209-212

TAKEMURA K, KOMEDA M, YAGI M, HIMENO C, IZUMIKAWA M, DOI T,
KURIYAMA H, MILLER JM, YAMASHITA T (2004)

Direct inner ear infusion of dexamethasone attenuates noise-induced trauma in guinea pig.
Hear Res, 196, 58-68

TAKEUCHI N, ANNIKO M (2000)

Dexamethasone modifies the effect of *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A on hearing.
Acta Otolaryngol (Stockh), 120, 363-368

TEN CATE WJ, CURTIS LM, RAREY KE (1992)

Immunochemical detection of glucocorticoid receptors within rat cochlear and vestibular tissues.
Hear Res, 60, 199-204

TEN CATE WJ, CURTIS LM, SMALL GM, RAREY KE (1993)

Localization of glucocorticoid receptors and glucocorticoid mRNAs in the rat cochlea.
Laryngoscope, 103, 865-871

TEN CATE WJ, CURTIS LM, RAREY KE (1994)

Effects of low-sodium, high-potassium dietary intake on cochlear lateral wall Na⁺, K⁽⁺⁾-ATPase.
Eur Arch Otorhinolaryngol, 251, 6-11

THORNE PR, NUTTALL AL (1987)

Laser Doppler measurements of cochlear blood flow during loud sound exposure in the guinea pig.
Hear Res, 27, 1-10

- TILNEY LG, SAUNDERS JC, EGELMAN E, DeROSIER DJ (1982)
Changes in the organization of actin filaments in the stereocilia of noise-damaged lizard cochleae.
Hear Res, 7, 181-192
- TRUNE DR, KEMPTON JB (2001)
Aldosterone and prednisolone control of cochlear function in MRL/Mpj-Fas(lpr) autoimmune mice.
Hear Res, 155, 9-20
- TUOR UI (1997)
Glucocorticoids and the prevention of hypoxic-ischemic brain damage.
Neurosci Biobehav Rev, 21, 175-179
- UEDA H, NAKATA S, HOSHINO M (1998)
Effects of effusion in the middle ear and perforation of the tympanic membrane on otoacoustic emissions in guinea pigs.
Hear Res, 122, 41-46
- UPPENKAMP S (1982)
Otoakustische Emissionen in der Praxis II.
Z Audiol, 38, 59-62
- VAN LOOIJ MA, LIEM SS, VAN DER BURG H, VAN DER WEES J, DE CEEUW JI, VAN ZANTEN BG (2004)
Impact of conventional anesthesia on auditory brainstem responses in mice.
Hear Res, 193, 75-82
- VDI 2058 B2V2B2 (1988)
Beurteilungspegel von Lärm hinsichtlich Gehörschäden.
Verein Deutscher Ingenieure, Düsseldorf
- WANG J, JIANG H, LIU S, QIU J (1998)
Effect of epidermal growth factor and dexamethasone on explosive deafness.
Chin Med J, 111, 851-853
- WANGEMANN P (2002)
K⁺ cycling and the endocochlear potential.
Hear Res, 165, 1-9
- WEHLING M, ULSENHEIMER A, SCHNEIDER M, NEYTON C, CHRIST M (1994)
Rapid effects of aldosterone on free intracellular calcium in vascular smooth muscle and endothelial cells: subcellular localization of calcium elevations by single cell imaging.
Biochem Biophys Res Commun, 204, 475-481
- WEHLING M (1998)
Novel aldosterone receptors: specificity-conferring mechanism at the level of cell membrane.
Steroids, 59, 160-163

LITERATURVERZEICHNIS

WIT HP, RITSMA RJ (1980)

Evoked acoustical responses from the human ear: some experimental results.
Hear Res, 2, 253-261

YANG GS, SONG HT, KEITHLEY EM, HARRIS JP (2000)

Intratympanic immunosuppressives for prevention of immune-mediated sensorineural hearing loss.
Am J Otol, 21, 499-504

YAO X, RAREY KE (1996)

Localization of the mineralocorticoid receptor in rat cochlear tissue.
Acta Otolaryngol (Stockh), 116, 493-496

ZENNER HP (1986)

Motile responses in outer hair cells.
Hear Res, 22, 83-90

ZENNER HP (1994 a)

physiologische und biochemische Grundlagen des normalen und des gestörten Gehörs.
In: Naumann HH, Helms J, Herberhold C, Kastenbauer E (Hrsg.): Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis, Band I Ohr, Thieme, 1994

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 J, SHEN W, HE DZ, LANG KB, MADISON LD, DALLOS P (2000)

Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells.
Nature, 405, 149-155

ZWICKER E (1981)

Masking-period patterns and cochlear acoustical responses
Hear Res, 4, 195-202

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Rezeptoraffinität von Cortisol, Dexamethason und Fludrocortison im Vergleich.....	18
Tab. 2: Übersicht der physiologischen Funktionen von Glucocorticoiden.....	20
Tab. 3: Implantierbare Trägersubstanzen zur lokalen Medikamentenapplikation.....	27
Tab. 4: Versuchsplan Vorversuche.....	32
Tab. 5 Versuchsplan der Beschallungs- und Therapiegruppen.....	32
Tab. 6: Befüllungslösungen.....	43
Tab. 7: Pegelschere des Meerschweinchens.....	46
Tab. 8: Segment-/Frequenz-Verhältnis der Zytocochleogramme.....	48
Tab. 9: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Gruppe mit leeren Pumpen (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation von n = 2 Tieren.....	52
Tab. 10: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der Gruppe mit leeren Pumpen (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	53
Tab. 11: Mit der f-BERA gemessene Basishörschwellen von n = 68 Tieren (rechte und linke Ohren) in MW±SD.....	54
Tab. 12: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Gruppe mit Ringer-Lösung (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	54
Tab. 13: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellen-abwanderungen der Gruppe mit Ringer-Lösung (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am d1 bis d21 nach der Pumpenimplantation.....	55
Tab. 14: Mit der f-BERA gemessene Basishörschwellen der unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe von n = 68 Tieren (rechte und linke Ohren) in MW±SD (aus DEINGRUBER, 2004).....	56
Tab. 15: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellen (MW ±SD) in dB SPL beider Ohren (n = 68 Tiere).....	56
Tab. 16: Durchschnittliche Haarzellverluste der unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 (aus DEINGRUBER, 2004).....	57
Tab. 17: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit NaCl (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	58
Tab. 18: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Kontrollgruppe mit NaCl (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	59
Tab. 19: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit NaCl (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	60
Tab. 20: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit NaCl (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	60
Tab. 21: Durchschnittliche Haarzellverluste der unbeschallten, untherapierten Kontrollgruppe in % (MW ± SD) am Tag 21.....	62
Tab. 22: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Dexamethason (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	63

Tab. 23: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Dexamethason (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation	64
Tab. 24: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Dexamethason (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	65
Tab. 25: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Dexamethason (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	66
Tab. 26: Durchschnittliche Haarzellverluste der Kontrollgruppe mit Dexamethason in % (MW ± SD) am Tag 21.....	67
Tab. 27: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Fludrocortison (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	68
Tab. 28: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Fludrocortison (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	69
Tab. 29: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Fludrocortison (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	70
Tab. 30: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellen-abwanderungen der unbeschallten Kontrollgruppe mit Fludrocortison (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Pumpenimplantation.....	71
Tab. 31: Durchschnittliche Haarzellverluste der unbeschallten Kontrollgruppe mit Fludrocortison in % (MW ± SD) am Tag 21	72
Tab. 32: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppe in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen.....	80
Tab. 33: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 16 Ohren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen.....	80
Tab. 34: Durchschnittliche Haarzellverluste der untherapierten Kontrollgruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen.....	81
Tab. 35: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 7 Tieren mit NaCl-Lösung (Pumpenseite), am Tag 21 n = 6, in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	82
Tab. 36: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 7 Tieren mit NaCl-Lösung (Gegenseite), am d21 n = 6, in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	83
Tab. 37: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit NaCl-Lösung (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	84
Tab. 38: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit NaCl-Lösung (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	84
Tab. 39: Durchschnittliche Haarzellverluste der NaCl-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	86
Tab. 40: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 7 Tieren mit Dexamethason (Pumpenseite), am Tag 21 n = 6 in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	87

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 41: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 7 Tieren mit Dexamethason (Gegenseite), am Tag 21 n = 5 in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	88
Tab. 42: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Dexamethason (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	89
Tab. 43: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Dexamethason (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	90
Tab. 44: Durchschnittliche Haarzellverluste der Dexamethason-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	91
Tab. 45: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Fludrocortison (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	92
Tab. 46: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Fludrocortison (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	93
Tab. 47: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Fludrocortison (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	94
Tab. 48: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren mit Fludrocortison (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	95
Tab. 49: Durchschnittliche Haarzellverluste der Fludrocortison-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Breitbandrauschen	96
Tab. 50: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppe in dB (MW ± SD) von n = 18 Ohren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	104
Tab. 51: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppe in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik	105
Tab. 52: Durchschnittliche Haarzellverluste der untherapierten Kontrollgruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	106
Tab. 53: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der NaCl-Gruppe (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) von n = 6 Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	107
Tab. 54: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der NaCl-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) von n = 6 Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	108
Tab. 55: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der NaCl-Gruppe (Pumpenseite) von n = 6 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	108
Tab. 56: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der NaCl-Gruppe (Gegenseite) von n = 5 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	109
Tab. 57: Durchschnittliche Haarzellverluste der NaCl-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik	110
Tab. 58: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Dexamethason-Gruppe (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) von n = 5 Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	111

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 59: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Dexamethason-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) von n = 5 Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	112
Tab. 60: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der Dexamethason-Gruppe (Pumpenseite) von n = 5 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik	113
Tab. 61: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der Dexamethason-Gruppe (Gegenseite) von n = 5 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	114
Tab. 62: Durchschnittliche Haarzellverluste der Dexamethason-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	115
Tab. 63: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Fludrocortison-Gruppe (Pumpenseite) in dB (MW ± SD) von n = 6 Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	116
Tab. 64: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der Fludrocortison-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) von n = 6 Tieren am Tag 1 bis zum Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	117
Tab. 65: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der Fludrocortison-Gruppe (Pumpenseite) von n = 6 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik	118
Tab. 66: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der Fludrocortison-Gruppe (Gegenseite) von n = 6 Tieren in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	119
Tab. 67: Durchschnittliche Haarzellverluste der Fludrocortison-Gruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach der Freifeldbeschallung mit Rockmusik.....	120
Tab. 68: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppe (Seite der Knalltraumata) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata.....	128
Tab. 69: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata.....	128
Tab. 70: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppen (Seite der Knalltraumata) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata.....	129
Tab. 71: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen der untherapierten Kontrollgruppen (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata.....	129
Tab. 72: Durchschnittliche Haarzellverluste der Knallseite der untherapierten Kontrollgruppe in % (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata.....	130
Tab. 73: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der NaCl-Gruppe (Knall- und Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata.....	131
Tab. 74: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der NaCl-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata (d3,7,21 n = 5).....	132
Tab. 75: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellen-abwanderungen von n = 6 Tieren der NaCl-Gruppe (Knall- und Pumpenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata	133
Tab. 76: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der NaCl-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW ± SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata.....	133

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 77: Durchschnittliche Haarzellverluste der Knall- und Pumpenseite der NaCl-Gruppe in % (MW \pm SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata.....	134
Tab. 78: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Dexamethason-Gruppe (Knall- und Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata	135
Tab. 79: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Dexamethason-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata	136
Tab. 80: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Dexamethason-Gruppe (Knall- und Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata	137
Tab. 81: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Dexamethason-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata.....	138
Tab. 82: Durchschnittliche Haarzellverluste der Knall- und Pumpenseite der Dexamethason-Gruppe in % (MW \pm SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata	139
Tab. 83: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Fludrocortison-Gruppe (Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata	140
Tab. 84: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Fludrocortison-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 1 bis zum Tag 21 nach den Knalltraumata (d1 n = 5, d7 und d21 n = 4).....	141
Tab. 85: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Fludrocortison-Gruppe (Knall- und Pumpenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata	142
Tab. 86: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnete Hörschwellenabwanderungen von n = 6 Tieren der Fludrocortison-Gruppe (Gegenseite) in dB (MW \pm SD) am Tag 21 nach den Knalltraumata.....	143
Tab. 87: Durchschnittliche Haarzellverluste Knall- und Pumpenseite der Fludrocortison-Gruppe in % (MW \pm SD) Tag 21 nach den Knalltraumata	144

9 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Modellvorstellung zur Entstehung der DPOAE (nach JANSSEN, 2001)..... 9

Abb. 2: Tierhaltung am Institut für experimentelle Onkologie und Therapie der TU München
..... 31

Abb. 3: Rockmusik: Interpretieren, Songs und Stückdauer..... 35

Abb. 4: Vergleich der Frequenzspektren von Breitbandrauschen und Rockmusik 36

Abb. 5: Osmotische Minipumpe zusammengebaut..... 37

Abb. 6: Osmotische Minipumpe in Einzelteilen 37

Abb. 7: Aufbau und Längsschnitt der osmotischen Minipumpe..... 38

Abb. 8: Pumpenimplantation: retroaurikulärer Hautschnitt..... 40

Abb. 9: Pumpenimplantation: Formation der subcutanen Tasche 40

Abb. 10: Pumpenimplantation: Sicht auf das Runde Fenster 41

Abb. 11: Pumpenimplantation: Fixation des Polyethylen-Schlauches mit Dentalzement 41

Abb. 12: Pumpenimplantation: Situation post mortem - Cochlea mit Katheterende vor dem
Runden Fenster 42

Abb. 13: 8-Loch Petrischale mit dissektiertem Corti-Organ 47

Abb. 14: typischer Cochlea-Halbmond zur fluoreszenzmikroskopischen Auswertung..... 48

Abb. 15: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der un-
beschallten Kontrollgruppen am Tag 1 auf der Pumpenseite..... 73

Abb. 16: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der un-
beschallten Kontrollgruppen am Tag 3 auf der Pumpenseite..... 74

Abb. 17: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der un-
beschallten Kontrollgruppen am Tag 7 auf der Pumpenseite..... 74

Abb. 18: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der un-
beschallten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Pumpenseite 75

Abb. 19: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der un-
beschallten Kontrollgruppen am Tag 1 auf der Gegenseite 76

Abb. 20: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der un-
beschallten Kontrollgruppen am Tag 3 auf der Gegenseite 76

Abb. 21: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der un-
beschallten Kontrollgruppen am Tag 7 auf der Gegenseite 77

Abb. 22: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der un-
beschallten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Gegenseite..... 77

Abb. 23: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der
unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Pumpenseite 78

Abb. 24: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der
unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Gegenseite..... 78

Abb. 25: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der
unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Pumpenseite 79

Abb. 26: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der
unbeschallten Kontrollgruppen am Tag 21 auf der Gegenseite..... 79

Abb. 27: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der
Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 1 auf der Pumpenseite 97

Abb. 28: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der
Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 3 auf der Pumpenseite 98

Abb. 29: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der
Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 7 auf der Pumpenseite 98

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 30: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Pumpenseite	99
Abb. 31: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 1 auf der Gegenseite	100
Abb. 32: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 3 auf der Gegenseite	100
Abb. 33: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 7 auf der Gegenseite	101
Abb. 34: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Gegenseite	101
Abb. 35: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Pumpenseite	102
Abb. 36: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Gegenseite	102
Abb. 37: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Pumpenseite	103
Abb. 38: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der Gruppe mit Breitbandrauschen am Tag 21 auf der Gegenseite	103
Abb. 39: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 1 auf der Pumpenseite	121
Abb. 40: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 3 auf der Pumpenseite	122
Abb. 41: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 7 auf der Pumpenseite	122
Abb. 42: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Pumpenseite	123
Abb. 43: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 1 auf der Gegenseite	124
Abb. 44: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 3 auf der Gegenseite	124
Abb. 45: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 7 auf der Gegenseite	125
Abb. 46: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Gegenseite	125
Abb. 47: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Pumpenseite	126
Abb. 48: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Gegenseite	126
Abb. 49: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Pumpenseite	127
Abb. 50: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der Gruppe mit Rockmusik am Tag 21 auf der Gegenseite	127
Abb. 51: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 1 auf der Knall- und Pumpenseite	145
Abb. 52: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 3 auf der Knall- und Pumpenseite	146
Abb. 53: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 7 auf der Knall- und Pumpenseite	146
Abb. 54: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 21 auf der Knall- und Pumpenseite	147

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 55: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 1 auf der Gegenseite.....	148
Abb. 56: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 3 auf der Gegenseite.....	148
Abb. 57: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 7 auf der Gegenseite.....	149
Abb. 58: Mit der f-BERA gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 21 auf der Gegenseite.....	149
Abb. 59: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 21 auf der Knall- und Pumpenseite.....	150
Abb. 60: Mit den DPOAEs gemessene Hörschwellenveränderungen in dB (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 21 auf der Gegenseite.....	150
Abb. 61: Durchschnittliche Haarzellverluste der OHZ I-III in % (MW ± SD) der Knalltraumata-Gruppe am Tag 21 auf der Knall- und Pumpenseite	151

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	Frequenz-spezifische 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 sowie die fachliche Betreuung während der Versuchsphase.

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 intensive Beratung während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.

Frau Dr. med. vet. J. Henke danke ich für die zu jeder Zeit gewährte freundliche Beratung und Hilfe sowie für die sorgfältige Durchsicht der Arbeit.

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

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 ihre Hilfsbereitschaft auch über das fachliche hinaus 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 K. Deingruber und Herrn M. Huth für ihre Unterstützung.

Zum Schluss möchte ich mich noch bei meinen Eltern sowie meinen Freunden für die psychische Unterstützung und die unendliche Geduld während der Erstellung dieser Arbeit bedanken.