



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Klinikum rechts der Isar

Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik

**Erfassung neuraler Funktionsstörungen mittels contralateraler DPOAE- und
TEOAE- Suppression**

Georg Josef Kovacic

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzende(r): Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hans Peter Niedermeyer

2. Prof. Dr. Henning A. Bier

Die Dissertation wurde am 09.08.2016 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.04.2017 angenommen.

Meiner Familie gewidmet

Kurzfassung

Otoakustische Emissionen (OAE) sind Schallwellen, die vom Innenohr ausgesendet werden und bereits ab der Geburt vorhanden sind (Abdala und Dhar 2010). Sie können im äußeren Gehörgang mit Mikrofonen gemessen werden. Der Ursprung dieser Emissionen ist die aktive Veränderung der Zellform der äußeren Haarzellen (OHC) (Brownell et al. 1985). Diese Messungen überprüfen nur die Funktion des Mittel- und Innenohres, retrokochleäre Hörstörungen können damit nicht erfasst werden (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 126).

Durch contralaterale akustische Stimulation (CAS) wird ein Reflex (MOC-Reflex) ausgelöst, der durch das mediale olivocochleäre Bündel (MOC) vermittelt wird und die Funktion der OHC und damit die Pegel der OAE verändert (Abdala et al. 1999; Müller et al. 2005). Diese Änderung kann mit einer Verminderung (Suppression) oder einer Erhöhung (Enhancement) der Pegel der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) einhergehen. Manchmal zeigen sich auch keine Veränderungen des DPOAE-Pegels bei CAS (Mountain 1980; Siegel und Kim 1982). Durch CAS ändert sich nicht nur der Pegel der DPOAE, sondern auch der der transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE) und der spontanen otoakustischen Emissionen (SOAE), sodass auch diese zur Messung des MOC-Reflexes herangezogen werden können (Mott et al. 1989; Collet et al. 1990).

Die CAS der OAE ist eine nicht invasive und objektive Methode, um die Funktion des MOC-Reflexes zu testen (Abdala et al. 1999; Müller et al. 2005). Diese Messung bietet die Möglichkeit, eine Störung der anatomischen Strukturen, die dem MOC-Reflex zugrunde liegen, zu erfassen (Chabert et al. 2006).

In dieser Arbeit wird in 4 Teilbereichen den Fragen nachgegangen, wie sich die CAS auf die DPOAE und TEOAE auswirkt, ob es individuelle Unterschiede in der CAS der OAE gibt, ob der Effekt reproduzierbar ist und schlussendlich inwiefern sich die Messung der CAS der OAE bei Neugeborenen und bei Patienten mit Akustikusneurinomen (AKN) zur Erfassung retrokochleärer Funktionsstörungen einsetzen lässt.

Dazu wurden die verschiedenen Messungen an normalhörenden jungen Probanden, an Neugeborenen im Anschluss an das Neugeborenenhörscreening und an Patienten mit AKN durchgeführt.

Abstract

Otoacoustic emissions (OAE) are sound waves generated in the inner ear and can be found from birth (Abdala und Dhar 2010). They can be detected in the external ear canal by means of microphones. Origin of this emission is the ability of outer hair cells (OHC) to change the shape of its cell bodies actively (Brownell et al. 1985). These measurements just check the function of the middle and the inner ear, retrocochlear auditory defects cannot be registered (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, p. 126).

During contralateral acoustic stimulation (CAS) a reflex (MOC-reflex), elicited by the medial olivocochlear bundle (MOC), influences the motility of OHC and as a consequence the amplitudes of OAE (Abdala et al. 1999; Müller et al. 2005).

These changes can result in a suppression or an enhancement of the amplitudes of distortion-product otoacoustic emissions (DPOAE). Sometimes CAS doesn't show any effect at all (Mountain 1980; Siegel und Kim 1982).

CAS doesn't only change the amplitude of DPOAE, but also that of transient evoked otoacoustic emissions (TEOAE) and spontaneous otoacoustic emissions (SOAE), so that these emissions also could be used for assessing the MOC-reflex's functionality (Mott et al. 1989; Collet et al. 1990).

Hence, CAS of OAE has become a non-invasive and objective method to examine the function of the MOC-reflex in a clinical context (Abdala et al. 1999; Müller et al. 2005; Chabert et al. 2006).

This dissertation was split up in four parts to consider the questions how CAS affects DPOAE and TEOAE, whether there are individual differences in the CAS of OAE, whether the effect is reproducible and whether the test is suitable for neonates and as a diagnostic tool for finding acoustic neuromas (AKN).

Measurements were performed in young normally hearing subjects, neonates subsequent to the neonatal hearing screening and in patients with AKN.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Anatomische Grundlagen	2
1.1.1 Aufbau des Außenohres (Auris externa)	2
1.1.2 Aufbau des Mittelohres	2
1.1.2.1 Der Stapediusreflex	3
1.1.3 Aufbau des Innenohres	4
1.1.3.1 Aufbau der Cochlea	4
1.1.3.2 Das Organum spirale (Corti-Organ)	5
1.1.3.3 Die Haarzellen	5
1.2 Physiologische Grundlagen	6
1.2.1 Funktion der Cochlea	6
1.3 Neuroanatomische Grundlagen	7
1.3.1 Die Hörbahn	7
1.3.1.1 Die aufsteigende Hörbahn	7
1.3.1.1.1 Direkte aufsteigende Hörbahn	7
1.3.1.1.2 Indirekte aufsteigende Hörbahn	7
1.3.1.2 Die absteigende Hörbahn	8
1.3.2 Innervation des Corti-Organes	8
1.3.2.1 MOC-Reflex	10
1.3.2.1 Entwicklung des MOC-Reflexes	11
1.4 Audiologische Grundlagen	13
1.4.1 Otoakustische Emissionen (OAE)	13
1.4.1.1 Allgemein	13
1.4.1.2 Spontane otoakustische Emissionen (SOAE)	13
1.4.1.3 Otoakustische Distorsionsprodukte (DPOAE)	14
1.4.1.4 Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)	15
1.4.2 Neugeborenenhörscreening	16
1.4.3 Das Akustikusneurinom (AKN)	17
1.5 Fragestellung	19
2 Material und Methoden	21
2.1 Messgeräte	22
2.1.1 Messaufbau	22

2.2	Audiologische Untersuchungstechniken	23
2.2.1	Messung der Hörschwelle (Pure tone audiometry (PTA))	23
2.2.2	Messung der DPOAE	24
2.2.2.1	Frequenzmodulierte DPOAE (FM-DPOAE)	24
2.2.2.2	DP-Gramm und DPOAE-Feinstruktur	25
2.2.3	Messung der TEOAE	26
2.2.4	Messung des MOC-Reflexes mit Hilfe der CAS der OAE	27
2.3	Audiologischer Messaufbau und Kollektivbeschreibung	29
2.3.1	Teil 1 – Vergleich DPOAE bei CAS mit und ohne Frequenzmodulation (FM)	29
2.3.1.1	Tonschwellenaudiometrie (PTA)	29
2.3.1.2	Übersicht der DPOAE-Feinstruktur	29
2.3.1.3	DPOAE-Feinstruktur; DPOAE und FM-DPOAE mit und ohne CAS	30
2.3.2	Teil 2 – DPOAE und TEOAE bei CAS an Probanden	31
2.3.2.1	Messung PTA	31
2.3.2.2	DPOAE-Feinstruktur und DPOAE bei CAS	31
2.3.2.3	Messung der TEOAE mit und ohne CAS	32
2.3.3	Teil 3 – TEOAE mit und ohne CAS bei Neugeborenen	33
2.3.3.1	Messung der TEOAE und CAS der TEOAE	33
2.3.4	Teil 4 – DPOAE und TEOAE mit und ohne CAS bei AKN-Patienten	34
3	Ergebnisse	35
3.1	Teil 1 – Vergleich DPOAE bei CAS mit und ohne Frequenz-modulation (FM)	36
3.1.1	Tonschwellenaudiometrie (PTA)	36
3.1.2	Vergleich zwischen DPOAE und FM-DPOAE	37
3.1.2.1	Berechnung der Rauheit	39
3.1.2.2	Mittelwerte der Schalldruckpegel	40
3.1.3	Ergebnisse der Messung der DPOAE und CAS-DPOAE	41
3.1.4	Ergebnisse der Messung der FM-DPOAE und CAS FM-DPOAE	43
3.2	Teil 2 – DPOAE und TEOAE bei CAS an Probanden	45
3.2.1	Hörschwellenmessung (PTA)	45
3.2.2	DPOAE bei contralateraler akustischer Stimulation (CAS)	46
3.2.3	TEOAE bei contralateraler akustischer Stimulation (CAS)	48
3.2.4	Korrelation zwischen DPOAE und TEOAE bei CAS	50
3.3	Teil 3 – TEOAE mit und ohne CAS bei Neugeborenen	51
3.4	Teil 4 – DPOAE und TEOAE mit und ohne CAS bei AKN-Patienten	56
4	Diskussion	57

4.1	Teil 1 – Vergleich DPOAE bei CAS mit und ohne Frequenz-modulation (FM)	58
4.2	Teil 2 – DPOAE und TEOAE bei CAS an Probanden	60
4.3	Teil 3 – TEOAE mit und ohne CAS bei Neugeborenen	61
4.4	Teil 4 – DPOAE und TEOAE mit und ohne CAS bei AKN-Patienten	64
4.5	Vergleich des MOC-Effekts von Versuchen am Menschen und an Tieren	65
5	Zusammenfassung	67
6	Literaturverzeichnis	70
	Danksagung	79

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AKN	Akustikusneurinom
BERA	Brainstem evoked response audiometry
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAS	contralaterale akustische Stimulation
cm	Zentimeter
dB	Decibel
dB HL	Decibel Hearing Level
dB SPL	Decibel Sound Pressure Level
diff	Differenz
dp	Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen
DPOAE	Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen
f	Frequenz
FM	Frequenzmodulierung
dp(FM)	frequenzmodulierte Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen
FM-DPOAE	frequenzmodulierte Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen
GABA	γ -Aminobuttersäure
HNO	Hals-Nasen-Ohren
Hz	Hertz
ID	Identifikationsnummer
i.d.R.	in der Regel
IHC	innere Haarzellen
inkl.	inklusive
kHz	Kilohertz
I/L	links
L	Schalldruckpegel
LOC	laterales olivocochleäres Bündel
m	männlich
M.	Musculus
min	Minute
mm	Millimeter
MOC	mediales olivocochleäres Bündel
MRT	Magnetresonanztomographie

ms	Millisekunden
n	Anzahl
N.	Nervus
Ncl.	Nucleus
OAE	Otoakustische Emissionen
OCB	olivocochleäres Bündel
OHC	äußere Haarzellen
PTA	Pure Tone Audiometry, Tonschwellenaudiometrie
R	Rauheit
r/R	rechts
Repro	Wiederholungsmessung
s	Sekunden
SOAE	spontane otoakustische Emissionen
U2	Kindervorsorgeuntersuchung 2
Tab.	Tabelle
te	transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
TEOAE	transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
vgl.	vergleiche
w	weiblich
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.1: Darstellung der Strukturen des MOC-Reflexes, Verlauf des MOC mit Ursprung aus dem Hirnstamm und Ansatz an den IHC und OHC (Venecia et al. 2005)
- Abb. 2.1: Messgerät Sentiero (PATH medical GmbH).
- Abb. 2.2: Abbildung der in der vorliegenden Studie verwendeten Ohrsonden (PATH medical GmbH).
- Abb. 2.3: Abbildung der in der vorliegenden Studie verwendeten Ohrstöpsel in den verschiedenen Größen für Erwachsene (oben Reihe) und für Neugeborene (untere Reihe) (PATH medical GmbH).
- Abb. 2.4: Beispiel einer DPOAE-Feinstruktur gemessen an Proband 5, siehe Kapitel 2.3.1.2; magenta: Messung mit 40dB, grün: Messung mit 30dB.
- Abb. 3.1: Einzel- und Mittelwerte (fett) der Hörschwellen für linkes (blau) und rechtes Ohr (rot).
- Abb. 3.2: Vergleich von DPOAE und FM-DPOAE bei Proband 7 zwischen 3-4kHz. Die FM-DPOAE (magenta) zeigen im Vergleich zu den DPOAE (schwarz) einen glatteren Verlauf. Die Rauschpegel für DPOAE (grün) und FM-DPOAE (cyan) sind ebenfalls dargestellt. Zur Messung der Reproduzierbarkeit wurden jeweils zwei Messungen durchgeführt.
- Abb. 3.3: Vergleich von DPOAE und FM-DPOAE für die einzelnen Frequenzintervalle: a) 2-3kHz, b) 3-4kHz und c) 4-5kHz. Darstellung der DPOAE (schwarz) und FM-DPOAE (magenta), des Rauschpegels der DPOAE (grün) und FM-DPOAE (cyan). Die fett gezogenen Linien stellen die Mittelwerte dar.
- Abb. 3.4: Gesamtmittelwert des Schalldruckpegels der DPOAE mit und ohne CAS; Erstmessungen und Wiederholungsmessungen über alle Probanden und Frequenzintervalle: L_{dp} (L_{dp1} , L_{dp2}) (grüne Kurven) und L_{dp+CAS} ($L_{dp+CAS1}$, $L_{dp+CAS2}$) (rote Kurven).
- Abb. 3.5: Gesamtmittelwert der DPOAE-Pegeländerung infolge CAS über alle Probanden/Tests: $\Delta L_{dp+CAS} = L_{dp+CAS} - L_{dp}$ (Mittelwert über $L_{dp+CAS1} - L_{dp1}$ und $L_{dp+CAS2} - L_{dp2}$).
- Abb. 3.6: Gesamtmittelwert der Reproduzierbarkeit der DPOAE-Pegeländerung über alle Probanden/Tests: $\Delta L_{dp(Repro)}$ (Mittelwert über $L_{dp2} - L_{dp1}$ und $L_{dp,CAS2} - L_{dp,CAS1}$).

- Abb. 3.7: Gesamtmittelwert des Schalldruckpegels im Falle der FM-DPOAE mit und ohne CAS; Erstmessungen und Wiederholungsmessungen, über alle Probanden und Frequenzintervalle: L_{dp+FM} (L_{dp1+FM} , L_{dp2+FM}) (grün) und $L_{dp,cas+FM}$ ($L_{dp,CAS1+FM}$, $L_{dp,CAS2+FM}$) (rot).
- Abb. 3.8: Gesamtmittelwert der FM-DPOAE-Pegeländerung infolge CAS über alle Probanden/Tests mit FM: $\Delta L_{dp(FM)+CAS} = L_{dp+CAS} - L_{dp}$ (Mittelwert über $L_{dp(FM)+CAS1} - L_{dp(FM)1}$ und $L_{dp(FM)+CAS2} - L_{dp(FM)2}$).
- Abb. 3.9: Gesamtmittelwert der Reproduzierbarkeit der FM-DPOAE-Pegeländerung über alle Probanden/Tests: $\Delta L_{dp(FM),(Repro)}$ (Mittelwert über $L_{dp(FM)2} - L_{dp(FM)1}$ und $L_{dp(FM),CAS2} - L_{dp(FM),CAS1}$).
- Abb. 3.10: Mittelwerte der PTA der 32 Probanden für: a) linkes Ohr (blau) und b) rechtes Ohr (rot).
- Abb. 3.11: DPOAE-Pegel (L_{dp}) aller 32 Probanden mit (schwarze Kurven) und ohne CAS (blaue Kurven) zwischen 2-3kHz und ihre Mittelwerte (fett gezogene Linien).
- Abb. 3.12: Mittelwerte der DPOAE-Pegeländerung infolge CAS (ΔL_{dp}) zwischen 2-3kHz bei allen Probanden. Mittelwerte für $|\Delta L_{dp}|$ (blau) und für ΔL_{dp} (blau gestrichelt), sowie die individuellen Pegeländerungen aller Probanden (schwarz gestrichelt).
- Abb. 3.13: Mittlere Änderung des DPOAE-Pegels bei CAS bei jedem Probanden (Punkte) und Mittelwert der DPOAE-Suppression infolge CAS ($|\Delta L_{dp}|=2,36\text{dB}$) (blaue Linie).
- Abb. 3.14: Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte pro Proband. Die obere, schwarze Kurve zeigt die signifikanten TEOAE-Punkte ohne CAS inkl. Mittelwert (fett gezogene, schwarze Linie). Die untere, blaue Kurve zeigt die signifikanten TEOAE-Punkte mit CAS inkl. Mittelwert (fett gezogene, blaue Linie). Darstellung der Mindestanzahl signifikanter TEOAE-Punkte (≥ 8) (rote Linie).
- Abb. 3.15: Änderung des TEOAE-Pegels (ΔL_{te}) bei CAS bei jedem einzelnen Probanden (Kreise), mit Mittelwerten für $|\Delta L_{te}|$ (blau) und für ΔL_{te} (blau gestrichelt).
- Abb. 3.16: Korrelation von ΔL_{dp} und ΔL_{te} ; der Korrelationskoeffizient liegt bei 0,32.
- Abb. 3.17: Korrelation von ΔL_{dp} und der Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte bei CAS; der Korrelationskoeffizient liegt bei -0,49.
- Abb. 3.18: Korrelation des Alters in Tagen zur Änderung des TEOAE-Schalldruckpegels bei CAS ($\Delta L_{te,CAS}$) für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise).

- Abb. 3.19: Korrelation des Alters in Tagen zur Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte bei CAS für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise). Mindestanzahl (≥ 8) der signifikanten TEOAE-Punkte (rote Linie).
- Abb. 3.20: Korrelation des Gestationsalters in Tagen zur Änderung des TEOAE-Schalldruckpegels ($\Delta L_{te,CAS}$) für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise).
- Abb. 3.21: Korrelation des Gestationsalters in Tagen zur Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte bei CAS für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise). Mindestanzahl (≥ 8) der signifikanten TEOAE-Punkte (rote Linie).
- Abb. 3.22: Korrelation der signifikanten TEOAE-Punkte mit und ohne CAS für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise). Mindestanzahl (≥ 8) der signifikanten TEOAE-Punkte (rote Linien).
- Abb. 3.23: Korrelation der signifikanten TEOAE-Punkte zur Pegeländerung der TEOAE bei CAS für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise). Mindestanzahl (≥ 8) der signifikanten TEOAE-Punkte (rote Linie).

1 Einleitung

1.1 Anatomische Grundlagen

1.1.1 Aufbau des Außenohres (Auris externa)

Zum Außenohr wird die Ohrmuschel (Auricula), der äußere Gehörgang (Meatus acusticus externus) und das Trommelfell (Membrana tympanica) gezählt. Die Aufgabe des Außenohres ist die Aufnahme und die Weiterleitung der Schallwellen auf die drei Gehörknöchelchen (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 710).

Der äußere Gehörgang besteht aus einem außen gelegenen knorpeligen und einem innen gelegenen knöchernen Anteil. Die Länge des äußeren Gehörganges liegt im Schnitt bei 28mm. Zum Schutz vor direkten Trommelfellverletzungen ist der knorpelige Teil nach unten und vorne gekrümmt. Der knöcherne Teil des äußeren Gehörgangs liegt im Pars tympanica des Schläfenbeins (Os temporale). Der knorpelige Abschnitt besitzt Haare und Ohrenschmalz (Cerumen) bildende Talgdrüsen, wohingegen der knöcherne Abschnitt keine Haare und Drüsen aufweist (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 712).

Das Trommelfell ist eine 0,03-0,09mm dicke Membran, die das Außenohr vom Mittelohr trennt. Das Trommelfell besitzt einen straffen Teil (Pars tensa) und am Oberrand einen schlaffen Teil (Pars flaccida). Es besteht aus zwei Schichten: dem zum Außenohr gerichteten Stratum cutaneum und dem zum Mittelohr gerichteten Stratum mucosum. Das Trommelfell ist über den Griff des Hammers (Manubrium mallei) mit den Gehörknöchelchen fest verwachsen (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 713).

1.1.2 Aufbau des Mittelohres

Das Mittelohr ist ein luftgefüllter Raum, der der Übertragung der Schallwellen vom Außenohr auf das Innenohr dient. In der Paukenhöhle (Cavitas tympani) liegen die Gehörknöchelchen (Ossicula auditus) und die beiden Gehörknöchelchenmuskeln, der M. stapedius und der M. tensor tympani. Die Paukenhöhle ist mit einem einschichtigen Epithel überzogen und steht über die Ohrtrumpete (Tuba auditiva) mit dem Nasopharynx in Verbindung (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 714).

Die drei Gehörknöchelchen Hammer (Malleus), Amboss (Incus) und Steigbügel (Stapes) liegen als bewegliche Gelenkkette zwischen dem Trommelfell und dem ovalen Fenster (Fenestra vestibuli). Ohne die Gehörknöchelchen würde die Flüssigkeit des Innenohres den direkt auftreffenden Schallwellen einen zu großen Widerstand (Impedanz)

entgegengesetzen, wodurch 98% der Schallwellen reflektiert würden. Mit Hilfe der Impedanzanpassung durch die Gehörknöchelchen und dem unterschiedlichen Flächenverhältnis zwischen dem Trommelfell und dem ovalen Fenster von 20:1 können bis zu 60% der Schallenergie auf das Innenohr weitergeleitet werden (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 716ff.).

1.1.2.1 Der Stapediusreflex

Der M. stapedius wird über einen Ast des N. facialis, den N. stapedius, innerviert. Er setzt am Stapes an und versteift durch seine Kontraktion die Gehörknöchelchenkette (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 718f.).

Die Kontraktion des Muskels erfolgt reflektorisch bei Lautstärkepegeln von ca. 70-90dB HL bei reinen Tönen und von ca. 50dB HL bei breitbandigen Geräuschen und kann sowohl ipsi- als auch kontralateral ausgelöst werden. Am Reflexbogen beteiligt ist der N. cochlearis, der Ncl. cochlearis, der obere Olivenkomplex, der Facialiskern und der N. facialis. Die genauen Umschaltstationen im Hirnstamm sind noch nicht bekannt (Laszig und Lehnhardt 2009, S. 70).

Der Stapediusreflex spielt auch eine Rolle bei Messung der Suppression otoakustischer Emissionen (OAE), da er durch die contralaterale akustische Stimulation (CAS) ausgelöst werden kann. Seine Auslösung erhöht die Impedanz des Mittelohres und beeinflusst somit auch die OAE-Pegel. Bei 25% der Erwachsenen ist er bei Messungen von OAE möglicherweise auslösbar (Abdala et al. 2013; Laszig und Lehnhardt 2009, S. 70ff.).

Durch eine Versteifung der Gehörknöchelchen schützt der Stapediusreflex das Ohr vor zu hohen Schalldruckpegeln, die längere Zeit auf das Ohr einwirken. Durch die Versteifung der Gehörknöchelchen nimmt auch die Übertragung von niedrigen Frequenzen auf das Innenohr ab. Diese können bei hohen Schalldruckpegeln höhere Frequenzen überlagern. Über diesen Mechanismus verbessert der Stapediusreflex die Übertragung von höheren Frequenzen auf das Innenohr bei hohen Schalldruckpegeln (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 719).

1.1.3 Aufbau des Innenohres

Das Innenohr besteht aus dem Labyrinth und dem inneren Gehörgang. Das Labyrinth ist ein zusammenhängendes Hohlraumsystem und teilt sich in das knöcherne (Labyrinthus osseus) und in das häutige (Labyrinthus membranaceus) Labyrinth. Es befindet sich in der Felsenbeinpyramide und besteht aus drei Teilen: der Schnecke (Cochlea), dem Vorhof (Vestibulum) und den Bogengängen (Canales semicirculares). In der Schnecke befinden sich die Zellen für den Hörsinn und im Vestibulum und den Bogengängen die Zellen für den Gleichgewichtssinn (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 721ff.).

Der innere Gehörgang beginnt am Porus acusticus internus und verläuft in der Felsenbeinpyramide. In ihm verlaufen der N. facialis, der N. vestibulocochlearis und die A. labyrinthi. Im Gang teilt sich der N. vestibulocochlearis in den Gleichgewichtsnerv (N. vestibularis) und in den Hörnerven (N. cochlearis) (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 721).

1.1.3.1 Aufbau der Cochlea

Die knöcherne Cochlea liegt im anterioren Abschnitt des Labyrinths. Der Kochleakanal (Canalis cochleae) windet sich $2\frac{1}{2}$ -mal um seine eigene Achse (Modiolus), in der sich das Ganglion cochleare befindet. Dem Modiolus entspringen zwei dünne Knochenplatten: erstens das Septum cochleae, das als Trennwand zwischen den Windungen fungiert und zweitens die Lamina spiralis ossea, eine ca. 1mm breite Knochenschicht, in der auch die Nervenfasern vom Ganglion cochleare zu den Sinneszellen des Corti-Organes verlaufen. Als Fortsatz des freien Endes der Lamina spiralis ossea beginnt die Basilarmembran, die den Kochleakanal in zwei Gänge, die Scala vestibuli und die Scala tympani, teilt. Die Basilarmembran endet an der äußeren Knochenwand im Ligamentum spirale (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 721ff.).

In der knöchernen Cochlea befindet sich der cochleäre Teil des häutigen Labyrinths mit den Sinneszellen. Diese liegen im Ductus cochlearis (Scala media), der von der Scala vestibuli durch die Reissner-Membran getrennt ist. Der Ductus cochlearis ist im Querschnitt dreieckig und wird nach außen von der Paries externus, zur Scala vestibuli durch die Paries vestibularis (Reissner-Membran) und zur Scala tympani durch die Paries tympanicus (Basilarmembran) begrenzt. Der Gang beginnt blind im Vestibulum und endet ebenfalls blind in der Schneckenspitze (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 721ff.).

1.1.3.2 Das Organum spirale (Corti-Organ)

Das Corti-Organ liegt der Basilarmembran am medialen Teil auf. Es ist aus den Sinneszellen, den Stützzellen und den Grenzzellen aufgebaut und wird von der Tektorialmembran überspannt. Die Retikularmembran trennt die Peri- von der Endolymphe und hält einen Potentialunterschied aufrecht, der für die Auslösung der Depolarisation der Haarzellen notwendig ist. Die Haarzellen des Corti-Organs werden von den Fasern des N. acusticus afferent und efferent innerviert, siehe dazu Kapitel 1.3.2 (Hoth et al. 2014, S. 10f.; Rosanowski 2008, S. 150f.).

1.1.3.3 Die Haarzellen

Die Kochlea enthält 3500 innere (IHC) und 12000-19000 äußere Haarzellen (OHC), sogenannte Mechanorezeptoren. Während die IHC nur in einer Reihe vorliegen, bilden die OHC drei Reihen, abschnittsweise sogar vier Zellreihen. Die Dichte der IHC ist im mittleren Kochleaabschnitt (ca. 1-7kHz), der für die Sprachwahrnehmung am wichtigsten ist, dreimal größer als an der Basis oder an der Spitze der Kochlea. Die OHC weisen hingegen eine annähernd gleiche Dichte über alle Kochleaabschnitte auf (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 730).

Die IHC werden als die eigentlichen Sinneszellen angesehen, da sie die akustische Information in elektrische Signale umwandeln, die für das Gehirn lesbar sind (Rosanowski 2008, S. 150).

Die birnenförmigen IHC sind von Stützzellen umgeben und tragen im Schnitt 75 Stereozilien. Diese sind nicht mit der Tektorialmembran verbunden. An ihrer Spitze sind benachbarte Stereozilien durch Spitzenfäden („tip links“) und Seitenfäden miteinander verbunden (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 730).

Die OHC sind im Gegensatz zu den IHC säulenförmig und nicht von Stützzellen umhüllt. Ihre Zellenkörper sind von der Perilymphe des mittleren Tunnels umgeben. Die Stereozilien der OHC haften über Glykoproteine (Stereocilin und Otoancorin) an der gallertartigen Tektorialmembran an (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 731f.).

Die Flüssigkeitsverschiebungen der Endolymphe sind der Reiz, der zu einem Abknicken der Stereozilien führt. Dadurch werden Ionenkanäle entlang der Stereozilien geöffnet und die Zellen werden de- oder hyperpolarisiert, siehe Kapitel 1.2.1 (Laszig und Lehnhardt 2009, S. 36f.).

1.2 Physiologische Grundlagen

1.2.1 Funktion der Kochlea

Die Aufgabe der Kochlea ist die Übersetzung von Schallsignalen in elektrische Signale, die an das Gehirn weitergeleitet werden (Rosanowski 2008, S. 149).

Die Bewegungen des Stapes am ovalen Fenster versetzen die Perilymphe in Schwingung und lösen eine Wanderwelle auf der Basilarmembran aus. Ein Ton führt je nach Frequenz an einer bestimmten Stelle zu einer maximalen Auslenkung auf der Basilarmembran. Dabei ist diese maximale Auslenkung für hohe Frequenzen basal in der Kochlea zu finden und bei tiefen apikal. Diese örtliche Auflösung der Frequenzen nennt man Tonotopie (G. von Bekesy 1960; Rosanowski 2008, S. 151f.).

Die menschliche Kochlea zeigt eine nicht lineare Verstärkung der Wanderwellen. 1971 wurde erstmals festgestellt, dass diese Frequenzauflösung bei hohen Schallpegeln abnimmt. Gleichzeitig findet bei niedrigen Schallpegeln eine aktive Verstärkung der Schwingungsamplituden statt, die aber bei ca. 60dB SPL eine Sättigung aufweist (Kemp 1978; Rhode 1971; Rosanowski 2008, S. 151f.).

Verantwortlich für diese aktive Verstärkung niedriger Schwingungsamplituden sind die OHC, die zu einer aktiven Verlängerung oder Kontraktion der Zelle befähigt sind. Durch die Wanderwelle kommt es zu einer Verschiebung der Basilar- gegenüber der Tektorialmembran und damit zu einer Auslenkung der in der Tektorialmembran fest verankerten Stereozilien der OHC. In weiterer Folge kommt es zu einer Öffnung von Ionenkanälen, wobei eine Depolarisation zu einer Verlängerung und eine Hyperpolarisation zu einer Verkürzung der Haarzellen führt. Möglich wird dies durch ein Protein der Zellmembran, das Prestin (Allen 1980; Ashmore 1987; Brownell et al. 1985; Dallos et al. 2006).

Erst durch das Zusammenwirken der Tonotopie und des kochleären Verstärkers kommt es zu einem scharfen Klangbild (Rosanowski 2008, S. 151).

Auch bei den IHC führen Auslenkungen der Stereozilien über eine Öffnung von Ionenkanälen zu einer Depolarisation. Die Depolarisation bewirkt eine Ausschüttung von Neurotransmittern (wahrscheinlich Glutamat) in den synaptischen Spalt, wodurch ein Nervenimpuls generiert wird, der afferent zum Gehirn geleitet wird (Eybalin und Pujol 1989; Laszig und Lehnhardt 2009, S. 37f.).

1.3 Neuroanatomische Grundlagen

1.3.1 Die Hörbahn

1.3.1.1 Die aufsteigende Hörbahn

Über die aufsteigende Hörbahn werden akustische Signale an das Gehirn weitergeleitet und dort bewusst wahrgenommen. In der Hörbahn findet eine erste Informationsbearbeitung verschiedener Schallmuster statt. Die Axone und Neurone der Hörbahn sind, wie die einzelnen Abschnitte der Kochlea, frequenzspezifisch (tonotop) angeordnet (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 740ff.).

Das erste Neuron der aufsteigenden Hörbahn liegt im Ganglion cochleare im Modiolus. Dessen Axone verlaufen im Pars cochlearis des N. vestibulocochlearis zu den zweiten Neuronen im Ncl. cochlearis anterior und im Ncl. cochlearis posterior der Medulla oblongata (Aumüller 2007, S. 1247ff.).

Nach dem zweiten Neuron folgt die Aufteilung der aufsteigend Hörbahn in einen direkten und einen indirekten Teil (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 741ff.).

1.3.1.1.1 Direkte aufsteigende Hörbahn

Die Axone der direkten aufsteigenden Hörbahn gehen hauptsächlich vom Ncl. cochlearis posterior aus, kreuzen auf die Gegenseite und gelangen über den Lemniscus lateralis ohne weitere Umschaltung zum dritten Neuron im Colliculus inferior. Das vierte Neuron befindet sich im Corpus geniculatum mediale, von dem aus die Fasern der Hörstrahlung (Radiatio acustica) am fünften Neuron im primären auditorischen Cortex (Heschl-Querwindungen) des Gyrus temporalis superior enden (Aumüller 2007, S. 1247ff.; Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 741ff.,).

1.3.1.1.2 Indirekte aufsteigende Hörbahn

Die Axone der indirekten aufsteigenden Hörbahn beginnen am Ncl. cochlearis anterior und verlaufen zum ipsilateralen und über das Corpus trapezoideum zum kontralateralen Ncl. olivaris superior (dritte Neurone). Im oberen Olivenkern wird zum Teil auf ein viertes Neuron zwischengeschaltet (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 741ff.).

Jeder Olivenkern erhält somit Signale aus beiden Ohren. Dieser Umstand hat für das Richtungshören eine große Bedeutung (Aumüller 2007, S. 1247ff.).

Die Axone verlaufen dann, ähnlich der direkten aufsteigenden Hörbahn, im Lemniscus lateralis zu den Colliculi inferiores (viertes bzw. fünftes Neuron). Einige Fasern der indirekten Hörbahn werden im Nucleus lemniscus lateralis (fünftes Neuron) zwischengeschaltet, der sich im Verlauf des Lemniscus lateralis befindet. Über das Corpus geniculatum mediale (fünftes bzw. sechstes Neuron) und die Radiatio acustica läuft die indirekte aufsteigende Hörbahn zum sechsten bzw. siebenten Neuron der primären Hörrinde (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 741ff.).

1.3.1.2 Die absteigende Hörbahn

Von der Hörrinde aus gehen Axone entweder über das Corpus geniculatum mediale oder direkt zu Neuronen des Colliculus inferior. Von dort aus wird der obere Olivenkomplex innerviert. Die Axone des lateralen oberen Olivenkomplexes gehen zu 90% zu den IHC der ipsilateralen Schnecke. Die Axone des medialen oberen Olivenkomplexes hingegen projizieren zu 80% zu den OHC der kontralateralen Schnecke und zu 20% zu den OHC der ipsilateralen Schnecke (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 744).

1.3.2 Innervation des Corti-Organ

Der im Hirnstamm gelegene Ncl. cochlearis erhält 30000-40000 afferente Axone von den bipolaren Typ 1-Ganglienzellen des Ganglion cochleare der Schnecke. Die Typ 1-Ganglienzellen stehen afferent nur mit den IHC in Verbindung, wobei jede Haarzelle Afferenzen von zehn bis zwanzig Typ 1-Ganglienzellaxonen erhält. Die OHC stehen wahrscheinlich nicht afferent mit dem Gehirn in Kontakt (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 733f.).

Efferent wird das Corti-Organ aus dem oberen Olivenkomplex innerviert. Dieses sogenannte olivocochleäre Bündel (OCB) kann in zwei verschiedene Subsysteme unterteilt werden: das laterale olivocochleäre Bündel (LOC) und das mediale olivocochleäre Bündel (MOC) (Warr und Guinan 1979).

Beide Systeme enthalten gekreuzte und ungekreuzte Fasern. Beim MOC können die gekreuzten Fasern am ipsilateralen Ohr akustisch stimuliert werden, während die ungekreuzten Fasern hingegen am kontralateralen Ohr akustisch stimuliert werden (Liberman et al. 1996).

Das LOC stammt aus dem lateralen oberen Olivenkomplex, verläuft zu 90% ungekreuzt zur gleichseitigen Schnecke und steht über Typ 1-Ganglionzellen mit den IHC in Kontakt. Die Neurone des LOC sind aus kleinen kugelförmigen Zellen zusammengesetzt, deren Axone unmyelinisiert sind (Arnesen 1984; Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 733f.; Guinan et al. 1983; Liberman und Brown 1986; Warr und Guinan 1979).

Das MOC stammt aus Neuronen des ipsilateralen und hauptsächlich aus Neuronen des kontralateralen medialen oberen Olivenkomplexes und innerviert die OHC direkt. Die Ursprungsneurone des MOC sind große multipolare Zellen, deren Axone myelinisiert sind. Die Anzahl der Axone ist beim Menschen individuell unterschiedlich. Im Schnitt besitzt das LOC auch ca. 3x mehr Fasern als das MOC (Arnesen 1984; Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 733f.; Guinan et al. 1983; Liberman und Brown 1986; Warr und Guinan 1979).

Die Innervation der IHC ist ab der 14. Gestationswoche annähernd abgeschlossen. Bei den OHC finden sich afferente Synapsen ab der 16. und efferente synaptische Kontakte mit dem MOC ab der 22. Gestationswoche (Lavigne-Rebillard und Pujol 1988).

Die efferenten Fasern verlaufen im vestibulären Teil des N. vestibulocochlearis und wechseln im Meatus acusticus internus auf die Fasern des N. cochlearis. Auf Höhe der IHC stehen die efferenten Fasern mit den afferenten in synaptischem Kontakt (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 733f.; Rasmussen 1946).

Die efferenten Synapsen des MOC besitzen zwei Arten von Neurotransmittern: Acetylcholin und γ -Aminobuttersäure (GABA). Acetylcholin bindet an nicotinerge Kalziumrezeptoren der OHC und erhöht über einen Kalziumeinstrom das Ruhemembranpotential der Haarzellen. OHC besitzen außerdem GABA_A-Rezeptoren, die über einen Chlorideinstrom eine Hyperpolarisation der Zellen bewirkt. Beides führt zu einer erschwerten Depolarisation durch einströmendes Kalium und somit zu einer Hemmung der durch Schallwellen ausgelösten Kontraktion der OHC (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 734).

Dadurch nimmt die verstärkende Wirkung der OHC auf die Wanderwelle in der Kochlea ab und die Schalldrücke, die zur Reizung des Hörnervs benötigt werden, steigen an (Liberman und Guinan 1998).

1.3.2.1 MOC-Reflex

Das MOC, das zu den OHC projiziert, ist der efferente Arm eines Reflexbogens, dem sogenannten MOC-Reflex (Brown et al. 2003).

Die Funktion dieses Reflexes ist noch nicht gänzlich geklärt, es gibt aber verschiedene Hypothesen.

In einer dieser Überlegungen wird dem MOC-Reflex eine protektive Rolle bei der Schädigung des Innenohres durch Lärmeinwirkung zugeschrieben. Im Tierversuch an Chinchillas wurde nämlich - nach Durchtrennung des OCB - eine erhöhte Anfälligkeit des Innenohres auf lärmbedingten Hörverlust festgestellt. In weiteren Tierversuchen konnte auch gezeigt werden, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Stärke des MOC-Reflexes und dem Ausmaß der Schwerhörigkeit nach einer Lärmeinwirkung besteht. Es ist noch unklar, welche Strukturen des OCB für diesen Effekt verantwortlich sind. Alleine durch eine hemmende Wirkung des MOC-Reflexes auf die Kontraktion der OHC ist diese protektive Wirkung nicht zu erklären, da diese nur bei niedrigen Schalldrücken zum Tragen kommt (Maison und Liberman 2000; Zheng et al. 1997).

Eine weitere mögliche Rolle wird dem MOC-Reflex beim sogenannten „Anti-Masking-Effekt“ zugesprochen. Dabei ist die Übertragung von auditorischen Informationen an das Gehirn bei konstanten Geräuschen vermindert und die Sensitivität der Kochlea auf neue, kurz anhaltende akustische Reize erhöht (Liberman und Guinan 1998).

Einige Untersuchungen am Menschen haben auch gezeigt, dass der MOC-Reflex das Hören bei Hintergrundgeräuschen verbessert (Kumar und Vanaja 2004; Micheyl et al. 1997).

Außerdem könnte der MOC-Reflex für die Entwicklung einer normalen Kochleafunktion wichtig sein. Nach der Durchtrennung des OCB in neonatalen Katzen konnten mehrere Pathophysiologien der Kochlea, wie z.B. eine erhöhte Reizschwelle des Hörnervs, festgestellt werden. Die Anzahl der OHC blieb dabei - trotz der Durchtrennung des OCB - gleich (Walsh et al. 1998).

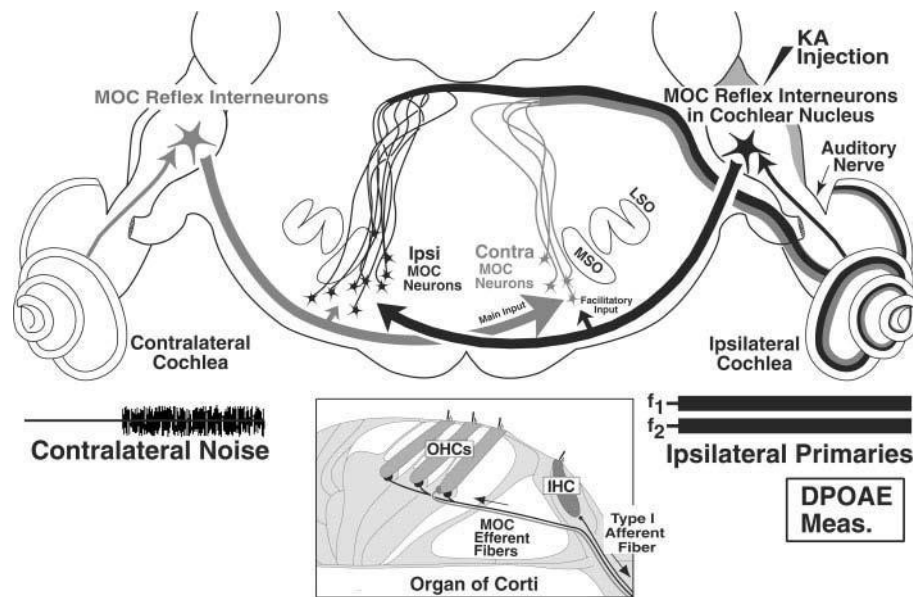


Abb. 1.1: Darstellung der Strukturen des MOC-Reflexes, Verlauf des MOC mit Ursprung aus dem Hirnstamm und Ansatz an den IHC und OHC (Venecia et al. 2005)

1.3.2.1 Entwicklung des MOC-Reflexes

Es wurden viele Studien zur Reifung des MOC-Reflexes durchgeführt. Durch methodische Unterschiede - z.B. in der Auswahl der OAE oder der akustischen Stimulation - kamen diese Studien mitunter zu unterschiedlichen Ergebnissen (Abdala et al. 2013).

In einer Studie konnte bei allen termingeborenen Säuglingen eine CAS der transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE) festgestellt werden. Dies führte zu der Annahme, dass die Entwicklung des MOC-Reflexes schon bei der Geburt abgeschlossen ist (Ryan und Piron 1994).

Es ist bekannt, dass die Stärke des MOC-Reflexes bei Neugeborenen annähernd der von Erwachsenen entspricht. Auffällig ist, dass 43% der Neugeborenen außerdem auch eine Erhöhung (Enhancement) der Pegel der otoakustischen Distorsionsprodukte (DPOAE) zeigen. Bei Erwachsenen hingegen ist dies nur bei 15% der Fall (Abdala et al. 1999).

In einer anderen Studie war bei 88,5% aller Neugeborenen auch eine Suppression der TEOAE nachweisbar (Durante und Carvalho 2002).

Bei Frühgeborenen wurden von Morlet und Mitarbeiter (1993) keine Auswirkungen von CAS auf OAE festgestellt. Da die Messungen bereits ab der 33. Gestationswoche durchgeführt wurden, wurde eine Unreife des MOC als Ursache in Betracht gezogen.

Später stellte Morlet selbst in weiteren Studien fest, dass schon Frühgeborene vor der 36. Gestationswoche eine OAE-Suppression zeigten, wenn diese auch kleiner als bei Erwachsenen war (Morlet et al. 1999; Morlet et al. 2004).

Weitere Studien zeigten einen zu Erwachsenen ähnlichen CAS-Effekt ab der 37. Gestationswoche. Erste Auslösungen des MOC-Reflexes waren ab der 32. Gestationswoche möglich. Zwischen 2kHz und 4kHz waren die Auswirkungen des MOC-Reflexes am stärksten (Chabert et al. 2006).

Es wurde außerdem festgestellt, dass die Stärke des MOC-Reflexes positiv mit dem Entwicklungsalter des Kindes korreliert und bereits im dritten Trimenon annähernd gleich stark wie bei einem Erwachsenen ist (Abdala et al. 2013).

Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Anzahl der OHC ab und damit auch die kochleäre Verstärkung. Die Folge ist eine Abnahme der OAE und letztendlich auch eine verminderte CAS (Kim et al. 2002).

1.4 Audiologische Grundlagen

1.4.1 Otoakustische Emissionen (OAE)

1.4.1.1 Allgemein

Die otoakustischen Emissionen (OAE) sind Schallwellen, die vom Innenohr ausgesendet werden und im äußeren Gehörgang mittels Mikrofonen gemessen werden können (Kemp 1978).

Die äußeren Haarzellen (OHC) sind zu aktiven Längenänderungen - sowohl zu einer Kontraktion als auch zu einer Elongation - befähigt. Diese Bewegungen lösen an einem bestimmten Ort der Kochlea Wanderwellen auf der Basilarmembran aus, die sich anterograd und retrograd in der Kochlea ausbreiten. So werden über die retrograde Ausbreitung die Gehörknöchelchen und somit auch das Trommelfell in Schwingung versetzt. Es kommt dadurch zu einer Schallaussendung in den äußeren Gehörgang. Die ersten Messungen dieser Schallaussendungen gelangen beim Menschen und bemerkenswerterweise nicht im Tierversuch (Brownell et al. 1985; Kemp 1978; Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 113ff.).

OAE sind somit ein objektiver Hörtest, der in der audiologischen Diagnostik und da sie bereits ab der Geburt vorhanden sind, im Neugeborenenhörtest zur Anwendung kommt. Prinzipiell unterscheidet man spontane und evozierte OAE (Abdala und Dhar 2010; Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 113f.).

1.4.1.2 Spontane otoakustische Emissionen (SOAE)

Spontane otoakustische Emissionen (SOAE) entstehen ohne äußeren akustischen Reiz bei bis zu 78% aller normalhörenden Personen. SOAE sind bei Frauen häufiger zu finden und nehmen mit dem Alter ab (Schmuziger et al. 1998).

SOAE findet man bei Neugeborenen im Vergleich zu Erwachsenen mit vergleichbarer Prävalenz, aber meist erst bei höheren Frequenzen. Man findet sie ausschließlich bei normalhörenden Personen, sie besitzen kleine Amplituden und haben bislang in der klinischen Diagnostik keine Bedeutung (Burns et al. 1992; Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 114f.; Strickland et al. 1985).

1.4.1.3 Otoakustische Distorsionsprodukte (DPOAE)

Otoakustische Distorsionsprodukte (DPOAE) treten auf, wenn man das Ohr mit zwei Sinustönen stimuliert. Dabei entstehen Verzerrungen (Distorsionen), die im äußeren Gehörgang mit einem hochempfindlichen Mikrofon gemessen werden können. Sie entstehen als Folge des nichtlinearen Verstärkungsmechanismus der Cochlea (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 115ff.).

Das bedeutet, dass die durch diese zwei Sinustöne - mit den Frequenzen f_1 und f_2 - ausgelösten Wanderwellen zu Verzerrungen führen, die eine zusätzliche Signalquelle hervorrufen. Diese sogenannte Distorsionsproduktemission hat die Frequenz $2f_1-f_2$ und hat beim Menschen die höchste Schalldruckamplitude. Neben dieser treten aber auch noch OAE mit anderen Frequenzen auf, die aber i.d.R. sehr viel kleiner und deshalb schwieriger zu erfassen sind (Gorga et al. 2000; Hoth et al. 2014, S. 80f.).

Die DPOAE haben in der Cochlea zwei verschiedene Quellen. Die primäre Quelle liegt im Überlappungsbereich der beiden Wanderwellen der Primärtöne in der Nähe der Frequenz f_2 . Die im Überlappungsbereich liegenden OHC beginnen zu schwingen und lösen ihrerseits eine zusätzliche Schwingung der Frequenz $2f_1-f_2$ aus. Von dort setzt sich diese Schwingung als Wanderwelle auf der Basilarmembran retrograd bis ins Außenohr fort und kann dort als DPOAE gemessen werden (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 115ff.; Kummer et al. 1995).

Erreicht diese Wanderwelle aus dem Überlappungsbereich den Kochleaort mit der charakteristischen Frequenz für $2f_1-f_2$, beginnen auch dort die OHC zu schwingen und bilden die sekundäre Quelle der DPOAE (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 117).

Der Nachweis der DPOAE hängt im Wesentlichen von der Einstellung der Primärtonfrequenzen (f_1 und f_2) und Primärtonpegel (L_1 und L_2) ab. Sie bestimmen, wie groß der Überlappungsbereich der Wanderwellen und somit die Anzahl der erregten OHC ist. Die besten Ergebnisse lassen sich erzielen, wenn man die Primärtonfrequenzen mit ca. 20% Unterschied ($f_2=1,2f_1$) wählt. Eine weitere Optimierung der DPOAE-Auslösung ergibt sich, wenn man die Pegel der Primärtöne gemäß $L_1=0,4L_2+39$ einstellt. Da bei den so berechneten Pegeln die Differenz stetig zunimmt, bezeichnet man diese Funktion auch als „Pegelschere“. Bei Einstellung der Primärtonpegel nach der „Pegelschere“ erreicht man eine optimale Überlappung der durch die Primärtöne ausgelösten Wanderwellen (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 120ff.; Kummer et al. 1998).

Durch die Änderung der Frequenzen f_1 und f_2 kann die Funktion der OHC in umgrenzten Bereichen der Kochlea getestet werden. Wenn DPOAE gemessen werden können, dann ist die Funktion und Vitalität der OHC im Überlappungsbereich der Wanderwellen von f_1 und f_2 praktisch bewiesen. Der Nachweis von DPOAE ist bis zu einem Hörverlust von ca. 50dB möglich. Damit ist der Einsatz der DPOAE beim Neugeborenenhörscreening beschränkt. Die TEOAE sind die geeignetere Screeningmethode, da diese schon bei sehr geringem Hörverlust nicht mehr nachweisbar sind (Hoth et al. 2014, S. 81; Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 113ff.).

1.4.1.4 Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)

Zur Messung der transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE) wird dem Ohr eine Sequenz von kurzen, breitbandigen Reizsignalen dargeboten und deren kochleären Antworten anschließend gemittelt. Die ausgelösten Wanderwellen laufen in der Kochlea von basal nach apikal und bringen die OHC nacheinander zum Schwingen. TEOAE sind die Summenantwort der OHC entlang der Kochlea. Ihr Vorteil ist, dass schnell und mit nur einem Reiz eine Funktionsübersicht der OHC in der gesamten Kochlea erhältlich ist. Je nach Ort der OHC in der Kochlea haben diese Schwingungen unterschiedliche Frequenzen. Die Emissionen aus den basalen Abschnitten der Kochlea haben hohe Frequenzen und treten früher auf, die aus apikalen Abschnitten der Kochlea stammenden Emissionen haben tiefe Frequenzen und treten später auf. TEOAE eignen sich, um eine qualitative Übersicht über die Funktion der Kochlea zu erhalten. Zwischen 1-5kHz liegt die Reproduzierbarkeit der TEOAE bei 98%, sodass bei deren Vorkommen auf eine normale Mittel- und Innenohrfunktion in diesem Frequenzbereich geschlossen werden kann (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 113ff.; Kemp 1978; Kemp et al. 1990).

Die TEOAE müssen aus dem Störgeräusch (z.B. Reizsignale oder Atemgeräusche) erst extrahiert werden. Dies wird bewerkstelligt, indem das Signal gemittelt wird. Zusätzlich müssen aber auch die Artefakte, die die OAE überlagern, rechnerisch (durch Mittelung der Signalabschnitte) entfernt werden. Dabei macht man sich zunutze, dass die Amplitude der Reizartefakte direkt proportional zu der Amplitude des Reizes ist, wohingegen die Amplitude der OAE gleich bleibt. Diese Art der Messung wird nichtlineare Messung genannt und ist bei den meisten OAE-Screening-Geräten Standard (Hoth et al. 2014, S. 69ff.).

TEOAE können - wie bereits gesagt - meist nur bis zu einer Hörminderung von rund 25-30dB nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu den DPOAE eignen sie sich daher auch zur Messung von gering- und mittelgradigen Hörverlusten. Dies begründet den Vorzug der TEOAE gegenüber den DPOAE im Neugeborenhörscreening (Choi et al. 1999; Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie, aktueller Stand: 2013; Hussain et al. 1998).

TEOAE zeigen sich bei Wiederholungsmessungen am gleichen Individuum auch an verschiedenen Tagen relativ stabil und schwanken nur um 1dB (Harris et al. 1991).

1.4.2 Neugeborenenhörscreening

Seit dem 1. Januar 2009 haben in Deutschland alle gesetzlich versicherten Neugeborenen Anspruch auf ein Hörscreening in den ersten Lebenstagen. Die Untersuchung sollte um den 3. bis 5. Lebenstag, spätestens aber bis zur U2-Früherkennungsuntersuchung durchgeführt werden. Das Ziel der Untersuchung ist die Diagnose einer Hörminderung über 35dB SPL bis zum 3. Lebensmonat und der Einleitung einer Therapie bis zum 6. Lebensmonat. Die Untersuchung wird hauptsächlich mit TEOAE oder bei Kindern mit erhöhtem Risiko für Hörstörungen (z.B. bekannte familiäre Hörstörungen) direkt mittels einer Hirnstammaudiometrie durchgeführt. Beide Untersuchungen sind schmerzfrei, nicht invasiv und können recht einfach am vorzugsweise schlafenden Neugeborenen durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie, aktueller Stand: 2013).

Besonders geeignet zum Neugeborenenhörscreening erweisen sich die TEOAE, da sie bereits bei gering- und mittelgradigen Schwerhörigkeiten auffällig sind (Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie, aktueller Stand: 2013).

Das Messergebnis wird meist nur binär ausgegeben. Zeigen die Neugeborenen normale TEOAE („pass“), dann kann von einer normalen Mittel- und Innenohrfunktion ausgegangen werden und es sind keine weiteren Untersuchungen erforderlich. Sind die TEOAE auffällig („refer“), muss die Messung wiederholt und bei weiteren Auffälligkeiten eine weiterführende Diagnostik angeschlossen werden (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 126).

Auffällige TEOAE zeigten in einer Studie nur 1,8% von 627 getesteten Neugeborenen. Bei weiterführenden Untersuchungen konnte bei ca. der Hälfte der auffälligen Neugeborenen eine Hörstörung diagnostiziert werden (Huynh et al. 1996).

Es ergeben sich aber auch Probleme bei der Messung der TEOAE im Zuge des Neugeborenenhörscreenings. TEOAE sind bereits bei geringen Schalleitungsstörungen, wie z.B. durch Fruchtwasserrückstände im Gehörgang, nicht mehr messbar und erfordern Kontrolluntersuchungen oder weiterführende, kostenintensivere Diagnostik (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 126).

Außerdem benötigt man zur Messung der OAE eine intakte Mittelohrfunktion. Beispielsweise kommt es bei einem serösen oder mukösen Paukenerguss zu einer Reduktion der TEOAE, die dann unter Umständen nicht mehr nachweisbar sind (Koivunen et al. 2000).

Auch DPOAE sind bei größeren Störungen der Mittelohrfunktion nicht mehr messbar (Owens et al. 1993).

Da die OAE dem Innenohr entstammen, können keine retrokochleären Hörstörungen - wie z.B. eine auditorische Neuropathie oder eine mediokochleäre Schwerhörigkeit - erfasst werden. In diesen Fällen zeigen die OAE normale Werte. Erst eine Hirnstammaudiometrie würde diese Pathologien erkennen lassen (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 126).

1.4.3 Das Akustikusneurinom (AKN)

Das Akustikusneurinom (Synonym: Vestibularisschwannom) ist ein gutartiger Tumor, der von den Schwann-Zellen des vestibulären Teils - seltener des kochleären Teils - des N. vestibulocochlearis ausgeht. Die Inzidenz des AKN variiert stark und dürfte bei ca. 13 pro 1 Million Einwohner pro Jahr liegen. Sie ist in den letzten Jahren - wahrscheinlich durch verbesserte Diagnostik - stetig angestiegen. Die meisten Fälle (~40%) treten im Alter zwischen 41 und 50 Jahren auf (Howitz et al. 2000; Pinna et al. 2012; Rosanowski 2008, S. 279; Tos et al. 2004).

Das Hauptsymptom des AKN ist der einseitige Hörverlust, der bei ca. 80% der Patienten auftritt. Weitere häufige Symptome sind Tinnitus (~8%), Schwindel (~5%) und Lähmung des Gesichtsnervs (~1%) (Pinna et al. 2012).

Das AKN ist eigentlich eine retrokochleäre Erkrankung. Interessanterweise konnten Untersuchungen mit OAE zeigen, dass die Hörstörung auch kochleär oder auch kombiniert sein kann. In einer Studie mit 24 AKN-Patienten wurde nur bei 7 Patienten eine retrokochleäre, bei 13 Patienten hingegen eine kochleäre und bei 4 weiteren Patienten

eine kombinierte Schallempfindungsschwerhörigkeit diagnostiziert. Eine mögliche Ursache dieser kochleären Komponente der Schallempfindungsschwerhörigkeit ist die Schädigung der Zellen durch eine Minderperfusion der Kochlea, die durch eine Kompression der kochleären Blutgefäße durch das AKN verursacht wird (Ferri et al. 2009; Oeken 1996).

Auch andere Studien kamen zu einem ähnlichen Ergebnis und zeigten eher kochleäre (57%) als retrokochleäre (41%) Muster von Schallempfindungsschwerhörigkeiten (Telischi 2000).

Nach einer Studie von Pinna und Mitarbeiter (2012) war der Hörverlust auf dem vom AKN betroffenen Ohr vor Beginn einer chirurgischen Therapie bei 26,7% der Patienten größer 90dB HL, bei 31,6% größer 70dB HL und bei 33,8% lag er zwischen 51 und 70dB HL. Bei weiteren 6,4% lag der Hörverlust zwischen 26 und 50dB HL. Lediglich 1,5% der Patienten hatten eine normale Hörschwelle mit einem Hörverlust kleiner 25dB HL.

In anderen Studien besaßen nur 12,5% der AKN-Patienten eine normale Hörschwelle, wobei für diese Patienten ein jüngeres Alter charakteristisch war (Saleh et al. 1996).

In der audiologischen Diagnostik findet man neben einer auffälligen Hörschwelle meistens eine Verlängerung der Latenzzeiten der Hirnstammpotentiale (BERA), die bei bis zu 94% der Patienten pathologisch ausfallen kann. Die Diagnose kann relativ eindeutig mit einer Magnetresonanztomographie (MRT) gestellt werden (Rosanowski 2008, S. 279f.; Saleh et al. 1996).

Da das AKN ein langsam wachsender Tumor ist, kann bei kleinen AKN abgewartet und verlaufskontrolliert werden. Bei großen Tumoren über 1,5cm stehen chirurgische oder radiotherapeutische Therapien zur Verfügung (Rosanowski 2008, S. 279f.).

Auf Grund des häufigen Vorliegens einer kochleären Funktionsstörung bei AKN-Patienten sind die Möglichkeiten der OAE zur Diagnose eines AKN deutlich eingeschränkt (Ferri et al. 2009; Oeken 1996).

1.5 Fragestellung

Otoakustische Emissionen (OAE) sind - wie bereits gesagt - ein geeignetes Messinstrument, um die Mittel- und Innenohrfunktion bis zur Ebene der äußeren Haarzellen (OHC) zu überprüfen. Retrokochleäre Hörstörungen können damit nicht erfasst werden. Sie bedürfen einer Messung durch akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (BERA) (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 113ff.).

Das mediale olivocochleäre Bündel (MOC) innerviert die OHC direkt (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 733f.; Liberman und Brown 1986; Warr und Guinan 1979).

Das MOC ist Teil eines Reflexbogens, dem sog. MOC-Reflex, der bei ipsi- und contralateraler akustischer Stimulation (CAS) ausgelöst wird und Einfluss auf die Funktion der OHC nimmt. Durch diese Einflussnahme kommt es zu Pegeländerungen der OAE; Suppressionen oder Enhancements (Collet et al. 1990; Liberman et al. 1996; Mountain 1980; Siegel und Kim 1982).

Die CAS der OAE stellt ein geeignetes Mittel dar, um schnell und nicht invasiv die Funktion des MOC-Reflexes zu überprüfen (Abdala et al. 1999; Müller et al. 2005). Dadurch ergibt sich die Möglichkeit, Teile der Hörbahn bis auf die Ebene der Olivenkerne im Hirnstamm mit Hilfe eines einfachen, objektiven Hörtestes zu überprüfen (Chabert et al. 2006).

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Untersuchung verschiedener Fragestellungen in Bezug auf die CAS bei DPOAE als auch bei TEOAE. Dazu wurde die Studie in 4 Teilbereiche aufgegliedert:

Teil 1: Im ersten Teil der Studie wurde bei 10 jungen Probanden untersucht, wie sich eine Frequenzmodulierung der Primärtöne (FM) auf die CAS der DPOAE auswirkt. Erwartet wird, dass eine FM zu einem sicheren Nachweis des Effekts führt. Außerdem wurde den Fragen nachgegangen, ob sich der CAS-Effekt reproduzieren lässt und ob es individuelle Unterschiede gibt.

Teil 2: In einem Kollektiv bestehend aus 32 normalhörenden jungen Probanden wurde der Frage nachgegangen, ob die CAS bei DPOAE und TEOAE Unterschiede aufweist. Im Besonderen sollte untersucht werden, ob Probanden mit großen Suppressionseffekten bei den DPOAE auch große Suppressionseffekte bei den TEOAE aufweisen.

Teil 3: Da der MOC-Reflex schon ab Geburt vorhanden ist, sollte untersucht werden, ob sich die CAS der TEOAE bei Neugeborenen für klinische Zwecke eignet und ob sich signifikante Veränderungen der TEOAE-Pegel bei CAS ergeben. Außerdem sollte eruiert werden, ob CAS regelmäßig bei Neugeborenen nachweisbar ist.

Teil 4: Ziel der Messungen bei AKN-Patienten war die Beantwortung der Frage, ob bei Störungen des MOC-Reflexes eine nachweisbare Änderung der OAE bei CAS im Vergleich zum Normalkollektiv vorliegt. Dies würde eine verbesserte Diagnostik des AKN bedeuten.

2 Material und Methoden

2.1 Messgeräte

2.1.1 Messaufbau

Die oben beschriebenen Messungen wurden mit dem Messgerät „Sentiero“ der Firma PATH medical GmbH (siehe Abb. 2.1) durchgeführt. Mit diesem Handgerät war die Messung sowohl der PTA, der OAE als auch der OAE bei CAS möglich.



Abb. 2.1: Messgerät Sentiero (PATH medical GmbH).



Abb. 2.2: Abbildung der in der vorliegenden Studie verwendeten Ohrsonden (PATH medical GmbH).



Abb. 2.3: Abbildung der in der vorliegenden Studie verwendeten Ohrstöpsel in den verschiedenen Größen für Erwachsene (obere Reihe) und für Neugeborene (untere Reihe) (PATH medical GmbH).

2.2 Audiologische Untersuchungstechniken

2.2.1 Messung der Hörschwelle (Pure tone audiometry (PTA))

Die Hörschwellenmessung ist eine subjektive Methode, bei der ein Ton mit einem bestimmten Schallpegel von der gemessenen Person gerade noch gehört werden kann. Dabei werden verschiedene Töne mit unterschiedlichen Frequenzen einzeln getestet. Bei jedem Ton wird die Lautstärke variiert, bis die Person angibt den Ton nicht mehr vernehmen zu können (Laszig und Lehnhardt 2009, S. 9).

Die Bestimmung der Hörschwelle wurde vor der Messung der OAE bei allen Probanden und Patienten mit dem Messgerät „Sentiero“ durchgeführt; und zwar bei den Frequenzen 250Hz, 500Hz, 1kHz, 2kHz, 3kHz, 4kHz, 6kHz und 8kHz. Die Messung beginnt bei 1kHz und geht dann zu höheren Frequenzen über, um dann erneut von 1kHz ausgehend niedrigere Frequenzen zu testen. Über Kopfhörer werden - für das linke und das rechte Ohr getrennt - Sinustöne dargeboten. Der Proband/Patient wird angewiesen, beim Vernehmen des Tones einen Knopf gedrückt zu halten. Das Gerät beginnt - von einer normalen Hörschwelle ausgehend - den Schalldruckpegel zu senken, bis die Person den Ton nicht mehr vernimmt (Knopf wird losgelassen). Daraufhin wird vom Gerät der Schalldruckpegel wieder erhöht, bis der Ton erneut vernommen wird (Knopf wird erneut gedrückt). Diese Prozedur wird mehrmals wiederholt und anschließend werden die ermittelten Schwellenwerte der Schalpegel gemittelt. Der gemittelte Pegel ist die Hörschwelle des Probanden/Patienten.

Die Messung der Hörschwelle bei den Probanden diente zur Feststellung einer Normalhörigkeit, da zur Messung der OAE nur normalhörende Probanden berücksichtigt werden sollten. Bei Patienten sollte das Ausmaß des Hörverlustes festgestellt werden, da DPOAE nur bis zu einem Hörverlust von 50dB SPL sicher nachweisbar sind (Laszig und Lehnhardt 2009, S. 114).

Die Messungen wurden entweder in ruhigen, geschlossenen Räumen zu Hause oder in schalldichten Räumen der Audiologie des Klinikums rechts der Isar an wachen, sitzenden oder liegenden Patienten oder Probanden durchgeführt.

2.2.2 Messung der DPOAE

Die DPOAE werden im äußeren Gehörgang mittels einer Ohrsonde gemessen. In dieser Sonde befinden sich Lautsprecher und Mikrofone zur Auslösung und Messung der OAE. Es muss darauf geachtet werden, dass die Ohrsonden den Gehörgang druckdicht nach außen hin abschließen. Die Kalibrierung des Gerätes erfolgt vor und auch während der gesamten DPOAE-Messung. Dabei wird die Druckdichthaftigkeit automatisch vom Gerät überprüft. Bei einem Verrutschen der Ohrsonde wird die Kalibrierung erneut durchgeführt (How-To-Manual Path Medical Solutions 2015).

Bei den Untersuchungen wurden die DPOAE ausschließlich am linken Ohr gemessen. Die CAS erfolgte mittels Breitbandrauschens am gegenüberliegenden, rechten Ohr.

Das Frequenzverhältnis der Primärtöne wurde mit $f_2/f_1=1,2$ festgelegt. Bei der Einstellung der Pegel von L_1 kam die Pegelschere zur Anwendung. Da die meisten „peaks“ und „dips“ (siehe Kapitel 2.2.2.2) um 3kHz auftreten, wurden die DPOAE-Feinstrukturen für die verschiedenen Teile der Studie bei unterschiedlichen Frequenzen zwischen 2 und 5kHz gemessen. Zur Erfassung der Feinstruktur wurde eine Frequenzauflösung von 50Hz (für f_2) gewählt. Je nach Messung lag der Schalldruckpegel L_2 bei 30, 35 oder 40 dB SPL. Der Pegel L_1 wurde mittels Pegelschere automatisch vom Messgerät berechnet und eingestellt (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 122; Kummer et al. 1998; Müller et al. 2005).

Es wurde für jede Frequenz erst der Schalldruckpegel der DPOAE ohne CAS (L_{dp}) und dann der Schalldruckpegel mit CAS (L_{dp+CAS}) gemessen. Die Messzeit für jede einzelne Messung betrug 8 Sekunden, die gesamte Messzeit für ein 1kHz-Intervall rund 30 Minuten.

2.2.2.1 Frequenzmodulierte DPOAE (FM-DPOAE)

Bei dieser Messmethode werden die beiden Primärtöne in ihrer Frequenz leicht verändert. Dabei schwanken die Frequenzen mit ± 100 Hz um den eigentlichen Primärton. Dies hat zur Folge, dass mehr OHC angeregt werden, als es bei der Messung mit zwei festen Primärfrequenzen der Fall ist. Dadurch steigt der Pegel der gemessenen DPOAE. Durch die fluktuierende Anregung der Haarzellen bei den FM-DPOAE kommt es zu Phasenverschiebungen der Wanderwellen auf der Basilarmembran. Durch diese Phasenverschiebungen löschen sich die Wanderwellen z.T. gegenseitig aus und die

zweite DPOAE-Quelle wird reduziert (How-To-Manual Path Medical Solutions 2015; Ludwig A. 2012, 2013a, 2013b).

2.2.2.2 DP-Gramm und DPOAE-Feinstruktur

Werden die DPOAE-Pegel (L_{dp}) bei unterschiedlichen Primärtonfrequenzen gemessen und als Funktion der Primärtonfrequenz f_2 aufgetragen, dann erhält man ein sogenanntes DP-Gramm (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 122).

Wenn man die Schallpegel mit einer hohen Auflösung der Frequenzen aufzeichnet, erkennt man im DP-Gramm Gipfel („peaks“) und Täler („dips“), die sogenannte DPOAE-Feinstruktur. Die meisten „peaks“ und „dips“ treten um 3kHz auf. Ein Beispiel für eine DPOAE-Feinstruktur gibt die Abb. 2.4 (Müller et al. 2005; Zhang et al. 2007).

Die Ursache für die Unterschiede bei den DPOAE-Pegeln in der DPOAE-Feinstruktur wird auf die Interaktion der zwei DPOAE-Quellen zurückgeführt, die sich auf Grund ihrer unterschiedlichen Phase konstruktiv oder destruktiv auf die Amplitude der DPOAE auswirkt und so „dips“ und „peaks“ entstehen lassen. Da die zweite DPOAE-Quelle bei den FM-DPOAE abnimmt (siehe oben), stehen die FM-DPOAE im Verdacht die DPOAE-Feinstruktur zu reduzieren (How-To-Manual Path Medical Solutions 2015; Plinkert et al. 1997; Sun 2008).

Das DP-Gramm korreliert häufig - aber nicht immer - mit der Hörschwelle (Heitmann et al. 1996; Mauermann et al. 1999).

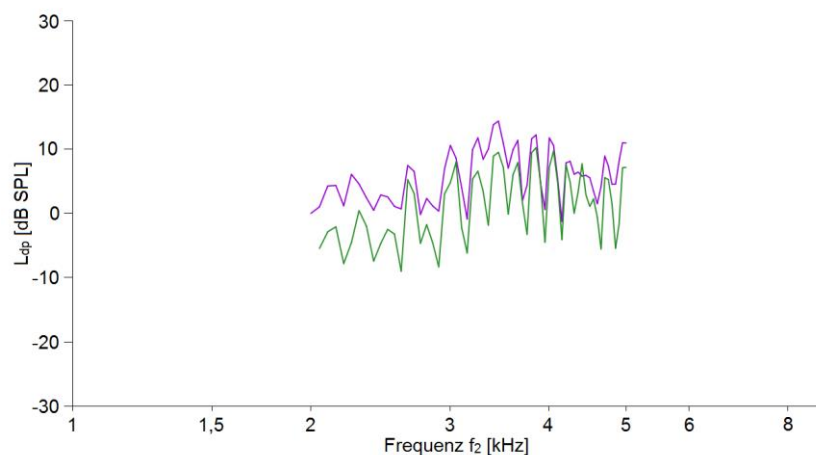


Abb. 2.4: Beispiel einer DPOAE-Feinstruktur gemessen an Proband 5, siehe Kapitel 2.3.1.2; magenta: Messung mit 40dB, grün: Messung mit 30dB.

2.2.3 Messung der TEOAE

Auch die TEOAE werden im äußeren Gehörgang mittels einer Ohrsonde gemessen (siehe oben).

Nach einer automatischen Kalibrierung durch das Gerät, bei der der druckdichte Abschluss der Sonde ebenfalls automatisch überprüft wurde, wurden die TEOAE erst am linken Ohr und daraufhin am rechten Ohr gemessen. Die Messungen wurden jeweils erst mit und danach ohne CAS durchgeführt.

Je nach Energiegehalt des Signals gab es bei den Messungen ein statistisches Abbruchkriterium. Als Abbruchkriterium wurde eine Mindestanzahl von ≥ 8 sogenannter „TEOAE-Punkte“ gewählt. Ein Punkt in der TEOAE-Kurve besteht dort, wo die signifikante Amplitude der OAE $> 3x$ die Standardabweichung überschreitet. Bei solch einem Punkt besteht somit eine hohe statistische Wahrscheinlichkeit, dass bei dieser Latenz TEOAE aufgetreten sind (Technical specifications, manufacturer's data PATH medical GmbH 2016).

Bei Erfüllung dieses Kriteriums wurde die Messung automatisch angehalten. Wenn keine 8 signifikanten Punkte erreicht werden konnten, wurden die Messungen bis zur vorgegebenen Maximalzahl der Mittelungen (~ 1000) weitergeführt.

Bei der Messung muss - wie auch bei der Messung der DPOAE - darauf geachtet werden, dass die Ausgänge der Ohrsonden nicht durch die Gehörgangswand oder Cerumen verlegt werden (Hoth et al. 2014, S. 348f.).

2.2.4 Messung des MOC-Reflexes mit Hilfe der CAS der OAE

Wie oben schon gesagt, sind OAE ein Nebenprodukt der kochleären Verstärkung und geben Auskunft über die Funktion der OHC. Durch die Aktivierung des MOC mittels CAS wird diese Funktion beeinflusst und als Folge davon der OAE-Pegel verändert. Die CAS der OAE ist daher eine nichtinvasive und objektive Methode, um die Funktion des MOC-Reflexes zu testen (Abdala et al. 1999; Müller et al. 2005).

Die CAS wird meist durch Applikation eines breitbandigen Rauschens bewerkstelligt, das dem gegenüberliegenden Ohr dargeboten wird. Breitbandiges Rauschen ruft beim Menschen eine größere Suppression der OAE-Pegel hervor, als dies bei der CAS mit reinen Tönen der Fall ist. Dabei muss darauf geachtet werden, dass der Pegel der CAS nicht zu hoch gewählt wird, da bei mehr als 75dB SPL auch der Stapediusreflex ausgelöst wird. Dieser wird bei 25% der Erwachsenen bei der Messung der OAE (ohne CAS) ausgelöst (Abdala et al. 2013; Komazec et al. 2003; Sun 2008).

Die Stärke des MOC-Reflexes hängt direkt mit dem Ausmaß der CAS der OAE zusammen. Der MOC-Reflex ist außerdem bei niedrigen Frequenzen (unter 1,5kHz) am stärksten und bei hohen Frequenzen (über 1,5kHz) am schwächsten ausgeprägt (Abdala et al. 2013; Marshall et al. 2014).

Durch CAS ändert sich nicht nur der Pegel der DPOAE, sondern auch der der TEOAE und der SOAE, sodass auch diese zur Messung des MOC-Reflexes herangezogen werden können (Collet et al. 1990; Mott et al. 1989).

Prinzipiell gibt es zwei verschiedene Methoden:

- 1) Die Funktion der Fasern des gekreuzten Reflexbogens können mittels ipsilateraler akustischer Stimulation durch die Primärtöne selbst getestet werden. Dabei wird der Unterschied des DPOAE-Pegels zu Beginn der Messung und im konstanten Dauerzustand verglichen. Diese Methode wird als DPOAE-Adaptation bezeichnet (Liberman et al. 1996).
- 2) Die Funktion der Fasern des ungekreuzten Reflexbogens können durch CAS getestet werden. Dabei werden die DPOAE-Pegel ohne und mit CAS verglichen. Die CAS kann mit einer Verminderung (Suppression) oder einer Erhöhung (Enhancement) der DPOAE-Pegel einhergehen. Sie kann in einigen Fällen aber auch keinen Effekt auf die DPOAE ausüben. Da bei CAS häufiger eine

Suppression beobachtet wird, nennt man diese Methode auch kontralaterale DPOAE-Suppression (Collet et al. 1990; Mountain 1980; Müller et al. 2005; Siegel und Kim 1982).

Ob eine Suppression oder ein Enhancement der DPOAE stattfindet, ist abhängig von der DPOAE-Feinstruktur. Bei „peaks“ in der DPOAE-Feinstruktur (große DPOAE-Pegel) kommt es durch CAS extrem häufig zu einer Suppression der DPOAE. Im Gegensatz dazu kommt es bei „dips“ in der DPOAE-Feinstruktur (kleine DPOAE-Pegel) meist nur zu kleinen Veränderungen der DPOAE-Pegel. Zum Auftreten von Enhancements oder von gar keinen Veränderungen der DPOAE-Pegel kommt es vermehrt bei „dips“ (Sun 2008).

Die Messung der OAE bei CAS hat klinische Relevanz, da sie die Erfassung einer Störung in den Strukturen, die dem MOC-Reflex zugrunde liegen, ermöglicht. So konnte beispielsweise bei Kindern mit Hörstörungen und Sprachentwicklungsverzögerungen bei einigen Frequenzen ein signifikant niedrigerer CAS-Effekt bei TEOAE gemessen werden (Chabert et al. 2006; Yalçinkaya et al. 2010).

2.3 Audiologischer Messaufbau und Kollektivbeschreibung

2.3.1 Teil 1 – Vergleich DPOAE bei CAS mit und ohne Frequenzmodulation (FM)

Bei der Untersuchung der CAS bei den DPOAE - mit und ohne FM - nahmen je 3 weibliche und 5 männliche Probanden zwischen 23 und 29 Jahren (im Mittel 27,3 Jahre) teil.

Durch eine ausführliche Anamneseerhebung wurden Ausschlussgründe, wie akute Infekte des Nasen-Rachen-Raumes oder bekannte Hörstörungen, erhoben. Die Teilnehmer wurden im Anschluss zu Hause in ruhigen, geschlossenen Räumen und im Liegen gemessen. Die Gesamtmesszeit betrug je nach Auswahl der Frequenzintervalle zwischen 1 und 1,5 Stunden.

2.3.1.1 Tonschwellenaudiometrie (PTA)

Um eine Normalhörigkeit (<20dB HL) festzustellen, wurde erst eine PTA durchgeführt. Die Hörschwelle wurde nur am linken Ohr berücksichtigt, da die Messungen der DPOAE und der FM-DPOAE nur am linken Ohr stattfanden. Die Messeinstellungen sind in Kapitel 2.2.1 beschrieben.

2.3.1.2 Übersicht der DPOAE-Feinstruktur

Folgende Einstellungen wurden zur Erstellung einer Übersicht der DPOAE-Feinstruktur gewählt:

- f_2 wurde zwischen 2-5kHz in Schritten von $\Delta f_2=50\text{Hz}$ erhöht und zwar bei:
- $L_2=40\text{dB HL}$ und 30dB HL
- L_1 wurde automatisch nach der Pegelschere berechnet und eingestellt
- f_1 wurde nach dem Frequenzverhältnis von $f_2/f_1=1,2$ berechnet und eingestellt

Eine Übersicht der DPOAE-Feinstruktur wurde am Gerät grafisch dargestellt. Nach der Häufigkeit des Auftretens von „dips“ und „peaks“ wurde individuell eine Frequenzspanne von 1-3kHz ausgewählt, um die DPOAE und die FM-DPOAE - jeweils mit und ohne CAS - zu messen und miteinander zu vergleichen.

2.3.1.3 DPOAE-Feinstruktur; DPOAE und FM-DPOAE mit und ohne CAS

Bei den Probanden erfolgte - je nach zeitlicher Gegebenheit und optisch auffälliger DPOAE-Feinstruktur (häufige „dips“ und „peaks“) - die Auswahl einer Frequenzspanne von 1 bis 3kHz für die weiterführenden Messungen. Fünf Messungen erfolgten so zwischen 2 und 3kHz, fünf weitere zwischen 3 und 4kHz und eine zwischen 4 und 5kHz.

Folgende Einstellungen wurden zur erneuten Messung der Feinstrukturen von DPOAE und FM-DPOAE - jeweils mit und ohne CAS - gewählt:

- f_2 wahlweise zwischen 2-3kHz; 3-4kHz oder 4-5kHz, in Schritten von 50Hz (Δf_2) erhöht
- $L_2=35\text{dB HL}$
- L_1 wurde automatisch nach der Pegelschere berechnet und eingestellt
- f_1 wurde nach dem Frequenzverhältnis von $f_2/f_1=1,2$ berechnet und eingestellt
- Messzeit=8s pro Frequenz

Wie bereits erwähnt, erfolgten die Messungen der DPOAE und FM-DPOAE mit und ohne CAS am linken Ohr. Außerdem folgte zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit auf jede Messung eine Wiederholungsmessung. Durch die Messung der Reproduzierbarkeit direkt im Anschluss an die DPOAE-Erstmessung konnten zeitliche Variablen, wie z.B. verschiedene Sitze der Sonden, ausgeschlossen werden.

Die Messung erfolgte somit in folgender Reihenfolge:

- Messung des Schalldruckpegels der DPOAE (L_{dp})
- Messung des Schalldruckpegels der DPOAE mit CAS (L_{dp+CAS})
- Wiederholung der letzten beiden Messungen
- Messung des Schalldruckpegels der FM-DPOAE (L_{FMdp})
- Messung des Schalldruckpegels der FM-DPOAE mit CAS ($L_{FMdp+CAS}$)
- Wiederholung der letzten beiden Messungen
- Anhebung der Frequenz um 50Hz

2.3.2 Teil 2 – DPOAE und TEOAE bei CAS an Probanden

Es wurden an 32 normalhörenden Probanden Messungen der Hörschwelle (PTA), der TEOAE und der DPOAE - jeweils mit und ohne CAS - durchgeführt. Normalhörigkeit wurde in Teil 2 der Studie definiert als ein Hörverlust von weniger als 15dB HL. Die Hörschwelle wurde in der PTA festgestellt, die direkt vor den Messungen der OAE durchgeführt wurde. Da die OAE immer zwischen 2 und 3kHz gemessen wurden, wurden vor allem Probanden mit Hörverlusten von mehr als 15dB HL in diesem Frequenzbereich nicht in die Auswertung mit aufgenommen. Durch eine ausführliche Anamneseerhebung wurden andere Ausschlussgründe, wie z.B. akute Infekte des Nasen-Rachen-Raumes oder bekannte Hörstörungen, erhoben.

Die Messungen wurden bei den Probanden zu Hause in geschlossenen, ruhigen Zimmern durchgeführt. Die Gesamtmesszeit betrug rund 50 Minuten.

Von diesen 32 Personen waren 14 männlich und 18 weiblich. Das Alter betrug zwischen 22 und 31 Jahre. Im Schnitt waren die Probanden 27,4 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der männlichen Probanden betrug 28,4 Jahre und das der weiblichen Probandinnen 26,6 Jahre.

2.3.2.1 Messung PTA

Wie bereits oben erwähnt, wurde erst eine PTA durchgeführt, um eine Normalhörigkeit der Probanden (<15dB HL) festzustellen. Die Messeinstellungen sind in Kapitel 2.2.1 beschrieben.

2.3.2.2 DPOAE-Feinstruktur und DPOAE bei CAS

Da in den Feinstrukturen, die in Teil 1 der vorliegenden Studie gemessen wurden, die meisten „dips“ und „peaks“ zwischen 2 und 3kHz gefunden wurden, wurde - um den Messablauf zu verkürzen - das Intervall für alle 32 gemessenen Probanden zwischen 2 und 3kHz festgelegt.

Folgende Einstellungen wurden zur Messung der DPOAE-Feinstruktur und der gleichzeitigen Messung der DPOAE - mit und ohne CAS - gewählt:

- f_2 wurde zwischen 2 und 3kHz Schritten von 50Hz (Δf_2) erhöht und zwar bei:
- $L_2=35\text{dB HL}$
- L_1 wurde automatisch nach der Pegelschere berechnet und eingestellt
- f_1 wurde nach dem Frequenzverhältnis von $f_2/f_1=1,2$ berechnet und eingestellt
- Messzeit=8s pro Frequenz

Die Messung erfolgte somit in folgender Reihenfolge:

- Messung des Schalldruckpegels der DPOAE ohne CAS (L_{dp})
- Messung des Schalldruckpegels der DPOAE mit CAS (L_{dp+CAS})
- Anhebung der Frequenz um 50Hz

2.3.2.3 Messung der TEOAE mit und ohne CAS

Zur Messung der TEOAE siehe Kapitel 2.2.3.

Die Messung erfolgte somit in folgender Reihenfolge:

- Messung des Schalldruckpegels der TEOAE ohne CAS (L_{te})
- Messung des Schalldruckpegels der TEOAE mit CAS (L_{te+CAS})
- Wiederholung der Messungen und Mittelung der Messergebnisse

2.3.3 Teil 3 – TEOAE mit und ohne CAS bei Neugeborenen

Für diesen Teil der Studie wurden bei 50 Neugeborenen TEOAE - mit und ohne CAS - gemessen. Die Messungen wurden im Anschluss an das Neugeborenenhörscreening auf der Wöchnerinnenstation des Klinikums rechts der Isar und bei Kontrolluntersuchungen in der HNO-Klinik des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Dabei wurden nur Neugeborene zur Messung herangezogen, die beim Neugeborenenhörscreening unauffällige TEOAE („pass“) aufwiesen. Somit konnten Störungen der Schallleitung, wie z.B. Verlegungen des Gehörgangs mit Fruchtwasserresten, weitgehend ausgeschlossen werden. Die Messungen wurden in ruhiger Umgebung im Patientenzimmer bei ruhigen, meist schlafenden Säuglingen durchgeführt. Wenn die Säuglinge zu unruhig waren, war eine Fixierung der Ohrsonden an beiden Ohren gleichzeitig meist nicht möglich und die Messung wurde abgebrochen oder erst gar nicht durchgeführt. 22 Neugeborene waren weiblichen und 28 männlichen Geschlechts.

Die Neugeborenen wurden im Alter von 1-12 Tagen nach der Geburt (Mittelwert: $3,1 \pm 2,0$ Tage) gemessen. Männliche Neugeborene waren bei Durchführung der Messung im Schnitt $2,9 \pm 1,3$ Tage und weibliche Neugeborene $3,4 \pm 2,8$ Tage alt.

Das Gestationsalter der Neugeborenen betrug zwischen 255 und 290 Tage (Mittelwert: $278,7 \pm 8$ Tage). Das durchschnittliche Gestationsalter der männlichen Neugeborenen betrug 281 ± 8 Tage und das der weiblichen Neugeborenen 276 ± 8 Tage.

2.3.3.1 Messung der TEOAE und CAS der TEOAE

Die Handhabung der gleichzeitigen binauralen Messung bei Neugeborenen ist ausgesprochen schwierig. Sie erfordert möglichst ruhige Neugeborene und ein möglichst geringes Bewegungsmaß des Kopfes, um ein Verrutschen der Ohrsonden zu vermeiden. Die Messung der DPOAE mit einer Messzeit von über 30-40min ist selbst bei schlafenden Neugeborenen wenig praktikabel. So wurden - auf Grund der kürzeren Messzeit - nur die TEOAE bei den Neugeborenen gemessen und auf die Messung der DPOAE verzichtet.

Zur Messung der TEOAE siehe Kapitel 2.2.3.

Wie in Teil 2 der vorliegenden Studie erfolgten die Messungen in folgender Reihenfolge:

- Messung des Schalldruckpegels der TEOAE ohne CAS (L_{te})
- Messung des Schalldruckpegels der TEOAE mit CAS (ΔL_{te+CAS})
- Wiederholung der Messungen und Mittelung der Messergebnisse

Im Durchschnitt wurden bei den Messungen der TEOAE 796 ± 357 Mittelungen benötigt, um die geforderten 8 signifikanten TEOAE-Punkte zu erreichen.

2.3.4 Teil 4 – DPOAE und TEOAE mit und ohne CAS bei AKN-Patienten

Für diesen Teil der Studie wurden 3 Patienten des Klinikums rechts der Isar rekrutiert, bei denen ein AKN neu diagnostiziert wurde. Die Patienten erhielten bereits eine umfassende audiologische und radiologische Diagnostik im Klinikum rechts der Isar. Die OAE wurden gemessen, bevor die Patienten eine Therapie - wie z.B. eine Bestrahlung oder Operation - erhielten, die den N. acusticus geschädigt hätte.

Es erklärten sich 2 weibliche und 1 männlicher Patient bereit, an der Untersuchung teilzunehmen. Die 45-jährige Patientin besaß ein AKN auf der linken und die 72-jährige Patientin besaß ein AKN auf der rechten Seite. Das Alter des männlichen Patienten betrug 63 Jahre. Er besaß ein AKN auf der linken Seite.

Die Untersuchungen wurden in Räumlichkeiten der Audiologie des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Die Messungen (PTA, DPOAE und TEOAE) wurden am sitzenden Patienten vorgenommen. Die Messabläufe und Messeinstellungen waren mit den Messungen aus dem zweiten Teil der vorliegenden Studie identisch, siehe dazu Kapitel 2.3.2.1 bis 2.3.2.3.

3 Ergebnisse

3.1 Teil 1 – Vergleich DPOAE bei CAS mit und ohne Frequenzmodulation (FM)

Hierfür wurde den Fragen nachgegangen wie sich die Frequenzmodulation (FM) der Primärtöne auf die DPOAE bei CAS auswirkt, ob eine Reproduzierbarkeit der Messergebnisse vorliegt und ob es interindividuelle Unterschiede des CAS-Effekts gibt.

3.1.1 Tonschwellenaudiometrie (PTA)

In Teil 1 wurde die Normalhörigkeit als ein Hörverlust kleiner 20dB HL auf dem linken Ohr (Messohr) definiert. Acht Probanden erfüllten dieses Kriterium. Zwei der acht Probanden zeigten größere Hörverluste bei höheren Frequenzen und konnten daher in der Auswertung des Vergleichs von DPOAE und FM-DPOAE nicht berücksichtigt werden. Außerdem zeigte ein Proband keine gültigen DPOAE.

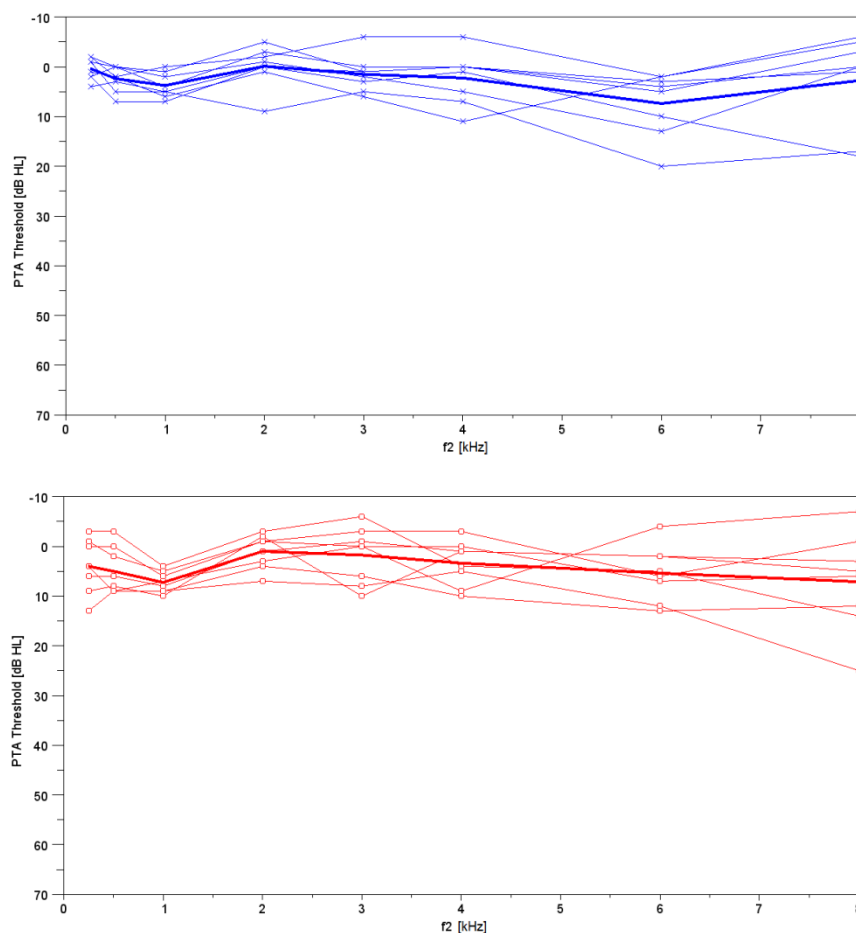


Abb. 3.1: Einzel- und Mittelwerte (fett) der Hörschwellen für linkes (blau) und rechtes Ohr (rot).

3.1.2 Vergleich zwischen DPOAE und FM-DPOAE

Als Ausschlusskriterium für die Messung und die Wiederholungsmessung der DPOAE und der FM-DPOAE (ohne CAS) galt, neben der Normalhörigkeit in der PTA, das Auftreten von weniger als drei gültigen Messpunkten. Zum Vergleich der Feinstrukturen der DPOAE und der FM-DPOAE wurden nur die Probanden 2-9 herangezogen.

Es zeigten sich deutliche Effekte der Frequenzmodulation (FM) auf die DPOAE. Es kann damit die Annahme unterstützt werden, dass die FM der Primärfrequenzen die zweite DPOAE-Quelle unterdrückt. Dadurch nimmt deren Einfluss auf die Amplituden der DPOAE-Feinstruktur ab (How-To-Manual Path Medical Solutions 2015; Lodwig A. 2012, 2013a, 2013b).

In Abb. 3.2 sind die Feinstrukturen der DPOAE und der FM-DPOAE bei Proband 7 im Vergleich dargestellt. Deutlich zu erkennen ist, dass die FM-DPOAE-Feinstrukturen (Kurven in magenta) weniger stark ausgeprägte „dips“ und „peaks“ aufweisen.

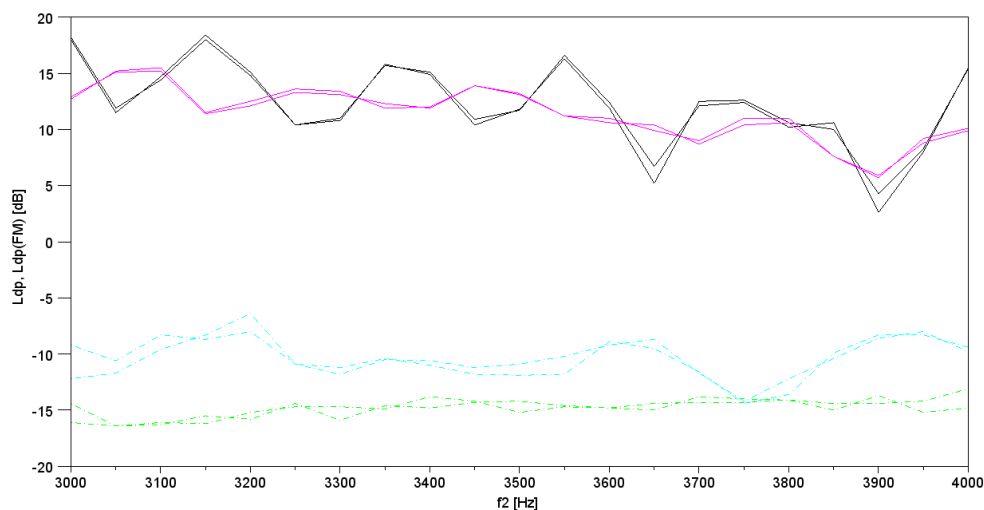


Abb. 3.2: Vergleich von DPOAE und FM-DPOAE bei Proband 7 zwischen 3-4kHz. Die FM-DPOAE (magenta) zeigen im Vergleich zu den DPOAE (schwarz) einen glatteren Verlauf. Die Rauschpegel für DPOAE (grün) und FM-DPOAE (cyan) sind ebenfalls dargestellt. Zur Messung der Reproduzierbarkeit wurden jeweils zwei Messungen durchgeführt.

Ähnliches zeigt auch Abb. 3.3. Dargestellt sind die Feinstrukturen der DPOAE und der FM-DPOAE für die einzelnen Frequenzintervalle mit einer Breite von je 1kHz. Sie lagen zwischen 2 und 3, 3 und 4 sowie 4 und 5kHz.

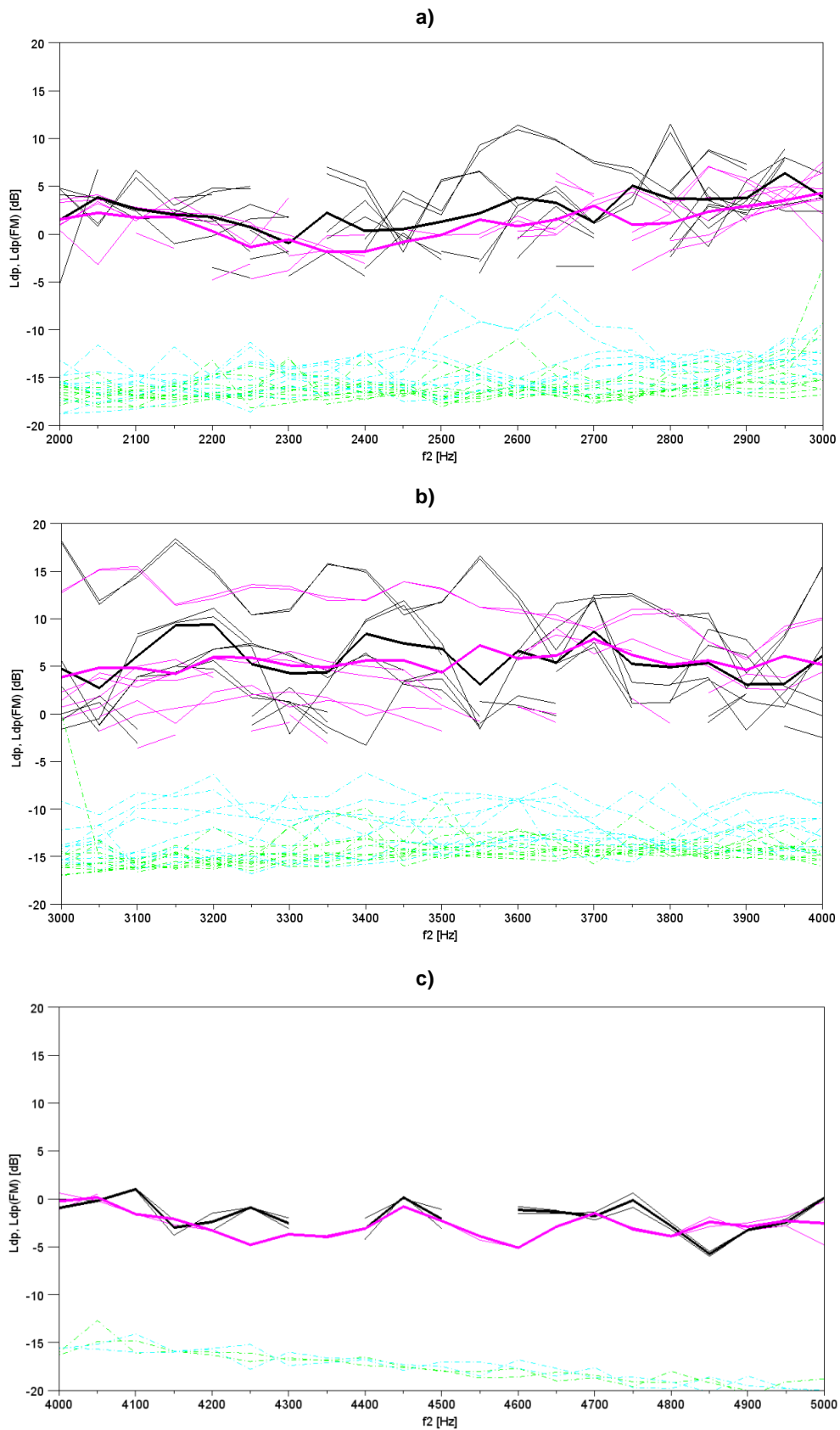


Abb. 3.3: Vergleich von DPOAE und FM-DPOAE für die einzelnen Frequenzintervalle: a) 2-3kHz, b) 3-4kHz und c) 4-5kHz. Darstellung der DPOAE (schwarz) und FM-DPOAE (magenta), des Rauschpegels der DPOAE (grün) und FM-DPOAE (cyan). Die fett gezogenen Linien stellen die Mittelwerte dar.

3.1.2.1 Berechnung der Rauheit

Zur Quantifizierung der Glättung der DPOAE-Feinstruktur wurden die Rauheit und der Mittelwert der Schalldruckpegel - jeweils mit und ohne FM - berechnet. Der Begriff der Rauheit stammt aus der Physik und ist ein Maß für die Unebenheit einer Oberfläche bzw. wie im vorliegenden Fall für die der DPOAE-Feinstruktur.

Zur Berechnung der Rauheit wurden die Pegeldifferenzen ($L_{dp,diff}$) bei den Messfrequenzen und den beiden Nachbarnfrequenzen ($\pm 50\text{Hz}$) berechnet (z.B. für $f_2=4\text{kHz}$: $L_{dp,diff}(4000\text{Hz})=L_{dp}(4000\text{Hz})-L_{dp}(3950\text{Hz})+L_{dp}(4000\text{Hz})-L_{dp}(4050\text{Hz})$). Die quadratische Rauheit (R_q) entspricht der Standardabweichung über alle Pegeldifferenzen. R_q gibt an, wie stark sich die DPOAE-Feinstruktur mit der Frequenz ändert. Wenn es viele weit auseinanderliegende Punkte gibt (hohe negative, oder positive $L_{dp,diff}$), dann ist die Rauheit groß. Liegen die Punkte hingegen dicht beieinander, dann ist die Rauheit klein (Weingraber und Abou-Aly 1989, S. 93ff.).

R_q wurde für die kompletten Messungen und für die einzelnen Frequenzintervalle im Falle der DPOAE und der FM-DPOAE berechnet (siehe Abb. 3.3).

Als Ergebnis für die DPOAE ist festzustellen:

- R_q beträgt im Mittel über alle Messungen (inkl. Wiederholungsmessungen) **5,4dB**
- R_q beträgt für die Frequenzen von 2-3kHz=5,6dB; 3-4kHz=5,7dB; 4-5kHz=3,6dB

Als Ergebnis für die FM-DPOAE ist festzustellen:

- $R_{q(FM)}$ beträgt im Mittel über alle Messungen (inkl. Wiederholungsmessungen) **2,5dB**
- $R_{q(FM)}$ beträgt für die Frequenzen von: 2-3kHz=2,8dB; 3-4kHz=2,4dB; 4-5kHz=2,0dB

Es ist zu erkennen, dass die Rauheit im Falle der FM-DPOAE um mehr als die Hälfte abnimmt. Die Punkte liegen somit sehr viel dichter beieinander als im Falle der DPOAE.

3.1.2.2 Mittelwerte der Schalldruckpegel

Berechnet man die Mittelwerte der DPOAE und der FM-DPOAE (siehe Abb. 3.3) so ergibt sich für die DPOAE:

- L_{dp} beträgt gemittelt über Mittelwertkurven **3,5dB**
- L_{dp} für die Frequenzen von 2-3kHz=2,5dB; 3-4kHz=5,7dB; 4-5kHz=-1,7dB

Für die FM-DPOAE zeigt sich folgendes:

- $L_{dp(FM)}$ beträgt gemittelt über Mittelwertkurven **2,8dB**
- $L_{dp(FM)}$ für die Frequenzen von: 2-3kHz=1,1dB; 3-4kHz=5,5dB; 4-5kHz =-2,7dB

Der Unterschied beträgt im Mittel somit 0,7dB.

3.1.3 Ergebnisse der Messung der DPOAE und CAS-DPOAE

Abb. 3.4 zeigt den DPOAE-Schalldruckpegel mit und ohne CAS (vergleiche grüne und rote Kurven). Man erkennt eine Abnahme des Pegels bei CAS. Die Abnahme beträgt im Mittel 1,93dB bei der Berechnung über alle Probanden, alle Frequenzintervalle und inkl. der Wiederholungsmessungen (siehe Abb. 3.5).

Bei Testung der Reproduzierbarkeit (Reliabilität) zeigte sich bei der Differenz der mittleren DPOAE-Pegel mit und ohne CAS (für Erstmessung und Wiederholungsmessung) im Mittel ein Betrag von 0,69dB (siehe Abb. 3.6). Der Wert beschreibt die mittlere Abweichung der Schalldruckpegel der Wiederholungsmessungen von den Erstmessungen, also die „Schwankung“ der Pegel der Wiederholungsmessungen um die Erstmessungen.

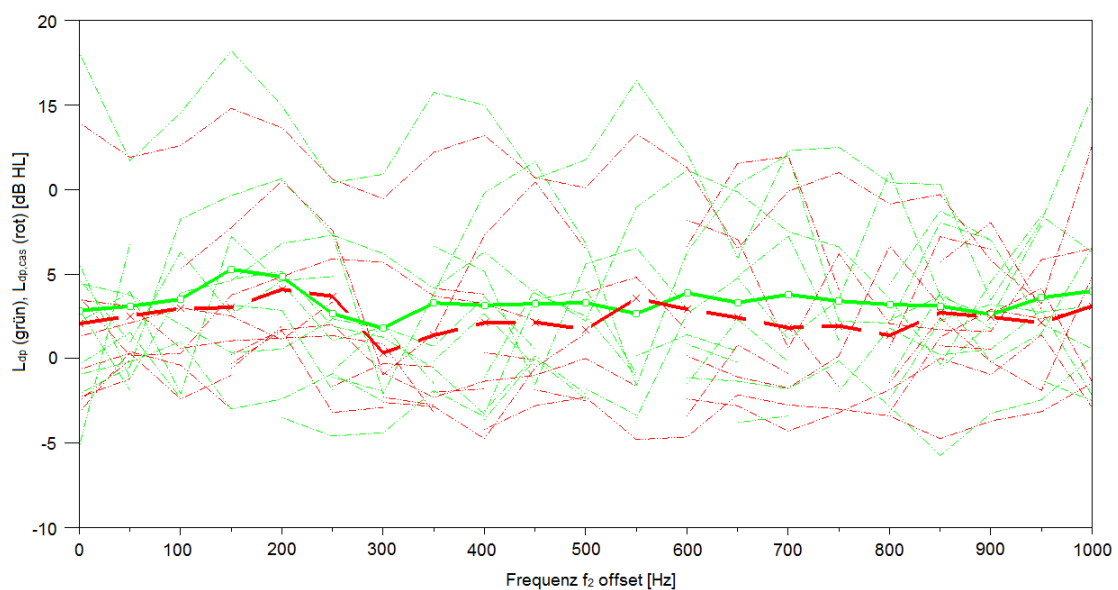


Abb. 3.4: Gesamtmittelwert des Schalldruckpegels der DPOAE mit und ohne CAS; Erstmessungen und Wiederholungsmessungen über alle Probanden und Frequenzintervalle: L_{dp} (L_{dp1} , L_{dp2}) (grüne Kurven) und L_{dp+CAS} ($L_{dp+CAS1}$, $L_{dp+CAS2}$) (rote Kurven).

In der DPOAE-Feinstruktur finden sich unregelmäßige Erhöhungen und Suppressionen des Schalldruckpegels. Die verschiedenen Vorzeichen würden sich bei der Berechnung des Durchschnitts gegenseitig aufheben. Es werden daher die absoluten Beträge der Abweichungen verwendet, die sogenannte „mittlere absolute Abweichung“ (Schulze 2007, S. 68).

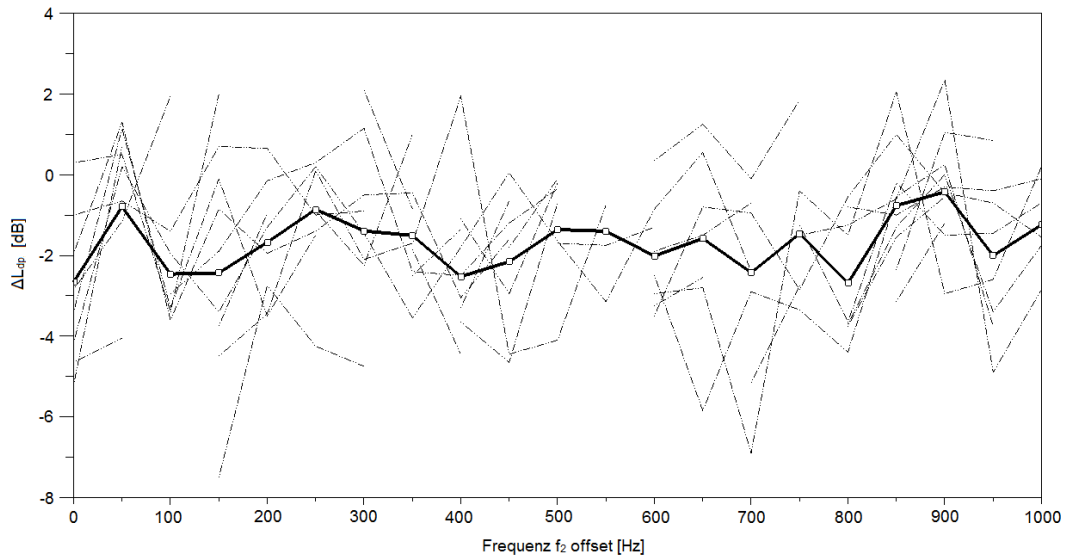


Abb. 3.5: Gesamtmittelwert der DPOAE-Pegeländerung infolge CAS über alle Probanden/Tests: $\Delta L_{dp+CAS} = L_{dp+CAS} - L_{dp}$ (Mittelwert über $L_{dp+CAS1} - L_{dp1}$ und $L_{dp+CAS2} - L_{dp2}$).

$|\Delta L_{dp+CAS}| = \mathbf{1,93dB}$ ($\Delta L_{dp+CAS} = -1,59dB$) (berechnet über die Einzelwerte aller Frequenzen)

$|\Delta L_{dp+CAS}| = 1,71dB$ ($\Delta L_{dp+CAS} = -1,71dB$) (berechnet über gemittelte Kurven)

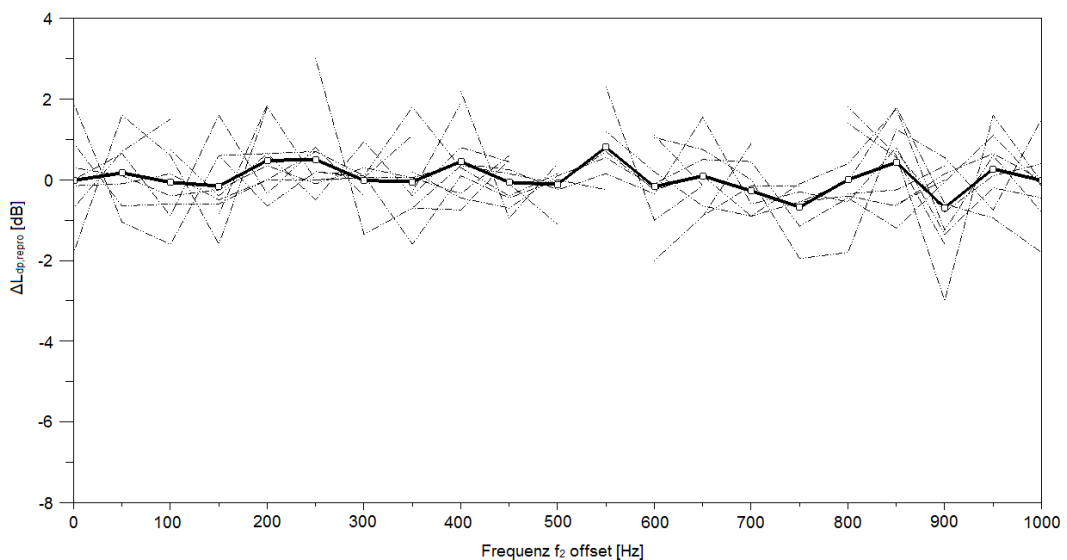


Abb. 3.6: Gesamtmittelwert der Reproduzierbarkeit der DPOAE-Pegeländerung über alle Probanden/Tests: $\Delta L_{dp(Repro)}$ (Mittelwert über $L_{dp2} - L_{dp1}$ und $L_{dp,CAS2} - L_{dp,CAS1}$).

$|\Delta L_{dp,repr}| = \mathbf{0,69dB}$ ($\Delta L_{dp,repr} = 0,05dB$) (berechnet über die Einzelwerte aller Frequenzen)

$|\Delta L_{dp,repr}| = 0,26dB$ ($\Delta L_{dp,repr} = 0,04dB$) (berechnet über gemittelte Kurven)

3.1.4 Ergebnisse der Messung der FM-DPOAE und CAS FM-DPOAE

Abb. 3.7 zeigt die FM-DPOAE-Schalldruckpegel mit und ohne CAS. Man erkennt eine Abnahme der Pegel der FM-DPOAE infolge CAS. Die Abnahme beträgt im Mittel rund 1,27dB bei der Berechnung über alle Probanden, alle Frequenzintervalle und inkl. aller Wiederholungsmessungen (siehe Abb. 3.8).

Bei den FM-DPOAE zeigt sich also ein geringerer CAS-Effekt. Als Folge der Frequenzmodulation entstehen auch weniger gültige Messpunkte und auch die Pegelerhöhungen (Enhancements) fallen geringer aus, vgl. mit Abb. 3.5.

Bei der Messung der Reproduzierbarkeit ergibt sich bei der Differenz der mittleren Pegel der FM-DPOAE mit und ohne CAS (für Erstmessungen und Wiederholungsmessungen) im Mittel ein Betrag von 0,71dB (siehe Abb. 3.9). Als Folge der FM zeigen sich also ähnliche Variabilitäten des CAS-Effekts.

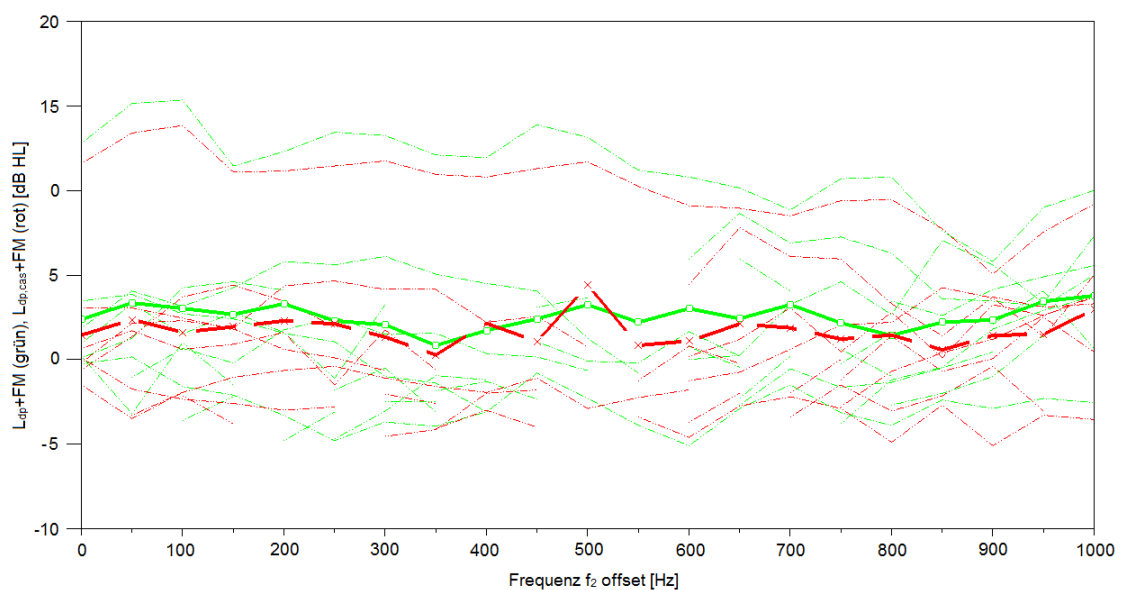


Abb. 3.7: Gesamtmittelwert des Schalldruckpegels im Falle der FM-DPOAE mit und ohne CAS; Erstmessungen und Wiederholungsmessungen, über alle Probanden und Frequenzintervalle: L_{dp+FM} (L_{dp1+FM} , L_{dp2+FM}) (grün) und $L_{dp,CAS+FM}$ ($L_{dp,CAS1+FM}$, $L_{dp,CAS2+FM}$) (rot).

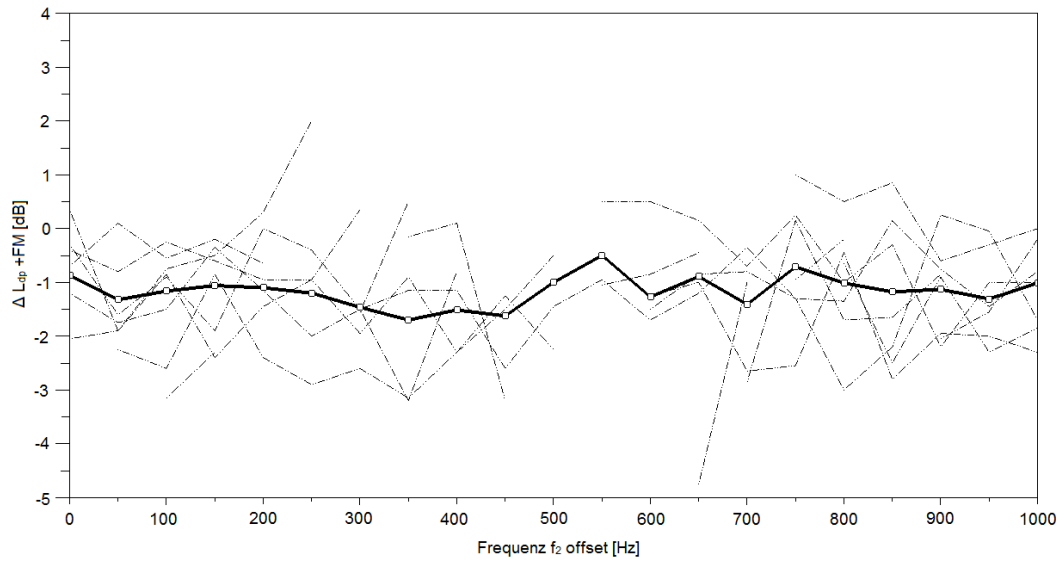


Abb. 3.8: Gesamtmittelwert der FM-DPOAE-Pegeländerung infolge CAS über alle Probanden/Tests mit FM:

$\Delta L_{dp(FM)+CAS} = L_{dp+CAS} - L_{dp}$ (Mittelwert über $L_{dp(FM)+CAS1} - L_{dp(FM)1}$ und $L_{dp(FM)+CAS2} - L_{dp(FM)2}$).

$|\Delta L_{dp(FM)+CAS}| = \mathbf{1,27dB}$ ($\Delta L_{dp(FM)+CAS} = -1,11dB$) (berechnet über die Einzelwerte aller Frequenzen)

$|\Delta L_{dp(FM)+CAS}| = \mathbf{1,16dB}$ ($\Delta L_{dp(FM)+CAS} = -1,16dB$) (berechnet über gemittelte Kurven)

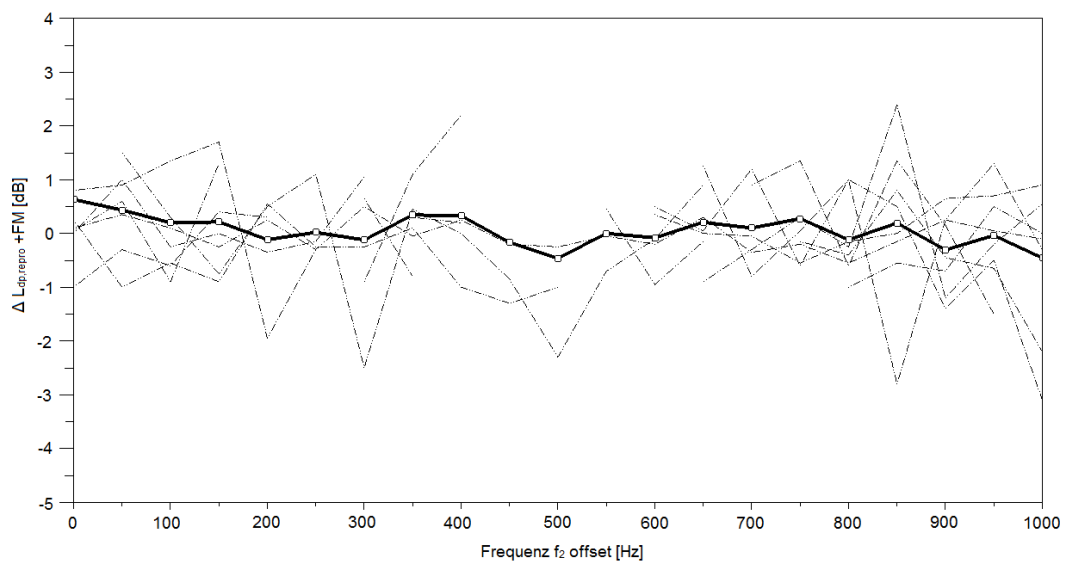


Abb. 3.9: Gesamtmittelwert der Reproduzierbarkeit der FM-DPOAE-Pegeländerung über alle Probanden/Tests: $\Delta L_{dp(FM),(Repro)}$ (Mittelwert über $L_{dp(FM)2} - L_{dp(FM)1}$ und $L_{dp(FM),CAS2} - L_{dp(FM),CAS1}$).

$|\Delta L_{dp(FM),repro}| = \mathbf{0,71dB}$ ($\Delta L_{dp(FM),repro} = 0,06dB$) (berechnet über die Einzelwerte aller Frequenzen)

$|\Delta L_{dp(FM),repro}| = \mathbf{0,23dB}$ ($\Delta L_{dp(FM),repro} = 0,05dB$) (berechnet über gemittelte Kurven)

3.2 Teil 2 – DPOAE und TEOAE bei CAS an Probanden

3.2.1 Hörschwellenmessung (PTA)

In dem für die Messung der DPOAE wichtigen Bereich zwischen 2-3kHz wies lediglich einer der 32 gemessenen Probanden einen Hörverlust von mehr als 15dB HL auf. Damit kann bei den restlichen Probanden von einer normalen Funktion der OHC in diesem Bereich ausgegangen werden.

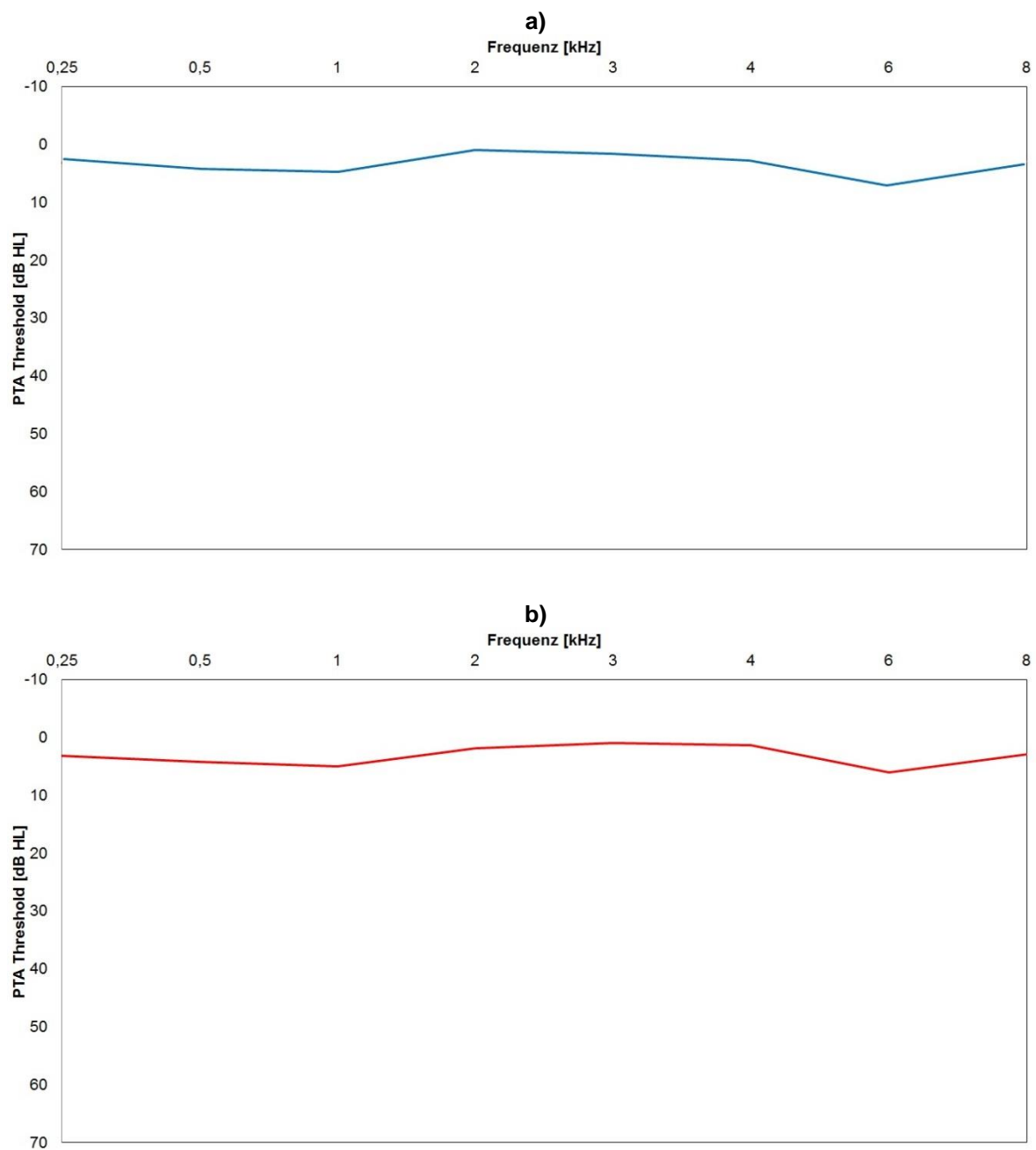


Abb. 3.10: Mittelwerte der PTA der 32 Probanden für: a) linkes Ohr (blau) und b) rechtes Ohr (rot).

3.2.2 DPOAE bei contralateraler akustischer Stimulation (CAS)

Die Auswertung der Messdaten der CAS der DPOAE erfolgte bei allen 32 Probanden.

Abb. 3.11 zeigt den mittleren DPOAE-Pegel ohne CAS (L_{dp}) und mit CAS ($L_{dp,CAS}$). Man kann bei jedem Probanden in fast allen Frequenzen eine Abnahme der L_{dp} bei CAS erkennen.

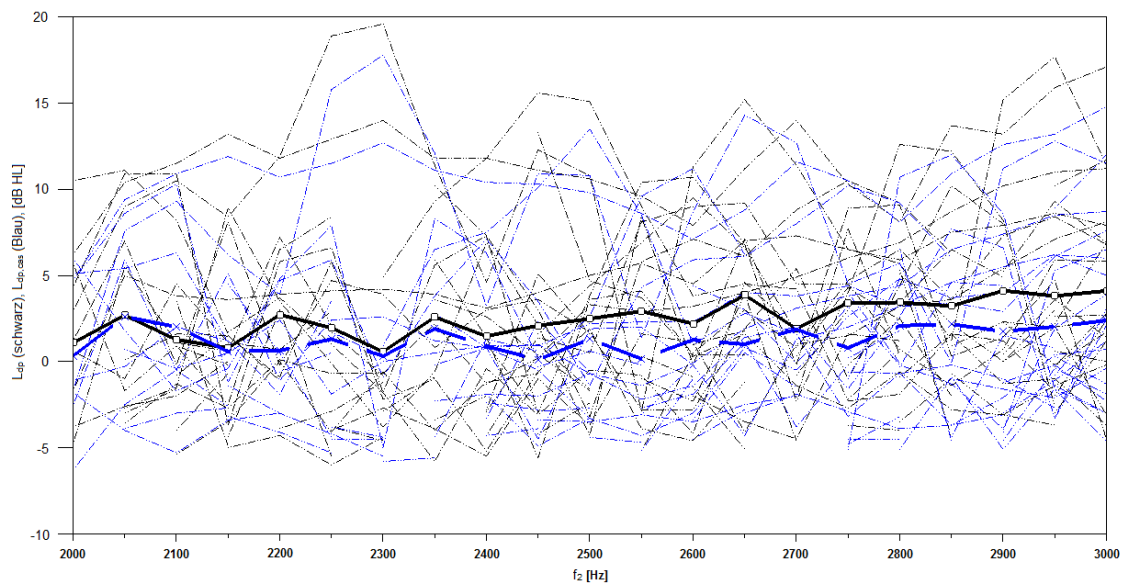


Abb. 3.11: DPOAE-Pegel (L_{dp}) aller 32 Probanden mit (schwarze Kurven) und ohne CAS (blaue Kurven) zwischen 2-3kHz und ihre Mittelwerte (fett gezogene Linien).

In Abb. 3.12 sind von allen 32 Probanden die durchschnittlichen Änderungen des DPOAE-Pegels infolge CAS (ΔL_{dp}) bei allen getesteten Frequenzen zwischen 2 und 3kHz (im Abstand von 50Hz) dargestellt. Bei zwei Probanden ergaben sich keine gültigen ΔL_{dp} Werte und bei vier Probanden ergaben sich ≤ 3 gültige ΔL_{dp} Werte. Es zeigte sich im Mittel eine Suppression des DPOAE-Pegels ($|\Delta L_{dp}|$) bei CAS von 2,54dB.

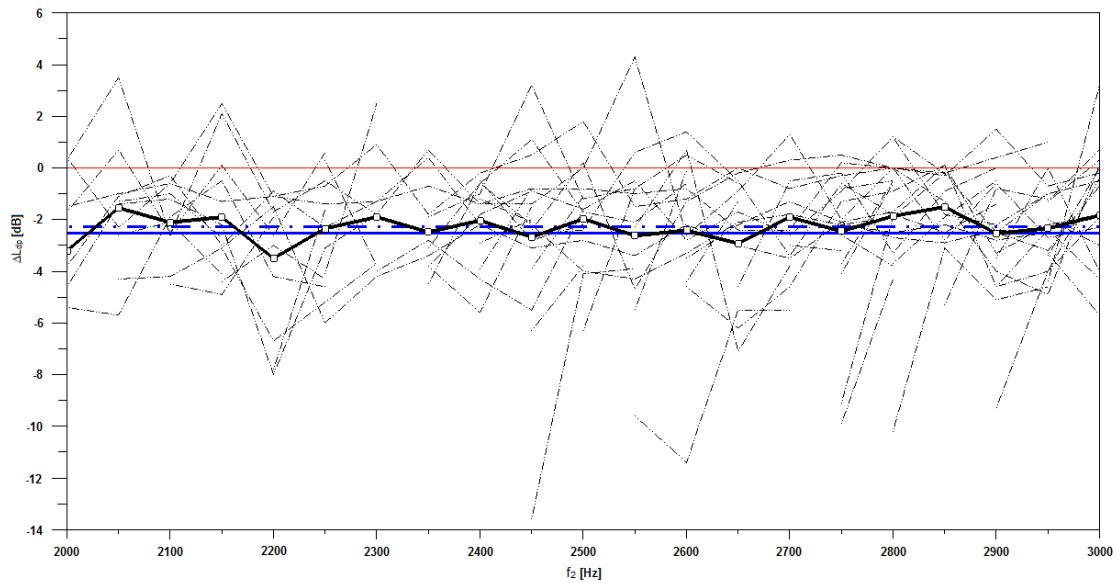


Abb. 3.12: Mittelwerte der DPOAE-Pegeländerung infolge CAS (ΔL_{dp}) zwischen 2-3kHz bei allen Probanden. Mittelwerte für $|\Delta L_{dp}|$ (blau) und für ΔL_{dp} (blau gestrichelt), sowie die individuellen Pegeländerungen aller Probanden (schwarz gestrichelt).

Die Suppression der CAS der DPOAE ist individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt und reicht bei den einzelnen Probanden von ca. 0,2 bis 6,0dB (siehe Abb. 3.13). Im Mittel beträgt die Suppression bei CAS ($|\Delta L_{dp}|$) 2,36dB.

Der Mittelwert bei jedem einzelnen Probanden zeigte bei CAS eine Suppression der Emissionen und kein Enhancement.

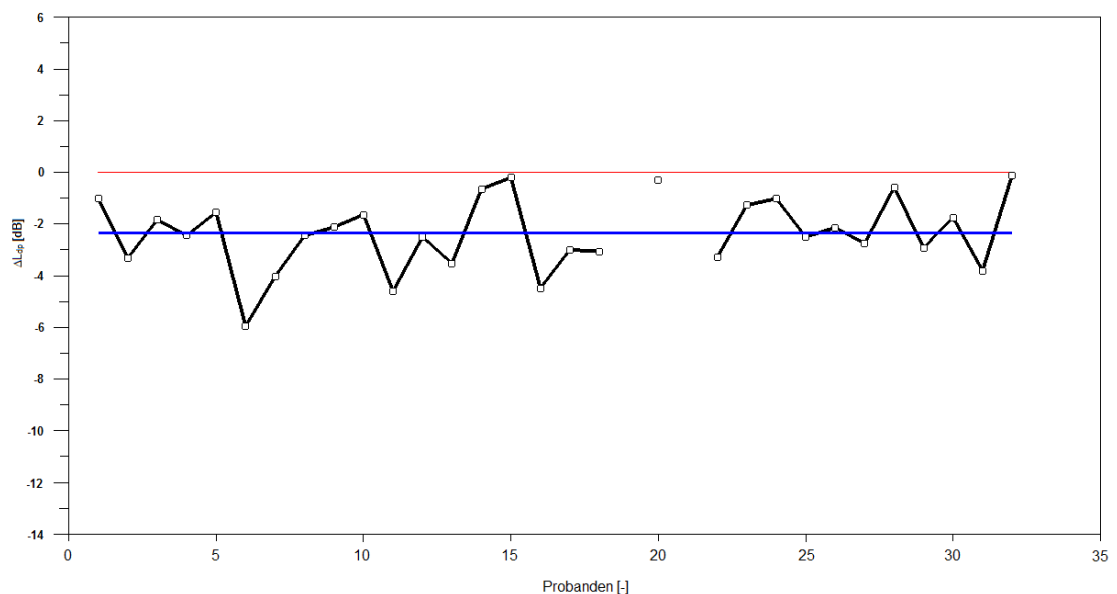


Abb. 3.13: Mittlere Änderung des DPOAE-Pegels bei CAS bei jedem Probanden (Punkte) und Mittelwert der DPOAE-Suppression infolge CAS ($|\Delta L_{dp}|=2,36\text{dB}$) (blaue Linie).

3.2.3 TEOAE bei contralateraler akustischer Stimulation (CAS)

Die Auswertung der Messdaten der CAS der TEOAE erfolgte bei allen 32 Probanden.

Die Messungen wurden als statistisch gültig angesehen, wenn ≥ 8 gültige TEOAE-Punkte vorhanden waren. Abb. 3.14 zeigt die Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte - jeweils mit und ohne CAS - pro Proband. Dabei wurden bei den Probanden ohne CAS im Schnitt 22 signifikante TEOAE-Punkte gefunden.

Bei den Messungen mit CAS traten bei den Probanden zwischen 2 und 20 signifikante TEOAE-Punkte auf. Der Durchschnitt der signifikanten TEOAE-Punkte mit CAS lag bei 11 Punkten. 3 der 32 Probanden zeigten bei CAS keine signifikanten TEOAE (d.h. < 8 Punkte).

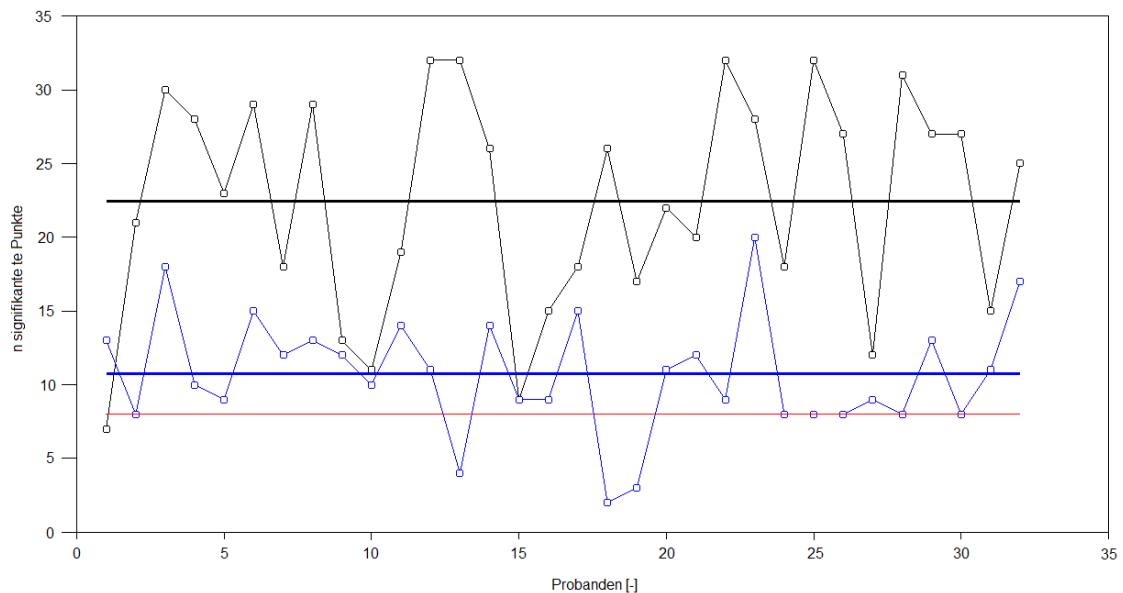


Abb. 3.14: Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte pro Proband. Die obere, schwarze Kurve zeigt die signifikanten TEOAE-Punkte ohne CAS inkl. Mittelwert (fett gezogene, schwarze Linie). Die untere, blaue Kurve zeigt die signifikanten TEOAE-Punkte mit CAS inkl. Mittelwert (fett gezogene, blaue Linie). Darstellung der Mindestanzahl signifikanter TEOAE-Punkte (≥ 8) (rote Linie).

Abb. 3.15 zeigt die Differenz der TEOAE-Pegel (ΔL_{te}) bei jedem einzelnen Probanden ($n=1-32$). Dabei zeigte sich im Mittel eine Änderung des Pegels um 1,16dB für $|\Delta L_{te}|$ und um 1,12dB für ΔL_{te} . Die Änderungen des Pegels bei CAS reichten dabei von 3,9dB Suppression bis 0,4dB Enhancement. Daraus lässt sich erkennen, dass der CAS-Effekt der TEOAE individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt ist.

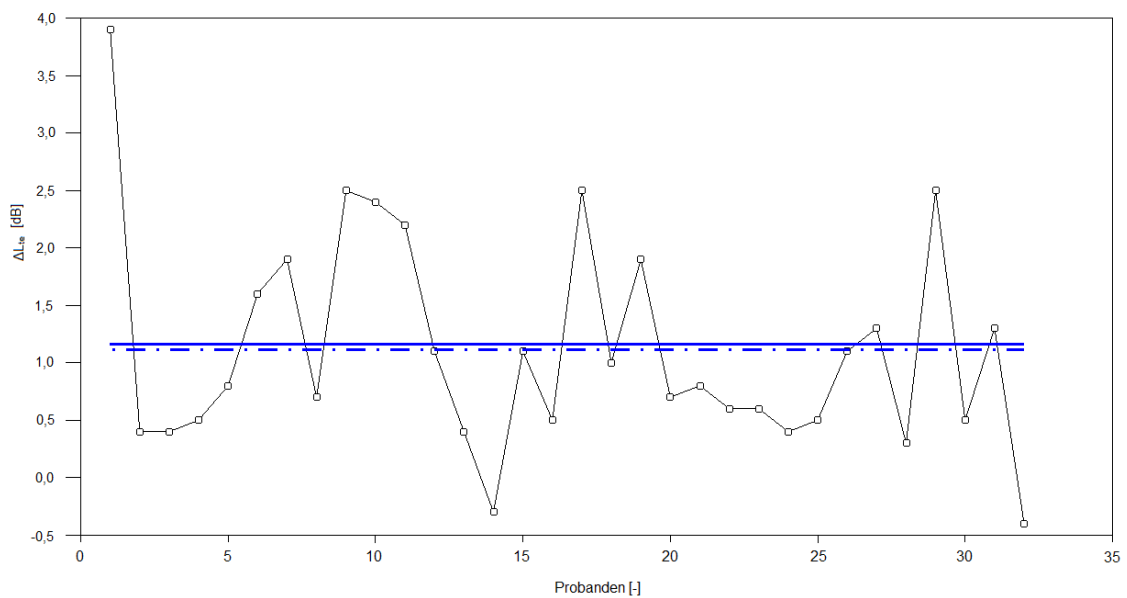


Abb. 3.15: Änderung des TEOAE-Pegels (ΔL_{te}) bei CAS bei jedem einzelnen Probanden (Kreise), mit Mittelwerten für $|\Delta L_{te}|$ (blau) und für ΔL_{te} (blau gestrichelt).

3.2.4 Korrelation zwischen DPOAE und TEOAE bei CAS

Abb. 3.16 vergleicht die DPOAE-Pegeländerungen (ΔL_{dp} , x-Achse) und die TEOAE-Pegeländerungen (ΔL_{te} , y-Achse) infolge CAS. Der Korrelationskoeffizient beträgt 0,32 und zeigt nur einen schwachen positiven linearen Zusammenhang zwischen den beiden Messgrößen an. Somit ist eine eindeutige Korrelation zwischen der CAS der DPOAE und der CAS der TEOAE nicht zu erkennen.

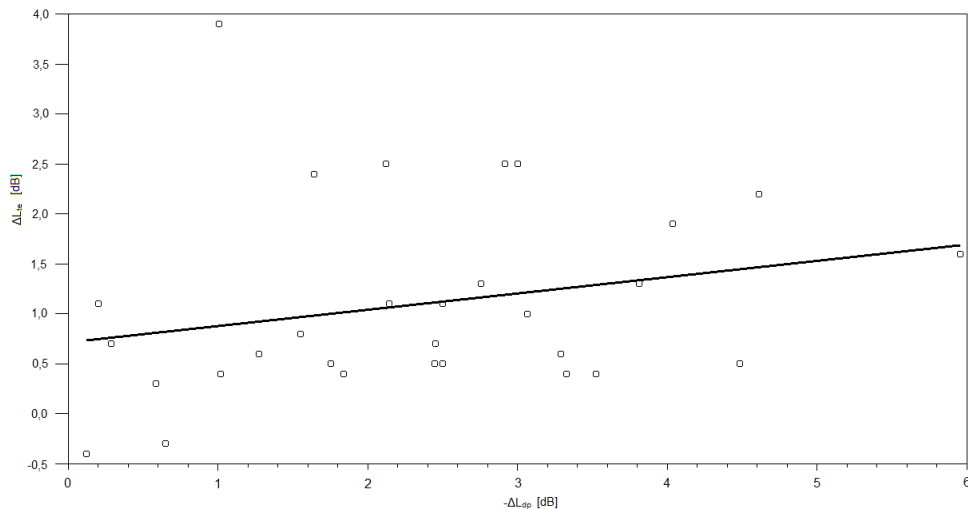


Abb. 3.16: Korrelation von ΔL_{dp} und ΔL_{te} ; der Korrelationskoeffizient liegt bei 0,32.

Abb. 3.17 vergleicht die Pegeländerungen der DPOAE (ΔL_{dp} , x-Achse) und die Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte infolge CAS (y-Achse). Der Korrelationskoeffizient beträgt -0,49 und zeigt nur einen moderaten negativen Zusammenhang. Somit war auch hier eine eindeutige Korrelation zwischen DPOAE und TEOAE infolge CAS nicht zu erkennen.

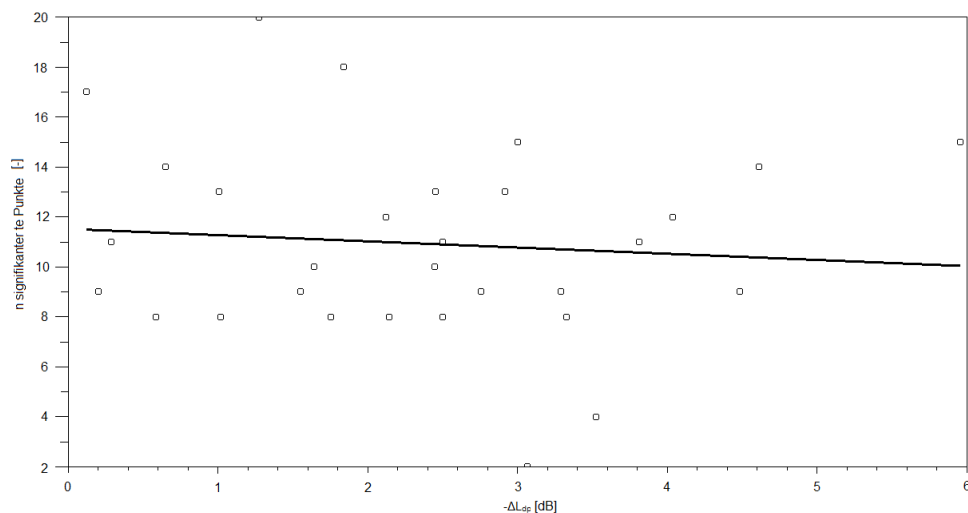


Abb. 3.17: Korrelation von ΔL_{dp} und der Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte bei CAS; der Korrelationskoeffizient liegt bei -0,49.

3.3 Teil 3 – TEOAE mit und ohne CAS bei Neugeborenen

Bei den Messungen an den Neugeborenen zeigte sich, dass 88% der Neugeborenen zumindest auf einem Ohr nachweisbare TEOAE (≥ 8 signifikante TEOAE-Punkte) hatten. Etwas mehr als die Hälfte, rund 56% der Neugeborenen, wiesen TEOAE auf beiden Ohren auf. Weitere 18% hatten ≥ 8 TEOAE-Punkte nur auf dem linken und 14% nur auf dem rechten Ohr. Das bedeutet, dass 44% der Neugeborenen zumindest auf einem Ohr keine validen TEOAE aufwiesen.

Etwas weniger als die Hälfte (ca. 46%) der Neugeborenen zeigte zumindest auf einem Ohr einen nachweisbaren CAS-Effekt der TEOAE (≥ 8 signifikante TEOAE-Punkte bei CAS). Nur rund ein Viertel (28%) zeigte einen nachweisbaren Effekt auf beiden Ohren gleichzeitig. Weitere 10% zeigten einen Effekt nur auf dem linken und 8% nur auf dem rechten Ohr.

Zwischen dem Alter bei der Messung und dem CAS-Effekt der TEOAE gibt es keinen eindeutigen Zusammenhang. Bei einem Alter von 2-3 Tagen war der Effekt am größten und zeigte einen leichten Abfall zu jüngeren und älteren Neugeborenen. Allerdings fanden in diesem Alter auch die meisten Messungen statt (siehe Abb. 3.18 und 3.19).

Auch zwischen dem Gestationsalter, also der Entwicklungsreife der Hörbahn, und dem CAS-Effekt gibt es keinen Zusammenhang. Auch bei den 2 jüngsten Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 255 Tagen (36+3 Wochen) konnte zumindest auf einem Ohr ein CAS-Effekt festgestellt werden (siehe Abb. 3.20 und 3.21).

Die Änderung des TEOAE-Schalldruckpegels bei CAS ($\Delta L_{te,CAS}$) betrug bei den Neugeborenen im Durchschnitt $1,3 \pm 1,8$ dB.

Außerdem bestand keine signifikante Seitendifferenz; der CAS-Effekt trat am linken Ohr nur minimal häufiger auf.

- Am linken Ohr betrug $\Delta L_{te,CAS}$ im Mittel $1,5 \pm 2,1$ dB und es fanden sich 7 ± 8 signifikante TEOAE-Punkte infolge CAS
- Am rechten Ohr betrug $\Delta L_{te,CAS}$ $1,2 \pm 1,4$ dB und es fanden sich 5 ± 7 signifikante TEOAE-Punkte infolge CAS

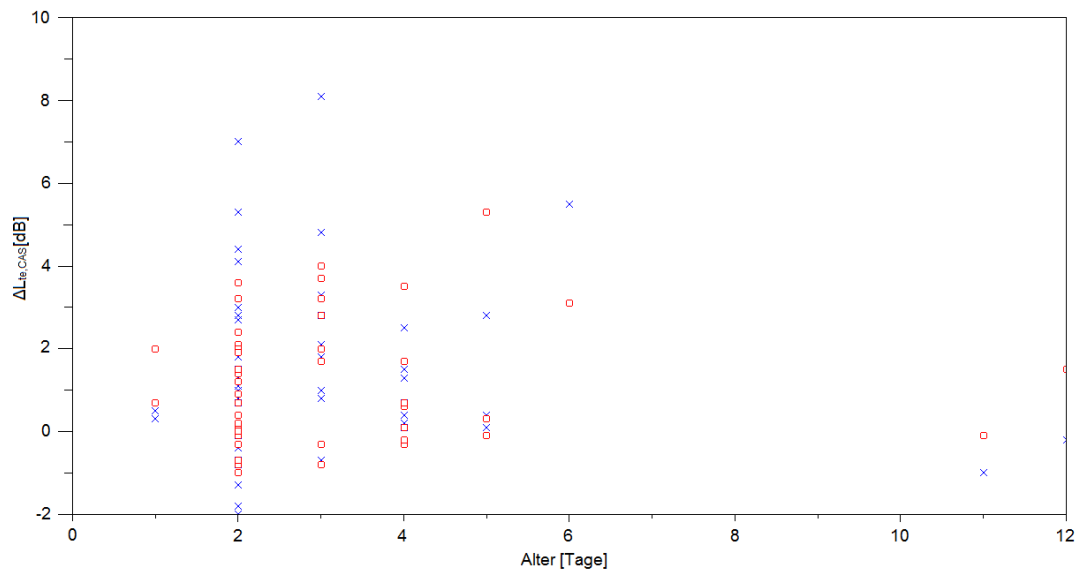


Abb. 3.18: Korrelation des Alters in Tagen zur Änderung des TEOAE-Schalldruckpegels bei CAS ($\Delta L_{te,CAS}$) für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise).

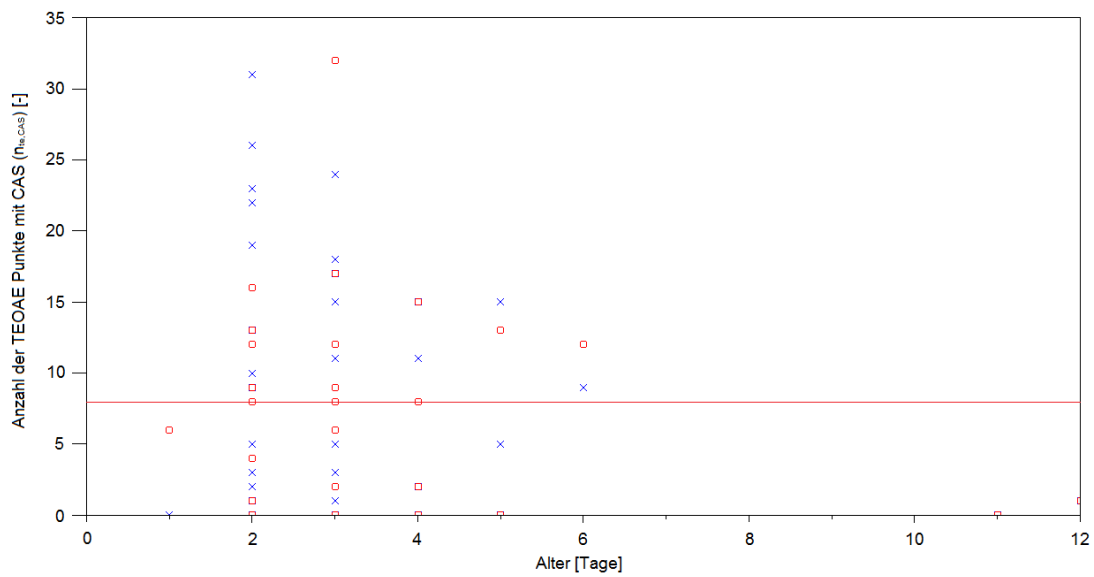


Abb. 3.19: Korrelation des Alters in Tagen zur Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte bei CAS für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise). Mindestanzahl (≥ 8) der signifikanten TEOAE-Punkte (rote Linie).

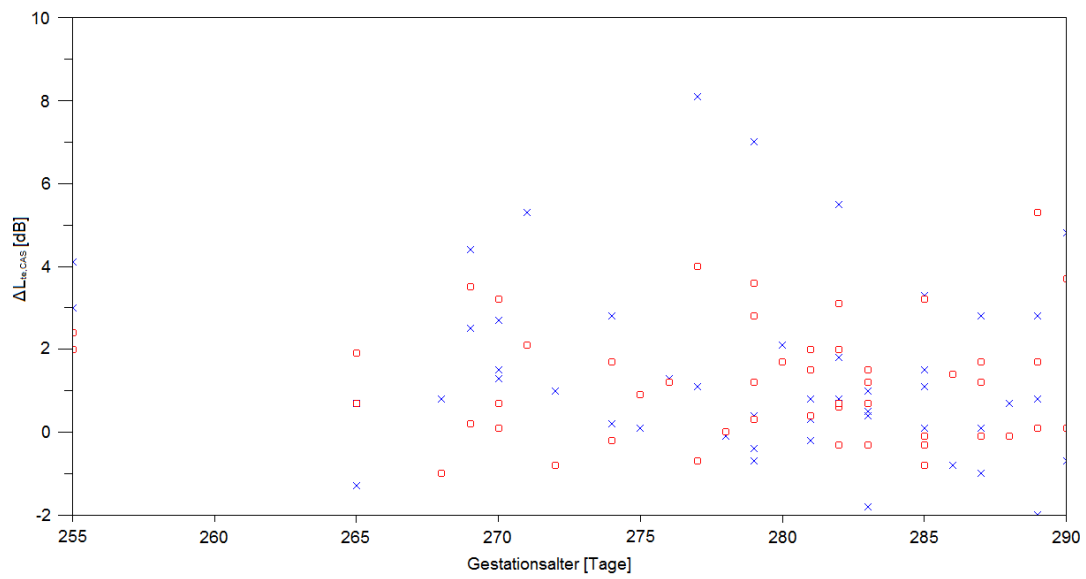


Abb. 3.20: Korrelation des Gestationsalters in Tagen zur Änderung des TEOAE-Schalldruckpegels bei CAS ($\Delta L_{te,CAS}$) für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise).

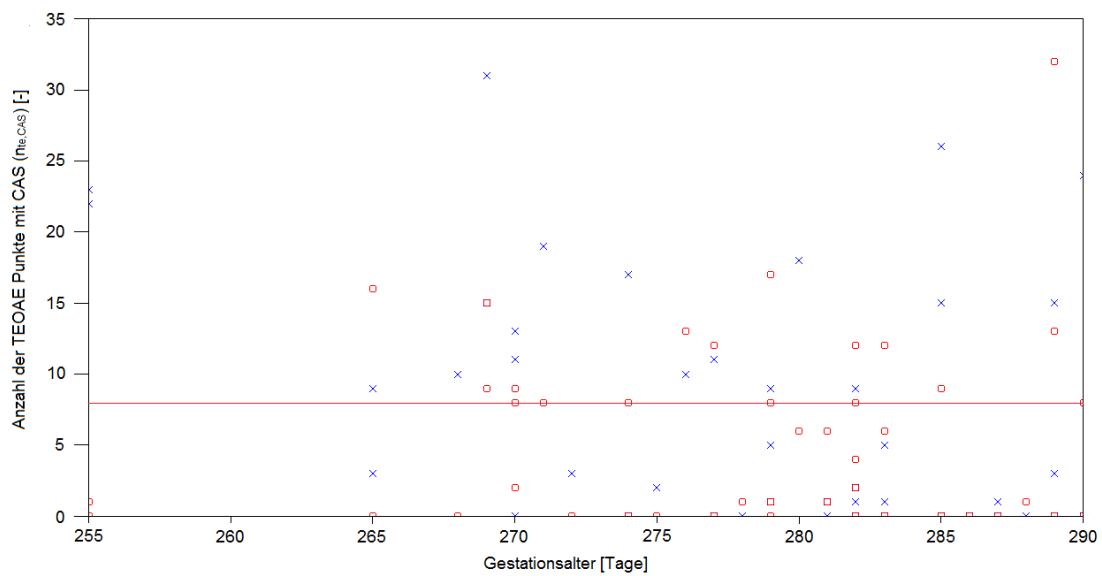


Abb. 3.21: Korrelation des Gestationsalters in Tagen zur Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte bei CAS für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise). Mindestanzahl (≥ 8) der signifikanten TEOAE-Punkte (rote Linie).

Es gab einen geringfügigen Zusammenhang zwischen der Ausprägtheit der validen TEOAE und des CAS-Effekts (Anzahl der TEOAE-Punkte mit und ohne CAS). Neugeborene mit vielen signifikanten TEOAE-Punkten zeigten auch vermehrt signifikante TEOAE-Punkte bei CAS, siehe Abb. 3.22.

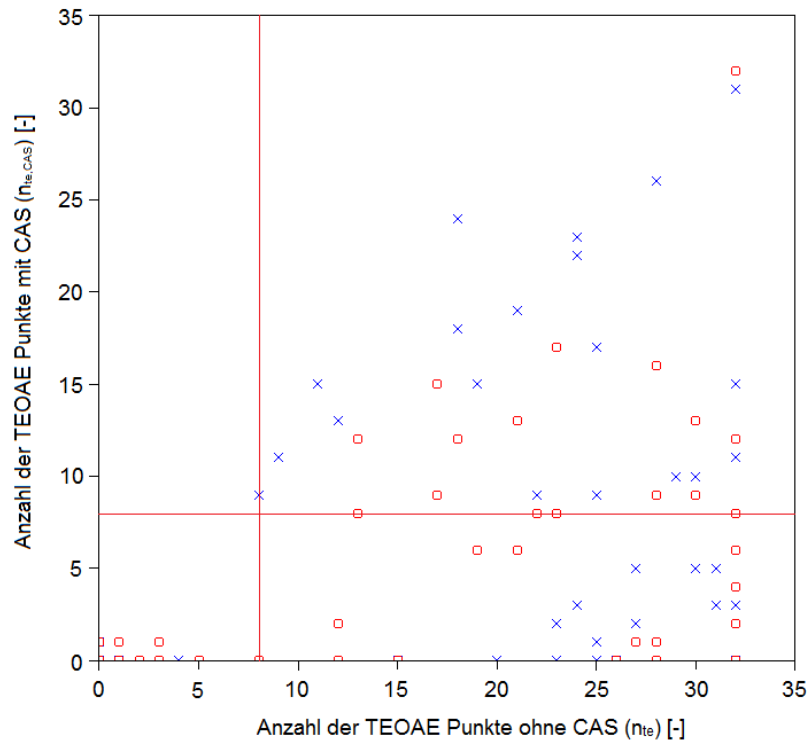


Abb. 3.22: Korrelation der signifikanten TEOAE-Punkte mit und ohne CAS für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise). Mindestanzahl (≥ 8) der signifikanten TEOAE-Punkte (rote Linien).

Es gab einen geringfügigen Zusammenhang zwischen der Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte und der TEOAE-Pegeländerungen bei CAS. Neugeborene mit einer größeren Anzahl von TEOAE-Punkten bei CAS (ausgeprägte TEOAE) zeigten auch verstärkte TEOAE-Pegeländerungen bei CAS, siehe Abb. 3.23.

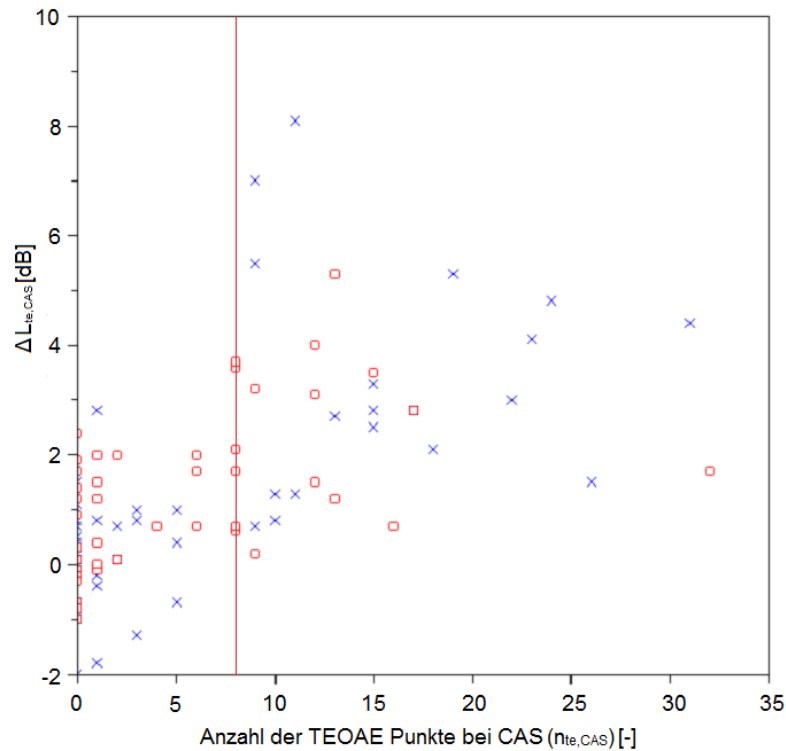


Abb. 3.23: Korrelation der signifikanten TEOAE-Punkte zur Pegeländerung der TEOAE bei CAS für das linke (blaue Kreuze) und das rechte Ohr (rote Kreise). Mindestanzahl (≥ 8) der signifikanten TEOAE-Punkte (rote Linie).

Der CAS-Effekt trat etwas häufiger und stärker ausgeprägt bei Mädchen als bei den Jungen auf. Bei männlichen Säuglingen betrug der Mittelwert der TEOAE-Pegeländerung infolge CAS ($\Delta L_{te,CAS}$) $0,9 \pm 1,5$ dB. Bei weiblichen Säuglingen betrug der Mittelwert $1,9 \pm 2,0$ dB. Dieser Unterschied wurde auch in vorhergehenden Studien schon beobachtet (Boer et al. 2012).

Neugeborene zeigten bei den vorliegenden Untersuchungen im Mittel schwächer ausgeprägte TEOAE als Erwachsene. Es konnten bei den Neugeborenen im Mittel 17 und bei den Erwachsenen im Mittel 22 signifikante TEOAE-Punkte festgestellt werden. Selbiges galt auch für den CAS-Effekt. So zeigten Neugeborene im Schnitt 6 und Erwachsene im Schnitt 11 signifikante TEOAE-Punkte infolge CAS.

3.4 Teil 4 – DPOAE und TEOAE mit und ohne CAS bei AKN-Patienten

Das Ziel war die Untersuchung eines möglichen Einflusses eines Akustikusneurinoms (AKN) auf die contralaterale akustische Suppression (CAS) der OAE.

Beinahe alle der gesehenen, neu diagnostizierten AKN-Patienten besaßen einen bereits ausgeprägten mittel- bis hochgradigen Hörverlust.

Der mittel- bis hochgradige Hörverlust, der in der PTA quantifiziert werden konnte, stellt ein Problem bei der Untersuchung der OAE dar, da er die Nachweisbarkeit der gemessenen OAE deutlich einschränkt (Choi et al. 1999; Hussain et al. 1998; Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 113ff.).

Bei den vorliegenden Messungen mit dem Handgerät zeigten alle AKN-Patienten zwar viele gültige TEOAE-Punkte über alle Frequenzen, jedoch zeigten die mit einem Standartgerät durchgeführten OAE-Messungen in der Audiologie des Klinikums rechts der Isar bei allen AKN-Patienten auffällige bzw. nicht nachweisbare OAE bei mehreren Frequenzen.

Vor allem bei den 2 AKN-Patienten im höheren Alter und mit stärker ausgeprägtem Hörverlust konnten keine gültigen TEOAE-Punkte bei CAS festgestellt werden. Dieses Ergebnis wäre theoretisch mit einer retrokochleären Hörstörung vereinbar.

4 Diskussion

4.1 Teil 1 – Vergleich DPOAE bei CAS mit und ohne Frequenzmodulation (FM)

Wie die Untersuchungen gezeigt haben, ist der Effekt der contralateralen akustischen Stimulation (CAS) bei Auslösung der DPOAE mit frequenzmodulierten Primärtönen (FM) deutlicher ausgeprägt als bei der üblichen Auslösung der DPOAE ohne Modulation der Primärtonfrequenzen.

Das bedeutet, dass durch die Frequenzmodulation der Primärtöne deutlich mehr Haarzellen angeregt werden, als es bei Anregung mit starren Primärtonfrequenzen der Fall ist. Eine Erklärung hierfür ist, dass die aus der fluktuierenden Anregung der äußeren Haarzellen resultierende Phasenverschiebung der Wanderwellen auf der Basilarmembran zu einer Unterdrückung der zweiten DPOAE-Quelle führt und somit die DPOAE-Feinstruktur beeinflusst wird (How-To-Manual Path Medical Solutions 2015; Ludwig A. 2012, 2013b, 2013a).

Tatsächlich zeigt sich im Vergleich zu den DPOAE ohne FM eine weniger deutlich ausgeprägte FM-DPOAE-Feinstruktur, die möglicherweise durch den glättenden Effekt der FM bedingt ist. Auch der CAS-Effekt ist im Mittel geringer; er liegt ohne FM bei 1,93dB und mit FM bei 1,27dB, was einer Abnahme von 34,2% entspricht. Daher scheint der Einsatz der FM zur Messung der DPOAE bei CAS weniger geeignet zu sein und wurde daher bei den fortführenden Messungen der vorliegenden Studie nicht weiter angewandt.

Durch die FM findet sich bei den Messungen auch weniger Enhancement (Anstieg der DPOAE-Pegel durch CAS). Allerdings konnten auch weniger gültige DPOAE-Messpunkte gefunden werden (vgl. Abb. 3.5 mit Abb. 3.8).

Um die klinische Einsatzmöglichkeit der CAS zu eruieren, überprüfte Kumar und Mitarbeiter (2013) die Retest-Reliabilität bei 24 männlichen Versuchspersonen. Er fand heraus, dass die Suppression der DPOAE bei Wiederholungsmessungen beträchtlich variierte. Einerseits wurde die Messung direkt nach der Erstmessung - ohne dass der Sitz der Sonde verändert wurde - wiederholt und andererseits wurde derselbe Proband an acht verschiedenen Tagen gemessen.

Während die DPOAE-Pegel mit CAS variierten, blieben die Messwerte der DPOAE-Pegel ohne CAS über die verschiedenen Testtage interessanterweise relativ konstant. Daher wird ein Einsatz in der klinischen Diagnostik zur Überprüfung des MOC-Systems zum jetzigen Zeitpunkt in Frage gestellt (Kumar et al. 2013).

Ähnliches wurde in einer weiteren Studie auch für die CAS der TEOAE festgestellt (vgl. Mertes und Goodman 2015). Ein Teil der Probanden zeigte bei Wiederholungsmessungen stabile Pegeländerungen, wohingegen bei einigen Probanden starke Pegeländerungen auftraten. Dafür fanden sich keine nachvollziehbaren Erklärungen.

Die vorliegende Studie kommt zu dem Ergebnis, dass die Werte der Wiederholungsmessungen ohne FM im Schnitt um 0,69dB von den Werten der DPOAE-Erstmessungen (bei einem Mittelwert von 1,93dB) abweichen. Mit FM weichen die Wiederholungsmessungen um 0,71dB von den Werten der FM-DPOAE-Erstmessung (bei einem Mittelwert von 1,27dB) ab. Es zeigte sich bei der Messung mit FM-DPOAE eine ähnliche Variabilität, sodass sich hier durch den Einsatz der FM kein Vorteil ergibt.

Der Grund für die relativ großen Abweichungen der Wiederholungs- von den Erstmessungen ist unklar. Da die Wiederholungsmessungen direkt im Anschluss an jede Einzelmessung erfolgten, können Messfehler, wie z.B. verschiedene SONDENSITZE, Änderungen der Umgebungslautstärke oder Änderungen der Mittelohrfunktion, weitgehend ausgeschlossen werden.

Wie bereits gesagt, fanden bei den Untersuchungen die Wiederholungsmessungen direkt nach jeder Erstmessung einer Frequenz ($\Delta f_2=50\text{Hz}$) statt. Da die „dips“ und „peaks“ der DPOAE-Feinstrukturen relativ stabil bleiben (Müller et al. 2005), kann weitgehend ausgeschlossen werden, dass die Wiederholungsmessung versehentlich in größeren „dips“ und „peaks“ (mit stärkerer Suppression oder stärkerem Enhancement) gemessen wurden.

Da die Wiederholbarkeit (Reliabilität) für die Einführung eines diagnostischen Untersuchungsverfahrens essentiell ist, ist es fraglich, ob sich die CAS der DPOAE zur Überprüfung des MOC-Systems eignet.

4.2 Teil 2 – DPOAE und TEOAE bei CAS an Probanden

Es wurde der Frage nachgegangen, ob die CAS-Effekte bei DPOAE und TEOAE vergleichbar sind, also ob Probanden mit großen CAS-Effekten bei DPOAE auch große CAS-Effekte bei TEOAE aufweisen. Dies wäre vorteilhaft, da TEOAE wesentlich schneller und leichter zu messen sind als DPOAE. Bei vergleichbarer apparativer Ausstattung wären TEOAE somit weniger personalintensiv und damit kostengünstiger. Diesbezügliche Ergebnisse konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Die interindividuelle Variabilität der DPOAE bei CAS ist beträchtlich. Die größten interindividuellen Unterschiede sind in den „dips“ der Feinstrukturen zu finden (Zhang et al. 2007).

Auch nach den vorliegenden Messdaten ist der Effekt der CAS auf die DPOAE individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Die Suppression reicht bei den einzelnen Probanden von 0,2dB bis ca. 6,0dB. Im Mittel lag die Suppression über alle Probanden bei ca. 2,5dB (siehe Abb. 3.13).

Auch die Variabilitäten der TEOAE bei CAS ist individuell sehr unterschiedlich und reicht bei einzelnen Probanden von einem Enhancement von 0,4dB bis zu einer Suppression von 3,9dB. Im Schnitt liegt die Suppression der TEOAE über alle Probanden bei ca. 1,1dB (siehe Abb. 3.15). Von 32 Messungen sind 3 jedoch nicht signifikant.

Der Korrelationskoeffizient von 0,32 dagegen zeigt einen schwachen positiven linearen Zusammenhang zwischen den Pegeländerungen von DPOAE und TEOAE bei CAS an (siehe Abb. 3.16). Eine eindeutige Korrelation ergibt sich somit nicht. Es kann daher nicht belegt werden, dass Personen mit großen CAS-Effekten bei DPOAE auch große CAS-Effekte bei TEOAE aufweisen.

Ein großes Problem für den klinischen Einsatz der CAS der OAE sind die interindividuellen Schwankungen und die geringe Reliabilität der Messgrößen. Sie erschweren die Festlegung von Normwerten, um in der Folge Abweichungen bei evtl. bestehenden Pathologien erkennen zu können. Diese Schlussfolgerung wurde auch schon von Kumar und Mitarbeiter (2013) bei der Messung der Test/Retest Reliabilität der CAS der DPOAE gezogen.

Die Datenlage ist daher aktuell noch zu unzuverlässig, um mit den Suppressionsmessungen Pathologien zu erkennen und sie in der klinischen Diagnostik einsetzen zu können (Kumar et al. 2013).

4.3 Teil 3 – TEOAE mit und ohne CAS bei Neugeborenen

Es wurde bereits eine Anzahl verschiedener Studien durchgeführt, um die Auswirkungen der CAS auf die OAE von Neugeborenen zu untersuchen. Die Studien kamen mitunter zu unterschiedlichen Ergebnissen, die teilweise auf unterschiedlichen Untersuchungsmethoden zurückgeführt werden können (Abdala et al. 2013).

So konnten Morlet und Mitarbeiter (1993) bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 40 Schwangerschaftswochen keine Auswirkungen der CAS auf TEOAE feststellen und zogen eine noch nicht abgeschlossene Reifung des MOC-Systems in Betracht. In der vorliegenden Studie konnte jedoch auch bei Neugeborenen mit kürzerer Entwicklungsdauer (<40 Schwangerschaftswochen) ein CAS-Effekt aufgezeigt werden.

Andere Studien ergaben, dass die Stärke des CAS-Effekts bei Neugeborenen mit dem Entwicklungsalter des Kindes korreliert und bereits im dritten Trimenon annähernd dem eines Erwachsenen entsprechen soll. Es konnte in weiteren Studien bestätigt werden, dass der MOC-Reflex bei Neugeborenen annähernd dem eines Erwachsenen entspricht (Abdala et al. 1999; Abdala et al. 2013; Ryan und Piron 1994).

Anhand der vorliegenden Daten kann nicht bestätigt werden, dass der MOC-Reflex bei Geburt bereits ähnlich stark ausgeprägt wie bei Erwachsenen ist. Der CAS-Effekt ist bei Neugeborenen im Mittel geringer als bei Erwachsenen (6 im Vergleich zu 11 signifikanten TEOAE-Punkte bei CAS).

Diese Beobachtung entspricht späteren Studien, die bei Neugeborenen OAE-Suppressionen ab der 36. Gestationswoche feststellen konnten. Diese waren aber kleiner als bei Erwachsenen (Morlet et al. 1999; Morlet et al. 2004).

Die durchschnittliche Abnahme der TEOAE-Pegel bei CAS ist bei Neugeborenen jedoch größer (1,3dB im Vergleich zu 1,1dB bei Erwachsenen). Diese Beobachtung lässt sich auf die kleineren Gehörgangsvolumina der Neugeborenen zurückführen, die einen höheren Schalldruck zur Folge haben (Janssen in Laszig und Lehnhardt 2009, S. 126).

Übereinstimmend mit der genannten Literatur, findet sich in der vorliegenden Studie zwischen dem Gestationsalter (das Minimum waren 255 Tage ($\pm 36+3$ Wochen); das Maximum waren 290 Tage ($\pm 41+3$ Wochen)) und dem CAS-Effekt kein signifikanter Zusammenhang (siehe Abb. 3.19 und Abb. 3.20).

Bei einem Alter von 2 bis 3 Tagen war der CAS-Effekt am größten und zeigte eine leichte Abnahme zu älteren und jüngeren Neugeborenen. Allerdings fanden in dieser Altersspanne auch die meisten Messungen statt, sodass daraus nicht unbedingt eine valide Aussage getroffen werden kann.

Ryan und Piron (1994) konnten bei fast allen Termingeborenen einen CAS-Effekt im Falle der TEOAE feststellen. In der vorliegenden Studie zeigten hingegen nur 46% der getesteten Neugeborenen auf einem Ohr nachweisbare CAS-Effekte (dh. $\geq 8 \Delta$ TEOAE-Punkte bei CAS). Nur ca. ein Viertel (28%) der Neugeborenen zeigte auch CAS-Effekte auf beiden Ohren. Ein CAS-Effekt der TEOAE bei einem Großteil der Neugeborenen konnte also nicht festgestellt werden.

Zu beachten ist auch, dass nur 88% der in der vorliegenden Studie gemessenen Neugeborenen auf einem und nur 56% auf beiden Ohren valide TEOAE zeigten. Dies bedeutet, dass 44% der Neugeborenen auf zumindest einem Ohr keine validen TEOAE hatten.

Die genauen Gründe dafür sind nicht bekannt. Ein möglicher Grund könnten die schlechteren Messbedingungen sein, die durch das binaurale Messen mit zwei Sonden bedingt sind. Es wurde bei rund doppelt so vielen Neugeborenen die Messung versucht, aber bei ca. der Hälfte der Neugeborenen auf Grund von zu großer Unruhe wieder abgebrochen. Diese Daten wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Da selbst bei den restlichen 50 - ausschließlich ruhigen, bzw. schlafenden Neugeborenen - kleine Kopfbewegungen nicht auszuschließen und zu vermeiden waren, sind leichte Sondenbewegungen während der TEOAE-Messungen nicht auszuschließen. Dieser Umstand, aber auch andere Einflüsse wie Atemgeräusche oder Schluckbewegungen der Neugeborenen, könnte die Qualität der Messergebnisse beeinflusst und verschlechtert haben. Bei zukünftigen Messungen sollten diese besonderen Umstände beachtet werden.

Der schwache Zusammenhang zwischen der Ausprägtheit der TEOAE und des CAS-Effekts (Anzahl der TEOAE-Punkte mit und ohne CAS) hängt wohl am ehesten damit zusammen, dass bei niedrigen TEOAE-Pegeln aus messtechnischen Gründen kein CAS-Effekt registriert werden kann. Bei deutlich validen TEOAE ist der Unterschied vernachlässigbar.

Wie in der Literatur beschrieben, findet sich auch in der vorliegenden Studie der CAS-Effekt beim weiblichen Geschlecht etwas häufiger und stärker ausgeprägt (vgl. Boer et al. 2012).

Bei männlichen Säuglingen liegt der Mittelwert der CAS bei $0,9 \pm 1,5$ dB, bei weiblichen Säuglingen bei $1,9 \pm 2,0$ dB.

Der CAS-Effekt bei den TEOAE ist bei Neugeborenen eher gering. Da der CAS-Effekt bei den DPOAE größer zu sein scheint (vgl. Teil 2 der vorliegenden Studie), wären DPOAE für dessen Messung wohl geeigneter. Die lange Messzeit erschwert jedoch den Einsatz bei Neugeborenen erheblich. Dies führt zu steigendem Personalaufwand und erhöht die Wahrscheinlichkeit der beschriebenen Messfehler. Gegenüber der Ableitung von akustisch evozierten Potentialen ergibt sich daher kaum ein Vorteil.

Insgesamt muss festgestellt werden, dass der CAS-Effekt bei den TEOAE sehr uneinheitlich ist, mit einer hohen Streuung einhergeht und nicht bei allen Neugeborenen vorhanden ist. Auf Grund der vorliegenden Datenlage ist der diagnostische Einsatz der CAS-TEOAE bei Neugeborenen fraglich. Weitere Studien zur Untersuchung des CAS-Effekts bei Neugeborenen erscheinen daher nur dann sinnvoll, wenn die beschriebenen möglichen Fehlerquellen ausgeschlossen werden können.

4.4 Teil 4 – DPOAE und TEOAE mit und ohne CAS bei AKN-Patienten

Die Messung der OAE bei CAS hätte klinische Relevanz, wenn man mit ihr eine Störung der neuralen Strukturen, die dem MOC-Reflex zugrunde liegen, erfassen kann. Dazu zählt auch die Diagnose eines AKN. Da ein AKN die Funktion des Hörnervs beeinflusst, ist eine Auswirkung auf die CAS der OAE wahrscheinlich (siehe Kapitel 1.4.3) (Chabert et al. 2006).

In vorangegangenen Studien zeigte der Großteil der AKN-Patienten - besonders solche im höheren Alter - einen mittel- bis hochgradigen Hörverlust in der PTA. Es konnte gezeigt werden, dass die Hörstörungen beim AKN nicht nur retrokochleär, sondern auch kochleär oder kombiniert sein können. Eine mögliche Ursache dieser kochleären Komponente des Hörverlusts ist eine Minderperfusion der Kochlea, die von einer vom AKN verursachten Kompression der kochleären Blutgefäße ausgeht. Diese kann zu einer Schädigung der Sinneszellen der Kochlea führen (Ferri et al. 2009; Oeken 1996; Telischi 2000;).

Auf Grund der Häufigkeit von kochleären Schallempfindungsschwerhörigkeiten bei AKN-Patienten haben die OAE zur Diagnose eines AKN nur eine begrenzte Aussagekraft (Ferri et al. 2009; Oeken 1996).

Bei den vorliegenden Messungen mit dem Handgerät hatten alle AKN-Patienten viele gültige TEOAE-Punkte bei allen Frequenzen. Die in der Audiologie des Klinikums rechts der Isar durchgeführten Messungen mit einem Standartgerät zeigten jedoch bei allen Patienten bei mehreren Frequenzen bereits auffällige oder nicht mehr nachweisbare TEOAE. Dies würde für eine kochleäre Komponente der Schwerhörigkeit sprechen. Passend zu einer retrokochleären Störung - wie dem AKN - ist, dass bei 2 AKN-Patienten eine Abnahme der gültigen TEOAE-Punkte bei CAS festgestellt wurde. Allerdings ist die Zuverlässigkeit dieser Ergebnisse in Anbetracht der geringen Fallzahl und in der Zusammenschau mit der PTA und den OAE-Vergleichsmessungen der Audiologie sehr gering.

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist der Einsatz der CAS der OAE in der AKN-Diagnostik wenig erfolgversprechend und wird die etablierte Diagnostik mit akustisch evozierten Potentialen wohl kaum ersetzen können. Akustisch evozierte Potentiale zeigen Latenzverlängerungen bei bis zu 98% der AKN-Patienten an und sind gemeinsam mit dem MRT zur Diagnostik des AKN besser geeignet (Haapaniemi et al. 2000).

4.5 Vergleich des MOC-Effekts von Versuchen am Menschen und an Tieren

Der Grund für die Durchführung der vorliegenden Studie mit dem Ziel der Etablierung einer zusätzlichen und einfacheren Methode (neben der BERA) zur Erfassung retrokochleärer Hörstörungen war der respektable Suppressionseffekt der OAE in verschiedenen Tierversuchen.

Liberman und Mitarbeiter (1996) konnten bei Katzen mittels ipsilateraler DPOAE-Adaptation eine Abnahme des DPOAE-Pegels um bis zu 6dB feststellen.

In einer Studie an Meerschweinchen konnte sogar ein Größenunterschied von bis zu 30dB zwischen dem maximalen Enhancement und der maximalen Suppression der DPOAE-Pegel gemessen werden (Maison und Liberman 2000).

Beim Menschen hingegen zeigte sich bei der ipsilateralen DPOAE-Adaptation eine Abnahme des DPOAE-Pegels um lediglich 1,1dB (Kim et al. 2001).

Größere MOC-Effekte beim Menschen sind bei CAS der DPOAE zu beobachten, wie die vorliegende Studie gezeigt hat. Besonders bei Messungen der DPOAE-Pegeländerungen bei CAS in „dips“ und „peaks“ der DPOAE-Feinstruktur (siehe Kapitel 2.2.2.2) konnten Größenunterschiede von bis zu 14dB zwischen dem maximalen Enhancement und der maximalen Suppression (mit einem Mittelwert von bis zu 7,3dB) beobachtet werden. Erst bei diesen Größenordnungen ist ein Einsatz der Suppression der OAE in der klinischen Routinediagnostik praktikabel (Müller et al. 2005).

Ähnliche Effekte zeigten sich auch im Tierversuch an Meerschweinchen bei Messung der CAS der DPOAE in der Nähe von „dips“ (Kujawa und Liberman 2001).

Grundsätzlich finden sich in den Tierversuchen mit Mäusen, Katzen, Meerschweinchen und Chinchillas größere Suppressionseffekte der OAE als beim Menschen. Vor allem DPOAE werden gerne zur Eruierung des MOC-Reflexes im Tierversuch herangezogen, da die DPOAE-Pegel bei den oben genannten Tierarten im Allgemeinen größer sind als beim Menschen. Da die TEOAE-Pegel bei diesen Tieren sehr viel kleiner als beim Menschen sind, gibt es kaum Tierversuche zur CAS der TEOAE. Von Bedeutung sind auch die unterschiedlichen anatomischen Gegebenheiten zwischen den Spezies, da die MOC-Reflexstärke wesentlich von der Anzahl der Nervenfasern abhängig ist. So besitzen die oben genannten Tierarten zwei bis dreimal mehr gekreuzte als ungekreuzte Nervenfasern, was in einem zwei- bis dreimal stärkeren ipsi- als kontralateralen Reflex resultiert. Bei den Menschen finden sich hingegen ähnlich stark ausgeprägte ipsi- und

kontralaterale Reflexbögen. Durch die größeren DPOAE-Pegel bei Tieren und die unterschiedlichen anatomischen Verhältnisse sind Vergleiche der MOC-Reflexstärke zwischen Mensch und Tier schwierig (Brown 1989; Gifford und Guinan 1987; Guinan 2006; Zurek 1985).

Ein Vergleich mit den vorliegenden Daten aus den Messungen der CAS der TEOAE war nicht möglich, da keine verlässliche Literatur zum CAS-Effekt der TEOAE bei Tieren gefunden werden konnte.

5 Zusammenfassung

Die otoakustischen Emissionen (OAE) sind Schallwellen, die vom Innenohr ausgesendet und im äußeren Gehörgang mittels Mikrofonen gemessen werden können (Kemp 1978). Die Quelle dieser Emissionen ist die aktive Längenänderung der äußeren Haarzellen (OHC) in der Kochlea (Brownell et al. 1985).

Die OHC werden durch das mediale olivocochleäre Bündel (MOC), das von Neuronen des ipsilateralen und hauptsächlich des kontralateralen medialen oberen Olivenkomplexes gebildet wird, innerviert (Benninghoff und Drenckhahn 2004, S. 733f.; Liberman und Brown 1986; Warr und Guinan 1979).

Das MOC, das zu den OHC projiziert, ist der efferente Arm eines Reflexbogens, dem sogenannten MOC-Reflex. Durch die Aktivierung des MOC-Reflexes mittels contralateraler akustischer Stimulation (CAS), wird die Funktion der OHC beeinflusst, was auch einen Einfluss auf die OAE hat. Die CAS der OAE ist daher eine nichtinvasive und objektive Methode, um die Funktion und Intaktheit der anatomischen Strukturen des MOC-Reflexbogens zu testen (Abdala et al. 1999; Brown et al. 2003; Chabert et al. 2006; Müller et al. 2005).

In der vorliegenden Arbeit ging es um verschiedene Fragestellungen zum klinischen Einsatz der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) und der transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE) bei CAS zur Prüfung der Funktion der retrokochleären Hörbahn.

Es konnte zunächst gezeigt werden, dass die Frequenzmodulierung (FM) der Primärtöne zur Auslösung der DPOAE einen reduzierenden Einfluss auf die Feinstruktur und den CAS-Effekt ausübt. Die Reproduzierbarkeit bei Wiederholungsmessungen war jedoch gering, sodass der klinische Einsatz der Methode fraglich ist.

Bei den normalhörenden Probanden traten große interindividuelle Unterschiede in der Größe des CAS-Effekts sowohl bei DPOAE (Suppression zwischen 0,2 und 6,0dB; $\sigma=2,5$ dB) als auch bei TEOAE (von 0,4dB Enhancement bis 3,9dB Suppression; $\sigma=1,1$ dB) auf. Es gab auch keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen den CAS-Effekten bei den DPOAE und TEOAE.

Der CAS-Effekt war kleiner und die Anzahl der signifikanten TEOAE-Punkte bei CAS war bei Neugeborenen im Mittel geringer als bei Erwachsenen (6 im Vergleich zu 11 signifikanten TEOAE-Punkten bei CAS). Auch zwischen dem Gestationsalter der

Neugeborenen (Minimum: 255 Tage; Maximum: 290 Tage) und dem CAS-Effekt zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang.

Zu beachten ist auch, dass nur 88% der gemessenen Neugeborenen auf einem und nur 56% auf beiden Ohren valide TEOAE zeigten. Es besaßen auch nur 46% auf einem und 28% auf beiden Ohren nachweisbare CAS-Effekte bei den TEOAE. Die Ursache dafür waren möglicherweise die schlechteren Messbedingungen durch binaurales Messen.

Die Messungen bei Patienten mit Akustikusneurinomen (AKN) erwiesen sich als wenig aussagekräftig, da praktische alle rekrutierten Patienten große Hörstörungen aufwiesen. Dadurch wird die Aussagekraft der OAE deutlich eingeschränkt. Aus diesem Grund ergibt sich bei den AKN-Patienten keinen Vorteil der CAS der OAE gegenüber der etablierten Diagnostik mit akustisch evozierten Potentialen und Magnetresonanztomographie.

Es ergeben sich demnach beachtliche Bedenken zum klinischen Einsatz der OAE zur Erfassung retrokochleärer Funktionsstörungen. Vor allem die großen Schwankungen zwischen den einzelnen Individuen und die geringe Reliabilität erschweren die Anwendung in der Routinediagnostik retrokochleärer Hörstörungen. Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse ist auch der Einsatz der CAS-TEOAE im Neugeborenenhörscreening zur frühzeitigen Erkennung retrokochleärer Funktionsstörungen in Frage zu stellen.

6 Literaturverzeichnis

- Abdala, Carolina; Dhar, Sumitrajit (2010): Distortion product otoacoustic emission phase and component analysis in human newborns. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 127 (1), S. 316–325. DOI: 10.1121/1.3268611✳.
- Abdala, Carolina; Ma, Ellen; Sininger, Yvonne S. (1999): Maturation of medial efferent system function in humans. In: *J. Acoust. Soc. Am.* 105 (4), S. 2392. DOI: 10.1121/1.426844.
- Abdala, Carolina; Mishra, Srikanta; Garinis, Angela (2013): Maturation of the human medial efferent reflex revisited. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 133 (2), S. 938–950. DOI: 10.1121/1.4773265.
- Allen, J. B. (1980): Cochlear micromechanics--a physical model of transduction. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 68 (6), S. 1660–1670.
- Arnesen, A. R. (1984): Fibre population of the vestibulocochlear anastomosis in humans. In: *Acta oto-laryngologica* 98 (5-6), S. 501–518.
- Ashmore, J. F. (1987): A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: the cellular basis of the cochlear amplifier. In: *The Journal of physiology* 388, S. 323–347.
- Aumüller, Gerhard (2007): Anatomie. 208 Tabellen. Stuttgart: THIEME (Duale Reihe).
- Benninghoff, Alfred; Drenckhahn, Detlev (2004): Band 2: Herz-Kreislauf-System, lymphatisches System, endokrines System, Nervensystem, Sinnesorgane, Haut. 16., völlig neu bearb. Aufl. München [u.a.]: Urban & Schwarzenberg (Anatomie, 2).
- Boer, Jessica de; Thornton, A. Roger D.; Krumbholz, Katrin (2012): What is the role of the medial olivocochlear system in speech-in-noise processing? In: *Journal of neurophysiology* 107 (5), S. 1301–1312. DOI: 10.1152/jn.00222.2011.
- Brown, M. C. (1989): Morphology and response properties of single olivocochlear fibers in the guinea pig. In: *Hearing research* 40 (1-2), S. 93–109.
- Brown, M. C.; Venecia, R. K. de; Guinan, J. J. (2003): Responses of medial olivocochlear neurons. Specifying the central pathways of the medial olivocochlear reflex. In: *Experimental brain research* 153 (4), S. 491–498. DOI: 10.1007/s00221-003-1679-y.
- Brownell, W. E.; Bader, C. R.; Bertrand, D.; Ribaupierre, Y. de (1985): Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells. In: *Science (New York, N.Y.)* 227 (4683), S. 194–196.
- Burns, E. M.; Arehart, K. H.; Campbell, S. L. (1992): Prevalence of spontaneous otoacoustic emissions in neonates. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 91 (3), S. 1571–1575.

- Chabert, René; Guitton, Matthieu J.; Amram, Daniel; Uziel, Alain; Pujol, Rémy; Lallemand, Jean-Gabriel; Puel, Jean-Luc (2006): Early maturation of evoked otoacoustic emissions and medial olivocochlear reflex in preterm neonates. In: *Pediatric research* 59 (2), S. 305–308. DOI: 10.1203/01.pdr.0000196739.16060.0a.
- Choi, S. S.; Pafitis, I. A.; Zalzal, G. H.; Herer, G. R.; Patel, K. M. (1999): Clinical applications of transiently evoked otoacoustic emissions in the pediatric population. In: *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 108 (2), S. 132–138.
- Collet, Lionel; Kemp, David T.; Veuillet, Evelyne; Duclaux, Roland; Moulin, Annie; Morgon, Alain (1990): Effect of contralateral auditory stimuli on active cochlear micro-mechanical properties in human subjects. In: *Hearing research* 43 (2-3), S. 251–261. DOI: 10.1016/0378-5955(90)90232-E.
- Dallos, Peter; Zheng, Jing; Cheatham, Mary Ann (2006): Prestin and the cochlear amplifier. In: *The Journal of physiology* 576 (Pt 1), S. 37–42. DOI: 10.1113/jphysiol.2006.114652.
- Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (aktueller Stand: 2013): S2k-Leitlinie: Periphere Hörstörungen im Kindesalter. -Langfassung-. Hg. v. Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie. Online verfügbar unter <http://www.dgpp.de/cms/pages/de/profibereich/konsensus.php>.
- Durante, Alessandra Spada; Carvalho, Renta Mota Mamede (2002): Contralateral suppression of otoacoustic emissions in neonates. In: *International journal of audiology* 41 (4), S. 211–215.
- Eybalin, M.; Pujol, R. (1989): Cochlear neuroactive substances. In: *Archives of oto-rhino-laryngology* 246 (5), S. 228–234.
- Ferri, Gian Gaetano; Modugno, Giovanni Carlo; Calbucci, Fabio; Ceroni, Alberto Rinaldi; Pirodda, Antonio (2009): Hearing loss in vestibular schwannomas: analysis of cochlear function by means of distortion-product otoacoustic emissions. In: *Auris, nasus, larynx* 36 (6), S. 644–648. DOI: 10.1016/j.anl.2009.02.006.
- Gifford, M. L.; Guinan, J. J. (1987): Effects of electrical stimulation of medial olivocochlear neurons on ipsilateral and contralateral cochlear responses. In: *Hearing research* 29 (2-3), S. 179–194.
- Guinan, J. J.; Warr, W. B.; Norris, B. E. (1983): Differential olivocochlear projections from lateral versus medial zones of the superior olivary complex. In: *The Journal of comparative neurology* 221 (3), S. 358–370. DOI: 10.1002/cne.902210310.

Guinan, John J. (2006): Olivocochlear efferents: anatomy, physiology, function, and the measurement of efferent effects in humans. In: *Ear and hearing* 27 (6), S. 589–607. DOI: 10.1097/01.aud.0000240507.83072.e7.

Haapaniemi, J. J.; Laurikainen, E. T.; Johansson, R.; Rinne, T.; Varpula, M. (2000): Audiovestibular findings and location of an acoustic neuroma. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 257 (5), S. 237–241.

Harris, F. P.; Probst, R.; Wenger, R. (1991): Repeatability of transiently evoked otoacoustic emissions in normally hearing humans. In: *Audiology : official organ of the International Society of Audiology* 30 (3), S. 135–141.

Heitmann, J.; Waldmann, B.; Plinkert, P. K. (1996): Limitations in the use of distortion product otoacoustic emissions in objective audiometry as the result of fine structure. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 253 (3), S. 167–171.

Hoth, Sebastian; Mühler, Roland; Neumann, Katrin; Walger, Martin (2014): Objektive Audiometrie im Kindesalter. Mit 298 Abbildungen. Berlin: Springer.

Hoth, Sebastian; Neumann, Katrin (2006): Das OAE-Handbuch. Otoakustische Emissionen in der Praxis. Stuttgart, New York: THIEME.

Howitz, M. F.; Johansen, C.; Tos, M.; Charabi, S.; Olsen, J. H. (2000): Incidence of vestibular schwannoma in Denmark, 1977-1995. In: *The American journal of otology* 21 (5), S. 690–694.

Hussain, D. M.; Gorga, M. P.; Neely, S. T.; Keefe, D. H.; Peters, J. (1998): Transient evoked otoacoustic emissions in patients with normal hearing and in patients with hearing loss. In: *Ear and hearing* 19 (6), S. 434–449.

Huynh, M. T.; Pollack, R. A.; Cunningham, R. A. (1996): Universal newborn hearing screening: feasibility in a community hospital. In: *The Journal of family practice* 42 (5), S. 487–490.

Kemp, D. T. (1978): Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 64 (5), S. 1386–1391.

Kemp, D. T.; Ryan, S.; Bray, P. (1990): A guide to the effective use of otoacoustic emissions. In: *Ear and hearing* 11 (2), S. 93–105.

- Kim, D. O.; Dorn, P. A.; Neely, S. T.; Gorga, M. P. (2001): Adaptation of Distortion Product Otoacoustic Emission in Humans. In: *JARO* 2 (1), S. 31–40. DOI: 10.1007/s101620010066.
- Kim, SungHee; Frisina, D. Robert; Frisina, Robert D. (2002): Effects of Age on Contralateral Suppression of Distortion Product Otoacoustic Emissions in Human Listeners with Normal Hearing. In: *Audiol Neurootol* 7 (6), S. 348–357. DOI: 10.1159/000066159.
- Koivunen, P.; Uhari, M.; Laitakari, K.; Alho, O. P.; Luotonen, J. (2000): Otoacoustic emissions and tympanometry in children with otitis media. In: *Ear and hearing* 21 (3), S. 212–217.
- Komazec, Zoran; Filipović, Danka; Milosević, Dusan (2003): Contralateral acoustic suppression of transient evoked otoacoustic emissions--activation of the medial olivocochlear system. In: *Medicinski pregljed* 56 (3-4), S. 124–130.
- Kujawa, Sharon G.; Liberman, M. Charles (2001): Effects of Olivocochlear Feedback on Distortion Product Otoacoustic Emissions in Guinea Pig. In: *JARO* 2 (3), S. 268–278. DOI: 10.1007/s101620010047.
- Kumar, U. Ajith; Methi, Raksha; Avinash, M. C. (2013): Test/retest repeatability of effect contralateral acoustic stimulation on the magnitudes of distortion product ototacoustic emissions. In: *The Laryngoscope* 123 (2), S. 463–471. DOI: 10.1002/lary.23623.
- Kumar, U. Ajith; Vanaja, C. S. (2004): Functioning of olivocochlear bundle and speech perception in noise. In: *Ear and hearing* 25 (2), S. 142–146.
- Kummer, P.; Janssen, T.; Arnold, W. (1995): Suppression tuning characteristics of the 2 f1-f2 distortion-product otoacoustic emission in humans. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 98 (1), S. 197–210.
- Kummer, P.; Janssen, T.; Arnold, W. (1998): The level and growth behavior of the 2 f1-f2 distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 103 (6), S. 3431–3444.
- Laszig, Roland; Lehnhardt, Ernst (2009): Praxis der Audiometrie. 9., vollständig überarbeitete Auflage. [s.l.]: THIEME.
- Lavigne-Rebillard, M.; Pujol, R. (1988): Hair cell innervation in the fetal human cochlea. In: *Acta oto-laryngologica* 105 (5-6), S. 398–402.
- Liberman, M. C.; Brown, M. C. (1986): Physiology and anatomy of single olivocochlear neurons in the cat. In: *Hearing research* 24 (1), S. 17–36.

Liberman, M. C.; Guinan, J. J. (1998): Feedback control of the auditory periphery: anti-masking effects of middle ear muscles vs. olivocochlear efferents. In: *Journal of communication disorders* 31 (6), S. 471-82; quiz 483; 553.

Liberman, M. C.; Puria, S.; Guinan, J. J. (1996): The ipsilaterally evoked olivocochlear reflex causes rapid adaptation of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 99 (6), S. 3572–3584.

Lodwig A. (2012): Frequenzmodulierte DPOAE. (in German: Frequency modulated DPOAE). AGERA annual meeting, 2012.

Lodwig A. (2013a): Frequency modulated DPOAE. IERASG annual meeting, 2013.

Lodwig A. (2013b): Mehrkanal-FMDPOAE. (in German: Multichannel FMDPOAE). AGERA annual meeting, 2013.

Maison, S. F.; Liberman, M. C. (2000): Predicting vulnerability to acoustic injury with a noninvasive assay of olivocochlear reflex strength. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20 (12), S. 4701–4707.

Marshall, Lynne; Lapsley Miller, Judi A.; Guinan, John J.; Shera, Christopher A.; Reed, Charlotte M.; Perez, Zachary D.; Delhorne, Lorraine A.; Boege, Paul (2014): Otoacoustic-emission-based medial-olivocochlear reflex assays for humans. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 136 (5), S. 2697–2713. DOI: 10.1121/1.4896745.

Mauermann, M.; Uppenkamp, S.; van Hengel, P. W.; Kollmeier, B. (1999): Evidence for the distortion product frequency place as a source of distortion product otoacoustic emission (DPOAE) fine structure in humans. II. Fine structure for different shapes of cochlear hearing loss. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 106 (6), S. 3484–3491.

Mertes, Ian B.; Goodman, Shawn S. (2015): Within- and Across-Subject Variability of Repeated Measurements of Medial Olivocochlear-Induced Changes in Transient-Evoked Otoacoustic Emissions. In: *Ear and hearing*. DOI: 10.1097/AUD.0000000000000244.

Micheyl, C.; Perrot, X.; Collet, L. (1997): Relationship between auditory intensity discrimination in noise and olivocochlear efferent system activity in humans. In: *Behavioral neuroscience* 111 (4), S. 801–807.

Morlet; Goforth; Hood; Ferber; Duclaux; Berlin (1999): Development of human cochlear active mechanism asymmetry: involvement of the medial olivocochlear system? In: *Hearing research* 137 (1-2), S. 179.

Morlet, T.; Collet, L.; Salle, B.; Morgon, A. (1993): Functional maturation of cochlear active mechanisms and of the medial olivocochlear system in humans. In: *Acta oto-laryngologica* 113 (3), S. 271–277.

Morlet, T.; Hamburger, A.; Kuint, J.; Ari-Even Roth, D.; Gartner, M.; Muchnik, C.; Collet, L.; Hildesheimer, M. (2004): Assessment of medial olivocochlear system function in pre-term and full-term newborns using a rapid test of transient otoacoustic emissions. In: *Clinical otolaryngology and allied sciences* 29 (2), S. 183–190. DOI: 10.1111/j.0307-7772.2004.00786.x.

Mott, J. B.; Norton, S. J.; Neely, S. T.; Warr, W. B. (1989): Changes in spontaneous otoacoustic emissions produced by acoustic stimulation of the contralateral ear. In: *Hearing research* 38 (3), S. 229–242.

Mountain, D. C. (1980): Changes in endolymphatic potential and crossed olivocochlear bundle stimulation alter cochlear mechanics. In: *Science (New York, N.Y.)* 210 (4465), S. 71–72.

Müller, Jörg; Janssen, Thomas; Heppelmann, Guido; Wagner, Wolfgang (2005): Evidence for a bipolar change in distortion product otoacoustic emissions during contralateral acoustic stimulation in humans. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 118 (6), S. 3747–3756.

Oeken, J. (1996): Nachweis kochleärer Funktionszustände mittels Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen bei Akustikusneurinomen. In: *HNO* 44 (12), S. 677–684.

Owens, J. J.; McCoy, M. J.; Lonsbury-Martin, B. L.; Martin, G. K. (1993): Otoacoustic emissions in children with normal ears, middle ear dysfunction, and ventilating tubes. In: *The American journal of otology* 14 (1), S. 34–40.

PATH medical GmbH: Darstellung Sentiero, Gehörgangssonden und Ohrstöpsel. Hg. v. PATH medical GmbH. Online verfügbar unter <https://pathme.de/>.

PATH medical GmbH (2016): Technical specifications, manufacturer's data. Hg. v. PATH medical GmbH. Online verfügbar unter https://pathme.de/wp-content/uploads/2016/01/MA_TechnicalSpecifications_09.pdf.

Path Medical Solutions (2015): How-To-Manual. Psycho - acoustical and physiological test procedures for the assessment of hearing impairment Scientific background, methodology, clinical applications. Online verfügbar unter https://pathme.de/wpnormal/wp-content/uploads/2011/01/ma_sentientiero_how-to-manual_en_04.pdf.

- Pinna, Mariana Hausen; Bento, Ricardo Ferreira; Neto, Rubens Vuono de Brito (2012): Vestibular schwannoma: 825 cases from a 25-year experience. In: *International archives of otorhinolaryngology* 16 (4), S. 466–475. DOI: 10.7162/S1809-97772012000400007.
- Plinkert, P. K.; Heitmann, J.; Waldmann, B. (1997): "Single-generator-Distorsionsprodukte" (sgDPOAE). Präzisionsmessung von Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen durch Dreitonstimulation? In: *HNO* 45 (11), S. 909–914.
- Rasmussen, G. L. (1946): The olivary peduncle and other fiber projections of the superior olivary complex. In: *The Journal of comparative neurology* 84, S. 141–219.
- Rhode, W. S. (1971): Observations of the vibration of the basilar membrane in squirrel monkeys using the Mössbauer technique. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 49 (4), S. Suppl 2:1218+.
- Rosanowski, Frank (2008): Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. 58 Tabellen. 3., korr. und aktualisierte Aufl. Stuttgart, New York: THIEME.
- Ryan, S.; Piron, J. P. (1994): Functional maturation of the medial efferent olivocochlear system in human neonates. In: *Acta oto-laryngologica* 114 (5), S. 485–489.
- Saleh, E. A.; Aristegui, M.; Naguib, M. B.; Cokesser, Y.; Landolfi, M.; Sanna, M. (1996): Normal hearing in acoustic neuroma patients: a critical evaluation. In: *The American journal of otology* 17 (1), S. 127–132.
- Schmuziger, N.; Hauser, R.; Probst, R. (1998): Zur diagnostischen Wertigkeit otoakustischer Emissionen. Teil 1. In: *HNO* 46 (8), S. 769–776.
- Schulze, Peter M. (2007): Beschreibende Statistik. 6., korr. und aktualisierte Aufl. München [u.a.]: Oldenbourg (Lehrbuch).
- Siegel, J. H.; Kim, D. O. (1982): Efferent neural control of cochlear mechanics? Olivocochlear bundle stimulation affects cochlear biomechanical nonlinearity. In: *Hearing research* 6 (2), S. 171–182.
- Strickland, E. A.; Burns, E. M.; Tubis, A. (1985): Incidence of spontaneous otoacoustic emissions in children and infants. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 78 (3), S. 931–935.
- Sun, Xiao-Ming (2008): Distortion product otoacoustic emission fine structure is responsible for variability of distortion product otoacoustic emission contralateral suppression. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 123 (6), S. 4310–4320. DOI: 10.1121/1.2912434.

- Telisch, F. (2000): An objective method of analyzing cochlear versus noncochlear patterns of distortion-product otoacoustic emissions in patients with acoustic neuromas. In: *The Laryngoscope* 110 (4), S. 553–562. DOI: 10.1097/00005537-200004000-00007.
- Tos, Mirko; Stangerup, Sven-Eric; Cayé-Thomasen, Per; Tos, Tina; Thomsen, Jens (2004): What is the real incidence of vestibular schwannoma? In: *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 130 (2), S. 216–220. DOI: 10.1001/archotol.130.2.216.
- Venecia, Ronald K. de; Liberman, M. Charles; Guinan, John J., JR; Brown, M. Christian (2005): Medial olivocochlear reflex interneurons are located in the posteroventral cochlear nucleus: a kainic acid lesion study in guinea pigs. In: *The Journal of comparative neurology* 487 (4), S. 345–360. DOI: 10.1002/cne.20550.
- Walsh, E. J.; McGee, J.; McFadden, S. L.; Liberman, M. C. (1998): Long-term effects of sectioning the olivocochlear bundle in neonatal cats. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 18 (10), S. 3859–3869.
- Warr, W. B.; Guinan, J. J. (1979): Efferent innervation of the organ of corti: two separate systems. In: *Brain research* 173 (1), S. 152–155.
- Weingraber, Herbert von; Abou-Aly, Mohamed (1989): Handbuch Technische Oberflächen. Typologie, Messung und Gebrauchsverhalten. Braunschweig: Vieweg.
- Yalçinkaya, Fulya; Yilmaz, Suna Tokgöz; Muluk, Nuray Bayar (2010): Transient evoked otoacoustic emissions and contralateral suppressions in children with auditory listening problems. In: *Auris, nasus, larynx* 37 (1), S. 47–54. DOI: 10.1016/j.anl.2009.02.010.
- Zhang, Fawen; Boettcher, Flint A.; Sun, Xiao-Ming (2007): Contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions: effect of the primary frequency in Dpgrams. In: *International journal of audiology* 46 (4), S. 187–195. DOI: 10.1080/14992020601164162.
- Zheng, X. Y.; Henderson, D.; Hu, B. H.; Ding, D. L.; McFadden, S. L. (1997): The influence of the cochlear efferent system on chronic acoustic trauma. In: *Hearing research* 107 (1-2), S. 147–159.
- Zurek, P. M. (1985): Acoustic emissions from the ear: a summary of results from humans and animals. In: *The Journal of the Acoustical Society of America* 78 (1 Pt 2), S. 340–344.

Danksagung

Ich danke dem Klinikdirektor der Hals- Nasen- Ohrenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, Herrn Prof. Bier, für die Möglichkeit die vorliegende Doktorarbeit in seiner Klinik anzufertigen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Niedermeyer und Herrn Prof. Janssen für die Überlassung des Themas und die umfassende Betreuung beim Schreiben der vorliegenden Dissertation und der Durchführung der Untersuchungen.

Bei Herrn Prof. Janssen möchte ich mich für die Korrektur der vorliegenden Arbeit herzlichst bedanken.

Ich möchte mich außerdem herzlichst bei Herrn Dr. Müller für die methodische Unterstützung und seine Hilfsbereitschaft bei der Klärung von Fragestellungen während der Fertigstellung der Dissertation bedanken.

Vielen Dank auch an Frau Dr. Teschke und Frau Anneli für die Hilfe bei der Messung der Neugeborenen.