

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Hals-Nasen-Ohren Klinik und Poliklinik

Klinikum rechts der Isar

**Untersuchungen zur Genese des Tinnitus mit Hilfe von Feinstruktur und  
kontralateraler Suppression der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen  
(DPOAE)**

Carolin Maria Neureuther

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

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier  
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. Th. Janssen  
2. Univ.-Prof. Dr. K.-F. Hamann

Die Dissertation wurde am 29.06.2009 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010 angenommen.

Meinen Eltern und meinem Freund

## Abkürzungsverzeichnis

|                      |  |
|----------------------|--|
| Abb.                 | Abbildung  |
| $\alpha$             | Signifikanzniveau  |
| bzw.                 | beziehungsweise  |
| ca.                  | zirka  |
| CAS                  | kontralaterale akustische Stimulation                            |
| cm                   | Zentimeter   |
| dB                   | Dezibel  |
| DP-Gramm             | Distorsionsproduktegramm   |
| DPOAE                | Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen                    |
| EOAE                 | evozierte otoakustische Emissionen                               |
| $f_1$                | Primärtonfrequenz 1  |
| $f_2$                | Primärtonfrequenz 2  |
| $f_{\text{control}}$ | Frequenz außerhalb einer Feinstruktursenke<br>(Kontrollfrequenz) |
| $f_{\text{dip}}$     | Frequenz innerhalb einer Feinstruktursenke                       |
| $2f_1-f_2$           | Ort der sekundären DPOAE-Quelle                                  |
| HL                   | Hörschwelle  |
| Hz                   | Hertz  |
| IAS                  | ipsilaterale akustische Stimulation                              |
| incl.                | inklusive  |
| Kap.                 | Kapitel  |
| kHz                  | Kilohertz  |
| $L_1$                | Schallpegel der Primärtonfrequenz $f_1$                          |
| $L_2$                | Schallpegel der Primärtonfrequenz $f_2$                          |
| $L_{\text{DP}}$      | DPOAE-Schallpegel  |
| li                   | links  |
| LOC                  | laterales olivocochleäres Bündel                                 |
| m                    | Meter  |
| M.                   | Musculus   |
| MERS                 | maximale efferente Reflexstärke                                  |
| MOC                  | mediales olivocochleäres Bündel                                  |
| $\mu\text{m}$        | Mikrometer   |

## Abkürzungsverzeichnis

---

|            |  |
|------------|--|
| N.         | Nervus   |
| nm         | Nanometer  |
| OAE        | otoakustische Emissionen                         |
| OC         | olivocochleäres Bündel                           |
| Pat.       | Patient  |
| PVCN       | posteroventraler Bereich des Nucleus cochlearis  |
| re         | rechts   |
| S.         | Seite  |
| s.         | siehe  |
| SNR        | Signal-Rausch-Abstand                            |
| SOAE       | spontane otoakustische Emissionen                |
| sog.       | sogenannte                                       |
| SPL        | Lautstärkepegel                                  |
| Tab.       | Tabelle  |
| TEOAE      | transitorisch evozierte otoakustische Emissionen |
| vgl.       | vergleiche                                       |
| z.B.       | zum Beispiel                                     |
| $\Delta L$ | DPOAE-Pegeldifferenz                             |

## Inhaltsverzeichnis

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>Einleitung</b>                                       | <b>1</b>  |
| 1.1      | Periphere Schallverarbeitung                            | 2         |
| 1.2      | Zentrale Schallverarbeitung                             | 5         |
| 1.3      | Efferentes Hörsystem                                    | 6         |
| 1.3.1    | Neuroanatomie   | 6         |
| 1.3.2    | MOC-System - efferenter Arm eines Reflexbogens          | 7         |
| 1.3.3    | Funktion  | 9         |
| 1.4      | Otoakustische Emissionen (OAE)                          | 10        |
| 1.4.1    | Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)   | 11        |
| 1.4.1.1  | Definition  | 11        |
| 1.4.1.2  | Entstehungsmechanismus der DPOAE in der Cochlea         | 12        |
| 1.4.1.3  | Klinische Anwendung der DPOAE                           | 13        |
| 1.5      | Tinnitus  | 14        |
| 1.5.1    | Ätiologie und Pathophysiologie                          | 15        |
| 1.5.2    | Diagnostik  | 16        |
| <br>     |   |           |
| <b>2</b> | <b>Zielsetzung</b>                                      | <b>19</b> |
| <br>     |   |           |
| <b>3</b> | <b>Material und Methoden</b>                            | <b>20</b> |
| 3.1      | Kriterien zur Auswahl der Probanden und Patienten       | 20        |
| 3.2      | Tinnitusanamnese und Einteilung der Patienten           | 20        |
| 3.3      | DPOAE-Messung   | 21        |
| 3.3.1    | Messaufbau  | 21        |
| 3.3.2    | DPOAE-Messvoraussetzungen                               | 22        |
| 3.3.3    | DPOAE-Messkriterien                                     | 22        |
| 3.3.4    | DPOAE-Auswertung  | 23        |
| 3.3.5    | Berechnung der Rauheit                                  | 24        |
| 3.4      | DPOAE-Feinstruktur                                      | 24        |
| 3.5      | DPOAE bei kontralateraler akustischer Stimulation (CAS) | 26        |
| 3.5.1    | CAS-Messkriterien                                       | 26        |
| 3.5.2    | CAS-Messablauf  | 27        |
| 3.5.3    | Reflexstärke  | 27        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 3.5.4    | DPOAE-Pegeldifferenz in Abhängigkeit vom SNR                                | 30        |
| 3.6      | Datenanalyse und statistische Auswertung                                    | 32        |
| <b>4</b> | <b>Ergebnisse</b>   | <b>33</b> |
| 4.1      | Tinnitusanamnese  | 33        |
| 4.2      | Tonschwellenaudiometrie   | 37        |
| 4.3      | DPOAE-Feinstruktur  | 39        |
| 4.3.1    | DPOAE-Pegel   | 39        |
| 4.3.2    | DPOAE-Pegel im Bereich der Tinnitusfrequenz                                 | 44        |
| 4.3.3    | Rauheit   | 45        |
| 4.4      | Maximale efferente Reflexstärke (MERS)                                      | 46        |
| 4.4.1    | MERS bei $f_{\text{dip}}$   | 46        |
| 4.4.2    | MERS bei $f_{\text{control}}$   | 48        |
| 4.5      | DPOAE-Pegelländerung (Enhancement / Suppression)<br>in Abhängigkeit vom SNR | 50        |
| 4.5.1    | DPOAE-Änderung bei $f_{\text{dip}}$   | 50        |
| 4.5.2    | DPOAE-Änderung bei $f_{\text{control}}$                                     | 52        |
| <b>5</b> | <b>Diskussion</b>   | <b>53</b> |
| 5.1      | Tonschwellenaudiometrie   | 53        |
| 5.2      | Hörschwelle und DPOAE   | 54        |
| 5.3      | DPOAE und Tinnitus  | 55        |
| 5.4      | Efferente Reflexstärke  | 58        |
| 5.4.1    | Reflexstärke bei $f_{\text{dip}}$   | 58        |
| 5.4.2    | Reflexstärke bei $f_{\text{control}}$                                       | 60        |
| <b>6</b> | <b>Zusammenfassung</b>  | <b>62</b> |
| <b>7</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>   | <b>64</b> |
| <b>8</b> | <b>Danksagung</b>   | <b>74</b> |

# 1 Einleitung

Das Ohr als paarig angelegtes Hör- und Gleichgewichtsorgan nimmt eine wichtige Funktion im Rahmen der Orientierung und Kommunikation ein. Menschen, bei denen dieses Sinnesorgan gestört ist, haben häufig mit sozialen Problemen zu kämpfen.

Heute ist es möglich, für nahezu alle Arten von Hörstörungen eine geeignete Therapie zu finden, um dem Patienten eine Einbindung ins normale Alltagsleben zu ermöglichen und somit Lebensqualität zu gewährleisten.

Ohrgeräusche (Tinnitus) können als Begleitsymptom einer Hörstörung auftreten, können aber auch bei Hörgesunden erscheinen. In Deutschland, Europa und in den USA hat die Prävalenz des chronischen Tinnitus eher zugenommen (Hesse et al. 2008). Letzte repräsentative Daten aus Deutschland liegen von 1999 durch die Deutsche Tinnitus-Liga (Pilgramm et al. 1999) vor: Demnach haben 25 % der Bevölkerung Tinnitus erlebt, aber nur 4 % leiden darunter und benötigen eine Behandlung. Daher scheint die Hörverarbeitung Mechanismen zu entwickeln, die ein bestehendes Ohrgeräusch unterdrücken oder es nicht in die Wahrnehmung gelangen lassen. Dieser Prozess wird als Habituation bezeichnet (Jastreboff et Hazell 1993); er ist ein generelles Phänomen der Sinneswahrnehmung.

Trotz intensiver Forschung auf dem Gebiet des Tinnitus sind aufgrund der hypothetischen und noch immer nicht vollständig geklärten Pathomechanismen den therapeutischen Möglichkeiten Grenzen gesetzt, die es zu überwinden gilt.

Es ist nicht bekannt, auf welchen Stufen der Hörbahn Tinnitus entsteht. Ist Tinnitus ein peripheres Geschehen und hat seinen Ursprung in den mikromechanischen Strukturen des Corti-Organs oder ist Tinnitus auf eine zentrale Störung und damit auf eine neurale Fehlfunktion zurückzuführen?

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob otoakustische Emissionen (OAE) Hinweise auf die Entstehung des Tinnitus geben können. OAE sind Schallaussendungen des Innenohres, die als Folge der Kontraktion der äußeren Haarzellen im Corti-Organ entstehen. Die Frage ist, ob Patienten mit Tinnitus signifikante Änderungen in den OAE aufweisen.

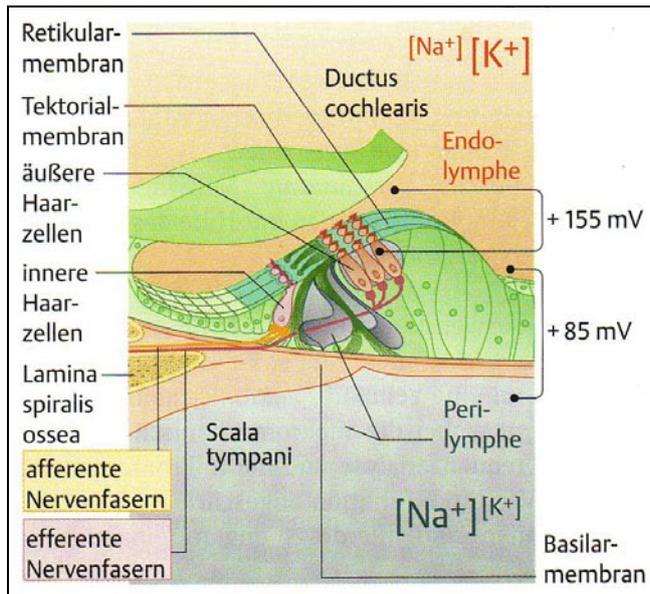
## 1.1 Periphere Schallverarbeitung

Schall erreicht über den äußeren Gehörgang das Trommelfell, das in Schwingung versetzt wird. Diese werden mechanisch über Hammer, Amboss und Steigbügel an die mit Flüssigkeit gefüllte Cochlea übertragen.

Der knöcherne Schneckenkanal windet sich auf einer Länge von 3-3,5 cm spiralförmig um die Schneckenachse zur Schneckenspitze und beinhaltet drei Hohlräume: die Scala media, Scala vestibuli und Scala tympani. Die Scala vestibuli und die Scala tympani stehen an der Schneckenspitze durch das Helicotrema in Verbindung und enthalten beide Perilymphe, welche in ihrer Ionenzusammensetzung dem extrazellulären Milieu mit einer hohen Natriumkonzentration gleicht. Dazwischen liegt die mit Endolymphe gefüllte Scala media (Ductus cochlearis), welche einen hohen Gehalt an Kalium entsprechend dem intrazellulären Milieu aufweist. Sie wird von der Scala vestibuli durch die Reissner-Membran, von der Scala tympani durch die Basilarmembran getrennt.

Die Breite der Basilarmembran nimmt von der Basis in Richtung Apex zu, die Steifheit deutlich ab. Diese Steifigkeitsänderung ist einer der wichtigsten Faktoren für die tonotopische Organisation: Die Areale mit maximaler Sensitivität für hohe Frequenzen befinden sich basal, die Areale mit maximaler Sensitivität für tiefe Frequenzen sind apexnah repräsentiert. Auf diesen mechanischen Eigenschaften der Basilarmembran beruht die Ausbildung der passiven Wanderwelle nach akustischer Stimulation mit einer frequenzabhängigen Amplitude an verschiedenen Orten entlang der Cochlea.

Auf der Basilarmembran befindet sich das eigentliche Hörorgan, das Corti-Organ mit seinen ca. 16000 Sinneszellen, bestehend aus drei Reihen äußerer und einer Reihe innerer Haarzellen sowie den Stützzellen, die der Stabilisierung dienen. Tight junctions zwischen den Stützzellen bilden die sog. Retikularmembran, die den Perilymphraum, welcher die Zellkörper der Haarzellen umgibt, von der Endolymphe, die die Stereozilien umspült, trennt. Bedeckt wird das sensorische Epithel von der Tektorialmembran, in welche die Sinneshärchen der äußeren Haarzellen hineinragen, während die Stereozilien der inneren Haarzellen keinerlei Kontakt zur Membran haben.



**Abb. 1.1: Corti-Organ.** Das Corti-Organ sitzt der Basilar-membran auf. Tight junctions zwischen den Stützzellen bilden die Retikular-membran, die den Perilymphraum (blau) von der Endolymphe (orange) trennt. Die Tektorial-membran ist eigentlich mit den Zilien der äußeren Haarzellen verbunden, hier jedoch aus Übersichtsgründen nicht dargestellt (Probst et al. 2008, S. 150).

Die inneren Haarzellen, ca. 3500 an der Zahl, werden als die eigentlichen „Hörzellen“ betrachtet, da jede dieser Zellen an mehrere afferente Fasern des N. cochlearis angeschlossen ist und von ihnen die Transformation der akustischen Information in neurale Signale vorgenommen wird. Die äußeren Haarzellen hingegen werden als mechanische Verstärker angesehen, wodurch die hohe Sensitivität und Frequenzselektivität der Kochlea gewährleistet werden kann. Sie werden neben wenigen Afferenzen vorwiegend von efferenten Fasern innerviert, welche ihren Ursprung in der oberen Olive haben. Mit den afferenten Hörnervenfasern stehen sie kaum in Verbindung.

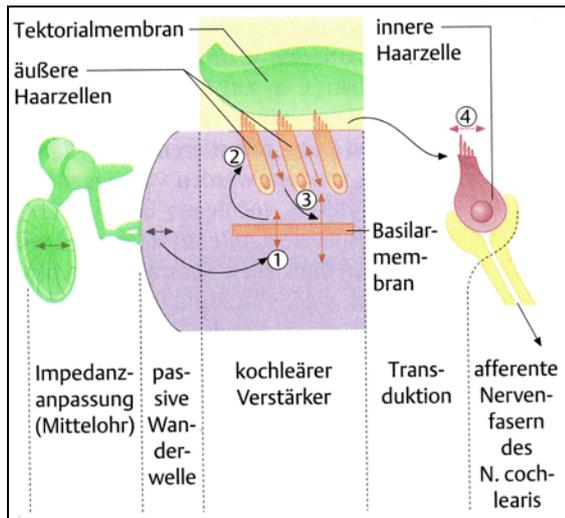
Durch die Schallwellen, welche vom Stapes auf die Perilymphe übertragen werden, kommt es zur Ausbildung von Wanderwellen auf der Basilar-membran, die sich in Richtung Helicotrema fortpflanzen und ein frequenzspezifisches Amplitudenmaximum an einem bestimmten Ort ausbilden. Die Verschlüsselung in Form einer Frequenz-Orts-codierung wird als Tonotopie bezeichnet und hat zur Folge, dass niedrige Frequenzen helikotremanah und hohe Frequenzen helikotremafern eine jeweils maximale Auslenkung der Basilar-membran hervorrufen und die an diesem Ort befindlichen Sinneszellen maximal erregt werden (Frequenz-Orts-Transformation).

Die am Rhesusaffen mittels Laser-Vibrometrie gemessene Basilar-membranauslenkung beträgt an der Hörschwelle etwa 1 nm ( $10^{-9}$ m), an der Unbehaglichkeitsschwelle 1  $\mu$ m ( $10^{-6}$ m) (Ruggero et al. 1997). Die Kochleamechanik hat damit einen Dynamikbereich von 60 dB. Würde der gesamte Dynamikbereich des Schalls (130 dB) in der Kochlea linear abgebildet, so

würden bereits bei mittleren Schallpegeln die mikromechanischen Strukturen des Corti-Organs zerstört werden. Zur Übertragung des gesamten wahrnehmbaren Schalls (130 dB) auf die Cochlea muss daher eine Dynamikkompression stattfinden. Dies gelingt als Folge der nichtlinearen Eigenschaften der äußeren Haarzellen, die für ein langsames Anwachsen der Basilarmembranauslenkung im mittleren Schallpegelbereich sorgen (Janssen 2005).

Die Schwingung der Basilarmembran bewirkt eine Abscherung der Stereozilien der äußeren Haarzellen durch die Tektorialmembran. Hierbei öffnen sich Ionenkanäle in den Stereozilien, Kalium strömt aus der Endolymphe in die Zelle, welche nun depolarisiert wird. Es kommt zur Ausbildung eines Rezeptorpotentials und zur Aktivierung der intrazellulären Aktin- und Myosinfilamente. Die Folge ist eine Kontraktion der äußeren Haarzellen, die zur Schwingung angeregt werden und durch einen positiven Rückkopplungsmechanismus die Schwingung der Basilarmembran verstärken. Durch ihre aktive Bewegungseigenschaft sind die äußeren Haarzellen nicht nur in der Lage, die Auslenkung der Basilarmembran zu verstärken, sondern sie auch schärfer abzustimmen. Die Folgen sind eine Steigerung der Empfindlichkeit und eine verbesserte Frequenzabstimmung (Tuning). Somit ermöglichen sie eine dem jeweiligen Schalldruck angepasste Erregung der für den afferenten Informationstransport wichtigen inneren Haarzellen, deren Aufgabe darin besteht, das Rezeptorpotential in ein Nervenaktionspotential umzuwandeln. Auch hier stellt die Zilienauslenkung in radiärer Richtung der Cochlea infolge der Basilarmembranschwingung den adäquaten Reiz dar. Da die Stereozilien der inneren Haarzellen aber nicht mit der Tektorialmembran in Verbindung stehen, wird angenommen, dass nicht durch die Basilarmembranschwingung selbst, sondern indirekt durch diese eine Flüssigkeitsbewegung der Endolymphe im Subtektorialraum hervorgerufen wird, wodurch es zur Abscherung der Stereozilien innerer Haarzellen kommt und der Transduktionsprozess in Form von Ausschüttung einer Transmittersubstanz in den synaptischen Spalt und die Induktion eines Nervenaktionspotentials in Gang gesetzt werden.

(Probst et al. 2008)



**Abb. 1.2: Kochleärer Verstärker.** Das Schema des kochleären Verstärkers beruht auf einer positiven Rückkopplung für Schwingungen mit kleiner Amplitude zwischen Basilar-membran und äußeren Haarzellen (Probst et al. 2008, S. 152).

## 1.2 Zentrale Schallverarbeitung

Leitungsbahnen, die Hörinformationen von der Kochlea über zwischengeschaltete Stationen zum auditorischen Kortex transportieren, werden als afferentes Hörsystem oder Hörbahn bezeichnet. Das erste Glied in diesem komplexen System stellen die inneren Haarzellen dar.

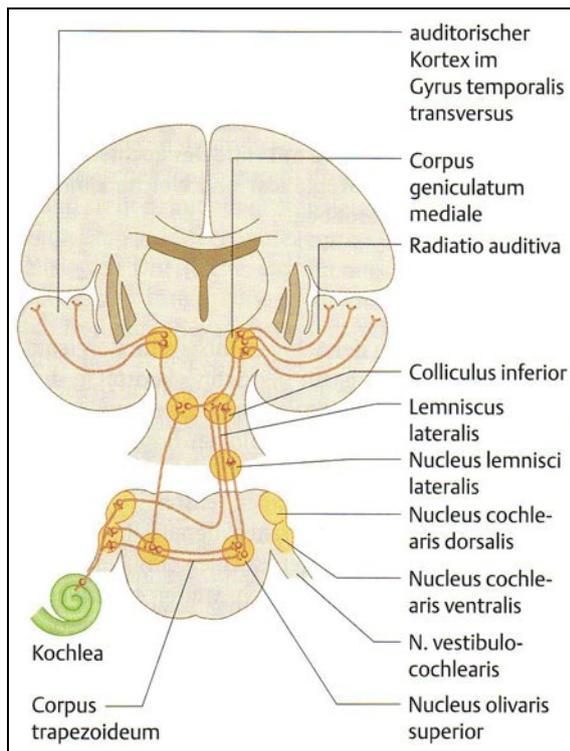
Das Nervenaktionspotential, von diesen Sinneszellen generiert (s. auch Kap. 1.1), wird über den N. cochlearis an die Nuclei cochleares in der Medulla oblongata weitergeleitet. Von den Nuclei cochleares ausgehend ziehen die Mehrzahl der Fasern als Corpus trapezoideum auf die kontralaterale Seite, um zum Teil vorher bereits ein weiteres Mal in den Nuclei corporis trapezoidei und im Nucleus olivaris superior verschaltet zu werden.

Auf der Gegenseite angekommen, ziehen die Hörbahnfasern als Lemniscus lateralis, in welchem wieder ein Kernkomplex der Verschaltung einzelner aufsteigender Fasern dient, die anschließend zum Teil ipsilateral, zum Teil auf der kontralateralen Seite verlaufen, in Richtung Vier-Hügel-Platte. Einige Fasern werden mit dem unteren Hügel der Gegenseite ein weiteres Mal verschaltet, der Rest zieht direkt weiter zum Corpus geniculatum mediale des Thalamus. Dort erfolgt eine weitere Verschaltung aller Fasern, um dann als Hörstrahlung zur primären Hörrinde, die in den Heschl-Querwindungen lokalisiert ist, und von dort als efferente Bahn zur Endstation, der sekundären Hörrinde, zu ziehen.

Die Hörbahn behält bei jeder Zwischenstation, in der sie verschaltet wird, das tonotopische Prinzip bei, was das Erkennen von Tönen unterschiedlicher Frequenz ermöglicht.

Von großer Bedeutung ist, dass einige Fasern nach kontralateraler Kreuzung zum Teil wieder auf die ipsilaterale Seite zurückkreuzen, was zur Folge hat, dass die primäre Hörrinde Informationen von beiden Kochleae bekommt beziehungsweise akustische Impulse einer Kochlea in beiden Hörrinden enden. Diese Tatsache trägt zum Richtungshören entscheidend bei und ist auch bei einseitigem Funktionsverlust oder -ausfall der Hörbahn von Nutzen.

(Trepel 2008)



**Abb. 1.3: Zentrale Hörbahn.** Vereinfachte Darstellung der zentralen affferenten Hörbahn einer Seite. Auf allen Ebenen - mit Ausnahme auf Höhe der Nuclei cochleares, die nur mit dem jeweils ipsilateralen N. cochlearis verbunden sind - bestehen zahlreiche Querverbindungen (Probst et al. 2008, S. 149).

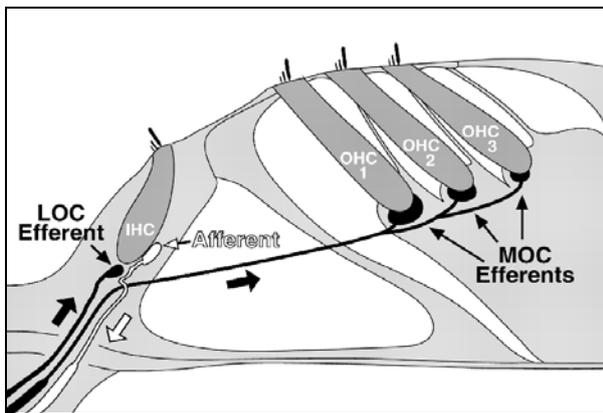
## 1.3 Efferentes Hörsystem

### 1.3.1 Neuroanatomie

Neben den in Kap. 1.2 beschriebenen Afferenzen beinhaltet das Hörsystem auch verschiedene absteigende Bahnen. Am besten untersucht sind bisher die Efferenzen, deren Neurone vom Hirnstamm, genauer gesagt, von der oberen Olive zum Innenohr ziehen und als olivocochleäres (OC) Bündel bezeichnet werden.

Das OC-Bündel kann gemäß seines Ursprungs in zwei Subgruppen unterteilt werden: Die medialen olivocochleären (MOC) Neurone entspringen dem medialen Teil der oberen Olive

und projizieren nach ihrem Austritt aus dem Hirnstamm auf die äußeren Haarzellen. Die Neurone des lateralen olivocochleären (LOC) Anteils haben ihren Ursprung in der lateralen oberen Olive. Sie treten mit den inneren Haarzellen und dem Hörnerven in der Kochlea in Kontakt (s. Abb. 1.4) (Warr et Guinan 1979; Liberman 1980; Liberman et Brown 1986; Maison et al. 2003).



**Abb. 1.4: Projektion der efferenten Fasern auf die Sinneszellen in der Cochlea.** Querschnitt durch das Corti-Organ mit einer Reihe innerer Haarzellen (IHC), drei Reihen äußerer Haarzellen (OHC), einer afferenten Hörnervfaser mit Endigung an einer inneren Haarzelle, einer efferenten Faser der medialen Olive (MOC) mit Kontakt zu allen drei Reihen der äußeren Haarzellen. Die Efferenzen der lateralen Olive (LOC) projizieren auf die inneren Haarzellen und treten mit dem Hörnerv in Verbindung (Maison et Liberman 2000, S. 4702).

### 1.3.2 MOC-System - efferenter Arm eines Reflexbogens

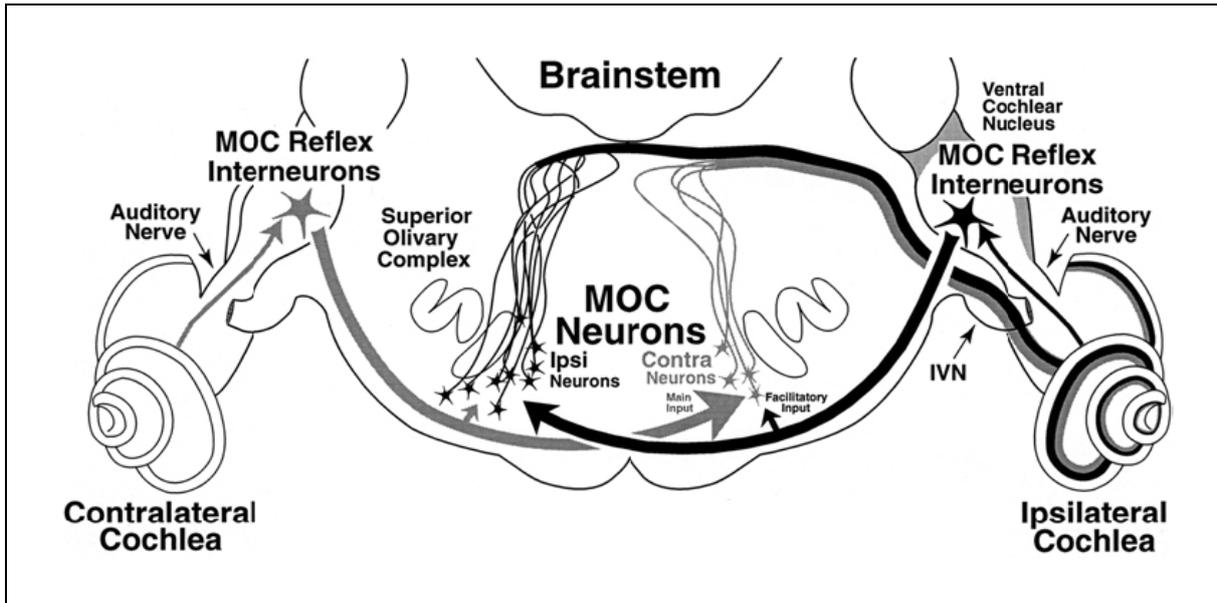
Die Fähigkeit der Neurone des MOC-Bündels, auf Tonstimulation zu antworten, bildet den efferenten Arm eines Reflexes, den sog. MOC-Reflex (Brown et al. 2003). Afferente Informationen erhalten die Fasern durch Reflex-Interneurone des Nucleus cochlearis (s. Abb. 1.5).

Der MOC-Reflex besteht aus zwei Reflexschleifen, einem gekreuzten und einem ungekreuzten Bündel, welche beide auf die ipsilateralen Haarzellen projizieren. Die gekreuzten MOC-Fasern werden ipsilateral stimuliert, während die ungekreuzten Fasern durch Tonzuführung auf dem kontralateralen Ohr angeregt werden können (Liberman et al. 1996; Müller et al. 2005).

Da die Fasern des MOC-Systems von beiden Seiten des Gehirns aus in jedes Ohr projizieren, ist eine Informationsübertragung von einem Ohr in das andere möglich. Lautstärkepegel von 10-20 dB oberhalb der Hörschwelle sind für eine verstärkte Aktivierung ausreichend.

Zur objektiven Bestimmung der MOC-Aktivität eignet sich die Messung der OAE, da diese ein Nebenprodukt der kochleären Verstärkeraktivität darstellen und die Integrität der äußeren Haarzellen reflektieren (Abdala et al. 1999; Veuillet et al. 1991). Sowohl eine ipsilaterale akustische Stimulation (IAS) als auch eine kontralaterale akustische Stimulation (CAS) lösen Amplitudenveränderungen der OAE aus. Vielen Studien zufolge geht die kontralaterale Stimulation häufiger mit einer Verminderung der Emissionspegel (Suppression) als mit einer Erhöhung (Enhancement) einher (Kim et al. 2001). Daher wird in Bezug auf die kontralaterale Stimulation auch häufig von kontralateraler Suppression gesprochen (Collet et al. 1990; Wagner et al. 2007). Der Übergang von Enhancement zu Suppression wird als bipolarer Effekt bezeichnet und als Maß für die efferente Reflexstärke (MERS) verwendet (Maison et Liberman 2000; Müller et al. 2005).

Ein Großteil der ca. 1500 MOC-Neurone (de Venecia et al. 2005), etwa 2/3, wird durch ipsilaterale Stimulation erregt (Ipsi-Neurone), wohingegen die Erregung des restlichen Drittels (Contra-Neurone) durch kontralaterale Beschallung erfolgt (s. Abb. 1.5). Eine maximale Erregung der Reflex-Schleife ist durch binaurale akustische Stimulation möglich, was bedeutet, dass kontralaterale Stimulation die Antwort des ipsilateral stimulierten Ohres verstärkt (Maison et Liberman 2000).



**Abb. 1.5: MOC-Reflexbogen.** Dargestellt sind eine ipsilaterale und kontralaterale Cochlea, der Hörnerv (AN), Nucleus cochlearis (CN) mit den MOC-Reflexinterneuronen, Nervus vestibularis inferior (IVN) sowie der Olivenkomplex beider Hemisphären.

Der Reflexbogen als Antwort auf ipsilaterale Stimulation beginnt in der ipsilateralen Cochlea. Äußere und innere Haarzellen sowie Fasern des Hörnervs werden aktiviert. Es folgt eine Projektion und Verschaltung der Afferenzen im ventralen Nucleus cochlearis. Ein Teil der Neurone dieses Kerns bildet die Interneurone des MOC-Reflexes, welche Axone zum oberen Olivenkomplex in die kontralaterale Hemisphäre (schwarze Linie) schicken. Dort werden MOC-Neurone innerviert und generieren eine Antwort auf den ipsilateralen Stimulus. Diese „Ipsi-Neurone“ schicken Axone zurück in die ipsilaterale Cochlea, wo eine Innervation der äußeren Haarzellen stattfindet.

Der Reflex als Antwort auf kontralaterale Stimulation beginnt in der kontralateralen Cochlea. Die afferenten Informationen werden im kontralateralen Nucleus cochlearis verschaltet. Von dort aus senden Reflexinterneurone Axone in die ipsilaterale Hemisphäre (graue Linie), um „Contra-Neurone“ zu erregen, welche zu den ipsilateralen äußeren Haarzellen ziehen und diese innervieren (Brown et al. 2003, S. 492).

Die Größe der Reflexstärke ist abhängig von der Funktion des MOC-Systems. Besonders Läsionen im Bereich der drei wichtigen neuronalen Umschaltstationen - im Spiralganglion der Cochlea, dem Nucleus cochlearis und der oberen Olive - können zu einer Reduzierung der Reflexstärke führen. So zeigte eine Studie von de Venecia und Mitarbeitern (2005) beispielsweise, dass Läsionen speziell im posteroventralen Bereich des Nucleus cochlearis (PVCN), wo die Hauptlokalisierung der Reflexinterneurone vermutet wird, zu einer Verminderung der Reflexstärke führen.

### 1.3.3 Funktion

Die exakte Funktion des efferenten Hörsystems konnte bisher noch nicht entschlüsselt werden. Aufgrund der Interaktion der MOC-Fasern mit den äußeren Haarzellen liegt die

funktionelle Bedeutung wohl in der Steuerung der Empfindlichkeit der äußeren Haarzellen. Wie bereits in Kap. 1.1 beschrieben, fungieren diese als winzige Motoren, die die Schwingungen des Corti-Organs verstärken und durch die Sensibilisierung der inneren Haarzellen den eigentlichen Hörvorgang starten.

Im Allgemeinen wird dem MOC-System eine hemmende Funktion (Suppression) zugeschrieben, obwohl auch gegenteilige Effekte (Enhancement) beobachtet wurden (Kawase et al. 1993; Liberman et al. 1996).

Die Aktivierung der efferenten Fasern hat eine Abschwächung der Hörwahrnehmung in der Cochlea zur Folge (wenn Suppression vorliegt), da die äußeren Haarzellen in ihrer Kontraktilität und somit Verstärkereigenschaft gehemmt werden. Um den Hörnerv zu stimulieren, werden nun höhere Lautstärkepegel benötigt. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Aufgabe des efferenten Hörsystems möglicherweise darin besteht, das Gehör vor übermäßiger Lärmexposition zu schützen. Die durch die Hemmung am stärksten betroffenen Frequenzen sind die im Mittel- bis Hochtonbereich. Diese Frequenzspezifität ist ein Abbild der Dichte der MOC-Endigungen entlang der Cochlea (Liberman et Guinan 1998).

Eine weitere Funktion wird in einer erhöhten Sensitivität gegenüber Nutzgeräuschen (Sprache) im Störsignal (Rauschen) gesehen (Winslow et Sachs 1987; Liberman et Guinan 1998; Kumar et Vanaja 2004). Dieser sog. Anti-Masking-Effekt beruht auf einer Verminderung der konstanten Antwort einer Hörnervfaser auf einen vorhandenen Rauschhintergrund. Dadurch steigt die Antwort auf ein flüchtiges Tonsignal an, da der Grad der Adaptation reduziert wird. Es ist hervorzuheben, dass die efferenten Fasern das Rauschen nicht stärker unterdrücken als das Tonsignal selbst. Die Hauptaufgabe besteht darin, die Antwort auf lang anhaltende Stimuli zu minimieren und die auf flüchtige Stimuli hervorzuheben, um die Signalerkennung im Störgeräusch zu verbessern (Liberman et Guinan 1998).

### **1.4 Otoakustische Emissionen (OAE)**

Das Ohr ist nicht nur in der Lage, akustische Reize aufzunehmen und zu verarbeiten, sondern kann auch selbst Schall erzeugen.

Die äußeren Haarzellen sind die Generatoren dieser Schallaussendungen, die als OAE bezeichnet werden. Die Existenz der OAE als Epiphänomen des kochleären

Verstärkerprozesses wurde von Gold im Jahre 1948 postuliert (Gold 1948). 1978 gelang Kemp der messtechnische Nachweis der otoakustischen Emissionen (Kemp 1978).

Die ohne akustischen Reiz auftretenden spontanen otoakustischen Emissionen (SOAE) sind nur bei etwa 78% aller normalhörenden Probanden nachweisbar, abhängig von Alter, Geschlecht und Rasse (Schmuziger et al. 1998). Ihre Entstehung ist noch unklar. Neben den SOAE können die evozierten OAE (EOAE) unterschieden werden, welche durch externe akustische Reize ausgelöst werden. Von diesen haben die transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE) und die Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) die größte klinische Bedeutung. Die mit Klicks oder Tonimpulsen ausgelösten TEOAE repräsentieren die Impulsantworten der äußeren Haarzellen. Die mit zwei Sinustönen benachbarter Frequenz ausgelösten DPOAE entstehen als direkte Folge der nichtlinearen Schallverarbeitung in der Cochlea (Kemp 1979; Shera et Guinan 1999).

Die Entdeckung der OAE brachte nicht nur eine völlig neue Methode der Hördiagnostik hervor, sie veränderte auch das bisherige Denken über die kochleäre Schallverarbeitung. Die uneingeschränkte Funktion der äußeren Haarzellen ist daher entscheidend für das Hören. Gehen die äußeren Haarzellen durch Lärm- oder Knalltrauma, Hörsturz oder bei Verabreichung ototoxischer Medikamente zugrunde, kommt es zum Sensitivitäts- und Kompressionsverlust und damit zur Einschränkung der für das Sprachverständnis wichtigsten Funktionen. Wie die Impedanzaudiometrie den Mittelohrstatus erfasst, so können mit Hilfe der OAE direkte Aussagen über Funktion oder Dysfunktion des kochleären Verstärkerprozesses getroffen werden. OAE ermöglichen somit eine nicht-invasive Funktionsüberprüfung der intakten Schallverarbeitung auf der Ebene der äußeren Haarzellen (Janssen 2005).

### **1.4.1 Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)**

#### **1.4.1.1 Definition**

Distorsionsprodukte oder Verzerrungsprodukte sind allgemeine Phänomene vieler physikalischer Systeme. Sie entstehen in nichtlinear arbeitenden, verzerrenden Elementen. Werden Sinustöne (=Primärtöne) einem solchen System zugeführt, werden die Sinusschwingungen nicht nur in ihrer Amplitude verändert, sondern es werden auch Schwingungen anderer Frequenzen hinzugefügt (=Harmonische). Wird ein nichtlineares

System mit zwei Primärtönen der Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  angeregt, entstehen sogenannte Intermodulationsprodukte oder Kombinationstöne. Dieses Phänomen wurde bereits 1751 von Tartini beschrieben. Tartini erkannte, dass beim gleichzeitigen Spielen von zwei Tönen auf der Geige dann ein dritter Ton auftaucht, wenn die Töne ein bestimmtes Frequenzverhältnis aufweisen ( $f_2/f_1 = 1,2$ ) (Hauser et Probst 1991; Janssen 2005).

### **1.4.1.2 Entstehungsmechanismus der DPOAE in der Cochlea**

DPOAE entstehen im Überlappungsbereich der durch die Primärtöne ausgelösten Wanderwellen auf der Basilarmembran. Untersuchungen zur Suppression der DPOAE weisen den Ort, an dem die Frequenz  $f_2$  abgebildet wird, als Hauptquelle der DPOAE aus (Kummer et al. 1995). Neben der primären DPOAE-Quelle am Ort von  $f_2$  gibt es noch eine sekundäre Quelle am Ort von  $2f_1 - f_2$ . Sie entsteht durch die nahe  $f_2$  ausgelöste Wanderwelle, die ihr Schwingungsmaximum am Ort von  $2f_1 - f_2$  ausbildet. Die sekundäre DPOAE-Quelle interagiert mit der primären DPOAE-Quelle. Sie kann sich, je nach Phasenlage, destruktiv oder konstruktiv auf die im Gehörgang gemessenen DPOAE auswirken.

Abb. 1.6 zeigt ein Gedankenmodell zum Entstehungsmechanismus der DPOAE.

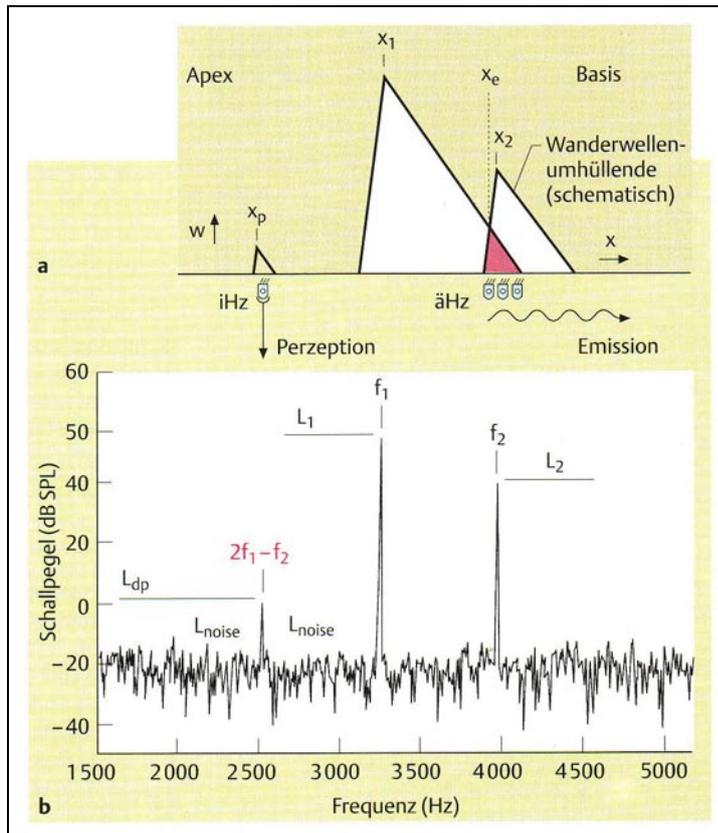


Abb. 1.6 a, b: Gedankenmodell zum Entstehungsmechanismus der DPOAE.

a) Die beiden Primärtöne mit den Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  und den Pegeln  $L_1$  und  $L_2$  erzeugen auf der Basilarmembran Wanderwellen mit einem Ausbreitungsmaximum an den Orten  $x_1$  und  $x_2$ . Im Überlappungsbereich der Wanderwellen (rotes Dreieck) entstehen als Folge des nichtlinearen Übertragungsverhaltens Schwingungen mit der Frequenz  $2f_1 - f_2$ , welche sich retrograd nach außen fortpropfieren und als DPOAE mit der Frequenz  $2f_1 - f_2$  zu messen sind. Am Ort  $x_e$  haben die Schwingungen der Frequenz  $2f_1 - f_2$  die größte Amplitude. Die äußeren Haarzellen am Ort  $x_e$  tragen daher wesentlich zur Bildung der DPOAE bei. Die im Überlappungsbereich der Wanderwellen entstehenden Schwingungen der Frequenz  $2f_1 - f_2$  erzeugen eine in Richtung Schneckenspitze laufende Wanderwelle, die vom Ort  $x_e$  ausgeht und am Ort  $x_p$  ein Maximum ausbildet. Die Perzeption der Frequenz  $2f_1 - f_2$  erfolgt über die inneren Haarzellen am Ort  $x_p$ .

b) In der Spektralfunktion des im Gehörgang gemessenen Schallsignals treten die Primärtöne mit den Schallpegeln  $L_1$  und  $L_2$  als Linien bei den Frequenzen  $f_1$  und  $f_2$  und die DPOAE mit dem Schallpegel  $L_{DP}$  als Linie bei der Frequenz  $2f_1 - f_2$  auf (nach Janssen aus Lenhardt et Laszig 2000, S. 83).

### 1.4.1.3 Klinische Anwendung der DPOAE

Aufgrund der hohen Frequenzspezifität der DPOAE lassen sich auf objektive, nicht-invasive Art und Weise Aussagen über die Funktion der äußeren Haarzellen treffen. In einer Art „Scanning“ können folglich Dysfunktionen ortsspezifisch erfasst werden (Janssen 2005). DPOAE sind somit ein audiologischer Test zur selektiven Bestimmung kochleärer Funktionsstörungen. Sie schließen eine bisher bestehende Lücke, da sie die direkte Prüfung

der Innenohrfunktion erlauben. Zusammen mit der Tympanometrie und den audiologisch evozierten Potentialen erlauben DPOAE die Differenzierung zwischen Mittelohr-, Innenohr- und neuralen Funktionsstörungen. Wegen ihrer einfachen Handhabbarkeit und der Tatsache, dass DPOAE bereits bei Geburt voll entwickelt sind (Abdala 2000), kommen sie neben den TEOAE beim Neugeborenen-Hörscreening zur Anwendung. In der pädaudiologischen Diagnostik sind sie eine wertvolle Hilfe zur frequenzspezifischen und quantitativen Bestimmung kochleärer Funktionsstörungen. Da sie die kompressive Verstärkung der Cochlea direkt widerspiegeln, können sie auch eine Methode zur Bestimmung des Rekrutments (Lautheitsausgleich) sein (Neely et al. 2003; Müller et al. 2005). Mit Hilfe der DPOAE können kleinste Funktionsstörungen erfasst werden. Sie sind daher eine höchst sensitive Methode zur Erkennung beginnender Hörstörungen und zur Bestimmung ihres Verlaufs bei Lärmexposition oder Einnahme von ototoxischen Medikamenten (Janssen 2009). In Kombination von DPOAE-Messungen mit CAS können auch Rückschlüsse auf die Funktion des efferenten Hörsystems gezogen werden (s. Kap. 1.3.3). Zur Überprüfung der Funktionsfähigkeit der inneren Haarzellen und der retrokochleären zentralen Strukturen müssen jedoch andere Verfahren (z.B. Hirnstammaudiometrie) angewendet werden.

### **1.5 Tinnitus**

Dieser Begriff existiert schon seit den Anfängen der wissenschaftlichen Medizin zur Zeit des Hippokrates und wurde meist als ein Symptom von Allgemeinkrankheiten aufgeführt.

Schon damals wurde Tinnitus mit den Synonymen „Klingen“, „Dröhnen“ oder „Brummen“ gleichgesetzt und verschiedene Klassifikationen wurden ausgearbeitet. Zu erwähnen ist die Klassifikation nach Gradiengo (1893), die bis heute nicht an Aktualität verloren zu haben scheint. Gradiengo unterschied die subjektive von der objektiven Gehörwahrnehmung. Während dem objektiven Tinnitus echte physikalische Schallschwingungen zugrunde liegen, die von einem externen Beobachter wahrgenommen und mit Hilfe elektro-akustischer Methoden registriert werden können, bleibt der subjektive Tinnitus dem externen Beobachter verborgen. Die Kenntnisse über die zugrunde liegenden Pathomechanismen des subjektiven Tinnitus sind spärlich und Tinnitus als reine subjektive Wahrnehmung ist naturwissenschaftlichen Untersuchungsmethoden nur sehr beschränkt zugänglich (Feldmann 1992).

### 1.5.1 Ätiologie und Pathophysiologie

Das Phänomen Tinnitus wird als Phantomwahrnehmung des Gehörs betrachtet, da es in der Abwesenheit von externen Tonstimuli wahrgenommen wird (Jastreboff 1990; Lockwood et al. 1999). Trotz intensiver Forschungen auf diesem Gebiet kann die Lokalisation der Strukturveränderungen beim Tinnitus bis heute nicht exakt festgelegt werden und wird kontrovers diskutiert.

Einige Theorien verweisen bei der Entstehung des Tinnitus auf eine Veränderung des neuronalen Netzwerkes der Hörbahn. Dabei soll es zum Verlust hemmender zentraler Einflüsse und durch Bildung zusätzlicher afferenter Leitungsbahnen durch Aussprossen von Axonen zu einer Dysbalance zwischen Hemmung und Erregung kommen. Die Folge ist dann eine Reorganisation tonotopischer Areale im Hörcortex, wobei bestimmte Frequenzen überrepräsentiert werden, die der Tinnitusfrequenz entsprechen (Bartels et al. 2007; Møller 2007).

Henry und Meikle (2000) postulieren einen Zusammenhang zwischen Tinnituserstehung und Veränderungen im limbischen System. Ihre Studie zeigte eine enge Korrelation des Lautheitsgrades des Tinnitus mit dem durch den Tinnitus hervorgerufenen Leidensdruck der Patienten oder dem Behandlungsergebnis (Jastreboff et Sasaki 1994; Jastreboff et al. 1994).

Auch Hesse und Mitarbeiter (2005) beschreiben eine Beziehung zwischen Tinnitus und emotionalen Zentren des Gehirns. Durch physiologische Habitationsvorgänge ist das Gehirn in der Lage, den Tinnitus vollständig zu kompensieren. Jedoch kann durch hohe gefühlsmäßige Anteilnahme die Tinnituswahrnehmung intensiviert werden. Damit wird die emotionale Bewertung im Sinne einer Rückkopplung innerhalb des kortikalen „Netzwerks“ weiter verstärkt - ein Circulus vitiosus entsteht.

Mühlau und Mitarbeiter (2006) führten mittels hoch auflösender Magnetresonanztomographie und voxel-basierter Morphometrie bei Tinnituspatienten und einer gesunden Vergleichsgruppe Untersuchungen zur Identifizierung möglicher, bei der Tinnituserstehung beteiligter Gehirnareale durch. Innerhalb der Hörbahn zeigte sich eine vermehrte Anreicherung grauer Substanz auf Höhe des Thalamus. Hirnstamm und auditorischer Kortex zeigten dagegen keinerlei strukturelle Veränderungen. Außerhalb der auditorischen Bahnen wiesen Strukturen unterhalb des Balkens incl. des Nucleus accumbens, also Bestandteile des limbischen Systems, eine signifikante Abnahme grauer Substanz auf. Das Ergebnis weist auf veränderte Aktivität in diesen Regionen hin, was vermuten lässt, dass sowohl sensorische als auch emotionale Anteile des Gehirns an der Entstehung des Tinnitus beteiligt sein könnten.

Nach Zenner und Ernst (1993) ist eine mögliche Ursache des Tinnitus in einer Hypermotilität der äußeren Haarzellen zu sehen. Die Autoren konnten im Tiermodell nachweisen, dass sich die Auslenkungsamplituden der äußeren Haarzellen bei einer gezielten Schädigung der Stützzellen stark vergrößern. Demnach sind die äußeren Haarzellen zum einen Generatoren der otoakustischen Emissionen und könnten aber auch zum anderen potentielle Verursacher des Tinnitus sein.

Studien von Wiegand und Mitarbeitern (1996) und Andersson und Mitarbeitern (1997) ergaben, dass nach Durchtrennung des Hörnervs bei Akustikusneurinom der Tinnitus bei den meisten Patienten persistierte. Dies spräche gegen eine Tinnitusgenese auf peripherer Ebene, auf Ebene der äußeren Haarzellen.

Dagegen war bei anderen Studien (Williams et al. 1993, 1994) nach Vestibularissektion neben fehlenden Effekten auch ein Rückgang der Tinnitusempfindung zu verzeichnen. Eine Verstärkung des Tinnitus war in keinem Fall aufgetreten. Da eine Durchtrennung des Hörnervs zusätzlich mit einer Durchtrennung von Fasern des efferenten Hörsystems verbunden ist, könnte auch das MOC-System als Tinnitusauslöser in Frage kommen.

Auch Untersuchungen von Chéry-Croze und Mitarbeitern (1994) und Baguley und Mitarbeitern (2002) zur Tinnitusgenese lenken den Blick auf das efferente Hörsystem. Es bestehen zwei Theorien, wovon eine von einer direkten Schädigung der efferenten Fasern ausgeht, welche den Tinnitus generieren könnte, die andere Theorie besagt, dass die äußeren Haarzellen abnormal auf die efferente Innervation reagieren könnten, wodurch der Lautheitsgrad des Tinnitussignals durch fehlende inhibitorische Wirkung beeinflusst würde.

### **1.5.2 Diagnostik**

Aufgrund der hypothetischen Entstehungsmechanismen des Tinnitus ist eine differentialdiagnostische Abklärung der in Frage kommenden möglichen Ursachen von großer Bedeutung. Bei der Tinnitusdiagnostik handelt es sich um eine individuell orientierte Stufendiagnostik, die bereits einen Teil der Therapie darstellt. Im Vordergrund steht dabei, dass man dem betroffenen Patienten das Gefühl vermittelt, ihn und seine Beschwerden ernst zu nehmen. Denn nicht selten fühlt dieser sich mit seinem Leiden im Stich gelassen und verliert somit das Vertrauen in den Arzt, was wiederum eine mögliche Verschlechterung der Symptomatik zur Folge haben kann.

Den Beginn der Diagnostik stellt die Anamnese dar. Durch die detaillierte Befragung des Patienten können bereits wichtige Informationen z.B. über die Entstehung des Ohrgeräusches gewonnen werden. Folgende Punkte werden dabei abgehandelt: Mögliche Auslöser, Lokalisation, Charakter, Dauer und Lautheit des Tinnitus, zudem werden Zusammenhänge mit einer Hörstörung abgefragt, der Beeinträchtigungsgrad sowie mögliche Verstärker oder auch mögliche Maskierungsgeräusche des Ohrgeräusches. Wichtig sind auch die Kenntnis von bestehenden Allgemein- und Vorerkrankungen und die aktuelle Medikamentenanamnese, denn gerade die Einnahme entwässernder (Diuretika) oder ototoxischer Arzneimittel (Antibiotika, Chemotherapeutika) sowie Überdosierungen bestimmter Medikamente (Salicylate) können einen Tinnitus herbeiführen (Janssen et al. 2000; Janssen 2009).

Als nächste diagnostische Stufe folgt die allgemeine HNO-ärztliche Untersuchung, um Störungen auf diesem Gebiet auszuschließen. Diese beinhaltet auch die Ton- und Sprachaudiometrie sowie überschwellige Hörtests, welche einen wichtigen Schritt in der Tinnitusdiagnostik darstellen. Es lassen sich dadurch die Art und das Ausmaß einer Schwerhörigkeit erfassen, zudem stellt das Tonaudiogramm die Grundlage für das Tinnitusmatching dar, in welchem die Frequenz und der Lautheitsgrad sowie die Verdeckbarkeit des Tinnitus bestimmt werden können.

Gewöhnlich wird die Hörschwelle für Frequenzen zwischen 125 und 8000 Hertz (Hz) in Intervallen von Oktaven oder halben Oktaven gemessen und für jedes Ohr getrennt bestimmt. Die Impedanzaudiometrie ist ein Bestandteil der neurootologischen Diagnostik. Die Impedanz ist ein Maß für den Widerstand des Trommelfells, der der Absorption von Schallwellen entgegengesetzt wird. Das Mittelohr hat dabei die entscheidende Rolle, diese so umzuwandeln, dass sie mit geringem Widerstand die Flüssigkeit der Cochlea in Schwingung versetzen können.

Klinisch werden zwei Impedanzänderungen bestimmt: Mit Hilfe des Tympanogramms werden die Impedanzänderungen des Trommelfells in Abhängigkeit von in den äußeren Gehörgang mittels einer Pumpe eingeleiteten statischen Druck registriert, die Stapediusreflexmessung dagegen erfasst die Funktion des Stapediusreflexes durch Registrierung der Impedanz bei ipsi- und kontralateraler Beschallung.

Physiologischerweise entspricht der Luftdruck im äußeren Gehörgang dem Druck im Mittelohr. Eine Druckänderung im Gehörgang wie bei der Tympanometrie hat eine Versteifung des Mittelohres zur Folge, wodurch mehr Schall vom Trommelfell reflektiert wird. Diese sog. Compliance oder Nachgiebigkeit des Trommelfells kann mit dem

Tympanometer bestimmt werden, Abweichungen vom Normwert sprechen somit für pathologische Veränderungen von Trommelfell und Mittelohr.

Auch die Bestimmung des Stapediusreflexes ist ein Bestandteil der Diagnostik, um Mittelohrprozesse, aber auch Veränderungen der kochleären und zentralen Schallverarbeitung, die ausschlaggebend für den Tinnitus sein könnten, ausschließen zu können.

Der M. stapedius inseriert am Steigbügel, seine Kontraktion führt zu einer Versteifung der Gehörknöchelchenkette, deren Aufgabe die Schallfortleitung ist. Die Folge ist eine Impedanzänderung des Trommelfells. Bei einem bestimmten Schallpegel (bei Hörgesunden zwischen 70 und 90 dB HL) erfolgt eine Kontraktion des Stapediusmuskels. Der Schalldruckpegel, der zu einer Änderung der Impedanz führt, wird als Stapediusreflexschwelle bezeichnet.

OAE, insbesondere DPOAE, werden zur Erforschung der Genese des Tinnitus eingesetzt. Da eine Schädigung der äußeren Haarzellen als ein mögliches Korrelat des Tinnitus angenommen wird, sind OAE zur nicht-invasiven Funktionsüberprüfung des Innenohres geeignet.

Die Basis zur Bestimmung der Charakteristika des Tinnitus wie Tonhöhe und Lautstärke bildet das Tonschwellenaudiogramm. Die Frequenz des Tinnitus wird dadurch ermittelt, indem dem Patienten Töne unterschiedlicher Frequenz ca. 10 dB oberhalb seiner Hörschwelle angeboten werden. Der Patient wird aufgefordert, den Ton, der seinem gehörten Ohrgeräusch am nächsten kommt, anzugeben (Frequenzmatching). In dieser Form ist die Frequenzbestimmung jedoch nur möglich, wenn der Tinnitus etwa einem Sinuston entspricht. Besteht das Ohrgeräusch aus einer Kombination von mehreren Tönen, kann versucht werden, die Einzelkomponenten zu analysieren. Wird das Geräusch als „Zischen“ oder „Rauschen“ empfunden, kann man versuchen, mit Schmal- oder Breitbandgeräuschen die Frequenzlage des Tinnitus zu bestimmen. Meist korreliert die Tinnitusfrequenz mit dem Verlauf der Tonschwellenkurve. Bei einer Senke im Hochtonbereich beispielsweise liegt der Tinnitus vorwiegend in der Nähe des größten Hörverlustes oder im Bereich des abfallenden Schenkels. Bei Tieftonverlusten ist der Tinnitus im Gebiet der geschädigten tiefen Frequenzen vorzufinden. Sehr oft ist die Frequenz des Tinnitus im Hochtonbereich anzutreffen.

Neben der Bestimmung der Tonhöhe des Tinnitus wird versucht, die Lautstärke des Tinnitus zu ermitteln. Dabei wird dem Patienten der Ton mit überschwelliger Lautstärke so lange angeboten, bis dieser die Lautstärke des eigenen Ohrgeräusches mit der Lautstärke des Testtons abgleicht.

(Feldmann 1992)

## 2 Zielsetzung

Ohrgeräusche (Tinnitus) können als Begleitsymptom von Hörstörungen auftreten, sind aber auch bei normalhörenden Menschen vorzufinden. Die Pathomechanismen des subjektiven Tinnitus sind bisher noch nicht vollständig geklärt, es existieren zahlreiche Hypothesen bezüglich seiner Genese. So wie aus dem Symptom Hörverlust alleine - ohne Anamnese und ohne weitere Befunde - nicht auf die Pathophysiologie geschlossen werden kann, kann auch aus dem Symptom Tinnitus alleine kein Entstehungsmechanismus abgeleitet werden. Auch lassen Therapieergebnisse mit spezifischen Behandlungsformen wie etwa einer bestimmten Arzneimitteltherapie oder der Retraining-Therapie nicht den zwingenden Schluss auf einen zugrunde liegenden Pathomechanismus zu. Hinzu kommt noch, dass der weit verbreitete subjektive Tinnitus nicht objektivierbar ist, sodass die Vielfalt der in der Literatur angegebenen Einzelmechanismen für die Entstehung eines Tinnitus ausnahmslos nicht beweisbar ist. Als Folge existiert eine unübersichtlich große Zahl von Tinnitusmodellen (z.B. Dieler et al. 1991; Chéry-Croze et al. 1994; Arnold et al. 1996; Zenner 1998; Mühlau et al. 2006).

Ziel dieser Arbeit war, den Entstehungsmechanismus des Tinnitus weiter zu erforschen. Durch Messung von Feinstruktur und kontralateraler Suppression der DPOAE sollten Hinweise auf die Entstehung des Tinnitus auf peripherer oder zentraler Ebene gewonnen werden.

Dabei wurden die DPOAE in hochaufgelöster Form (Feinstruktur) gemessen, um genaueste frequenzspezifische Informationen über den kochleären Status zu gewinnen. Desweiteren erfolgte bei spezifischen Frequenzen die Beschallung des Gegenohres mit Rauschen (CAS), um die Funktionsfähigkeit des efferenten Hörsystems zu überprüfen. Einer Theorie von Chéry-Croze (1994) (s. Kap. 1.5.1) zufolge liegt dem Phänomen Tinnitus eine Dysfunktion dieser efferenten Fasern zugrunde, was auf eine zentrale Genese hinweisen könnte.

Um diese Hypothese stützen zu können, liegen bisher keine ausreichenden Daten vor. Im Rahmen dieser Dissertation wurde daher an Tinnituspatienten und gesunden Probanden untersucht, ob bezüglich der DPOAE-Feinstruktur und DPOAE-Suppression signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Kriterien zur Auswahl der Probanden und Patienten**

An der vorliegenden Studie nahmen 15 hörgesunde Probanden (Kontrollgruppe) und 15 normalhörende Patienten, die an Tinnitus leiden (Tinnitusgruppe), teil. Die Rekrutierung der Tinnituspatienten erfolgte über die Tinnitusprechstunde der HNO-Klinik am Klinikum rechts der Isar.

Die Probanden des Kontrollkollektivs waren im Alter zwischen 23 und 32 Jahren (4 Männer, 11 Frauen, Durchschnittsalter 25,5 Jahre). Voraussetzung zur Studienteilnahme der normalhörenden Patienten war ein Hörverlust kleiner als 15 dB HL im Tonschwellenaudiogramm, in welchem die Hörschwelle im Frequenzbereich zwischen 125 und 8000 Hz bestimmt wurde (Audiometer Böckhoff BCA 300). Eine weitere Voraussetzung war ein normales Tympanogramm (Madsen OTOflex 100) und ein normaler Stapediusreflex (80 dB).

Die Tinnituspatienten waren im Alter zwischen 22 und 30 Jahren (9 Männer, 6 Frauen, Durchschnittsalter 25,2 Jahre). Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war ein Hörverlust kleiner als 15 dB HL bei allen Audiometerfrequenzen mit Ausnahme der Tinnitusfrequenz, ein unauffälliges Tympanogramm und ein seit mindestens 1 Jahr kontinuierlich persistierender Tinnitus.

Bei den normalhörenden Probanden wurden die DPOAE am Ohr mit der besseren Hörschwelle gemessen. Bei den Patienten mit einseitigem Tinnitus erfolgte die Messung auf dem vom Tinnitus betroffenen Ohr, bei den Patienten mit beidseitigem Tinnitus wurde das stärker betroffene Ohr gemessen.

#### **3.2 Tinnitusanamnese und Einteilung der Patienten**

Mit Hilfe eines Erhebungsbogens in modifizierter Form nach Goebel und Hiller (1994) wurde jeder Patient bezüglich Beginn, Auslöser, Tinnitusqualität und -modalität, ein- oder beidseitiger Lokalisation des Tinnitus und bestehender Vorerkrankungen eingehend befragt.

Die Patienten wurden bezüglich der Tinnitusqualität (tonaler Tinnitus / Rauschen) in zwei Untergruppen aufgeteilt.

### 3.3 DPOAE-Messung

#### 3.3.1 Messaufbau

Die Messung der DPOAE-Feinstruktur erfolgte mit dem Messgerät Otobox, einem an der HNO-Klinik des Klinikums rechts der Isar entwickelten Gerät zur Messung von OAE und auditorisch evozierter Potentiale. Die Zuführung der ipsilateralen Stimuli und die Aufzeichnung der DPOAE-Feinstruktur erfolgten mittels der ER-10C Sonde von Etymotic Research. Im Sondenkörper befinden sich zwei Schallsender sowie ein empfindliches Mikrofon. Für die kontralaterale akustische Stimulation wurde die FZ-PRCI-Sonde von Fisher-Zoth verwendet.

Abb. 3.1 zeigt die Otobox mit den beiden Ohrsonden.

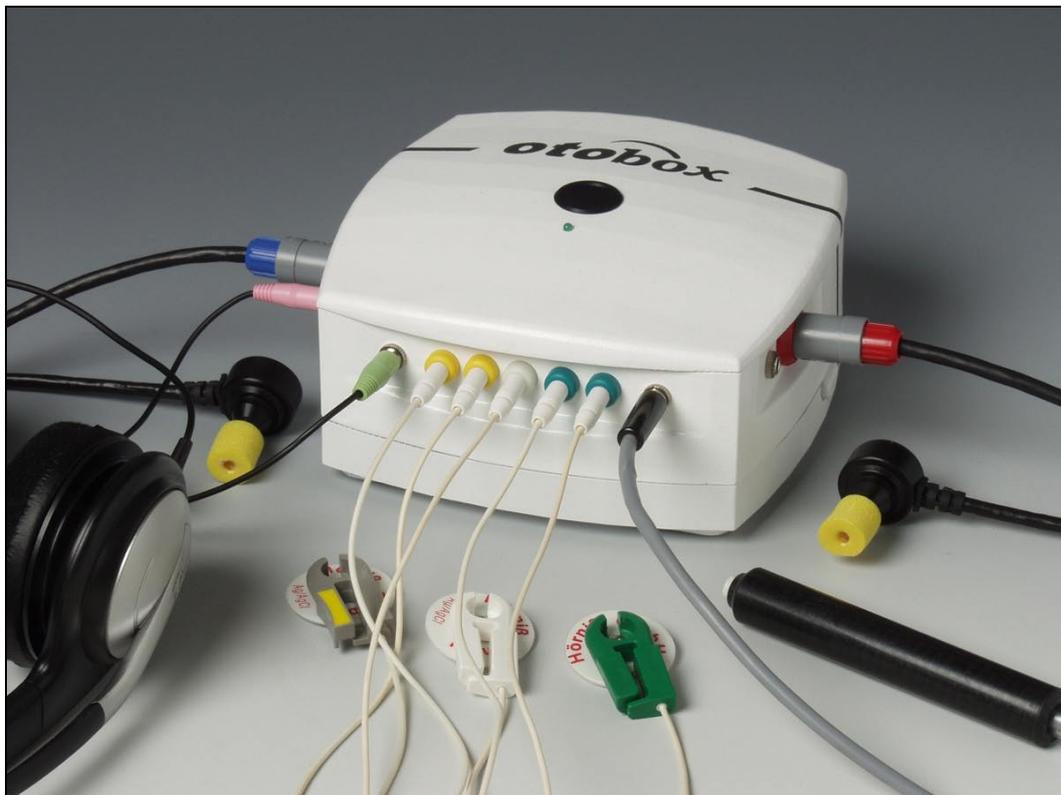


Abb. 3.1: Otobox.

### 3.3.2 DPOAE-Messvoraussetzungen

Der korrekte Sitz der Sonde im äußeren Gehörgang ist ein wichtiges Kriterium für eine optimale Messung der OAE. Der äußere Gehörgang wird dabei durch die auf dem Sondenkörper befindliche Schaumolive luftdicht verschlossen.

Zur Registrierung der DPOAE waren neben den empfindlichen Messapparaturen auch Maßnahmen zur Störgeräuschbefreiung notwendig. Störfaktoren wie Umgebungsgeräusche wurden durch eine schallisolierte Messkabine minimiert, Atemgeräusche und Kopfbewegungen mussten von Seiten des Patienten gering gehalten werden.

Die Messungen erfolgten am Patienten im Liegen. Somit war eine entspannte Haltung während der gesamten Messdauer, die ca. zwei Stunden betrug, gewährleistet.

### 3.3.3 DPOAE-Messkriterien

DPOAE sind nahezu bei allen Normalhörenden im Bereich zwischen 500 Hz und 8 kHz messbar und bei Hörverlusten bis zu 50 dB HL nachweisbar.

Der Einfluss der Pegel der Primärtöne ist von großer Bedeutung für das Messergebnis, diese müssen sorgfältig gewählt werden. Pegel ab 70-75 dB SPL sollten aufgrund akustischer Verzerrungen in den elektrisch-akustischen Wandlern nicht angewendet werden (Schmuziger et al. 1998). Bei gesunden Ohren kann der DPOAE-Pegel  $L_{DP}$  bei hohen Primärtonpegeln ( $L_2=60$  dB) Werte bis 20 dB SPL erreichen (Janssen 2005). Bei abnehmenden Primärtonpegeln nehmen auch die Emissionspegel ab.

Untersuchungen zum wechselseitigen Einfluss des Frequenz- und Pegelverhältnisses der Primärtöne haben gezeigt, dass zur Erzielung maximaler Emissionspegel unterschiedliche Frequenzverhältnisse und Pegeldifferenzen eingestellt werden müssen (Gaskill et Brown 1990; Hauser et Probst 1991). Ein Frequenzverhältnis von  $f_2/f_1=1,2$  und ein Pegelunterschied von  $L_1-L_2=10$  dB stellen geeignete Richtwerte dar. Bei Applikation der Primärtöne mit Pegeln, deren Differenz mit abnehmendem Pegel zunimmt, lässt sich die Auflösung der Emissionen jedoch weiter optimieren. Ein Reizparadigma, welches diese Forderung erfüllt, ist die sog. „Pegelschere“, die eine optimale Auslösung der DPOAE gewährleistet (Janssen et al. 1995; Janssen et al. 1995; Kummer et al. 2000). Die Einstellung der Primärtöne zur Auslösung maximaler Emissionspegel lässt sich durch die Funktion  $L_1=0,4L_2+39$

beschreiben. Wegen des scherenförmigen Auseinanderdriftens der Primärtonpegel wird das vorgestellte Reizparadigma als „Pegelschere“ bezeichnet (Janssen et al. 1995; Kummer et al. 2000). Maximale Emissionspegel werden dann erreicht, wenn mit abnehmendem Reizpegel der Pegel  $L_1$  des tieferfrequenten Primärtons  $f_1$  in sehr viel kleinerem Maße verändert wird als der Pegel  $L_2$  des höherfrequenten Primärtons  $f_2$ . Wenn die DPOAE mit gleichen Primärtonpegeln ausgelöst werden, fällt der Emissionspegel rasch ab, sodass eine schwelennahe DPOAE-Auslösung nicht erreicht werden kann.

### 3.3.4 DPOAE-Auswertung

Die Darstellung der DPOAE kann hinsichtlich der zu betrachtenden Parameter auf zwei verschiedene Arten erfolgen:

1. Der DPOAE-Pegel wird bei verschiedenen  $f_2$ -Frequenzen und konstanten Stimuluspegeln gemessen und ein sog. Distorsionsproduktegramm (DP-Gramm) erstellt (s. Abb. 3.2). Aufgrund der Entstehung der Emission nahe  $f_2$  wird dabei der Schallpegel  $L_{DP}$  als Funktion von  $f_2$  aufgetragen.
2. Der Schallpegel der Emission  $L_{DP}$  (Output) wird als Funktion des Schallpegels des hochfrequenten Primärtons  $L_2$  (Input) aufgetragen und somit eine DPOAE-Wachstumsfunktion erstellt (Input/Output-Funktion). Im Vergleich zum DP-Gramm werden hier die Stimuluspegel variiert, die Frequenz dagegen bleibt konstant (s. Abb. 4.6).

Werden die Primärtonfrequenzen  $f_1$  und  $f_2$  unter Beibehaltung des Frequenzverhältnisses  $f_2/f_1=1,2$  in kleinen Schritten verändert, treten deutliche Unregelmäßigkeiten der DPOAE-Pegel in Form von Spitzen und Senken (sog. *peaks* und *dips*) (Müller et al. 2005) im DP-Gramm auf. Dazwischen finden sich auch Frequenzbereiche, bei denen der DPOAE-Pegel etwa gleich ist ( $f_{control}$ ) (Wagner et al. 2007) (s. Abb. 3.2). Es wird angenommen, dass diese sogenannte DPOAE-Feinstruktur das Ergebnis physiologischer Interferenzen zwischen den zwei verschiedenen DPOAE-Quellen am Ort von  $f_2$  und  $2f_1-f_2$  ist, welche das DPOAE-Signal generieren (He et Schmiedt 1993; Heitmann et al. 1998; Talmadge et al. 1999; Mauermann et Kollmeier 2004; Wagner et al. 2008).

### 3.3.5 Berechnung der Rauheit

Da die Ausprägung der Feinstruktur physiologisch bedingt von Person zu Person sehr unterschiedlich ist, ist es nicht sinnvoll, die DP-Gramme eines Kollektivs zu mitteln und dann Aussagen über die Feinstruktur zu machen, da die Mittelung einen glättenden Effekt hat.

Es muss daher ein Rauheitsmaß definiert werden, welches abschnittsweise berechnet wird. Die sich daraus ergebenden Rauheitskennzahlen können dann wiederum gemittelt werden.

Für die Berechnung der Rauheit wurden die DP-Gramme in fünf Frequenzbänder mit einer Bandbreite von 1000 Hz und in die mittleren Frequenzen 3,5; 4,5; 5,5; 6,5; 7,5 kHz eingeteilt.

Pro Band wurden jeweils fünf Rauheitswerte für die verschiedenen Primärtonpegel berechnet.

Die Rauheit ist dimensionslos, weil es sich um einen Verhältniswert handelt. Eine größere Zahl bedeutet einen Zuwachs an Rauheit.

Berechnet wurde der durchschnittliche Winkel zwischen den Verbindungslinien der einzelnen Messpunkte, welcher als Rauheitsmaß definiert wird. Daraus ergibt sich folgende Formel (Kandzia et al. 2007):

$$r = \frac{360}{2\pi} \cdot \frac{1}{N-2} \cdot \sum_{i=3}^N |\alpha \tan(x_i - x_{i-1}) - \alpha \tan(x_{i-1} - x_{i-2})|$$

mit  $N$  = Länge des Vektors  $x = x_1 \dots x_N$

### 3.4 DPOAE-Feinstruktur

Entsprechend den gültigen Messkriterien (s. Kap. 3.3.3) wurde die DPOAE-Feinstruktur im ipsilateralen Ohr bei unterschiedlichen Primärtonpärchen unter Beibehaltung des konstanten Frequenzverhältnisses  $f_2/f_1=1,2$  im Frequenzbereich zwischen  $f_2=3$  und  $f_2=8$  kHz mit einer Schrittweite von 47 Hz gemessen. Primärtonpegel von  $L_2=60, 50, 40, 30, 20$  dB SPL und  $L_1=0,4L_2+39$  dB SPL (Pegelscherengleichung) kamen zur Anwendung. Die Messzeit betrug ca. 30 Minuten.

Abb. 3.2 zeigt ein Beispiel einer solchen bei einem normal hörenden Probanden durchgeführten Messung.

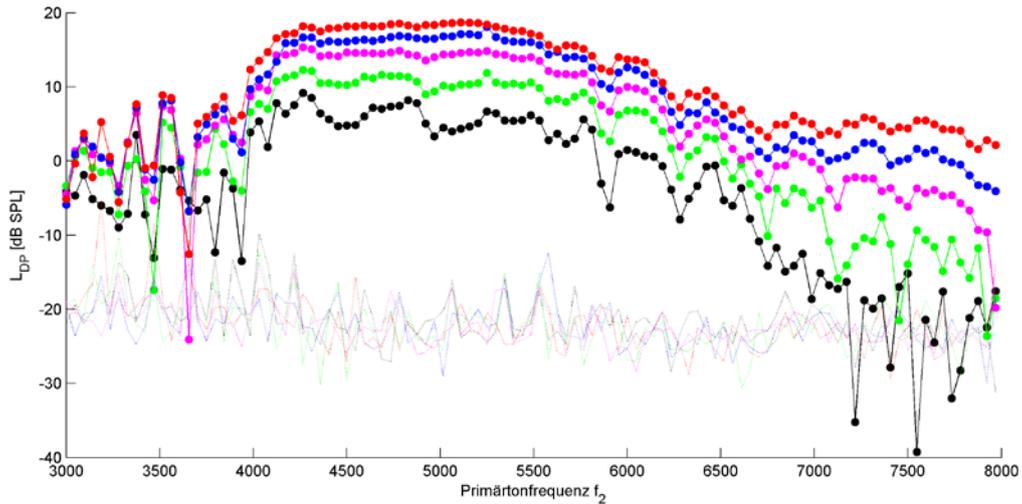


Abb. 3.2: DP-Gramm eines Normalhörenden bei den Primärtonpegeln  $L_2=60, 50, 40, 30, 20$  dB SPL.

Aufgetragen sind die DPOAE-Pegel  $L_{DP}$  über der Primärtonfrequenz  $f_2$  zwischen 3 und 8 kHz. Die verschiedenen Farben kennzeichnen die DP-Gramme bei den fünf unterschiedlichen Primärtonpegeln  $L_2=60, 50, 40, 30, 20$  dB SPL. Die dünnen Kurven bei -20 dB SPL kennzeichnen das Störgeräusch der jeweiligen DP-Gramme. Der Abstand zwischen dem Störgeräusch und den Emissionspegeln ist der Signal-Rausch-Abstand (SNR). Er ist das Kriterium für die Validität einer DPOAE und ist definiert als das Verhältnis der mittleren Leistung des Nutzsignals der Signalquelle zur mittleren Rauschleistung des Störsignals der gleichen Signalquelle. Bei einem  $SNR > 6$  dB liegt eine valide DPOAE vor.

In Abb. 3.2 ist der sprunghafte Verlauf der Emissionen im unteren und oberen Frequenzbereich deutlich zu erkennen. Es finden sich aber auch Frequenzbereiche, in denen die Emissionspegel nahezu gleich sind (z.B. zwischen 4500 und 5500 Hz). Diese Frequenzen werden als  $f_{control}$  (nach Wagner et al. 2007) bezeichnet. Die Frequenzen der Feinstruktursenken werden  $f_{dip}$  (z.B.  $f_2=3500$  Hz) genannt (nach Müller et al. 2005; Wagner et al. 2007).

Besonders im Bereich dieser Feinstruktursenken wird unter Zuführung von CAS eine starke DPOAE-Pegelländerung im Sinne einer Suppression hervorgerufen (Müller et al. 2005). Aus dem DP-Gramm wurden daher die beiden Frequenzen zur Auslösung der DPOAE während CAS ausgewählt: Eine Frequenz mit einer eindeutigen Feinstruktursenke („dip-Frequenz“= $f_{dip}$ ) und eine Frequenz ohne „dip“ („Kontroll-Frequenz“= $f_{control}$ ). Für  $f_{dip}$  mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

1. Vorhandensein der Frequenzsenke bei allen fünf Stimuluspegeln.
2. Maximale Ausprägung der Senke im DP-Gramm.
3.  $SNR > 10$  dB bei  $f_{dip}$  bei allen fünf Stimuluspegeln.

## 3.5 DPOAE bei kontralateraler akustischer Stimulation (CAS)

### 3.5.1 CAS-Messkriterien

Die Effekte von CAS auf die DPOAE wurden ausführlich an Tiermodellen (z.B. Puel et Rebillard 1990; Puria et al. 1996) und an Menschen erforscht (z.B. Collet et al. 1990; Moulin et al. 1993; Williams et Brown 1995; Maison et Liberman 2000). Wie bereits in Kapitel 1.3.2 beschrieben, geht CAS überwiegend mit einer Abnahme der DPOAE-Pegel (Suppression) als mit einer Erhöhung (Enhancement) einher. DPOAE-Suppression bzw. -Enhancement können als Messgröße zur Bestimmung der Reflexstärke herangezogen werden (Maison et Liberman 2000). Die Reflexstärke ist sowohl von der Frequenz und den Pegeln der zugeführten Primärtöne abhängig als auch von der Art des kontralateralen Stimulus (Maison et Liberman 2000). Untersuchungen an Meerschweinchen zeigten, dass bereits mit geringen Primärtonpegeländerungen große bipolare Effekte, also ein Übergang von Enhancement der DPOAE-Pegel zu Suppression, erzielt wurden (Maison et Liberman 2000). Die Amplitudenänderungen betragen bis zu 30 dB. Allerdings ließ sich dieser Effekt nur für ipsilaterale Adaptation nachweisen. Müller et al. (2005) versuchten herauszufinden, ob ein solcher bipolarer Effekt mittels CAS ebenso erzielen ist und führten ähnliche Messungen an Menschen durch. Der Effekt war vorhanden und zeigte sich unter CAS vorwiegend in den Feinstruktursenken  $f_{dip}$ .

Es ist entscheidend, bei der Messung der MOC-Aktivität Pegel niedriger Intensität zu wählen, da bei zu hohen Lautstärkepegeln (>70 dB SPL) zusätzlich zum MOC-Reflex auch der Mittelohrreflex (Stapediusreflex) ausgelöst wird (Moulin et al. 1993; Sun 2008). Beide Reflexe teilen dieselben afferenten Bahnen (Liberman et Guinan 1998) und können durch ipsi- und kontralaterale akustische Stimulation ausgelöst werden. Eine Studie von Komazec und Mitarbeitern (2003) zeigte zudem, dass eine kontralaterale Stimulation mittels Breitbandrauschen (z.B. 30 und 40 dB SPL) höhere Pegel-suppressionen hervorruft als eine Stimulation mit reinen Tönen.

Die CAS ist im Vergleich zur IAS beim Menschen besser mess- und reproduzierbar und stellt somit ein geeignetes Verfahren zur Bestimmung der Reflexstärke dar (Müller et al. 2005). Auf objektive und nicht-invasive Weise können somit mittels DPAOE die Funktion des efferenten Hörsystems überprüft und seine Effekte auf die mikromechanischen Strukturen in der Cochlea beurteilt werden.

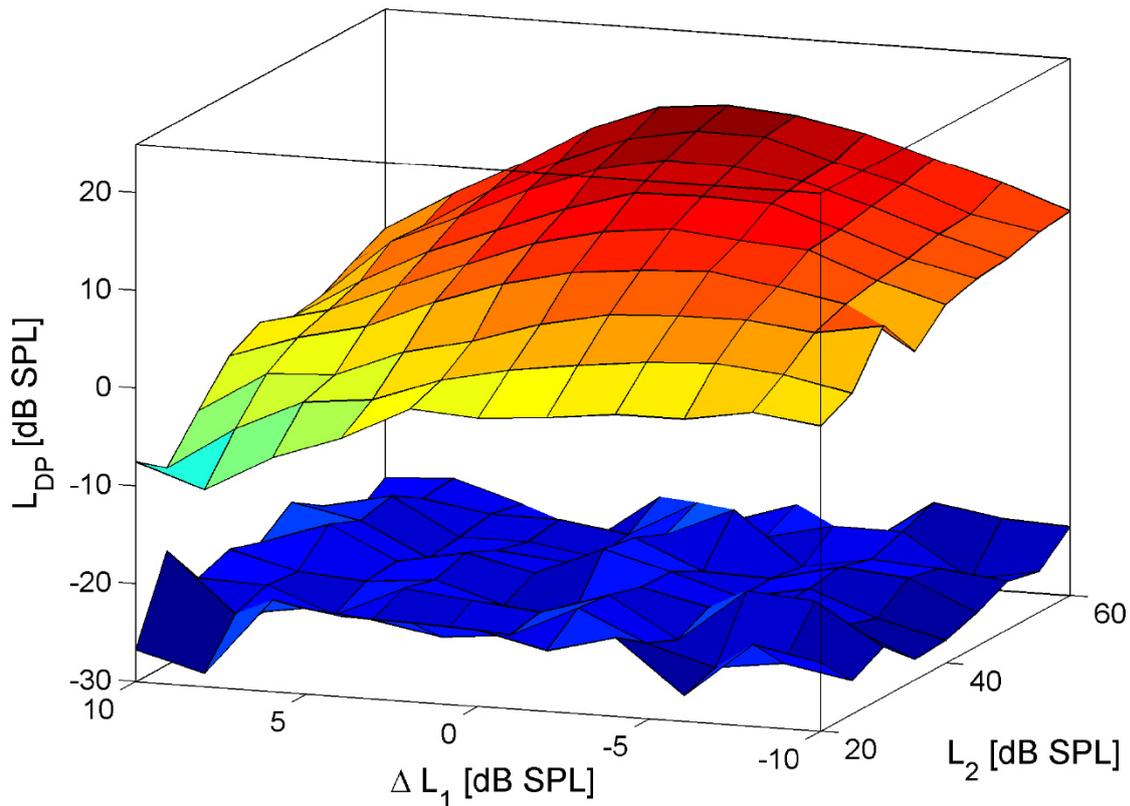
### 3.5.2 CAS-Messablauf

Die Messung der DPOAE bei CAS wurde bei den Frequenzen  $f_{\text{dip}}$  und  $f_{\text{control}}$  durchgeführt. Es kamen insgesamt 99 verschiedene Primärtonpegelkombinationen zum Einsatz.  $L_1$  wurde, von der Pegelscherengleichung  $L_1=0,4L_2+39$  ausgehend, jeweils 10 dB nach oben und unten in 2 dB-Schritten variiert,  $L_2$  im Bereich von 20 bis 60 dB in 5 dB-Schritten ( $11L_1 \times 9L_2=99$ ). CAS bestand aus Breitbandrauschen mit einem Pegel von 60 dB SPL. Die DPOAE-Messung startete bei der Pegelkombination  $L_1/L_2= 47/20$  dB SPL ohne CAS. Dann wurde die Messung unter Applikation von CAS wiederholt. Nach diesem Schema wurden die DPOAE bei allen 99 Primärtonpegelkombinationen  $L_1/L_2$  zunächst mit fixiertem  $L_1$  und variiertem  $L_2$  und dann umgekehrt durchgeführt. Die Messdauer für beide Frequenzen betrug ca. 60 Minuten.

Eine automatische Kalibrierung des Schalldruckes wurde vor jeder einzelnen Messung in Hinblick auf eine Anregung des Ohres mit konstanten Reizpegeln durchgeführt. Anhand der Kalibrierung konnte die korrekte Position der Ohrsonde überprüft werden.

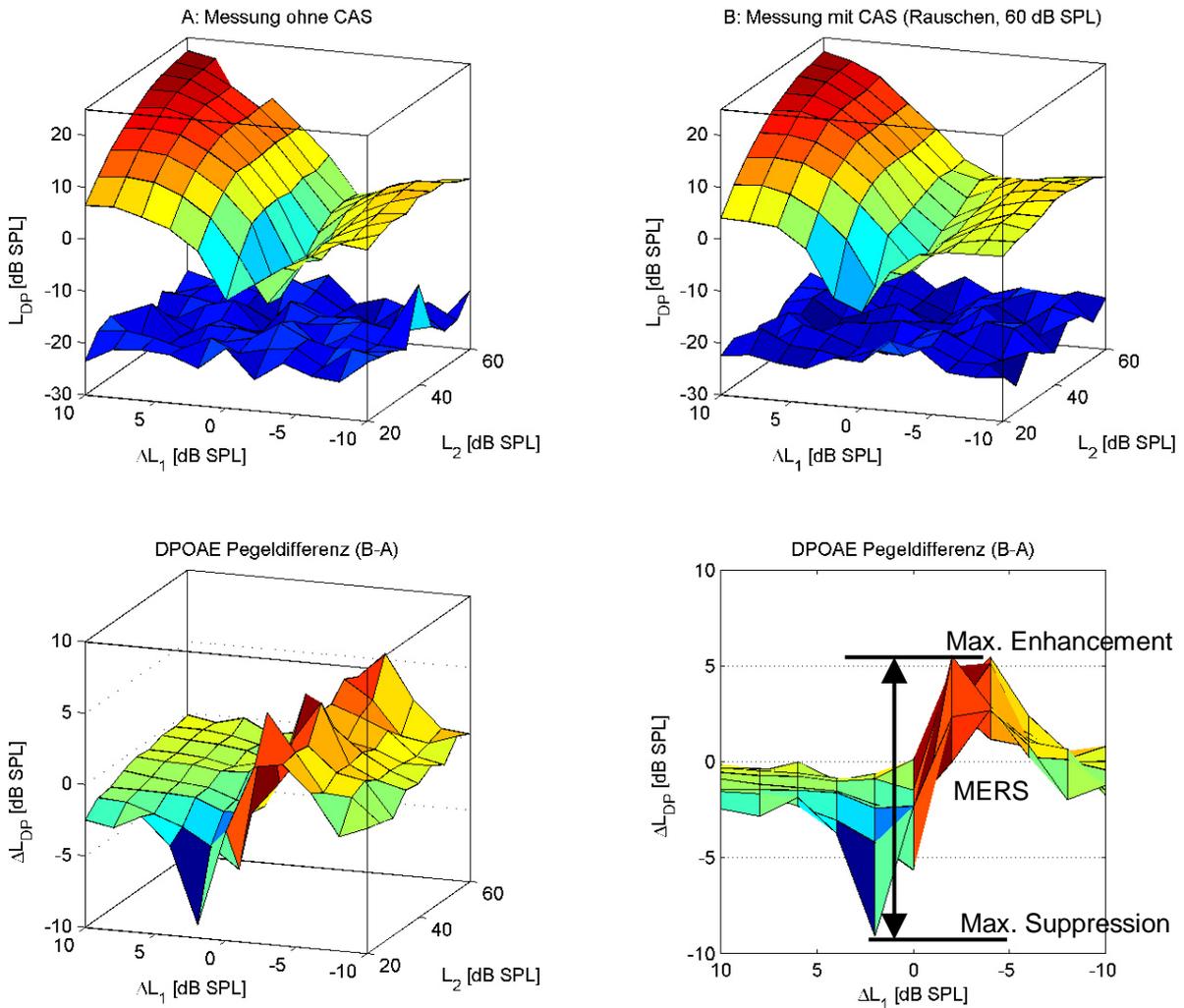
### 3.5.3 Reflexstärke

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die durch CAS ausgelöste DPOAE-Pegeländerung graphisch darzustellen, z.B. durch ein sog. „Pegelgebirge“. In nachfolgender Abbildung ist ein solches Pegelgebirge demonstriert (nach Müller et al. 2005). Aufgrund der Variation der beiden Primärtonpegel gemäß Messdesign (s. Kap. 3.5.2) ergibt sich eine  $L_2$ - $L_1$ -Ebene, über welcher die registrierten DPOAE-Pegel  $L_{\text{DP}}$  (dB SPL) „aufgespannt“ werden können.



**Abb. 3.3: Pegelgebirge.** Dargestellt sind der Emissionspegel  $L_{DP}$  (dB SPL) mit dem dazugehörigen Störgeräusch (blau) in Abhängigkeit von der Primärtonpegelkombination  $\Delta L_1$  (dB SPL) und  $L_2$  (dB SPL).

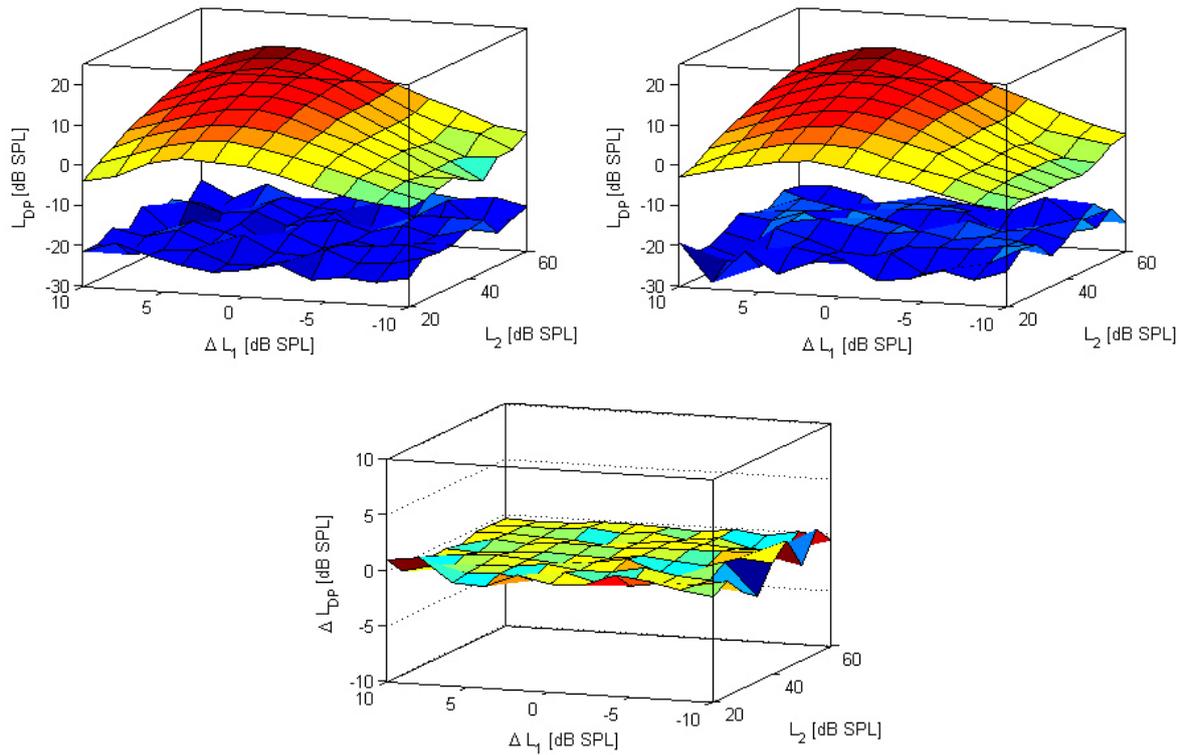
Die Aufzeichnung der Emissionspegel im Pegelgebirge erfolgt entsprechend dem Messdesign zunächst ohne CAS und im Anschluss daran mit CAS. Um den sich daraus ergebenden Pegelunterschied darzustellen, bildet man für jeden Messpunkt die Differenz, die der MERS entspricht und als  $\Delta L_{DP}$  bezeichnet wird (s. Abb. 3.4). Sie wird als Funktion der beiden variierten Primärtonpegel  $\Delta L_1$  und  $L_2$  aufgetragen. Negative Werte für  $\Delta L_{DP}$  (dB SPL) bedeuten Suppression, positive Werte Enhancement.



**Abb. 3.4: Darstellung der MERS bei  $f_{dip}$ .** Abgebildet sind zwei Pegelgebirge, zunächst ohne (A) und anschließend mit (B) CAS (Rauschen, 60 dB SPL) aufgezeichnet, sowie die DPOAE-Pegeldifferenz (B-A), die der MERS entspricht. Die MERS wird berechnet als der Betrag zwischen maximalem Enhancement und maximaler Suppression.

In obiger Darstellung ist die MERS deutlich ausgeprägt. Sie ergibt sich aus der Differenz zwischen maximalem Enhancement und maximaler Suppression der DPOAE-Pegel. Die Messung erfolgte an einer Frequenz in einer Feinstruktursenke ( $f_{dip}$ ).

Es gibt aber auch Beispiele, in denen der Effekt sehr viel schwächer ausgeprägt ist oder gänzlich fehlt. Abb. 3.5 veranschaulicht die Messung der MERS bei  $f_{control}$  eines Studienteilnehmers. Im Gegensatz zur Messung der MERS bei  $f_{dip}$  in Abb. 3.4 ist hier nahezu keine DPOAE-Pegelveränderung vor und nach CAS zu verzeichnen, es zeigt sich eine geringe Pegeldifferenz (B-A).

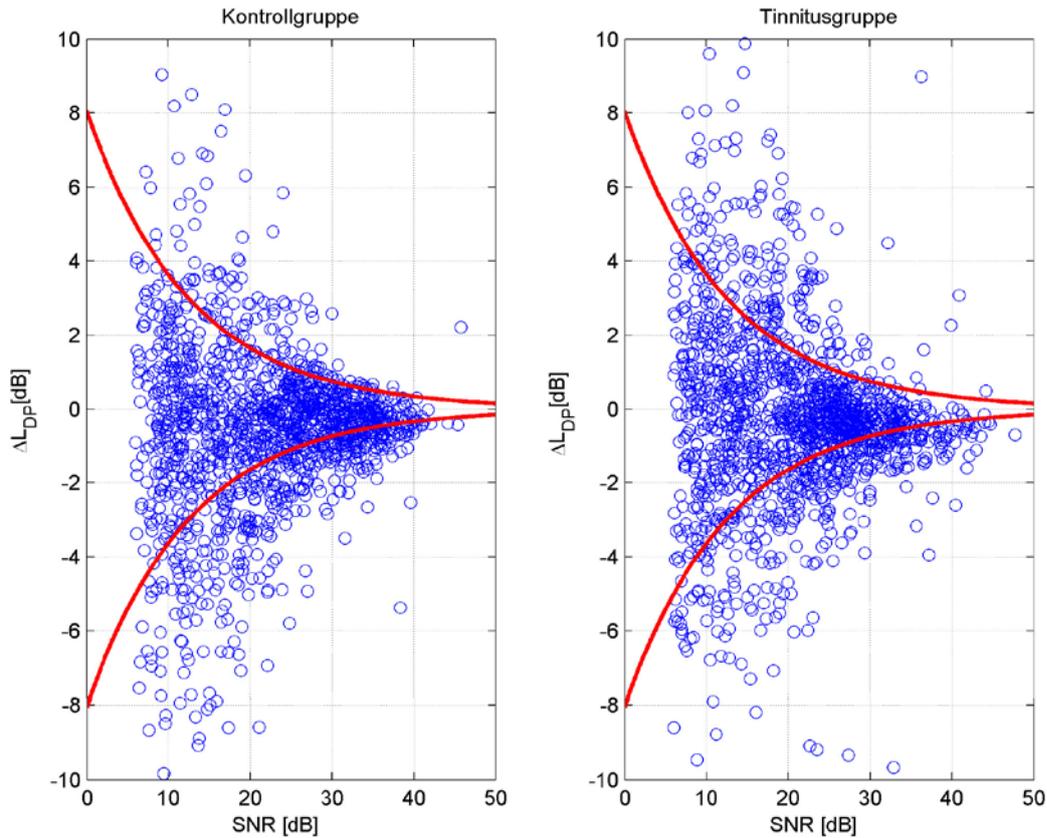


**Abb. 3.5:** Darstellung der MERS bei  $f_{control}$ . Die beiden oberen Diagramme stellen die DPOAE-Pegel vor und nach CAS dar, die Pegeldifferenz (MERS) zeigt die untenstehende Abbildung.

### 3.5.4 DPOAE-Pegeldifferenz in Abhängigkeit vom SNR

Wie in Kapitel 3.5.3 bereits beschrieben, berechnet sich die MERS aus der Differenz des maximalen Enhancements und der maximalen Suppression der DPOAE-Pegel innerhalb eines Pegelgebirges.

Eine Darstellung der DPOAE-Pegeldifferenz in Abhängigkeit vom SNR zeigt Abb. 3.6. Hier erfolgt nicht die Berechnung der MERS, sondern die Darstellung der Pegelveränderungen bezüglich Enhancement und Suppression in Abhängigkeit vom Störgeräusch.



**Abb. 3.6: Darstellung der DPOAE-Pegeldifferenz bezüglich Enhancement und Suppression in Abhängigkeit vom SNR in Kontrollgruppe und Tinnitusgruppe mittels 2-Sigma-Intervall.**

In Abb. 3.6 ist die Differenz der DPOAE-Pegel (vor und nach CAS) für die Kontroll- und Tinnitusgruppe in Abhängigkeit vom SNR dargestellt (nach Janssen et al. 2004). Negative  $\Delta L_{DP}$ -Werte bedeuten hier wieder Pegelabnahme (Suppression), positive  $\Delta L_{DP}$ -Werte Pegelzunahme (Enhancement).

Die beiden roten eingezeichneten Kurven begrenzen das 2-Sigma-Intervall, welches die statistische Schwankungsbreite des DPOAE-Pegels bei Test-Retest-Messungen kennzeichnet. Ohne CAS auf dem Gegenohr müssten ca. 95% aller Messpunkte bei Wiederholungsmessungen innerhalb dieser Grenzen liegen. Zur Darstellung kommt jeder einzelne Differenzwert des DPOAE-Pegels (vor und nach CAS) beider Gruppen (y-Wert), der x-Wert ist dabei der zu jedem Punkt gehörende Abstand vom SNR. Je höher der SNR-Wert eines Messpunktes ist, umso stabiler ist dieser, das heißt, umso geringer ist die Abweichung des Punktes aus dem 2-Sigma-Intervall. Die Streuung der Werte nimmt mit steigendem SNR folglich ab, was in der Abbildung deutlich zu sehen ist.

### 3.6 Datenanalyse und statistische Auswertung

Die Analyse der Messdaten wurde mit MATLAB vorgenommen. Bei der statistischen Auswertung kam der t-Test zur Anwendung. Beim t-Test wird das Effektmaß (Differenz zweier Mittelwerte) auf den Standardfehler dieser Differenz normiert. Ergebnis des Tests ist der p-Wert, der die Wahrscheinlichkeit angibt, dass sich die Daten realisieren, falls in Wirklichkeit die Nullhypothese (kein Effekt) zutrifft. Kleine p-Werte stellen die Nullhypothese in Frage. Fällt der p-Wert unter eine bestimmte Schwelle  $\alpha$ , so wird die Nullhypothese verworfen. Der für  $\alpha$  gewählte Wert wird als Signifikanzniveau bezeichnet. Unterschreitet der p-Wert die gängige Schwelle von  $\alpha=0,05$ , so liegt statistische Signifikanz zum Niveau  $\alpha$  vor (Bender et Lange 2001).

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Tinnitusanamnese

Mit Hilfe eines Fragebogens in Orientierung an den Tinnitus-Erhebungsbogen nach Göbel und Hiller (1994) wurde die Krankengeschichte jedes einzelnen Patienten und die medizinischen Ursachen des Tinnitus (s. Kap. 3.2) erhoben.

| Pat. | Alter | Lokalisation        | Beginn<br>(Jahr)     | Auslöser                    | Qualität  | Veränderung<br>(Verstärkung)<br>durch          | Vorerkrankungen/<br>Begleiterscheinungen |
|------|-------|---------------------|----------------------|-----------------------------|---|--|--|
| 1    | 26    | beidseits,<br>li>re | 2000,<br>schleichend | Stress                      | hochfrequentes,<br>Rauschen, ständig<br>vorhanden, hörbar nur<br>bei Stille (Grad 1),<br>Lautstärke und<br>Frequenz im<br>Tagesverlauf im<br>Wesentlichen gleich<br>bleibend  | Stress   | nicht vorhanden                          |
| 2    | 22    | beidseits,<br>li>re | 2004,<br>plötzlich   | Lärmtrauma<br>(Disco)       | hochfrequentes<br>Piepsen, 6 kHz, ständig<br>vorhanden, hörbar bei<br>geringeren<br>Umgebungsgeräuschen<br>(Grad 2), Frequenz im<br>Wesentlichen<br>gleichbleibend,<br>Lautstärke variiert im<br>Tagesverlauf mit<br>Verstärkung am Abend | Übermüdung,<br>Lärmexposition                  | nicht vorhanden                          |
| 3    | 22    | beidseits,<br>li>re | 2003,<br>plötzlich   | Knalltrauma<br>(Bundeswehr) | hochfrequentes Pfeifen,<br>6 kHz, ständig<br>vorhanden, hörbar nur<br>bei Stille (Grad 1),<br>Frequenz und<br>Lautstärke im<br>Tagesverlauf im<br>Wesentlichen gleich<br>bleibend   | Stress,<br>Lärmexposition                      | Hörsturz li (2005)                       |
| 4    | 25    | beidseits,<br>li=re | 2001,<br>plötzlich   | Stress                      | hochfrequentes<br>Rauschen, ständig<br>vorhanden, hörbar nur<br>bei Stille (Grad 1),<br>Frequenz und<br>Lautstärke im<br>Tagesverlauf im<br>Wesentlichen gleich<br>bleibend   | Stress   | nicht vorhanden                          |
| 5    | 30    | beidseits,<br>re>li | 1992,<br>plötzlich   | Lärmtrauma<br>(Schlagzeug)  | hochfrequenter Ton,<br>6 kHz, ständig<br>vorhanden, hörbar bei<br>geringen<br>Umgebungsgeräuschen<br>(Grad 2), Frequenz und<br>Lautstärke im<br>Tagesverlauf im<br>Wesentlichen<br>gleichbleibend   | Alkohol, Stress,<br>körperliche<br>Anstrengung | nicht vorhanden                          |

## Ergebnisse

| Pat. | Alter | Lokalisation        | Beginn<br>(Jahr)     | Auslöser                  | Qualität   | Veränderung<br>(Verstärkung)<br>durch | Vorerkrankungen/<br>Begleiterscheinungen                               |
|------|-------|---------------------|----------------------|---------------------------|--|---------------------------------------|--|
| 6    | 25    | beidseits,<br>re>li | 2002,<br>plötzlich   | Lärmtrauma<br>(Disco)     | hochfrequenter Ton,<br>6 kHz, ständig<br>vorhanden, hörbar bei<br>geringen<br>Umgebungsgeräuschen<br>(Grad 2), Frequenz im<br>Wesentlichen gleich<br>bleibend, Lautstärke<br>variiert im<br>Tagesverlauf mit<br>Verstärkung am Abend | Stress,<br>Lärmexposition             | nicht vorhanden  |
| 7    | 26    | beidseits,<br>re=li | 2002,<br>schleichend | Sportliche<br>Überlastung | hochfrequentes<br>Piepsen, 6 kHz, ständig<br>vorhanden, hörbar bei<br>geringen<br>Umgebungsgeräuschen<br>(Grad 2), Frequenz und<br>Lautstärke im<br>Tagesverlauf im<br>Wesentlichen<br>gleichbleibend                                | Stress                                | nicht vorhanden  |
| 8    | 22    | re                  | 2005.<br>plötzlich   | Lärmtrauma<br>(Konzert)   | hochfrequenter<br>Pfeifton, 6 kHz, ständig<br>vorhanden, hörbar nur<br>bei Stille (Grad 1),<br>Frequenz im<br>Wesentlichen<br>gleichbleibend,<br>Lautstärke variiert im<br>Tagesverlauf mit<br>Verstärkung am Abend                  | Übermüdung                            | nicht vorhanden  |
| 9    | 26    | li                  | 2004,<br>schleichend | Prüfungs-<br>stress       | hochfrequentes<br>Rauschen, ständig<br>vorhanden, hörbar nur<br>bei Stille (Grad 1),<br>Frequenz und<br>Lautstärke im<br>Tagesverlauf im<br>Wesentlichen<br>gleichbleibend   | Stress                                | nicht vorhanden  |
| 10   | 24    | beidseits,<br>li>re | 1996,<br>plötzlich   | Lärmtrauma<br>(Konzert)   | hochfrequentes<br>Rauschen, ständig<br>vorhanden, hörbar bei<br>geringen<br>Umgebungsgeräuschen<br>(Grad 2), Frequenz und<br>Lautstärke im<br>Tagesverlauf im<br>Wesentlichen<br>gleichbleibend                                      | Stress,<br>körperliche<br>Anstrengung | nicht vorhanden  |
| 11   | 28    | beidseits,<br>li=re | 1998,<br>plötzlich   | Lärmtrauma<br>(Disco)     | hochfrequentes<br>Rauschen, hörbar bei<br>geringen<br>Umgebungsgeräuschen<br>(Grad 2), Frequenz und<br>Lautstärke im<br>Tagesverlauf im<br>Wesentlichen<br>gleichbleibend  | Stress,<br>Alkoholkonsum              | rezidivierende<br>Mittelohrentzündungen<br>im Alter von 7-12<br>Jahren |

| Pat. | Alter | Lokalisation        | Beginn<br>(Jahr)     | Auslöser   | Qualität   | Veränderung<br>(Verstärkung)<br>durch | Vorerkrankungen/<br>Begleiterscheinungen |
|------|-------|---------------------|----------------------|------------|--|---------------------------------------|--|
| 12   | 24    | beidseits,<br>li>re | 1998,<br>schleichend | unbekannt  | hochfrequenter Ton,<br>6 kHz, hörbar nur bei<br>Stille (Grad 1),<br>Frequenz und<br>Lautstärke im<br>Tagesverlauf im<br>Wesentlichen<br>gleichbleibend                 | Stress                                | nicht vorhanden                          |
| 13   | 29    | re                  | 2005,<br>schleichend | Stress     | hochfrequenter Pfeif-<br>Rauschton, hörbar nur<br>in Stille (Grad 1),<br>Frequenz<br>gleichbleibend,<br>Lautstärke variiert im<br>Tagesverlauf mit<br>Zunahme am Abend | körperliche<br>Anstrengung            | Mittelohrentzündung<br>re. 2005          |
| 14   | 26    | re                  | 2003,<br>schleichend | Stress     | hochfrequentes<br>Rauschen, hörbar nur<br>in Stille (Grad 1),<br>Frequenz<br>gleichbleibend,<br>Lautstärke variiert im<br>Tagesverlauf mit<br>Zunahme am Abend         | Stress,<br>Übermüdung                 | nicht vorhanden                          |
| 15   | 24    | li                  | 2002,<br>schleichend | Tauchsport | hochfrequenter Ton,<br>6 kHz, hörbar nur in<br>Stille (Grad 1)<br>Frequenz und<br>Lautstärke im<br>Tagesverlauf im<br>Wesentlichen<br>gleichbleibend                   | Stress                                | nicht vorhanden                          |

**Tab. 4.1: Tinnitusanamnesen der Studienteilnehmer in Orientierung an den Tinnitus-Erhebungsbogen von Göbel und Hiller (1994).**

Hinsichtlich der in der Anamnese abgehandelten Punkte lässt sich zusammenfassend sagen:

**Lokalisation:** Bei 10 Patienten war der Tinnitus beidseits lokalisiert. 5 der Patienten gaben eine stärkere Ausprägung des Tinnitus auf dem linken Ohr an, 2 der Patienten auf dem rechten Ohr. Bei 3 Patienten war der Tinnitus auf beiden Ohren in gleicher Intensität vorhanden.

Bei den Patienten mit einseitig lokalisiertem Tinnitus war bei 3 Patienten das rechte Ohr, bei 2 Patienten das linke Ohr betroffen.

**Beginn:** Im Durchschnitt litten die Patienten seit 5 Jahren an Tinnitus. Bei 8 Patienten kam es zum plötzlichen Auftreten, bei 7 Patienten stellte sich der Tinnitus schleichend über einen Zeitraum von Monaten ein.

**Auslöser:** Als Hauptauslöser wurde eine starke Lärmexposition angegeben: 7 Patienten brachten Disco- oder Konzertbesuche mit dem Auftreten von Tinnitus in Verbindung. 5 Patienten gaben Stress als Ursache an, 2 Patienten sportliche Überbelastung. Ein Patient konnte keinen Auslöser nennen.

**Qualität:** 8 Patienten gaben einen Pfeifton oder Piepsen im Bereich von 6 kHz an. Bei 7 Patienten wurde ein Rauschen im hochfrequenten Bereich angegeben. Die Frequenz des Tinnitus blieb bei allen Patienten im Tagesverlauf nahezu konstant, die Lautstärke variierte bei 5 Patienten mit Verstärkung am Abend.

**Lautheit:** 9 Patienten hörten den Tinnitus nur in Stille (Grad 1; nach Göbel und Hiller 1994), bei 6 Patienten war er hörbar bei geringen Umgebungsgeräuschen und maskierbar durch gewöhnlichen Lärm (Grad 2). Grad 3 (Tinnitus übertönt alle Geräusche) war bei keinem der Patienten zu verzeichnen.

**Modifikation:** Bei 12 Patienten führte Stress zu einer Verstärkung des Tinnitus, insbesondere der Lautheitsempfindung, während die Tinnitusfrequenz konstant blieb. Weitere Einflussfaktoren waren Übermüdung (bei 3 Patienten), Lärmexposition (bei 3 Patienten), Alkoholkonsum (bei 2 Patienten) und körperliche Anstrengung (bei 3 Patienten).

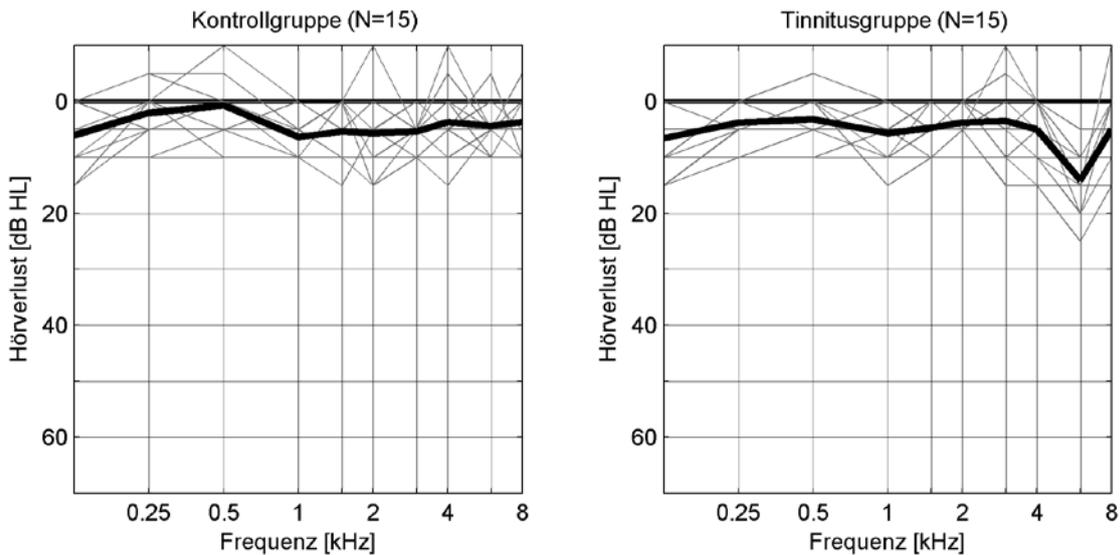
**Vorerkrankungen:** Bei 12 Patienten waren keine Vorerkrankungen zu vermerken. 2 Patienten gaben rezidivierende Mittelohrentzündungen im Kindesalter an, ein Patient erlitt in der Vergangenheit einen Hörsturz, der folgenlos verlief.

**Begleiterscheinungen / psychische Beeinträchtigung:** Keiner der Patienten litt unter Begleiterscheinungen wie Schwindel oder Schwarzwerden vor den Augen.

13 Patienten verneinten die Frage zu psychischer Beeinträchtigung, 2 Patienten gaben den Tinnitus zeitweise als störend an.

## 4.2 Tonschwellenaudiometrie

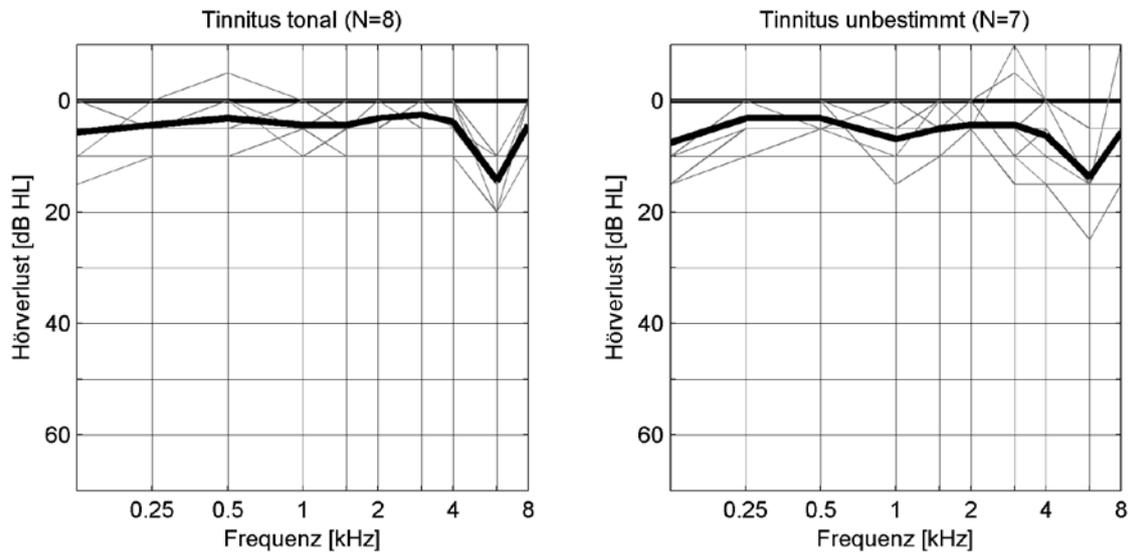
In folgender Abbildung sind die einzelnen Audiogramme (dünne Linien) der hörgesunden Probanden und der Tinnituspatienten und deren jeweiligen Mittelwerte (fette Linie) dargestellt.



**Abb. 4.1: Individuelle Tonschwellenaudiogramme (dünne Linien) und jeweiliger Mittelwert (fette Linie) von Kontrollgruppe und Tinnitusgruppe.**

Die mittlere Tonschwelle der Tinnituspatienten zeigte eine deutliche Senke bei 6 kHz. Der mittlere Hörverlust betrug dort 15 dB HL. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war das Hörvermögen im Bereich von 6 kHz um durchschnittlich 10 dB gemindert. Der maximale Hörverlust bei 6 kHz in der Tinnitusgruppe betrug 25 dB HL, bei der Kontrollgruppe dagegen nur 10 dB HL.

Abb. 4.2 zeigt die Tonschwellenverläufe der einzelnen Patienten (dünne Linien) und den jeweiligen Mittelwert (fette Linie) der in zwei Untergruppen aufgeteilten Tinnituspatienten (Tinnitus tonal, Tinnitus unbestimmt).



**Abb. 4.2: Individuelle Tonschwellenaudiogramme der Patienten mit tonalem Tinnitus und Tinnitus unbestimmbarer Frequenz (dünne Linien) und deren jeweilige Mittelwerte (fette Linie).**

Die Gruppe mit tonalem Tinnitus zeigte eine Senke im Tinnitusfrequenz-Bereich (6 kHz) mit einem mittleren Hörverlust von 15 dB HL und einem maximalen Hörverlust von 20 dB HL. Auch bei der Gruppe mit unbestimmbarer Tinnitusfrequenz war eine Senke im 6 kHz-Bereich zu finden. Der gemittelte Hörverlust betrug dort 15 dB HL, der maximale Hörverlust 25 dB HL. Die Streuung der Werte variierte in diesem Bereich stärker als bei der Gruppe mit tonalem Tinnitus.

### 4.3 DPOAE-Feinstruktur

#### 4.3.1 DPOAE-Pegel

Die folgenden beiden Grafiken (Abb. 4.3 und 4.4) stellen die gemittelten DPOAE-Emissionspegel in Kontrollgruppe und Tinnitusgruppe in Form von DP-Grammen dar.

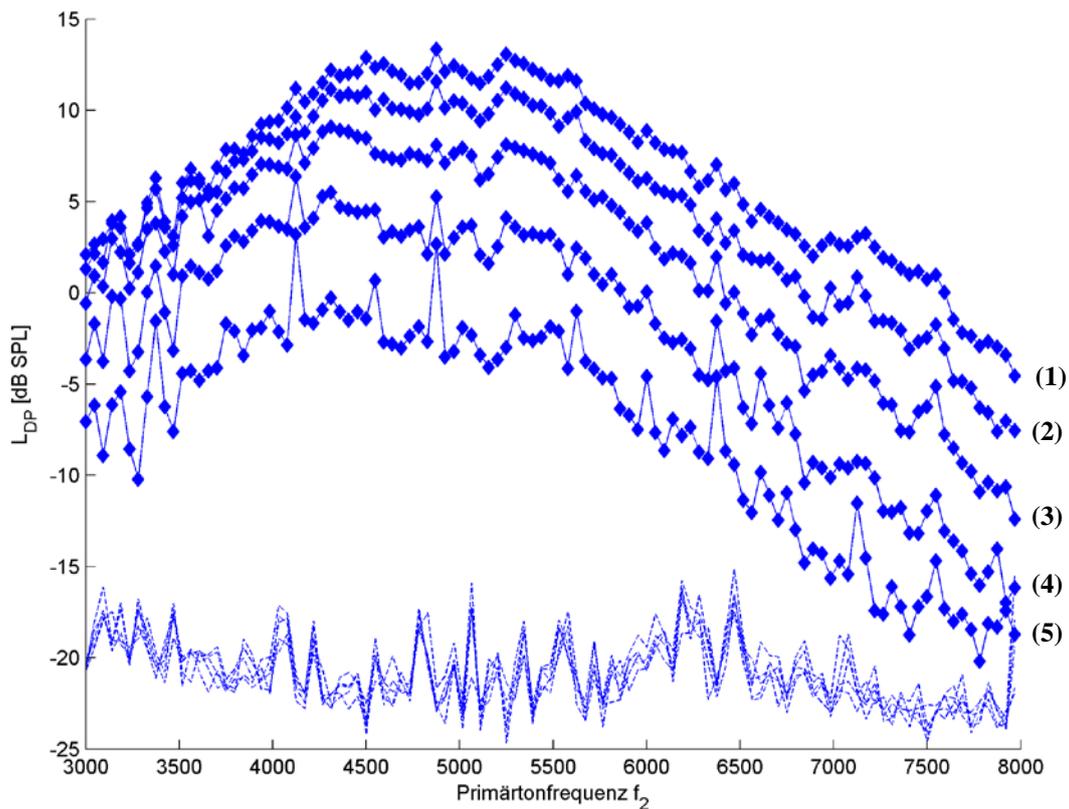
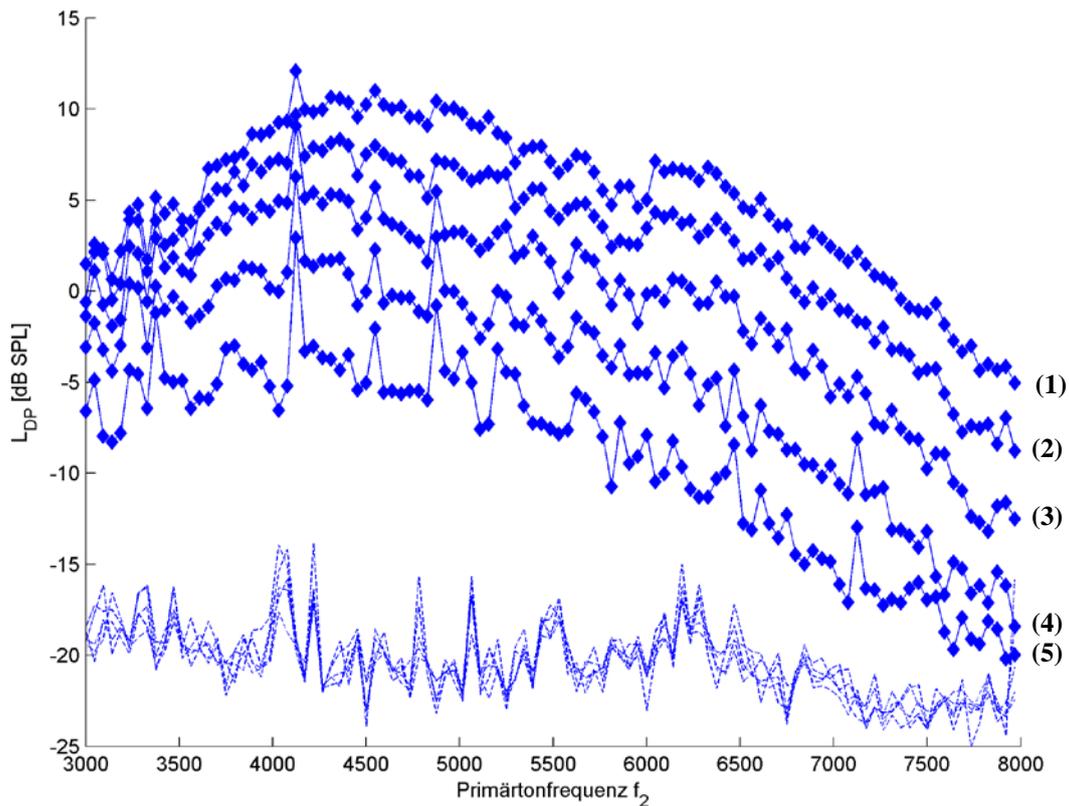


Abb. 4.3: Gemittelte DP-Gramme der Kontrollgruppe bei den Primärtonpegeln  $L_2=60$  (1), 50 (2), 40 (3), 30 (4), 20 (5) dB SPL; mittleres Störgeräusch der jeweiligen DP-Gramme bei -20 dB SPL.



**Abb. 4.4:** Gemittelte DP-Gramme der Tinnitusgruppe bei den Primärtonpegeln  $L_2=60$  (1), 50 (2), 40 (3), 30 (4), 20 (5) dB SPL; mittleres Störgeräusch der jeweiligen DP-Gramme bei -20 dB SPL.

In beiden Gruppen zeigte sich auf den ersten Blick ein ähnliches Verhalten der DPOAE-Pegel. Die Emissionspegel der Kontrollgruppe waren jedoch im nahezu gesamten gemessenen Frequenzbereich zwischen 3 und 8 kHz höher als in der Tinnitusgruppe. Ein signifikanter Unterschied lag jedoch nicht vor (t-Test,  $p>0,05$ ). Die höchsten DPOAE-Pegel konnten in beiden Gruppen im Bereich zwischen 4 und 6 kHz beobachtet werden. Bei beiden Gruppen trat ein Abfall des Emissionspegels im Bereich zwischen 6 und 8 kHz auf.

In Tab. 4.2 und 4.3 sind die Emissionspegel der Kontrollgruppe und der Tinnitusgruppe gelistet.

**Kontrollgruppe:**

|                | <b>60 dB SPL</b> | <b>50 dB SPL</b> | <b>40 dB SPL</b> | <b>30 dB SPL</b> | <b>20 dB SPL</b> |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>3 kHz</b>   | 2,1 (+/-6,2)     | 1,3 (+/-5,1)     | -0,6 (+/-5,3)    | -3,7 (+/-6,0)    | -4,9 (+/-4,7)    |
| <b>3,5 kHz</b> | 5,1 (+/-3,9)     | 4,4 (+/-3,6)     | 3,1 (+/-3,8)     | -0,1 (+/-4,7)    | -3,9 (+/-4,7)    |
| <b>4 kHz</b>   | 9,4 (+/-4,2)     | 8,3 (+/-4,0)     | 6,9 (+/-3,7)     | 3,8 (+/-4,4)     | -0,4 (+/-6,2)    |
| <b>4,5 kHz</b> | 12,9 (+/-5,0)    | 10,9 (+/-5,4)    | 8,5 (+/-5,6)     | 4,5 (+/-6,5)     | -0,1 (+/-5,7)    |
| <b>5 kHz</b>   | 12,3 (+/-4,6)    | 10,4 (+/-4,5)    | 7,8 (+/-4,7)     | 3,3 (+/-5,2)     | -2,1 (+/-5,8)    |
| <b>5,5 kHz</b> | 11,6 (+/-4,2)    | 9,6 (+/-4,5)     | 6,8 (+/-4,8)     | 2,8 (+/-5,7)     | -0,5 (+/-6,3)    |
| <b>6 kHz</b>   | 9,2 (+/-4,8)     | 6,2 (+/-5,4)     | 3,7 (+/-5,5)     | 0,3 (+/-5,8)     | -3,5 (+/-5,8)    |
| <b>6,5 kHz</b> | 6,3 (+/-5,2)     | 3,7 (+/-5,5)     | 1,0 (+/-5,7)     | -3,1 (+/-5,5)    | -7,9 (+/-5,9)    |
| <b>7 kHz</b>   | 3,1 (+/-5,8)     | 0,0 (+/-5,9)     | -3,5 (+/-5,8)    | -7,8 (+/-5,9)    | -11,6 (+/-5,2)   |
| <b>7,5 kHz</b> | 0,0 (+/-7,8)     | -3,1 (+/-6,9)    | -6,5 (+/-5,7)    | -8,9 (+/-4,8)    | -13,6 (+/-4,6)   |
| <b>8 kHz</b>   | -2,7 (+/-6,3)    | -6,1 (+/-5,3)    | -7,6 (+/-4,6)    | -12,9 (+/-5,3)   | -16,6 (+/-6,9)   |

**Tab. 4.2:** Darstellung der DPOAE-Pegel und der Standardabweichung (in Klammern) der Kontrollgruppe bei den Primärtonfrequenzen  $f_2=3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8$  kHz und den fünf Primärtonpegeln  $L_2=60, 50, 40, 30, 20$  dB SPL.

**Tinnitusgruppe:**

|                | <b>60 dB SPL</b> | <b>50 dB SPL</b> | <b>40 dB SPL</b> | <b>30 dB SPL</b> | <b>20 dB SPL</b> |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>3 kHz</b>   | 1,9 (+/-7,6)     | 3,9 (+/-6,8)     | -0,5 (+/-8,8)    | -1,6 (+/-7,2)    | -5,4 (+/-6,8)    |
| <b>3,5 kHz</b> | 5,6 (+/-6,6)     | 5,5 (+/-7,1)     | 3,5 (+/-7,8)     | 0,5 (+/-8,3)     | -0,4 (+/-6,1)    |
| <b>4 kHz</b>   | 9,4 (+/-6,9)     | 7,5 (+/-7,8)     | 5,2 (+/-8,2)     | 2,3 (+/-7,7)     | -1,7 (+/-7,7)    |
| <b>4,5 kHz</b> | 10,3 (+/-6,1)    | 7,7 (+/-6,8)     | 4,4 (+/-7,1)     | 1,6 (+/-6,4)     | -2,1 (+/-6,5)    |
| <b>5 kHz</b>   | 10,2 (+/-6,1)    | 7,5 (+/-7,1)     | 4,3 (+/-8,5)     | 1,5 (+/-8,4)     | -0,5 (+/-6,2)    |
| <b>5,5 kHz</b> | 7,3 (+/-8,2)     | 5,3 (+/-8,8)     | 2,5 (+/-9,5)     | 2,4 (+/-5,6)     | -2,5 (+/-6,1)    |
| <b>6 kHz</b>   | 5,4 (+/-6,7)     | 3,8 (+/-7,3)     | 2,2 (+/-6,4)     | -3,7 (+/-7,4)    | -6,0 (+/-5,2)    |
| <b>6,5 kHz</b> | 5,5 (+/-6,1)     | 2,2 (+/-7,1)     | -0,4 (+/-7,4)    | -1,9 (+/-5,0)    | -8,3 (+/-5,2)    |
| <b>7 kHz</b>   | 2,2 (+/-5,8)     | -0,6 (+/-6,3)    | -2,4 (+/-4,4)    | -8,2 (+/-5,1)    | -11,6 (+/-4,3)   |
| <b>7,5 kHz</b> | 0,0 (+/-6,6)     | -4,3 (+/-6,4)    | -7,8 (+/-6,2)    | -10,6 (+/-4,8)   | -13,9 (+/-3,7)   |
| <b>8 kHz</b>   | -5,0 (+/-6,5)    | -7,9 (+/-6,7)    | -9,9 (+/-4,8)    | -14,4 (+/-4,4)   | -17,0 (+/-3,6)   |

**Tab. 4.3:** Darstellung der DPOAE-Pegel und der Standardabweichung (in Klammern) der Tinnitusgruppe bei den Primärtonfrequenzen  $f_2=3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8$  kHz und den fünf Primärtonpegeln  $L_2=60, 50, 40, 30, 20$  dB SPL.

Besonders im Frequenzbereich zwischen 4 und 6 kHz waren in der Kontrollgruppe höhere Emissionspegel vorzufinden als in der Tinnitusgruppe. Dies zeigen die gemittelten DP-Gramme bei  $L_2=60$  dB SPL und  $L_2=20$  dB SPL (Abb. 4.5).

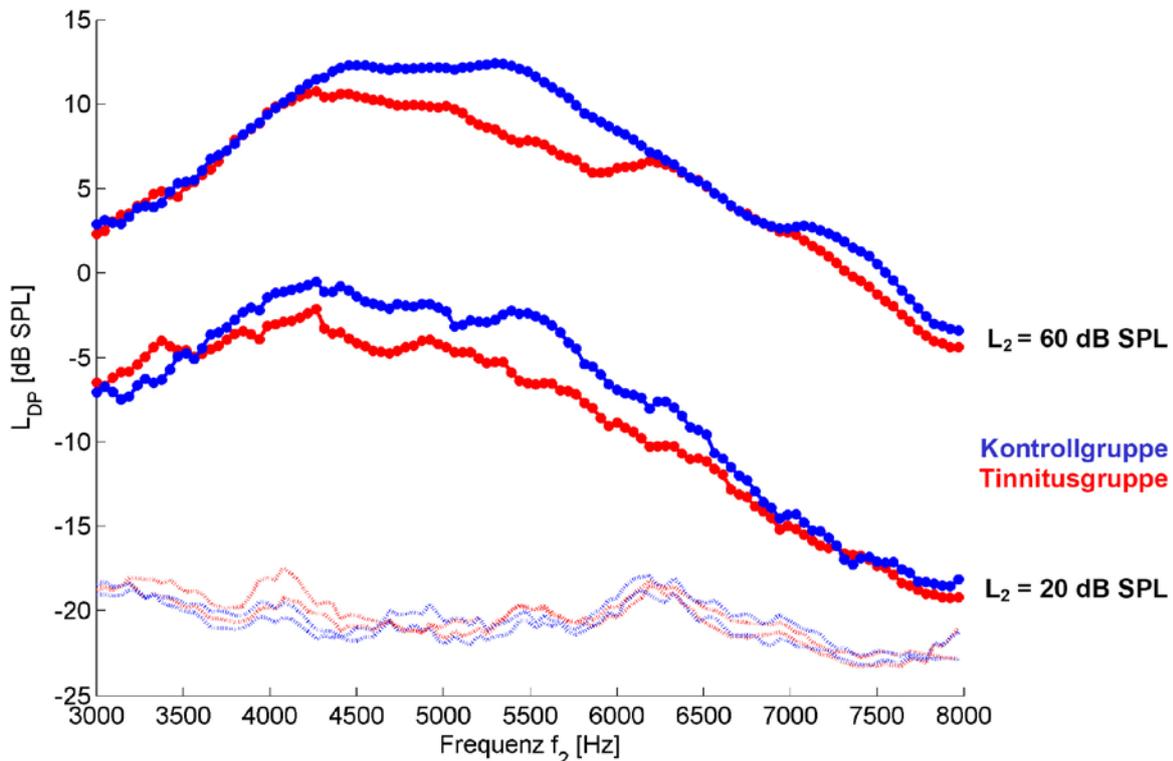


Abb. 4.5: Gegenüberstellung der gemittelten DPOAE-Pegel der beiden Gruppen (blau: Kontrollgruppe, rot: Tinnitusgruppe) bei  $L_2=60$  dB SPL und  $L_2=20$  dB SPL. Die Linien bei -20 dB SPL entsprechen dem mittleren Störgeräusch (SNR).

In Abb. 4.5 sind die gemittelten DPOAE-Pegel der Kontrollgruppe (blaue Linie) und der Tinnitusgruppe (rote Linie) bei den Primärtonpegeln  $L_2=60$  dB SPL und  $L_2=20$  dB SPL gegenübergestellt. Die dazwischen befindlichen Emissionspegel wurden aus Gründen der Übersicht nicht eingefügt. Die unteren Kurven bei -20 dB SPL entsprechen dem mittleren Störgeräusch der jeweiligen DP-Gramme.

Folgende Aussagen lassen sich hieraus ableiten:

1. Im DP-Gramm zeigt sich innerhalb der Tinnitusgruppe keine Senke bei 6 kHz. Dies steht im Gegensatz zu dem gemittelten Tonschwellenaudiogramm, das in diesem Frequenzbereich eine Senke zeigte (vgl. Abb. 4.1).
2. Die DPOAE-Pegel der Tinnitusgruppe sind niedriger als in der Kontrollgruppe, vor allem im Bereich zwischen 4 und 6 kHz. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich allerdings nicht (t-Test,  $p>0,05$ ).

In Tab. 4.4 sind die Emissionspegel  $L_{DP}$  für verschiedene Frequenzen zwischen  $f_2=4$  kHz und  $f_2=6$  kHz bei den Primärtonpegeln  $L_2=60$  und  $L_2=20$  dB SPL für beide Gruppen gegenübergestellt.

| <b>Frequenz <math>f_2</math><br/>(kHz)</b> | <b>Primärtonpegel<br/><math>L_2</math> (dB SPL)</b> | <b>Emissionspegel<br/>Normalgruppe<br/>(<math>L_{DP}</math>)</b> | <b>Emissionspegel<br/>Tinnitusgruppe<br/>(<math>L_{DP}</math>)</b> | <b>Differenzwert<br/>(dB)</b> |
|--|---|--|--|-------------------------------|
| <b>4</b>                                   | 60  | 9,4  | 9,4  | 0                             |
|  | 20  | -0,4   | -1,7   | 1,3                           |
| <b>4,5</b>                                 | 60  | 12,9   | 10,3   | 2,6                           |
|  | 20  | -0,1   | -2,1   | 2,0                           |
| <b>5</b>                                   | 60  | 12,3   | 10,2   | 2,1                           |
|  | 20  | -2,1   | -0,5   | 1,6                           |
| <b>5,5</b>                                 | 60  | 11,6   | 7,3  | 4,3                           |
|  | 20  | -0,5   | -2,5   | 2,0                           |
| <b>6</b>                                   | 60  | 9,2  | 5,4  | 3,8                           |
|  | 20  | -3,5   | -6,0   | 2,5                           |

**Tab. 4.4: Gegenüberstellung der Emissionspegel  $L_{DP}$  beider Gruppen bei der Frequenz  $f_2=4; 4,5; 5; 5,5; 6$  kHz und den Primärtonpegeln  $L_2=60$  dB SPL,  $L_2=20$  dB SPL.**

### 4.3.2 DPOAE-Pegel im Bereich der Tinnitusfrequenz

In Abb. 4.6 sind Mittelwert und Standardabweichung des DPOAE-Pegels beider Gruppen für die Frequenz  $f_2=6$  kHz in Abhängigkeit vom Primärtonpegel  $L_2=60, 50, 40, 30, 20$  dB SPL dargestellt.

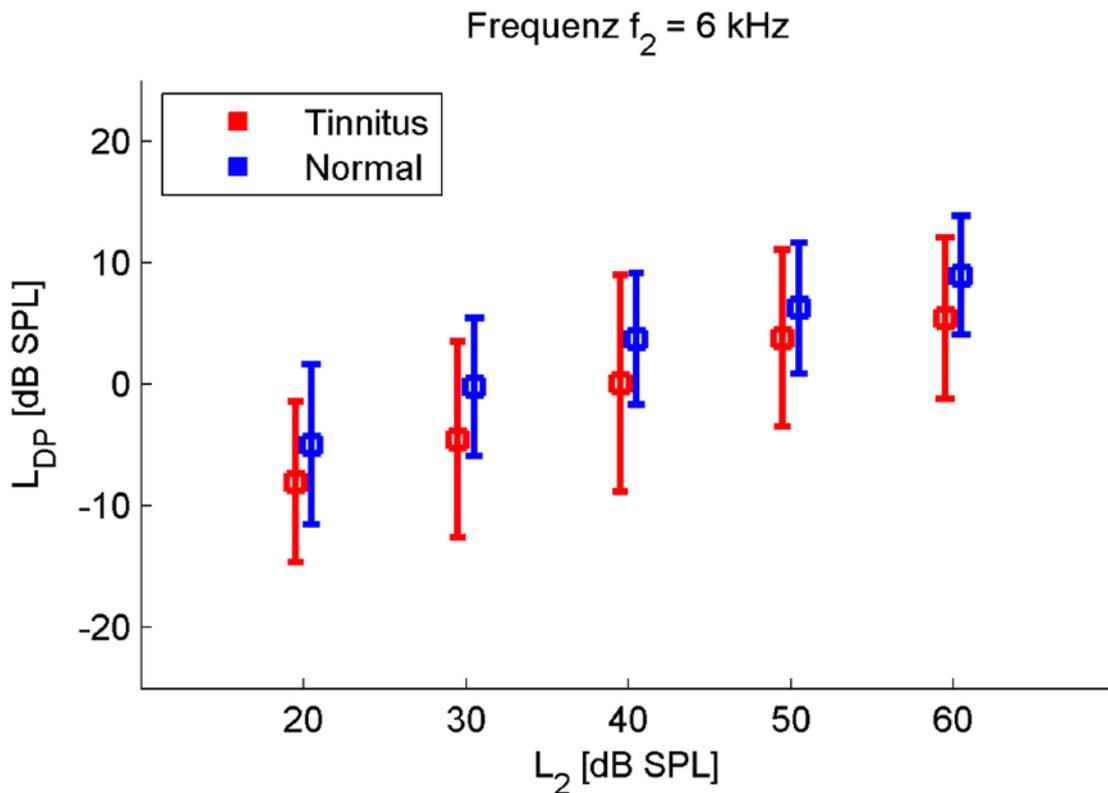
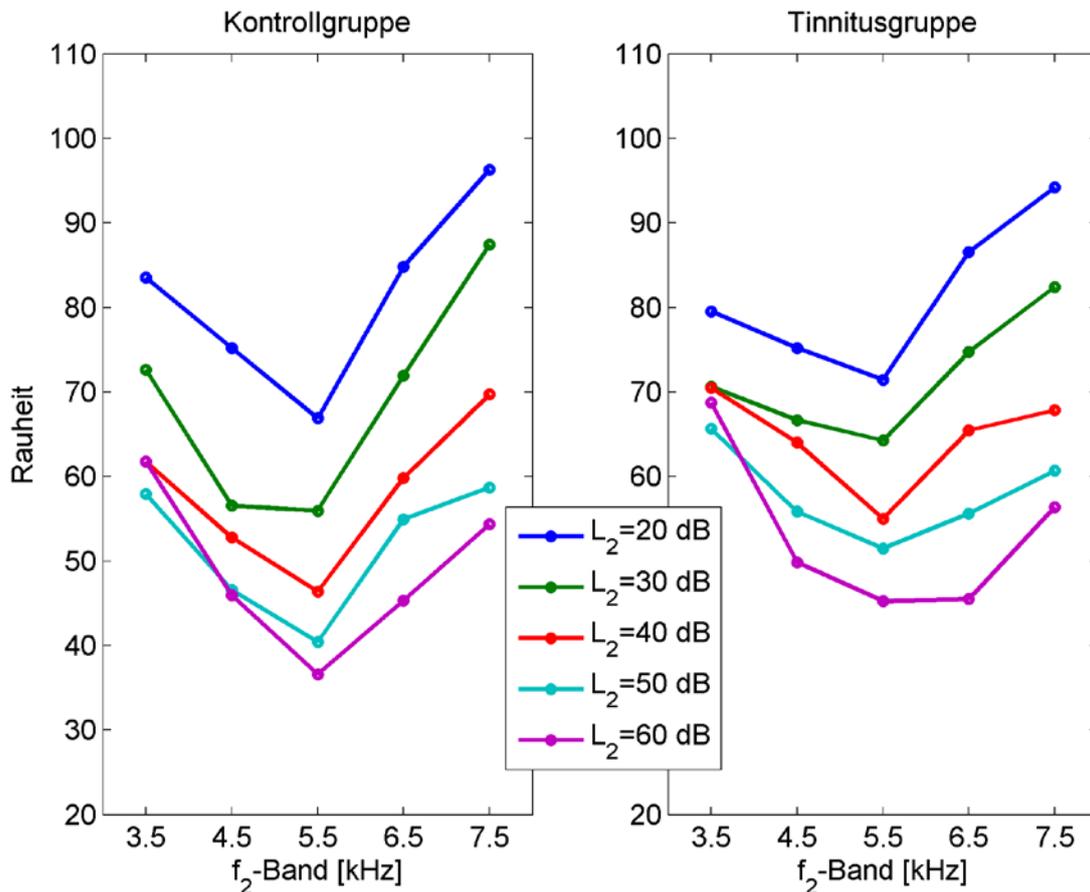


Abb. 4.6: Mittelwert und Standardabweichung des DPOAE-Pegels beider Gruppen für die Frequenz  $f_2=6$  kHz in Abhängigkeit vom Primärtonpegel  $L_2=60, 50, 40, 30, 20$  dB SPL.

Der mittlere DPOAE-Pegel der Tinnitusgruppe ist bei allen Primärtonpegeln  $L_2$  im Vergleich zum mittleren DPOAE-Pegel der Kontrollgruppe niedriger. Bei der Tinnitusgruppe war die Standardabweichung nahezu bei allen Primärtonpegeln größer. Der t-Test zeigte jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (t-Test,  $p>0,05$ ).

### 4.3.3 Rauheit

Abb. 4.7 zeigt die Rauheit der DPOAE-Feinstruktur der Tinnitus- und Kontrollgruppe bei allen fünf Primärtonpegeln  $L_2$  für die fünf Frequenzbänder (s. Kap. 3.3.5).



**Abb. 4.7:** Rauheit der DPOAE-Feinstruktur der Kontrollgruppe und Tinnitusgruppe bei allen fünf Primärtonpegeln  $L_2=60, 50, 40, 30, 20$  dB SPL, eingeteilt in fünf Frequenzbänder zu je 1000 Hz (x-Achse).

Das Schaubild zeigt sehr eindrücklich, dass sowohl im Patientenkollektiv als auch in der Kontrollgruppe die Rauheit mit abnehmendem Reizpegel zunimmt.

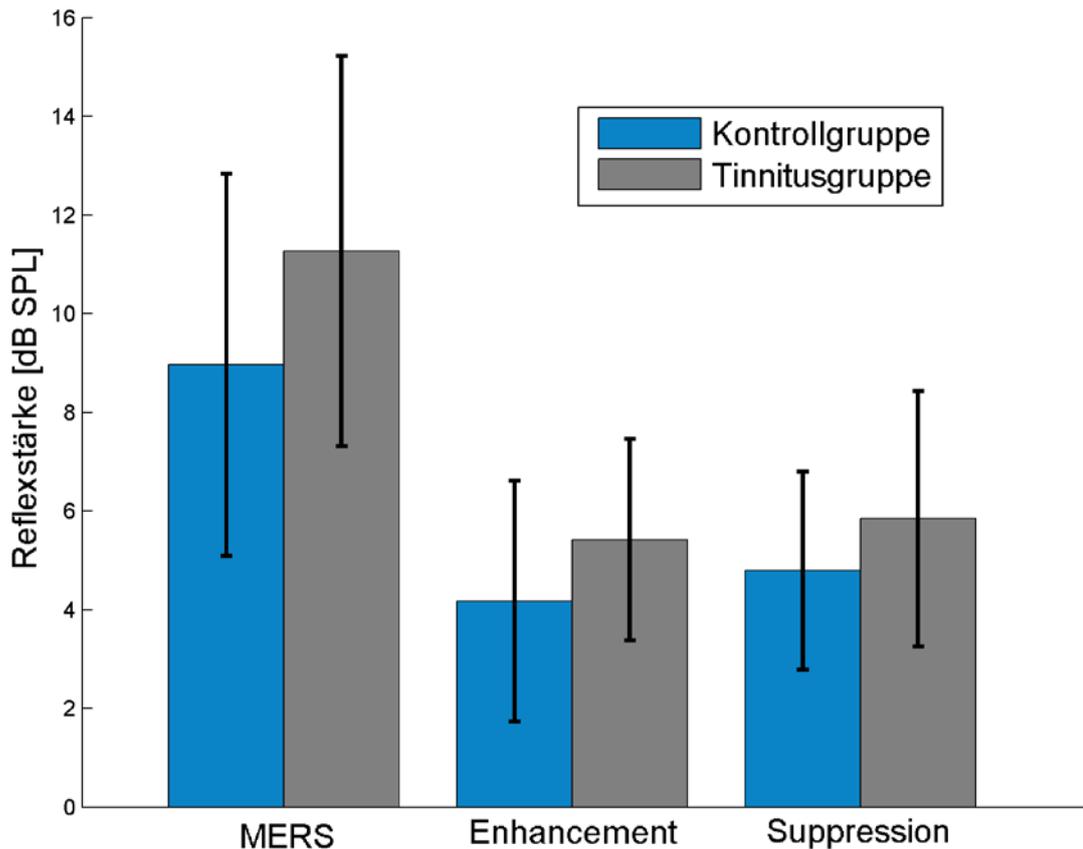
Im Bereich zwischen 4 und 6 kHz, also dort, wo die DPOAE-Pegel im Mittel am größten sind, zeigt sich die größte Abnahme.

Ein signifikanter Unterschied in der Rauheit ließ sich in den beiden Gruppen jedoch nicht feststellen (t-Test,  $p>0,05$ ).

## 4.4 Maximale efferente Reflexstärke (MERS)

### 4.4.1 MERS bei $f_{\text{dip}}$

Abb. 4.8 gibt einen Überblick über die mittels CAS-DPOAE bestimmte Reflexstärke des efferenten Hörsystems bei  $f_{\text{dip}}$  in Kontroll- und Tinnitusgruppe.



**Abb. 4.8:** Darstellung von MERS, Enhancement und Suppression und der jeweiligen Standardabweichung (dB SPL) bei  $f_{\text{dip}}$  in Kontrollgruppe und Tinnitusgruppe.

In der Tinnitusgruppe betrug die mittlere MERS 11,3 dB SPL und war somit größer als in der Kontrollgruppe mit 8,9 dB SPL. Auch bezüglich Enhancement und Suppression zeigten sich in der Tinnitusgruppe größere Effekte: Das Enhancement betrug in der Tinnitusgruppe im Mittel 5,4 dB SPL, die Suppression 5,8 dB SPL. In der Kontrollgruppe betrug das mittlere Enhancement 4,2 dB SPL, die mittlere Suppression 4,8 dB SPL.

In Tab. 4.5 sind die jeweiligen Werte zusammengefasst.

| <b>Reflexstärke (dB SPL)</b> | <b>Kontrollgruppe</b> | <b>Tinnitusgruppe</b> |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>MERS</b>                  | 8,9                   | 11,3                  |
| <b>Standardabweichung</b>    | 3,9                   | 3,9                   |
| <b>Enhancement</b>           | 4,2                   | 5,4                   |
| <b>Standardabweichung</b>    | 2,4                   | 2,0                   |
| <b>Suppression</b>           | 4,8                   | 5,8                   |
| <b>Standardabweichung</b>    | 2,0                   | 2,6                   |

**Tab. 4.5: Darstellung von MERS, Enhancement und Suppression und der jeweiligen Standardabweichung (dB SPL) bei  $f_{\text{dip}}$  in Kontrollgruppe und Tinnitusgruppe.**

Aufgrund der großen Streuung der Werte konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (t-Test,  $p > 0,05$ ).

#### 4.4.2 MERS bei $f_{\text{control}}$

Abb. 4.9 gibt einen Überblick über die mittels CAS-DPOAE bestimmte Reflexstärke des efferenten Hörsystems bei  $f_{\text{control}}$  in Kontrollgruppe und Tinnitusgruppe.

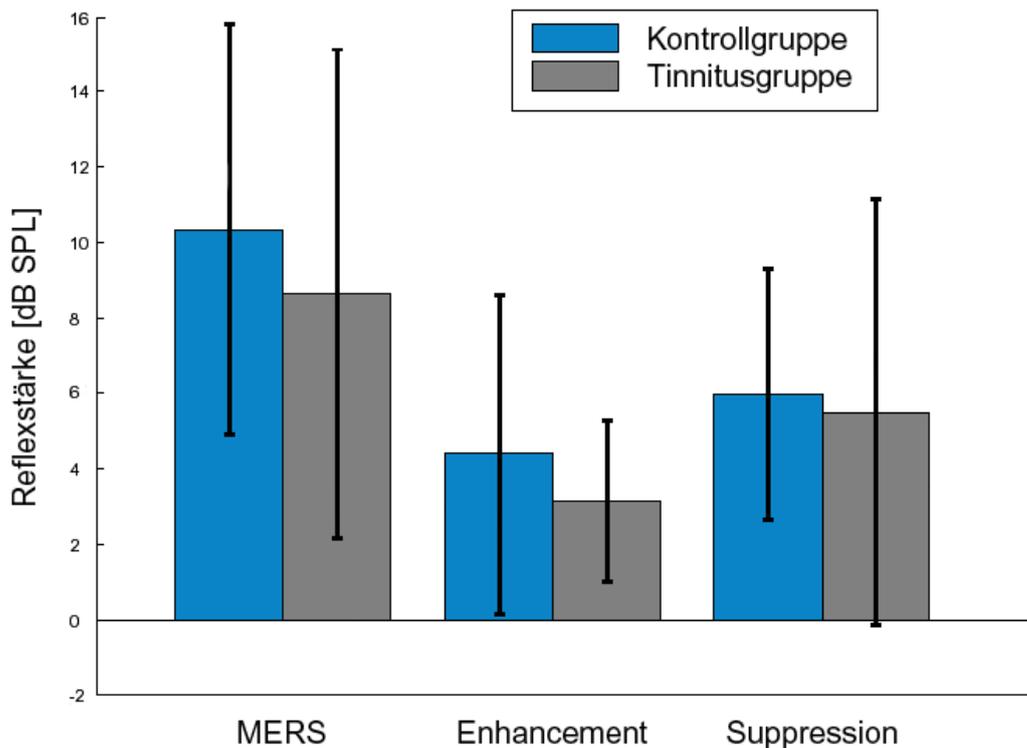


Abb. 4.9: Darstellung von MERS, Enhancement und Suppression und der jeweiligen Standardabweichung (dB SPL) bei  $f_{\text{control}}$  in Kontrollgruppe und Tinnitusgruppe.

In der Tinnitusgruppe betrug die mittlere MERS 8,7 dB SPL und war somit weniger stark ausgeprägt als in der Kontrollgruppe mit 10,4 dB SPL. Auch bezüglich Enhancement und Suppression zeigten sich in der Tinnitusgruppe geringere Effekte: Das Enhancement betrug im Mittel 3,1 dB SPL, der Suppressionseffekt durchschnittlich 5,5 dB SPL. Bei der Kontrollgruppe waren bezüglich Enhancement mittlere Pegeländerungen von 4,4 dB SPL zu verzeichnen, die durchschnittliche Pegelsuppression betrug 5,9 dB SPL.

Bei genauer Betrachtung der Daten fällt auf, dass hier im Gegensatz zur MERS bei  $f_{\text{dip}}$  umgekehrte Verhältnisse herrschen: Während die Kontrollgruppe bezüglich der MERS bei  $f_{\text{control}}$  größere Effekte aufwies, erzielte die Tinnitusgruppe hingegen bei  $f_{\text{dip}}$  hochgradigere Pegeländerungen.

Tab. 4.6 fasst die jeweiligen Werte zusammen.

| <b>Reflexstärke (dB SPL)</b> | <b>Kontrollgruppe</b> | <b>Tinnitusgruppe</b> |
|------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>MERS</b>                  | 10,4                  | 8,7                   |
| <b>Standardabweichung</b>    | 5,4                   | 6,5                   |
| <b>Enhancement</b>           | 4,4                   | 3,1                   |
| <b>Standardabweichung</b>    | 4,2                   | 2,1                   |
| <b>Suppression</b>           | 5,9                   | 5,5                   |
| <b>Standardabweichung</b>    | 3,3                   | 5,6                   |

**Tab. 4.6: Darstellung von MERS, Enhancement, Suppression und der jeweiligen Standardabweichung (dB SPL) bei  $f_{\text{control}}$  in Kontrollgruppe und Tinnitusgruppe.**

Aufgrund der großen Streuung der Werte liegen jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der beobachteten Effekte (t-Test,  $p > 0,05$ ) zwischen beiden Gruppen vor.

## 4.5 DPOAE-Pegeländerung (Enhancement / Suppression) in Abhängigkeit vom SNR

### 4.5.1 DPOAE-Pegeländerung bei $f_{\text{dip}}$

Die infolge der CAS beobachtete Zunahme (Enhancement) oder Abnahme (Suppression) des DPOAE-Pegels bei  $f_{\text{dip}}$  in Form der Differenz der DPOAE-Pegel vor und nach CAS ist in Abb. 4.10 dargestellt.

Die für beide Gruppen getrennt aufgezeichneten Plots zeigen folgendes Ergebnis:

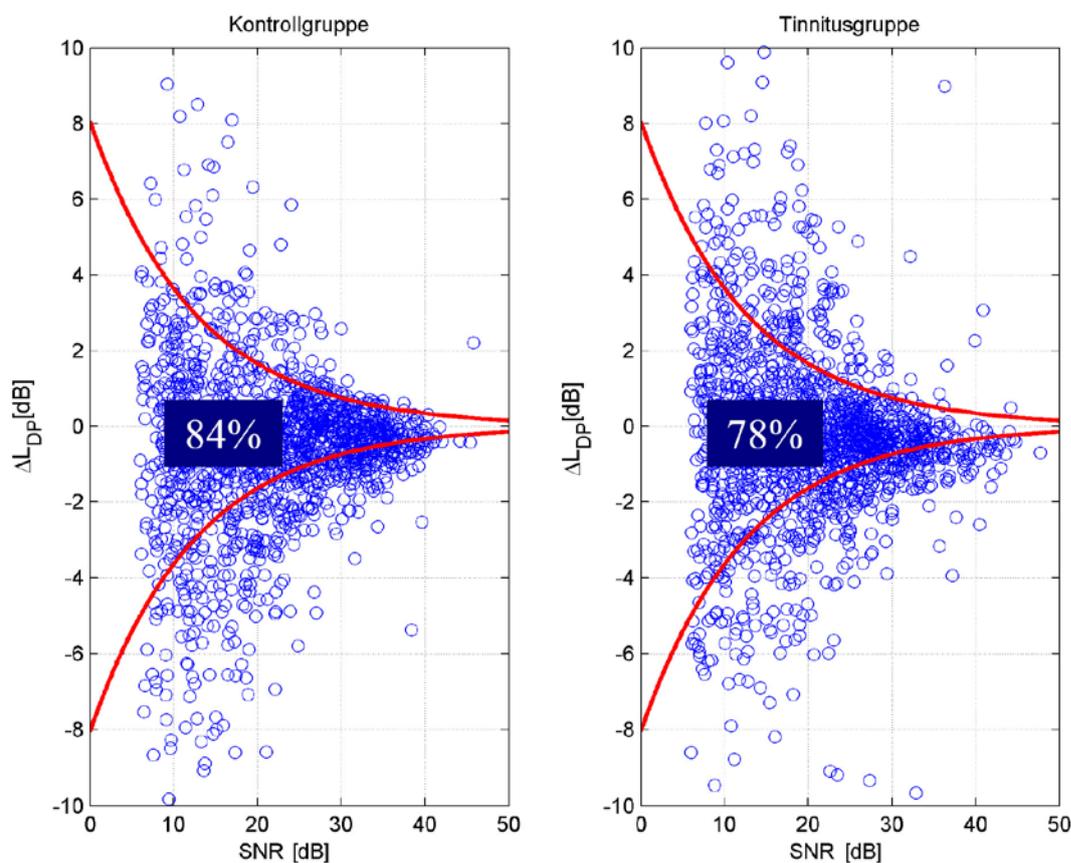


Abb. 4.10: Darstellung der Differenzwerte (y-Achse) (vor und nach CAS) mit dem jeweils zugehörigen SNR-Wert (x-Achse) beider Gruppen im 2-Sigma-Intervall (rote Linien).

Bei Test-Retest-Messungen ohne Rauschen auf dem Gegenohr müssten sich 95% aller Punkte innerhalb des 2-Sigma-Intervalls befinden (s. Kap. 3.5.4). Tatsächlich lagen nur 84% der Messpunkte der Normalgruppe und 78% der Messpunkte der Tinnitusgruppe innerhalb dieser Grenzen.

Knapp 2/3 aller Punkte beider Gruppen (64% der Messpunkte der Kontroll-, 61% der Messpunkte der Tinnitusgruppe) befanden sich unterhalb der Nullgrenze, was für ein deutliches Überwiegen der Suppression spricht. Die Suppression der DPOAE-Pegel betrug in

der Kontrollgruppe im Mittel -1,7 dB, in der Tinnitusgruppe -1,6 dB. Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand nicht (t-Test,  $p > 0,05$ ).

Jedoch waren sowohl das Auftreten als auch der Grad des Enhancements in der Tinnitusgruppe signifikant stärker ausgeprägt. 39% der Messpunkte zeigten eine Pegelhöhung um durchschnittlich 2,1 dB. In der Kontrollgruppe dagegen war bei 36% der Punkte ein mittleres Enhancement von 1,4 dB zu beobachten. Auch die mittlere Pegeländerung in beiden Gruppen war signifikant unterschiedlich. Während diese bei der Kontrollgruppe -0,6 dB betrug, war bei der Tinnitusgruppe eine mittlere Pegeländerung von nur -0,2 dB zu verzeichnen.

In Tab. 4.7 sind die Ergebnisse zusammenfassend aufgelistet.

| <b>DPOAE-Pegeländerung (dB SPL)</b> | <b>Kontrollgruppe</b> | <b>Tinnitusgruppe</b> | <b>Signifikanz</b>               |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|
| <b>Enhancement</b>                  | 1,4 dB                | 2,1 dB                | signifikant ( $p < 0,05$ )       |
| <b>Suppression</b>                  | -1,7 dB               | -1,6 dB               | nicht signifikant ( $p > 0,05$ ) |
| <b>Mittlere Pegeländerung</b>       | -0,6 dB               | -0,2 dB               | signifikant ( $p < 0,05$ )       |

**Tab. 4.7:** Darstellung von Enhancement, Suppression und mittlerer Pegeländerung in Abhängigkeit vom SNR bei  $f_{\text{dip}}$  in Kontrollgruppe und Tinnitusgruppe im 2-Sigma-Intervall.

#### 4.5.2 DPOAE-Pegeländerung bei $f_{\text{control}}$

Analog zur DPOAE-Pegeländerung bei  $f_{\text{dip}}$  war auch bei  $f_{\text{control}}$  vorwiegend eine Pegelsuppression zu beobachten. 75% der Messpunkte der Kontrollgruppe und 70% der Messpunkte der Tinnitusgruppe wiesen eine Abnahme der DPOAE-Pegel von -1 dB bzw. -1,1 dB auf, was laut t-Test einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen darstellt. Bei den restlichen 25% der Messpunkte der Kontrollgruppe sowie 30% der Messpunkte der Tinnitusgruppe zeigte sich ein Pegelenhancement von jeweils durchschnittlich 1 dB, was auf einen fehlenden signifikanten Unterschied schließen lässt. Auch bezüglich der mittleren Pegeländerung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Es wurde eine mittlere Pegeländerung von -0,5 dB beobachtet.

Tab. 4.8 veranschaulicht Enhancement und Suppression sowie die mittlere Pegeländerung, welche bei  $f_{\text{control}}$  in beiden Gruppen erzielt wurden.

| DPOAE-Pegeländerung (dB SPL) | Kontrollgruppe | Tinnitusgruppe | Signifikanz                |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------------------|
| Enhancement                  | 1              | 1              | nicht signifikant (p>0,05) |
| Suppression                  | -1             | -1,1           | signifikant (p<0,05)       |
| Mittlere Pegeländerung       | -0,5           | -0,5           | nicht signifikant (p>0,05) |

Tab. 4.8: Darstellung von Enhancement, Suppression und mittlerer Pegeländerung in Abhängigkeit vom SNR bei  $f_{\text{control}}$  in Kontrollgruppe und Tinnitusgruppe im 2-Sigma-Intervall.

## 5 Diskussion

### 5.1 Tonschwellenaudiometrie

Die Durchführung der Tonschwellenaudiometrie in beiden Gruppen vor Messung der hochaufgelösten DP-Gramme und CAS-DPOAE diente der Überprüfung der normalen Hörfunktion. Alle Versuchsteilnehmer hatten Hörverluste kleiner 15 dB HL mit Ausnahme der Tinnitusfrequenz. Die im gemittelten Tonschwellenaudiogramm der Tinnitusgruppe beobachtete Senke von 15 dB HL im Bereich der Tinnitusfrequenz bei 6 kHz stellte den einzigen signifikanten Unterschied zur Normalgruppe dar. In dieser Gruppe betrug die gemittelte Hörschwelle im Bereich von 6 kHz 5 dB HL.

Die beobachtete Senke ist womöglich auf eine Maskierung des Audiometer-Prüftons durch den Tinnitus zurückzuführen. Laut Aussagen der Patienten war die Unterscheidung zwischen extern zugeführtem und eigen wahrgenommenem Ton in diesem Frequenzbereich schwierig und erst ab einem gewissen Tonpegel möglich.

Überraschenderweise zeigte sich auch im gemittelten Tonschwellenaudiogramm der Gruppe mit Tinnitus unbestimmbarer Frequenz im Frequenzbereich von 6 kHz eine Senke von 15 dB HL. Allerdings war die Streuung der individuellen Werte in dieser Gruppe deutlich höher ausgeprägt als in der Gruppe mit tonalem Tinnitus, sodass keine Signifikanz hergestellt werden konnte.

Die im Tonschwellenaudiogramm beobachtete Senke im Bereich der Tinnitusfrequenz ließ sich in anderen Studien nicht nachweisen. Das Ergebnis steht im Gegensatz zu dem einer Studie von Linke et al. (2000), wonach die Audiogramme der normalhörenden Tinnituspatienten bei der Tinnitusfrequenz im Vergleich zum gesunden Gegenohr nahezu symmetrische Hörschwellen aufwiesen. Auch die audiometrischen Ergebnisse für normalhörende Tinnituspatienten von Ozimek und Mitarbeitern (2006) wiesen keinerlei Unterschiede im Bereich der Hörschwelle zwischen Tinnitusgruppe und gesundem Vergleichskollektiv auf.

Diese Diskrepanz ist möglicherweise auf den individuell empfundenen, unterschiedlich stark ausgeprägten Lautheitsgrad des Tinnitus zurückzuführen. Daten zur Bestimmung des Tinnitus-Lautheitsgrades wurden in der vorliegenden Arbeit nicht gesondert erhoben, um weitere Aussagen diesbezüglich treffen zu können.

## 5.2 Hörschwelle und DPOAE

Die Kontrollgruppe Normalhörender wurde gewählt, um einen direkten Vergleich mit der Tinnitusgruppe bezüglich eines Einflusses von Tinnitus auf eine mögliche DPOAE-Pegeländerung anstellen zu können. Aufgrund des normalen Hörvermögens und des ähnlichen Durchschnittsalters der beiden Gruppen war der Tinnitus das einzige Merkmal, das sie voneinander unterschied.

Das Vorhandensein otoakustischer Emissionen gibt Hinweise auf die regelrechte Funktion des kochleären Verstärkers. Für die Teilnehmer beider Gruppen lag die gemittelte Hörschwelle unter 20 dB HL, auch waren bei allen Probanden im gesamten gemessenen Frequenzbereich zwischen 3 und 8 kHz DPOAE messbar. Ein Zusammenhang zwischen normaler Hörfunktion und Messbarkeit von OAE wurde auch in anderen Studien belegt (z.B. Rita et al. 2005).

Ergänzend zur Tonschwellenaudiometrie wurden zur Objektivierung der gewonnenen Ergebnisse hochaufgelöste DP-Gramme bei jedem Studienteilnehmer aufgenommen und diese in Beziehung zur Hörschwelle gesetzt. Mittels der hochaufgelösten DPOAE können genauere, frequenzspezifische Aussagen bezüglich des kochleären Status und damit über die Funktion äußerer Haarzellen getroffen werden.

In den hochaufgelösten DP-Grammen war die im gemittelten Tonschwellenaudiogramm beobachtete Senke im Bereich von 6 kHz bei den Tinnituspatienten nicht nachweisbar. Ein Vergleich der Emissionspegel bei der Tinnitusfrequenz von 6 kHz mit den Pegeln an derselben Frequenz der Normalgruppe zeigte zwar einen geringeren, aber nicht signifikant geringeren DPOAE-Pegel von maximal 3,8 dB Differenz bei  $L_2=60$  dB SPL (t-Test,  $p>0,05$ ).

Der ausbleibende signifikante DPOAE-Abfall im Bereich von 6 kHz spricht gegen eine Funktionsstörung äußerer Haarzellen als Auslöser des Tinnitus. Denn aufgrund der hohen Auflösung von 47 Hz und der damit einhergehenden hochgradigen Frequenzspezifität wäre ein Abfall der DPOAE-Pegel in jenem Frequenzbereich bei Involvierung der äußeren Haarzellen als Tinnitusgeneratoren mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwarten gewesen.

Neben Studien von Shiomi und Mitarbeitern (1997) wiesen auch Untersuchungen von Gouveris et al. (2005) ähnliche Unstimmigkeiten zwischen Audiogramm und DP-Gramm auf. Während sich im Audiogramm der Normalhörenden (Hörverlust maximal 20 dB HL) und Tinnituspatienten eine Senke von 20 dB bei 4 kHz zeigte, konnte diese im DP-Gramm nicht nachgewiesen werden.

Diese Diskrepanz könnte zum einen auf eine veränderte Schallverarbeitung auf höheren Stufen der Hörbahn hindeuten. Zum anderen aber wäre diese Tatsache ein mögliches Indiz für

eine fehlende Sensitivität der DPOAE für die geringen kochleären Veränderungen, die das Phänomen Tinnitus generieren bzw. scheint die Hörsensitivität nicht der die DPOAE-Amplitude bestimmende Parameter zu sein. Möglicherweise aber zeigt sich erst ab einem gewissen Grad der Schädigung eine Beeinträchtigung der DPOAE-Pegel.

### 5.3 DPOAE und Tinnitus

Die Variabilität der DPOAE-Pegel bei Tinnituspatienten wird kontrovers diskutiert. Vorausgegangene Studien zeigten unabhängig von der Tinnitusfrequenz sowohl DPOAE-Pegelreduktionen (Shiomi et al. 1997, Ozimek et al. 2006) als auch ein Ansteigen der Emissionspegel (Gouveris et al. 2005) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

In der vorliegenden Arbeit dagegen wurde in der Tinnitusgruppe nahezu im gesamten gemessenen Frequenzbereich zwischen 3 und 8 kHz eine Pegelreduktion beobachtet, die im Bereich zwischen 4 und 6 kHz besonders ausgeprägt war. Die maximale mittlere Pegeldifferenz betrug 4,2 dB SPL an der Frequenz von 5,5 kHz und einem zugeführten Primärtonpegel von  $L_2=40$  dB SPL. Aufgrund der fehlenden Signifikanz der Werte, die durch die individuelle Variabilität der DPOAE-Pegel und der damit einhergehenden großen Streuung der Werte bedingt ist, kann aber nicht von einem relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen gesprochen werden.

Die Mehrheit der wenigen veröffentlichten Studien über DPOAE-Messungen an Tinnituspatienten berichtet ebenso über Pegelreduktionen in begrenzten Frequenzbereichen. Untersuchungen von Shiomi und Mitarbeitern (1997) beispielsweise ergaben signifikante Pegelreduktionen vor allem im Bereich zwischen 4 und 7 kHz bei hohen Primärtonpegeln von  $L_2=70$  und  $L_2=75$  dB SPL.

Ozimek et al. (2006) stellten ebenso eine Verringerung der DPOAE-Pegel bei normalhörenden Tinnituspatienten fest. Das von ihnen untersuchte Patientenkollektiv wurde gemäß dem Alter der Patienten (über 50 Jahre, unter 50 Jahre) in zwei Subgruppen unterteilt. Der Vergleich der DPOAE-Pegel der Gruppe der unter 50-Jährigen mit der Normalgruppe ergab signifikante Pegelreduktionen im Frequenzbereich von 3 und 5 kHz von maximal 5 dB SPL. Da sowohl Tinnitus- als auch Kontrollgruppe ein ähnliches Durchschnittsalter aufwiesen, konnte davon ausgegangen werden, dass die Pegeländerungen allein durch den Tinnitus hervorgerufen wurden. Auch die Gegenüberstellung der Gruppe der über 50-Jährigen

Tinnituspatienten und der Normalgruppe zeigte in den Frequenzbereichen oberhalb von 5 kHz signifikante mittlere Pegelreduktionen von ca. 10 dB SPL innerhalb der Tinnitusgruppe.

Als Ursache der Pegelreduktionen wird häufig eine kochleäre Dysfunktion (Satar et al. 2003), speziell eine Schädigung der äußeren Haarzellen (Shiomi et al. 1997) angegeben. Ob sich die beobachtete Pegelreduktion aber in einen Zusammenhang mit der Entstehung des Tinnitus bringen lässt, ist eher fraglich, da sowohl in der Studie von Shiomi und Mitarbeitern als auch in der von Ozimek et al. beispielsweise die Tinnitusfrequenz außerhalb des registrierten DPOAE-Pegelabfalls lokalisiert war. Auch in der vorliegenden Arbeit waren die DPOAE-Pegel zwar im Bereich der Tinnitusfrequenz vermindert, jedoch nicht signifikant vermindert, und erstreckten sich zudem über den nahezu gesamten gemessenen Bereich.

Auch die Ergebnisse der Studie von Onishi und Mitarbeitern (2004) sprechen gegen die Hypothese einer veränderten Integrität der äußeren Haarzellen als Tinnitusursache. In ihren Untersuchungen ließen sich nahezu keine veränderten DPOAE-Pegel nachweisen.

Im Gegensatz dazu verweisen Liu et al. (1996) mit ihren Resultaten im Hinblick auf die Tinnitusgenese auf einen kochleären Ursprung, denn in ihrer Studie wiesen mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten DPOAE-Pegelreduktionen nur im Bereich der Tinnitusfrequenz auf, wohingegen bei den anderen Frequenzbereichen im Vergleich zum Normalkollektiv normale Emissionspegel gemessen wurden.

Zuletzt soll nicht außer Acht gelassen werden, dass neben den beobachteten Pegelreduktionen auch Pegelerhöhungen beschrieben sind (Gouveris et al. 2005).

Gouveris und Mitarbeiter (2005) berichteten zum einen von einem signifikanten DPOAE-Pegelabfall im mittleren Frequenzbereich zwischen 1,5 und 2,5 kHz in der Tinnitusgruppe, was für die vorliegende Arbeit jedoch nicht relevant ist, da aufgrund des gewählten DPOAE-Messbereiches keine Vergleichswerte vorliegen. Interessanterweise wies die Tinnitusgruppe aber im höheren Frequenzbereich zwischen 4 und 6 kHz einen Anstieg der Pegel im Vergleich zur Normalgruppe auf, der jedoch nur nahe 5 kHz einen signifikanten Unterschied zu den Emissionen der Kontrollgruppe zeigte. Als Ursache für die Pegelerhöhung nahmen Gouveris und Mitarbeiter eine Schädigung der inneren Haarzellen an. Ähnliche Ergebnisse konnten bei Messungen an Chinchillas gewonnen werden, deren innere Haarzellen geschädigt waren (Jock et al. 1996; Wake et al. 1996). Erklärt wird die Tatsache durch den verminderten Input an afferenter Information und die daraus resultierende verminderte efferente Aktivität der äußeren Haarzellen, woraus wiederum eine verminderte Suppression der DPOAE und damit Pegelerhöhung resultiert.

Im Hinblick auf die Rauheit der Feinstruktur (s. Kap. 4.3.3) konnten die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Ergebnisse im Vergleich mit der Literatur in Einklang gebracht werden. Mauermann und Kollmeier (2004) beschrieben eine Zunahme der Rauheit bei abnehmendem Primärtonpegel  $L_2$ . Dies konnte sowohl in dieser Arbeit als auch in der Studie von Müller et al. (2005) belegt werden. Der Befund gibt Anlass zu der Vermutung, dass der Einfluss der zweiten DPOAE-Quelle (s. Kap. 1.4.1.2), die in der Literatur mit dem Auftreten von Feinstruktursenken in Zusammenhang gebracht wird (He und Schmiedt 1993; Talmadge et al. 1999), an schwellennahen Stimuluspegeln  $L_2$  höher zu sein scheint. Desweiteren ist die beobachtete interindividuelle Variabilität der Rauheit womöglich auf die unterschiedlich starke Ausprägung innerhalb der einzelnen Studienteilnehmer zurückzuführen. Dies könnte auch ein Grund für den fehlenden signifikanten Unterschied zwischen Tinnitus- und Normalgruppe sein.

In Hinblick auf die Ergebnisse der Tonschwellenaudiometrie und der DPOAE-Feinstruktur muss der Schluss gezogen werden, dass das Phänomen Tinnitus letztlich weiterhin unklar bleibt. Aufgrund der hohen Variabilität der DPOAE-Pegel kann keine eindeutige Aussage über den genauen Entstehungsmechanismus bzw. Entstehungsort des Tinnitus getroffen werden. Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit kann nicht von einer peripheren Tinnitusgenese im Sinne einer Beteiligung der äußeren Haarzellen ausgegangen werden. Die beobachtete Diskrepanz zwischen der Tonschwelle und dem DP-Gramm bei 6 kHz sowie die über den gesamten gemessenen Frequenzbereich verminderten, jedoch nicht signifikant verminderten DPOAE-Pegel, sprechen für eine veränderte Schallverarbeitung auf höheren Stufen der Hörbahn. Letztlich könnten auch andere kochleäre Dysfunktionen wie Änderungen des elektrochemischen Gradienten der Haarzellen oder Verschiebungen des Neurotransmittergleichgewichtes an den cholinergen Synapsen als potentielle Tinnitusverursacher angesehen werden (Onishi et al. 2004). Diese sind aber an der Entstehung der DPOAE nicht beteiligt und können somit nicht anhand von DPOAE-Messungen verifiziert werden.

## 5.4 Efferente Reflexstärke

Unter den vielen Hypothesen bezüglich des Tinnitusentstehungsmechanismus wurde auch dem efferenten Hörsystem aufgrund seiner Interaktion mit den mikromechanischen Strukturen der Cochlea eine mögliche Rolle als Generator zugeschrieben (Hazell et Jastreboff 1990). Durch Messung der CAS-DPOAE an Tinnituspatienten kann eine Beurteilung der Aktivität und Funktionsfähigkeit des efferenten Hörsystems erfolgen. Die Pegeländerung der DPOAE in Abhängigkeit von der Aktivierung des efferenten Hörsystems liegt bei hörgesunden Probanden vorwiegend in der Suppression der Emissionen als in einem Enhancement (s. Kap. 1.3.3) (Moulin et al. 1993; Williams et Brown 1995; Maison et al. 2000). Untersuchungen an Tinnituspatienten weisen jedoch auf eine verminderte Funktion des efferenten Hörsystems hin, was sich anhand einer geringeren Suppression oder sogar gänzlich fehlenden DPOAE-Suppression unter CAS zeigen lässt (z.B. Veillet et al. 1991; Chéry-Croze et al. 1993; Riga et al. 2007; Hesse et al. 2008).

In den Untersuchungen von Müller et al. (2005) und Wagner et al. (2007) bezüglich der MERS war vor allem in ausgeprägten Senken ( $f_{\text{dip}}$ ) der DPOAE-Feinstruktur hörgesunder Probanden der größte Übergang von Enhancement zu Suppression (bipolarer Effekt) nachzuweisen, was der MERS (Müller et al. 2005) gleichzusetzen ist (s. Kap. 3.5.1). Dieses Erkenntnis gab den Anstoß, in der vorliegenden Arbeit ähnliche Messungen an Tinnituspatienten durchzuführen, mit dem Ziel, mögliche neue Aspekte bezüglich der Tinnitusentstehung zu gewinnen.

### 5.4.1 Reflexstärke bei $f_{\text{dip}}$

In der vorliegenden Arbeit konnten die von Müller beschriebenen bipolaren Effekte bei  $f_{\text{dip}}$  innerhalb beider Gruppen nachgewiesen werden. Die beobachtete maximale Reflexstärke von im Mittel 11,3 dB SPL in der Tinnitusgruppe war stärker ausgeprägt als in der Normalgruppe mit 8,9 dB SPL. Auf den ersten Blick spricht dies für eine verstärkte Aktivität des efferenten Hörsystems innerhalb der Tinnitusgruppe, jedoch fällt bei genauerer Betrachtung die große Streubreite der Werte auf, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden konnte. Der sowohl in der Tinnitusgruppe als auch in der Normalgruppe beobachtete, im Vergleich zum Enhancement etwas stärker ausgeprägte Suppressionseffekt

von 5,8 bzw. 4,8 dB SPL (s. Kap. 4.4.1, Tab. 4.5), wäre ebenso ein Indiz für eine höhere Aktivität des efferenten Hörsystems innerhalb der Tinnitusgruppe. Jedoch wurde auch hier eine so große Streuung der Werte beobachtet, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen feststellbar war.

In der Studie von Müller et al. (2005) wurde ein signifikanter maximaler Effekt von durchschnittlich 14 dB erzielt. Allerdings zeigte sich dieser Effekt nur an bestimmten Frequenzen, an denen eine Feinstruktursenke vorzufinden war, und bei gewissen Primärtonpegelkombinationen. Auch Wagner und Mitarbeiter (2007) beschrieben maximale Werte von 25,2 dB in Abhängigkeit bestimmter Pegelkombinationen. In der vorliegenden Arbeit konnte die maximale beobachtete Reflexstärke sowohl in der Tinnitus- als auch in der Kontrollgruppe keinen bestimmten Primärtonpegelkombinationen zugeordnet werden. Die Ergebnisse divergierten diesbezüglich bereits innerhalb eines Kollektivs so stark, dass kein signifikanter Unterschied beobachtet werden konnte.

Mehrere Untersuchungen an Tinnituspatienten weisen auf eine verminderte Funktion des efferenten Hörsystems hin, was sich an einer geringeren oder gar gänzlich fehlenden DPOAE-Suppression unter CAS zeigt (z.B. Veillet et al. 1991; Chéry-Croze et al. 1993; Riga et al. 2007; Hesse et al. 2008). So beobachteten Riga und Mitarbeiter (2007), die bei 18 normalhörenden Erwachsenen mit akutem Tinnitus Distorsionsprodukte mit und ohne kontralateraler Beschallung ableiteten, eine DPOAE-Pegelreduktion in allen Frequenzen bis auf 2 kHz, allerdings nicht signifikant. Bei der Kontrollgruppe jedoch war die Abnahme der DPOAE-Amplituden signifikant. Das könnte bedeuten, dass normalhörende Tinnituspatienten eine geringere efferente Reflexstärke besitzen als Menschen ohne Tinnitus. Chéry-Croze et al. (1993) beobachteten ein DPOAE-Enhancement unter CAS bei ihren Tinnituspatienten, während sich in der Kontrollgruppe eine Pegelsuppression nachweisen ließ. Auch Favero und Mitarbeiter (2006) berichten von einem Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Tinnitus und dem Fehlen einer DPOAE-Suppression im Sinne einer DPOAE-Pegelerhöhung (Enhancement) bei CAS. In der vorliegenden Arbeit ließ sich ebenso ein Pegelenhancement innerhalb der Tinnitusgruppe nachweisen, auch wenn dieses Ergebnis keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe darstellte. Die Pegelerhöhungen wurden hier speziell in definierten Feinstruktursenken untersucht, während das von Chéry-Croze und Favero beobachtete Pegelenhancement im nahezu gesamten gemessenen Frequenzbereich vorzufinden war. Diese Beobachtungen stehen im Gegensatz zu den Beobachtungen an Patienten mit Akustikusneurinom (Maurer et al. 1995). Hier zeigten sich keine signifikanten

DPOAE-Veränderungen auf dem betroffenen Ohr bei CAS. Dies spräche gegen eine retrokochleäre Schädigung als mögliche Tinnitusursache.

Betrachtet man die Darstellung der DPOAE-Pegeländerungen in Abhängigkeit vom SNR (s. Kap. 4.5.1, Tab. 4.7), überwog auch hier die durch CAS hervorgerufene Pegelreduktion. Es ergaben sich Werte von -1,6 dB SPL in der Tinnitus- sowie -1,7 dB SPL in der Normalgruppe, jedoch zeigten sich bezüglich der Pegelreduktion keine signifikanten Unterschiede. Im Hinblick auf das beobachtete Enhancement ließ sich hingegen ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen von 0,7 dB SPL Differenz feststellen. Während die Normalgruppe eine Pegelerhöhung von 1,4 dB SPL bei  $f_{dip}$  aufwies, zeigte sich in der Tinnitusgruppe ein Enhancement von 2,1 dB.

Dieses Ergebnis stützt die These, dass eine Dysfunktion des efferenten Hörsystems ein mögliches pathologisches Korrelat des Tinnitus ist, welche mit einer verminderten Pegelsuppression bzw. Enhancement und somit Hypermotilität der äußeren Haarzellen einhergeht.

#### **5.4.2 Reflexstärke bei $f_{control}$**

Wie bereits beschrieben, war die von Müller et al. (2005) und Wagner et al. (2007) beobachtete maximale efferente Reflexstärke in Feinstruktursenken am stärksten ausgebildet. Jedoch ließ sich der Effekt auch im Bereich der geraden DPOAE-Verläufe ( $f_{control}$ ) nachweisen. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte dies beobachtet werden.

Im Gegensatz zu  $f_{dip}$  war die MERS in der Tinnitusgruppe bei  $f_{control}$  wesentlich schwächer ausgeprägt (11,3 dB versus 8,7 dB), während in der Kontrollgruppe ein größerer Effekt bei  $f_{control}$  zu beobachten war (8,9 dB versus 10,4 dB) (s. Kap. 4.4.1, Tab. 4.5 und Kap. 4.4.2, Tab. 4.6). In beiden Gruppen wurde analog zu  $f_{dip}$  ein im Vergleich zum Enhancement größerer Suppressionseffekt beobachtet. Jedoch konnte bezüglich eines signifikanten Unterschiedes zwischen beiden Gruppen aufgrund der großen Streubreite der Werte keine sichere Aussage getroffen werden.

Betrachtet man die Darstellung der DPOAE-Pegeländerungen in Abhängigkeit vom SNR (s. Kap. 4.5.2, Tab. 4.8), überwog auch hier die durch CAS hervorgerufene Pegelreduktion. Es ergaben sich Werte von -1,1 dB SPL in der Tinnitus- sowie -1,0 dB SPL in der Normalgruppe, was laut t-Test einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen

darstellt. Dies spricht wiederum für eine verstärkte Aktivität des efferenten Hörsystems der Tinnitusgruppe außerhalb der Feinstruktursenken.

Im Vergleich zu oben beschriebenen Studien von Chéry-Croze, Riga und Favero, in welchen sich über weite Bereiche der gemessenen Feinstruktur eine verminderte Pegelsuppression bzw. Pegelenhancement zeigte und dies als Indiz für eine verminderte Funktion des efferenten Hörsystems gewertet wurde, konnte dies in der vorliegenden Arbeit bei  $f_{\text{control}}$  nicht nachgewiesen werden. Es zeigte sich zwar eine Pegelerhöhung, jedoch wurde diese sowohl in der Tinnitus- als auch in der Kontrollgruppe beobachtet, und es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen. Bei  $f_{\text{dip}}$  hingegen konnte ein signifikantes Enhancement in der Tinnitusgruppe nachgewiesen werden, was die These stützt, dass vor allem im Bereich der Feinstruktursenken Veränderungen im Sinne einer veränderten Funktion des efferenten Hörsystems bestehen und diese ein pathologisches Korrelat des Tinnitus darstellen.

## 6 Zusammenfassung

Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) erlauben eine direkte Prüfung der Funktion der äußeren Haarzellen. DPOAE können auch zur Erfassung der Funktion des efferenten Hörsystems herangezogen werden, wobei die Änderung der DPOAE bei kontralateraler akustischer Stimulation (CAS) als Maß zur Bestimmung der efferenten Reflexstärke dient (Maison et Liberman 2000; Müller et al. 2005). Als ein möglicher Pathomechanismus des Tinnitus wird eine Dysfunktion des efferenten Hörsystems und eine damit einhergehende Hypermotilität der äußeren Haarzellen diskutiert (Riga et al. 2007; Hesse et al. 2008). Um diese Hypothese zu prüfen, wurden in der vorliegenden Arbeit mittels DPOAE die Integrität äußerer Haarzellen und die Reflexstärke des efferenten Hörsystems bei Patienten mit Tinnitus untersucht. Die Frage war, ob Patienten mit Tinnitus und normalem Tonschwellenaudiogramm im Vergleich zu Normalhörenden ohne Tinnitus Unterschiede in der DPOAE-Feinstruktur und der Reflexstärke des efferenten Hörsystems aufweisen. Die DPOAE-Feinstruktur wurde mit einer Frequenzschrittweite von 47 Hz im Frequenzbereich zwischen 3 und 8 kHz und bei den Primärtonpegeln  $L_1=0,4L_2+39$  und  $L_2=60, 50, 40, 30, 20$  dB SPL aufgenommen und als DP-Gramme aufgezeichnet. Die Reflexstärke des efferenten Hörsystems wurde durch Messung der DPOAE bei Stimulation des Gegenohres mit Rauschen (CAS-DPOAE) bestimmt. Zur Bestimmung der Reflexstärke wurde die von Müller et al. (2005) entwickelte Methode verwendet, bei dem die Reflexstärke aus der Differenz zwischen DPOAE-Suppression und DPOAE-Enhancement bestimmt wird.

In der vorliegenden Arbeit konnte zwischen beiden untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der DPOAE-Feinstruktur (Rauheit, mittlere Emissionspegel) gefunden werden. Die im Audiogramm der Tinnituspatienten beobachtete Senke bei 6 kHz war in den DP-Grammen nicht erkennbar. Die beobachtete Diskrepanz zwischen der subjektiven Tonschwelle und den DPOAE spricht für eine veränderte Schallverarbeitung auf höheren Stufen der Hörbahn.

Die efferente Reflexstärke zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen Tinnitusgruppe und Normalgruppe. In den Feinstruktursenken wurde jedoch innerhalb der Tinnitusgruppe ein signifikantes DPOAE-Enhancement beobachtet, was auf eine verminderte Funktion des efferenten Hörsystems speziell in diesen Bereichen der Feinstruktur hindeutet und als mögliches pathologisches Korrelat des Tinnitus gelten könnte. Auch der bei den Kontrollfrequenzen ( $f_{\text{control}}$ ) beobachtete signifikante Suppressionseffekt innerhalb der Normalgruppe spricht für eine verminderte efferente Aktivität in der Tinnitusgruppe.

Aufgrund der geringen Fallzahl kann jedoch kein abschließendes Urteil gebildet werden. Weiterführende Messungen an einem größeren Kollektiv müssen Aufschluss darüber geben, ob eine Dysfunktion des efferenten Hörsystems tatsächlich ein mögliches pathologisches Korrelat des Tinnitus ist.

## 7 Literaturverzeichnis

Abdala, C., Ma, E., Sininger, Y.S. (1999). Maturation of medial efferent system function in humans. *J Acoust Soc Am* 105, 2392-2402.

Abdala, C. (2000). Distortion product otoacoustic emission ( $2f_1-f_2$ ) amplitude growth in human adults and neonates. *J Acoust Soc Am* 107, 446-456.

Andersson, G., Kinnefors, A., Ekvall, L., Rask-Andersen, H. (1997). Tinnitus and translabyrinthine acoustic neuroma surgery. *Audiol Neurootol* 2, 403-409.

Arnold, W., Bartenstein, P., Oestreicher, E., Römer, W., Schwaiger, M. (1996). Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [ $^{18}\text{F}$ ]deoxyglucose. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 58, 195-199.

Baguley, D.M., Axon, P., Winter, I.M., Moffat, D.A. (2002). The effect of vestibular nerve section upon tinnitus. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 27, 219-226.

Bartels, H., Staal, M.J., Albers, F.W. (2007). Tinnitus and neural plasticity of the brain, *Otol Neurotol* 28, 178-184.

Bender, R., Lange, S. (2001). Was ist der p-Wert? *Dtsch med Wschr*, 126, T39-T40.

Brown, M.C., de Venecia, R.K., Guinan, J.J.Jr. (2003). Responses of medial olivocochlear (MOc) neurons: Specifying the central pathways of the medial olivocochlear reflex. *Exp Brain Res* 153, 491-498.

Chéry-Croze, S., Collet, L., Morgon, A. (1993). Medial olivocochlear system and tinnitus. *Acta Otolaryngol* 113, 285-290.

Chéry-Croze, S., Moulin, A., Collet, L., Morgon, A. (1994). Is the test of medial efferent system a relevant investigation in tinnitus? *Br J Audiol* 28, 13-25.

Collet, L., Kemp, D.T., Veuillet, E., Duclaux, R., Moulin, A., Morgon, A. (1990). Effect of contralateral auditory stimuli on active cochlear micro-mechanical properties in human subjects. *Hear Res* 43, 251-261.

De Venecia, R.K., Liberman, M.C., Guinan, J.J.Jr., Brown, M.C. (2005). Medial olivocochlear reflex interneurons are located in the posteroventral cochlear nucleus: a kainic acid lesion study in guinea pigs. *J Comp Neurol* 487, 345-360.

Dieler, R., Sheata-Dieler, W.E., Brownell W.E. (1991). Concomitant salicylate-induced alterations of outer hair cell subsurface cisternae and electromotility. *J Neurocytol* 20, 637-653.

Favero, M.L., Sanchez, T.G., Bento, R.F., Nascimento, A.F. (2006). Contralateral suppression of otoacoustic emission in patients with tinnitus. *Braz J Otorhinolaryngol* 72, 223-226.

Feldmann, H. (1992). "Tinnitus". Thieme-Verlag, Stuttgart, 1. Auflage.

Gaskill, S.A., Brown, A.M. (1990). The behaviour of the acoustic distortion product,  $2f_1-f_2$ , from the human ear and its relation to auditory sensitivity. *J Acoust Soc Am* 88, 821-839.

Goebel, G., Hiller, W. (1994). The tinnitus questionnaire. A standard instrument for grading the degree of tinnitus. Results of a multicenter study with the tinnitus questionnaire. *HNO* 42, 166-172.

Gold, T. (1948). Hearing II: The physical basis of the action of the cochlea. *Proc Roy Soc B* 135, 492-498.

Gouveris, H., Maurer, J., Mann, W (2005). DPOAE-grams in patients with acute tonal tinnitus. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132, 550-553.

Hauser, R., Probst, R. (1991). The influence of systematic primary-tone level variation  $L_2-L_1$  on the acoustic distortion product emission  $2f_1-f_2$  in normal human ears. *J Acoust Soc Am* 89, 280-286.

Hazell, J.W., Jastreboff, P.J. (1990). Tinnitus. I: Auditory mechanisms: a model for tinnitus and hearing impairment. *J Otolaryngol* 19, 1-5. Review.

He, N.J., Schmiedt, R.A. (1993). Fine structure of the  $2f_1-f_2$  acoustic distortion product: changes with primary level. *J Acoust Soc Am* 94, 2659-1669.

Heitmann, J., Waldmann, B., Schnitzler, H.U., Plinkert, P.K., Zenner, H.P. (1998). Suppression of distortion product otoacoustic emissions (DPOAE) near  $2f_1-f_2$  removes DP-gram fine structure - Evidence for a secondary generator. *J Acoust Soc Am* 103, 1527-1531.

Henry, J.A., Meikle, M.B. (2000). Psychoacoustic measures of tinnitus. *J Am Acad Audiol* 11, 138-155.

Hesse, G., Schaaf, H., Laubert, A. (2005). Specific findings in distortion product otoacoustic emissions and growth functions with chronic tinnitus. *Int Tinnitus J* 11, 6-13.

Hesse, G., Andres, R., Schaaf, H., Laubert, A. (2008). DPOAE and lateral inhibition in chronic tinnitus. *HNO* 56, 694-700.

Janssen, T., Kummer, P., Arnold, W. (1995). Wachstumsverhalten der Distorsionsproduktemissionen bei kochleären Hörstörungen. *Otorhinolaryngol NOVA* 5, 34-36.

Janssen, T., Kummer, P., Arnold, W. (1995). Wachstumsverhalten der Distorsionsproduktemissionen bei normaler Hörfunktion. *Otorhinolaryngol NOVA* 5, 211-222.

Janssen, T., Boege, P., Oestreicher, E., Arnold, W. (2000). Tinnitus and  $2f_1-f_2$  distortion product otoacoustic emissions following salicylate overdose. *J Acoust Soc Am* 107, 1790-1792.

Janssen, T., Boege, P., Mikusch-Buchberg, von, J. (2004). Investigation of potential effects of cellular phones on human auditory function by means of distortion product otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 117, 1241-1247.

Janssen, T. (2005). Diagnostik des cochleären Verstärkers mit DPOAE-Wachstumsfunktionen. *HNO* 53, 121-133.

Janssen, T. (2009). Otoakustische Emissionen (OAE). In: „Praxis der Audiometrie“, Lenhardt, E., Laszig, R. (Hrsg). Thieme Verlag, Stuttgart, 9. Auflage.

Jastreboff, P.J. (1990). Phantom auditory perception (tinnitus): mechanisms of generation and perception. *Neurosci Res* 8, 221-254.

Jastreboff, P.J., Hazell, J.W. (1993). A neurophysiological approach to tinnitus: clinical implications. *Br J Audiol* 27, 7-17.

Jastreboff, P.J., Hazell, J.W., Graham, R.L. (1994). Neurophysiological model of tinnitus: dependence of the minimal masking level on treatment outcome. *Hear Res* 80, 216-232.

Jastreboff, P.J., Sasaki, C.T. (1994). An animal model of tinnitus: a decade of development. *Am J Otol* 15, 19-27.

Jock, B.M., Hamernik, R.P., Aldrich, L.G., Ahroon, W.A., Petriello, K.L., Johnson, A.R. (1996). Evoked-potential thresholds and cubic distortion product otoacoustic emissions in the chinchilla following carboplatin treatment and noise exposure. *Hear Res* 96, 179-190.

Kandzia, F., Neureuther, C., Janssen, T. 2007. DPOAE-Feinstruktur und DPOAE-Suppression bei Tinnitus-Patienten. In Arbeitstagung 2007 der Arbeitsgemeinschaft ERA der ADANO, Halle, November 2007.

Kawase, T., Delgutte, B., Liberman, M.C. (1993). Antimasking effects of the olivocochlear reflex. II. Enhancement of auditory-nerve response to masked tones. *J Neurophysiol* 70, 2533-2549.

Kemp, D.T. (1978). Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J Acoust Soc Am* 64, 1386-1391.

Kemp, D.T. (1979). Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch Otorhinolaryngol* 224, 37-45.

Kim, D.O., Dorn, P.A., Neely S.T., Gorga, M.P. (2001). Adaptation of distortion product otoacoustic emission in humans. *J Assoc Res Otolaryngol* 2, 31-40.

Komazec, Z., Filipovic, D., Milosevic, D. (2003). Contralateral acoustic suppression of transient evoked otoacoustic emissions - activation of the medial olivocochlear system. *Med Pregl* 56, 124-130.

Kumar, U.A., Vanaja, C.S. (2004). Functioning of olivocochlear bundle and speech perception in noise. *Ear Hear* 25, 142-146.

Kummer, P., Janssen, T., Arnold, W. (1995). Suppression tuning characteristics of the  $2f_1-f_2$  distortion product in humans. *J Acoust Soc Am* 98, 197-210.

Kummer, P., Janssen, T., Hulin, P., Arnold, W. (2000). Optimal L(1)-L(2) primary tone level separation remains independent of test frequency in humans. *Hear Res* 146, 47-56.

Lenhardt, E., Laszig, R. (2000). „Praxis der Audiometrie“. Thieme Verlag, Stuttgart, 8. Auflage.

Lieberman, M.C. (1980). Efferent synapses in the inner hair cell area of the cat cochlea: An electron microscopic study of serial sections. *Hearing Res* 3, 189-204.

Lieberman, M.C., Brown, M.C. (1986). Physiology and anatomy of single olivocochlear neurons in the cat. *Hearing Res* 24, 17-36.

Lieberman, M.C., Puria, S., Guinan, J.J.Jr. (1996). The ipsilaterally evoked olivocochlear reflex causes rapid adaptation of the  $2f_1-f_2$  distortion product otoacoustic emission. *J Acoust Soc Am* 99, 3572-3584.

Liberman, M.C., Guinan, J.J.Jr. (1998). Feedback control of the auditory periphery: anti-masking effects of middle ear muscles vs. olivocochlear efferents. *J Commun Disord* 31, 471-482.

Linke, R., Mazurek, B., Matschke, R.G. (2000). Distortion products of otoacoustic emissions (DPOAE) in acute tinnitus aurium. *Laryngorhinotologie* 79, 517-522.

Liu, B., Liu, C., Song, B. (1996). Otoacoustic emissions and Tinnitus. (Abstract in Englisch) *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 31, 231-233.

Lockwood, A.H., Salvi, R.J., Burkhard, R.F., Galantowicz, P.J., Coad, M.L., Wack, D.S. (1999). Neuroanatomy of tinnitus. *Scand Audiol Suppl* 51, 47-52.

Maison, S.F., Liberman, M.C: (2000). Predicting vulnerability to acoustic injury with a noninvasive assay of olivocochlear reflex strength. *J Neurosci* 20, 4701-4707.

Maison, S.F., Micheyl, C., Andeol, G., Gallego, S., Collet, L. (2000). Activation of medial olivocochlear efferent system in humans: influence of stimulus bandwidth. *Hear Res* 140, 111-125.

Maison, S.F., Adams, J.C., Liberman, M.C. (2003). Olivocochlear innervation in the mouse: immunocytochemical maps, crossed versus uncrossed contributions, and transmitter colocalization. *J Comp Neurol* 455, 406-416.

Mauermann, M., Kollmeier, B. (2004). Distortion product otoacoustic emission (DPOAE) input/output functions and the influence of the second DPOAE source. *J Acoust Soc Am* 116, 2199-2212.

Maurer, J., Hinni, M., Beck, A., Mann, W. (1995). Effects of contralateral white noise stimulation on transitory evoked otoacoustic emissions in patients with acoustic neurinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 112, 369-374.

Møller, A.R. (2007). The role of neural plasticity in tinnitus. *Prog Brain Res* 166, 37-45.

Moulin, A., Collet, L., Duclaux, R. (1993). Contralateral auditory stimulation alters acoustic distortion products in humans. *Hear Res* 65, 193-210.

Mühlau, M., Rauschecker, J.P., Oestreicher, E., Gaser, C., Röttinger, M., Wohlschläger, A.M., Simon, F., Etgen, T., Conrad B., Sander, D. (2006). Structural brain changes in tinnitus. *Cereb Cortex* 16, 1283-1288.

Müller, J., Janssen, T., Heppelmann, G., Wagner, W. (2005). Evidence for a bipolar change in distortion product otoacoustic emissions during contralateral acoustic stimulation in humans. *J Acoust Soc Am* 118, 3747-3756.

Neely, S.T., Gorga, M.P., Dorn, P.A. (2003). Cochlear compression estimates from measurements of distortion-product otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 114, 1499-1507.

Onishi, E.T., Fukuda, Y., Suzuki, F.A. (2004). Distortion product otoacoustic emissions in tinnitus patients. *Int Tinnitus J* 10, 13-16.

Ozimek, E., Wicher, A., Szyfter, W., Szymiec, E. (2006). Distortion product otoacoustic emission (DPOAE) in tinnitus patients. *J Acoust Soc Am* 119, 527-538.

Pilgramm, M., Rychlik, R., Leibisch, H., Siedentop, H., Goebel, G., Kirchhoff, D. (1999). Tinnitus in the Federal Republic of Germany: a representative epidemiological study. In: Hazel J.: *Proceedings of the Sixth International Tinnitus Seminar*. Cambridge, UK, 46-67.

Probst, R., Grevers, G., Iro, H. (2008). "Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde". Thieme Verlag, Stuttgart, 3. Auflage.

Puel, J.L., Rebillard, G. (1990). Effect of contralateral sound stimulation on the distortion product  $2f_1-f_2$ : evidence that the medial efferent system is involved. *J Acoust Soc Am* 87, 1630-1635.

Puria, S., Guinan, J.J.Jr., Liberman, M.C. (1996). Olivocochlear reflex assays: effects of contralateral sound on compound action potentials versus ear-canal distortion products. *J Acoust Soc Am* 99, 500-507.

Riga, M., Papadas, T., Werner, J.A., Dalchow, C.V. (2007). A clinical study of the efferent auditory system in patients with normal hearing who have acute tinnitus. *Otol Neurotol* 28, 185-190.

Rita, M., de Azevedo, M.F. (2005). Otoacoustic emissions and medial olivocochlear system: patients with tinnitus and no hearing loss. *Pro Fono* 17, 283-292.

Ruggero, M.A., Rich, N.C., Recio, A., Narayan, S.S., Robles, L. (1997). Basilar-membrane responses to tones at the base of the chinchilla cochlea. *J Acoust. Soc. Am.* 101, 2151-2163.

Satar, B., Kapkin, O., Ozkaptan, Y. (2003). Evaluation of cochlear function in patients with normal hearing and tinnitus: a distortion product otoacoustic emission study. (Abstract in Englisch) *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 10, 177-182.

Schmuziger, N., Hauser, R., Probst, R. (1998). Zur diagnostischen Wertigkeit otoakustischer Emissionen 1. *HNO* 46, 769-776.

Shera, C.A., Guinan, J.J.Jr. (1999). Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: a taxonomy for mammalian OAEs. *J Acoust Soc Am* 105, 782-798.

Shiomi, Y., Tsuji, J., Naito, Y., Fujiki, N., Yamamoto, N. (1997). Characteristics of DPOAE audiogram in tinnitus patients. *Hear Res* 108, 83-88.

Sun, X.M. (2008). Contralateral suppression of distortion product otoacoustic emissions and the middle-ear muscle reflex in human ears. *Hear Res* 237, 66-75.

Talmadge, C.L., Long, G.R., Tubis, A., Dhar, S. (1999). Experimental confirmation of the two-source interference model for the fine structure of distortion product otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 105, 275-292.

Trepel, M. (2008). „Neuroanatomie - Struktur und Funktion“. Urban & Fischer-Verlag, München-Jena, 4. Auflage.

VeUILlet, E., Collet, L., Duclaux, R. (1991). Effect of contralateral acoustic stimulation on active cochlear micromechanical properties in human subjects: dependence on stimulus variables. *J Neurophysiol* 65, 724-735.

Wagner, W., Heppelmann, G., Müller, J., Janssen, T., Zenner, H.P. (2007). Olivocochlear reflex effect on human distortion product otoacoustic emissions is largest at frequencies with distinct fine structure dips. *Hear Res* 223, 83-92.

Wagner, W., Heppelmann G., Vonthein, R., Zenner, H.P. (2008). Test-retest repeatability of distortion product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 29, 378-91.

Wake, M., Anderson, J., Takeno, T., Mount, R.J., Harrison, R.V. (1996). Otoacoustic emission amplification after inner hair cell damage. *Acta Otolaryngol* 116, 374-381.

Warr, W.B., Guinan J.J. Jr. (1979). Efferent innervation of the organ of corti: two separate systems. *Brain Res* 173, 152-155.

Wiegand, D.A., Ojemann, R.G., Fickel, V. (1996). Surgical treatment of acoustic neuroma (vestibular schwannoma) in the United States: report from the Acoustic Neuroma Registry. *Laryngoscope* 106, 58-66.

Williams, D.M., Brown, A.M. (1995). Contralateral and ipsilateral suppression of the  $2f_1-f_2$  distortion product in human subjects. *J Acoust Soc Am* 97, 1130-1140.

Williams, E.A., Brookes, G.B., Prasher, D.K. (1993). Effects of contralateral acoustic stimulation on otoacoustic emissions following vestibular neurectomy. *Scand Audiol* 22, 197-203.

Williams, E.A., Brookes, G.B., Prasher, D.K. (1994). Effects of olivocochlear bundle section on otoacoustic emissions in humans: efferent effects in comparison with control subjects. *Acta Otolaryngol* 114, 121-129.

Winslow, R., Sachs, M.B. (1987). Effect of electrical stimulation of the crossed olivocochlear bundle on auditory nerve response to tones in noise. *J Neurophysiol* 57, 1002-1021.

Zenner, H.P., Ernst, A. (1993). Cochlear-motor, transduction and signal-transfer tinnitus: models für three types of cochlear tinnitus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 249, 447-454.

Zenner, H.P. (1998). A Systematic Classification of Tinnitus Generator Mechanisms. *Int Tinnitus J* 4, 109-113.

## 8 Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr.-Ing. Dr. med. habil. Thomas Janssen, der mir die Möglichkeit gegeben hat, in der Forschungsgruppe der Experimentellen Audiologie der HNO-Klinik der Technischen Universität München mitzuarbeiten und meine wissenschaftliche Dissertation unterstützt hat. Er hatte stets ein offenes Ohr für meine Anliegen und sorgte mit seinen wertvollen Ratschlägen für ein Gelingen der Arbeit.

Ebenfalls möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer Herrn Dipl.-Ing. Florian Kandzia bedanken. Er stand mir während der Zeit mit seinem Fachwissen und technischen Fertigkeiten mit Rat und Tat zur Seite, war als Ansprechpartner bei Problemen und Fragen immer zur Verfügung und hat auch dafür gesorgt, mir mit seiner konstruktiven Kritik und seinen Ideen den nötigen Schwung zu geben.

Auch den übrigen Mitgliedern der Forschungsgruppe danke ich für ihre große Hilfsbereitschaft und gute Zusammenarbeit während meiner Doktorarbeit.

Schließlich danke ich meinen Eltern, ohne die ein Studium und eine Doktorarbeit niemals möglich geworden wären, und meiner Schwester für die moralische Unterstützung durch aufbauende Worte, die sie mir während der Erstellung meiner Doktorarbeit gaben und ohne die ich diese Arbeit nicht geschafft hätte.

Meinem Freund Frank Oberthür danke ich besonders für seine liebevolle Unterstützung und Geduld während meiner Arbeit (mit allen Höhen und Tiefen), für sein stets offenes Ohr und vieles mehr.