

Aus dem Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum
Klinik der Universität München

Vorstand: PD Dr. med. Andreas Zwergal

***Tieffrequente akustische Beeinflussung des
Gleichgewichtsorgans***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Laura Buchwieser-Gremme geb. Buchwieser

aus

Starnberg

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter zu Eulenburg

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Moritz Gröger
apl. Prof. Dr. med. Bernhard Olzowy

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Assoc. Prof. Dr. rer. nat. Markus Drexl

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.05.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Das Vestibuläre Organ.....	5
1.1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen.....	5
1.1.2 Detektion akustischer Reize im Vestibularorgan.....	9
1.2 Vestibulär evozierte myogene Potentiale.....	11
1.3 Auswirkungen von Infraschall auf das Innenohr.....	14
2. Methoden.....	16
2.1 Probanden.....	16
2.1.1 Probandenrekrutierung.....	16
2.1.2 Erfassen der individuellen Hörschwelle.....	17
2.2 Versuchsaufbau zur Messung akustischer VEMPs.....	18
2.2.1 Generieren des akustischen Stimulus.....	18
2.2.2 Aufnahme des akustischen VEMPs.....	21
2.2.3 Visualisierung der Muskelvorspannung.....	23
2.3 Versuchsaufbau zur Messung galvanischer VEMPs.....	24
2.3.1 Generieren der Stimuli im Projekt 3.....	24
2.3.2 Aufnahme des galvanischen VEMPs.....	26
2.4 Stimuli.....	27
2.4.1 Stimuli des Projekt 1.....	27
2.4.2 Stimuli des Projekt 2.....	30
2.4.3 Stimuli des Projekt 3.....	31
2.5 Datenerhebung.....	32
2.5.1 Datenerhebung der akustisch erzeugten VEMPs.....	32
2.5.2 Datenerhebung der galvanisch erzeugten VEMPs.....	34
2.6 Datenanalyse.....	34
3. Ergebnisse.....	38
3.1 Allgemeine Charakteristika akustisch und galvanisch ausgelöster cVEMPs.....	38
3.2 Ergebnisse Projekt 1.....	40

3.3	Ergebnisse Projekt 2	43
3.4	Ergebnisse Projekt 3	47
4.	Diskussion.....	49
4.1	Detektion der Phase eines tieffrequenten akustischen Stimulus	49
4.2	Beeinflussung vestibulärer Haarzellen durch Infraschall	52
4.3	Auswirkungen galvanischer Stimulierung auf das Innenohr	57
4.4	Wahrnehmung von Infraschall	58
5.	Zusammenfassung.....	61
	Literaturverzeichnis.....	62
	Danksagung	68
	Affidavit	69
	Lebenslauf	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematische Darstellung der Cochlea und des vestibulären Systems (Ritter, 1988) 5

Abbildung 2: Ultrastruktur der vestibulären Haarzelle; die ampullenförmige Typ 1-Rezeptorzelle (rechts) bildet kelchförmige Synapsen mit der afferenten Nervenfasern; charakteristisch für die zylinderförmige Typ 2-Rezeptorzelle (links) sind die bouton-artigen Synapsen mit der zugehörigen Afferenz (Wersäll & Bagger-Sjöbäck, 1974)..... 7

Abbildung 3: Striola in der Makula des Utriculus; (A) schematische Zeichnung einer Utriculus-Makula mit Striola; mit Pfeilen markiert ist die Ausrichtung der Haarbündel der Haarzellen; deutlich erkennbar ist die Umkehrung der Ausrichtung im rechten und linken Bereich der Makula, wobei die Striola die Trennlinie zwischen den Bereichen bildet; (B) Makula eines Utriculus eines Meerschweinchens; das Präparat wurde mit Calretinin gefärbt; das Zellband, welches die Striola bildet tritt deutlich hervor (Curthoys et al., 2017) 8

Abbildung 4: schematische Darstellung der Makulaorgane; (a) Makulaorgan mit aufliegender Otolithenmembran; (b) die relative Verschiebung der Otolithenmembran bei Neigung oder Linearbeschleunigung des Vestibularorgans lenkt die Haarbündel der Sinneszellen aus (Speckmann et al., 2015)..... 9

Abbildung 5: Bahn und Verschaltung des cVEMPs; MVST: medial vestibulo-spinal tract; VNC: vestibular nuclear complex; NA: nucleus ambiguus; ACC: spinal accessory nerve (Rosengren et al., 2010)..... 12

Abbildung 6: Beispiel eines cVEMPs als Folge eines rechts präsentierten akustischen Reizes; *Normal A* zeigt die Antwort auf einen 0,1 ms-langen Klick; *Normal B* zeigt die Antwort auf einen 500 Hz Tone Burst; die linke Spalte zeigt die Antwort des ipsilateralen M. Scm., die rechte Spalte zeigt die Antwort des kontralateralen M. Scm. (Rosengren & Kingma, 2013) 13

Abbildung 7: VEMPs ausgelöst durch galvanische (A) und akustische (B) Stimulation; (A) Parameter des galvanischen Stimulus: 4 mA, 2 ms; die Polarität des VEMPs ist zwischen rechter und linker Seite gespiegelt; (B) Parameter des akustischen Stimulus: Klicks rechts, Pegel: 100 dB; sehr ähnliche Latenzen lassen sich darstellen zwischen der oberen Spur in A und der oberen Spur in B; *gestrichelte Linie:* Stimulusbeginn (Watson & Colebatch, 1998) 14

Abbildung 8: Lautsprecher zum Erzeugen des akustischen Stimulus; die Plexiglasplatte wurde druckdicht an den Lautsprecher geschraubt; das Loch in der Mitte der Platte ist mit einem Gummistöpsel abgedichtet; mittig aus dem Stöpsel geht der Schlauch hervor, durch den der Schall zum Probanden geleitet wird (Foto von V. Lücke) 19

Abbildung 9: Schaumstoffstöpsel mit Sondenmikrofon; der Ohrstöpsel sorgt für das Weiterleiten des Schalls in den Gehörgang des Probanden mit möglichst geringem Pegelverlust; das Sondenmikrofon dient zur Ermittlung und Kalibrierung der Schalldruckpegel vor und zwischen den Messungen (Foto von V. Lücke)..... 21

Abbildung 10: Elektrodenposition zur Messung von VEMPs	22
Abbildung 11: schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Messung akustisch ausgelöster VEMPs.....	24
Abbildung 12: Position der Elektrodenpads auf Höhe beider processi mastoidei; hier ist beispielhaft die rechte Seite dargestellt	25
Abbildung 13: schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Messung galvanisch ausgelöster VEMPs.....	26
Abbildung 14: oben dargestellt ist eine Periode einer Sinusschwingung mit einer Frequenz von 120 Hz; in der Mitte dargestellt ist ein Hanning-Fenster, wie es in dieser Arbeit verwendet wurde; unten dargestellt ist das Produkt aus Sinusschwingung und Hanning-Fenster; charakteristisch ist das Abflachen am Anfang und am Ende der Schwingung.....	28
Abbildung 15: digitale Stimuli des Projekt 1; der Träger (eine Periode eines 120 Hz Tones) wird in 45°-Schritten gegen die Einhüllende verschoben	29
Abbildung 16: Aufnahme der Stimuli mit Hilfe des <i>künstlichen Ohrs</i> (s.2.2.1)	30
Abbildung 17: akustische Aufnahme der Stimuli des Projekt 2; über dem BIASOR (12 Hz) liegen die VEMPORs, welche in unterschiedlichen Phasenbeziehungen zum BIASOR stehen. Zur Veranschaulichung sind hier alle neun durchgeführten Kombinationen in unterschiedlichen Farben dargestellt; während einer Messung wurde jeweils ein VEMPOR mit dem BIASOR kombiniert.....	31
Abbildung 18: schematische Darstellung zur objektiven Signifikanzanalyse; im Anschluss an den Vergleich (C) des Effektivwerts erfolgte die Berechnung des p-Werts und damit die endgültige Beurteilung der Signifikanz des VEMPs (Abbildung von V. Lücke)	36
Abbildung 19: repräsentative Aufnahme eines akustischen cVEMPs (links) und eines galvanischen cVEMPs (rechts); die rote Linie markiert den Beginn des Stimulus zum Zeitpunkt 0 ms; der Talwert (p1) und der Spitzenwert (n1) des biphasischen Signals sind mit Pfeilen gekennzeichnet	38
Abbildung 20: VEMPs, ausgelöst durch transmastoidale galvanische Stimulierung mit 4 mA; Anode und Kathode befinden sich auf der rechten und linken Seite (blaue Linie); die dunkle Linie zeigt die gleiche Messung mit invertierter Polarität; infolgedessen dreht sich die Polarität von p1 und n1; die rote Linie markiert den Beginn des Stimulus zum Zeitpunkt 0 ms	40
Abbildung 21: als Funktion der Phase des Stimulus sind verschiedene Parameter des VEMPs aufgetragen; in der obersten Zeile der RMS (links) und der RMS bezogen auf die Muskelvorspannung (rechts); in der mittleren Zeile der ptp-Wert (links) und der ptp-Wert bezogen auf die	

Muskelvorspannung (rechts) in der untersten Zeile die Latenz des Talwertes p1 (links) und des Spitzenwertes n1 (rechts)..... 42

Abbildung 22: akustisches VEMP; die Phase des Trägers beginnt bei 180° (blaue Linie) und bei 135° (grüne Linie); während die Latenzen von p1 nur geringfügig voneinander abweichen, ist ein deutlicher Shift für n1 erkennbar; dem zugrunde liegt eine Veränderung der Form des VEMPs, welche durch den Phasen-Shift des akustischen Stimulus hervorgerufen wurde; die rote Linie markiert den Beginn des Stimulus zum Zeitpunkt 0 ms 43

Abbildung 23: als Funktion der Phasenbeziehung zum BIASOR sind die interessierenden Parameter des VEMPs aufgetragen; Pegel des BIASOR: 129 dB SPL; in der obersten Zeile abgebildet sind der RMS (links) und der RMS bezogen auf die Muskelvorspannung (rechts); in der zweiten Zeile der ptp-Wert (links) und der ptp-Wert bezogen auf die Muskelvorspannung (rechts) in der dritten Zeile die Latenz des Talwertes p1 (links) und des Spitzenwertes n1 (rechts); die unterste Zeile zeigt schematisch eine Periode des BIASOR in ihrer jeweiligen Phase..... 45

Abbildung 24: als Funktion der Phasenbeziehung zum BIASOR sind die interessierenden Parameter des VEMPs aufgetragen; Pegel des BIASOR: 126 dB SPL; der Aufbau der Abbildung entspricht dem der Abbildung 23 46

Abbildung 25: akustisches VEMP; dargestellt sind die Phasenverhältnisse 270° (blaue Linie) und 495° (grüne Linie); während die Kurven im ersten Extremum quasi identisch verlaufen, ist ein deutlicher Shift bei n1 erkennbar; dem zugrunde liegt eine Veränderung der Form des VEMPs, welche durch den BIASOR hervorgerufen wurde; die rote Linie markiert den Beginn des akustischen Stimulus zum Zeitpunkt 0 ms 47

Abbildung 26: der Aufbau der Abbildung entspricht dem der Abbildung 23; p1 bezeichnet hier den Spitzenwert, n1 den Talwert. Aufgetragen sind die Parameter als Funktion der Phasenbeziehung zum BIASOR; der Pegel des BIASOR lag bei 129 dB SPL 48

Abbildung 27: Veränderung der Morphologie des VEMPs in Abhängigkeit der Frequenz des akustischen Stimulus (Todd et al., 2009) 52

Abbildung 28: Modulationsmuster des Levels eines DPOAEs als Funktion der Phase des Bias-tones; T1 und T2 zeigen die Minima, welche zu den Extrema des Bias-tones auftreten; P1 und P2 weisen die maximalen Level aus, welche sich während der Nulldurchgänge des Bias-tones ergeben (Drexl et al., 2016)..... 54

Abbildung 29: MET-Transferfunktion der äH; dargestellt ist die Position der Haarbündel der äH relativ zur Tektorialmembran; in der unteren Spalte ist die MET-Transferfunktion abgebildet; x(1,2,3) = ruhender Arbeitspunkt – z.B. während der Nulldurchgänge eines tieffrequent-sinusförmigen, akustischen Stimulus (Abbildung von T. Weddell) 55

Abbildung 30: Windräder (Foto von L. Buchwieser) 60

Abkürzungsverzeichnis

äh	äußere Haarzellen der Cochlea
BIASOR	akustischer Stimulus im Infraschallbereich (12 Hz)
Bias-tone	tiefrequenter Stimulus; in Zusammenhang mit Studien zur Beeinflussung des Hörorgans
cVEMP	cervicales vestibulär evoziertes myogenes Potential
dB HL	Dezibel Hearing Level
dB SPL	Dezibel Sound Pressure Level
DPOAE	Distortionsprodukt-Otoakustische Emission
gS	galvanische Stimulierung
Hz/kHz	Hertz/Kilohertz
M. Scm.	Musculus sternocleidomastoideus
mA	Milliampere
MET	mechano-elektrischen Transduktion
ms	Millisekunden
oVEMP	okuläres vestibulär evoziertes myogenes Potential
ptp	Peak to peak
ptpeSPL	peak to peak equivalent Sound Pressure Level
RMS	Effektivwert
VEMP	vestibulär evoziertes myogenes Potential
VEMPOR	VEMP-auslösender Stimulus

1. Einleitung

Mit der Einführung des „Erneuerbare-Energien-Gesetzes“ (EEG) im April 2000 hatte sich die damalige Bundesregierung zum Ziel gesetzt, innerhalb von zehn Jahren den Anteil erneuerbarer Energien an der Energiegewinnung zu verdoppeln. Einer der wesentlichen Treiber der Energiewende ist dabei die Windkraft. Knapp 30.000 On- und Offshore - Windkraftanlagen drehten sich 2017 in Deutschland. Diese arbeiteten mit einer kombinierten Leistung von 56.164 Megawatt und produzierten damit fast 6.600 Megawatt mehr als noch im Jahr zuvor. Dabei erzeugten die leistungsstärksten Windräder einen Ertrag, mit dem bis zu 3.500 Haushalte ein Jahr lang versorgt werden können (WindEnergie, 2017).

Dieser rasante Ausbau der Windenergie spiegelt durchaus den Willen eines Großteils der Bürger wider. Doch häufen sich zugleich Beschwerden und der Bau neuer Windkraftanlagen stößt immer öfter auf Widerstand. Neben Argumenten des Naturschutzes führen Windkraftgegner gesundheitliche Aspekte an; demnach seien Windturbinen verantwortlich für einige unangenehme Empfindungen und Symptome, wie Schlafstörungen, Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen, Tinnitus oder auch Depressionen (Baliatsas et al., 2016; Farboud et al., 2013). Konkret dafür verantwortlich gemacht wird der Infraschall, welcher von den Anlagen durch das kontinuierliche, langsame Drehen der großen Turbinen erzeugt wird. Infraschall ist Schall, welcher mit Frequenzen unter 20 Hertz (Hz) vom menschlichen Hörsinn nur noch bei sehr hohen Intensitäten wahrgenommen werden kann (Moller & Pedersen, 2004). Da Schallwellen in diesem Frequenzbereich sehr lang sind (20 Hz entsprechen ungefähr 17 m), werden sie an Gegenständen wie Bäumen, Haus- oder Schallschutzwänden kaum reflektiert bzw. abgeschwächt und können sich so fast ungehindert in der Atmosphäre ausbreiten. Da zudem die Absorption von Schallwellen in der Luft in proportionalem Zusammenhang zur Frequenz steht, werden die tiefen Frequenzen des Infraschallbereichs nur in sehr geringem Maße atmosphärisch abgeschwächt (Ceranna, 2009). Ihr Pegel nimmt also vor allem nach rein geometrischen Gesetzmäßigkeiten ab: bei Verdopplung der Entfernung verteilt sich die Schallenergie auf die vierfache Fläche und der Schalldruckpegel halbiert sich (Gh. Reza Sinambari, 2014). Um Anwohner vor Schallimmissionen durch Windturbinen zu schützen, ist gemäß Bundes-Immissionsschutzgesetz (BImSchG) ein Mindestabstand zur Wohnbebauung einzuhalten. In Bayern gilt zudem die 10-H-Regel, die besagt,

dass der Mindestabstand einer Windkraftanlage das Zehnfache seiner Höhe betragen muss. In Baden-Württemberg wird den Projektleitern empfohlen einen Mindestabstand von 1000 Metern einzuplanen. Generell herrscht beim Thema Mindestabstand große Uneinigkeit, wobei sich Windkraftgegner und –befürworter gegenüberstehen (Nürnberger, 2017).

Das Bayerische Landesamt für Umwelt bezieht sich bei seiner Regelung für den Mindestabstand von Windrädern auf die Ergebnisse verschiedener Studien, welche zeigen, dass die Pegel des von Windturbinen erzeugten Infraschalls bei einem Abstand von 600 Metern bereits deutlich unter der menschlichen Hörschwelle liegen. Das Amt kommt demnach zu dem Schluss, dass es keine hinreichend wissenschaftlich begründeten Hinweise gebe, die eine beeinträchtigende Wirkung der von den Windenergieanlagen hervorgerufenen Infraschallimmissionen auf den Menschen belegen (Leithschuh, 2016).

Doch ist dies kritisch zu sehen: Dass Schalldruck nicht nur den Hörsinn - präziser, die Cochlea - anregen kann, sondern auch das vestibuläre Organ, ist bekannt (Colebatch, Halmagyi, et al., 1994). Das Gleichgewichtsorgan des Menschen besteht aus einem knöchernen System an Gängen, den Bogengängen, und knöchernen Ausbuchtungen, den Makulaorganen. Das Vestibularorgan befindet sich direkt neben dem Hörorgan im Felsenbein des Schädels. Diese beiden sehr ähnlich aufgebauten Organe werden durch häutige Strukturen weiter kompartimentiert, sodass innerhalb des knöchernen Labyrinths ein häutiges Labyrinth und separierte, flüssigkeitsgefüllte Räume entstehen. Das Schlauchsystem des Gleichgewichtsorgans ist dabei von dem der Cochlea nicht separiert. Somit ist das Labyrinth des Hör- und Gleichgewichtsorgans im Grunde als eine Einheit zu sehen. Tatsächlich entwickelten sich Cochlea und Gleichgewichtsorgan erst im Verlauf der Evolution zu eigenständigen Organen mit ihrer jeweiligen Funktion. Es ist bekannt, dass der Sacculus phylogenetisch über längere Zeit ein wesentliches Sinnesorgan für akustische Wahrnehmung war (Manley, 2016). Im Zuge der Evolution wurde der Sacculus von der Cochlea als zentrales Organ des Hörsinns ersetzt. Dennoch besteht in den Makulaorganen nach wie vor eine Sensibilität für akustische Reize (Rosengren et al., 2010).

Diese Tatsache ist mittlerweile so gut erforscht, dass das Messen sogenannter vestibulär evozierter myogener Potentiale (VEMPs) heute in der Klinik ein praktikables Diagnostikum bei Verdacht auf Schädigung der Makulaorgane darstellt (Curthoys et

al., 2018; Papathanasiou et al., 2014). VEMPs sind Änderungen des Summenaktionspotentials verschiedener Muskelgruppen, wie beispielsweise des Musculus sternocleidomastoideus (M. Scm.) oder der extraokulären Muskeln, die infolge vestibulärer Stimulation mithilfe von Elektroden an der Haut abgeleitet werden können. Die Stimulation erfolgt bei dieser diagnostischen Methode beispielsweise durch einen akustischen Reiz. Dieser besteht in der klinischen Routine typischerweise aus einem sehr kurzen und sehr intensiven Ton, einem sog. „Tone Burst“, mit einer Frequenz zwischen 400 Hz und 800 Hz und besitzt Pegel zwischen 120 Dezibel Sound Pressure Level (dB SPL) und 135 dB SPL (Papathanasiou et al., 2014).

Da also Schallwellen nicht nur durch die Cochlea, sondern auch vom Vestibularorgan detektiert werden können, muss die Frage gestellt werden, inwieweit tieffrequenter bzw. Infraschall im Hinblick auf gesundheitliche Aspekte kritischer zu bewerten ist (s. 4.4). Beispiele solcher Schallquellen in unserer Umgebung sind, neben Windturbinen, Luftwärmepumpen, die häufig als Heizsystem in Wohnungen installiert werden, und natürliche, nicht-technische Quellen, wie die Meeresbrandung oder Sturmböen. Vor allem aber im Straßenverkehr werden permanent tiefe Frequenzen mit nicht unerheblichen Pegeln erzeugt (Berglund et al., 1996). Der einfachen Annahme, dass akustische Reize, welche in ihrer Intensität unterhalb der menschlichen Hörschwelle liegen, keine physiologische Reaktion hervorrufen können, widersprechen die Ergebnisse vorangegangener Studien. So konnte gezeigt werden, dass bei sehr tieffrequenter Beschallung des Innenohrs die menschliche Cochlea ein gewisses „biasing“ zeigt (Zwicker, 1977). Gemeint ist eine Beeinflussung des Organs, welche sich unterhalb der Wahrnehmungsschwelle abspielt. Die Antworten der Rezeptorzellen auf einen zusätzlichen Stimulus werden durch diese tieffrequente Beeinflussung jedoch maßgeblich verändert. Genauere Untersuchungen haben gezeigt, dass die Beeinflussung in Abhängigkeit der Phase des tieffrequenten, akustischen Stimulus geschieht. Folglich kann ein zusätzlich gesetzter akustischer Reiz im normalen Hörschallbereich mal mehr, mal weniger effektiv Rezeptorpotentiale auslösen. Als Konsequenz kann also die akustische Wahrnehmung als Funktion der Phase eines tieffrequenten Reizes alternieren (Mrowinski et al., 1995; Zwicker & Manley, 1981).

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden ob sich dieses Prinzip auch auf die Haarzellen der Makulaorgane übertragen lässt. Ist es möglich, das Gleichgewichtsorgan durch Infraschall so zu beeinflussen, dass Zeitpunkte mit

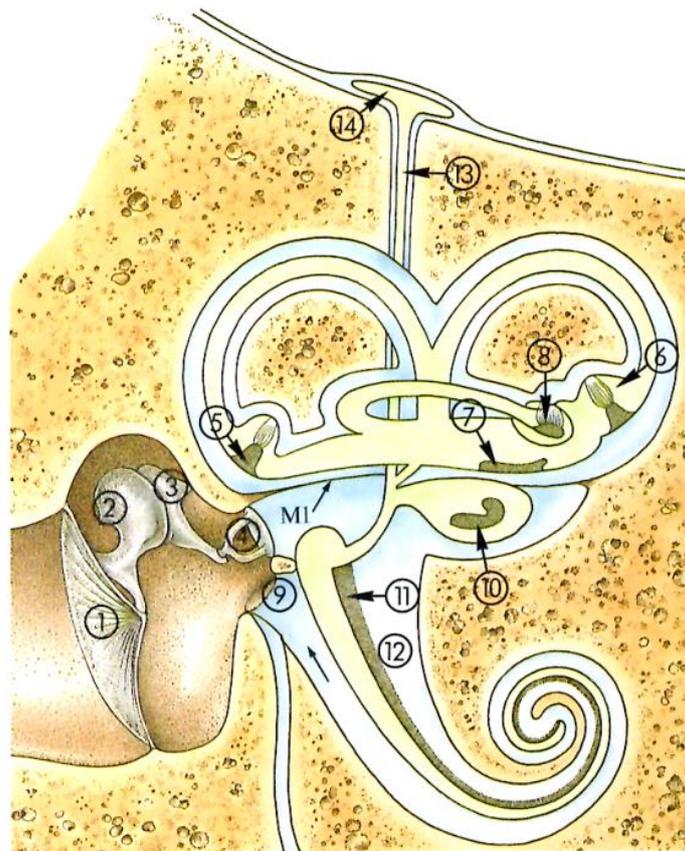
größerer Wahrscheinlichkeit zur Auslösung eines Rezeptorpotentials entstehen, die sich von Zeitpunkten mit geringerer Wahrscheinlichkeit zur Auslösung eines Rezeptorpotentials unterscheiden? Lässt sich dabei eine Abhängigkeit zur Phase des tieffrequenten akustischen Stimulus ableiten? Um dies zu messen, werden hörgesunde Probanden einem akustischen Stimulus im Infraschallbereich (im Folgenden: BIASOR) ausgesetzt, während zusätzlich „VEMP-auslösende“ Stimuli (im Folgenden: VEMPOR) akustisch oder galvanisch präsentiert werden. Die Signale stehen in unterschiedlicher Relation zur Phase des BIASORs. Im Folgenden wird untersucht, inwieweit sich Änderungen der VEMPs, als Indices für physiologische Ereignisse auf Mikroebene der Makulaorgane, in Abhängigkeit der Phase des BIASORs ergeben.

Wenn also Infraschallwellen die Aktivität des vestibulären Organs modulieren und somit die Antwort der Makulaorgane auf einen adäquaten Reiz, wie aktive oder passive Bewegung, verändern, könnte man schlussfolgern, dass Probanden, die einer Infraschallquelle unterhalb der Hörschwelle ausgesetzt sind, unter bestimmten Umständen, durchaus ein verändertes vestibuläres Perzept haben. Dies mag dann eine Erklärung für die diffusen, unangenehmen Empfindungen sein, von denen u.a. Bewohner in der Nähe von Windkraftanlagen berichten.

1.1 Das Vestibuläre Organ

1.1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Zusammen mit der Cochlea bildet das Gleichgewichtsorgan das Innenohr des Menschen, welches sich als knöchernes Labyrinth durch das Felsenbein des Schädels windet. Darin aufgehängt befindet sich das häutige Labyrinth, ein epitheliales Schlauchsystem, welches die kaliumreiche und natriumarme Endolymphe enthält („Ductus endolymphaticus“, Abbildung 1).



- | | |
|--------------------|--------------------------|
| ① Trommelfell | ⑨ rundes Fenster |
| ② Hammer | ⑩ Macula sacculi |
| ③ Amboß | ⑪ Cortisches Organ |
| ④ Steigbügel | ⑫ Ductus perilymphaticus |
| ⑤ hintere Ampulle | ⑬ Ductus endolymphaticus |
| ⑥ vordere Ampulle | ⑭ Saccus endolymphaticus |
| ⑦ Macula utriculi | M1 Membrana limitans |
| ⑧ laterale Ampulle | |

Abbildung 1: schematische Darstellung der Cochlea und des vestibulären Systems (Ritter, 1988)

Dieser endolympfhaltige Kanal zieht sich durch das gesamte Vestibularorgan und ist über den Ductus Reuniens mit der Scala Media der Cochlea verbunden. Umspült wird

das Schlauchsystem von Perilymphe, einer dem Plasma ähnlichen Flüssigkeit, welche entsprechend natriumreich ist. Durch die spezifische Ionenzusammensetzung der Endolymphe besteht eine hohe elektrische Potentialdifferenz zu den Haarzellen des Innenohrs, was in Gegenwart eines adäquaten Reizes, wie beispielsweise einer Schallwelle oder einer Bewegung, zur Öffnung von Ionenkanälen und zum Entstehen eines Rezeptorpotentials führt.

Das Gleichgewichtsorgan besteht aus drei Bogengängen und zwei blasenartigen Ausstülpungen, den Makulaorganen. Das Sinnesepithel der Bogengänge befindet sich in ampullenartigen Ausbuchtungen derselben, den drei *ampullae*, und sitzt dort auf einer knöchernen Aufwerfung, der *crista ampullaris*. Die Haarbündel der ca. 7000 Sinneszellen ragen in eine gallertige Struktur, die *cupula*, welche sich zwischen der *crista ampullaris* und der Wand des Bogengangs erstreckt. Durch ihre vergleichbare Dichte ist die *cupula* funktionell an die Endolymphe angekoppelt (Speckmann et al., 2015). Durch die annähernd orthogonale Anordnung der Bogengänge im Felsenbein können von den Haarzellen des Neuroepithels Winkelbeschleunigungen in allen drei Ebenen des Raumes wahrgenommen werden. Erfährt das Organ also eine Winkelbeschleunigung, werden die verschiedenen räumlichen Komponenten der Beschleunigung entsprechend ihres Hauptvektors vom jeweiligen Bogengangsepithel detektiert (Rabbitt et al., 2004). Der mechanoelektrische Transduktionsvorgang beruht dabei im Wesentlichen auf der Trägheit der Endolymphe, die aufgrund ihrer relativ hohen Dichte bei Bewegung des Kopfes zu einer Relativbewegung zwischen Endolymphe und Neuroepithel und somit zu einer Auswölbung der *cupula* und der in sie hineinragenden Haarbündel führt.

Das Sinnesepithel der Makulaorgane, also des Utriculus und Sacculus, ist flächig angeordnet und besteht aus ca. 30.000 (Makula utriculi) bzw. 16.000 Haarzellen (Makula sacculi). Diesen sekundären Sinneszellen schließen sich ca. 3500 utrikuläre und 3700 sacculäre Afferenzen an (Lee et al., 1990; Lopez et al., 2005; Speckmann et al., 2015). Über dem Rezeptorfeld der Makulaorgane befindet sich eine gelatinöse Membran, die Otolithenmembran, in welche ca. 0,5 μm – 10 μm große Kalziumcarbonatkristalle eingelagert sind (Speckmann et al., 2015). Diese Otolithen bewirken, dass die Dichte der Otolithenmembran gegenüber der Endolymphe wesentlich höher ist. Die Haarzellen der Makulaorgane besitzen Stereozilien und jeweils ein Kinozilium wobei diese Mikrostrukturen der Größe nach entlang einer

bestimmten Achse geordnet sind und das Kinozilium hierbei jeweils den Abschluss der in aufsteigender Reihe angeordneten Stereozilien bildet (Abbildung 2). Im Wesentlichen können morphologisch zwei Typen von Rezeptorzellen unterschieden werden. Die Typ 1-Rezeptorzelle ist ampullenförmig, wohingegen Typ 2 als zylinderförmig beschrieben wird. Die zugehörige afferente Nervenfasern bildet bouton-artige Verdickungen an der Synapse. Im Gegensatz dazu stülpt sich die Afferenz der Typ 1-Rezeptorzelle kelchförmig um das Soma.

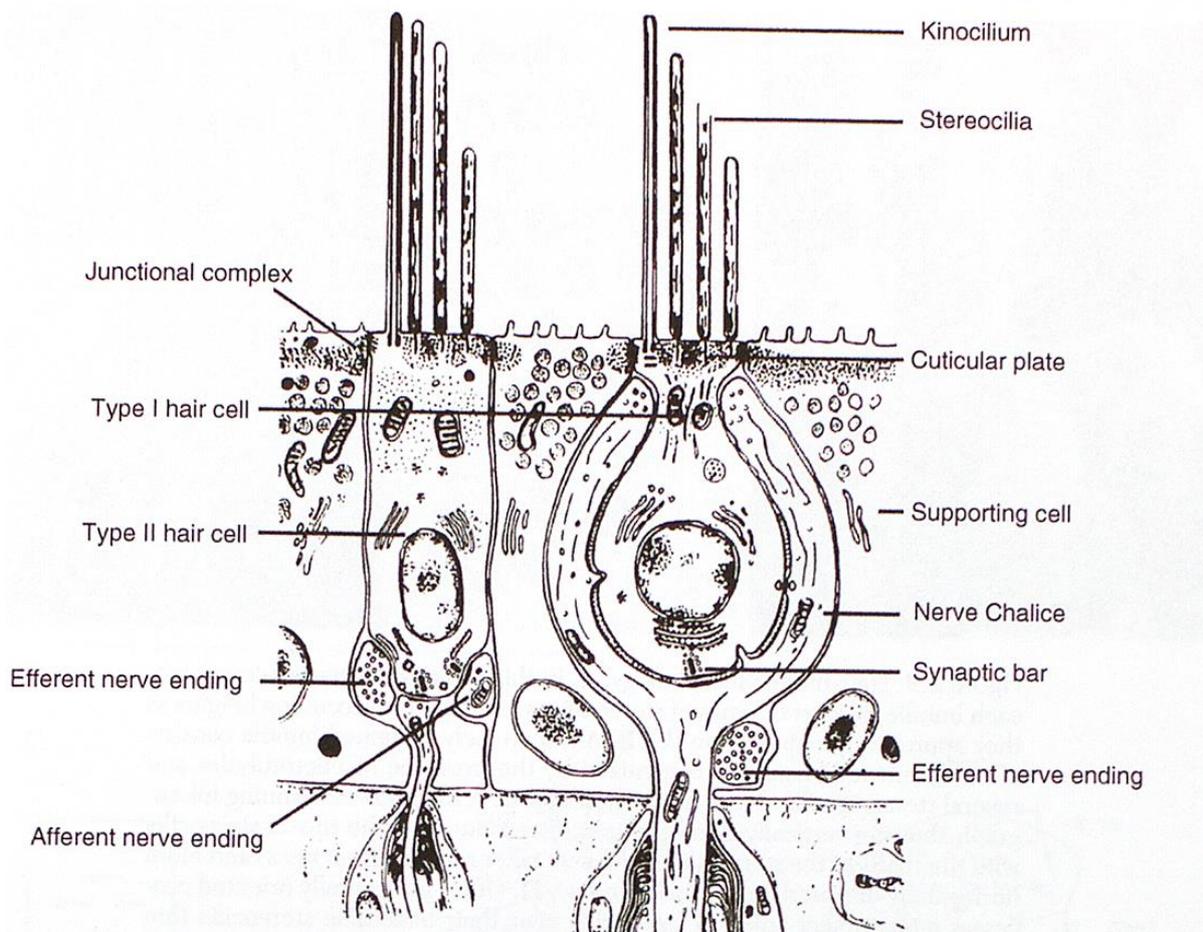


Abbildung 2: Ultrastruktur der vestibulären Haarzelle; die ampullenförmige Typ 1-Rezeptorzelle (rechts) bildet kelchförmige Synapsen mit der afferenten Nervenfasern; charakteristisch für die zylinderförmige Typ 2-Rezeptorzelle (links) sind die bouton-artigen Synapsen mit der zugehörigen Afferenz (Wersäll & Baggersjöbäck, 1974)

Eine wichtige Struktur des Rezeptorfeldes der Makulaorgane ist die Striola (Abbildung 3). Dies ist eine Region, die sich quer durch das Neuroepithel zieht und vor allem Typ 1-Rezeptorzellen besitzt. Diese sind, anders als die übrigen Haarbündel, kaum bis gar nicht mit der darüber liegenden Otolithenmembran verbunden. Die Striola markiert

zudem eine Linie, entlang derer die Haarbündel der sich links und rechts angrenzenden Haarzellen ihre Ausrichtung umkehren.

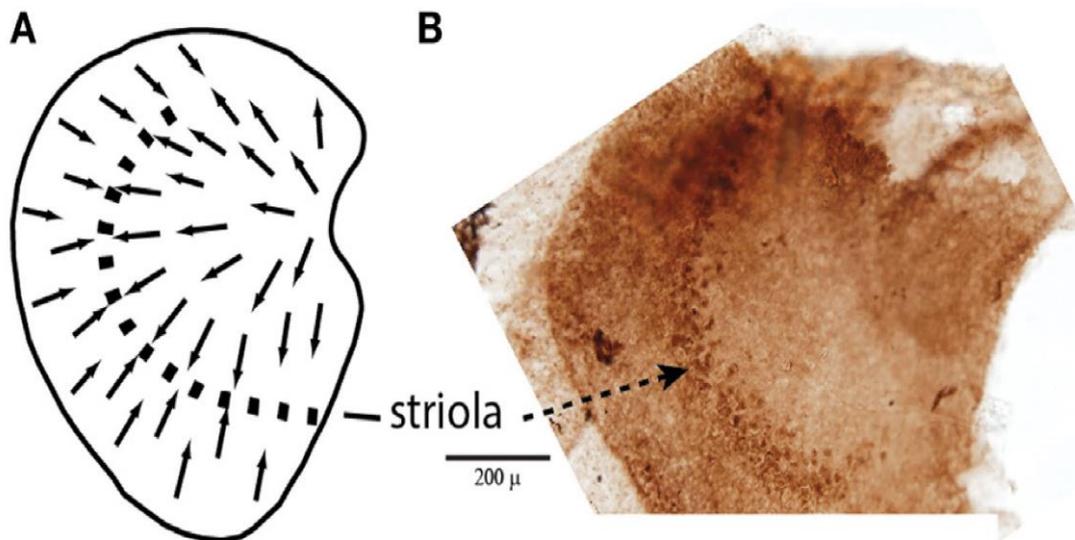


Abbildung 3: Striola in der Makula des Utriculus; (A) schematische Zeichnung einer Utriculus-Makula mit Striola; mit Pfeilen markiert ist die Ausrichtung der Haarbündel der Haarzellen; deutlich erkennbar ist die Umkehrung der Ausrichtung im rechten und linken Bereich der Makula, wobei die Striola die Trennlinie zwischen den Bereichen bildet; (B) Makula eines Utriculus eines Meerschweinchens; das Präparat wurde mit Calretinin gefärbt; das Zellband, welches die Striola bildet tritt deutlich hervor (Curthoys et al., 2017)

Das Rezeptorfeld des Utriculus liegt bei aufrechter Körperposition nahezu waagrecht, während das des Sacculus senkrecht steht. Die beiden Organe eignen sich im Besonderen zur Detektion von Linearbeschleunigungen. Die mechanoelektrische Transduktion an den Haarzellen geschieht entlang einer mechanosensitiven Achse, die vom kleinsten Stereozilium zum Kinozilium verläuft. Eine Scherung des Haarbündels in Richtung des Kinoziliums führt zur Öffnung von Transduktionskanälen und infolgedessen zu einem depolarisierenden Rezeptorpotential durch Kaliumstrom in die Haarzelle. Dies bewirkt dann eine vermehrte Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat und führt so zu einer gesteigerten Frequenz von Aktionspotentialen in der afferenten Nervenfasern. Die oben erwähnte Scherbewegung entsteht, wenn sich die Otolithenmembran und das Rezeptorfeld gegeneinander verschieben (Abbildung 4). Dies ist beispielsweise dann der Fall, wenn unter Einwirkung einer linearen Beschleunigung auf den Schädel die Otolithenmembran aufgrund ihrer höheren Dichte der Bewegung des Rezeptorfeldes zeitlich verzögert folgt (Rabbitt et al., 2004).

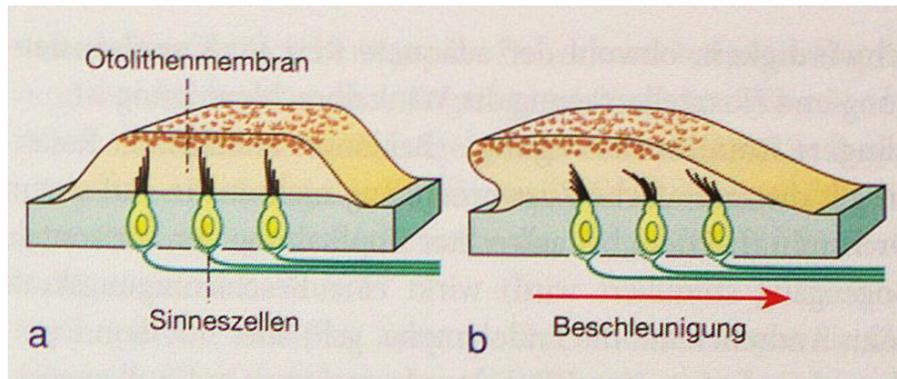


Abbildung 4: schematische Darstellung der Makulaorgane; (a) Makulaorgan mit aufliegender Otolithenmembran; (b) die relative Verschiebung der Otolithenmembran bei Neigung oder Linearbeschleunigung des Vestibularorgans lenkt die Haarbündel der Sinneszellen aus (Speckmann et al., 2015)

Neben dieser dynamischen Komponente zeigen die Haarzellen der Makulaorgane eine Ruheentladung, da auch in Ruhe ein gewisser Anteil an Transduktionskanälen offen ist. Somit werden permanent Informationen über die Stellung des Kopfes im Raum nach zentral übertragen, sodass die Makulaorgane auch als Schwerkraftdetektoren fungieren. Wird das Organ aus der Ruhelage gebracht, führt dies je nach Stellung der Haarbündel zu einer gesteigerten oder verminderten Entladungsfrequenz der Sinneszellen.

1.1.2 Detektion akustischer Reize im Vestibularorgan

Das Gleichgewichtsorgan, insbesondere die Makulaorgane, ist in der Lage, in bestimmtem Umfang Schall zu detektieren. Dies lässt sich unter anderem phylogenetisch erklären. So gibt es beispielsweise bei Fischen eine Trennung zwischen Gleichgewichtsorgan und Hörorgan, wobei ersteres durch Bogengänge und Utriculus, und zweiteres durch Sacculus und Lagena gebildet wird (Popper et al., 1982). Im Zuge der Evolution hat die Cochlea den Sacculus als primäres Hörorgan ersetzt (Manley, 2016). Jedoch ist dem Sacculus eine rudimentäre auditorische Sensitivität erhalten geblieben. Diese lässt sich eindrücklich durch das Auslösen von VEMPs zeigen. So konnte den cervicalen Mikroreflexen, die durch akustische Stimulation des Innenohrs erzeugt werden, eindeutig der vestibuläre Ursprung nachgewiesen werden (Colebatch, Halmagyi, et al., 1994). Es konnte gezeigt werden, dass der vestibuläre Reflex in vollständig ertaubten Probanden auslösbar ist, während er bei vestibulärer Funktionsstörung nicht mehr auftritt (Colebatch, Halmagyi, et al., 1994).

Unter Betrachtung anatomischer und physiologischer Aspekte erscheint dies durchaus plausibel: Schall, welcher sich in Form von Druckwellen innerhalb eines Mediums ausbreitet, gelangt durch den äußeren Gehörgang zunächst an das Trommelfell. Dieses überträgt die Schallwellen durch periodisches Schwingen über die Kette der Mittelohrknöchelchen Hammer, Amboss und Steigbügel auf den Perilymphschlauch im Innenohr. Da der Schallwellenwiderstand der Luft viel geringer ist als der der Flüssigkeiten im Innenohr, ist die Fläche der Fußplatte des Steigbügels, welcher im ovalen Fenster die Perilymphe des Innenohrs in Schwingung versetzt, im Sinne einer Impedanzanpassung viel kleiner als die des Trommelfells. Die Impedanzanpassung wird in geringem Maße zudem durch die unterschiedlichen Hebelarme der Gehörknöchelchen unterstützt. Im Innenohr führt nun das Auslenken der Perilymphe zu einer Wellenbewegung der Flüssigkeiten und Membranen der Cochlea und löst an den Haarzellen des Hörorgans einen Transduktionsvorgang aus, welcher schlussendlich zu einer Hörempfindung führt. Nun sind das häutige Labyrinth und somit auch die Flüssigkeiten (Perilymphe und Endolymphe) von Cochlea und Gleichgewichtsorgan anatomisch nicht voneinander getrennt (Abbildung 1). So werden die Oszillationen des Steigbügels durch die Druckwellenausbreitung in der Perilymphe auch an das Vestibularorgan transportiert und im Besonderen, weil in direkter Nähe zum Steigbügel liegend, am Sacculus detektiert (Curthoys & Grant, 2015). Die Haarzellen der Makulaorgane werden hierbei durch tiefe Frequenzen anders stimuliert als durch hohe Frequenzen: Tiefe Frequenzen haben eine große Wellenlänge und besitzen dadurch Komponenten, die sich wie eine Linearbeschleunigung verhalten. Sie bewirken letztendlich eine Relativbewegung der Otolithen und führen durch die nachfolgende Scherbewegung zwischen Otolithenmembran und Haarzellen zu einem Rezeptorpotential. Höhere Frequenzen hingegen führen über die oszillierende Bewegung der Endolymphe zur Oszillation des Neuroepithels und zur Auslenkung der Stereo- und Kinozilien der nicht mit der Otolithenmembran verbundenen Haarzellen. Primär stimuliert werden hier also die Haarbündel der Typ 1-Rezeptorzellen, welche sich überwiegend an der Striola befinden (Curthoys et al., 2018; Manzari & Curthoys, 2016). Die Frequenz des akustischen Reizes bestimmt hierbei auch die Frequenz der Stereo- und Kinozilienauslenkung und führt letztlich zu einer phasenabhängigen Aktivierung sacculärer irregulärer Afferenzen der Typ 1-Rezeptorzellen (Curthoys & Grant, 2015).

Die Detektion von Schall durch das Gleichgewichtsorgan kann in seltenen Fällen ein solches Ausmaß annehmen, dass es als pathologisch betrachtet werden muss: Das Empfinden von Schwindel durch akustische Stimulation des vestibulären Organs ist als „Tullio-Phänomen“ beschrieben. Die Patienten leiden an einer Dehizens des oberen Bogenganges, was dazu führt, dass die stimulierenden Schallwellen im Innenohr verstärkte Oszillationen der Flüssigkeiten auslösen können. Den Flüssigkeiten ist durch die Dehizens des Bogengangs – auch bezeichnet als „drittes Fenster“ – ein größerer Bewegungsspielraum gegeben. Somit ist es möglich, dass sogar Haarzellen der Bogengänge durch die Druckwellenausbreitung in der Flüssigkeit des Innenohrs stimuliert werden. In der Folge führt dies zum Empfinden von Schwindel, wenn der Patient einem lauten akustischen Reiz ausgesetzt ist. (Colebatch, Rothwell, et al., 1994; Iversen et al., 2018).

1.2 Vestibulär evozierte myogene Potentiale

Vestibulär evozierte myogene Potentiale sind messbar durch die Ableitung transienter Änderungen der Potentiale von Muskelfasern innerhalb eines vestibulären Reflexbogens. Dabei lassen sich cervicale und okuläre VEMPs (cVEMPs/ oVEMPs) unterscheiden, wobei erstere ipsilateral am M. Scm., und zweitere kontralateral am Musculus obliquus inferior der Orbita gemessen werden. Das folgende Kapitel soll speziell auf die cVEMPs eingehen, da deren Untersuchung zentraler Bestandteil dieser Arbeit ist.

Seit einigen Jahren hat sich in der klinischen Testbatterie der Neurootologie zur Untersuchung des Gleichgewichtsorgans das Messen von VEMPs etabliert. Während kalorische Tests speziell die Funktion des horizontalen Bogengangs evaluieren, ist dieses diagnostische Tool dazu geeignet, Aussagen zu Störungen der Makulaorgane und des Vestibularnervs zu treffen. Durch Evaluierung der VEMPs können Aussagen zu verschiedenen Krankheitsbildern getroffen werden; so zum Beispiel über die akute vestibuläre Neuritis, den benignen paroxysmalen Lagerungsschwindel, Otosklerose, den Morbus Ménière, das vestibuläre Schwannom oder eine Dehizens des oberen Bogengangs - um nur einige zu nennen (Amali et al., 2014; Chang & Young, 2007; Papathanasiou et al., 2014; Rosengren et al., 2010; Ushio et al., 2009). Während oVEMPs überwiegend die Integrität der Makula utriculi und des Nervus vestibularis

superior überprüfen, dienen cVEMPs der Diagnose von Schädigungen der Makula sacculi sowie des Nervus vestibularis inferior (Curthoys et al., 2018). So wird nach vestibulärer Stimulation ein Reflex ausgelöst, welcher ausgehend vom Sacculus über den Nervus vestibularis inferior zunächst am vestibulären nukleären Komplex verschaltet wird (Abbildung 6). Anschließend läuft er über den medialen Vestibulospinaltrakt und den Nervus accessorius zum ipsilateralen M. Scm., um dort zu einem kurzen, biphasisch inhibitorisch-exzitatorischen Signal am isometrisch kontrahierten Muskel zu führen (Rosengren et al., 2010).

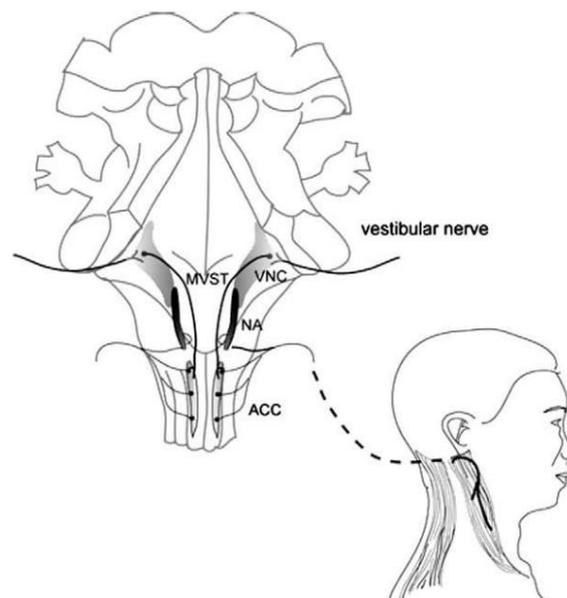


Abbildung 5: Bahn und Verschaltung des cVEMPs; MVST: medial vestibulo-spinal tract; VNC: vestibular nuclear complex; NA: nucleus ambiguus; ACC: spinal accessory nerve (Rosengren et al., 2010)

Obwohl in der klinischen Praxis immer mehr Daten von VEMPs erhoben werden, gibt es noch keinen allgemein anerkannten Standard für die bei der Messung verwendeten Parameter. So wird zur vestibulären Stimulation in der Regel ein akustischer Stimulus verwendet, dessen Frequenz und Pegel genauso variieren wie die Aufnahmetechnik. Zwar verändern sich entsprechend Latenzen und Amplituden des cVEMPs, die Form lässt sich im Allgemeinen jedoch beschreiben als biphasisches, positiv-negatives Oberflächenpotential (Abbildung 6), welches sich bei unilateraler akustischer Stimulation am ipsilateralen M. Scm. ableiten lässt (Rosengren et al., 2010).

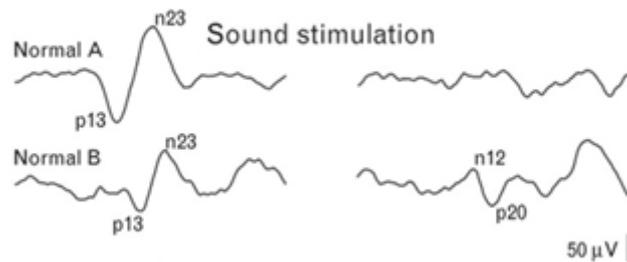


Abbildung 6: Beispiel eines cVEMPs als Folge eines rechts präsentierten akustischen Reizes; *Normal A* zeigt die Antwort auf einen 0,1 ms-langen Klick; *Normal B* zeigt die Antwort auf einen 500 Hz Tone Burst; die linke Spalte zeigt die Antwort des ipsilateralen M. Scm., die rechte Spalte zeigt die Antwort des kontralateralen M. Scm. (Rosengren & Kingma, 2013)

Neben der Stimulation durch Schallwellen kann der Reflex auch durch andere Methoden ausgelöst werden: So können auch Vibrationen des Schädels den Reflex erzeugen. Hierbei werden applizierte periodische Schwingungen über den Schädelknochen an das Innenohr weitergeleitet und das Vestibularorgan so stimuliert. Des Weiteren kann der Reflex auch galvanisch, also elektrisch, ausgelöst werden. (Watson & Colebatch, 1998). Dazu werden einem Probanden oberflächlich über dem Mastoid sehr kurze elektrische Ströme mit einer Stromstärke von wenigen Milliampere (mA) verabreicht. Der vestibuläre Stellreflex läuft dann über die oben beschriebene Bahn (Abbildung 5) und kann sowohl ipsilateral als auch kontralateral am M. Scm. abgeleitet werden. Die Signale der rechten und linken Seite sind hierbei in ihrer Polarität vertauscht (Abbildung 7).

Schlussendlich hat sich für das klinische Setting die akustische Methode als praktikabel erwiesen. Typischerweise werden dabei Tone Bursts, also sehr kurze akustische Reize, mit einer Frequenz von 500 Hz verabreicht. Die benötigten Schalldruckpegel sind dabei sehr hoch. Anstelle von Tone Bursts können auch Klicks verwendet werden. Klicks sind akustische Reize mit breitem Frequenzspektrum, die eher als Geräusch denn als Ton wahrgenommen werden. Die Amplituden des biphasischen Signals sind bei Stimulierung mit Tone Bursts, verglichen mit einer Stimulierung durch Klicks, in der Regel größer (Akin et al., 2003; Welgampola & Colebatch, 2001). Wie in Abbildung 6 dargestellt, führt die Stimulierung mit Tone Bursts auch zu einem Signal am kontralateralen Halsmuskel. Diese kontralaterale Antwort ist jedoch inkonsistent und lässt sich in ca. 40% der Fälle beobachten.

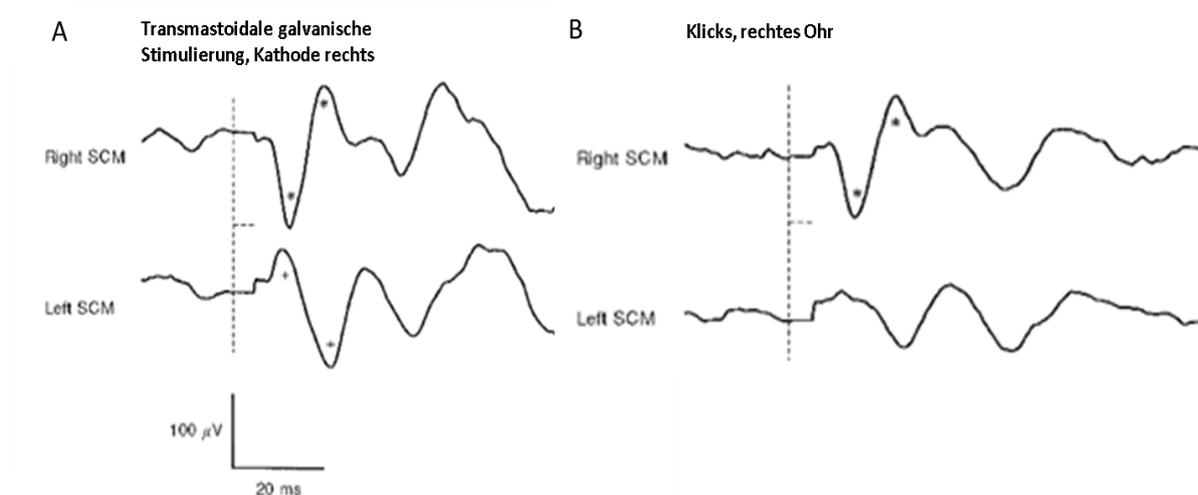


Abbildung 7: VEMPs ausgelöst durch galvanische (A) und akustische (B) Stimulation; (A) Parameter des galvanischen Stimulus: 4 mA, 2 ms; die Polarität des VEMPs ist zwischen rechter und linker Seite gespiegelt; (B) Parameter des akustischen Stimulus: Klicks rechts, Pegel: 100 dB; sehr ähnliche Latenzen lassen sich darstellen zwischen der oberen Spur in A und der oberen Spur in B; *gestrichelte Linie:* Stimulusbeginn (Watson & Colebatch, 1998)

Wenn auch im klinischen Setting üblicherweise mit sehr intensiven akustischen Stimuli mit Frequenzen zwischen 400 und 800 Hz gearbeitet wird, so ist es durchaus möglich VEMPs mit viel niedrigeren Frequenzen auszulösen. Bei Frequenzen bis 40 Hz ist dies deutlich belegt (Lücke, 2017). In vorliegender Arbeit werden akustisch und galvanisch ausgelöste VEMPs untersucht, wobei im akustischen Teil der Arbeit die Stimuli stets im tieffrequenten Bereich liegen. Grund hierfür ist, dass intensive, tiefe Frequenzen von Probanden deutlich besser toleriert werden als hohe. Die VEMPs sind in dieser Arbeit die Messgröße, an welcher durch sehr tieffrequente akustische Manipulation Effekte am Vestibularorgan sichtbar gemacht werden können. Veränderte Parameter der VEMPs dienen also als Surrogat für die Beeinflussung des Gleichgewichtsorgans durch Infraschall.

1.3 Auswirkungen von Infraschall auf das Innenohr

Während die Auswirkungen von Infraschall auf das Gleichgewichtsorgan noch sehr wenig erforscht sind, ist die Wirkung desselben auf die Cochlea bereits Gegenstand umfassender Forschung.

Schon recht lange ist bekannt, dass es zu permanentem Hörverlust kommen kann, wenn die Cochlea sehr intensivem Schall ausgesetzt wird (Ding et al., 2019). Zu systematisch oszillierenden Fluktuationen der Hörschwelle hingegen kommt es, wenn die Cochlea weniger intensiven und sehr tieffrequenten akustischen Reizen exponiert ist (Zwicker, 1977; Zwicker & Hesse, 1984). Es kommt zudem zu oszillierenden Änderungen von otoakustischen Emissionen (OAE) während tieffrequenter Beschallung (Zwicker & Manley, 1981). Unter anderem dadurch konnte gezeigt werden, dass die Beeinflussung der Cochlea durch sehr tieffrequenten Schall Auswirkungen auf den cochleären Verstärker und damit im Besonderen auf die äußeren Haarzellen (äH) hat (Abel et al., 2009). Während tieffrequenter Beschallung werden die Stereozilien der Sinneszellen derart ausgelenkt, dass sich deren Arbeitspunkt als Funktion der Phase des tieffrequenten Reizes ändert (Frank & Kössl, 1996). Auf psychoakustischer Ebene bedeutet dies, dass tieffrequente Beschallung der Cochlea auch zu einer veränderten Wahrnehmung akustischer Reize führt. So entstehen in Abhängigkeit der Phase des tieffrequenten Reizes Momente mit lauterem und Momente mit leiseren akustischen Perzepten.

Ob sich Ähnliches auch im Gleichgewichtsorgan feststellen lässt, ist Ziel der nachfolgenden Arbeit. Mit Hilfe der VEMPs als zu untersuchende Messgröße soll evaluiert werden, inwieweit sich diese als Funktion der Phase eines tieffrequenten Tones verändern. Neben der genaueren Erforschung der Funktionsweise der Makulaorgane können zudem Vergleiche zwischen akustisch und galvanisch erzeugten VEMPs gezogen und deren Eigenschaften beschrieben werden.

2. Methoden

Diese Arbeit besteht aus drei Teilen. Im ersten Projekt wurde untersucht, inwieweit sich die Haarzellen der Makulaorgane an die Phase eines BIASOR ankoppeln. Dazu wurden hörgesunde Probanden einem VEMPOR ausgesetzt, der nur aus einer Periode einer Sinusschwingung mit einer Frequenz von 120 Hz bestand. Es wurde evaluiert, ob Veränderungen von Phasenbeziehungen zwischen Träger und Einhüllender des Stimulus Auswirkungen auf die Eigenschaften des damit ausgelösten VEMPs haben (s. 2.4.1).

Im Projekt 2 wurden zwei verschiedene akustische Stimuli eingesetzt. Neben einem kontinuierlich abgespielten Reinton im Infraschallbereich wurde ein akustischer VEMPOR abgespielt. Die beiden Stimuli standen in unterschiedlichen Phasenbeziehungen zueinander. Wiederum wurden Veränderungen der Parameter des VEMPs untersucht (s. 2.4.2).

Im dritten Teil der Arbeit wurde das VEMP nun nicht mehr akustisch, sondern galvanisch ausgelöst. Eine kontinuierliche Sinusschwingung im Infraschallbereich wurde dazu gespielt und die beiden Stimuli wieder in unterschiedliche Phasenbeziehungen zueinander gesetzt (s. 2.4.3). Die zu untersuchende Messgröße stellte das galvanisch erzeugte VEMP dar.

2.1 Probanden

2.1.1 Probandenrekrutierung

In dieser Arbeit erfolgten Messungen an insgesamt 48 Probanden im Alter von 18 bis 38 Jahren (Altersdurchschnitt 25 Jahre). Davon waren 30 weiblich und 18 männlich. Im ersten Projekt wurden 27 Probanden gemessen (18 weiblich, 9 männlich; Altersdurchschnitt: 25 Jahre). Am zweiten Projekt, welches zweigeteilt war, nahmen im ersten Teil 14 Probanden (8 weiblich, 6 männlich; Altersdurchschnitt: 26 Jahre) und im zweiten Teil 20 Probanden (14 weiblich, 6 männlich; Altersdurchschnitt 26 Jahre) teil. Im dritten Projekt gab es 23 Testpersonen (14 weiblich, 11 männlich; Altersdurchschnitt: 24 Jahre). Die Einschlusskriterien gaben vor, dass nur hörgesunde Probanden zugelassen wurden. Um dies sicherzustellen, wurde bei jedem Teilnehmer

eine Hörschwellenbestimmung durchgeführt (s. 2.1.2). Zudem wurde durch einen Fragebogen abgeklärt, ob die Probanden an Epilepsie, einer Entzündung der Kopfhaut oder einem Gehirntumor litten und ob sie ein Metallimplantat oder einen Herzschrittmacher besaßen und ggf. aus der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine bestehende Schwangerschaft oder bekannte vestibuläre Störungen.

Für diese Arbeit, die als Humanexperiment kategorisiert wird, liegt ein positives Ethikvotum vor, welches in Übereinstimmung mit dem *code of Ethics of the World Medical Association* (Deklaration von Helsinki) von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München erteilt wurde. Alle Probanden unterzeichneten eine Einverständniserklärung. Aufgeklärt wurde mitunter über das Risiko für Langzeitschädigungen des Innenohrs, welches in dieser Arbeit nicht ausgeschlossen werden konnte. Gleichzeitig wurde erwähnt, dass dieses Risiko als nicht größer eingeschätzt wurde als die Risiken, welchen das Gehör im Alltag ausgesetzt ist. Die verwendeten Lautstärken befanden sich im gesetzlichen Rahmen der für den Arbeitsalltag zugelassenen kumulativen Lärmexposition. Um diesen gesetzlichen Wert nicht zu überschreiten, wurden bereits während der Messung entsprechende Berechnungen der Schallexposition vorgenommen (s. 2.5.1). Die Probanden wurden zudem angewiesen, den Ohrstöpsel, durch welchen der Schall in den Gehörgang geleitet wurde, bei unangenehmer Empfindung sofort zu entfernen.

2.1.2 Erfassen der individuellen Hörschwelle

Bei jeder Testperson wurde eine Audiometrie durchgeführt, um pathologische Veränderungen des Mittel- und Innenohrs auszuschließen. Diese hätten beispielsweise eine beeinträchtigte Schallleitung und somit unkalkulierbar niedrigere Reizintensitäten am Innenohr zur Folge. Dem dazu verwendeten audiometrischen Testsystem liegt eine kommerzielle Software (Automatic Pure Tone Audiometry V2.43_HDA200, HörTech, Oldenburg, Deutschland) zugrunde, mit welcher Frequenzen im Bereich von 125 Hz – 16 Kilohertz (kHz) getestet werden können. Der Proband saß während der Audiometrie in einer schallisolierten Kammer und hielt ein Gamepad (Bigben Interactive GmbH, Bergheim, Deutschland) bereit. Die Testtöne wurden dem Probanden über einen circumauralen, audiometrischen Kopfhörer (HDA 200, Sennheiser Electronic GmbH & Co. KG, Wedemark-Wennebostel, Deutschland) vorgespielt. Dabei wurde die getestete Frequenz jeweils als unterschwellige, gepulste

Sinusschwingung präsentiert, deren Intensität kontinuierlich zunahm. Der Proband war angehalten einen Knopf des Gamepads zu drücken, sobald er den Ton hören konnte. Das Betätigen des Knopfes führte zum Verstummen und dann zur erneuten unterschwellig-gepulsten Präsentation eines Tones mit einer weiteren Frequenz. Getestet wurden auf diese Weise die Frequenzen 125 Hz, 250 Hz, 500 Hz, 750 Hz, 1 kHz, 1,5 kHz, 2 kHz, 3 kHz, 4 kHz, 6 kHz, 8 kHz, 9 kHz, 10 kHz, 11,2 kHz, 12,5 kHz, 14 kHz und 16 kHz. Die Software ist so konzipiert, dass die gleiche Frequenz immer mindestens drei Mal präsentiert wird. Bei inkonsequenter Beantwortung durch den Probanden wird die gleiche Frequenz bis zu acht Mal wiederholt. Sollte dann immer noch ein inkonsistentes Antwortmuster vorliegen, wird die jeweilige Frequenz entsprechend gekennzeichnet. Beide Ohren wurden getestet, begonnen wurde hier stets mit dem linken Ohr. Das Ergebnis wurde in einem Diagramm präsentiert wobei die individuelle Hörschwelle („Level“ in [dB HL]) als Funktion der Frequenz (Hz, logarithmische Abszisse) aufgetragen war. Die Einheit dB HL (Dezibel Hearing Level) ist eine standardisierte Einheit, wobei sich die angegebene Referenz mit dem Level 0 dB HL auf eine normalhörende, junge Population bezieht. Ausgeschlossen wurden Probanden, welche bei mindestens einer Frequenz im Bereich von 125 Hz – 8 kHz einen Hörverlust von mehr als 20 dB HL aufwiesen.

2.2 Versuchsaufbau zur Messung akustischer VEMPs

Um an Probanden vestibulär evozierte Potentiale zu messen, wurden diese einem akustischen Stimulus ausgesetzt. Der somit erzeugte Stellreflex führte zu Potentialänderungen der Muskelfasern des M. Scm., welche durch am Hals befestigte Elektroden detektiert und gemessen werden konnten (Abbildung 11).

2.2.1 Generieren des akustischen Stimulus

Zum Generieren des akustischen Stimulus wurde an einem Laptop (Lifebook S751, Fujitsu, Minato, Tokio, Japan) mit der Software MatLab R2011b (The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) gearbeitet. Die Umwandlung des digitalen Signals in ein analoges (und umgekehrt s. 0) erfolgte durch eine externe Soundkarte (Fireface UC, RME, Haimhausen, Deutschland). Eine schnelle, Sample-genaue Kommunikation zwischen der externen Soundkarte und dem Laptop wurde über die Software

SoundMexPro (Hörtech, Oldenburg, Deutschland) sichergestellt. Das analoge Signal wiederum wurde von einem speziell modifizierten Aluminium-Membranlautsprecher (Rockwood 8'' Subwoofer mit Alumembran, Sintron GmbH, Iffezheim, Deutschland) in ein akustisches übersetzt (Abbildung 8). Zum Antreiben des Lautsprechers wurde ein AV-Receiver (AVR 135/230, Harman/Kardon, Northridge, California, USA) eingesetzt. Dieser bot eine zusätzliche, externe Regulationsmöglichkeit der Stimulusintensitäten. Die Modifikation des Lautsprechers bestand darin, dass eine 15 mm dicke Plexiglasplatte druckdicht über der Membran des Lautsprechers verschraubt wurde. In der Mitte der Platte befand sich ein 30 mm großes Loch, über welches mittels eines Gummistöpsels – ebenfalls druckdicht - ein 4,08 m langer Schlauch mit einem Innendurchmesser von 5 mm angeschlossen wurde (Abbildung 8). Über diesen Schlauch wurde der Schall durch einen speziell angepassten Schaumstoffstöpsel (E-A-R Classic II PD01200, 3M, Nadarzyn, Polen) in den Gehörgang des Probanden geleitet (Abbildung 9). Dafür war der Schaumstoff-Ohrstöpsel mit einem kurzen Schlauchteil (Innendurchmesser 3 mm) durchzogen. Ein nützlicher Effekt dieses Schlauchsystems, neben der direkten Schallleitung vom Lautsprecher zum Gehörgang des Probanden, war, dass die Beschaffenheit des Schlauchs in Länge und Durchmesser einen gewissen Filtereffekt auf höhere Stimulusfrequenzen hatte. Die natürlicherweise erklingenden Obertöne der tieffrequenten akustischen Stimuli hätten in dieser Arbeit eher störend gewirkt.



Abbildung 8: Lautsprecher zum Erzeugen des akustischen Stimulus; die Plexiglasplatte wurde druckdicht an den Lautsprecher geschraubt; das Loch in der Mitte der Platte ist mit einem Gummistöpsel abgedichtet; mittig aus dem Stöpsel geht der Schlauch hervor, durch den der Schall zum Probanden geleitet wird (Foto von V. Lücke)

Um zwischen den Messungen Kontrolle darüber zu haben, welcher Schalldruckpegel tatsächlich im Gehörgang des Probanden vorherrschte, wurde ein kleines Sondenmikrofon (ER-7C Probe Mic, Etymotic Research, INC., Elk Grove Village, Illinois, USA) auf Höhe des Schaumstoffstöpsels angebracht (Abbildung 9). Da es aufgrund interindividueller anatomischer Gegebenheiten der Probanden zu unterschiedlichen Dichtigkeiten des schalleitenden Systems kommt und, da sich auch zwischen einzelnen Messungen an einem Probanden der Schaumstoffstöpsel im Ohr lockern kann - was inkonstante Stimuluspegel zur Folge hätte - ,wurde vor jeder Messung der Pegel des Stimulus mit Hilfe des Sondenmikrofons kontrolliert. Gegebenenfalls erfolgte dann automatisch eine Anpassung, sodass konsequent der gewünschte Schalldruckpegel erreicht wurde. Zunächst musste das Sondenmikrofon kalibriert werden, da es im tieffrequenten Bereich nicht über einen glatten Frequenzgang verfügt. Zur Kalibrierung wurde daher ein hochsensitives Schallmessgerät - konstruiert als Ohrsimulator, also ein „künstliches Ohr“ (Ear Simulator Type 4157, Brüel & Kjaer, Naerum, Dänemark) - zusammen mit einem kalibrierten Messverstärker (Measuring Amplifier Type 2636, Brüel & Kaer, Naerum, Dänemark) verwendet. Über das vorhandene akustische Setup wurden verschiedene Frequenzen mit konstanter digitaler Amplitude erzeugt und von beiden Mikrofonen aufgenommen. Die Empfindlichkeit des Sondenmikrofons wurde mit Hilfe des Ohrsimulators und des Messverstärkers ermittelt, in der Software dokumentiert und die gemessenen Pegel entsprechend korrigiert.

Ein zusätzlicher Kalibrierungsschritt war notwendig, da in diesem Projekt Tone Bursts, also akustische Stimuli von sehr kurzer Dauer, zum Einsatz kamen. Der Pegel kann hierbei als peak to peak equivalent Sound Pressure Level (ptpeSPL) ausgedrückt werden. Dafür wird der Effektivwert (RMS) eines nicht-transienten Signals mit gleicher Frequenz und gleicher Amplitude wie der Tone Burst ermittelt. Der bestimmte Wert wird dann als ptpSPL bezeichnet. Mit diesen Informationen ließ sich auf der Basis der Mikrofonspannung des Sondenmikrofons für jede verwendete Frequenz der entsprechende ptpSPL-Wert ableiten. Damit war es möglich, unabhängig von der Frequenz, kurze Stimuli mit definierten Schalldrücken zu applizieren.

Für die Kalibrierung wurde die Mikrofonspannung des Sondenmikrofons von einem batteriebetriebenen Verstärker um 20 dB verstärkt und die aufgenommenen Signale

in einen Mikrofoneingang der externen Soundkarte geleitet, wo sie noch einmal um 15 dB verstärkt wurden.

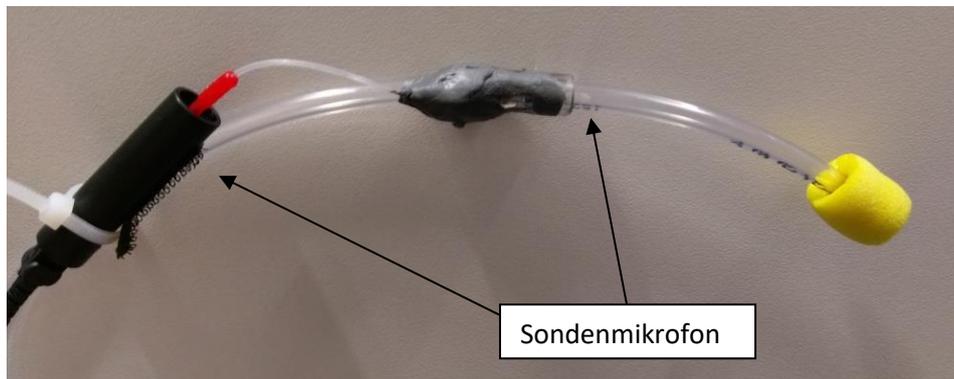


Abbildung 9: Schaumstoffstöpsel mit Sondenmikrofon; der Ohrstöpsel sorgt für das Weiterleiten des Schalls in den Gehörgang des Probanden mit möglichst geringem Pegelverlust; das Sondenmikrofon dient zur Ermittlung und Kalibrierung der Schalldruckpegel vor und zwischen den Messungen (Foto von V. Lücke)

2.2.2 Aufnahme des akustischen VEMPs

Das myogene Potential wurde mittels goldbeschichteter Töpfchenelektroden (MLAWBT9 EEG Flat Electrodes, Adinstruments, Oxford, United Kingdom) an der Haut am Hals des Probanden abgeleitet. Dazu wurde die aktive Elektrode mit dem invertierenden Eingang eines batteriebetriebenen Vorverstärkers (ISO-Z Isolation Head-Stage, CWE, Admore, Pennsylvania, USA) verbunden und am medialen Rand des mittleren Drittels des Muskelbauchs des M. Scm. platziert (Abbildung 10). Eine Referenzelektrode wurde an geeigneter Stelle in der Nähe des Sehnenansatzes des *pars sternalis* des M. Scm. angebracht und mit dem nicht-invertierenden Eingang des Vorverstärkers verbunden. Eine dritte gemeinsame Erdungselektrode wurde über dem Sternum des Probanden fixiert. Durch eine derartige Anordnung der Elektroden konnte differenziell abgeleitet werden. Das bedeutet, dass eine Differenz aus den Signalen der aktiven und der Referenzelektrode gebildet wurde. Da beide Elektroden die Muskelhintergrundaktivität des M. Scm. sowie weitere Störgeräusche messen, jedoch das VEMP nur von der aktiven Elektrode erfasst wird, erhält man nach differentieller Ableitung ein elektrisches Signal, welches hauptsächlich das VEMP abbildet.

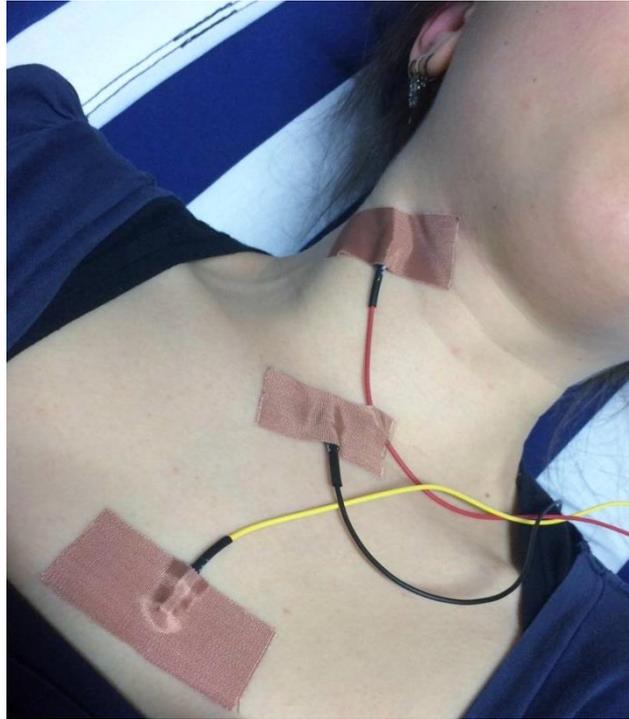


Abbildung 10: Elektrodenposition zur Messung von VEMPs

Durch die optische Isolierung des batteriebetriebenen Vorverstärkers bestand zu keinem Zeitpunkt der Messung eine Verbindung des Probanden mit dem Stromnetz. Das analoge, elektrische Signal des Vorverstärkers wurde von der externen Soundkarte in ein digitales Signal umgewandelt und via Matlab aufgezeichnet. Die Abtastrate lag bei 48 000 Hz. Zudem wurde das Signal um 35 dB verstärkt und mit einem Bandpassfilter (lowpass 500 Hz; highpass 20 Hz) gefiltert. Durch ein am Chassis der externen Soundkarte angebrachtes Erdungskabel konnte das Signal weitestgehend von elektrischen Einstreuungen befreit werden.

Um die Amplitude des aufgenommenen VEMP-Signals in der Einheit μV skalieren zu können, wurde das elektrische Eingangssignal zunächst kalibriert. Dazu konnte die Kalibrierfunktion des Vorverstärkers genutzt werden, welche bei Inanspruchnahme eine definierte Spannung mit einer Amplitude von 500 μV aussendet. Anhand dessen konnte das aufgenommene Signal entsprechend skaliert werden.

Die Synchronisierung zwischen Stimuluswiedergabe und Signalaufnahme geschah mittels eines Triggerkanals an der externen Soundkarte. Es konnte somit die Stimuluswiedergabe samplegenau mit der Datenerfassung synchronisiert werden.

2.2.3 Visualisierung der Muskelvorspannung

Das cVEMP stellt eine Veränderung der Wahrscheinlichkeit der Feuerraten von motorischen Einheiten des M. Scm. dar (Wit & Kingma, 2006). Da der Stellreflex also myogenen Charakter hat, ist er ausgeprägter und somit leichter zu detektieren, wenn der Muskel eine erhöhte Vorspannung aufweist. Dass sich die Amplitude des cVEMPs als Funktion des Kontraktionszustands des M. Scm. ändert, ist mehrfach belegt (Akin et al., 2004; Bogle et al., 2013; Watson & Colebatch, 1998). Da in dieser Arbeit Veränderungen der Parameter des VEMPs als Funktion der Phase eines BIASOR evaluiert wurden, war es wichtig den Kontraktionszustand des M. Scm. während der Messung auf gleichem Level zu halten und dies zu kontrollieren. Um zunächst einen ausreichend hohen Kontraktionszustand zu erreichen, lagen die Probanden während der Messung auf dem Rücken. Sie wurden gebeten den Kopf um 45° zu drehen und leicht anzuheben. Zudem sollte ein am Setup installierter Bildschirm (AL 1714 sm LCD Monitor, Acer, Taipeh, Taiwan) visuell fixiert werden. Auf diesem Bildschirm wurde sowohl während als auch zwischen den Messungen die Muskelhintergrundaktivität des Probanden in einer Art „Biofeedback-Methode“ visualisiert. Aufgrund programmiertechnischer Eigenschaften der Software geschah dies auf zwei unterschiedliche Arten, die letztlich zum gleichen Ergebnis auf der Anzeige des Bildschirms führten. Vor Beginn der akustischen Stimulation wurde das elektrische Signal über die Zeit rektifiziert und gemittelt. Während der Messung wurden jeweils die ersten 1000 Samples rektifiziert, gemittelt und aus je fünf Messungen der Median gebildet. Somit konnte auf dem Bildschirm ein dynamisches Balkendiagramm mit einer Skalierung der Ordinate in μV angezeigt werden. Probandenspezifisch wurde dann ein Wert zwischen 50 μV und 200 μV festgelegt, auf welchem der Kontraktionszustand des M. Scm. während der Messungen gehalten wurde (Colebatch, 2009).

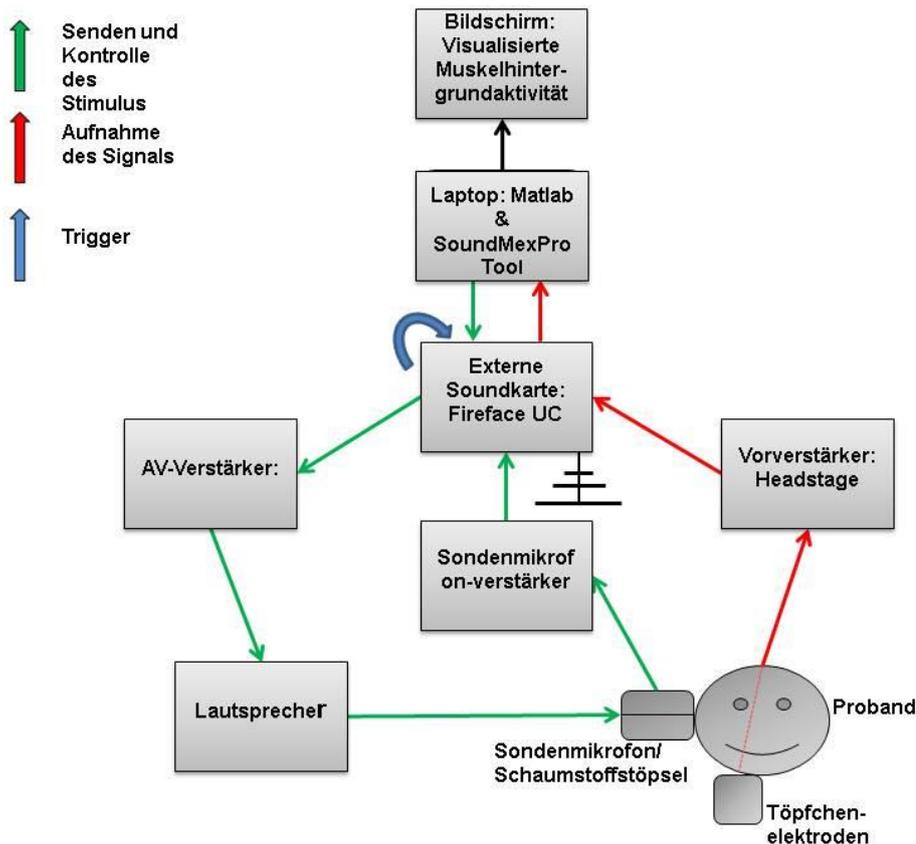


Abbildung 11: schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Messung akustisch ausgelöster VEMPs

2.3 Versuchsaufbau zur Messung galvanischer VEMPs

2.3.1 Generieren der Stimuli im Projekt 3

Das oben beschriebene Setup zum Messen akustisch ausgelöster VEMPs wurde in diesem Projekt wieder verwendet und um die technische Ausstattung zum Generieren galvanisch ausgelöster VEMPs ergänzt (Abbildung 13). Die elektrischen Stimuli wurden mit der gleichen Software (MatLab R2011b) programmiert und das digitale Signal mit Hilfe der externen Soundkarte in ein analoges konvertiert. Die externe Soundkarte wurde über einen zusätzlichen Output-Kanal mit einem bipolaren Konstantstrom-Stimulator (DS5 Bipolar Constant Current Stimulator, Digitimer, Hertfordshire, UK) verbunden. Dies ist ein als zertifiziertes Medizinprodukt für Humananwendung zugelassenes Gerät und wird als solches in der neurophysiologischen Diagnostik und Forschung häufig eingesetzt. Der Strom am Ausgang des Konstantstrom-Stimulators folgte direkt dem analogen

Spannungsverlauf der externen Soundkarte, die ihre Information zur Beschaffenheit des Stimulus durch die Kommunikation mit MatLab erhielt. Um während der Messung die ausgesandten elektrischen Ströme kontrollieren zu können, wurden diese mit Hilfe des Monitorkanals des Stimulators und eines Oszilloskops (Oscilloscope Type: HM407-2, Hameg GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland) dargestellt.

Der galvanische Stimulus wurde über zwei Elektrodenpads (tDCS rubber electrodes, 5 cm x 7 cm, neuroConn, Ilmenau, Germany) auf Höhe des rechten und linken *processus mastoideus* auf die Testperson übertragen (Abbildung 12). Dabei war das rechte Pad mit der Anode, das linke Pad mit der Kathode des Konstantstrom-Stimulators verbunden. Die Pads wurden durch ein Gummiband am Kopf befestigt und mit Klebestreifen zusätzlich an ihrer Position hinter den Ohren fixiert. Diese Anordnung der Elektroden über beiden *ossa mastoidea* des Probanden wird auch als transmastoidale galvanische Stimulierung bezeichnet.



Abbildung 12: Position der Elektrodenpads auf Höhe beider processi mastoidei; hier ist beispielhaft die rechte Seite dargestellt

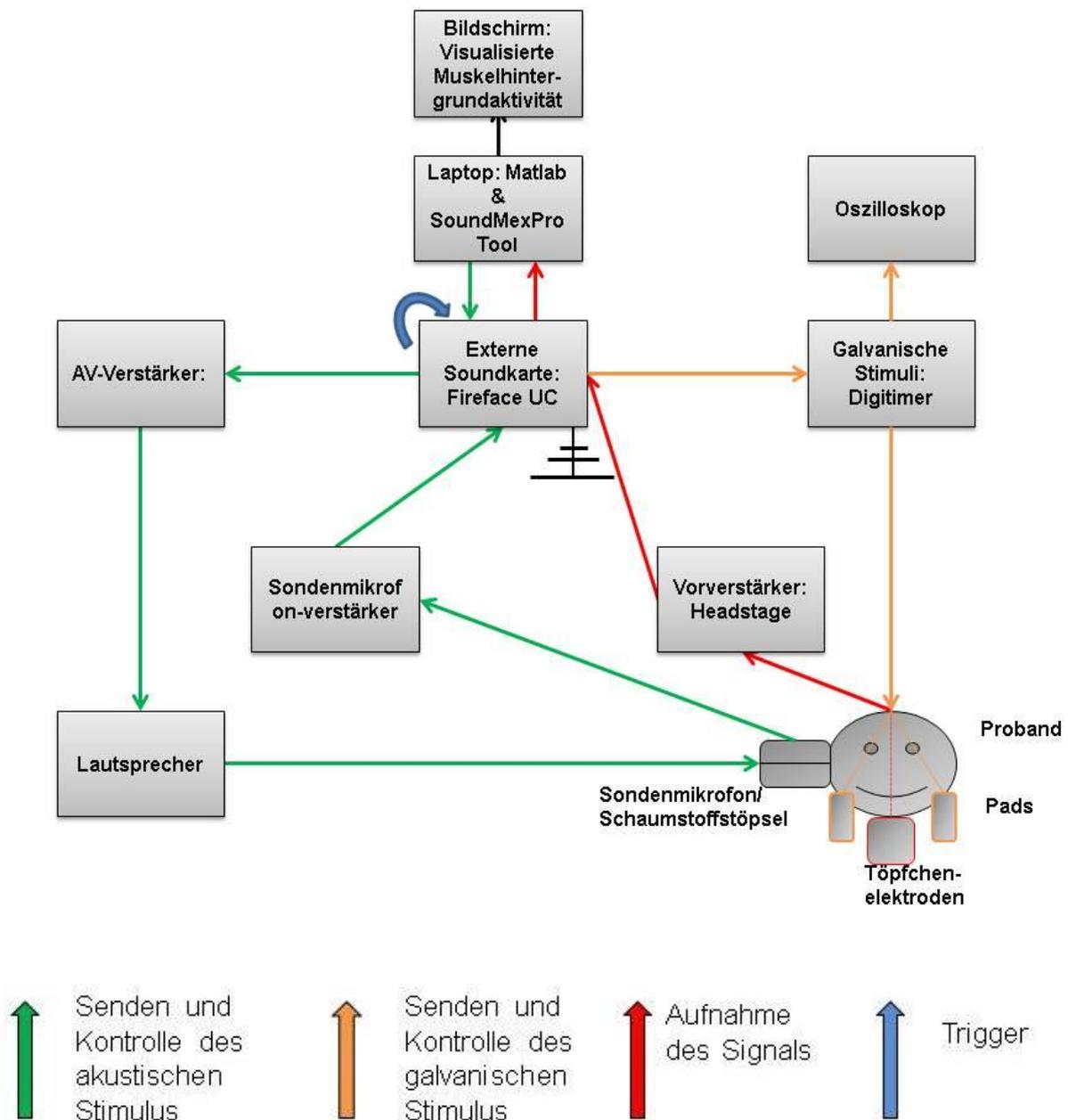


Abbildung 13: schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Messung galvanisch ausgelöster VEMPs

2.3.2 Aufnahme des galvanischen VEMPs

Die Aufnahme des galvanisch ausgelösten VEMPs erfolgte mit der gleichen Technik, wie die Aufnahme des akustischen VEMPs. Die Töpfchenelektroden waren am vorgespannten M. Scm. befestigt (Abbildung 10) und detektierten dort das VEMP, welches dann via Headstage und externe Soundkarte am Laptop gespeichert und analysiert werden konnte (Abbildung 13).

Um das oben beschriebene Biofeedback als solches einsetzen zu können, musste es den neuen Umständen entsprechend angepasst werden. Da während der Messung nun zu Beginn jeder Einzelmessung auch das elektrische Signal von den Töpfchenelektroden erfasst wurde, wurden in diesem Projekt die Samples der letzten 20 Millisekunden (ms) jeder Aufnahme rektifiziert, gemittelt und aus jeweils fünf Aufnahmen der Median gebildet. Das Ergebnis wurde via Bildschirm präsentiert und konnte so von den Probanden als Biofeedback über die Muskelhintergrundaktivität genutzt werden.

2.4 Stimuli

2.4.1 Stimuli des Projekt 1

Im ersten Teil der Arbeit wurde eine Periode eines sinusförmigen Reintones mit einer Frequenz von 120 Hz (Abbildung 14) modifiziert und in verschiedenen Messdurchgängen dem Probanden präsentiert. Die Sinusschwingung wurde zunächst mit einem Hanning-Fenster versehen (Abbildung 14). Die Grundfrequenz eines akustischen Stimulus und das Hanning-Fenster tragen auch die Bezeichnungen „Träger“ und „Einhüllende“. Wobei der Träger üblicherweise aus mehreren Perioden einer festgelegten Frequenz besteht (z.B. 500 Hz) und dabei von der Einhüllenden geformt wird. Durch diese Formung kann beispielsweise das harte An- und Abschalten eines Tones abgeflacht werden und ein Stimulus frequenzspezifischer gemacht werden. Dadurch wird letztlich eine Präzision des Stimulus für akustische Experimente erreicht (Abbildung 14).

In diesem Projekt kamen neun verschiedene Stimuli zum Einsatz. Die Frequenz des Trägers (120 Hz) und die Einhüllende, das Hanning-Fenster, blieben jeweils unverändert. Geändert wurde lediglich das Verhältnis zwischen Einhüllender und Phase des tieffrequenten Trägers. Von 0° bis 360° wurde der Träger in 45°-Schritten gegen die Einhüllende verschoben (Abbildung 15, Abbildung 16). Man kann die verwendeten akustischen Stimuli auch als Tone Bursts bezeichnen, da sie beim Probanden ein VEMP erzeugten, welches gemessen und analysiert wurde. Die Pegel der Stimuli variierten zwischen 123 ptpSPL und 132 ptpSPL, abhängig von der Schwelle zum Auslösen des vestibulären Stellreflexes der jeweiligen Testperson.

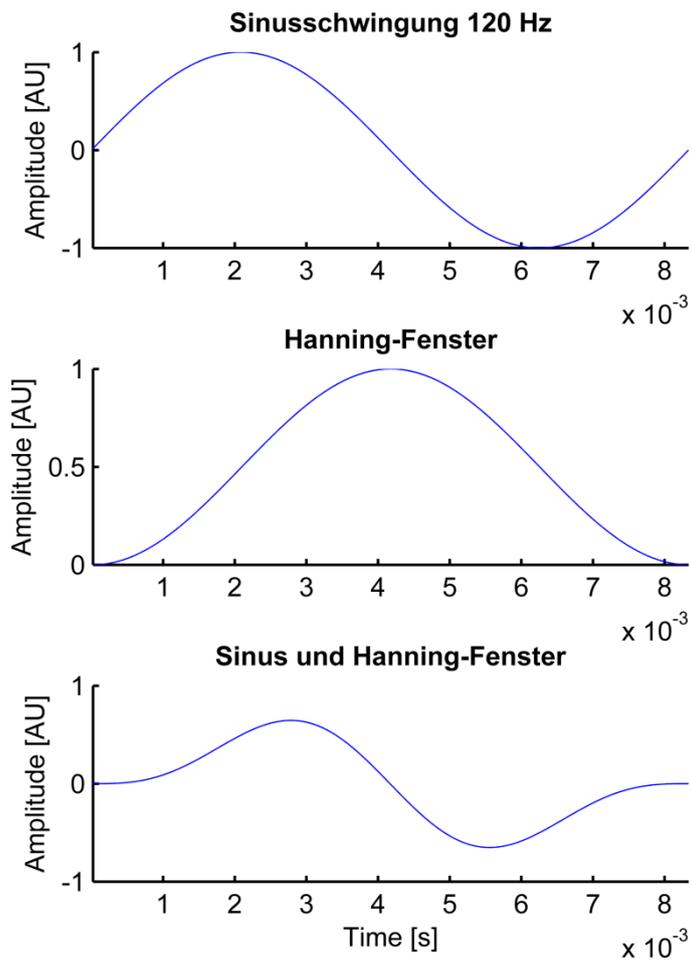


Abbildung 14: oben dargestellt ist eine Periode einer Sinusschwingung mit einer Frequenz von 120 Hz; in der Mitte dargestellt ist ein Hanning-Fenster, wie es in dieser Arbeit verwendet wurde; unten dargestellt ist das Produkt aus Sinusschwingung und Hanning-Fenster; charakteristisch ist das Abflachen am Anfang und am Ende der Schwingung

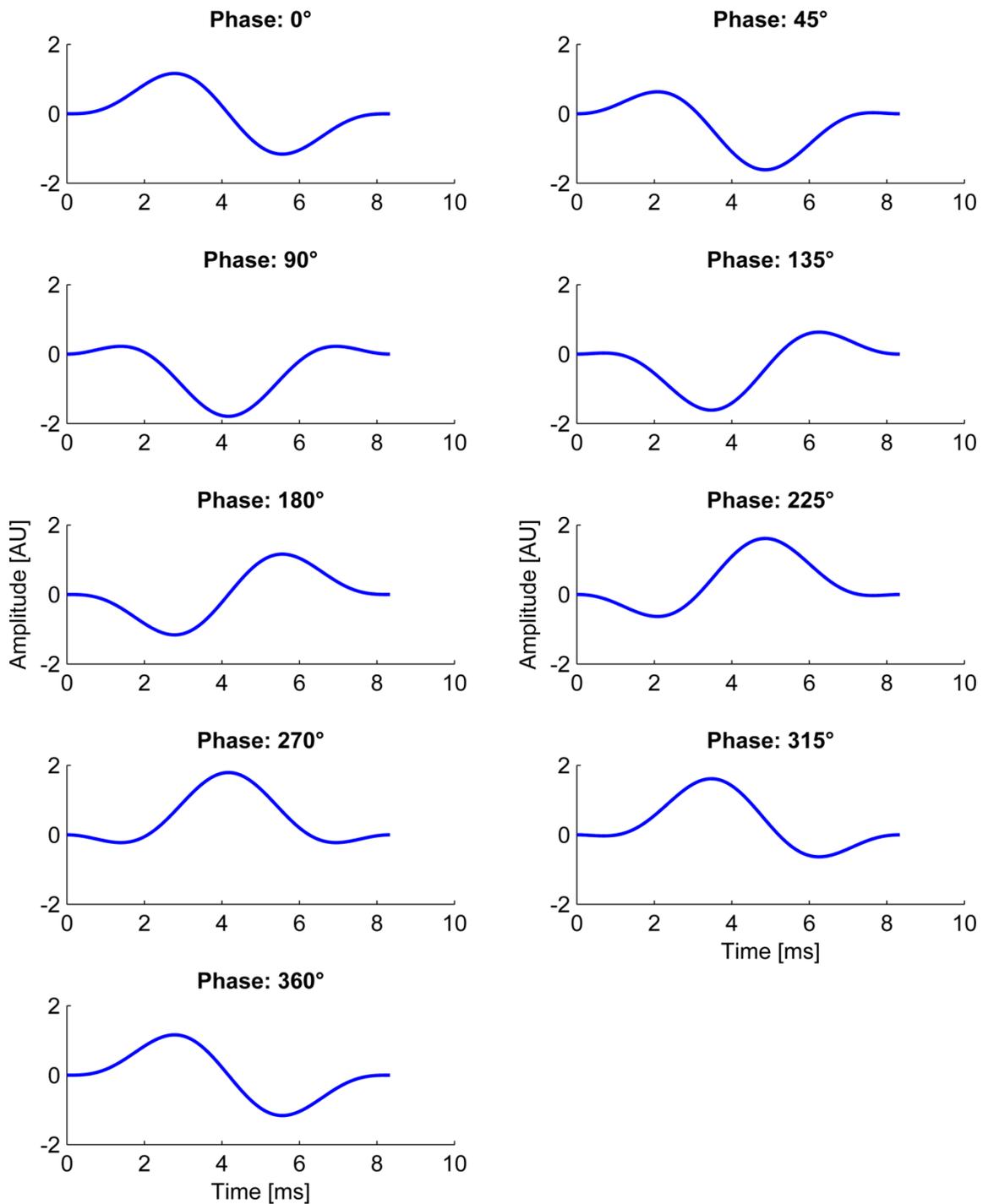


Abbildung 15: digitale Stimuli des Projekt 1; der Träger (eine Periode eines 120 Hz Tones) wird in 45°-Schritten gegen die Einhüllende verschoben

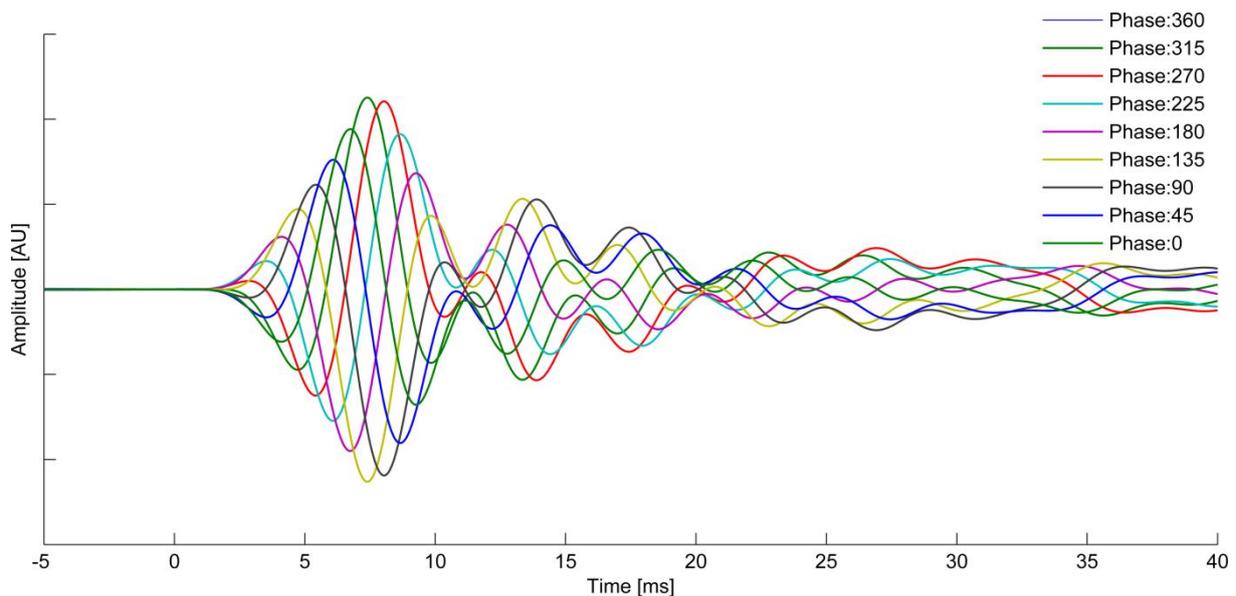


Abbildung 16: Aufnahme der Stimuli mit Hilfe des *künstlichen Ohrs* (s.2.2.1)

2.4.2 Stimuli des Projekt 2

Auch in diesem Teil der Arbeit wurden sinusförmige Reintöne verwendet, welche den Probanden über oben beschriebenes Setup präsentiert wurden. Das akustische Signal bestand aus zwei Komponenten; dem VEMPOR und dem BIASOR. Die Frequenz des VEMPOR lag bei 120 Hz. Der Pegel wurde je nach Schwelle des Probanden zum Erzeugen des Stellreflexes individuell so angepasst, dass ein deutliches Signal messbar war und befand sich in einem Bereich zwischen 119 ptpSPL und 132 ptpSPL. Der VEMPOR bestand aus einer Periode einer Sinusschwingung, die mit einem Hanning-Fenster multipliziert wurde, um Transiente zu Beginn und am Ende des Stimulus zu reduzieren. Die Frequenz des BIASOR lag bei 12 Hz, der Pegel bei 126 dB bzw. bei 129 dB SPL (s. 2.5) Während eines Messdurchgangs wurde der BIASOR kontinuierlich erzeugt, während der VEMPOR zu unterschiedlichen Zeitpunkten - und somit in unterschiedlichen Phasenbeziehungen zum BIASOR stehend - eingespielt wurde. Um Unterschiede der Parameter des VEMPs als Funktion der Phase des BIASOR evaluieren zu können, wurde der VEMPOR in neun Messungen in 45°-Schritten entlang des BIASORs verschoben (Abbildung 17).

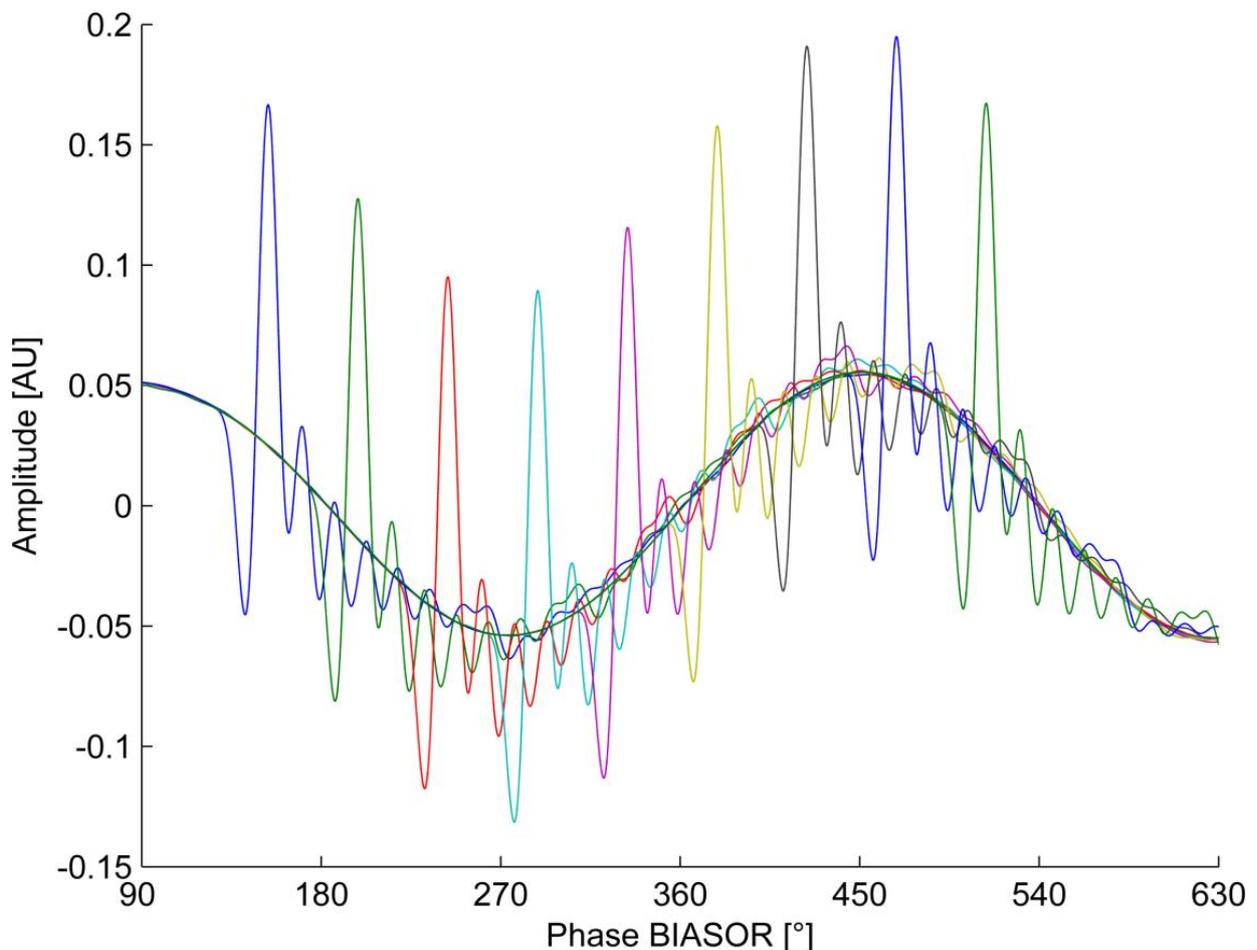


Abbildung 17: akustische Aufnahme der Stimuli des Projekt 2; über dem BIASOR (12 Hz) liegen die VEMPORs, welche in unterschiedlichen Phasenbeziehungen zum BIASOR stehen. Zur Veranschaulichung sind hier alle neun durchgeführten Kombinationen in unterschiedlichen Farben dargestellt; während einer Messung wurde jeweils ein VEMPOR mit dem BIASOR kombiniert

Um sicherzustellen, dass der VEMPOR nicht im akustischen System durch den BIASOR modifiziert wird, wurden zunächst alle neun Stimuli mit Hilfe des Ohrsimulators und des kalibrierten Messverstärkers (s. 2.2.1) aufgenommen und die Peak to peak (ptp)-Werte der VEMPORs bestimmt. Die größtmögliche Pegeldifferenz wurde ermittelt und als vernachlässigbar klein ($< 0,9$ dB) bewertet. Es konnte also angenommen werden, dass die beobachteten Effekte des VEMPs auf Veränderungen des Vestibularorgans zurück zu führen sind und nicht auf Modifikationen des Stimulus im akustischen System des Setups.

2.4.3 Stimuli des Projekt 3

Der Stimulus in diesem Teil der Arbeit bestand aus zwei Komponenten: einer akustischen und einer galvanischen. Der akustische Stimulus entsprach dem BIASOR

(s. 2.4.2), bestand also aus einem kontinuierlich abgespielten Reinton mit einer Frequenz von 12 Hz. Der Pegel lag bei 129 dB SPL.

Die galvanische Komponente bestand in dieser Arbeit aus einer Halbwelle mit einer Frequenz von 250 Hz und demnach einer Stimulusdauer von 2 ms. Hier wurde eine Halbwelle und nicht, wie in der Literatur beschrieben, ein Rechteckimpuls verwendet (Watson & Colebatch, 1998), da die eingesetzte externe Soundkarte keine Gleichstromanteile im Stimulus generieren kann. Die Spitzenstromstärken lagen zwischen 4 mA und 8 mA.

In neun verschiedenen Messungen wurde der galvanische Stimulus in unterschiedliche Beziehungen zur Phase des BIASOR gesetzt. Dazu wurde der galvanische VEMPOR analog zu Projekt 2 in 45°-Schritten entlang des BIASOR verschoben.

2.5 Datenerhebung

2.5.1 Datenerhebung der akustisch erzeugten VEMPs

Zur Datengewinnung im Projekt 1 wurden die neun unterschiedlichen Stimuli in mehreren Messdurchgängen präsentiert. Dabei war die Reihenfolge, in der die Stimuli durchlaufen wurden, bei jeder Testperson verändert. Diese Randomisierung der Reihenfolge wurde objektiv durch MatLab vorgenommen. Während des Experiments lag der Proband in entspannter Position rücklings auf einer Liege. Der Schaumstoffstöpsel, durch den die Testperson mit dem akustischen System verbunden war, wurde von der Testperson selbst im rechten Gehörgang platziert. Mittels einer Kalibrierfunktion wurde die Dichtigkeit des Systems vor jedem Messdurchgang durch das Sondenmikrofon kontrolliert und die digitalen Stimuluspegel so angepasst, dass die gewünschten Schalldruckpegel erreicht wurden. Es konnten somit auch kleinste Pegelabweichungen durch das System korrigiert werden. Zu Beginn einer Messung wurde der Proband aufgefordert, den um 45° nach links gedrehten Kopf von der Liege anzuheben und dabei den Blick auf den Bildschirm mit der dynamischen Anzeige der Muskelvorspannung zu richten. Nach einer ersten Testmessung wurde ein Wert zwischen 50 μ V und 200 μ V vereinbart, auf dem die Muskelvorspannung in den darauffolgenden Messungen durch gleich starkes

Anheben und Drehen des Kopfes gehalten wurde. Dem Probanden wurde während eines Messdurchgangs mittels des oben beschriebenen akustischen Systems einer der neun Stimuli mit einer Wiederholrate von 6 Hz insgesamt 128 Mal präsentiert und von den Töpfchenelektroden dabei die VEMPs aufgenommen. Nach Ende des Messdurchgangs legte der Proband den Kopf wieder auf der Liege ab, bevor sich nach kurzer Erholung die nächste Messung anschloss. Bei einer Abtastrate von 48 000 Hz und einer Wiederholrate von 6 Hz ergibt sich eine Aufnahme bestehend aus 8000 Samples, denn eine Aufnahme hatte die Dauer von zwei Perioden eines 12 Hz Tones. Die Aufnahme begann immer 22 ms vor Beginn der akustischen Stimulation. Sie begann 10 ms vor der Wiedergabe der Stimuli, das Schlauchsystem verursachte aufgrund seiner Länge eine akustische Verzögerung von 12 ms. Die 128 Einzelmessungen wurden bereits während der Messung im Zeitbereich gemittelt, sodass im Anschluss an jeden Messdurchgang eine subjektive Einschätzung des VEMPs erfolgen konnte. Verwendete Parameter eines Messdurchgangs, wie Frequenz und Pegel des Stimulus, Wiederholrate, Wiederholungen der Einzelmessung und Phasenbeziehung, wurden vom Messprogramm zusammen mit den Rohdaten gespeichert.

In den Untersuchungen für diese Arbeit wurde der europäische Richtwert für den maximalen Spitzenwert zur Schallexposition von 140 dB SPL und der vorgegebene Wert für die kumulative Tagesbelastung von 87 dB A eingehalten (Colebatch & Rosengren, 2014). Zur Berechnung der Schallexposition wurde nach jedem Messdurchgang die Belastung mittels der Formel: A-gewichtete Intensität (SPL) + 10 * $\log_{10} ((1/\text{Frequenz}) * \text{Periodenzahl})$ berechnet.

Das Prozedere des Messens im Projekt 2 entsprach dem des Projekt 1 wobei im Projekt 2 neben dem VEMPOR auch der BIASOR vor jeder Messung kalibriert wurde. Der Pegel des BIASOR im ersten Teil von Projekt 2 betrug 126 dB SPL. Im zweiten Teil betrug der Pegel des BIASOR 129 dB SPL. Auch im Projekt 2 wurden die europäischen Richtwerte zur Schallexposition eingehalten und selbige mit oben genannter Formel berechnet. Die zusätzliche Belastung durch den BIASOR wurde mit < 1 dB als vernachlässigbar klein befunden und nicht in die Formel mit einbezogen.

2.5.2 Datenerhebung der galvanisch erzeugten VEMPs

Das Messen galvanisch erzeugter VEMPs entspricht im Wesentlichen dem des Projekt 1. Die neun Stimuluskombinationen wurden in unabhängigen Messdurchgängen je 128 Mal mit einer Wiederholrate von 6 Hz präsentiert und dabei die VEMPs detektiert. Die verwendete Stromstärke richtete sich nach der Schwelle zum Erzeugen des vestibulären Reflexes am Probanden und variierte individuell zwischen den Werten 4 mA und 8 mA. Die Aufnahme erfolgte stets 10 ms vor Beginn der Stimulation. Die Verwendung eines galvanischen Stimulus hat zur Folge, dass auch der Stimulus als Artefakt von den Töpfchenelektroden aufgezeichnet wurde. Um das VEMP dennoch sichtbar zu machen, erfolgte nach jedem Messdurchgang mit angespanntem M. Scm. („aktive Messung“) ein gleichlanger Messdurchgang ohne erhöhte Muskelaktivität („passive Messung“). Dazu wurde der Proband aufgefordert den zuvor angehobenen und gedrehten Kopf nun entspannt auf der Liege abzulegen und wieder gerade zu drehen. Während der aktiven Messung wurde das VEMP und weitere Störsignale – u.a. das Stimulusartefakt – aufgezeichnet. Während der passiven Messung war kein VEMP zu detektieren und es wurden nur Störsignale und das Stimulusartefakt aufgezeichnet. Durch adaptives Filtern konnte unter Einbeziehung beider Messungen das Stimulusartefakt auf ein gut zu tolerierendes Maß reduziert werden, sodass nun das VEMP gut erkennbar war.

2.6 Datenanalyse

Aus den gewonnenen Rohdaten wurden die Parameter Amplitude, ausgedrückt durch den ptp-Wert und den RMS des VEMPs, sowie Latenz des Tal- (p_1) und Spitzenwerts (n_1) extrahiert. Der ptp-Wert stellte hierbei den Absolutwert der Differenz zwischen Tal- und Spitzenwert des biphasischen VEMPs dar, während der RMS aus den Rohdaten abgeleitet wurde. Der RMS, auch bezeichnet als quadratisches Mittel, stellt ein adäquates Instrument dar, um periodische Signale, wie beispielsweise eine Sinuswelle, mit konstanten Signalen vergleichbar machen zu können. Dazu werden zunächst die Amplitudenwerte quadriert, wodurch negative Werte relativiert werden. Anschließend werden die Werte gemittelt und die Wurzel gezogen.

Bevor die oben genannten Parameter zur finalen Auswertung herangezogen werden konnten, durchliefen sie einige Analyseschritte.

Zunächst erfuhr die Aufnahme, die eine Abtastrate von 48 kHz besaß, ein Downsampling um den Faktor 20. Die Abtastrate von 48 kHz war von der Soundkarte als niedrigst-wählbare Einstellung zunächst technisch vorgegeben. Mit einem Downsamplingfaktor von 20 wurde nun mit einer Abtastrate von 2,4 kHz gearbeitet. Da das VEMP Frequenzen enthält, die noch unterhalb dieses Wertes liegen, konnte mit Hilfe des Downsamplings unnötige Rechenleistung eingespart werden.

In den Projekten 2 und 3 stand der VEMPOR in unterschiedlichen Phasenbeziehungen zum BIASOR, was zur Folge hatte, dass die neun VEMPORs zeitlich versetzt präsentiert wurden. Um die Aufnahmen untereinander vergleichbar zu machen, wurden sie so synchronisiert, dass der Zeitpunkt „0“ jeweils den Beginn des VEMPORs darstellte. Die Daten wurden demnach in einem weiteren Analyseschritt zeitlich zirkulär verschoben.

Bereits während der Datenerhebung wurde das Signal gemittelt, damit eine subjektive Einschätzung über das VEMP stattfinden konnte. Die Methode der Wahl ist hierbei die unrektifizierte Darstellung (Colebatch, 2009). Um physiologische Einflüsse, wie die Muskelvorspannung, als Störgröße auszuklammern, wurden die nicht-gemittelten Rohdaten für die Datenanalyse normiert (Akin et al., 2004). Dies erfolgte durch Rektifizieren der Samples der letzten 41 ms der Aufnahme, Mitteln dieser Werte über die 128 Einzelaufnahmen und Bilden des Median daraus. Auf den sich daraus ergebenden Wert wurde die Amplitude der Aufnahme normiert.

Anschließend wurden die 128 normierten Einzelaufnahmen wiederum gemittelt.

In die Analyse wurden lediglich Aufnahmen mit einbezogen, die mit einer gewissen statistischen Signifikanz, nämlich mit 95%er Wahrscheinlichkeit, ein VEMP darstellten und somit kein zufälliges Ereignis waren. Zur Ermittlung der Signifikanz des Signals wurde das *Bootstrapping*-Verfahren angewandt (Abbildung 18). Dies erfolgte mittels des RMS des VEMPs. Da das biphasische VEMP eine relativ stereotype Latenz aufweist (Rosengren & Kingma, 2013), ließ sich ein Zeitbereich festlegen, in welchem das Signal erwartet werden konnte. Für die akustischen VEMPs lag dieser zwischen 8 ms und 60 ms, für die galvanischen VEMPs zwischen 15 ms und 50 ms (jeweils bezogen auf den Start der akustischen bzw. galvanischen Stimulation zum Zeitpunkt 0 ms). Innerhalb dieses Zeitbereichs wurde der RMS des Signals ermittelt. Nun wurden alle aufgenommenen Messungen zu einer einzigen, langen Sequenz

zusammengefügt, um anschließend 128 randomisierte Punkte innerhalb dieser langen Sequenz als neue Startpunkte für eine kleine Sequenz mit gleicher Länge wie der ursprüngliche Zeitbereich zuzuteilen. Diese neue, kleine Sequenz wurde auf die gleiche Art analysiert wie der ursprünglich gewählte Zeitbereich. Es wurden also neue, kurze Sequenzen generiert, die nicht mehr kohärent mit der akustischen Wiedergabe waren. Dies geschah 500 Mal. In einem nächsten Schritt wurde ermittelt, welcher Anteil der neu generierten Sequenzen einen geringeren RMS als die ursprüngliche Sequenz besaß. Dieser Anteil ist gleichzusetzen mit einem p-Wert. So gibt ein p-Wert von 0.85 an, dass 85% der neu generierten Sequenzen einen RMS hatten, der kleiner als der der Ausgangssequenz war. P-Werte von 0.95 und größer wurden als signifikant erachtet und beschrieben somit, dass das Signal des VEMPs kein zufälliges Ereignis war.

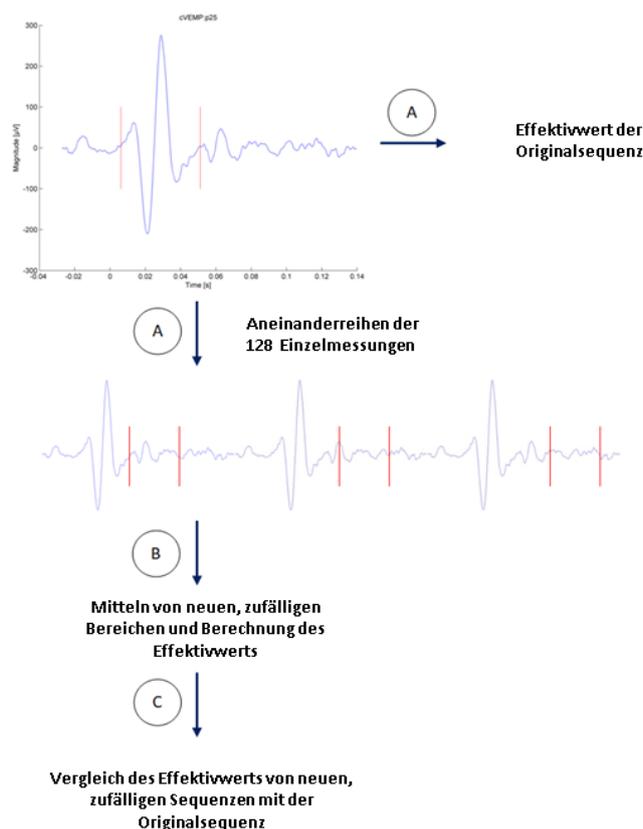


Abbildung 18: schematische Darstellung zur objektiven Signifikanzanalyse; im Anschluss an den Vergleich (C) des Effektivwerts erfolgte die Berechnung des p-Werts und damit die endgültige Beurteilung der Signifikanz des VEMPs (Abbildung von V. Lücke)

Das Signal konnte von weiteren Störungen befreit werden, ohne seine Charakteristik zu verlieren, indem es in einem weiteren Analyseschritt mittels eines gleitenden Fensters, das eine Länge von drei Samples hatte, geglättet wurde. Aus dem zeitlich gemittelten und geglätteten Signal wurden aus den oben beschriebenen Analysefenstern der ptp-Wert und der RMS zur Beschreibung der Amplitude, sowie die Latenz des Amplitudenminimums (p1) und –maximums (n1) bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Charakteristika akustisch und galvanisch ausgelöster cVEMPs

Durch akustische oder galvanische Stimulierung wurde ein VEMP erzeugt und mittels Elektroden über dem M. Scm. abgeleitet.

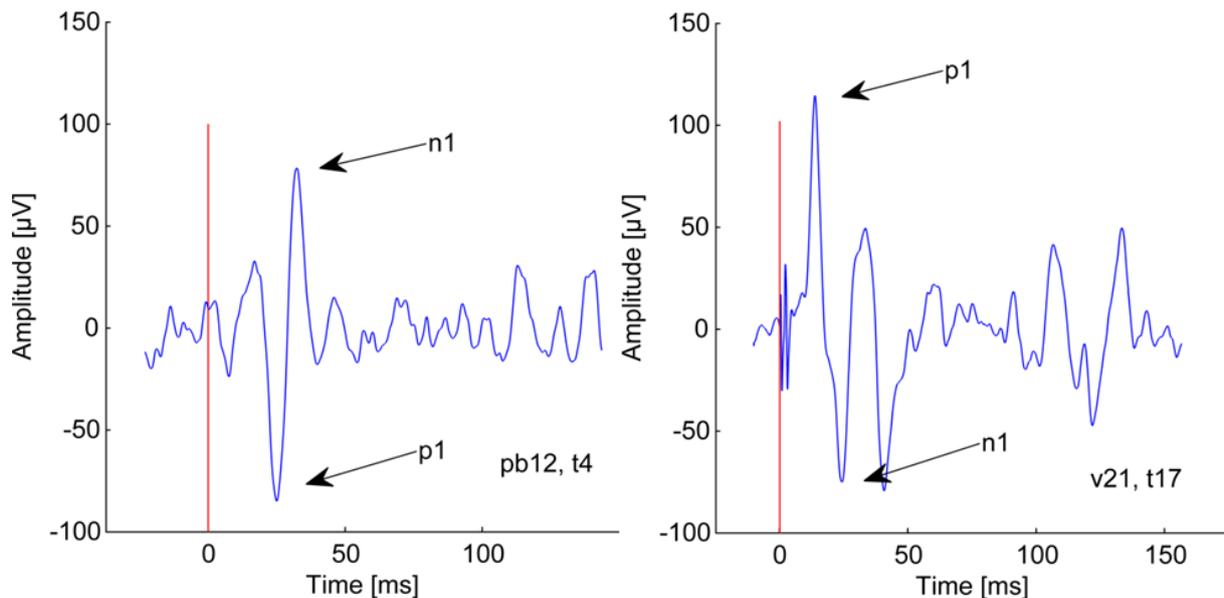


Abbildung 19: repräsentative Aufnahme eines akustischen cVEMPs (links) und eines galvanischen cVEMPs (rechts); die rote Linie markiert den Beginn des Stimulus zum Zeitpunkt 0 ms; der Talwert (p1) und der Spitzenwert (n1) des biphasischen Signals sind mit Pfeilen gekennzeichnet

Abbildung 19 zeigt exemplarisch die Aufnahme eines akustischen sowie eines galvanischen VEMPs. Das akustische VEMP zeigt den typischen, biphasischen Verlauf, wobei der Talwert als p1 und der Spitzenwert als n1 bezeichnet werden. Neben der Analyse der Amplitude, ausgedrückt als ptp-Wert und RMS, werden die Latenzen bis p1 und n1 untersucht. Das abgebildete cVEMP weist einen ptp-Wert von 163 µV auf und fällt damit in eine Größenordnung für Amplituden eines VEMPs, wie sie sich auch in der Literatur findet (Papathanasiou et al., 2014). Die Latenzen der Extrema liegen bei 25 ms (p1) und 32 ms (n1). Damit sind die Latenzen größer, als die in der Literatur üblichen Werte (13 ms (p1) und 23 ms (n1)). Dies lässt sich vor allem damit erklären, dass sich die Latenz des VEMPs als Funktion der Anstiegszeit des akustischen Stimulus verändert (Papathanasiou et al., 2014). So nehmen die Latenzen mit zunehmender Anstiegszeit des Stimulus zu und umgekehrt (Akin et al., 2003; Cheng et al., 2012). Die Anstiegszeit des hier verwendeten 120 Hz–Stimulus in Kombination

mit dem Hanning-Fenster ist wesentlich länger als die standardmäßig eingesetzten Rise-times, wodurch sich die hier gemessenen größeren Latenzen erklären lassen.

Auch das galvanische VEMP weist den stereotypen biphasischen Verlauf auf. Der ptp-Wert des VEMPs ist 185 μV und liegt damit im Bereich der ptp-Werte, die auch für akustische VEMPs als normal angesehen werden. Die Ähnlichkeit zwischen akustischen und galvanischen VEMPs konnte in früheren Arbeiten nicht nur in Hinblick auf die Amplitude gezeigt werden (Watson & Colebatch, 1998). Auch die Latenzen - 13 ms (p1) und 23 ms (n1) – entsprechen den Werten aus der Literatur. Anders als bei *Watson und Colebatch 1998* weist das biphasische VEMP hier erst einen Spitzen- und dann einen Talwert auf, was mit der Seitenwahl der Anode bei transmastoidaler Stimulierung zusammenhängt. Da in den Untersuchungen für diese Arbeit die Anode über dem rechten Mastoid platziert wurde, ist auch das Signal in seiner Polarität vertauscht (Abbildung 20). Bei den galvanischen VEMPs können neben dem eigentlichen VEMP-Signal Nachschwingungen beobachtet werden. Diese scheinen jedoch nicht von der Integrität des vestibulären Systems abhängig zu sein, da sie auch bei Patienten mit Zustand nach vestibulärer Neurektomie auftraten, bei denen das stereotype VEMP nicht mehr auslösbar war (Watson & Colebatch, 1998).

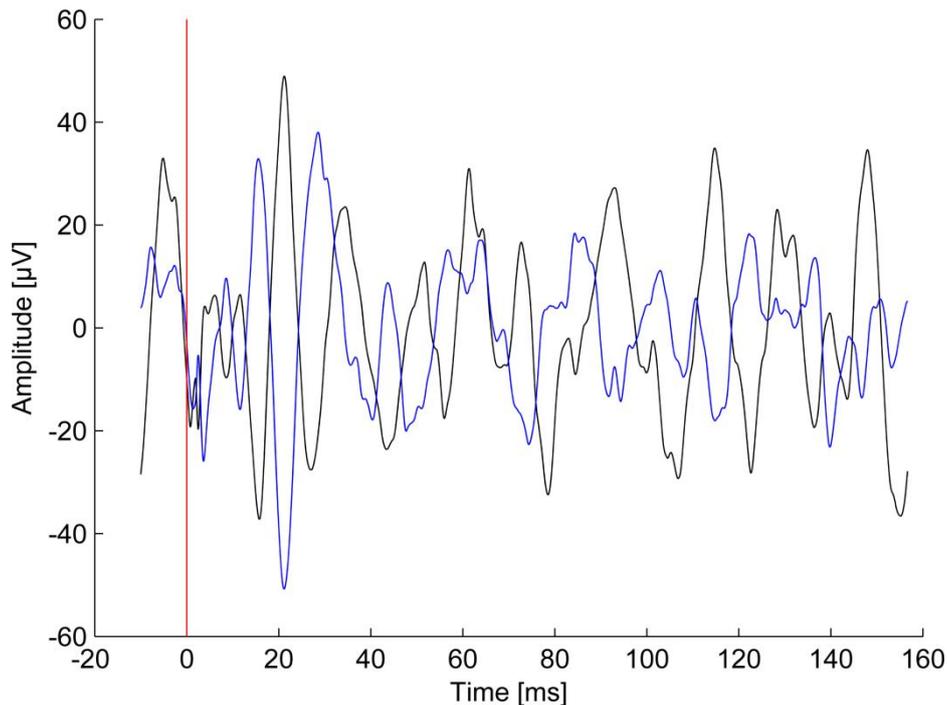


Abbildung 20: VEMPs, ausgelöst durch transmastoidale galvanische Stimulierung mit 4 mA; Anode und Kathode befinden sich auf der rechten und linken Seite (blaue Linie); die dunkle Linie zeigt die gleiche Messung mit invertierter Polarität; infolgedessen dreht sich die Polarität von p1 und n1; die rote Linie markiert den Beginn des Stimulus zum Zeitpunkt 0 ms

3.2 Ergebnisse Projekt 1

Die Anzahl der Testpersonen im ersten Projekt betrug 27. An 26 Probanden konnten erfolgreich VEMPs gemessen werden. 22 Probanden wurden in die Analyse mit einbezogen, da der Datensatz vollständig war. Unvollständige Datensätze konnten aufgrund der verwendeten statistischen Methode (*repeated measure* Statistik) nicht mit aufgenommen werden. An 21 Personen wurde das akustische System am rechten Gehörgang installiert und das cVEMP am ipsilateralen M. Scm erfasst. Bei einer Person wurde der Stellreflex links ausgelöst und detektiert. In Abbildung 21 dargestellt sind die Ergebnisse der Messungen, wobei die interessierenden Parameter des VEMPs – RMS und ptp-Wert sowie die Latenz des Tal- und Spitzenwerts (p1 und n1) – als Funktion der Phase des Stimulus aufgezeigt werden. Dazu wurden zunächst die jeweils neun Messungen einer Testperson, die durch neun verschiedene Stimuli entstanden waren, normiert, um die Ergebnisse zwischen den Probanden vergleichbar zu machen. Danach wurden alle Messungen nach der Phase des Stimulus geordnet. Demnach wurden alle Messungen, bei denen die Periode des Trägers in der Phase 0°

begann, zusammengefasst und aus den zugehörigen RMS-, ptp- Werten und Latenzen Mittelwerte und Standardfehler ermittelt und in der Graphik veranschaulicht. Genauso wurde mit den anderen Stimuli verfahren, bei denen die Periode des Trägers einen Phasen-Shift von 45°, 90°, 135°, 180°, 225°, 270°, 315° oder 360° aufwies. Für den RMS und ptp-Wert wurde zusätzlich eine Abbildung mit Werten erstellt, welche in Relation zur Vorspannung des M. Scm. gesetzt wurden. Da dadurch der physiologische Faktor „Muskelvorspannung“ ausgeklammert wird (Colebatch, 2009), kann davon ausgegangen werden, dass die gezeigte Änderung der Amplitude ein Effekt der Phase des Trägers ist. Diese statistisch signifikante Änderung der auf die Muskelvorspannung relativierten Amplitude (*repeated measures ANOVA*: $p < 0,05$, $DF = 8$, $F = 2,05$) erfolgt oszillierend, wobei sich am RMS zwei Minima - bei Phase 45° und 225° - und zwei Maxima - bei Phase 180° und 315° - ablesen lassen. Besonders ausgeprägt ist der Abfall des RMS zwischen den Phasen 180° und 225°. (*post hoc gepaarte t-tests*: 225° gegen 180°: $p < 0,01$; 225° gegen 315°: $p < 0,05$; 225° gegen 135°: $p < 0,05$; 180° gegen 270°: $p < 0,05$). Die gleiche Oszillation lässt sich konsequenter Weise bei den ptp-Werten beobachten, die ein weiteres Maß der Amplitude darstellen (*post hoc gepaarte t-tests*: 45° gegen 315°: $p < 0,05$; 225° gegen 180°: $p < 0,05$; 225° gegen 315°: $p < 0,05$; 180° gegen 270°: $p = 0,05$; 315° gegen 270°: $p < 0,05$).

Die Phase des akustischen Stimulus hat keine Auswirkungen auf die Latenz von p1. Die Latenz von n1 weist eine deutliche Zunahme zwischen den Phasen 135° und 180° auf (*post hoc gepaarte t-tests*: 135° gegen 180°: $p < 0,05$; 0° gegen 135°: $p < 0,05$; 135° gegen 315°: $p < 0,05$). So liegt die Latenz für einen Phasen-Shift des Trägers von 135° im Mittel bei 31,32 ms, für einen Phasen-Shift von 180° bei 34,72 ms (im Mittel). Betrachtet man die Rohdaten, lässt sich eine deutliche Änderung der Form des VEMPs feststellen (Abbildung 22). Diese Änderung wird vor allem im zweiten Extremum des VEMPs manifest. Konsequenterweise ergibt sich dadurch eine Änderung der Latenz für n1.

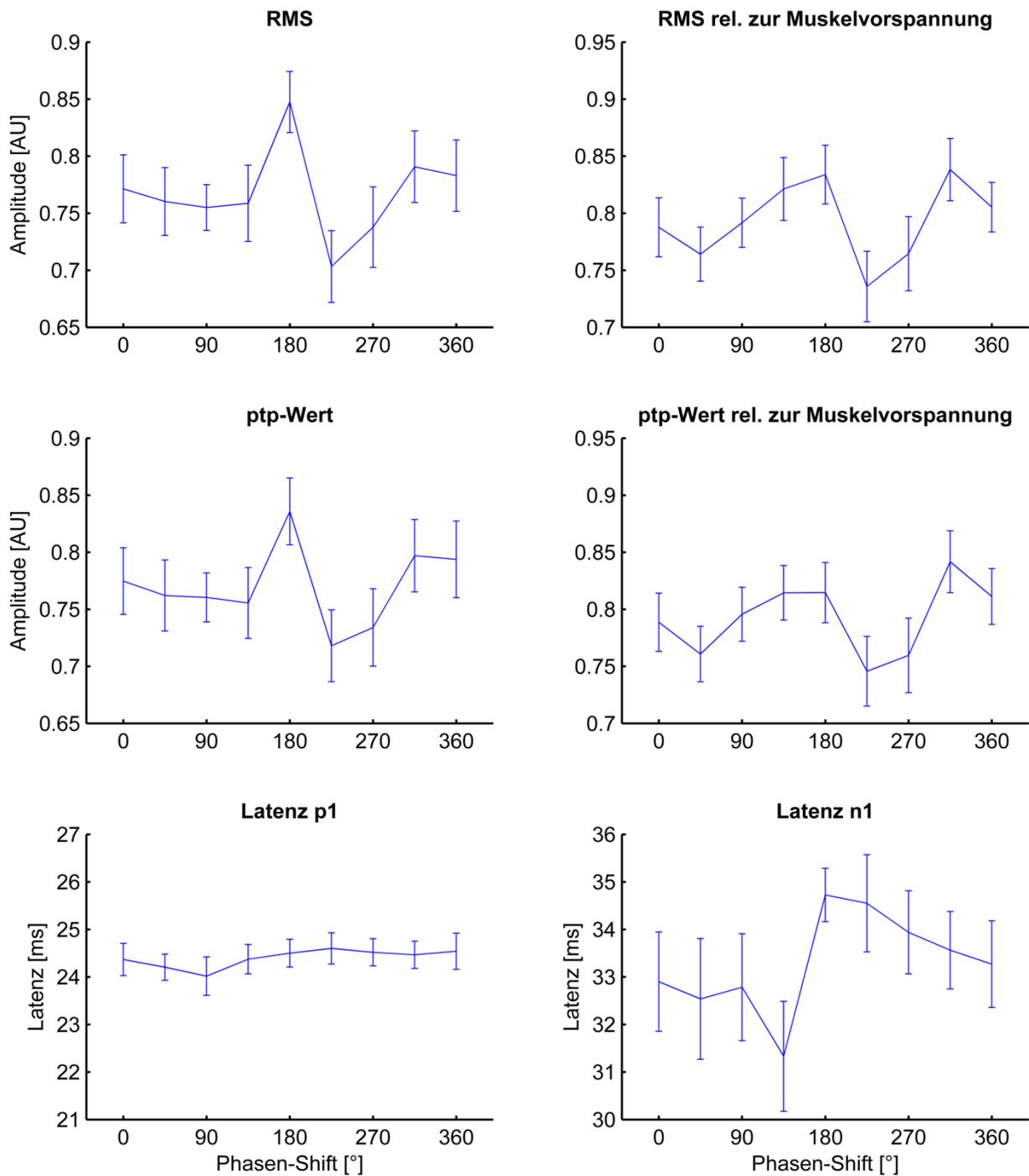


Abbildung 21: als Funktion der Phase des Stimulus sind verschiedene Parameter des VEMPs aufgetragen; in der obersten Zeile der RMS (links) und der RMS bezogen auf die Muskelvorspannung (rechts); in der mittleren Zeile der ptp-Wert (links) und der ptp-Wert bezogen auf die Muskelvorspannung (rechts) in der untersten Zeile die Latenz des Talwertes p1 (links) und des Spitzenwertes n1 (rechts)

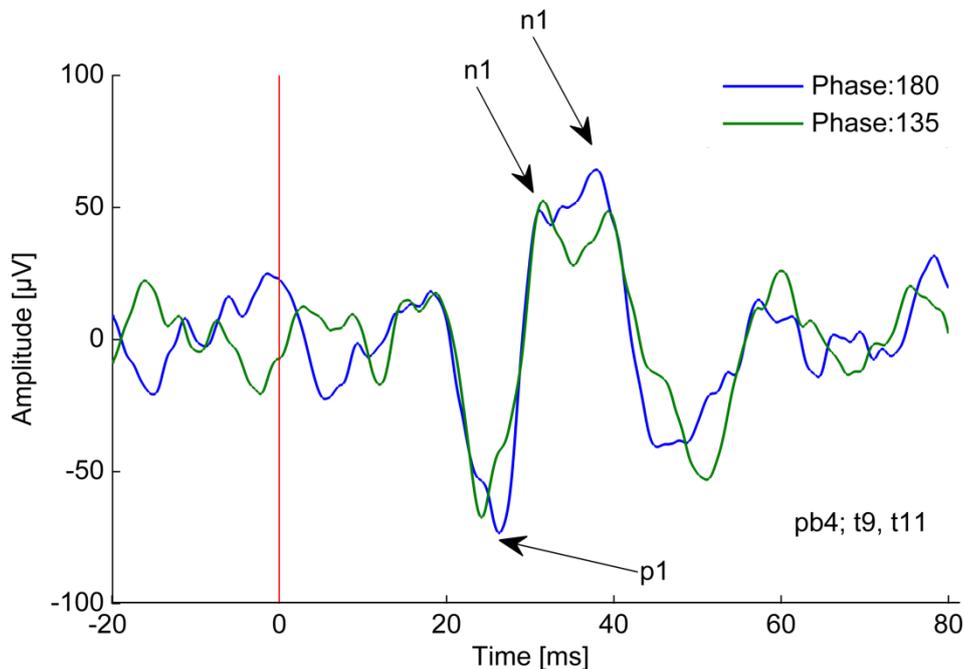


Abbildung 22: akustisches VEMP; die Phase des Trägers beginnt bei 180° (blaue Linie) und bei 135° (grüne Linie); während die Latenzen von p1 nur geringfügig voneinander abweichen, ist ein deutlicher Shift für n1 erkennbar; dem zugrunde liegt eine Veränderung der Form des VEMPs, welche durch den Phasen-Shift des akustischen Stimulus hervorgerufen wurde; die rote Linie markiert den Beginn des Stimulus zum Zeitpunkt 0 ms

3.3 Ergebnisse Projekt 2

Das Projekt 2 dieser Arbeit behandelt die Untersuchungen zweier Probandengruppen, die sich im Wesentlichen in der Lautstärke des BIASOR voneinander unterscheiden. Die erste Gruppe bestand aus 14 Probanden, wobei die Daten von 12 Probanden in die Analyse einbezogen werden konnten. Der Pegel des BIASOR betrug in der ersten Gruppe 126 dB SPL. Die zweite Gruppe bestand aus 20 Probanden. Hier betrug der Pegel des BIASOR 129 dB SPL. In Abbildung 23 dargestellt sind die Ergebnisse der Messungen der zweiten Gruppe (VEMPOR = 129 dB SPL). Dargestellt sind hier die interessierenden Parameter des VEMPs – RMS und ptp-Wert sowie die Latenz des Tal- und Spitzenwerts (p1 und n1) – als Funktion der Phase des BIASOR. Das Normieren, Sortieren und Mitteln der Daten erfolgte wie im Projekt 1. Der Phasen-Shift entspricht hier dem Phasenverhältnis zwischen VEMPOR und BIASOR. Wie sich anhand der Graphik des RMS relativ zur Muskelvorspannung zeigen lässt, führt der BIASOR zu einer oszillierenden Änderung der Amplitude des VEMPs mit zwei Minima, hier bei 270° und 450° und zwei Maxima, hier bei 135° und 360° (*repeated measures*

ANOVA: $p > 0,05$, $DF = 8$, $F = 1,41$; *post hoc gepaarter t-test*: 360° gegen 450° : $p < 0,01$; 360° gegen 495° : $p < 0,05$; 315° gegen 495° : $p < 0,05$; 180° gegen 495° : $p < 0,05$). Gleiches, allerdings in weniger starker Ausprägung, lässt sich in Abbildung 24 erkennen. Diese stellt die Ergebnisse der ersten Gruppe dar (VEMPOR = 126 dB SPL). Hier zeigen sich anhand des RMS relativ zur Muskelvorspannung die beiden Minima analog bei 270° und bei 450° , während sich die Maxima bei 180° und 360° befinden (*repeated measures ANOVA*: $p > 0,05$, $DF = 8$, $F = 0,84$; *post hoc gepaarte t-tests*: 270° gegen 180° : $p < 0,05$; 270° gegen 360° : $p < 0,01$). Die Maxima entsprechen damit den Nulldurchgängen des BIASOR, während die Minima zu den Extrema des sinusförmigen BIASOR auftreten. Der ptp-Wert - als anderer Ausdruck der Amplitude des VEMPs - spiegelt diesen wellenförmigen Verlauf ebenfalls wider (*repeated measures ANOVA* - erste Gruppe -: $p > 0,05$, $DF = 8$, $F = 0,94$; *post hoc gepaarte t-tests*: 270° gegen 180° : $p < 0,01$; 270° gegen 360° : $p < 0,01$; *repeated measures ANOVA* - zweite Gruppe -: $p > 0,05$, $DF = 8$, $F = 1,55$; *post hoc gepaarte t-tests*: 360° gegen 450° : $p < 0,01$; 450° gegen 180° : $p < 0,05$; 450° gegen 315° : $p < 0,05$; 360° gegen 495° : $p < 0,05$; 315° gegen 495° : $p < 0,05$; 180° gegen 495° : $p < 0,05$).

Die Phase des BIASOR hat keine Auswirkungen auf die Latenz von p1. Die Latenz des Spitzenwerts dagegen zeigt in ihrem Verlauf einen Einbruch, der zwischen den Phasen 225° und 360° geschieht (*post hoc gepaarter t-test*: 270° gegen 495° : $p < 0,05$). Betrachtet man die Rohdaten, lässt sich das gleiche Phänomen wie schon im Projekt 1 feststellen (Abbildung 25): im zweiten Extremum erfolgt eine Änderung der Form des VEMPs. Die Änderung lässt sich hier präziser als Shift des Spitzenwerts beschreiben. Dementsprechend ergeben sich mittlere Latenzen von n1 von 29,36 ms für 270° und von 34,4 ms für 495° .

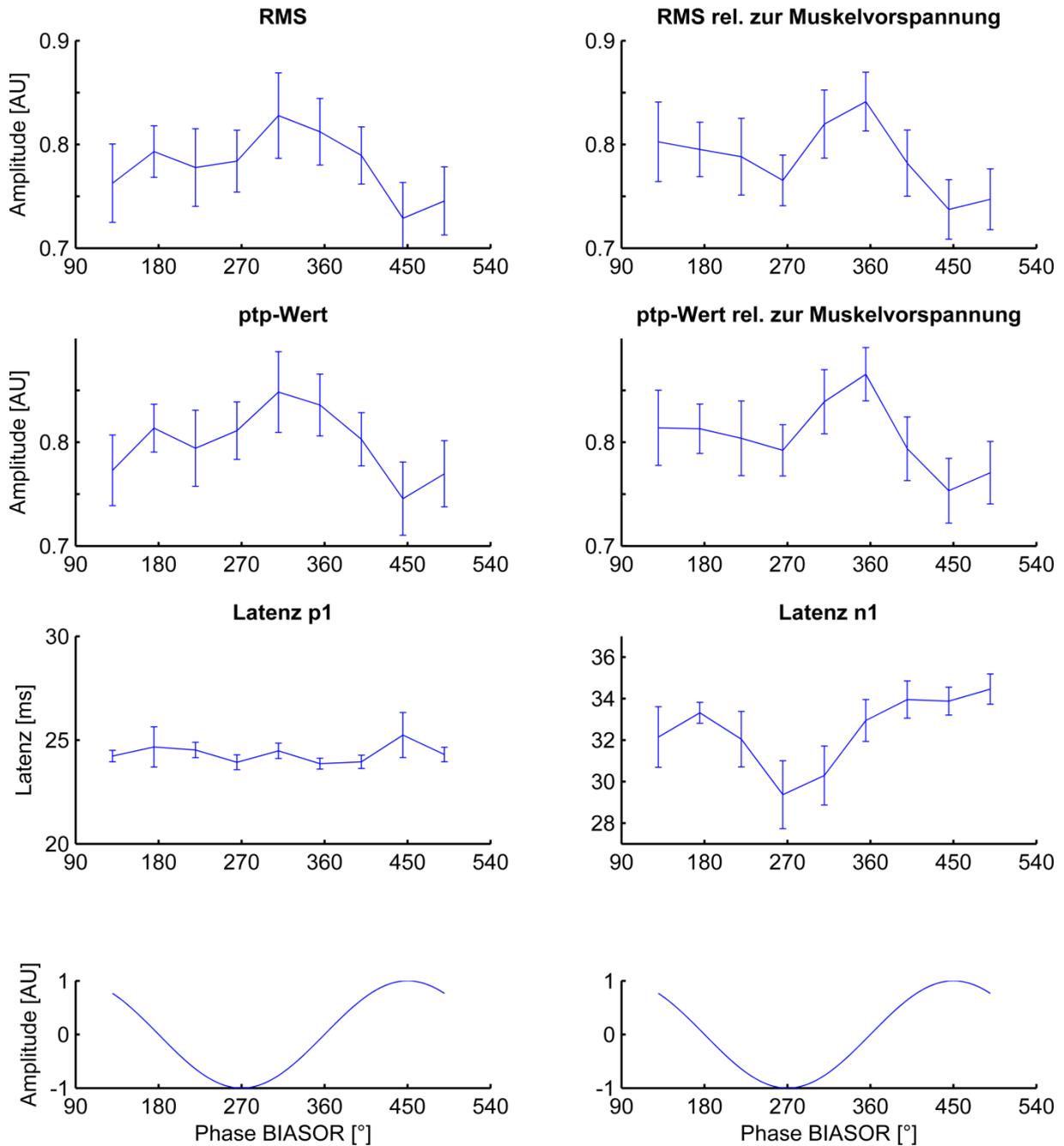


Abbildung 23: als Funktion der Phasenbeziehung zum BIASOR sind die interessierenden Parameter des VEMPs aufgetragen; Pegel des BIASOR: 129 dB SPL; in der obersten Zeile abgebildet sind der RMS (links) und der RMS bezogen auf die Muskelvorspannung (rechts); in der zweiten Zeile der ptp-Wert (links) und der ptp-Wert bezogen auf die Muskelvorspannung (rechts) in der dritten Zeile die Latenz des Talwertes p1 (links) und des Spitzenwertes n1 (rechts); die unterste Zeile zeigt schematisch eine Periode des BIASOR in ihrer jeweiligen Phase

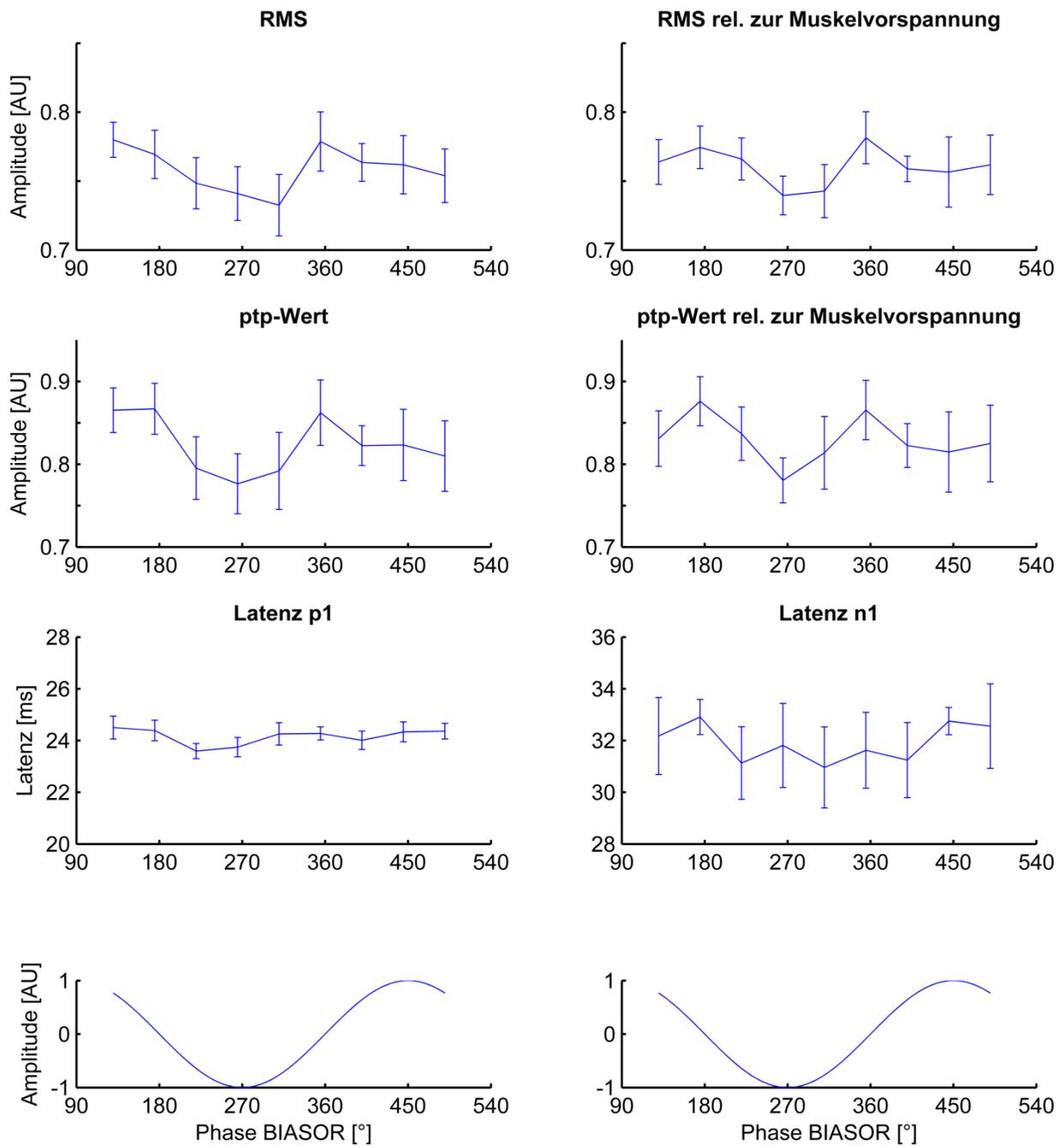


Abbildung 24: als Funktion der Phasenbeziehung zum BIASOR sind die interessierenden Parameter des VEMPs aufgetragen; Pegel des BIASOR: 126 dB SPL; der Aufbau der Abbildung entspricht dem der Abbildung 23

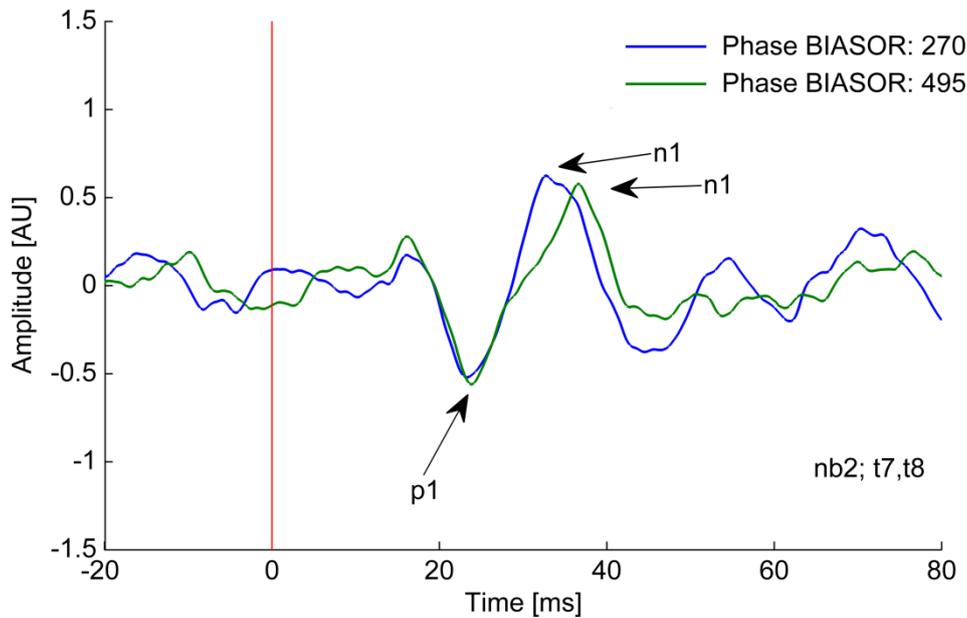


Abbildung 25: akustisches VEMP; dargestellt sind die Phasenverhältnisse 270° (blaue Linie) und 495° (grüne Linie); während die Kurven im ersten Extremum quasi identisch verlaufen, ist ein deutlicher Shift bei n1 erkennbar; dem zugrunde liegt eine Veränderung der Form des VEMPs, welche durch den BIASOR hervorgerufen wurde; die rote Linie markiert den Beginn des akustischen Stimulus zum Zeitpunkt 0 ms

3.4 Ergebnisse Projekt 3

Im Projekt 3 waren 23 Probanden eingeschlossen. In der Auswertung konnten die Datensätze von 20 Probanden analysiert werden. Abbildung 26 zeigt die Ergebnisse der Messungen. Wie auch schon im vorangegangenen Projekt sind hier die drei Parameter des galvanisch ausgelösten VEMPs - RMS, ptp-Wert und Latenzen - als Funktion der Phase des BIASOR aufgetragen. p1 entspricht hier dem Spitzenwert, n1 dem Talwert, denn das VEMP ist im Vergleich zu den akustischen Signalen in seiner Polarität vertauscht (s. 3.1). Auch hier wurden die Datensätze jeder Testperson normiert, um sie untereinander vergleichbar zu machen. Die Ergebnisse wurden wiederum nach dem Phasenverhältnis des VEMPORs zum BIASOR geordnet und die Mittelwerte mit Standardfehler sowohl als Rohamplitude als auch in Relation zur Muskelvorspannung über die Phase des BIASOR geplottet. In Bezug auf die Amplitude des VEMPs, ausgedrückt durch RMS und ptp-Wert, lassen sich keine Abhängigkeiten von der Phase eines tieffrequenten akustischen Stimulus feststellen (*repeated measures ANOVA –rms-*: $p > 0,05$, $DF = 8$, $F = 0,80$; *ptp*: $p > 0,05$, $DF = 8$, $F = 0,67$). Allerdings lässt sich anhand der Kurve des RMS relativ zur Muskelvorspannung eine Tendenz zu einer Oszillation der Amplitude zeigen (*post hoc gepaarter t-test*: 180°

gegen 270°: $p < 0,05$). Was sich durch akustische VEMPs deutlich darstellen lässt, wird hier durch galvanische VEMPs also bereits angedeutet. Die Latenzen, sowohl p1 als auch n1, lassen keine relevante Beeinflussung durch den BIASOR erkennen.

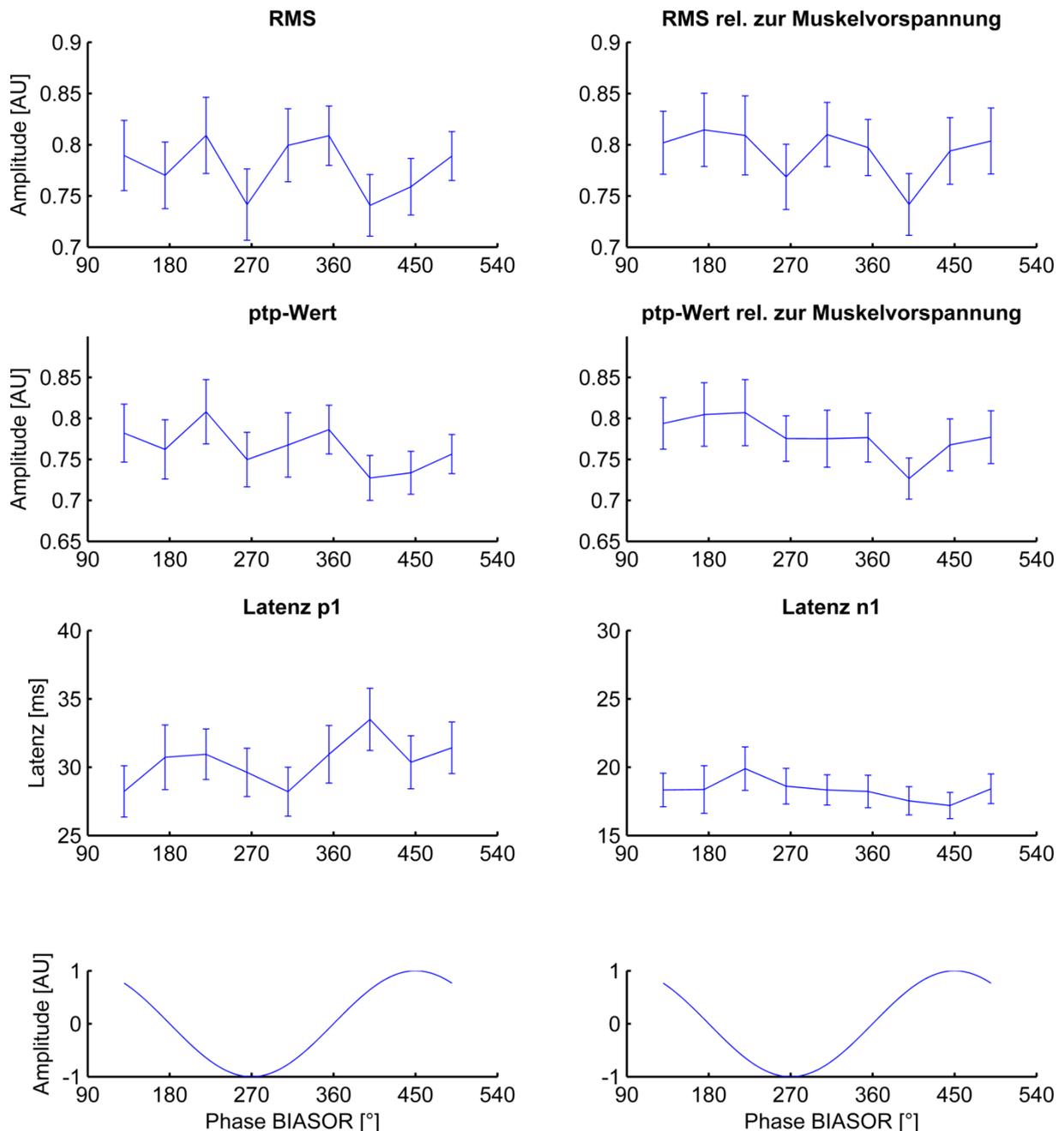


Abbildung 26: der Aufbau der Abbildung entspricht dem der Abbildung 23; p1 bezeichnet hier den Spitzenwert, n1 den Talwert. Aufgetragen sind die Parameter als Funktion der Phasenbeziehung zum BIASOR; der Pegel des BIASOR lag bei 129 dB SPL

4. Diskussion

4.1 Detektion der Phase eines tieffrequenten akustischen Stimulus

Die alte Annahme, dass die Otolithenorgane (Sacculus und Utriculus) zwei weitestgehend identische und funktionell einheitliche Strukturen sind, deren Aufgabe es sei, die Richtung der Schwerkraft oder sehr niederfrequente lineare Beschleunigungen zu detektieren, ist zu Recht schon lange überholt. Untersuchungen auf mikroanatomischer Ebene haben gezeigt, dass verschiedene Typen von vestibulären Rezeptorzellen, Synapsen und Afferenzen bestehen, die die Makulaorgane dazu befähigen, unterschiedlichste Stimuli zu verarbeiten. In einer präzisen Ausführung der Arbeitsmodi der Otolithenorgane beschreibt *Curthoys et al. (2017)* ein „transientes“ System und stellt diesem das „permanente“ System gegenüber.

Das permanente System detektiert Stimuli, welche von längerer Dauer sind, wie beispielsweise eine lang andauernde Neigung des Kopfes. Angeregt werden hier Afferenzen, die eine regelmäßige Entladungsfrequenz aufweisen und Synapsen mit den zylinderförmigen Typ-2 Rezeptorzellen bilden (Abbildung 2). Dem gegenüber steht das transiente System, welches vor allem kurze kinetische Stimuli - auch oszillierende Stimuli wie Vibration oder Schallwellen - detektiert. Hieran beteiligt sind Afferenzen, die eine unregelmäßige Entladungsfrequenz zeigen (irreguläre Afferenzen) und kelchförmige Synapsen mit Typ1-Rezeptorzellen bilden. Dass akustische 500 Hz-Stimuli vestibuläre myogene Potentiale hervorrufen, die an verschiedenen Stellen des Körpers abgeleitet werden können (Forbes et al., 2018), wird vor allem dem transienten System zugeschrieben. Anders herum betrachtet eignen sich diese vestibulären Potentiale dazu, Mechanismen der Makulaorgane auf Haarzellebene zu erforschen (Colebatch, Halmagyi, et al., 1994; Papathanasiou et al., 2014).

Im Projekt 1 dieser Arbeit wurden VEMPs durch einen akustischen VEMPOR mit einer Frequenz von 120 Hz ausgelöst. Der VEMPOR bestand jeweils aus einer Periode des Trägers, wobei die Sinusschwingung mit wechselnden Phasen (in 45°-Schritten von 0° bis 360°) begann. Es konnte gezeigt werden, dass die Phase des Trägers Auswirkungen auf die Amplitude, die Latenz und auch die Form des VEMPs hat. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Phasenunterschiede von den Haarzellen der

Makulaorgane detektiert werden können. Es konnte bereits gezeigt werden, dass vestibuläre Afferenzen Phasen detektieren können; und dies sogar für Frequenzen bis zu 3 kHz (Curthoys et al., 2018; Curthoys et al., 2019; McCue & Guinan, 1994; Young et al., 1977). Die Theorie, die erklärt, wie ein scheinbar träges Organ wie das Makulaorgan so präzise und schnell Phasen detektieren kann, wurde von *Curthoys et al. (2018)* aufgestellt. Demnach können die Organe zwischen zwei Modi wechseln, je nach Beschaffenheit des Stimulus. Der *Accelerometer-Modus* kommt bei tiefen Frequenzen (<600 Hz) zum Tragen. Er stellt die „klassische“ Funktionsweise der Organe dar. Hierbei führt die Otolithenmembran eine Gegenbewegung zum Neuroepithel aus, welches mit dem Schädelknochen eine Einheit bildet. Dass jedoch die Verbindung zwischen Schädelknochen und Neuroepithel nicht so fixiert ist wie bisher angenommen, zeigen *Curthoys et al. (2018)* in der Beschreibung der Funktionsweise im *Seismometer-Modus*: hier führen höhere Frequenzen (>600 Hz) zu phasengekoppelten, kleinsten Bewegungen des Neuroepithels. Diese Bewegungen erfolgen wieder relativ zur Otolithenmembran und führen so zum Generieren eines Rezeptorpotentials an Typ-1-Rezeptorzellen. Die Detektion der Phase des Stimulus passiert dadurch, dass verschiedene, irreguläre vestibuläre Afferenzen bestimmte Phasen konsequent bevorzugen. So ist jeder Zyklus einer Sinusschwingung der geeignete Stimulus für die Afferenzen, die innerhalb dieses Zyklus jeweils durch eine bestimmte Phase stimuliert werden. Dabei generiert nicht jeder einzelne Zyklus in einer Faser ein Aktionspotential. Wenn das Potential aber erzeugt wird, dann durch die Detektion einer bestimmten Phase (Curthoys et al., 2015). Bei der Beschreibung dieses Mechanismus beziehen sich Curthoys et al. (2015) vor allem auf hohe Frequenzen. Diese regen Typ1-Rezeptorzellen und die zugehörigen irregulären Afferenzen an, welche sich vor allem in der Striola befinden und deren Haarbündel nur sehr leicht mit der Otolithenmembran verbunden sind. Angeregt werden also die Komponenten der Makulaorgane, die das transiente System bilden, denn diese Komponenten sind sensibel für hochfrequente akustische Stimuli. Welche Mikrostrukturen genau durch tieffrequente akustische Stimuli angeregt werden, ist nach derzeitigem Forschungsstand noch unklar.

Dass jedoch die Makulaorgane die Phase des Trägers auch bei tieffrequenter Stimulation detektieren können, zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit. Hinweise darauf liefert bereits die Tatsache, dass sich die Morphologie des VEMPs in Abhängigkeit der Frequenz des akustischen Stimulus verändert. Das VEMP zeigt für Frequenzen ab

200 Hz und kleiner eine Doppelgipflichkeit (Todd et al., 2009). Hier scheint es bereits den Halbwellen des Stimulus zu folgen (Abbildung 27). Kein Effekt der Phase auf die Morphologie des VEMPs konnte festgestellt werden, wenn die Polarität des akustischen Stimulus vertauscht wurde, die Phase also um 180° verschoben wurde. (Govender et al., 2016). Dies ist deshalb nicht verwunderlich, da irreguläre vestibuläre Afferenzen als sogenannte „jerk“-Rezeptoren vor allem auf „Rucke“, also abrupte Richtungsänderungen von Amplituden reagieren (Curthoys et al., 2018). Durch Umkehrung der Polarität des Stimulus erfolgen diese Änderungen immer noch zum gleichen Zeitpunkt. So sind auch in dieser Arbeit die Parameter der VEMPs für die Phasen 0° , 180° und 360° nicht wesentlich verschieden. Bei der Interpretation von VEMPs darf man nicht außer Acht lassen, dass das VEMP als Index für physiologische Vorgänge an den Makulaorganen ein Werkzeug darstellt, welches mitunter mit Ungenauigkeiten behaftet ist. Genauere, elektrophysiologische Messungen an vestibulären Nervenzellen von Katzen führten dazu, dass nach akustischer Stimulierung mit einem 800 Hz-Tone Burst zwei Klassen von Afferenzen unterschieden werden konnten (McCue & Guinan, 1994). Die Klassen wurden gebildet aus Afferenzen, die auf den Stimulus entweder mit sehr kurzen oder mit etwas längeren Latenzzeiten reagierten. Wurde der Stimulus um 180° gedreht, wechselten auch die Afferenzen die Klassen. Diese Kopplung der Afferenzen an die Phase des Stimulus steht in Zusammenhang mit der Ausrichtung der Haarbündel der jeweiligen Rezeptorzelle (also der Ausrichtung der mechano-elektrischen Transduktionsachse) entlang des Neuroepithels.

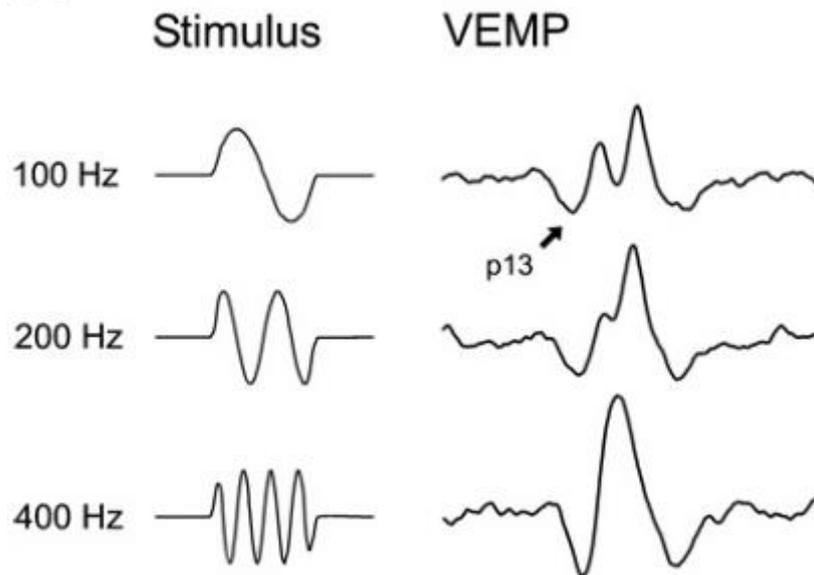


Abbildung 27: Veränderung der Morphologie des VEMPs in Abhängigkeit der Frequenz des akustischen Stimulus (Todd et al., 2009)

Änderungen des VEMPs sind hinreichend belegt für veränderte Rise-times. So hat die Rise-time sowohl Auswirkungen auf die Latenz (Akin et al., 2003; Cheng & Murofushi, 2001; Cheng et al., 2012) als auch auf die Amplitude des VEMPs (Curthoys et al., 2018). Die Amplitude des VEMPs verkleinert sich mit zunehmender Rise-time. Betrachtet man die im Projekt 1 verwendeten Stimuli, so kann beobachtet werden, dass für die Phasen 45° und 225° die Rise-time dann am größten ist, wenn das erste Extremum der Sinusschwingung, das in Kombination mit der Einhüllenden bei diesen Phasen sehr stark abgeflacht ist, als vernachlässigbar klein betrachtet wird. Für die Haarzellen ist dieser erste Ruck (*jerk*) dann nicht groß genug, um als Stimulus wahrgenommen zu werden. Die Amplituden weisen bei diesen beiden Phasen mit den „längsten Rise-times“ ein Minimum auf (Abbildung 21). Dieses Ergebnis lässt sich mit den Ergebnissen von Curthoys et al. 2018 gut in Einklang bringen.

4.2 Beeinflussung vestibulärer Haarzellen durch Infraschall

Gerade in Bezug auf die zunehmende Exposition der Bevölkerung mit Infraschall – sei es durch den Straßenverkehr, durch Windturbinen oder Luftwärmepumpen – interessieren in den Projekten 2 und 3 die Auswirkungen von Infraschall auf das

Gleichgewichtsorgan. In Ermangelung anderer Daten in diesem Bereich orientiert sich diese Arbeit am Phänomen des „low-frequency-biasing“ in der Cochlea. Damit gemeint ist die systematische Beeinflussung des Hörorgans durch einen tieffrequenten Stimulus (im Folgenden: Bias-tone). Der Bias-tone bewirkt, dass die Membranen des Hörorgans mit der gleichen Frequenz zu oszillieren beginnen. Dies führt mitunter zu einer Änderung der Hörschwellen in Abhängigkeit der Phase und Frequenz des Bias-tones (Zwicker, 1977; Zwicker & Hesse, 1984). Neben diesem psychoakustischen Effekt kann die Oszillation der Membranen auch anhand von otoakustischen Emissionen gemessen werden. Dies geschah zunächst an Meerschweinchen (Zwicker & Manley, 1981). Otoakustische Emissionen sind im Gehörgang messbare Schwingungen der äH, welche während der mechano-elektrischen Transduktion (MET) bzw. der darauf folgenden elektro-mechanischen Transduktion entstehen (Lieberman et al., 2004; Patuzzi et al., 1989). In die klinische Testbatterie der Otologen wurde das Messen sogenannter DPOAEs (Distorsionsprodukt-otoakustische Emissionen) aufgenommen, da sich auf diese Weise sehr praktikabel die Integrität des cochleären Verstärkers überprüfen lässt. Dies wiederum kann genutzt werden, um die Differentialdiagnose des sensorischen Hörverlusts zu stellen (Scholz et al., 1999). DPOAEs werden erzeugt, indem das Ohr simultan mit zwei Reintönen unterschiedlicher Frequenz beschallt wird. Von den äH zurückgeworfen wird ein Distorsionsprodukt beider Frequenzen, welches gemessen werden kann. Geschieht gleichzeitig eine Stimulation mit einem tieffrequenten Reinton, können systematische Modulationsmuster als Funktion der Phase und Frequenz des Bias-tones gemessen werden (Abbildung 28). Mit Hilfe dieser Modulationsmuster kann eine MET-Transferfunktion der äH der Cochlea erstellt werden, denn die Modulationsmuster der DPOAEs stehen in einem mathematischen Zusammenhang mit der MET-Transferfunktion (Abbildung 29). Sie entsprechen der zweiten Ableitung (QDT = quadratischer Distorsionston) oder dritten Ableitung (CDT = kubischer Distorsionston) der MET-Transferfunktion. Diese wiederum kann durch eine sigmoidale Boltzmann-Funktion beschrieben werden (Abel et al., 2009; Bian et al., 2002; Drexler et al., 2016). Auf dieser Kurve stellt der Wendepunkt den optimalen Arbeitspunkt der äH dar. In Abhängigkeit der Phase des Bias-tones verschiebt sich der Arbeitspunkt auf der Boltzmann-Funktion. Je weiter er auf der Kurve zu den Extrema wandert, desto ineffektiver kann die äH ihrer Funktion als nicht-linearer Verstärker nachkommen. Physiologisches Korrelat der verschiedenen Punkte auf der MET-Transferfunktion ist die Position der

äh relativ zur Tektorialmembran (Abbildung 29). Die Position verschiebt sich in Abhängigkeit der Phase des Bias-tones, denn während der Extrema des Sinustons ergibt sich eine maximale Auslenkung der Membranen der Cochlea in Richtung der *scala tympani* oder der *scala vestibuli*, während sich zu den Nulldurchgängen die Membranen in ihrer Ruhelage befinden. Infolgedessen verändert sich auch die Position der Haarbündel der äH zur Tektorialmembran. Winkel und Stellung dieser zur Tektorialmembran bestimmen letztlich die Wahrscheinlichkeit für die Öffnung von MET-Kanälen und damit schlussendlich die Intensität eines auditorischen Perzepts.

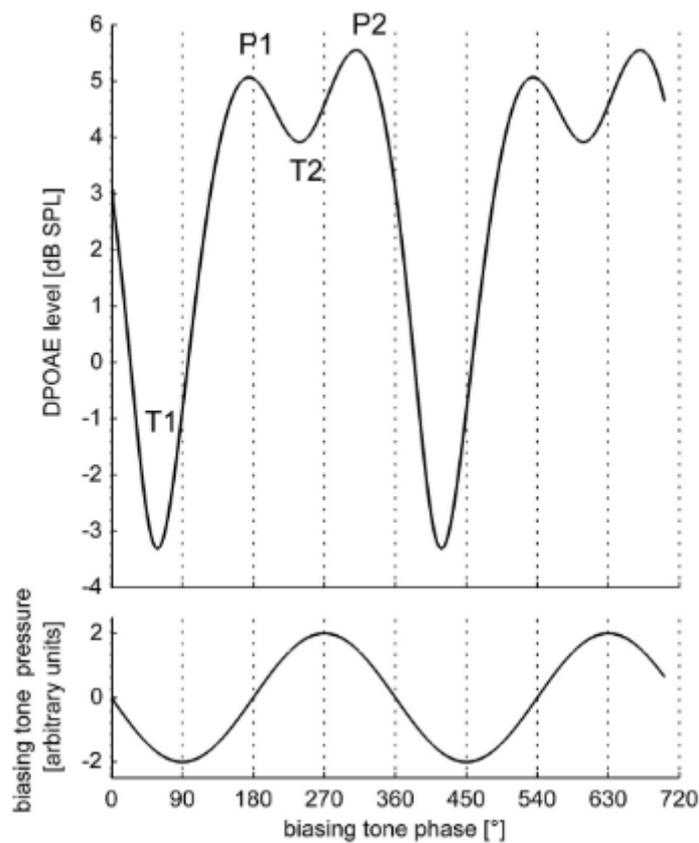


Abbildung 28: Modulationsmuster des Levels eines DPOAEs als Funktion der Phase des Bias-tones; T1 und T2 zeigen die Minima, welche zu den Extrema des Bias-tones auftreten; P1 und P2 weisen die maximalen Level aus, welche sich während der Nulldurchgänge des Bias-tones ergeben (Drexler et al., 2016).

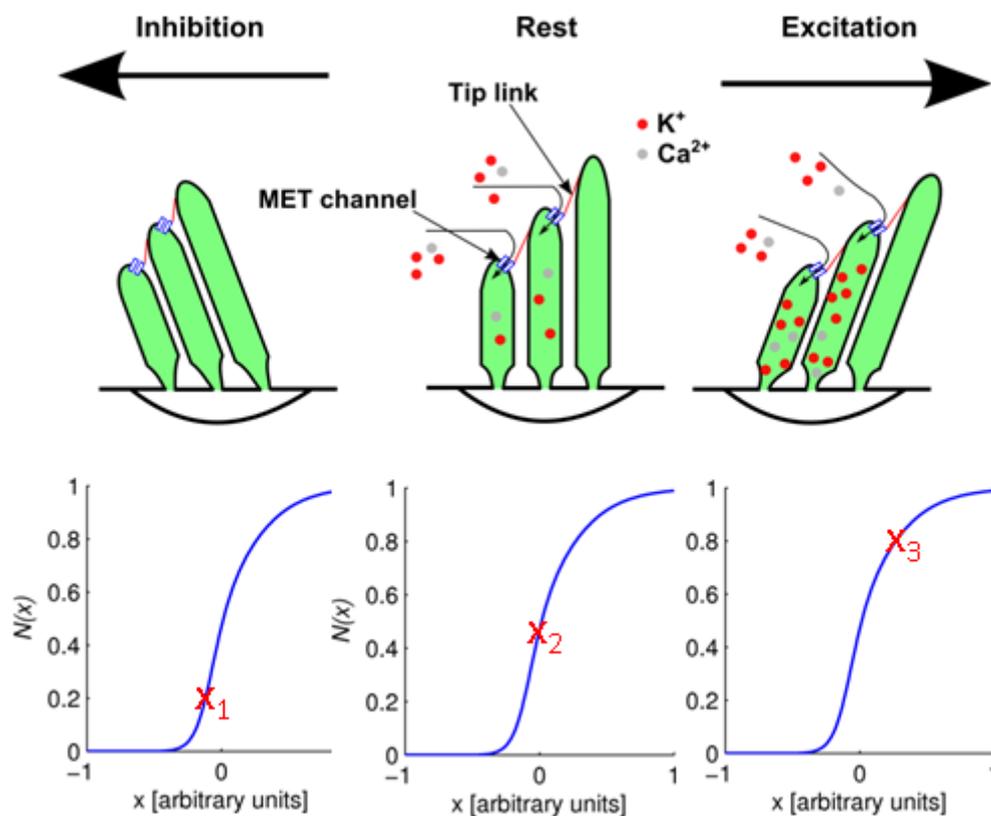


Abbildung 29: MET-Transferfunktion der äH; dargestellt ist die Position der Haarbündel der äH relativ zur Tektorialmembran; in der unteren Spalte ist die MET-Transferfunktion abgebildet; $x_{(1,2,3)}$ = ruhender Arbeitspunkt – z.B. während der Nulldurchgänge eines tieffrequent-sinusförmigen, akustischen Stimulus (Abbildung von T. Weddell)

Im Projekt 2 konnte gezeigt werden, dass ein tieffrequenter Reinton (12 Hz) zu einer systematischen, oszillierenden Änderung der Amplitude des VEMPs führt. Da das cervicale VEMP in seiner Funktion als Index für Vorgänge am Sacculus schon lange – auch klinisch – etabliert ist (Curthoys et al., 2018; Papathanasiou et al., 2014; Rosengren & Kingma, 2013), kann davon ausgegangen werden, dass diese systematischen Amplitudenänderungen die Beeinflussung des Sacculus durch den BIASOR widerspiegeln. Interessant ist zudem, dass – analog zur Cochlea – die Minima und Maxima der Amplituden mit den Extrema des BIASOR in Zusammenhang stehen. Die sacculären Haarzellen scheinen also kontinuierlich der Phase des BIASOR folgen zu können. Extrema des sinusförmigen, akustischen Reizes führen hierbei zu einem Minimum der Amplituden des VEMPs, während zu den Nulldurchgängen des BIASOR maximale Amplituden auftreten. Die Zuweisung der minimalen und maximalen Amplituden des VEMPs zu bestimmten Phasen des BIASOR ist allerdings mit Vorsicht

anzustellen. Es kann aufgrund mechanischer Eigenschaften des Innenohrs nicht sicher davon ausgegangen werden, dass die Phasenbeziehungen zwischen VEMPOR und BIASOR, wie sie im äußeren Gehörgang des Probanden gemessen wurden, (Abbildung 17) im Innenohr in gleicher Weise erhalten bleiben. *Curthoys et al. (2018)* beschreiben die Physiologie der Makulaorgane, indem sie darstellten, dass sich neben der Otolithenmembran auch das Neuroepithel der Makulaorgane bewegen kann. Daher scheint es durchaus plausibel, dass sacculäre Haarzellen, die Phasen von Stimuli mit Frequenzen bis zu mehreren kHz detektieren können, auch einem Bias-tone im Infraschallbereich folgen können und, dass, aufgrund des Stellungswechsels der vestibulären Haarbündel relativ zur Otolithenmembran, Positionen geschaffen werden, welche mal mehr mal weniger die MET begünstigen.

Betrachtet man die Ergebnisse zu den Latenzen der VEMPs fällt im Besonderen die Modulation von n_1 auf. Dahinter steckt die Änderung der Form des VEMPs als Funktion der Phase des BIASOR. Für die Phase 270° erreicht die Latenz von n_1 ein deutliches Minimum. Eine deutlich wellenförmige Modulation lässt sich für die Latenz des VEMPs nicht erkennen. Es zeigt sich jedoch eine Tendenz, über deren Wichtigkeit sich nur durch deutliche Erhöhung der Probandenzahl eine angemessene Aussage treffen ließe.

In der Cochlea haben die Level des Bias-tone, wie auch die Level der primären Frequenzen des DPOAEs, einen erheblichen Einfluss auf die Ausprägung der Minima und Maxima der Modulation (Scholz et al., 1999). In dieser Arbeit, die den Fokus auf das Gleichgewichtsorgan legt, wurden Messungen unter zwei verschiedenen Pegeln des BIASORs durchgeführt. Die Ergebnisse beider Gruppen des Projekt 2 zeigen, dass sich der Effekt der Amplitudenmodulation des VEMPs deutlicher darstellt, je lauter der BIASOR ist. Dabei wurde der Pegel nicht größer als 129 dB SPL gewählt, um den Hörsinn der Probanden nicht zu gefährden. Gleichzeitig wurde für den Pegel des VEMPORs der jeweils individuelle Schwellenwert gewählt. Es wurde also ein möglichst kleiner Pegel angestrebt, da dadurch der Effekt der Amplitudenmodulation deutlicher zum Vorschein kommt. Hierbei konnte der Pegel jedoch nur bis minimal 119 ptpe SPL erniedrigt werden, da unterhalb dieses Pegels ein VEMP nicht mehr auslösbar war. Die Erhöhung des Pegels des BIASOR sowie die Erniedrigung des Pegels des VEMPOR würde vermutlich einen deutlicheren Effekt bewirken.

4.3 Auswirkungen galvanischer Stimulierung auf das Innenohr

Die Ergebnisse des Projekt 3, bei dem Probanden mit einem tieffrequenten Reinton beschallt und gleichzeitig galvanisch VEMPs ausgelöst wurden, zeigen keine systematische Abhängigkeit des galvanischen VEMP vom BIASOR.

Zunächst wurde ausgeschlossen, dass es sich bei den am M. Scm gemessenen Potentialänderungen um einen taktil ausgelösten Reflex handelt. Man könnte argumentieren, dass die elektrischen Impulse, die über dem Mastoid spürbar waren, zu sensorisch ausgelösten Reflexen führen könnten (wie beispielsweise einem Startle-Reflex). Zur Kontrolle wurde daher eine Messung mit vertauschter Polarität der Elektroden-Pads durchgeführt. Das Ergebnis dieser Messung ist die Aufnahme zweier Signale, welche sich darstellen als wären sie an der Abszisse gespiegelt worden (Abbildung 20). Das VEMP reagiert also auf die Polarität des galvanischen Stimulus und verhält sich damit so, wie man es aufgrund der Daten aus der Literatur erwarten würde (Watson & Colebatch, 1998).

Dass sich, anders als durch akustisch ausgelöste VEMPs, kein deutlicher Effekt auf die Amplitude des galvanischen VEMPs zeigen lässt, kann daran liegen, dass der galvanische Stimulus nicht nur die vestibulären Haarzellen, sondern auch die vestibulären Afferenzen anregt. Mit der Präzision des zellulären Korrelats, welches durch galvanische Stimulierung (gS) angeregt wird, ist die neurobiologische Forschung schon länger beschäftigt. Zunächst interessierte die Frage, ob gS ein Organ des Innenohrs präferenziell anregt, da auffiel, dass bei gS vordergründig Perzepte auftraten, die durch die Makulaorgane verursacht wurden (Cohen et al., 2011). Mehrere Studien konnten jedoch zeigen, dass durch gS Makulaorgane und Bogengangorgane gleichermaßen angeregt werden (Fitzpatrick & Day, 2004; Kim & Curthoys, 2004; Zink et al., 1997). Das Gleichgewichtszentrum unseres Körpers interpretiert gS als reale Bewegung des Kopfes im Raum und reagiert entsprechend mit motorischen Antworten. Dabei sind diese Antworten vorhersehbar und kalkulierbar (Fitzpatrick & Day, 2004). An den Makulaorganen werden speziell irreguläre Afferenzen stimuliert (Curthoys & Macdougall, 2012). Für *Watson and Colebatch (1998)* spricht die niedrige Schwelle zur Auslösung eines galvanischen VEMPs (nämlich wenige mA) für eine Anregung der Afferenz in einem besonders sensiblen

Bereich, der Triggerzone. Zur Stimulierung auf Höhe der dicker myelinisierten Bereiche der Nervenfasern seien demnach deutlich höhere Stromstärken nötig. Zudem konnte im Tiermodell gezeigt werden, dass Antworten der vestibulären Afferenz auf gS auch nach Entfernung des Labyrinths erhalten bleiben (Fitzpatrick & Day, 2004). Dass aber gS auch Effekte auf die vestibulären Haarzellen hat, konnte nachgewiesen werden, indem im Amphibienmodell NMDA- und AMPA-Rezeptorblocker den Transmissionsvorgang unterbanden. Infolgedessen blieb zwar während gS die Feuerrate der Afferenzen erhalten, die Amplituden waren jedoch um bis zu 30 % abgeschwächt (Gensberger et al., 2016). Diese nur teilweise Aktivierung der Haarzellen durch gS könnte erklären, warum sich in den Ergebnissen des Projekt 3 dennoch eine Tendenz der Amplitudenmodulation erkennen lässt. Die Beeinflussung des Innenohrs durch den BIASOR geschieht über die Oszillation der Flüssigkeiten des Innenohrs und somit auf Höhe der Haarzellen. Die Beeinflussung durch gS geschieht auf Höhe der vestibulären Haarzellen und auf Höhe der vestibulären Afferenzen. Somit kann der Effekt der Beeinflussung durch tieffrequenten Schall nur in abgeschwächter Form zum Tragen kommen.

Auch in der Cochlea tritt der Effekt von gS erst retrocochleär auf. Hier zeigen otoakustische Emissionen keine Abhängigkeit von einem galvanischen Stimulus. Auf psychoakustischer Ebene jedoch konnte eine Modulation akustischer Perzepte durch gS gezeigt werden (Ueberfuhr et al., 2017).

4.4 Wahrnehmung von Infraschall

Die Amplitudenmodulation der VEMPs spiegelt eine Beeinflussung vestibulärer Haarzellen durch Infraschall wider. Interessant hierbei ist, dass der BIASOR mit einem Pegel von 129 dB SPL zwar von den Probanden wahrnehmbar war, jedoch nur, wenn dieser ohne einen zusätzlichen akustischen oder galvanischen Stimulus präsentiert wurde (z.B. während der Kalibration des Stimulus). Sobald ein weiterer Stimulus hinzugespielt wurde, verschwand der BIASOR aus dem Fokus der Aufmerksamkeit und wurde nur noch dann wahrgenommen, wenn der Proband gebeten wurde, speziell auf diesen zu achten.

Generell ist die Wahrnehmung von Infraschall ein sehr individueller Prozess. Die dynamische Spannbreite des auditorischen Systems verringert sich drastisch ab Frequenzen unter 20 Hz. So liegt die Isophone von 2 Hz zwischen den Schalldruckpegeln von 130 und 140 dB bei 20 bis 80 Phon. Eine nur leichte Erhöhung des Pegels hat demnach eine überdimensional große Auswirkung auf die Wahrnehmung der Lautstärke (Moller & Pedersen, 2004). Gleichzeitig sind unterschiedliche Hörschwellen im Infraschallbereich der Grund dafür, dass die Wahrnehmung von Infraschall interindividuell entscheidend variieren kann. Neueste Daten zur zentralen Verarbeitung von Infraschall, der unterhalb der Hörschwelle liegt, zeigen außerdem, dass durch diesen Hirnareale angeregt werden, welche in emotionale und autonome Prozesse eingebunden sind (Weichenberger et al., 2017).

Nicht nur die Wahrnehmung von Infraschall ist sehr diskontinuierlich; auch seine physikalische Ausbreitung in der Atmosphäre bedingt große Variabilität der Pegel – je nach Standort des Hörers. Dies liegt an der großen Wellenlänge tiefer Frequenzen. Außerdem führt die Größe der Infraschallwelle zu Resonanzeffekten an Gebäuden, die je nach Beschaffenheit der Konstruktion u.a. zu einer Abschwächung aber auch zu einer Verstärkung des Infraschalls führen können (Carlile et al., 2018). Somit kommt es vor allem in Gebäuden zu unkalkulierbaren Pegelschwankungen des Infraschalls. Im Allgemeinen ist die Abschwächung von Infraschall durch große Gegenstände im Vergleich zu hohen Frequenzen viel geringer (Thorsson et al., 2018). Hinzu kommt, dass die atmosphärische Abschwächung anders als bei hohen Frequenzen, die sich dreidimensional im Raum ausbreiten, bei tiefen Frequenzen nur zweidimensional erfolgen kann (Carlile et al., 2018) und somit wesentlich geringer ausfällt.

Ist der Mensch einer sehr intensiven, höherfrequenten Schallquelle ausgesetzt, wird dies nur bis zu einer gewissen Lautstärke toleriert. Die Reaktion auf zu laute Pegel erfolgt unmittelbar mittels Ohrenzuhalten oder Wegbewegen von der Schallquelle. Die herabgesetzte Wahrnehmung von Infraschall durch die Cochlea führt jedoch dazu, dass unangenehme Effekte auf den menschlichen Organismus nicht unmittelbar erfahren werden. Somit erfolgt auch keine direkte Fluchtreaktion. Viel eher wird Infraschall meist über lange Zeit hin toleriert.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass Infraschall nicht nur die Cochlea, sondern auch das vestibuläre System systematisch beeinflusst. Dies könnte nun eine physiologische Grundlage für Beschwerden sein wie sie auftreten, wenn ein Patient

über einen längeren Zeitraum mit Infraschall konfrontiert ist. Schlussendlich muss festgehalten werden, dass eine Beurteilung über die Auswirkungen von Infraschall auf den menschlichen Organismus nicht leichtfertig erfolgen darf.



Abbildung 30: Windräder (Foto von L. Buchwieser)

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die Auswirkungen von tieffrequentem Schall und Infraschall auf das Gleichgewichtsorgan zu untersuchen. Zur Veranschaulichung von Vorgängen an den Makulaorganen und besonders am Sacculus wurden an hörgesunden Probanden vestibulär evozierte myogene Potentiale sowohl akustisch als auch galvanisch erzeugt und am M. Scm. abgeleitet. Im ersten Projekt wurde untersucht, ob das Vestibularorgan in der Lage ist, der Phase eines tieffrequenten Trägers zu folgen. In den beiden Folgeprojekten wurde eruiert, ob die Beschallung mit Infraschall zu einer systematischen Beeinflussung der akustisch oder galvanisch ausgelösten VEMPs führt. Es konnte zunächst gezeigt werden, dass die Phase eines tieffrequenten akustischen Stimulus Einfluss hat auf die Amplitude des VEMPs. Diese folgt der Phase des Trägers in einer oszillierenden Bewegung. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es in Abhängigkeit der Phase eines Reintons im Infraschallbereich zu einer Amplitudenmodulation akustisch ausgelöster VEMPs kommt. Diese Amplitudenmodulation ist nicht nachweisbar, wenn das VEMP galvanisch ausgelöst wird. Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Haarzellen des Sacculus nicht nur bei hohen, sondern auch bei tiefen Frequenzen in der Lage sind, Signale zu generieren und diese phasengekoppelt zu modulieren. Außerdem führt die Beschallung des Innenohrs mit Infraschall zu systematischen Veränderungen vestibulärer Reflexe und damit zu einer relevanten Beeinflussung des Gleichgewichtsorgans. Die Fragestellung der Einleitung kann demnach positiv beantwortet werden. Da die Beschallung mit Infraschall zu unterschiedlich starken vestibulären Antworten führt, ist davon auszugehen, dass ein zusätzlich gesetzter vestibulärer Reiz, wie beispielsweise eine Bewegung des Kopfes innerhalb des Schallfeldes, mal mehr mal weniger starke vestibuläre Perzepte auslöst.

Literaturverzeichnis

- Abel, C.**, Wittekindt, A., & Kossl, M. (2009). Contralateral acoustic stimulation modulates low-frequency biasing of DPOAE: efferent influence on cochlear amplifier operating state? [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Neurophysiol*, 101(5), 2362-2371. <https://doi.org/10.1152/jn.00026.2009>
- Akin, F. W.**, Murnane, O. D., Panus, P. C., Caruthers, S. K., Wilkinson, A. E., & Proffitt, T. M. (2004). The influence of voluntary tonic EMG level on the vestibular-evoked myogenic potential. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 41(3b), 473-480.
- Akin, F. W.**, Murnane, O. D., & Proffitt, T. M. (2003). The effects of click and tone-burst stimulus parameters on the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *J Am Acad Audiol*, 14(9), 500-509; quiz 534-505. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14708838>
- Amali, A.**, Mahdi, P., Karimi Yazdi, A., Khorsandi Ashtiyani, M. T., Yazdani, N., Vakili, V., & Pourbakht, A. (2014). Saccular function in otosclerosis patients: bone conducted-vestibular evoked myogenic potential analysis. *Acta Med Iran*, 52(2), 111-115.
- Baliatsas, C.**, van Kamp, I., van Poll, R., & Yzermans, J. (2016). Health effects from low-frequency noise and infrasound in the general population: Is it time to listen? A systematic review of observational studies. *Sci Total Environ*, 557-558, 163-169. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.03.065>
- Berglund, B.**, Hassmen, P., & Job, R. F. (1996). Sources and effects of low-frequency noise [Comparative Study, Research Support, Non-U S Gov't, Review]. *J Acoust Soc Am*, 99(5), 2985-3002.
- Bian, L.**, Chertoff, M. E., & Miller, E. (2002). Deriving a cochlear transducer function from low-frequency modulation of distortion product otoacoustic emissions [Research Support, U.S. Gov't, P.H.S.]. *J Acoust Soc Am*, 112(1), 198-210. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12141345>
- Bogle, J. M.**, Zapala, D. A., Criter, R., & Burkard, R. (2013). The effect of muscle contraction level on the cervical vestibular evoked myogenic potential (cVEMP): usefulness of amplitude normalization. *J Am Acad Audiol*, 24(2), 77-88. <https://doi.org/10.3766/jaaa.24.2.2>
- Carlile, S.**, Davy, J. L., Hillman, D., & Burgemeister, K. (2018). A Review of the Possible Perceptual and Physiological Effects of Wind Turbine Noise. *Trends Hear*, 22, 2331216518789551.
- Ceranna, L.** (2009, 08.03.2009). *Infraschall und Kernwaffentests*. Retrieved 16.08.2021 from <https://www.weltderphysik.de/gebiet/erde/atmosphaere/infraschall/>
- Chang, C.-H.**, & Young, Y.-H. (2007). Caloric and vestibular evoked myogenic potential tests in evaluating children with benign paroxysmal vertigo. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 71(3), 495-499. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.12.001>
- Cheng, P. W.**, & Murofushi, T. (2001). The effects of plateau time on vestibular-evoked myogenic potentials triggered by tone bursts. *Acta Otolaryngol*, 121(8), 935-938.

- Cheng, Y. L.,** Wu, H. J., & Lee, G. S. (2012). Effects of plateau time and ramp time on ocular vestibular evoked myogenic potentials. *J Vestib Res*, 22(1), 33-39. <https://doi.org/10.3233/VES-2011-0437>
- Cohen, B.,** Yakushin, S. B., & Holstein, G. R. (2011). What does galvanic vestibular stimulation actually activate? *Front Neurol*, 2, 90. <https://doi.org/10.3389/fneur.2011.00090>
- Colebatch, J. G.** (2009). Properties of rectified averaging of an evoked-type signal: theory and application to the vestibular-evoked myogenic potential. *Experimental Brain Research*, 199(2), 167-176. <https://doi.org/10.1007/s00221-009-1993-0>
- Colebatch, J. G.,** Halmagyi, G. M., & Skuse, N. F. (1994). Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(2), 190-197.
- Colebatch, J. G.,** & Rosengren, S. M. (2014). Safe levels of acoustic stimulation: comment on "effects of acoustic stimuli used for vestibular evoked myogenic potential studies on the cochlear function". *Otol Neurotol*, 35(5), 932-933. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000000289>
- Colebatch, J. G.,** Rothwell, J. C., Bronstein, A., & Ludman, H. (1994). Click-evoked vestibular activation in the Tullio phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(12), 1538-1540.
- Curthoys, I. S.,** & Grant, J. W. (2015). How does high-frequency sound or vibration activate vestibular receptors? [journal article]. *Experimental Brain Research*, 233(3), 691-699. <https://doi.org/10.1007/s00221-014-4192-6>
- Curthoys, I. S.,** Grant, J. W., Burgess, A. M., Pastras, C. J., Brown, D. J., & Manzari, L. (2018). Otolithic Receptor Mechanisms for Vestibular-Evoked Myogenic Potentials: A Review [Review]. *Frontiers in Neurology*, 9(366). <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00366>
- Curthoys, I. S.,** Grant, J. W., Pastras, C. J., Brown, D. J., Burgess, A. M., Brichta, A. M., & Lim, R. (2019). A review of mechanical and synaptic processes in otolith transduction of sound and vibration for clinical VEMP testing. *J Neurophysiol*, 122(1), 259-276. <https://doi.org/10.1152/jn.00031.2019>
- Curthoys, I. S.,** & Macdougall, H. G. (2012). What galvanic vestibular stimulation actually activates. *Front Neurol*, 3, 117. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00117>
- Curthoys, I. S.,** MacDougall, H. G., Vidal, P.-P., & de Waele, C. (2017). Sustained and transient vestibular systems: a physiological basis for interpreting vestibular function. *Frontiers in Neurology*, 8, 117.
- Curthoys, I. S.,** Vulovic, V., Burgess, A. M., Sokolic, L., & Goonetilleke, S. C. (2015). The response of guinea pig primary utricular and saccular irregular neurons to bone-conducted vibration (BCV) and air-conducted sound (ACS). *Hear Res*, 331, 131-143. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.10.019>
- Ding, T.,** Yan, A., & Liu, K. (2019). What is noise-induced hearing loss? *Br J Hosp Med (Lond)*, 80(9), 525-529. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.9.525>
- Drexel, M.,** Otto, L., Wiegrebe, L., Marquardt, T., Gurkov, R., & Krause, E. (2016). Low-frequency sound exposure causes reversible long-term changes of cochlear transfer characteristics. *Hear Res*, 332, 87-94. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2015.12.010>

- Farboud, A.,** Crunkhorn, R., & Trinidad, A. (2013). 'Wind turbine syndrome': fact or fiction? *J Laryngol Otol*, 127(3), 222-226. <https://doi.org/10.1017/s0022215112002964>
- Fitzpatrick, R. C.,** & Day, B. L. (2004). Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *J Appl Physiol* (1985), 96(6), 2301-2316. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2004>
- Forbes, P. A.,** Fice, J. B., Siegmund, G. P., & Blouin, J.-S. (2018). Electrical Vestibular Stimuli Evoke Robust Muscle Activity in Deep and Superficial Neck Muscles in Humans [10.3389/fneur.2018.00535]. *Frontiers in Neurology*, 9, 535. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00535>
- Frank, G.,** & Kössl, M. (1996). The acoustic two-tone distortions 2f1-f2 and f2-f1 and their possible relation to changes in the operating point of the cochlear amplifier. *Hear Res*, 98(1-2), 104-115.
- Gensberger, K. D.,** Kaufmann, A. K., Dietrich, H., Branoner, F., Banchi, R., Chagnaud, B. P., & Straka, H. (2016). Galvanic Vestibular Stimulation: Cellular Substrates and Response Patterns of Neurons in the Vestibulo-Ocular Network. *Journal of Neuroscience*, 36(35), 9097-9110. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4239-15.2016>
- Gh. Reza Sinambari, S. S.** (2014). *Schallausbreitung im Freien*. Springer Vieweg, Wiesbaden. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-658-05072-6_7#citeas
- Govender, S.,** Rosengren, S. M., Dennis, D. L., Lim, L. J., & Colebatch, J. G. (2016). Contrasting phase effects on vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) produced by air- and bone-conducted stimuli. *Experimental Brain Research*, 234(1), 141-149. <https://doi.org/10.1007/s00221-015-4441-3>
- Iversen, M.,** Zhu, H., Zhou, W., Della Santina, C., Carey, J., & Rabbitt, R. (2018). Sound abnormally stimulates the vestibular system in canal dehiscence syndrome by generating pathological fluid-mechanical waves. *Scientific Reports*, 8.
- Kim, J.,** & Curthoys, I. S. (2004). Responses of primary vestibular neurons to galvanic vestibular stimulation (GVS) in the anaesthetised guinea pig. *Brain Research Bulletin*, 64(3), 265-271. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.07.008>
- Lee, W. S.,** Suárez, C., Honrubia, V., & Gómez, J. (1990). Morphological aspects of the human vestibular nerve. *Laryngoscope*, 100(7), 756-764. <https://doi.org/10.1288/00005537-199007000-00012>
- Leithschuh, S. D.** (2016). *Windenergieanlagen – beeinträchtigt Infraschall die Gesundheit?* Bayerisches Landesamt für Umwelt, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. Retrieved 23.08.2021 from https://www.lfu.bayern.de/buerger/doc/uw_117_windkraftanlagen_infraschall_gesundheit.pdf
- Lieberman, M. C.,** Zuo, J., & Guinan, J. J., Jr. (2004). Otoacoustic emissions without somatic motility: can stereocilia mechanics drive the mammalian cochlea? *Journal of the Acoustical Society of America*, 116(3), 1649-1655.
- Lopez, I.,** Ishiyama, G., Tang, Y., Frank, M., Baloh, R. W., & Ishiyama, A. (2005). Estimation of the number of nerve fibers in the human vestibular endorgans using unbiased stereology and

- immunohistochemistry. *Journal of Neuroscience Methods*, 145(1-2), 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2004.11.024>
- Lücke, V. N.** (2017). *Die Anregung des vestibulären Systems durch tieffrequenten Luftschall* [Bachelorarbeit]. Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Manley, G. A.** (2016). Comparative Auditory Neuroscience: Understanding the Evolution and Function of Ears [journal article]. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology*, 1-24. <https://doi.org/10.1007/s10162-016-0579-3>
- Manzari, L., & Curthoys, I. S.** (2016). How can air conducted sound be an otolithic stimulus and cause VEMPs? *Clin Neurophysiol*, 127(1), 23-25. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.07.006>
- McCue, M. P., & Guinan, J. J., Jr.** (1994). Acoustically responsive fibers in the vestibular nerve of the cat. *Journal of Neuroscience*, 14(10), 6058. <http://www.jneurosci.org/cgi/content/abstract/14/10/6058>
- Moller, H., & Pedersen, C. S.** (2004). Hearing at low and infrasonic frequencies. *Noise Health*, 6(23), 37-57. <http://www.noiseandhealth.org/article.asp?issn=1463-1741;year=2004;volume=6;issue=23;spage=37;epage=57;aulast=Moller>
- Mrowinski, D., Gerull, G., Nubel, K., & Scholz, G.** (1995). Masking and pitch shift of tone bursts and clicks by low-frequency tones. *Hear Res*, 85(1-2), 95-102. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955\(95\)00033-Z](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/0378-5955(95)00033-Z)
- Nürnberger, D.** (2017, 12.09.2017). *Abstandsregelungen für Windkraftanlagen - Verhandlung über DIN-Normen*. Deutschlandradio (C) 2009-2018. Retrieved 18.09.2018 from https://www.deutschlandfunk.de/abstandsregelungen-fuer-windkraftanlagen-verhandlung-ueber.697.de.html?dram:article_id=395674
- Papathanasiou, E. S., Murofushi, T., Akin, F. W., & Colebatch, J. G.** (2014). International guidelines for the clinical application of cervical vestibular evoked myogenic potentials: An expert consensus report. *Clinical Neurophysiology*, 125(4), 658-666. <https://doi.org/http://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.042>
- Patuzzi, R. B., Yates, G. K., & Johnstone, B. M.** (1989). The origin of the low-frequency microphonic in the first cochlear turn of guinea-pig. *Hear Res*, 39(1-2), 177-188.
- Popper, A. N., Platt, C., & Saidel, W. M.** (1982). Acoustic functions in the fish ear. *Trends in Neurosciences*, 5, 276-280.
- Rabbitt, R. D., Damiano, E. R., & Grant, J. W.** (2004). Biomechanics of the semicircular canals and otolith organs. In *The vestibular system* (pp. 153-201). Springer.
- Ritter, B., Bräuer, H.** (1988). *Exempla otologica. Bildatlas zur Morphologie und Pathophysiologie des Hör- und Gleichgewichtsorgans*. Hrsg. Albert-Roussel Pharma GmbH München.
- Rosengren, S. M., & Kingma, H.** (2013). New perspectives on vestibular evoked myogenic potentials. *Curr Opin Neurol*, 26(1), 74-80. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835c5ef3>
- Rosengren, S. M., Welgampola, M. S., & Colebatch, J. G.** (2010). Vestibular evoked myogenic potentials: Past, present and future. *Clinical Neurophysiology*, 121(5), 636-651. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.10.016>

- Scholz, G.**, Hirschfelder, A., Marquardt, T., Hensel, J., & Mrowinski, D. (1999). Low-frequency modulation of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emissions in the human ear. *Hear. Res.*, *130*(1-2), 189-196.
- Speckmann, E.-J.**, Hescheler, J., Köhling, R., & Rintelen, H. (2015). *Physiologie*. Elsevier Health Sciences.
- Thorsson, P.**, Persson Waye, K., Smith, M., Ogren, M., Pedersen, E., & Forssen, J. (2018). Low-frequency outdoor-indoor noise level difference for wind turbine assessment. *Journal of the Acoustical Society of America*, *143*(3), E1206. <https://doi.org/10.1121/1.5027018>
- Todd, N. P.**, Rosengren, S. M., & Colebatch, J. G. (2009). A utricular origin of frequency tuning to low-frequency vibration in the human vestibular system? *Neurosci Lett*, *451*(3), 175-180. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.12.055>
- Ueberfuhr, M. A.**, Braun, A., Wiegrebe, L., Grothe, B., & Drexel, M. (2017). Modulation of auditory percepts by transcutaneous electrical stimulation. *Hear Res*, *350*, 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.03.008>
- Ushio, M.**, Iwasaki, S., Murofushi, T., Sugawara, K., Chihara, Y., Fujimoto, C., . . . Yamasoba, T. (2009). The diagnostic value of vestibular-evoked myogenic potential in patients with vestibular schwannoma. *Clinical Neurophysiology*, *120*(6), 1149-1153. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.01.017>
- Watson, S. R.**, & Colebatch, J. G. (1998). Vestibulocollic reflexes evoked by short-duration galvanic stimulation in man. *J Physiol*, *513* (Pt 2), 587-597.
- Weichenberger, M.**, Bauer, M., Kuhler, R., Hensel, J., Forlim, C. G., Ihlenfeld, A., . . . Kuhn, S. (2017). Altered cortical and subcortical connectivity due to infrasound administered near the hearing threshold - Evidence from fMRI. *PloS One*, *12*(4), e0174420. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174420>
- Welgampola, M. S.**, & Colebatch, J. G. (2001). Characteristics of tone burst-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles. *Otol Neurotol*, *22*(6), 796-802.
- Wersäll, J.**, & Bagger-Sjöbäck, D. (1974). Morphology of the vestibular sense organ. In *Vestibular System Part 1: Basic Mechanisms* (pp. 123-170). Springer.
- WindEnergie, e. V. B.** (2017). *Windenergie Factsheet Deutschland 2017*. Retrieved 10.04.18 from <https://www.wind-energie.de/themen/statistiken>
- Wit, H. P.**, & Kingma, C. M. (2006). A simple model for the generation of the vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *Clinical Neurophysiology*, *117*(6), 1354-1358. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.03.014>
- Young, E. D.**, Fernandez, C., & Goldberg, J. M. (1977). Responses of squirrel monkey vestibular neurons to audio-frequency sound and head vibration. *Acta Otolaryngol*, *84*(5-6), 352-360.
- Zink, R.**, Stedden, S., Weiss, A., Brandt, T., & Dieterich, M. (1997). Galvanic vestibular stimulation in humans: effects on otolith function in roll. *Neurosci Lett*, *232*(3), 171-174.
- Zwicker, E.** (1977). Masking-period patterns produced by very-low-frequency maskers and their possible relation to basilar-membrane displacement [Comparative Study]. *J Acoust Soc Am*, *61*(4), 1031-1040.

- Zwicker, E., & Hesse, A. (1984).** Temporary threshold shifts after onset and offset of moderately loud low-frequency maskers [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *J Acoust Soc Am*, 75(2), 545-549.
- Zwicker, E., & Manley, G. (1981).** Acoustical responses and suppression-period patterns in guinea pigs. *Hear Res*, 4(1), 43-52.

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Betreuer Herrn Assoc. Prof. Dr. rer. nat. Markus Drexl, der diese Arbeit erst möglich machte. Seine Zielstrebigkeit und Präzision haben mich auch in meinem Arbeiten immer wieder motiviert und angespornt. Ich möchte mich für seine zuverlässige Unterstützung bedanken: sei es in wissenschaftlichen, technischen, organisatorischen oder menschlichen Fragen. Hier fand ich immer ein offenes Ohr.

Mein Dank gilt auch meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Peter zu Eulenburg. Für die Übernahme der Schirmherrschaft in diesem Projekt bin ich Ihnen sehr verbunden.

Frau Vivien Luecke danke ich für die herzliche Einführung in die Methodik unserer Arbeit und die vielen nützlichen Tipps und Hinweise die ich während unserer gemeinsamen Zeit immer wieder erhielt. Diesen Dank möchte ich auch an die Mitarbeiter des Arbeitskreises von Herrn Prof. Drexl richten, die mich gerade in den technischen Fragen immer sehr freundlich und zuvorkommend unterstützten.

Besonders möchte ich an dieser Stelle auch meinem Verlobten Tobias Gremme und meiner Familie danken auf deren sozialen Rückhalt und Stärkung ich mich stets verlassen kann.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Buchwieser-Gremme, Laura

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Tieffrequente akustische Beeinflussung des Gleichgewichtsorgans

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Oberammergau, 18.05.2022

Ort, Datum

Laura Buchwieser-Gremme

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand