

Institut und Lehrstuhl für Zoologie

**Altersbedingte Veränderungen im Gehör: Eine
psychoakustische Studie an der Wüstenrennmaus
(*Meriones unguiculatus*)**

Ingo Hamann

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für
Ernährung, Landnutzung und Umwelt der
Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Naturwissenschaften genehmigten
Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. med. vet., Dr. med. vet. habil. Johann Bauer

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. rer. nat., Dr. rer. nat. habil. Georg M. Klump
(Carl von Ossietzky Universität Oldenburg)
2. Univ.-Prof. Geoffrey A. Manley, Ph. D. / Princeton, N.Y. / USA

Die Dissertation wurde am 17.7.2002 bei der Technischen Universität eingereicht und durch
die Fakultät Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt
am 20.08.2002 angenommen.

1. Altern und Hören.	5
2. Material und Methoden – Allgemeiner Teil.	9
2.1. Versuchstiere.	9
2.2. Versuchsaufbau.	10
2.3. Versuchsablauf.	14
2.4. Schwellenbestimmung.	16
3. Reinton- und Rauschschwellen – Ein Vergleich zweier Zuchtlinien Mongolischer Wüstenrennmäuse hinsichtlich des Alters.	18
3.1. Die Wüstenrennmaus als ein Tiermodell für altersbedingten Hörverlust.	18
3.2. Material und Methoden.	21
3.3. Ergebnisse: Reinton- und Rauschschwellen zweier Zuchtlinien.	23
3.3.1. Schwellen für Breitbandrauschen und Reintöne.	23
3.4. Diskussion.	27
3.4.1. Altersabhängige Veränderungen im auditorischen System der Wüstenrennmaus.	27
3.4.2. Ein Vergleich von elektrophysiologisch und psychoakustisch ermittelten Schwellen.	30
3.4.2.1. <i>Physiologische und histologische Hinweise für Altersdefizite im Gehör der Wüstenrennmaus.</i>	30
3.4.2.2. <i>Unterschiede in der Bestimmung von altersbedingtem Hörverlust mittels Elektrophysiologie und Psychoakustik.</i>	32
4. Lückenerkennung und Altern bei Mongolischen Wüstenrennmäusen.	39
4.1. Einleitung.	39
4.2. Material und Methoden.	42
4.3. Ergebnisse.	43
4.3.1. Lückenerkennungsschwellen alter und junger Wüstenrennmäuse.	44
4.3.2. Korrelation der Lückenerkennungsschwelle mit Detektionsschwellen für Breitbandrauschen und 10kHz.	49
4.4. Diskussion.	50
4.4.1. Lückenerkennung und Altern.	50
4.4.2. Korrelation von Lückenerkennungsschwellen und absoluten Hörschwellen für Breitbandrauschen und 10kHz-Reintöne.	52
5. Die Auswirkung von Sabril auf das Lückenerkennungsvermögen Mongolischer Wüstenrennmäuse.	55
5.1. Einleitung.	55
5.2. Material und Methoden.	58
5.3. Ergebnisse – Lückenerkennung und der Einfluss von Sabril.	59
5.4. Diskussion.	70
5.4.1. GABA im auditorischen System.	70
5.4.2. GABA und Altern in der Wüstenrennmaus.	73
6. Zusammenfassung.	76
7. Literaturnachweis.	78
8. Danksagung.	92
9. Anhang.	94

1. Altern und Hören.

Einer der wichtigsten Sinne für die Kommunikation des Menschen ist das Gehör. Ein Verlust des Gehörs schränkt die Lebensqualität entscheidend ein, wichtige Informationen stehen nur noch eingeschränkt zur Verfügung. Solche Hörstörungen sind vor allem in den Industrieländern ein zunehmendes Problem, da sich die Bevölkerungszusammensetzung immer mehr in Richtung älterer Individuen verschiebt. Großangelegte Studien in Großbritannien und Australien zeigten, dass etwa 15-20% der erwachsenen Bevölkerung von Hörstörungen betroffen sind (Davis, 1989, 1990; Wilson et al., 1999). Diese Hörstörungen sind jedoch nicht gleichmäßig über die verschiedenen Altersgruppen verteilt, sondern treten vornehmlich bei älteren Menschen auf. 80% der Hörgeschädigten sind über 60 Jahre alt (Davis, 1990). Beim Menschen beginnt der Hörverlust im Allgemeinen in einem Alter zwischen 30 und 40 Jahren, und nimmt mit dem Alter zu. Hierbei sind die hohen Frequenzen stärker betroffen als die niedrigen Frequenzen (Übersicht: Davis, 1997). In Abhängigkeit von Altersgruppe und Definition von Hörverlust sind 40 bis 80% der älteren Bevölkerung betroffen (Kim et al., 2000; Cruickshanks et al., 1998; Moscicki et al., 1985). Diese Zahlen zeigen die Bedeutung des Problems von altersbedingtem Hörverlust (Presbycusis).

Altersschwerhörigkeit kann verschiedene Ursachen haben. So wurden beim Menschen verschiedene Typen von altersabhängigem Hörverlust mit spezifischen Formen von Cochlea-Pathologie assoziiert (Schuknecht und Gacek, 1993). Der Verlust von peripherem Hörvermögen beeinflusst das Gehör auf einer sehr grundsätzlichen Stufe: Einige oder alle Frequenzbereiche werden deutlich schlechter oder unter Umständen gar nicht wahrgenommen. Das Standardverfahren, einen solchen peripheren Hörverlust zu ermitteln, ist die Ton-Audiometrie mit der Messung der Reintonschwellen. Ein Verlust von Sensitivität in verschiedenen Frequenzbereichen erschwert das Wahrnehmen bzw. Verstehen von Sprache, beeinflusst den Genuss von Musik oder gefährdet im Straßenverkehr. Besonders der Verlust von Sprachwahrnehmung bzw. Sprachverständnis ist von großer, alltäglicher Bedeutung. Im Vergleich zu jungen Menschen ist gerade das Sprachverständnis bei älteren Menschen sehr oft betroffen (Working Group on Speech Understanding and Aging, 1988). Obwohl ein großer Teil der älteren Bevölkerung Hörverluste im peripheren Bereich aufweist (Kim et al., 2000; Cruickshanks et al., 1998; Moscicki et al., 1985), sind erhöhte Reinton-Schwellen nicht die einzige Ursache für eine Verschlechterung der Sprachwahrnehmung. Das Zeitauflösungsvermögen des Gehörs spielt ebenfalls eine wichtige Rolle, besonders für die

Verarbeitung komplexer Signale (Frisina und Frisina, 1997). Die Fähigkeit, die zeitlichen Eigenschaften eines komplexen Signals, wie Sprache, zu analysieren, verbessert die Wahrnehmung komplexer Signale, wie z.B. durch die Bildung von sogenannten Hörobjekten. Solche Hörobjekte sind u.a. gleichartig modulierte Frequenzbereiche, welche einer Signalquelle zugeordnet werden, wodurch sie besser von anderen Geräuschen unterschieden werden können (für einen Überblick, siehe: Moore, 1997). Dies spielt zum Beispiel in Situationen eine Rolle, in denen ein Zuhörer einen Redner aus dem Stimmengewirr einer größeren Ansammlung von Menschen herausfiltern möchte.

Verschiedene Autoren fanden, dass das zeitliche Auflösungsvermögen des Gehörs älterer Menschen unabhängig von einem peripheren Hörverlust gestört sein kann (Snell, 1997; Snell und Frisina, 2000). Dies ist dadurch erkennbar, dass trotz relativ normaler Reinton-Schwellen, Aufgaben, bei denen zeitliche Muster eine Rolle spielen (beispielsweise Lückenerkennung), von älteren Menschen schlechter absolviert werden als von jungen Menschen. Da in solchen Fällen keine oder nur eine geringe periphere Störung vorliegt (normale Reinton-Schwellen), könnten die Gründe für eine Verschlechterung in der aufsteigenden Hörbahn zu finden sein. Eine Einschränkung des zeitlichen Auflösungsvermögens führt zu einem Verlust wichtiger Informationen für die Analyse komplexer Signale. Aufgrund der Bedeutung, welcher dem Zeitauflösungsvermögen in der Verarbeitung komplexer Signale zukommt, ist die Zeitverarbeitung beim Menschen hinsichtlich des Alterns gut untersucht (z.B. McCroskey und Kasten, 1982; Schneider et al., 1994; Strouse et al., 1998; Snell und Frisina, 2000; Philips et al., 2000). Dennoch sind die Mechanismen, welche hier eine Rolle spielen, noch nicht restlos aufgeklärt.

Aus verschiedenen pharmakologischen Untersuchungen an Tiermodellen ist bekannt, dass in Teilen der aufsteigenden Hörbahn der inhibitorische Neurotransmitter GABA mit zunehmenden Alter weniger produziert wird und Veränderungen in der Zusammensetzung der Proteinuntereinheiten des GABA_A-Rezeptoren auftreten (Caspary et al., 1995, 1999; Kotak et al., 1998). Dass der Inhibition eine wichtige Rolle in der Verarbeitung komplexer Reize zukommt, wurde in zahlreichen physiologischen Experimenten nachgewiesen (z.B. Ebert und Ostwald, 1995; Palombi und Caspary, 1996; LeBeau et al., 1996; Backoff et al., 1997; Koch und Grothe, 1998). In diesen Experimenten verursachte eine künstliche Blockierung von GABA-Rezeptoren durch Antagonisten, und die damit einhergehende Verringerung der hemmenden Wirkung von GABA, in vielen Neuronen Änderungen in zeitlichen Antwortmustern, Tuning-Kurven oder der allgemeinen Spontanaktivität spezifischer Neurone.

Solche Veränderungen könnten die Wahrnehmung komplexer Signale deutlich einschränken (Ebert und Ostwald, 1995; Backoff et al., 1997, 1999). Ergebnisse aus Tierexperimenten weisen darauf hin, dass im Alter die zur Verfügung stehende Menge an GABA verringert ist (Casparly et al., 1995, 1999; Kotak et al., 1998). Dies könnte, neben einer Beeinträchtigung des peripheren Hörvermögens, der Grund für eine beeinträchtigte Sprachwahrnehmung, vor allem in Hintergrundrauschen, sein. Eine Bestätigung dieser Hypothese würde den Weg für eine Therapie weisen: Eine medikamentöse Erhöhung des GABA-Spiegels im Gehirn von Betroffenen könnte dieses Defizit ausgleichen.

Um die Effekte des Alterns auf das auditorische System unter kontrollierten Bedingungen zu erforschen, müssen daher Tiermodelle entwickelt und charakterisiert werden. Ein Tiermodell hat den Vorteil, dass sich psychoakustische, physiologische, histologische und pharmakologische Untersuchungen durchführen lassen. Beim Menschen hingegen sind nur psychoakustische Untersuchungen uneingeschränkt möglich. Ein Modell für den Menschen sollte allerdings mehrere Eigenschaften aufweisen, um als solches tauglich zu sein: Ein Tiermodell für den Menschen sollte einen vergleichbaren Frequenzbereich abdecken wie der Mensch. Es sollte dem Menschen vergleichbare Alterseffekte auf die Verarbeitung von Signalen im Gehör aufweisen, relativ schnell altern sowie eine hohe Reproduktionsrate aufweisen, so dass eine genügend große Stichprobe zur Verfügung steht. Des Weiteren sollte sich ein solches Tier einfach halten und pflegen lassen. In Labors sind vor allem Nagetiere als Tiermodell verbreitet. Diese haben den Vorteil der hohen Reproduktionsrate und der gemeinhin einfachen Haltung. In einer Reihe von Studien an Nagern wie zum Beispiel Meerschweinchen (Nozawa et al., 1996; Ingham et al., 1998; Procter et al., 1998), Chinchillas (McFadden et al., 1997), verschiedenen Zuchtlinien von Ratten (Cooper et al., 1990; Turnock und Harrison, 1975; Borg, 1982) und Mäusen (z.B. Zheng et al., 1999; Ison und Agrawal, 1998; Ison et al., 1998; Willot, 1986; Ehret, 1974) konnten Alterseffekte im Gehör nachgewiesen werden. Neben den hier genannten Arten ist die Mongolische Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*) ein Modell, das in der Hörforschung zunehmend verwendet wird. Im Gegensatz zu Ratten und Mäusen weist die Wüstenrennmaus ein Audiogramm auf, welches im Bereich von 1 bis 10kHz dem des Menschen vergleichbar ist (Ryan, 1976). Weiterhin ist die Lebensspanne der Wüstenrennmaus mit 3 bis 4 Jahren deutlich kürzer als die Lebensspanne von Chinchilla oder Meerschweinchen (Cheal, 1986; Mills et al., 1990). Zudem existieren zahlreiche physiologische und histologische Studien an der Wüstenrennmaus bezüglich altersbedingter Hörverluste (Mills et al., 1990; Hellstrom und Schmiedt, 1990, 1996; Tarnowsky et al., 1991; Gratton et al., 1995; Gleich und Strutz, 2002), der normalen

Entwicklung von peripherem und zentralem auditorischen System (Huang et al., 1995; Tierney und Moore, 1997; Gleich et al., 1998; Gleich und Vater, 1998; Sanes und Friauf, 2000), sowie der Effekte von akustischer Deprivation (Moore und Kitzes, 1985; Pasic et al., 1994; Gleich und Strutz, 1997; Stürmer und Scheich, 2000). Allerdings ist bisher nur eine Arbeit über Altersabhängigkeit von psychoakustisch bestimmten Schwellen bei der Wüstenrennmaus publiziert worden (Sinnott et al., 1997). Sinnott und Mitarbeiter fanden eine altersabhängige Verschlechterung von Vokaldeckungsschwellen in einem Laborstamm von Wüstenrennmäusen, während direkte Nachkommen von Wildfängen keinen Hörverlust aufwiesen.

In dieser Doktorarbeit soll die Eignung der Mongolischen Wüstenrennmaus als psychoakustisches Modell hinsichtlich des Zeitauflösungsvermögens des auditorischen Systems, dessen altersabhängige Veränderungen und einer möglicher Beeinflussung des Zeitauflösungsvermögens durch die Manipulation des GABA-Spiegels im Gehirn mittels des Medikaments Sabril (Hoechst) betrachtet werden. Hierfür wurden zunächst Detektionsschwellen für Reintöne und Breitbandrauschen in alten und jungen Wüstenrennmäusen ermittelt. Dies sollte der Charakterisierung des peripheren Hörverlustes in Wüstenrennmäusen dienen. Da es offensichtlich Unterschiede im genetischen Hintergrund bei verschiedenen Zuchtlinien gibt (Sinnott et al., 1997), wurden auch Tiere zweier verschiedener Zuchtlinien verglichen. Für eine der beiden Zuchtlinien lagen außerdem physiologisch ermittelte Schwellen vor, welche so direkt mit den Verhaltensschwellen verglichen werden konnten. Zusätzlich sollten die Schwellen für die minimal detektierbare Lücke in Breitbandrauschen mit verschiedenen Schalldruckpegeln als Maß für das zeitliche Auflösungsvermögen der Rennmäuse ermittelt werden. Diese Lückenerkennungsschwellen wurden dann sowohl in ihrer Abhängigkeit vom Präsentationspegel, als auch von der Altersgruppe her betrachtet. Da gezeigt werden konnte, dass bei der Wüstenrennmaus eine altersbedingte Beeinträchtigung des Zeitauflösungsvermögens besteht, sollte im letzten Teil dieser Arbeit sollte die Auswirkung der Applikation eines den GABA-Spiegel erhöhenden Medikaments, Sabril, auf die Lückenerkennungsschwelle getestet werden. Hier wurden die Lückenerkennungsschwellen alter und junger Tiere vor, während und nach der Applikation von Sabril bei verschiedenen Präsentationspegeln bestimmt. Die Ergebnisse sollen Erkenntnisse über die Eignung der Mongolischen Wüstenrennmaus als psychoakustisches Tiermodell für altersabhängige Veränderungen im Gehör, besonders Veränderungen der Zeitauflösung, liefern. Mit diesem Modell könnten die Mechanismen altersbedingter Veränderungen im Gehör sowie mögliche Therapieansätze untersucht werden.

2. Material und Methoden – Allgemeiner Teil.

An dieser Stelle sollen Material und Methoden dargestellt werden, welche allen Experimenten gemeinsam waren.

2.1. Versuchstiere.

In dieser Doktorarbeit verwendete ich Mongolische Wüstenrennmäuse (*Meriones unguiculatus*) aus zwei Zuchtlinien. 26 der getesteten Mongolischen Wüstenrennmäusen stammten aus der Zucht der Universität Regensburg. In der zweiten Hälfte der 80er Jahre der letzten Jahrhunderts wurden Zuchtpaare aus der Zucht des Zoologischen Institutes der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt zum Aufbau einer Zucht an die HNO-Klinik der Universität Freiburg transferiert. Die Zucht der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt stammt vermutlich von Tieren aus der Zucht der Tumblebrook Farms Inc., West Brockfield, Massachusetts USA, auf deren Beständen sich die Zuchtkolonien aller westeuropäischen Laboratorien, welche vor 1990 gegründet wurden, basieren (Stürmer et al., eingereicht). Die Tiere der Freiburger Zucht wurden dann 1992 an die Universität Regensburg verlegt. Die zweite Zuchtlinie bestand aus Tieren der Zucht der Universität South Carolina, welche von Prof. R.A. Schmiedt zur Verfügung gestellt wurden. Diese Zuchtlinie begann ebenfalls mit Tieren der Zuchtfarm Tumblebrook Farms Inc., West Brockfield, Massachusetts USA.

Die Rennmäuse waren während der Durchführung der Testreihen in 30x60x30cm großen Einzelkäfigen bei einem konstanten 12h/12h-Hell-Dunkelzyklus untergebracht. Ich versuchte die Tiere etwa 10% unter ihrem Gewicht bei freiem Futterzugang zu halten, welches zwischen 58-80g lag. Der Zugang zu Wasser war auf eine halbe Stunde am Morgen und eine halbe Stunde am Abend beschränkt, so dass die Tiere daran gewöhnt waren, zu den entsprechenden Zeiten zu trinken. Während einer Sitzung erhielten die Rennmäuse eine 20mg Futterkugel (Bioserve: Dustless Precision Pellets Rodent Grain-base Formula #FO163-J50) als Belohnung auf eine korrekte Antwort pro Testdurchgang (siehe Punkt 2.3. Versuchsablauf). Hierbei wurde die Gesamtzahl der erhaltenen Belohnungen registriert. Um das individuelle

Arbeitsgewicht zu halten, fütterte ich zusätzlich zu diesen Futterbelohnungen allabendlich Standardnagerfutter (Alma Alleinfuttermittel, Ratten/Mäuse H 1003, Gebr. Meitinger Großaitingen) zu. Durchschnittlich erhielten die Rennmäuse insgesamt 3-4g Futter pro Tag. Kam es vor, dass ein Tier deutlich an Gewicht verlor, wurde zunächst die abendliche Menge an Futter für das betreffende Tier bis auf eine Gesamttagesmenge von 6g erhöht. In Fällen von starken Gewichtsverlust bekam das betreffende Tier zusätzlich Haselnüsse, Mandeln oder Sonnenblumenkerne, bis es das Gewicht erreichte, welches es bei freiem Futterzugang hatte.

Die Rennmäuse wurden für Transport zwischen Wohn- und Versuchskäfig darauf dressiert, freiwillig und belohnt mit einem Sonnenblumenkern, in einen kleinen Transportkäfig aus Maschendraht einzusteigen. Hierdurch wurde das Einfangen mit der Hand vermieden, um den Stress für die Tiere so gering wie möglich zu halten.

2.2. Versuchsaufbau.

Für die psychoakustischen Experimente standen zwei nahezu identische Versuchsaufbauten zur Verfügung. Beide Aufbauten bestanden jeweils aus einer Versuchskammer, in welcher die Messungen erfolgten, sowie computergesteuerten Komponenten zur Reizpräsentation und der Abwicklung der Verhaltensprotokolle. Im Einzelnen sah eine Versuchsanordnung wie folgt aus (siehe auch Abb. 2.1.): In der Versuchskammer (IAC Mini 250) trennte ein Holzbrett den Innenraum in eine obere und eine untere Hälfte. Wände, Decke, Tür und Boden der oberen Hälfte wurden mit schallabsorbierenden Schaumstoffmatten ausgekleidet, um stehende Wellen und Echoeffekte weitgehend zu reduzieren. Innerhalb dieses Raumes war ein selbstgebaute Rundkäfig (Durchmesser: 28,5cm; Höhe: 25cm) aus Maschendraht eingebaut. Innerhalb dieses Versuchskäfigs befand sich eine Beobachtungsplattform (10x7x5cm) aus Plexiglas. Unterhalb dieser Plattform war mittig eine IR-LED (Conrad Bausatz 191710-70) angebracht, welche zusammen mit einer (Conrad Bausatz 191710-70) außerhalb des Käfigs und über der Beobachtungsplattform angebrachten Photodiode eine Lichtschranke bildete. Ein außerhalb der Versuchskammer befindliches Tucker Davies Technologies Interface (TDT PI2) registrierte Unterbrechungen dieser Lichtschranke durch sich auf der Plattform befindlichen Tiere.

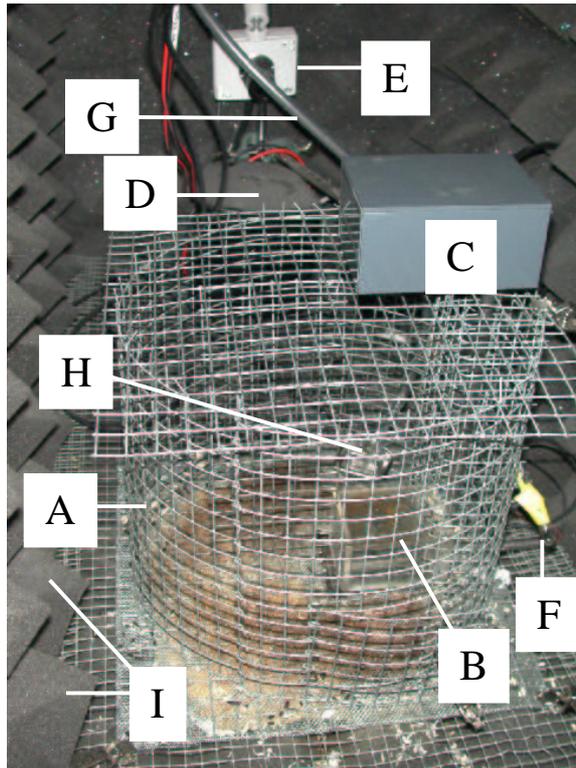


Abbildung 2.1.: Photo der Versuchsanordnung durch die offene Tür der Versuchskammer. Drahtkäfig (A); Beobachtungsplattform (B) mit innerhalb des Podests liegendem IR-Emitter; Empfängerbox mit Photodiode (C); Lautsprecher (D); Videokamera (E); Zuführungsschlauch (G) des Futtergebers (außerhalb des Bildes in der oberen linken Ecke); Futterschälchen (H); Belohnungslicht (F). Die gesamte Versuchskammer war mit schallabsorbierenden Schaumstoffplatten (I) ausgekleidet.

Ein selbstgebauter Futtergeber, ebenfalls mit dem TDT PI2 verbunden, war über dem Versuchskäfig angebracht. Die Futterkügelchen liefen vom Futtergeber über einen Plastikschlauch zu einer kleinen Futterschale im Versuchskäfig. Zusätzlich steuerte das TDT PI2 Interface über ein elektronisches Relais ein Futterlicht und ein Beobachtungslicht, welche über der Futterschale bzw. neben der Beobachtungsplattform außerhalb des Versuchskäfigs angebracht waren. Der Lautsprecher (Canton Plus XS) befand sich ca. 40cm von der Beobachtungsplattform entfernt an der Rückwand der Versuchskammer. Über dem Lautsprecher war eine Videokamera (Box 1: Philips LDH 0351/01, Box 2: Philips CCD LTC 0350/11) angebracht, welche mit einem Philips LTC2009/51 Videomonitor außerhalb der Versuchskammer zur visuellen Kontrolle der Experimente verbunden war.

Die Reizpräsentation erfolgte vom PC aus über eine installierte TDT-AP2-Signalprozessorkarte, welche sowohl als Dateien gespeicherte Reize (siehe auch Punkt 3.2.) als auch von Steuerprogrammen generierte Reize spielen konnte (Abtastrate 50kHz). Der vom

PC ausgehende Digitalreiz wurde dann von einem TDT-D/A3-1-Digital-Analog-Wandler umgewandelt und über einen programmierbaren Abschwächer (TDT PA4) und ein Signalmischgerät (TDT SM3) in einen Verstärker (Box 1: Kenwood KA-1030; Box 2: Kenwood KA-3300) eingespeist. Das verstärkte Signal wurde dann in der Versuchskammer gespielt. Die Verschaltungen der einzelnen Komponenten sind in Abbildung 2.2. dargestellt.

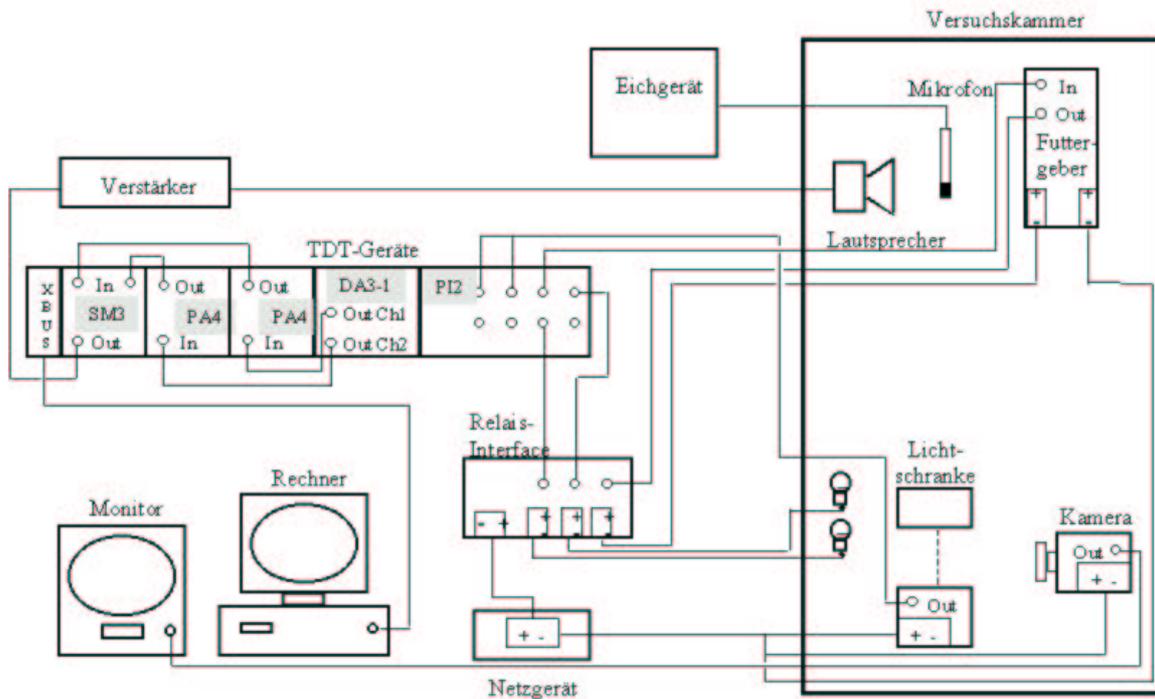


Abbildung 2.2.: Schematische Darstellung der Verschaltung aller am Versuch beteiligter Komponenten. Der Rechner steuert den Versuch über eine PC-Karte, welche per Glasfaserkabel sowohl die zu spielenden Reize über das TDT-DA3-1-Gerät ausgibt, als auch die Versuchsparameter und Verhaltensprotokolle über die anderen TDT-Komponenten kontrolliert. Neben den direkt am Versuchsablauf beteiligten Geräten, waren noch eine Kamera mit Monitor zur optischen Überwachung, sowie ein festinstalliertes Mikrophon mit Schalldruckmessgerät zur täglichen Kalibrierung installiert.

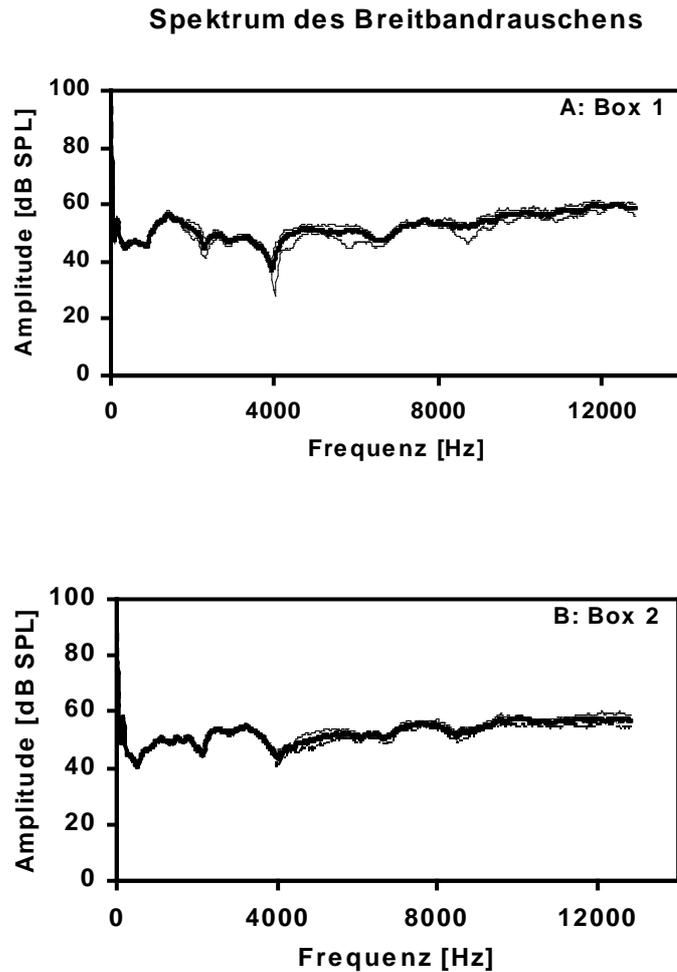


Abbildung 2.3.: Frequenzspektrum des Breitbandrauschens bei der Kammereichung. Amplitude (dB SPL) in Abhängigkeit von der Frequenz. Die Spektren der Box 1 (A) und Box 2 (B) sind dargestellt. Die dicke Linie gibt den Median für die 6 gemessenen Kopfpositionen an, die dünnen Linien zeigen die Minima und Maxima.

Jede der beiden Versuchsaufbauten wurde vor Beginn der Experimente geeicht. Hierfür wurden mit einem Bruel&Kjær-0.5-Zoll-4134-Mikrofon der Schalldruckpegel der Testsignale (2kHz-Ton, 10kHz-Ton und Breitbandrauschen) an 6 verschiedenen möglichen Kopfpositionen der Wüstenrennmäuse gemessen. Das Mikrofon war mit einem Bruel&Kjær-2804-Mikrofon-Verstärker verbunden, welcher das Signal an einen Hewlett-Packard-35665A-Dynamic-Signal-Analyzer weitergab. Die ermittelten Daten wurden gespeichert und mit Hilfe von MS-Excel ausgewertet, d.h. aus den 6 möglichen Mikrofonpositionen Median sowie die Minima und Maxima des Schalldruckpegels der Testsignale berechnet. Für den 2kHz-Ton wichen in Box 1 die an den 6 verschiedenen Kopfpositionen bestimmten Schalldruckpegel um maximal etwa ± 3 dB, in Box 2 nur um weniger als ± 1 dB vom ermittelten Median ab. Für den 10kHz-Ton wichen die Messungen an den 6 Kopfpositionen in Box 1 um maximal etwa 1,5dB, in Box 2 um maximal etwa 2,5dB vom ermittelten Median ab. In Abbildung 2.3. sind

der Median sowie Minima und Maxima des Breitbandrauschens in SPL als Funktion der Frequenz für Box 1 (A) und Box 2 (B) angegeben. Zusätzlich wurde der Schalldruckpegel eines 2kHz-Referenztones sowohl an den 6 verschiedenen Kopfpositionen als auch am fest installiertem Mikrophon für die tägliche Eichung bestimmt. Diese genaue Eichung erfolgte alle 6 bis 12 Monate.

Für die tägliche Eichung der Apparaturen waren in der ersten Versuchsapparatur ein fest installiertes Bruel&Kjær-Mikrofonsystem (0.5-/Zoll-Bruel&Kjær-4134-Mikrofon, B&K-2660-Vorverstärker, B&K-2609-Verstärker) und in der zweiten Versuchsapparatur ein selbstgebautes Mikrofonsystem (Conrad Bausätze, Hirschau) installiert. Mit diesen Mikrofonen ermittelte ich vor jeder Sitzung den Schalldruckpegel eines Referenz-Tones (2kHz-Sinuston), um korrekte Präsentationspegel für die Testsignale zu gewährleisten. Jedes Individuum wurde nur in jeweils einem der beiden Versuchsaufbauten getestet.

2.3. Versuchsablauf.

Der Ermittlung sämtlicher in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse erfolgten mit Hilfe einer operanten Dressur. Die Wüstenrennmäuse wurden darauf dressiert, Testsignale vom gebotenen Hintergrund zu unterscheiden und zu beantworten. Idealerweise blieben die Tiere während der Präsentation des Hintergrundreizes („NoGo-Reiz“) auf der Beobachtungsplattform sitzen. Wurde dann ein Test-Stimulus („Go-Reiz“) gespielt, sollten sie bei Detektion dieses Test-Stimulus als Antwort von der Beobachtungsplattform hüpfen. Die hierfür zur Verfügung stehende Reaktionszeit war generell auf 1200ms eingestellt, konnte bei einzelnen Tieren auf 1000ms reduziert bzw. auf 1400ms erhöht sein. Die Zeit, welche die Rennmäuse auf der Beobachtungsplattform ununterbrochen absitzen mussten, wurde zufällig zwischen 2 und 6s variiert. So sollte gewährleistet werden, dass die Tiere nicht einfach durch das Abschätzen der verstrichenen Zeit einen Treffer erzielen konnten. Bei korrekter Antwort („Hit“) erhielten die Tiere eine Futterbelohnung, während der Versuch 2s pausierte. Hörte die Rennmaus den Test-Stimulus nicht oder reagierte sie aus einem anderen Grund nicht durch Herunterhüpfen, galt dieser Durchlauf als „nicht getroffen“ oder „Miss“. Wurde anstelle eines Testreizes ein dem Hintergrund entsprechender Reiz gespielt („Sham“), sollten die Tiere auf der Beobachtungsplattform sitzen bleiben („Correct Rejection“). Beantworteten sie dennoch einen solchen Reiz, wurde ein „False Alarm“ registriert und keine Belohnung gegeben. Der schematische Ablauf einer solchen Prozedur ist in Abbildung 2.4. dargestellt.

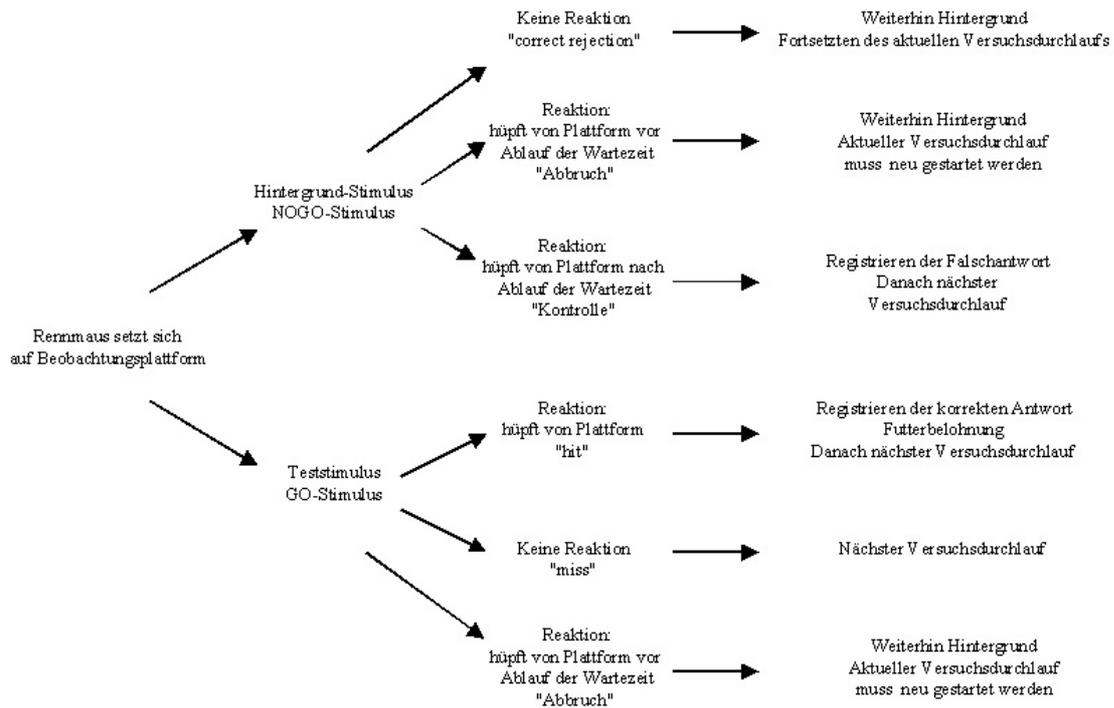


Abbildung 2.4.: Reaktionsschema zur GO/NOGO-Prozedur.

Innerhalb einer Versuchssitzung wurde das Testsignal in 7 verschiedenen Schwierigkeitsstufen präsentiert. Bei der Bestimmung der absoluten Detektionsschwellen für die Reintöne und das Breitbandrauschen lag der Testreiz in 7 verschiedenen Abschwächungen über einen Bereich von 18dB in 3dB-Schritten vor, während bei der Lückenerkennung 7 Testsignale verschiedener Lückendauer getestet wurden. Die genauen Lückendauern sind unter Punkt 4.2. beschrieben. Eine Versuchssitzung bestand aus 110 Versuchsdurchläufen, die zu 11 Blocks zusammengefasst waren. Jeder dieser Blocks bestand demnach aus 10 Versuchsdurchläufen. 3 der 10 Versuchsdurchläufe eines Blocks waren Kontrollversuche („Shamtrials“), während bei den restlichen Versuchsdurchläufen die 7 Variationen des Testsignals gespielt wurden. Die Abfolge der 7 Testsignale und der 3 Kontrollversuche war in jedem 10er-Block zufällig. Der erste Block einer Sitzung wurde als „Aufwärmblock“ nicht mit in die Auswertung einbezogen.

2.4. Schwellenbestimmung.

Die Schwellenermittlung in dieser Arbeit erfolgte nach der Signalentdeckungstheorie von Green und Swets (1966). Eine Schwelle ist die Intensität, unterhalb welcher das zu detektierende Signal nicht mehr wahrgenommen wird. Nur bei einer Signalintensität oberhalb der Schwelle findet eine Detektion statt. Diese Schwellendefinition erweist sich praktisch als unzufriedenstellend, da dies bedeuten würde, dass unterhalb einer bestimmten Schwelle nichts wahrgenommen wird. Tatsächlich kann man aber in psychoakustischen Arbeiten Schwellen nicht als Grenze einer Alles-oder-Nichts-Reaktion bestimmen. Vielmehr sinkt die Antworthäufigkeit in Schwellennähe und auch unterhalb der Schwelle kommt es zu Spontanaktivität, auf welche im Folgenden noch eingegangen werden soll. Bei wiederholten Versuchen schwanken die ermittelten Schwellen um einen Mittelwert (McNicol, 1972). Die Antworten eines Versuchssubjekts können also nur statistisch beschrieben werden.

Diese Schwankungen der Schwelle können durch zwei Phänomene zustande kommen. Zum einen können Störsignale das Antwortverhalten unterschiedlich beeinflussen, zum anderen kann die Variabilität neuronale Ursachen haben. Bei einem schwellennahen Signal werden nur schwache neuronale Antworten hervorgerufen, welche sich nur wenig vom neuronalen „Hintergrundrauschen“ abheben. Aber gerade dieses „Hintergrundrauschen“ schwankt in seiner Aktivität und stärkeres Hintergrundrauschen kann eine Antwort provozieren. Durch diese internen wie externen Faktoren lässt sich ein Fehlalarm erklären. In einem solchen Fall antwortet das Subjekt, obwohl kein Reiz vorhanden ist. Aus solchen Falschantworten lässt sich die Antwortbereitschaft des Testsubjekts feststellen. Sie muss bei der Ermittlung der Schwelle in Betracht gezogen werden.

Die Signalentdeckungstheorie beschreibt das Antwortverhalten auf einen Referenzreiz und einen davon abweichenden Testreiz als statistische Verteilung von Wahrnehmungszuständen (McNicol, 1972; Moore, 1997). Für beide Zustände werden Normalverteilungen angenommen. Deren verschieden starke Überlappung dient als Maß für die Unterscheidung beider Reizzustände. Die Differenz der Mittelwerte beider Normalverteilungen, d' , dient als Standardmaß zur Ermittlung von Unterschieden in der Wahrnehmung von Test- und Referenzreiz. Zur Berechnung von d' werden sowohl die Häufigkeit korrekter Antworten und die Häufigkeit von Falschantworten herangezogen. In dieser Arbeit erfolgte die Schwellenbestimmung durch ein d' von 1,8.

Die Auswertung meiner Experimente erfolgte mit Hilfe zweier Programme zur Berechnung der psychometrischen Funktion basierend auf der Signalentdeckungstheorie (pmfscal.exe, pmfgap.exe). Mit Hilfe dieser Programme ermittelte ich die Schwelle der jeweiligen Sitzung. Zur Berechnung der endgültigen Schwelle waren zwei Sitzungen mit je 100 Trials nötig. Um zwei Sitzungen zur Schwellenberechnung zusammenzuziehen, waren einige Kriterien einzuhalten, um gute Reproduzierbarkeit zu gewährleisten. Die Tiere mussten mindestens 80% der beiden leichtesten Stimuli der jeweiligen Sitzung treffen, und die maximale Fehlalarmrate durfte nicht über 20% liegen. Durch diese Kriterien sollte einerseits eine genügend große Motivation gewährleistet sein, andererseits auch zu häufiges Probieren durch die Tiere ausgeschlossen werden.

3. Reinton- und Rauschschwellen – Ein Vergleich zweier Zuchtlinien Mongolischer Wüstenrennmäuse hinsichtlich des Alters.

3.1. Die Wüstenrennmaus als ein Tiermodell für altersbedingten Hörverlust.

Es ist bekannt, dass Hörverlust eine der Störungen ist, welche mit dem Alter auftreten (für eine Übersicht: Davis, 1997; siehe auch Punkt 1.). Gemessen an der Bedeutung des Gehörs als einer unserer wichtigsten Sinne für die Kommunikation, ist es nicht weiter erstaunlich, dass zahlreiche Untersuchungen mit dem Zweck durchgeführt wurden, Gründe und Mechanismen zu finden, welche für die Verschlechterung des Gehörs im Alter eine Rolle spielen könnten. Es ist daher auch nicht weiter verwunderlich, dass schon eine ganze Reihe Untersuchungen an Tiermodellen bezüglich Gehör und Altern existieren. So finden sich z.B. eine Reihe von Studien mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen zur Untersuchung altersabhängige Veränderungen im auditorischen System verschiedener Nager (z.B. Ehret, 1974; Turnock and Harrison, 1975; Willott, 1986; Hunter and Willot, 1987; Cooper et al., 1990; Li and Borg, 1991; Ingham et al., 1998; McFadden et al., 1997, 1998).

Bei Meerschweinchen fanden mehrere Autoren eine systematische, altersbedingte Erhöhung der Schwellen von „Klick“-evozierten Hirnstammpotentialen („auditory brainstem responses“: ABR) und Summenaktionspotentialen des Hörnervs („compound action potential“: CAP), welche bei einem Alter von 3 bis 4 Jahren um etwa 30dB höher lagen als bei einem Alter von 2 Monaten (Nozawa et al., 1996; Ingham et al., 1998; Proctor et al., 1998). McFadden und Mitarbeiter (1997) ermittelten Summenaktionspotentiale von jungen (bis 3 Jahre) und alten (10 bis 15 Jahre) Chinchillas, welche durch 10ms-Sinustöne evoziert wurden. Bei alten Chinchillas fanden sie für Frequenzen bis 4 kHz eine mittlere Schwellenerhöhung von etwa 7dB, während die mittlere Schwellenerhöhung für Frequenzen oberhalb von 4kHz bei etwa 17dB lag. Sie konnten keine Korrelation von Schwellenerhöhung und Haarzellverlust nachweisen (McFadden et al., 1997).

Daten altersbedingter Hörverluste von Ratten, welche mit verschiedenen Methoden und bei verschiedenen Stämmen ermittelt wurden, sind sehr unterschiedlich. ABR-Schwellen von Sprague-Dawley-Ratten nahmen bei alten (24 bis 29 Monate) im Vergleich zu jungen (10 bis

14 Monate) Tieren um bis zu 32dB zu (40kHz, Cooper et al., 1990). Bei den vergleichsweise niedrigeren Frequenzen von 3 und 8kHz war die Schwellenerhöhung mit 18 bzw. 13dB deutlich geringer ausgeprägt (Cooper et al., 1990). Eine andere Arbeit berichtet von einem moderaten (7 bis 10dB) Hörverlust in einer einzigen Ratte, bei welcher im Alter von 24 bis 39 Monate Schwellen für Schmalbandrauschen mit hohen und tiefen Mittenfrequenzen psychoakustisch bestimmt wurden (Turnock und Harrison, 1975). Borg (1982) untersuchte den Effekt von Alter und genetischem Hintergrund in Albino-Ratten. Hierbei ermittelte er sowohl Verhaltens- als auch ABR-Schwellen. Er fand keinen Unterschied zwischen den Hörschwellen junger normotensiver (mit normalem Blutdruck) und hypertensiver (mit Bluthochdruck) Wistar-Ratten und Sprague-Dawley-Ratten. Die psychoakustisch bestimmten Schwellen von normotensiven Wistar-Ratten blieben bis zu einem Alter von 22 Monaten stabil, während die spontan hypertensiven Wistar-Ratten ab einem Alter von 18 Monaten bei hohen Frequenzen verschieden stark ausgeprägte Hörverluste zeigten. Die physiologischen Schwellen (ABR) der Wistar-Ratten ohne Hörverlust waren 20 bis 30dB höher als die psychoakustisch bestimmten Schwellen. Zusätzlich berichtete Borg (1982) bei der Ratte von einer guten Übereinstimmung von lärminduziertem, psychoakustisch und physiologisch ermitteltem Hörverlust.

Unter den Nagern sind Mäuse hinsichtlich der Genetik von vererbbaarem Hörverlust besonders gut untersucht. Es gibt nahezu 100 verschiedene Mausstämmen mit verschieden stark ausgeprägten Hörstörungen, welche in der Hörforschung als Modell dienen (Übersicht: Steel, 1995). 19 von 80 getesteten Mausstämmen wiesen einen, durch ABR-Schwellen ermittelten, signifikanten und fortschreitenden Hörverlust auf, bevor ein Alter von 13 Wochen erreicht wurde, während weitere 16 Stämme einen späteren Beginn des Hörverlusts zeigten (Zheng et al., 1999). Verschiedene elektrophysiologische Studien beschreiben einen innerhalb weniger Lebensmonate beginnenden Hörverlust bei einer Mauszuchtlinie (C57-Mäuse: Willott, 1986; Hunter und Willott, 1987). Willott (1986) fand bei Vielzelleitungen im Colliculus inferior von C57-Mäusen Schwellenerhöhungen von über 50dB für Frequenzen über 20kHz. Dieser Hörverlust zeigte sich schon bei 6 Monate alten, gegenüber 1 Monat alten Tieren. In jungen (1 Monat) und alten (bis zu 30 Monaten) C57-Mäusen ermittelte ABR-Schwellen zeigten einen vergleichbaren Hörverlust (Li und Borg, 1982; Hunter und Willott, 1987). Das Gehör einer anderen Zuchtlinie von Mäusen (CBA-Mäuse) altert deutlich langsamer. Ab einem Alter von 18 Monaten und mehr treten hier Schwellenerhöhungen von 10 bis 20dB auf (Willott, 1986; Hunter und Willott, 1987). Eine Verhaltensstudie an alten (17

bis 18 Monate) NMRI-Mäusen zeigte ebenfalls Schwellenerhöhungen von 20 bis 35dB für hohe Frequenzen (60 und 80kHz, Ehret, 1974).

Wie in der allgemeinen Einleitung erwähnt, wird die Wüstenrennmaus zunehmend in der Hörforschung als Modell herangezogen. Bisher jedoch sind vornehmlich physiologische und histologische Untersuchungen bezüglich Alterungseffekten im auditorischen System der Wüstenrennmaus gemacht worden. Verschiedene physiologische Arbeiten konnten altersabhängige Hörverluste bei der Wüstenrennmaus beschreiben (Hellstrom und Schmiedt, 1990; Mills et al., 1990; Tarnowski et al., 1991). Ein Hörverlust trat typischerweise ab einem Alter von 2 Jahren auf und war bei höheren Frequenzen (über 4kHz) stärker ausgeprägt als bei niedrigen Frequenzen (Hellstrom und Schmiedt, 1990; Mills et al., 1990; Tarnowski et al., 1991). Anatomische Untersuchungen weisen darauf hin, dass der Verlust von Haarzellen im basalen Bereich der Cochlea und der beobachtete Hörverlust in hohen Frequenzbereichen nicht direkt miteinander korreliert sind (Tarnowsky et al., 1991). Hingegen scheinen Veränderungen der Stria vascularis und ein Verlust des endocochleären Potentials für die beobachtete Schwellenerhöhung verantwortlich zu sein (Schulte und Schmiedt, 1992; Gratton et al., 1995; Mills et al., 1996).

Es existiert meines Wissens bisher nur eine psychoakustische Studie, welche sich mit Altern bei der Wüstenrennmaus befasst (Sinnott et al., 1997). Sinnott und Mitarbeiter (1997) fanden bei Wüstenrennmäusen (aus der Zucht der Tumblebrook-Farm), welche im Alter zwischen 12 und 36 Monaten getestet wurden, dass sich die Entdeckungsschwelle von Vokalen um 10dB pro Jahr erhöht, was etwa dem altersabhängigen Hörverlust bei tiefen Frequenzen in physiologischen Studien entsprach. Interessanterweise fanden Sinnott und Mitarbeiter (1997) keine derartig erhöhten Schwellen bei alten F1-Nachkommen von Rennmauswildfängen aus der Tuva-Provinz in Russland. Unterschiede zwischen Wüstenrennmäusen mit unterschiedlichem genetischen Hintergrund zeigt auch eine histologische Studie (Gleich et al., 2000). Gleich und Mitarbeiter (2000) fanden zwischen einer Laborzuchtlinie und F1-Nachkommen von Wildfängen aus der Mongolei signifikante morphologische Unterschiede im Nucleus cochlearis, der ersten Station in der aufsteigenden Hörbahn.

Dieser erste Teil der vorliegenden Arbeit hatte verschiedene Ziele. Aufgrund der Tatsache, dass es nur eine psychoakustische Untersuchung hinsichtlich des Alterns an Wüstenrennmäusen gibt (Sinnott et al., 1997) sollte der eventuell vorhandenen altersabhängige Hörverlust von Wüstenrennmäusen charakterisiert werden. Sowohl

physiologische Daten der Wüstenrennmaus als auch Daten anderer Spezies weisen darauf hin, dass der altersbedingte Hörverlust bei hohen Frequenzen stärker ausgeprägt ist als bei niedrigen Frequenzen (z.B. Ehret, 1974; Mills et al., 1990; Cooper et al., 1990; Tarnowski et al., 1991; McFadden et al., 1997). Für die Mongolische Wüstenrennmaus war der Hörverlust bei Frequenzen von 8 und 16kHz stärker ausgeprägt als unter 4kHz (Hellstrom und Schmiedt, 1990; Mills et al., 1990; Tarnowski et al., 1991). Daher sollten die Schwelle einer vergleichsweise hohen Frequenz (10kHz) und einer vergleichsweise niedrigen Frequenz (2kHz) bestimmt werden. Zusätzlich wurden die Schwellen für Breitbandrauschen ermittelt. Diese Schwellen waren zudem für die folgenden Versuchsreihen zur Zeitauflösung von Bedeutung (siehe unter den Punkten 4. & 5.). Da es offensichtlich zu Unterschieden in der Ausprägung der Altersschwerhörigkeit (Sinnott et al., 1997) bzw. in Morphologie eines Kerngebietes der aufsteigenden Hörbahn (Gleich et al., 2000) zwischen Tieren mit verschiedenem genetischen Hintergrund kommen kann, wurden neben dem Zuchtstamm der Universität Regensburg, zusätzlich Tiere aus den Labors der Medizinischen Universität South Carolina getestet. Viele der physiologischen Arbeiten sind an Tieren dieser Zuchtlinie gemacht worden (z.B. Hellstrom und Schmiedt, 1990, 1996; Mills et al., 1990, Schulte und Schmiedt, 1992; Tarnowsky et al., 1991). Zusätzlich standen die für diese Tiere physiologisch ermittelten Schwellen zur Verfügung, so dass ein direkter Vergleich der mit verschiedenen Methoden ermittelten Daten möglich war.

3.2. Material und Methoden.

Der Versuchsaufbau entsprach dem unter Punkt 2.2. genannten Aufbau. An dieser Stelle soll daher nur auf die Tiere und die verwendeten Stimuli eingegangen werden.

26 der getesteten Mongolischen Wüstenrennmäusen stammen aus der Zucht der Universität Regensburg (RB-Rennmäuse). Diese waren in eine Gruppe junger (unter 21 Monate) und eine Gruppe alter Tiere (über 30 Monate) unterteilt. Die Tiere der jungen Testgruppe bestand aus 3 männlichen und 7 weiblichen Tieren, bei welchen das Training im Alter von 3 Monaten begann. Die meisten Daten wurden bis zu einem Alter von 12 Monaten ermittelt. Ein Tier (La) wurde bis zu einem Alter von 21 Monaten getestet. Bei der Gruppe der alten Tiere (4 Männchen, 12 Weibchen) begann das Training im Alter von 30 Monaten. Bei einzelnen alten Tieren wurden Schwellen bis über ein Alter von 50 Monaten hinaus ermittelt. Die Tiere aus der Zucht der Universität South Carolina (SC-Rennmäuse: 2

Männchen, 3 Weibchen; von Prof. R.A. Schmiedt zur Verfügung gestellt) waren zum Zeitpunkt der psychoakustischen Versuche über 30 Monate alt. Alte Rennmäuse (ab 24 Monate) aus dieser Zuchtlinie zeigen in physiologischen Untersuchungen Schwellenerhöhungen von etwa 20dB bei Frequenzen zwischen 1-4kHz und 30dB über 4kHz (Mills et al., 1990; Tarnowski et al., 1991; Boettcher et al., 1993). Die Unterbringung sowie die tägliche Versorgung erfolgte wie unter Punkt 2.1. beschrieben.

Da die Hörschwellenbestimmung die erste Aufgabe war, welche die Tiere zu absolvieren hatten, mussten die Rennmäuse zunächst für die Versuchsprozedur trainiert werden. Als Erstes lernten sie auf der Beobachtungsplattform zu sitzen. Dieses Verhalten wurde gewählt, da Wüstenrennmäuse dazu neigen, auf erhöhten Positionen zu sitzen um ihr Territorium besser zu überschauen (Grzimek, 1979). Das für dieses Training verwendete, selbstgeschriebene Programm „maustraining“ belohnte eine Rennmaus, sobald sie von der Beobachtungsplattform heruntersprang, nachdem sie dort für eine bestimmte Dauer ununterbrochen gesessen hatte. Hatte das Tier gelernt, ausreichend lange (bis zu 6s) auf der Beobachtungsplattform zu verharren, war der nächste Schritt einen deutlich hörbaren Rauschpuls zu präsentieren. Sprang die Rennmaus innerhalb eines 2,5s-Intervalls nach Präsentation des Rauschpulses von der Plattform, so wurde sie belohnt. Während des Trainings wurde dann dieses Zeitintervall schrittweise auf 1,2s verkürzt. Sobald ein Tier stabil auf den Rauschpuls reagierte, d.h. mindestens 80% der gebotenen Reize beantwortete, konnte mit der Versuchsreihe begonnen werden.

Die Stimuli zur Bestimmung der Reintonschwellen waren ein 2kHz- und ein 10kHz-Sinuston. Beide Reintöne wurden mit TDT SigGen Software erstellt (Abtastrate: 50kHz). Die Signale hatten eine Dauer von 800ms mit 5ms „raised-cosine“-Rampen. Die fertigen Signale wurden dann auf den Versuchsrechnern als Sounddateien im „pcm“-Format abgelegt. Für die Bestimmung der Rauschschwellen wurde mit Hilfe von Cool Edit 96 (Syntrillium) ein 10s langes, weißes Rauschen erstellt (Abtastrate: 50kHz), welches ebenfalls als Sound-Datei auf den Versuchsrechnern abgelegt wurde. Während der Experimente wählte dann zufällig das selbstgeschriebene Steuerungsprogramm ein 800ms langes Segment dieses weißen Rauschens aus.

3.3. Ergebnisse: Reinton- und Rauschschwellen zweier Zuchtlinien.

Das Training der 26 RB-Rennmäuse, beginnend mit der ersten Trainingssitzung im Versuchsaufbau bis zur ersten gültigen Schwelle für Breitbandrauschen, dauerte durchschnittlich 2 Wochen. Ein Tier benötigte 4 Wochen, bevor es eine gültige Schwelle ablieferte. Das Ändern der Aufgabe von Rausch- auf Reinton-Stimuli war unproblematisch. Die meisten Tiere lieferten die erste gültige Reintonschwelle innerhalb von 9 Tagen nach der Umstellung der Aufgabe. Die Ausnahme war ein junges Männchen, welches beinahe 4 Wochen benötigte. Zwischen den beiden Altersgruppen der RB-Rennmäuse gab es keinen signifikanten Unterschied in der Trainingsdauer, die verschiedenen Aufgaben zu erlernen (Mann-Whitney-U-Test, $p > 0.05$). Insgesamt erfüllten rund 41% aller Sitzungen die Kriterien; diese wurden zur Schwellenbestimmung herangezogen. Die Trainingszeiten der 5 SC-Rennmäuse waren vergleichbar mit denen der RB-Rennmäuse. 4 der SC-Rennmäuse benötigten im Mittel 3 Wochen vom ersten Training bis zur ersten gültigen Rauschschwelle. Ein Tier schien mehr Probleme zu haben, es brauchte über 10 Wochen Training. Die Umstellung von Rausch- auf Reinton-Stimuli hingegen dauerte maximal 4 Wochen.

3.3.1. Schwellen für Breitbandrauschen und Reintöne.

Abbildung 3.1. zeigt alle gültigen Schwellen für 800ms Breitbandrauschpulse (A), 10kHz-Reinton- (B) und 2kHz-Reintonsignalen (C) als eine Funktion des Alters, welche während dieser Versuchsreihe ermittelt wurden. Die senkrechte Linie zeigt die 3-Jahres-Altersgrenze. Für die statistische Analyse der verschiedenen Gruppen (junge RB-Rennmäuse, alte RB-Rennmäuse, alte SC-Rennmäuse) wurde nur die letzte Schwelle eines Individuums zugelassen, bevor es ein Alter von 36 Monaten erreichte. Die jenseits der 36 Monate bestimmten Daten waren nach der Verabreichung eines Medikaments ermittelt worden (siehe Punkt 5.) und wurden daher gesondert betrachtet. Die Daten der Tiere für die Schwellen sowohl vor Erreichen der 3-Jahresgrenze als auch danach ermittelt wurden, sind durch Linien verbunden, um einen möglichen Hörverlust darzustellen.

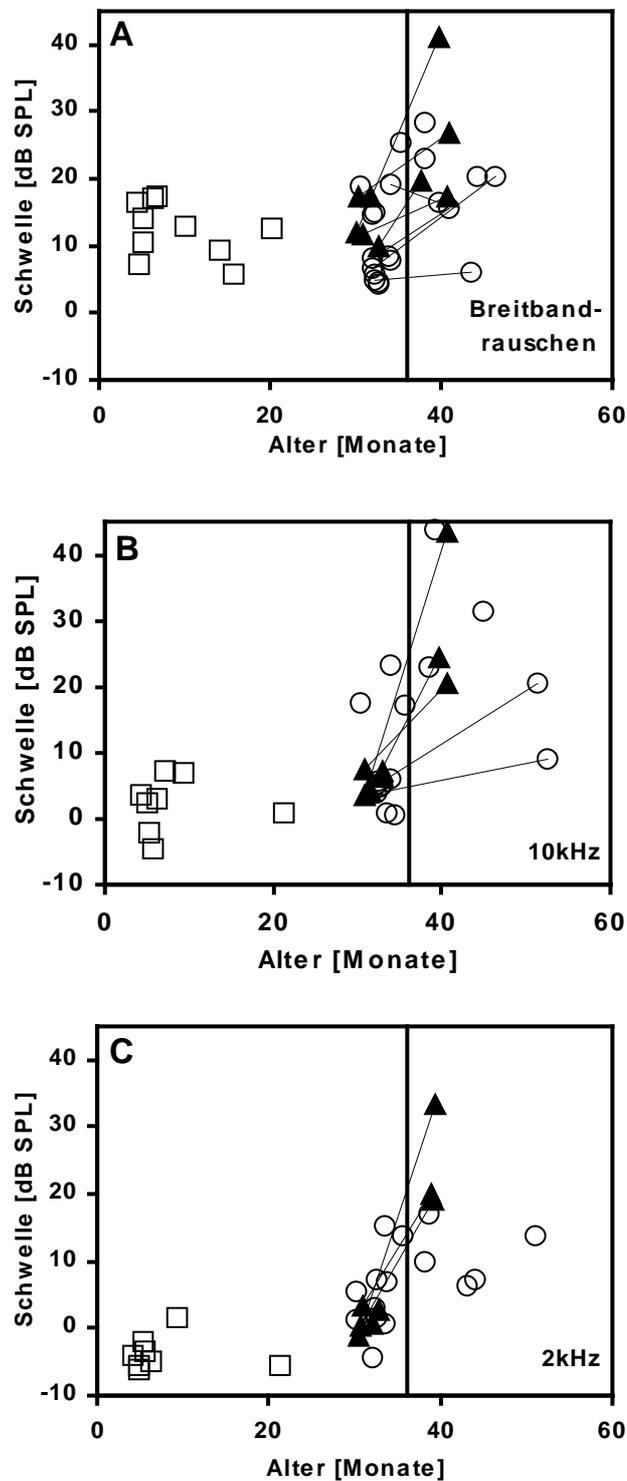


Abbildung 3.1.: Psychoakustisch ermittelte Schwellen als Funktion des Alters. Die senkrechte Linie gibt die Altersgrenze von 36 Monaten an. In den Abbildung A bis C sind die Daten junger RB-Rennmäuse als weiße Quadrate, die Daten alter RB-Rennmäuse als weiße Kreise und die Daten alter SC-Rennmäuse als schwarze Dreiecke dargestellt. Zusätzlich sind für die Tiere, für welche die Schwellen in einem Alter über 36 Monate ermittelt wurden, dargestellt um einen eventuellen Hörverlust dieser Tiere darzustellen. Die Ergebnisse für Breitbandrauschen (A), 10kHz (B) und 2kHz (C) sind dargestellt.

Die Daten der einzelnen Alters- bzw. Herkunftsgruppen sind in Tabelle 3.1. zusammen gefasst. Hier sind Anzahl der Tiere, Mittelwert, und Standardabweichung jeder einzelnen Gruppe dargestellt. Der statistische Vergleich von jungen RB-Rennmäuse mit den beiden

Gruppen alter Tiere (alte RB-Rennmäuse, zwischen 30 und 36 Monaten; alte SC-Rennmäuse, zwischen 30 und 36 Monaten) zeigte, dass sich die Schwellen für Breitbandrauschen (Kruskal-Wallis-Test, $p=0,43$: junge RB, $N=10$; alte RB, $N=13$; alte SC, $N=5$) und 10kHz (Kruskal-Wallis-Test, $p=0,12$: junge RB, $N=8$; alte RB, $N=11$; alte SC, $N=5$) nicht signifikant unterschieden. Der Unterschied zwischen den 2kHz-Schwellen junger RB-Rennmäuse ($N=8$), alter RB-Rennmäuse ($N=10$) und alter SC-Rennmäuse ($N=5$) hingegen war signifikant (Kruskal-Wallis-Test, $p=0,003$). Ein paarweiser Vergleich dieser 2kHz-Schwellen zeigte, dass sowohl alte RB-Rennmäuse ($N=10$) als auch alte SC-Rennmäuse ($N=5$) signifikant höhere Schwellen hatten als junge RB-Rennmäuse ($N=8$) (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$), während zwischen alten RB-Rennmäusen und alten SC-Rennmäusen kein Unterschied bestand (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,13$). Die mittlere Schwelle 8 der junger Wüstenrennmäuse für 2kHz lag bei $-3,8\text{dB SPL}$, die mittlere Schwelle der 15 alten Wüstenrennmäuse hingegen lag bei $3,8\text{dB SPL}$, was einen mittleren Schwellenverlust dieser Tiere von $7,6\text{dB}$ bei dieser Frequenz demonstriert.

Tabelle 3.1.: Mittelwert und Standardabweichung der Schwellen für die Detektion von Breitbandrauschen, 10kHz und 2kHz. Die Daten der drei Testsignal sind unterteilt in Zuchtlinie und Altersgruppen (Junge RB: bis zu einem Alter von 21 Monaten, aus der Zucht der Universität Regensburg; 30-36 RB: Tiere im Alter von 30 bis 36 Monaten, aus der Zucht der Universität Regensburg; 30-36 SC: Tiere im Alter von 30 bis 36 Monaten, aus der Zucht der medizinischen Universität South Carolina; >36 RB: Tiere älter als 36 Monate, aus der Zucht der Universität Regensburg; >36 SC: Tiere älter als 36 Monate, aus der Zucht der Medizinischen Universität South Carolina). Für jede dieser Gruppen ist zusätzlich die Stichprobengröße angegeben.

Untersuchte Gruppe	Breitbandrauschen			10kHz			2kHz		
	N	Mittelwert (dB SPL)	Standardabweichung (dB)	N	Mittelwert (dB SPL)	Standardabweichung (dB)	N	Mittelwert (dB SPL)	Standardabweichung (dB)
Junge RB	10	12,4	4,0	8	2,2	4,0	8	-3,8	2,5
30-36 RB	13	11,0	6,8	11	8,2	7,5	10	5,1	6,0
30-36 SC	5	13,7	3,5	5	5,8	1,8	5	1,4	1,7
>36 RB	7	18,6	7,0	5	25,5	13,0	5	10,8	4,5
>36 SC	4	26,3	10,7	3	29,5	12,2	3	24,1	8,0

Die Anzahl der Tiere mit einem Alter von über 3 Jahren ist geringer als die Anzahl der Tiere im Alter zwischen 30 und 36 Monaten. Die Daten dieser über 3 Jahre alten Tiere weisen aber einen signifikanten Schwellenverlust für Breitbandrauschen, 2kHz und 10kHz auf, wenn die Schwellen mit den jungen RB-Rennmäusen verglichen werden (Kruskal-Wallis-Test, $p<0,05$). Der paarweise Vergleich der verschiedenen Gruppen zeigt Folgendes: Die 2kHz und

die 10kHz-Schwellen sind sowohl bei den über 36 Monate alten RB-Rennmäusen als auch bei den über 36 Monate alten SC-Rennmäusen gegenüber den jungen RB-Rennmäusen signifikant erhöht (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$). Die Schwellen für Breitbandrauschen zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen jungen RB- und über 36 Monate alten SC-Rennmäusen (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$). Der Unterschied zwischen den Schwellen für Breitbandrauschen über 36 Monate alte RB-Rennmäuse und junger RB-Rennmäuse verfehlte hingegen knapp das Signifikanzniveau von 5% (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,055$). Die beiden Gruppen der über 36 Monate alten Tiere wurden ebenfalls verglichen. Für das Breitbandrauschen und das 10kHz-Testsignal bestand kein signifikanter Unterschied zwischen über 36 Monate alten RB- und über 36 Monate alten SC-Rennmäusen (Mann-Whitney-U-Test, $p > 0,05$), für das 2kHz-Testsignal hingegen war ein Unterschied vorhanden (Mann-Whitney-U-Test, $p < 0,05$). Die Schwellen der sehr alten (> 36 Monate) Wüstenrennmäuse war um 15 bis 30dB höher als die Schwellen der jungen (< 21 Monate) Tiere (Tab. 3.1.).

Tabelle 3.2. zeigt die Daten aller Tiere, bei welchen auch in einem Alter von über 36 Monaten Schwellen ermittelt wurden. Aus ihr ist ersichtlich, wie hoch der inter-individuelle Unterschied ist. Für das Breitbandrauschen wurden insgesamt 8 Wüstenrennmäuse sowohl im Alter von 30 bis 36 Monaten als auch im Alter von über 36 Monaten gemessen. Hier lagen die Schwellenänderungen der einzelnen Tiere zwischen $-2,6$ dB (Ed) bis $29,3$ dB (No; Tab. 3.2.). Für das 10kHz-Signal liegen die Daten von 4 Tieren vor, welche im Alter von 30 bis 36 Monaten und im Alter von über 36 Monaten gemessen wurden. Ein Tier (Be) zeigte eine geringe Schwellenerhöhung von 5dB, obwohl die beiden Messungen über 20 Monate auseinander lagen (Tab. 3.2.). Ein anderes Tier (No) zeigte nach knapp 10 Monaten einen Hörverlust von $39,9$ dB (Tab. 3.2.). Die beiden anderen Tiere zeigten nach etwa 8 Monaten (Si) bzw. 10 Monaten (Vi) für das 10kHz-Testsignal Schwellenerhöhungen von $20,3$ dB (Si) bzw. $12,9$ dB (Vi; Tab. 3.2.). Die 3 Tiere, für welche im Alter von 30 bis 36 Monaten und im Alter von über 36 Monaten die Detektionsschwellen für das 2kHz-Signal gemessen wurden, zeigten Schwellenerhöhungen von $16,7$ dB (Si), $18,5$ dB (Vi) und $34,4$ dB (No; Tab. 3.2.).

Tabelle 3.2: Detektionsschwellen von über 36 Monate alten Wüstenrennmäusen. Wenn vorhanden, wird die letzte Schwelle vor Erreichen des Alters von 3 Jahren und die letzte überhaupt ermittelte Schwelle des jeweiligen Tieres gezeigt.

Tier	Breitbandrauschen		10kHz		2kHz	
	Alter (Monate)	Schwelle (dB SPL)	Alter (Monate)	Schwelle (dB SPL)	Alter (Monate)	Schwelle (dB SPL)
BE	32,1	4,9	32,4	3,9	-	-
	43,5	6,1	52,6	8,9	43,2	6,3
DU	32,0	8,0	32,6	5,8	32,2	3,2
	41,0	15,5	-	-	-	-
ED	34,1	19	32,9	4,8	32,6	1,5
	39,7	16,4	-	-	-	-
HO	32,1	6,6	32,2	5,2	-	-
	46,3	20,3	51,3	20,6	51,1	13,9
NO	30,1	11,9	30,8	3,5	30,4	-1,0
	39,8	41,2	40,6	43,4	39,4	33,4
SI	30,8	11,8	31,6	4,3	31,0	3,3
	40,7	17,4	39,8	24,6	38,9	20,0
VI	30,4	17,4	30,8	7,6	30,7	0,5
	41,0	26,9	40,7	20,5	39,1	19,0
TR	32,8	9,9	-	-	-	-
	37,7	19,8	-	-	-	-
RU	38,2	28,5	39,3	43,8	38,6	17
OT	38,0	23	38,5	22,8	38,2	9,8
XA	44,2	20,2	45,0	31,5	44,1	7,2

3.4. Diskussion.

3.4.1. Altersabhängige Veränderungen im auditorischen System der Wüstenrennmaus.

Der Vergleich zwischen Schwellen junger RB-Rennmäuse, alter (30 bis 36 Monate) RB-Rennmäuse und alter (30 bis 36 Monate) SC-Rennmäuse zeigte nur bei 2kHz einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Altersgruppen (junge RB-Rennmäuse, alte RB-Rennmäuse). Dieser Unterschied war mit 5-9dB allerdings gering. Bei einer Testfrequenz von 10kHz zeigte sich bis zu einem Alter von 36 Monaten bei den von mir getesteten Tieren ebenso wenig ein altersbedingter Hörverlust, wie beim Breitbandrauschen (Abb. 3.1.A&B), obwohl dies aufgrund von Schwellenverschiebungen, welche in physiologischen Untersuchungen gefunden wurden (z.B. Mills et al., 1990), zu erwarten wäre. Da ich für SC-

Rennmäuse nur Schwellen bei Tieren bestimmt habe, welche älter als 30 Monate waren, kann ich nicht ausschließen, dass junge SC-Rennmäuse, welche in geräuscharmer Umgebung gezüchtet wurden, niedrigere Hörschwellen aufweisen als junge RB-Rennmäuse, welche unter den in der Regensburger Zucht üblichen Bedingungen gehalten wurden. Falls dies zutrifft, könnten die Schwellen von jungen SC-Rennmäusen so niedrig liegen, dass bereits im Alter von 30 bis 36 Monaten die Detektionsschwellen für Reintöne und Breitbandrauschen innerhalb dieser Zuchtlinie erhöht sind, obwohl sie sich nicht signifikant von den Schwellen gleichaltriger RB-Rennmäuse unterscheiden. Allerdings gibt ein Vergleich physiologischer Daten von bis zu 1 Jahr alten SC-Rennmäuse, welche in geräuscharmer Umgebung gehalten wurden (Schmiedt et al., 1990), mit Tieren, welche in Standardställen gehalten wurden (Henry et al., 1980), keinen Hinweis auf niedrigere Schwellen bei den in ruhiger Umgebung gehaltenen, jungen Tieren. Ältere Tiere zeigten eine höhere Variabilität der Schwellen, mit der Tendenz zu höheren Schwellenwerten (Abb. 3.1., Tab. 3.1., Tab. 3.2.). So betrug z.B. die Schwellenänderung für Breitbandrauschen der alten RB-Rennmäuse Be und Ed zwischen den Messungen im Alter von 30 bis 36 Monaten und in einem Alter von über 36 Monaten weniger als 3dB, während eine alte SC-Rennmaus (No) zwischen diesen beiden Messungen einen Schwellenverlust von 30dB aufwies (Tab.3.2.). Bis zu einem Alter von 36 Monaten sind die ermittelten Schwellen gut vergleichbar mit den in der Literatur beschriebenen Schwellen von Wüstenrennmäusen (Ryan, 1976; Abb. 3.2.).

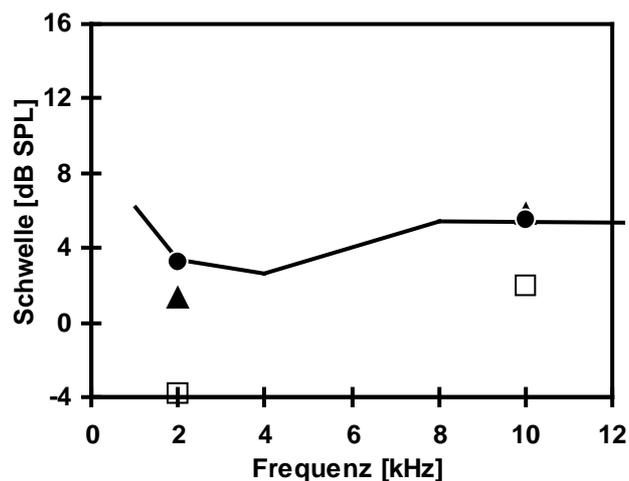


Abbildung 3.2.: Der Graph zeigt die mittleren Schwellen als Funktion der Frequenz. Die Quadrate stellen die mittleren Schwellen der jungen RB-Rennmäuse, die Kreise die mittlere Schwelle der alten RB-Rennmäuse und die schwarzen Dreiecke die mittleren Schwellen der SC-Rennmäuse dar. Die Linie zeigt das Wüstenrennmaus-Audiogramm nach Ryan (1976).

Der größte Unterschied zwischen den hier vorliegenden Daten und denen von Ryan (1976) bestimmten Schwellen liegt bei den jungen RB-Rennmäusen, deren mittlere 2kHz-Schwelle um 7dB besser zu sein scheint als die 2kHz-Schwelle der von Ryan getesteten Tiere (Tab. 3.1.).

Verschiedene Autoren fanden, dass sich innerhalb des ersten Lebensjahres von Wüstenrennmäusen im Nucleus cochlearis spongiforme Läsionen herausbilden (McGinn und Faddis, 1987; Ostapoff und Morest, 1989; Statler et al., 1990; Czibulka und Schwartz, 1991, 1993). Zusätzlich entwickeln sich spongiforme Läsionen im medialen Nucleus des Trapezkörpers bei 3-Jahre alten Rennmäuse (Gleich und Strutz, 2002). Diese Läsionen scheinen jedoch, trotz ihrer starken Ausprägung in mehreren Kernen der aufsteigenden Hörbahn, die psychoakustischen Schwellen für Reintöne und Breitbandrauschen nur wenig zu beeinträchtigen. Andererseits fanden Sinnott und Mitarbeiter (1997) in einer anderen psychoakustischen Arbeit deutliche Schwellenerhöhungen bei alten, im Vergleich zu jungen, Wüstenrennmäusen. Tiere im Alter von 36 Monaten aus einer Laborzucht (aus der kommerziellen Zucht der Tumblebrook Farms, U.S.A.) wiesen bei einer Vokal-Entdeckungsaufgabe eine Schwellenerhöhung von 20dB gegenüber 9 Monate alten Tieren derselben Zuchtlinie auf (Sinnott et al., 1997). Sinnott und Mitarbeiter (1997) fanden eine Schwellenerhöhung von 10dB pro Lebensjahr zwischen 12 und 36 Monaten. Interessanterweise konnten die gleichen Autoren keine erhöhten Schwellen bei alten Wüstenrennmäusen feststellen, welche aus der F1-Generation von Wildfängen in der Tuva-Provinz (Russland) stammen (Sinnott et al., 1997). Trotz identischer Methoden scheint es also einen Unterschied zwischen den Rennmäusen aus der Laborzucht von Frau Prof. Sinnott und den Nachkommen aus Wildfängen in Bezug auf altersbedingten Hörverlust zu geben. Obwohl Vokale mehrere Frequenzkomponenten beinhalten, konnten Sinnott et al. (1997) zeigen, dass die Schwellen junger Rennmäuse aus der Laborzucht auf die F1-Komponente der verschiedenen Vokale (0,25-0,73kHz) zurückzuführen sind, da diese hervorragend mit dem von Ryan (1976) bestimmten Rennmaus-Audiogramm übereinstimmten. Zusätzlich wiesen sie darauf hin, dass der altersbedingte Hörverlust der Laborzucht-Rennmäuse für den englischen Vokal / α / (F1=0,73kHz) vergleichbar zu physiologischen Daten war, welche mittels Hörnerv- bzw. Hirnstammpotentialen bestimmt wurden. Dies deutet darauf hin, dass die Detektionsschwelle für Vokale durch die Cochlea und nicht durch höhere Zentren in der aufsteigenden Hörbahn bestimmt wird. Erste Daten von alten RB-Rennmäusen (Hamann et

al., 2000) deuteten darauf hin, dass, im Gegensatz zu den psychoakustischen Daten von Sinnott et al. (1997) und physiologisch ermittelten Daten (Hellstrom und Schmiedt, 1990; Mills et al., 1990; Tarnowski et al., 1991; Schulte und Schmiedt, 1992; Gratton et al., 1996), keine altersabhängige Schwellenverschiebung stattfand. Dieses Ergebnis legte die Vermutung nahe, dass es Unterschiede zwischen verschiedenen Zuchtlinien geben könne. Diese Hypothese wurde durch Sinnott et al. (1997) unterstützt, da sie einen Unterschied zwischen einer Laborzuchtlinie und einer Wildlinie fanden. Daher wurden ebenfalls alte Wüstenrennmäuse aus der Zucht der Universität South Carolina (mit freundlicher Hilfe von Prof. R. Schmiedt und Prof. F.A. Boettcher) hinsichtlich ihre Hörschwellen getestet, da diese Tiere in zahlreichen physiologischen Arbeiten altersbedingte Schwellenerhöhungen aufwiesen (Hellstrom und Schmiedt, 1990; Mills et al., 1990; Tarnowski et al., 1991; Schulte und Schmiedt, 1992; Gratton et al., 1996). Des weiteren war es durch Zusammenarbeit mit dem Labor von R.A. Schmiedt möglich, psychoakustische und physiologisch ermittelte Schwellen einzelner Individuen direkt zu vergleichen (siehe unter Punkt 3.4.2.).

Es stellte sich heraus, dass sich die psychoakustischen Daten der 30 bis 36 Monate alten SC-Rennmäuse nicht von den Daten der 30 bis 36 Monate alten RB-Rennmäuse unterschieden (Abb. 3.1.), was gegen eine Hypothese der Zuchtlinienunterschiede spricht. Eine andere Erklärung für die Abweichung der in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse von denen in der Literatur, mag im Unterschied der getesteten Frequenzen liegen. Die niedrigste in dieser Arbeit getestete Frequenz war 2kHz. Bei dieser war ein signifikanter Unterschied zwischen den Altersgruppen vorhanden. Die Hauptfrequenzkomponenten der von Sinnott et al. (1997) getesteten Vokale lagen 1 bis 3 Oktaven tiefer. Es ist daher nicht auszuschließen, dass der Hörverlust in den von mir getesteten Tieren bei Frequenzen unter 1kHz noch ausgeprägter sein könnte.

3.4.2. Ein Vergleich von elektrophysiologisch und psychoakustisch ermittelten Schwellen.

3.4.2.1. Physiologische und histologische Hinweise für Altersdefizite im Gehör der Wüstenrennmaus.

In vielen elektrophysiologischen Untersuchungen wurden Hinweise auf altersbedingte Hörschwellenerhöhungen bei Mongolischen Wüstenrennmäusen gefunden. Henry und

Mitarbeiter (1980) fanden einen relativ gleichmäßigen Hörverlust von 15 bis 20dB in 24 Monate alten Rennmäusen. Die Testfrequenzen reichten von 1 bis 32kHz, die Schwellen wurden mittels „evoked far-field potentials“ bestimmt. Die meisten Tiere in dieser Studie waren Nachkommen von Wüstenrennmäusen aus der „Tumblebrook-Farm“-Zucht, einige zusätzliche Tiere wurden direkt bei „Tumblebrook“ oder bei „Chickline, U.S.A.“ (ein weiterer Züchter) erworben. Henry und Mitarbeiter (1980) fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Tieren verschiedener Herkunft.

Eine Reihe von Arbeiten, welche sich mit altersbedingten Veränderungen im auditorischen System befassen, benutzen Rennmäuse aus der Zucht der Medical University of South Carolina (siehe oben). Diese Tiere stammen ebenfalls von der Tumblebrook Farm, wurden aber seit vielen Jahren unabhängig weiter gezüchtet. Mills und Mitarbeiter (1990) untersuchten evozierte Potentiale des Hirnstamms („auditory brainstem response“: ABR) alter und junger Rennmäuse. Sie verglichen die Kurvenform der gemessenen Potentiale bei verschiedenen Intensitäten und Frequenzen der Testsignale. Die Schwellen für Signale zwischen 2 und 16kHz wurde anhand der Ausprägung einzelner Antwortspitzen („waves I, II & III“) der gemessenen Potentiale bestimmt. Die von ihnen ermittelten Daten zeigten eine progressive altersbedingte Schwellenerhöhung in einer großen Anzahl im Alter von 19 und 36 Monate untersuchter Tiere im Vergleich zu Tieren im Alter von 8 bis 10 Monaten. Der mittlere Hörverlust betrug bei 2 Jahre alten Rennmäusen 10dB für Frequenzen unter 4kHz und 15-20dB für Frequenzen darüber. 3-jährige Tiere zeigten einen höheren Verlust von 20-25dB in den Frequenzen unter 4kHz und 30-35dB in den Frequenzen über 4kHz. Boettcher und Mitarbeiter (1993) berichten von vergleichbaren ABR-Schwellenverlusten. Der ABR-Schwellenverlust der für diese Arbeit getesteten 5 Rennmäuse aus der selben Zucht (Testalter: 28-29 Monate), war typisch für Tiere diesen Alters und Zucht (siehe auch weiter unten; Mills et al., 1990; Boettcher et al., 1993). In anderen Studien wurden Summenaktionspotentiale des Hörnervs („compound-action-potentials“: CAP) zur Erfassung altersbedingter Hörverluste bei Wüstenrennmäusen benutzt (Schmiedt et al., 1990; Hellstrom und Schmiedt, 1990; Tarnowski et al., 1991). Die so ermittelten Schwellendaten waren den ABR-Daten vergleichbar (Mills et al., 1990; Boettcher et al., 1993). Mit 3 Jahren ist der Hörverlust oberhalb von 4kHz ausgeprägter als bei niedrigen Frequenzen. Schmiedt und Mitarbeiter (1990) berichteten, dass Einzelzellantworten von Hörnervfasern bei 3-jährigen Rennmäusen um 20-30dB höher lagen als bei jungen Tieren. Hellstrom und Schmiedt (1991, 1996) fanden ebenfalls erhöhte Schwellen in Einzelzelleitungen des Hörnervs von 3-jährigen Rennmäusen. Ein quantitativer Vergleich von Haarzellverlusten im Cortischen Organ und CAP-Schwellen

zeigte keine frequenzspezifische Korrelation (Tarnowski et al., 1991). Allerdings konnte gezeigt werden, dass die Stria vascularis altersbedingte, pathologische Veränderungen aufweist, welche mit einem reduzierten, endocochleären Potential einhergehen (Schulte und Schmiedt, 1992; Gratton et al., 1996; 1997a,b; Schmiedt, 1996; Spicer et al., 1997). Diese Veränderungen der Stria vascularis und das reduzierte, endocochleäre Potential mögen für die, bei der (SC-) Wüstenrennmaus gefundenen, erhöhten ABR-Schwellen verantwortlich sein.

3.4.2.2. Unterschiede in der Bestimmung von altersbedingtem Hörverlust mittels Elektrophysiologie und Psychoakustik.

Für die 5 Tiere aus der Zucht der Medizinischen Universität von South Carolina standen, neben den in dieser Arbeit ermittelten psychoakustischen Schwellen, auch die monaural ermittelten Schwellen für Hirnstammableitungen (ABR-Schwellen) zur Verfügung. Die Stimuli für diese Messungen waren 1,8ms lange Töne mit Frequenzen von 1, 2, 4, 8 und 16kHz. In Abbildung 3.3.A sind die mittleren ABR-Schwellen dieser 5 alten SC-Rennmäuse (zum Zeitpunkt der Messung 28 bis 29 Monate) im Vergleich zu ABR-Schwellen dargestellt, welche bei 4 dieser 5 SC-Rennmäuse im Alter von 18 Monaten bestimmt wurden. Zusätzlich sind die mittleren Daten junger Tiere aus der selben Zuchtlinie aufgetragen. Hieraus lässt sich ersehen, dass sich die ABR-Schwellen der in dieser Arbeit getesteten SC-Rennmäuse im Alter von 18 Monaten nicht von jungen Tieren der selben Zuchtlinie unterscheiden. 10 Monate später weisen die gleichen Tiere eine mittlere Schwellenerhöhung von etwa 15dB auf. Hiernach wäre zu erwarten, dass die psychoakustisch ermittelten Schwellen dieser 5 SC-Rennmäuse ebenfalls eine Erhöhung gegenüber jungen Tieren aufweisen. Leider stehen keine psychoakustischen Daten für junge SC-Rennmäuse zur Verfügung. Die unter Punkt 3.3. gezeigten Ergebnisse zeigen allerdings keinen signifikanten Unterschied für 10kHz und Breitbandrauschen zwischen bis zu 36 Monaten alten SC-Rennmäusen und bis zu 36 Monate alten RB-Rennmäusen. Nur für das 2kHz-Testsignal weisen sowohl alte RB- als auch alte SC-Rennmäuse einen signifikanten Unterschied von etwa 5-9dB im Vergleich zu den in dieser Arbeit getesteten jungen RB-Rennmäusen. Abbildung 3.3.B zeigt zusätzlich einen Vergleich der Verhaltensschwellen der 5 alten SC-Rennmäuse mit einem in der Literatur beschriebenen Wüstenrennmaus-Audiogram (Ryan, 1976). Obwohl die SC-Rennmäuse während der Verhaltensexperimente sogar einige Monate älter (31 bis 33 Monate) als bei den ABR-Messungen (28 bis 29 Monate) waren, zeigt sich auch hier keine systematische Schwellenerhöhung. Ein Vergleich der Ergebnisse von Psychoakustik und ABR-

Schwellenbestimmung zeigt also, dass bei der Abschätzung von altersbedingtem Hörverlust bei Wüstenrennmäusen kein bzw. nur ein geringer Hörverlust bei psychoakustisch bestimmten Schwellen auftritt, während man bei physiologisch bestimmten Schwellen einen deutlichen Hörverlust findet (Abb. 3.3.C).

Dieses unerwartete Resultat kann verschiedene Gründe haben. Die Wüstenrennmäuse aus der SC-Zucht zeigen eine große inter-individuelle Variabilität, mit einem kleinen Anteil von Tieren, welche nur einen geringen alterabhängigen, physiologischen Schwellenverlust aufweisen (Mills et al., 1990; Schmiedt et al., 1990; Hellstrom und Schmiedt, 1990; Tarnowski et al., 1991; Boettcher et al., 1993). Die physiologischen Daten der hier getesteten SC-Tiere zeigten allerdings eine altersbedingte Schwellenveränderung, welche sich so nicht in den psychoakustisch bestimmten Schwellen darstellt. Es scheint also eine Diskrepanz zwischen den Ergebnissen, welche mit beiden Methoden erhoben wurden, zu bestehen. Physiologisch bestimmte Schwellen liegen in der Regel höher als Verhaltensschwellen (Borg, 1982; Borg und Engstrom, 1983; Henry et al., 1980; Mills et al., 1990; Pickles, 1988). Zur Bestimmung physiologischer Schwellen (CAP und ABR) werden sehr kurze Sinustöne als Signale verwendet (zwischen 1 bis 2ms). In psychoakustischen Untersuchungen werden hingegen meist längere Signale zur Schwellenermittlung verwendet, es sei denn, der Einfluss der Signallänge auf die Wahrnehmung soll untersucht werden. Im letzteren Fall konnte in verschiedenen Arbeiten gezeigt werden, dass für lange Testsignale aufgrund zeitlicher Integration niedrigere Schwellen ermittelt wurden als für kurze Signale (z.B. Watson und Gengel, 1969; Florentine et al., 1988). So nimmt bis zu einer Signaldauer von 1000ms die Detektionsschwelle bei Verzehnfachung der Signaldauer um 10dB zu (Review: Fay, 1988). Daher sind physiologisch bestimmte Schwellen (ABR und CAP) eher solchen psychoakustischen Schwellen ähnlich, welche für sehr kurze Tonsignale bestimmt wurden. Watson und Gengel (1969) sowie Florentine et al. (1988) zeigten, dass Hörschädigungen die Fähigkeit der zeitlichen Integration des Gehörs reduzieren, weshalb ein Hörverlust mit längeren Signalen besser festzustellen sein müsste als mit sehr kurzen Signalen. Im Gegensatz dazu zeigten die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche, dass die SC-Rennmäuse bis zu einem Alter von 36 Monaten zwar mittels kurzer Tonpips bestimmter ABR-Schwellen ein deutlicher Hörverlust aufwies (Abb. 3.3.A und 3.3.C), der Hörverlust in psychoakustischen Messungen kaum bzw. nicht vorhanden war. Schwellen, welche durch CAP oder ABR-Messungen bestimmt werden, werden als die synchronisierte Antwort einer Population von Neuronen auf den Beginn („onset“) eines Stimulus ermittelt. Diese Antwort muss eine zuvor definierte Schwellenamplitude überschreiten um als solche anerkannt zu werden.

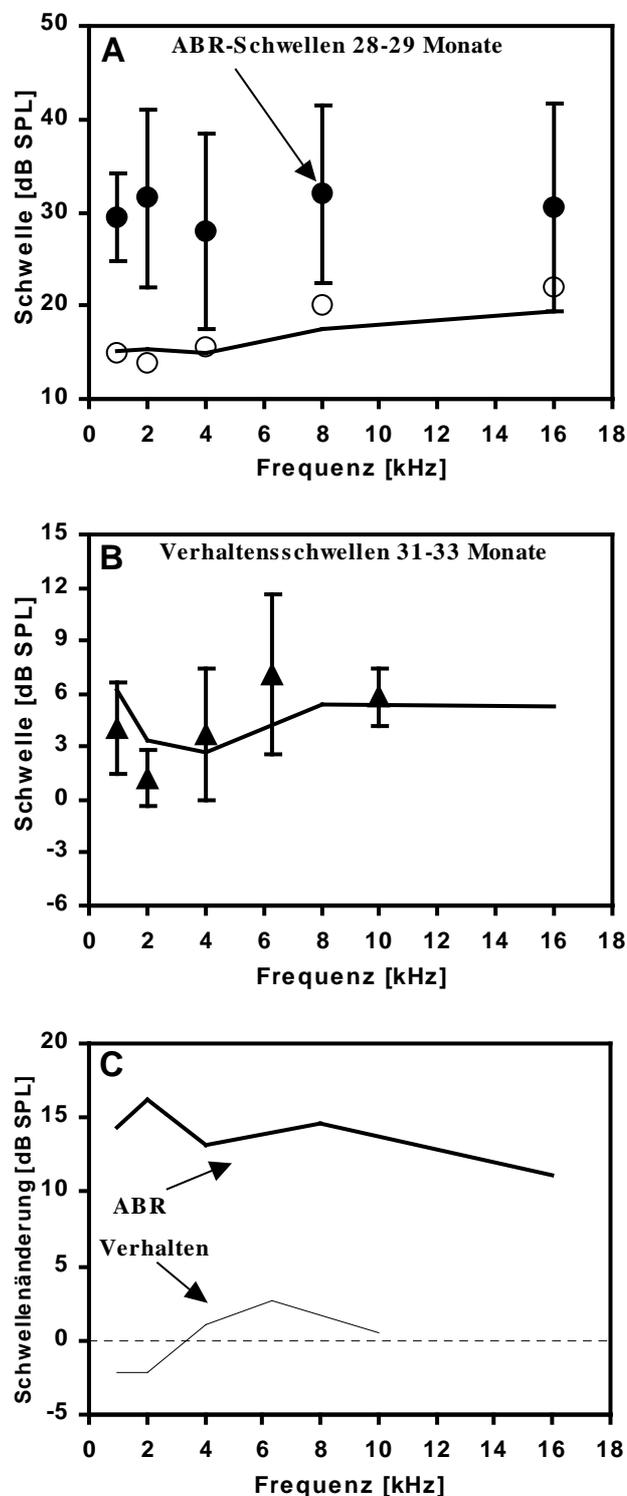


Abbildung 3.3.: Reintonschwellen als Funktion der Frequenz. (A) zeigt die mittleren Schwellen, welche mittels Hirnstammpotentialen (ABR) von F.A. Boettcher und R.A. Schmiedt bestimmt wurden. Die schwarzen Kreise stellen die mittleren Schwellen mit Standardabweichung der 5 SC-Rennmäuse dar. Die weißen Kreise zeigen die mittleren ABR-Schwellen von 4 dieser 5 SC-Tiere in einem Alter von 18 Monaten. Die schwarze Linie zeigt die mittlere Schwelle typischer, junger Rennmäuse aus der Zucht der Medizinischen Universität South-Carolina. (B) zeigt die psychoakustisch bestimmten Schwellen der 5 alten SC-Rennmäuse. Die schwarzen Dreiecke stellen die mittleren Schwellen mit Standardabweichung dar. Die schwarze Linie zeigt das Audiogramm für Wüstenrennmäuse unbestimmten Alters (Ryan, 1976). (C) zeigt die, in den 5 SC-Rennmäusen gefundenen, Schwellenerhöhungen für ABR-Schwellen (dicke Linie) und psychoakustisch ermittelte Schwellen (dünne Linie). Die Nulllinie ist gestrichelt dargestellt.

Dieses willkürliche Schwellenkriterium gibt nicht die internen Kriterien eines Tieres wieder, welches auf einen Stimulus reagiert. Daher ist es auch nicht erstaunlich, dass physiologische und psychoakustische Methoden zur Schwellenbestimmung zu unterschiedlichen Resultaten führen.

Einige Studien zeigen eine Korrelation von physiologisch und psychoakustisch ermittelten Schwellenänderungen. Borg (1982) und Borg und Engstrom (1983) demonstrierten, dass ein durch Lärm- oder Antibiotikum induzierter Haarzellverlust zu sowohl physiologisch als auch psychoakustisch messbaren Schwellenerhöhungen führte, und Daten beider Methoden sehr ähnlich waren. Sie schlossen daraus, dass beide Methoden zur Bestimmung von Schwellenveränderungen geeignet seien. Auch Sinnott und Mitarbeiter (1997) beschrieben die von ihnen gefundenen psychoakustischen Schwellenerhöhungen für den englischen Vokal / α / als vergleichbar mit in physiologischen Studien gefundenen Schwellenerhöhungen in der alternden Wüstenrennmaus.

Auch beim Menschen werden sowohl Verhaltens- (Reinton-Audiometrie) als auch elektrophysiologische Methoden (Hirnstammpotential-Messungen) vor allem in der medizinischen Diagnose eingesetzt, um Schwellenerhöhungen zu dokumentieren. Allerdings gibt es auch hier Hinweise, dass die mit beiden Methoden bestimmten Ergebnisse nicht immer übereinstimmen. Soliman et al. (1993) fanden erhöhte physiologische Schwellen in 30% von getesteten Epileptikern, obwohl diese normale Verhaltensaudiogramme aufwiesen. Mills und Mitarbeiter (2001) fanden zwischen ABR-Schwellen und psychoakustischen Audiogrammen in alten Versuchspersonen einen Unterschied von 18-20dB, während junge Versuchspersonen nur einen Unterschied von 10dB zwischen beiden Methoden aufwiesen. In der vorliegenden Arbeit fand ich „normale“ psychoakustische Hörschwellen in bis zu 36 Monate alten SC-Rennmäusen, welche einen deutlichen, mittels ABR-Messungen bestimmten Hörverlust aufwiesen. Wie könnten nun diese Unterschiede erklärt werden? Eine Erklärung basiert auf der Beobachtung, dass die Steigung der ABR-Kennlinie in alten Individuen kleiner ist als bei jungen Individuen, sowohl bei der Wüstenrennmaus (Boettcher et al., 1993) als auch beim Menschen (Mills et al., 2001). Die Schwellen der Studie von Boettcher et al. (1993) wurden als der Schalldruckpegel definiert, bei welchem eine Antwort über dem Hintergrundrauschen sichtbar wurde; die kleinste gemessene Amplitude lag bei 0,2-0,5 μ V (Abb. 3 und Abb. 4. in Boettcher et al., 1993). Falls die Tiere ein niedrigeres internes Schwellenkriterium nutzen

können, würde dies im Vergleich zu visuell bestimmten ABR-Schwellen zu niedrigeren psychoakustischen Schwellen führen. Der Unterschied zwischen psychoakustischen Schwellen und ABR-Schwellen würde für steile ABR-Kennlinien klein, für flache ABR-Kennlinien hingegen größer ausfallen. Aus den Daten von Boettcher et al. (1993), ist es möglich, den Schwellenwert für ein $0\mu\text{V}$ -Kriterium aus der ABR-Kennlinie abzuschätzen. Würde man dieses Kriterium zur Schwellenbestimmung heranziehen, würde sich die Differenz zwischen jungen und alten Wüstenrennmäusen um etwa 10dB verringern (23-28dB bei 8-16kHz, mit dem von Boettcher et al., 1996, verwendeten $0,2\text{-}0,5\mu\text{V}$ -Kriterium). Obwohl also die Wahl des Schwellenkriteriums den beobachteten Schwellenverlust in Arbeiten, welche evozierte Potentiale verwenden, beeinflussen kann, scheint dies nicht ausreichend, um die Unterschied zwischen dem psychoakustisch und dem physiologisch bestimmten Hörverlust bei hohen Frequenzen zu erklären. Aus welchem Grund einige Studien so gute Korrelationen für physiologisch und psychoakustisch ermittelten Hörverlust finden, bleibt spekulativ. Es mag sein, dass sich die Ergebnisse beider Methoden dann ähneln, wenn es zu Haarzellschädigung bzw. zu deren Verlust kommt. Dies würde die gute Übereinstimmung in den oben genannten Arbeiten mit induziertem Haarzellverlust erklären (Borg, 1982; Borg und Engstrom, 1983). Auch die Ergebnisse von Sinnott et al. (1997), welche einen Hörverlust für sehr tiefe Frequenzen zeigen, könnte mit einem solchen Verlust von äußeren Haarzellen einhergehen, wie ihn Tarnowski und Mitarbeiter (1991) am apikalen Ende der Cochlea bei der Wüstenrennmaus beschreiben. Interessanterweise konnte ich auch in dieser Arbeit eine geringe aber dennoch signifikante Schwellenerhöhung von 7dB für alte Wüstenrennmäuse bei 2kHz zeigen. Diese Frequenz fällt in den oberen apikalen Bereich des Corti'schen Organs mit Verlust äußerer Haarzellen, wie Tarnowski et al. (1991) ihn beschreiben. In dem Bereich von 8 bis 16kHz, wo ich keinen alterbedingten Hörverlust nachweisen konnte, war der physiologisch bestimmte Hörverlust hingegen nicht mit einem Haarzellverlust korreliert (Tarnowski et al., 1991).

Soliman und Mitarbeiter (1993) stellen die Vermutung an, dass die Diskrepanz zwischen normalen Reinton-Audiogrammen und erhöhten ABR-Schwellen in den 30% der Epilepsiepatienten aus einer Desynchronisation der aufsteigenden Hörbahn resultieren könnte. Hellstrom und Schmiedt (1991) diskutieren ebenfalls die Möglichkeit, dass eine abnehmende Synchronisation der Nervenfasern die Messungen evozierter Potentiale beeinflussen könnte. Der Verlust von Zellen des Spiralganglions, ein reduziertes endocochleäres Potential und erhöhte Schwellen einzelner Neurone werden als Gründe für erhöhte CAP- und ABR-Schwellen und flachere ABR-Kennlinien in der Wüstenrennmaus vorgeschlagen (Boettcher et

al., 1993; Mills et al., 1990; Hellstrom und Schmiedt, 1990). Es gibt keine einfache Erklärung für die Diskrepanz zwischen den normalen, psychoakustischen Hörschwellen und den erhöhten Schwellen von CAP-, ABR- oder Einzelzelleableitungen in der alten Wüstenrennmaus (Mills et al., 1990; Boettcher et al., 1993; Schmiedt et al., 1990, Tarnowsky et al., 1991; Hellstrom und Schmiedt, 1990, 1996; diese Arbeit). Die oben genannten Faktoren, welche als Gründe für erhöhte CAP- und ABR-Schwellen und flachere ABR-Kennlinien vorgeschlagen werden, schließen jedoch nicht aus, daß einzelne empfindliche Fasern vorhanden sein können. Unter Umständen kann ein einzelnes empfindliches Neuron für die Wahrnehmung eines Signals völlig genügen (Parker und Newsome, 1998). In einer neueren Untersuchung fanden Ngan und May (2001) eine Annäherung von ABR und Einzelzell-Messungen in Katzen mit lärminduziertem Hörverlust. Im betroffenen Frequenzbereich beobachteten sie erhöhte Schwellen der Einzelzellmessungen insbesondere eine geringere Streuung der Schwellen im Vergleich zu der normalen Verteilung der Einzelzellschwellen. Keine der empfindlichen Zellen war in einer solchen Region zu finden (Ngan und May, 2001). In diesen Katzen wären erhöhte psychoakustische Schwellen zu erwarten, ähnlich denen bei Haarzell-Verlust von Borg (1982) und Borg und Engstrom (1983) beobachteten Veränderungen, da hier keine empfindlichen Fasern mehr vorhanden sind, welche auf ein vergleichsweise leises Testsignal antworten könnten.

Der Verlust von Zellen des Spiralganglions führt ebenfalls zu reduzierten evozierten Potentialen, aber so lange einige empfindliche Zellen vorhanden sind, mag die psychoakustische Schwelle nicht beeinflusst werden (siehe oben). Zwar gibt es Studien an 3 Jahre alten Wüstenrennmäusen, bei welchen die Autoren erhöhte Schwellen in Einzelzelleableitungen auditorischer Neurone fanden (Schmiedt et al., 1990, Hellstrom und Schmiedt, 1996). Aus diesen Arbeiten geht allerdings nicht hervor, ob die Schwellen aller Zellen erhöht waren. Im Gegensatz zu ABR- und CAP-Studien wurden die Schwellenerhöhungen nicht durch direkten Vergleich einer großen Anzahl von Ableitungen an jungen und alten Wüstenrennmäusen über die verschiedenen Frequenzen quantifiziert. Daher ist es nicht klar, ob alle Neurone gleich von der Schwellenerhöhung betroffen waren. Die Reduktion des endocochleären Potentials in alten Wüstenrennmäusen (Schulte und Schmiedt, 1992; Gratton et al., 1996; 1997a,b; Schmiedt, 1996; Spicer et al., 1997;) beeinflusst einzelne Neurone mehr als andere, was sich in variablen Schwellenerhöhungen zeigt (z.B. Schmiedt, 1996). Im Gegensatz zum Verlust von Haarzellen (Ngan und May, 2001, siehe oben) würde ein moderater Verlust des endocochleären Potentials zu einer, zu höheren Schwellen neigenden, breiteren Streuung der normalen Schwellenverteilung führen,

innerhalb welcher auch noch empfindliche Fasern zu finden sind. Die mittlere Schwelle einer solchen Zellpopulation wäre erhöht, was sich in einer erhöhten ABR-Schwelle darstellen würde. Einzelne Zellen können jedoch empfindlich genug bleiben um eine normale Wahrnehmung zu ermöglichen (Parker und Newsome, 1998). Die geringe Veränderung der psychoakustischen Schwellen in den über 3 Jahre alten Wüstenrennmäusen zeigt möglicherweise eine Schwellenverschiebung in diesen empfindlichsten Fasern.

4. Lückenerkennung und Altern bei Mongolischen Wüstenrennmäusen.

4.1. Einleitung.

Da die meisten akustischen Signale, wie z. B. Sprache, zeitliche Fluktuationen aufweisen, ist die Analyse der zeitliche Struktur oft wesentlich für die Identifikation von akustischen Signalen. Das Zeitauflösungsvermögen des Gehörs spielt bei der Detektion von schnellen zeitlichen Veränderungen des Signals, wie zum Beispiel Amplitudenfluktuationen oder Frequenzmodulationen der menschlichen Sprache, welche Spracherkennung ermöglichen, eine wichtige Rolle (Smith et al., 2002). Ist das Zeitauflösungsvermögen des Gehörs beeinträchtigt, so führt dies zu einer Verschlechterung der Wahrnehmung komplexer Schallreize für deren Analyse die zeitliche Struktur des Signals von Bedeutung ist, z.B. Wahrnehmung von Sprache in einem Hintergrundgeräusch (Moore, 1997; Frisina und Frisina, 1997). Eine solche Beeinträchtigung scheint vor allem bei älteren Menschen aufzutreten, da bei diesen oft vor allem das Sprachverständnis verschlechtert ist (Übersicht: Working Group on Speech Understanding and Aging, 1988), und zudem die Verschlechterung im peripheren auditorischen System nicht der einzige Faktor ist, welcher das Sprachverständnis beeinflusst. Die Analyse von zeitlichen Mustern in akustischen Signalen scheint sich vor allem auf höheren Ebenen der aufsteigenden Hörbahn abzuspielen, da verschiedene Arbeiten zeigen, dass das zeitliche Auflösungsvermögen in älteren Menschen beeinträchtigt sein kann, ohne dass eine Verschlechterung bzw. nur eine geringfügige Verschlechterung des Audiogramms auftritt (Snell, 1997; Snell und Frisina, 2000).

Das zeitliche Auflösungsvermögen des menschlichen Gehörs wird schon seit vielen Jahren untersucht. Eine einfache und häufig angewandte Methode für die Messung der Zeitauflösung des Gehörs ist die Untersuchung des Lückenerkennungsvermögens in einem Trägersignal z.B. in weißem Rauschen. Erstmals angewandt wurde diese Methode von Plomp (1964). Um ein Maß für das zeitliche Auflösungsvermögen des menschlichen Gehörs zu haben, ermittelte Plomp die minimal detektierbare, stille Lücke in einem weißen Rauschen. Da sich im weißen Rauschen die Schallenergie über alle hörbaren Frequenzen gleichmäßig verteilt, ändert sich das Langzeitspektrum eines solchen Rauschen durch die Unterbrechung der Lücke nicht. So kann ausgeschlossen werden, dass die Lücke an spektralen Veränderungen im Trägersignal

erkannt wird. Anhand dieser Untersuchung entwickelte Plomp ein bis heute akzeptiertes Modell, nach dem die neuronale Aktivität nach Einsetzen der Lücke nur allmählich abklingt. Dieses langsame Abklingen während der Lücke kann so den Beginn des Rauschens nach der Lücke überdecken und somit auch die Lücke selbst. Die minimal detektierbare Lücke entspricht also dem Zeitintervall, in dem die neuronale Aktivität soweit abklingen kann, dass der durch das erneute Einsetzen des Trägersignals ausgelöste Aktivitätsanstieg wahrnehmbar ist. Nach Plomps erstem Experiment zur Lückenerkennung wurden bis heute zahlreiche Lückenerkennungsstudien mit variierenden Parametern durchgeführt. Verschiedene Autoren berichteten zum Beispiel von einer Erhöhung der Lückenerkennungsschwelle, wenn der Signalträger bei einem niedrigen Präsentationspegel dargeboten wird (z.B. Plomp, 1964; Penner, 1977; Buus und Florentine, 1985). Eine Erhöhung des Wahrnehmungspegels führte nur bis zu einem gewissen Punkt zu einer Verbesserung der Lückenerkennung. Wurde dieser Präsentationspegel überschritten gab es keine weitere Verbesserung. Ein anderer Faktor, welcher die Lückenerkennung beeinflusst, ist die Frequenz des Trägersignals, bzw. der Frequenzbereich im Falle von Schmalbandrauschen. Es stellte sich hierbei heraus, dass sich bei niedrigen Frequenzen die Lückenerkennungsschwelle im Vergleich zu höheren Frequenzen deutlich verschlechterte (Fitzgibbons und Wightman, 1982; Shailer und Moore, 1983, 1985; Formby and Muir, 1988; Green und Forrest, 1989).

In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen bezüglich der Verschlechterung von Lückenerkennung bei Hörschädigungen sowie Altersschwerhörigkeit und Alterseffekte auf die Lückenwahrnehmung durchgeführt (z.B. Buus und Florentine, 1985; Fitzgibbons und Wightman, 1982; Moore et al., 1992; Snell, 1997; Strouse et al., 1998; He et al., 1999; Snell und Frisina, 2000). Versuchspersonen, welche einen Hörverlust (erhöhte audiometrische Schwellen) aufwiesen, hatten eine schlechtere Lückenerkennungsschwelle als Versuchspersonen mit normaler Hörschwelle (Buus und Florentine, 1985). Dies würde man zunächst erwarten, da, wie oben beschrieben, der Präsentationspegel einen Einfluss auf die Lückenerkennung hat, und bei einem fixen Präsentationspegel der individuelle Präsentationspegel (Wahrnehmungspegel: „Hearing Level“: HL) einer schwerhörigen Person über dem einer normal hörenden Person liegt. Tatsächlich gibt es Hinweise darauf, dass sich der Unterschied in einer Lückenerkennungsaufgabe zwischen normalhörenden und hörgeschädigten Personen reduziert, wenn das Signal bei gleichem Wahrnehmungspegel dargeboten wird (Glasberg et al., 1987). Allerdings zeigten verschiedene Experimente, dass nicht nur ältere Person mit Hörverlust schlechtere Lückenerkennungsschwellen aufwiesen als junge Testpersonen, sondern auch Ältere mit relativ normalen, audiometrischen Hörschwellen

(Moore et al., 1992; Snell, 1997; Strouse et al., 1998; Snell und Frisina, 2000). Dies lässt den Schluss zu, dass zentrale Anteile der Hörbahn für das zeitliche Auflösungsvermögen eine wichtige Rolle spielen und dass dort, genauso wie in den peripheren Teilen, altersabhängige Veränderungen auftreten können. Für die genauere Untersuchung solcher Veränderungen sowie dem Verständnis der Zeitverarbeitung allgemein sind wiederum Tiermodelle nötig, da sich nur bei diesen uneingeschränkt Untersuchungen auch an den zentralen Anteilen des auditorischen Systems durchführen lassen, welche für das Verständnis der wirkenden Mechanismen unerlässlich sind. Tatsächlich gibt es eine Vielzahl an Studien, welche das Zeitauflösungsvermögen verschiedener Tierarten mittels Lückenerkennung untersuchen (z.B. Star: Klump und Maier, 1989; Schleiereule: Schwenzfeier, 1998; Zebrafink und Wellensittich: Okanoya und Dooling, 1990; Chinchilla: Giraudi-Perry et al., 1982; Salvi und Arehole, 1985; Wüstenrennmaus: Wagner, 1999). Die Anzahl der Studien von Alterseffekten auf die akustische Lückenerkennung bei Tieren hingegen ist gering (Boettcher et al., 1996; Ison et al., 1998).

Im zweiten Teil dieser Arbeit soll nun das Lückenerkennungsvermögen als Maß für das zeitliche Auflösungsvermögen der Wüstenrennmaus in Abhängigkeit vom Alter der Tiere betrachtet werden. Die ermittelten Hörschwellen für 2kHz, 10kHz und Breitbandrauschen zeigten, dass die in dieser Arbeit getesteten Rennmäuse nur geringfügigen (im Mittel 6dB bei 2kHz) bis keinen (10kHz und Breitbandrauschen) altersabhängigen Hörverlust aufwiesen. Vielmehr waren die Schwellen alter und junger Tiere vergleichbar mit dem in der Literatur beschriebenen Audiogramm für Wüstenrennmäuse (Ryan, 1976). Dies ist bei der Untersuchung der Altersabhängigkeit von Lückenerkennungsschwellen von Vorteil, da vor allem Defizite der zentralen Anteile des Gehörs zum Tragen kommen und die Interpretation der Ergebnisse vereinfachen. Einflüsse von Frequenz oder Unterschiede im Präsentationspegel werden so verringert. Bestimmt wurden die Lückenerkennungsschwellen für alte und junge Wüstenrennmäuse zweier Zuchtlinien. Für die Unterschiede zwischen Zuchtlinien von Wüstenrennmäusen sei auf Punkt 3. verwiesen. Als Trägersignal fungierte ein Breitband-Rauschpuls, welcher die weiter oben genannten Vorteile aufweist. Ein Vergleich der beiden Altersgruppen sollte zeigen, ob und wie sich das zeitliche Auflösungsvermögen der Wüstenrennmaus mit dem Alter verändert und ob solche Veränderungen denen des Menschen ähneln. Eine frühere Untersuchung zeigte, dass die Lückenerkennungsschwellen der Wüstenrennmaus abhängig vom Präsentationspegel sind (Wagner, 1999). Zusätzlich konnte Wagner (1999) zeigen, dass diese Abhängigkeit vom Präsentationspegel vergleichbar mit der bei anderen untersuchten Spezies ist. In dieser Arbeit ermittelte ich daher

Lückenerkennungsschwellen für verschiedene Präsentationspegel, um einen eventuellen altersabhängigen Unterschied besser charakterisieren zu können.

4.2. Material und Methoden.

Die verwendete Versuchsanordnung entsprach dem unter Punkt 2.2. beschriebenen Aufbau. Die Methoden der Schwellenbestimmung blieben ebenfalls gleich. An dieser Stelle wird daher nur auf die Stimuli und die Versuchstiere eingegangen.

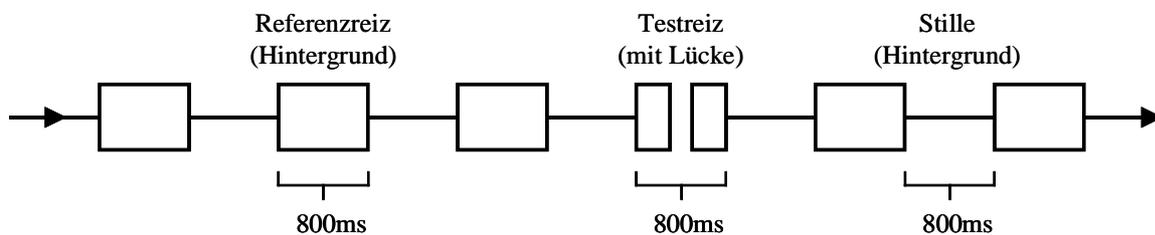


Abbildung 4.1.: Schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Reizpräsentation bei der Lückenerkennungsaufgabe. Der 800ms lange Referenzreiz (Hintergrund) wird aus einem 10s-Breitbandrauschen zufällig ausgeschnitten, so dass bei jeder Präsentation ein anderer Rauschpuls gespielt wird. Solange kein Testreiz gespielt wird, wird in 1600ms-Zyklen ein 800ms-Hintergrundreiz und 800ms Stille präsentiert. Hat die Rennmaus den Testreiz gestartet, wird dieser anstelle eines Hintergrundsignals gespielt. Anschließend folgt wieder der Hintergrundzyklus.

Zur Bestimmung der Lückenerkennungsschwelle waren zwei verschiedene Stimuli notwendig, ein Rauschpuls mit zentrierter, variabler Lücke (Stille) als Teststimulus und ein Rauschpuls ohne eine solche Lücke als Hintergrundstimulus. Zunächst erstellte ich mit Hilfe der Cool Edit Software (Syntrillium, 50kHz Abtastrate) ein 10s langes Weißes Rauschen, welches als Sounddatei im „pcm“-Format abgespeichert wurden. Das die Versuche steuernde, selbst geschriebene Programm spielte als Hintergrund abwechselnd einen 800ms-Rauschpuls und 800ms Stille in einem 1,6s dauerndem Zyklus. Hierfür wählte das Programm zufällig ein 800ms langes Rauschstück aus der 10s-Rauschdatei aus, so dass jeder neupräsentierte 800ms-Rauschpuls verschieden zum vorherigen war. Für die Teststimuli produzierte das steuernde Programm zusätzlich eine, bei 400ms zentrierte, stille Lücke von definierter Dauer in einen solchen Rauschpuls. Hierbei blieb die Gesamtdauer (800ms) des Trägersignal erhalten. Die

Präsentationsabfolge ist in Abbildung 4.1. schematisch dargestellt. Während einer Sitzung wurden sämtliche Stimuli mit einem konstanten Pegel gespielt. Ich führte Testreihen bei drei verschiedenen Präsentationspegeln durch: 10dB über der absoluten Wahrnehmungsschwelle für einen 800ms-Rauschpuls (10dB HL), 30dB über der Schwelle für einen 800ms-Rauschpuls (30dB HL) und bei einem fixen Dichtepegel von 50dB SPL um diesen mit zuvor ermittelten Lückenerkennungsschwellen aus der Arbeit von Eva Wagner (Wagner, 1999) vergleichen zu können. Zusätzlich wurden bei einzelnen Tieren auch die Lückenerkennungsschwellen bei weiteren Pegeln gemessen. Die 7 verschiedenen Abstufungen der Lückendauer einer Sitzung waren abhängig vom Präsentationspegel. Für die höheren Präsentationspegel von 30dB HL bzw. 50dB SPL wurden folgende zu testende Lückenlängen gewählt: 1, 2, 3, 4, 6, 8, und 10ms, für den Präsentationspegel von 10dB HL betragen die Lückenlängen 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 21ms. Nur ein altes Tier (Ka) mit stark erhöhter Lückenerkennungsschwelle für 10dB HL benötigte Lückendauer von 9 bis 27ms in 3ms Schritten.

In dieser Versuchsreihe wurden insgesamt 9 junge (unter 16 Monaten) und 11 alte (30 Monate oder älter) Wüstenrennmäuse aus der Zucht der Universität Regensburg (RB-Rennmäuse), sowie 5 alte (30 Monate oder älter) Wüstenrennmäuse aus der Zucht der Medical University of South Carolina (SC-Rennmäuse) verwendet.

4.3. Ergebnisse.

Zum Zeitpunkt der Lückenerkennungsexperimente waren alle Tiere schon an das Verfahren der psychoakustischen Messung gewöhnt. Die Rennmäuse mussten nun lernen, einen Rauschpuls mit Lücke als Testsignal gegenüber einem Rauschpuls ohne Lücke als Hintergrundsignal zu erkennen. Das Training begann bei einem Präsentationspegel von 50dB SPL, um zu gewährleisten dass das präsentierte Rauschen deutlich wahrgenommen wurde. Insgesamt lieferten 24 Wüstenrennmäuse bei diesem Präsentationspegel Lückenerkennungsschwellen. Die Trainingsdauer bis zur ersten Schwellenbestimmung betrug zwischen 1 bis 3 Wochen; ein einzelnes, altes Tier benötigte 8 Wochen. Nachdem die Lückenerkennungsschwelle bei 50dB SPL Präsentationspegel bestimmt wurde, war der nächste Schritt die Lückenerkennungsschwellen bei einem Präsentationspegel von 30dB HL zu testen. Die Wüstenrennmäuse schlossen diese Aufgabe innerhalb von 2 Wochen ab. Nur 1 junges und 1 altes Tier konnten auch nach 3 Monaten noch keine gültige

Lückenerkennungsschwelle bei einem Präsentationspegel von 30dB HL liefern. Diese Tiere wurden aus der Stichprobe entfernt, während ein altes Tier hinzu kam. Es wurden daher insgesamt 23 Wüstenrennmäuse bei einem Präsentationspegel von 30dB HL getestet. Die Umstellung auf den niedrigste Präsentationspegel von 10dB HL schien den meisten Tieren Probleme zu bereiten. Der Anteil der ungültigen Sitzungen (siehe Punkt 2.4., Kriterien) war sehr hoch, was die Testphase stark verlängerte. Im Mittel benötigten die Tiere 4 Monate für eine gültige Lückenerkennungsschwelle bei 10dB HL. Insgesamt lieferten nur 11 Wüstenrennmäuse eine Lückenerkennungsschwelle bei 10dB HL. Ein Teil dieser Tiere musste über Zwischenschritte von 30dB HL an 10dB-HL-Aufgabe herangeführt werden. Insgesamt konnten nur 20,1% aller Lückenerkennungssitzungen zur Datenberechnung herangezogen werden, was vor allem an dem hohen Anteil ungültiger Sitzungen bei der Testreihe mit einem Präsentationspegel von 10dB HL lag (siehe auch Kriterien, Punkt 2.4.).

4.3.1. Lückenerkennungsschwellen alter und junger Wüstenrennmäuse.

In Abbildung 4.2. ist die Lückenerkennungsschwelle als Funktion des Präsentationspegels in dB HL für junge (Abb. 4.2.A) und alte (Abb. 4.2.B) Wüstenrennmäuse dargestellt. Die Datenpunkte für alte RB-Rennmäuse sind als weiße Kreise, die der alten SC-Rennmäuse als schwarze Dreiecke dargestellt (Abb. 4.2.B). Die Datenpunkte für junge RB-Rennmäuse sind als weiße Quadrate dargestellt (Abb. 4.2.A). Alle Gruppen zeigen eine Erhöhung der Lückenerkennungsschwelle mit abnehmendem Präsentationspegel. Zur statistischen Analyse der Abhängigkeit der Lückenerkennungsschwelle vom Präsentationspegel wurden die Daten in 3 Gruppen von Präsentationspegelbereiche unterteilt: 10-15dB HL, 30-35dB HL und 40-45dB HL. Diese Bereiche kamen dadurch zustande, dass die Tiere bei dem festen Pegel von 50dB SPL gemessen wurden und dadurch einen variierenden individuellen Pegel von 40-45dB HL hatten. Lagen mehrere Lückenerkennungsschwellen eines Tieres innerhalb eines Pegelbereiches, wurde für die Auswertung die Schwelle herangezogen, welche bei dem niedrigsten Pegel gemessen wurde. Der Bereich 20-25dB HL konnte nicht in die Auswertung mit einbezogen werden, da hier keine für eine statistische Auswertung ausreichende Zahl von Tieren gemessen wurden. Insgesamt lagen die Lückenerkennungsschwellen von 10 Tieren vor, welche in jeder der 3 Pegelbereichen gemessen wurden. Ein Friedman-Test bestätigte eine Abhängigkeit vom Präsentationspegel ($p < 0,01$). Der Paarvergleich mittels des Wilcoxon-Tests zeigte, dass sich die bei 10-15dB HL bestimmten Schwellen von allen Schwellen unterschieden, welche bei den höheren Präsentationspegeln bestimmt wurden ($p < 0,01$). Der

Paarvergleich von bei 30-35dB HL und 40-45dB HL ermittelten Lückenerkennungsschwellen hingegen zeigt keinen signifikanten Unterschied (Wilcoxon-Test, $p=0,48$).

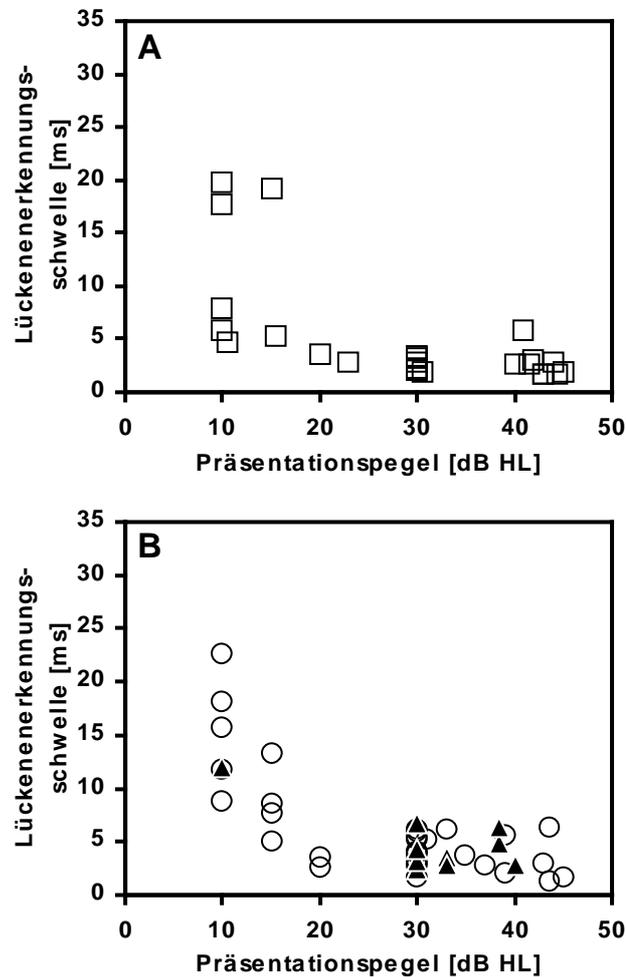


Abbildung 4.2. Die Lückenerkennungsschwellen als Funktion des Präsentationspegels in dB HL. Die Daten junger RB-Rennmäuse sind als weiße Quadrate (A), die Daten alter RB-Rennmäuse als weiße Kreise (B) und die Daten SC-Rennmäuse als schwarze Dreiecke dargestellt (B).

Oberhalb eines Pegels von 20dB HL liegen die Lückenerkennungsschwellen unter 7ms und variieren nur wenig (1,4ms-6,8ms für alte Tiere und 1,6-5,9ms für junge Tiere). Bei Präsentationspegeln unter 20dB HL steigt die Lückenerkennungsschwelle rapide an, in manchen Fällen über 20ms. Sowohl die Daten junger als auch der alten Wüstenrennmäuse variieren bei diesen niedrigen Pegeln stark. Die Daten der jungen Tiere decken einen Bereich von 4,7-19,8ms, die Daten der alten Tiere einen Bereich von 5,0-22,7ms ab. Die

Lückenerkennungsschwellen von alten RB- und alten SC-Rennmäusen unterscheiden sich weder bei 30dB HL (Mann-Whitney-U-Test, $N_1=10$, $N_2=5$, $p=0,95$) noch bei 50dB SPL (Mann-Whitney-U-Test, $N_1=10$, $N_2=5$, $p=0,67$) von einander und werden im Folgenden als Daten alter Tiere zusammengefasst betrachtet (Abb. 4.2.B). Unterhalb eines Präsentationspegels von 30dB HL ist eine Aussage über die beiden Gruppen alter Tiere aufgrund der geringen Datenmenge schwierig.

Die quantitative Analyse der Lückenerkennungsschwellen junger und alter Rennmäuse erfolgte für die verschiedenen Präsentationspegel. Abbildung 4.3. zeigt die Lückenerkennungsschwellen in Abhängigkeit vom Alter für junge RB-, alte RB- und alte SC-Rennmäuse bei verschiedenen Präsentationspegeln. Die meisten Daten sind für 50dB SPL vorhanden (Abb. 4.3.A), 9 junge und 15 alte Tiere. Abbildung 4.3.B zeigt die Daten für 30dB HL. Hier gehen 8 junge und 15 alte Tiere in die Auswertung mit ein. Für den Präsentationspegel von 10dB HL lieferten 5 junge und 6 alte Rennmäuse gültige Schwellen (Abb. 4.3.C). Die mittleren Lückenerkennungsschwellen und Standardabweichungen bei 10 und 30dB HL und bei 50dB SPL sind für beide Altersgruppen in Tabelle 4.1. dargestellt. Die statistische Analyse der Daten ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Lückenerkennungsschwellen junger ($N=8$) und alter ($N=15$) Wüstenrennmäuse bei einem Präsentationspegel von 30dB HL (Mann-Whitney-U-Test, $p<0,05$). Die Analyse der Lückenerkennungsschwellen, welche bei 10dB HL bzw. 50dB SPL ermittelt wurden, zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen jungen (10dB HL, $N=5$; 50dB SPL, $N=9$) und alten (10dB HL, $N=6$; 50dB SPL, $N=15$) Wüstenrennmäusen (Mann-Whitney-U-Test: 10dB HL, $p=0,33$; 50dB SPL, $p=0,073$). Für den Präsentationspegel von 50dB SPL verfehlt der Unterschied zwischen jungen und alten Wüstenrennmäusen nur knapp das Signifikanzniveau, es besteht eine Tendenz zu höheren Schwellen bei alten Tieren.

Tabelle 4.1.: Mittlere Lückenerkennungsschwellen alter und junger Wüstenrennmäuse. Zusätzlich sind die Standardabweichung und die Anzahl für junge und alte Tier bei drei verschiedenen Präsentationspegel angegeben.

	Präsentationspegel 10dB HL		Präsentationspegel 30dB HL		Präsentationspegel 50dB SPL	
	Jung	Alt	Jung	Alt	Jung	Alt
Anzahl	5	6	8	15	9	15
Mittelwert	11,2ms	14,9ms	2,6ms	4,3ms	2,7ms	3,8ms
Standardabw.	7,0ms	5,0ms	0,7ms	1,6ms	1,3ms	1,6ms

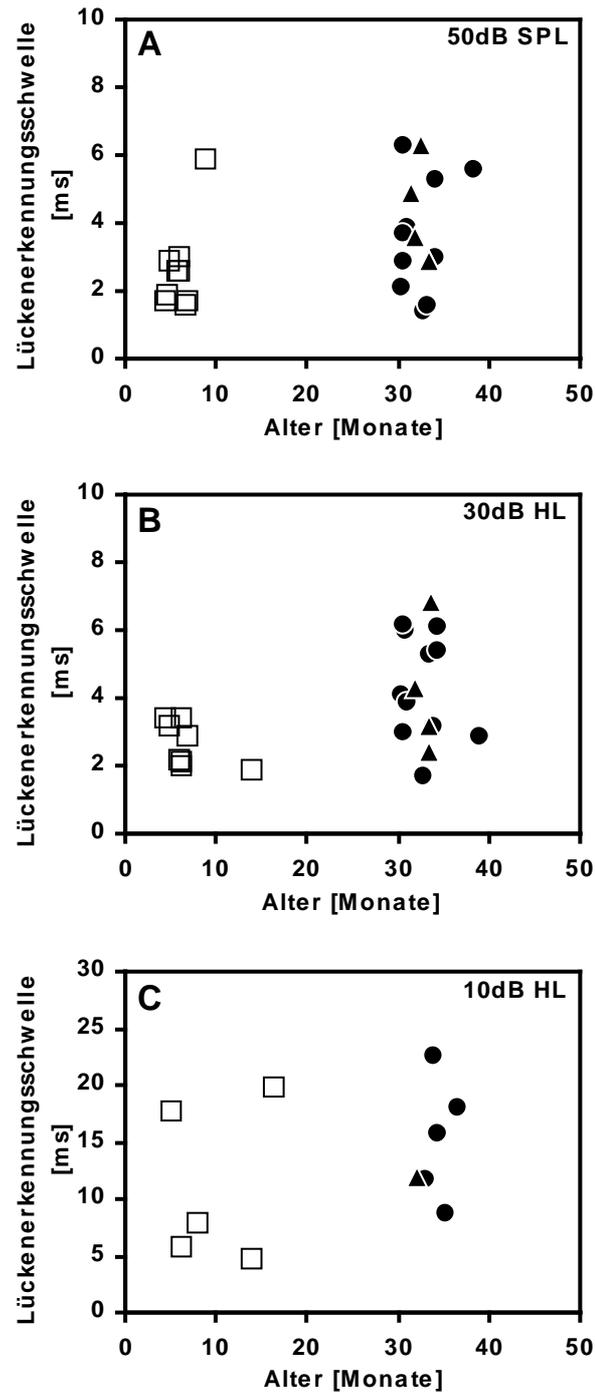


Abbildung 4.3.: Lückenerkennungsschwellen in Abhängigkeit vom Alter. Die Daten junger RB-Rennmäuse sind als weiße Quadrate, die Daten alter RB-Rennmäuse als schwarze Kreise und die Daten alter SC-Rennmäuse als schwarze Dreiecke dargestellt. Die Graphen zeigen Daten, welche für Präsentationspegel von 50dB SPL (A), 30dB HL (B) und 10dB HL (C) ermittelt wurden (50dB SPL, alt: N=15, jung: N=9; 30dB HL, alt: N=15, jung: N=8; 10dB HL, alt: N=6, jung: N=5).

Der Unterschied zwischen jungen und alten Rennmäusen wird ebenfalls durch einen Vergleich der Verteilung der Lückenerkennungsschwellen bei 30dB HL und 50dB SPL

deutlich (Abb. 4.4.A&B). Der prozentuale Anteil der getesteten Tiere ist als Funktion der Lückenerkennungsschwelle in 1ms-Schritten aufgetragen. Die weißen Balken stehen für die jungen die ausgefüllten für die alten Rennmäuse. Alle getesteten jungen Tier hatten bei einem Präsentationspegel von 30dB HL Lückenerkennungsschwellen unter 4ms. Für den Präsentationspegel von 50dB SPL lagen immer noch 89% der Lückenerkennungsschwellen junger Tiere unter 4ms, nur ein junges Tier hatte eine höhere Lückenerkennungsschwelle von mehr als 4ms. Im Gegensatz dazu hatten bei einem Pegel von 30dB HL nur 42% der alten Tiere Schwellen unterhalb von 4ms. Bei dem Pegel von 50dB SPL lag der Anteil der alten Tiere mit Schwellen unter 4ms bei 67%. Diese Verteilung zeigt eine erhöhte Streuung zu höheren Schwellen bei alten Tieren. Ein Teil der alten Rennmäuse weist weiterhin eine gute Lückenerkennung auf, während ein Teil schlechter wird. Dies lässt den Schluss zu, dass sich das Zeitauflösungsvermögen in der Wüstenrennmaus mit dem Alter verschlechtern kann.

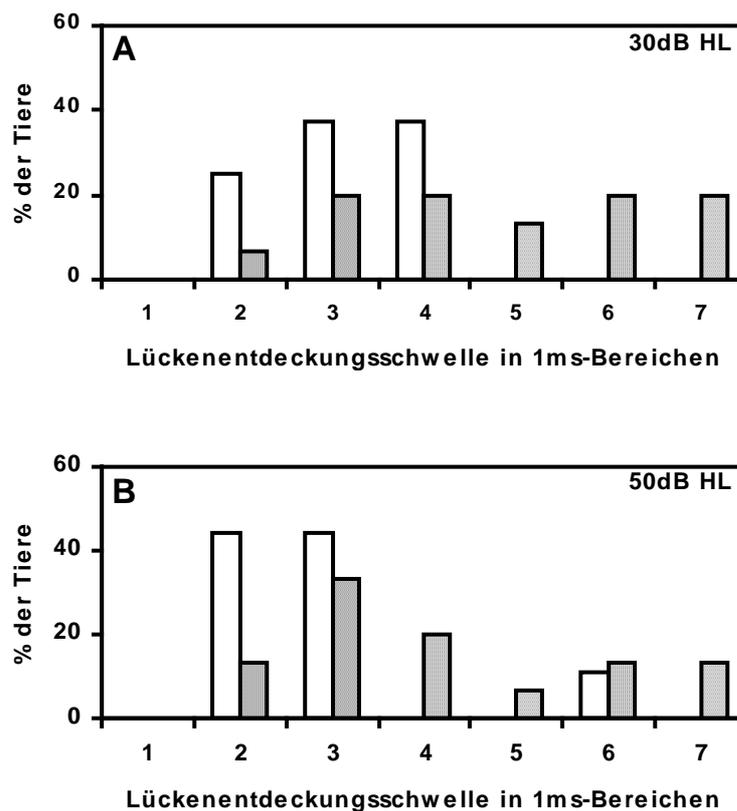


Abbildung 4.4.: Verteilung der Lückenerkennungsschwellen alter und junger Wüstenrennmäuse. Aufgetragen ist der Anteil der getesteten Tiere in Prozent gegen den Schwellenbereich in 1ms-Schritten in welchen diese Anzahl von Tieren ihre Lückenerkennungsschwelle hatte. Die Verteilung ist sowohl einen Präsentationspegel von 30dB HL(A) als auch für einen Pegel von 50dB SPL (B) dargestellt. Die weißen Balken stellen die Daten junger (A: N=8; B: N=9), die grauen Balken die Daten der alten Tiere (A: N=15; B: N=15) dar.

4.3.2. Korrelation der Lückenerkennungsschwelle mit Detektionsschwellen für Breitbandrauschen und 10kHz.

Frühere Studien am Menschen zeigten, dass periphere Hörverluste, besonders Hochfrequenzverluste, das Zeitauflösungsvermögen des Gehörs gemessen durch Lückenerkennung beeinflussen können (z.B. Buus und Florentine, 1985; Glasberg et al., 1987; Fitzgibbons und Wightman, 1982). Obwohl es keinen signifikanten Unterschied zwischen den absoluten Schwellen von Breitbandrauschen und 10kHz-Reintönen bei jungen und alten Rennmäusen gab (siehe Punkt 3.3.), wiesen die Tiere inter-individuelle Unterschiede von etwa 20dB auf. An dieser Stelle soll untersucht werden, inwieweit die individuellen Schwellen die zugehörigen Lückenerkennungsschwellen beeinflussen.

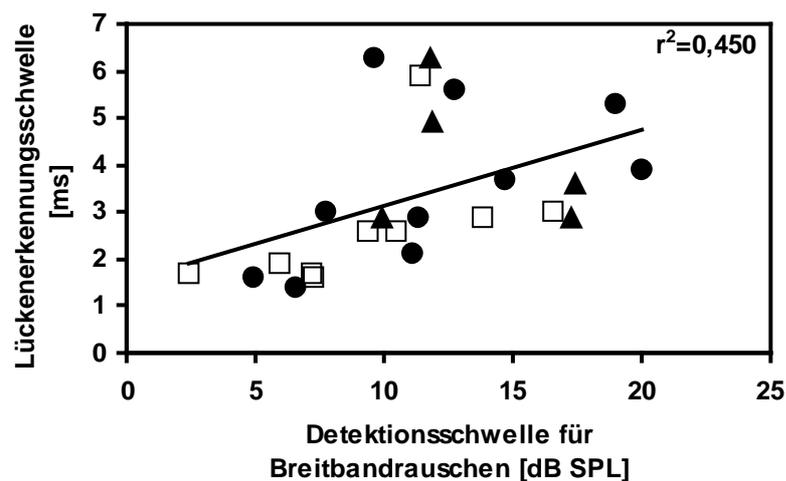


Abbildung 4.5.: Korrelation von Lückenerkennungsschwelle (Präsentationspegel: 50dB SPL) und der Schwelle für Breitband-Rauschpulse. Die Datenpunkte stellen die Schwellenpaarungen einzelner Tiere dar (Gesamtstichprobengröße: N=24; weiße Quadrate, junge RB-Rennmäuse, N=9; schwarze Kreise, alte RB-Rennmäuse, N=10, schwarze Dreiecke, alte SC-Rennmäuse, N=5) Die schwarze Linie zeigt die Regressionsgerade der gesamten Stichprobe.

Abbildung 4.5. zeigt das Verhältnis zwischen Schwellen für Breitbandrauschen und Lückenerkennung bei einem Präsentationspegel von 50dB SPL. Die statistische Analyse der Daten ergab eine signifikante Korrelation zwischen beiden Schwellen (Spearman-Rang-Korrelation, N=24, $p < 0,001$, $r = 0,671$). Die Regressionsgerade zeigt, dass mit zunehmender Rauschschwelle die Lückenerkennungsschwelle ebenfalls zunimmt. Nahezu alle Tiere mit

Rauschschwellen unter 10dB SPL wiesen Lückenerkennungsschwellen von unter 3ms auf. Die Korrelation der Rausch- und Lückenerkennungsschwellen bei einem Präsentationspegel von 30dB HL (N=22) und 10dB HL (N=11) hingegen war nicht signifikant (Spearman Rang Korrelation, $p > 0,05$). Wie oben erwähnt, können Hochfrequenzverluste beim Menschen das Zeitauflösungsvermögen des Gehörs in Bezug auf Lückenerkennung beeinflussen (z.B. Buus und Florentine, 1985; Glasberg et al., 1987; Fitzgibbons und Wightman, 1982). Daher untersuchte ich ebenfalls die Korrelation von 10kHz-Schwellen und Lückenerkennungsschwellen bei 50dB SPL (N=20), 30dB HL (N=19) und 10dB HL (N=11). In keinem dieser Fälle konnte ein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden (Spearman Rang Korrelation, $p > 0,05$).

4.4. Diskussion.

4.4.1. Lückenerkennung und Altern.

Verschiedene psychoakustische Studien am Menschen zeigten, dass Altern die minimal detektierbare Lücken beeinflussen kann (Moore et al., 1992; Schneider et al., 1994; Snell, 1997; Strouse et al., 1998; Schneider und Hamstra, 1999; Snell und Frisina, 2000). Weitere Untersuchungen zeigten, dass dieser Effekt auch bei Tieren auftreten kann (Boettcher, et al., 1996; Walton et al., 1997; Ison et al., 1998). In Verhaltensexperimenten an jungen und alten Mäusen fanden Ison et al. (1998) Hinweise auf eine altersbedingte Reduktion des Zeitauflösungsvermögens gemessen durch Lückenerkennung. Physiologische Messungen am Colliculus inferior von Mäusen zeigten, dass sich das Antwortverhalten von Einzelzellen auf Lückenerkennungsstimuli bei jungen und alten Mäusen unterschied, und dass der Anteil der auf den kürzesten Lückenreiz antwortenden Zellen bei alten Mäusen reduziert war (Walton et al., 1997). Eine weitere physiologische Studie, in welcher ABR-Schwellen (Schwellen für evozierte Hirnstammpotentiale) für Lückenerkennungsreize an Wüstenrennmäusen untersucht wurden, zeigte eine alterabhängige Latenzverschiebung in der Welle IV der ABR-Muster auf den der Lücke folgenden Reiz (Boettcher et al., 1996). Boettcher et al. (1996) schlossen daraus, dass die Zeitverarbeitung des Gehörs auf der Ebene des Hirnstamms in alten Wüstenrennmäusen beeinträchtigt ist. In der hier vorliegenden Arbeit zeigte der Vergleich junger und alter Wüstenrennmäuse bei Präsentationspegeln, welche deutlich über der

Schwelle für Breitbandrauschen liegen (30dB HL und 50dB SPL), dass die Lückenerkennungsschwellen im Alter eine erhöhte inter-individuelle Schwankung und die alten Tiere im Mittel längere Lückenerkennungsschwellen aufweisen (Abb. 4.2. und Tab. 4.1.). Dieser Unterschied zwischen jungen und alten Wüstenrennmäusen war bei einem Präsentationspegel von 30dB HL signifikant, während bei einem Präsentationspegel von 50dB SPL das Signifikanzniveau nur knapp verfehlt wurde ($p=0,073$). Bei niedrigen Präsentationspegeln in der Nähe zu der individuellen, absoluten Rauschschwelle ($<20\text{dB HL}$) zeigten sowohl junge als auch alte Wüstenrennmäuse eine deutliche Zunahme in der Lückenerkennungsschwelle. Insgesamt nahm die mittlere Lückenerkennungsschwelle alter Tiere bei allen Pegeln um 40 bis 60% gegenüber jungen Tieren zu (Tab. 4.1.).

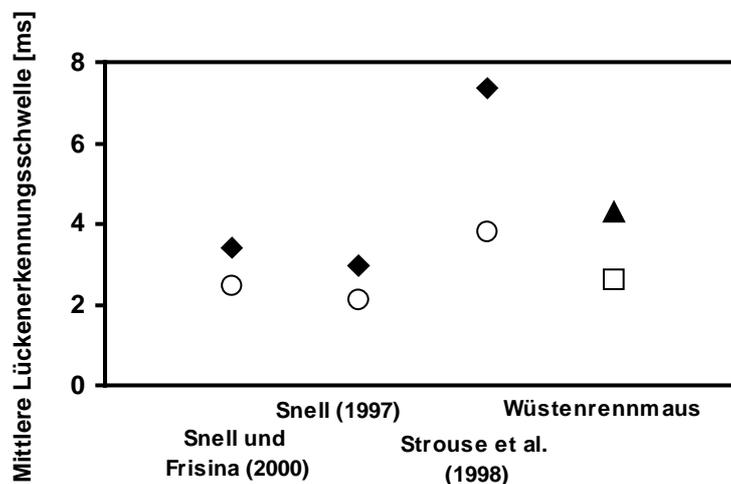


Abbildung 4.6.: Vergleich der mittleren Lückenerkennungsschwellen junger und alter Individuen beim Menschen und der Wüstenrennmaus. Die Datenpunkte für den Menschen (junge Individuen, weiße Kreise; alte Individuen, schwarze Rauten) sind aus drei verschiedenen Arbeiten extrapoliert. Die beiden linken Datensätze stammen aus den Arbeiten von Snell und Frisina (2000) und Snell (1997). Das Trägersignal war in beiden Arbeiten ein Tiefpassrauschen mit einer Grenzfrequenz von 6kHz, die Präsentationspegel betragen 80 bzw. 70dB SPL. Der zweite Datensatz von rechts zeigt die mittleren Lückenerkennungsschwellen, welche in einem Rauschsignal bei 16dB HL von Strouse et al. (1998) bestimmt wurden. Die Datenpunkte ganz rechts stellen die mittlere, bei einem Pegel von 30dB HL bestimmten Lückenerkennungsschwellen von jungen (weißes Quadrat) und alten (schwarzes Dreieck) Wüstenrennmäusen aus dieser Arbeit dar. Alle hier gezeigten Daten weisen einen signifikanten Unterschied zwischen alten und jungen Individuen auf.

Diese Beobachtungen stimmen gut mit Ergebnissen verschiedener Lückenerkennungsstudien am Menschen überein. Zahlreiche Autoren konnten zeigen, dass beim Menschen die Lückenerkennungsschwelle im Alter zunimmt (Schneider et al., 1994;

Snell, 1997; Strouse et al., 1998; Snell und Frisina, 2000). Die mittlere Schwellenzunahme älterer gegenüber jungen Menschen (Snell, 1997; Snell und Frisina, 2000; Strouse et al., 1998) ist vergleichbar zur mittleren Schwellenzunahme der Wüstenrennmäuse im Alter (Abb. 4.6.). Ebenso konnte die in dieser Arbeit gefundene zunehmende Streuung und inter-individuelle Variabilität in alten Tieren (Abb. 4.4.) auch bei älteren Menschen gezeigt werden (Moore et al., 1992; Snell, 1997; Frisina und Snell, 2000; Schneider et al., 1994). Hieraus lässt sich schließen, dass das Altern die Lückenerkennung individuell unterschiedlich beeinflusst, und dass dies sowohl für den Menschen als auch für die Wüstenrennmaus zutrifft.

Die hier erhobenen Daten zeigen allerdings für 10dB HL und 50dB SPL keinen signifikanten Unterschied zwischen den Altersgruppen. Betrachtet man die hohe inter-individuelle Variabilität und die Überlappung der Datenbereiche beider Altersgruppen (Abb. 4.3.A&C), in denen einige der alten Tiere recht niedrige Lückenerkennungsschwellen behielten, so scheint die Stichprobengröße der limitierende Faktor für die Signifikanz des Unterschiedes zu sein, zumal die Fehlerwahrscheinlichkeiten für die Präsentationspegel von 50dB SPL schon Tendenzen anzeigen ($p=0,07$). Beim Menschen, zum Beispiel, lieferten zwei Studien zur Lückenerkennung in Abhängigkeit vom Alter, welche mit vergleichbaren Stimuli durchgeführt wurden, verschiedene Ergebnisse. He et al. (1999) untersuchten eine Stichprobe von 6 jungen (Mittleres Alter: 31,9 Jahre, Standardabweichung: 8,1 Jahre) und 6 alten (Mittleres Alter: 70,5 Jahre, Standardabweichung: 5,4 Jahre) Versuchspersonen, fanden jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Altersgruppen. Snell (1997) hingegen konnte eine signifikante Erhöhung der Lückenerkennungsschwelle in 20 alten (Mittleres Alter: 69,6 Jahre, Bereich von 64 bis 77 Jahren) gegenüber 20 jungen (Mittleres Alter: 25,6 Jahre, Bereich von 17 bis 40 Jahren) Versuchspersonen zeigen. Diese Unterschiede, welche beim Menschen auftraten, legen nahe, in zukünftigen Arbeiten zur Untersuchung von alterbedingter Abnahme des Zeitauflösungsvermögens eine ausreichend große Stichprobe zu wählen, um entsprechende Aussagen treffen zu können, da altersbedingte Effekte eher klein sind, und die inter-individuelle Variabilität groß ist.

4.4.2. Korrelation von Lückenerkennungsschwellen und absoluten Hörschwellen für Breitbandrauschen und 10kHz-Reintöne.

Sensorineuraler Hörverlust schränkt die Fähigkeit zur Lückenerkennung beim Menschen (Fitzgibbons und Wightman, 1982; Florentine und Buus, 1983; Buus und Florentine, 1985;

Glasberg et al., 1987; Fitzgibbons und Gordon-Salant, 1987) als auch bei verschiedenen Tieren ein (Chinchilla: Salvi und Arehole, 1985; Maus: Ison et al., 1998). Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Lückenerkennungsschwelle sich unter anderem dadurch verschlechtern kann, wenn die spektrale Energie des Signals, welches die Lücke enthält, auf niedrige Frequenzen beschränkt ist (Mensch: Fitzgibbons, 1984; Buus und Florentine, 1985; Moore et al., 1993; Snell, 1997; Snell und Frisina, 2000; Zebrafink und Wellensittich: Okanoya und Dooling, 1990). Da epidemiologische Studien zeigten, dass mit zunehmenden Alter beim Menschen Hörverluste besonders im Hochfrequenzbereich auftreten können (Davis, 1997), muss man zwischen altersbedingten Veränderungen des zentralen und des peripheren Anteils des auditorischen Systems unterscheiden, wenn man den Effekt von Altern auf das Zeitauflösungsvermögen des Gehörs betrachten will. Untersuchungen an alten und jungen Versuchspersonen mit vergleichbaren audiometrischen Schwellen konnten zeigen, dass Altern an sich - unabhängig vom peripheren Hörverlust - zu einer reduzierten Zeitauslösung führten (Snell, 1997; Snell und Frisina, 2000; Moore et al., 1992; Schneider et al., 1994). Snell und Frisina (2000) und Schneider et al. (1994) fanden bei Versuchspersonen mit normalen, audiometrischen Schwellen keine Korrelation von audiometrischen Schwellen und Lückenerkennungsschwellen. Für die Wüstenrennmäuse fand ich nur für die Lückenerkennungsschwellen, welche bei 50dB SPL bestimmt wurden, eine Korrelation mit der Rauschschwelle. Dies lässt sich damit erklären, dass der Präsentationspegel die Lückenerkennungsschwelle beeinflusst (z.B. Plomp, 1964; Fitzgibbons, 1983; Shailer und Moore, 1983; Wagner, 1999; Klump und Maier, 1989; Abb. 4.2. und Punkt 4.3.1. in dieser Arbeit). Werden also die Lückenerkennungsschwellen von Hörgeschädigten und Normalhörenden bei einem festen Präsentationspegel ermittelt und verglichen, liegt der individuelle Präsentationspegel (HL) bei Hörgeschädigten niedriger, woraus eine schlechtere Lückenerkennungsschwelle im Vergleich zu Normalhörenden resultiert. Es gibt in der Tat Hinweise, dass ein Vergleich von Lückenerkennungsschwellen auf der Basis gleicher HL den Unterschied zwischen normalhörenden und hörgeschädigten Versuchspersonen reduziert (Glasberg et al., 1987). Dies zeigte sich auch bei den Wüstenrennmäusen, deren Resultate, welche bei 10dB und 30dB HL bestimmt wurden, keine Korrelation mit den audiometrischen Schwellen aufwiesen. Eine vergleichbare Beobachtung konnte auch am Chinchilla gemacht werden. Giraudi-Perry et al. (1982) fanden bei Chinchillas mit induziertem Hörverlust zwar eine erhöhte Lückenerkennungsschwelle bei hörgeschädigten Tieren, wenn Schwellen bei gleichem Schalldruckpegel (SPL) verglichen wurden. Ein Vergleich der Lückenerkennungsschwellen bei gleichem HL hingegen zeigte, dass sich die Schwellen der

hörgeschädigten Tiere im Rahmen der normalhörenden Tiere hielten. Für Wahrnehmungspegel oberhalb von 20 bis 30dB HL erreichen Lückenerkennungsschwellen asymptotische Werte und sind nahezu unabhängig vom Präsentationspegel (Abb. 4.2. und Punkt 4.3.1.; Irwin et al., 1981; Buus und Florentine, 1985; Moore et al., 1993). Die hier vorliegenden Daten von Wüstenrennmäusen (Abb. 4.2.) unterstützen die Annahme, dass für Tiere, welche bei Präsentationspegeln von mehr als 30dB HL erhöhte Lückenerkennungsschwellen aufwiesen, eine weitere Erhöhung des Präsentationspegels keine verbesserte Wahrnehmung zur Folge hätte.

5. Die Auswirkung von Sabril auf das Lückenerkennungsvermögen Mongolischer Wüstenrennmäuse.

5.1. Einleitung.

Wie unter Punkt 4. beschrieben, kann das Zeitauflösungsvermögen bei alten Wüstenrennmäusen beeinträchtigt sein. Diese Effekte traten auf, obwohl periphere Defizite nur gering bis nicht vorhanden waren und die Präsentationspegel individuell an die einzelnen Tiere angepasst waren. Hieraus und aus den in der Literatur beschriebenen Experimenten, welche Lückenerkennung als Maß für Zeitauflösung verwendeten, lässt sich herleiten, dass Defizite in zentralen Teilen des auditorischen Systems zu einer Veränderung der Lückenerkennung beitragen könnten. Was nun sind diese zentralen Teile des auditorischen System, welche Rolle spielen sie bei der Analyse zeitlicher Strukturen in Signalen und wie stellen sich die Defizite dar, welche für eine schlechtere Zeitauflösung des Gehörs verantwortlich sein könnten?

Die aufsteigende Hörbahn beginnt mit den peripheren Anteilen, wie dem Cortischen Organ und dem Spiralganglion in der Cochlea (Silbernagel und Despopulos, 1979; Strutz, 1987; Webster, 1992). Die hier kodierte Information erreicht über den Hörnerven die ersten zentralen Umschaltstationen, den ventralen und dorsalen Cochlearis-Kern (Nucleus cochlearis, NC), über welche dann die Informationen sowohl contra- als auch ipsilateral zu weiteren Umschaltstationen, wie obere Olive, seitlicher Schleifenkern (Lemniscus lateralis), untere Vierhügel (Colliculus inferior, IC), medialer Kniehöcker bis zur primären Hörrinde gelangen, und von dieser weiter zu den sekundären Hörzentren (Silbernagel und Despopulos, 1979; Strutz, 1987; Webster, 1992). Auf dem Weg dorthin findet an jeder dieser Stationen eine Weiterverarbeitung der eingegangenen Informationen statt. Viele dieser Kerngebiete der aufsteigenden Hörbahn, besonders der Hörnerv, der Cochlearis-Kern, der Colliculus inferior sowie der auditorische Cortex, sind hinsichtlich der Zeitverarbeitung gut untersucht (für einen Überblick: Frisina, 2001). So untersuchten z.B. Frisina und Mitarbeiter (1996) verschiedene Nervenfasertypen (niedrige Spontanaktivitätsrate, mittlere Spontanaktivitätsrate, hohe Spontanaktivitätsrate) auf ihre Eigenschaften bei der Kodierung der Amplitudenmodulationen von Signalen. Die Antwortmuster dieser Nervenfasertypen blieben auch bei hohen

Präsentationspegeln bzw. bei gleichzeitiger Präsentation mit einem Störuschen erhalten (Frisina et al., 1990a, 1996). Die Fähigkeit der Hörnervfasern des Säugers, zeitliche Lücken in Breitbandrauschen zu kodieren, wurde im Chinchilla untersucht (Zhang et al., 1990). Zhang et al. (1990) fanden eine Reduktion der Antwortrate während und eine Zunahme der Antwortrate direkt nach der zeitlichen Lücke. Dieses Antwortverhalten von Einzelzellen wurde mit zunehmender Lückendauer und auch mit zunehmenden Präsentationspegel deutlicher und war vergleichbar mit, ebenfalls beim Chinchilla gemessenen, psychoakustischen Lückenerkennungsschwellen (Zhang et al., 1990; Giraudi et al., 1980; Salvi und Arehole, 1985). Studien am Staren zeigten mit dem Säuger vergleichbare Ergebnisse, sowohl psychoakustisch (Klump und Maier, 1989) als auch physiologisch (Klump und Gleich, 1991). Im vom Hörnerv innervierten Nucleus cochlearis werden unter anderem zeitkodierten Informationen, wie Amplitudenmodulationen, weiterverarbeitet (Frisina et al., 1990a,b, 1994). In einer Studie am Chinchilla untersuchten Boettcher und Mitarbeiter (1990) das Antwortverhalten von Einzelzellen des Cochlearis-Kerns auf zwei aufeinander folgende Sinustöne, welche in Amplitude und zeitlichem Lückenabstand variiert wurden. Ein Teil der untersuchten Neurontypen (sog. „primary“, „primary-like“ und „chopper“-Typen) waren im Antwortverhalten ähnlich wie die von Zhang et al (1990) beschriebenen Zellen des Hörnervs: mit zunehmendem Abstand zwischen den beiden Tönen nahm auch die Antwortstärke auf den zweiten Ton zu. Andere Zelltypen hingegen („onset“, „pauser/buildup“) unterschieden sich im Antwortmuster deutlich von dem Antwortmuster, welches vom Hörnerv in den Cochlearis-Kern als „Input“ ankam, möglicherweise aufgrund komplexerer, hemmender und erregender Verschaltungen, welche das Antwortverhalten solcher Neurone auf zeitlich kodierte Signale bestimmen (Boettcher et al., 1990). Eines der für die Verarbeitung von komplexen Signalen wichtigsten Zentren der aufsteigenden Hörbahn ist der Colliculus inferior (kurz: IC; Faingold et al., 1989, 1991; Frisina et al., 1998). Nahezu alle niedrigeren Zentren der aufsteigenden Hörbahn projizieren auf Neurone des Colliculus inferior (Frisina et al., 1998). Auch hier zeigen Untersuchungen die Bedeutung dieses Teiles der aufsteigenden Hörbahn für die Zeitverarbeitung. Walton und Mitarbeiter (1997) verglichen psychoakustische Messungen mit elektrophysiologischen Messungen an IC-Einzelzellen von Mäusen. Sie fanden, dass die Fähigkeit der Zellen, die Lücken in Rauschen zu kodieren sehr ähnlich den in Verhaltensmessungen ermittelten Lückenerkennungsfunktionen war. Frisina (2001) schloss aus dieser Ähnlichkeit, dass dieser Typ von IC-Neuronen in neuronalen Schaltkreisen des zentralen auditorischen System involviert sein könnte, welche auch für die psychoakustischen Lückenerkennung von Bedeutung sind. Die hier angeführten Beispiele verdeutlichen die

Bedeutung der zentralen Anteile des auditorischen System für die zeitliche Analyse von Signalen. Welche Faktoren innerhalb der zentralen Anteile der aufsteigenden Hörbahn aber verändern sich mit dem Alter so, dass es zu Defiziten in der akustischen Wahrnehmung kommt? Betrachtet man bisherige Studien, so wird die Bedeutung von neuronaler Hemmung und Erregung bei der Verarbeitung immer wieder betont. Besonders der inhibitorische Neurotransmitter GABA ist, neben dem inhibitorischen Neurotransmitter Glycin, hierbei entscheidend für die Verarbeitung von akustischen Signalen im IC, wie zum Beispiel Schallortung, Tuning und Maskierungsverminderung (Faingold et al., 1989, 1991; LeBeau et al., 1996; Park und Pollak, 1993; Palombi und Caspary, 1996; Caspary et al., 1999). Diese Untersuchungen zeigten, dass durch GABA-Antagonisten das Antwortverhalten von Neuronen signifikant verändert werden konnte. Diese Veränderungen im Antwortverhalten wurden gemeinhin als ungünstig für die Analyse der jeweils gebotenen Reize gedeutet. So beschrieben Palombi und Caspary (1996), dass durch die Gabe eines GABA-Antagonisten (Bicucullin-Methiodid) die Frequenzspezifität einzelner Neurone signifikant verringert wird. Einen ähnlichen Effekt fanden auch Koch und Grothe (1998). Sie berichteten, dass mit GABA-Antagonisten behandelte Neurone im IC unspezifischer auf Frequenzmodulationen reagierten. Welche Bedeutung hat dies nun für das Altern? Wenn im Alter weniger GABA im auditorischen System zur Verfügung stehen würde, sollten ähnliche Effekte wie bei der Applikation von GABA-Antagonisten auftreten, oder anders gesagt, die Verarbeitung komplexer Signale könnte sich verschlechtern. Interessanterweise zeigten Untersuchungen am Säuger, dass das im zentralen, auditorischen System vorhandenen GABA im Alter tatsächlich abnimmt (Caspary et al., 1995, 1999; Kotak et al., 1998). Eine experimentelle systematische Erhöhung des GABA-Spiegel im Gehirn wäre hiernach eine Möglichkeit dieses Defizit auszugleichen.

In diesem Teil der vorliegenden Arbeit sollte also die Hypothese geprüft werden, ob eine experimentelle systematische Erhöhung des GABA-Spiegels im Gehirn der Wüstenrennmaus die Fähigkeit zur Lückenerkennung beeinflussen kann. Zunächst sollten die Lückenerkennungsschwellen vor der Applikation eines, den GABA-Spiegel erhöhenden, Medikaments (Sabril, Hoechst) in alten und jungen Wüstenrennmäusen bei zwei Präsentationspegeln des Trägersignals (Breitbandrauschen; schwelennah: 10dB HL; deutlich überschwellig: 30dB HL) ermittelt werden. Danach werden verschiedene Dosen des Medikaments appliziert und erneut die Lückenerkennungsschwellen bestimmt. Da Sabril eine künstliche Erhöhung der GABA-Konzentration bewirkt (Löscher und Frey, 1987), sollte geprüft werden, ob ein eventuell vorhandener Einfluss des Medikaments reversibel ist. Daher

wurden nach dem Absetzen von Sabril erneut die Lückenerkennungsschwellen ermittelt. Die Messungen sollten den Einfluss von verschiedenen Dosen Sabril auf die Lückenerkennungsschwellen von alten und junge Wüstenrennmäusen charakterisieren. Wenn hierbei GABA tatsächlich die Lückenerkennung positiv beeinflusst, das heißt, Lückenerkennungsschwelle verbessert, würde das nicht nur die Rolle dieses Neurotransmitters für die Wahrnehmung komplexer Signale bestätigen, sondern auch Hinweise auf mögliche Therapieansätze liefern.

5.2. Material und Methoden.

Versuchsapparatur und Methoden zur Ermittlung der minimal detektierbaren Lücken in Breitbandrauschen entsprechen den unter Punkt 4.2. beschriebenen Material und Methoden. Lediglich der Verlauf der Versuchsreihen, die Verabreichung des Medikaments Sabril sowie die Zahl der Tiere soll hier beschrieben werden.

In diesem Versuchsteil sollte die Auswirkung des GABA-anreichernden Medikaments Sabril® (Hoechst) auf die Zeitauflösung im Gehör der Wüstenrennmaus untersucht werden. Der im Sabril enthaltene Wirkstoff Vigabatrin bewirkt durch die Hemmung des GABA-abbauenden Enzyms GABA-Transferase eine Erhöhung der GABA-Konzentration im synaptischen Spalt. Die Lückenerkennungsschwellen der Wüstenrennmäuse wurden vor, während und nach der Verabreichung von Sabril bei zwei verschiedenen Präsentationspegeln (10dB HL und 30dB HL) des Rauschens gemessen, da für einen Pegel von 10dB HL die Lückenerkennungsschwellen der Wüstenrennmäuse gegenüber höheren Präsentationspegeln erhöht waren und für einen Pegel von 30dB HL eine altersabhängige Erhöhung der Lückenerkennungsschwelle gemessen werden konnte.

Die zeitliche Abfolge der Verabreichung des Sabrils war wie folgt: Zunächst wurde für jedes Individuum eine absolute Schwelle für Breitbandrauschen bestimmt, um den individuellen Wahrnehmungspegel (HL) fest zulegen. Anschließend wurden die Lückenerkennungsschwellen für 30dB HL und bei 10dB HL ermittelt. Danach wurde dem jeweiligen Tier Sabril in einer Dosis von 50mg/kg täglich verabreicht (Dosisberechnung nach Literaturdaten: Löscher und Frey, 1987). Nach 3 Tagen wurde dann zur Kontrolle eine weitere Rauschschwelle bestimmt, anschließend folgten die Lückenerkennungsmessungen für 10 und 30dB HL. Hiernach wurde die tägliche Dosis auf 25mg/kg gesenkt. 6 Tage nach der

Dosisreduzierung begannen wieder gültige Messungen von Rauschschwelle und 10- und 30-dB-HL-Lückenerkennungsschwelle. Waren diese Aufgaben absolviert, wurde das Sabril ganz abgesetzt. Nach einer 6-tägigen „Ausschleichphase“ wurden dann wieder gültige Messungen für Rauschen, 10 und 30dB HL Lückenerkennung aufgenommen.

5.3. Ergebnisse – Lückenerkennung und der Einfluss von Sabril.

Die Tiere waren zu Beginn der Versuchsreihen schon an die Prozeduren einer psychoakustischen Versuchsitzung gewöhnt. Die Trainingsprozedur und Dauer für die Umstellung von einfachen Rauschpuls- oder Sinuston-Entdeckungsschwellen auf die Lückenerkennung ist unter Punkt 4.2 und 4.3. beschrieben. In der Testreihe für Sabril wurden die unter Punkt 4.3. gefundenen Ergebnisse als Prä-Sabril-Bedingung hergenommen und die Messungen mit Sabril fortgesetzt. Da einige Tiere die Versuchsreihe alters- bzw. krankheitsbedingt nicht überlebten, gingen in die Auswertung nur die Tiere ein, welche mindestens die Lückenerkennungsschwellen bei 50mg/kg Sabril lieferten. Insgesamt waren dies 5 junge RB-Rennmäuse, 8 alte RB-Rennmäuse und 2 alte SC-Rennmäuse. Hiervon lieferten 4 junge, 7 alte RB-Rennmäuse und 2 alte SC-Rennmäuse ebenfalls Post-Sabril-Schwellen.

Tabelle 5.1.: Mittelwerte und Standardabweichungen vor, während und nach der Verabreichung von Sabril aller bei 10dB HL und 30dB HL getesteten Wüstenrennmäuse.

Präsentations- pegel	Prä-Sabril 0mg/kg		Sabril 50mg/kg		Post-Sabril 0mg/kg	
	10dB HL	30dB HL	10dB HL	30dB HL	10dB HL	30dB HL
Anzahl	10	15	10	15	6	13
Mittelwert	13,3ms	4,0ms	9,5ms	3,1ms	12,4ms	3,5ms
Standardabw.	6,3ms	1,9ms	3,5ms	1,0ms	3,7ms	1,6ms

Die mittlere Lückenerkennungsschwelle vor der Verabreichung von Sabril lag bei 13,3ms für einen Präsentationspegel von 10dB HL (N=10) und bei 4,0ms für einen Präsentationspegel von 30dB HL (N=15). Während der Verabreichung von Sabril (50mg/kg) sank die mittlere Lückenerkennungsschwelle für 10dB HL (N=10) auf 9,5ms und für 30dB HL (N=15) auf 3,1ms. Nach dem Absetzen von Sabril lag die mittlere Schwelle bei 12,4ms (10dB HL, N=6) bzw. bei 3,5ms (30dB HL, N=13). Diese Daten sind in Tabelle 5.1. dargestellt. Ein statistischer Vergleich der Daten vor, während und nach Sabril zeigte weder für 10db HL (N=6) noch für 30dB HL (N=13) einen signifikanten Unterschied zwischen den

Lückenerkennungsschwellen vor, während und nach der Verabreichung von Sabril (Friedman-Test, $p > 0,05$).

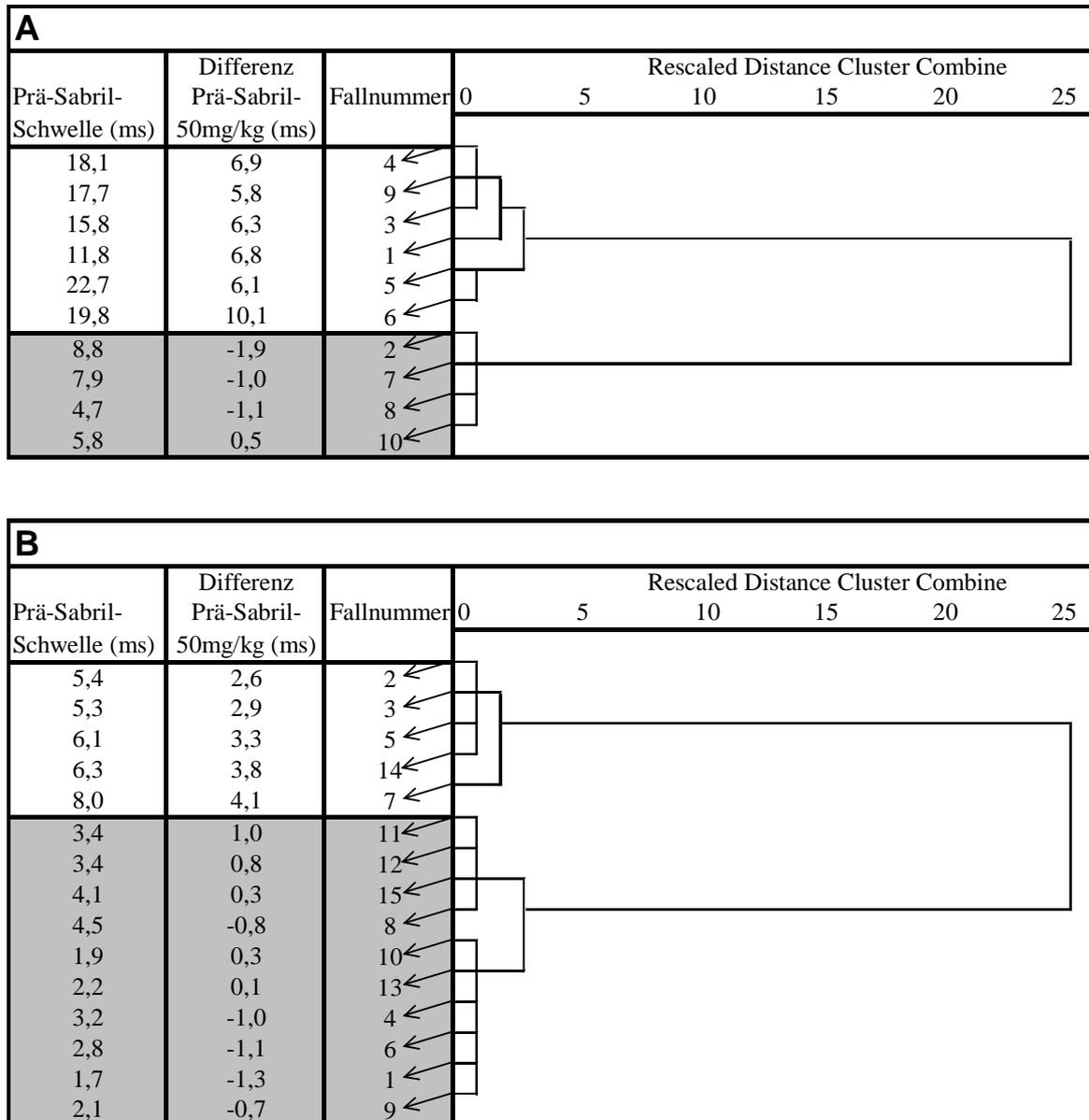


Abbildung 5.1.: Dendrogramme der Cluster-Analysen.

Ich testete darauf hin, ob es möglicherweise mehrere Gruppen von Wüstenrennmäusen gibt. Ich verglich die Lückenerkennungsschwelle vor Sabril mit der Schwellenveränderung während Sabril mittels einer Cluster-Analyse (Ward-Methode). Eine Analyse der Daten, welche bei einem Präsentationspegel von 10dB HL vor Sabril und einer Sabril-Dosierung von 50mg/kg ermittelt wurden, zeigte, dass sich die Tiere in zwei Gruppen unterteilen lassen

(Hierarchische Cluster-Analyse, Ward Methode, N=10): Die erste Gruppe besteht aus solchen Tieren, deren Lückenerkennungsschwelle vor Sabril über 11ms (N=6) lag, die zweite Gruppe aus solchen Tieren (N=4), deren Lückenentdeckungsschwelle vor Sabril unter 9ms lag. In Tabelle 5.2.A ist die Zuordnungsübersicht der Cluster-Analyse dargestellt. Der große Sprung des Unähnlichkeitskoeffizient vom 8. auf den letzten Schritt (Koeffizienten: Schritt 8: 94,0; Schritt 9: 525,4) der Clusterkombination lässt diese Unterteilung als sinnvoll erscheinen. Abbildung 5.1.A zeigt das Dendrogram dieser Analyse.

Tabelle 5.2.: Zuordnungsübersicht der Cluster-Analyse (Ward-Methode).

Tabelle A: Präsentationspegel 10dB HL						
Zusammengeführte Cluster			Unähnlichkeitskoeffizient	Erstes Vorkommen des Clusters		Nächster Schritt
Schritt	Cluster 1	Cluster 2		Cluster 1	Cluster 2	
1	4	9	0,685	0	0	4
2	2	7	1,495	0	0	5
3	8	10	3,380	0	0	5
4	3	4	6,322	0	1	7
5	2	8	17,254	2	3	9
6	5	6	29,459	0	0	8
7	1	3	51,493	0	4	8
8	1	5	94,003	7	6	9
9	1	2	525,374	8	5	0

Tabelle B: Präsentationspegel 30dB HL						
Zusammengeführte Cluster			Unähnlichkeitskoeffizient	Erstes Vorkommen des Clusters		Nächster Schritt
Schritt	Cluster 1	Cluster 2		Cluster 1	Cluster 2	
1	11	12	0,02	0	0	7
2	2	3	0,07	0	0	9
3	10	13	0,135	0	0	10
4	4	6	0,220	0	0	8
5	5	14	0,365	0	0	9
6	1	9	0,625	0	0	8
7	11	15	1,192	1	0	11
8	1	4	2,404	6	4	10
9	2	5	3,767	2	5	12
10	1	10	5,981	8	3	13
11	8	11	8,232	0	7	13
12	2	7	12,914	9	0	14
13	1	8	20,685	10	11	14
14	1	2	99,487	13	12	0

Die mittlere Lückenerkennungsschwelle der ersten Gruppe vor der Verabreichung von Sabril (Prä-Sabril-Schwelle über 11ms) lag bei 17,7ms, die mittlere Lückenerkennungsschwelle der selben Gruppe bei einer Dosis von 50mg/kg lag bei 10,7ms (Abb. 5.2.A, Tab. 5.3.). Der mittlere Unterschied von 7,0 ms war signifikant (Wilcoxon-Test,

N=6, $p < 0,05$). Die mittlere Lückenerkennungsschwelle der zweiten Gruppe (Prä-Sabril-Schwelle unter 11ms) vor Sabril lag bei 6,8ms, bei einer Sabrildosis von 50mg/kg lag die mittlere Lückenerkennungsschwelle dieser Gruppe bei 7,7ms (Abb. 5.2.A, Tab. 5.3.). Die mittlere Schwellenverbesserung lag bei $-0,9$ ms. Dieser Unterschied war nicht signifikant (Wilcoxon-Test, N=4, $p = 0,114$).

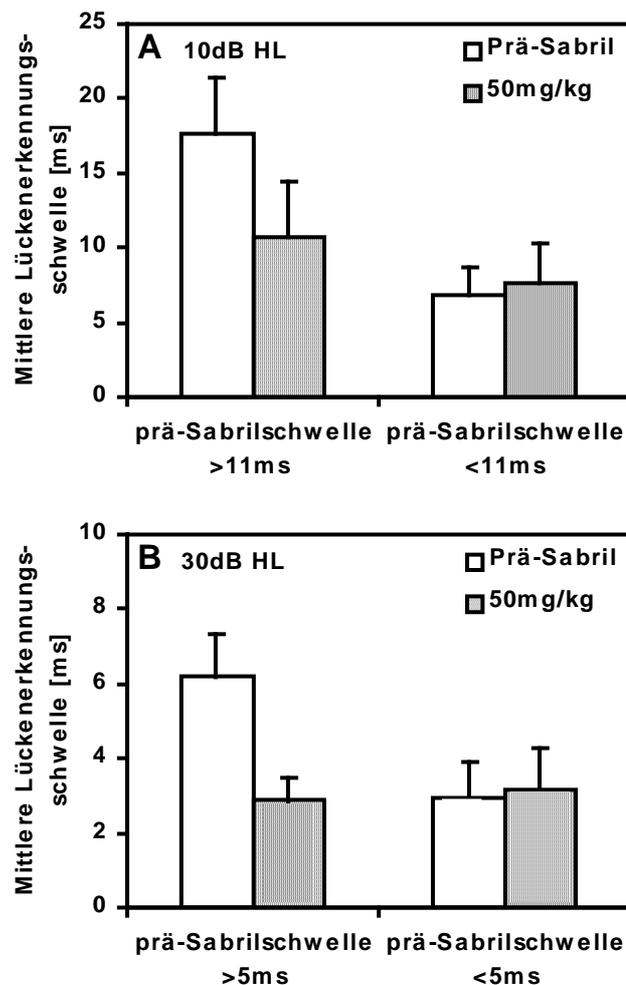


Abbildung 5.2.: Mittelwerte und Standardabweichungen vor und während der Gabe von Sabril bei Wüstenrennmäusen. Die beiden Balken der linken Spalte zeigen die Mittelwerte der Tiere, welche aufgrund der Cluster-Analyse in die Gruppe mit Prä-Sabril-Schwellen über 11ms (A: 10dB HL Präsentationspegel; N=6) bzw. über 5ms (B: 30dB HL Präsentationspegel; N=6) eingeteilt wurden. Die rechte Spalte zeigt die Daten der Tiere, bei welchen die Lückenerkennungsschwelle vor dem Verabreichen von Sabril unter 11ms (A: 10dB HL Präsentationspegel; N=4) bzw. unter 5ms (B: 30dB HL Präsentationspegel; N=10) lag. Die weißen Balken stellen die mittlere Lückenerkennungsschwellen vor Sabril, die grauen Balken während einer Dosis von 50mg/kg dar. Zusätzlich sind die Standardabweichungen angegeben.

Tabelle 5.3.: Mittlere Lückenerkennungsschwelle vor und während Sabril. Die Tabelle zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen, welche bei Präsentationspegeln von 10 bzw. 30dB HL ermittelt wurden. Die Unterteilung der Gruppen erfolgte nach der Prä-Sabril-Schwelle (Cluster-Analyse, Ward Methode). Tiere, deren Schwelle vor der Verabreichung über 11ms (10dB HL) bzw. 5ms (30dB HL) lag, wurden gruppiert und der Mittelwert sowie die Standardabweichung für die Schwellen vor (0mg/kg) und während der Gabe von Sabril (50mg/kg) berechnet. Mit den Tiere, deren Prä-Sabril-Schwellen unterhalb der gegebenen Grenzen (11ms bei 10dB HL; 5ms bei 30dB HL) lagen, wurde entsprechend verfahren.

	Präsentationspegel 10dB HL				Präsentationspegel 30dB HL			
	Prä-Sabrilschwelle <11ms		Prä-Sabrilschwelle >11ms		Prä-Sabrilschwelle <5ms		Prä-Sabrilschwelle >5ms	
Sabril-Dosis	0mg/kg	50mg/kg	0mg/kg	50mg/kg	0mg/kg	50mg/kg	0mg/kg	50mg/kg
Anzahl Tiere	4	4	6	6	10	10	5	5
Mittelwert	6,8ms	7,7ms	17,7ms	10,7ms	2,9ms	3,2ms	6,2ms	2,9ms
Standardabweichung	1,9ms	2,6ms	3,7ms	3,8ms	1,0ms	1,1ms	1,1ms	0,6ms

Auch die Analyse der Daten, welche bei einem Präsentationspegel von 30dB HL vor Sabril und einer Sabril-Dosierung von 50mg/kg ermittelt wurden, zeigte, dass eine Aufteilung der Daten in zwei Gruppen möglich war (Hierarchische Cluster-Analyse, Ward Methode, N=15). In der ersten Gruppe sind die Daten der Wüstenrennmäuse, deren Lückenerkennungsschwelle vor der Verabreichung von Sabril über 5ms lag (N=5). Die zweite Gruppe bestand aus den Tieren, deren Prä-Sabril-Schwelle unter 5ms lag (N=10). In Tabelle 5.2.B ist die Zuordnungsübersicht der Cluster-Analyse dargestellt. Der große Sprung des Unähnlichkeitskoeffizienten vom 13. auf den letzten Schritt (Koeffizienten: Schritt 13: 20,7; Schritt 14: 99,5) der Clusterkombination lässt diese Unterteilung als sinnvoll erscheinen. Abbildung 5.1.B zeigt das Dendrogramm dieser Analyse. Die mittlere Lückenerkennungsschwelle der ersten Gruppe vor der Verabreichung von Sabril (Prä-Sabrilschwelle über 5ms) lag bei 6,2ms, die mittlere Lückenerkennungsschwelle bei einer Dosis von 50mg/kg bei 2,9ms (Tab. 5.3.). Der mittlere Unterschied war mit 3,3ms signifikant (Wilcoxon-Test, N=5, p<0,05). Die mittlere Lückenerkennungsschwelle der zweiten Gruppe (Prä-Sabril-Schwelle unter 5,0ms) vor Sabril lag bei 2,9ms, bei einer Sabril-Dosis von 50mg/kg lag die mittlere Lückenerkennungsschwelle dieser Gruppe bei 3,2ms (Tab. 5.3., Abb.5.2.B). Die mittlere Schwellenverbesserung lag bei -0,3 ms. Diese Veränderung war nicht signifikant (Wilcoxon-Test, N=10, p=0,385).

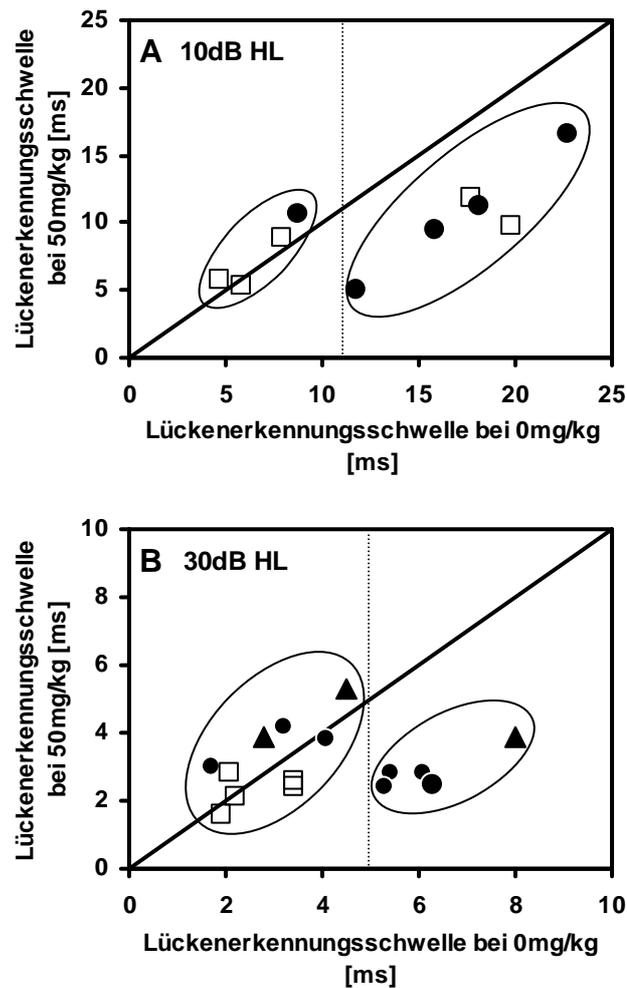


Abbildung 5.3.: Die, bei einer Sabril-Dosis von 50mg/kg ermittelte, Lückenerkennungsschwelle als Funktion der vor Sabril ermittelten Lückenerkennungsschwelle. In (A) sind die Daten für einen Präsentationspegel von 10dB HL (N=10), in (B) für einen Präsentationspegel von 30dB HL (N=15) dargestellt. Die vertikale gestrichelte Linie zeigt die Grenze von 11ms (A) bzw. 5ms (B). Die diagonale Linie gibt an, wo die Daten liegen würden, wenn sich keine Schwellenänderung ergäbe. Die Gruppierungen, die aus der Cluster-Analyse resultieren, sind jeweils eingekreist. Die Symbole stellen die drei Gruppen von Tieren dar (weiße Quadrate, junge RB-Rennmäuse; schwarze Kreise, alte RB-Rennmäuse; schwarze Dreiecke, alte SC-Rennmäuse).

In Abbildung 5.3. sind die bei einer Dosis von 50mg/kg/Tag ermittelten Lückenerkennungsschwellen aller Rennmäuse als Funktion der Lückenerkennungsschwellen vor Verabreichung des Sabrils aufgetragen, wobei jeder Datenpunkt die Schwellen eines Tieres darstellt. Die Diagonallinie (1:1-Linie) entspricht der Linie, auf welcher ein Datenpunkt zu liegen käme, wenn die Lückenerkennungsschwelle des betreffenden Tieres vor und während der Verabreichung von Sabril exakt gleich bleiben würde. Abbildung 5.3.A zeigt

die Daten für einen Präsentationspegel von 10dB HL, Abbildung 5.3.B zeigt die Daten für den Präsentationspegel von 30dB HL. Die beiden Gruppen sind jeweils eingekreist. Abbildung 5.3. zeigt deutlich den Unterschied zwischen den Gruppen. Für einen Teil der Tiere liegen ebenfalls die Lückenerkennungsschwellen vor, welche nach dem Absetzen von Sabril bestimmt wurden.

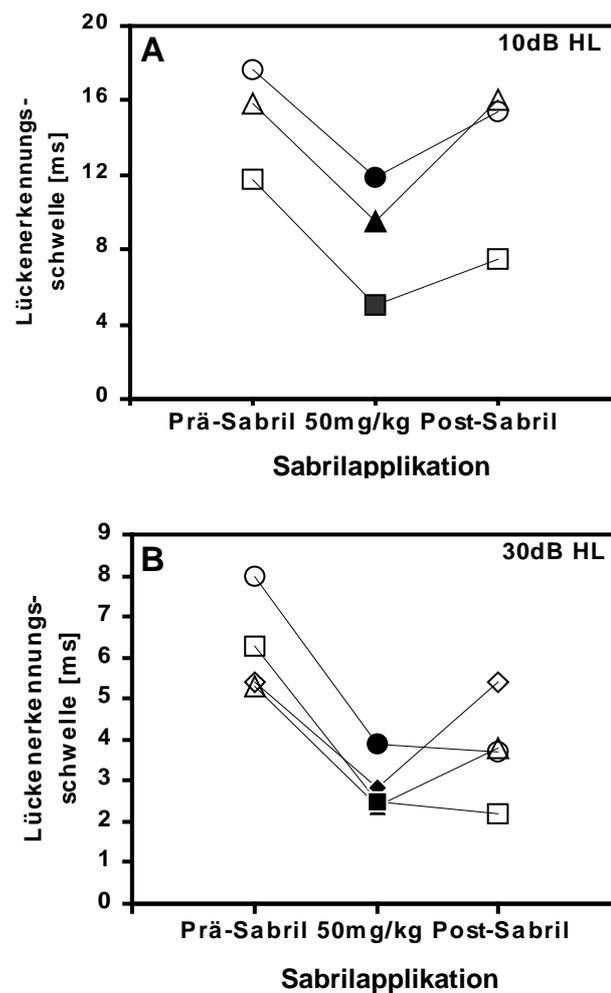


Abbildung 5.4.: Lückenerkennungsschwellen der Wüstenrennmäuse, deren Lückenerkennungsschwelle vor, während und nach Sabril bestimmt wurde, und deren Lückenerkennungsschwelle vor Sabril über 11ms (A: 10dB HL) bzw. über 5ms (B: 30dB HL) lag. Die unterschiedlichen Symbole stehen für die einzelnen Individuen. Weiße Symbole geben die Lückenerkennungsschwelle vor bzw. nach der Applikation von Sabril an, schwarze Symbole zeigen die Lückenerkennungsschwellen während der Applikation von Sabril (Dosis: 50mg/kg).

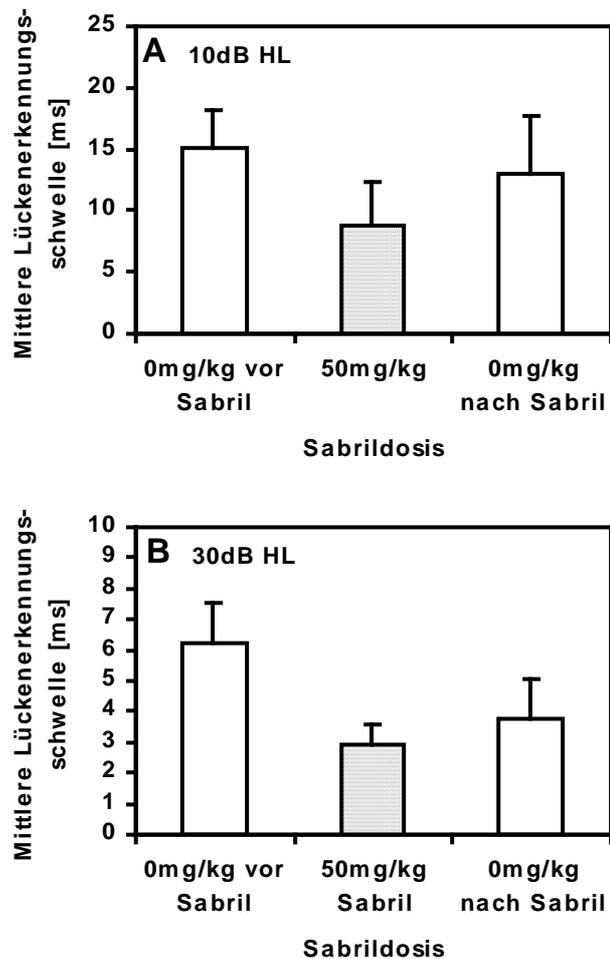


Abbildung 5.5.: Mittlere Lückenerkennungsschwellen und Standardabweichung vor, während und nach Sabril. (A) zeigt die mittleren Lückenerkennungsschwellen der 3 Tiere, welche eine Prä-Sabrilschwelle von über 11ms aufwiesen und den kompletten Datensatz bei 10dB HL lieferten. (B) zeigt die entsprechenden Schwellen für 4 Tiere (Prä-Sabril-Schwelle über 5ms) mit kompletten Datensatz bei 30dB HL.

In Abbildung 5.4. sind die Daten der Tiere dargestellt, deren Lückenerkennungsschwelle vor Sabril über 11ms (Abb. 5.4.A; 10dB HL) bzw. über 5ms (Abb. 5.4.B; 30dB HL) lagen, und welche vor, während und nach der Applikation von Sabril gemessen wurden. Für die 3 Wüstenrennmäuse, welche bei einem Präsentationspegel von 10dB HL getestet wurden, sank die mittlere Lückenerkennungsschwelle von 15,1ms vor Sabril auf 8,8ms während Sabril (Abb. 5.5.). Nach Absetzen von Sabril stieg die mittlere Lückenerkennungsschwelle wieder auf 12,9ms (Tab. 5.4.). Bei der geringen Stichprobengröße von 3 Tieren sind diese Veränderungen der Lückenerkennungsschwelle vor, während und nach der Behandlung mit Sabril nicht signifikant (Friedman-Test, $p=0,097$), es lässt sich jedoch ein tendenzieller

Einfluss des Sabrils auf die Lückenerkennungsschwellen erkennen. Für den Präsentationspegel von 30dB HL lagen die Daten von 4 Tieren vor. Hier sank die mittlere Lückenerkennungsschwelle von 6,3ms vor der Verabreichung von Sabril auf 2,9ms während der Applikation von Sabril (Abb. 5.5.). Nach dem Absetzen des Medikaments stieg die mittlere Schwelle wieder auf 3,8ms (Tab.5.4.). Auch hier sind die Veränderungen bei dieser kleinen Stichprobe nicht signifikant (Friedman-Test, $p=0,085$, $N=4$), obwohl sich ebenfalls ein tendenzieller Einfluss des Sabril auf die Lückenerkennungsschwelle erkennen lässt.

Tabelle 5.4: Die Tabelle zeigt die mittlere Lückenerkennungsschwelle und Standardabweichung vor (0mg/kg), während (50mg/kg) und nach (0mg/kg) der Verabreichung von Sabril. Bei einem Präsentationspegel von 10dB HL standen 3, bei einem Präsentationspegel von 30dB HL 4 Tiere zur Verfügung, welche alle 3 Applikationsstufen absolvierten und deren Prä-Sabrilschwellen über 11ms (10dB HL) bzw. 5ms (30dB HL) lagen.

Präsentations- pegel	Prä-Sabril 0mg/kg		Sabril 50mg/kg		Post-Sabril 0mg/kg	
	10dB HL	30dB HL	10dB HL	30dB HL	10dB HL	30dB HL
Anzahl	3	4	3	4	3	4
Mittelwert	15,1ms	6,3ms	8,8ms	2,9ms	12,9ms	3,8ms
Standardabw.	3,0ms	1,3ms	3,5ms	0,7ms	4,7ms	1,3ms

Beim Betrachten der Verteilung der verschiedenen Altersgruppen (Abb. 5.6., Tab. 5.5.) zeigte es sich, dass für einen Präsentationspegel von 30dB HL vor Sabril die mittlere Lückenerkennungsschwelle der alten Wüstenrennmäuse mit 4,7ms um 40% höher lag als die mittlere Lückenerkennungsschwelle während Sabril (50mg/kg: 3,5ms). Diese Verminderung der Schwelle war allerdings nicht signifikant (Wilcoxon-Test, $N=10$, $p=0,17$). Die mittlere Schwelle der jungen Tiere hingegen lag mit 2,6ms vor Sabril nur 13% höher als während der Verabreichung von 50mg/kg Sabril (2,3ms). Interessanterweise wies keines der jungen Tiere vor der Verabreichung von Sabril eine Schwelle von über 5ms auf (Abb. 5.3.B), der Grenze über welcher möglicherweise ein Effekt vorhanden ist. So zeigte die statistische Analyse Daten keine signifikante Änderung der Lückenerkennungsschwellen junger Wüstenrennmäuse durch Sabril bei einem Präsentationspegel von 30dB HL (Wilcoxon-Test, $N=5$, $p=0,23$). Bei einem Präsentationspegel von 10dB HL lag der mittlere Schwellenwert vor der Verabreichung von Sabril (15,4ms) für 5 alte Tiere 45% über dem mittleren Schwellenwert mit 50mg/kg Sabril (10,6ms). Die statistische Analyse der Daten ergab, dass bei dieser geringen Stichprobengröße Sabril keinen signifikanten Einfluss auf die Lückenerkennungsschwelle der alten Wüstenrennmäuse hatte (Wilcoxon-Test, $p=0,08$, $N=5$), eine Tendenz zu niedrigeren Lückenerkennungsschwellen während der Behandlung mit Sabril

ist allerdings erkennbar. Bei den jungen Tieren lag der mittlere Prä-Sabrilwert (11,2ms) etwa 34% über dem Wert für 50mg/kg (8,2ms; Tab. 5.5.). Die statistische Analyse der Daten junger Wüstenrennmäuse zeigte jedoch, dass diese Änderungen der Lückenerkennungsschwelle durch die Behandlung mit Sabril nicht signifikant war (Wilcoxon-Test, $p=0,5$, $N=5$).

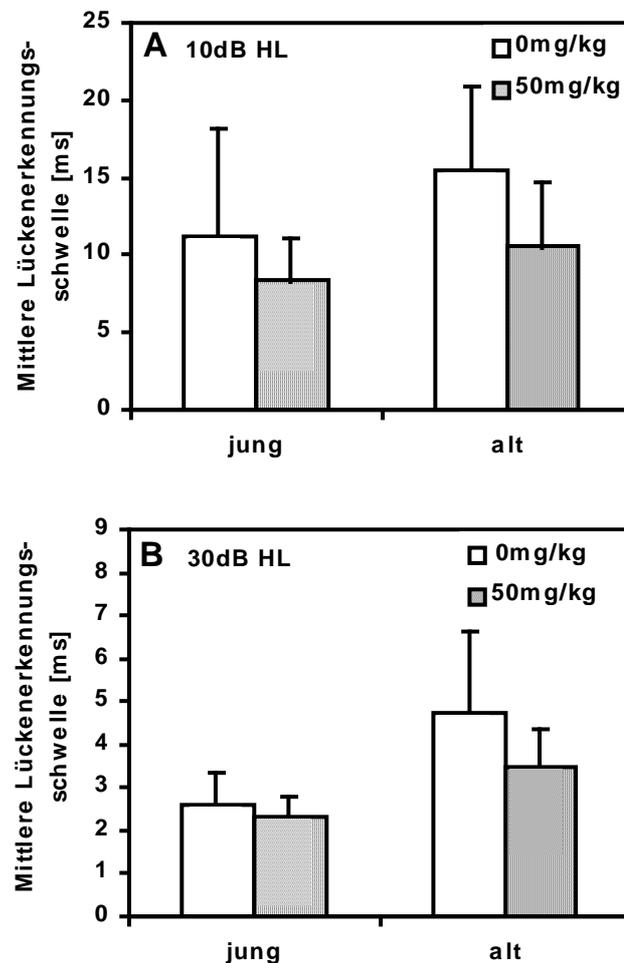


Abbildung 5.6: Mittlere Lückenerkennungsschwellen und Standardabweichungen junger und alter Wüstenrennmäuse vor und während Sabril. Die linke Spalte zeigt die Daten junger (A: 10dB HL, $N=5$; B: 30dB HL, $N=5$), die rechte Spalte die Daten alter Tiere (A: 10dB HL, $N=5$; B: 30dB HL, $N=9$). Weiße Balken zeigen die Daten, welche vor der Verabreichung von Sabril ermittelt wurden, graue Balken zeigen die Werte bei einer Dosis von 50mg/kg.

Tabelle 5.5.: Die mittlere Lückenerkennungsschwelle junger und alter Wüstenrennmäuse vor (0mg/kg) und während (50mg/kg) der Applikation von Sabril. Die Daten wurden bei zwei Präsentationspegeln ermittelt (10dB HL und 30dB HL). Zusätzlich sind Stichprobengröße und Standardabweichung angegeben.

	Jung		Alt		Jung		Alt	
	Präsentationspegel 10dB HL		Präsentationspegel 10dB HL		Präsentationspegel 30dB HL		Präsentationspegel 30dB HL	
Sabridosis	0mg/kg	50mg/kg	0mg/kg	50mg/kg	0mg/kg	50mg/kg	0mg/kg	50mg/kg
Anzahl Tiere	5		5		5		10	
Mittelwert	11,2ms	8,2ms	15,4ms	10,6ms	2,6ms	2,3ms	4,7ms	3,5ms
Standardabweichung	7,0ms	2,8ms	5,4ms	4,2ms	0,7ms	0,5ms	1,9ms	0,9ms

5.4. Diskussion.

Da es sich in dieser Arbeit bisher zeigte, dass Wüstenrennmäuse durchaus ein geeignetes Tiermodell zur Untersuchung von altersbedingten Defiziten des Gehörs darstellen, sollten nun Möglichkeiten getestet werden, ein altersbedingtes Defizit des Gehörs durch eine Behandlung zu vermindern bzw. völlig aufzuheben. Das in dieser Arbeit verwendete Sabril (Hoechst) wird im normalen medizinischen Gebrauch in der Therapie von Epilepsie eingesetzt. Sabril hemmt spezifisch das GABA-abbauende Enzym GABA-Transaminase, wodurch effektiv der GABA-Spiegel im Gehirn erhöht wird. Untersuchungen an Wüstenrennmäusen zeigten, dass eine tägliche Dosis von 50mg/kg Sabril die GABA-Konzentration signifikant in 11 untersuchten Regionen des Gehirns erhöht. Im Hirnstamm z.B. verdoppelte sich die Konzentration von GABA (Löscher und Frey, 1987). Die antiepileptische Wirkung des Sabrils schrieben Löscher und Frey dem erhöhten GABA-Spiegel im Gehirn zu.

5.4.1. GABA im auditorischen System.

Viele Teile der aufsteigenden Hörbahn, z.B. Hörnerv, Nucleus cochlearis und Colliculus inferior, sind hinsichtlich der Zeitverarbeitung gut untersucht (Überblick: Frisina, 2001). Zahlreiche Studien weisen immer wieder auf die Bedeutung von neuronaler Hemmung und Erregung für die zeitliche Verarbeitung von akustischen Signalen hin (z.B. Boettcher et al., 1990; Le Beau et al., 1996; Frisina, 2001). Daher soll im Folgenden der Einfluss von GABA auf verschiedenen Bereiche der aufsteigenden Hörbahn kurz dargelegt werden. So ist z.B. der Colliculus inferior (IC) von Säugetieren pharmakologisch hinsichtlich GABA gut untersucht (Ratte: Faingold et al., 1989, 1991; Meerschweinchen: Le Beau et al., 1996; Chinchilla: Palombi und Caspary, 1996; Fledermaus: Park und Pollak, 1993; Koch und Grothe, 1998). Faingold und verschiedene Mitarbeiter (1989, 1991) prüften den Einfluss von GABA auf die Inhibition in IC-Neuronen von Ratten. Sie fanden, dass eine iontophoretische Applikation von GABA die stimulusinduzierte Aktivität in 98% der ICc-Neurone reduzierte, während eine Applikation des Antagonisten Bicucullin die neuronale Feuerrate in 91,2% der Zellen erhöhte (Faingold et al., 1989). Des weiteren beobachteten sie, dass eine kombinierte Gabe von GABA und, entweder „Nipecotische Säure“ oder Flurazepam, beides GABA-Agonisten, die Inhibition der Neuron deutlich verstärkten (Faingold et al., 1989). In einer weiteren Studie

fanden Faingold und Mitarbeiter (1991) diese Befunde bestätigt. Des weitern äußerten sie die Annahme, dass eine altersbedingte Abnahme der GABA-Konzentration im IC die Wahrnehmung von Signalen in einem Hintergrundrauschen verschlechtert, ein Prozess, bei dem die Zeitauflösung des Gehörs eine wichtige Rolle spielt (Faingold et al., 1991). Einzelzelleitungen im IC von Meerschweinchen zeigten bei der iontophoretischen Gabe von GABA sowohl eine dosisabhängige Reduktion der Spontanaktivitätsrate als auch eine Reduktion in stimulusinduzierten Antworten (Le Beau et al., 1996). Eine Applikation des GABA-Antagonisten Bicucullin hingegen steigerte die stimulusinduzierten Antwortraten (Le Beau et al., 1996). Neben dieser steigernden Wirkung des Bicucullin, beobachteten Le Beau und Mitarbeiter in ca. 50% der getesteten Nervenfasertypen (unterschieden nach Antwortmustern: „Onset“, „Pauser“, „On-sustained“, „Sustained“) eine Änderung zum Antwortmuster „Chopper“. Hieraus schlossen sie, dass Inhibition im IC für die Bildung zeitlicher Antwortmuster verschiedener Nervenfasertypen eine wichtige Rolle spielen könnte (Le Beau et al., 1996). Das Blockieren von GABA_A-Rezeptoren durch Bicucullin im Colliculus inferior von Chinchillas bewirkte, dass sich die Antworthäufigkeit von Einzelzellen erhöhte (Palombi und Caspary, 1996). Palombi und Caspary (1996) fanden außerdem, dass diese Veränderung die Frequenztuningkurve einer solchen Zelle nicht über alle Bereiche gleich stark veränderte. Vielmehr war die Wirkung der Hemmung an der charakteristischen Frequenz des betroffenen Neurons am größten. Sie schlossen daraus, dass eine Inhibition von GABA hauptsächlich von Neuronen ausgeht, welche an die Frequenz ihrer Zielneurone im IC angepasst sind. Die Inhibition findet daher hauptsächlich im Frequenzbereich des erregenden Zielneurons statt. Solche GABAergen Schaltkreise könnten zur Regulierung der Verstärkung dienen, welche für das Kodieren komplexer Signale über einen weiten Bereich benötigt wird (Palombi und Caspary, 1996). So zeigten Koch und Grothe (1998), dass GABAerge Inhibition eine fundamentale Rolle in der Verarbeitung von frequenzmodulierten Signalen in einigen IC-Neuronen spielt. Die Gabe von Bicucullin veränderte das Tuningverhalten verschiedener Neurone auf Frequenzmodulationen des Testsignals; während vor der Applikation des GABA-Antagonisten die Neurone recht spezifische Modulationsfrequenzbereiche abdeckten, verbreiterten sich die Tuningkurven unter Bicucullin-Einfluss, die Neurone verloren einen guten Teil ihrer Spezifität (Koch und Grothe, 1998).

GABA spielt allerdings nicht nur im IC eine bedeutende Rolle. Verschiedene pharmakologische Untersuchungen am Nucleus cochlearis belegen auch hier den wichtigen Einfluss des Neurotransmitters (Backoff et al., 1997, 1999; Ebert und Ostwald, 1995). So verändert die GABA-Applikation das Antwortmuster von „Chopper“-Neuronen im Nucleus

cochlearis von Ratten (Ebert und Ostwald, 1995) dahingehend, dass sich die Zeitintervalle zwischen den Antwortspikes verlängerten und das gesamte Antwortmuster weniger regelmäßig wurde. Ebert und Ostwald (1995) zeigten, dass eine selektive GABAerge Inhibition der Neurone im Nucleus cochlearis stärker auf die Hintergrundaktivität und auf die anhaltende Aktivität der Neurone nach Reizbeginn einwirkt als auf die Aktivität bei Beginn des Reizes („onset-Aktivität“). Dies hebt schnelle Fluktuationen in einem akustischen Stimulus in einem kontinuierlichen Hintergrundgeräusch hervor und verbessert damit das Signal-Rausch-Verhältnis. Eine Konsequenz eines solchen Mechanismus wäre der Verlust eines regelmäßigen Antwortmusters der Chopper-Neurone kurz nach Beginn des „Onsets“. In einer anderen Studie wurde das Antwortverhalten von Neuronen im Nucleus cochlearis auf Nachverdeckungsstimuli (ein Maskierer gefolgt von einem identischen Teststimulus) untersucht (Backoff et al., 1997). Es zeigte sich, dass bei geringem zeitlichen Abstand von Maskierer und Teststimulus (2 bis 8ms) die Antwortstärke auf den Teststimulus gegenüber dem Maskierer deutlich reduziert war; es fand eine kurzzeitige Hemmung statt. Bei Zusatz von Bicucullin-Methiodid (ein GABA_A-Rezeptor-Antagonist) hingegen wurde diese kurzzeitige Hemmung deutlich reduziert bzw. aufgehoben; die Antwortstärke auf den Teststimulus glich sich der Antwortstärke auf den vorhergehenden Maskierer an (Backoff et al., 1997). Ein solcher Inhibitionsmechanismus könnte eine Rolle bei der Kontrastbildung und Shaping von zeitlichen Antwortmustern, bei der Signaldetektion in Hintergrundrauschen und dem Kodieren von Eigenschaften komplexer Stimuli spielen (Backoff et al., 1997). Tatsächlich fanden die gleichen Autoren in einer neueren Arbeit, dass GABAerger Input die Kodierung von Amplitudenmodulationen beeinflusst (Backoff, et al., 1999). Sie verglichen die Antwortrate von Nucleus-cochlearis-Neuronen in Abhängigkeit von der Modulationsfrequenz unter Einfluß von GABA (Agonist), Bicucullin-Methiodin (Antagonist) und einer Kontrolle. Das Verabreichen des Antagonisten bewirkte eine Erhöhung der Antwortrate gegenüber der Kontrolle bei alle getesteten Modulationsfrequenzen, der Agonist wirkte gegenteilig und senkte die Antwortrate deutlich (Backoff et al., 1999). Außerdem zeigten die Autoren, dass der GABA-Antagonist die temporäre Synchronisation zur Hüllkurve des Stimulus reduzierte, während die Gabe von GABA die Synchronisation steigerte. Diese Arbeit von Backoff und Coautoren (1999) zeigt direkt die Auswirkung von inhibitorischen Neurotransmittern auf die Verarbeitung temporärer Muster eines komplexen Reizes.

5.4.2. GABA und Altern in der Wüstenrennmaus.

Die oben genannten Untersuchungen liefern Hinweise für die Bedeutung von GABA auf die Verarbeitung komplexer Signale in verschiedenen Stationen der aufsteigenden Hörbahn. Das Antwortverhalten vieler Zellen in den oben beschriebenen Bereichen wird durch die Manipulation des zur Verfügung stehenden GABA verändert. Die Gabe von GABA-Antagonisten kann Mechanismen zur Analyse komplexer Stimuli auf verschiedenen Ebenen des Gehörs in ihrer Funktion verschlechtern. Eine altersbedingte Reduktion des zur Verfügung stehenden GABA könnte daher zu einer Verschlechterung der Hörleistung führen. Tatsächlich zeigten verschiedene Untersuchungen an Säugern, dass der GABA-Stoffwechsel in der aufsteigenden Hörbahn sich altersabhängig verändert (Ratte: Caspary et al., 1995, 1999; Kotak et al., 1998). Caspary und Coautoren (1995) beschrieben eine Reduktion von GABA im Colliculus inferior (IC) von gealterten gegenüber jungen F344-Ratten. Die Autoren fanden eine signifikante Reduktion der Anzahl der GABA-exprimierenden Zelle, eine signifikante Reduktion der GABA-Aktivität, der GABA-Ausschüttung und allgemein signifikante eine Reduktion der GABA-Konzentration in alten F344-Ratten. Sie schließen hieraus, dass es möglicherweise zu einer Verschiebung in der Balance zwischen Excitation und Inhibition im IC von F344-Ratten kommen kann. Mit Hinsicht auf die wichtige Rolle, welche die Inhibition im auditorischen System hat, könnte dieser selektive Verlust von GABA im IC daher die Fähigkeiten älterer Individuen, komplexe akustische Reize zu analysieren, deutlich einschränken (Caspary et al., 1995). Der Reduktion von GABA im Alter könnte durch systemische Gaben von GABA-Agonisten ausgeglichen werden.

Betrachtet man nun die in dieser Arbeit vorliegenden Daten, so stellt sich folgendes dar: In Gruppen von jungen und alten Wüstenrennmäusen war die mittlere Lückenerkennungsschwelle der alten Tiere gegenüber der mittleren Lückenschwelle der jungen Tiere bei einem Präsentationspegel von 30dB HL erhöht (siehe auch Punkt 4.3.1.). Es zeigten sich allerdings in beiden Gruppen relativ große inter-individuelle Unterschiede, besonders bei niedrigen Präsentationspegel (10dB SL); die Daten beider Gruppen überlappen. Obwohl einzelne alte Tiere eine relativ niedrige Lückenerkennungsschwelle beibehalten, weisen viele erhöhte Schwellen auf (Abb. 5.3.). Dies wurde ebenfalls beim Menschen beobachtet (Moore et al., 1992; Snell, 1997; Frisina und Snell, 2000; Schneider et al, 1994). In dieser Testreihe wiesen 80% der alten Rennmäuse bei dem niedrigen Präsentationspegel (10dB HL) eine Lückenerkennungsschwelle von über 11ms auf, während bei den jungen Tieren nur 40% eine Schwelle oberhalb der 11ms-Grenze liegen (Abb. 5.3.A). Die einfachere

Aufgabe, bei einem Präsentationspegel von 30dB HL, zeigte ähnliche Ergebnisse. Etwa 50% der alten Tiere wiesen Lückenerkennungsschwellen über 5ms auf, während kein junges Tier eine Lückenerkennungsschwelle über 5ms hatte (Abb. 5.3.B). Diese Ergebnisse könnten daraus resultieren, dass GABAerge Inhibition bei der Verarbeitung komplexer Reize, wie z.B. der Lückenerkennung, eine Rolle spielt, und dass diese gleichzeitig durch eine altersbedingte Reduktion des GABA-Stoffwechsels eingeschränkt ist. Wenn diese Hypothese zutrifft, sollte sich die Lückenerkennungsschwelle von Tieren mit schlechter Zeitauflösung durch die Applikation von Sabril unter Umständen verbessern. Tatsächlich konnten die Wüstenrennmäuse aufgrund einer Cluster-Analyse der Daten für einen Präsentationspegel von 10dB HL in 2 Gruppen unterteilt werden, solche Tier mit einer Lückenerkennungsschwelle über 11ms vor der Verabreichung von Sabril und solche Tier mit einer Prä-Sabril-Schwellen von unter 11ms. Tiere, welche vor der Sabrilapplikation eine Lückenerkennungsschwelle von über 11ms (Präsentationspegel: 10dB HL) hatten, zeigten eine signifikante Verkürzung der Schwellen, wenn sie eine Sabrildosis von 50mg/kg/d verabreicht bekamen (Abb. 5.3.A). Interessanterweise sind nicht nur alte Rennmäuse in dieser Gruppe enthalten. Anscheinend können auch einzelne junge Tiere bei diesem Präsentationspegel (10dB HL) von Defiziten in der Zeitauflösung betroffen sein, welche aber ebenfalls durch Sabril ausgeglichen werden können. Bei einem Präsentationspegel von 30dB HL stellten sich die Ergebnisse ähnlich dar (Abb. 5.3.B). Auch hier wurden aufgrund einer Cluster-Analyse 2 Gruppen gebildet, Tiere mit Prä-Sabril-Schwellen unter 5ms und Tiere mit Prä-Sabril-Schwellen über 5ms. Alle Wüstenrennmäuse mit Prä-Sabril-Schwellen von über 5ms zeigten eine Verbesserung der Lückenerkennungsschwelle von mindestens 2,6ms, im Mittel verbesserte sich die Lückenerkennungsschwelle signifikant um 3,3ms. Bei diesem Präsentationspegel (30dB HL) waren in dieser Gruppe keine jungen Tiere enthalten. Auf der anderen Seite zeigten die Rennmäuse, welche Prä-Sabril-Schwellen unter 11ms (Präsentationpegel: 10dB HL) bzw. 5ms (Präsentationspegel: 30dB HL) hatten, keine Verbesserung der Schwelle während der Applikation von Sabril (Abb. 5.3.). Erwartungsgemäß sollten solche Tiere mit guten Zeitauflösungsvermögen dieses nur noch schwer verbessern können, da hier das Gehör wahrscheinlich schon in der Nähe der minimal detektierbaren Lückendauer ist, welche diese Art wahrnehmen kann. Außerdem könnte eine Erhöhung des GABA-Spiegels stark über die natürliche Normalkonzentration eines normalhörenden Tieres hinaus ineffektiv sein, da hierauf eine, durch Kompensation verursachte, Senkung des GABA-Spiegel stattfinden kann. So testeten Löscher und Frey (1987) die Epilepsieanfälligkeit von Wüstenrennmäusen bei verschiedenen hohen Dosen von Vigabatin, dem in Sabril enthaltenen Wirkstoff. Sie verglichen

die Wirksamkeit von täglichen 50mg/kg- und 100mg/kg-Dosen nach der ersten Applikation von Vigabatrin mit der Wirksamkeit nach der letzten Applikation 2,5 Wochen später. Bei einer hohen Dosis (100mg/kg) fanden die Autoren, dass die Effektivität von Vigabatrin deutlich nachließ, was auf Kompensationsmechanismen bei stark über die natürliche Konzentration erhöhten GABA-Spiegeln schließen lässt.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen, dass GABA die Verarbeitung zeitlich strukturierter Stimuli (hier: Lückenerkennung) beeinflusst. Möglicherweise vorhandene altersbedingte Defizite des auditorischen Systems können durch die systematische Gabe des den GABA-Spiegel erhöhenden Medikaments Sabril verringert werden. Zusätzlich zeigen sie, dass nicht jede alternde Wüstenrennmaus ein schlechteres Zeitauflösungsvermögen hat. Umgekehrt können bei einem niedrigen Pegel von 10dB HL auch junge Rennmäuse betroffen sein.

Es sollte festgehalten werden, dass die Aufgabe der Lückenerkennung bei dem schwelennahen Präsentationspegel (10dB HL) den meisten Wüstenrennmäusen Schwierigkeiten machte. Die Bestimmung der Schwellen bei diesem Pegel dauerten überdurchschnittlich lange, und es ist, trotz der Ergebnisse, fraglich, ob sich der zeitliche Aufwand lohnt, zumal vor allem ältere Rennmäuse schnell ihr maximales Lebensalter erreichen. Bei dem Präsentationspegel von 30dB HL zeigten sich ähnliche Resultate wie bei dem niedrigeren Pegel von 10dB HL, die Aufgabe (30dB HL) konnte aber schneller abgeschlossen werden. Allerdings scheint die Bestimmung von Defiziten in der Lückenerkennung bei einem Pegel von 10dB HL empfindlicher zu sein, da hier 50% der jungen und 66% der alten Tiere erhöhte Lückenerkennungsschwellen (>11ms) hatten, während bei einem Pegel von 30dB HL nur 50% der alten Tiere und kein junges Tier erhöhte Schwellen (>5ms) aufwies. Lückenerkennung ist sicher ein probater Ansatz das Zeitauflösungsvermögen der Wüstenrennmaus zu untersuchen. Bei Betrachtung der vorliegenden Daten müssen jedoch Zeitaufwand und Empfindlichkeit der Methode zur Bestimmung von Defiziten gegeneinander abgewogen werden.

6. Zusammenfassung.

Die psychoakustisch bestimmten Detektionsschwellen von Wüstenrennmäusen für Breitbandrauschen und 10kHz-Töne blieben bis zu einem Alter von 36 Monaten stabil. Die Detektionsschwellen für 2kHz-Töne lagen bei 30 bis 36 Monate alten Wüstenrennmäusen im Mittel 7,2dB höher als bei jungen Wüstenrennmäusen. Ab einem Alter von über 36 Monaten lagen die mittleren Schwellen für Breitbandrauschen, 2kHz und 10kHz um 14,6 bis 27,3dB über den mittleren Schwellen junger Wüstenrennmäuse. Ein Vergleich von 30 bis 36 Monate alten Wüstenrennmäusen der Universität Regensburg (RB-Rennmäuse) und gleich alten Tieren der Medizinischen Universität South Carolina (SC-Rennmäuse) zeigte keinen Unterschied zwischen den Zuchtlinien. Erst in einem Alter von mehr als 36 Monaten lagen die Detektionsschwellen der SC-Rennmäuse für das 2kHz-Signal signifikant höher als die Detektionsschwellen der RB-Rennmäuse. Die Detektionsschwellen der über 36 Monate alten RB- und SC-Rennmäuse für das Breitbandrauschen und das 10kHz-Signal hingegen unterschieden sich nicht signifikant. Ein Vergleich von psychoakustisch und physiologisch (ABR) bestimmten Schwellen zeigte, dass die Verhaltensschwellen bis zu einem Alter von 36 Monaten stabil blieben, während die ABR-Schwellen schon ab einem Alter 24 Monaten erhöht waren. Dies ist für die Interpretation der Resultate in der Diagnose von altersbedingtem Hörverlust von Bedeutung, da hier beide Methoden zum Einsatz kommen.

Als Maß für das Zeitaufklärungsvermögen des Gehörs wurden die Lückenerkennungsschwellen alter und junger Wüstenrennmäuse bei 3 verschiedenen Präsentationspegeln (10dB HL, 30dB HL und 50dB SPL) bestimmt. Für den niedrigsten Präsentationspegel (10dB HL) war der Unterschied zwischen den Lückenerkennungsschwellen alter Tiere (Mittelwert: 14,9ms) und den Schwellen junger Tiere (Mittelwert: 11,2ms) nicht signifikant. Bei einem Präsentationspegel von 30dB HL lag die mittlere Lückenerkennungsschwelle über 30 Monate alter Wüstenrennmäuse mit 4,3ms signifikant höher als die mittlere Lückenerkennungsschwelle junger Wüstenrennmäuse (2,6ms). Bei einem Präsentationspegel von 50dB SPL war die mittlere Lückenerkennungsschwelle alter Wüstenrennmäuse mit 3,8ms höher als die mittlere Lückenerkennungsschwelle junger Tiere (2,7ms). Dieser Unterschied war nicht signifikant. Ein Vergleich von Lückenerkennungsschwellen mit Rausch- bzw. 10kHz-

Detektionsschwellen zeigte, dass in dieser Stichprobe von Wüstenrennmäusen, die Rausch- und 10kHz-Detektionsschwellen die Lückenerkennungsschwellen nicht beeinflussen, wenn der Präsentationspegel des Trägersignals den gleichen Wahrnehmungspegel („Hearing Level“ HL) für jede Wüstenrennmaus aufweist.

Die Verabreichung des den GABA-Spiegel im Gehirn erhöhenden Medikaments Sabril (Dosis: 50mg/kg) bewirkte bei Wüstenrennmäusen, deren Lückenerkennungsschwelle vor der Verabreichung von Sabril über 11ms (Präsentationspegel: 10dB HL) bzw. 5ms (Präsentationspegel: 30dB HL) lag, eine signifikante Senkung der Lückenerkennungsschwelle. Bei einem Präsentationspegel von 10dB HL sank die Lückenerkennungsschwelle von im Mittel 17,7ms (vor der Applikation von Sabril) auf im Mittel 10,7ms (Sabrildosis: 50mg/kg), bei einem Präsentationspegel von 30dB HL sank die Schwelle von im Mittel 6,2ms (vor der Applikation von Sabril) auf 2,9ms (Sabrildosis: 50mg/kg). Wüstenrennmäuse, deren Lückenerkennungsschwelle vor der Verabreichung von Sabril unterhalb von 11ms (10dB HL) bzw. unterhalb 5ms (30dB HL) lagen, im Mittel 6,8ms (10dB HL) und 2,9ms (30dB HL), zeigten hingegen keine signifikante Veränderung durch die Applikation von Sabril. Der Effekt, dass Sabril die Lückenerkennungsschwelle verbessern kann, war unabhängig vom Alter.

Das Hörsystem der Wüstenrennmaus zeigt sowohl in physiologischen als auch psychoakustischen Untersuchungen ähnliche Verarbeitungsleistungen wie der Mensch. Auch die Effekte des Alterns weisen deutliche Parallelen auf. Die Wüstenrennmaus bietet daher sehr gute Möglichkeiten Verarbeitungsprinzipien des Hörsystems sowie die altersbedingten Verschlechterungen des Gehörs im Vergleich mit dem Menschen und anderen Säugern zu untersuchen.

7. Literaturnachweis.

Backoff, P.M., Shadduck, P., Caspary, D.M. (1997): Glycinergic and GABAergic inputs affect short-term suppression in the cochlear nucleus. *Hear. Res.* 110:155-163.

Backoff, P.M., Shadduck Palombi, P., Caspary, D.M. (1999): γ -Aminobutyric acidergic and glycinergic inputs shape coding of amplitude modulation in the chinchilla cochlear nucleus. *Hear. Res.* 134:77-88.

Boettcher, F.A., Salvi, R.J., Saunders, S.S. (1990): Recovery from short-term adaption in single neurons in the cochlear nucleus. *Hear. Res.* 48:125-144.

Boettcher, F.A., Mills, J.H., Norton, B.L. (1993): Age-related changes in auditory evoked potentials of gerbils. I. Response amplitudes. *Hear. Res.* 71:137-145.

Boettcher, F.A., Mills, J.H., Swerdloff, J.L., Holley, B.L., (1996). Auditory evoked potentials in aged gerbils: responses elicited by noises separated by a silent gap. *Hear. Res.* 102:167-178.

Borg, E. (1982): Auditory thresholds in rats of different age and strain. A behavioral and electrophysiological study. *Hear. Res.* 8:101-115.

Borg, E., Engstrom, B. (1983): Hearing thresholds in the rabbit. A behavioral and electrophysiological study. *Acta Otolaryngol.* 95:19-26.

Buus, S., Florentine, M. (1985): Gap detection in normal and impaired listeners: the effect of level and frequency. In Michelsen, A. (Herausg.) *Time resolution in Auditory Systems*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York: pp159-170.

Caspary, D.M., Milbrandt, J.C., Helfert, R.H. (1995): Central auditory aging: GABA changes in the Inferior Colliculus. *Exp Gerontol.* 30:349-360.

- Caspary, D.M., Holder, T.M., Hughes, L.F., Milbrandt, J.C., McKernan, R.M., Naritoku, D.K. (1999): Age-related changes in GABA_A-receptor subunit composition and function in rat auditory system. *Neurosci.* 93:307-312.
- Cheal, M.L., (1986). The gerbil: A unique model for research on aging. *Exp. Aging. Res.* 12:3-21.
- Cooper, W.A., Coleman, J.R., Newton, E.H. (1990): Auditory brainstem responses to tonal stimuli in young and aging rat. *Hear. Res.* 43:171-180.
- Cruikshanks, K.J., Wiley, T.L., Tweed, T.S., Klein, B.E., Klein, R., Mares-Perlman, J.A., Nondahl, D.M. (1998): Prevalence of hearing loss in older adults in Beaver Dam, Wisconsin. The Epidemiology of Hearing Loss Study. *Am. J. Epidemiol.* 148:879-886.
- Czibulka, A., Schwartz, I.R. (1991): Neuronal populations in the gerbil PVCN: Effects of age, hearing status and microcysts. *Hear. Res.* 52:43-58.
- Czibulka, A., Schwartz, I.R. (1993): Glial or neuronal origin of microcysts in the gerbil PVCN? *Hear. Res.* 67:1-12.
- Davis, A.C. (1989): The prevalence of hearing impairment and reported hearing disability among adults in Great Britain. *Int. J. Epidemiol.* 18: 911-917.
- Davis, A.C. (1990): Epidemiological profile of hearing impairments: the scale and nature of the problem with special reference to elderly. *Acta Otolaryngol. Suppl.* 476:23-31.
- Davis, A.C. (1997): Epidemiology.; in Stephens, D. (Herausg.): Scott-Brown's Otolaryngology, Sixth edition (General Editor: Kerr AG). Oxford, UK, Butterworth-Heinemann, Band: Adult Audiology, pp2/3/1-2/3/38
- Ebert, U., Ostwald, J. (1995): GABA alters the discharge pattern of chopper neurons in the rat ventral cochlear nucleus. *Hear. Res.* 91:160-166.

- Ehret, G. (1974): Age-dependent hearing loss in normal hearing mice. *Naturwissenschaften* 61: 506-507.
- Faingold, C.L., Gehlbach, G., Caspary, D.M. (1989): On the role of GABA as an inhibitory neurotransmitter in inferior colliculus neurons: iontophoretic studies. *Brain Res.* 500: 302-312.
- Faingold, C.L., Boersma Anderson, C.A., Caspary, D.M. (1991): Involvement of GABA in acoustically-evoked inhibition in inferior colliculus neurons. *Hear. Res.* 52: 201-216.
- Fay, R.R. (1988): Comparative psychoacoustics. *Hear. Res.* 34:295-306.
- Fitzgibbons, P.J., (1983): Temporal gap detection in noise as a function of frequency, bandwidth, and level. *J. Acoust. Soc. Am.* 74:67-72.
- Fitzgibbons, P.J., Wightman, F.L., (1982): Gap detection in normal hearing and hearing-impaired listeners. *J. Acoust. Soc. Am.* 72:761-765.
- Fitzgibbons, J.P., Gordon-Salant, S., (1987): Temporal gap resolution in listeners with high-frequency sensorineural hearing loss. *J. Acoust. Soc. Am.*, 81(1), 133-137.
- Florentine, M., Buus, S., (1983): Gap detection in sensorineural and simulated hearing impairments. *J. Acoust. Soc. Am. Suppl.* 1 74, S110-S111.
- Florentine, M., Fastl, H., Buus, S. (1988): Temporal integration in normal hearing, cochlear impairment, and impairment simulated by masking. *J. Acoust. Soc. Am.* 84:195-203.
- Formby, C., Muir, K. (1988): Modulation and gap detection for broadband and filtered noise signals. *J. Acoust. Soc. Am.* 84:545-550.
- Frisina, R.D., Smith, R.L., Chamberlain, S.C. (1990a): Encoding of amplitude modulation in the gerbil cochlear nucleus: I.A hierarchy of enhancement. *Hear. Res.* 44:99-122.

- Frisina, R.D., Smith, R.L., Chamberlain, S.C. (1990b): Encoding of amplitude modulation in the gerbil cochlear nucleus: II. Possible neural mechanisms. *Hear. Res.* 44:123-142.
- Frisina, R.D., Walton, J.P., Karcich, K.J. (1994) Dorsal nucleus single neurons can enhance temporal processing capabilities in background noise. *Exp. Brain Res.* 102:160-164.
- Frisina, R.D., Karcich, K.J., Tracy, T.C., Sullivan, D.M., Walton, J.P., Colombo, J. (1996): Preservation of amplitude modulation coding in the presence of background noise by chinchilla auditory-nerve fibers. *J. Acoust. Soc. Am.* 99:475-490.
- Frisina, D.R., Frisina, R.D., (1997): Speech recognition in noise and presbycusis: relations to possible neural mechanisms. *Hear. Res.* 106:95-104.
- Frisina, R.D., Walton, J.P., Lynch-Armour, M.A., Byrd, J.D. (1998): Inputs to a physiologically characterized region of the inferior colliculus of the young adult CBA mouse. *Hear. Res.* 115: 61-81.
- Frisina, R.D. (2001): Review. Subcortical neural coding mechanisms for auditory temporal processing. *Hear. Res.* 158:1-27.
- Giraudi, D., Salvi, R.J, Henderson, D., Hamernik, R. (1980): Gap detection by the chinchilla. *J. Acoust. Soc. Am.* 68: 802-806.
- Giraudi-Perry, D.M., Salvi, R.J., Henderson, D., (1982): Gap detection in hearing-impaired chinchillas. *J. Acoust. Soc. Am.* 72:1387-1393.
- Glasberg, B.R., Moore, B.C.J., Bacon, S.P. (1987): Gap detection and masking in hearing-impaired and normal-hearing subjects. *J. Acoust. Soc. Am.* 81:1546-1556.
- Gleich, O., Strutz, J., (1997): Age-dependent effects of the onset of a conductive hearing loss on the volume of the cochlear nucleus subdivisions and the expression of c-fos in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Audiol. Neurootol.* 2:113-127.

- Gleich, O., Kadow, C., Strutz, J. (1998): The postnatal growth of cochlear nucleus subdivisions and neuronal somata of the anteroventral cochlear nucleus in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Audiol. Neurootol.* 3:1-20.
- Gleich, O., Vater, M. (1998): Postnatal development of GABA- and glycine-like immunoreactivity in the cochlear nucleus of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). *Cell Tissue Res.* 293:207-225.
- Gleich, O., Schäfer, B., Kadow, C., Stürmer, I.W., Strutz, J. (2000): Domestication differentially affects cochlear nucleus subdivisions in the gerbil. *J. Com. Neurol.* 428:609-615.
- Gleich, O., Strutz, J. (2002): A quantitative comparison of the Medial Nucleus of the Trapezoid Body (MNTB) in young and old gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Hear. Res.* 164:166-178
- Gratton, M.A., Smyth, B.J., Schulte, B.A., Vincent, D.A. Jr. (1995): Na,K-ATPase activity decreases in the cochlear lateral wall of quiet-aged gerbils. *Hear. Res.* 82:43-50.
- Gratton, M.A., Schmiedt, R.A., Schulte, B.A. (1996): Age-related decreases in endocochlear potential are associated with vascular abnormalities in the stria vascularis. *Hear. Res.* 102:181-190.
- Gratton, M.A., Smyth, B.J., Lam, C.F., Boettcher, F.A., Schmiedt, R.A. (1997a): Decline in the endocochlear potential corresponds to decreased Na,K-ATPase activity in the lateral wall of quiet-aged gerbils. *Hear. Res.* 108:9-16.
- Gratton, M.A., Schulte, B.A., Smythe, N.M. (1997b): Quantification of the stria vascularis and strial capillary areas in quiet-reared young and aged gerbils. *Hear. Res.* 114:1-9.
- Green, D.M., Forrest, T.G. (1989): Temporal gaps in noise and sinusoids. *J. Acoust. Soc. Am.* 86:961-970.

- Green, D.M., Swets, J.A. (1966): Signal detection theory and psychophysics. Krieger, New York.
- Grzimek, B. (1979): Grzimeks Tierleben, Enzyklopädie des Tierreichs; Deutscher Taschenbuch Verlag, München, Band 11, p342.
- Hamann, I., Gleich, O., Klump, G.M., Strutz, J. (2000): Thresholds for wide band noise and pure-tone pulses in young and aged domesticated gerbils. in Lim DJ (ed): Abstracts of the 23th midwinter research meeting. Association for Research in Otolaryngology.
- He, N.J., Horwitz, A.R., Dubno, J.R., Mills, J.H., (1999): Psychometric functions for gap detection in noise measured from young and aged subjects. *J. Acoust. Soc. Am.* 106:966-978.
- Hellstrom, L.I., Schmiedt, R.A. (1990): Compound action potential input/output functions in young and quiet-aged gerbils. *Hear. Res.* 50:163-174.
- Hellstrom, L.I., Schmiedt, R.A. (1996): Measures of tuning and suppression in single-fiber and whole-nerve responses in young and quiet-aged gerbils. *J. Acoust. Soc. Am.* 100:3275-3285.
- Henry, K.R., McGinn, M.D., Chole, R.A. (1980): Age-related auditory loss in the Mongolian gerbil. *Arch. Otorhinolaryngol.* 228:233-238.
- Huang, J.M., Berlin, C.I., Cullen, J.K. Jr., Wickremasinghe, A.R. (1995): Development of the VIIIth nerve compound action potential evoked by low-intensity tone pips in the Mongolian gerbil. *Hear. Res.* 88:14-18.
- Hunter, K.P., Willott, J.F. (1987): Aging and the auditory brainstem response in mice with severe or minimal presbycusis. *Hear. Res.* 30:207-218.
- Ingham, N.J., Thornton, S.K., Comis, S.D., Withington, D.J. (1998): The auditory brainstem response of aged guinea pigs. *Acta Otolaryngol.* 118:673-680.

- Irwin, R.J., Hinchcliff, L.K., Kemp, S., (1981): Temporal Acuity in Normal and Hearing-Impaired Listeners. *Audiology* 20, 234-243.
- Ison, J.R., Agrawal, P., (1998): The effect of separation of signal and noise on masking in the free field as a function of signal frequency and age in the mouse. *J. Acoust. Soc. Am.* 104:1689-1695.
- Ison, J.R., Agrawal, P., Pak, J., Vaughn, W.J., (1998): Changes in temporal acuity with age and with hearing impairment in the mouse: A study of the acoustic startle reflex and its inhibition by brief decrements in noise level. *J. Acoust. Soc. Am.* 104:1696-1704.
- Kim, H.N., Kim, S.G., Lee, H.K., Ohrr, H., Moon, S.K., Chi, J., Lee, E.H., Park, K., Park, D.J., Lee, J.H., Yi, S.W. (2000): Incidence of presbycusis of Korean populations in Seoul, Kyunggi and Kangwon provinces. *J. Korean Med. Sci.* 15:580-584.
- Klump, G.M., Maier, E.H. (1989): Gap detection in the starling (*Sturnus vulgaris*). I. Psychophysical thresholds. *J. Comp. Physiol. A.* 164:531-538.
- Klump, G.M., Gleich, O. (1991): Gap detection in the European starling (*Sturnus vulgaris*). III. Processing in the peripheral auditory system. *J. Comp. Physiol.* 164:469-476.
- Koch, U., Grothe, B. (1998): GABAergic and Glycinergic Inhibition Sharpens Tuning for Frequency Modulations in the Inferior Colliculus of the Big Brown Bat. *J. Neurophysiol.* 80:71-82.
- Kotak, V.C., Korada, S., Schwartz, I.R., Sanes, D.H. (1998): A developmental shift from GABAergic to Glycinergic transmission in the central auditory system. *J. Neurosci.* 18:4646-4655.
- LeBeau, F.E.N., Rees, A., Malmierca, M.S. (1996): Contribution of GABA- and Glycine-Mediated Inhibition to the Monaural Temporal Response Properties of Neurons in the Inferior Colliculus. *J. Neurophys.* 75: 902-919.

- Li, H.S., Borg, E. (1991): Age-related loss of auditory sensitivity in two mouse genotypes. *Acta Otolaryngol.* 111:827-834.
- Löscher, W., Frey, H.H. (1987): One to three day dose intervals during subchronic treatment of epileptic gerbils with γ -vinyl GABA: anticonvulsant efficacy and alterations in regional brain GABA levels. *Eur. J. Pharmacol.* 143:335-342.
- McCroskey, R.L., Kasten, R.N. (1982): Temporal factors and the Aging Auditory System. *Ear. Hear.* 3:124-127.
- McGinn, M.D., Faddis, B.T. (1987): Auditory experience affects degeneration of the ventral cochlear nucleus in Mongolian gerbils. *Hear. Res.* 31:235-244.
- McFadden, S.L., Campo, P., Quaranta, N., Henderson (1997): Age-related decline of auditory function in the chinchilla (*Chinchilla laniger*). *Hear. Res.* 111:114-126.
- McFadden, S.L., Campo, P., Ding, D., Quaranta, N. (1998): Effects of noise on inferior colliculus evoked potentials and cochlear anatomy in young and aged chinchillas. *Hear. Res.* 117:81-96.
- McNicol, D. (1972): A primer of signal detection theory. G. Allen & Unwin Ltd., London.
- Mills, J.H., Schmiedt, R.A., Kulish, L.F. (1990): Age-related changes in auditory potentials of Mongolian gerbils. *Hear. Res.* 46:201-210.
- Mills, J.H., Boettcher, F.A., Dubno, J.R., Gratton, M.A., Schmiedt, R.A., Schulte, B.A., (1996): Evidence for age-related hearing loss in the auditory periphery; in Lim, D.J. (ed): Abstracts of the 19th midwinter research meeting. Association for Research in Otolaryngology, p161.
- Mills, J.H., Dubno, J.R., Boettcher, F.A., Matthews, L.J., Ahlstrom, J.B. (2001): Deriving estimates of auditory sensitivity in quiet-aged domestic gerbils; in Santi PA (ed): Abstracts of the 24th midwinter research meeting. Association for Research in Otolaryngology, p82.

- Moore, D.R., Kitzes, L.M. (1985): Projections from the cochlear nucleus to the inferior colliculus in normal and neonatally cochlear-ablated gerbils. *J. Comp. Neurol.* 240:180-195.
- Moore, B.C., Peters, R.W., Glasberg, B.R. (1992): Detection of temporal gaps in sinusoids by elderly subjects with and without hearing loss. *J. Acoust. Soc. Am.* 92:1923-1932.
- Moore B.C., Peters, R.W., Glasberg, B.R., (1993): Detection of temporal gap in sinusoids. Effects of frequency and level. *J. Acoust. Soc. Am.* 93:1563-1570.
- Moore, B.C.J. (1997): *An Introduction to the Psychology of Hearing*. Fourth Edition, Academic Press, London.
- Moscicki, E.K., Elkins, E.F., Baum, H.M., McNamara, P.M. (1985): Hearing loss in the elderly: an epidemiologic study of the Framingham Heart Study Cohort. *Ear Hear.* 6:184-190.
- Ngan, E.M., May, B.J. (2001): Relationship between the auditory brainstem response and auditory nerve thresholds in cats with hearing loss. *Hear. Res.* 156:44-52.
- Nozawa, I., Imamura, S., Fujimori, I., Hashimoto, K., Shimomura, S., Hisamatsu, K., Murakami, Y. (1996): Age-related alterations in the auditory brainstem responses and the compound action potentials in Guinea pigs. *Laryngoscope* 106:1034-1039.
- Okanoya, K., Dooling, R.J. (1990): Detection of gaps in noise by budgerigars (*Melopsittacus undulatus*) and zebra finch (*Poephila guttata*). *Hear. Res.* 50:185-192.
- Ostapoff, E.M., Morest, D.K. (1989): A degenerative disorder of the central auditory system of the gerbil. *Hear. Res.* 37: 141-162.
- Palombi, P.S., Caspary, D.M. (1996): GABA inputs control discharge rate primarily within frequency receptive fields of inferior colliculus neurons. *J. Neurophys.* 75:2211-2219.

- Park, T.J., Pollak, G.D. (1993): GABA shapes sensitivity to Interaural Intensity Disparity in the Mustache Bat's inferior colliculus: Implications for encoding sound location. *J. Neurosci.* 13: 2050-2067.
- Parker, A.J., Newsome, W.T., (1998): Sense and the single neuron: Probing the physiology of perception. *Annu. Rev. Neurosci.* 21: 227-277.
- Pasic, T.R., Moore, D.R., Rubel, E.W. (1994): Effects of altered neuronal activity on cell size in the medial nucleus of the trapezoid body and ventral cochlear nucleus of the gerbil. *J. Comp. Neurol.* 348:111-120.
- Penner, M.J. (1977): Detection of temporal gaps in noise as a measurement of the decay of the auditory sensation. *J. Acoust. Soc. Am.* 61:552-557.
- Phillips, S.L., Gordon-Salant, S., Fitzgibbons, P.J., Yeni-Komshian, G. (2000): Frequency and temporal resolution in elderly listeners with good and poor word recognition. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 43:217-228.
- Pickles, J.O. (1988): Sensineural Hearing Loss of Cochlear Origin; in *An Introduction to the Physiology of Hearing*. Academic Press London, pp306-311.
- Plomp, P. (1964): Rate of decay of auditory sensation. *J. Acoust. Soc. Am.* 36:277-282.
- Proctor, T.B., Velde, T.M. Dayal, V.S., Bhattacharyya, T.K., Artwohl, J., Towle, V.L. (1998): Auditory brainstem response in young and old guinea pigs. *Am. J. Otol.* 19:226-229.
- Ryan A. (1976): Hearing sensitivity of the Mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *J. Acoust. Soc. Am.* 59:1222-1226.
- Salvi, R.J., Arehole, S., (1985): Gap detection in chinchillas with temporary high-frequency hearing loss. *J. Acoust. Soc. Am.* 77:1173-1177.

- Sanes, D.H., Friauf, E. (2000): Development and influence of inhibition in the lateral superior olivary nucleus. *Hear. Res.* 147:46-58.
- Schmiedt, R.A., Mills, J.H., Adams, J.C. (1990): Tuning and suppression in auditory nerve fibers of aged gerbils raised in quiet or noise. *Hear. Res.* 45:221-236.
- Schmiedt, R.A. (1996): Effects of aging on potassium homeostasis and the endocochlear potential in the gerbil cochlea. *Hear. Res.* 102:125-132.
- Schneider, B.A., Pichora-Fuller, M.K., Kowalchuk, D., Lamb, M. (1994): Gap detection and the precedence effect in young and old adults. *J. Acoust. Soc. Am.* 95:980-991.
- Schneider, B.A., Hamstra, S.J. (1999): Gap detection thresholds as a function of tonal duration for younger and older listeners. *J. Acoust. Soc. Am.* 106:371-380.
- Schuknecht, H.F., Gacek, M.R. (1993): Cochlear pathology in presbycusis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 102:1-16.
- Schulte, B.A., Schmiedt, R.A. (1992): Lateral wall Na,K-ATPase and endocochlear potentials decline with age in quiet-reared gerbils. *Hear. Res.* 61:35-46.
- Schwenzfeier, C. (1998): Zeitauflösung im Gehör der Schleiereule (*Tyto alba*), eine Studie zum Lückenerkennen in Rauschen. Diplom-Arbeit, Lehrstuhl für Zoologie, Technische Universität München.
- Shailer, M.J., Moore, B.C.J. (1983): Gap detection as a function of frequency, bandwidth and level. *J. Acoust. Am. Soc.* 74:467-473.
- Shailer, M.J., Moore, B.C.J. (1985): Detection of temporal gaps in band-limited noise: Effects of variations in bandwidth and signal-to-masker ratio. *J. Acoust. Soc. Am.* 77:635-639.
- Silbernagel, S., Despopulos, A. (1979): ZNS und Sinnesorgane. In: dtv-Atlas der Physiologie, Deutscher Taschenbuchverlag und Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, p304.

- Sinnott, J.M., Street, S.L., Mosteller, K.W., Williamson, T.L., (1997): Behavioral measures of vowel sensitivity in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*): effects of age and genetic origin. *Hear. Res.* 112:235-246.
- Smith, Z.M., Delgutte, B., Oxenham, A.J., (2002): Chimaeric sounds reveal dichotomies in auditory perception. *Nature* 416:87-89.
- Snell, K.B., (1997): Age-related changes in temporal gap detection. *J. Acoust. Soc. Am.* 101:2214-2220.
- Snell, K.B., Frisina, D.R. (2000): Relationships among age-related differences in gap detection and word recognition. *J. Acoust. Soc. Am.* 107:1615-1626.
- Soliman, S., Mostafa, M., Kamal, N., Raafat, M., Hazzaa, N. (1993): Auditory evoked potentials in epileptic patients. *Ear Hearing* 14:235-241.
- Spicer, S.S., Gratton, M.A., Schulte, B.A. (1997): Expression patterns of ion transport enzymes in spiral ligament fibrocytes change in relation to strial atrophy in the aged gerbil cochlear. *Hear. Res.* 111:93-102.
- Statler, K.D., Chamberlain, S.C., Slepecky, N.B., Smith, R.L. (1990): Development of mature microcystic lesions in the cochlear nuclei of the Mongolian gerbil. *Hear. Res.* 50:275-288.
- Steel, K.P. (1995): Inherited hearing defects in mice. *Annu. Rev. Genetics* 29:675-701.
- Strouse, A., Ashmead, D.H., Ohde, R.N., Grantham, D.W. (1998): Temporal processing in the aging auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.* 104:2385-2399.
- Strutz, J. (1987): Die Anatomie der zentralen Hörbahn. *HNO* 35:407-415.

- Stuermer, I.W., Scheich, H. (2000): Early unilateral auditory deprivation increases 2-deoxyglucose uptake in contralateral auditory cortex of juvenile Mongolian gerbils. *Hear. Res.* 146:185-199.
- Stuermer, I.W., Leybold, A., Plotz, K., Zinke, O., Kalberlah, O., Batbold, R., Samjaa, R., Scheich, H., (eingereicht): Smaller brain and organ weights in Laboratory gerbils in allometric comparison to wild Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*, Milne-Edwards 1867) indicate a new case of domestication. *Int. J. Mammal. Biol.*
- Tarnowski, B.I., Schmiedt, R.A., Hellstrom, L.I., Lee, F.S., Adams, J.C. (1991): Age-related changes in cochleas of mongolian gerbils. *Hear. Res.* 54:124-134.
- Tierney, T.S., Moore, D.R. (1997): Naturally occurring neuron death during postnatal development of the gerbil ventral cochlear nucleus begins at the onset of hearing. *J. Comp. Neurol.* 387:421-429.
- Turnock, M.T., Harrison, J.M. (1975): Effects of age on hearing in rats. *J. Acoust. Soc. Am.* 58 (Suppl 1): 90.
- Wagner, E. (1999): Zeitauflösung im Gehör der Mongolischen Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*). Diplom-Arbeit, Lehrstuhl für Zoologie, Technische Universität München.
- Walton, J.P., Frisina, R.D., Ison, J.R., O'Neill, W.E. (1997): Neural correlates of behavioral gap detection in the inferior colliculus of the young CBA mouse. *J. Comp. Physiol.* 181:161-176.
- Watson, C.S., Gengel, R.W. (1969): Signal duration and signal frequency in relation to auditory sensitivity. *J. Acoust. Soc. Am.* 46:989-997.
- Webster, D.B. (1992): An Overview of Mammalian Auditory Pathways with an Emphasis on Human. In Webster, D.B., Popper, A. N., Fay, R.R. (Herausg.): *The Mammalian Auditory Pathway: Neuroanatomy*. Springer Verlag, New York, pp1-22.

- Willott, J.F. (1986): Effects of aging, hearing loss and anatomical location on thresholds of inferior colliculus neurons in C57BL/6 and CBA mice. *J. Neurophysiol.* 56: 93-100.
- Wilson, D.H., Walsh, P.G., Sanchez, L., Davies, A.C., Tucker, G., Meagher, I. (1999): The epidemiology of hearing impairment in an Australian adult population. *Int. J. Epidemiol.* 28:247-252.
- Working Group on Speech Understanding and Aging (1988): Speech understanding and aging. *J. Acoust. Soc. Am.* 83:859-893.
- Zhang, W., Salvi, R.J., Saunders, S.S. (1990): Neural correlates of gap detection in auditory nerve fibers of the chinchilla. *Hear. Res.* 46:181-200.
- Zheng, Q.Y., Johnson, K.R., Erway, L.C. (1999): Assessment of hearing in 80 inbred strains of mice by ABR threshold analyses. *Hear. Res.* 130:94-107.

8. Danksagung.

Bei meiner Danksagung kann und muss ich als erstes zwei Personen in einem nennen: Herr Prof. Dr. Georg M. Klump und Herr Dr. Otto Gleich. Beide stellten mir das Thema meiner Doktorarbeit zur Verfügung, welches auf ihren Vorarbeiten basiert. Ohne ihre Beratung und Unterstützung wäre mir die Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Prof. Klumps Programmierkenntnisse halfen mir meine eigenen Kenntnisse in diesem Bereich auszubauen. Seine Kommentare und Hinweise waren jederzeit hilfreich. Dr. Gleich hatte während der täglichen Routine immer ein offenes Ohr und war eine kompetente Hilfe in jeder Situation. Er war jederzeit bereit für fachliche Diskussionen und konnte all die nützlichen kleinen Kniffe beisteuern, welche bei der Umsetzung einer Aufgabe nötig sein können. Auch das freitägliche Weißwurst-Essen soll nicht unerwähnt bleiben.

Herzlichen Dank auch an Herrn Prof. Dr. Jürgen Strutz, welcher ebenfalls an der Themenstellung beteiligt war. Durch ihn war diese Arbeit auch in finanzieller Hinsicht abgesichert.

Ein weiteres großes Dankeschön gilt den Technischen Assistenten der Forschungsabteilung der HNO, Claudia Weyers und Stephan Kopetschek. Durch ihre engagierte Mitarbeit wurde das Sammeln dieser Menge an Daten erst möglich. Herr Kopetschek war außerdem entscheidend an der Konstruktion und dem Bau der zweiten Versuchsanlage beteiligt. Seine qualifizierten Verbesserungsvorschläge halfen die Abläufe zu verkürzen und zu vereinfachen.

Dank auch an Malte Kittel, für das Korrekturlesen dieser Arbeit, sowie dem Fortsetzen der Experimente, nachdem ich mich auf das Schreiben konzentrierte.

Den Angehörigen der Forschungsabteilung der HNO verdanke ich ein angenehmes und sympathisches Arbeitsklima.

Ich möchte mich auch bei meinen Eltern bedanken, welche mich während meines Studiums und der anschließenden Doktorarbeit immer unterstützen und mir die täglichen Probleme erleichterten.

Zum Schluss aber nicht zu letzt danke ich meiner Frau Una Kvalø, die immer für mich da war und meine Stressphasen genauso ertrug wie meine zeitweilige, geistige Abwesenheit. Sie und meine Tochter Ylva konnten mir immer eine innere Ruhe vermitteln.

9. Anhang.

Schwellen für **10kHz-Signale**. Die Messung für Tiere über 36 Monate sind grau unterlegt.

Tier	Alter (Monate)	Altersgruppe	Geschlecht	Reiz	Schwelle	Zuchtlinie
Curly	4,3	Jung	m	10khz	3,6	Regensburg
Kerstin	5,3	Jung	w	10khz	-2,2	Regensburg
Rita	5,8	Jung	w	10khz	-4,5	Regensburg
Pepita	7,1	jung	w	10khz	7,1	Regensburg
Moe	9,4	jung	m	10khz	6,9	Regensburg
Danuta	5,1	jung	w	10khz	2,3	Regensburg
Miranda	6,2	jung	w	10khz	3,0	Regensburg
Larry	21,4	jung	m	10khz	1	Regensburg
Kalle	30,3	alt	m	10khz	17,5	Regensburg
Honk	32,2	alt	w	10khz	5,2	Regensburg
Berta	32,4	alt	w	10khz	3,9	Regensburg
Du	32,6	alt	w	10khz	5,8	Regensburg
Esmeralda	34,0	alt	w	10khz	23,1	Regensburg
Walburga	34,0	alt	w	10khz	5,9	Regensburg
Marge	35,7	alt	w	10khz	17,2	Regensburg
Edna	32,9	alt	w	10khz	4,8	Regensburg
Inge	33,0	alt	w	10khz	5	Regensburg
Una	33,5	alt	w	10khz	1	Regensburg
Aida	34,4	alt	w	10khz	0,7	Regensburg
Honk	51,3	alt	w	10khz	20,6	Regensburg
Xaver	45,0	alt	m	10kHz	31,5	Regensburg
Rudolf	39,3	alt	m	10kHz	43,8	Regensburg
Ottmar	38,5	alt	m	10kHz	22,8	Regensburg
Berta	52,6	alt	w	10kHz	8,9	Regensburg
Al	33	alt	m	10kHz	6,3	South Carolina
Trude	33	alt	w	10kHz	7,1	South Carolina
Norbert	30,8	alt	m	10kHz	3,5	South Carolina
Sissi	31,6	alt	w	10kHz	4,3	South Carolina
Vivian	30,8	alt	w	10kHz	7,6	South Carolina
Norbert	40,6	alt	m	10kHz	43,4	South Carolina
Sissi	39,8	alt	w	10kHz	24,6	South Carolina
Vivian	40,7	alt	w	10kHz	20,5	South Carolina

Schwellen für **2kHz-Signale**. Die Messung für Tiere über 36 Monate sind grau unterlegt.

Tier	Alter (Monate)	Altersgruppe	Geschlecht	Reiz	Schwelle	Zuchtlinie
Curly	4,2	jung	m	2khz	-4	Regensburg
Danuta	4,9	jung	w	2khz	-5,5	Regensburg
Miranda	5,3	jung	w	2khz	-2,0	Regensburg
Kerstin	5,0	jung	w	2khz	-6,1	Regensburg
Rita	5,5	jung	w	2khz	-3,6	Regensburg
Pepita	6,4	jung	w	2khz	-5	Regensburg
Moe	9,4	jung	m	2khz	1,5	Regensburg
Larry	21,2	jung	m	2khz	-5,4	Regensburg
Kalle	30,2	alt	m	2khz	1,4	Regensburg
Josephine	30,2	alt	w	2khz	5,4	Regensburg
Du	32,2	alt	w	2khz	3,2	Regensburg
Inge	32,5	alt	w	2khz	7,3	Regensburg
Esmeralda	33,5	alt	w	2khz	15,3	Regensburg
Walburga	33,7	alt	w	2khz	6,8	Regensburg
Vroni	32,2	alt	w	2khz	-4,4	Regensburg
Marge	35,6	alt	w	2khz	13,9	Regensburg
Edna	32,6	alt	w	2khz	1,5	Regensburg
Una	33,4	alt	w	2khz	0,7	Regensburg
Berta	43,2	alt	w	2khz	6,3	Regensburg
Xaver	44,1	alt	m	2khz	7,2	Regensburg
Ottmar	38,2	alt	m	2khz	9,8	Regensburg
Rudolf	38,6	alt	m	2khz	17,0	Regensburg
Honk	51,1	alt	w	2khz	13,9	Regensburg
Al	32,0	alt	m	2kHz	0,7	South Carolina
Trude	32,9	alt	w	2kHz	2,7	South Carolina
Norbert	30,4	alt	m	2kHz	-1	South Carolina
Sissi	31	alt	w	2kHz	3,3	South Carolina
Vivian	30,7	alt	w	2kHz	0,5	South Carolina
Sissi	38,9	alt	w	2khz	20,0	South Carolina
Vivian	39,1	alt	w	2khz	19,0	South Carolina
Norbert	39,4	alt	m	2khz	33,4	South Carolina

Schwellen für **Breitband-Rauschsignale**. Die Messung für Tiere über 36 Monate sind grau unterlegt.

Tier	Alter (Monate)	Altersgruppe	Geschlecht	Reiz	Schwelle	Zuchtlinie
Kerstin	4,7	jung	W	wrauschen	7,3	Regensburg
Rita	5,1	jung	W	wrauschen	10,5	Regensburg
Pepita	10,2	jung	W	wrauschen	13,0	Regensburg
Danuta	4,5	jung	W	wrauschen	16,6	Regensburg
Miranda	5,2	jung	W	wrauschen	14,2	Regensburg
Brunhilde	6,8	jung	W	wrauschen	17,3	Regensburg
Gökce	6,4	jung	W	wrauschen	17,0	Regensburg
Curly	14,1	jung	M	wrauschen	9,4	Regensburg
Moe	15,7	jung	M	wrauschen	5,9	Regensburg
Larry	20,2	jung	M	wrauschen	12,6	Regensburg
Du	32,0	alt	W	wrauschen	8	Regensburg
Esmeralda	32,0	alt	W	wrauschen	14,7	Regensburg
Walburga	32,7	alt	W	wrauschen	4,6	Regensburg
Vroni	30,6	alt	W	wrauschen	18,9	Regensburg
Marge	35,4	alt	W	wrauschen	25,5	Regensburg
Honk	32,1	alt	W	wrauschen	6,6	Regensburg
Berta	32,1	alt	W	wrauschen	4,9	Regensburg
Aida	32,1	alt	W	wrauschen	5,8	Regensburg
Franzi	32,3	alt	W	wrauschen	14,9	Regensburg
Una	32,7	alt	W	wrauschen	4,4	Regensburg
Kalle	33,9	alt	M	wrauschen	8,5	Regensburg
Edna	34,1	alt	W	wrauschen	19	Regensburg
Inge	34,1	alt	W	wrauschen	7,7	Regensburg
Berta	43,5	alt	W	wrauschen	6,1	Regensburg
Rudolf	38,2	alt	M	wrauschen	28,5	Regensburg
Xaver	44,2	alt	M	wrauschen	20,2	Regensburg
Ottmar	38,0	alt	M	wrauschen	23,0	Regensburg
Du	41,0	alt	W	wrauschen	15,5	Regensburg
Edna	39,7	alt	W	wrauschen	16,4	Regensburg
Honk	46,3	alt	W	wrauschen	20,3	Regensburg
Al	31,8	alt	M	wrauschen	17,3	South Carolina
Norbert	30,1	alt	M	wrauschen	11,9	South Carolina
Sissi	30,8	alt	W	wrauschen	11,8	South Carolina
Vivian	30,4	alt	W	wrauschen	17,4	South Carolina
Trude	32,8	alt	W	wrauschen	9,9	South Carolina
Norbert	39,8	alt	M	wrauschen	41,2	South Carolina
Sissi	40,7	alt	W	wrauschen	17,4	South Carolina
Vivian	41,0	alt	W	wrauschen	26,9	South Carolina
Trude	37,7	alt	W	wrauschen	19,8	South Carolina

Lückenerkennungsschwellen vor Sabril.

Tier	Altersgruppe	Zuchtlinie	Gap-Pegel SPL	Gap-Pegel SL	Alter (Monate)	Geschlecht	Schwelle
Al	alt	RB	47,5	30,5	33,51	m	2,4
Al	alt	RB	50,5	33	33,50	m	2,9
Berta	alt	RB	15,50	10,00	32,97	w	11,8
Berta	alt	RB	25,00	20,00	32,90	w	2,6
Berta	alt	RB	35,00	30,00	32,77	w	1,7
Berta	alt	RB	50,00	45,00	33,13	w	1,6
Curly	jung	RB	17,50	10,00	16,40	m	19,8
Curly	jung	RB	23,50	15,00	10,03	m	19,2
Curly	jung	RB	30,50	23,00	11,23	m	2,9
Curly	jung	RB	38,50	30,00	6,20	m	2,1
Curly	jung	RB	50,00	41,50	5,67	m	2,6
Danuta	jung	RB	38,00	30,00	6,20	w	2,0
Danuta	jung	RB	50,00	42	6,00	w	3,0
Du	alt	RB	26,50	15,00	42,07	w	7,6
Du	alt	RB	41,50	30,00	39,00	w	2,9
Du	alt	RB	50,50	39,00	38,23	w	5,6
Edna	alt	RB	29,50	10,00	35,27	w	8,8
Edna	alt	RB	49,50	30,00	34,33	w	5,4
Edna	alt	RB	50,50	31,00	34,17	w	5,3
Esmeralda	alt	RB	45,50	30,00	30,60	w	6,2
Esmeralda	alt	RB	50,00	35,00	30,60	w	3,7
Gudrun	alt	RB	41,00	30,00	30,6	w	3,0
Gudrun	alt	RB	50,,0	39,00	30,4	w	2,1
Honk	alt	RB	16,50	10,00	34,37	w	15,8
Honk	alt	RB	21,50	15,00	33,87	w	8,7
Honk	alt	RB	36,50	30,00	33,33	w	5,3
Honk	alt	RB	50,00	43,50	32,77	w	1,4
Inge	alt	RB	17,50	10,00	36,60	w	18,1
Inge	alt	RB	22,50	15,00	35,27	w	5
Inge	alt	RB	27,50	20,00	35,10	w	3,6
Iphigenie	alt	RB	47,00	30,00	30,70	w	6,0
Iphigenie	alt	RB	50,00	37,00	30,50	w	2,9
Inge	alt	RB	40,50	33,00	34,20	w	6,1
Inge	alt	RB	50,50	43,00	34,17	w	3
Kalle	alt	RB	17,50	10,00	33,87	m	22,7
Kalle	alt	RB	22,50	15,00	31,30	m	13,3
Kalle	alt	RB	37,50	30,00	33,90	m	3,2
Kalle	alt	RB	50,50	43,60	30,57	m	6,3
Kerstin	jung	RB	17,50	10,00	8,00	w	7,9
Kerstin	jung	RB	37,50	30,00	6,10	w	3,4
Kerstin	jung	RB	50,50	43,00	6,73	w	1,6
Larry	jung	RB	16,50	10,50	13,95	m	4,7
Larry	jung	RB	21,50	15,50	10,78	m	5,3
Larry	jung	RB	36,50	30,50	14,02	m	1,9
Larry	jung	RB	50,00	44,00	4,85	m	2,9
Meya	jung	RB	37,00	30,00	4,90	w	3,1
Meya	jung	RB	50,00	43	4,70	w	1,9
Miranda	jung	RB	35,00	30,00	6,90	w	2,9
Miranda	jung	RB	50,00	45,0	6,80	w	1,7

Moe	jung	RB	15,50	10,00	5,02	m	17,7
Moe	jung	RB	25,50	20,00	4,88	m	3,6
Moe	jung	RB	35,50	30,00	4,45	m	3,4
Moe	jung	RB	50,00	44,50	4,38	m	1,7
Norbert	alt	SC	42,5	30,5	33,71	m	6,8
Norbert	alt	SC	50,5	38,5	31,50	m	4,9
Nutella	alt	RB	50,00	30,00	39,00	w	3,9
Pepita	jung	RB	50,50	41,00	8,80	w	5,9
Rita	jung	RB	20,50	10,00	6,17	w	5,8
Rita	jung	RB	40,50	30,00	6,03	w	2,2
Rita	jung	RB	50,50	40,00	5,90	w	2,6
Sissi	alt	SC	50,5	38,5	32,62	w	6,3
Trude	alt	SC	40,5	30	33,44	w	3,2
Trude	alt	SC	50,5	40	33,34	w	2,9
Vivian	alt	SC	27,5	10	32,06	w	12,0
Vivian	alt	SC	47,5	30	31,93	w	4,3
Vivian	alt	SC	50,5	33	31,87	w	3,6
Walburga	alt	RB	39,50	30,00	30,40	w	4,1

Lückenerkennungsschwellen während und nach der Applikation von Sabril für 10dB HL und 30dB HL.

Tier	Altersgruppe	Zuchtlinie	Gap-Pegel SPL	Gap-Pegel HL	Alter (Monate)	Geschlecht	Schwelle	Sabril
Berta	alt	RB	35,5	30	33,93	w	3	50mg/kg
Berta	alt	RB	15,5	10	34,07	w	5	50mg/kg
Berta	alt	RB	15,5	10	34,17	w	5,7	25mg/kg
Berta	alt	RB	15,5	10	34,63	w	7,5	0mg/kg
Berta	alt	RB	35	30	35,63	w	2,3	0mg/kg
Edna	alt	RB	49,5	30	36,47	w	4,8	25mg/kg
Edna	alt	RB	29,5	10	36,97	w	17,9	25mg/kg
Edna	alt	RB	29,5	10	37,40	w	10,7	50mg/kg
Edna	alt	RB	49,5	30	37,53	w	2,8	50mg/kg
Edna	alt	RB	29,5	10	38,07	w	13,8	25mg/kg
Edna	alt	RB	49,5	30	38,37	w	2,9	25mg/kg
Edna	alt	RB	29,5	10	39,23	w	16	0mg/kg
Edna	alt	RB	49,5	30	39,40	w	5,4	0mg/kg
Edna	alt	RB	50,5	31	39,70	w	3,8	0mg/kg
Honk	alt	RB	24,5	10	37,60	w	9,5	50mg/kg
Honk	alt	RB	44,5	30	37,70	w	2,4	50mg/kg
Honk	alt	RB	44,5	30	37,90	w	1,9	25mg/kg
Honk	alt	RB	24,5	10	37,97	w	8,3	25mg/kg
Honk	alt	RB	44,5	30	39,20	w	3,8	0mg/kg
Honk	alt	RB	24,5	10	40,03	w	16	0mg/kg
Inge	alt	RB	25,5	10	41,03	w	11,1	25mg/kg
Inge	alt	RB	45,5	30	41,30	w	2,5	25mg/kg
Inge	alt	RB	25,5	10	42,17	w	11,2	50mg/kg
Inge	alt	RB	45,5	30	42,33	w	2,8	50mg/kg
Kalle	alt	RB	43,5	30	37,63	m	2,6	25mg/kg
Kalle	alt	RB	23,5	10	39,20	m	14	25mg/kg
Kalle	alt	RB	23,5	10	40,10	m	16,6	50mg/kg
Kalle	alt	RB	43,5	30	40,50	m	4,2	50mg/kg
Kalle	alt	RB	43,5	30	42,37	m	4	25mg/kg
Kalle	alt	RB	43,5	30	42,83	m	4,2	0mg/kg
Curly	jung	RB	17,5	10	17,10	m	11,3	25mg/kg
Curly	jung	RB	38,5	31	17,13	m	2,8	25mg/kg
Curly	jung	RB	37,5	30	21,23	m	2,8	50mg/kg
Curly	jung	RB	17,5	10	23,43	m	9,7	50mg/kg
Kerstin	jung	RB	17,5	10	8,97	w	9,4	25mg/kg
Kerstin	jung	RB	37,5	30	9,33	w	3,5	25mg/kg
Kerstin	jung	RB	17,5	10	10,87	w	8,9	50mg/kg
Kerstin	jung	RB	37,5	30	10,93	w	2,6	50mg/kg
Kerstin	jung	RB	37,5	30	13,97	w	6,6	25mg/kg
Kerstin	jung	RB	17,5	10	18,40	w	8,5	25mg/kg
Kerstin	jung	RB	17,5	10	19,40	w	9,4	0mg/kg
Kerstin	jung	RB	37,5	30	20,00	w	1,7	0mg/kg
Larry	jung	RB	16,5	10,5	16,45	m	16,5	25mg/kg
Larry	jung	RB	36,5	30,5	16,62	m	2,8	25mg/kg
Larry	jung	RB	16,5	10,5	17,12	m	5,8	50mg/kg
Larry	jung	RB	36,5	30,5	17,25	m	1,6	50mg/kg
Larry	jung	RB	16,5	10,5	18,72	m	15,9	25mg/kg
Larry	jung	RB	36,5	30,5	18,78	m	1,9	25mg/kg
Larry	jung	RB	16,5	10,5	19,85	m	10,4	0mg/kg

Larry	jung	RB	36,5	30,5	20,08	m	2	0mg/kg
Moe	jung	RB	35,5	30	5,18	m	2,4	50mg/kg
Moe	jung	RB	15,5	10	5,55	m	11,9	50mg/kg
Moe	jung	RB	15,5	10	5,95	m	9	25mg/kg
Moe	jung	RB	15,5	10	8,48	m	15,1	0mg/kg
Moe	jung	RB	35,5	30	8,95	m	2,5	0mg/kg
Rita	jung	RB	20,5	10	6,63	w	8,5	25mg/kg
Rita	jung	RB	40,5	30	6,67	w	2	25mg/kg
Rita	jung	RB	40,5	30	6,97	w	2,1	50mg/kg
Rita	jung	RB	20,5	10	7,13	w	5,3	50mg/kg
Rita	jung	RB	40,5	30	8,60	w	2,3	25mg/kg
Rita	jung	RB	20,5	10	9,07	w	7,5	25mg/kg
Rita	jung	RB	40,5	30	20,83	w	4,9	0mg/kg
Xaver	alt	RB	50,5	30	41,13	m	5,4	25mg/kg
Xaver	alt	RB	50,5	30	41,43	m	3,9	50mg/kg
Xaver	alt	RB	50,5	30	41,95	m	3,9	25mg/kg
Xaver	alt	RB	50,5	30	42,21	m	3,7	0mg/kg
Vivian	alt	SC	50,5	30	37,65	w	4,5	25mg/kg
Vivian	alt	SC	50,5	30	37,88	w	3,9	50mg/kg
Vivian	alt	SC	50,5	30	38,14	w	2,9	25 mg/kg
Vivian	alt	SC	50,5	30	38,63	w	2,4	0mg/kg
Norbert	alt	SC	52,5	30	37,42	m	8,2	25mg/kg
Norbert	alt	SC	58,5	36	37,52	m	3,2	25mg/kg
Norbert	alt	SC	52,5	30	37,75	m	5,3	50mg/kg
Norbert	alt	SC	52,5	30	38,04	m	3,8	25mg/kg
Norbert	alt	SC	52,5	30	38,34	m	7	0mg/kg
Esmeralda	alt	RB	45,5	30	30,7	w	2,5	50mg/kg
Esmeralda	alt	RB	45,5	30	31,7	w	2,4	25mg/kg
Esmeralda	alt	RB	45,5	30	32,2	w	2,2	0mg/kg
Walburga	alt	RB	39	30	31,3	w	3,8	50mg/kg
Walburga	alt	RB	39	30	31,8	w	7,0	25mg/kg
Walburga	alt	RB	39	30	33,0	w	3,6	0mg/kg