

Untersuchung der efferenten Beeinflussung der Innenohrfunktion durch Messung otoakustischer Emissionen

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften

vorgelegt beim Fachbereich Biowissenschaften
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
in Frankfurt am Main

von
Anna Wittekindt
aus Frankfurt am Main

Frankfurt 2009
(D 30)

Vom Fachbereich Biowissenschaften der Johann Wolfgang Goethe-Universität als
Dissertation angenommen

Dekan: Prof. Dr. V. Müller

1. Gutachter: PD Dr. B. H. Gaese

2. Gutachter: Prof. Dr. M. Kössl

Datum der Disputation:

Für Bernd

und für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|------------|
| Abkürzungsverzeichnis | vii |
| Abbildungsverzeichnis | ix |
| Zusammenfassung | 1 |
| 1 Einleitung | 5 |
| 1.1 Kurzer Überblick zum auditorischen System der Säuger | 5 |
| 1.2 Reiztransduktion und Reizverstärkung in der Cochlea | 6 |
| 1.2.1 Der cochleäre Verstärker | 9 |
| 1.3 Otoakustische Emissionen | 10 |
| 1.4 Das olivo-cochleäre efferente System | 14 |
| 1.5 Zielsetzung der Arbeit | 18 |
| 2 Material und Methoden | 23 |
| 2.1 Versuche zum Einfluss von kontralateraler akustischer Stimulation auf SOAE und DPOAE beim Menschen | 23 |
| 2.1.1 Versuchsaufbau für OAE-Messungen am Menschen | 23 |
| 2.1.2 SOAE-Messungen beim Menschen: Durchführung und Analyse . . | 25 |
| 2.1.3 DPOAE-Messungen am Menschen: Durchführung und Analyse . . | 28 |
| 2.2 Versuche zum Einfluss von kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE bei der Wüstenrennmaus | 34 |
| 2.2.1 Versuchstiere und Narkose | 34 |
| 2.2.2 Versuchsaufbau für DPOAE-Messungen an der Wüstenrennmaus . | 34 |
| 2.2.3 Versuchsparadigma | 36 |
| 2.2.4 Kombination der CAS-Experimente mit Tieftonstimulation | 38 |
| 3 Ergebnisse | 39 |
| 3.1 Teilprojekt I: Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation auf spontane otoakustische Emissionen | 39 |
| 3.1.1 Messbedingungen und Charakterisierung der SOAE | 39 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 3.1.2 | Einfluss von kontralateralem Breitband-Rauschen auf SOAE | 41 |
| 3.1.3 | Einfluss von kontralateralem Schmalband-Rauschen auf SOAE . . . | 44 |
| 3.1.4 | Langzeiteffekte auf SOAE bei anhaltender kontralateraler Stimula- tion | 47 |
| 3.2 | Teilprojekt II: Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE beim Menschen | 48 |
| 3.2.1 | Schnelle CAS-Effekte innerhalb kontinuierlicher Zweittonstimulation | 49 |
| 3.2.2 | Vergleich der CAS-Effekte auf quadratische und kubische Verzer- rungsprodukte identischer Frequenz | 53 |
| 3.2.3 | Langzeiteffekte auf DPOAE bei anhaltender CAS | 53 |
| 3.2.4 | CAS-Effekte bei niedrigen Stimulationspegeln – DPOAE-Wachstums- funktionen | 56 |
| 3.3 | Teilprojekt III: Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE bei der Wüstenrennmaus | 61 |
| 3.3.1 | Veränderung der quadratischen und kubischen DPOAE durch kon- tralaterale akustische Stimulation | 61 |
| 3.3.2 | Einfluss des Primärtonpegels auf den CAS-Effekt | 64 |
| 3.3.3 | Frequenzspezifität der DPOAE-Beeinflussung – kontralaterale Sti- mulation mit Reintönen | 66 |
| 3.3.4 | Kombination von CAS und Tieftonstimulation | 68 |
| 4 | Diskussion | 77 |
| 4.1 | Methodische Betrachtungen | 77 |
| 4.2 | Efferente Modulation der SOAE | 81 |
| 4.3 | Efferente Modulation der DPOAE – Befunde am Menschen | 84 |
| 4.4 | Efferente Modulation der DPOAE – Befunde bei der Wüstenrennmaus . . . | 88 |
| 4.5 | Verschieben die olivo-cochleären Efferenzen den Arbeitspunkt des cochle- ären Verstärkers? | 92 |
| 4.6 | Frequenzspezifität der olivo-cochleären Modulation | 92 |
| 4.7 | Hinweise auf die mögliche Funktion der Efferenzen | 94 |
| 4.8 | Schlussfolgerung | 96 |
| | Literaturverzeichnis | 99 |
| | Danksagung | 111 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|---|
| $2f_1-f_2$ | kubisches Verzerrungsprodukt der Frequenz $2f_1-f_2$ |
| l_B | Pegel des tieffrequenten Bias-Tons bei Tieftonstimulation |
| l_1 | Pegel des Stimulustons f_1 |
| l_2 | Pegel des Stimulustons f_2 |
| f_2-f_1 | quadratisches Verzerrungsprodukt der Frequenz f_2-f_1 |
| f_B | Frequenz des tieffrequenten Bias-Tons |
| f_1 | Frequenz des tieffrequenten Stimulustons zur DPOAE-Evozierung |
| f_2 | Frequenz des höherfrequenten Stimulustons zur DPOAE-Evozierung |
| 2AFC | <i>two alternative forced choice</i> (engl.), psychophysisches Testverfahren |
| ACh | Acetylcholin, Neurotransmitter |
| BBN | <i>broadband noise</i> (engl.), Breitband-Rauschen |
| BF | beste Frequenz |
| BW | <i>bandwidth</i> (engl.), Bandbreite |
| CAS | <i>contralateral acoustic stimulation</i> (engl.), kontralaterale akustische Stimulation |
| CDT | <i>cubic distortion tone</i> (engl.), kubisches Verzerrungsprodukt |
| CN | <i>cochlear nucleus</i> (engl.), Nucleus cochlearis |
| COCB | <i>crossed</i> (engl.) OCB, gekreuztes olivo-cochleäres Bündel |
| dB SPL | dB <i>sound pressure level</i> (engl.), Schalldruckpegel in Dezibel re 20 μ Pa Referenzschallpegel |
| DP | <i>distortion product</i> (engl.), Distorsionsprodukt, Verzerrungsprodukt |
| DPOAE | <i>distortion product otoacoustic emission</i> (engl.), Distorsionsprodukt-(Verzerrungsprodukt-) otoakustische Emission |
| EMT | elektro-mechanische Transduktion |
| FFT | <i>fast Fourier transformation</i> (engl.), Algorithmus zur Berechnung eines Frequenzspektrums |
| GABA | γ -Aminobuttersäure, inhibitorischer Neurotransmitter |
| IHC | <i>inner hair cell</i> (engl.), innere Haarsinneszelle |
| LOC | laterale olivo-cochleäre Efferenzen |
| MER | <i>middle ear reflex</i> (engl.), Mittelohrreflex |
| MET | mechano-elektrische Transduktion |

| | | |
|--------------------|-------|--|
| MOC | | mediale olivo-cochleäre Efferenzen |
| MW | | arithmetischer Mittelwert |
| NBN | | <i>narrowband noise</i> (engl.), Schmalband-Rauschen |
| OCB | | olivo-cochleäres Bündel |
| OHC | | <i>outer hair cell</i> (engl.), äußere Haarsinneszelle |
| Q ₁₀ dB | | Maß für die Schärfe einer Abstimmkurve |
| QDT | | <i>quadratic distortion tone</i> (engl.), quadratisches Verzerrungsprodukt |
| SD | | <i>standard deviation</i> (engl.), mittlere Standardabweichung |
| SEM | | <i>standard error of the mean</i> (engl.), mittlerer Standardfehler |
| SFOAE | | Stimulus-Frequenz otoakustische Emission |
| SOAE | | <i>spontaneous otoacoustic emission</i> (engl.), spontane otoakustische Emission |
| STC | | <i>suppression tuning curve</i> (engl.), Suppressions-Abstimmkurve |
| TEOAE | | transitorisch evozierte otoakustische Emission |
| UOCB | | <i>uncrossed</i> (engl.) OCB, ungekreuztes olivo-cochleäres Bündel |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|------|---|----|
| 1.1 | Aufbau des Ohrs der Säugetiere | 7 |
| 1.2 | Schema zur Generierung von DPOAE | 13 |
| 1.3 | Schematische Darstellung des olivo-cochleären Systems | 15 |
| 2.1 | Skizze des Versuchsaufbaus zur OAE-Messung beim Menschen | 24 |
| 2.2 | Schema zum Versuchsparadigma der SOAE-Messungen | 27 |
| 2.3 | Schema zur Analyse der CAS-induzierten Effekte auf DPOAE beim Menschen | 30 |
| 2.4 | Skizze des Versuchsaufbaus zur DPOAE-Messung bei der Wüstenrennmaus | 35 |
| 2.5 | Schema der <i>moving window</i> -Analyse in den DPOAE-Messungen bei der Wüstenrennmaus. | 37 |
| 3.1 | Charakterisierung der SOAE | 40 |
| 3.2 | Veranschaulichung zum Einfluss von kontralateralem BBN auf SOAE . . . | 42 |
| 3.3 | Einfluss von kontralateralem Breitband-Rauschen auf SOAE, Effektstärke gemittelt | 43 |
| 3.4 | Veranschaulichung des Einflusses von kontralateralem NBN auf SOAE . . | 44 |
| 3.5 | Einfluss von kontralateralem NBN auf SOAE, Effektstärke gemittelt | 46 |
| 3.6 | Langzeitveränderungen der SOAE während kontinuierlicher kontralateraler Stimulation | 48 |
| 3.7 | Frequenzspektrums eines im Gehörgang bei Zweittonstimulation aufgenommenen Schallsignals | 49 |
| 3.8 | Veranschaulichung des Einflusses kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE beim Menschen | 50 |
| 3.9 | Einfluss von kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE beim Menschen, Effektstärke gemittelt | 51 |
| 3.10 | Vergleich der Effekte von CAS auf f_2-f_1 und $2f_1-f_2$ identischer Frequenz . | 54 |
| 3.11 | Langzeiteffekte kontinuierlicher akustischer Stimulation auf DPOAE | 55 |
| 3.12 | Einfluss kontralateraler Stimulation mit Breitband-Rauschen auf DPOAE-Wachstumsfunktionen beim Menschen | 57 |

| | |
|--|----|
| 3.13 Einfluss kontralateraler NBN-Stimulation unterschiedlicher Bandbreite auf DPOAE-Wachstumsfunktionen | 59 |
| 3.14 Einfluss kontralateraler NBN-Stimulation unterschiedlicher Zentrierung auf DPOAE-Wachstumsfunktionen | 60 |
| 3.15 Veranschaulichung des Einflusses kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE bei der Wüstenrennmaus | 62 |
| 3.16 Abhängigkeit der CAS-induzierten DPOAE-Veränderung vom Pegel des kontralateralen Rauschens bei der Wüstenrennmaus | 64 |
| 3.17 Verdeutlichung des Einflusses der Primärtonpegel auf die Richtung der CAS-induzierten Veränderung der DPOAE-Pegel | 65 |
| 3.18 Veränderungen der DPOAE-Wachstumsfunktionen bei der Wüstenrennmaus durch den Einfluss von CAS | 66 |
| 3.19 Frequenzspezifität des CAS-Effekts | 67 |
| 3.20 Interaktion der Einflüsse von Tieftonstimulation und CAS auf DPOAE . . . | 69 |
| 3.21 Simulation der DPOAE-Generierung | 70 |
| 3.22 Einfluss des Bias-Pegels auf die DPOAE-Modulation und Veränderungen durch CAS, Bsp. I | 72 |
| 3.23 Einfluss des Bias-Pegels auf die DPOAE-Modulation und Veränderungen durch CAS, Bsp. II | 73 |
| 3.24 Einfluss des CAS-Pegels auf die Bias-evozierte DPOAE-Modulation | 75 |

Zusammenfassung

Die Haarzellen des Innenohrs setzen durch Schallreize ausgelöste Schwingungen der Basilarmembran in elektrische Impulse um, die über Nerven an das Gehirn geleitet werden und dort nach komplexer neuronaler Verarbeitung die Hörwahrnehmung auslösen. Gleichzeitig erhalten die Haarzellen über absteigende Nervenverbindungen, die olivo-cochleären Neurone, auch Informationen vom Gehirn, durch die ihre Empfindlichkeit verändert werden kann. Über die Mechanismen dieser *efferenten* Beeinflussung der Reizverarbeitung im Innenohr ist noch relativ wenig bekannt und auch ihre biologische Funktion ist noch nicht geklärt. Diskutiert wird eine Rolle bei der Verbesserung des Signal-Hintergrundrausch-Verhältnisses und im Zusammenhang mit selektiver Aufmerksamkeit, durch die relevante Anteile der akustischen Umwelt gezielt „herausgehört“ werden können.

Ziel dieser Promotionsarbeit ist die Untersuchung der efferenten Beeinflussung der Vorgänge im Innenohr mithilfe der nicht-invasiven Messung von akustischen Beiprodukten der aktiven Reizverstärkung durch die äußeren Haarzellen, den otoakustischen Emissionen. Bei dieser Methode werden mit einem empfindlichen Mikrophon im Gehörgang Schallereignisse aufgenommen, die das Ohr aktiv selbst produziert. Diese verändern sich, wenn sich die Verstärkungseigenschaften der Haarzellen verändern. Die olivo-cochleären Efferenzen können experimentell durch Applikation von Rausch-Stimuli auf dem kontralateralen Ohr aktiviert werden und ihre Wirkung auf die Empfindlichkeit des Innenohrs anhand der Veränderungen der otoakustischen Emissionen auf dem anderen, ipsilateralen Ohr gemessen werden.

In Messungen unterschiedlicher Typen von otoakustischen Emissionen am Menschen und an der Mongolischen Wüstenrennmaus konnten deutliche Veränderungen der otoakustischen Emissionen bei gleichzeitiger Beschallung des kontralateralen Ohrs gezeigt werden, die als Modulation der Haarzeleigenschaften und Beeinflussung der cochleären Verstärkung durch Aktivierung der absteigenden Nervenbahnen interpretiert werden können: Spontane otoakustische Emissionen (SOAE), die ohne jegliche akustische Stimulation vom Innenohr generiert werden, zeigten unter kontralateraler akustischer Stimulation eine signifikante Verminderung ihres Pegels um 2-7 dB und eine kleine, aber signifikante und zeitlich sehr exakt an den kontralateralen Stimulus gekoppelte Erhöhung ihrer Frequenz um 4-7 Hz (Mittelwerte). Die Pegelverminderung deutet auf eine Dämpfung der cochleären

Verstärkungsmechanismen und die Frequenzerhöhung auf eine Erhöhung der Steifigkeit der äußeren Haarzellen und hierdurch veränderte Resonanzeigenschaften nach Aktivierung der efferenten Neurone hin. Distorsionsprodukt-otoakustische Emissionen (DPOAE), die bei Stimulation mit zwei Reintönen (f_1 und f_2) in Folge der nichtlinearen Verstärkung durch die äußeren Haarzellen entstehen, waren durch kontralaterale akustische Stimulation ebenfalls klar in ihrem Pegel und auch in ihrer Phase beeinflusst. Die Effekte, sowohl auf SOAE als auch auf DPOAE, waren abhängig vom Pegel des kontralateralen Stimulus und traten z. T. bereits bei niedrigen kontralateralen Stimuluspegeln von 20–40 dB SPL und damit deutlich unter der Schwelle des Mittelohrreflexes auf. Durch ihren Zeitverlauf konnten die Effekte den in der Literatur beschriebenen efferenten Vorgängen zugeschrieben werden. Bei anhaltender akustischer Stimulation traten Adaptationsphänomene auf. Weiterhin zeigte sich in Experimenten mit kontralateral appliziertem Schmalbandrauschen und Reintönen, dass die efferente Modulation selektiv auf bestimmte Bereiche des tonotop organisierten Innenohrs zielt, also frequenzspezifisch agiert, wobei Reintöne mit Frequenzen, die etwas tiefer als die Stimulationsfrequenz lagen, die größten Effekte erzielten. Dies steht in guter Übereinstimmung zu anatomischen Daten.

Besonders interessant an den DPOAE-Messungen war, dass sowohl in den Messungen am Menschen als auch an der Wüstenrennmaus das quadratische Distorsionsprodukt der Frequenz f_2-f_1 wesentlich empfindlicher reagierte als das kubische Distorsionsprodukt der Frequenz $2f_1-f_2$ und in einzelnen Fällen f_2-f_1 -Pegelveränderungen (Erhöhungen oder Verminderungen) von bis zu 10 dB zu beobachten waren (Mittelwerte um 5 dB). Bisher gibt es kaum Daten zu Veränderungen der f_2-f_1 -DPOAE durch efferente Mechanismen, und sowohl am Menschen als auch an der Wüstenrennmaus wurden die Einflüsse efferenter Aktivierung auf die quadratische f_2-f_1 -DPOAE in der vorliegenden Arbeit erstmals untersucht. Die beiden DPOAE-Typen sind durch unterschiedliche Parameter der dem Verstärkungsprozess zu Grunde liegenden Transferfunktion beeinflusst, und die experimentell nachgewiesenen Unterschiede deuten darauf hin, dass die Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen ihre dämpfende Wirkung auf die Schallverarbeitung im Innenohr durch eine Verschiebung des Arbeitspunktes der Transfercharakteristik des cochleären Verstärkers entfaltet.

Diese Hypothese wurde an der Wüstenrennmaus durch einen ergänzenden methodischen Ansatz unterstützt, bei dem zusätzlich zur Evozierung und Messung von DPOAE mit und ohne gleichzeitiger kontralateraler Aktivierung der Efferenzen ein sehr tieffrequenter „Bias“-Ton mit hohem Pegel appliziert wurde, der das Corti-Organ und damit den Arbeitspunkt des cochleären Verstärkers periodisch auslenkte. Diese Tieftonstimulation hatte eine sehr starke, von der Phase des Bias-Tons abhängige Modulation des f_2-f_1 -Pegels zur Folge, während $2f_1-f_2$ kaum beeinflusst wurde. Das Muster der f_2-f_1 -Pegelmodulation änderte

bei zusätzlicher kontralateraler Schallapplikation deutlich seinen Charakter. Entsprechende Veränderungen in den Verzerrungsmustern konnten mithilfe eines einfachen Modells zur DPOAE-Generation, das auf der Beschreibung des Verstärkungsmechanismus durch eine Boltzman-Funktion basierte, simuliert werden.

Die Befunde der vorliegenden Arbeit zeigen, dass die Schallverstärkung im Innenohr durch efferente Mechanismen moduliert wird und dies anhand der nicht-invasiven Messung von otoakustischen Emissionen nachweisbar ist. Dabei deuten die Ergebnisse auf eine Verschiebung des Arbeitspunktes der Transfercharakteristik des cochleären Verstärkers als Mechanismus der olivo-cochleären Modulation der Reizverarbeitung im Innenohr hin.

1 Einleitung

„Das Hören ist der wichtigste Sinn des Menschen.“ Mit diesen eindrücklichen Worten begann der Frankfurter Neurophysiologe Prof. Dr. Rainer Klinke (1936–2008) viele seiner öffentlichen Vorträge und spielte damit auf die Bedeutung des Hörens bei der Entwicklung der Sprache an. Wenn auch eine solche Wertung umstritten ist, zeigt das Hörsystem des Menschen und allgemein der Säugetiere eine gegenüber anderen Sinnessystemen herausragende Komplexität und enorme Empfindlichkeit. Bereits ein Schalldruck von $20 \mu\text{P}$ kann vom Menschen wahrgenommen werden, wobei Bewegungen, die in der Größenordnung der Brownschen Molekularbewegung liegen, von den Sinneszellen des Innenohrs rezipiert werden. Diese hohe Empfindlichkeit wird durch die mikromechanischen Vorgänge im Innenohr erreicht, durch die eintreffende Schallsignale aktiv verstärkt werden. Die nachfolgende neuronale Verarbeitung der auditorischen Information entlang der Hörbahn des Gehirns führt dann zur Entstehung des Wahrnehmungseindrucks. Die Informationsverarbeitung ist dabei durch Rückkopplungsschleifen und komplexe, neuronale Modulationen charakterisiert, durch die auch kognitive Faktoren wie die Ausrichtung von Aufmerksamkeit zur Selektion verhaltensrelevanter Anteile der Umwelt ihren Einfluss nehmen.

Mit einem Aspekt der Hörverarbeitung, der Reizverstärkung im Innenohr und ihrer Modulation durch vom Gehirn ausgehende, *efferente* Nervenbahnen, beschäftigt sich die vorliegende Arbeit, wobei eine nicht-invasive Messtechnik zur Untersuchung der Innenohrfunktion in Experimenten am Menschen und einem Modelltier, der Mongolischen Wüstenrennmaus, genutzt wird.

1.1 Kurzer Überblick zum auditorischen System der Säuger

Der am Ohr auftreffende Schall wird über die trichterförmige Struktur des Außenohrs, das die Ohrmuschel (Pinna) und den äußeren Gehörgang (Meatus) umfasst, frequenzspezifisch verstärkt und versetzt das Trommelfell (Tympanum) in Schwingungen. Diese Schwingungen werden durch die Anordnung der am Trommelfell ansetzenden Gehörknöchelchen

Hammer (Maleus), Amboss (Incus) und Steigbügel (Stapes) weiter verstärkt und auf das ovale Fenster übertragen, welches den Übergang zum flüssigkeitsgefüllten Innenohr bildet (siehe Abb. 1.1 A). Die Verstärkung im Mittelohr ist essenziell, um eine Impedanzanpassung zwischen dem luftgefüllten Mittel- und dem flüssigkeitsgefüllten Innenohr zu erreichen. Die Übertragungseigenschaften des Mittelohrs können durch Kontraktion der an Maleus und Stapes ansetzenden Mittelohrmuskeln *M. tensor tympani* und *M. stapedius* verändert werden (Borg und Counter, 1989). Im Innenohr befindet sich die Hörschnecke (Cochlea), die das cortische Organ mit den Sinneszellen enthält. Struktur und Funktion des cortischen Organs sind unter 1.2 genauer ausgeführt. Die Schallreize werden von den Sinneszellen des cortischen Organs in elektrische Potenziale transduziert und über die nachgeschalteten afferenten Nervenfasern als Aktionspotenziale kodiert an das Gehirn geleitet. Die Schallinformation wird dabei entlang der aufsteigenden Hörbahn verarbeitet, wobei ausgehend vom Hörnerv die ersten Stationen der Nucleus cochlearis (CN) und der obere Olivenkomplex im Stammhirn sind, von wo aus die Fasern als Lemniscus lateralis zum Colliculus inferior im Mittelhirn ziehen und dann weiter über das Corpus geniculatum mediale im Thalamus zum primären auditorischen Kortex.

1.2 Reiztransduktion und Reizverstärkung in der Cochlea

Die Cochlea ist eine äußerlich knöcherner, schneckenförmig aufgewundene Struktur im Felsenbein. Sie beinhaltet drei flüssigkeitsgefüllte membranöse Hohlräume, die Scala vestibuli, Scala media und Scala tympani, die sich um das innere knöcherner Gerüst des Modiolus winden. Die Scala vestibuli, die am ovalen Fenster beginnt, geht am apikalen Ende über das Helicotrema in die Scala tympani über, welche am runden Fenster endet. Beide sind mit Perilymphe gefüllt, die in ihrer Ionenzusammensetzung anderen Extrazellulärflüssigkeiten ähnelt. Die dazwischen liegende Scala media, die durch die Reissnersche Membran von der Scala vestibuli und auf der anderen Seite durch die Basilarmembran von der Scala tympani getrennt ist, enthält Endolymphe, die eine sehr hohe Konzentration an Kalium hat. Auf der Basilarmembran befindet sich das cortische Organ als eigentliche rezeptive Struktur mit den Haarsinneszellen (siehe Abb. 1.1 B und C). Das cortische Organ enthält eine Reihe innerer (IHC) und drei bis fünf Reihen äußerer Haarsinneszellen (OHC), die eingebettet und umgeben sind von verschiedenen Stützzellen (Deiterzellen, Hensen-Zellen) und durch den von Pfeiler-Zellen gebildeten cortischen Tunnel voneinander abgegrenzt werden. Sie werden überdeckt von der Tektorialmembran, in die die Stereocilien der äußeren Haarsinneszellen eingebettet sind (siehe Abb. 1.1 C). Die Tektorialmembran ist keine Membran im biologischen Sinn, sondern besteht hauptsächlich aus Kollagen.

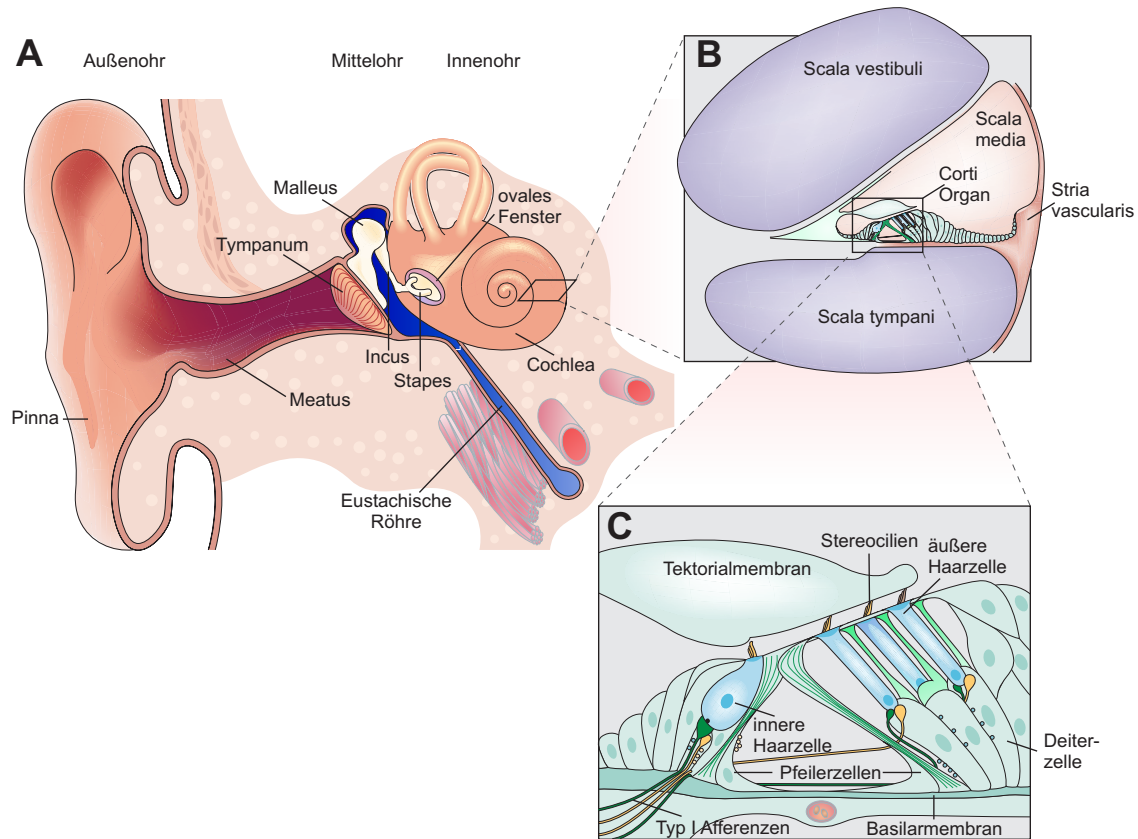


Abbildung 1.1: Schematischer Aufbau des Ohrs der Säugetiere. **A:** Übersicht zum Aufbau am Beispiel des menschlichen Ohrs mit Außen-, Mittel- und Innenohr. **B:** Querschnitt durch eine Windung der Cochlea mit den drei flüssigkeitsgefüllten Kompartimenten Scala vestibuli, Scala media und Scala tympani. In der der Scala media befindet sich das cortische Organ mit den Rezeptorzellen. **C:** Detailansicht des auf der Basilarmembran aufsitzenden cortischen Organs mit drei Reihen äußerer Haarzellen (OHC), einer Reihe innerer Haarzellen (IHC) und verschiedenen Stützzellen. Die Haarzellen werden von der Tektorialmembran überdeckt, in die die Stereocilien der äußeren Haarzellen eingebettet sind. Verändert nach Brown et al. (2008)

Die vom Stapes auf das ovale Fenster übertragene Schwingung des Schallsignals induziert in der Cochlea die Ausbildung einer sogenannten Wanderwelle: Der Druckveränderung folgend wird die Basilarmembran ausgelenkt, wobei die Amplitude der Auslenkung von der Basis zum Apex hin zunächst zunimmt und dann abrupt abfällt. Die Umhüllende der Wanderwelle hat ihr Maximum frequenzabhängig an einer bestimmten Stelle auf der Basilarmembran, was in der von der Basis zum Apex hin zunehmenden Masse und abnehmenden Steifigkeit der Basilarmembran und damit in den sich ändernden Resonanzeigenschaften begründet ist. Hohe Frequenzen bewirken ein Maximum nahe der Basis, tiefe Frequenzen führen zu einer maximalen Auslenkung im apikalen Bereich. Die einzelnen Frequenzkomponenten eines Klangs werden so spektral aufgetrennt und an verschiedenen Stellen der Basilarmembran abgebildet, was als Tonotopie bezeichnet wird. Van Békésy (1960) beobachtete dieses Phänomen in toten Organismen und begründete so die sogenannte Frequenz-Ortstheorie. Später zeigte sich, dass in lebenden Organismen die Amplitude der Basilarmembranauslenkung wesentlich größer ist als im toten Gewebe, was in einer aktiven Verstärkung durch die äußeren Haarsinneszellen begründet ist, dem sogenannten *cochleären Verstärker* (siehe 1.2.1).

Da die Drehpunkte von Basilarmembran und Tektorialmembran unterschiedlich sind, tritt beim Schwingen eine Scherung auf, die zum Abknicken der Stereocilien der Haarsinneszellen führt. In den äußeren Haarsinneszellen findet die Auslenkung direkt statt, da deren Stereocilien in die Tektorialmembran eingebettet sind; in den inneren Haarsinneszellen geschieht dies indirekt durch den entstehenden Flüssigkeitsstrom im Subtektorialraum. Dieser wird auch dadurch verstärkt, dass Basilar- und Tektorialmembran in ihrer Phase um 90° verschoben zueinander schwingen (Neuweiler, 2003). Die Stereocilien der Haarsinneszellen sind untereinander durch stabilisierende Cross-Links und durch die für die Reiztransduktion essentiellen Tip-Links verbunden. Die Tip-Links sind helikal aufgewundene Proteinfäden mit einem Durchmesser von 8-10 nm, die von der Spitze eines Stereociliums zum nächst höheren Stereocilium ziehen. Sie sind gekoppelt an mechano-sensitive Transduktionskanäle (unspezifische Kationenkanäle), die in die Membran der Haarzelle eingelagert sind. Bei Auslenkung der Stereocilien in Richtung des größten Stereociliums entsteht eine Spannung in den Tip-Links, und die Öffnungswahrscheinlichkeit der Transduktionskanäle erhöht sich. Zwischen der die Stereocilien umgebenden Kaliumionen-reichen Endolymph und der Intrazellularflüssigkeit besteht ein hoher elektrischer (120–160 mV Potenzialdifferenz) und osmotischer Gradient, der durch aktive Kalium-Ausschüttung aus der Stria vascularis in die Endolymph aufgebaut wird. Die Öffnung der Transduktionskanäle bewirkt daher einen schnellen Kalium-Einstrom in die Zelle und damit eine Depolarisation. Abknicken der Stereocilien in die andere Richtung und damit Entspannung der Tip-Links führt zu einer Senkung der Öffnungswahrscheinlichkeit der Transduktionskanäle und dadurch zur Re- bzw. Hyperpolarisation. In den Haarsinneszellen kommt es so zu einer der Schall-

frequenz folgenden Potentialänderung, was als mechano-elektrische Transduktion (MET) bezeichnet wird (Ashmore, 2002).

Die Depolarisation der Haarsinneszelle bewirkt an den Synapsen der Basis eine überspannungssensitive Ca^{2+} -Kanäle vermittelte Glutamat-Ausschüttung, die in den nachgeschalteten afferenten Nervenzellen zur Ausbildung von Aktionspotentialen führt. Ungefähr 95% der afferenten Nerven (Typ I Afferenzen) innervieren die inneren Haarzellen, hier findet somit die hauptsächliche Generierung des neuronalen Signals statt. Da jedes Neuron des Spiralganglions eine einzelne Haarzelle bestimmter Resonanzfrequenz innerviert, haben die Neurone des Hörnervs jeweils ihre spezifische charakteristische Frequenz, auf die sie am sensitivsten reagieren. Die Tonotopie der Basilarmembran bleibt so in der weiteren Verarbeitung erhalten und bildet ein grundsätzliches Prinzip der auditorischen Signalverarbeitung.

1.2.1 Der cochleäre Verstärker

Die äußeren Haarzellen, die nur sehr schwach afferent innerviert sind (Typ II Afferenzen), haben ihre Hauptfunktion in einem anderen Prozess: Sie zeigen als Reaktion auf die Potentialschwankungen, ausgelöst durch die Auslenkung ihrer Stereocilien, eine Längenveränderung. Bei Depolarisation kommt es zur Kontraktion, bei Hyperpolarisation zur Elongation der Zelle (Brownell et al., 1985). Diese sogenannte *Elektromotilität* hat ihren molekularen Ursprung in dicht in der Plasmamembran der OHC eingelagerten Prestin-Motormolekülen. Prestin, ein 80 kDa großes Protein, das zu einer Anionen-Transporter-Familie gehört, reagiert auf Spannungsänderung mit einer Konformationsänderung, und durch Kopplung an das Cytoskelett der Zelle kommt es zur Längenänderung der gesamten Zelle (Zheng et al., 2000; Oliver et al., 2001; Dallos et al., 2006). Die äußeren Haarzellen führen somit neben der auch in den IHC ablaufenden MET eine elektro-mechanische Transduktion (EMT) durch und vereinen so Rezeptor- und Effektoreigenschaften.

Die bis zu einer Frequenz von mindestens 50 kHz (Frank et al., 1999) direkt folgende, gerade im Vergleich zu anderen intrazellulären Bewegungen wie beispielsweise der Aktin-Myosin-Interaktion sehr schnelle Motilität der OHC, bewirkt eine Verstärkung der Basilarmembranschwingung. Durch dieses Einführen von Energie in das System wird die Amplitude der Wanderwelle aktiv angehoben und die Wanderwelle in ihrer Form verschärft (Robles und Ruggero, 2001). Neuere experimentelle Untersuchungen weisen zudem darauf hin, dass durch die Eigenbewegung der OHC der Spalt zwischen Tektorial- und Kutikularlamina asymmetrisch verengt und geweitet wird, was einem Pumpmechanismus entsprechend die Flüssigkeitsbewegung, die letztlich den mechanischen Reiz zur Stereocilienauslenkung der IHC darstellt, zusätzlich verstärken könnte (Nowotny und Gummer, 2006).

Die Elektromotilität der äußeren Haarsinneszellen stellt die Hauptkomponente des sogenannten *cochleären Verstärkers* der Säuger dar (Robles und Ruggero, 2001; Ashmore, 2008). Eine alternative Hypothese zur Signalverstärkung in der Cochlea geht von einer aktiven, Aktin-basierten Stereocilienbewegung aus (Fettiplace, 2006). Ein solcher Verstärkungsmechanismus über Stereocilienbewegung wird vor allem für Nicht-Säuger propagiert, aber auch bei Säugern ist eine mögliche Beteiligung des Stereocilienbündels im Verstärkungsprozess denkbar. Auch eine Beteiligung weiterer Strukturen (Tektorialmembran, Deiterzellen) im Verstärkungsprozess wird diskutiert.

Der als cochleärer Verstärker zusammengefasste Mechanismus der aktiven Signalverstärkung in der Cochlea hat hochgradig nichtlineare Eigenschaften (Robles und Ruggero, 2001), d. h. für leise Stimuli ist die Verstärkung groß und nimmt für sehr laute Stimuli ab. Leise Schallstimuli werden dabei um bis zu 60 dB verstärkt; bei Ausfall der OHC, z. B. nach Schalltraumata kann es dadurch zu einem erheblichen Hörverlust kommen, der durch eine deutlich erhöhte Hörschwelle gekennzeichnet ist. Begleitet wird der Hörverlust häufig durch das sogenannte *Recruitment*-Phänomen, das einen Hörverlust ausschließlich für niedrige Schallpegel, jedoch kaum Einschränkungen und ein erhöhtes Lautheitsempfinden für hohe Schallpegel, für die eine intakte Funktion der OHC keine Relevanz hat, beschreibt (Janssen, 2005).

Das durch den cochleären Verstärker amplifizierte Signal löst, wie oben beschrieben, an den IHC eine Transmitter-Ausschüttung und in den nachgeschalteten afferenten Neuronen die Generierung von Aktionspotenzialen aus, die über den Nervus stato-acusticus zum Gehirn geleitet werden. Auf die neuronale Verarbeitung im Gehirn soll hier nicht näher eingegangen werden, wichtig für diese Arbeit ist jedoch, dass das cortische Organ nicht nur afferent, sondern auch efferent innerviert ist und so Rückkopplung vom zentralen Nervensystem erhält. Dieses efferente System wird unter 1.4 näher erläutert.

1.3 Otoakustische Emissionen

Als Nebenprodukt der aktiven Verstärkungsprozesse im Innenohr kommt es zum Phänomen der otoakustischen Emissionen (OAE). Darunter versteht man Schallenergie, die von der Cochlea produziert wird und im äußeren Ohrkanal mit einem empfindlichen Mikrofon messbar ist (zur Übersicht siehe Probst et al., 1991). Man unterscheidet spontan auftretende otoakustische Emissionen (spontane OAE, SOAE) und evozierte otoakustische Emissionen. Evozierte OAE umfassen solche, die durch einen Klickreiz (transitorisch evozierte OAE, TEOAE), einen Reinton-Stimulus (Stimulus-Frequenz OAE, SFOAE) oder durch Zweittonreizung (Distorsionsprodukt OAE, DPOAE) hervorgerufen werden. Die Erstbe-

schreibung otoakustischer Emissionen als Schallaussendungen nach Stimulation mit kurzen Klicksignalen geht auf Kemp (1978) zurück. Mittlerweile sind OAE an vielen verschiedenen Säugetieren, Reptilien, Amphibien, Vögeln und sogar Insekten nachgewiesen (Kössl, 1992; Faulstich et al., 1996; Taschenberger et al., 1995; Dijk und Manley, 2001; Kössl et al., 2008).

Die Annahme, dass otoakustische Emissionen bei Säugern ein Epiphänomen der aktiven Signalverstärkung durch den cochleären Verstärker darstellen und ihren Ursprung in der intakten Funktion der äußeren Haarsinneszellen haben, gilt aufgrund diverser Befunde als gesichert. Lärmbelastung, Hypoxie und ototoxische Medikamente, die den äußeren Haarsinneszellen massiv schaden, reduzieren die Schallemissionen des Innenohrs (Probst et al., 1991; Kemp, 2002). OAE werden daher mittlerweile auch in der audiologischen Diagnostik und zur Früherkennung von Innenohrschäden bei Säuglingen eingesetzt (Lonsbury-Martin et al., 1991; Harrison et al., 2000; Janssen et al., 2003; Gehr et al., 2004). Otoakustische Emissionen ermöglichen auch bei Tieren eine gute, nicht-invasive und schnelle Untersuchung der Innenohrfunktion und stellen somit eine Alternative beziehungsweise Ergänzung zu aufwändigeren neurophysiologischen Experimenten dar, um z. B. die Veränderungen der Cochlea-Funktion durch mechanische und pharmakologische Manipulationen zu detektieren (Mills und Rubel, 1994; Cazals, 2000; Kössl und Vater, 2000). Im Folgenden wird näher auf die in dieser Arbeit gemessenen OAE-Arten eingegangen.

Spontane otoakustische Emissionen (SOAE) treten ohne jegliche äußere akustische Stimulation als tonale Schallsignale auf. SOAE sind bei ca. 30 % der menschlichen Bevölkerung (Probst et al., 1991) mit einem empfindlichen Mikrofon im Gehörgang messbar, werden jedoch von der Person selbst nicht wahrgenommen. Anekdotisch wird von Einzelfällen berichtet, bei denen die SOAE solch hohe Pegel aufwiesen, dass sie mit bloßem Ohr von außen hörbar waren. Bis heute ist der Entstehungsmechanismus der SOAE im Innenohr noch nicht abschließend geklärt, jedoch geht man davon aus, dass ihr Ursprung in einer spontanen Motilität der äußeren Haarzellen liegt. Ein Auftreten solcher spontaner Eigenbewegungen der OHC ist anzunehmen, da ihr Membranpotenzial aufgrund der Öffnungswahrscheinlichkeiten der Ionenkanäle fluktuiert und durch die elektromotilen Eigenschaften der OHC in mechanische Energie umgesetzt wird. Unter bestimmten Umständen, wenn an einzelnen Stellen der Basilarmembran cochleäre Irregularitäten wie beispielsweise Deformationen der Tektorialmembran oder eine abweichende Anzahl an Haarzellen vorliegen, könnten einzelne spontane Haarzellbewegungen durch Rückkopplungsschleifen zu stabilen Oszillationen führen, die sich dann als Schwingung in der Cochlea ausbreiten und über das Mittelohr retrograd nach außen gelangen würden. Voraussetzung für die Entstehung von SOAE ist, wie auch für die anderen OAE-Arten, ein intaktes OHC-System.

Der zweite in dieser Arbeit gemessene Typus von otoakustischen Emissionen sind Distorsionsprodukt-otoakustischen Emissionen (DPOAE). Diese auch als Verzerrungsprodukt-otoakustische Emissionen bezeichneten OAE treten bei akustischer Anregung mit zwei Reintönen unterschiedlicher Frequenz f_1 und f_2 , den sogenannten Primärtönen, auf. Sie entstehen aufgrund der hochgradig nichtlinearen Arbeitsweise des cochleären Verstärkers. Die nichtlinearen Eigenschaften der Haarzellen zeigen sich in der Charakteristik der mechano-elektrischen Transduktion (MET), deren Transferfunktion einen sigmoiden Verlauf zeigt (Kros et al., 1992), der mathematisch mithilfe einer Boltzmann-Funktion beschrieben werden kann. Die Signal-Verstärkung in den OHC beruht neben der MET auf der elektro-mechanischen Transduktion (EMT), vereinfacht wird in Modellen aber meist eine einzige, die MET als dominierenden Vorgang beschreibende, sigmoide Transferfunktion angenommen. Wenn ein Sinussignal eine solche nichtlineare Verstärkung durchläuft, kommt es zu einer Signalverzerrung und im Frequenzspektrum des verstärkten Ausgangssignals sind Frequenzanteile enthalten, die im Eingangssignal nicht vorhanden sind. Für einen einfachen Sinuston sind diese in Vielfachen ($n \times f$) der Ursprungsfrequenz (f) auftretenden Verzerrungsfrequenzen die sogenannten Harmonischen. Bei gleichzeitiger nichtlinearer Verstärkung zweier Reintöne f_1 und f_2 mit unterschiedlichen Frequenzen ($f_1 < f_2$) kommt es zu weiteren Distorsionsprodukten (DP) bestimmter, mit den Primärtonfrequenzen korrelierter Frequenzen, z. B. bei den Frequenzen $2f_1 - f_2$, $2f_2 - f_1$, $3f_1 - 2f_2$, $f_2 - f_1$. Man unterscheidet kubische (engl. *cubic distortion tone*, CDT) und quadratische (engl. *quadratic distortion tone*, QDT) Verzerrungen, die von unterschiedlichen Parametern der zu Grunde liegenden Verstärkungsfunktion beeinflusst sind: Kubische Verzerrungen werden durch asymmetrische (ungerade) Komponenten der Transferfunktion generiert und verändern sich besonders bei Veränderung der *Steigung* der Transferfunktion, quadratische Verzerrungen werden dagegen durch symmetrische (gerade) Komponenten der Transferfunktion generiert und sind sensibel für Verschiebungen des *Arbeitspunktes* der Transferfunktion (Frank und Kössl, 1996; Lukashkin und Russell, 1999).

Wie in allen nichtlinearen Verstärkungssystemen entstehen in der Cochlea bei Zweitonerzeugung im Überlappungsbereich der beiden Wanderwellen Verzerrungsprodukte durch die von den OHC vermittelte nichtlineare Verstärkung der zwei Eingangssignale. Diese cochleären Verzerrungen breiten sich in der Cochlea aus, werden retrograd über das Mittelohr nach außen übertragen und sind als otoakustische Emission am Trommelfell messbar. Abb. 1.2 stellt die DPOAE-Generierung im Innenohr schematisch dar. Besonders stark ausgeprägt ist meist das Verzerrungsprodukt der Frequenz $2f_1 - f_2$. Versuche, bei denen die $2f_1 - f_2$ -DPOAE mithilfe eines dritten Tons supprimiert wurde, haben gezeigt, dass der Entstehungsort des Verzerrungsproduktes in der Nähe des Abbildungsortes von f_2 liegt (Brown und Kemp, 1984). Ein Teil der hier entstehenden Schwingungsenergie wird direkt vom Erzeugungsort aus über das Mittelohr als OAE in den äußeren Gehörgang abgege-

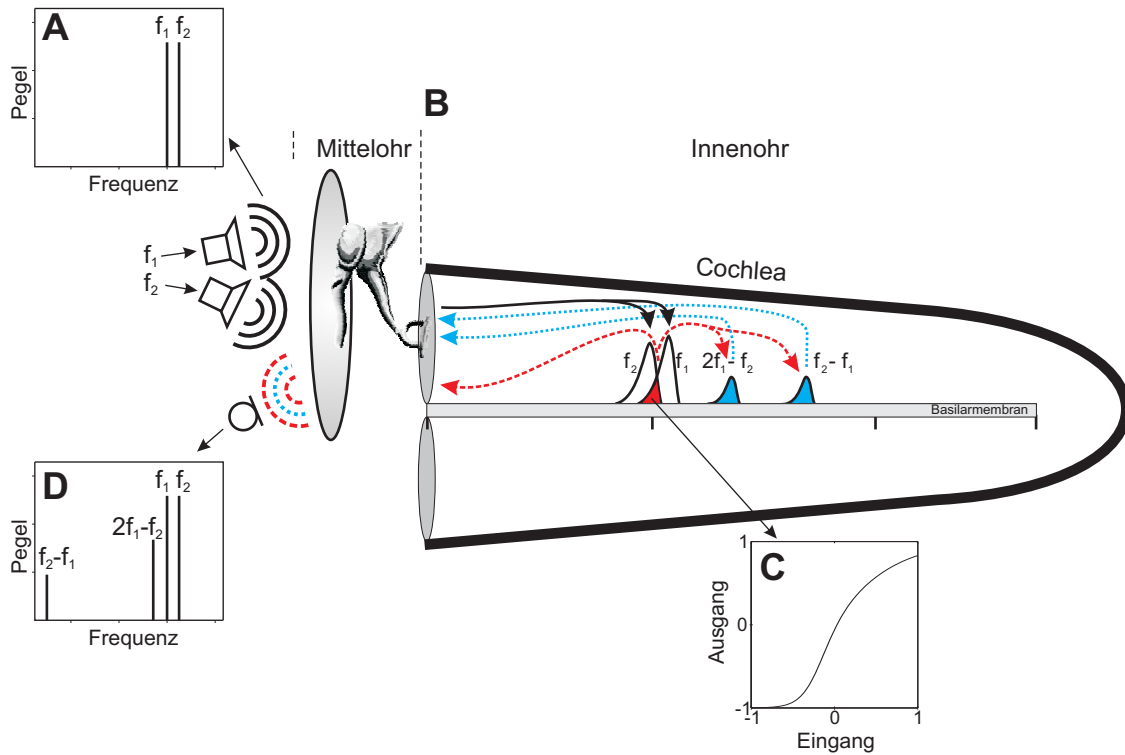


Abbildung 1.2: Schema zur Generierung von Distorsionsprodukt-otoakustischen Emissionen (DPOAE) in der Cochlea. Bei akustischer Stimulation mit zwei Reintönen f_1 und f_2 (A) bilden sich in der Cochlea Wanderwellen an ihren charakteristischen Orten aus (B). Im Überlappungsbereich der beiden Wanderwellen (rot) kommt es aufgrund nichtlinearer Verstärkungsprozesse (schematische OHC-Transferfunktion in C) zur Generierung von Distorsionsprodukten definierter Frequenzen (hier eingezeichnet $2f_1 - f_2$ und $f_2 - f_1$). Diese breiten sich als Schallsignale in der Cochlea aus (rot gestrichelt) und werden retrograd über das Mittelohr nach außen übertragen, wo sie mit einem empfindlichen Mikrofon als otoakustische Emission messbar sind (D). Ein postulierter zweiter DPOAE-Generatorort liegt am Abbildungsort der Verzerrungsfrequenz (blau), wo als verstärkte Reflektion zusätzliche Schallenergie produziert wird, die ebenfalls nach außen geleitet wird (blau, gepunktet) und zur messbaren DPOAE beiträgt.

ben; gleichzeitig bildet sich auf der Basilarmembran eine eigene kleine Wanderwelle am Abbildungsort der Verzerrungs-Frequenz aus, die dort ähnlich einer SFOAE eine weitere Emission induzieren kann, also einen zweiten OAE-Generator darstellt (Knight und Kemp, 2000, 2001) und außerdem dazu führt, dass cochleäre Verzerrungsprodukte wahrnehmbar sind.

Da die Generierung der DPOAE an eine aktive Verstärkung durch die OHC gebunden ist, kann man das Auftreten von DPOAE als Indikator für ein intaktes, aktives OHC-System ansehen. Sie stellen daher eine effiziente, nicht-invasive Methode zur frequenzspezifischen Untersuchung der Innenohrfunktion dar.

1.4 Das olivo-cochleäre efferente System

Die Hörbahn der Säuger ist auf allen Ebenen durch Rückkopplungsschleifen und efferente Nervenverbindungen gekennzeichnet, die man als absteigende Hörbahn zusammenfasst (Pickles, 1988). Diese absteigende Hörbahn zieht dabei bis in das Sinnesorgan, wo die Haarzellen der Cochlea neben der afferenten Innervation durch die Typ I- und Typ II-Afferenzen des Spiralganglions eine massive *efferente* Innervation aufweisen (erstmalig beschrieben von Rasmussen, 1946; zur Übersicht siehe Guinan, 1996 und Russell und Luskashkin, 2008). Die Zellkörper der die Cochlea innervierenden efferenten Neurone liegen in der Nähe des oberen Olivenkomplexes im Stammhirn, weshalb man sie auch als *olivo-cochleäre* Efferenzen bezeichnet. Von dort aus ziehen die Nervenfasern als olivo-cochleäres Bündel (OCB) in die Cochlea, wobei ein Teil als gekreuztes (engl. *crossed*) olivo-cochleäres Bündel (COCB) die Mittellinie des Gehirns in Höhe des vierten Ventrikels kreuzt und in die gegenüberliegende, *kontralaterale* Cochlea zieht, ein anderer Teil als ungekreuztes (engl. *uncrossed*) olivo-cochleäres Bündel (UOCB) in die auf der gleichen Seite gelegene, *ipsilaterale* Cochlea projiziert (siehe Abb. 1.3 A).

Anatomisch und funktionell werden die olivo-cochleären Efferenzen in zwei Klassen unterteilt: Die medialen olivo-cochleären (MOC) Efferenzen haben ihren Ursprung im Bereich der medialen oberen Olive und sind durch dicke, myelinisierte Axone gekennzeichnet, die in der Cochlea fast ausschließlich Synapsen mit den äußeren Haarzellen bilden (siehe Abb. 1.3 B). Die Projektion findet dabei zu etwa zwei Dritteln von den periolivären Kernen zur kontralateralen Cochlea statt, ein Drittel projiziert auf die ipsilaterale Seite (Warr, 1992). Die lateralen olivo-cochleären (LOC) Efferenzen entspringen nahe der lateralen oberen Olive, haben dünne, nicht-myelinisierte Axone und bilden in der Cochlea überwiegend axo-dendritische *en passant*-Synapsen mit den von den IHC abgehenden

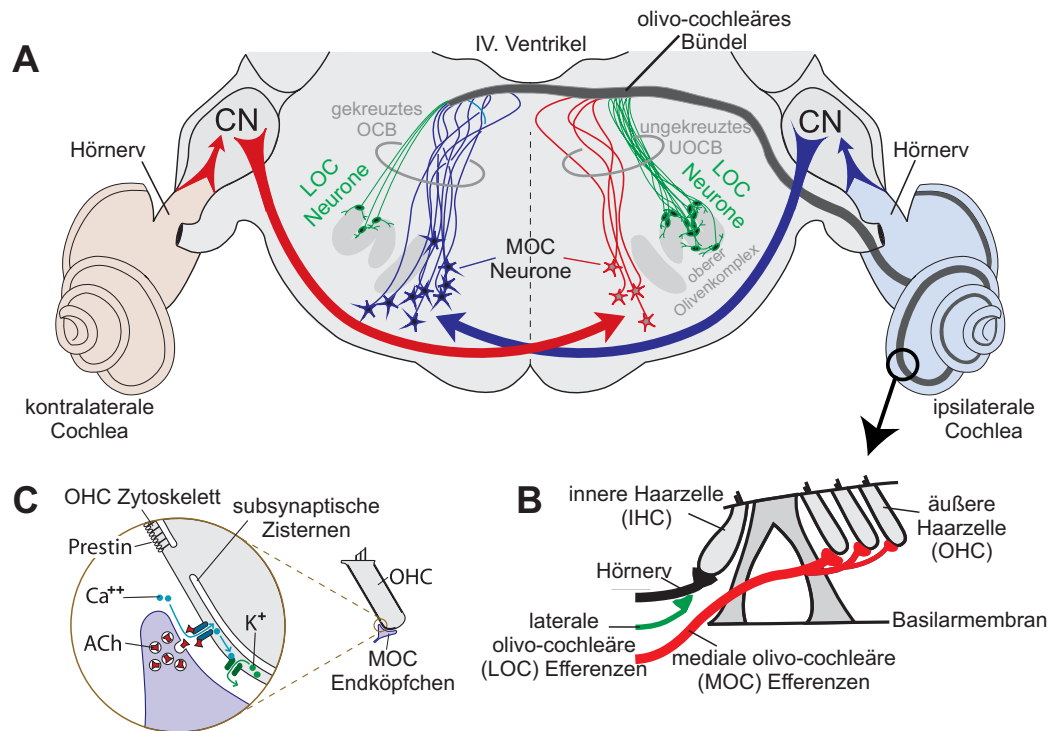


Abbildung 1.3: Schematische Darstellung des olivo-cochleären Systems der Säuger. **A:** Querschnitt durch das Stammhirn. Dargestellt sind die Neurone des medialen (MOC, rot und blau) und lateralen (LOC, grün) efferenten Systems im oberen Olivenkomplex und ihre Projektionen in die Cochlea (nur eine Seite gezeigt). Der kontralaterale olivo-cochleäre akustische Reflex zum rechten Ohr basiert auf den rot gezeichneten Projektionen über den linken Nucleus cochlearis (CN), die rechten MOC-Neurone und das ungekreuzte olivo-cochleäre Bündel (UOCB). **B:** Innervation der äußeren Haarzellen durch MOC-Efferenzen und Innervation der Typ I Afferenzen der inneren Haarzellen durch LOC-Efferenzen. **C:** Schematische Darstellung der Vorgänge an der Synapse zwischen MOC-Neuron und äußerer Haarzelle (OHC). Verändert nach Guinan (2006)

Typ I-Afferenzen des Spiralganglions (siehe Abb. 1.3 B). Die LOC-Fasern ziehen dabei zu ca. 80 % in die ipsilaterale Cochlea (Geisler, 1998).

Der hauptsächliche Transmitter des efferenten Systems ist Acetylcholin (ACh). Des Weiteren ist GABA (γ -Amino-Buttersäure) als inhibitorischer Transmitter an den MOC-Synapsen am basalen Pol der OHC nachgewiesen. Zusätzliche GABAerge Efferenzen werden als eine Subpopulation der LOC angesehen. Daneben findet man in LOC-Neuronen Neuropeptide (Enkephaline und Dynorphine), denen aber eher eine neuromodulatorische Funktion zugesprochen wird, und in geringem Maß Dopamin, das ebenfalls Transmitterfunktion haben könnte (Eybalin, 1993; Geisler, 1998).

Da im Zusammenhang dieser Arbeit die *medialen* olivo-cochleären Efferenzen vorrangige Bedeutung haben, wird im Weiteren nur auf diese eingegangen. Der MOC-Transmitter Acetylcholin bindet in den Synapsen der OHC an $ACh\alpha 9/\alpha 10$ -Rezeptoren (Ashmore, 2002). Die Aktivierung dieses ionotropen Rezeptors hat einen schnellen und einen langsamen Effekt (Sridhar et al., 1997; Cooper und Guinan, 2003): In der schnellen Reaktion (50–100 ms) kommt es zu einem Calcium-Einstrom in die Zelle, wodurch wiederum Ca^{2+} -gekoppelte K^+ -Kanäle (SK2-Kanäle) geöffnet werden und es zu einem Kalium-Ausstrom aus der Zelle und damit zu einer Hyperpolarisation kommt (Oliver et al., 2000, schematisch dargestellt in Abb. 1.3 C). ACh hat an OHC somit einen *inhibitorischen* Effekt. Allerdings sind auch schnelle exzitatorische und bipolare Effekte efferenter Aktivität, evtl. vermittelt über andere Rezeptoren, beschrieben. Der langsame Effekt mit einer Zeitkonstante von 25–50 Sekunden (Sridhar et al., 1995) ist weniger gut erforscht; man geht von einem Mechanismus mit Ca^{2+} als *second messenger* aus, der eng gekoppelt ist an die spezifische Mikroarchitektur der OHC mit Ca^{2+} -speichernden Membransystemen (Subplasma-Zisternen und Synaptische Zisternen). Calcium-kontrollierte Prozesse führen dann zu Veränderungen der Steifigkeit der Membran und der kontraktiven Eigenschaften der OHC (Frolenkov et al., 2000).

Die Stimulierung der efferenten MOC-Neurone hat über die intrazelluläre Hyperpolarisation eine Dämpfung der Elektromotilität der OHC und damit eine Verringerung der cochleären Verstärkung zur Folge (Dallos et al., 1997; Frolenkov, 2006). Dies zeigt sich unter anderem in einer verminderten Basilmembranbewegung in Reaktion auf niedrige Stimuluspegel bei gleichzeitiger Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen (Murugasu und Russell, 1996; Cooper und Guinan, 2003). Auch eine Erhöhung der Steifigkeit der OHC-Membran als Folge möglicher langsamer efferenter Effekte kann eine solche Verschlechterung der cochleären Verstärkung bewirken. Durch die Modulation der cochleären Verstärkung können die MOC-Efferenzen daher auch die Entstehung otoakustischer Emissionen (siehe 1.3) beeinflussen oder umgekehrt, kann efferente Aktivität mithilfe von OAE-Messungen erfasst werden. In den meisten in der Literatur beschriebenen Studien wurde

die OAE-Amplitude nach elektrischer Stimulierung des OCB kleiner (als erstes gezeigt von Mountain, 1980). Das MOC-System verändert damit indirekt über die Modulation der Reizverstärkung durch die OHC auch die neuronale Aktivität der afferenten Fasern an den IHC; zusätzlich wird diese über Neurone des LOC, die Synapsen mit den afferenten Nerven der IHC bilden, direkt beeinflusst. Schon frühe Studien zeigten eine Verkleinerung des N_1 -Summenpotentials als Folge elektrischer Stimulation des olivo-cochleären Bündels (Galambos, 1956; Desmedt, 1962; Wiederhold und Kiang, 1970; Gifford und Guinan, 1983).

Nicht-invasiv können die olivo-cochleären Efferenzen durch Beschallung des kontralateralen Ohres aktiviert werden (engl. *contralateral acoustic stimulation*, CAS), was auch als *olivo-cochleärer akustischer Reflex* bezeichnet wird (Guinan, 2006). Dabei wird der in Abb. 1.3 A rot dargestellte Pfad genutzt: Durch Beschallung des (vom Ohr, in dem die Messgröße bestimmt wird, aus gesehenen) kontralateralen Ohrs wird die aufsteigende Hörbahn aktiviert; diese kreuzt vom Nucleus cochlearis aus die Mittellinie zum oberen Olivenkomplex der anderen (ipsilateralen) Seite und innerviert dort, neben den aufsteigenden Bahnen, auch die periolivären, olivo-cochleären Neurone, die von hier als ungekreuztes OCB in die ipsilaterale Cochlea projizieren, wo sie die Aktivität der OHC beeinflussen.

Kontralaterale akustische Stimulation bewirkt über die Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen eine Verminderung der Hörnervaktivität (Buño, 1978), der cochleären Summenaktionspotenziale (engl. *compound action potentials*, Liberman, 1989 und Puria et al., 1996) und eine Suppression verschiedener Arten von otoakustischen Emissionen (z. B. Mott et al., 1989; Collet et al., 1990; Puel und Rebillard, 1990; Moulin et al., 1993). In Tierstudien, die die Durchtrennung des olivo-cochleären Bündels beinhalteten (Puel und Rebillard, 1990) und in Studien am Menschen, bei denen der Vestibularnerv einzelner Patienten aufgrund eines klinischen Befunds durchtrennt wurde (Giraud et al., 1995), konnte der CAS-induzierte Effekt auf OAE klar den olivo-cochleären Efferenzen zugeordnet werden. Weiterhin demonstrierten Kujawa et al. (1993) an Meerschweinchen, dass CAS-induzierte OAE-Veränderungen durch spezifische Antagonisten des MOC-Transmitters Acetylcholin vermindert wurden. Diese Befunde zeigen, dass durch Messung von otoakustischen Emissionen bei gleichzeitiger kontralateraler akustischer Stimulation eine nicht-invasive Untersuchung der efferenten Modulation der Innenohrfunktionen ermöglicht wird.

Allerdings muss bei Anwendung dieser Methode immer eine mögliche Beteiligung des Mittelohrreflexes (engl. *middle ear reflex*, MER; zur Übersicht siehe Gelfand, 1984), der ebenfalls durch Schallstimulation ausgelöst wird und bilateral wirkt, in Betracht gezogen werden. Da die Kontraktion der Mittelohrmuskeln die Übertragungseigenschaften des Mittelohrs verändert, hat sie auch Einfluss auf die retrograde Übertragung cochleärer Verzerrungsprodukte und damit auf den OAE-Pegel. Allerdings wird der MER, der einen Schutz-

reflex darstellt, erst durch hohe Schalldruckpegel aktiviert (z. B. Mensch: > 72 dB SPL, Gelfand, 1984; Ratte: > 75 dB SPL, Pilz et al., 1997).

Wenn auch die Anatomie und Physiologie der olivo-cochleären Efferenzen schon recht gut erforscht sind, ist ihre Funktion im Hörprozess noch weitgehend Gegenstand von Spekulationen. Die Hauptaufgabe des efferenten Systems liegt, wie man annimmt, in einer Kontrolle des cochleären Verstärkers und damit der cochleären Sensitivität. Die olivo-cochleäre Rückkopplung könnte so einen Schutzmechanismus, z. B. bei hohen Schallpegeln darstellen (Rajan, 1995). Allerdings ist das efferente System auch schon bei niedrigen Pegeln aktiv, und die Effekte efferenter Aktivität sind besonders für die Verarbeitung niedriger Schallpegel relevant (Guinan, 1996; Janssen und Gehr, 2003), was einer vorwiegenden Funktion als Schutzmechanismus widerspricht. Weitere mögliche Funktionen der Efferenzen könnten in Zusammenhang mit selektiver Aufmerksamkeit (Puel et al., 1988; Giard et al., 1994, 2000; Delano et al., 2007), z. B. beim sogenannten *Cocktail-Party-Effekt* (Feng und Ratnam, 2000), und bei der Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses stehen (Lieberman und Guinan, 1998; Guinan, 2006).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die Funktion der efferenten Innervation der äußeren Haarzellen und ihre Wirkmechanismen sind bis heute noch nicht abschließend geklärt. Ziel dieser Arbeit ist es, die Wirkweise der efferenten Modulation auf die cochleäre Verstärkung zu untersuchen. Zur Aktivierung des olivo-cochleären Systems wird dabei der olivo-cochleäre akustische Reflex genutzt (siehe 1.4), und die Verstärkungsprozesse im Innenohr werden anhand von otoakustischen Emissionen analysiert. Veränderungen der OAE bei gleichzeitiger kontralateraler akustischer Stimulation können als Modulation der cochleären Verstärkung in Folge der olivo-cochleären Beeinflussung der Eigenschaften der äußeren Haarzellen interpretiert werden.

Da dieses Vorgehen in allen Schritten nicht-invasiv ist, ist eine Untersuchung am Menschen möglich. Solche Experimente bilden die Grundlage, um Untersuchungen der Innenohrfunktion mit psychophysischen Experimentalansätzen zu kombinieren und so auch Antworten auf die Frage nach der möglichen Relevanz der olivo-cochleären Efferenzen für die Wahrnehmung zu finden. Auch können auf Grundlage von Experimenten am Menschen klinische Anwendungen entwickelt werden. Einen großen Teil der vorliegenden Arbeit bilden Untersuchungen am Menschen, daneben wurden Experimente an der Wüstenrennmaus durchgeführt. Im Einzelnen gliedert sich der experimentelle Teil in drei Teilprojekte:

Teilprojekt I: Messung von spontanen otoakustischen Emissionen (SOAE) bei gleichzeitiger kontralateraler Aktivierung der Efferenzen am Menschen

In diesem Teilprojekt wird die Innenohraktivität anhand von spontanen otoakustischen Emissionen des Menschen bewertet und Veränderungen der SOAE durch kontralaterale akustische Stimulation untersucht. Da SOAE ohne jegliche akustische Stimulation auftreten, stellen sie ein gutes Werkzeug zur Bestimmung der Auswirkungen von Manipulationen im Hörsystem, hier die Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen durch CAS, dar. Mögliche Artefakte durch ipsilaterale Stimuli, die zur Evozierung anderer OAE-Arten notwendig sind, entfallen. SOAE sind somit ein reines Produkt cochleärer Aktivität. Allerdings sind SOAE nur bei relativ wenigen Personen gut messbar, da sie nur bei einem Teil der Bevölkerung vorkommen und meist einen geringen Pegel aufweisen.

Wenige frühere Studien beschreiben bereits Modulationen von SOAE bei gleichzeitiger Aktivierung der Efferenzen durch CAS (Mott et al., 1989; Harrison und Burns, 1993). Die größten Effekte efferenter Aktivierung wurden dabei durch CAS mit Breitband-Rauschen (engl. *broadband-noise*, BBN) erzielt. Ein solches Paradigma wird daher auch hier angewandt, ergänzt durch Versuche mit Schmalband-Rauschen (engl. *narrowband noise*, NBN) unterschiedlicher Mittelfrequenz in Relation zur SOAE-Frequenz, die auf eine mögliche frequenzspezifische Wirkung der olivo-cochleären Efferenzen zielen. Zudem wird, anders als in den bisherigen Studien, der Zeitverlauf der Effekte genauer betrachtet, und es werden Variationen der SOAE bei lang andauernder kontralateralen Beschallung untersucht, um Adaptationsphänomene zu erfassen.

Teilprojekt II: Messung von Distorsionsprodukt-otoakustischen Emissionen (DPOAE) bei gleichzeitiger kontralateraler Aktivierung der Efferenzen am Menschen

DPOAE bieten im Vergleich zu SOAE den großen Vorteil, dass sie durch geeignete Wahl der Primärtonfrequenzen f_1 und f_2 die cochleären Verstärkungsprozesse für festgelegte Frequenzen, d. h. an bestimmten Stellen der Basilarmembran untersuchbar machen. Im Zusammenhang mit der Modulation des cochleären Verstärkers durch die olivo-cochleären Efferenzen liegen bereits einige Untersuchungen am Menschen vor (z. B. Moulin et al., 1993; Lisowska et al., 2002; Sun, 2008). Die dabei durch CAS erzielten Veränderungen innerhalb des DPOAE-Pegels sind allerdings mit meist weniger als 2 dB Pegel-Verminderung überwiegend sehr klein.

In allen vorliegenden Studien zum Einfluss kontralateraler Stimulation auf DPOAE am Menschen wurde das Verzerrungsprodukt der Frequenz $2f_1-f_2$ untersucht, da dieses unter Standard-Messprotokollen den höchsten Pegel aufweist. In der vorliegenden Studie wer-

den dagegen auch CAS-induzierte Effekte auf das quadratische Verzerrungsprodukt der Frequenz f_2-f_1 , den sogenannten *Differenzton*, betrachtet. Kubische und quadratische Verzerrungsprodukte sind von unterschiedlichen Parametern der ihrer Entstehung zu Grunde liegenden Transferfunktion abhängig (siehe 1.3). Kubische Verzerrungen reagieren besonders empfindlich auf Veränderungen der Steigung der Transferfunktion, dagegen sind quadratische Verzerrungen sensibel für Verschiebungen des Arbeitspunktes der Transferfunktion (Frank und Kössl, 1996, 1997; Bian, 2004; Lukashkin und Russell, 2005). Die Untersuchung efferenter Effekte auf beide DPOAE-Typen bietet daher Vorteile, und eine unterschiedlich starke Beeinflussung von f_2-f_1 und $2f_1-f_2$ durch CAS kann die Spezifität der Efferenzen-induzierten Veränderung der Transfercharakteristik des cochleären Verstärkers widerspiegeln.

Um den Differenzton der Frequenz f_2-f_1 beim Menschen messen zu können, wird in der vorliegenden Studie das Frequenzverhältnis der beiden Primärtöne (f_2/f_1) individuell optimiert, um ein f_2-f_1 -Verzerrungsprodukt mit Schalldruckpegeln oberhalb des Hintergrundrauschpegels zu evozieren. In den nachfolgenden Versuchen wird dann der Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation auf den f_2-f_1 -Pegel und, wenn gleichzeitig messbar, auf den $2f_1-f_2$ -Pegel erfasst. Es werden unterschiedliche Messparadigmen angewandt, wobei der Zeitverlauf der CAS-induzierten Effekte untersucht wird, der Einfluss unterschiedlicher efferenter Stimuli (BBN-Stimuli unterschiedlicher Pegel, NBN-Stimuli unterschiedlicher Bandbreite und unterschiedlichen Frequenzgehalts) und der Einfluss der Primärtonpegel durch Messung sogenannter DPOAE-Wachstumsfunktionen. Die Effekte können dann als Ergebnis der efferenten Beeinflussung der Innenohrfunktion interpretiert werden und Rückschlüsse auf die Wirkmechanismen der olivo-cochleären Modulation des cochleären Verstärkers gezogen werden.

Teilprojekt III: Messung von DPOAE bei gleichzeitiger kontralateraler Aktivierung der Efferenzen und Tieftonstimulation bei der Wüstenrennmaus

Die in Teilprojekt II in Experimenten am Menschen gewonnenen Erkenntnisse werden in diesem Teilprojekt in Versuchen an der Mongolischen Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*) verifiziert und durch einen zusätzlichen methodischen Ansatz ergänzt. Die Mongolische Wüstenrennmaus ist ein häufig genutztes Modelltier der Hörforschung, da ihr Hörbereich im tieffrequenten Bereiche dem des Menschen ähnelt und, verglichen mit anderen kleinen Säugern, eine ungewöhnlich hohe Empfindlichkeit für tiefe Frequenzen aufweist (Ryan, 1976). Die Wüstenrennmaus eignet sich für die vorliegende Studie besonders, da bei ihr DPOAE sehr gut messbar sind und, anders als beim Menschen, insbesondere auch das Verzerrungsprodukt der Frequenz f_2-f_1 meist hohe Pegel aufweist. Da weiterführende,

invasive Manipulationen am Hörsystem zur Klärung zu Grunde liegender Mechanismen (z. B. durch elektrische Stimulation des olivo-cochleären Bündels, pharmakologische Beeinflussung der efferenten Neurone oder Durchtrennung der Mittelohrmuskeln) nur am Tier möglich sind, ist es sinnvoll, grundlegende Mechanismen der olivo-cochleären Modulation der Innenohrfunktion auch an einem Modelltier zu untersuchen.

Die Experimente des Teilprojekts III entsprechen in ihrem Ansatz den Versuchen in Teilprojekt II. Auch an der Wüstenrennmaus wird der Einfluss der olivo-cochleären Efferenzen auf die Innenohrfunktion durch Messung von Distorsionsprodukt-otoakustischen Emissionen bei gleichzeitiger kontralateraler akustischer Stimulation mit Rauschen untersucht, wobei auch hier ein besonderer Fokus auf der Analyse des Verzerrungsprodukts f_2-f_1 liegt. Dabei werden der Zeitverlauf der Effekte und die Abhängigkeiten vom kontralateralen Stimuluspegel und vom Pegel der Primärtöne untersucht. Exemplarisch ergänzt werden die Messungen durch Versuche, in denen die kontralateralen Stimuli Reintöne sind, um so die frequenzselektive Abstimmung der olivo-cochleären Modulationen zu untersuchen.

Grundlage zur Interpretation der CAS-induzierten Effekte auf die beiden DPOAE-Typen f_2-f_1 und $2f_1-f_2$ ist die Annahme, dass Veränderungen der f_2-f_1 -Amplitude eine Verschiebung des Arbeitspunktes der Transferfunktion des cochleären Verstärkers widerspiegeln. Dieser Ansatz wird durch Versuche gestützt, bei denen durch Einspielen eines sehr lauten und sehr tieffrequenten Tons die Basilarmembran und damit die Ausgangslage der Haarzell-Stereocilien periodisch verschoben wird, was eine periodische Verschiebung des Arbeitspunktes der Transduktion bedeutet (Frank und Kössl, 1996, 1997; Bian, 2004; Lukashkin und Russell, 2005). In der vorliegenden Arbeit wird nun ebenfalls diese Methode der sogenannten Tieftonstimulation (engl. *low frequency biasing*) angewandt, um nachzuvollziehen, wie sich die Verschiebung des Arbeitspunktes der cochleären Verstärkungsfunktion auf die DPOAE f_2-f_1 und $2f_1-f_2$ auswirkt. Kombiniert werden diese Versuche mit der zusätzlichen Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen durch CAS, um die Auswirkung efferenter Aktivität zu erfassen und die Hypothese zu prüfen, dass die olivo-cochleären Efferenzen den cochleären Verstärkungsprozess durch eine Verschiebung des Arbeitspunktes der ihm zu Grunde liegenden Transferfunktion vermitteln. Zur Interpretation der Ergebnisse dieser komplexen Versuchsserie, die sowohl den Einfluss der kontralateralen akustischen Stimulation als auch der Tieftonstimulation auf DPOAE untersucht, wird ein einfaches, auf einer Boltzmann-Funktion basierendes Modell erstellt, um die Konsequenzen der Verschiebung des Arbeitspunktes der Transferfunktion des cochleären Verstärkers für die Entstehung von DPOAE zu simulieren.

Teilprojekt III wurde in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Cornelius Abel durchgeführt.

2 Material und Methoden

Im Rahmen dieser Arbeit wurden in mehreren Studien am Menschen und an der Wüstenrennmaus otoakustische Emissionen gemessen. Das Prinzip des Messaufbaus war für beide Spezies und für unterschiedliche OAE-Typen (DPOAE, SOAE) gleich, jedoch war das experimentelle Vorgehen leicht abgeändert. Grundsätzlich erfolgte die Aufnahme der Schallemissionen aus dem Innenohr mithilfe eines empfindlichen Mikrofons im Gehörgang. Dieses war in ein sogenanntes Kopplersystem (Sonde) integriert, das außer dem Mikrophon zwei Lautsprecherkanäle enthielt, über die im Falle der DPOAE-Messungen die Primärtöne zur DPOAE-Evozierung und im Falle der SOAE-Messung Suppressions-Töne appliziert werden konnten. Die kontralaterale akustische Stimulation zur Aktivierung des olivo-cochleären Reflexes erfolgte über einen zusätzlichen Lautsprecher am entgegengesetzten Ohr. Die Begriffe ipsi- und kontralateral beziehen sich immer auf die Seite, auf der die OAE-Messung stattfand. Stimulusgenerierung, Datenaufnahme und Datenanalyse mittels Fouriertransformation (engl. *fast Fourier transformation*, FFT) erfolgten digital am Computer mittels angepasster Matlab-Software (Version 6.5, The MathWorks Inc.).

2.1 Versuche zum Einfluss von kontralateraler akustischer Stimulation auf SOAE und DPOAE beim Menschen

2.1.1 Versuchsaufbau für OAE-Messungen am Menschen

Alle Messungen fanden in einem ruhigen Raum statt, in dem die Versuchsperson auf einem bequemen Stuhl saß und die Vorgabe hatte, sich möglichst wenig zu bewegen, um akustische Störungen zu vermeiden. Der experimentelle Aufbau ist in 2.1 schematisch dargestellt; hier wird der exakte experimentelle Aufbau für die Versuche des Teilprojekts II beschrieben, auf kleine Abweichungen in Teilprojekt I wird an entsprechender Stelle hingewiesen. Zur OAE-Messung wurde das Messsystem ER-10C (Etymotic Research) verwendet. Die ER-10C-Sonde, die das Mikrophon und zwei Lautsprecher in getrennten Kanälen integriert, wurde mithilfe eines Schaumstoff-Stöpsels im Testohr platziert. Das Mikrofonsignal wurde

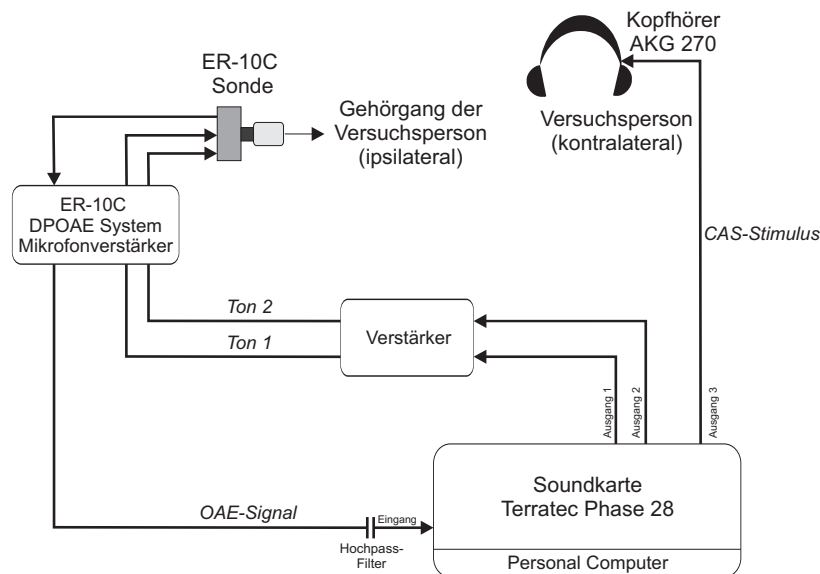


Abbildung 2.1: Skizze des Versuchsaufbaus zur OAE-Messung beim Menschen. Zur Messung von OAE diente das Messsystem ER-10C, das eine Sonde beinhaltet, die zwei Lautsprecherkanäle und einen Mikrofonkanal integriert. Die kontralaterale akustische Stimulation zur Aktivierung der olivocochleären Efferenzen erfolgte über einen akustisch geschlossenen Kopfhörer.

verstärkt (ER-10C Mikrofonverstärker, + 40 dB), gefiltert (Kondensator als Hochpassfilter, Grenzfrequenz 650 Hz) und das analoge Signal über die Soundkarte (TerraTec Phase 28, Abtastrate: 48 kHz) eines Computers in ein digitales Signal umgewandelt.

Über die D/A-Schnittstelle der Soundkarte wurden die im Computer generierten Stimuli zur akustischen Evozierung der DPOAE (Kanal 1 und 2: Primärtöne) bzw. zur Supprimierung von SOAE (Kanal 1: Suppressor-Ton) und zur kontralateralen akustischen Stimulation (Kanal 3: CAS-Stimulus) ausgegeben. Die über die Kanäle 1 und 2 ausgegebenen Stimuli wurden verstärkt (Eigenbau, Verstärkungsfaktor: $10\times$, entspricht + 20 dB) und über die Lautsprecherkanäle der ER-C10-Sonde auf das Ohr übertragen. Um definierte Stimuluspegel in dB SPL applizieren zu können, wurden beide Lautsprecher direkt vor Beginn der Messungen einzeln kalibriert. Die kontralaterale akustische Stimulation erfolgte mithilfe eines akustisch geschlossenen Kopfhörers (AKG 270). Der Frequenzgang des Kopfhörers war flach (für 0.2–16 kHz, $\pm 7,5$ dB) und wurde bei der Kalibrierung vor Beginn der Messungen aufgenommen. Um einen angenehmen Sitz des Kopfhörers zu ermöglichen und akustische Übersprecher zwischen beiden Ohren zu minimieren, wurde auf dem Messohr eine zusätzliche Schaumstoffschicht um die ER-10C-Sonde gelegt.

2.1.2 SOAE-Messungen beim Menschen: Durchführung und Analyse

Versuchspersonen

An 23 erwachsenen Probanden wurden in Vormessungen beide Ohren auf das Vorhandensein von spontanen otoakustischen Emissionen (SOAE) untersucht. Aus diesen wurden sechs Probanden für die vorliegende Studie ausgewählt (vier weibliche und zwei männliche, im Weiteren als I-S1 bis I-S6 bezeichnet), bei denen in einem Ohr (Testohr, drei rechte und drei linke Ohren) SOAE mit ausreichend hohen Pegeln von mindestens 0 dB SPL nachgewiesen wurden. Alle Versuchspersonen hatten normale audiometrische Schwellen zwischen 125 und 8000 Hz für beide Ohren, die vor Versuchsbeginn in einem 2AFC- (engl. *two alternative forced choice*) Verfahren bestimmt wurden, und sie berichteten über keinerlei audiologische Krankheitsgeschichte.

Grundsätzliches Vorgehen und Messung von SOAE-Suppressions-Abstimm-Kurven

Die spektrale Zusammensetzung des im Gehörgang aufgenommenen akustischen Signals wurde mittels FFT analysiert (gerechnet über 130172 Datenpunkte, entspricht bei einer Abtastfrequenz von 48 kHz einer Zeit von 2,71 s). Als SOAE definiert wurden auffällige Schalldruckpegel-Maxima im Frequenzspektrum. Eine Übersicht über die SOAE der Versuchspersonen gibt Tabelle 3.1 im Ergebnisteil. Die Verifizierung der SOAE gegenüber Artefakten erfolgte über die Suppression durch einen externen Tonstimulus (Rabinowitz und Widin, 1984), der über den in der Sonde integrierten Lautsprecherkanal 1 vorgespielt wurde. Wenn mehr als eine SOAE in einem Ohr nachweisbar war, wurde diejenige mit dem höchsten Schalldruckpegel als *Haupt-SOAE* klassifiziert und alle weiteren Experimente bezogen sich auf diese. Der Hintergrundrauschpegel wurde aus dem mittleren Pegel der an die SOAE-Frequenz angrenzenden Frequenzen (100 Datenpunkte ober- und unterhalb der SOAE-Frequenz) errechnet. Einzelne Messungen mit außergewöhnlich hohem Hintergrundrauschen, z. B. ausgelöst durch Schluckbewegungen der Versuchsperson, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Zur Charakterisierung der Abstimm-Eigenschaften der Haupt-SOAE wurden sogenannte SOAE-Suppressions-Abstimmkurven (engl. *suppression tuning curves*, STC) gemessen (vgl. Rabinowitz und Widin, 1984; Zizz und Glatcke, 1988). Hierzu wurden Suppressor-Töne unterschiedlicher Frequenzen unter- und oberhalb der SOAE-Frequenz präsentiert, wobei der Suppressor-Pegel schrittweise erhöht wurde (Schrittweite 5 dB, max. 70 dB SPL), bis eine Suppression der SOAE zu beobachten war. Der Abstand zwischen Suppressor-Frequenz und SOAE-Frequenz betrug dabei mindestens 0.0417 Oktaven (0.5 Halbtöne), um direkte Interaktionen zwischen den Schallsignalen zu vermeiden. Aus den so

für verschiedene Suppressor-Frequenzen erstellten Kurven, welche die Abhängigkeit des SOAE-Pegels vom Suppressor-Pegel darstellten, wurden mittels linearer Interpolation die Suppressor-Pegel bestimmt, bei denen die SOAE um 6 dB supprimiert wurden. Dies wurden als Funktion der Suppressor-Frequenz aufgetragen, um eine SOAE-Suppressions-Abstimmkurve (SOAE-STC) zu erhalten. Aus dieser SOAE-STC konnte anschließend am absoluten Minimum der Kurve die beste Frequenz (BF) bestimmt werden und der $Q_{10\text{dB}}$ -Wert (Maß für die Schärfe einer Abstimmkurve) als Quotient aus BF und der Bandbreite der STC 10 dB oberhalb des Kurvenminimums errechnet werden.

Experimente zum Einfluss von CAS auf SOAE

Zur Untersuchung des Einflusses kontralateraler akustischer Stimulation auf SOAE wurde durchgehend alle 3,55 s ein Frequenzspektrum aufgenommen und die Frequenz und der Pegel der SOAE bestimmt. Nach einem Block mit zehn identischen Messungen ohne jegliche akustische Stimulation wurde der kontralaterale Stimulus für die Dauer der nächsten zehn Messungen angeschaltet, gefolgt von weiteren Messungen in Stille. In dieser Weise alternierten Blöcke mit CAS und Kontrollphasen. Anzumerken ist, dass zur Präsentation des CAS-Stimulus nicht wie oben beschrieben, der dritte Ausgangskanal der Soundkarte (TerraTec, Phase 28) des Messcomputers verwendet wurde, sondern, da die Aufnahme über eine andere Soundkarte (TerraTec, Phase 22) erfolgte und diese nur zwei Ausgangskanäle enthielt, ein zusätzlicher Computer (mit Soundkarte TerraTec, Phase 22) verwendet wurde, der mit dem Messcomputer nicht synchronisiert war und die Kontrolle der kontralateralen akustischen Stimulation manuell erfolgte.

Zur kontralateralen akustischen Stimulation dienten verschiedene Rausch-Stimuli. Der Frequenzgang des verwendeten Lautsprechers wurde bei der Signalgenerierung kompensiert, um über den gesamten Frequenzbereich und für Rausch-Stimuli unterschiedlicher Bandbreite konstante Schalldruckpegel zu gewährleisten. In der ersten Versuchsreihe wurde der Einfluss von Breitband-Rauschen (engl. *broad band noise*, BBN) mit einem Frequenzgehalt von 50-15000 Hz untersucht, wobei drei verschiedene BBN-Pegel getestet wurden: 45, 52 und 60 dB SPL. In der zweiten Versuchsreihe bestanden die CAS-Stimuli aus Schmalband-Rauschen (engl. *narrow band noise*, NBN) mit einer Bandbreite von einer Oktave und einem Schalldruckpegel von 65 dB SPL. Es wurden fünf unterschiedliche Rauschbänder getestet, die sich in ihrer Mittelfrequenz unterschieden. Die Mittelfrequenz wurde dabei in Relation zur SOAE-Frequenz (f) der Versuchsperson variiert: zentriert um die SOAE-Frequenz (umf), direkt oberhalb der SOAE-Frequenz, sodass die untere NBN-Grenzfrequenz der SOAE-Frequenz entspricht ($\geq f$), direkt unterhalb der SOAE-Frequenz, sodass die obere NBN-Grenzfrequenz der SOAE-Frequenz entspricht ($\leq f$), oder zentriert

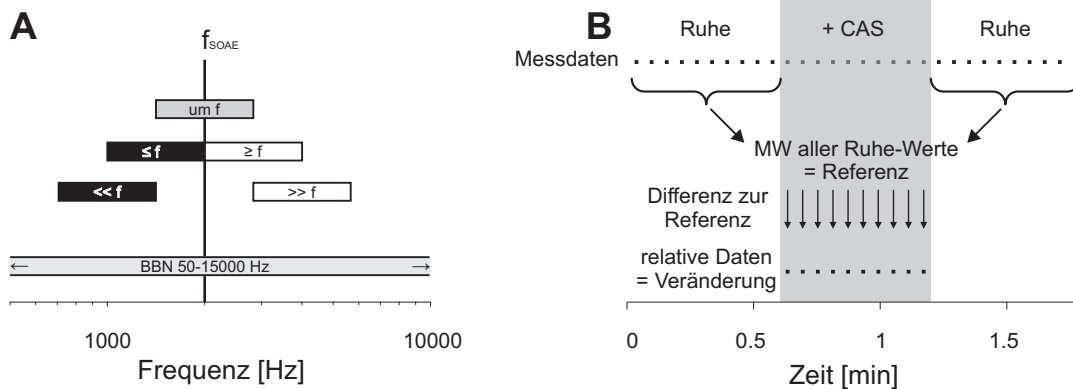


Abbildung 2.2: Schema zum Versuchsparadigma für die Messung des Einflusses von CAS auf SOAE. **A:** Frequenzgehalt der eingesetzten Schmalband-Rausch-Stimuli (NBN) mit unterschiedlichen Mittelfrequenzen in Relation zur SOAE-Frequenz, hier beispielhaft für eine hypothetische SOAE-Frequenz von 2000 Hz dargestellt. Alle NBN-Stimuli hatten eine Bandbreite von einer Oktave und einen Pegel von 65 dB SPL; je nach Mittelfrequenz werden sie als NBN $um\ f$, $\geq f$, $\leq f$, $\gg f$ und $\ll f$ bezeichnet. Außerdem wurde Breitband-Rauschen (BBN) mit einem Frequenzgehalt von 50–15000 Hz und unterschiedlichen Pegeln verwendet. **B:** Analyseschema zu den Versuchen im Teilprojekt I. Der Mittelwert der einzelnen Messpunkte vor kontralateraler akustischer Stimulation (CAS) und nach CAS wurde als Referenzwert genommen, zu der die Messpunkte während CAS in Relation gesetzt wurden, um so die CAS-induzierten Veränderungen des Messwertes zu beschreiben und ihren Zeitverlauf während der CAS zu erfassen. Blöcke mit und ohne CAS wiederholten sich alternierend.

um die Frequenz eine Oktave oberhalb ($\gg f$) oder unterhalb ($\ll f$) der SOAE-Frequenz. Abbildung 2.2 A stellt die Relation der verschiedenen angewandten NBN-Stimuli exemplarisch für eine hypothetische SOAE-Frequenz von 2000 Hz dar.

Jede CAS-Bedingung (in der ersten Versuchsreihe: BBN unterschiedlichen Pegeln, in der zweiten Versuchsreihe NBN mit unterschiedlichem Frequenzgehalt) wurde in drei Blöcken à 10 Messungen präsentiert, unterbrochen durch Kontroll-Messungen (s. o.), wobei die drei Blöcke einer Bedingung aufeinander folgend, die Bedingungen untereinander aber in randomisierter Reihenfolge dargeboten wurden.

Statistische Analyse

Um Veränderungen der SOAE durch CAS bezüglich der SOAE-Frequenz und des SOAE-Pegels gemittelt über die sechs Versuchspersonen zu beschreiben, unabhängig von den individuellen Variationen zwischen den Versuchspersonen, wurde für jede Messung während CAS die Differenz zur Referenz, definiert als Mittelwert aller Messpunkte im Block

vor und nach CAS, errechnet. Die resultierenden Differenzwerte beschreiben die CAS-induzierten Frequenz- bzw. Pegelveränderungen. Dieser Ansatz war sinnvoll, um auch kleine Veränderungen durch CAS, unabhängig von langsamen Variationen über die Zeit der Datenaufnahme zu erfassen. Abbildung 2.2 B veranschaulicht das Vorgehen bei der Datenanalyse.

Um Aussagen zu CAS-induzierten Veränderungen, gemittelt über alle Versuchspersonen, treffen zu können, wurden die Verteilungen der CAS-induzierten Veränderungen bei unterschiedlichen CAS-Bedingungen auf signifikante Abweichungen untereinander und zum hypothetischen Mittelwert von Null überprüft (Wilcoxon Rangsummen-Test). Als Signifikanzniveau wurde $p = 0.05$ angenommen. Zur statistischen Analyse wurde die Software JMP (Version 7.0, SAS Institute Inc.) verwendet.

2.1.3 DPOAE-Messungen am Menschen: Durchführung und Analyse

Die Untersuchung des Einflusses kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE am Menschen umfasste zwei unterschiedliche Versuchsp Paradigmen: Im ersten wurden überwiegend schnelle CAS-Effekte durch Messung der DPOAE in einem kontinuierlichen Stimulationsparadigma mit eingebetteter CAS untersucht, wobei recht hohe Anregungspegel (I_1 und I_2) angewandt wurden. Im zweiten Versuchsp Paradigma wurde der CAS-Effekt auf DPOAE mit niedrigen Anregungspegeln durch Messung von sogenannten DPOAE-Wachstumsfunktionen mit und ohne CAS analysiert, ohne den zeitlichen Verlauf der Effekte zu erfassen. In beiden Versuchsteilen lag der Fokus auf der Analyse des quadratischen Verzerrungsprodukts der Frequenz f_2-f_1 (Differenzton).

Versuchspersonen

In einer selektiven Prüfung wurden 23 erwachsene Personen auf das Vorhandensein eines f_2-f_1 -Verzerrungsprodukts untersucht. Hierzu betrug der Pegel der Primärtöne ($I_1 = I_2$) zur DPOAE-Evozierung 65 dB SPL. Die f_2 -Frequenz wurde auf 5000 Hz festgesetzt und die f_1 -Frequenz systematisch variiert, indem schrittweise das Frequenzverhältnis f_2/f_1 von 1,02 bis 1,4 erhöht wurde. Gleichzeitig wurde im aufgenommenen Frequenzspektrum der Pegel der Verzerrungsprodukte der Frequenzen f_2-f_1 und $2f_1-f_2$ bestimmt. Aus den untersuchten Personen wurden acht ausgewählt, bei denen f_2-f_1 -Pegel von mindestens -5 dB SPL messbar waren, und als Probanden genutzt, wobei jeweils das Ohr mit dem höchsten f_2-f_1 -Pegel als Testohr verwendet wurde (fünf rechte und drei linke Ohren). Die Probanden, fünf weibliche und drei männliche Personen im Alter von 23 bis 31 Jahren (im Folgenden als II-S1 bis II-S8 bezeichnet), hatten normale audiometrischen Schwellen

(125–8000 Hz) auf beiden Ohren und berichteten von keinerlei audiologischer Krankheitsgeschichte.

Sieben der Versuchspersonen nahmen an der Studie zu schnellen CAS-Effekten auf DPOAE teil, sechs der Versuchspersonen nahmen an der Studie zur Untersuchung der CAS-Effekte bei niedrigen ipsilateralen Stimuluspegeln durch Messung von DPOAE-Wachstumsfunktionen teil.

Versuchsreihe zur Messung schneller CAS-Effekte auf DPOAE im kontinuierlichen Stimulationsparadigma

DPOAE werden bei Stimulation des Ohrs mit zwei Reintönen unterschiedlicher Frequenz (f_1 und f_2 , $f_1 < f_2$) in passendem Frequenzverhältnis und mit ausreichenden Pegeln generiert (Probst et al., 1991). Da die Messung tieffrequenter DPOAE schwierig ist, da zu tiefen Frequenzen hin der Hintergrundrauschpegel ansteigt (Meinke et al., 2005), wurden in dieser Studie vergleichsweise hohe Stimulusfrequenzen gewählt ($f_2 = 5000$ Hz) und so ein f_2 - f_1 -Verzerrungsprodukt in einem Frequenzbereich mit niedrigem Hintergrundrauschpegel evoziert. Das f_2/f_1 -Verhältnis, das geeignet war, um maximale f_2 - f_1 -Pegel zu evozieren, wurde individuell für jede Versuchsperson bestimmt und für alle weiteren Versuche verwendet. Die f_1 - und f_2 -Pegel betragen konstant 65 dB SPL.

Um den Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation zu untersuchen, wurde der Zweittonstimulus der beiden Primärtöne kontinuierlich für drei Sekunden präsentiert, mit einer Anstiegs- und Abfallsflanke von 10 ms. Nach der ersten Sekunde der Zweittonstimulation, die als Kontrollperiode fungierte, wurde auf der kontralateralen Seite für die Dauer von einer Sekunde ein Breitband-Rausch-Stimulus (BBN, 30, 40, 45, 50, 55 oder 60 dB SPL) eingespielt (Anstiegs- und Abfallsflanke 10 ms). Die daran anschließende Sekunde der Zweittonstimulation bildete eine zweite Kontrollperiode ohne kontralaterale akustische Stimulation (CAS).

Das beschriebene Stimulusparadigma wurde 8–12 Mal wiederholt, die mit dem Mikrofon im Gehörgang aufgenommenen Wellenformen gemittelt und anschließend eine FFT-Analyse vorgenommen. Die Ausgangs- und Eingangskanäle der Soundkarte hatten eine Abtastrate von 48 kHz. Um den Zeitverlauf der DPOAE-Veränderungen über die Stimulationsdauer analysieren zu können, wurde ein sogenanntes *moving window*-Verfahren angewandt, bei dem die FFT-Analyse in Fenstern (Hanning Fenster) von 8192 Datenpunkten (entspricht 0,172 s), die sich um 50 % überlappten, gerechnet wurde. Somit konnten die DPOAE-Pegel mit einer zeitlichen Auflösung von 0,086 s aufgenommen werden. Neben dem Pegel der DPOAE wurde auch ihre Phasenlage betrachtet, diese allerdings nur in

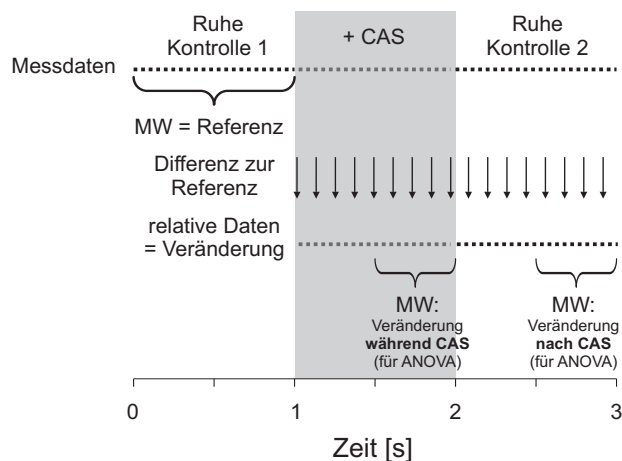


Abbildung 2.3: Schema zur Analyse der CAS-induzierten Effekte auf DPOAE beim Menschen. Der Mittelwert der einzelnen Messpunkte vor CAS wurde als Referenzwert genommen, zu der die Messpunkte während und nach CAS in Relation gesetzt wurden. Aus diesen Differenzwerten wurden in den Analysefenstern 1,5–2 s und 2,5–3 s die mittleren Messwert-Veränderungen während und nach CAS berechnet, die anschließend in einer ANOVA weiter analysiert wurden.

jedem zweiten Analysefenster (ohne Überlappung). Die DPOAE-Phase wird im Folgenden immer als relativer Wert zur Phase der Primärtöne angegeben. Der Pegel des Hintergrundrauschens im Testohr wurde bei einer Frequenz 60 Hz unterhalb der f_2-f_1 -Frequenz ermittelt und betrug im Mittel -18.8 dB SPL ($\pm 5,9$ dB, Standardabweichung, SD). Einzelne Messpunkte mit untypisch hohem Hintergrundrauschpegel wurden von der Analyse ausgeschlossen. Innerhalb einer Versuchssitzung wurde jede der CAS-Bedingungen (BBN unterschiedlichen Pegels) dreimal in pseudo-randomisierter Reihenfolge präsentiert.

Statistische Analyse

Um die Ergebnisse zwischen allen sieben Probanden, die unterschiedliche absolute DPOAE-Pegel und -Phasen aufwiesen, zu vergleichen, wurde aus dem Mittelwert der Messungen vor CAS ein Referenzwert gebildet und für alle weiteren Messwerte wurde die Differenz zu diesem Referenzwert berechnet. Positive Werte der resultierenden CAS-induzierten *Pegelveränderung* entsprechen einer Pegelerhöhung, positive Werte der resultierenden *Phasenveränderung* entsprechen einem Phasenvorsprung.

Um die Stärke der durch unterschiedliche CAS-Pegel induzierten Effekte gemittelt über die Probanden anzugeben, wurde in jeder Messreihe, die Messungen vor, während und nach CAS beinhaltete, die mittlere Messwert-Veränderung (Pegel- oder Phasenveränderung für f_2-f_1 und $2f_1-f_2$) während CAS durch Mittlung der Differenzwerte in einem Analyse-

fenster von 0,5 s berechnet. Das Analysefenster begann 0,5 s nach Beginn der CAS, um Anfangseffekte auszuschließen. Entsprechend wurde die mittlere Messwert-Veränderung in einem Analysefenster 0,5 s nach Ende der CAS berechnet, um beide Kontrollphasen miteinander zu vergleichen. Abbildung 2.3 illustriert das Vorgehen bei der Analyse. Die für jede Versuchsperson resultierenden Parameter *mittlere Pegelveränderung* und *mittlere Phasenveränderung* wurden statistisch in zwei-faktoriellen ANOVA-Analysen getrennt für f_2 - f_1 -Pegel, f_2 - f_1 -Phase, $2f_1$ - f_2 -Pegel und $2f_1$ - f_2 -Phase analysiert, wobei die Bedingung (BBN; 30, 40, 45, 50, 55, 60 dB SPL und Kontrolle 2) und die Versuchspersonen (II-S1 bis II-S7) als feste Faktoren gesetzt wurden und außerdem die 2-fach-Interaktion zwischen Bedingung und Versuchsperson getestet wurde. Signifikante Abweichungen der Gruppenmittelwerte zu Null wurden mithilfe des Wilcoxon Rangsummen-Tests geprüft. Als Signifikanzniveau wurde hierbei für alle Vergleiche ein verschärftes Kriterium von $p < 0,01$ angenommen, da multiple Vergleiche vorgenommen wurden. Zur statistischen Analyse wurde die Software JMP (Version 7.0, SAS Institute Inc.) verwendet.

Vergleich der Effekte auf f_2 - f_1 - und $2f_1$ - f_2 -DPOAE identischer Frequenz

An einer Versuchsperson (II-S1) wurde ein weiteres Stimulationsparadigma angewandt, das auf die Frage zielte, ob Unterschiede zwischen der f_2 - f_1 - und $2f_1$ - f_2 -DPOAE bezüglich ihrer Beeinflussbarkeit durch kontralaterale akustische Stimulation in den Unterschieden der Generierung quadratischer versus kubischer Verzerrungen begründet waren, oder in der Tatsache, dass die beiden DPOAE sich in ihrer Frequenz und ihrem Pegel unterschieden.

Um die letztere Möglichkeit auszuschließen, wurden die Primärtöne so gewählt, dass sie eine $2f_1$ - f_2 -DPOAE evozierten, die in ihrer Frequenz und ihrem Pegel vergleichbar war zu der zuvor untersuchten f_2 - f_1 -DPOAE (1429 Hz, 1 dB SPL). Die entsprechenden Stimulusfrequenzen hierfür waren $f_1 = 1786$ Hz und $f_2 = 2143$ Hz, was einem f_2/f_1 -Verhältnis von 1,2 entspricht. Dieses ist bekanntermaßen gut geeignet zur Evozierung der $2f_1$ - f_2 -DPOAE beim Menschen (Harris et al., 1989). Die Stimuluspegel waren $l_1 = 59$ und $l_2 = 50$ dB SPL, entsprechend dem sogenannten Pegelscheren-Paradigma ($l_1 = 0,4 \times l_2 + 39$), das zur Evozierung maximaler $2f_1$ - f_2 -Pegel beim Menschen entwickelt wurde (Kummer et al., 1998).

Messung von Langzeit-Effekten

Ebenfalls nur an einer Versuchsperson (II-S1) wurde ein zusätzliches Experiment durchgeführt, um den Zeitverlauf der CAS-induzierten Veränderungen der f_2 - f_1 -DPOAE bei länger andauernder kontralateraler akustischer Stimulation zu verifizieren. Hierzu wurden dem kontralateralen Ohr die Rausch-Stimuli (BBN, 40, 50 oder 60 dB SPL) für eine Dauer

von 30 Sekunden präsentiert, eingebettet in zwei Kontrollperioden von jeweils fünf Sekunden ohne CAS. Die sonstigen Stimulationsparameter und die Analyse entsprachen den Versuchen im Kurzzeitparadigma ($f_2 = 5000$ Hz, $l_1 = l_2 = 65$ dB SPL).

Berechnung der Zeitkonstanten

Um den Zeitverlauf der CAS-induzierten Veränderungen zu beschreiben, wurden mithilfe von Korrelationsalgorithmen (Sigma Plot, Version 10.0) Exponentialfunktionen an die Datensätzen angelegt und die Zeitkonstanten τ errechnet. In dieser Weise wurden die Zeitkonstanten für die schnellen CAS-induzierten Effekte, unmittelbar nach Beginn der kontralateralen akustischen Stimulation bestimmt und die Zeitkonstanten für zusätzliche, in II-S1 getestete Langzeiteffekte, wobei hierfür zur Kurvenanpassung die ersten 500 ms des Datensatzes ausgeschlossen wurden, um die schnellen Anfangseffekte nicht mit einzuberechnen.

Messung des Einflusses von CAS auf DPOAE bei niedrigen Anregungspegeln: DPOAE-Wachstumsfunktionen

Die Generierung von DPOAE in der Cochlea hängt u. a. vom Stimuluspegel ab. Diese Abhängigkeit des DPOAE-Pegels vom Primärtonpegel kann durch Messung von sogenannten DPOAE-Wachstumsfunktionen untersucht werden. Um den Einfluss olivo-cochleärer Modulationen auf die Generierung von DPOAE bei niedrigen Stimuluspegeln zu untersuchen, wurden in der vorliegenden Studie solche DPOAE-Wachstumsfunktionen mit und ohne gleichzeitiger kontralateraler akustischer Stimulation gemessen. Zur Messung von DPOAE-Wachstumsfunktionen wurden die Primärtonpegel schrittweise erhöht, wobei l_1 und l_2 entsprechend dem sogenannten Pegelscheren-Paradigma gewählt waren ($l_1 = 0,4 \times l_2 + 39$; Kummer et al., 1998). Wachstumsfunktionen wurden in Ruhe (Kontrolle) oder unter gleichzeitiger Beschallung des kontralateralen Ohrs (CAS) gemessen. Der CAS-Stimulus war also nicht wie zuvor in eine kontinuierliche Zweitonstimulation eingebettet, sondern wurde über die gesamte Dauer der Aufnahme einer DPOAE-Wachstumsfunktion appliziert. Eine weitere Abweichung zu den bisher beschriebenen DPOAE-Versuchen am Menschen war, dass der CAS-Stimulus, wie auch in den SOAE-Experimenten, durch einen separaten, manuell kontrollierten Computer generiert wurde. Weiterhin unterschied sich die Datenanalyse dahingehend, dass kein *moving window*-Verfahren angewandt wurde und die DPOAE-Pegel durch FFT-Berechnung während eines längeren Zweiton-Tonsignals (6.83 s) bestimmt wurden.

Die Versuchsreihe wurde an sechs Versuchspersonen durchgeführt, bei denen f_2 - f_1 -DPOAE nach individueller Optimierung des f_2/f_1 -Verhältnisses (s. o.) messbar waren. Die CAS-Stimuli bestanden im ersten Experiment aus BBN-Stimuli (50–15000 Hz) unterschiedlichen Pegels (40, 50, 60 dB SPL). Im zweiten Experiment wurden NBN-Stimuli unterschiedlicher Bandbreite (engl. *bandwidth*, BW) verwendet, die um f_2 zentriert waren: 0,25 Oktaven (4585–5453 Hz), 0,5 Oktaven (4204–5946 Hz), 1 Oktave (3536–7071 Hz), 2 Oktaven (2500–10000 Hz) und 3 Oktaven (1768–14142 Hz). Der Gesamtpegel betrug jeweils 60 dB SPL. Im dritten Experiment wurden NBN-Stimuli einer Bandbreite von einer Oktave und einem Pegel von 70 dB SPL verwendet, die in unterschiedlicher Weise zentriert waren: zentriert um die f_2 -Frequenz von 5000 Hz (*umf*, 3536–7071 Hz), direkt oberhalb der f_2 -Frequenz, sodass die untere NBN-Grenzfrequenz der f_2 -Frequenz entspricht ($\geq f$, 5000–10000 Hz), direkt unterhalb der f_2 -Frequenz, sodass die obere NBN-Grenzfrequenz der f_2 -Frequenz entspricht ($\leq f$, 2500–5000 Hz), oder zentriert um die Frequenz eine Oktave oberhalb ($\gg f$, 7071–14142 Hz) oder unterhalb ($\ll f$, 1768–3536 Hz) der f_2 -Frequenz. Dieses Vorgehen bei der Wahl der NBN-Stimuli ähnelt den Versuchen in 2.1.2, vgl. hierzu auch Abb. 2.2.

Jede CAS-Bedingung (im ersten Experiment die drei unterschiedlichen BBN-Pegel, im zweiten Experiment die fünf unterschiedlichen NBN-BW, im dritten Experiment die fünf unterschiedlichen NBN-Zentrierungen) wurden drei Mal, unterbrochen durch Kontrollmessungen ohne CAS, wiederholt und für jede Versuchsperson eine gemittelte f_2 - f_1 -Wachstumsfunktion pro Bedingung erstellt. Bei einzelnen Versuchspersonen war die gleichzeitige Analyse der $2f_1$ - f_2 -DPOAE und damit die Aufnahme einer $2f_1$ - f_2 -Wachstumsfunktion möglich.

Außerdem wurde in jeder einzelnen Wachstumsfunktion durch lineare Interpolation derjenige l_2 -Pegel ermittelt, der ausreichte, um eine f_2 - f_1 -DPOAE von -5 dB SPL zu evozieren. Dieser als Schwellenwert bezeichnete Pegel wurde anschließend zwischen den Wachstumsfunktionen mit CAS und ohne CAS verglichen, indem die Differenz des Schwellenwertes der Wachstumsfunktion mit CAS zum Mittelwert der beiden Schwellenwerte der Wachstumsfunktionen unter Kontrollbedingungen vor und nach CAS gebildet wurde. So konnte für jede Wachstumsfunktion, die während kontralateraler Stimulation aufgenommen wurde, die CAS-induzierte Veränderung des Schwellenwertes berechnet werden. Dieser, den CAS-Effekt beschreibende Wert, konnte dann auch gemittelt über alle Versuchspersonen betrachtet und statistische Abweichungen zum hypothetischen Mittelwert von Null geprüft werden (Wilcoxon Rangsummen-Test).

2.2 Versuche zum Einfluss von kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE bei der Wüstenrennmaus

2.2.1 Versuchstiere und Narkose

Die Experimente der vorliegenden Studie wurden an 18 mongolischen Wüstenrennmäusen (*Meriones unguiculatus*) der institutseigenen Zucht durchgeführt. Es wurden Tiere beiderlei Geschlechts im Alter von 4–9 Monaten mit einem Körpergewicht von 40–70 g verwendet. In diesem Alter zeigen sich noch keine alters- oder zuchtspezifischen Veränderungen der cochleären Sensitivität (Eckrich et al., 2008).

Zur Messung von otoakustischen Emissionen bei der Wüstenrennmaus wurde das Versuchstier mit einer Mischung aus Ketamin (Ketavet[®], 105 mg/kg Körpergewicht) und Xylazin (Rompun[®], 4,7 mg/kg Körpergewicht), die unter die Bauchdecke injiziert wurde, betäubt. Die Narkose wurde über die Dauer des Versuchs aufrechterhalten, indem über eine Injektionspumpe (Genie, Kent) kontinuierlich eine geringe Menge derselben Narkosemischung subkutan verabreicht wurde (ca. 20–25 % der Initialdosis pro Stunde), wobei ein Zustand leichter Narkose angestrebt wurde. In regelmäßigen Abständen wurde die Stärke des Zwischenzehenreflexes überprüft und der Narkosezustand während des Versuchs anhand der Atemfrequenz und möglicher Schnurrhaarbewegungen über eine Kamera beobachtet.

2.2.2 Versuchsaufbau für DPOAE-Messungen an der Wüstenrennmaus

Das Versuchstier wurde auf einem Heizkissen platziert, um die Körpertemperatur während des Versuchs konstant auf 37,2 °C zu halten und der Kopf des Tieres wurde mit einem Maulhalter fixiert. Das Kopplersystem zur Evozierung und Messung von Distorsionsprodukt-otoakustischer Emissionen bei der Wüstenrennmaus integrierte zwei revers betriebene Kondensatormikrofone (Brüel&Kjær, 4133, 1/2“), die als Lautsprecher zur Applikation der Primärtöne dienten, einen dynamischen Kopfhörer-Lautsprecher (Beyerdynamic, DT 880) zur Präsentation des tieffrequenten Bias-Tons und ein hochempfindliches Kondensatormikrofon (Brüel&Kjær, 4190, 1/2“), mit dem das akustische Signal im Gehörgang aufgenommen wurde. Die Spitze des Kopplersystems wurde in Eigenbau aus zwei zusammengeklebten Plastikröhrchen (Pipettenspitzen) hergestellt. Mithilfe eines Mikromanipulators wurde die Kopplerspitze unter Sichtkontrolle durch ein Binokular im äußeren Gehörgang des linken Ohres des Versuchstiers platziert. Zur kontralateralen akustischen Stimulation wurde

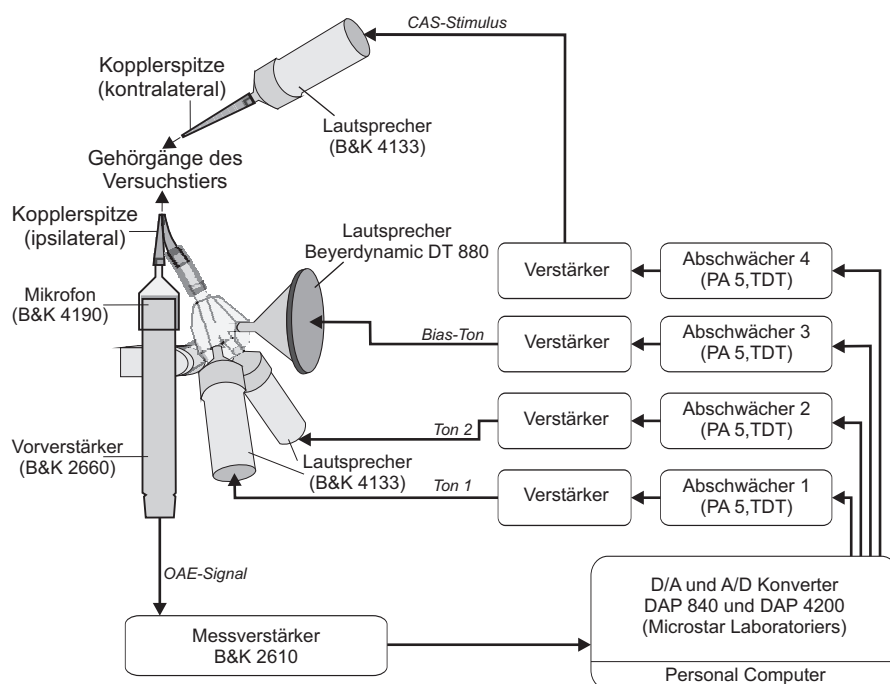


Abbildung 2.4: Skizze des Versuchsaufbaus zur OAE-Messung bei der Wüstenrennmaus. Das ipsilaterale Kopplersystem integrierte zwei Lautsprecher und ein Mikrofon zur Evozierung und Aufnahme von DPOAE und beinhaltete außerdem einen zusätzlichen Lautsprecher zur Tieftonstimulation. Kontralateral erfolgt die akustische Stimulation (CAS) zur Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen.

ein weiteres als Lautsprecher betriebenes Kondensatormikrofon (Brüel&Kjær, 4133, 1/2“) verwendet, das in den gegenüberliegenden, rechten Meatus eingeführt wurde. Der experimentelle Aufbau zur DPOAE-Messung bei der Wüstenrennmaus ist in Abb. 2.4 skizziert.

Die Generierung der akustischen Stimuli erfolgte digital im Computer, wobei zwei synchronisierte D/A Wandlungskarten (Microstar Laboratories, DAP 840 und DAP 4200, Abtastrate 100 kHz) verwendet wurden. Alle vier Stimuli, die Primärtöne (f_1 und f_2) zur DPOAE-Evozierung, der tieffrequente Bias-Ton (f_B) und der CAS-Stimulus wurden separat abgeschwächt (Tucker Davis Technologies, PA 5). Die Primärtöne sowie der CAS-Stimulus wurden anschließend verstärkt (Eigenbau) und den Lautsprechern zugeführt. Das akustische System wurde mithilfe eines Breitbandrauschstimulus (0–20 kHz) *in situ* kalibriert, um definierte Schallpegel applizieren zu können. Die ipsilateralen Lautsprecher wurden hierbei direkt vor Beginn der Messungen kalibriert, der kontralaterale Lautsprecher einzeln ohne Tier vor Beginn des Versuchs. Das im Meatus aufgenommene Mikrophonsignal wurde verstärkt (Brüel&Kjær, Vorverstärker Typ 2662 und Mikrofonverstärker Typ

2610), gefiltert (Hochpassfilter, Grenzfrequenz 22,4 Hz), über eine der Wandlungskarten A/D gewandelt (Abtastrate 100 kHz) und zur weiteren Analyse gespeichert.

2.2.3 Versuchsparadigma

Zur Evozierung der DPOAE bei der Wüstenrennmaus wurde ein Zweittonstimulus verwendet, der über 2,62 s (Anstiegs- und Abstiegsflanke: 50 ms) kontinuierlich auf dem Messohr dargeboten wurde. Die Primärtöne waren auf $f_1 = 5,47$ kHz und $f_2 = 7$ kHz bei gleichen Pegeln ($l_1 = l_2$) zwischen 9 und 60 dB SPL eingestellt. Diese Stimulusparameter wurden gewählt, um hohe $f_2 - f_1$ -Pegel zu generieren und gleichzeitig auch das Verzerrungsprodukt der Frequenz $2f_1 - f_2$ messen zu können. Der CAS-Stimulus wurde innerhalb der 2,62 s andauernden Zweittonstimulation mit einer Verzögerung von 1000 ms auf dem kontralateralen Ohr für eine Dauer von 800 ms präsentiert. Der CAS-Stimulus bestand aus weißem Rauschen mit variierenden Pegeln (10–70 dB SPL). In einigen ergänzenden Versuchen wurden die Primärtonfrequenzen variiert und als CAS-Stimulus Reintöne mit Frequenzen zwischen 0,5 und 19,027 kHz verwendet.

In den Versuchen mit zusätzlicher Tieftonstimulation wurde außer den beiden Primärtönen zur Evozierung der DPOAE kontinuierlich auch ein sogenannter Bias-Ton mit einer Frequenz von 5 Hz und hohen Pegeln ($l_B = 89$ –109 dB SPL) auf der ipsilateralen Seite vorgespielt.

Die Wellenform des im Gehörgang in 2–5 Einzelmessungen aufgenommenen Signals wurde gemittelt und die DPOAE-Pegel durch FFTs in zeitlich aufeinander folgenden Analysefenstern bestimmt (*moving window method*). Das Analysefenster (Hanning) deckte dabei einen Bereich ab, der 30° der Bias-Ton-Periode entsprach (16,67 ms) und die einzelnen Analysefenster überlappten sich um 20 %, sodass alle 13,3 ms eine FFT berechnet wurde (vgl. Abb. 2.5) und so der zeitliche Verlauf der DPOAE-Pegel innerhalb der 2,62 s andauernden Stimulation sehr gut wiedergegeben werden konnte. Der Hintergrundrauschpegel wurde berechnet, indem die Pegel von sechs, die $f_2 - f_1$ -Frequenz im Spektrum umgebenden Datenpunkten gemittelt wurde.

Berechnung der Zeitkonstanten

Um den Zeitverlauf der CAS-induzierten Effekte auf DPOAE (in den Experimenten ohne Tieftonstimulation) zu quantifizieren, wurden in den Datensätzen, die während CAS von 60 dB SPL aufgenommen wurden, durch Korrelations-Algorithmen (Matlab Version 6.5) die Zeitkonstanten τ für den Verlauf des $f_2 - f_1$ -Pegels unmittelbar nach Beginn und nach Ende der kontralateralen akustischen Stimulation berechnet.

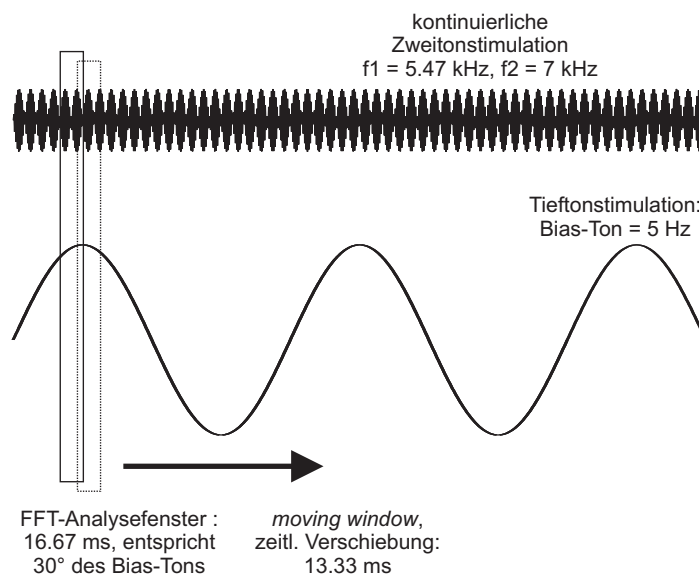


Abbildung 2.5: Schema der *moving window*-Analyse in den DPOAE-Messungen bei der Wüstenrennmaus. Die Zweittonstimulation zur DPOAE-Generierung erfolgte kontinuierlich, in den Experimenten mit Tieftonstimulation wurde zudem ein Bias-Ton von 5 Hz präsentiert. Aus dem im Gehörgang aufgenommenen Schallsignal wurde in Analysefenstern von 16,67 ms, was 30° des Bias-Tons entspricht, eine Frequenzanalyse (FFT) berechnet und die Pegel der DPOAE bestimmt. Durch das schrittweise Verschieben des Analysefensters um 13,33 ms (Überlappung der Fenster: 20 %) konnte der Zeitverlauf der DPOAE-Pegel über den Stimulationszeitraum und die Abhängigkeit der DPOAE-Pegel von der Phasenlage des Tieftons ermittelt werden.

Statistische Analyse

Zusätzlich zur Ermittlung der DPOAE-Pegel in den beschriebenen kleinen Analysefenstern, wurden die DPOAE-Pegel durch FFTs in drei größeren Zeitfenstern berechnet (vgl. Abbildung 3.15 im Ergebnisteil): vor CAS (500–1000 ms), während CAS (1300–1800 ms) und nach CAS (2120–2620 ms). Diese Zeitfenster wurden gewählt, um DPOAE-Anfangsadaptationen (engl. *post-onset adaptation*, vgl. Liberman et al., 1996) und die Anfangseffekte unmittelbar nach Beginn und nach Ende der CAS auszuschließen. Die so ermittelten DPOAE-Pegel wurden zur weiteren statistischen Analyse verwendet, in der zunächst die CAS-induzierten DPOAE-Pegelveränderungen als Differenz der Pegel während und vor CAS berechnet wurden und anschließend signifikante Abweichungen der Mittelwerte aller Versuchstiere gegenüber einem hypothetischen Mittelwert von Null durch den Wilcoxon Rangsummen-Test geprüft wurden (JMP Software, Version 7.0; SAS Institute Inc.).

2.2.4 Kombination der CAS-Experimente mit Tieftonstimulation

In den Experimenten mit Tieftonstimulation wurde der DPOAE-Pegel über die Bias-Phase gemittelt und als Funktion der Bias-Phase dargestellt. So wurde die Abhängigkeit des DPOAE-Pegels von der Phase des tieffrequenten Bias-Tons ersichtlich. Dabei wurden die Zeiten vor (0–1000 ms), während (1000–1800 ms) und nach (1800–2620 ms) CAS getrennt betrachtet, um Veränderungen der Bias-induzierten DPOAE-Modulation durch kontralaterale akustische Stimulation erfassen zu können.

In unterschiedlichen Versuchsreihen wurde die durch die Tieftonstimulation induzierte DPOAE-Pegel-Modulation bei Variation des Bias-Pegels ($I_B = 89\text{--}109$ dB SPL) und die Veränderungen der DPOAE-Modulationen durch CAS (weißes Rauschen, 10–70 dB SPL) untersucht.

Modell zur Simulation

In Ergänzung zu dem experimentellen Ansatz wurde die f_2 - f_1 -Antwort während Tieftonstimulation durch ein einfaches Modell simuliert. Das Modell war ähnlich zu den von Frank und Kössl (1996) und Lukashkin und Russell (1999) verwendeten Modellen und basierte auf der Beschreibung der cochleären Verstärkungsmechanismen durch eine Boltzmann-Funktion.

Als Eingangssignal wurde die Summe zweier Sinuswellen ($f_1 = 5470$ Hz, 2 dB re 0,1; $f_2 = 7000$ Hz, 2 dB re 0,1) angenommen und aus dem Ausgangssignal mittels FFT der Pegel der kubischen und quadratischen Verzerrungsprodukte f_2 - f_1 und $2f_1$ - f_2 errechnet. Die Nichtlinearität der cochleären Verstärkung ist in der Formel der Boltzmann-Funktion (Gleichung 2.1) berücksichtigt, wobei x das Eingangssignal ist, a_1 , a_2 , x_1 und x_2 Konstanten darstellen ($x_1 = x_2 = -0,06$; $a_1 = 3a_2 = 12,8$; nach Frank und Kössl, 1996) und b den zusätzlichen sinusförmigen Eingang (5 Hz, -10 dB re 0,1), der im Experiment dem tieffrequenten Bias-Ton entspricht, repräsentiert. Verschiedene s -Werte wurden genutzt, um die Ausgangslage des Arbeitspunktes der nichtlinearen Funktion zu simulieren.

$$y = \frac{1}{1 + e^{a_2(x_2 - x - s - b)}(1 + e^{a_1(x_1 - x - s - b)})} \quad (2.1)$$

Das Modell ist in 3.3.4 im Ergebnisteil weiter erläutert. Die für unterschiedliche Abschwächungen des Bias-Tons (b) und variierende Positionen des Arbeitspunktes (s) simulierten Verzerrungsprodukt-Pegel konnten dann mit den experimentellen Daten verglichen werden.

3 Ergebnisse

3.1 Teilprojekt I: Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation auf spontane otoakustische Emissionen

3.1.1 Messbedingungen und Charakterisierung der SOAE

Spontane otoakustische Emissionen waren bei sechs Versuchspersonen messbar. Sie waren im Spektrum des im Gehörgang aufgenommenen Schallsignals klar als auffällige Spitzen erkennbar und konnten durch Suppression durch einen externen Tonstimulus gegenüber Artefakten abgegrenzt werden. Abbildung 3.1 A zeigt exemplarisch das Frequenzspektrum des im Gehörgang von I-S6 aufgenommenen Schallsignals, in dem zwei SOAE, markiert durch Pfeile, deutlich hervortreten. Tabelle 3.1 fasst die SOAE aller Versuchspersonen zusammen, wobei SOAE mit einem Pegel von unter 0 dB SPL und solche mit Frequenzen unter 800 Hz nicht berücksichtigt wurden, da diese nicht deutlich genug vom Hintergrundrauschpegel abgrenzbar waren. Alle Versuchspersonen hatten mehr als eine SOAE im Messohr, aber nur diejenige mit dem höchsten Pegel, bezeichnet als Haupt-SOAE wurde weiter analysiert und im nachfolgenden Versuchsablauf berücksichtigt. Die Haupt-SOAE der Probanden hatten Frequenzen zwischen 1308 und 4880 Hz (MW: 2518 Hz) und Pegel von 5 bis 15 dB SPL (MW: 10,5 dB SPL).

Anhand der Messung von SOAE-Suppressions-Abstimmkurven (SOAE-STC) konnten die Abstimmigenschaften der Cochlea am Abbildungsort der SOAE-Frequenz charakterisiert werden. In Abbildung 3.1 B sind zwei Beispiele solcher SOAE-STCs dargestellt und in Tabelle 3.1 die Eigenschaften der SOAE-STCs (beste Frequenz, BF, Suppressions-Pegel bei der BF und $Q_{10\text{dB}}$ -Wert) aller Probanden aufgelistet. Die SOAE-STCs aller Probanden zeigten gemeinsame Merkmale, die in guter Übereinstimmung mit früheren Studien zur Charakterisierung von SOAE beim Menschen waren (Schloth und Zwicker, 1983; Rabino-witz und Widin, 1984; Zizz und Glatcke, 1988): Die Suppression der SOAE durch den externen Stimulus (Suppressor-Ton) trat durch Frequenzen nahe der SOAE-Frequenz bereits bei niedrigen Pegeln auf und mit zunehmendem Abstand zwischen SOAE- und Suppressor-Frequenz stieg der Pegel, der notwendig war, um die SOAE zu unterdrücken, deutlich an.

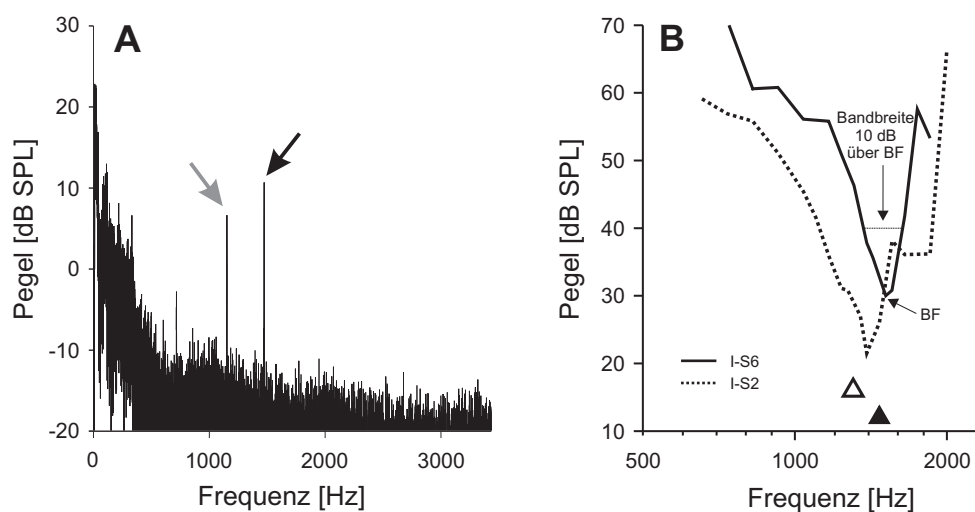


Abbildung 3.1: **A:** Beispiel eines Frequenzspektrums des im Gehörgang aufgenommenen Schallsignals bei Versuchsperson I-S6; deutlich als Spitzen zu erkennen sind zwei spontane otoakustische Emissionen, markiert durch Pfeile (schwarzer Pfeil: Haupt-SOAE). **B:** SOAE-Suppressions-Abstimmkurven (SOAE-STC) von zwei Versuchspersonen (durchgehend schwarz: I-S6, gepunktet: I-S2). Der Pegel des ipsilateral applizierten Suppressor-Tons, der notwendig war, um die SOAE um 6 dB in ihrem Pegel zu supprimieren, ist gegen seine Frequenz aufgetragen. SOAE-Frequenz und -Pegel sind als Dreiecke eingezeichnet (geschlossen: I-S6, offen: I-S2). Das Minimum der SOAE-STC beschreibt ihre beste Frequenz (BF), die typischerweise leicht oberhalb der SOAE-Frequenz liegt. Als Maß für die Schärfe der Abstimmkurve kann der $Q_{10\text{dB}}$ -Wert als Quotient aus der BF und der Bandbreite 10 dB über BF berechnet werden.

Die beste Frequenz der SOAE-STC lag immer leicht oberhalb der SOAE-Frequenz und der Pegel bei der BF klar oberhalb des SOAE-Pegels. Dies ist in Abbildung 3.1 B durch Vergleich der STC-Minima und der SOAE, die als Dreiecke dargestellt sind, ersichtlich. Weiterhin waren die STCs in ihrer hochfrequenten Flanke steiler als in ihrer tieffrequenten Flanke. Die $Q_{10\text{dB}}$ -Werte, die ein Maß für die Abstimmstärke der STC darstellen, variierten zwischen 3,89 und 9,14 (Mittelwert: 5,85).

Der Hintergrundrauschpegel während der SOAE-Messungen betrug im Mittel $-20,8$ dB SPL (MW, $\pm 5,9$ dB SD). Dieser Mittelwert wurde aus 50 Einzelmessungen berechnet, wobei von jeder Versuchsperson fünf zufällig gewählte Messungen unter Kontrollbedingungen und fünf Messungen bei kontralateraler akustischer Stimulation in die Berechnung einfließen. Der Hintergrundrauschpegel unterschied sich dabei nur geringfügig zwischen den Bedingungen (MW der Kontrollen: $-21,0$ dB SPL; MW bei CAS: $-20,5$ dB SPL) und zwischen den Versuchspersonen (min. I-S1, MW: $-22,2$ dB SPL; max. I-S2, MW: $-19,3$ dB SPL).

Tabelle 3.1: Charakterisierung der SOAE aller Versuchspersonen

| Versuchs- person | Ohr (r/l) | Haupt-SOAE | | Eigenschaften der SOAE-STC | | | weitere SOAE | |
|---------------------|--------------|------------|-------------|----------------------------|-------------|-------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| | | Frequenz | Pegel | BF | BF-Pegel | Q _{10dB} | Frequenz | Pegel |
| I-S1 | r | 1902 Hz | 15 dB SPL | 2019 Hz | 31,8 dB SPL | 3,89 | 1275 Hz 1703 Hz | 8 dB SPL 3 dB SPL |
| I-S2 | l | 1308 Hz | 15 dB SPL | 1388 Hz | 21,5 dB SPL | 4,97 | 1881 Hz 3135 Hz | 12 dB SPL 0 dB SPL |
| I-S3 | r | 3815 Hz | 12 dB SPL | 4041 Hz | 26,4 dB SPL | 9,14 | 2038 Hz 1570 Hz 2850 Hz | 11 dB SPL 10 dB SPL 8 dB SPL |
| I-S4 | l | 1730 Hz | 5 dB SPL | 1832 Hz | 26,1 dB SPL | 4,52 | 3550 Hz 3710 Hz | 3 dB SPL 2 dB SPL |
| I-S5 | l | 4880 Hz | 5 dB SPL | 5023 Hz | 36,4 dB SPL | 6,95 | 1400 Hz 6000 Hz | 4 dB SPL 0 dB SPL |
| I-S6 | r | 1470 Hz | 11 dB SPL | 1513 Hz | 30,0 dB SPL | 5,66 | 1150 Hz | 7 dB SPL |
| Mittelwert | | 2518,2 Hz | 10,5 dB SPL | 2636 Hz | 28,7 dB SPL | 5,86 | | |

3.1.2 Einfluss von kontralateralem Breitband-Rauschen auf SOAE

Um den Einfluss der Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen auf SOAE zu untersuchen, wurden alternierend in Blöcken à 10 Messungen SOAE unter Kontrollbedingungen in Ruhe und bei gleichzeitiger kontralateraler akustischer Stimulation (CAS) aufgenommen. Im ersten Versuchsteil wurden zur CAS Breitband-Rausch-Stimuli von 45, 52 und 60 dB SPL eingesetzt. Während der kontralateralen Stimulation mit Breitband-Rauschen konnten deutliche Veränderungen innerhalb der aufgenommenen SOAE beobachtet werden: Die SOAE-Frequenz nahm bei allen Versuchspersonen während CAS zu und der SOAE-Pegel nahm in fast allen Fällen ab, nur bei einer Versuchsperson (I-S6) war eine leichte Pegelerhöhung durch CAS zu beobachten. Beide Effekte waren zeitlich exakt an die CAS gebunden, Abbildung 3.2 zeigt ein repräsentatives Beispiel des Effekts.

Statistisch konnte nachgewiesen werden, dass die CAS-induzierten Frequenz- und Pegelveränderungen für alle angewandten BBN-Pegel signifikant waren (Wilcoxon Rangsummen-Test, Abweichung zum hypothetischen Mittelwert von Null, *** $p < 0,001$). Die mittlere Frequenzerhöhung (gemittelt über alle Versuchspersonen und Messwerte) durch CAS betrug zwischen 3,9 Hz (bei einem CAS-Pegel von 45 dB SPL) und 6,7 Hz (bei 60 dB SPL) und die mittlere Pegelverminderung betrug zwischen 2,5 dB (bei 45 dB SPL) und 6,6 dB (bei 60 dB SPL). Allerdings war der Umfang der CAS-Effekte auf die SOAE zwischen den Versuchspersonen recht unterschiedlich. Maximale Effekte waren bei Ver-

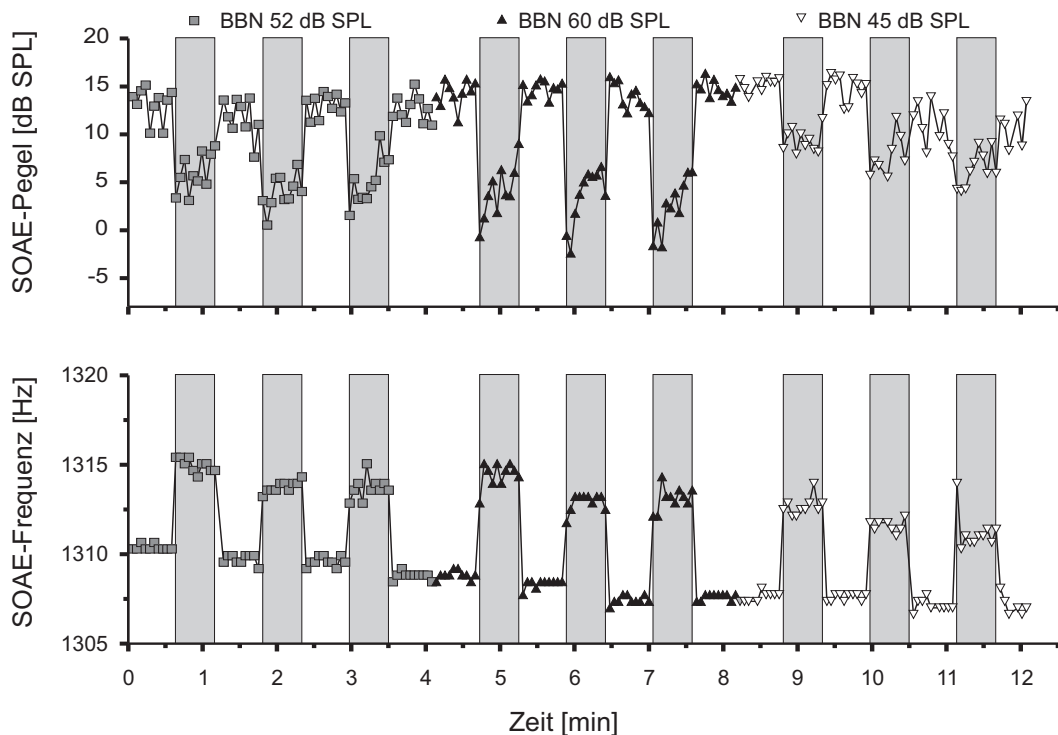


Abbildung 3.2: Veranschaulichung zum Einfluss von kontralateralem Breitband-Rauschen (BBN) auf spontane otoakustische Emissionen (SOAE), Beispielmessung bei Versuchsperson I-S2. Es wurden Rauschpegel von 40, 52 und 60 dB SPL appliziert, alternierend mit Kontrollphasen ohne CAS; die Zeitfenster mit CAS sind grau schattiert gekennzeichnet. Jede Bedingung wurde dreimal wiederholt. Oberes Diagramm: SOAE-Pegel, unteres Diagramm: SOAE-Frequenz

suchsperson II-S4 zu beobachten, bei der unter der Bedingung mit höchstem CAS-Pegel über den Stimulationszeitraum gemittelt eine Frequenzerhöhung von 12,0 Hz und eine Pegelverminderung um 11,6 dB auftrat. Die Stärke der individuellen CAS-Effekte auf SOAE konnte nicht in Zusammenhang mit den Eigenschaften der SOAE (SOAE-Frequenz, SOAE-Pegel) gesetzt werden.

Sowohl der Umfang der CAS-induzierten Pegel-Verminderung als auch der Frequenzerhöhung waren abhängig vom Pegel des kontralateralen Stimulus, was sowohl im Einzelbeispiel (Abb. 3.2) als auch anhand der gemittelten Daten (siehe Abb. 3.3 A und C) deutlich wird. Die Variationen der SOAE-Frequenz über die Zeit der CAS waren meist kleiner als die Pegelschwankungen. Betrachtet man die einzelnen Messungen innerhalb der 35,5 s andauernden kontralateralen akustischen Stimulation getrennt, aber gemittelt über alle Probanden, so zeigt sich der Zeitverlauf der Effekte: Die CAS-induzierte Pegelreduktion nahm über die Dauer der Stimulation deutlich ab, was in Abbildung 3.3 D durch Regressionsgeraden dargestellt wird und auch im Einzelbeispiel (Abb. 3.2) ersichtlich wird.

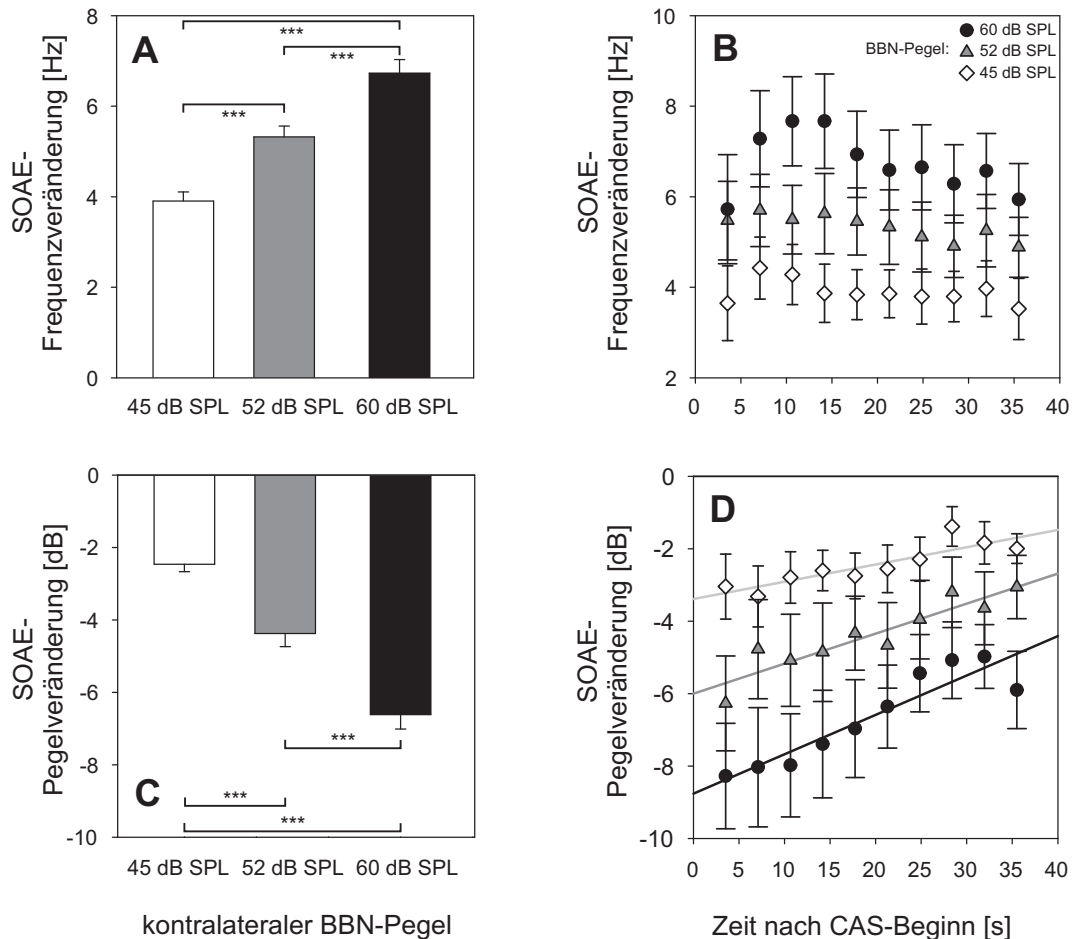


Abbildung 3.3: Einfluss von kontralateralem Breitband-Rauschen auf SOAE, Effektstärke gemittelt über alle sechs Versuchspersonen. Aufgetragen sind Mittelwerte (\pm Standardfehler, SEM) der BBN-induzierten SOAE-Frequenzveränderung (**A**) und SOAE-Pegelveränderung (**C**). Signifikante Unterschiede (Wilcoxon Rangsummen-Test, $***p < 0,001$) zwischen den verschiedenen Bedingungen unterschiedlicher Rauschpegel sind vermerkt. **B** und **D** stellen den Zeitverlauf der BBN-induzierten SOAE-Veränderungen (**B**: Frequenz, **D**: Pegel; MW \pm SEM) innerhalb eines Stimulationsblocks, getrennt für die drei verwendeten BBN-Pegel (schwarze Kreise: 60 dB SPL, graue Dreiecke: 52 dB SPL, weiße Rauten: 45 dB SPL) dar. In **D** veranschaulichen Regressionsgeraden den Zeitverlauf des Effekts.

Auch die SOAE-Frequenzerhöhung durch CAS zeigte einen Zeitverlauf, jedoch war dieser nicht identisch mit dem der Pegelreduktion; maximale Frequenzerhöhungen wurden, je nach BBN-Pegel erst nach 7,1–10,65 s erreicht, und anschließend nahm der Effekt wieder ab (Abb. 3.3 B).

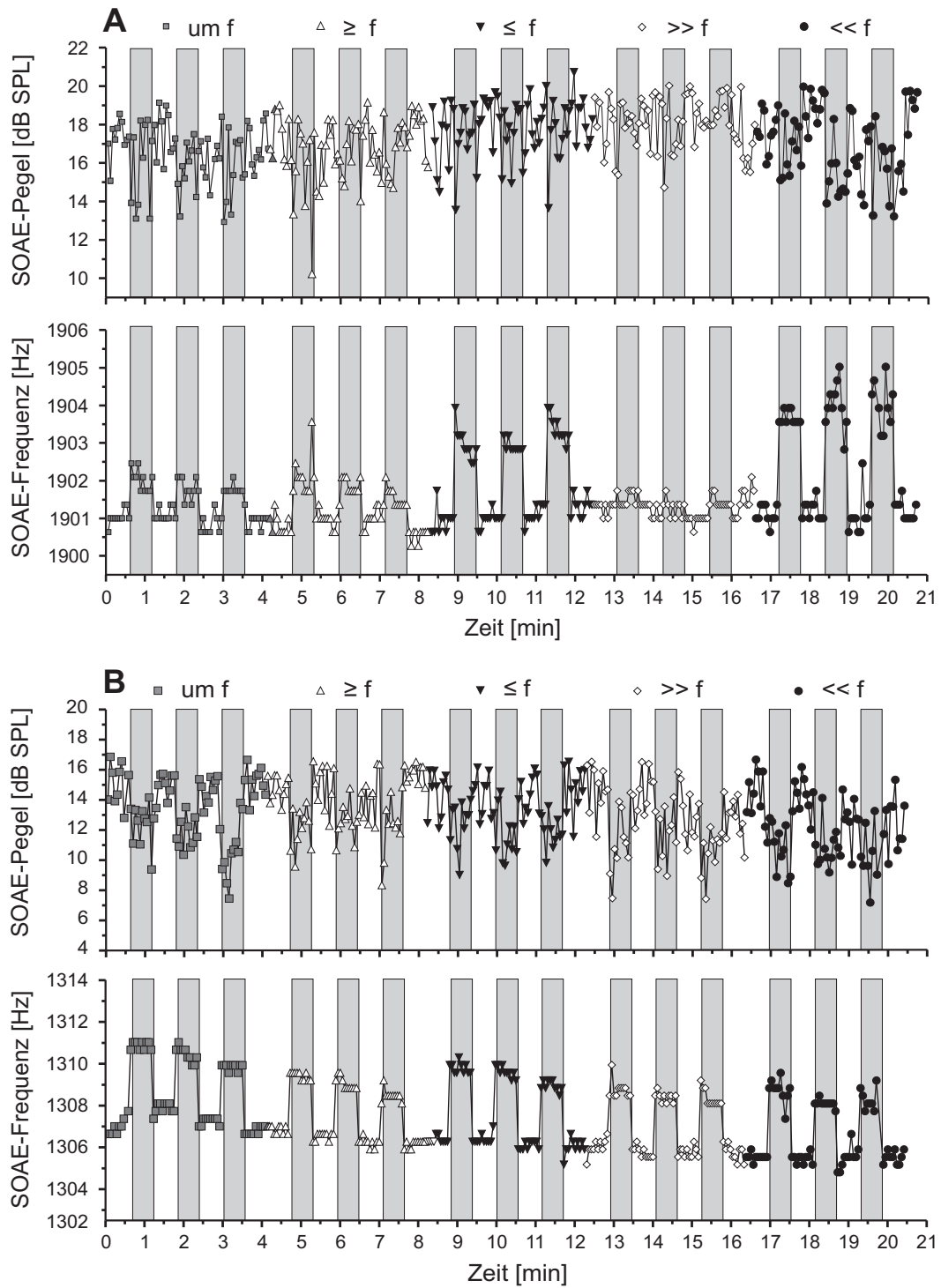
3.1.3 Einfluss von kontralateralem Schmalband-Rauschen auf SOAE

Kontralateral applizierte Schmalband-Rausch-Stimuli einer Bandbreite von einer Oktave und einem Pegel von 65 dB SPL beeinflussten die SOAE in ähnlicher Weise wie Breitband-Rauschen durch Verminderung des SOAE-Pegels und Verschiebung der SOAE-Frequenz zu höheren Frequenzen, aber die Effektstärke war kleiner. Abbildung 3.4 zeigt Beispielmessungen von zwei Versuchspersonen. Generell waren die CAS-Effekte anhand der Frequenzveränderung besser zu erkennen als anhand der stark schwankenden Pegelveränderungen. Bezüglich der verschiedenen NBN-Bedingungen, die sich in ihrem Frequenzgehalt in Relation zur SOAE-Frequenz unterschieden, waren die Ergebnisse bei den einzelnen Versuchspersonen nicht vollkommen einheitlich. Bei Versuchsperson I-S1 (Abb. 3.4 A) hatten beispielsweise die unterhalb der SOAE-Frequenz zentrierten Rauschbänder ($\leq f$ und $\ll f$) einen deutlich stärkeren Einfluss auf die SOAE-Frequenz als die hochfrequenten Rauschbänder ($\geq f$ und $\gg f$); in I-S2 waren die Unterschiede zwischen den NBN-Bedingungen dagegen nur sehr klein und die in I-S1 beschriebene Dominanz der tieffrequenten NBN-Stimuli nur in leichter Tendenz erkennbar (Abb. 3.4 B).

Ein solches Auftreten stärkerer Effekte durch in Relation zur SOAE tieferfrequente Rauschbänder als durch höherfrequente Rauschbänder zeigte sich bei fünf der sechs Probanden, unabhängig von der absoluten SOAE-Frequenz, und ist auch in den gemittelten Daten erkennbar (siehe Abb. 3.5 A). Die statistische Analyse der Verteilungen (Wilcoxon Rangsummen-Test) bestätigte signifikante Unterschiede ($p < 0,001$) zwischen den Bedingungen $\leq f$ und $\geq f$ und zwischen $\ll f$ und $\gg f$ bezüglich der CAS-induzierten Veränderung der SOAE-Frequenz. Bezüglich der induzierten SOAE-Pegelveränderung waren die Ergebnisse innerhalb eines Experiments und zwischen den Versuchspersonen großen

Abbildung 3.4 (nächste Seite): Veranschaulichung des Einflusses von kontralateralem Schmalband-Rauschen (NBN) auf spontane otoakustische Emissionen, Beispiele zweier Versuchspersonen (**A:** I-S1, **B:** I-S2). Es wurden Rauschbänder einer Bandbreite von einer Oktave, 65 dB SPL und unterschiedlichen Mittelfrequenzen ($\ll f$, $\leq f$, umf , $\geq f$, $\gg f$, siehe Text zur Erklärung) appliziert, alternierend mit Kontrollphasen ohne CAS; die Zeitfenster mit CAS sind grau schattiert gekennzeichnet. Jede Bedingung wurde dreimal wiederholt. Jeweils oberes Diagramm: SOAE Pegel, unteres Diagramm: SOAE Frequenz

3.1 Teilprojekt I: Einfluss von CAS auf spontane otoakustische Emissionen



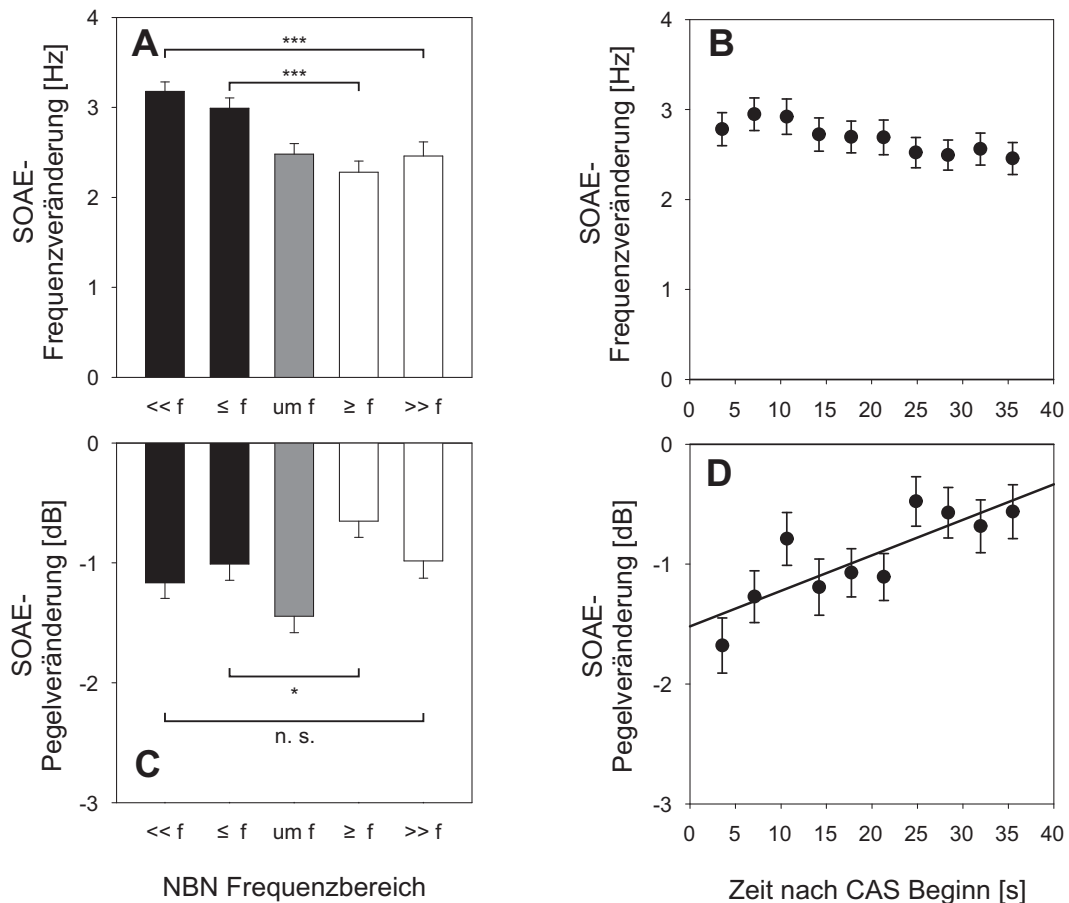


Abbildung 3.5: Einfluss von kontralateralem Schmalband-Rauschen (NBN) auf SOAE, Effektstärke gemittelt über alle sechs Versuchspersonen. **A, C:** Mittelwerte (\pm SEM) der NBN-induzierten SOAE-Veränderungen (A: Frequenz, C: Pegel) für die verschiedenen NBN-Bedingungen, die sich nur in der Mittelfrequenz des Rauschbandes unterschieden. Signifikante Unterschiede zwischen den Verteilungen (Wilcoxon-Rangsummen-Test, * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$) ausgewählter Bedingungen sind vermerkt. **B, D:** Zeitverlauf der NBN-induzierten SOAE-Veränderungen (B: Frequenz, D: Pegel) innerhalb eines Stimulusblocks mit NBN, gemittelt über alle Versuchspersonen und NBN-Bedingungen (MW \pm SEM).

Schwankungen unterworfen, und es zeigten sich nur für den Vergleich zwischen $\leq f$ und $\geq f$, nicht aber zwischen $\ll f$ und $\gg f$ signifikante Unterschiede ($p < 0,05$).

Wie schon bemerkt war der Effekt durch NBN-Stimuli generell kleiner als durch BBN-Stimuli. Dennoch lässt sich auch in den Ergebnissen mit NBN eine Abnahme der induzierten Effekte über die Stimulusdauer erkennen (3.5 B und C), vergleichbar zum zeitlichen Verlauf während BBN-Stimulation.

3.1.4 Langzeiteffekte auf SOAE bei anhaltender kontralateraler Stimulation

Bei den drei Versuchspersonen mit den höchsten SOAE-Pegeln (I-S1, I-S2 und I-S3) wurden die SOAE zusätzlich während sehr lang andauernder (30 min) kontralateraler akustischer Stimulation untersucht. Der CAS-Stimulus bestand dabei aus Breitband-Rauschen mit einem Pegel von 52 dB SPL. Alle drei Versuchspersonen hatten mehrere SOAE auf demselben Ohr und insgesamt konnten 7 SOAE in ihren zeitlichen Veränderungen über die Dauer der Stimulation betrachtet werden (bei weiteren SOAE waren während CAS die SOAE-Pegel so stark verringert, dass sie nicht mehr messbar waren).

Abbildung 3.6 illustriert die Ergebnisse der Messung bei der Versuchsperson I-S1. Da, wie auch in den vorhergehenden Versuchen, die SOAE-Frequenzen weit weniger Schwankungen unterworfen waren und an ihnen der CAS-induzierte Effekt besser deutlich wurde als an den SOAE-Pegeln, sind nur diese hier gezeigt. Nach deutlichen SOAE-Frequenzerhöhungen unmittelbar nach Beginn der CAS, folgten die SOAE-Frequenzen in den ersten 3.5 min der Stimulation einem abnehmenden Verlauf. Diese Effekte eines unmittelbaren Frequenzsprungs nach CAS-Beginn und anschließendem Rückgang des Effektes war vergleichbar mit den im vorhergehenden Messparadigma beobachteten Effekten. Im weiteren Verlauf der andauernden kontralateralen Rauschstimulation nahmen die SOAE-Frequenzen dann nur noch wenig oder gar nicht ab; in einigen Fällen stabilisierte sich die SOAE-Frequenz in dieser Zeit etwa auf dem Anfangsniveau vor CAS. Nach Abschalten der CAS zeigte sich jedoch in allen betrachteten SOAE ein erneuter Abfall der Frequenz, meistens klar unter das Anfangsniveau vor CAS. In einzelnen Fällen war dann, in der Ruhephase im Anschluss an die lange kontralaterale Beschallung, erneut ein leichter Frequenzanstieg in Richtung des Anfangsniveaus zu beobachten. Auch bezüglich der SOAE-Pegel zeigten sich, wenn auch aufgrund hoher Schwankungen weniger deutlich, entsprechende Verläufe mit deutlichen Veränderungen sowohl bei Beginn als auch nach Ende der CAS, unabhängig von langsamen Variationen über die Zeit. Der entscheidende Impuls für die Frequenz- und Pegel-Veränderungen der SOAE schien daher die Veränderung der kontralateralen akustischen Bedingung zu sein.

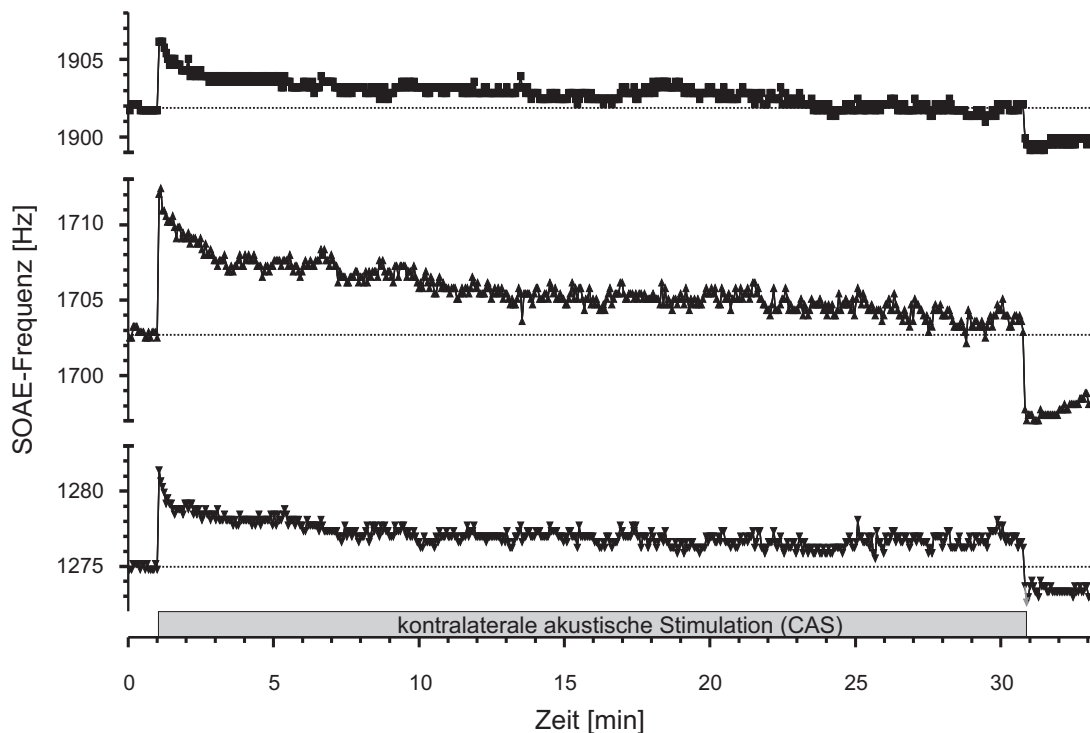


Abbildung 3.6: Langzeitveränderungen von SOAE während kontinuierlicher kontralateraler Stimulation, Ergebnisse einer Versuchsperson (I-S1). Die Frequenzen dreier SOAE bei ca. 1902, 1703 und 1275 Hz sind in Abhängigkeit der Zeit dargestellt. Die kontralaterale akustische Stimulation (BBN, 52 dB SPL), gekennzeichnet als grauer Balken am unteren Rand der Grafik, hielt über 30 min an. Das Anfangsniveau der SOAE-Frequenz vor Beginn der CAS ist als gepunktete Linie ergänzt.

3.2 Teilprojekt II: Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE beim Menschen

Vor Beginn der Versuchsreihe zum Einfluss von CAS auf DPOAE wurde für jede Versuchsperson das optimale Frequenzverhältnis der Stimulusfrequenzen (f_2/f_1) zur Evozierung maximaler f_2-f_1 -Pegel bestimmt. Diese für den Differenzton optimierten f_2/f_1 -Frequenzverhältnisse lagen zwischen 1,2 und 1,4 (MW: 1,3), was bei einer f_2 -Frequenz von 5000 Hz f_1 -Frequenzen zwischen 3571 Hz und 4167 Hz und f_2-f_1 -Frequenzen zwischen 833 Hz und 1429 Hz entsprach. Bei fünf der acht Versuchspersonen war nach Optimierung des Stimulusfrequenzverhältnisses für die f_2-f_1 -DPOAE gleichzeitig auch das Verzerrungsprodukt der Frequenz $2f_1-f_2$ messbar. Abbildung 3.7 zeigt exemplarisch ein Frequenzspektrum der Schallaufnahme bei Versuchsperson II-S5. Als Spitzen sind die beiden Stimulustöne der Frequenzen f_1 und f_2 und die DPOAE bei den Frequenzen f_2-f_1 und $2f_1-f_2$ erkennbar.

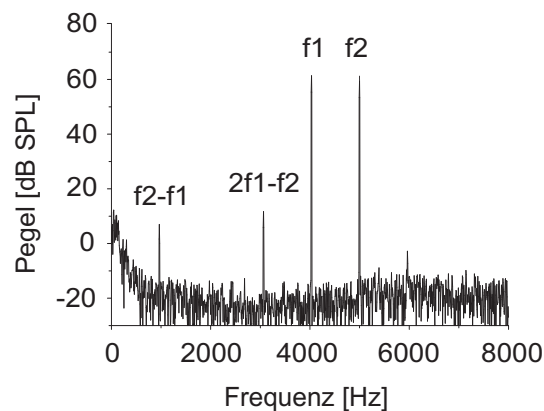


Abbildung 3.7: Frequenzspektrums eines im Gehörgang bei Zweittonstimulation aufgenommenen Schallsignals, Beispiel von Versuchsperson II-S5. Im Spektrum als Spitzen zu erkennen sind die Stimulustöne (*Primärtöne*) der Frequenzen f_1 und f_2 ($l_1 = l_2 = 65$ dB SPL), sowie die durch nichtlineare Verstärkungsprozesse im Innenohr generierten Verzerrungsprodukte der Frequenz $f_2 - f_1$ (quadratische DPOAE, Differenzton) und der Frequenz $2f_1 - f_2$ (kubische DPOAE).

Der Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation wurde in zwei unterschiedlichen Versuchsansätzen untersucht. Im ersten Paradigma war die CAS in eine kontinuierliche Zweittonstimulation eingebettet, sodass der Zeitverlauf schneller Effekte analysiert werden konnte und ein Vergleich der DPOAE-Pegel während CAS gegenüber dem unmittelbar zuvor aufgenommenen Pegel ohne CAS möglich war. Im zweiten Paradigma wurden DPOAE-Wachstumsfunktionen gemessen, die aus mehreren Einzelmessungen bestanden und als Ganze mit oder ohne gleichzeitige kontralaterale Stimulation aufgenommen wurden.

3.2.1 Schnelle CAS-Effekte innerhalb kontinuierlicher Zweittonstimulation

Die DPOAE wurden durch kontinuierliche Zweittonstimulation über drei Sekunden evoked, wobei die erste und dritte Sekunde der Stimulation als Kontrollperioden fungierten und in der Sekunde dazwischen die Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen durch kontralateral applizierte BBN-Stimuli erfolgte. Sechs unterschiedliche BBN-Pegel wurden angewandt. Während der Präsentation des kontralateralen Rauschens waren deutliche Veränderungen des Pegels und der Phasenlage der $f_2 - f_1$ -DPOAE zu beobachten. Abbildung 3.8 zeigt exemplarisch den zeitlichen Verlauf der DPOAE-Pegel und Phasen in Messungen mit vier unterschiedlichen CAS-Pegeln bei Versuchsperson II-S5, bei der beide Verzerrungsprodukte gleichzeitig messbar waren. In diesem Beispiel lag der $f_2 - f_1$ -Pegel vor CAS bei ca. 6,5 dB SPL und sank während CAS deutlich, begleitet durch eine Phasen-Erhöhung

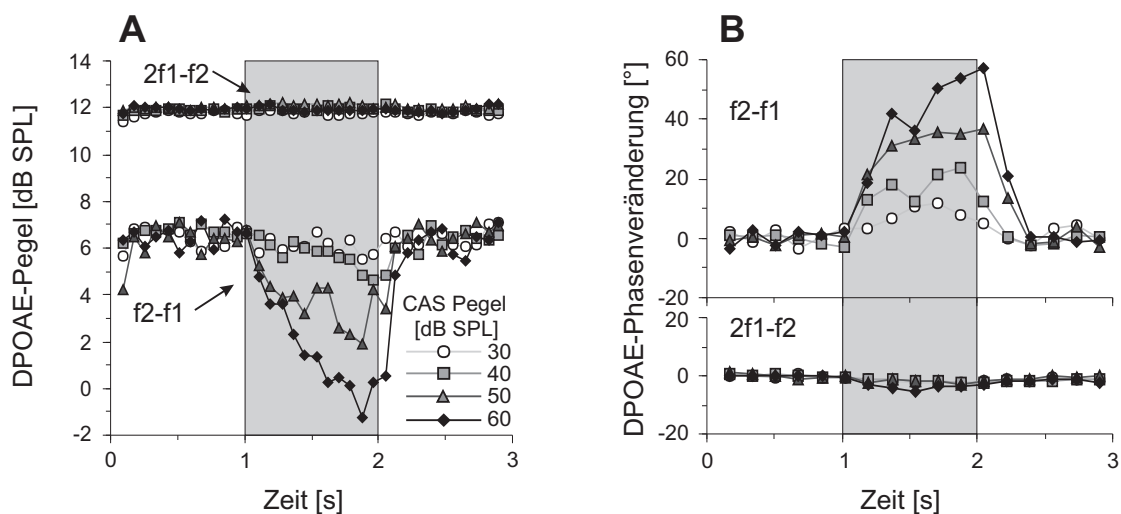


Abbildung 3.8: Veranschaulichung des Einflusses kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE beim Menschen, Beispiel von Versuchsperson II-S5. **A:** Zeitverlauf des $2f_1-f_2$ - und f_2-f_1 -Pegels während Zweittonstimulation; grau schattiert ist das Zeitfenster der gleichzeitigen kontralateralen akustischen Stimulation mit Breitband-Rauschen unterschiedlichen Pegels (30, 40, 50, 60 dB SPL). **B:** Korrespondierende DPOAE Phasen-Werte, angegeben relativ zum Ausgangswert vor Beginn der kontralateralen Stimulation.

(die Phase ist immer als Differenz zur mittleren Phase vor CAS angegeben). Nach Ende der kontralateralen Stimulation gingen beide Messwerte (f_2-f_1 -Pegel und f_2-f_1 -Phase) auf ihr Ausgangsniveau zurück. Die Effekte waren in der Bedingung mit dem höchsten CAS-Pegel am größten, aber auch schon bei niedrigen CAS-Pegeln sichtbar. Im Gegensatz zu den deutlichen Veränderungen der f_2-f_1 -DPOAE war die DPOAE der Frequenz $2f_1-f_2$ fast gar nicht beeinflusst, auch nicht durch hohe CAS-Pegel (60 dB SPL).

Veränderungen der f_2-f_1 -Pegel durch CAS konnten bei allen Versuchspersonen nachgewiesen werden, die Effektstärke variierte allerdings stark. Ein distinkter f_2-f_1 -Phasensprung war nicht bei allen Probanden messbar und wenn, konnte er zwischen wenigen Grad und bis zu 90° variieren. Gleichwohl hatte, statistisch analysiert in Form von zwei-faktoriellen ANOVA-Analysen, der CAS-Pegel einen hochsignifikanten Einfluss sowohl auf den f_2-f_1 -Pegel als auch auf die f_2-f_1 -Phase. Im Gegensatz dazu waren keine signifikanten Einflüsse des CAS-Pegels auf den Pegel und die Phase des kubischen Verzerrungsproduktes $2f_1-f_2$ verifizierbar. Tabelle 3.2 führt die Details der ANOVA auf.

Gemittelt über alle Versuchspersonen nahm der CAS-Effekt auf den f_2-f_1 -Pegel mit ansteigendem CAS-Pegel klar zu und die maximale Pegelreduktion lag im Mittel bei 4,7 dB (siehe Abb. 3.9), der maximale Effekt, der bei einer Versuchsperson gemessen wurde, war eine Reduktion des f_2-f_1 -Pegels um 10,1 dB (in II-S7). Die statistische Analyse

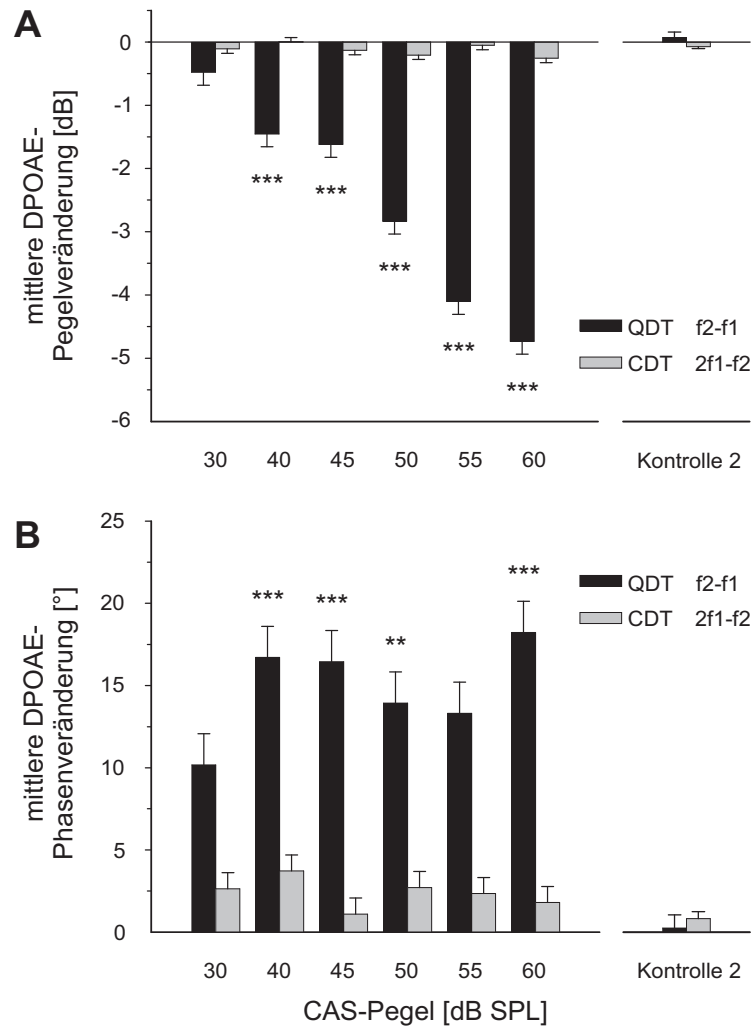


Abbildung 3.9: Einfluss von kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE beim Menschen, Effektstärke gemittelt über alle Versuchspersonen. Dargestellt sind die angepassten Mittelwerte der ANOVA (*least square means* \pm SEM), die die mittleren Veränderungen im Vergleich zum Referenzwert (Kontrolle 1, Mittelwert der Messwerte vor CAS) wiedergeben. Die Kontrolle 2 beinhaltet die Messwerte im Zeitraum nach CAS, gemittelt über alle CAS-Pegel und Versuchspersonen. **A:** CAS-induzierte Veränderung des Pegels der DPOAE bei $2f_1-f_2$ und bei f_2-f_1 ; **B:** CAS-induzierte Veränderung der Phase der DPOAE bei $2f_1-f_2$ und bei f_2-f_1 (für f_2-f_1 : $n = 7$, für $2f_1-f_2$: $n = 5$). Sternchen markieren signifikante Abweichungen gegenüber einem hypothetischen Mittelwert von Null (Wilcoxon Rangsummen-Test, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$).

Tabelle 3.2: Ergebnisse der zwei-faktoriellen ANOVA-Analysen zum Einfluss von CAS auf den DPOAE-Pegel und die DPOAE-Phase. Für jede Variationsquelle (CAS-Pegel, Versuchsperson und die Interaktion von CAS-Pegel und Versuchsperson) ist der Freiheitsgrad (df), die Summe der quadrierten Residuen (SS), der F -Wert und das Signifikanzniveau (p -Wert) angegeben. Außerdem ist für jede ANOVA der Korrelationskoeffizient (R^2) des Gesamtmodells notiert. Nicht-signifikante Ergebnisse sind nicht aufgeführt.

| Parameter | Quelle | df Modell | df Fehler | SS | F -Wert | p -Wert | R^2 |
|-----------------------|-----------------------------------|----------------|----------------|---------|-----------|-----------|-------|
| f_2 - f_1 -Pegel | CAS-Pegel | 6 | 203 | 713,0 | 137,6 | < 0,0001 | |
| | Versuchsperson | 6 | 203 | 170,2 | 32,8 | < 0,0001 | |
| | CAS-Pegel \times Versuchsperson | 36 | 203 | 188,9 | 6,1 | < 0,0001 | |
| | Gesamtmodell | 48 | 203 | 986,6 | 23,8 | < 0,0001 | 0,85 |
| $2f_1$ - f_2 -Pegel | Versuchsperson | 4 | 145 | 2,2 | 7,6 | < 0,0001 | |
| | Gesamtmodell | 34 | 145 | 5,5 | 2,17 | 0,0008 | 0,34 |
| f_2 - f_1 -Phase | CAS-Pegel | 6 | 203 | 14277,2 | 31,7 | < 0,0001 | |
| | Versuchsperson | 6 | 203 | 37558,4 | 83,4 | < 0,0001 | |
| | CAS-Pegel \times Versuchsperson | 36 | 203 | 23745,3 | 8,8 | < 0,0001 | |
| | Gesamtmodell | 48 | 203 | 55845,0 | 15,5 | < 0,0001 | 0,79 |
| $2f_1$ - f_2 -Phase | Versuchsperson | 4 | 145 | 5644,5 | 98,3 | < 0,0001 | |
| | CAS-Pegel \times Versuchsperson | 24 | 145 | 1927,3 | 5,6 | < 0,0001 | |
| | Gesamtmodell | 34 | 145 | 190,3 | 13,24 | < 0,0001 | 0,76 |

der Gruppen-Mittelwerte zeigte, dass bereits CAS-Pegel von 40 dB SPL signifikante f_2 - f_1 -Pegelveränderungen induzierten (Wilcoxon Rangsummen-Test, $p < 0,0001$) und eine klare Tendenz (Wilcoxon Rangsummen-Test, $p = 0,02$) auch schon in der Bedingung mit dem niedrigsten CAS-Pegel von 30 dB SPL zu erkennen war. Dagegen wurde der $2f_1$ - f_2 -Pegel bis zu einem CAS-Pegel von 60 dB SPL nicht signifikant beeinflusst (Abb. 3.9 A), auch wenn ein kleiner supprimierender Effekt auf die $2f_1$ - f_2 -DPOAE bei hohen CAS-Pegeln zu erkennen war (max. $-0,26$ dB bei 60 dB SPL CAS). Die gemittelten Daten zeigen weiterhin, dass, wie bereits im Einzelbeispiel von II-S5 sichtbar, auch die Phase der quadratischen f_2 - f_1 -DPOAE durch CAS verändert wurde (Abb. 3.9 B), wobei die Abhängigkeit des induzierten Phasensprungs vom CAS-Pegel weniger deutlich war als für den f_2 - f_1 -Pegel. Die Phase des anderen, kubischen Verzerrungsproduktes ($2f_1$ - f_2) zeigte keine signifikanten Veränderungen durch CAS. Die Kontrollen nach CAS (Kontrolle 2) lagen für alle Messwerte auf dem Niveau vor CAS.

Bezüglich des Zeitverlaufs der CAS-induzierten Effekte konnten in den fünf Probanden mit den deutlichsten Effekten die Zeitkonstanten τ für die f_2 - f_1 -Pegelreduktion nach

Beginn der CAS berechnet werden. Diese Zeitkonstanten lagen zwischen 0,19 und 1,95 s (Median: 0,30 s, MW: 0,64 s, ein Ausreißer: 1,95 s).

3.2.2 Vergleich der CAS-Effekte auf quadratische und kubische Verzerrungsprodukte identischer Frequenz

Ein kritischer Punkt bei allen Experimenten, die kontralaterale akustische Stimulation zur Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen nutzen, ist die Gefahr der gleichzeitigen Aktivierung des Mittelohrmuskelreflexes (MER). Da die Übertragungseigenschaften des Mittelohrs frequenzspezifisch sind (Puria, 2003), kann die Aktivierung des MER die retrograde Übertragung der im Innenohr generierten DPOAE frequenzselektiv beeinflussen (Avan et al., 2000). Somit könnte die Beobachtung in den oben beschriebenen Experimenten, dass die tieffrequente f_2-f_1 -DPOAE viel stärker durch CAS beeinflusst war als die höherfrequente $2f_1-f_2$ -DPOAE eine Beteiligung des frequenzselektiv wirkenden MER vermuten lassen. Um zu überprüfen, ob die beschriebenen Unterschiede bezüglich der Empfindlichkeit der f_2-f_1 - und $2f_1-f_2$ -DPOAE gegenüber CAS nicht in ihrer Frequenz, sondern in ihrem unterschiedlichen Typus (quadratisches versus kubisches Verzerrungsprodukt) begründet sind, wurden in einem zusätzlichen Versuchsansatz die Primärtöne dergestalt angepasst, dass sie eine $2f_1-f_2$ -DPOAE evozierten, die in Frequenz und Pegel vergleichbar war mit der zuvor betrachteten f_2-f_1 -DPOAE.

Auch in diesem Versuch, der nur an einer Versuchsperson (II-S1) durchgeführt wurde, zeigte sich für die DPOAE der Frequenz f_2-f_1 das bereits beschriebene Verhalten einer Pegelverminderung und einer Phasenerhöhung durch CAS (siehe Abbildung 3.10 A und B). Dagegen zeigte die DPOAE bei $2f_1-f_2$ identischer Frequenz und vergleichbaren Pegeln während CAS keinerlei Pegelveränderungen und nur eine kleine Phasenveränderung, die allerdings in entgegengesetzter Richtung verlief, nämlich in Form einer Phasenverzögerung (siehe Abbildung 3.10 C und D).

3.2.3 Langzeiteffekte auf DPOAE bei anhaltender CAS

Um Langzeiteffekte andauernder kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE zu untersuchen, wurde das Experiment an einer Versuchsperson (II-S1) mit einer CAS-Dauer von 30 Sekunden und drei verschiedenen CAS-Pegeln wiederholt (siehe Abbildung 3.11). Nach einem schnellen Anfangseffekt, der sich in einer deutlichen f_2-f_1 -Pegelreduktion und einem f_2-f_1 -Phasensprung bemerkbar machte, was vergleichbar war mit den im Kurzzeitparadigma beobachteten Effekten, nahm der Pegel der f_2-f_1 -DPOAE über die Zeit der

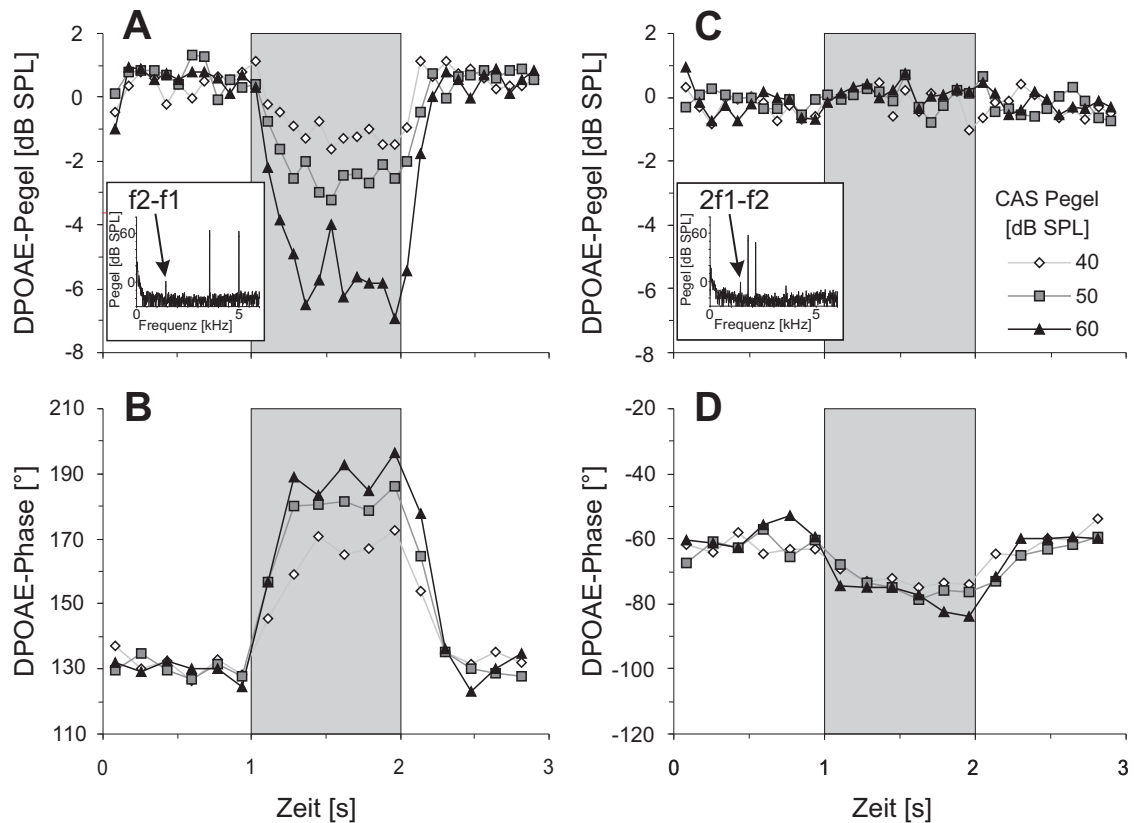


Abbildung 3.10: Vergleich der Effekte von CAS auf $f_2 - f_1$ (A und B) und $2f_1 - f_2$ (C und D) identischer Frequenz. Die Primärtonfrequenzen f_1 und f_2 waren so angepasst, dass die DPOAE-Frequenz in beiden Versuchsansätzen konstant war (1429 Hz). Exemplarische Spektren sind als Teilabbildungen in A und B eingefügt. Die DPOAE-Pegel (A und C) und -Phasen (B und D) sind in Abhängigkeit der Zeit dargestellt, wobei das Zeitfenster mit gleichzeitiger kontralateraler Stimulation (BBN; 40, 50, 60 dB SPL) als graue Box eingezeichnet ist. Da nur im Falle der $f_2 - f_1$ -DPOAE starke Effekte auftraten, kann ausgeschlossen werden, dass CAS eine frequenzspezifische Mittelohrbeeinflussung hervorruft.

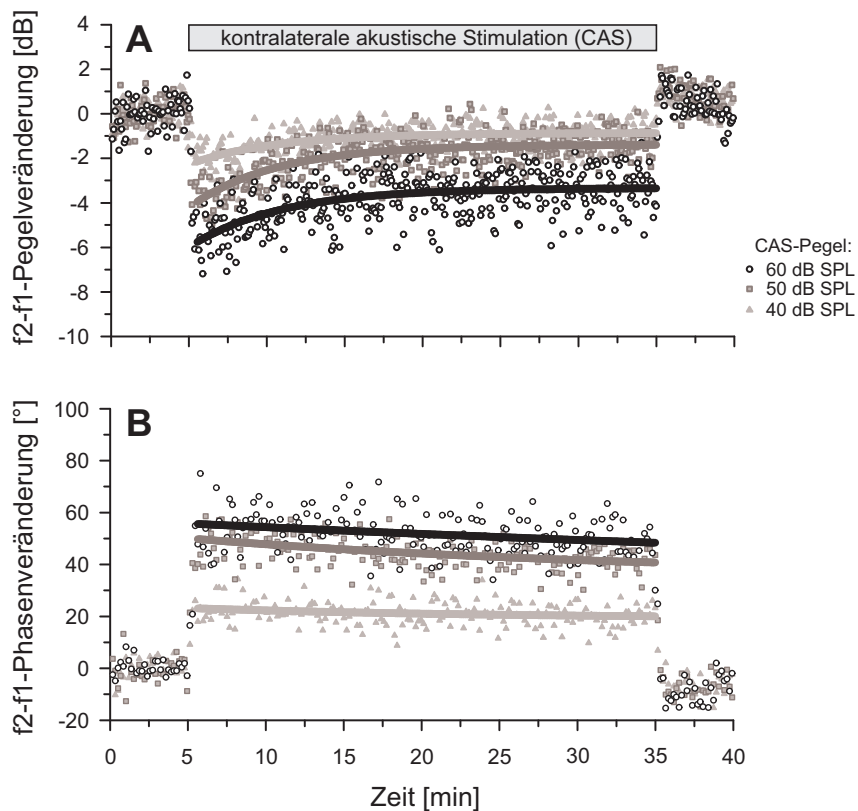


Abbildung 3.11: Langzeiteffekte kontinuierlicher akustischer Stimulation auf DPOAE. Exemplarische Messung an einer Versuchsperson (II-S1). Zeitverlauf des f_2 - f_1 -Pegels und der f_2 - f_1 -Phase während 30 minütiger CAS mit Breitband-Rauschen, markiert durch den grauen Balken. Drei verschiedene CAS-Pegel wurden getestet: 40 dB SPL (hellgrau), 50 dB SPL (dunkelgrau) und 60 dB SPL (schwarz). Die CAS-induzierten DPOAE-Veränderungen des f_2 - f_1 -Pegels (A) und der f_2 - f_1 -Phase (B) sind in Relation zum Ausgangsniveau vor CAS dargestellt. Exponentialfunktionen (durchgezogene Linien) verdeutlichen den Zeitverlauf.

anhaltenden CAS wieder langsam zu. Die Zeitkonstante dieses langsamen, adaptationsähnlichen Effektes auf den f_2 - f_1 -Pegel wurde mithilfe einer an die Daten angelegten Exponentialfunktion berechnet, wobei nur der Zeitraum ab 500 ms nach CAS-Beginn berücksichtigt wurde. Die berechneten Zeitkonstanten τ für den langsamen Rückgang des Effekts bei anhaltender CAS waren in allen drei CAS-Bedingungen ähnlich und betragen im Mittel 5.47 s (bei 40 dB SPL: $\tau = 5,54$ s, bei 50 dB SPL: $\tau = 4,59$ s und bei 60 dB SPL: $\tau = 5,87$ s). Im Vergleich dazu nahm die CAS-induzierte f_2 - f_1 -Phasenveränderung über die Dauer der anhaltenden akustischen Stimulation nur wenig ab und folgte einem fast linearen Verlauf.

3.2.4 CAS-Effekte bei niedrigen Stimulationspegeln – DPOAE-Wachstumsfunktionen

Durch Messung von sogenannten DPOAE-Wachstumsfunktionen wurden an sechs Versuchspersonen die Effekte kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE, die durch niedrige Stimuluspegel evoziert waren, bestimmt. Hierzu wurden die Primärtonpegel ($l_1 = 0,4 \times l_2 + 39$) systematisch erhöht und die zugehörigen f_2 - f_1 -Pegel gemessen; bei einzelnen Probanden konnte gleichzeitig auch die DPOAE der Frequenz $2f_1$ - f_2 analysiert werden.

Das Verzerrungsprodukt der Frequenz f_2 - f_1 war meist erst ab mittleren bis hohen l_2 -Pegeln gegenüber dem Hintergrundrauschen messbar. Die unter Kontrollbedingungen in Ruhe gemessenen Wachstumsfunktionen für f_2 - f_1 und $2f_1$ - f_2 , die den Anstieg der DPOAE-Pegel in Abhängigkeit des l_2 -Pegels beschreiben, hatten einen typisch nichtlinearen Verlauf und zeigten keine auffälligen Einbrüche (vgl. Abb. 3.12).

Einfluss von kontralateralem Breitband-Rauschen unterschiedlicher Pegel auf DPOAE-Wachstumsfunktionen

In der ersten Versuchsreihe zum Einfluss von CAS auf DPOAE-Wachstumsfunktionen bestand der CAS-Stimulus aus Breitband-Rauschen. CAS hatte in der überwiegenden Anzahl der Experimente einen supprimierenden Effekt auf die f_2 - f_1 -Pegel, besonders deutlich im Bereich niedriger Primärtonpegel; bei einer Versuchsperson waren allerdings auch Pegelerhöhungen zu beobachten. Abbildung 3.12 A und C zeigen die f_2 - f_1 -Wachstumsfunktionen zweier Versuchspersonen, die mit und ohne CAS aufgenommen wurden, wobei drei unterschiedliche BBN-Pegel getestet wurden. Die größten Effekte wurden durch hohe CAS-Pegel erzielt. Bei Versuchsperson II-S7 konnte gleichzeitig auch die $2f_1$ - f_2 -DPOAE gemessen werden, die allerdings fast gar nicht beeinflusst war, auch nicht durch hohe CAS-Pegel (siehe Abb. 3.12 B).

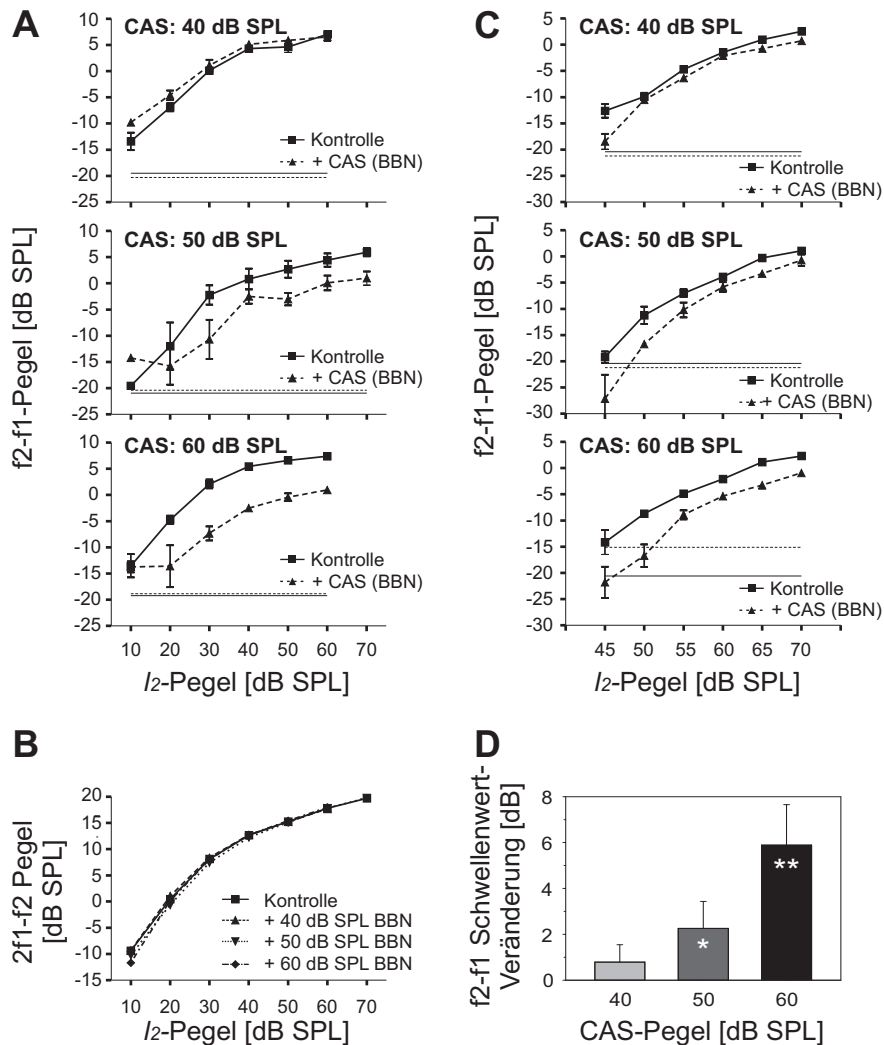


Abbildung 3.12: Einfluss kontralateraler Stimulation mit Breitband-Rauschen auf DPOAE-Wachstumsfunktionen beim Menschen. **A, C:** Beispiele von f_2-f_1 -Wachstumsfunktionen zweier Versuchspersonen (A: II-S7, B: II-S1) mit und ohne kontralaterale akustische Stimulation mit Breitband-Rauschen unterschiedlichen Pegels (von oben nach unten: 40, 50, 60 dB SPL). Es sind jeweils die Mittelwerte (\pm SEM) aus drei Wiederholungen aufgetragen. Die Stimuluspegel der Primärtöne wurden nach dem Pegelscheren-Paradigma angepasst ($l_1 = 0,4 \times l_2 + 39$). Dünne, gerade Linien zeigen den mittleren Hintergrundrauschpegel für die Messungen ohne (durchgehend) und mit (gestrichelt) CAS an. **B:** Bei Versuchsperson II-S7 konnte gleichzeitig auch die $2f_1-f_2$ -DPOAE analysiert werden. In dieser Darstellung entsprechen die Kontroll-Werte dem Mittelwert aus allen Messungen ohne CAS ($n = 9$). **D:** Mittlere CAS-induzierte f_2-f_1 Schwellenwert-Verschiebung, ermittelt aus den Differenzen der l_2 -Pegel, die notwendig waren, um eine f_2-f_1 -DPOAE von -5 dB SPL zu evozieren, mit und ohne CAS (MW \pm SEM, 6 Versuchspersonen, je 3 Wiederholungen). Sternchen markieren signifikante Abweichungen zu Null (Wilcoxon Rangsummen-Test, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

In jeder Wachstumsfunktion wurde der Schwellenwert bestimmt, definiert als l_2 -Pegel, der notwendig war, um eine f_2 - f_1 -DPOAE von -5 dB SPL zu evozieren. Die f_2 - f_1 -Schwellenwerte (unter Kontrollbedingungen) waren bei den einzelnen Versuchspersonen sehr unterschiedlich und variierten zwischen $17,6$ und $66,3$ dB SPL. Auch innerhalb einer Versuchsperson schwankten die DPOAE-Pegel über die Zeit. Um den CAS-Effekt über alle Versuchspersonen gemittelt und unabhängig von langsamen Veränderungen über die Zeit erfassen zu können, wurde in jeder Wachstumsfunktion, die mit CAS aufgenommen wurde, die Schwellenwert-Veränderung in Relation zur Kontrolle berechnet. Abbildung 3.12 D stellt die mittleren, durch CAS induzierten Veränderungen des Schwellenwertes dar, bei denen eine deutliche, auch in den Einzelbeispielen erkennbare Abhängigkeit der Effektstärke vom CAS-Pegel vorliegt. BBN-Pegel von 50 und 60 dB SPL induzierten signifikante Veränderungen im f_2 - f_1 -Schwellenwert. Die induzierte Schwellenverschiebung betrug beim höchsten angewendeten CAS-Pegel (60 dB SPL) im Mittel $5,9$ dB, was bedeutet, dass die Primärtonpegel bei gleichzeitiger kontralateraler akustischer Stimulation $5,9$ dB höher sein mussten als in Ruhe, um die selbe cochleäre Antwort (DPOAE) hervorzurufen. Im Einzelnen betrugen die CAS-induzierten Schwellenwertverschiebungen bis zu $15,5$ dB.

Einfluss von kontralateralem Schmalband-Rauschen unterschiedlicher Bandbreite und unterschiedlicher Mittelfrequenz auf DPOAE-Wachstumsfunktionen

In der zweiten Versuchsreihe zum Einfluss von CAS auf DPOAE-Wachstumsfunktionen wurde der Einfluss der Bandbreite von kontralateralen Schmalband-Rausch-Stimuli (NBN) untersucht. Der Gesamtpegel der NBN-Stimuli betrug in allen Bedingungen 60 dB SPL. Auch NBN rief eine sichtbare Pegelerniedrigung der f_2 - f_1 -DPOAE hervor. Der CAS-induzierte supprimierende Effekt nahm mit zunehmender Bandbreite zu, wie in Abbildung 3.13 anhand der bei einer Versuchsperson gemessenen Wachstumsfunktionen und in den gemittelten NBN-induzierten Schwellenwert-Veränderungen dargestellt ist. Im Einzelbeispiel von II-S7 ist gut zu erkennen, dass der supprimierende Effekt der CAS auf den f_2 - f_1 -Pegel am stärksten bei niedrigen Primärtonpegeln ausgeprägt ist und zu hohen l_2 -Pegeln hin abnimmt. Signifikante Veränderungen der Schwellenwerte wurden ab einer NBN-Bandbreite von zwei Oktaven nachgewiesen.

In der dritten Versuchsreihe wurden zur kontralateralen akustischen Stimulation NBN-Stimuli einer Bandbreite von einer Oktave mit Pegeln von 70 dB SPL verwendet, die sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Lage in Relation zur f_2 -Frequenz von 5000 Hz in ihrem Frequenzgehalt unterschieden. Bei einigen Versuchspersonen gab es zwischen den verschiedenen NBN-Bedingungen klare Unterschiede im CAS-Effekt auf die f_2 - f_1 -DPOAE. So hatten beispielsweise bei Versuchsperson II-S8 Rauschbänder, die um oder unterhalb

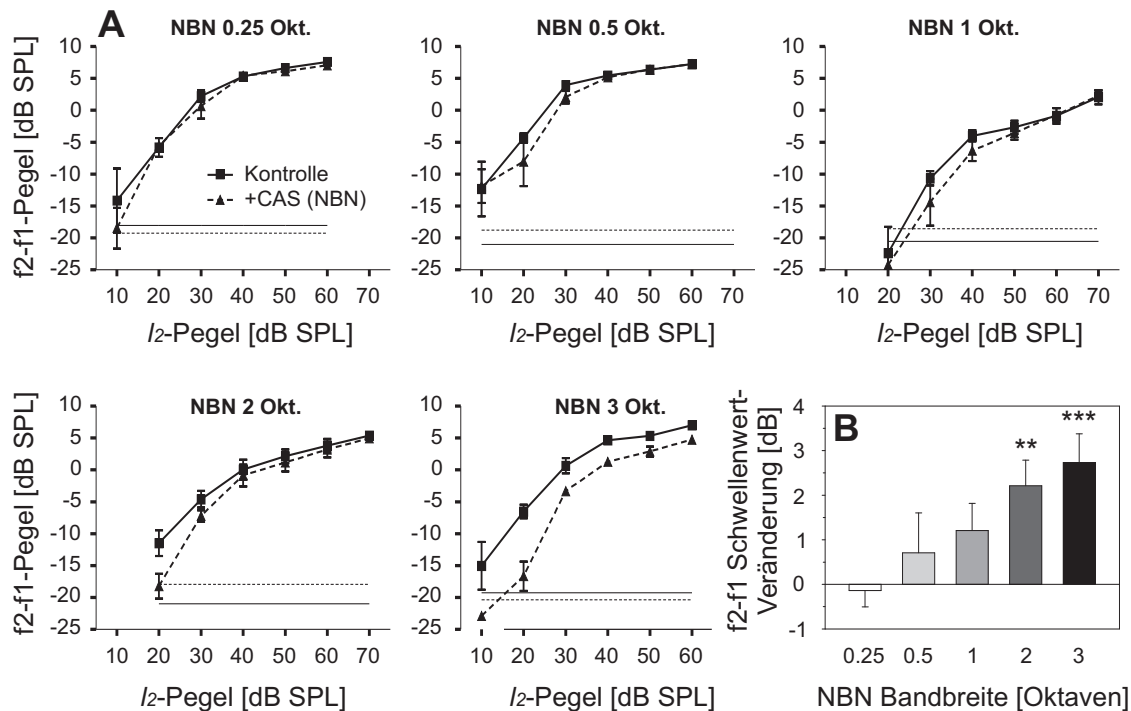


Abbildung 3.13: Einfluss kontralateraler Stimulation mit Schmalband-Rauschen unterschiedlicher Bandbreite auf DPOAE-Wachstumsfunktionen. **A:** Beispiel (II-S7) für f_2-f_1 -Wachstumsfunktionen mit und ohne kontralateraler akustischer Stimulation mit NBN einer Bandbreite von 0,25 bis 3 Oktaven, zentriert um $f_2 = 5$ kHz (NBN-Pegel = 60 dB SPL). Es sind jeweils die Mittelwerte (\pm SEM) aus drei Wiederholungen angegeben. Dünne, gerade Linien zeigen den mittleren Hintergrundrauschpegel für die Messungen ohne (durchgehend) und mit (gestrichelt) CAS an. **B:** Mittlere CAS-induzierte f_2-f_1 -Schwellenwert-Verschiebung, ermittelt aus der Differenz der l_2 -Pegel, die notwendig waren, um eine f_2-f_1 -DPOAE von -5 dB SPL zu evozieren, mit und ohne CAS (MW \pm SEM, 6 Versuchspersonen, je 3 Wiederholungen). Sternchen markieren signifikante Abweichungen zu Null (Wilcoxon Rangsummen-Test, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$).

der f_2 -Frequenz zentriert waren, einen viel größeren supprimierenden Effekt auf den f_2-f_1 -Pegel als hochfrequente NBN (siehe Abbildung 3.14 A). Dieser Zusammenhang zeigt sich auch in den gemittelten Daten (siehe Abbildung 3.14 B) zur NBN-induzierten Schwellenwert-Verschiebung; signifikante Effekte wurden nur durch die Rauschbänder $umf, \leq f$ und $\ll f$ hervorgerufen; die hochfrequenten Rauschbänder $\geq f$ und $\gg f$ induzierten keine signifikanten Veränderungen, obwohl der Gesamtpegel in allen Bedingungen gleich war.

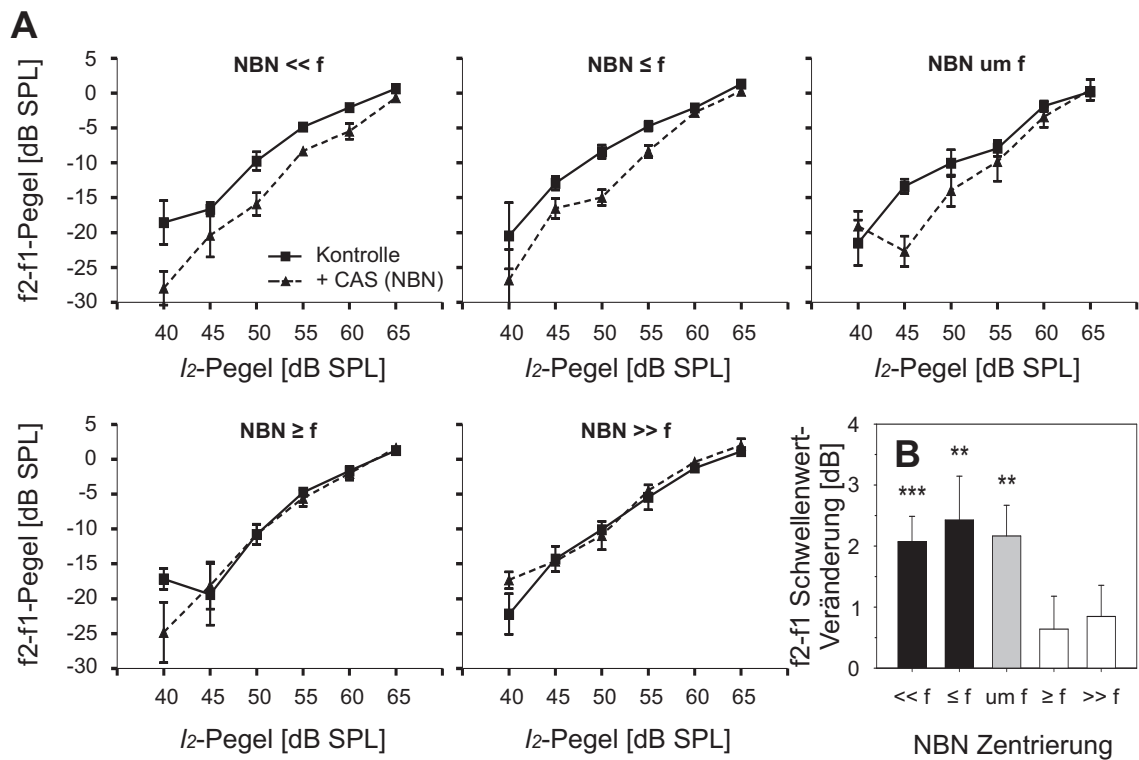


Abbildung 3.14: Einfluss kontralateraler NBN-Stimulation unterschiedlicher Bandbreite auf DPOAE-Wachstumsfunktionen. **A:** Beispiel (II-S8) für f_2 - f_1 -Wachstumsfunktionen mit und ohne kontralateraler akustischer Stimulation mit Schmalband-Rauschen (NBN) einer Bandbreite von einer Oktave in unterschiedlicher Zentrierung in Relation zur f_2 -Frequenz: zentriert um die f_2 -Frequenz ($um\ f$), direkt oberhalb der f_2 -Frequenz ($\geq f$), direkt unterhalb der f_2 -Frequenz ($\leq f$), zentriert um die Frequenz eine Oktave oberhalb ($\gg f$) oder unterhalb ($\ll f$) der f_2 -Frequenz. Es sind jeweils die Mittelwerte (\pm SEM) aus drei Wiederholungen angegeben. **B:** Mittlere CAS-induzierte f_2 - f_1 -Schwellenwert-Verschiebung, ermittelt aus der Differenz der l_2 -Pegel, die notwendig waren, um eine f_2 - f_1 -DPOAE von -5 dB SPL zu evozieren, mit und ohne CAS (MW \pm SEM, 6 Versuchspersonen, je 3 Wiederholungen). Sternchen markieren signifikante Abweichungen zu Null (Wilcoxon Rangsummen-Test, $**p < 0,01$, $***p < 0,001$).

3.3 Teilprojekt III: Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE bei der Wüstenrennmaus

Bei narkotisierten Wüstenrennmäusen konnten DPOAE mit sehr hohen Pegeln gemessen werden. Unter den gewählten Stimulusbedingungen ($f_1 = 5,47$ kHz, $f_2 = 7$ kHz, individuell variierende $I_1 = I_2$ -Pegel) waren die evozierten $2f_1-f_2$ -Pegel z. T. nur 10–20 dB niedriger als die Pegel der Primärtöne und auch die DPOAE der Frequenz f_2-f_1 (Differenzton) wies z. T. ähnlich hohe Pegel wie die $2f_1-f_2$ -DPOAE auf.

3.3.1 Veränderung der quadratischen und kubischen DPOAE durch kontralaterale akustische Stimulation

Während der kontinuierlichen Zweittonstimulation über eine Dauer von 2,62 s waren die DPOAE sehr deutlich durch die gleichzeitige kontralaterale akustische Stimulation, die mit einer zeitlichen Verzögerung von einer Sekunde nach dem ipsilateralen Stimulusbeginn einsetzte, beeinflusst: Während der 800 ms andauernden CAS konnte eine klare Veränderung des Pegels der f_2-f_1 -DPOAE beobachtet werden, die in den meisten Fällen eine Pegel-Erhöhung war. Unmittelbar nach Ende der CAS ging der f_2-f_1 -Pegel dann wieder zurück. Abbildung 3.15 zeigt repräsentative Beispiele von zwei Versuchstieren (G7 und G16) für Versuchsreihen mit ansteigenden CAS-Pegeln (20–70 dB SPL). Anhand der Beispiele ist zu erkennen, dass die Stärke der CAS-induzierten f_2-f_1 -Pegelerhöhung klar abhängig vom CAS-Pegel war. Gleichzeitig konnte bei allen Wüstenrennmäusen auch das kubische Verzerrungsprodukt der Frequenz $2f_1-f_2$ gemessen werden, dessen Pegel aber durch CAS nicht verändert oder nur sehr leicht supprimiert wurde. Der Einfluss von CAS auf DPOAE wurde bei 14 Versuchstieren gemessen, wobei die Stimuluspegel individuell unterschiedlich waren. In zwei der 14 Versuchstiere löste CAS einen Effekt in gegenläufiger Richtung zu den bisher beschriebenen aus, nämlich eine Suppression des f_2-f_1 -Pegels. Auf diese „untypischen“ CAS-Effekte wird später genauer eingegangen.

Wie schon anhand der Beispiele sichtbar, waren die CAS-induzierten Veränderungen des Differenztonpegels korreliert mit dem Pegel der CAS. Um diesen Zusammenhang zu quantifizieren und zu ermitteln, ab welchem Pegel CAS signifikante Veränderungen der f_2-f_1 -DPOAE induzierte, wurden entsprechende Versuchsreihen mit ansteigenden CAS-Pegeln von 10–70 dB SPL (schrittweise ansteigend um 10 dB) durchgeführt und zusätzlich zu der für den genauen Zeitverlauf der DPOAE-Veränderungen nützlichen *moving window*-Analyse die DPOAE-Pegel in größeren Zeitfenstern vor, während und nach CAS bestimmt (vgl. Abschnitt 2.2 im Methodenteil). Die entsprechenden Zeitfenster sind in Ab-

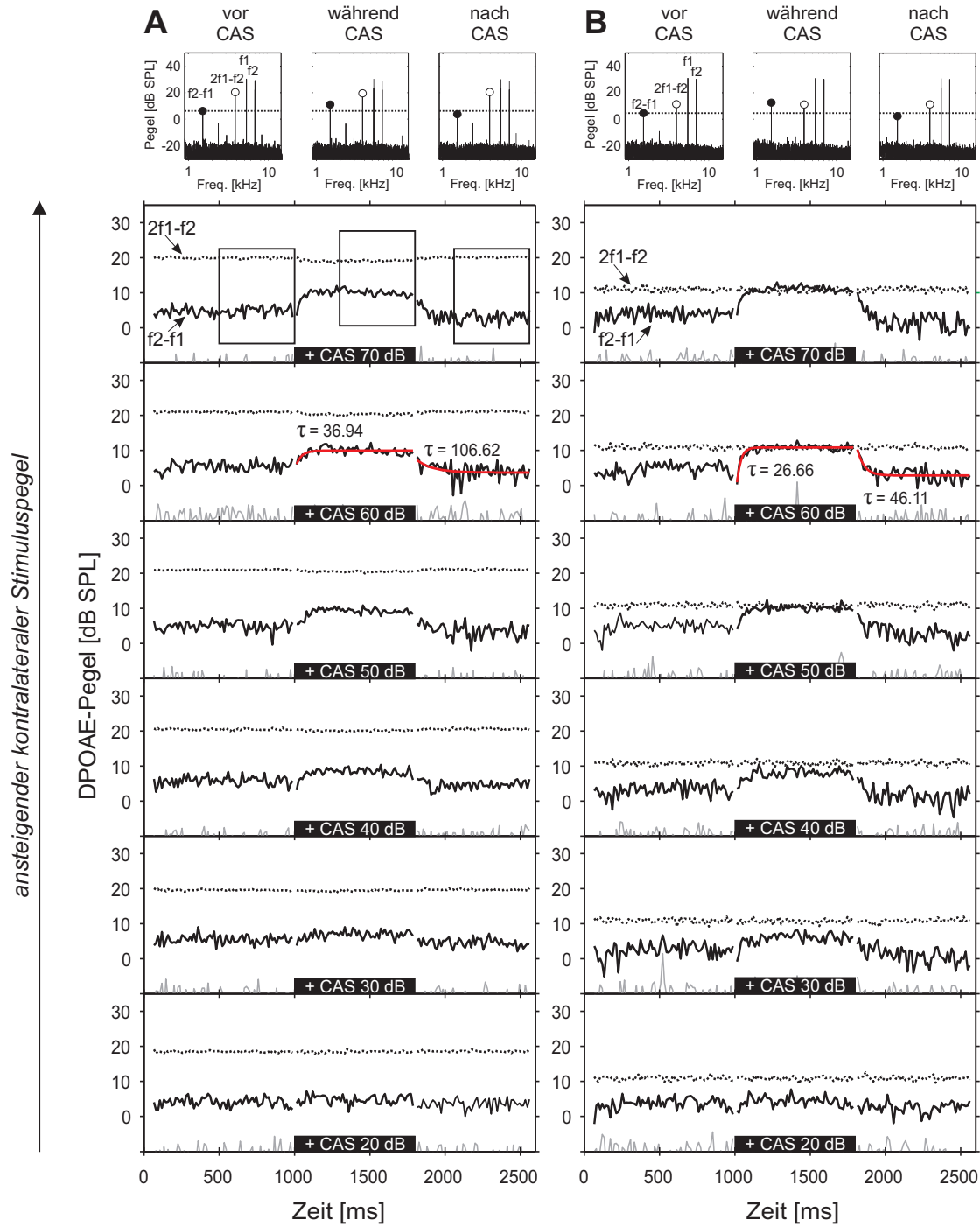
bildung 3.15 A im Teildiagramm zu CAS von 70 dB SPL markiert und die resultierenden Spektren, in denen neben den Primärtönen deutlich die f_2-f_1 - und $2f_1-f_2$ -DPOAE erkennbar sind, am oberen Rand der Abbildung dargestellt. Diese zusätzliche Analyse hatte den Vorteil, dass der Hintergrundrauschpegel niedriger war, wenn auch die Zeitinformation verloren ging. Aus den so berechneten DPOAE-Pegeln wurden die Veränderungen gegenüber den Pegeln vor CAS berechnet.

Zur Mittlung der CAS-induzierten DPOAE-Veränderungen über die Versuchstiere wurden nur Messungen verwendet, in denen der dominante Effekt eine f_2-f_1 -Pegelerhöhung war, da dies die typische Richtung des Effekts war. Die gemittelten Daten (Abbildung 3.16 A) zeigen eine klare Abhängigkeit der DPOAE-Pegelveränderung vom CAS-Pegel, und die statistische Analyse verifizierte, dass bereits CAS-Pegel von 20 dB SPL ausreichten, um den Pegel der f_2-f_1 -DPOAE signifikant zu erhöhen (Wilcoxon Rangsummen-Test, Abweichung zu Null, $p < 0,01$). Beim höchsten CAS-Pegel (70 dB SPL) wurde der f_2-f_1 -Pegel im Mittel um 5,1 dB erhöht; der maximale individuelle Effekt betrug +10,4 dB. Wie schon in den Einzelbeispielen sichtbar, war die $2f_1-f_2$ -DPOAE dagegen viel weniger beeinflusst und die CAS-induzierten $2f_1-f_2$ -Pegel-Verminderungen (gemittelter maximaler Effekt: $-0,24$ dB, absoluter maximaler Effekt: $-0,8$ dB) waren nur bei CAS-Pegeln von 40, 60 und 70 dB SPL signifikant.

Wie auch in den Einzelbeispielen ersichtlich (vgl. Abbildung 3.15), sank der f_2-f_1 -Pegel nach Ende der CAS wieder deutlich ab, in den meisten Fällen auf ein Niveau, das unter dem vor CAS lag. Dieses Phänomen zeigt sich auch in den gemittelten Daten (Abbildung 3.16 B).

Abbildung 3.15 (nächste Seite): Veranschaulichung des Einflusses kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE bei der Wüstenrennmaus. Es sind Messreihen (A und B) mit CAS ansteigenden Pegels (weißes Rauschen, 20–70 dB SPL) von zwei Versuchstieren gezeigt. Die Pegel der DPOAE bei f_2-f_1 (durchgehend) und $2f_1-f_2$ (gepunktet) sind über die Zeit aufgetragen, wobei der Zeitraum mit gleichzeitiger kontralateraler Simulation (CAS) durch den schwarzen Balken markiert ist. Dünne graue Linien kennzeichnen den Hintergrundrauschpegel. Die Datensätze mit CAS = 60 dB SPL sind durch exponentielle Regressionsfunktionen ergänzt (rot), aus denen die Zeitkonstanten τ für den Aufbau des Effekts nach Beginn der CAS und den Rückgang des Effekts nach Ende der CAS ermittelt wurden. Die Frequenzspektren am oberen Rand der Abbildung zeigen exemplarisch die für die weitere Analyse verwendeten Spektren, die durch FFT über größere, definierte Zeitfenster vor, während und nach CAS (siehe Kästen in Teildiagramm A, 70 dB SPL CAS) berechnet wurden. In den Spektren ist der Ausgangspegel von f_2-f_1 vor CAS als gepunktete Linie hervorgehoben. (A: Beispiel von Versuchstier G7 mit $l_1=l_2=30$ dB SPL; B: G16 mit $l_1=l_2=30$ dB SPL)

3.3 Teilprojekt III: Einfluss von CAS auf DPOAE bei der Wüstenrennmaus



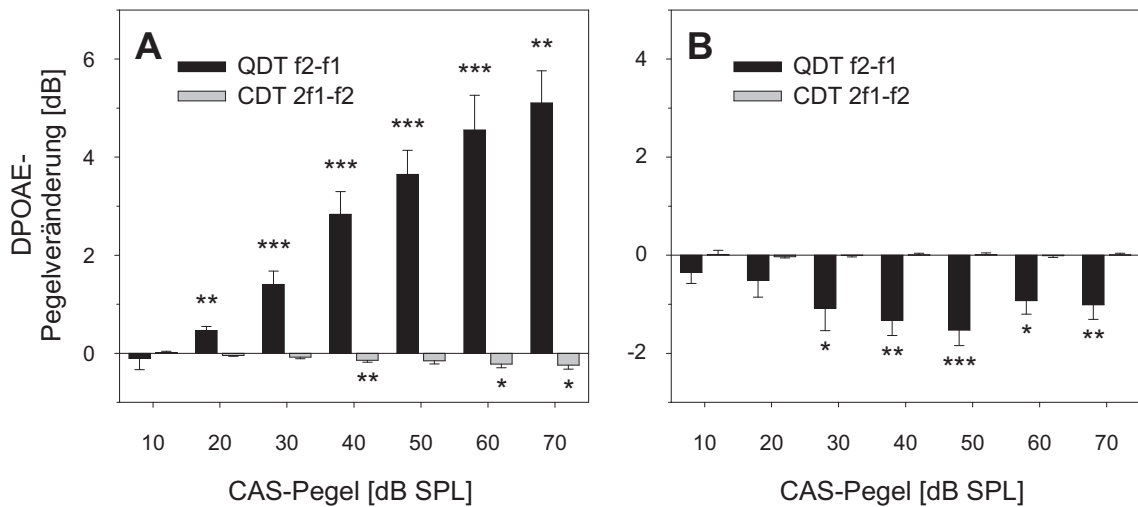


Abbildung 3.16: Abhängigkeit der CAS-induzierten DPOAE-Veränderung vom Pegel des kontralateralen Rauschens bei der Wüstenrennmaus. Die durch CAS induzierten Veränderungen der f_2-f_1 - und $2f_1-f_2$ -Pegel sind über zwölf Versuchstiere gemittelt dargestellt (MW \pm SEM). **A:** Veränderung des DPOAE-Pegels während CAS in Bezug auf das Ausgangsniveau vor CAS; **B:** Veränderung des DPOAE-Pegels nach CAS in Bezug zum Ausgangsniveau vor CAS. Teilweise sind die Änderungen und SEM zu klein, um in der Grafik erkennbar zu sein. Signifikante Abweichungen von Null sind gekennzeichnet (Wilcoxon Rangsummen-Test, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$).

Der Zeitverlauf der CAS-induzierten f_2-f_1 -Pegelveränderung konnte durch Anpassen von Exponentialfunktionen an die Rohdaten quantifiziert werden (vgl. in Abbildung 3.15 die roten Exponentialfunktionen in den Teil-Diagrammen für CAS = 60 dB SPL). Die Bestimmung der Zeitkonstanten τ bei einem CAS-Pegel von 60 dB SPL war in 10 Versuchstieren möglich. Die mittlere Zeitkonstante τ für das Einschwingen der Effekts unmittelbar nach CAS-Beginn (engl. *onset*) lag bei 52,0 ms (SD: 20,4 ms), die Zeitkonstante τ für das Zurückgehen des Effekts nach Ende der CAS (engl. *offset*) lag bei 56,7 ms (SD: 30,0 ms).

3.3.2 Einfluss des Primärtonpegels auf den CAS-Effekt

In einzelnen Versuchstieren waren bei bestimmten Primärtonpegeln während CAS statt der typischerweise auftretenden f_2-f_1 - Pegelerhöhung Verminderungen des f_2-f_1 -Pegels zu beobachten (vgl. Abbildung 3.17). Um zu untersuchen, ob die Richtung des Effekts (f_2-f_1 -Pegelerhöhung versus -Suppression) durch den Primärtonpegel beeinflusst war, wurde in zehn Versuchstieren systematisch die Abhängigkeit des DPOAE-Pegels vom Primärtonpegel durch Messung von DPOAE-Wachstumsfunktionen untersucht und dabei der Einfluss von CAS auf die durch unterschiedliche Primärtonpegel hervorgerufenen DPOAE

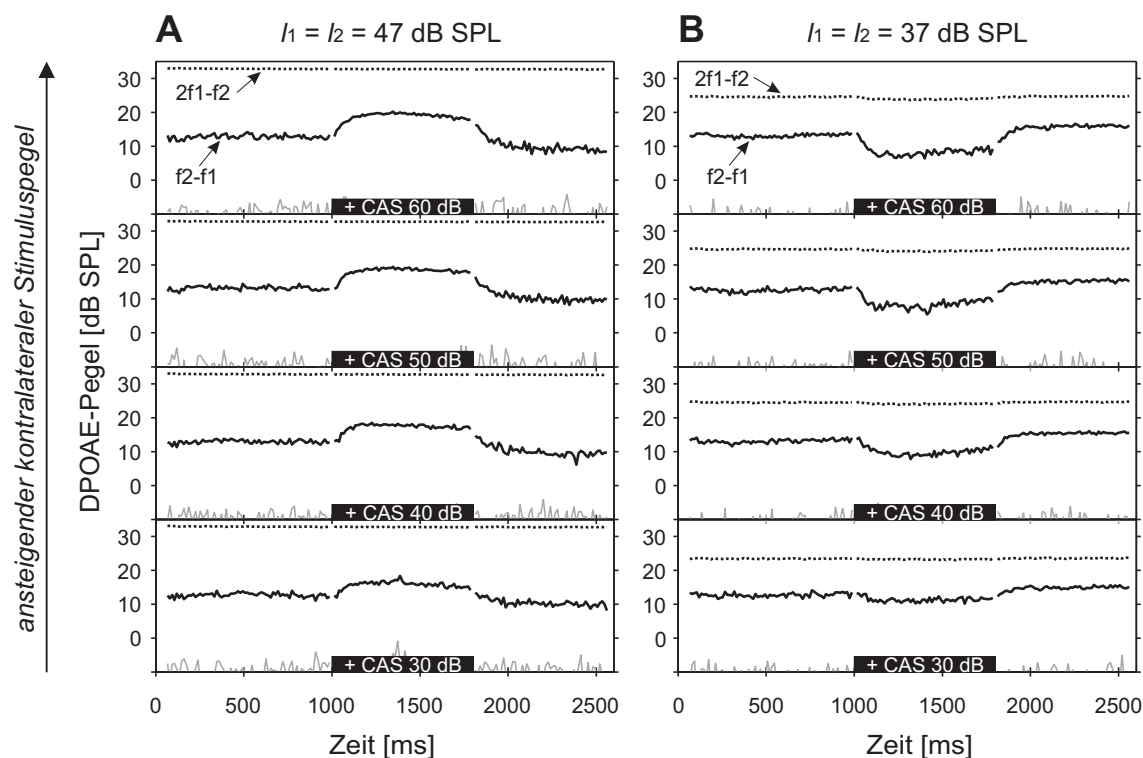


Abbildung 3.17: Verdeutlichung des Einflusses der Primärtonpegel auf die Richtung der CAS-induzierten Veränderung der DPOAE-Pegel. Zeitverlauf der DPOAE-Pegel bei Versuchstier G13 in zwei Messreihen mit unterschiedlichen Primärtonpegeln, **A:** $l_1 = l_2 = 47$ dB SPL, **B:** $l_1 = l_2 = 37$ dB SPL. Zur weiteren Erläuterung der Darstellung siehe Abb. 3.15.

betrachtet. Das Versuchsparadigma der kontinuierlichen Zweittonstimulation mit eingebetteter CAS unterschied sich nicht von der bisher angewandten, jedoch wurden nun Versuchsreihen mit systematisch ansteigenden Primärtonpegeln ($l_1 = l_2$) und einem konstanten CAS-Pegel von 50 dB SPL durchgeführt.

Drei Beispiele solcher DPOAE-Wachstumsfunktionen, berechnet aus den Zeitfenstern vor und während CAS mit 50 dB SPL sind in Abbildung 3.18 dargestellt. Die $2f_1-f_2$ -Pegel waren über den gesamten Primärtonpegelbereich kaum durch CAS beeinflusst und die $2f_1-f_2$ -Wachstumsfunktionen zeigten keinerlei Besonderheiten bis zum höchsten gemessenen Primärtonpegel von 60 dB SPL. Die f_2-f_1 -Wachstumsfunktionen zeigten dagegen einen stark nichtlinearen Verlauf mit niedrigen Steigungen im Bereich kleiner Anreigungspegel und typischerweise bei Primärtonpegeln um 40–50 dB SPL auftretenden mehr oder weniger ausgeprägten Abflachungen oder Einbrüchen (engl. *notch*) der Wachstumsfunktion. Bezüglich der CAS-Effekte auf den Verlauf der f_2-f_1 -Wachstumsfunktionen konnten innerhalb der 10 untersuchten Versuchstiere zwei Typen unterschieden werden: In

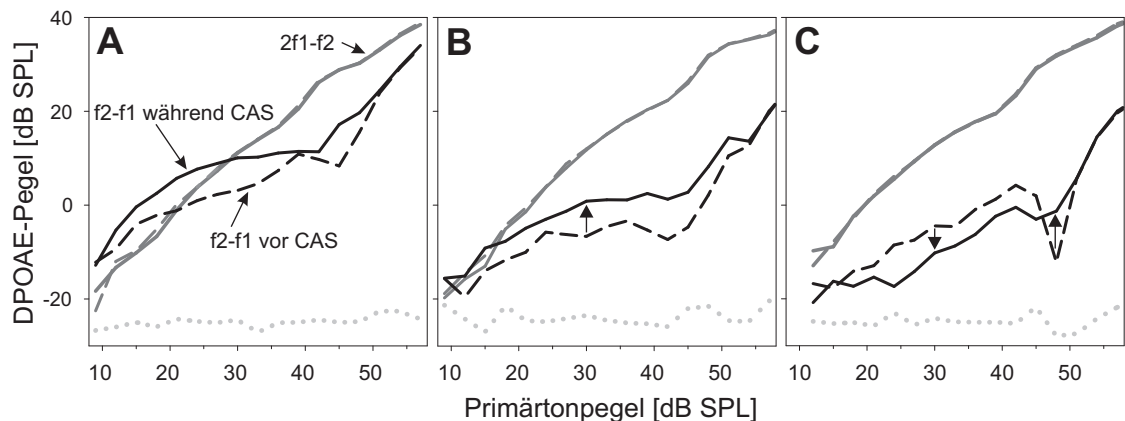


Abbildung 3.18: Veränderungen der DPOAE-Wachstumsfunktionen durch den Einfluss von CAS bei der Wüstenrennmaus. Beispiele von DPOAE-Wachstumsfunktionen für f_2-f_1 (schwarz) und $2f_1-f_2$ (grau), gemessen in drei verschiedenen Versuchstieren (A–C). Der DPOAE-Pegel vor CAS ist jeweils als gestrichelte Linie, der Pegel während CAS (50 dB SPL) als durchgehende Linien dargestellt; im Fall der $2f_1-f_2$ -Pegel waren die Werte vor und während CAS so ähnlich, dass sie in der Darstellung nicht unterscheidbar sind. Der mittlere Hintergrund-Rauschpegel ist gepunktet eingezeichnet. In B und C verdeutlichen Pfeile die Richtung der CAS-induzierten Effekte.

der Mehrzahl der Fälle ($n = 7$) wurde der f_2-f_1 -Pegel bei niedrigen Primärtonpegeln durch CAS erhöht (siehe Abbildung 3.18 A und B) und nur im Bereich des lokalen Einbruchs der Wachstumsfunktion traten vereinzelt gegensätzliche Effekte einer f_2-f_1 -Suppression auf. Beim anderen Typus ($n = 2$) bewirkte CAS eine f_2-f_1 -Pegelminderung bei niedrigen Primärtonpegeln und eine f_2-f_1 -Pegelerhöhung trat ausschließlich im Bereich des Pegleinbruchs um 45–50 dB SPL auf (siehe Abbildung 3.18 C). Ein Tier konnte weder dem einen noch dem anderen Typus zugeordnet werden. Den f_2-f_1 -Wachstumsfunktionen aller Versuchstiere war gemeinsam, dass für hohe Primärtonpegel keine oder nur noch sehr geringe Effekte durch CAS erzielt wurden.

3.3.3 Frequenzspezifität der DPOAE-Beeinflussung – kontralaterale Stimulation mit Reintönen

In vier Versuchstieren wurde auch der Einfluss kontralateral applizierter Reintöne auf DPOAE getestet, um die Frequenzselektivität der efferenten Modulation der cochleären Verstärkung zu untersuchen. In allen vier Versuchstieren hatte in den vorangegangenen Versuchen CAS mit weißem Rauschen eine Erhöhung des f_2-f_1 -Pegels bewirkt. Für die folgenden Versuchen mit kontralateraler Reinton-Stimulation wurden die Parameter zur DPOAE-Evozierung (Primärtonpegel) beibehalten. Kontralateral applizierte Sinustöne hat-

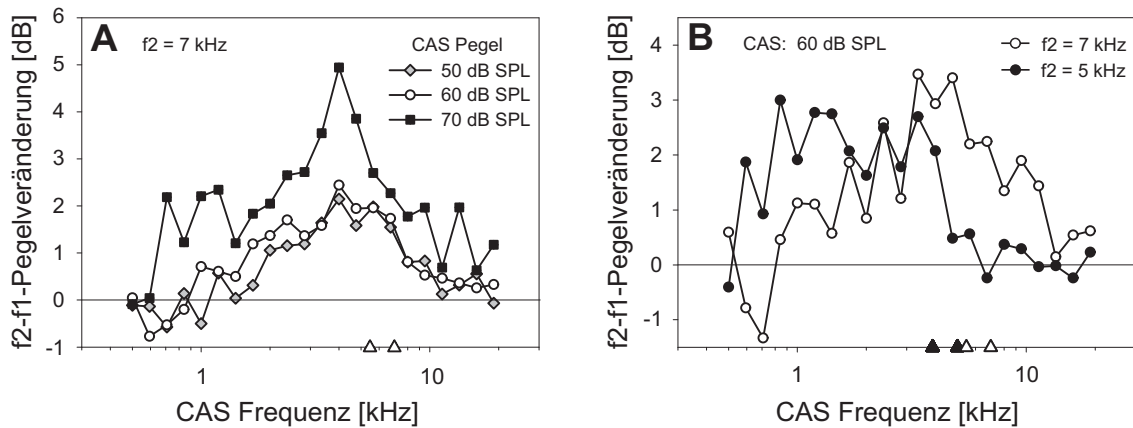


Abbildung 3.19: Frequenzspezifität des CAS-Effekts – Beeinflussung der DPOAE durch kontralaterale Stimulation mit Reintönen. **A:** Mittlere CAS-induzierte f_2-f_1 -Pegelveränderung durch Reintöne unterschiedlicher Frequenz (0,5–19,027 kHz; CAS-Pegel: 50–70 dB SPL) bei Primärtonfrequenzen von $f_1 = 5,47$ kHz und $f_2 = 7$ kHz ($l_1 = l_2$ individuell unterschiedlich zwischen 33 und 52 dB SPL; für CAS = 50 und 60 dB SPL: $n = 4$, für CAS = 70 dB SPL: $n = 2$). **B:** Einzelbeispiel zum Einfluss kontralateral applizierter Reintöne (60 dB SPL) auf DPOAE, die durch zwei unterschiedliche Primärtonfrequenz-Paare evoziert wurden (weiß: $f_1 = 5,47$ kHz, $f_2 = 7$ kHz; schwarz: $f_1 = 3,91$ kHz, $f_2 = 5$ kHz). Die Primärton-Frequenzen sind jeweils als Dreiecke auf der x-Achse eingezeichnet (weiß: $f_2 = 7$ kHz, schwarz: $f_2 = 5$ kHz).

ten ebenfalls eine f_2-f_1 -Pegelerhöhung zur Folge, wenn diese auch kleiner war als durch kontralaterales Rauschen. Vor allem aber war der Effekt abhängig von der Frequenz der CAS: Die DPOAE (nur f_2-f_1 wurde analysiert), die durch Zweittonstimulation mit den Frequenzen $f_1 = 5,47$ kHz und $f_2 = 7$ kHz evoziert wurden, waren im Mittel am stärksten durch Reintöne einer Frequenz von ca. 4 kHz beeinflusst, wie Abbildung 3.19 A veranschaulicht. Dies entspricht einer maximalen Wirkung durch Reintöne etwa 0,8 Oktaven unterhalb der f_2 -Frequenz. Für CAS mit Sinustönen tieferer oder höherer Frequenz nahm die Effektstärke deutlich ab. Eine solche Frequenzspezifität trat bei allen drei getesteten Sinuston-Pegeln (50, 60 und 70 dB SPL) in ähnlicher Weise auf.

Um zu verifizieren, ob die Effektivität der kontralateral eingesetzten Sinus-Frequenzen tatsächlich von den Primärtonfrequenzen und damit vom Generationsort der DPOAE in der Cochlea abhängig war, wurden in einem Versuchstier die DPOAE zusätzlich durch niedrigere Stimulusfrequenzen evoziert ($f_1 = 3,9$ Hz, $f_2 = 5$ kHz, $f_2/f_1 = 1,28$). In diesem Experiment war der CAS-Frequenz-Bereich, der maximale Veränderungen in der f_2-f_1 -DPOAE auslöste, zu niedrigeren Frequenzen hin verschoben (siehe Abbildung 3.19 B), was die Frequenzspezifität der kontralateralen Beeinflussung der DPOAE-Generierung bestätigt.

3.3.4 Kombination von CAS und Tieftonstimulation

Die Ergebnisse des am Menschen durchgeführten Teilprojekts II und der oben beschriebenen Experimente zum Einfluss von CAS auf DPOAE bei der Wüstenrennmaus zeigten, dass das quadratische Verzerrungsprodukt der Frequenz f_2-f_1 sensitiver auf kontralaterale akustische Stimulation reagierte als das kubische Verzerrungsprodukt der Frequenz $2f_1-f_2$. In der Literatur gilt der Pegel der f_2-f_1 -DPOAE als empfindlicher Parameter für Veränderungen des Arbeitspunktes der nichtlinearen Transferfunktion der äußeren Haarzellen (z. B. Frank und Kössl, 1996; Lukashkin und Russell, 1999). Die Ergebnisse deuten daher darauf hin, dass die durch CAS aktivierten olivo-cochleären Efferenzen den Arbeitspunkt der Transfercharakteristik der OHC modulieren. Um den Zusammenhang zwischen dem Arbeitspunkt der Transferfunktion des cochleären Verstärkers und dem Pegel der verschiedenen DPOAE-Typen experimentell nachzuvollziehen und mit den Effekten kontralateraler akustischer Stimulation in Zusammenhang zu bringen, wurde die Methode der Tieftonstimulation (Frank und Kössl, 1996; Bian et al., 2002; Lukashkin und Russell, 2005; Hensel et al., 2007) angewandt, bei der durch einen sehr lauten und tieffrequenten, sogenannten *Bias-Ton* die Basilarmembran langsam periodisch bewegt wird und somit auch die Stereocilien der Haarzellen in ihrer Ausgangslage, also ihrem Arbeitspunkt, periodisch ausgelenkt werden. Kombiniert man diese Tieftonstimulation mit der Messung von DPOAE, ist es möglich, die Generation der DPOAE in verschiedenen Phasen des Bias-Tons, die verschiedenen Positionen des Arbeitspunktes des cochleären Verstärkers entsprechen, zu analysieren. In der vorliegenden Studie wurde die Tieftonstimulation mit dem angewandten Versuchsparadigma zur Messung des Einflusses von CAS auf DPOAE kombiniert.

Die Tieftonstimulation hatte eine deutliche, an die Phase des Bias-Tons gekoppelte Modulation des f_2-f_1 -Pegels zu Folge, während die $2f_1-f_2$ -DPOAE nur leicht beeinflusst war. Abbildung 3.20 stellt ein Beispiel einer DPOAE-Messung bei gleichzeitiger Tieftonstimulation dar. Die Tiefton-induzierte Modulation des f_2-f_1 -Pegels war entweder durch eine *einfache* Modulation mit einem Minimum und einem Maximum pro Periode des Bias-Tons gekennzeichnet, oder durch eine *doppelte* Modulation, bei der ein zweites Minimum pro Bias-Periode auftrat.

Während der gleichzeitigen kontralateralen akustischen Stimulation veränderte sich das f_2-f_1 -DPOAE-Modulationsmuster deutlich; im Beispiel in Abbildung 3.20 wandelte sich das vor CAS vorhandene doppelte Modulationsmuster während CAS mit 50 dB SPL in ein einfaches DPOAE-Modulationsmuster. Nach Ende der CAS änderte sich das Modulationsmuster wieder und entsprach dem vor CAS. Eine solche Veränderung des Tiefton-induzierten DPOAE-Modulationsmusters durch CAS war in fast allen Versuchen zu beobachten; in Einzelfällen war aber auch der gegenteilige Effekt zu beobachten, durch den die vor CAS einfach modulierten DPOAE-Pegel während CAS eine doppelte Modulations-

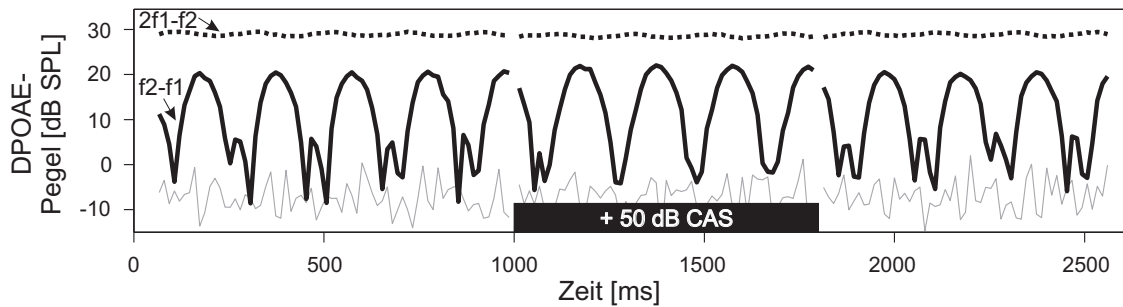


Abbildung 3.20: Interaktion der Einflüsse von Tieftonstimulation und CAS auf DPOAE. Die Stimulation mit den beiden Primärtönen ($f_1 = 5,47$ kHz, $f_2 = 7$ kHz; $l_1 = l_2 = 33$ dB SPL) und dem tieffrequenten Bias-Ton ($f_B = 5$ Hz, $l_B = 101$ dB SPL) erfolgte kontinuierlich über den gesamten Messzeitraum. Zusätzlich wurde im durch den schwarzen Balken gekennzeichneten Zeitraum die kontralaterale Seite mit Rauschen (50 dB SPL) stimuliert. Es sind die Pegel der DPOAE bei $f_2 - f_1$ (durchgehend) und $2f_1 - f_2$ (gepunktet), sowie der Hintergrundrauschpegel (dünne graue Linie) im Zeitverlauf dargestellt. Das durch Tieftonstimulation hervorgerufene $f_2 - f_1$ -Modulationsmuster veränderte sich deutlich während CAS.

charakteristik aufwiesen (Daten nicht gezeigt). Dieses Verhalten war in den Versuchstieren und bei den Primärtonpegeln zu beobachten, in denen auch ohne Tieftonstimulation CAS den untypischen Effekt einer $f_2 - f_1$ -Pegelverminderung (statt einer Verstärkung) ausgelöst hatte.

Simulation der DPOAE-Generierung – Abhängigkeit vom Arbeitspunkt der Transferfunktion

Um die experimentell beobachteten Veränderungen des $f_2 - f_1$ -Pegels durch die Tieftonstimulation und durch CAS im Hinblick auf die Hypothese, dass die olivo-cochleären Efferezenzen den Arbeitspunkt der Transfercharakteristik der cochleären Verstärkung verschieben, interpretieren zu können, wurde ein einfaches Modell zur Simulation der DPOAE-Generierung verwendet. Das Modell basierte auf der Annahme, dass die Signaltransduktion und Verstärkung in den äußeren Haarzellen eine nichtlineare Charakteristik aufweist, die durch eine Boltzman-Funktion beschrieben werden kann.

Abbildung 3.21 illustriert die mithilfe des Modells simulierten Abhängigkeiten der $f_2 - f_1$ - und $2f_1 - f_2$ -Pegel von der Position des Arbeitspunktes einer angenommenen Transferfunktion: Liegt der Arbeitspunkt in der Nähe des Wendepunktes der Transferfunktion, so ist der $f_2 - f_1$ -Pegel niedrig (3.21 C), bei Verschiebung des Arbeitspunktes vom Wendepunkt

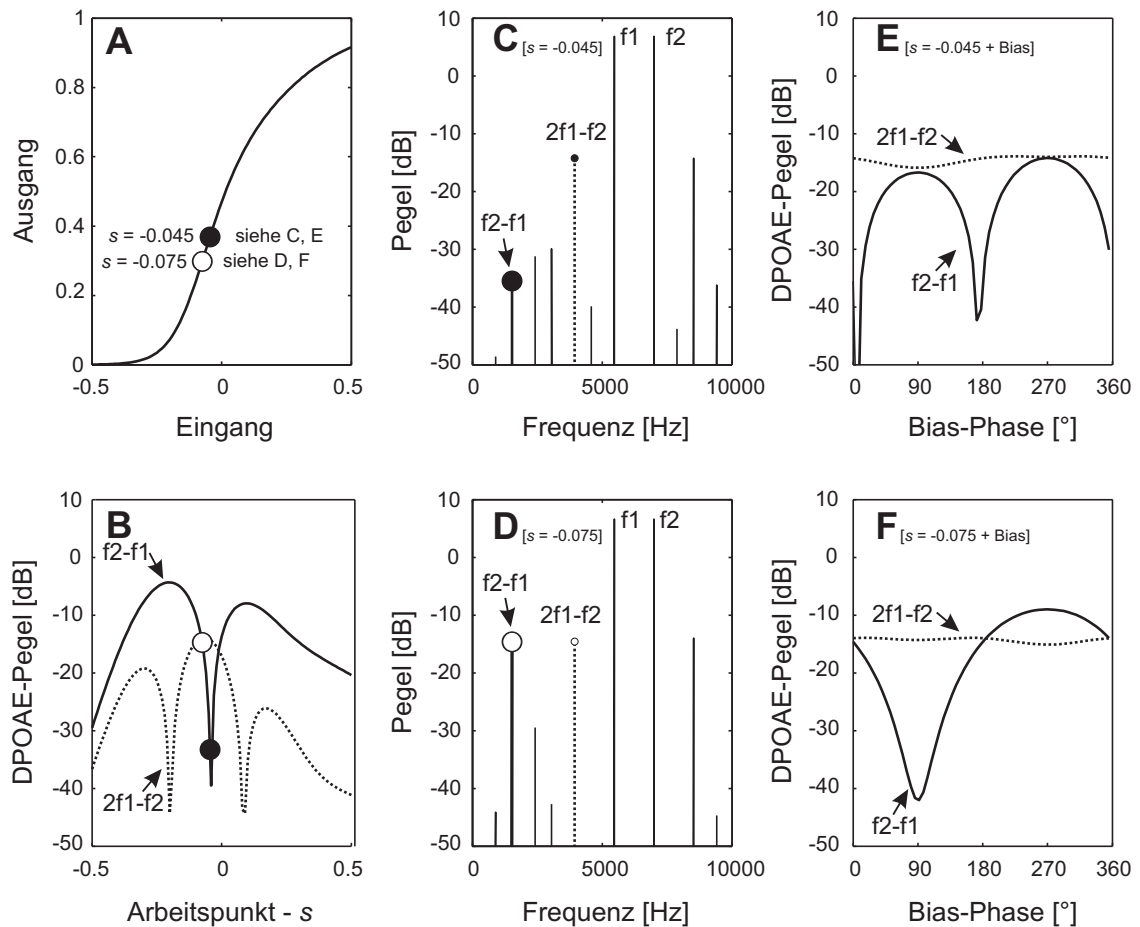


Abbildung 3.21: Simulation der DPOAE-Generierung in Abhängigkeit des Arbeitspunktes der Transferfunktion des cochleären Verstärkers. **A:** Nichtlineare Transferfunktion (Boltzmann-Funktion zweiter Ordnung), die die Transfercharakteristik des cochleären Verstärkers beschreibt. **B:** Abhängigkeit der f_2-f_1 -Pegel (durchgehend) und $2f_1-f_2$ -Pegel (gepunktet) von der Position des Arbeitspunktes s bei einem Eingangssignal mit zwei Sinuswellen in A. Die f_2-f_1 -Pegel für die zwei exemplarisch in A eingezeichneten Arbeitspunkte sind hervorgehoben. **C, D:** Simulation der Frequenzspektren vom Ausgang aus A für die beiden verschiedenen Arbeitspunkte (C: $s = -0,045$, D: $s = -0,075$). Die Ausgangs-Signale enthalten neben den Eingangsfrequenzen f_1 und f_2 Distorsionsprodukte bei f_2-f_1 und $2f_1-f_2$. **E und F:** Simulation der DPOAE-Pegel während periodischer Verschiebungen des Arbeitspunktes (experimentell implementiert durch Tieftonstimulation). Die f_2-f_1 -Pegel (durchgehend) und $2f_1-f_2$ -Pegel (gepunktet) sind als Funktion der Bias-Phase dargestellt. In Abhängigkeit von der Ausgangsposition des Arbeitspunktes der Transferfunktion (E: $s = -0,045$, F: $s = -0,075$) entstehen unterschiedliche f_2-f_1 -Modulationsmuster, die durch ein (F) oder zwei (E) Minima und Maxima pro Bias-Periode charakterisiert sind.

weg nimmt der f_2-f_1 -Pegel zu (Abb. 3.21 D). Die Abhängigkeit der f_2-f_1 - und $2f_1-f_2$ -Pegel von der Position des Arbeitspunktes ist in Abbildung 3.21 B dargestellt, wobei zu erkennen ist, dass in der Nähe des Wendepunktes bereits kleine Verschiebungen des Arbeitspunktes große Veränderungen des f_2-f_1 -Pegels nach sich ziehen, während $2f_1-f_2$ nur wenig beeinflusst ist. Der f_2-f_1 -Pegel ist also, wie bereits beschrieben, ein empfindlicher Parameter für Verschiebungen des Arbeitspunktes der Transferfunktion. Die Effekte der Tieftonstimulation sind in Abbildung 3.21 E und F simuliert. Je nachdem, wie die Ausgangsposition des Arbeitspunktes gewählt wird, hat die periodische Verschiebung des Arbeitspunktes eine Modulation des f_2-f_1 -Verzerrungsproduktes mit einem einfachen Modulationsmuster (ein Minimum und ein Maximum pro Bias-Periode) oder einem doppelten Modulationsmuster mit einem zweiten Minimum und Maximum zur Folge.

Das Modell ermöglichte die Simulation der DPOAE-Pegelmodulationsmuster für unterschiedlich starke periodische Arbeitspunktverschiebungen, was experimentell dem Bias-Ton-Pegel entspricht, und für unterschiedliche Ausgangspositionen des Arbeitspunktes der Transferfunktion, die der Hypothese nach im Experiment vom CAS-Pegel abhängen. Um beide, den DPOAE-Pegel beeinflussende Faktoren, Tieftonstimulation und kontralaterale akustische Stimulation, genauer zu evaluieren, wurden Versuchsreihen mit ansteigenden Bias-Pegeln und konstantem CAS-Pegel und solche mit ansteigendem CAS-Pegel und konstantem Bias-Pegel durchgeführt und die resultierenden f_2-f_1 -Pegelmodulationsmuster qualitativ mit Simulationsdaten verglichen.

Variation des Bias-Ton-Pegels

Die Stärke und der Typ der Tiefton-induzierten f_2-f_1 -Pegelmodulation waren abhängig vom Pegel des Bias-Pegels: Niedrige Bias-Pegel riefen nur eine leichte Modulation des f_2-f_1 -Pegels mit einem kleinen Minimum und einem kleinen Maximum hervor (einfacher Modulationstyp), höhere Bias-Pegel induzierten eine stärkere f_2-f_1 -Pegelmodulation mit einem zweiten Maximum (doppelter Modulationstyp). Bei sehr hohen Bias-Pegeln wurde neben der f_2-f_1 -DPOAE auch die $2f_1-f_2$ -DPOAE leicht in ihrem Pegel moduliert. Abbildung 3.22 und Abbildung 3.23 zeigen die Ergebnisse zweier Versuchsreihen mit ansteigendem Bias-Pegel und konstantem CAS-Pegel von 50 dB SPL.

Zur einfacheren Darstellung sind neben den jeweils in A gezeigten Zeitverläufen der DPOAE über die Dauer der Zweittonstimulation in B die DPOAE-Pegel in Abhängigkeit der Bias-Phase (gemittelt über 4–5 Perioden des Bias-Tons), getrennt für die Zeiten vor, während und nach kontralateraler akustischer Stimulation aufgetragen. Diese Darstellung ermöglicht einen einfachen Vergleich der Bias-induzierten DPOAE-Pegelmodulationen unter dem Einfluss von CAS. In den gezeigten Beispielen ist bei diesem Vergleich deut-

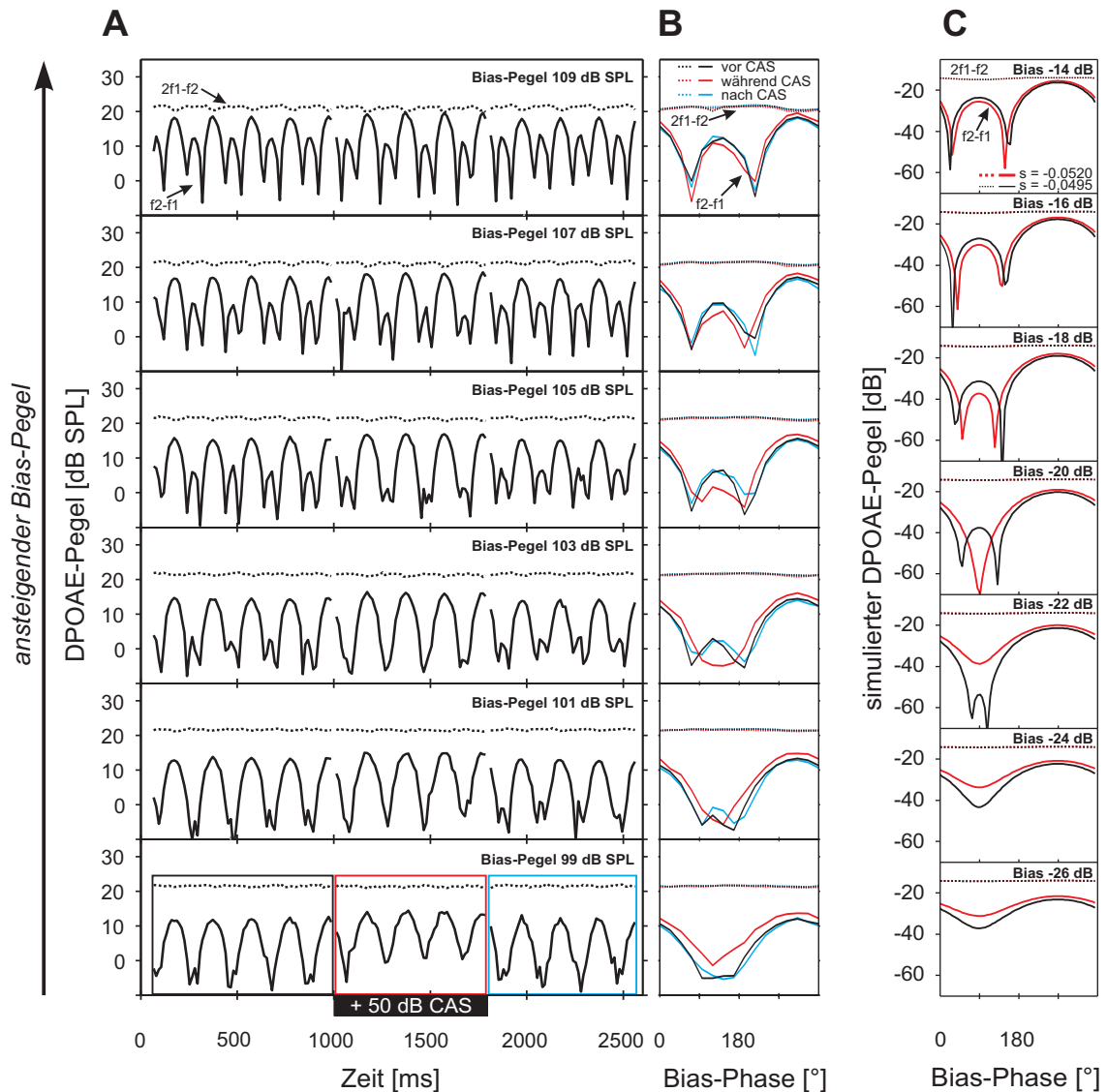


Abbildung 3.22: Einfluss des Bias-Pegels auf die DPOAE-Modulation und Veränderungen durch CAS, erstes Beispiel einer Messreihe mit ansteigendem Bias-Pegel ($l_B = 99$ -106 dB SPL) und eingebetteter kontralateraler Stimulation mit Rauschen (50 dB SPL). **A:** Die f_2-f_1 -Pegel (durchgehend) und $2f_1-f_2$ -Pegel (gepunktet) sind als Funktion der Zeit dargestellt, der Zeitabschnitt mit gleichzeitiger kontralateraler akustischer Stimulation ist als schwarzer Balken gekennzeichnet. **B:** Über die Phase des Bias-Tons gemittelte f_2-f_1 -Pegel (durchgehend) und $2f_1-f_2$ -Pegel (gepunktet), getrennt für Zeiten vor CAS (schwarz), während CAS (rot) und nach CAS (blau). Die entsprechenden Zeitfenster sind in der untersten Teilabbildung von A markiert. Beispiel von Versuchstier G5 ($l_1 = l_2 = 31$ dB SPL). **C:** Simulation der DPOAE-Pegel (in dB re 0,1) für unterschiedliche Bias-Pegel (ansteigend von unten nach oben, $l_B = -26$ bis -14 dB re 0,1) und für zwei verschiedene Ausgangspositionen des Arbeitspunktes der Transferfunktion (schwarz: $s = -0,0495$, rot: $s = -0,0520$); jeweils durchgehend: f_2-f_1 , gepunktet: $2f_1-f_2$.

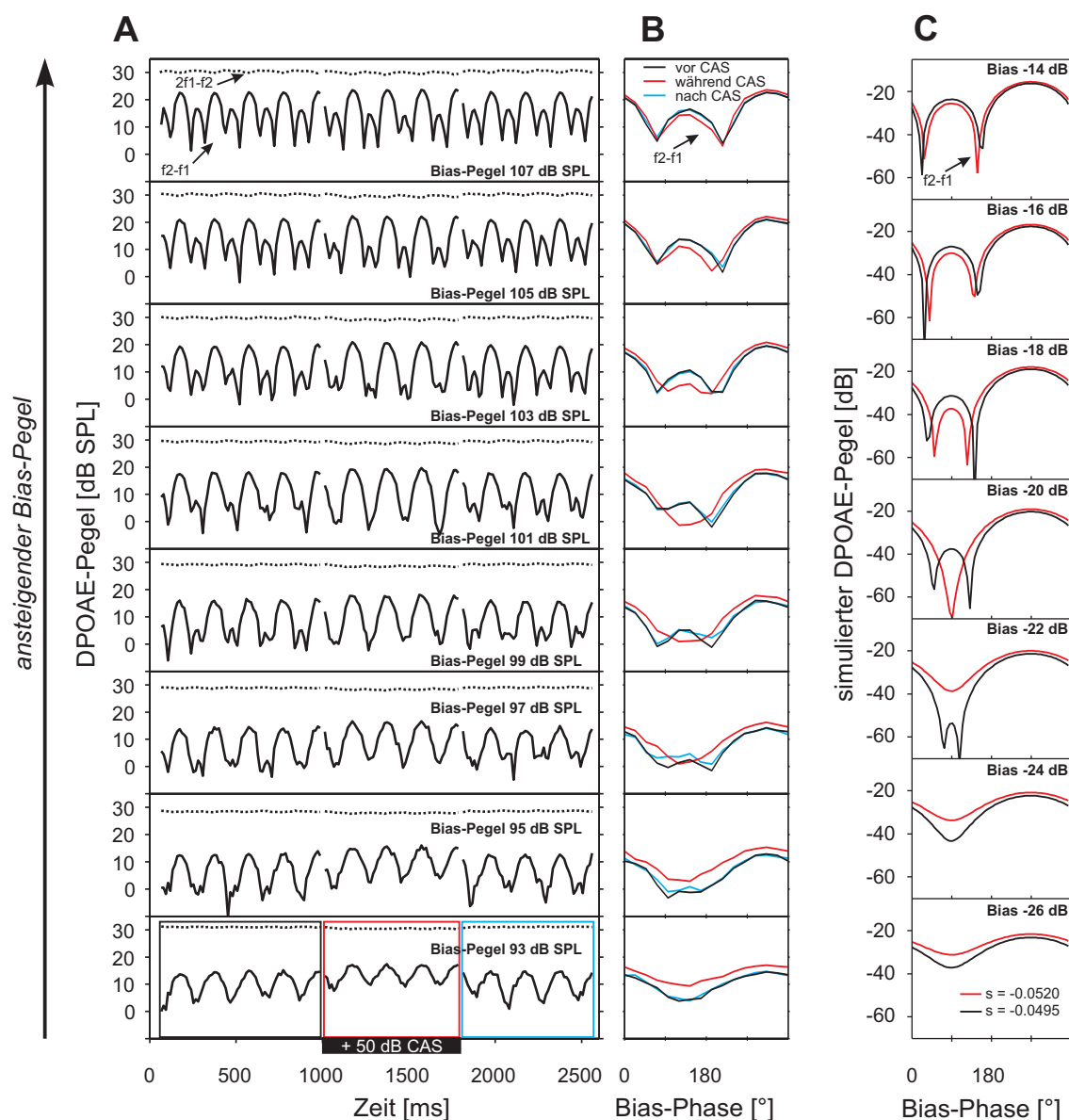


Abbildung 3.23: Einfluss des Bias-Pegels auf die DPOAE-Modulation und Veränderungen durch CAS, zweites Beispiel einer Messreihe von Versuchstier G7 ($l_1 = l_2 = 33$ dB SPL). Zur Erläuterung siehe Abb. 3.22, wobei hier in B und C nur der f_2-f_1 -Pegel dargestellt ist.

lich das oben bereits erwähnte Phänomen erkennbar, dass das Bias-induzierte f_2-f_1 -Modulationsmuster während der gleichzeitigen kontralateralen akustischen Stimulation verändert war. Die Veränderung war besonders auffällig bei Bias-Pegeln, die eine leichte Doppelmodulation des f_2-f_1 -Pegels bewirkten, die sich dann bei zusätzlicher CAS in eine Einfachmodulation umwandelte (vgl. in Abb. 3.22 Teildiagramm zu $l_B = 101-103$ dB SPL

und in Abb. 3.23 Teildiagramme zu $l_B = 97\text{--}101$ dB SPL). Nach Ende der CAS glich das Modulationsmuster wieder dem vor CAS. Beide Zusammenhänge, die systematische Veränderung der $f_2\text{-}f_1$ -Pegelmodulation in Abhängigkeit des Bias-Pegels und die Veränderung des Modulationsmusters durch CAS waren bei allen Versuchstieren, bei denen entsprechende Versuchsreihen durchgeführt wurden ($n = 8$), zu beobachten.

Die experimentell erhobenen Daten wurden nun mit den Simulationsdaten (s. o.) in Zusammenhang gesetzt: im Modell bewirkte das Biassignal eine Modulation des $f_2\text{-}f_1$ -Pegels, die bei niedrigen Bias-Pegeln eine Einfachmodulation war und sich mit ansteigendem Bias-Pegel in eine Doppelmodulation wandelte (siehe Abbildungen 3.22 C und 3.23 C, jeweils schwarze Linien); somit entsprechen die Simulationsdaten gut den experimentellen Befunden der DPOAE-Messreihen mit ansteigendem Bias-Pegel. Eine zusätzlich in das Modell eingeführte Verschiebung des Arbeitspunktes der Transferfunktion, die eine CAS-induzierte Arbeitspunktverschiebung nachahmen sollte, induzierte auch in der Simulation ausgeprägte Veränderungen im $f_2\text{-}f_1$ -Modulationsmuster (siehe Abbildungen 3.22 C und 3.23 C, jeweils rote Linien). Eine Umkehrung der doppelten $f_2\text{-}f_1$ -Modulation in eine einfache Modulation, wie in den Experimenten beobachtet, korrespondierte in der Simulation mit einer Verschiebung des Arbeitspunktes der Transferfunktion weg vom Wendepunkt in Richtung asymmetrischer Bereiche.

Variation des CAS-Pegels

Um die Stärke des Einflusses von CAS auf die $f_2\text{-}f_1$ -Pegelmodulation bei Tieftonstimulation zu evaluieren, wurden Versuchsreihen durchgeführt, in denen bei einem konstanten Bias-Pegel der CAS-Pegel systematisch von 20 bis 70 dB SPL angehoben wurde. Die Abbildungen 3.24 A und B zeigen die Ergebnisse solcher Versuchsreihen, in denen die Tieftonmodulation des $f_2\text{-}f_1$ -Pegels vor, während und nach CAS analysiert wurde. Die Stärke der CAS-induzierten Veränderung innerhalb der $f_2\text{-}f_1$ -Pegelmodulation korrelierte mit dem Pegel des angewandten kontralateralen Stimulus: Leichte Veränderungen waren bereits bei CAS-Pegeln von 30 dB SPL zu beobachten, bei höheren CAS-Pegeln waren die $f_2\text{-}f_1$ -Modulationsmuster während CAS sehr deutlich von denen vor und nach CAS abgesetzt. Versuchsreihen mit ansteigendem CAS-Pegel bei konstanter Tieftonstimulation wurden insgesamt an acht Versuchstieren durchgeführt und bei allen zeigte sich der beschriebene Zusammenhang zwischen der Stärke der Veränderung des $f_2\text{-}f_1$ -Modulationsmusters durch CAS und dem CAS-Pegel.

Zur Interpretation der experimentellen Daten im Hinblick auf die oben formulierte Hypothese, dass CAS über eine Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen den Arbeitspunkt der cochleären Verstärkung in den OHC verändert, sind auch die Effekte der Ver-

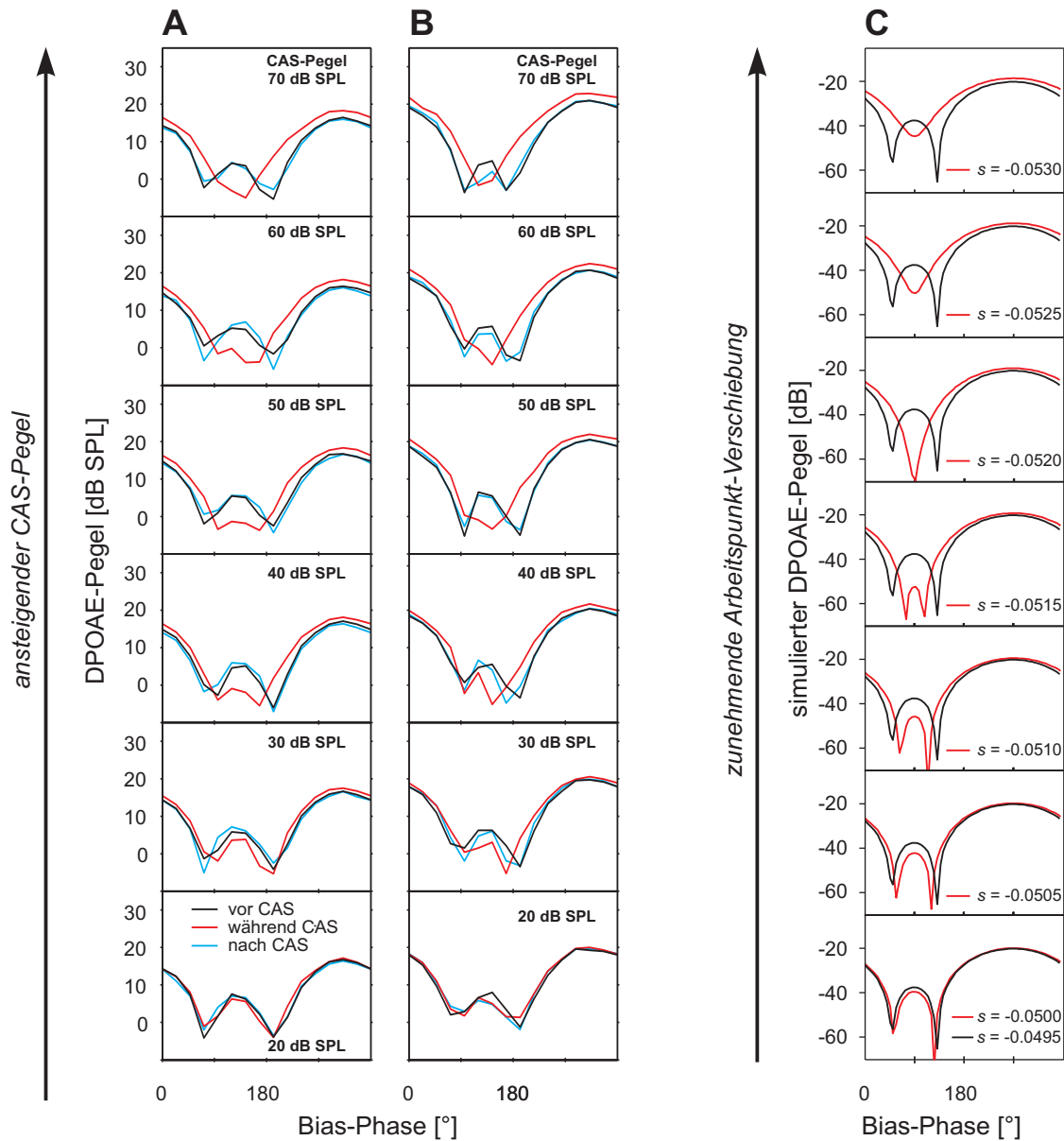


Abbildung 3.24: Einfluss des CAS-Pegels auf die Bias-evozierte DPOAE-Modulation. **A, B:** Zwei Beispiele für Messreihen mit eingebetteter kontralateraler Stimulation mit Rauschen ansteigenden Pegels (20–70 dB SPL). **A:** Versuchstier G5, $l_1 = l_2 = 30$ dB SPL, $l_B = 107$ dB SPL; **B:** Versuchstier G7, $l_1 = l_2 = 33$ dB SPL, $l_B = 101$ dB SPL. Dargestellt sind die über die Phase des Bias-Tons gemittelten f_2-f_1 -Pegel getrennt für Zeiten vor CAS (schwarz), während CAS (rot) und nach CAS (blau). **C:** Simulation der f_2-f_1 -Pegel (in dB re 0,1) für unterschiedliche Positionen des Arbeitspunktes der Transferfunktion von $s = -0,0500$ bis $s = -0,0530$ (rot). Als Referenz ist in jedem Graph der simulierte f_2-f_1 -Pegel bei einem Arbeitspunkt von $s = -0,0495$ als schwarze Linie eingezeichnet.

suchsreihen mit variierenden CAS-Pegeln durch Simulationsdaten ergänzt. Die schwarzen Linien in Abbildung 3.24 C stellen die simulierte f_2 - f_1 -Pegel für eine feste Ausgangsposition des Arbeitspunktes der angenommenen Transferfunktion ($s = -0,0495$) und einen konstanten Bias-Pegel dar, welche eine DPOAE-Modulation produzierte, die in etwa das Modulationsmuster in den Experimenten ohne CAS widerspiegelte. Zusätzliche Verschiebungen des Arbeitspunktes von $s = -0,0500$ bis $s = -0,0530$ (siehe Abbildung 3.24 C, von unten nach oben, rote Linien) führten zu einer graduellen Veränderung des f_2 - f_1 -Modulationsmusters, durch die das bei ca. 90° Bias-Phase auftretende kleinere f_2 - f_1 -Maximum zunehmend reduziert wurde, bis es schließlich nicht mehr vorhanden war und eine einfache f_2 - f_1 -Modulation vorlag. Entsprechende Veränderungen waren in den Versuchen bei Erhöhung des CAS-Pegels zu beobachten (vergl. 3.24 A und B gegenüber C). Die Verschiebungen des Arbeitspunktes, die in der Simulation die veränderten Modulationsmuster produzierten, waren im Vergleich zu den in Abbildung 3.21 veranschaulichten Arbeitspunkt-Differenzen sehr klein, was zeigt, dass bereits winzige Veränderungen innerhalb der Transfercharakteristik des cochleären Verstärkers einen großen Einfluss auf die generierten Verzerrungsprodukte haben können.

4 Diskussion

4.1 Methodische Betrachtungen

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des olivo-cochleären efferenten Systems auf die Verstärkungsmechanismen im Innenohr durch Messung von otoakustischen Emissionen beim Menschen und bei der Wüstenrennmaus untersucht. Zur Aktivierung des efferenten Systems wurde kontralaterale akustische Stimulation genutzt. Diese Methode wurde bereits in vielen früheren Studien angewandt und ist insbesondere in Kombination mit OAE-Messungen als nicht-invasiver Ansatz für Untersuchungen am Menschen geeignet (zur Übersicht siehe Guinan, 2006). Veränderungen des OAE-Pegels werden dabei als Resultat der veränderten cochleären Verstärkung nach Modulation der OHC-Eigenschaften durch die MOC-Efferenzen interpretiert.

Die kontralaterale akustische Stimulation erfolgte beim Menschen über einen akustisch geschlossenen Kopfhörer, wodurch akustische Übersprecher auf das Messohr minimiert wurden. Der verbleibende akustische Übersprecher wurde nicht individuell bestimmt, lässt sich aber anhand des in allen Versuchen aufgenommenen Pegels des Hintergrundrauschens abschätzen. Dieser war zwischen den Messungen ohne und mit CAS meist sehr ähnlich (vgl. 2.1.3) und stieg lediglich in Einzelfällen bei sehr hohen CAS-Pegeln an (vergleiche z. B. Abb. 3.12 C). Eine direkte Suppression der SOAE-Entstehung (Rabinowitz und Widin, 1984) beziehungsweise DPOAE (Brown und Kemp, 1984) durch den kontralateral applizierten akustischen Stimulus ist daher unwahrscheinlich. Ähnliches gilt für die Experimente an der Wüstenrennmaus: Hier wurde der CAS-Stimulus über einen Lautsprecher präsentiert, der über eine Plastikspitze im Ohrkanal positioniert war, was eine quasi-geschlossenen Stimulationssituation ergibt. Da der Kopf der Wüstenrennmaus allerdings sehr klein ist, kann es dennoch zu akustischen Übersprechern kommen, die aber anhand der nicht veränderten Pegel des Hintergrundrauschens bei gleichzeitiger CAS-Stimulation mit weißem Rauschen als gering einzuschätzen sind. Bei kontralateraler Stimulation mit Reintönen (vgl. Abschnitt 3.3) traten in einzelnen Messungen akustische Übersprecher auf, jedoch kann auch hier aufgrund der geringen Pegel der Übersprecher (abs. Max.: 7,42 dB SPL; MW zwischen -16,76 bei 50 dB SPL BBN und -9,72 bei 70 dB SPL) eine direkte Suppression der DPOAE-Entstehung ausgeschlossen werden.

Mögliche Beteiligung des Mittelohrmuskelreflexes

Sowohl die Messung von DPOAE, bei denen ipsilaterale Stimuli zur Evozierung der DPOAE benötigt werden, als auch die Anwendung der CAS bringen das Risiko der gleichzeitigen Aktivierung des Mittelohrmuskel-Reflexes (MER) mit sich. Der MER (zur Übersicht siehe Gelfand, 1984; Borg und Counter, 1989) agiert binaural und kann den Pegel von OAE beeinflussen (Büki et al., 2000; Sun, 2008). Allerdings wird der MER erst durch recht hohe Stimuluspegel ausgelöst. Beim Menschen liegen die gemessenen Schwellen minimal um 72 dB SPL (Gelfand, 1984). Dieser Wert gilt für akustische Stimulation mit weißem Rauschen; die MER-Schwellen für Reintöne liegen noch deutlich höher. Die von uns in den Experimenten am Menschen angewandten Stimuluspegel (ipsilateral: max. 70 dB SPL, kontralateral: max. 65 dB SPL) liegen unter der Aktivierungsschwelle des MER; trotzdem kann eine gewisse Beteiligung des MER nicht ausgeschlossen werden, da die tatsächlichen MER-Schwellen der Versuchspersonen unterhalb der Durchschnittswerte liegen können. Außerdem zeigten beispielsweise Relkin et al. (2005) bei Ratten eine Beteiligung des Mittelohrreflexes an den Effekten kontralateraler akustischer Stimulation auf OAE durch Pegel deutlich unterhalb der mit Standardverfahren ermittelten durchschnittlichen MER-Schwelle.

In neueren Studien zum Einfluss von CAS auf DPOAE bei Nagern wurden die Effekte durch CAS mit kontralateralen Pegeln über 60 dB SPL z. T. fast vollständig dem MER zugeschrieben (Relkin et al., 2005; Smith et al., 2008), da sie nach Durchtrennung der Mittelohrmuskeln fast nicht mehr messbar waren. Allerdings muss dabei berücksichtigt werden, dass diese Methode einen invasiven Eingriff darstellt, der eventuell auch die olivocochleären Bahnen beeinträchtigen oder Auswirkungen auf die physiologischen Zustände im Innenohr und damit die OAE-Generierung haben kann.

Für die Wüstenrennmaus liegen keine sicheren MER-Schwellenwerte vor. Allerdings sollten sie in der Größenordnung anderer kleiner Nagetiere wie der Ratte (minimale MER-Schwelle: 75 dB SPL, Pilz et al., 1997) liegen oder höher, weil die Mittelohrmuskeln bei der Wüstenrennmaus anatomisch sehr schwach ausgeprägt sind. Da in den Versuchen an der Wüstenrennmaus die Stimuluspegel meist weit unter der vermuteten MER-Schwelle lagen und die Effekte kontralateraler akustischer Stimulation schon bei sehr geringen CAS-Pegeln (20 dB SPL) signifikant waren, ist hier eine maßgebliche Beteiligung des MER am CAS-Effekt auf DPOAE sehr unwahrscheinlich.

Die Interpretation der Veränderung der gemessenen OAE durch kontralaterale akustische Stimulation als efferenten Effekt bezieht sich in den vorliegenden Studien immer auf Kontrollperioden vor und nach CAS. Sollte der MER in geringem Maß durch die Primärtonstimuli aktiviert sein, hat dies keinen Einfluss auf die Ergebnisse, da der ipsilaterale

Stimulus in allen miteinander verglichenen Bedingungen gleich blieb. Die Aktivierung des MER durch den kontralateralen Stimulus würde dagegen zu Fehlinterpretationen führen, sodass hier Vorsicht geboten ist.

Zur Untersuchung efferenter Effekte beim Menschen konnten Büki et al. (2000) auf der Basis von Berechnungen eines Mittelohr-Modells innerhalb der in ihrer Studie aufgetretenen Veränderungen der $2f_1-f_2$ -DPOAE durch CAS-Pegel von 80 dB SPL anhand der $2f_1-f_2$ -Phasenveränderungen zwischen Effekten der olivo-cochleären Efferenzen und dem MER unterscheiden, da größere $2f_1-f_2$ -Phasenveränderungen nur durch den MER hervorgerufen wurden. Auch in einer anderen Studie (Sun, 2008) konnten für $2f_1-f_2$ durch CAS mit Pegeln oberhalb der individuell bestimmten MER-Schwelle, die im Mittel bei 85 dB SPL lag, größere Phasenveränderungen beobachtet werden. Ähnlich große DPOAE-Phasenveränderungen (hier bei f_2-f_1) während CAS traten auch in der vorliegenden Arbeit in den Experimenten am Menschen auf. Sie erinnern an die MER-Effekte der oben genannten Studien bei sehr hohen CAS-Pegeln, allerdings waren f_2-f_1 -Phasensprünge und f_2-f_1 -Pegelveränderungen auch schon bei recht niedrigen CAS-Pegeln (40 dB SPL) signifikant. In den meisten DPOAE-Studien zu efferenten Einflüssen beim Menschen wurde die Phasenlage der DPOAE nicht analysiert, grundsätzlich ist aber eine Beeinflussung der DPOAE-Phase ($2f_1-f_2$ und f_2-f_1), wie sie in den Versuchen der vorliegenden Arbeit zu beobachten war, als Konsequenz der Manipulationen des cochleären Verstärkers beschrieben (Mills et al., 1993). Dies unterstützt die Interpretation der in der vorliegenden Untersuchung gezeigten OAE-Effekte im Sinne olivo-cochleärer Modulationen der OHC-Funktion.

Wenn auch eine Beteiligung des MER an den CAS-induzierten OAE-Modulationen, die in dieser Arbeit gezeigt wurden, nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, ist als weiteres Argument gegen den MER und für die MOC-Efferenzen als Ursprung der OAE-Effekte das Ergebnis des Teilversuchs 3.2.2 (Abb. 3.10) anzusehen. In diesem Versuch wurde in zwei Telexperimenten der Einfluss von CAS auf die Verzerrungsprodukte f_2-f_1 und $2f_1-f_2$ gemessen, die sich durch geeignete Primärtonstimuli in ihrer Frequenz und ihrem Pegel entsprachen. Bei einer MER-Aktivierung durch CAS sollte die reverse Übertragung der f_2-f_1 - und $2f_1-f_2$ -DPOAE durch das Mittelohr in gleicher Weise verändert sein, jedoch zeigten sich im Experiment keine entsprechenden Effekte: Während das Verzerrungsprodukt f_2-f_1 in seinem Pegel und seiner Phase stark beeinflusst war, war die $2f_1-f_2$ -DPOAE der selben Frequenz und des selben Pegels durch CAS kaum verändert. Dies zeigt deutlich, dass nicht die Übertragung im Mittelohr durch den Mittelohrreflex, sondern die DPOAE-Generierung im Innenohr durch die Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen verändert war.

Einfluss der Narkose auf die Messungen an der Wüstenrennmaus

Die Experimente an der Wüstenrennmaus wurden unter Narkose mit Ketamin und Xylazin durchgeführt. Es ist anzunehmen, dass die Anästhesie Auswirkungen auf mehrere der untersuchten Vorgänge haben könnte: OAE-Generierung im Innenohr, neuronale olivocochleäre Aktivität und Modulation der MOC-Aktivität über höhere Hirnzentren, sowie Kontraktionen der Mittelohrmuskeln. Xylazin wirkt als zentraler und peripherer *alpha2*-Adrenozeptor-Agonist, der primäre pharmakologische Wirkort von Ketamin sind NMDA-Glutamatrezeptoren (Forth et al., 1996). NMDA-Rezeptoren und *alpha2*-Adrenozeptoren sind im ZNS weit verbreitet (Neuweiler, 2003), sodass die Anästhesie hierüber die MOC-Aktivität indirekt beeinflussen könnte. NMDA-Rezeptoren finden sich auch an den Synapsen der inneren Haarzellen in der Cochlea (Eybalin, 1993), sodass Ketamin Einfluss auf den kontralateralen akustische Reflex haben könnte. Generell reagieren OAE sensitiv auf Beeinträchtigungen des physiologischen Zustands des Versuchstiers, die sich z. B. in Veränderungen der Körpertemperatur oder der Druckverhältnisse im Mittelohr auswirken, und die häufig infolge einer Anästhesie auftreten.

Die in der Literatur beschriebenen Effekte von Ketamin und Xylazin auf den OAE-Pegel sind kontrovers: Hatzopoulos et al. (2002) beobachteten eine Reduktion des DPOAE-Pegels bei Ratten; ähnliche Effekte sind auch von Zheng et al. (1997) an mit Ketamin und Pentobarbital narkotisierten Wüstenrennmäusen beschrieben. Als Ursache der DPOAE-Pegelreduktion werden in beiden Studien Veränderungen des Mittelohrdrucks angeführt. Eine andere Studie zeigte dagegen einen Anstieg der Pegel (durch Klickreize evozierter) otoakustischer Emissionen durch Ketamin und Xylazin bei Chinchillas (Harel et al., 1997). Hier wird eine Beteiligung der MOC-Efferenzen postuliert, deren vorrangig suppressierende Wirkung auf die OAE-Generierung durch das Anästhetikum gehemmt sein könnte (s. u.).

In den Experimenten der vorliegenden Arbeit konnte es während der Dauer des Versuchs zu Schwankungen in der Narkosetiefe kommen. Um die grundsätzlichen Effekte der Anästhesie auf den DPOAE-Pegel von CAS-induzierten Veränderungen abzugrenzen, wurde ein Versuchsparadigma angewandt, bei dem der DPOAE-Pegel innerhalb der Messperiode von nur drei Sekunden zwischen dem Zeitfenster mit CAS und der unmittelbar vorhergehenden Periode ohne CAS verglichen wurde. Langzeitveränderungen der DPOAE-Pegel aufgrund schwankender Narkosetiefe beeinflussen daher nicht das Ergebnis. Allerdings ist, wie oben angedeutet, auch eine Beeinflussung der neuronalen, olivocochleären Aktivität, die ja untersucht werden sollte, durch das Anästhetikum wahrscheinlich. In verschiedenen Studien wurde eine Verringerung der olivocochleären Effekte durch Ketamin (Cazals und Huang, 1996; Smith et al., 2008) und auch durch andere Narkotika (Pentobarbital: Boyev et al., 2002; Benzodiazepine: Morand et al., 1998) beschrieben. Chang und Norton

(1997) wiesen in einer Studie an narkotisierten Meerschweinchen darauf hin, dass die CAS-induzierten Verminderung des f_2 - f_1 -Pegels in der Phase des Aufwachens sehr viel stärker war als unter tiefer Narkose, was einen Einfluss des Narkotikums (Ketamin und Xylazin) auf den CAS-induzierten, vermutlich olivo-cochleären Effekt zeigt. Auch in den Versuchen der vorliegenden Studie konnten deutliche Veränderungen der CAS-induzierten Effekte in Abhängigkeit der Narkosetiefe und der Versuchsdauer beobachtet werden. Allerdings war eine genaue Analyse der Zusammenhänge nicht möglich, da der Narkosezustand des Tieres nur anhand der Atemfrequenz, eventueller Schnurrhaarbewegungen und des Zwischenzehenreflexes abgeschätzt werden konnte, und der DPOAE-Pegel zudem von mehreren, Anästhesie-beeinflussten Faktoren abhängig ist, u. a. dem Mittelohrdruck, den Mittelohrmuskelkontraktionen, den Veränderungen des intracochleären Ionenmilieus und der olivo-cochleären Aktivität. Tendenziell schien der Effekt der kontralateralen akustischen Stimulation, die als olivo-cochleäre Aktivität gedeutet wurde, aber unter leichter Narkose und in der Zeit kurz vor dem Aufwachen des Tieres am stärksten ausgeprägt. Daher wurde während der Experimente versucht, ein möglichst konstantes, aber nicht zu tiefes Narkoseniveau aufrechtzuerhalten.

Die dritte wichtige Komponente, die durch Narkose beeinträchtigt sein könnte und die den DPOAE-Pegel generell und eventuell auch CAS-induzierte Veränderungen des DPOAE-Pegels betrifft, ist der Mittelohrmuskelreflex. In einer Studie von Smith et al. (2008) wurden die Effekte kontralateraler akustischer Stimulation auf DPOAE bei Ratten unter verschiedenen Narkosearten untersucht, wobei auch eine Reduktion des MER durch die Narkosemischung von Ketamin und Xylazin beschrieben wurde. Da in den Versuchen an der narkotisierten Wüstenrennmaus die Effekte aber schon bei CAS-Pegeln von 20 dB SPL auftraten, ist eine mögliche Hemmung des MER durch das Narkotikum und deren Konsequenzen für den CAS-induzierten Effekt für die grundsätzliche Diskussion der Ergebnisse weniger relevant.

Nichtsdestotrotz zeigt die Problematik der Narkoseeinflüsse auf die OAE-Messungen an Tieren die Vorteile der Experimente am wachen Menschen auf.

4.2 Efferente Modulation der SOAE

Die in dieser Arbeit an sechs Probanden gemessenen SOAE zeigten die typischen Charakteristika von SOAE beim Menschen: Die SOAE-Frequenzen lagen zwischen 1150 und 6000 Hz und damit in dem Bereich, in dem SOAE beim Menschen am häufigsten vorkommen (1000 bis 6000 Hz; zur Übersicht siehe Probst et al., 1991). Gleiches gilt für die SOAE-Pegel, die in dieser Studie maximal 15 dB SPL betragen (Literaturwert: –10 bis

20 dB SPL). Bei den Probanden mit multiplen SOAE lagen diese nicht in systematischem spektralem Abstand zueinander, sodass einzelne SOAE als Verzerrungsprodukte anderer SOAE (Burns et al., 1984) erklärt werden könnten. Dennoch liegen sie z. T. so nah beieinander, dass Interaktionen zwischen SOAE wahrscheinlich sind. Der supprimierende Einfluss externer, ipsilateral präsentierter Stimuli und die daraus gewonnenen SOAE-Suppressions-Abstimmkurven entsprechen in ihren Eigenschaften ebenfalls früheren Studien (Rabinowitz und Widin, 1984; Zizz und Glatke, 1988): Die Frequenz am Minimum der SOAE-STC lag immer leicht oberhalb der SOAE-Frequenz und der mittlere ermittelte $Q_{10\text{dB}}$ -Wert von 5,86 entspricht dem von Zizz und Glatke (1988) beschriebenen Durchschnittswert von 5,3. Die hier durch Messung von SOAE-STC gewonnenen $Q_{10\text{dB}}$ -Werte ähneln denen von psychophysischen und neuronalen Abstimmkurven für mittlere Frequenzbereiche (Moore, 1978; Shera et al., 2002) und sind ein Maß für die Frequenzabstimmung der Cochlea.

Kontralaterale akustische Stimulation bewirkte eine klare Erhöhung der SOAE-Frequenz, die in den meisten Fällen von einer Abnahme des SOAE-Pegels begleitet war. Ähnliches ist auch von Mott et al. (1989) und Harrison und Burns (1993) beschrieben, die als Folge kontralateraler akustischer Stimulation mit Reintönen und mit Rauschstimuli (nur in der letzteren Studie untersucht) eine Frequenzerhöhung bei SOAE beobachteten. Die Effekte auf den SOAE-Pegel waren in diesen Studien weniger gleichförmig als die Frequenzveränderungen, und es traten neben Pegel-Suppressionen bei einzelnen Probanden auch Erhöhungen der SOAE-Pegel auf, was den Ergebnissen in der vorliegenden Studie entspricht. Gleiches gilt für die festgestellte Abhängigkeit der Effekte vom Pegel des verwendeten Breitbandrausch-Stimulus und die Größenordnung der Effekte (hier: SOAE-Frequenzverschiebung im Mittel ca. 4–7 Hz für BBN-Pegel von 45–60 dB SPL; Harrison und Burns, 1993: 2–8 Hz für BBN-Pegel von 46–66 dB SPL).

Die Veränderungen der SOAE können als Folge efferenter Modulationen der Eigenschaften der äußeren Haarzellen nach Aktivierung durch den kontralateralen Stimulus interpretiert werden. So zeigten Mott et al. (1989) in einem einfachen Modell, dass eine Erhöhung der Membranleitfähigkeit der äußeren Haarzellen (aufgrund der Öffnung von Ionenkanälen nach Bindung des efferenten Transmitters Acetylcholin) eine Erhöhung der Resonanzfrequenz der Haarzelle und damit der SOAE-Frequenz zur Folge haben könnte. Die Resonanzfrequenz der Haarzelle wird außerdem durch die Steifigkeit der Haarzelle und der umgebenden Strukturen beeinflusst. Die axiale Steifigkeit der OHC hängt zu etwa 50 % vom Membranpotenzial ab (He et al., 2003) und kann auch schnellen Änderungen des Potenzi als folgen, wobei eine Depolarisation die Steifigkeit verringert, während Hyperpolarisation die Steifigkeit erhöht. Da der schnelle Effekt der MOC-Efferenzen eine Hyperpolarisation der OHC ist (vgl. 1.4 in der Einleitung), die neben der Elongation der Zelle auch ihre Ver-

steifung zur Folge hat (Russell und Lukashkin, 2008), könnte dies gut mit einer Erhöhung der Resonanzfrequenz am Ort efferenter Aktivierung einhergehen, die sich experimentell als Erhöhung der SOAE-Frequenz zeigen würde.

Auf zellulärer Ebene sind die Befunde zur Wirkung des efferenten Transmitters Acetylcholin auf die Steifigkeit der OHC allerdings z. T. widersprüchlich hierzu. So zeigten beispielsweise Dallos et al. (1997) in isolierten Haarzellen eine verminderte Steifigkeit unter dem Einfluss von Acetylcholin. Hierbei sei aber erwähnt, dass in dieser Studie auch eine Erhöhung der Elektromotilität durch Acetylcholin beobachtet wurde, die in gewissem Widerspruch zu der *in vivo* in vielen Studien gezeigten efferenten Inhibition des cochleären Verstärkers und der Verminderung der Basilarmembranbewegung steht (vgl. 1.4 in der Einleitung). Dies zeigt die Problematik der Übertragung von *in vitro*-Befunden auf die komplexen Vorgänge im Gewebeverband des lebenden Systems. Auch von Frolenkov et al. (2003) ist eine Verminderung der axialen Steifigkeit der OHC als Ca^{2+} -abhängiger Effekt von ACh an OHC beschrieben. In dieser Studie wird darauf hingewiesen, dass eine durch ACh verminderte Steifigkeit der OHC den Arbeitspunkt der mechanosensitiven Strukturen der OHC verändern könnte und damit indirekt den Verstärkungsgrad des cochleären Verstärkers vermindern würde. Auf diese Hypothese, dass die Efferenzen ihre Wirkung durch die Modulation des Arbeitspunktes der cochleären Verstärkung erzielen, wird im Abschnitt 4.5 weiter eingegangen.

Alternativ zu einer Modulation der OHC-Eigenschaften durch die MOC-Efferenzen diskutieren Mott et al. (1989) und Harrison und Burns (1993) als Ursprung der SOAE-Veränderungen unter kontralateraler akustischer Stimulation die Aktivierung des Mittelohrreflexes (MER, siehe auch 4.1). Dies wird durch Experimente von Burns et al. (1993) unterstützt, die in einer Person mit willentlich kontrolliertem MER ähnliche Effekte auf SOAE feststellten wie durch CAS. Auch in der vorliegenden Arbeit kann ein gewisser Anteil des MER an den beobachteten Effekten von CAS auf SOAE nicht ausgeschlossen werden. Ein Argument gegen eine dominante Rolle des MER bei den SOAE-Effekten könnte die von Mott et al. (1989) beschriebene frequenzspezifische Abstimmung in Experimenten mit kontralateralen Sinustönen sein, die in ähnlicher Form auch von Long (1989) an einer Versuchsperson, die keinen funktionierenden Mittelohrreflex hatte, beobachtet wurde.

Die mögliche Frequenzspezifität des CAS-Effektes auf SOAE wurde in der vorliegenden Studie in den SOAE-Messungen anhand von kontralateral applizierten Rauschbändern mit unterschiedlichen Mittelfrequenzen untersucht. Wenn auch bei den Ergebnissen dieser Versuchsreihe (vgl. 3.1.3) eine recht große Variabilität zwischen den Versuchspersonen vorlag, so zeigte sich doch, dass Rauschbänder mit Frequenzen unterhalb der SOAE-Frequenz einen größeren Einfluss auf die SOAE hatten als Rauschbänder höherer Frequenzen. Dieser

Unterschied war anhand des Effektes auf die SOAE-Frequenz, der das verlässlichere Maß des CAS-Effekts war, auch statistisch nachweisbar. Er erinnert an die Befunde von Mott et al. (1989) mit maximalem Einfluss kontralateraler Frequenzen, die ca. eine halbe Oktave unterhalb der SOAE-Frequenz lagen, und an die Ergebnisse der frequenzspezifischen Beeinflussung von DPOAE durch kontralaterale akustische Stimulation mit Schmalbandrauschen und Reintönen, welche im Abschnitt 4.6 zusammenfassend diskutiert werden.

Die durch CAS induzierten Veränderungen der SOAE nahmen über die Dauer der kontralateralen Stimulation leicht ab, was Adaptationsmechanismen der olivo-cochleären Kontrolle vermuten lässt. Dabei verhielten sich die Veränderungen der SOAE-Frequenz und der SOAE-Pegel nicht genau gleich, was darauf hindeuten könnte, dass unterschiedliche Mechanismen beteiligt sind. Eventuell vermischen sich MER- und MOC-Effekte miteinander. Für beide Phänomene ist eine Adaptation aufgrund physiologischer Befunde anzunehmen (MER: Wilson et al., 1984; MOC: Wiederhold und Kiang, 1970).

Bei lang anhaltender CAS zeigte sich der adaptionsartige Rückgang der SOAE-Frequenzerhöhung besonders innerhalb der ersten 3,5 Minuten; danach waren nur noch leichte Veränderungen der SOAE-Frequenz zu beobachten (vgl. 3.1.4), die normale Schwankungen über die Zeit darstellen können. Interessanterweise zeigte sich aber unmittelbar nach Ende der CAS immer ein deutlicher SOAE-Frequenzsprung nach unten („*Off*-Effekt“), meistens deutlich unter das Ausgangsniveau vor CAS (vgl. Abb. 3.6). Der entscheidende Impuls für die Veränderungen der SOAE scheint daher die Veränderung der akustischen Stimulation zu sein. Dies könnte darauf hindeuten, dass während der CAS-Phase eine Anpassung der mikromechanischen Eigenschaften der OHC in der Cochlea, evtl. über langsame MOC-Mechanismen (Backus und Guinan, 2006), erfolgt, um so unter den veränderten Bedingungen des akustischen Hintergrunds eine konstante Signaldetektion und -verarbeitung zu gewährleisten.

4.3 Efferente Modulation der DPOAE – Befunde am Menschen

Die DPOAE-Messungen am Menschen demonstrieren einen starken Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation auf das quadratische Distorsionsprodukt der Frequenz f_2-f_1 , während das Distorsionsprodukt bei $2f_1-f_2$ fast überhaupt nicht verändert wurde. Die Effekte traten bereits bei niedrigen bis mittleren CAS-Pegeln und in verschiedenen Versuchsparadigmen (vgl. 3.2.1 und 3.2.4) auf. Unter den von uns gewählten Stimulationsbedingungen mit hochfrequenten Primärtönen ($f_2 = 5000$ Hz) und auf f_2-f_1 individuell optimierten f_2/f_1 -Frequenzverhältnissen ist die quadratische f_2-f_1 -DPOAE daher eindeutig der sen-

sitivere Parameter zur Quantifizierung kontralateraler Modulationen als das üblicherweise betrachtete kubische Distorsionsprodukt der Frequenz $2f_1-f_2$.

Die Stimulationsfrequenzen waren in den Versuchen für die Evozierung der f_2-f_1 -DPOAE optimiert und es ist möglich, dass dies die Sensitivität für CAS beeinflusste; allerdings lag bei den fünf Versuchspersonen, bei denen parallel zu f_2-f_1 auch $2f_1-f_2$ gemessen werden konnte, das verwendete f_2/f_1 -Verhältnis zwischen 1,2 und 1,28 und somit in einem Bereich, der bekanntermaßen auch zur Evozierung der $2f_1-f_2$ -DPOAE gut geeignet ist (Harris et al., 1989). Bei der Bewertung des Differenztons f_2-f_1 als besserem Indikator efferenter Effekte gegenüber $2f_1-f_2$ muss allerdings darauf hingewiesen werden, dass dieser nur bei einem Teil (30 %) der getesteten Gruppe messbar war. Die Messung des Differenztons ist daher nicht als Standardmessung z. B. in der Klinik anwendbar.

Während der kontralateralen akustischen Stimulation mit Breitband-Rauschen traten im kontinuierlichen Stimulationsparadigma (vgl. 3.2.1) bereits bei CAS-Pegeln von 40 dB SPL signifikante Veränderungen im f_2-f_1 -Pegel und in der f_2-f_1 -Phase auf, während die $2f_1-f_2$ -DPOAE auch durch die höchsten getesteten CAS-Pegel von 60 dB SPL nicht signifikant verändert wurde. Verglichen mit anderen CAS-Studien am Menschen war die mittlere, durch CAS-Pegel von 60 dB SPL induzierte DPOAE-Pegelverminderung um 4,8 dB ausgesprochen groß. In Einzelmessungen konnten Pegelveränderungen von bis zu 10,1 dB beobachtet werden. Die Mehrheit der publizierten Studien beschreibt dagegen unter vergleichbaren Stimulationsbedingungen DPOAE-Pegelveränderungen ($2f_1-f_2$) von nur 0,5–2 dB (z. B. Moulin et al., 1993; Lisowska et al., 2002; Sun, 2008). Die größten CAS-Effekte auf DPOAE sind dabei für niedrige Primärtonpegel beschrieben (Moulin et al., 1993; Janssen und Gehr, 2003). Auch in der vorliegenden Studie war anhand der Messung von DPOAE-Wachstumsfunktionen zu beobachten, dass die CAS-induzierte f_2-f_1 -Pegelreduktion bei niedrigen Primärtonpegeln am größten war. In den Messungen von DPOAE-Wachstumsfunktionen mit und ohne CAS ist auch anhand der bestimmten Schwellenwerte ersichtlich, dass die kontralaterale Stimulation einen deutlichen Einfluss hatte: Bei gleichzeitiger CAS musste der Stimuluspegel in Einzelfällen um bis zu 15,5 dB erhöht sein (MW: 5,9), um die selbe cochleäre Antwort (f_2-f_1 -Pegel) zu induzieren. Dies beschreibt eine Größenordnung, die durchaus verhaltensrelevant sein kann.

Neben der gezeigten Abhängigkeit der DPOAE-Pegelveränderungen vom CAS-Pegel, zeigten die Experimente mit Schmalbandrauschen (NBN) auch eine Abhängigkeit von der Bandbreite des kontralateralen Stimulus. Die verschiedenen Rauschbänder waren in diesen Experimenten in ihrem Gesamtpegel gleich und unterschieden sich lediglich in der spektralen Zusammensetzung. Auch Lisowska et al. (2002) und Velenovsky und Glatke (2002) beschrieben in ihren Untersuchungen bei kontralateralem NBN deutlich schwächere Effekte auf OAE als durch BBN, also eine Abhängigkeit von der Bandbreite des kontrala-

teralen Stimulus. Auf eine Frequenzspezifität der MOC-Effekte deuten auch die Experimente der vorliegenden Arbeit hin, bei denen der kontralaterale Stimulus aus Schmalbandrauschen mit unterschiedlicher Frequenzausrichtung (Zentrierung) bestand. Hierbei hatten tieffrequente Rauschbänder tendenziell einen größeren supprimierenden Einfluss auf die DPOAE-Wachstumsfunktion als hochfrequente Rauschbänder, wie an den DPOAE-Schwellenwerten erkennbar war. Dies könnte darin begründet sein, dass die hochfrequenten Rauschbänder bereits in einem Frequenzbereich lagen, in dem die cochleäre Sensitivität abnimmt und die Hörschwelle ansteigt (Klinke und Silbernagel, 1994), wodurch der kontralaterale Reflex womöglich abgeschwächt wird. Alternativ könnte der beschriebene Zusammenhang mit einer asymmetrischen frequenzselektiven Modulation der OHC-Funktion durch die olivo-cochleären Efferenzen zusammenhängen, auf die unter 4.6 näher eingegangen wird.

Die Veränderungen der f_2 - f_1 -DPOAE bei kontralateraler akustischer Stimulation können als Folge der Aktivierung der olivo-cochleären Efferenzen, die die Eigenschaften der OHC und der cochleären Verstärkung modulieren, interpretiert werden. Es gibt bislang keine Studie, die den Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation oder allgemein der Aktivierung der Efferenzen auf das f_2 - f_1 -Verzerrungsprodukt am Menschen untersucht hat. Dies mag darin begründet sein, dass beim Menschen der Pegel der f_2 - f_1 -DPOAE unter Standard-Stimulationsparadigmen meist zu niedrig ist, um aussagekräftige Messungen zu erlauben (Meinke et al., 2005). Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit verbesserter Messmethode können vergleichbar zu den Studien von Kirk und Johnstone (1993) und Chang und Norton (1997), die an betäubten Nagern eine starke f_2 - f_1 -Suppression durch CAS und weit kleinere Effekte auf $2f_1$ - f_2 beobachteten, gesehen werden. Die elektrische Stimulation des olivo-cochleären Bündels (Siegel und Kim, 1982) produzierte sowohl Suppressionen als auch Verstärkungen der f_2 - f_1 -DPOAE und eine Suppression der $2f_1$ - f_2 -DPOAE, wobei auch hier die deutlicheren Effekte für f_2 - f_1 zu beobachten waren. In den Experimenten der vorliegenden Arbeit unterlag der f_2 - f_1 -Pegel größeren Fluktuationen über die Zeit als der $2f_1$ - f_2 -Pegel. Starke Fluktuationen der f_2 - f_1 -Pegel während lang anhaltender Zweittonstimulation wurden auch in der Literatur beschrieben und z. T. als Resultat ipsilateral aktivierter olivo-cochleärer MOC-Aktivität gedeutet (Brown, 1988; Kujawa et al., 1995; Chang und Norton, 1997), welche sich danach ebenfalls stärker auf f_2 - f_1 als auf $2f_1$ - f_2 auswirkt.

Bei der Interpretation der starken Effekte auf die f_2 - f_1 -DPOAE und der viel schwächeren Auswirkungen von CAS auf die $2f_1$ - f_2 -DPOAE ist entscheidend, dass die beiden DPOAE unterschiedliche Eigenschaften der nichtlinearen Transfercharakteristik der cochleären Verstärkung widerspiegeln: Kubische Verzerrungen (CDT) wie $2f_1$ - f_2 sind durch ungerade Komponenten der Transferfunktion produziert und nehmen mit der Steigung der

Transferfunktion zu. Deshalb werden sie häufig zur Abschätzung des Verstärkungsgrades des cochleären Verstärkers genutzt (z. B. Mills und Rubel, 1996). Die quadratischen Verzerrungen (QDT) wie der Differenzton bei f_2-f_1 hängen dagegen von den geraden Komponenten der Verstärkungsfunktion ab und sind minimal, wenn der Arbeitspunkt der Verstärkung mit dem Wendepunkt der Transferfunktion zusammenfällt (Frank und Kössl, 1996; Lukashkin und Russell, 1999; Bian, 2004; siehe auch Simulation in 3.3.4 und Abb. 3.21). Eine Verschiebung des Arbeitspunktes in Richtung des Symmetriepunktes der Transferfunktion sollte sich daher in einer Verminderung der QDTs (f_2-f_1) und kaum veränderten CDTs ($2f_1-f_2$) auswirken, genau wie sie in den Experimenten der vorliegenden Studie zum Einfluss von CAS auf DPOAE am Menschen zu beobachten waren. Diese Überlegungen implizieren, dass die recht selektive Reduktion des f_2-f_1 -Pegels durch CAS in einer Verschiebung des Arbeitspunktes der Transferfunktion des cochleären Verstärkers durch das olivo-cochleäre System (siehe 4.5) begründet ist.

Zeitverlauf der Effekte

Im ersten hier angewandten DPOAE-Versuchsparadigma, in dem innerhalb kontinuierlicher Zweittonstimulation eine Phase mit CAS eingebettet war, konnte der Zeitverlauf der CAS-induzierten Effekte auf DPOAE untersucht werden. Die zeitliche Auflösung (0,086 s) war dabei durch die Breite des Analysefensters der FFT-Berechnung limitiert. Die für die f_2-f_1 -Pegelreduktion nach CAS-Beginn berechneten Zeitkonstanten τ variierten bei den Versuchspersonen zwischen 0,19 und 1,95 s (MW: 0,64 s). In der Literatur sind die Befunde zum Zeitverlauf CAS-induzierter OAE-Veränderungen unterschiedlich. Beim Menschen sind z. B. Effekte auf SOAE mit Latenzen von 40–200 ms und einer Ausbildung des maximalen Effekts innerhalb der ersten Sekunde der CAS beschrieben (Mott et al., 1989), was in etwa dem Zeitverlauf der DPOAE-Messungen am Menschen in der vorliegenden Arbeit entspricht. Experimente von Liberman et al. (1996) bei Katzen zeigten CAS-induzierte $2f_1-f_2$ -DPOAE-Veränderungen, die sich innerhalb weniger als 0,5 s ausbildeten und Zeitkonstanten von ca. 100 ms hatten. Sehr langsame Zeitverläufe sind dagegen für die CAS-induzierte Suppression des f_2-f_1 -Verzerrungsproduktes in betäubten Meerschweinchen beschrieben, in denen sich der Effekt über mehrere Minuten langsam aufbaute (Kirk und Johnstone, 1993; Chang und Norton, 1997). Dieser Effekt beruht vermutlich auf den sogenannten langsamen MOC-Wirkmechanismen (Backus und Guinan, 2006). Allerdings erwähnen Chang und Norton (1997) außerdem auch schnelle, „unmittelbare“ CAS-Effekte, die nur unter leichter Narkose und beim Aufwachen des Versuchstieres zu beobachten waren. Diese ähneln den f_2-f_1 -Pegelsuppressionen der vorliegenden Experimente am wachen Menschen und an nur leicht narkotisierten Wüstenrennmäusen (vgl. 4.4) und spiegeln ver-

mutlich die Wirkung der sogenannten schnellen Komponente der MOC-Effekte (Backus und Guinan, 2006) wider.

Der bei anhaltender kontralateraler akustischer Stimulation beobachtete langsame Adaptations-ähnliche Rückgang der CAS-induzierten Effekte auf DPOAE beim Menschen mit Zeitkonstanten von 5–6 s ist vergleichbar zu Daten von Kujawa et al. (1993) und Sasaki et al. (2000) zum Einfluss anhaltender kontralateraler akustischer Stimulation auf das $2f_1-f_2$ -Distorsionsprodukt, die ebenfalls Adaptationsphänomene beschreiben. Auch für efferente Effekte, die durch elektrische Stimulation des gekreuzten olivo-cochleären Bündels (COCB) hervorgerufen wurden, ist für verschiedene Ebenen der auditorischen Verarbeitung ein Rückgang der Effekte über die Dauer der Stimulation beschrieben, z. B. auf Ebene des Hörnervs, dessen Aktivität nach COCB-Stimulation vermindert ist (Wiederhold und Kiang, 1970). Auf welcher Ebene Adaptationen stattfinden, ob bereits in den beteiligten Neuronen (MOC), an der Synapse zwischen MOC-Neuronen und OHC oder innerhalb der äußeren Haarzellen, kann mit OAE-Messungen nicht geklärt werden. Weiterhin ist, unter Annahme einer gewissen Beteiligung des Mittelohrreflexes an den CAS-induzierten Effekten auf DPOAE (vgl. 4.1), auch eine Adaptation des MER denkbar (Wilson et al., 1984).

4.4 Efferente Modulation der DPOAE – Befunde bei der Wüstenrennmaus

Wie in den Untersuchungen am Menschen rief auch bei der Wüstenrennmaus kontralaterale akustische Stimulation deutliche Veränderungen der DPOAE hervor: Der Pegel des quadratischen Distorsionsproduktes f_2-f_1 nahm während CAS in der überwiegenden Zahl der Experimente deutlich zu, wobei die Stärke des Effekts vom CAS-Pegel abhing. Dagegen war das kubische Distorsionsprodukt der Frequenz $2f_1-f_2$ kaum beeinflusst und zeigte lediglich bei sehr hohen CAS-Pegeln eine leichte Suppression. Die Tatsache, dass die f_2-f_1 -DPOAE sehr viel stärker durch den kontralateralen Stimulus beeinflusst war als die $2f_1-f_2$ -DPOAE entspricht den Befunden am Menschen und ist auch, wie oben bereits erwähnt, in früheren Forschungsarbeiten an Nagern beschrieben (Kirk und Johnstone, 1993; Kujawa et al., 1995; Chang und Norton, 1997). Obwohl die Wüstenrennmaus ein häufig genutztes Modelltier in der Hörforschung ist, gibt es bislang keine andere Studie zum Einfluss von kontralateraler akustischer Stimulation und den olivo-cochleären Efferenzen auf otoakustische Emissionen bei der Wüstenrennmaus.

In der vorliegenden Studie an der Wüstenrennmaus traten signifikante Veränderungen der f_2-f_1 -DPOAE bereits bei einem CAS-Pegel von 20 dB SPL auf, was deutlich niedriger

ist als der CAS-Pegel, bei dem auch die $2f_1-f_2$ -DPOAE beeinflusst war (40 dB SPL). Außerdem überstieg die Stärke des f_2-f_1 -Effekts den $2f_1-f_2$ -Effekt bei weitem und zwar für alle getesteten CAS-Pegel: Die maximale, über die Versuchstiere gemittelte Pegelveränderung für f_2-f_1 bei höchstem CAS-Pegel lag bei +5,1 dB (Pegelerhöhung), der maximale individuelle Effekt bei +10,4 dB, dagegen lag die für $2f_1-f_2$ beobachtete Pegelveränderung nur bei -0,24 dB (Pegelniedrigung), der maximale individuelle Effekt bei -0,8 dB.

In den Experimenten an der Wüstenrennmaus traten signifikante f_2-f_1 -Pegelveränderungen bereits bei sehr niedrigen CAS-Pegeln auf, sodass eine maßgebliche Beteiligung des MER nahezu auszuschließen ist (vgl. 4.1). Die Interpretation der CAS-Effekte als Resultat efferenter Aktivität wird auch dadurch bestärkt, dass die ermittelten Zeitkonstanten der nach CAS-Beginn auftretenden f_2-f_1 -Pegelerhöhung ($\tau = 55$ ms) sehr gut mit der zeitlichen Charakteristik übereinstimmen, die für die sogenannte „schnelle Komponente“ des MOC-Reflexes (10–100 ms) beschrieben ist (Liberman et al., 1996; Cooper und Guinan, 2003; Backus und Guinan, 2006). Neben diesen schnellen MOC-Effekten existieren langsamere Komponenten (Cooper und Guinan, 2003; Backus und Guinan, 2006; Sridhar et al., 1995), welche die DPOAE-Pegel entlang einer längeren Zeitskala modulieren könnten, was aber in der vorliegenden Studie nicht untersucht wurde.

Der wichtigste Unterschied zwischen den Effekten von CAS auf DPOAE bei der Wüstenrennmaus im Vergleich zu den Befunden am Menschen ist die Richtung des CAS-Effekts: In den Experimenten am Menschen wurde der f_2-f_1 -Pegel durch CAS vermindert, in den Experimenten an der Wüstenrennmaus war in der Mehrzahl der Versuche eine Erhöhung des f_2-f_1 -Pegels durch CAS zu beobachten. Allerdings kamen auch bei der Wüstenrennmaus bei einzelnen Tieren häufig und bei anderen Tieren nur bei bestimmten Primärtonpegeln (vgl. 3.18) Pegelniedrigungen vor. Ausgehend von der in 4.3 bereits formulierten These, dass die f_2-f_1 -Pegelveränderung auf Grund einer durch MOC-Aktivität hervorgerufenen Verschiebung des Arbeitspunktes der Transferfunktion des cochleären Verstärkers zustande kommt, ist die Richtung des Effekts abhängig von der Ausgangsposition des Arbeitspunktes. Diese kann in verschiedenen Spezies und unter verschiedenen Stimulations- und Narkosebedingungen unterschiedlich sein. Auch in Experimenten mit elektrischer Stimulation der olivo-cochleären Efferenzen sind bipolare Effekte auf die f_2-f_1 -DPOAE beschrieben, während die $2f_1-f_2$ -DPOAE, wenn überhaupt, in ihrem Pegel immer vermindert war (Siegel und Kim, 1982; Siegel et al., 1982). Des Weiteren sind auch am Menschen bipolare Effekte von CAS auf den DPOAE-Pegel ($2f_1-f_2$) unter speziellen Stimulationsbedingungen, der Messung der DPOAE-Feinstruktur beobachtet worden (Müller et al., 2005). Die DPOAE-Feinstruktur beschreibt in hoch-aufgelöster Weise die Abhängigkeit des DPOAE-Pegels von der Frequenz der Primärtöne. Dabei treten typischerweise für einzelne Frequenzen große Einbrüche im DPOAE-Pegel auf. Diese werden

durch eine Phasen-Interaktion aus dem DPOAE-Anteil, der im Überlappungsbereich der Wanderwellen in der Nähe des f_2 -Abbildungsorts auf der Basilarmembran entsteht, und einem zweiten DPOAE-Anteil, der am Resonanzort der DPOAE-Frequenz entsteht, begründet. Bei diesen Feinstruktur-Minima sind unter Einfluss von CAS besonders große Erhöhungen des DPOAE-Pegels beschrieben, die durch eine selektive Beeinflussung eines der beiden DPOAE-Generationsmechanismen interpretierbar sind.

Die in der vorliegenden Studie durchgeführten Messungen von DPOAE-Wachstumsfunktionen an der Wüstenrennmaus, bei denen die CAS-induzierten DPOAE-Veränderungen in Abhängigkeit der Primärton-Pegel untersucht wurden, zeigen, dass die CAS-Effekte bei Primärtonpegeln im Bereich des lokalen Minimums der Wachstumsfunktion (engl. *notch*) z. T. besonders groß oder in ihrer Richtung verändert waren. Eine ähnliche Abhängigkeit der Richtung (Suppression versus Verstärkung) MOC-induzierter DPOAE-Pegelveränderungen vom Primärtonpegel wurde für die DPOAE-Anfangsadaptation beschrieben (Kujawa und Liberman, 2001; Lukashkin und Russell, 2002), die ebenfalls als olivo-cochleärer Effekt gedeutet wird. Bei sehr hohen Primärtonpegeln traten in den Versuchsreihen der vorliegenden Arbeit keine CAS-Effekte mehr auf, was in Übereinstimmung zu den CAS-Effekten auf DPOAE-Wachstumsfunktionen früherer Studien (Moulin et al., 1993; Janssen und Gehr, 2003; siehe auch 4.3) steht. Dieses Muster passt gut zu der Vorstellung, dass die MOC-Efferenzen die cochleären Verstärkung niedriger Schallstimuli modulieren.

Kombination von CAS und Tieftonmodulation

Sowohl bei der Wüstenrennmaus als auch in den Versuchen am Menschen zeigte das quadratische Verzerrungsprodukt bei f_2-f_1 eine hohe Empfindlichkeit gegenüber kontralateraler akustischer Stimulation. Dies könnte darauf hinweisen, dass in Folge der neuronalen Aktivität der olivo-cochleären Efferenzen der Arbeitspunkt der Transfercharakteristik des cochleären Verstärkers verschoben wurde.

Die Abhängigkeit der f_2-f_1 - und $2f_1-f_2$ -Pegel von den Eigenschaften der zu Grunde liegenden Verstärkungsfunktion wurde bereits von verschiedenen Autoren theoretisch und experimentell untersucht (Frank und Kössl, 1996, 1997; Bian, 2004; Lukashkin und Russell, 2005) und auch in der vorliegenden Arbeit mithilfe eines einfachen Modells simuliert. Anhand des Modells (vgl. Abb. 3.21) wird deutlich, dass bereits sehr kleine Veränderungen im Arbeitspunkt der Transferfunktion große Veränderungen im f_2-f_1 -Verzerrungsprodukt, nicht jedoch im $2f_1-f_2$ -Verzerrungsprodukt nach sich ziehen können. Bestätigt wird dies auch durch die Ergebnisse der Messungen mit Tieftonstimulation, durch die der Arbeitspunkt der OHC periodisch verschoben wurde. Diese Tieftonstimulation bewirkte eine star-

ke, mit der Phase des Bias-Tons korrelierte und vom Pegel des Bias-Tons abhängige Pegelmodulation der f_2-f_1 -DPOAE. Ähnliche experimentelle Ergebnisse zeigten auch frühere Studien mit DPOAE-Messungen und Tieftonstimulation (Frank und Kössl, 1996, 1997; Bian, 2004; Lukashkin und Russell, 2005).

Die zusätzliche Applikation von kontralateralem Rauschen (CAS) bewirkte eine deutliche Veränderung des Tiefton-induzierten DPOAE-Pegelmodulationsmusters. Der Grad der Änderung des Modulationsmusters war dabei vom Pegel des kontralateralen Rauschens abhängig. Im Modell konnten entsprechende Veränderungen im DPOAE-Modulationsmuster durch eine Verschiebung des Arbeitspunktes der cochleären Verstärkung simuliert werden. Die Stärke der kontralateralen Stimulation entsprach dabei dem Grad der Arbeitspunktverschiebung. Die experimentell beobachteten deutlich veränderten DPOAE-Modulationsmuster während CAS gegenüber der Tieftonstimulation ohne CAS lassen sich somit durch eine CAS-induzierte, über die olivo-cochleären Efferenzen vermittelte Verschiebung des Arbeitspunktes der cochleären Verstärkungsfunktion erklären. Die Veränderungen der Modulationsmuster könnten auch durch Veränderungen der Verstärkungsleistung (Steigung der Transferfunktion) begründet werden (Russell und Lukashkin, 2008), wobei der Arbeitspunkt der Funktion und die Steigung am Arbeitspunkt nie unabhängig voneinander sind und deshalb nicht getrennt voneinander betrachtet werden können. Eine Veränderung der Steigung der Transferfunktion hätte allerdings auch eine deutliche Auswirkung auf die $2f_1-f_2$ -DPOAE, wie sie hier aber nicht beobachtet wurde.

In der Simulation liegt der ursprüngliche Arbeitspunkt auf der negativen Seite des Wendepunktes der Transferfunktion, und die durch efferente Aktivität hervorgerufene Verschiebung des Arbeitspunktes erfolgt in negativer Richtung, weg vom Wendepunkt, was eine Erhöhung des f_2-f_1 -Pegels nach sich zieht. Entsprechende f_2-f_1 -Pegelveränderungen und Auswirkungen auf das f_2-f_1 -Modulationsmuster würden aber ebenso bei ursprünglich auf der positiven Seite des Wendepunktes lokalisiertem Arbeitspunkt und einer Verschiebung in positiver Richtung erzielt, da der f_2-f_1 -Pegel minimal ist, wenn Arbeitspunkt und Wendepunkt zusammenfallen und bei Verschiebung des Arbeitspunktes, unabhängig von der Richtung, ansteigt. Der in der vorliegenden Studie vorgenommene Vergleich experimentell ermittelter DPOAE-Modulationsmuster mit Simulationsdaten erlaubt lediglich qualitative Aussagen; eine quantitative Abschätzung könnte eventuell durch detailliertere Modelle berechnet oder mithilfe anderer Methoden ermittelt werden.

4.5 Verschieben die olivo-cochleären Efferenzen den Arbeitspunkt des cochleären Verstärkers?

Die Ergebnisse der Experimente dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die olivo-cochleären Efferenzen den Arbeitspunkt des cochleären Verstärkers verschieben und hierdurch ihren modulierenden Einfluss auf die Schallverstärkung im Innenohr erzielen. Diese Möglichkeit wurde bereits von Kim et al. (2003) und Russell und Lukashkin (2008) postuliert.

Auf zellulärer Ebene könnten Veränderungen des Arbeitspunktes auf Veränderungen der mechano-elektrischen Eigenschaften der äußeren Haarzellen und auf Calcium vermittelten strukturellen Veränderungen basieren (Frolenkov et al., 2003). Die funktionelle Konsequenz dieser Veränderungen könnte dann eine efferente Suppression der cochleären Verstärkungsleistung sein. Eine solche MOC-induzierte Verringerung der cochleären Verstärkung korrespondiert mit den dämpfenden Effekten efferenter Aktivität (zur Übersicht siehe Guinan, 1996; Russell und Lukashkin, 2008), die in DPOAE-Studien (z. B. Moulin et al., 1993; Puel und Rebillard, 1990), Messungen der Basilarmembranbewegung (Cooper und Guinan, 2003; Murugasu und Russell, 1996; Russell und Murugasu, 1997) und der Hörnervaktivität (Gifford und Guinan, 1983; Guinan und Gifford, 1988b, 1988a) nachgewiesen wurden.

In den letztgenannten Studien, die die Hörnervaktivität als Aktionspotenzialraten-Pegel-Funktion bei gleichzeitiger elektrischer Stimulation des gekreuzten olivo-cochleären Bündels untersuchten, war ein deutlicher supprimierender Effekt zu erkennen. Ein solcher Effekt zeigte sich auch während Tieftonstimulation (Schmiedt, 1982). Vergleichbare Effekte von efferenter Stimulation und Tieftonstimulation, die sich in der hier formulierten Hypothese beide auf den Arbeitspunkt der cochleären Verstärkungsfunktion auswirken, sind auch bei der Messung von spontanen otoakustischen Emissionen beschrieben: Sowohl die Aktivierung der Efferenzen durch kontralaterale akustische Stimulation als auch Tieftonstimulation wirkten sich in einer Erhöhung der SOAE-Frequenz und einer vornehmlichen Reduktion des SOAE-Pegels aus (CAS: Mott et al., 1989; Harrison und Burns, 1993; siehe auch Teilprojekt I der vorliegenden Arbeit; Tieftonstimulation: Bian und Watts, 2008; Bian, 2008). Diese Entsprechungen könnten auf einen ähnlichen Mechanismus, der Verschiebung des Arbeitspunktes der cochleären Verstärkungsfunktion, hinweisen.

4.6 Frequenzspezifität der olivo-cochleären Modulation

Bezüglich der Frequenzspezifität der olivo-cochleären Modulation zeigen die an der Wüstenrennmaus durchgeführten Experimente mit kontralateralen Sinus-Tönen die deutlichen-

ten Ergebnisse: Maximale f_2 - f_1 -Pegelerhöhungen wurden durch Reintöne erzielt, deren Frequenz ca. 0,8 Oktaven unterhalb des ipsilateralen f_2 -Stimulus (7 kHz) lag. Höher- und tieferfrequente kontralaterale Stimuli hatten einen geringeren oder gar keinen Einfluss auf den DPOAE-Pegel. Bei der tieferen f_2 -Frequenz von 5 kHz war die CAS-Frequenz, die maximale f_2 - f_1 -Effekte evozierte, nach unten verschoben. Dies zeigt einen klaren Zusammenhang zwischen der CAS-Frequenz und ihrem Einfluss auf die DPOAE-Generierung am Abbildungsort von f_2 auf.

Bislang gibt es nur wenige Studien, die eine solch deutliche Frequenzselektivität kontralateraler akustischer Stimulation auf otoakustische Emissionen zeigen konnten. In den meisten Untersuchungen mit kontralateralen Reintönen oder Schmalbandrauschen zur Untersuchung der Frequenzspezifität efferenter Effekte auf OAE blieben die Ergebnisse eher unklar (z. B. Veuillet et al., 1991; Chéry-Croze et al., 1993; Norman und Thornton, 1993; Lisowska et al., 2002; Atcherson et al., 2008), und es ließ sich nur die Tendenz ableiten, dass (im Vergleich zur OAE-Anregungsfrequenz) tiefere kontralaterale Stimuli größere Effekte hervorrufen als höherfrequente Stimuli. Eine an die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit erinnernde Form der Frequenzspezifität kontralateraler Effekte auf DPOAE ist von Chang und Norton (1997) an Meerschweinchen beschrieben: Maximale Auswirkungen auf den DPOAE-Pegel (f_2 - f_1) hatten hier Reinton-Frequenzen eine halbe Oktave unterhalb der f_2 -Frequenz. In einer aktuellen Studie von Lilaonitkul und Guinan (2009) zum CAS-Einfluss auf Stimulusfrequenzemissionen beim Menschen wurde ebenfalls bei CAS-Frequenzen 0,5–1 Oktave unterhalb der ipsilateralen Stimulusfrequenz ein maximaler Effekt beobachtet, wobei nur eine Anregungsfrequenz (1 kHz) betrachtet wurde. Der Einfluss kontralateraler akustischer Stimulation mit Sinus-Tönen wurde auch für SOAE untersucht (Mott et al., 1989) und auch dabei riefen CAS-Frequenzen ca. 0,5 Oktaven unterhalb der SOAE-Frequenz den größten Effekt hervor.

In der vorliegenden Arbeit war auch in den Experimenten am Menschen, bei denen kontralaterales Schmalbandrauschen als CAS eingesetzt wurde, sowohl in den DPOAE-Messungen, als auch in den SOAE-Messungen eine Frequenzspezifität zu beobachten: Rauschbänder, die um Frequenzen unterhalb der SOAE- bzw. f_2 -Frequenz zentriert waren, riefen größere Effekte in Form einer SOAE-Frequenzerhöhung bzw. f_2 - f_1 -Pegelreduktion hervor als hochfrequente Rauschbänder (vgl. Abb. 3.5 und Abb. 3.14); allerdings war dieser Zusammenhang nicht bei allen Versuchspersonen gleich deutlich. Auch in der Studie von Lilaonitkul und Guinan (2009) wurden Rauschbänder einer Bandbreite von einer halben Oktave als kontralaterale Auslöser efferenter Aktivität genutzt, wobei die Ergebnisse den Versuchen mit Reintönen ähnelten. Allerdings beschreiben diese Zusammenhänge jeweils die gemittelten Daten der Studie; individuell konnte die Abstimmcharakteristik durchaus

anders aussehen, was der großen Variabilität der Ergebnisse mit NBN in der hier vorgelegten Studie entspricht.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit und die in der Literatur beschriebenen Befunde zeigen, dass die OAE-Generierung in den OHC durch kontralaterale Stimuli frequenzselektiv beeinflusst wird, wobei eine Asymmetrie gegenüber der OAE-Generationsfrequenz vorliegt und die effektivste CAS-Frequenz nicht genau der charakteristischen Frequenz am Ort der OAE-Entstehung entspricht, sondern leicht darunter liegt.

Die medialen olivo-cochleären Neurone zeigen ähnlich scharfe Abstimm-Charakteristika wie die Neurone des Hörnervs (Liberman und Brown, 1986; Brown, 1989) und erlauben somit eine tonotope Innervation der Haarzellen. Anatomische Studien lassen vermuten, dass die MOC-Neurone des ungekreuzten olivo-cochleären Bündels in Frequenzbereiche der Cochlea projizieren, die basal zu ihrer charakteristischen Frequenz liegen (Guinan et al., 1984). Dies könnte die beschriebene Verschiebung der Effektivität der CAS-Frequenz gegenüber der OAE-Generatorfrequenz erklären. Funktionell könnten die Abweichungen zwischen Stimulationsfrequenz (charakteristische Frequenz des efferenten Neurons) und der Projektionsfrequenz auch in Zusammenhang mit einer Frequenzverschärfung bei der cochleären Verstärkung der Basilarnebranbewegung stehen, und somit auf eine mögliche Funktion der olivo-cochleären Efferenzen hinweisen.

4.7 Hinweise auf die mögliche Funktion der Efferenzen

Die biologische Funktion der olivo-cochleären Efferenzen, d. h. ihre Relevanz für die Wahrnehmung ist bislang noch nicht endgültig geklärt. Die am häufigsten propagierte Funktion der Efferenzen ist die Verbesserung des Signal-Hintergrundrausch-Verhältnisses, also eine Anti-Maskierungs-Funktion (z. B. Kawase und Liberman, 1993; Kawase et al., 1993; zur Übersicht siehe Guinan, 1996 und Liberman und Guinan, 1998). Hierbei wird angenommen, dass kontinuierliche Hintergrundgeräusche durch die Dämpfung der cochleären Verstärkung durch die MOC in den aufsteigenden Hörbahnen vermindert weitergeleitet werden, und so eine Abnahme der neuronalen Aktivität im Sinne einer Ermüdung, z. B. auf der Ebene des Hörnervs, vermieden wird. Selten auftretende oder aus dem Hintergrund hervortretende Signale könnten so besser verarbeitet werden, da die nicht-ermüdeten Nerven eine optimale Weiterleitung ermöglichen.

Die zentrale Voraussetzung dieser Hypothese ist die Dämpfung der cochleären Verstärkung durch die olivo-cochleären Efferenzen. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit belegen dies. Auch die Erhöhung der f_2 - f_1 -Pegel in den Experimenten an der Wüstenrennmaus

steht hierzu nicht in Widerspruch, da eine Verstärkung der f_2 - f_1 -DPOAE eine Verschiebung des Arbeitspunktes des cochleären Verstärkers in asymmetrische Bereiche widerspiegelt, die mit einer verminderten Verstärkung einhergeht und so ebenfalls als Dämpfung des cochleären Verstärkers verstanden werden kann. Die Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses durch die efferente Modulation der Schallverarbeitung im Innenohr könnte der in einigen Studien beschriebenen Korrelation zwischen der olivo-cochleären Aktivität und der Spracherkennung zu Grunde liegen (Giraud et al., 1997; Kumar und Vanaja, 2004; Boer und Thornton, 2008). Auch in Verhaltensexperimenten an Rhesusaffen wurde gezeigt, dass ein intaktes MOC-System die Diskriminationsleistung von Signalen aus Hintergrundauschen verbessert (Dewson, 1967).

Andere Autoren gehen von einer Wirkung der olivo-cochleären Efferenzen im Sinne selektiver Aufmerksamkeit aus, durch die verhaltensrelevante Signale in der Umwelt gezielt gegenüber Hintergrundreizen „herausgehört“ werden können (zur Übersicht siehe Meric und Collet, 1994 und Giard et al., 2000). Dies setzt eine frequenzselektive Wirkung der Efferenzen voraus, die sich auch in den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit andeutet (vgl. 4.6). Gleichzeitig muss es eine Ansteuerung der MOC-Efferenzen durch höhere Hirnzentren, über die kognitive Einflüsse vermittelt werden können, geben. Solche zentrifugalen Projektionen sind anatomisch beschrieben; und auch physiologisch hat man sowohl in Tierexperimenten (Mulders und Robertson, 2000; Zhang und Dolan, 2006) als auch am Menschen (Khalifa et al., 2001; Perrot et al., 2006) Hinweise für eine zentrifugale Modulation der peripheren Schallverarbeitung gefunden, die sich z. B. in Form von veränderten otoakustischen Emissionen zeigen. Die Rolle der olivo-cochleären Efferenzen bei der Ausrichtung von selektiver Aufmerksamkeit ist allerdings umstritten und experimentell schwer nachzuweisen. Die wenigen Studien, die zur Quantifizierung der cochleären Aktivität die Messung otoakustischer Emissionen während unterschiedlicher Aufmerksamkeitszustände (z. B. visuelle versus auditorische Aufmerksamkeit) am Menschen untersuchten, hatten meist nur sehr kleine Effekte (Froehlich et al., 1993; Giard et al., 1994; Maison et al., 2001) und waren z. T. nicht reproduzierbar (Avan und Bonfils, 1992). Tierexperimentell zeigten Delano et al. (2007) an Chinchillas deutliche Veränderungen der cochleären Potenziale (Summenpotenziale des Hörnervs und cochleäre Mikrofonpotenziale), während die Tiere eine visuelle Aufmerksamkeitsaufgabe absolvierten.

In der vorliegenden Studie hat sich zur Untersuchung der olivo-cochleären Aktivität das Verzerrungsprodukt der Frequenz f_2 - f_1 als besonders geeignet erwiesen, da es sensitiver auf efferente Modulationen reagierte als das in DPOAE-Studien üblicherweise analysierte $2f_1$ - f_2 -Verzerrungsprodukt. Eine Untersuchung möglicher Auswirkungen selektiver Aufmerksamkeitsausrichtung auf die Innenohrfunktion anhand der Messung der f_2 - f_1 -DPOAE scheint daher aussichtsreich. Hierfür müsste ein geeignetes psychophysisches Paradigma

zur Aufmerksamkeitskontrolle entwickelt werden, das berücksichtigen sollte, dass insbesondere bei der f_2 - f_1 -DPOAE Messung beim Menschen nur ganz bestimmte Stimulationsbedingungen möglich sind und diese den Aufmerksamkeitszustand beeinflussen können, indem z. B. die Präsentation der recht lauten Primärtöne unwillkürlich eine Fokussierung auditorischer Aufmerksamkeit hervorruft. Bereits durchgeführte Vorexperimente (in Zusammenarbeit mit Heike Althen), bei denen die f_2 - f_1 -Messung, wie sie in der vorliegenden Studie angewandt wurde, mit einem einfachen psychophysischen Aufmerksamkeitsparadigma verknüpft wurde, erbrachten bislang allerdings keine Hinweise auf eine Modulation der cochleären Aktivität durch auditorische oder visuelle Aufmerksamkeitsausrichtung.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die größte Wirkung der Efferenzen auf die Verarbeitung leiser bis moderater Stimuluspegel erzielt wird, wie insbesondere durch die Messung von DPOAE-Wachstumsfunktionen deutlich wurde. Diese Beobachtung korrespondiert mit vielen anderen Studien und mit der Annahme, dass die Funktion der Efferenzen in der Kontrolle des cochleären Verstärkers liegt, der vornehmlich leise Schallstimuli verstärkt. Sie steht aber in gewissem Widerspruch zu einer weiteren postulierten Funktion der olivo-cochleären Efferenzen, nämlich dem Schutz vor zu lauten und damit für die Haarzellen des Innenohrs schädlichen Schallstimuli. Für eine solche protektive Rolle der Efferenzen sprechen Studien, in denen die Aktivität der olivo-cochleären Efferenzen einer vorübergehend verminderten Hörsensitivität (engl. *temporary threshold shift*), ausgelöst durch sehr laute Schallstimuli, entgegenwirkte (z. B. Rajan und Johnstone, 1983; Rajan, 1988). In einer aktuellen Studie wurde von Taranda et al. (2009) an genetisch veränderten Mäusen, deren Haarzellen einen hypersensitiven Acetylcholinrezeptor exprimierten, neben verstärkten efferenten Effekten von CAS auf DPOAE auch eine Verminderung von durch Schalltraumata ausgelösten Hörschäden festgestellt. Dies deutet auf eine Schutz-Funktion der olivo-cochleären Efferenzen hin, die jedoch womöglich nicht mittels OAE-Messungen verifizierbar ist.

4.8 Schlussfolgerung

Die Befunde zeigen, dass die Reizverarbeitung im Innenohr durch die olivo-cochleären Efferenzen beeinflusst wird und dies mithilfe der nicht-invasiven Messung von otoakustischen Emissionen nachweisbar ist. Dabei zeigte sich, dass die bisher kaum beachtete f_2 - f_1 -DPOAE empfindlicher reagierte als das meist ausschließlich analysierte $2f_1$ - f_2 -Verzerrungsprodukt. Diese Ergebnisse deuten auf eine Verschiebung des Arbeitspunktes der Transfercharakteristik des cochleären Verstärkers hin, was durch die Ergebnisse der hier erstmal angewandten Kombination mit Tieftonstimulation unterstützt wurde.

Somit wird deutlich, dass mit der nicht-invasiven Methode der OAE-Messungen auch Hinweise auf mögliche *Mechanismen* der neuronaler Modulationen der Innenohrfunktion gewonnen werden können. Die Überprüfung der Hypothese, dass die olivo-cochleären Efferenzen ihre Wirkung auf den Hörprozess über Veränderungen des Arbeitspunktes der Verstärkungsfunktion der äußeren Haarzellen erzielen, kann nur mithilfe anderer Methoden ermittelt werden, z. B. durch die Untersuchung der mikromechanischen Vorgänge im Corti-Organ mithilfe von Laser-Messungen. Diese bringen aber aufgrund ihres invasiven Charakters andere Limitationen bezüglich ihrer Aussagekraft mit sich.

Die biologische Funktion der olivo-cochleären Efferenzen bleibt weiter offen. Ausgehend von einer Rolle zur frequenzselektiven Feineinstellung der cochleären Verstärkungscharakteristik sind verschiedene postulierte Konsequenzen denkbar. Der nicht-invasive Nachweis der MOC-Aktivität über die Messung von otoakustischen Emissionen, wie er in dieser Arbeit angewandt wurde, eröffnet die Möglichkeit der Kombination solcher Versuche mit psychophysischen Ansätzen, um die Konsequenzen der olivo-cochleären Modulation der Schallverarbeitung im Innenohr für die Hörwahrnehmung zu klären.

Literaturverzeichnis

- Ashmore, J. (2002). Biophysics of the cochlea - biomechanics and ion channelopathies. *Br Med Bull*, 63, 59–72.
- Ashmore, J. (2008). Cochlear outer hair cell motility. *Physiol Rev*, 88(1), 173–210.
- Atcherson, S. R., Martin, M. J. und Lintvedt, R. (2008). Contralateral noise has possible asymmetric frequency-sensitive effect on the 2f1-f2 otoacoustic emission in humans. *Neurosci Lett*, 438(1), 107–110.
- Avan, P., Büki, B., Maat, B., Dordain, M. und Wit, H. P. (2000). Middle ear influence on otoacoustic emissions. I: noninvasive investigation of the human transmission apparatus and comparison with model results. *Hear Res*, 140(1-2), 189–201.
- Avan, P. und Bonfils, P. (1992). Analysis of possible interactions of an attentional task with cochlear micromechanics. *Hear Res*, 57(2), 269–275.
- Backus, B. C. und Guinan, J. J. (2006). Time-course of the human medial olivocochlear reflex. *J Acoust Soc Am*, 119(5 Pt 1), 2889–2904.
- Bian, L. (2004). Cochlear compression: effects of low-frequency biasing on quadratic distortion product otoacoustic emission. *J Acoust Soc Am*, 116(6), 3559–3571.
- Bian, L. (2008). Effects of low-frequency biasing on spontaneous otoacoustic emissions: frequency modulation. *J Acoust Soc Am*, 124(5), 3009–3021.
- Bian, L., Chertoff, M. E. und Miller, E. (2002). Deriving a cochlear transducer function from low-frequency modulation of distortion product otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am*, 112(1), 198–210.
- Bian, L. und Watts, K. L. (2008). Effects of low-frequency biasing on spontaneous otoacoustic emissions: amplitude modulation. *J Acoust Soc Am*, 123(2), 887–898.
- Békésy, G. van. (1960). *Experiments in hearing*. McDraw-Hill Book Company, New York.
- Büki, B., Wit, H. P. und Avan, P. (2000). Olivocochlear efferent vs. middle-ear contributions to the alteration of otoacoustic emissions by contralateral noise. *Brain Res*, 852(1), 140–150.
- Boer, J. de und Thornton, A. R. D. (2008). Neural correlates of perceptual learning in the auditory brainstem: efferent activity predicts and reflects improvement at a speech-

- in-noise discrimination task. *J Neurosci*, 28(19), 4929–4937.
- Borg, E. und Counter, S. A. (1989). The middle-ear muscles. *Sci Am*, 261(2), 74–80.
- Boyev, K. P., Liberman, M. C. und Brown, M. C. (2002). Effects of anesthesia on efferent-mediated adaptation of the DPOAE. *J Assoc Res Otolaryngol*, 3(3), 362–373.
- Brown, A. M. (1988). Continuous low level sound alters cochlear mechanics: an efferent effect? *Hear Res*, 34(1), 27–38.
- Brown, A. M. und Kemp, D. T. (1984). Suppressibility of the 2f1-f2 stimulated acoustic emissions in gerbil and man. *Hear Res*, 13(1), 29–37.
- Brown, M. C. (1989). Morphology and response properties of single olivocochlear fibers in the guinea pig. *Hear Res*, 40(1-2), 93–109.
- Brown, S. D. M., Hardisty-Hughes, R. E. und Mburu, P. (2008). Quiet as a mouse: dissecting the molecular and genetic basis of hearing. *Nat Rev Genet*, 9(4), 277–290.
- Brownell, W. E., Bader, C. R., Bertrand, D. und Ribaupierre, Y. de. (1985). Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. *Science*, 227(4683), 194–196.
- Buño, W. (1978). Auditory nerve fiber activity influenced by contralateral ear sound stimulation. *Exp Neurol*, 59(1), 62–74.
- Burns, E. M., Harrison, W. A., Bulen, J. C. und Keefe, D. H. (1993). Voluntary contraction of middle ear muscles: effects on input impedance, energy reflectance and spontaneous otoacoustic emissions. *Hear Res*, 67(1-2), 117–127.
- Burns, E. M., Strickland, E. A., Tubis, A. und Jones, K. (1984). Interactions among spontaneous otoacoustic emissions. I. distortion products and linked emissions. *Hear Res*, 16(3), 271–278.
- Cazals, Y. (2000). Auditory sensori-neural alterations induced by salicylate. *Prog Neurobiol*, 62(6), 583–631.
- Cazals, Y. und Huang, Z. W. (1996). Average spectrum of cochlear activity: a possible synchronized firing, its olivo-cochlear feedback and alterations under anesthesia. *Hear Res*, 101(1-2), 81–92.
- Chang, K. W. und Norton, S. J. (1997). Efferently mediated changes in the quadratic distortion product (f2-f1). *J Acoust Soc Am*, 102, 1719-1733.
- Chéry-Croze, S., Moulin, A. und Collet, L. (1993). Effect of contralateral sound stimulation on the distortion product 2f1-f2 in humans: evidence of a frequency specificity. *Hear Res*, 68(1), 53–58.
- Collet, L., Kemp, D. T., Veuillet, E., Duclaux, R., Moulin, A. und Morgon, A. (1990). Effect of contralateral auditory stimuli on active cochlear micro-mechanical properties in human subjects. *Hear Res*, 43(2-3), 251–261.

- Cooper, N. P. und Guinan, J. J. (2003). Separate mechanical processes underlie fast and slow effects of medial olivocochlear efferent activity. *J Physiol*, 548(Pt 1), 307–312.
- Dallos, P., He, D. Z., Lin, X., Sziklai, I., Mehta, S. und Evans, B. N. (1997). Acetylcholine, outer hair cell electromotility, and the cochlear amplifier. *J Neurosci*, 17(6), 2212–2226.
- Dallos, P., Zheng, J. und Cheatham, M. A. (2006). Prestin and the cochlear amplifier. *J Physiol*, 576(Pt 1), 37–42.
- Delano, P. H., Elgueta, D., Hamame, C. M. und Robles, L. (2007). Selective attention to visual stimuli reduces cochlear sensitivity in chinchillas. *J Neurosci*, 27(15), 4146–4153.
- Desmedt, J. E. (1962). Auditory-evoked potentials from cochlea to cortex as influenced by activation of the efferent olivocochlear bundle. *J Acoust Soc Am*, 34, 1478–1496.
- Dewson, J. H. (1967). Efferent olivocochlear bundle: some relationships to noise masking and to stimulus attenuation. *J Neurophysiol*, 30(4), 817–832.
- Dijk, P. van und Manley, G. A. (2001). Distortion product otoacoustic emissions in the tree frog *Hyla cinerea*. *Hear Res*, 153(1-2), 14–22.
- Eckrich, T., Foeller, E., Stuermer, I. W., Gaese, B. H. und Kössl, M. (2008). Strain-dependence of age-related cochlear hearing loss in wild and domesticated Mongolian gerbils. *Hear Res*, 235(1-2), 72–79.
- Eybalin, M. (1993, Apr). Neurotransmitters and neuromodulators of the mammalian cochlea. *Physiol Rev*, 73(2), 309–373.
- Faulstich, M., Kössl, M. und Reimer, K. (1996). Analysis of non-linear cochlear mechanics in the marsupial *monodelphis domestica*: ancestral and modern mammalian features. *Hear Res*, 94(1-2), 47–53.
- Feng, A. S. und Ratnam, R. (2000). Neural basis of hearing in real-world situations. *Annu Rev Psychol*, 51, 699–725.
- Fettiplace, R. (2006). Active hair bundle movements in auditory hair cells. *J Physiol*, 576(Pt 1), 29–36.
- Forth, W., Henschler, D., Rummler, W. und Starke, K. (1996). *Pharmakologie und Toxikologie*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg.
- Frank, G., Hemmert, W. und Gummer, A. W. (1999). Limiting dynamics of high-frequency electromechanical transduction of outer hair cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96(8), 4420–4425.
- Frank, G. und Kössl, M. (1996). The acoustic two-tone distortions $2f_1-f_2$ and f_2-f_1 and their possible relation to changes in the operating point of the cochlear amplifier. *Hear Res*, 98(1-2), 104–115.

- Frank, G. und Kössl, M. (1997). Acoustical and electrical biasing of the cochlea partition. effects on the acoustic two tone distortions f_2-f_1 and $2f_1-f_2$. *Hear Res*, 113(1-2), 57–68.
- Froehlich, P., Collet, L. und Morgon, A. (1993). Transiently evoked otoacoustic emission amplitudes change with changes of directed attention. *Physiol Behav*, 53(4), 679–682.
- Frolenkov, G. I. (2006). Regulation of electromotility in the cochlear outer hair cell. *J Physiol*, 576(Pt 1), 43–48.
- Frolenkov, G. I., Mammano, F., Belyantseva, I. A., Coling, D. und Kachar, B. (2000). Two distinct Ca^{2+} -dependent signaling pathways regulate the motor output of cochlear outer hair cells. *J Neurosci*, 20(16), 5940–5948.
- Frolenkov, G. I., Mammano, F. und Kachar, B. (2003). Regulation of outer hair cell cytoskeletal stiffness by intracellular Ca^{2+} : underlying mechanism and implications for cochlear mechanics. *Cell Calcium*, 33(3), 185–195.
- Galambos, R. (1956). Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea. *J Neurophysiol*, 19(5), 424–437.
- Gehr, D. D., Janssen, T., Michaelis, C. E., Deingruber, K. und Lamm, K. (2004). Middle ear and cochlear disorders result in different DPOAE growth behaviour: implications for the differentiation of sound conductive and cochlear hearing loss. *Hear Res*, 193(1-2), 9–19.
- Geisler, D. (1998). *From sound to synapse*. Oxford University Press, New York.
- Gelfand, S. A. (1984). The contralateral acoustic-reflex threshold. In S. Silman (Hg.), *The acoustic reflex* (S. 137-186). Academic Press Inc.
- Giard, M. H., Collet, L., Bouchet, P. und Pernier, J. (1994). Auditory selective attention in the human cochlea. *Brain Res*, 633(1-2), 353–356.
- Giard, M. H., Fort, A., Mouchetant-Rostaing, Y. und Pernier, J. (2000). Neurophysiological mechanisms of auditory selective attention in humans. *Front Biosci*, 5, D84–D94.
- Gifford, M. L. und Guinan, J. J. (1983). Effects of crossed-olivocochlear-bundle stimulation on cat auditory nerve fiber responses to tones. *J Acoust Soc Am*, 74(1), 115–123.
- Giraud, A. L., Collet, L., Chéry-Croze, S., Magnan, J. und Chays, A. (1995). Evidence of a medial olivocochlear involvement in contralateral suppression of otoacoustic emissions in humans. *Brain Res*, 705(1-2), 15–23.
- Giraud, A. L., Garnier, S., Micheyl, C., Lina, G., Chays, A. und Chéry-Croze, S. (1997, May). Auditory efferents involved in speech-in-noise intelligibility. *Neuroreport*, 8(7), 1779–1783.

- Guinan, J. J. (1996). Physiology of olivocochlear efferents. In P. Dallos, A. N. Popper und R. R. Fay (Hg.), *The cochlea* (S. 435-502). Springer, New York.
- Guinan, J. J. (2006). Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. *Ear Hear*, 27(6), 589–607.
- Guinan, J. J. und Gifford, M. L. (1988a). Effects of electrical stimulation of efferent olivocochlear neurons on cat auditory-nerve fibers. II. spontaneous rate. *Hear Res*, 33(2), 115–127.
- Guinan, J. J. und Gifford, M. L. (1988b). Effects of electrical stimulation of efferent olivocochlear neurons on cat auditory-nerve fibers. I. rate-level functions. *Hear Res*, 33(2), 97–113.
- Guinan, J. J., Warr, W. B. und Norris, B. E. (1984). Topographic organization of the olivocochlear projections from the lateral and medial zones of the superior olivary complex. *J Comp Neurol*, 226(1), 21–27.
- Harel, N., Kakigi, A., Hirakawa, H., Mount, R. J. und Harrison, R. V. (1997). The effects of anesthesia on otoacoustic emissions. *Hear Res*, 110(1-2), 25–33.
- Harris, F. P., Lonsbury-Martin, B. L., Stagner, B. B., Coats, A. C. und Martin, G. K. (1989). Acoustic distortion products in humans: systematic changes in amplitudes as a function of f2/f1 ratio. *J Acoust Soc Am*, 85(1), 220–229.
- Harrison, W. A. und Burns, E. M. (1993). Effects of contralateral acoustic stimulation on spontaneous otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am*, 94(5), 2649–2658.
- Harrison, W. A., Dunnell, J. J., Mascher, K., Fletcher, K., Vohr, B. R., Gorga, M. P. et al. (2000). Identification of neonatal hearing impairment: experimental protocol and database management. *Ear Hear*, 21(5), 357–372.
- Hatzopoulos, S., Petruccelli, J., Laurell, G., Finesso, M. und Martini, A. (2002). Evaluation of anesthesia effects in a rat animal model using otoacoustic emission protocols. *Hear Res*, 170(1-2), 12–21.
- He, D. Z. Z., Jia, S. und Dallos, P. (2003). Prestin and the dynamic stiffness of cochlear outer hair cells. *J Neurosci*, 23(27), 9089–9096.
- Hensel, J., Scholz, G., Hurttig, U., Mrowinski, D. und Janssen, T. (2007). Impact of infrasound on the human cochlea. *Hear Res*, 233(1-2), 67–76.
- Janssen, T. (2005). Diagnostics of the cochlear amplifier by means of DPOAE growth functions. *HNO*, 53(2), 121–133.
- Janssen, T. und Gehr, D. D. (2003). Contralateral DPOAE suppression in humans at very low sound intensities. In A. W. Gummer (Hg.), *Biophysics of the cochlea: From molecules to models* (S. 498-505). World Scientific, Singapore.

- Janssen, T., Klein, A. und Gehr, D. D. (2003). Automated hearing threshold estimation in newborns using extrapolated DPOAE input/output functions. *HNO*, 51(12), 971–980.
- Kawase, T., Delgutte, B. und Liberman, M. C. (1993). Antimasking effects of the olivocochlear reflex. II. enhancement of auditory-nerve response to masked tones. *J Neurophysiol*, 70(6), 2533–2549.
- Kawase, T. und Liberman, M. C. (1993). Antimasking effects of the olivocochlear reflex. I. enhancement of compound action potentials to masked tones. *J Neurophysiol*, 70(6), 2519–2532.
- Kemp, D. T. (1978). Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am*, 64(5), 1386–1391.
- Kemp, D. T. (2002). Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *Br Med Bull*, 63, 223–241.
- Khalifa, S., Bougeard, R., Morand, N., Veuillet, E., Isnard, J., Guenot, M. et al. (2001). Evidence of peripheral auditory activity modulation by the auditory cortex in humans. *Neuroscience*, 104(2), 347–358.
- Kim, D. O., Yang, X. M. und Neely, S. (2003). Effects of the medial olivocochlear reflex on cochlear mechanics: Experimental and modeling studies of DPOAE. In A. W. Gummer (Hg.), *Biophysics of the cochlea: From molecules to models* (S. 506-516). World Scientific, Singapore.
- Kirk, D. L. und Johnstone, B. M. (1993). Modulation of f2-f1: evidence for a gaba-ergic efferent system in apical cochlea of the guinea pig. *Hear Res*, 67(1-2), 20–34.
- Klinke, R. und Silbernagel, S. (1994). *Lehrbuch der Physiologie*. Thieme, Stuttgart.
- Knight, R. D. und Kemp, D. T. (2000). Indications of different distortion product otoacoustic emission mechanisms from a detailed f1,f2 area study. *J Acoust Soc Am*, 107(1), 457–473.
- Knight, R. D. und Kemp, D. T. (2001). Wave and place fixed DPOAE maps of the human ear. *J Acoust Soc Am*, 109(4), 1513–1525.
- Kros, C. J., Rüsçh, A. und Richardson, G. P. (1992). Mechano-electrical transducer currents in hair cells of the cultured neonatal mouse cochlea. *Proc Biol Sci*, 249(1325), 185–193.
- Kössl, M. (1992). High frequency distortion products from the ears of two bat species, *Megaderma lyra* and *Carollia perspicillata*. *Hear Res*, 60(2), 156–164.
- Kössl, M., Möckel, D., Weber, M. und Seyfarth, E.-A. (2008). Otoacoustic emissions from insect ears: evidence of active hearing? *J Comp Physiol [A]*, 194(7), 597–609.

- Kössl, M. und Vater, M. (2000). Consequences of outer hair cell damage for otoacoustic emissions and audio-vocal feedback in the mustached bat. *J Assoc Res Otolaryngol*, 1(4), 300–314.
- Kujawa, S. G., Fallon, M. und Bobbin, R. P. (1995). Time-varying alterations in the f2-f1 DPOAE response to continuous primary stimulation. I: Response characterization and contribution of the olivocochlear efferents. *Hear Res*, 85(1-2), 142–154.
- Kujawa, S. G., Glatcke, T. J., Fallon, M. und Bobbin, R. P. (1993). Contralateral sound suppresses distortion product otoacoustic emissions through cholinergic mechanisms. *Hear Res*, 68(1), 97–106.
- Kujawa, S. G. und Liberman, M. C. (2001). Effects of olivocochlear feedback on distortion product otoacoustic emissions in guinea pig. *J Assoc Res Otolaryngol*, 2(3), 268–278.
- Kumar, U. A. und Vanaja, C. S. (2004). Functioning of olivocochlear bundle and speech perception in noise. *Ear Hear*, 25(2), 142–146.
- Kummer, P., Janssen, T. und Arnold, W. (1998). The level and growth behavior of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss. *J Acoust Soc Am*, 103(6), 3431–3444.
- Liberman, M. C. (1989). Rapid assessment of sound-evoked olivocochlear feedback: suppression of compound action potentials by contralateral sound. *Hear Res*, 38(1-2), 47–56.
- Liberman, M. C. und Brown, M. C. (1986). Physiology and anatomy of single olivocochlear neurons in the cat. *Hear Res*, 24(1), 17–36.
- Liberman, M. C. und Guinan, J. J. (1998). Feedback control of the auditory periphery: anti-masking effects of middle ear muscles vs. olivocochlear efferents. *J Commun Disord*, 31(6), 471–82; quiz 483; 553.
- Liberman, M. C., Puria, S. und Guinan, J. J. (1996). The ipsilaterally evoked olivocochlear reflex causes rapid adaptation of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission. *J Acoust Soc Am*, 99(6), 3572–3584.
- Lilaonitkul, W. und Guinan, J. J. (2009). Reflex control of the human inner ear: a half-octave offset in medial efferent feedback that is consistent with an efferent role in the control of masking. *J Neurophysiol*, 101(3), 1394–1406. Available from <http://dx.doi.org/10.1152/jn.90925.2008>
- Lisowska, G., Smurzynski, J., Morawski, K., Namyslowski, G. und Probst, R. (2002). Influence of contralateral stimulation by two-tone complexes, narrow-band and broad-band noise signals on the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission levels in humans. *Acta Otolaryngol*, 122(6), 613–619.

- Long, G. R. (1989). Modification of the frequency and level of otoacoustic emissions by contralateral stimulation, in a subject with no acoustic reflex in one ear. In *Abstr Assoc Res Otolaryngol* (S. 228).
- Lonsbury-Martin, B. L., Whitehead, M. L. und Martin, G. K. (1991). Clinical applications of otoacoustic emissions. *J Speech Hear Res*, 34(5), 964–981.
- Lukashkin, A. N. und Russell, I. J. (1999). Analysis of the f2-f1 and 2f1-f2 distortion components generated by the hair cell mechano-electrical transducer: Dependence on the amplitudes of the primaries and feedback gain. *J Acoust Soc Am*, 106(5), 2661–2668.
- Lukashkin, A. N. und Russell, I. J. (2002). Modifications of a single saturating non-linearity account for post-onset changes in 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission. *J Acoust Soc Am*, 112(4), 1561–1568.
- Lukashkin, A. N. und Russell, I. J. (2005). Dependence of the DPOAE amplitude pattern on acoustical biasing of the cochlear partition. *Hear Res*, 203(1-2), 45–53.
- Maison, S., Micheyl, C. und Collet, L. (2001). Influence of focused auditory attention on cochlear activity in humans. *Psychophysiology*, 38(1), 35–40.
- Meinke, D. K., Stagner, B. B., Martin, G. K. und Lonsbury-Martin, B. L. (2005). Human efferent adaptation of DPOAEs in the 11,12 space. *Hear Res*, 208(1-2), 89–100.
- Meric, C. und Collet, L. (1994). Attention and otoacoustic emissions: a review. *Neurosci Biobehav Rev*, 18(2), 215–222.
- Mills, D. M., Norton, S. J. und Rubel, E. W. (1993). Vulnerability and adaptation of distortion product otoacoustic emissions to endocochlear potential variation. *J Acoust Soc Am*, 94(4), 2108–2122.
- Mills, D. M. und Rubel, E. W. (1994). Variation of distortion product otoacoustic emissions with furosemide injection. *Hear Res*, 77(1-2), 183–199.
- Mills, D. M. und Rubel, E. W. (1996). Development of the cochlear amplifier. *J Acoust Soc Am*, 100(1), 428–441.
- Müller, J., Janssen, T., Heppelmann, G. und Wagner, W. (2005). Evidence for a bipolar change in distortion product otoacoustic emissions during contralateral acoustic stimulation in humans. *J Acoust Soc Am*, 118(6), 3747–3756.
- Moore, B. C. (1978). Psychophysical tuning curves measured in simultaneous and forward masking. *J Acoust Soc Am*, 63(2), 524–532.
- Morand, N., Veuillet, E., Gagnieu, M. C., Lemoine, P. und Collet, L. (1998). Benzodiazepines alter cochleo-cochlear loop in humans. *Hear Res*, 121(1-2), 71–76.
- Mott, J. B., Norton, S. J., Neely, S. T. und Warr, W. B. (1989). Changes in spontaneous otoacoustic emissions produced by acoustic stimulation of the contralateral ear. *Hear*

- Res*, 38(3), 229–242.
- Moulin, A., Collet, L. und Duclaux, R. (1993). Contralateral auditory stimulation alters acoustic distortion products in humans. *Hear Res*, 65(1-2), 193–210.
- Mountain, D. C. (1980). Changes in endolymphatic potential and crossed olivocochlear bundle stimulation alter cochlear mechanics. *Science*, 210(4465), 71–72.
- Mulders, W. H. und Robertson, D. (2000). Effects on cochlear responses of activation of descending pathways from the inferior colliculus. *Hear Res*, 149(1-2), 11–23.
- Murugasu, E. und Russell, I. J. (1996). The effect of efferent stimulation on basilar membrane displacement in the basal turn of the guinea pig cochlea. *J Neurosci*, 16(1), 325–332.
- Neuweiler, G. (2003). *Vergleichende Tierphysiologie Bd. 1 – Neuro- und Sinnesphysiologie*. Spektrum Akad. Verl., Berlin.
- Norman, M. und Thornton, A. R. (1993). Frequency analysis of the contralateral suppression of evoked otoacoustic emissions by narrow-band noise. *Br J Audiol*, 27(4), 281–289.
- Nowotny, M. und Gummer, A. W. (2006). Nanomechanics of the subreticular space caused by electromechanics of cochlear outer hair cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(7), 2120–2125.
- Oliver, D., He, D. Z., Klöcker, N., Ludwig, J., Schulte, U., Waldegger, S. et al. (2001). Intracellular anions as the voltage sensor of prestin, the outer hair cell motor protein. *Science*, 292(5525), 2340–2343.
- Oliver, D., Klöcker, N., Schuck, J., Baukowitz, T., Ruppertsberg, J. P. und Fakler, B. (2000). Gating of Ca²⁺-activated K⁺ channels controls fast inhibitory synaptic transmission at auditory outer hair cells. *Neuron*, 26(3), 595–601.
- Perrot, X., Ryvlin, P., Isnard, J., Guénot, M., Catenoix, H., Fischer, C. et al. (2006). Evidence for corticofugal modulation of peripheral auditory activity in humans. *Cereb Cortex*, 16(7), 941–948.
- Pickles, J. O. (1988). *An introduction to the physiology of hearing* (2nd Aufl.). Academic Press.
- Pilz, P. K., Ostwald, J., Kreiter, A. und Schnitzler, H. U. (1997). Effect of the middle ear reflex on sound transmission to the inner ear of rat. *Hear Res*, 105(1-2), 171–182.
- Probst, R., Lonsbury-Martin, B. L. und Martin, G. K. (1991). A review of otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am*, 89(5), 2027–2067.
- Puel, J. L., Bonfils, P. und Pujol, R. (1988). Selective attention modifies the active micro-mechanical properties of the cochlea. *Brain Res*, 447(2), 380–383.

- Puel, J. L. und Rebillard, G. (1990). Effect of contralateral sound stimulation on the distortion product $2f_1-f_2$: evidence that the medial efferent system is involved. *J Acoust Soc Am*, 87(4), 1630–1635.
- Puria, S. (2003). Measurements of human middle ear forward and reverse acoustics: implications for otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am*, 113(5), 2773–2789.
- Puria, S., Guinan, J. J. und Liberman, M. C. (1996). Olivocochlear reflex assays: effects of contralateral sound on compound action potentials versus ear-canal distortion products. *J Acoust Soc Am*, 99(1), 500–507.
- Rabinowitz, W. M. und Widin, G. P. (1984). Interaction of spontaneous oto-acoustic emissions and external sounds. *J Acoust Soc Am*, 76(6), 1713–1720.
- Rajan, R. (1988). Effect of electrical stimulation of the crossed olivocochlear bundle on temporary threshold shifts in auditory sensitivity. ii. dependence on the level of temporary threshold shifts. *J Neurophysiol*, 60(2), 569–579.
- Rajan, R. (1995). Involvement of cochlear efferent pathways in protective effects elicited with binaural loud sound exposure in cats. *J Neurophysiol*, 74(2), 582–597.
- Rajan, R. und Johnstone, B. M. (1983). Crossed cochlear influences on monaural temporary threshold shifts. *Hear Res*, 9(3), 279–294.
- Rasmussen, G. L. (1946). The olivary peduncle and other fiber projections of the superior olivary complex. *J Comp Neurol*, 84, 141–216.
- Relkin, E. M., Sterns, A., Azeredo, W., Prieve, B. A. und Woods, C. I. (2005). Physiological mechanisms of onset adaptation and contralateral suppression of DPOAEs in the rat. *J Assoc Res Otolaryngol*, 6(2), 119–135.
- Robles, L. und Ruggero, M. A. (2001). Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev*, 81(3), 1305–1352.
- Russell, I. J. und Lukashkin, A. N. (2008). Cellular and molecular mechanisms in the efferent control of cochlear nonlinearities. In G. A. Manley, R. R. Fay und A. N. Popper (Hg.), *Active processes and otoacoustic emissions* (S. 343–379). Springer, New York.
- Russell, I. J. und Murugasu, E. (1997). Medial efferent inhibition suppresses basilar membrane responses to near characteristic frequency tones of moderate to high intensities. *J Acoust Soc Am*, 102(3), 1734–1738.
- Ryan, A. (1976). Hearing sensitivity of the mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *J Acoust Soc Am*, 59(5), 1222–1226.
- Sasaki, N., Kawase, T., Ogura, M. und Takasaka, T. (2000). The time-course of the effects of contralateral sound on the level of distortion product otoacoustic emissions. *Tohoku J Exp Med*, 191(2), 71–78.

- Schloth, E. und Zwicker, E. (1983). Mechanical and acoustical influences on spontaneous oto-acoustic emissions. *Hear Res*, 11(3), 285–293.
- Schmiedt, R. A. (1982). Effects of low-frequency biasing on auditory-nerve activity. *J Acoust Soc Am*, 72(1), 142–150.
- Shera, C. A., Guinan, J. J. und Oxenham, A. J. (2002). Revised estimates of human cochlear tuning from otoacoustic and behavioral measurements. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(5), 3318–3323.
- Siegel, J. H. und Kim, D. O. (1982). Efferent neural control of cochlear mechanics? olivocochlear bundle stimulation affects cochlear biomechanical nonlinearity. *Hear Res*, 6(2), 171–182.
- Siegel, J. H., Kim, D. O. und Molnar, C. E. (1982). Effects of altering organ of corti on cochlear distortion products $f_2 - f_1$ and $2f_1 - f_2$. *J Neurophysiol*, 47(2), 303–328.
- Smith, J. L., Sterns, A. R., Prieve, B. A. und Woods, C. I. (2008). Effects of anesthesia on DPOAE level and phase in rats. *Hear Res*, 235(1-2), 47–59.
- Sridhar, T. S., Brown, M. C. und Sewell, W. F. (1997). Unique postsynaptic signaling at the hair cell efferent synapse permits calcium to evoke changes on two time scales. *J Neurosci*, 17(1), 428–437.
- Sridhar, T. S., Liberman, M. C., Brown, M. C. und Sewell, W. F. (1995). A novel cholinergic „slow effect“ of efferent stimulation on cochlear potentials in the guinea pig. *J Neurosci*, 15(5 Pt 1), 3667–3678.
- Sun, X.-M. (2008). Contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions and the middle-ear muscle reflex in human ears. *Hear Res*, 237(1-2), 66–75.
- Taranda, J., Maison, S. F., Ballestero, J. A., Katz, E., Savino, J., Vetter, D. E. et al. (2009). A point mutation in the hair cell nicotinic cholinergic receptor prolongs cochlear inhibition and enhances noise protection. *PLoS Biol*, 7(1), e18.
- Taschenberger, G., Gallo, L. und Manley, G. A. (1995). Filtering of distortion-product otoacoustic emissions in the inner ear of birds and lizards. *Hear Res*, 91(1-2), 87–92.
- Velenovsky, D. S. und Glatke, T. J. (2002). The effect of noise bandwidth on the contralateral suppression of transient evoked otoacoustic emissions. *Hear Res*, 164(1-2), 39–48.
- Veuille, E., Collet, L. und Duclaux, R. (1991). Effect of contralateral acoustic stimulation on active cochlear micromechanical properties in human subjects: dependence on stimulus variables. *J Neurophysiol*, 65(3), 724–735.
- Warr, W. B. (1992). Organization of olivocochlear efferent system in mammals. In D. B. Webster, A. N. Popper und R. R. Fay (Hg.), *Mammalian auditory pathway:*

- Neuroanatomy* (S. 410-448). Springer, New York.
- Wiederhold, M. L. und Kiang, N. Y. S. (1970). Effects of electric stimulation of the crossed olivocochlear bundle on single auditory-nerve fibers in the cat. *J Acoust Soc Am*, 48, 950-965.
- Wilson, R. H., Shanks, J. E. und Lilly, D. J. (1984). Acoustic-reflex adaptation. In S. Silman (Hg.), *The acoustic reflex* (S. 137-186). Academic Press Inc.
- Zhang, W. und Dolan, D. F. (2006). Inferior colliculus stimulation causes similar efferent effects on ipsilateral and contralateral cochlear potentials in the guinea pig. *Brain Res*, 1081(1), 138–149.
- Zheng, J., Shen, W., He, D. Z., Long, K. B., Madison, L. D. und Dallos, P. (2000). Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells. *Nature*, 405(6783), 149–155.
- Zheng, Y., Ohyama, K., Hozawa, K., Wada, H. und Takasaka, T. (1997). Effect of anesthetic agents and middle ear pressure application on distortion product otoacoustic emissions in the gerbil. *Hear Res*, 112(1-2), 167–174.
- Zizz, C. A. und Glatke, T. J. (1988). Reliability of spontaneous otoacoustic emission suppression tuning curve measures. *J Speech Hear Res*, 31(4), 616–619.

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. Bernhard Gaese und Herrn Prof. Manfred Kössl für ihre sehr engagierte, umfassende und persönliche Betreuung meiner Promotion. Bernhard sei dabei besonders für sein Verständnis und seine Offenheit gedankt, mich auch nach dem Projektwechsel von der Psychophysik zur Cochleaphysiologie zu unterstützen. Genauso möchte ich mich bei Manfred bedanken, mit dem das OAE-Thema entwickelt wurde und der die Durchführung ermöglichte. Beide nahmen sich immer Zeit, mir bei technischen Problemen zu helfen und offene Fragen zu diskutieren.

Besonders herzlich möchte ich mich bei Cornelius Abel bedanken, weil durch seine vielen kleinen und großen Hilfen diese Promotion so gut gelang. Seine Ideen und Umsetzungen waren wichtig für die Entwicklung der Projekte, und die Zusammenarbeit beim dritten Teilprojekt hat großen Spaß gemacht. Auch sonst, ob an der Uni, auf Tagungen oder in Kuba, war es schön, mit ihm ein „Doktoranden-Team“ zu bilden.

Auch allen anderen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Neurobiologie und Biosensorik sei für die gemeinsame Zeit und die nette Atmosphäre gedankt, besonders meinen langjährigen Zimmergenossinnen Conny und Steffie, mit denen ich mich immer austauschen konnte und die mir viele gute Ratschläge gegeben haben.

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle auch bei denen, die mir als Versuchspersonen z. T. viele Stunden lang ihr Ohr geliehen haben: Conny, Cornelius, Doreen, Jan, Maren, Martin, Natalie, Tini, Steffie und Wolfger.

Finanziell wurde ich durch die Jürgen Manchot-Stiftung und die Fazit-Stiftung gefördert, und ich möchte mich hiermit für die Stipendien bedanken.

Ein großes Dankeschön geht auch an alle meine „Bio-Freunde“, vor allem Tini, Martin, Melanie und Robert. Ich glaube, durch unsere Freundschaft war ich immer gerne an der Uni und habe angefangen, mich auch ohne Systematikenntnisse als richtige Biologin zu fühlen.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern danken – dafür, dass sie mich in so vielfältiger Weise unterstützt und gestärkt haben, und ich mich immer auf sie verlassen kann. Meiner Mutter danke ich zudem für das sehr hilfreiche Korrekturlesen.

Zuletzt, aber umso mehr danke ich meinem Freund Bernd, der mir über die Jahre der Promotion zur Seite stand, für seine liebevollen Aufmunterungen, sein Zuhören und für noch sehr viel mehr.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Anna Elisabeth Wittekindt
Adresse: Basaltstraße 54, 60487 Frankfurt am Main
Geburtsdatum: 2. September 1978
Geburtsort: Frankfurt am Main

Schule & Studium

1988–1997 Ziehenschule (Gymnasium), Frankfurt am Main
Juni 1997 Abitur
1997–2003 Biologie-Studium an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
2002–2003 Diplomarbeit in der Arbeitsgruppe Neurobiologie und Biosensorik am Institut für Zellbiologie und Neurowissenschaft der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Thema: „Periphere Hörverarbeitung bei *Phyllostomus discolor*“
Juni 2003 Abschluss: Diplom Biologie
2005–2009 Doktorarbeit in der Arbeitsgruppe Neurobiologie und Biosensorik am Institut für Zellbiologie und Neurowissenschaft der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Thema: „Untersuchung der efferenten Beeinflussung der Innenohrfunktion durch Messung otoakustischer Emissionen“

Stipendien

2005–2008 Promotionsstipendium der Jürgen Manchot-Stiftung
2008–2009 Promotionsabschlussstipendium der Fazit-Stiftung
2003–2008 Reisestipendien der Hermann Willkomm-Stiftung, der Europäischen Neurowissenschaftlichen Gesellschaft und der Vereinigung von Freunden und Förderern der Universität Frankfurt

Praktika und Berufserfahrung

- 2000–2005 Wissenschaftliche Hilfskraft am Zoologischen Institut,
Universität Frankfurt
- Nov.–Dez. 2001 Forschungspraktikum an der Ruhr-Universität Bochum,
Abteilung Biopsychologie
- Aug. 2003 Forschungsaufenthalt an der Universität Havanna, Kuba
- seit 2004 Autoren- und Redaktionstätigkeit für den Westermann-Verlag,
Bildungshaus Schulbuchverlage, Braunschweig

Publikationen

- Wittekindt, A., Drexler, M., Kössl, M. (2003). Cochlear sensitivity in the lesser spear-nosed bat, *Phyllostomus discolor*. *Proceedings of the 5th Meeting of the German Neuroscience Society*, 427.
- Wittekindt, A., Drexler, M., Kössl, M. (2005). Cochlear sensitivity in the lesser spear-nosed bat, *Phyllostomus discolor*, *J Comp Physiol A* 191 (1): 31-36.
- Wittekindt, A., Gaese, B. H., and Kössl, M. (2009). Influence of contralateral acoustic stimulation on the quadratic distortion product f₂-f₁ in humans. *Hear Res*, 247, 27-33
- Wittekindt, A., Abel, C., Kössl, M. (2009). Shifting the operating point of cochlear amplification? Impact of low frequency biasing and contralateral sound stimulation on DPOAE. In: Cooper, N. P. and Kemp, D. (Eds.), *Concepts and Challenges in the Biophysics of Hearing. Proceedings of the 10th International Workshop on the Mechanics of Hearing*. World Scientific Publishing Co., Singapore.
- Abel, C.*, Wittekindt, A.*, Kössl, M. (2009). Contralateral acoustic stimulation modulates low-frequency biasing of DPOAE - efferent influence on cochlear amplifier operating state? *J Neurophysiol*, 101, 2362-2371, *geteilte Erstautorenschaft
- Abel, C., Wittekindt, A., Kössl, M. (2009) Effects of contralateral noise stimulation and low frequency biasing on DPOAE – Changing the operating state of cochlear amplification? *Proceedings of the 8th Meeting of the German Neuroscience Society*, T17 8A
- Althen, H., Wittekindt, A., Abel, C., Gaese, B. H., Kössl, M. (2009) Contralateral sound alters the f₂-f₁ distortion product otoacoustic emission – Impact of primary tone level and frequency specificity. *Proceedings of the 8th Meeting of the German Neuroscience Society*, T17 4B

Frankfurt, den 30.3.2009

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die Doktorarbeit selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Frankfurt, den 30.3.2009