

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. A. Bier)

**Die therapeutische Wirkung von Antioxidanzien
auf das lärmgeschädigte Innenohr von Meerschweinchen.**

Markus Erich Huth

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. K. Lamm
2. Univ.-Prof. Dr. H. A. Bier

Die Dissertation wurde am 13. 11. 2008 bei der Technischen Universität
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010
angenommen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der medizinischen Fakultät
der Technischen Universität München

Angefertigt unter der Leitung von
Fr. Prof. Dr. med. K. Lamm

von
Markus Erich Huth
München, 2008

meinen Eltern

„Mit Eifer hab ich mich der Studien beflissen;
zwar weiß ich viel, doch möcht ich alles wissen.“

J. W. Goethe (1749 – 1832)

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Kausalität zwischen Lärm und Hörverlust.....	2
1.2	Lärmschwerhörigkeit als Berufskrankheit.....	4
1.3	Gehörgefährdung durch Freizeitlärm.....	6
1.3.1	Epidemiologie der Hörschädigung.....	6
1.3.2	Elektronisch verstärkte Musik.....	7
1.4	Anatomie und Physiologie des Gehörs.....	12
1.4.1	Topographische Anatomie des Ohres.....	12
1.4.2	Schall.....	16
1.4.3	Schallaufnahme und Schallverarbeitung.....	19
1.5	Objektive Hörprüfungen.....	25
1.5.1	Otoakustische Emissionen.....	25
1.5.2	Auditorisch evozierte Potentiale.....	31
1.6	Die Wirkung von Lärm auf das Gehör.....	38
1.6.1	akustische Traumata.....	38
1.6.2	Pathophysiologie.....	41
1.7	Gesellschaftliche Bedeutung frühzeitlicher Hörschäden.....	52
1.8	Experimentelle Lärmstudien.....	54
1.9	Problemstellung.....	63
1.10	Therapeutika.....	64
1.10.1	α -Liponsäure.....	64
1.10.2	L-Carnithin.....	66
1.10.3	D-Methionin.....	69
1.10.4	Zusammenfassung.....	73
2	MATERIAL UND METHODIK.....	74
2.1	Versuchstiere.....	74
2.2	Anästhesie und Monitoring.....	75

2.3	Dokumentation der Hörschwellen.....	76
2.3.1	Registrierung der auditorisch evozierten Potentiale	76
2.3.2	Registrierung der Distorsionsprodukte der otoakustischen Emissionen (DPOAE)	77
2.3.3	Ermittlung der Hörschwelle mit der DPOAE-Wachstumsfunktion... 78	
2.4	Schallbelastung	80
2.4.1	Breitbandrauschen.....	80
2.4.2	Rockmusik.....	81
2.4.3	Leistungsdichte-Spektrum.....	82
2.5	Studienbeschreibung	84
2.6	Therapeutika.....	86
2.6.1	Isotonische Kochsalz-Lösung	86
2.6.2	α -Liponsäure	86
2.6.3	L-Carnithin	86
2.6.4	D-Methionin	86
2.7	Angaben zur Statistik	87
3	ERGEBNISSE.....	88
3.1	Leistungsdichtespektrum.....	88
3.1.1	Breitbandrauschen.....	88
3.1.2	Musik.....	89
3.2	Ausgangshörschwellen.....	90
3.3	Breitbandrauschen.....	92
3.3.1	Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen ohne Therapie.....	92
3.3.2	Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit isotonischer Kochsalzlösung	95

3.3.3	Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure	99
3.3.4	Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin	104
3.3.5	Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin	108
3.3.6	Vergleich der Hörschwellenverschiebungen aller Therapiegruppen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen.....	113
3.4	Rockmusik.....	118
3.4.1	Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Rockmusik ohne Therapie.....	118
3.4.2	Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Rockmusik und Behandlung mit isotonischer Kochsalzlösung	121
3.4.3	Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure	126
3.4.4	Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin	131
3.4.5	Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin	136
3.4.6	Vergleich der Hörschwellenverschiebungen aller Therapiegruppen nach Schallbelastung mit Rockmusik.....	141

4	DISKUSSION	147
4.1	Diskussion der Methode.....	148
4.1.1	Induktion einer permanenten Hörschwellenverschiebung.....	148
4.1.2	Narkose	149
4.1.3	Schwächen und Störfaktoren der Messverfahren.....	151
4.1.4	Applikation.....	159
4.1.5	Konzentration der Medikamente im Innenohr	160
4.2	Diskussion der Ergebnisse	161
4.2.1	Allgemein	161
4.2.2	nicht therapierte Kontrollgruppe	165
4.2.3	isotonische Kochsalzlösung	170
4.2.4	α -Liponsäure	170
4.2.5	L-Carnithin	171
4.2.6	D-Methionin	172
4.3	Synopsis	174
4.4	Schlussfolgerungen	177
4.5	Konsequenzen und Ansätze für weiterführende Studien	179
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	180
6	SUMMARY	182
7	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	184
8	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	187
9	TABELLENVERZEICHNIS.....	195
10	LITERATURVERZEICHNIS	199
11	DANKSAGUNG.....	237
12	LEBENS LAUF	239

1 EINLEITUNG

In einer alternden Gesellschaft wie der unsrigen findet das Problem der Schwerhörigkeit zunehmend Beachtung. Dennoch scheint die Bedeutung schlechten Hörens von einem großen Teil der Bevölkerung nicht in seiner Tragweite verstanden zu werden. Weltweit leiden schätzungsweise mehr als 278 Millionen Menschen unter im Alltag beeinträchtigenden Hörproblemen (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006). Zwischen 14 und 15 Millionen hörgeschädigte Menschen leben zurzeit in Deutschland (FÖRDERGEMEINSCHAFT GUTES HÖREN, 2006). Bereits heute sind 4,5 bis 5 Millionen Personen so schwerhörig, dass sie ohne Hörgeräte kein ausreichendes Sprachverständnis mehr erreichen. Im Hinblick auf die demographische Umstrukturierung Deutschlands mit einer Zunahme des Anteils der über 60-jährigen an der Gesamtbevölkerung ist für das Jahr 2020 mit einer Anzahl von 17,3 Millionen Hörgeschädigten zu rechnen (LENARZ, 1998). Angesichts von schätzungsweise 3 Millionen mit Hörgeräten versorgten Menschen in Deutschland (STREPPEL et al., 2006) bekräftigt die Unterversorgung der übrigen hörgeschädigten Bürger das Fehlen eines Bewusstseins für dieses Leiden. Prophylaktische Schutzmaßnahmen finden überwiegend am Arbeitsplatz, weniger jedoch in der Freizeit ausreichende Akzeptanz. Deshalb suchen viele Personen einen Arzt erst auf, wenn sich ein Hörschaden bereits manifestiert hat. Erst nach traumatisierender Lärmbelastung besteht also das Bedürfnis, den Hörschaden medizinisch zu therapieren. Eine Möglichkeit zur Behandlung von Hörschäden und somit eine Reduktion der Anzahl dauerhaft Hörgeschädigter könnten neue medikamentöse Therapieansätze darstellen, die in der vorliegenden Arbeit experimentell untersucht wurden.

1.1 Kausalität zwischen Lärm und Hörverlust

Zu den häufigsten Ursachen eines Hörschadens gehören Lärmbelastungen. Dies wurde im Zusammenhang mit Schmieden, Müllern und Kanonieren bereits früh erkannt (HAWKINS und SCHACHT, 2005). Schon im 16. Jahrhundert beschrieb *Francis Bacon* die Beziehung zwischen Beruf und Hörschaden (HAWKINS, 2004). Seit dem Beginn der Metallverarbeitung ist der Mensch Lärm ausgesetzt, welcher im Zuge fortschreitender Industrialisierung zunahm. Gegen Ende des 17. Jahrhunderts erfolgte in Venedig die Bearbeitung von Kupfer in einem gesonderten Viertel (Abbildung 1). Da das Hämmern der Kupferschmiede einen „so ohrenbetäubenden Lärm“ verursachte, lebte oder arbeitete außer den Kupferschmieden niemand in diesem Stadtteil. Deren Schwerhörigkeit und das völlige Ertauben im Alter wurde auf ihre Lärmtätigkeit zurückgeführt (RAMAZZINI, 1700). Das Wesen der Lärmschwerhörigkeit erkannte wohl erstmals *Toynbee* im Jahre 1860 richtig (HABERMANN, 1890). In seinem Buch „Die Krankheiten des Gehörorgans“ berichtet er über einige Fälle lärmbezogenen Hörverlustes und identifiziert den Schießsport seiner Patienten als überwiegende Ursache (TOYNBEE, 1863). In New York beobachtete ST. JOHN ROOSA (1873) das gehäuf-

Auftreten einer Taubheit bei Kesselschmieden. Unter ihnen war die Schwerhörigkeit derart verbreitet, dass diese unter der eigenständigen Bezeichnung der „Kesselschmied-Taubheit“ dokumentiert wurde (HAWKINS, 2004). Ätiologisch vermutete *St. John Roosa* im Zusammenhang mit der hämmernden Tätigkeit der Kesselschmiede eine Verletzung des Labyrinths sowie eine Erschütterung der Hörnervenfasern (ST. JOHN ROOSA, 1874). Erste histopathologische Erkenntnisse des Innenohres über lärminduzierte Schwerhörigkeit publizierte der österreichische Otologe Johann HABERMANN im Jahre 1890. HABERMANN untersuchte die Felsenbeine eines



Abb. 1: Ein Kupferschmied bei der Ausübung seines Berufes – Darstellung von 1568.

Auftritt einer Taubheit bei Kesselschmieden. Unter ihnen war die Schwerhörigkeit derart verbreitet, dass diese unter der eigenständigen Bezeichnung der „Kesselschmied-Taubheit“ dokumentiert wurde (HAWKINS, 2004). Ätiologisch vermutete *St. John Roosa* im Zusammenhang mit der hämmernden Tätigkeit der Kesselschmiede eine Verletzung des Labyrinths sowie eine Erschütterung der Hörnervenfasern (ST. JOHN ROOSA, 1874). Erste histopathologische Erkenntnisse des Innenohres über lärminduzierte Schwerhörigkeit publizierte der österreichische Otologe Johann HABERMANN im Jahre 1890. HABERMANN untersuchte die Felsenbeine eines

EINLEITUNG

älteren Kesselschmiedes, der aufgrund seiner Taubheit die Warnungen eines heraneilenden Zuges nicht hörte und überrollt wurde. Beide Cochleae ließen ein atrophisches Corti-Organ erkennen, was *Habermann* als pathologisches Korrelat einer lärmbedingten Schwerhörigkeit deutete. Durch Untersuchungen lebender Kesselschmiede unterschiedlicher Betriebe stellte er eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Lärmbelastung und der Ausprägung der Schwerhörigkeit fest (HAWKINS und SCHACHT, 2005). Die erste tierexperimentelle Studie bezüglich lärminduzierter Schwerhörigkeit führte Wittmaack 1907 durch. Dabei führte er die von ihm gefundenen cochleären Läsionen auf eine Schallübertragung des Knochens zurück (nach HAWKINS und SCHACHT, 2005). Diese Vermutung konnte HÖSSLI 1912 widerlegen. In seinem „Hammerwerk“, einem auf beiden Seiten verschlossenem Blechzylinder, auf welchen, wasserbetrieben, mehrere Hämmer einklopften, exponierte er gleichzeitig mehrere Meerschweinchen einem Lärm, der mit den Geräuschen in Kesselschmieden zu vergleichen ist. Anhand von Innenohr-Präparaten zeigte er eindrücklich die morphologische Ausprägung von Lärmtraumata auf (Abbildung 2). Durch Incudektomie jeweils eines Ohres der Versuchstiere konnte er beweisen, dass diese Lärmschädigung auf die Schallübertragung der Luft über das Mittelohr zurückzuführen ist (HÖSSLI, 1912).

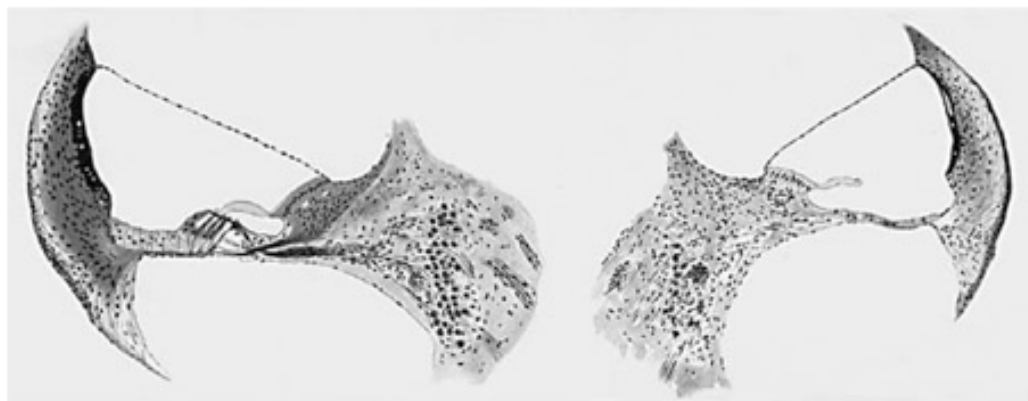


Abb. 2: Historische Cochlea-Schnitte von Meerschweinchen nach Lärmexposition im Hammerwerk. Links ein intaktes Corti-Organ, geschützt durch Incudektomie, rechts das zerstörte Corti-Organ einer ungeschützten Cochlea (aus HÖSSLI, 1912).

1.2 Lärmschwerhörigkeit als Berufskrankheit

Nicht zuletzt aufgrund dieser wissenschaftlichen Erkenntnisse erfolgte 1929, zunächst beschränkt auf den Bereich der Metallbe- und -verarbeitung, die Aufnahme einer „durch Lärm verursachten Taubheit oder an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit“ als Berufskrankheit unter der Ziffer 18 der zweiten Berufskrankheiten-Verordnung. Eine allmähliche Ausweitung des Versicherungsschutzes auf andere Berufsgruppen erfolgte nach dem Zweiten Weltkrieg. Seit 1961 ist die an Taubheit grenzende Lärmschwerhörigkeit in allen Berufsgruppen als Berufskrankheit anerkannt. Durch zunehmenden Kenntnisgewinn ist eine Taubheit zur Anerkennung der Berufskrankheit seit 1976 nicht mehr unabdingbar. Dies äußert sich in der Abkehr vom Begriff der „Lärmtaubheit“ hin zu der Bezeichnung „Lärmschwerhörigkeit“ (JÜRGENS, 2001). Heute arbeiten in der Europäischen Union (EU) zwischen 25 und 30 Millionen Arbeiter in der Umgebung überlauter Schallpegel (KOWALSKA und SULKOWSKI, 1997). In Deutschland sind ungefähr 5 Millionen Berufstätige während der Arbeit Pegeln von mehr als 85 dB ausgesetzt (STREPPPEL et al., 2006). In ihrer Hörfähigkeit durch Lärm am Arbeitsplatz beeinträchtigt sind in der EU schätzungsweise mehr als 13 Millionen Menschen (WATSON, 2005). Im Jahr 2004 vermerkten der Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, der Bundesverband der landwirtschaftlichen Berufsgenossenschaften sowie der Bundesverband der Unfallkassen in Deutschland insgesamt 6.798 Anerkennungen einer berufsbedingten Lärmschwerhörigkeit. Die Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle beim Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften sank zwischen 1995 und 2004 stetig von 12.375 auf 9.593 Anzeigen. Noch 1976 wurden allein in Westdeutschland über 20.000 Verdachtsanzeigen bezüglich der Berufskrankheit Lärmschwerhörigkeit erstattet (STREPPPEL et al., 2006). Diese Abnahme ist adäquaten Präventivmaßnahmen zu verdanken, welche auf einem empirisch ermittelten Modell zur Prognose von Hörverlusten in Abhängigkeit vom Lebensalter sowie Dauer und Höhe der Lärmbelastung beruhen (ISO 1999, 1990). Mit hoher Wahrscheinlichkeit verursachen demnach Beurteilungspegel unter 85 dB (A) bei den meisten Menschen langfristig keine Beeinträchtigung des Hörvermögens. Ausgenommen davon sind Betroffene mit einem so genannten vulnerablen Innenohr (PLONTKE und ZENNER, 2004). Ab einem Wochenbeurteilungspegel von 85 dB (A) sind Arbeitgeber zur Be-

EINLEITUNG

reitstellung geeigneter Gehörschutzmittel verpflichtet. Eine Pflicht zur Kennzeichnung von Lärmbereichen sowie Benutzungspflicht der Gehörschutzmaßnahmen für in diesem Bereich Arbeitende besteht bei einem Wochenbeurteilungspegel von 90 dB (A). Darüber hinaus setzt die Berechnung dieser Grenzwerte ausreichende Gehörerholungspausen voraus, in denen arbeitstäglich für jeweils zehn Stunden ein Schalldruckpegel von 70 dB (A) nicht überschritten werden soll (UNFALLVERHÜTUNGSVORSCHRIFT LÄRM, 2005). Daher sind sämtliche auf diesen arbeitsmedizinisch-berufsgenossenschaftlichen Unfallverhütungsvorschriften basierende Lärmschutzmaßnahmen nur dann wirksam, wenn entsprechende Erholungszeiten eingehalten werden. Wird stattdessen lärmintensiven Freizeitbeschäftigungen nachgegangen, ist der Protektionseffekt von Schallschutzmaßnahmen bei einem Lärm Arbeitsplatz nur bedingt gewährleistet und nicht mehr ausreichend.

1.3 Gehörgefährdung durch Freizeitlärm

Unabhängig von der Lärmintensität der ausgeübten beruflichen Beschäftigung stellt die alleinige Exposition von Lärm in der Freizeit keine weniger gefährdende Schallbelastung dar. Bei entsprechend hoher Schallenergie erweisen sich laute, elektroakustisch verstärkte Musik, Video- und Computerspiele, Feuerwerkskörper, Feuerwaffen aber auch lautes Kinderspielzeug in Form von Kinderpistolen und Knallfröschen als ebenso gefährlich für das Hörvermögen wie die Arbeitsgeräusche lauter Maschinen (BAMBACH und ISING, 1994; FLEISCHER et al., 1998; KRUPPA et al., 1995; PLONTKE et al., 2002; ZENNER, 1999). Besonders Kinder, Heranwachsende und junge Erwachsene favorisieren zunehmend Freizeitbeschäftigungen, die in Verbindung mit überaus hohen Schallpegeln stehen und selbst die Gehörgefährdung am Arbeitsplatz überschreiten können (PLONTKE und ZENNER, 2004). Dies ist umso besorgniserregender, da hohe Schalldruckpegel kritiklos hingenommen werden und dabei meist gänzlich auf schützende Maßnahmen verzichtet wird. Gemäß einer repräsentativen Umfrage an 505 Teenagern im Alter von 18 und 19 Jahren stellt der Besuch von Diskotheken bzw. Musikveranstaltungen mit 79,7% die beliebteste laute Freizeitbeschäftigung dar. Das Hören von lauter Musik in der Freizeit ist unter 71,9% der Befragten verbreitet (STRUWE et al., 1996). Auf die Gehörgefährdung durch elektroakustisch verstärkte Musik als Hauptursache eines durch Freizeitlärm bedingten Hörschadens soll hier im Besonderen eingegangen werden.

1.3.1 Epidemiologie der Hörschädigung

Epidemiologische Querschnittsuntersuchungen verdeutlichen das Ausmaß jugendlicher Hörschäden. Bereits 15% von 538 randomisiert ausgewählten Teenagern (13 bis 19 Jahre alt) ließen bei 6 kHz Hörschwellenverschiebungen von mehr als 20 dB HL erkennen (AXELSSON et al., 1987). Hörschwellenbestimmungen im Rahmen von Musterungsuntersuchungen attestieren 19 bis 21 jährigen Rekruten Hörverluste, die auf die in jüngeren Altersgruppen ermittelten Hörschäden aufbauen. Schallempfindungsdefizite von mehr als 20 dB HL konnten in Norwegen bei 35% der Rekruten eines Jahrgangs (n = 30.000) festgestellt werden (nach MAASSEN et al., 2001). Auch 14% der schwedischen Rekruten wiesen einen Hörverlust von mehr

als 20 dB HL zwischen 250 und 8000 Hz auf (AXELSSON et al., 1994). Ähnliche Hörverluste zwischen 250 und 8000 Hz zeigten sich bei 22,6% der Rekruten in Deutschland. Bei weiteren 38% war überdies im erweiterten Hochtonbereich (9 bis 16 kHz) ein Hörverlust von mehr als 20 dB HL zu ermitteln (HOFFMANN, 1997). Somit hatten zwischen 250 und 16.000 Hz mehr als 60% der Rekruten Hördefizite von mindestens 20 dB HL. Bei fast drei Viertel der Fälle konnte dies ursächlich auf Freizeitlärm zurückgeführt werden (HOFFMANN, 1997).

1.3.2 Elektronisch verstärkte Musik

Seit Ende der 60er Jahre weisen zahlreiche Studien und wissenschaftliche Publikationen auf Hörschäden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen durch Freizeitlärm hin. Insbesondere laute Musik wird dabei als Hauptursache aufgeführt (BABISCH, 2000a; BABISCH, 2000b; LIPSCOMB, 1969). Im Vergleich zur Lautstärke spielt die Art der laut gehörten Musik eher eine untergeordnete Rolle. Bei der für gewöhnlich kritischen Betrachtung von Techno-Musik sind die in Form von Impulsanteilen enthaltenen Beats und Schlaggeräusche zwar mit industriellen Impulsgeräuschen zu vergleichen, können aber bezüglich ihrer gehörschädigenden Bedeutung eher als gering eingeschätzt werden. Da die Schallspitzen in ihrer Frequenz die Anzahl von 120 Schlägen pro Minute üblicherweise nicht übersteigen und zudem der Dynamikbereich relativ gering ist, entziehen sie sich nicht der Erfassung durch Mittelungspegel und lassen sich durch diese gut beschreiben (HÉTU und FORTIN, 1995). Im Gegensatz dazu erfolgt die Bewertung klassischer Musik hinsichtlich einer gehörschädigenden Potenz eher unkritisch. Musiker berühmter Orchester jedoch lassen im Vertrauen durchblicken, dass viele berühmte Dirigenten unter nachlassender Hörfähigkeit leiden. Was dann als „jahrzehntelanges, vertrauensvolles Zusammenwachsen bezeichnet wird“, ist nicht anderes, als die durch die nachlassende Hörfähigkeit des Dirigenten zunehmende Abhängigkeit von einem ihm vertrauten Orchester, auf welches er sich im Detail verlassen kann (SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, 1992).

Besucher von **Diskotheken** exponieren sich mittleren Schalldruckpegeln zwischen 90 und 110 dB (A) (BABISCH, 2000a). Begründet durch zunehmenden Alko-

holkonsum sowie steigende Ausgelassenheit der Besucher und vermutlich aufgrund einer Kompensation der einsetzenden temporären Hörschwellenverschiebung (engl. Temporary Threshold Shift [TTS]) von Besuchern und Diskjockey, kann im Verlauf der Veranstaltung ein Pegelanstieg von etwa 2 dB (A) pro Stunde beobachtet werden (ISING, 1996). So liegt das Verteilungsmaximum für die gesamte Besuchsdauer über 100 dB (A) und es werden durchschnittliche Schalldruckpegel zwischen 102,1 und 103,4 dB (A) erreicht (CLARK, 1991; ISING, 1996). Die Auswertung einer Befragung von 10.000 Jugendlichen bezüglich ihrer Musikhörgewohnheiten zeigt, dass die 12 bis 18 jährigen im Durchschnitt ein bis zwei Mal pro Monat eine Diskothek aufsuchen. Dabei steigt die Besuchshäufigkeit erwartungsgemäß mit zunehmendem Alter etwas an. Allerdings schließt diese Befragung auch Jugendliche ein, die gar keine Diskotheken besuchen, was eine differenziertere Betrachtung des Kollektivs erfordert. So ist festzustellen, dass etwa 10% der Befragten ein bis zwei Mal pro Woche und sogar 5% der über 15 jährigen mindestens acht Mal pro Monat in einer Diskothek aufzufinden sind (BABISCH und ISING, 1994). Unter Vernachlässigung der Jugendlichen, die keine Diskotheken besuchen, kommen STRUWE et al. (1996) sowie HOFFMANN (1997) auf 43 Diskothekenbesuche innerhalb eines Jahres bei 79 bis 80% der befragten jungen deutschen Männer. Die mittlere Aufenthaltsdauer beträgt pro Besuch zwischen drei und vier Stunden. 10 bis 15% der Befragten verbringen allerdings pro Besuch sechs und mehr Stunden in Diskotheken (HOFFMANN, 1997; SCHUSCHKE et al., 1994). Erstmals besuchen Jugendliche in einem durchschnittlichen Alter zwischen 14 und 16 Jahren eine Diskothek (HOFFMANN, 1997; PASSCHIER-VERMEER et al., 1998; SCHUSCHKE et al., 1994). Die mittlere Besuchshäufigkeit nimmt jedoch bereits ab dem 20. Lebensjahr wieder ab (BABISCH und ISING, 1994; STRUWE et al., 1996).

Bei musikalischen **Großveranstaltungen wie Konzerten** schwanken die durchschnittlichen Schalldruckpegel zwischen 100 und 115 dB (A) (AXELSSON et al., 1981a; BABISCH, 2000a; BABISCH 2000b; CLARK, 1991; FEARN, 1981; ISING, 1996; PLATH, 1994; ZENNER et al., 1999). In Bühnennähe werden sogar Spitzenpegel bis zu 150 dB (A) peak equivalent (p.e.) erreicht (nach BABISCH, 2000a). Im Gegensatz zu Diskotheken erfolgt die Beschallung bei Musikkonzerten

EINLEITUNG

aber nicht von mehreren Seiten und nimmt mit größerer Entfernung entsprechend dem Prinzip der Energieäquivalenz ab, d.h. bei Verdoppelung des Abstandes verringert sich der Schalldruckpegel, je nach Größe des Lautsprechers, um 3 bis 6 dB (A) (PLONTKE und ZENNER, 2004). Umfragen zur Folge besuchten 42 und 56% der befragten deutschen Männer 3 bis 4 Musikgroßveranstaltungen in den vergangenen 12 Monaten (HOFFMANN, 1997). Von 1.364 Jugendlichen in Frankreich gingen ca. 16% mindestens einmal im Monat in ein Rock-Konzert (MEYER-BISCH, 1996).

Neben der Exposition gegenüber Musik im Rahmen öffentlicher Veranstaltungen kann elektroakustisch verstärkte Musik auch über die private **HiFi-Anlage** oder **portable Musikabspielgeräte (PMP)** in gehörschädigendem Maß konsumiert werden. Gemäß einer repräsentativen Umfrage an 505 Männer und Frauen zwischen 18 und 19 Jahren hören diese, im Mittel seit 3,7 Jahren, wöchentlich für durchschnittlich 11,4 Stunden laute Musik. 15% der Jugendlichen geben eine Dauer von mehr als 20 Stunden lauten Musikhörens pro Woche an (STRUWE et al., 1996). Dabei spielt die bevorzugt eingestellte Musiklautstärke eine wichtige Rolle. Mehrere Untersuchungen belegen, dass Jungen im Vergleich zu Mädchen häufiger hohe Schallpegel als „normale“ Musiklautstärke wählen (HANEL, 1996; PASSCHIER-VERMEER et al., 1998; SCHUSCHKE et al., 1994; SMITH et al., 2000). Umgekehrt besuchen Mädchen häufiger Diskotheken und verbringen mehr Zeit dort (NEYEN, 1999; SCHUSCHKE et al., 1994).

Die beim Musikhören selbst eingestellten mittleren Schallpegel sind überwiegend nicht als gehörschädigend einzuschätzen (ZENNER, 1999). Allerdings wählen manche Versuchsteilnehmer Lautstärken von mehr als 100 dB (A), so dass eine Subpopulation von 10% mittlere Hörpegel von 98 dB (A) erreicht (nach MAASSEN et al, 2001). Dominierend war 1996 mit 92,7% das Hören ohne Kopfhörer. PMP nutzten damals 41,4% der befragten Teenager (18-19 Jahre) und dies durchschnittlich bereits seit 2,7 Jahren (STRUWE et al., 1996). Einen Einfluss auf die eingestellte Lautstärke bei dem Gebrauch von PMP übt ein durch die Ortsungebundenheit variabler Umgebungsschallpegel aus. In ruhiger Umgebung wählten 50 Gymnasiasten (Durchschnittsalter 15,4 Jahre) einen mittleren Schallpegel von $93,3 \pm 11,1$ dB (A). In lauter Umgebung betrug der eingestellte Schallpegel durchschnittlich 4,6 dB (A)

EINLEITUNG

mehr. Die mittlere Nutzungsdauer lag bei 1,5 Stunden pro Tag und 7,2 Stunden pro Woche (KRÄHENBÜHL et al., 1987). Über ähnliche Anwendungszeiten bei mp3-Playern berichtet ZOGBY (2006). Doppelt so viele Jungen wie Mädchen hören Musik nicht nur lange, sondern auch extrem laut. Dabei werden Pegel bis zu 110 dB (A) eingestellt (HANEL, 1996). Es bleibt eine Subpopulation von etwa 10% der Jugendlichen eines Jahrgangs abzugrenzen, die zu extremen Hörgewohnheiten neigt.

Die Einführung des mp3-Formats zur Digitalisierung von Musik hat in den letzten Jahren den Zugang zu Musikstücken erleichtert. Die vereinfachte und kostengünstige Verfügbarkeit von Musikstücken gerade für Jugendliche bereitete den Weg für neue, portable Musikabspielgeräte in Form von mp3-Playern. Seit Markteinführung ihres mp3-Players iPod® Ende Oktober 2001 hat der Marktführer Apple® bis Ende 2006 alleine 67.6 Millionen Exemplare verkauft (SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, 2006). 2005 verfügten bereits 40% der Kanadischen Haushalte über einen mp3-Player (HODGETTS et al., 2007). In den USA besitzen gemäß einer Umfrage im Auftrag der American-Speech-Language-Hearing Association (ASHA) mehr als 61% aller Teenager einen mp3-Player (ZOGBY, 2006). Dabei betrachten Marktanalysen dieses Verkaufssegment immer noch in einem frühen Entwicklungsstadium (HODGETTS et al., 2007). Der Online-Musikmarkt iTunes® verkaufte zwischen April 2003 und Oktober 2006 1.5 Milliarden Musikstücke im mp3-Format, welche außerdem an Dritte weitergegeben werden können (SÜDDEUTSCHE ZEITUNG, 2006).

Die Renaissance des PMP in Form des mp3-Players und der damit verbundene Gebrauch von Kopf- bzw. Einsteckhörern sowie die gesellschaftliche Einordnung der mp3-Player als modisches Accessoire prägen deutlich das Bild des öffentlichen Lebens. Akustisch verursacht ein Verschluss der äußeren Gehörgänge durch Kopf- und Einsteckhörer das Erreichen besonders hoher Schalldruckpegel (STREPPPEL et al., 2006). Soziodemographisch werden mittlere Belastungspegel von mehr als 90 dB (A) gehäuft in positiver Korrelation zu abnehmendem schulischen und sozialen Status bevorzugt (HANEL, 1996). Kombiniert mit einfachen, beruflichen Tätigkeiten an Lärmarbeitsplätzen ergibt sich überdies eine besonders gehörgefährdende Exposition. In Anbetracht von Abschätzungen der epidemiologischen Daten nach ISO 1999, ist bei 10 bis 20% der Jugendlichen allein durch Musikbelastung nach 10 Jahren mit

EINLEITUNG

einem kommunikationsrelevanten Hörverlust von mindestens 20 dB im Hochtonbereich zu rechnen (ISING, 1996). Die o.a. epidemiologischen Querschnittsuntersuchen untermauern diese Abschätzungen (AXELSSON et al., 1987; AXELSSON et al., 1994; HOFFMANN, 1997; MAASSEN et al., 2001). Bezüglich einer Bewertung der Entwicklung von Hörschäden durch das Hören von Musik mit Kopf- bzw. Einsteckhörern erscheint daher ein Rückgang der überwiegend jugendlichen Hörschäden eher unwahrscheinlich.

1.4 Anatomie und Physiologie des Gehörs

1.4.1 Topographische Anatomie des Ohres

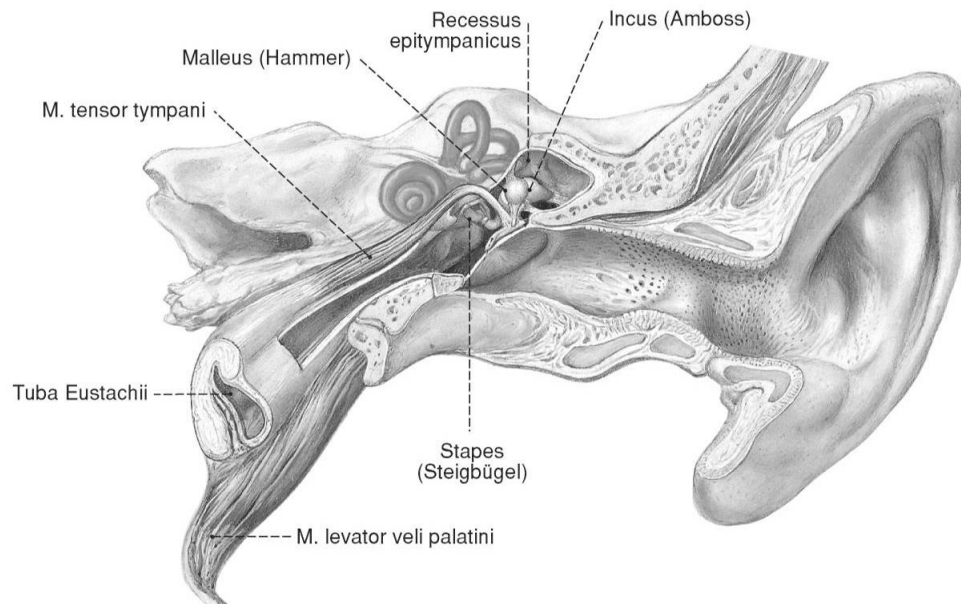


Abb. 3: Darstellung des äußeren Ohres, des Mittel- und des Innenohres mit Beschriftung der Strukturen des Mittelohres (aus DEETJEN et al., 2004).

Das Ohr setzt sich aus dem Außen-, dem Mittel- und dem Innenohr zusammen. Dabei gliedert sich das Außenohr (Auris externa) in die Ohrmuschel (Auricula) und den äußeren Gehörgang (Meatus acusticus externus). Durch das Trommelfell (Membrana tympani) grenzt sich das Mittelohr vom Ende des äußeren Gehörganges ab. Das Mittelohr besteht aus der Paukenhöhle (Cavum tympani) und den darin platzierten Gehörknöchelchen Hammer (Malleus), Amboss (Incus) und Steigbügel (Stapes). Über die Ohrtrumpete (Tuba auditoria) hat das Mittelohr Verbindung zum Nasenrachenraum und wird durch diese belüftet. Der Steigbügel hingegen kommuniziert nach medial mit dem Innenohr (Auris interna). Das Innenohr ist als ganzes in das Felsenbein (Pars petrosa ossis temporalis), einem Teil des Schläfenbeins (Os temporalis), eingelassen (Abbildung 3). Wegen seines komplizierten Kanalsystems wird es auch „Labyrinth“ genannt. Man unterscheidet das häutige Labyrinth (Labyrinthus membranaceus), welche das eigentliche Hör- und Gleichgewichtsorgan darstellt, vom knöchernen Labyrinth (Labyrinthus osseus). Die Kanäle des knöchernen

EINLEITUNG

Labyrinths bilden, vergleichbar mit einer Gußvorlage, entsprechend der Form des Sinnesorganes, ein Hohlraumsystem. Das häutige Labyrinth liegt jedoch dem knöchernen nicht unmittelbar an. Durch ein Flüssigkeitspolster sind beide voneinander getrennt. Zwischen häutigem und knöchernem Labyrinth befindet sich perilymphatische Raum (Spatium perilymphaticum), der mit Perilymphe gefüllt ist. Dieser ist über den Aquaeductus cochleae mit dem Liquor cerebrospinalis verbunden. Die inneren Hohlräume des häutigen Labyrinths beinhalten Endolymphe (LIPPERT, 2003; SLEPECKY, 1996).

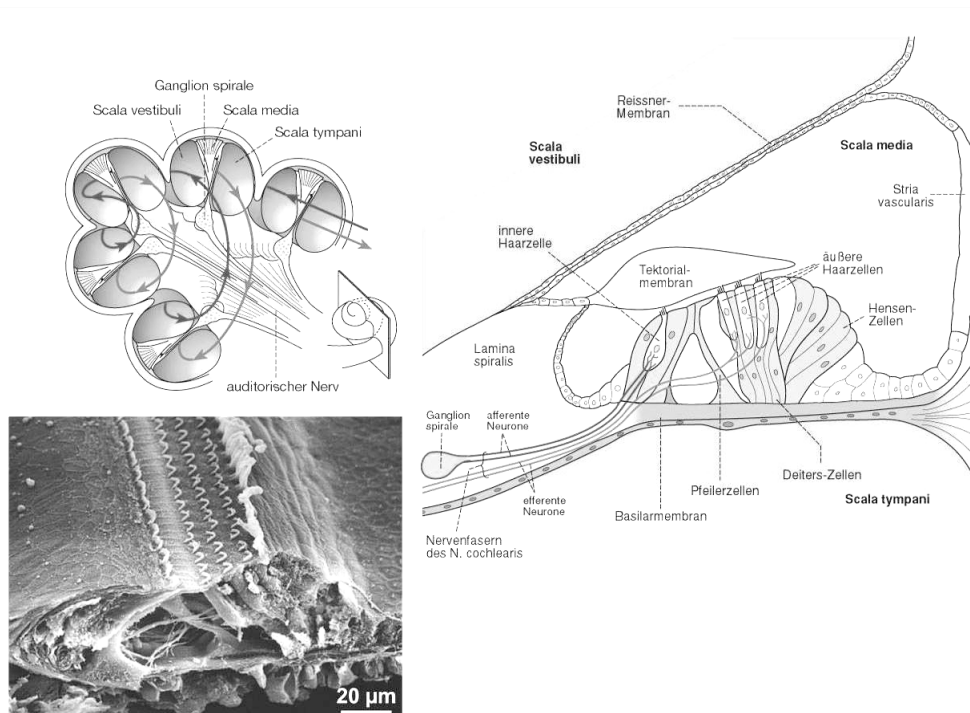


Abb. 4: Mikroskopische Anatomie der Gehörschnecke. Links oben Darstellung des Windungsverlaufs der Cochlea, links unten elektronenmikroskopisches Bild der äußeren und inneren Haarzellreihen, rechts Darstellung der Scala media mit Corti-Organ (aus DEETJEN et al., 2004).

Das Labyrinth wird zudem gegliedert in das Schneckenlabyrinth (Labyrinthus cochlearis), welches das Gehörorgan beherbergt, und das Vorhoflabyrinth (Labyrinthus vestibularis) mit dem Gleichgewichtsorgan. Der Name „Schneckenlabyrinth“ ist dabei auf seine äußere Form zurückzuführen. Spiralförmig windet sich der knöchernen Schneckenkanal 2.5 Mal um eine Achsenspindel, den Modiolus, und gleicht dabei in seiner Gestalt einem Schneckenhaus (Abbildung 4). Daher die Bezeichnung Gehörschnecke (Cochlea).

EINLEITUNG

Durch den mittleren Treppengang (Scala media) gliedert sich die Cochlea in drei spiralig gewundene Gänge, die Scala media, Scala vestibuli und Scala tympani. Die Scala media enthält Endolymphe und endet blind an der Schneckenspitze (Helikotrema). Umgeben ist die Scala media von den mit Perilymphe gefüllten Scalae vestibuli (Vorhoftreppe) und tympani (Paukentreppe). Beide Scalae umschließen den mittleren Treppengang an der Schneckenspitze, indem sie dort ineinander übergehen. An der Schneckenbasis, wo die Cochlea sich durch das Promontorium in die Paukenhöhle vorwölbt, kommunizieren die Scala vestibuli und die Scala tympani unterschiedlich mit dem Mittelohr. Die Scala vestibuli beginnt am ovalen Fenster (Fenestra vestibuli), in dem von lateral die Fußplatte des Stapes aufgehängt ist. Hingegen grenzt sich die Scala tympani durch das runde Fenster (Fenestra cochleae) mit der Rundfenstermembran (Membrana tympanica secundaria) vom Mittelohr ab.

Im Schnittbild ist zu erkennen, dass die Scala media außen liegt und wie ein Keil in den perilymphatischen Raum hineinragt (Abbildung 4). Getrennt werden die Scalae durch zwei Membranen, die in spitzem Winkel aufeinander zu laufen und am knöchernen Spiralblatt (Lamina spiralis ossea) befestigt sind. Zwischen Scala media und Scala vestibuli befindet sich die Vestibularmembran (Membrana vestibularis), auch Reissner-Membran genannt. Die Scala tympani wird abgegrenzt durch die Spiralmembran (Membrana spiralis), auf der sich zwischen Außenwand und knöchernem Spiralblatt die Basilarmembran im Endolymphraum ausspannt. Das knöcherne Spiralblatt trennt die Scala vestibuli von der Scala tympani in der Nähe der Schneckenachse. Vergleichbar mit den Windungen einer Schraube ragt das Spiralblatt in den Schneckenkanal hervor. Außen begrenzt die Stria vascularis die Scala media. Dieses gut vaskularisierte Epithel versorgt die Schnecke mit Sauerstoff sowie Stoffwechselprodukten und gilt als Entstehungsort der Endolymphe (JANSSEN, 2000a; SLEPECKY, 1996).

Der Basilarmembran sitzt das eigentliche Hörorgan (Organum spirale) auf, Corti-Organ genannt. Es besteht aus zwischen Stützzellen platzierten Hörsinneszellen mit terminalen Hörnervenfasern. Über die Hörsinneszellen wölbt sich eine gallertartige Deckmembran, die Tektorialmembran (Membrana tectoria). Die Sinneszellen gliedern sich in eine Reihe innerer Haarzellen (IHC) und drei Reihen äußerer Haarzellen (OHC) (Abbildung 4). Insgesamt sind in der menschlichen Cochlea etwa

EINLEITUNG

3.000 IHC und etwa 12.000 OHC vorhanden (ECHTELER et al., 1994). IHC und OHC tragen, fest in der oberen Zellmembran (Cuticularmembran) verankerte, haarförmige Fortsätze (Stereozilien). Zudem sind sie in einem charakteristischen Muster angeordnet. Palisadenartig bilden sie bei jeder Zelle einen nach innen offenen Halbkreis. Auch unterscheiden sich IHC und OHC durch die Anzahl der Stereozilien. Bei den OHC lassen sich pro Zelle zwischen 100 und 150 Stereozilien zählen, wohingegen die IHC etwa 60 Stereozilien pro Zelle besitzen (JANSSEN, 2000a; LEHNHARDT und LASZIG, 2000). Die einzelnen Stereozilien einer Haarzelle sind untereinander durch sogenannte Cross- und Tip-links miteinander vernetzt. Zudem haben die Stereozilien der OHC, im Gegensatz zu denen der IHC, Kontakt zu der darüber liegenden Tectorialmembran (PICKLES et al., 1984). Die Retikularmembran (Membrana reticularis) verbindet die zilienträgenden Oberflächen miteinander und bildet eine Trennschicht zwischen endolymphatischem und perilymphatischem Raum (PROBST, 2000). Abgesehen von den Stereozilien tragenden Enden, die in den subtektoriellen Raum ragen, werden die Zellkörper der Haarzellen im inneren, mittleren und äußeren Tunnel von Cortilymphe umgeben. Aufgrund einer Verbindung zur Scala tympani weisen Perilymphe und Cortilymphe eine ähnliche Zusammensetzung auf. Beide enthalten eine hohe Konzentration von Natrium-Ionen (Na^+) und eine geringe Konzentration von Kalium-Ionen (K^+). Hingegen ist der subtektorielle Raum, an den die Haarzellen zilienseitig grenzen und in welchen die Stereozilien ragen, mit Endolympe gefüllt. Diese weist im Vergleich zur Peri- bzw. Cortilymphe reziproke Ionenkonzentrationen auf. Endolympe beinhaltet eine hohe Konzentration von Kalium-Ionen (K^+) und eine niedrige Konzentration von Natrium-Ionen (Na^+). Daher besitzt die Endolympe gegenüber der Umgebung ein elektrochemisches Potential von +80 mV. Das innere Milieu der Haarzellen ist jedoch beeinflusst von der Corti- bzw. Perilymphe. Aus diesem Grund herrscht dort seitens der K^+ -Ionen ein elektro negatives Potential vor. Im Inneren der OHC beträgt das Potential -70 mV, die IHC besitzen ein Potential von -50 mV. Es resultiert somit eine Potentialdifferenz von 130 bzw. 150 mV, womit die Retikularmembran eine notwendige Potenzialgrenze für den sensorischen Transduktionsprozess darstellt (Abbildung 5) (JANSSEN, 2000a; LEHNHARDT und LASZIG, 2000; LIPPERT, 2003).

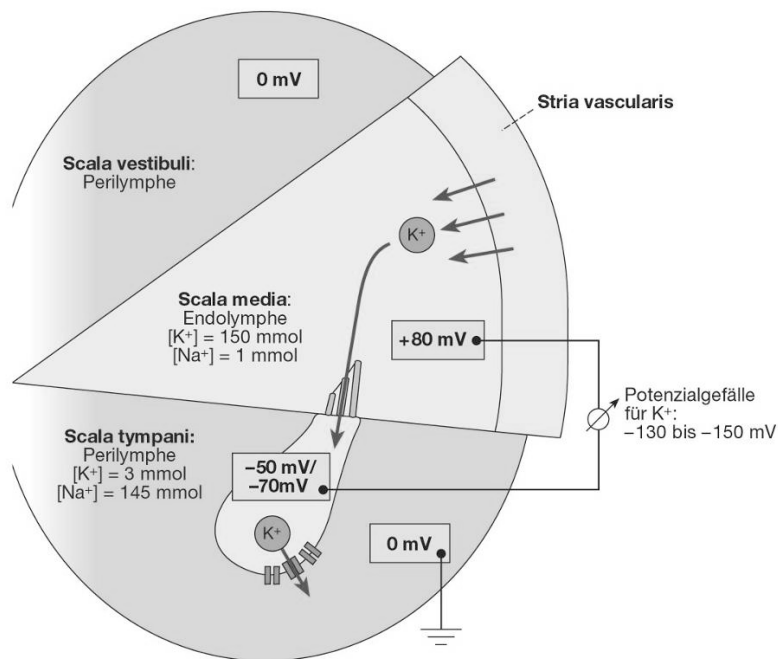


Abb. 5: Schematische Darstellung der Potentialverhältnisse und -kompartimente des Corti-Organs (aus DEETJEN et al., 2004).

Die Innervation der Haarzellen erfolgt sowohl afferent als auch efferent (SPOENDLIN, 1988). Mit einem Anteil von 90 bis 95% an der afferenten Innervation bildet jede IHC den Ursprung für mehrere afferente Nervenfasern. Die OHC sind fast ausschließlich efferent innerviert. Sie sind zugleich in mehreren an eine Nervenfasern gekoppelt (SPOENDLIN, 1988). Zudem besitzen die OHC ein aus Aktin und Myosin aufgebautes Zytoskelett, was den Baustein eines kontraktiven Apparates darstellt (PLINKERT, 1995). Alle afferenten und efferenten Nervenfasern verlaufen durch das Ganglion cochleare (Synonym: Ganglion spirale cochleae), welches im Modiolus liegt. Dort beginnt der Nervus cochlearis, welcher mit dem Nervus vestibularis als achter Hirnnerv, Hör- und Gleichgewichtsnerv (Nervus vestibulochochlearis), durch den inneren Gehörgang (Meatus acusticus internus) zieht. Er verlässt die Schädelbasis zum Hirnstamm, wo die Hörsignale in mehreren Kerngebieten bis zur Hörrinde zentral verarbeitet werden (PROBST, 2000).

1.4.2 Schall

Unter Schall versteht man ein hörbares Ereignis resultierend aus der physikalischen Vibration von Materie. Durch wechselnde Luftdruckänderung erfolgt wellenförmig eine räumliche und zeitliche Ausbreitung (Abbildung 6). Schallübertragung

EINLEITUNG

findet durch Schwingungen auf molekularer Ebene statt und ist daher abhängig von der Molekularbewegung. Deshalb übt der Aggregatzustand ebenso wie die Temperatur eines Stoffes Einfluss auf die Ausbreitungsgeschwindigkeit aus. Die Schallgeschwindigkeit bei 0°C in Luft bezogen auf einen Luftdruck in Meereshöhe beträgt 331 m/s und verhält sich proportional zur Lufttemperatur. In Wasser beträgt die Schallgeschwindigkeit ungefähr 1.400 m/s, in dichten Medien wie Knochen liegt sie in der Größenordnung von etwa 5.000 m/s. (PROBST, 2000; TRITTHART, 2001).

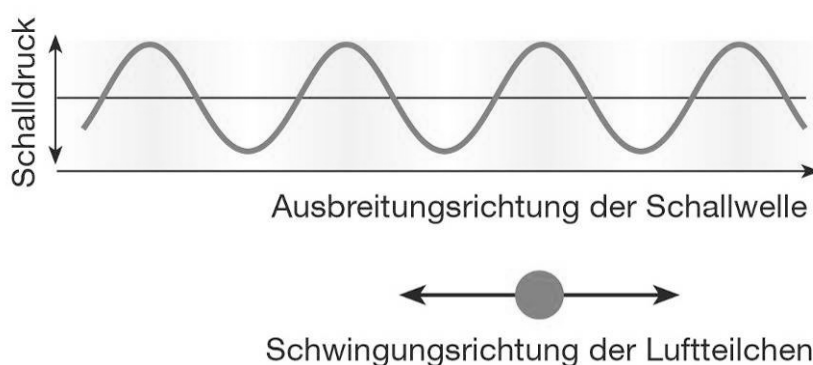


Abb. 6: Schematische Darstellung einer Schallwelle (aus DEETJEN et al., 2004).

Kenngrößen des Schalls sind seine Frequenz, sein Schalldruck sowie seine Amplitude. Die Frequenz ist definiert als der Kehrwert der Schwingungsdauer, also der Zeitdauer, die eine schwingende Materie braucht, um nach einem vollständigen Zyklus in seine Ausgangsposition zurückzukehren. Mit der Frequenz werden folglich die Schwingungen pro Sekunde (1/s) in der Einheit Hertz (Hz) angegeben. Auditiv imponiert dies als Tonhöhe. Der Schalldruck ist die lokale Druckänderung, hervorgerufen durch eine akustische Wanderwelle. Als Kraft in Relation auf die einwirkende Fläche stellt sich der Schalldruck physikalisch als Newton pro Quadratmeter (N/m^2) (= Pascal [Pa]) dar. Veränderungen des Schalldrucks machen sich auditiv als Veränderungen der subjektiv empfundenen Lautstärke bemerkbar. Die Amplitude beschreibt die maximale Größe dieser Kreisschwingung und somit auch den maximal erreichten Schalldruck. Linear mit der Entfernung von einer punktförmigen Schallquelle nimmt die Amplitude des Schalldrucks ab (PROBST, 2000; TRITTHART, 2001). Unser Gehör nimmt verschiedene Schalldrücke nicht analog in einer linearen Skala wahr. Vielmehr erfolgt eine logarithmische Abstufung. Nicht zuletzt aufgrund

EINLEITUNG

des weiten physikalischen Wertebereichs, für den das Gehör empfänglich ist, hat sich daher zur objektiven Beschreibung in der Akustik und Audiologie eine logarithmische Schalldruckskala bewährt. Diese stellt ein Schalldruckverhältnis zu einem definierten Referenzschalldruck (p_0) von $20\mu\text{Pa}$ (ISO 131, 1979) dar und nennt sich Schalldruckpegel (sound pressure level [SPL]). Dieser wird in der Einheit Dezibel (dB) angegeben (LEHNHARDT und LASZIG, 2000; PROBST, 2000). Für das Hören ist die Schallausbreitung in Luft sowie in Knochen von besonderer Bedeutung. Beim Menschen reicht der hörbare Frequenzbereich von 20 bis 20.000 Hz. Hingegen nehmen Meerschweinchen Frequenzen zwischen 200 und 45.000 Hz wahr (ECHTELER et al., 1994). Bei allen Säugetieren liegt die Hörschwelle zwischen 0 und 10 dB SPL, was einem gerade noch hörbaren Luftdruck von $0,00002\text{ Pa}$ entspricht. Der normale Luftdruck, im Vergleich, beträgt etwa 100.000 Pa . Eine höhere Sensitivität erscheint kaum möglich, denn das Ohr würde sonst auch körpereigene, innere Geräusche sowie zufällige Bewegungen der Luftmoleküle registrieren (FAY, 1994).

1.4.3 Schallaufnahme und Schallverarbeitung

Die Schallwellen erreichen das Trommelfell durch die Ohrmuschel und den äußeren Gehörgang. Beide fungieren dabei als Schalltrichter und erfüllen die Aufgabe der Schallankoppelung und des Richtungshörens. Durch die Schallwellen in Schwingung versetzt, überträgt das Trommelfell mit den Gehörknöchelchen das Schallsignal auf das ovale Fenster und die dahinter befindliche Innenohrflüssigkeit. Dabei dient das Mittelohr mit Trommelfell und Gehörknöchelchen als Impedanzwandler. Dieser minimiert Reflexionen, welche beim Übergang von Luft- zu Flüssigkeitsschall entstehenden, und erleichtert die Übertragung des Schallsignals aus der Luft auf den höheren Schallwellenwiderstand der Innenohrflüssigkeit (EULER, 1997; SILBERNAGEL und DESPOPOULOS, 1991).

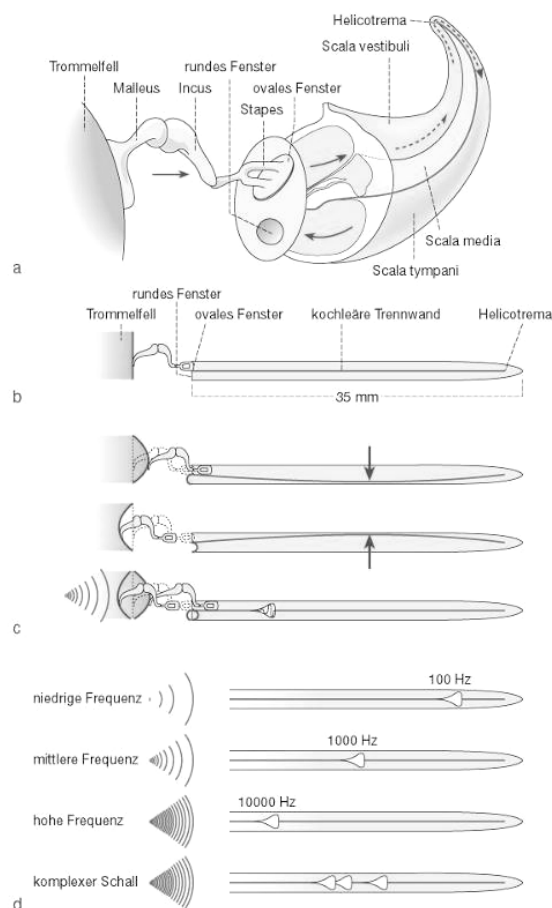


Abb. 7: Graphische Darstellung der Schallaufnahme des Innenohres. a) Verlauf der Schallwelle in der Cochlea. b, c) Schematische Darstellung der Basilarmembran in Ruhe und deren Auslenkung bei Druck, Sog und Schall. d) Ortstonotopie der Cochlea (aus DEETJEN et al., 2004).

EINLEITUNG

Schallwellen versetzen durch die Bewegung des Steigbügels im ovalen Fenster die Innenohrstrukturen in eine wellenförmige Schwingung. Es kommt zu einer Auslenkung der Reissnerschen Membran, der Scala media, der Tektorialmembran, der Basilarmembran sowie des Corti-Organs. Die Schwingungseigenschaften der Innenohrstrukturen sind jedoch in ihrem Verlauf nicht an jedem Ort der Cochlea gleich. Von der Schneckenbasis zur Schneckenspitze ist eine zunehmende Breite und Versteifung der Basilarmembran zu beobachten. Aufgrund dieser Beobachtungen entwickelte Hermann von HELMHOLTZ (1863) die *Einortstheorie*. Nach dieser bildet sich jede einzelne Hörfrequenz an einem bestimmten Ort in der Cochlea ab (Ortstonotopie) (Abbildung 7). Die Frequenzdispersion, d.h. die Zerlegung des Schalls in der Cochlea in seine spektralen Bestandteile, konnte durch Georg von BÉKÉSY (1942) experimentell aufgezeigt werden. Hohe Schallfrequenzen erzeugen demnach eine Sinneserregung in den basalen Abschnitten der Cochlea nahe dem ovalen Fenster. Tiefe Schallfrequenzen bilden sich in den apikalen Anteilen der Cochlea ab. Dabei entsteht bei jedem in das Innenohr übertragenen Schall ein am ovalen Fenster beginnender, fortschreitender Wellenzug, die sogenannte Wanderwelle. Durch eine zunehmende Steifheit der Basilarmembran sowie aufgrund der Fließeigenschaften der Lymphe wächst die Amplitude der Welle bis zu einem gewissen Punkt in der Cochlea stetig an. Dieser Punkt entspricht der Schallfrequenz und führt dort zu einer maximalen Sinneszellerregung (Abbildung 7). Nach Erreichen dieses Maximums verebbt die Welle rasch (BÉKÉSY, 1928). Eine zusätzliche Erklärung für die beobachtete Trennschärfe des menschlichen Gehörs bietet die Theorie des Tektorialmembranfilters (ALLEN, 1980). Diese postuliert neben der longitudinalen Wanderwellenausbreitung eine zusätzliche, unabhängige radiale Bewegungskomponente im Corti-Organ. Hierbei bilden die Basilarmembran (Tiefpass) und die Tektorialmembran (Hochpass) einen Bandpass, dessen Filterung eine Erhöhung der Trennschärfe des Gehörs erklären würde (JANSSEN, 2000a).

Im Corti-Organ bewirkt die Basilarmembranauslenkung eine Verschiebung der Haarzellen gegen die Tektorialmembran und führt zur Auslenkung der Stereozilien. Dadurch öffnen sich Ionenkanäle in der Stereozilienmembran oder in der apikalen Zellmembran. Aufgrund der elektrochemischen Potenzialdifferenz fließen K^+ -Ionen ein und depolarisieren die Zelle (Rezeptorpotential) (Abbildung 8) (ZENNER,

EINLEITUNG

1994). Dadurch kommt es an der basalen Zellmembran der IHC zur Freisetzung eines Neurotransmitters, vermutlich Glutamat, aus den synaptischen Vesikeln. Der freigesetzte Neurotransmitter löst an den afferenten Nervenendigungen Aktionspotentiale aus (EYBALIN und PUJOL, 1989). Dieser Vorgang wird als mechanoelektrische Transduktion bezeichnet (ZENNER, 1994). Die Aktionspotentiale des Hörnervens erreichen über die Hörbahn das Gehirn und übermitteln das gehörte Signal als neuronalen Reiz zur zentralen Verarbeitung.

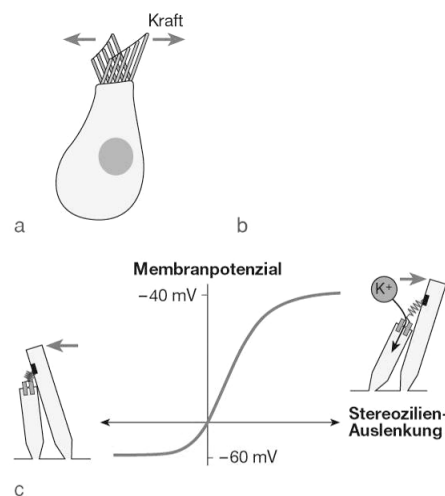


Abb. 8: Graphische Darstellung der Stereozilienauslenkung (a), der Depolarisation (b) und der Hyperpolarisation (c) der Haarzelle (aus DEETJEN et al., 2004).

Das Rezeptorpotential korreliert mit dem Ausmaß und der Richtung der Stereozilienauslenkung. Bei einer Deflektion in Richtung des längsten Stereoziliums kommt es zu einer Anspannung der Tip-links. Dies hat eine Öffnung von Ionenkanälen zur Folge und führt zur Depolarisation der Haarzelle. Werden die Stereozilien zur Gegenrichtung ausgelenkt, entspannen sich die Tip-links und die Ionenkanäle schließen sich. Es resultiert eine Hyperpolarisation, welche wiederum eine neurale Inhibition bewirkt (Abbildung 8) (PICKLES et al., 1984). Durch Öffnung von, in der laterobasalen Zellwand lokalisierten, hochselektiven K⁺-Kanälen erfolgt die Repolarisation. Entlang des elektrochemischen Potentialgradienten zwischen dem depolarisierten und somit K⁺-reicheren Zytoplasma und der Cortilymphe strömen die K⁺-Ionen sehr schnell aus. Das ursprüngliche Zellpotential stellt sich wieder her und die Zelle ist repolarisiert (HUDSPETH, 1985).

EINLEITUNG

Das hohe Frequenzauflösungsvermögen und die hohe Sensitivität des Hörorgans lassen sich jedoch mit dem linearen Wanderwellenmodell von BÉKÉSY (1928) nicht abschließend erklären. Das menschliche Ohr umfasst einen Dynamikbereich von 20 μPa bis 200 Pa und ist zu einer Frequenzauflösung von 0.2 bis 0.6% fähig (JANSSEN, 2000a; JANSSEN, 2000b). Dies wäre mit dem relativ flachen und unscharfen Kurvenverlauf einer passiven Wanderwelle nicht zu bewerkstelligen. Es erfordert zusätzlich aktive, Energie verbrauchende Prozesse, zur Verstärkung der einfallenden Schallwellen. Dieser cochleäre Verstärker findet sich in den OHC (NEELY und KIM, 1986; PLINKERT, 1995). OHC sind fähig zur aktiven Kontraktion. Sie reagieren auf eine Depolarisation mit langsamen und schnellen Bewegungen (Abbildung 9) (ZENNER, 1986).

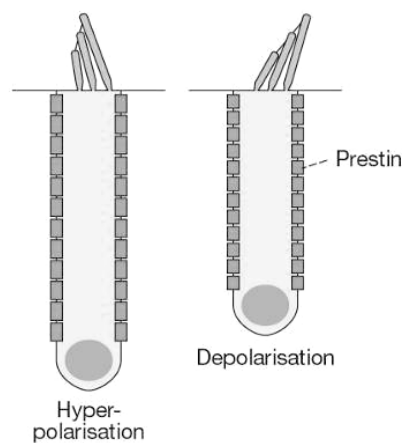


Abb. 9: Äußere Haarzellen elongiert bei Hyperpolarisation und kontrahiert bei Depolarisation (aus DEETJEN et al., 2004).

Über eine Aktivierung kontraktile Filamente erfolgen langsame Bewegungen der OHC. Dabei wird die Kontraktion der Aktin-Myosin-Komplexe durch eine langsame Depolarisation vermutlich über einen second messenger hervorgerufen. Sowohl Calcium als auch ATP kann dabei eine besondere Bedeutung zugeschrieben werden. Charakteristisch für langsame Haarzellbewegungen sind reversible Kontraktionen und Elongationen des zylindrischen Zellkörpers unterstützt durch Kippbewegungen der Cuticularplatte (Abbildung 9). Hierbei werden Geschwindigkeiten von 3 bis 24 nm/s erreicht. Durch die Kontraktion der OHC verringert sich der Abstand zwischen

EINLEITUNG

der Lamina reticularis und der Basilarmembran, was die Ausbildung der Wanderwelle beeinflusst (PLINKERT, 1995; ZENNER, 1994).

Schnelle Haarzellbewegungen entstehen durch einen schnellen Wechsel des Rezeptorpotentials. Erstmals beschrieben BROWNELL et al. 1985 solche elektrisch induzierten, schnellen Oszillationen. Hierbei reagieren die OHC auf elektrische Stimuli mit einer Veränderung ihrer Form. Bei Kontraktionsfrequenzen von mehr als 5.000 Hz kommt es zu Längenänderungen des Zellkörpers um bis zu 5% (JANSSEN, 2000a). Basal der Ortsabbildung der Bestfrequenz ist dabei eine Freisetzung von Energie festzustellen. Durch die strukturelle Verbindung erfolgt auf mechanischem Weg eine passive Mitbewegung des Corti-Tunnels und der IHC bei den Bewegungen der OHC. Daraus resultiert eine phasengerechte Verstärkung der eingehenden Schallwelle, was die mechanische Reizung der IHC in einem scharf begrenzten Bereich unterstützt (ZENNER, 1994).

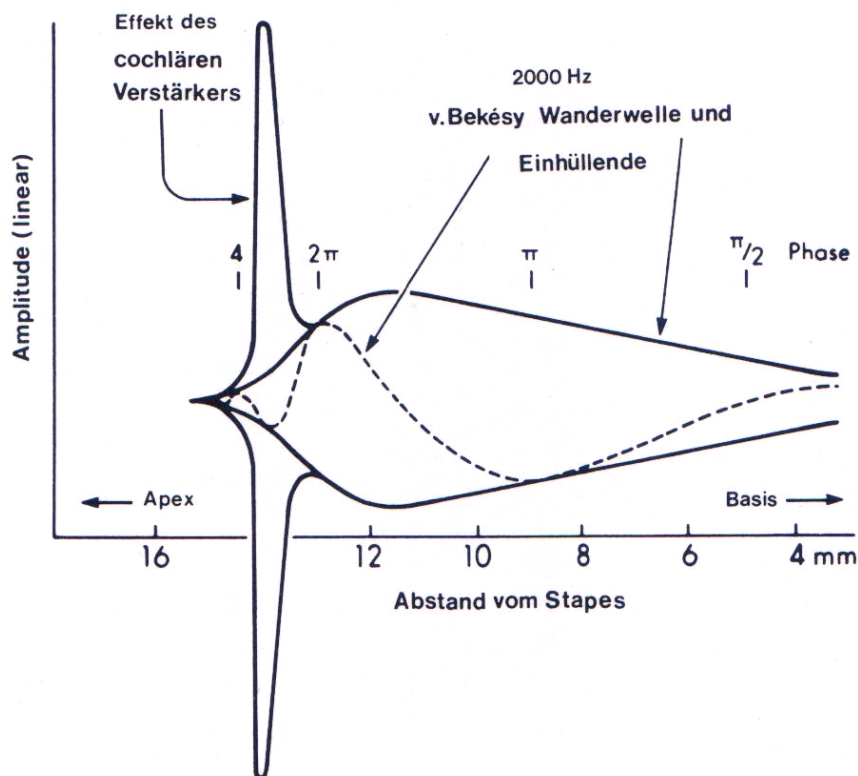


Abb. 10: Passives und aktives Wanderwellenmodell (nach DIEROFF, 1994).

EINLEITUNG

Die aktive Motilität der OHC verstärkt die Wanderwelle und erhöht die Resonanzschärfe um den Faktor 100 (Abbildung 10). Dies geschieht durch nichtlineares Verhalten, d.h. die größte Verstärkung findet sich bei niedrigen Schalldruckpegeln. Bei Schalldruckpegeln von mehr als 40 dB SPL resultiert eine verhältnismäßig geringere Auslenkung der Basilarmembran und es zeigt sich zu höheren Schalldruckpegeln hin ein Sättigungsverhalten (DIEROFF, 1994). Bei Reizpegeln in Hörschwellennähe ist daher die Basilarmembranauslenkung scharf abgestimmt und die Reizantwort ist entsprechend frequenzselektiver. Bei hohen Schallintensitäten kommt es durch die verminderte Unterstützung des cochleären Verstärkers zu einer breiteren Wanderwelle, die zudem zu tieferen Frequenzen hin verschoben ist (JOHNSTONE et al., 1986). Diese Verstärkungsprozesse der OHC lassen sich aktiv über zahlreiche efferente Nervenfasern modulieren (LEHNHARDT und LASZIG, 2000).

1.5 Objektive Hörprüfungen

1.5.1 Otoakustische Emissionen

Bei otoakustischen Emissionen (OAE) handelt es sich um akustische Energie (Schall), die durch periodische Kontraktionen der äußeren Haarzellen (OHC) in der Cochlea entsteht. In Form von retrograden Aussendungen ist dieser Schall des Innenohres im äußeren Gehörgang mittels hochempfindlicher Miniaturmikrophone registrierbar. Die Erkenntnis, dass das Ohr neben der Schallerfassung auch Schall produzieren kann, veränderte das Verständnis der Schallverarbeitung des Gehörs entscheidend (JANSSEN, 2000c; PROBST et al., 1991). Bereits im Jahre 1948 vermutete der englische Physiker GOLD aufgrund mathematisch-physikalischer Überlegungen die Existenz aktiver nichtlinearer mechanischer Prozesse in der Cochlea als Erklärung für die hohe Trennschärfe und die große Dynamik des Ohres. Unter der Voraussetzung dieser Prozesse postulierte GOLD die Möglichkeit von Schallaussendungen des Innenohres. Erst 1978 gelang KEMP der messtechnische Nachweis der Schallaussendung.

Seit der Entdeckung der Motilität der OHC (BROWNELL et al., 1985) gelten die OHC „als Generatoren der otoakustischen Emissionen“ (JANSSEN, 2000a). Dabei sind die OAE ein „Epiphänomen des normalen Hörvorgangs“ und damit des intakten Gehörs. Die Bestimmung der OAE als Ausdruck aktiver cochleärer Verstärkungsprozesse erlaubt eine Aussage über die Schallverarbeitung und mögliche Störungen auf Ebene der OHC. Sie stellt damit eine direkte Prüfung der Innenohrfunktion dar und findet nicht zuletzt aufgrund ihrer nichtinvasiven Registrierung immer mehr Verbreitung in Klinik und Praxis. Da die OAE von Geburt an vorhanden sind, bieten sie eine ideale Möglichkeit des Hörscreenings bei Neugeborenen. Als schnelles, objektives Testverfahren finden sie Anwendung sowohl in der therapiebegleitenden Verlaufskontrolle von Lärmschäden als auch in der Erkennung von Simulanten und Aggravanten. Differentialdiagnostisch erlauben sie die Unterscheidung zwischen cochleären und retrocochleären Funktionsstörungen (LEHNHARDT und LASZIG, 2000).

Die OAE treten entweder spontan auf oder lassen sich durch ein äußeres Schallereignis evozieren. Daher ist zunächst grob zwischen

- **spontanen otoakustischen Emissionen (SOAE)**

und

- **evozierten otoakustischen Emissionen (EOAE)**

zu unterscheiden.

Je nach Art der Schallreizung ist zu differenzieren zwischen

- **transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)**
- **simultan evozierte otoakustische Emissionen (SEOAE)**
- **Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)**

(JANSSEN, 2000c).

Spontane otoakustische Emissionen (SOAE)

SOAE entstehen ohne äußere akustische Stimulation. In Phase schwingende OHC generieren durch oszillierende Kontraktionen ein akustisches Signal mit charakteristischerweise schmaler Amplitude (JANSSEN, 2000c; PROBST et al., 1991). Der zunächst vermutete Zusammenhang zwischen SOAE und Tinnitus stellte sich als falsch heraus (PENNER und BURNS, 1987). Vielmehr sind die SOAE Ausdruck eines intakten Gehörs (JANSSEN, 2000c). SOAE sind bei 40 bis 60% der normalhörenden Menschen nachzuweisen. In geschädigten Ohren treten sie weniger häufig auf und wenn, dann nur in cochleären Lokalisationen mit unbeeinträchtiger Hörfunktion (LAMPRECHT-DINNESEN, 1992; LEHNHARDT und LASZIG, 2000). Bei niederen Vertebraten wie Katzen und Nagern lassen sich SOAE kaum finden (SCHMIEDT, 1986).

Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)

Üblicherweise erfolgt die Auslösung der TEOAE durch kurze akustische Stimuli in Form von Klicks oder Tonimpulsen. TEOAE sind bei fast allen Normalhörenden evozierbar (BONFILS et al., 1988). Erst ab einem Hörverlust von mehr als 30 dB lassen sie sich nicht mehr auslösen (AVAN et al., 1996) und das Signal des entsprechend geschädigten Frequenzbereiches fehlt in der Summe der emittierten Signale (JANSSEN, 2000c). Da TEOAE eine Möglichkeit eröffnen, Informationen über

die mechanische Aktivität der OHC zu gewinnen sowie beim Menschen wie beim Tier gut und reproduzierbar auszulösen sind, finden sie breite Anwendung in klinischen und experimentellen Studien (PLINKERT, 1995).

Simultan evozierte otoakustische Emissionen (SEOAE)

SEOAE werden simultan mit einem Sinuston eines engen, spezifischen Frequenzbereiches hervorgerufen (PROBST et al., 1991). Dabei haben die Emissionen die gleiche Frequenz wie der Reizton, was eine Registrierung aufgrund der Überlagerung beider Schallsignale erschwert (BRASS und KEMP, 1991; JANSSEN, 2000c). Auch aufgrund der langen Messzeiten liegen in zur Zeit wenig diagnostische Erfahrungen vor, so dass die SEOAE zur Zeit weder in klinischen noch in experimentellen Studien Anwendung finden (PLINKERT, 1995).

Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE)

Bei Verzerrungen, auch Distorsionen genannt, handelt es sich um ursprünglich nicht im Eingangssignal vorhandene Signalkomponenten (JANSSEN, 2000c). Demnach bestehen die DPOAE aus neuen Frequenzen, die nicht Bestandteil der auslösenden Stimuli waren (PROBST et al., 1991). Dies ist typisch für alle physikalischen Systeme mit nichtlinearen Übertragungseigenschaften (PLINKERT, 1995).

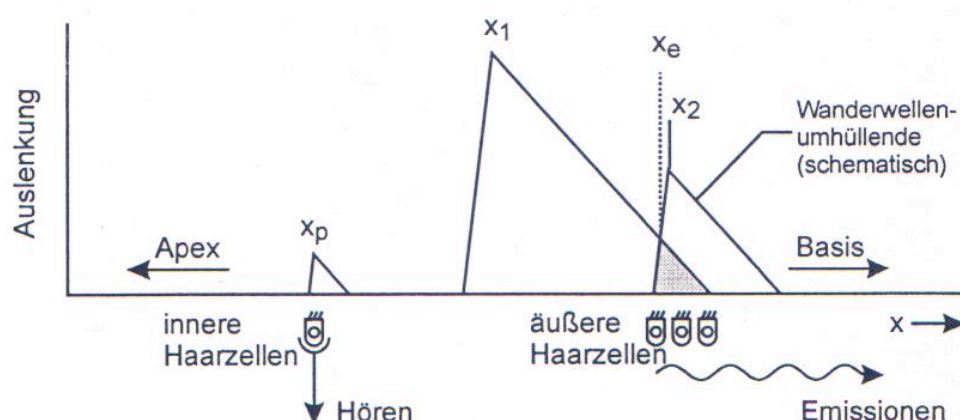


Abb. 11: Modellvorstellung zur Entstehung der DPOAE (nach JANSSEN, 2000c).

x_1, x_2 = Ort der Wanderwellenmaxima der Primärtöne; x_e = Überlappungszone/Ort der DPOAE-Entstehung; x_p = Ort der Perzeption des Distorsionsprodukts

Entscheidend für dieses Phänomen ist dabei die in der Cochlea nahe räumliche Abbildung der Frequenzen zweier Sinustöne (Primärtöne), die zur Auslösung der DPOAE in das Innenohr eingespielt werden. Zunächst führt jeder Primärtön für sich zur Auslenkung eines umschriebenen Areal der Basilarmembran. Liegen die Frequenzen f_1 und f_2 ($f_2 > f_1$) der beiden Primärtöne nun nahe beieinander, entsteht eine Überlappungszone der Basilarmembranauslenkung beider Primärtöne (Abbildung 11). Dabei erzeugen die OHC in dieser Überlappungszone aufgrund ihrer nichtlinearen Übertragungseigenschaften einen neuen Ton (Sekundärton), der als Differenzton hörbar und als DPOAE im äußeren Gehörgang messbar ist. Anhand der beiden Primärtonfrequenzen f_1 und f_2 lässt sich die Frequenz des Sekundärtons im Voraus berechnen. Diese ergibt sich aus dem quadratischen und kubischen Term der Übertragungsfunktion ($[f_1 - f_2]^2$ bzw. $[f_1 - f_2]^3$). Sekundärtöne der Frequenzen $f_1 + f_2$ und $f_1 - f_2$ werden daher als quadratische Differenztöne bezeichnet. Sekundärtöne der Frequenzen $2f_1 - f_2$ und $2f_2 + f_1$ heißen kubische Differenztöne (JANSSEN, 2000c; KEMP, 1979). Dabei ist der kubische Differenzton $2f_1 - f_2$ sowohl beim Menschen als auch beim Tier das Distorsionsprodukt mit der höchsten Amplitude (AVAN et al., 1996) und lässt sich daher am leichtesten registrieren.

Durch Modulation der Primärtonfrequenzen lässt sich nun diese Überlappungszone entlang der Basilarmembran verschieben, was eine funktionelle Beurteilung der OHC eines großen Bereichs der Cochlea ermöglicht. Der Ort, an dem die Wanderwellen maximal interagieren, ist aufgrund des steileren Abfalls der Wanderwelle nach apikal nahe der Lokalisation von f_2 zu suchen (KUMMER et al., 1995) (Abbildung 11). Die Evozierung der DPOAE ist dabei sowohl durch eine Anpassung des Frequenzverhältnisses f_2/f_1 wie auch des Pegelverhältnisses L_1/L_2 der beiden Primärtöne optimierbar. Maximale DPOAE-Amplituden lassen sich erzielen, wenn am Ort der Emission die Antworten auf beide Stimuli gleich stark sind (BROWN und GASKILL, 1990; KUMMER et al., 1998). Bei der Verwendung von Sinustönen verschiedener Frequenz zeigte sich anhand von Vibrationsmessungen ein unterschiedliches Kompressionsverhalten (JOHNSTONE et al., 1986; RUGGERO et al., 1997). Eine optimale Evozierung der DPOAE kann deshalb nur dann erfolgen, wenn ein Reizparadigma Anwendung findet, das dieses unterschiedliche Kompressionsverhalten auch berücksichtigt (HULIN, 2000). Ein Reizparadigma mit einer opti-

mierten PegelEinstellung wird nach JANSSEN (2000c) auch als Pegelschere bezeichnet. Solch eine Pegelschere mit einem optimalen L_1/L_2 -Primärtonpegel-Verhältnis existiert sowohl für den Menschen (JANSSEN et al., 1995) als auch für einige Tierarten, wie für die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Meerschweinchen (MICHAELIS et al., 2004).

Eine Beurteilung der Hörsensitivität ist durch die Amplitude des Distorsionsprodukts möglich, da sich eine Korrelation sowohl im intakten wie auch im geschädigten Ohr findet (KUMMER et al., 1998). Bei Hörschädigung stellt sich in den DPOAE im korrelierenden Frequenzanteil ein reduzierter Emissionspegel dar (JANSSEN et al., 1995; KUMMER et al., 2000). Deshalb sind in der klinischen Anwendung die DPOAE-Amplituden meist als DPOAE-„Audiogramm“ in Relation zu ihrer Frequenz dargestellt. Ein Vergleich mit den DPOAE-Amplituden Normalhörender ermöglicht dann Aufschlüsse über die Hörleistung der Cochlea (WHITEHEAD et al., 1995). Dazu werden oft laute Primärtonpegel benutzt. Da jedoch Stimuli im Bereich der Hörschwelle die größte Korrelation zwischen DPOAE-Amplitude und Hörleistung erzielen, führt die Verwendung lauter Primärtonpegel nicht zu optimalen Ergebnissen (KUMMER et al., 1998).

Die emittierten Schallpegel der Distorsionsprodukte L_{dp} in Relation zu dem Primärtonpegel L_2 bezeichnet man als DPOAE-Wachstumsfunktion (Input/Outputfunktion; I/O-Funktion) (JANSSEN, 2000c). Diese zeigen bei intaktem Gehör ein nichtlineares, kompressives Wachstumsverhalten, was sich graphisch als Kurve mit abnehmender Steigung bei höheren Primärtonpegeln darstellt. Es resultiert somit ein Sättigungsverhalten bei hohen Primärtonpegeln, was dem cochleären Verstärkermechanismus funktionierender OHC entspricht. Kommt es zu einer Schädigung des Gehörs, verlieren die OHC ihre nichtlinearen Eigenschaften. Mit zunehmender Schädigung stellt sich ein linearer Graph, eine Gerade, dar, dessen Steigung aufgrund zunehmender Linearisierung steiler wird (KUMMER et al., 1998, KUMMER et al., 2000).

Welche quantitativen Aussagen lassen sich nun treffen? Vorab ist es aufgrund der individuell unterschiedlichen Hörschwellen für ein Gehörmonitoring unabdingbar, immer die kompletten Wachstumsfunktionen zu messen (PROBST et al., 1991). Eine Auswertung kann dann unter verschiedenen Gesichtspunkten erfolgen. Eine

Möglichkeit der Evaluation besteht in der Betrachtung des mathematischen Integrals der Wachstumsfunktion, wozu die Fläche unter der DPOAE-Wachstumsfunktionskurve bestimmt wird (CANLON und DAGLI, 1996; CANLON und FRANSSON, 1995; CANLON und FRANSSON, 1998). Einfacher zu handhaben ist die Auswertung bei HU et al. (1997) sowie bei SIE und NORTON (1997). Dabei definiert der Stimuluspegel die DPOAE-Hörschwelle, mit dem eine Emissions-Amplitude evoziert werden kann, die mindestens 2 bzw. 3 dB lauter als das Grundrauschen ist. Wiederum eine andere Gruppe stellte eine positive Korrelation zwischen der Hörschwelle im Reintonaudiogramm und der Steigung des Primärtonpegels L_2 zwischen 40 und 60 dB fest (KUMMER et al., 1998). BOEGE und JANSSEN (2002) entwickelten eine Methode zur direkten Abschätzung der Hörschwelle anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen. Aufgrund der Feststellung, dass sich der Schalldruck der Emission als lineare Funktion des Primärtonpegels L_2 verhält, lässt sich über eine lineare Regression und Extrapolation gegen den Schalldruck Null eine DPOAE-Hörschwelle errechnen. Dabei korrelieren die DPOAE-Hörschwellen signifikant mit den Hörschwellen des Reinton-Audiogramms (BOEGE und JANSSEN, 2002). Unter strengeren Einschlusskriterien als bei BOEGE und JANSSEN (2002) (Signal-Rausch-Abstand [SNR] ≥ 6 dB, Steigung $\geq 0.2\mu\text{Pa}/\text{dB}$, $r^2 \geq 0.8$ und Standardfehler ≤ 10 dB) lassen sich bei 37,4% von untersuchten 2211 Patienten besonders in den mittleren und hohen Frequenzen größere Genauigkeiten in der Abschätzung der tatsächlichen Hörschwelle anhand von DPOAE-Wachstumsfunktionen erzielen (GORGA et al., 2003). 978 Patienten des Untersuchungskollektivs verfehlen die Einschlusskriterien aufgrund eines Signal-Rausch-Abstandes von mehr als 6 dB. Davon weisen 90% Hörschwellen von mehr als 30 dB HL bei einer mittleren Hörschwelle von 62,9 dB HL auf (GORGA et al., 2003). Zwar lässt sich anhand der kumulativen Verteilung der DPOAE-Amplituden bei Normalhörenden und Hörgeschädigten eine Korrelation zwischen dem Abschneiden in den Messungen der DPOAE und den morphologischen OHC-Schäden sowie den permanenten Hörschwellenverschiebung (engl.: permanent threshold shift, [PTS]) in den akustisch evozierten Potentialen erkennen, allerdings resultiert mit zunehmendem Hörschaden eine zunehmende Voraussagegenauigkeit (Sensitivität und Spezifität) der DPOAE-Wachstums-

funktionen. Im Besonderen trifft dies für eine PTS zwischen 5 und 30 dB sowie für einen OHC-Verlust zwischen 5 und 40% zu (DAVIS et al., 2004).

Da es sich bei den DPOAE um ein nicht-invasives, schnell durchzuführendes Verfahren handelt, welches spezifisch die Störungen der empfindlichsten Zellen des Innenohres, der OHC, erfasst, findet es häufig klinische Verwendung. Die selektive Ansteuerung der einzelnen Frequenzen durch Modulation der Primärtonfrequenzen bietet im Vergleich zu den die Summenantwort aller OHC messenden TEOAE einen großen Vorteil (PROBST et al., 1991). Bei Tieren verhalten sich die DPOAE grundsätzlich ähnlich denen des Menschen (LUKASHKIN und RUSSELL, 2001). Bei Menschen zeigt sich im Gegensatz zu Nagetieren eine vergleichsweise geringere Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktionen bei gleichzeitig längerer Dauer der Reizantwort (AVAN et al., 1996; BROWN und GASKILL, 1990). Jedoch stellt sich bei Nagern eine höhere Amplitude der Emissionen dar, was eine Messung deutlich erleichtert (AVAN et al., 1996; SCHNEIDER et al., 1999). Besonders Meerschweinchen haben ein breiteres Maximum bei geringeren interindividuellen Unterschieden als der Mensch (BROWN und GASKILL, 1990). Zudem lassen sich keine Geschlechtsunterschiede nachweisen (TAN et al., 2001). Zusammenfassend lässt sich zwischen Mensch und Meerschweinchen ein vergleichbares Verhalten der DPOAE bei Pegeln ≤ 60 dB festhalten. Deshalb eignet sich das Meerschweinchen besonders bei mittleren bis niedrigen Pegeln als Modell (BROWN und GASKILL, 1990).

1.5.2 Auditorisch evozierte Potentiale

Werden akustische Reize wahrgenommen, verursachen diese Veränderungen der Hirnaktivität, welche sich im Elektro-Enzephalogramm (EEG) darstellen lassen. Dieses Phänomen macht sich die Electric Response Audiometry (ERA) zu nutze. Nach Applikation eines Schallreizes in das Ohr registriert die ERA die durch das akustische Signal auftretenden Potentialänderungen. Dabei handelt es sich um Reaktionspotentiale des Innenohrs, des Hirnstamms und der Hirnrinde, die durch den Schallreiz akustisch hervorgerufen werden, weshalb man auch von auditorisch bzw. akustisch evozierten Potentialen (AEP) spricht. Damit handelt es sich bei der ERA um ein objektives Testverfahren, welches eine funktionelle Aussage über die gesamte Hörbahn, vom Innenohr über den Hörnerven bis hin zur Hirnrinde, ermöglicht.

Wie die OAE findet die ERA klinische Verwendung in der Untersuchung von Kleinkindern. Kongenitale sowie sensorineurale Taubheit lassen sich verlässlich erfassen und leicht von Aggravation bzw. Simulation durch den Patienten abgrenzen. Die ERA bietet darüber hinaus die Möglichkeit, Tumoren im inneren Gehörgang oder im Kleinhirnbrückenwinkel ebenso diagnostisch zu sichern wie auch andere krankhafte Veränderungen entlang der zentralen Hörbahn darzustellen (LEHNHARDT und LASZIG, 2000; MROWINSKI und SCHOLZ, 2002).

Die Entdeckung von sensorisch ausgelösten Veränderungen im EEG machten erstmals LOOMIS et al. im Jahr 1938. Bereits ein Jahr später gelang DAVIS et al. (1939) mit überschwelligen Schallreizen die Ableitung auditorisch evozierter Potentiale von der Kopfhaut des Menschen. Die Einführung der Mittelungstechnik erlaubte schließlich die Ableitung von Potentialen weit niedrigerer Pegel und ermöglichte fortan weitere Forschung (DAWSON, 1954). Die in der vorliegenden Arbeit verwendeten frühen auditorisch evozierten Potentiale (FAEP) wurden 1970 beschrieben (JEWETT, 1970) und später dem Verlauf der retrocochleären Hörbahn topographisch zugeordnet (LEHNHARDT und LASZIG, 2000; MOLLER und JANETTA, 1983).

Einteilung der Potentiale

Alle aktivierten Hirnstrukturen erzeugen elektrische Felder bzw. Potentiale. Das EEG registriert dabei Summenpotentiale, d.h. die gerichtete Summe sämtlicher Potentiale aller aktivierten Hirnstrukturen. Kommt es nun zu einer akustischen Wahrnehmung durch das Ohr, führt dies zu einer Aktivierung der Sinneszellen des Innenohrs, des Hörnerven, der zentralen Hörbahn sowie der kortikalen Assoziationszentren (BÖHME und WELZL-MÜLLER, 1998). Diese Aktivierung kann schließlich in Form von Potentialen an der Kopfhaut abgeleitet werden. In Abhängigkeit der Lokalisation der Potentialentstehung bzw. der zeitlichen Verzögerung (Latenz) ist zwischen Reizantworten aus dem Innenohr und aus dem Hirnstamm zu unterscheiden. Diese lassen sich weiter untergliedern:

Reizantworten des Innenohres:

- Präsynaptisches oder cochleäres Mikrofonpotential (engl.: cochlear microphonics [CM])
- Summationspotential (SP)
- Postsynaptisches Summenaktionspotential (engl.: compound action potential [CAP])

Reizantworten des Hirnstamms:

- Frühe auditorisch evozierte Potentiale (FAEP)
- Mittlere auditorisch evozierte Potentiale (MAEP)
- Späte auditorisch evozierte Potentiale (SAEP)
- Sehr späte auditorisch evozierte Potentiale (SSAEP)

Reizantworten des Innenohres

Durch die räumlich enge Lokalisation entstehen die Reizantworten des Innenohrs ohne große zeitliche Latenz nahezu synchron zum ursächlichen Reiz. Daher werden sie auch als sehr frühe auditorisch evozierbare Potentiale (SFAEP) aufgeführt. Über Nadel- oder Gehörgangselektroden erfolgt die Registrierung der Antwortpotentiale, auch als Elektrocochleographie bezeichnet. Dabei sind drei verschiedene Potentiale voneinander abzugrenzen. Diese unterscheiden sich einerseits in den zur Auslösung notwendigen Reizformen und andererseits in den zur Registrierung notwendigen Parametern (HOTH und LENARZ, 1994, LEHNHARDT und LASZIG, 2000).

Zur Auslösung der **cochleären Mikrofonpotentiale (CM)** als früheste akustisch evozierbare Potentiale sind kurze Tonimpulse erforderlich. Die CM sind sofort nach Reizbeginn ohne Latenz in der Frequenz des Tonreizes ableitbar. Sie persistieren zeitlich mit dem Tonreiz (sustained potential) und sind nach Reizende nicht weiter registrierbar (HOTH und LENARZ, 1994; LEHNHARDT und LASZIG, 2000). Die Generierung dieser reizsynchronen Wechsellspannungen erfolgt ausschließlich durch Haarzellen der Basalwindung der Cochlea. Information über die apikalen Abschnitte der Cochlea sind daher nicht zu gewinnen (BÖHME und WELZLMÜLLER, 1998). Zusätzlich bedarf es zur Evozierung der CM relativ hohe Reizpegel von ca. 50 dB HL (LEHNHARDT und LASZIG, 2000).

EINLEITUNG

Im Gegensatz zu den CM handelt es sich bei dem **Summationspotential (SP)** um eine reizsynchrone Gleichspannung. Die Auslösung der SP ist ebenso durch kurze Tonimpulse wie auch Klickreize möglich (BÖHME und WELZL-MÜLLER, 1998). Wie das CM tritt das SP ohne Latenz auf und besteht für die Dauer des Reizes. Dabei verhält sich die Amplitude des SP proportional zur Basilarmembranauslenkung (HOTH und LENARZ, 1994). Zur Evozierung der SP sind Reizpegel von etwa 80 dB HL erforderlich (LEHNHARDT und LASZIG, 2000).

Das **Summenaktionspotential** oder **Compound Action Potential (CAP)** entsteht durch die synchronisierte Antwort der Neuronen des Hörnervens (HOTH und LENARZ, 1994). Für die Potentialevozierung sind breitbandige Klickreize notwendig. Diese bewirken durch die akustisch-mechanische Erregung des Corti-Organs die Weiterleitung des Signals an die afferenten Hörnervenendigungen durch Ausschüttung eines Neurotransmitters, vermutlich Glutamat. Über eine Permeabilitätsänderung der Dendriten kommt es zu einer Depolarisation der Neuronen, was zur Entstehung eines Generatorpotentials führt. Die Fortleitung dieser Aktionspotentiale erfolgt zunächst über marklose Nervenfasern. Ab der Habenula perforata leiten myelinisierte Nervenfasern das Potential weiter. Dort lässt sich das CAP als Summe der entlang der Basilarmembran ausgelösten Potentiale registrieren (LEHNHARDT und LASZIG, 2000). In Abhängigkeit des Reizpegels stellen sich mehrere negative Peaks dar. Die Synchronisierung der Neuronen der Basalwindung drückt sich in Form des ersten negativen Peaks (N_1) aus. Mit deutlich längerer Latenz erscheint die 2. Welle (N_2). Sie entsteht vermutlich aufgrund von neuronalen Entladungen im Nucleus cochlearis (MOLLER und JANNETTA, 1985). Die Anzahl der sich synchron entladenden Neuronen spiegelt sich in der Amplitude des CAP wider. Die Welle N_2 lässt sich bis nahe zur Hörschwelle registrieren (LEHNHARDT und LASZIG, 2000)

Reizantworten des Hirnstamms

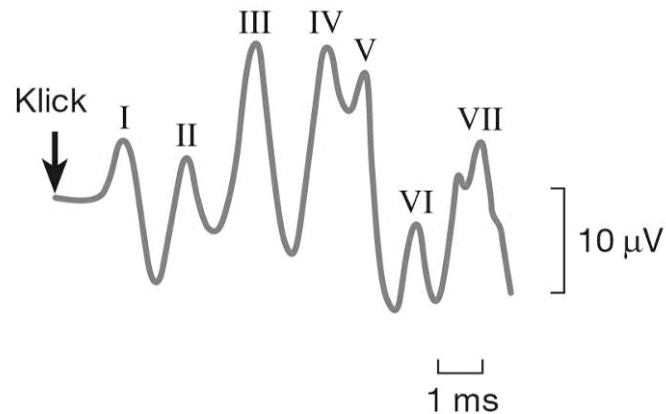


Abb. 12: Darstellung der frühen auditorisch evozierten Potentiale in Form der Wellen *Jewett I* bis *Jewett VII* (aus DEETJEN et al., 2004).

Die **frühen auditorisch evozierten Potentiale (FAEP)** lassen sich mit der Hirnstammaudiometrie (engl.: Brainstem evoked response audiometry [BERA]) registrieren. Klicks oder kurze Tonimpulse lösen dabei Potentiale in Form von charakteristischen Wellen aus. Insgesamt stellen sich sieben Wellen unterschiedlicher Latenz dar. Diese sind von eins bis sieben durchnummeriert und werden nach ihrem Erstbeschreiber auch *Jewett I* bis *Jewett VII* genannt (Abbildung 12). Die Welle I ist dabei in seiner Entstehung dem distalen Ende des Hörnervens zuzuordnen und entspricht zugleich dem elektrocochleographisch ableitbaren CAP. Dabei ist jedoch eine weitere Unterscheidung zwischen N_1 und N_2 nicht mehr möglich. Die Generierung von Welle II ist im proximalen Anteil des Hörnervens beim Austritt aus dem Porus acusticus internus zu lokalisieren. Welle III entsteht weiter proximal im ventralen Nucleus cochlearis. Alle weiteren Wellen sind aufgrund der Weiterleitung des Schallreizes über ipsi- wie kontralaterale Strukturen der Hörbahn nicht mehr eindeutig topographisch in ihrem Ursprung festzulegen. Vermutlich entspringt die Welle IV größtenteils dem ipsilateralen oberen Olivenkomplex (Oliva superior medialis) und dem nachgeschalteten Lemniscus lateralis. Die Welle V entstammt vermutlich den entsprechenden kontralateralen Strukturen (LEHNHARDT und LASZIG, 2000). Inkonstant treten die Wellen VI und VII auf (HOTH und LENARZ, 1994). Diese sind dem medialen Kniehöcker (Corpus geniculatum mediale) bzw. der thalamocor-

tikalen Hörstrahlung und dem Colliculus inferior des Mittelhirns zuzuordnen (Abbildung 13) (LEHNHARDT und LASZIG, 2000).

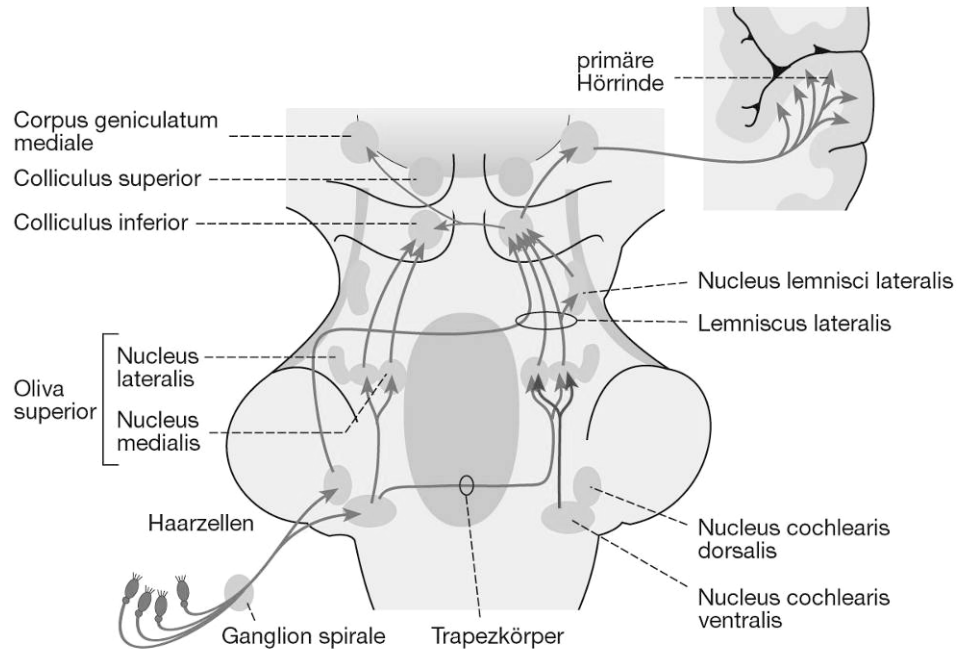


Abb. 13: Graphische Darstellung der zentralen Hörbahn und der Verschaltungen des Hörsignals im Verlauf (aus DEETJEN et al., 2004).

Die zur Auslösung der FAEP applizierten Klicks bewirken vor allem eine Erregung der Strukturen der basalen Cochlea. Durch Reizung mit Tonimpulsen kann bei gleichzeitiger Vertäubung des Gegenohres mit hochpassgefiltertem und bandbegrenztem Rauschen, welches eine spektrale Lücke („notch“) im Frequenzbereich des Signaltones aufweist (notched noise-Maskierung) eine gute Frequenzspezifität erreicht werden (STEINHOFF et al., 1995).

Die normale Latenzzeit der FAEP liegt zwischen 1,5 und 10 ms. Steigende Reizpegel drücken sich in einer kürzeren Latenzzeit und einer größeren Amplitude der Potentiale aus. Die Welle I bildet sich erst ab einer Reizintensität von mehr als 40 dB HL ab (LEHNHARDT und LASZIG, 2000). Hingegen stellt sich die Welle V bis zu Reizpegeln im Bereich der subjektiven Hörschwelle dar. Aufgrund einer guten Korrelation zwischen Reizpegel und Hörschwelle bietet sich die Möglichkeit einer objektiven Hörschwellenbestimmung (HOTH und LENARZ, 1994; JACOBSON, 1985).

Da grundsätzlich in der Organisation des Gehörs keine qualitativen Unterschiede zwischen Mensch und Tier vorhanden sind, bilden sich die Potentiale prinzipiell gleich aus. Auch sind keine Geschlechtsunterschiede in der Ausprägung der Potentiale nachzuweisen (LEHNHARDT und LASZIG, 2000). Lediglich unterschiedlich räumlich-anatomische Größen führen zu unterschiedlichen Darstellungen der FAEP. So stellen sich beim Meerschweinchen aufgrund des kleineren Kopfes und des kürzeren Gehörnervens kürzere Latenzzeiten dar, was sich einerseits erschwerend auf die Messung der Latenzzeiten auswirkt. Andererseits prägen sich die Amplituden der Potentiale beim Meerschweinchen deutlich größer aus, was wiederum die Bestimmung der Hörschwelle erleichtert und die Genauigkeit erhöht (MOLLER und JANETTA, 1985).

Mittlere auditorisch evozierte Potentiale (MAEP) lassen sich mit einer Latenz von 10 bis 50 ms nach akustischem Reiz vom Schädel ableiten (BÖHME und WELZL-MÜLLER, 1998). Es besteht eine deutliche Beeinflussbarkeit der MAEP durch Vigilanz und Pharmaka. Auch das Alter übt einen Einfluss auf die Ausprägung der MAEP aus (BÖHME und WELZL-MÜLLER, 1998).

Nach einer Latenz von 50 bis 500 ms lassen sich **späte auditorisch evozierte Potentiale (SAEP)** registrieren. Da diese aus den sekundären und tertiären corticalen Hörzentren stammen, wird synonym auch die Bezeichnung *cortikale akustisch evozierte Potentiale (CAEP)* verwendet. Sie weisen eine Frequenzspezifität auf, sind jedoch stark vigilanzabhängig (HOTH und LENARZ, 1994; MROWINSKI und SCHOLZ, 2002).

Bei Latenzen von 200 ms bis hin zu mehreren Sekunden handelt es sich um **sehr späte auditorisch evozierte Potentiale (SSAEP)**, die deshalb auch *langsame akustisch evozierte Potentiale (LAEP)* heißen. Sie sind Ausdruck einer generalisierten Hirnrindenfunktion höherer Ordnung und stellen elektrophysiologische Vorgänge des bewussten Hörens dar. Audiologisch sind sie von untergeordneter Bedeutung (HOTH und LENARZ, 1994; LEHNHARDT und LASZIG, 2000).

1.6 Die Wirkung von Lärm auf das Gehör

1.6.1 akustische Traumata

DIEROFF (1994) unterscheidet bei der akustischen Schädigung des Ohres zwischen *akutem akustischen Trauma* und *chronischem akustischen Trauma*. Bei den akuten akustischen Traumata differenziert er weiter zwischen *akutem Lärmtrauma*, *Knalltrauma* und *Explosionstrauma*.

Die unterschiedliche Charakteristik dieser akustischen Traumata wird durch verschiedene Parameter bestimmt. Lärmtypus, Schallintensität, Expositionsdauer und -art, Pegelanstiegsdauer, aber auch das Ausmaß von Gehörerholungspausen sowie individuelle Vulnerabilität und Kompensationsmechanismen beeinflussen die Entstehung, das Ausmaß und die Progredienz eines akustischen Traumas.

Zunächst entscheidend für die Art der Schädigung ist der Lärmtypus. Breitbandrauschen spricht unser Gehör in nahezu allen Frequenzbereichen an. Bei gleichem mittlerem Lärmpegel führen Impulsgeräusche in wesentlich kürzerer Zeit zu Hörverlusten (DIEROFF, 1997). Impulsgeräusche sind charakterisiert durch eine An- und Abstiegsdauer, sozusagen eine Crescendo- bzw. Decrescendozeit, bei begrenztem Frequenzspektrum. Als Impulslärm wird zum Beispiel ein Geräusch bezeichnet, welches durch Schläge verschiedener Werkstoffe gegeneinander entsteht. Auch finden Impulsgeräusche in der Musik Verwendung. In Form von Schlagzeug-, Percussion- oder Techno-Beat-Geräuschen dienen diese der Erzeugung von Rhythmus. Knall- und Explosionstraumata schädigen durch ihre enorme Schallenergie das Gehör auch auf mechanischem Wege. Wesentlich unterscheiden sich dabei beide Schallformen in der Dauer ihrer Schallspitze. Ein Knallgeräusch hat eine Schalldruckspitze von weniger als 1.5 ms Dauer, ein Explosionsgeräusch hingegen ist definiert über eine Schalldruckspitze von mehr als 1.5 ms Dauer. Beide erreichen Schallintensitäten von mehr als 150 dB SPL p.e. Jedoch begleitet eine Explosion definitionsgemäß eine Luftdruckwelle, die neben einem Innenohrschaden ein Mittelohrtrauma (Trommelfell-Ruptur; Kettenluxation oder -fraktur; Hämatotympanon = Blutung im Mittelohr) verursacht (DIEROFF, 1994; PFANDER, 1975).

Die Schallintensität (Schalldruckpegel) ist eine weitere Einflußgröße. Als *kritische Intensität*, ab der man grundsätzlich mit einer Schädigung des Gehörs rechnen

muss, gilt ein *energieäquivalenter Dauerschallpegel* (L_{eq}) von 85 dB (A). Dieser kritischen Intensität liegen Berechnungen zugrunde, die eine Schallbelastung von 8 Stunden täglich bei 5 Tagen pro Woche vorsehen. Zwischenzeitlich sind für jeweils zehn Stunden pro Arbeitstag Gehörerholungspausen notwendig, in denen ein Schalldruckpegel von 70 dB (A) nicht überschritten werden soll (ISO 1999, 1990). Diese Intensitäten stehen in antiproportionalem Zusammenhang mit den Expositions- und Gehörerholungszeiten. Es gilt ein Prinzip der Energieäquivalenz. Bei Vorhandensein adäquater Gehörerholungspausen ist es unter Wirkungsgesichtspunkten prinzipiell gleichwertig, ob bei konstanter Gesamtschallenergie für den gleichen Zeitraum ein hoher Schalldruckpegel kürzer oder ein niedriger Schalldruckpegel länger einwirkt (BABISCH, 2000a). Aufgrund der Tatsache, dass das Dezibel (dB) eine logarithmierte Verhältniszahl darstellt, entspricht einem Anstieg des Schalldruckpegels um 3 dB eine Verdopplung der Schallintensität (BABISCH et al., 1997; PLONTKE und ZENNER, 2004). Somit bedeutet eine zweistündige Schallbelastung mit 93 dB (A) die gleiche Gehörgefährdung wie eine vierstündige Belastung mit 90 dB (A). Ein Schalldruckpegel von 105 dB (A), wie er häufig in Diskotheken vorherrscht, entspricht bei einer Dauer von 4,8 Minuten der Schallenergie einer achtstündigen Belastung (= 480 Minuten) mit 85 dB (A) (PLONTKE und ZENNER, 2004).

Bei der Expositionsart unterscheidet man zwischen kontinuierlicher, fluktuierender oder intermittierenden Schalleinwirkungen. Dabei geht von einer kontinuierlichen Schallbelastung bei konstanter Frequenz und Energie eine geringere Gehörgefährdung aus als von fluktuierenden oder impulsartigen Schallbelastungen (HAMERNIK et al., 1993; HAMERNIK und QIU, 2000). Intermittierende Lärmbelastung verursacht einen geringeren Hörschaden als kontinuierliche Belastung (POURBAKHT und YAMASOBA, 2003a).

Die Pegelanstiegsdauer erlangt gehörschädigende Relevanz, wenn diese die Latenzzeit des Stapediusreflexes unterschreitet. Nach ORLICH (1975) betragen diese Latenzzeiten frequenzspezifisch zwischen 320 und 450 ms. Demnach erreicht Impulsschall mit kürzerer Pegelanstiegszeit (Knall- und Explosionslärm) ungedämpft das Innenohr, bevor schützende Reflexe in Form einer Impedanzänderung des Mittelohres greifen (DIEROFF, 1994). Ein weiterer, schädigungslimitierender Umstand stellt die mechanische Einschwingzeit des Mittel-Innenohrsystems dar. Diese liegt

im Frequenzbereich von 16 bis 1.000 Hz zwischen 0.3 und 3.0 ms (SPRENG, 1994). Deshalb gilt für Schallpegelspitzen mit Impulsdauer im Bereich von μ s wegen der trägeren Einschwingzeit der Basilarmembran vornehmlich die eingespeiste Schallenergie, weniger aber der Schalldruckspitzenpegel, als ursächlich schädigender Faktor (PRICE und KALB, 1991; PRICE und KALB, 1998, SPRENG, 1994). Hingegen belastet Impulslärm mit einer Dauer zwischen 3.0 und 320 ms das Innenohr mit seiner vollen Schalldruckspitze (DIEROFF, 1994). Daher erscheint es nicht verwunderlich, dass von Impulslärm eine größere Schädlichkeit als von Dauerlärm äquivalenten Schallpegels ausgeht (ROBERTO et al., 1985). Bedrohlich ist zudem, dass bei einer kurzen Schalldauer von weniger als 25 ms die subjektive Lautstärkeempfindung abnimmt (MICHEL, 2005; PLONTKE und ZENNER, 2004). Somit nimmt man gehörschädigende, hohe Impulsschalldruckpegel nicht als solche in ihrer Lautstärke und Gefährlichkeit wahr.

Auf den Einfluss von Gehörerholungspausen in Bezug auf die mathematische Relation der Schallenergie in Abhängigkeit ihrer Einwirkzeit wurde bereits hingewiesen (ISO 1999, 1990). Weitere mitbestimmende Parameter sind die individuelle Vulnerabilität sowie individuell unterschiedliche Kompensationsmechanismen, welche wohl als Konstanten pathophysiologische Allgemeingültigkeit besitzen.

Ein chronisches Lärmtrauma entsteht durch einen geringeren Schalldruckpegel als ein akutes Lärmtrauma. Allerdings wirkt diese Schallenergie über eine lange Zeit ein. Somit führen Schallpegel über 85-90 dB (A) bei ausreichend langer Einwirkzeit und ungenügenden Gehörerholungspausen zu einem chronischen Lärmtrauma. Bei ohrgesunden Personen ist laut VDI-Richtlinie von der Entwicklung eines Hörschadens auszugehen, wenn die Dauer einer Lärmbelastung von 90 dB (A) sechs Jahre, von 87 dB (A) zehn Jahre und von 85 dB (A) 15 Jahre überschreitet (MICHEL, 2005).

1.6.2 Pathophysiologie

1.6.2.1 Allgemein

Täglich trifft unzählige Male Schall auf das Gehör jedes einzelnen Menschen. Dieser physiologische Prozess ist, wie bei dem afrikanischen Stamm der Mabaan festgestellt wurde, prinzipiell ein Leben lang ohne Verschleißerscheinungen möglich (PLESTER, 1962). Zu einer Schädigung des Gehörs kommt es, wenn entweder die Schallintensität ein gewisses Maß überschreitet oder eine individuell erhöhte Vulnerabilität vorliegt (PLONTKE und ZENNER, 2004).

Man geht von zwei grundlegenden Mechanismen der Lärmschädigung aus. Zum einen stellt Schall eine physikalische Kraft dar, die sich ab einer gewissen Intensität mechanisch auswirkt. So entsteht ein mechanisches Trauma, welches sich in einer direkten Schädigung der Innenohrstrukturen äußert. Zum anderen reagieren die Zellen des Innenohrs auf eine Überstimulation mit Schall. Es resultiert eine pathologische Aktivitätserhöhung mit der Folge einer metabolischen Stressantwort (STOCKWELL et al., 1969). Demzufolge bestehen Angriffspunkte einer möglichen Intervention in der physikalischen Reduktion der Schallenergie sowie in der Modifikation der zellulären Stressantwort (PLONTKE und ZENNER, 2004).

1.6.2.2 Lärmschäden des Innenohres

Lärmschäden des Innenohres lassen sich bis heute nicht abschließend erklären. Heterogene Versuchsbedingungen unterschiedlicher Studien ergeben ein weites Bild akustischer Traumata. Gemäß PLONTKE und ZENNER (2004) lassen sich unter kontrollierten experimentellen Bedingungen jedoch nur wenige Schädigungsmuster verlässlich reproduzieren (BECK, 1955; BECK und MICHLER, 1960; HOFFMANN, 1997; SPOENDLIN, 1962; SPOENDLIN, 1971).

Cochleäre Auswirkungen von Lärmschäden

Die Pathomechanismen eines Lärmtraumas lassen sich anhand der einwirkenden Schallintensität und der Expositionsdauer beschreiben. Nach Ende der traumatischen Schallexposition stellen sich im zeitlichen Verlauf verschiedene pathologische Zustände dar. Dabei kann sich vor allem eine Entwicklung von potentiell re-

versiblen Veränderungen hin zu irreversiblen Zuständen ausprägen. Sämtliche qualitativen wie auch quantitativen Veränderungen betreffen in unterschiedlichem Ausmaß und unterschiedlicher Häufigkeit verschiedene Strukturen der Cochlea. Neben dem Corti-Organ mit seinen Stütz- und Sinneszellen erfahren auch der Limbus, das Spiralligament, die Stria vascularis und der Hörnerv mitsamt den Spiralganglienzellen pathologische Veränderungen. Regelmäßig sind vor allem die OHC von Beeinträchtigungen erfasst (PLONTKE und ZENNER, 2004). Mechanische Verletzungen des Innenohres durch Lärm bedürfen einer enormen Schallenergie. Dabei führen Schallpegel von 150 dB SPL zu Auslenkungen der Basilarmembran von etwa 800 nm (nach PLONTKE und ZENNER, 2004). Aufgrund der Größenverhältnisse der Haarzellen mit einer Länge von 80.000 nm bei einem Durchmesser von 5.000 nm erreichen jedoch Auslenkungen dieser Größenordnung selten die strukturellen Belastungsgrenzen der Zelle. Erst durch außerordentlich große Schallimpulse, beispielsweise bei Knallgeräuschen bzw. Explosionen sowie in Tierversuchen mit Pegeln bis zu 210 dB SPL lassen sich histologisch Zerreißen der Innenohrstrukturen nachweisen (ROBERTO et al., 1989). Im Detail resultieren Zerreißen des Zellverbandes der apikalen Oberfläche und der Lamina reticularis sowie Einknickungen der Stützzellen (HENDERSON und HAMERNIK, 1995; SAUNDERS et al., 1991). Durch die aufgehobene Barriere des Endolymphraumes kommt es zum Einstrom toxischer Kaliumkonzentrationen. Es resultiert ein irreversibler, nekrotischer Verlust der Haarzellen (WANG et al., 2002).

Zelluläre Auswirkungen von Lärmschäden

Wenn übermäßige Lärmexposition überhaupt zu einer mechanischen Schädigung führt, dann finden sich häufiger mikromechanische Schäden als makromechanischen Verletzungen des Innenohrs. So lässt sich mikromechanisch nach einem Schalltrauma eine Entkopplung der Stereozilien der Haarzellen von der Tectorialmembran erkennen (NORDMANN et al., 2000). Diese Entkopplung erklärt den resultierenden Hörverlust. Eine Wiedereinkopplung bewirkt die Erholung des Hörvermögens, was dann als temporärer Hörverlust (temporary threshold shift, TTS) bezeichnet wird.

Eine weitere mikromechanische Beobachtung nach Lärmexposition stellt sich als Stereozilienerweichung (engl.: floppy stereocilia) dar. Dieser Steifheitsverlust der Stereozilien ist ein im Zeitverlauf frühes Phänomen. Die normalerweise aufrecht stehenden Stereozilien präsentieren sich weich und umgebogen. Eine grob-morphologische Strukturverletzung in Form eines Knicks ist zu diesem Zeitpunkt nicht festzustellen. Die Funktion im Sinne der mechanoelektrischen Transduktion ist aufgehoben. Ursächlich dafür ist eine metabolische Reaktion, die zu einem Abbau von Zytoskelettproteinen führt (TILNEY et al., 1982).

Bei einem größeren Schädigungsausmaß durch eine beispielsweise höhere Schallintensität bzw. länger Expositionsdauer hat die mikromechanische Reaktion ein Abknicken der Stereozilien und später ein Verlust der Stereozilien zur Folge. Bereits der Verlust der längsten Stereozilien führt bei inneren Haarzellen zu einer Verringerung des Ruhestroms durch die Stereozilienmembran. Damit ist bei einem mehrheitlichen Verlust der Stereozilien eine mechanoelektrische Transduktion nicht mehr möglich (LIBERMAN und DODDS, 1984).

Auswirkungen von Lärmschäden auf molekularer Ebene

Im Allgemeinen reagieren Zellen auf gefährdende Stressreize jeglicher Natur mit einer metabolischen Stressantwort. Dabei führt ein äußerer Stress-Stimulus zur Aktivierung reaktiver zellulärer Automatismen, womit ein exogener Stress eine metabolische Stress-Situation im Inneren der Zelle induziert. Es folgen kaskadenartige, synchron auf mehreren zellulären Ebenen ablaufende, biochemische Prozesse. Über hemmende bzw. aktivierende Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Prozessen resultiert eine Anpassung des zellulären Stoffwechsels an die neue Situation. Gegenläufige metabolische Protektions- bzw. Reparationsmechanismen versuchen, den zellulären Stress zu reduzieren. Gelingt dies der Zelle, spricht man von kompensiertem metabolischem Stress. Greifen die zellulären Gegenmaßnahmen nicht, spricht man von einem dekompenziertem metabolischen Stress. Irreversible Schäden bis hin zum Zelltod sind die Folge (PLONTKE und ZENNER, 2004). Im Detail äußert sich metabolischer Stress im zentralen Nervensystem wie auch im Innenohr durch eine massive Ausschüttung von Glutamat, durch einen Einstrom von Calcium in die Zelle sowie durch die Bildung freier Sauerstoffradikale (engl.: reactive oxygen species,

[ROS]) (CHOI, 1992; GUTTERIDGE und HALLIWELL, 2000; KOPKE et al., 1999; MATTSON, 2003). Auch die bereits erwähnte und früh zu beobachtende Stereozilienerweichung ist eine Folge des stressbedingt veränderten Stoffwechsels der Zelle (TILNEY et al., 1982).

Destabilisierung des Zytoskeletts

Physiologischerweise sind die Stereozilien der Haarzellen als steife, aufrecht stehende Sinneshärchen charakterisiert. Bei einer pathologischen Schallbelastung, kommt es früh im zeitlichen Verlauf zu einer Stereozilienerweichung. Die rasterelektronenmikroskopisch umgebogen erscheinenden Stereozilien haben ihre Steifheit verloren. Verantwortlich dafür ist ein Verlust der strukturellen Integrität des Zytoskeletts der Haarzelle (DUNCAN und SAUNDERS, 2000; TILNEY et al., 1982). Dieses normalerweise Stabilität und Struktur gebende Zytoskelett setzt sich aus Actin-Filamenten zusammen, welche unter metabolischem Stress eine molekulare Veränderung erfahren. Durch den Abbau eines Teils der Quermoleküle wird die Vernetzung benachbarter Actin-Filamente aufgehoben und das Zytoskelett destabilisiert (ADLER et al., 1992; SAUNDERS et al., 1985; TILNEY et al., 1982). Des Weiteren kann ein Abbau von F-Actin beobachtet werden. Es spricht für eine Beteiligung von Apoptose-Mechanismen, dass sich dieser Abbau des F-Actins durch einen Caspase-3-Inhibitor verhindern lässt (HU et al., 2002b).

Reaktive Sauerstoffspezies

Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) sind Produkt bzw. Nebenprodukt einer normalen Stoffwechselaktivität. Hauptsächlich in den Mitochondrien gebildet, sind ROS wie das Superoxid-Anion (O_2^-), das Hydroxyl-Radikal ($OH\cdot$), das Wasserstoffperoxid (H_2O_2) sowie das aus Superoxid-Anion und Stickstoffmonoxid (NO) entstehende Peroxynitrit ($ONOO^-$) potentiell toxisch. Vor einer letalen Akkumulation dieser Sauerstoffradikale schützt sich die Zelle durch endogene, antioxidative Schutzsysteme (GUTTERIDGE und HALLIWELL, 2000). Eine dieser endogenen Antioxidanzien ist Glutathion, welches mit Hilfe von Schwefel die ROS neutralisiert (YAMASOBA et al., 1998a).

Wie tierexperimentelle Studien belegen, reagieren die Zellen der Cochlea auf unterschiedlichste Traumata mit einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoff-(ROS) und Stickstoffspezies (engl.: reactive nitrogen species, [RNS]). Auf sämtliche Noxen (Schalltraumata, ototoxische Aminoglykoside und Chemotherapeutika, Chemikalien) und Mangelzustände (Hypoxie, Ischämie sowie der Entzug von Wachstumsfaktoren) folgt als zentraler Mechanismus eine Zunahme des intrazellulären, oxidativen Stresses (EVANS und HALLIWELL, 1999; KOPKE et al., 1999; LAUTERMANN et al., 1997; MILLER et al., 2001). Nachweislich steigt nach schädigender Schallbelastung in der Cochlea die Konzentration des Hydroxyl-Radikals (OH-LEMILLER et al., 1999a) als auch des Superoxid-Anions (YAMANE et al., 1995) an. Durch unspezifische Modifikation und strukturelle Zerstörung von Proteinen, Phospholipiden und Nukleinsäuren greifen ROS die Zellmembran sowie die Membranen der Zellorganellen an. Dadurch verursachen ROS Veränderungen der Membran-Struktur und -Funktion. Dies zeigt sich in der Fluidität, der Permeabilität, der Aktivität von Enzymen, Kanälen und Rezeptoren (CHENG et al., 2006). In vitro konnten ROS die Na^+/K^+ -ATPase sowie die Ca^{2+} -ATPase inhibieren und somit die zelluläre Homöostase gefährden (nach CHENG et al., 2006).

Als Folge der erhöhten ROS-Konzentration resultiert ein Anstieg der Glutathion-Aktivität im Innenohr (YAMASOBA et al., 1998b). Das Ausmaß des Schalltraumas korreliert negativ mit der Stärke der antioxidativen Aktivität, d.h. je größer die antioxidative Potenz des Systems, desto geringer die Haarzellverluste und somit die Hörschwellenverschiebungen. Umgekehrt resultiert aus einer exogen induzierten Schwächung der antioxidativen Schutzmechanismen eine Verstärkung der morphologischen und funktionellen Schäden nach Schallbelastung (OHLEMILLER et al., 1999b; OHLEMILLER et al., 2000). Können die anfallenden ROS nicht vollständig neutralisiert werden, führen die überschüssigen Sauerstoffradikale durch Lipidperoxidation zur Schädigung von Kern- und Zellmembranen. Es kommt zu einer Fragmentierung von DNA, zu einer Aktivierung von Proteasen sowie zu einem erhöhten intrazellulären Calcium. Schließlich kann der apoptotische Zelltod nicht mehr verhindert werden (GUTTERIDGE und HALLIWELL, 2000; HALLIWELL und GUTTERIDGE, 1990). Dieser Vorgang erweist sich als langsam progredient und kann bis zu zwei Wochen nach dem Trauma anhalten. Typischerweise zeigt ein Lärmtrauma

eine Ausbreitung der Schädigung über die basale Hälfte der Cochlea (PLONTKE und ZENNER, 2004).

Exzitotoxizität

Betrafen die bisher aufgeführten makromechanischen, mikromechanischen sowie molekularen Folgen überlauter Lärmexposition vornehmlich das Corti-Organ mit seinen Zellen, so ist die Exzitotoxizität als ein den Hörnerven schädigendes Phänomen zu verstehen. Im Besonderen trifft dies für die neuronale Übertragung des Schallsignals von den inneren Haarzellen auf die afferenten Hörnervenfasern zu (PLONTKE und ZENNER, 2004).

Beim physiologischen Hörvorgang dient hauptsächlich Glutamat als Transmitter der neuronalen Übertragung (BOBBIN, 1979; EYBALIN und ALTSCHULER, 1990; NORDANG et al., 2000). Von den IHC in den synaptischen Spalt abgegeben, bindet Glutamat an Rezeptoren der Hörnervenfasern. Entsprechend ebenfalls wirksamer Agonisten differenziert man die Glutamat-Rezeptoren in N-methyl-D-Aspartat- (NMDA-), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isloxazolpropionat- (AMPA-) und Kainat-Rezeptoren (MATSUBARA et al., 1996; NIEDZIELSKI et al., 1997; RYAN et al., 1991; SAFIEDDINE und EYBALIN, 1992; USAMI et al., 1995). Unter normalen Hörbedingungen erfolgt die Weiterleitung des auditorischen Signals über eine Bindung von Glutamat an die schnellen AMPA-Rezeptoren. Eine Aktivierung der langsamen NMDA-Rezeptoren erfolgt bei physiologischen Schallreizen hingegen deutlich weniger ausgeprägt (RUEL et al., 1999; RUEL et al., 2000).

Dies ändert sich bei einer Überstimulation. Überlaute Schallreize haben eine vermehrte Ausschüttung von Glutamat in den synaptischen Spalt zur Folge. Herrschen im synaptischen Spalt durch eine übermäßige Ausschüttung bzw. durch eine verminderte Elimination hohe Glutamat-Konzentrationen vor, sind an der neuronalen Synapse neurotoxische Effekte zu beobachten (CHOI, 1992). Aufgrund der erregenden Eigenschaften des Neurotransmitters Glutamat spricht man auch von einer Exzitotoxizität. Dabei spielen die NMDA-Rezeptoren eine besondere Rolle. Bei genauere Betrachtung erweist sich der NMDA-Rezeptor als ein Ionenkanal für monovalente Ionen und Calcium-Ionen (Ca^{2+}). Potentialabhängig blockieren im Normalzustand extrazelluläre Magnesium-Ionen (Mg^{2+}) die Kanäle des NMDA-Rezeptors. Im Falle

einer pathologischen Schallüberstimulation liegt nun Glutamat in hoher Konzentration vor und die Nervenzelle ist gleichzeitig depolarisiert. Unter diesen beiden Voraussetzungen geben die Magnesium-Ionen die blockierten Ionenkanäle frei. Der normalerweise inaktive NMDA-Rezeptor wird aktiviert und Calcium strömt in das Zellinnere. Es resultiert eine Langzeitpotenzierung der synaptischen Übertragung mit der Gefahr einer Calcium-Intoxikation der afferenten Hörnervenfasern (DUDEL und HECKMANN, 2004; PLONTKE und ZENNER, 2004). In der Zelle bewirkt Calcium zwei Dinge: Einerseits kommt es in einem ersten Schritt durch die Calcium-Ionen zu einem assoziierten Wassereinstrom, weshalb die afferenten Hörnervenfasern bis zum Funktionsverlust anschwellen. Andererseits setzen die Calcium-Ionen intrazelluläre Kaskaden in Gang, welche wiederum Proteasen und Endonukleasen aktivieren sowie ROS freisetzen. Es entsteht ein oxidativer Stress, welcher additiv über eine metabolische Dekompensation in den Zelluntergang führt (CHOI und ROTHMAN, 1990).

Zelltod

Überlauter Schall kann über sämtliche, bereits beschriebene Mechanismen zum Zelltod führen. Dabei gilt es zwischen Nekrose und Apoptose als zwei unterschiedliche Formen des Zelluntergangs zu differenzieren.

Die Nekrose ist klassischerweise definiert als eine passive und ungeordnete Form des Zelltodes. Vor allem extreme Schallbelastungen führen aufgrund ihrer grob-mechanischen Wirkung zu Nekrosen des Innenohres (HU et al., 2000; NICOTERA et al., 2003). Aber auch Vasokonstriktionen der Innenohrgefäße, besonders der Stria vascularis, sind nach pathologischer Schallexposition zu beobachten (HAWKINS, 1971; JENSEN, 1967) und haben durch eine Hypoperfusion bzw. Ischämie nekrotische Haarzellverluste zur Folge (JAHNKE und GORGAS, 1974; NUTTALL und LAWRENCE, 1979). Die posttraumatische Bildung von ROS scheint dabei u.a. ursächlich mit einer zu beobachtenden Reduzierung der cochleären Blutversorgung nach übermäßiger Schallexposition in Verbindung zu stehen (SEIDMAN et al., 1999). Anoxie bzw. Hypoxie unterbinden die energieverbrauchende Aufrechterhaltung der zellulären Gradienten und es resultiert ein Verlust der zellulären Integrität. Mechanische Zerreibungen führen zu einer Zerstörung der Zellmembran von außen. Es kommt zur Freisetzung des Zytoplasmas. Aufgrund des

zytoplasmatischen Inhalts mit beispielsweise hoch-konzentrierten Elektrolyten und Transmittern, proteolytischen Enzymen des Zellstoffwechsels oder protektiven Zellabwehrgiften richten sich primär zellerhaltende Substanzen und Mechanismen gegen die benachbarten Zellen. Freigesetzte Botenstoffe locken Immunzellen heran und bewirken eine lokale Entzündungsreaktion. Dies hat im zeitlichen Verlauf eine räumliche Ausbreitung der Nekrose auf das umliegende Gewebe zur Folge (MAJNO und JORIS, 1995).

Die Apoptose ist hingegen als geordneter, genetisch programmierter Zelltod zu verstehen (PLONTKE und ZENNER, 2004). Ihre Initiierung erfolgt sowohl durch äußere (extrinsischer Apoptoseweg) als auch durch innere Signale (intrinsischer Apoptoseweg). Vor allem aspartatspezifischen Cystein-Proteasen, sogenannten Caspasen, sind bei beiden Apoptosewegen von essentieller Bedeutung. Extrinsisch induziert die Bindung externer Liganden an sogenannten Todesrezeptoren der Zelloberfläche die Aktivierung intrazellulärer Caspasen. Intrinsisch erfolgt die Initiierung der Apoptose über die Loslösung mitochondrienmembranständiger Proteine. Beide Apoptosewege münden schließlich mit der Aktivierung der Effektor-Protease Caspase-3 in einer gemeinsamen Signal-Kaskade (ASHE und BERRY, 2003; CHEN und WANG, 2002). Caspase-3 bewirkt zunächst die Schrumpfung von Zellkern, Zytoplasma und Mitochondrien. Ferner ist die Kondensierung und somit der Funktionsverlust des Chromatins zu beobachten. Intrazelluläre Materie wird exozytotisch in membranumschlossenen Bläschen (engl.: *membrane blebbing*) abgesondert. Durch Substanz- und Volumenverlust verliert die Zelle den Kontakt zu den Nachbarzellen und dem Zellverband. Schließlich zergliedert sich die Zelle in membranumschlossene Körperchen, sog. *apoptotic bodies*. Phagozytotisch findet die Beseitigung der Zellreste in Form der apoptotic bodies durch Makrophagen statt (MAJNO und JORIS, 1995; REED, 2000). Da es bei dieser Form der Zellauflösung nicht zur Freisetzung proteolytischer Enzyme und inflammatorischer Mediatoren kommt, bleibt eine Entzündungsreaktion aus. Eine Ausbreitung der Zellschäden auf intakte Zellen wie bei der Nekrose ist nicht festzustellen. Dies erklärt die explizite Schädigung tonotoper Regionen durch pathologische Lärmexposition im Gegensatz zu den nekrotisch bedingten, weitläufigen Haarzellschäden bei extremer Schallbelastung. In der Tat legen tierexperimentelle Studien durch die Beobachtung einer er-

höhten Aktivität von Caspasen nahe, dass eine permanente Hörschwellenverschiebung nach Lärmtrauma vor allem durch Apoptose entsteht (HU et al., 2000; NICOTERA et al., 2003). Doch auch caspase-unabhängige Signal-Kaskaden sind als Bestandteil der zellulären Apoptose identifiziert worden (CANDE et al., 2002). In Gestalt der c-Jun N-terminale-Kinase (JNK)-Kaskade, einer caspase-abhängig wie -unabhängig, stressaktivierten Protein-Kinase, eröffnet sich die Möglichkeit weiterer lärminduzierter Apoptose-Induktionsmechanismen, zumal die JNK mit lärminduzierter Apoptose in Verbindung zu stehen scheint (DAVIS, 2000; PIRVOLA et al., 2000). Zusätzlich korreliert das Auftreten der Apoptose nach Lärmschädigung zeitlich mit der langsamen Progredienz der metabolischen Innenohrschädigung (PLONTKE und ZENNER, 2004)

Klinik des geschädigten Gehörs

Setzt man eine intakte Schalltransmission voraus, muss man bei Innenohrschäden funktionell zwischen dem Wegfall modifizierender Elemente und der Beeinträchtigung der eigentlichen Schallwahrnehmung unterscheiden.

Die größte Vulnerabilität zeigen dabei die modifizierenden Elemente des Innenohres, die äußeren Haarzellen (LIM, 1976; SPOENDLIN, 1971). Diese sind durch aktive, nichtlineare mechanische Mechanismen verantwortlich für die hohe Trennschärfe und den großen Dynamikbereich des Gehörs (GOLD, 1948). In einem komplexen Zusammenspiel mit den Stützzellen, der Basilar- und Tectorialmembran sorgen sie durch Verstärkung bzw. Abschwächung der Wanderwelle für eine präzisere Ansteuerung der frequenzspezifischen Regionen der Cochlea (DALLOS, 1992; KLINKE, 1987; PATUZZI, 1996; ZENNER, 1994). Ihre Nichtlinearität spiegelt sich darin wider, dass die OHC auf kleine Reizintensitäten mit einer überproportionalen Schallverstärkung reagieren. Hingegen zeigt sich bereits bei mittleren Reizintensitäten ein Sättigungsverhalten, welches sich bei höheren Reizintensitäten vermutlich in eine aktive Abschwächung des Schallsignals umkehrt (JANSSEN, 2000a; PREYER und GUMMER, 1996). Kommt es nun zu einer isolierten Schädigung OHC, fällt diese nichtlineare Funktion weg. Es resultiert eine unpräzise Steuerung der Wanderwelle (PREYER und GUMMER, 1996). Dies äußert sich in der fehlenden, aktiven Verstärkung niedriger Reizpegel, so dass ein Schallsignal erst ab der erheblich höhe-

ren Hörschwelle der inneren Haarzellen zwischen 50 und 70 dB SPL wahrgenommen wird (LEHNHARDT, 1984). Zusätzlich bildet die Wanderwelle keine scharfe Spitze mehr aus, was sich in einer geminderten Frequenzselektivität bemerkbar macht (LE PAGE und JOHNSTONE, 1980). Diagnostisch imponiert daher eine Abnahme oder ein gänzlich Verschwinden der otoakustischen Emissionen (BROWN et al., 1989; KEMP und BROWN, 1984; MILLS und RUBEL, 1994). Audiometrisch zeigen sich erhöhte Perzeptionshörschwellen im Reintonaudiogramm und ein Verlust der Sprachdiskrimination im Sprachaudiogramm. Binaurale Hörleistungen wie räumliches Hören und die Signalerkennung im Störgeräusch sind erschwert oder gar nicht mehr möglich (GEISLER, 1989). Durch den Wegfall des Sättigungsverhaltens der Verstärkung bei mittleren Schallintensitäten erklärt sich ferner das Phänomen des Recruitments. Dabei wird eine Schallpegeldifferenz im Bereich der pathologisch erhöhten Hörschwelle durch den Kranken eher wahrgenommen als durch den Gesunden, da bei intakter Hörfunktion im Bereich des gesättigten Verstärkungsprozesses eine größere Zunahme des Schallpegels zur Erkennung einer Lautheitsänderung notwendig ist (JANSSEN, 2000a). Bei sehr hohen Schalldruckpegeln sind keine Unterschiede in der Lautstärkewahrnehmung zwischen dem kranken und gesunden Ohr zu beobachten (JANSSEN, 2000a; PLONTKE und ZENNER, 2004).

Hingegen findet sich bei isolierter Schädigung der IHC durch längere Lärmexposition streng genommen lediglich ein Sensitivitätsverlust bei erhaltener Trennschärfe (JANSSEN, 2000a). Es resultiert eine verschlechterte Schallwahrnehmung, was sich in einer erhobenen Hörschwelle darstellt (LIBERMAN und DODDS, 1984). Im zeitlichen Verlauf fällt klinisch zunächst eine vorübergehende Hörschwellenverschiebung (TTS) auf. Die größte Hörerholung erfolgt innerhalb der ersten 24 Stunden. In abnehmendem Maße erholt sich das Gehör bis zur dritten Woche nach der pathologischen Lärmexposition. Kommt es in dieser Erholungsphase nicht zu einer vollständigen Restitution, resultiert eine bleibende Hörschwellenverschiebung (PTS) (DIEROFF, 1994; DOLAN und ABBAS, 1985). Da vorgeschädigte Ohren trotz zwischenzeitlicher, vollständiger Erholung zunehmend anfälliger für eine PTS werden, spricht dies für das Vorhandensein irreversibler, okkulten Schäden nach jeder übermäßigen Lärmexposition. In der Summation resultiert ein akustisches Trauma mit irreversibler Hörminderung. Eine Erklärung für diese Summationseffekte liegt in der

konvergierenden Verschaltung mehrerer Haarzellen mit einer einzigen afferenten Hörnervenfaser, so dass sich nachweisbare Funktionsausfälle erst ab einer gewissen Anzahl zerstörter Haarzellen bemerkbar machen (DANCER, 2000; PFANDER, 1975).

Gleichzeitig können als Begleiterscheinung des akustischen Traumas passagere oder persistierende, subjektiv wahrgenommene Ohrgeräusche, ein sog. Tinnitus, auftreten (JANSSEN, 2000a). Dauerhafte Lärmschädigungen imponieren im Frequenzspektrum der Cochlea zu Beginn als sogenannte C₅-Senke bei 4.000 Hz. Begründet wird dies durch eine erhöhte Empfindlichkeit des menschlichen Ohres in diesem Bereich, da die individuelle Resonanz des äußeren Gehörganges gerade in diesem Frequenzbereich vorzufinden ist (PIERSON et al., 1994; RODRIGUEZ und GERHARDT, 1991). Auch eine bevorzugte Vasokonstriktion an dieser tonotopischen Lokalisation im Zusammenhang mit einer maximalen Basilarmembran-Auslenkung ist als weitere Ursache denkbar (THORNE und NUTTALL, 1987). Bei weiterer Schädigung führt dann eine Ausbreitung auf die höheren Frequenzbereich zu einer Hochtonschwerhörigkeit. Erst danach folgt die Beeinträchtigung der mittleren und tiefen Frequenzen (JANSSEN, 2000a).

Eine isolierte, akustische Schädigung des Hörnervs bei vorgeschalteten, intakten cochleären Strukturen mit größerer Vulnerabilität erscheint unwahrscheinlich. Hingegen ist eine kombinierte Schädigung aufgrund o.a. Mechanismen häufiger anzutreffen, weshalb man auch von einer sensorineuralen Schwerhörigkeit spricht. Fokussiert auf die neurale Komponente zeigt sich subjektiv und unspezifisch ein verschlechtertes Sprachverständnis als Ergebnis eines gestörten zeitlichen Auflösungsvermögens des akustischen Signals. Objektiv imponieren Schädigungen des Hörnervs in einer reduzierten Leitgeschwindigkeit, was sich anhand vergrößerter Latenzzeiten in der Ableitung akustisch evozierter Hirnstammpotentiale (BERA) widerspiegelt (PROBST, 2000).

1.7 Gesellschaftliche Bedeutung frühzeitlicher Hörschäden

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass derzeit mehr als 10% der Weltbevölkerung täglich potentiell schädigenden Lautstärkepegeln ausgesetzt sind (HAWKINS und SCHACHT, 2005). Wie bereits dargelegt, gehen wissenschaftliche Prognosen davon aus, dass ebenfalls etwa 10% der Jugendlichen aufgrund einer gehörschädigenden Schallbelastung in der Freizeit frühzeitige Hörschäden entwickeln werden (ISING; 1996; ISO 1999, 1990). Seit Ende der 60er Jahre weisen zahlreiche Studien auf Hörschäden bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen durch lautes Spielzeug, Knalltraumata und im Besonderen durch laute Musik hin (BABISCH, 2000a; BABISCH, 2000b; LIPSCOMB, 1969). Doch welche Bedeutung haben frühzeitliche Hörschäden für den Einzelnen wie für die Allgemeinheit?

In unserem Zeitalter der Kommunikation stellt die Hörbehinderung des Einzelnen eine mitunter fatale Beeinträchtigung des privaten und beruflichen Lebens dar. Eine durch Schwerhörigkeit gestörte Aufnahme sprachlicher Information belastet zwischenmenschliche Kontakte. Man kann buchstäblich nicht mehr mitreden. Neben dieser Gefahr für die persönliche Entfaltung im Privaten erscheint ebenfalls ein Austausch von Wissen und Information nur bedingt möglich (PLATH, 1995; PLATH, 1998a). Dies erschwert die schulische und berufliche Ausbildung und kann durch die Beeinträchtigung des Einzelnen existentielle Bedeutung erlangen. Können akustische Warnungen nicht in Gänze wahrgenommen werden, verbietet sich unter moralisch-ethischen Gesichtspunkten eine Teilnahme am Straßenverkehr als Führer eines Fahrzeuges. Vorbestehende Beeinträchtigungen des Hörens disqualifizieren von der Ausübung zahlreicher Tätigkeiten, in denen ein uneingeschränktes Hörvermögen vorausgesetzt wird. Aber auch Berufe mit Lärmbelastungen, bei denen aus arbeitsmedizinischen Gründen gesundheitliche Bedenken gegen die Beschäftigung geltend gemacht werden, bleiben unerreichbar (PLATH, 1994; STRUWE et al., 1997; ZENNER, 1999).

Bezogen auf die Allgemeinheit beeinflusst das erhöhte Gehörschadensrisiko Jugendlicher die Prognose von Gehörschäden und Schwerhörigkeit mit fortschreitendem Alter in der Gesamtbevölkerung. Die Zunahme von Hörschäden bei Jugendlichen lässt mit zunehmendem Alter größere und frühere Gehörschäden erwarten. Gleichzeitig ist durch eine längere Lebenserwartung der Menschen mit einer Zunah-

EINLEITUNG

me der durch Krankheiten und Umweltschäden bedingten Schwerhörigkeit im Alter zu rechnen (PLATH, 1998b). Somit resultiert durch eine höhere Beanspruchung des Sozial- und Gesundheitssystems bei gleichzeitig eingeschränkter volkswirtschaftlicher Arbeitskraft eine doppelte Belastung für die Gesamtbevölkerung in unbekanntem Ausmaß.

1.8 Experimentelle Lärmstudien

Es existieren bereits zahlreiche Studien über die pharmakologische Beeinflussung von Lärmschäden des Innenohres. Mit wachsendem Verständnis der Pathophysiologie von Innenohrschäden veränderten sich auch die Ansätze und Angriffspunkte der therapeutischen Bemühungen. Zunächst gilt es grob zwischen mechanischen und metabolischen Schädigungsmustern zu differenzieren. Mechanischen Schädigungen liegen in der Regel Knall- und Explosionstraumata zugrunde. Direkte metabolische Schädigungen des Innenohrs durch Schall erfolgen im Alltag vor allem durch Breitbandrauschen und Impulslärm bzw. Lärm mit Impulskomponenten (Musik). So ist gerade bei metabolischen Schädigungen eine pharmakologische Einflussnahme denkbar. Der folgende Abschnitt soll einen Überblick geben über die Art, den Umfang und die Effektivität bisheriger Therapieversuche und der ihnen zugrunde liegenden pathophysiologischen Hypothesen.

Therapie cochleärer Mikrozirkulationsstörungen

Hyperbare Sauerstofftherapie sowie die Applikation von Rheologika und vasoaktiven Substanzen (Hydroxyethylstärke, Dextran, Pentoxifyllin, Betahistine, Gingko biloba, Naftidrofuryl) nach lautem Schall sollen der durch einen verminderten cochleären Blutfluss bedingten Hypoxie und Ischämie entgegenwirken (AXELSSON et al., 1981b; HAWKINS, 1971; HAWKINS et al., 1972; HULTCRANTZ et al., 1979; LAMM und ARNOLD, 1996; PRAZMA et al., 1987; QUIRK und SEIDMAN, 1995; SEIDMAN et al., 1999). Jedoch sowohl in tierexperimentellen als auch in klinischen Studien konnte der Einsatz von Substanzen, die den cochleären Blutfluss beeinflussen, eine therapeutische Wirkung nicht eindeutig demonstrieren. Zudem schwanken die Literaturangaben bezüglich einer Spontanheilung des Hörsturzes für die vollständige Remission zwischen 25 und 68% sowie für die partielle Remission zwischen 47 und 89% (LAMM et al., 1998).

Antientzündliche Therapie

Die Behandlungsversuche akustischer Traumata auf antiinflammatorischem Wege erfolgt überwiegend mit Glucocorticoiden. Dabei ist das Verständnis über die Wirkmechanismen im Innenohr begrenzt (MORI et al., 2004; TAHERA et al., 2006).

Eine solche Therapie beruht daher auf den Überlegungen, dass entzündliche Reaktionen auch durch physikalische Einwirkungen, Hypoxie und Ischämie ausgelöst werden können (INSEL, 1990). Schließlich führen auch einige Innenohrschädigungen zu nekrotischem Haarzellverlust.

In der Behandlung von Patienten mit akutem akustischen Trauma variieren die Angaben in der Literatur. Mit Glucocorticoiden erlangen zwischen 50 und 78% wieder ein normales Hörvermögen. Dem stehen zwischen 31 und 38% mit Placebo behandelte Hörerholungen gegenüber (LAMM et al., 1998). Doch auch dies beseitigt bei den bereits erwähnten Spontanheilungsraten zwischen 25 und 89% (LAMM et al., 1998) nicht berechnigte Zweifel in der Effizienz einer Therapie eines akustischen Traumas mit antientzündlichen Medikamenten.

Neurotrophe Faktoren

Die Embryologie schreibt neurotrophen Faktoren eine Rolle in der Entwicklung der Innervation des Spiralganglions und des Innenohres im Allgemeinen zu (AGERMAN et al., 1999; ERNFORS et al., 1992; FARINAS et al., 2001; FRITZSCH et al., 1997; FRITZSCH et al., 1999; FRITZSCH et al., 2004; HOSSAIN et al., 2002; STAECKER et al., 1996). Dabei postuliert das allgemeine Konzept der Neurotrophen-Faktoren-Hypothese (KORSCHING, 1993; NAWA et al., 1997; RAIVICH und KREUTZBERG, 1993), dass diese trophischen Proteine in neuronalen Zielgeweben, wie den auditorischen Haarzellen, synthetisiert werden und ihre Effekte nach retrogradem Transport in den Somata der Nervenzellen ausüben. Extrapolation dieser Hypothese führt zu dem Schluss, dass eine Beschädigung oder gar Zerstörung dieses neuronalen Zielgewebes in einer Degeneration des Nervens infolge des Mangels an neurotrophen Faktoren resultiert (GILLESPIE et al., 2003). Im normalen Hörscenario konnte belegt werden, dass die Haarzellen mit einer kontinuierlichen Ausschüttung den Hörnerven versorgen (LEFEBVRE et al., 1994). Wenn diese Zellen jedoch verloren gehen, versiegt damit auch die trophische Unterstützung (SALVINELLI et al., 2002) und es beginnt die neuronale Degeneration (SPOENDLIN, 1975; WEBSTER und WEBSTER, 1985; YLIKOSKI et al., 1974).

Neurotrophe Faktoren scheinen für das In-vitro-Überleben von Spiralganglion-Zellen von Bedeutung zu sein (MALGRANGE et al., 1996; ZHENG et al., 1995).

Unter Behandlung mit Neurotrophen Faktoren zeigen Tiere im Versuch signifikant größere Überlebensraten des Hörnervens auf. Jedoch kann nach Beendigung der Therapie ein wesentlich schneller verlaufender neuronaler Verlust als bei unbehandelten Tieren beobachtet werden (GILLESPIE et al., 2003).

NMDA-Rezeptor-Antagonisten

Im Innenohr finden sich NMDA-Rezeptoren fast ausschließlich in auditorischen Neuronen. Wenig oder keine mRNA für Rezeptor-Untereinheiten konnte an anderen Orten der Cochlea lokalisiert werden (NIEDZIELSKI und WENTHOLD, 1995). Daher ist davon auszugehen, dass NMDA-Rezeptor-Antagonisten in der Cochlea vorrangig auf Hörnervenzellen einwirken. Eine mögliche Erklärung protektiver Effekte auf die Haarzellen bei expliziter Wirkung auf den Hörnerven bietet die Hypothese einer anterograden Freisetzung protektiver, trophischer Faktoren durch den Hörnerven (ERNFORS und CANLON, 1996). Bei Lärmstudien stellten sich signifikante Effekte der NMDA-Rezeptor-Antagonisten dar (CHEN et al., 2001; CHEN et al., 2004; DUAN et al., 2000; DUAN et al., 2006; OHINATA et al., 2003). Eine weitere Substanz, die den NMDA-Rezeptor beeinflusst, stellt Magnesium dar. Obwohl die neurochemische und pharmakologische Bedeutung von Magnesium als nicht gänzlich verstanden gilt, zeigen sich Auswirkungen des Magnesium-Plasmaspiegels auf die Vulnerabilität des Innenohres. So führt eine Hypomagnesiämie über eine erhöhte Zellmembranpermeabilität zu einer vermehrten Aufnahme von Natrium- und Calcium-Ionen. Diese müssen unter energetischem Aufwand aus der Zelle entfernt werden. Dadurch sowie aufgrund einer durch den Mangel an Magnesium bedingten Vasokonstriktion kommt es zu einer Belastung der zellulären Energiesituation. Gleichzeitig bewirkt das erhöhte intrazelluläre Calcium in der Magnesiummangellage eine vermehrte Ausschüttung von Glutamat mit konsekutiver Überstimulation des NMDA-Rezeptors (CEVETTE et al., 2003; JOACHIMS et al., 1989). Bei normalen Plasmaspiegeln blockiert Magnesium den NMDA-Rezeptor. Durch Glutamat kommt es zu einer kompetitiven Verdrängung des Magnesiums aus der Rezeptorbindung (DUDEL und HECKMANN, 2004). Bei Magnesiumüberschuss erscheint eine durch Glutamat bedingte Exzitotoxizität erschwert möglich zu sein. Somit sind ähnliche Effekte auf das Innenohr wie bei den NMDA-Rezeptor-

Antagonisten denkbar. In tierexperimentellen Studien erweist sich Magnesium sowohl protektiv als auch therapeutisch als effektiv (HAUPT und SCHEIBE, 2002; SCHEIBE et al., 2002). Somit erscheint durch pharmakologische Beeinflussung der NMDA-Rezeptoren eine Therapie lärm-bedingter Innenohrschäden möglich.

Apoptosehemmer

Mit der Identifikation der Apoptose im traumatisierten Innenohr eröffnet sich eine Vielzahl möglicher pharmakologischer Interventionen (HU et al., 2000; HU et al., 2002a; NAKAGAWA et al., 1997; NICOTERA et al., 2003; PIRVOLA et al., 2000). Tierexperimentell konnten durch Inhibierung von Apoptose-Kaskaden sowohl protektive als auch therapeutische Effekte erzielt werden (COLEMAN et al., 2007a; PIRVOLA et al., 2000; WANG et al., 2003; WANG et al., 2007). Zusammenfassend erscheinen gemäß den bisherigen experimentellen Studien die Apoptose-Inhibitoren als funktionierender Ansatzpunkt bezüglich einer Innenohr-Therapie denkbar.

Antioxidanzien

Wie bereits beschrieben, erhöhen sämtliche Noxen und Mangelzustände in der Haarzelle den oxidativen Stress in Form einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoff- (ROS) und Stickstoffspezies (RNS) (EVANS und HALLIWELL, 1999; KOPKE et al., 1999; LAUTERMANN et al., 1997; MILLER et al., 2001; OHLE-MILLER et al., 1999a; RAVI et al., 1995; YAMANE et al., 1995). Überschreitet die Konzentration der ROS und RNS die Kapazität der zellulären Schutzmechanismen kommt es zu Membran- und DNA-Schäden. Die Haarzelle ist funktionell eingeschränkt und bei Fortschreiten resultiert der apoptotische Zelluntergang (CLERICI und YANG, 1996; GUTTERIDGE und HALLIWELL, 2000; HALLIWELL und GUTTERIDGE, 1990).

In Tierversuchen zeigten sich nach Beschallung mit Oktavbandrauschen (113-118 dB SPL, 2h) durch vorherige, intraperitoneale Injektion von Ascorbinsäure bei Meerschweinchen geringere bzw. keine Haarzellverluste (BRANIS und BURDA, 1988). Das wasserlösliche Adenosin-Analogon R-Phenylisopropyladenosin bewirkte prophylaktisch und lokal appliziert bei Chinchillas vor Beschallung mit Oktavbandrauschen (105 dB SPL, 4h) nach 20 Tagen zwischen 10 und 15 dB niedrigere perma-

nente Hörschwellenverschiebungen. Dieser Effekt ist dabei in einer Hochregulierung der antioxidativen Enzymaktivitätslevel und einer damit verbundenen erhöhten Verfügbarkeit von Glutathion der Haarzelle vermutet (HENDERSON et al., 1999; HU et al., 1997).

Nach Exposition gegenüber Impulslärm (150 dB SPL p.e.) entwickelten mit R-Phenylisopropyladenosin lokal vorbehandelte Chinchillas substantiell geringere PTS und Haarzellverluste. Ebenso bewirkt im gleichen Versuchsaufbau die lokale Vorbehandlung mit Glutathion-Monoethylester eine signifikant geringere PTS als bei unbehandelten Ohren (HENDERSON et al., 1999).

OHINATA et al. (2000) untersuchten den Einfluss von Glutathion auf das lärmgeschädigte Innenohr. Nach diätetisch herbeigeführtem Glutathion-Mangel bei Meerschweinchen erfolgte die Beschallung mit Oktavbandrauschen (115 dB SPL, 5h). Ein Teil der Tiere erhielt 1 Stunde vor Beschallung, sofort nach Beschallung sowie 5 Stunden nach Beschallung Glutathion-Monoethylester intraperitoneal appliziert. Im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe ohne Glutathion-Mangel zeigten sich nach 10 Tagen signifikant größere PTS in der unbehandelten Glutathion-Mangel-Gruppe. Hingegen resultierten bei den Tieren, die Glutathion-Monoethylester erhielten, geringere PTS und Haarzellverluste in dosisabhängiger Weise.

Bei der Beschallung von Chinchillas mit Impulslärm (100 Gewehrschüsse, 145 dB SPL p.e.) bzw. mit kontinuierlichem Oktavbandrauschen (105 dB SPL, 4h) wies die lokale, prä-expositionelle Gabe von Glutathion-Monoethylester lediglich bei den Impulslärmexponierten Tieren signifikant protektive Effekte auf. Dagegen erwies sich die Kombination von Glutathion-Monoethylester mit R-Phenylisopropyladenosin als signifikant wirksames Prophylaktikum hinsichtlich beider Schallformen (HIGHT et al., 2003).

α -Tocopherol (Vitamin E) injizierten HOU et al. (2003) Meerschweinchen intraperitoneal für insgesamt 9 Tage. Vom vierten bis sechsten Tag erfolgte eine täglich 8stündige Beschallung mit Oktavbandrauschen bei 100 dB SPL. In allen Frequenzen resultierten in den akustisch evozierten Hirnstammpotenzialen signifikant niedrigere PTS bei den mit α -Tocopherol protektiv behandelten Tieren. Ebenso prä-

te sich in der morphologischen Untersuchung unter α -Tocopherol ein signifikant geringerer Stereozilienverlust aus.

Der seleno-organischen Verbindung Ebselen (2-phenyl-1,2-benzisoselenazo-3(2H)-on) werden ebenfalls antioxidative Wirkungen zugesprochen. Zur Beurteilung protektiver Effekte führten POURBAKHT und YAMASOBA (2003b) 1 Stunde vor und 18 Stunden nach Beschallung Meerschweinchen oral in verschiedenen Dosen zu. Eine Beschallung mit Oktavbandrauschen (125 dB SPL, 5h) verursachte signifikant geringere PTS und Verluste der OHC unter Vorbehandlung mit Ebselen. Interessanterweise resultierten die deutlichsten Effekte bei einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht und nicht bei der Höchstdosierung von 30 mg/kg. YAMASOBA et al. (2005) gaben Meerschweinchen Ebselen oral 1 Stunde vor Beschallung mit Oktavbandrauschen (115 dB SPL, 3h). Es resultierte eine transiente Hörschwellenverschiebung mit vollständiger Restitution nach 1 Woche. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe zeigten die mit Ebselen vorbehandelten Tiere unmittelbar nach Beschallung keinen Hörverlust. Morphologisch ließen sich unter Ebselen-Therapie signifikant weniger geschwollen afferente Dendriten der IHC feststellen.

Als weitere antioxidative Substanz ist der freie Radikalfänger Edaravon zu nennen. Zwölf Stunden vor Beschallung erfolgte die Initiierung einer lokalen, 2wöchigen Applikation von Edaravon auf die Rundfenster-Membran von Meerschweinchen mit einer osmotischen Mini-Pumpe. Nach 2 Wochen resultierten in den Hirnstammpotentialen signifikant geringere PTS als in den unbehandelten Kontrollohren (TAKEMOTO et al., 2004).

Das im Rotwein enthaltende Antioxidanz Resveratrol schützte Ratten signifikant in den Frequenzen zwischen 6 und 9 kHz bei 24stündiger Beschallung mit Lärm eines Frequenzspektrums von 4.5 bis 9 kHz bei einem Schallpegel von 105 dB SPL. Zuvor erfolgte die orale Gabe mit einer Magensonde über 7 Wochen (SEIDMAN et al., 2003).

Eine andere Studie erforschte die Rolle von Ascorbinsäure (Vitamin C) auf die Suszeptibilität eines lärminduzierten Hörverlustes. Nach 35tägiger diätetischer Einstellung eines erniedrigten, normalen und erhöhten Vitamin C-Spiegels bei Albino-Meerschweinchen erfolgte eine Schallbelastung mit Oktavbandrauschen (114 dB

SPL, 6h). Nach 21 Tagen resultierten signifikant geringere Hörschwellenverschiebungen bei den Tieren mit erhöhter Vitamin-C-Zufuhr (McFADDEN et al., 2005).

Auch der Superoxidanion-Radikalfänger Tempol sowie der Poly-ADP-Ribose-Synthetase (PARS)-Inhibitor 3-Aminobenzamid wirken in tierexperimentellen Studien signifikant protektiv. Unmittelbar vor Schallbelastung mit einem 4 kHz Reinton (110-128 dB SPL, 4h) intraperitoneal injiziert, bildeten Mäuse 2 Wochen nach Exposition signifikant geringere Hörschwellenverschiebungen und Haarzellverluste aus. Hingegen übten der nicht selektive Stickoxid-Synthase (NOS)-Inhibitor N-nitro-L-Arginin sowie der selektive neuronale NOS-Inhibitor 7-Nitroindazol und der selektiv induzierbare NOS-Inhibitor Aminoguanidin keine schützenden Effekte aus (MURASHITA et al., 2006).

DUAN et al. (2004) untersuchten das Antioxidanz N-Acetylcystein (NAC) auf seine protektive Wirkung gegen Impulslärm. Ratten erhielten 24 Stunden und 1 Stunde bzw. lediglich 1 Stunde vor Schallbelastung (50 Impulsen, 160 dB SPL p.e.) NAC i.p. Direkt nach der Beschallung sowie nach 3 Stunden bzw. nach 3 und 24 Stunden erfolgten weitere NAC-Injektionen. Signifikant geringere Hörschwellenverschiebungen stellten sich nach 4 Wochen in Abhängigkeit zur Injektionshäufigkeit dar. In der morphologischen Untersuchung resultierten bei den mit NAC behandelten Tieren signifikant geringere Haarzellverluste.

Mit dem protektiven Effekt von NAC und Acetyl-L-Carnithin bei Impulslärm beschäftigt sich eine weitere tierexperimentelle Studie. Chinchillas erhielten entweder NAC oder Acetyl-L-Carnithin intraperitoneal zweimal täglich 2 Tage vor und 2 Tage nach Beschallung sowie unmittelbar 1 Stunde vor und 1 Stunde nach Beschallung (150 Impulse, 155 dB SPL p.e.). Drei Wochen nach Schallbelastung resultierten in beiden Behandlungsgruppen sowohl signifikant geringere PTS als auch geringere Haarzellverluste als in der placebo-behandelten Kontrollgruppe (KOPKE et al., 2005).

KOPKE et al. (2002) untersuchten ebenfalls die Antioxidanzien L-Car und D-Methionin (D-Met) sowie den NMDA-Rezeptor-Antagonisten Carbamathion auf eine protektive Wirkung hinsichtlich einer kontinuierlichen Schallexposition. Nach intraperitonealer Injektion oben genannter Substanzen exponierten sie Chinchillas Oktavbandrauschen (105 dB SPL, 6h). Insgesamt erhielten die Tiere an zwei Tagen

vor und nach Beschallung jeweils zwei Injektionen täglich. Am Beschallungstag selbst erfolgte die Applikation 1 Stunde vor und 1 Stunde nach Beschallung. Die Hörschwellen wurden wöchentlich bis zur dritten Woche erhoben. In dieser Zeit reduzierte L-Car die PTS signifikant und auch die Haarzellverluste minimierten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant. D-Met beschützte ebenso signifikant sowohl die Haarzellen als auch die Hörschwelle. Hingegen zeigten sich Therapieeffekte unter Behandlung mit Carbamathion lediglich in der Hörschwelle. Die Haarzellverluste zeigten keinen Unterschied zur Kontrollgruppe.

Die Applikation von Antioxidanzien zur Behandlung eines lärminduzierten Hörverlustes unter therapeutischen Gesichtspunkten erfolgte bis dato in vier Studien. Chinchillas erhielten nach Beschallung mit Oktavbandrauschen (105 dB SPL, 6h) Acetyl-Salizylsäure (ASS) und N-Acetylcystein (NAC) in Kombination entweder 1 Stunde vor oder 1 Stunde nach Schallbelastung. In der vorbehandelten Gruppe zeigten sich signifikant reduzierte Hörverluste. Die nach Beschallung behandelten Tiere hingegen präsentierten Hörschwellen, die bei 1 und 2 kHz im Bereich der vorbehandelten Gruppe lagen, jedoch in den Frequenzen zwischen 4 und 8 kHz zwischen den Hörschwellen der vorbehandelten und der unbehandelten Tiere lokalisiert waren. Ferner schützte ein Behandlungsbeginn nach Exposition nicht vor einem Haarzellverlust (KOPKE et al., 2000).

YAMASHITA et al. (2005) setzten Meerschweinchen Oktavbandrauschen (120 dB SPL, 5h) aus. Eine Behandlung erfolgte sowohl durch intraperitoneale Applikation des Vitamin E-Analogons Trolox als auch durch subkutane Injektion von ASS zweimal täglich bis zum Tag 10 nach Beschallung. Die Behandlung begann dabei entweder 3 Tage vor Beschallung oder aber 1 Stunde, 1, 3 bzw. 5 Tage nach Schallbelastung. Am zehnten Tag nach Schallbelastung erfolgte die Erhebung der Hörschwellen wie auch der Haarzellverluste. Dabei zeigten sich signifikant geminderte PTS wie auch Haarzellverluste bis zum Behandlungsbeginn am Tag 3 nach Exposition. Je früher allerdings der Behandlungsbeginn, desto größer die resultierenden Effekte.

Die lokale Applikation von Edaravon auf die Rundfenster-Membran über eine osmotische Minipumpe erwies sich beim Meerschweinchen nach Beschallung mit

Oktavbandrauschen (130 dB SPL, 3h) als therapeutisch effektiv, wenn in den ersten 21 Stunden nach akustischer Überexposition mit der Therapie begonnen wurde. Der Therapiebeginn mit Edaravon lag entweder 9 Stunden vor Beschallung sowie 9, 21 oder 33 Stunden nach Beschallung. Geringste Haarzellverluste wie auch PTS stellten bei Therapiebeginn von 9 Stunden nach Beschallung in signifikantem Ausmaß dar (TANAKA et al., 2005).

Den Nutzen von L-Car und NAC in der Behandlung nach akustischem Trauma untersuchten COLEMAN et al. (2007b). Chinchillas erhielten 1, 4 oder 12 Stunden nach einer Beschallung mit Oktavbandrauschen (105 dB SPL, 6h) entweder L-Car oder NAC i.p. appliziert. Weitere Applikationen erfolgten zweimal täglich an den darauf folgenden zwei Tagen. Signifikant reduzierte PTS sowie Haarzellverluste stellten sich nach 3 Wochen bei einem Behandlungsbeginn von 1 bzw. 4 Stunden nach Beschallung heraus.

1.9 Problemstellung

Akute akustische Traumata ereignen sich in der Ausübung des Berufes genauso wie durch Schallbelastungen in der Freizeit. Wer sich vor dem sozialen und gesellschaftlichen Leben nicht vollkommen verschließt, ist gefährdet. Physikalische Maßnahmen bieten effektiven Schutz vor Schalltraumata, was ist aber mit der Akzeptanz dieser Schutzmassnahmen am Arbeitsplatz oder in der Freizeit? Was ist, wenn überlauter Schall jemanden überrascht oder aber unterschätzt wird? Hörverlust ist eine der häufigsten Krankheit des Erwachsenen, häufiger als Depressive Störungen, Alzheimer, Schlaganfall, Schizophrenie und Parkinson zusammen (YUEH et al., 2003). Wirksame post-traumatisch applizierbare Therapeutika sind bis heute nicht bekannt.

Die Zahl der experimentellen Lärmstudien ist begrenzt. Zudem führt die überwiegende Anzahl dieser Studien ihre Erkenntnisse auf Schallbelastungen mit Sinustönen, Schmalband- oder Oktavbandrauschen zurück. Diese haben jedoch wenig gemein mit dem tatsächlichen Spektrum alltäglicher Geräuschbelastungen und wenige Studien haben therapeutische Strategien in der Behandlung eines lärminduzierten Hörverlustes untersucht.

Therapieversuche mit NMDA-Rezeptor-Antagonisten erscheinen vielversprechend und erste Ergebnisse berechtigen zu einer gewissen Hoffnung in der Behandlung des lärmgeschädigten Innenohres. Nach dem derzeit gültigen Verständnis der Pathophysiologie des lärmbedingten Innenohrschadens sind die Effekte der NMDA-Rezeptor-Antagonisten durch eine direkte Wirkung auf den Hörnerven sowie durch eine retrograde, indirekte Beeinflussung der Haarzellen zu erklären. Verursacht wird diese synaptische Dysfunktion jedoch durch die Haarzelle. Verantwortlich scheinen reaktive Sauer-(ROS) und Stickstoffspezies (RNS) zu sein, welche infolge des oxidativen Stresses entstehen.

Wenn diese Vorstellung also Gültigkeit besitzt, müsste sich dieses Szenario an einem früheren Punkt unterbinden lassen – durch Senkung der ROS und RNS. Dies wird mit der vorliegenden Arbeit durch verschieden wirkende Antioxidanzien unter therapeutischen Gesichtspunkten erforscht und präzisiert.

1.10 Therapeutika

Die drei Antioxidanzien α -Liponsäure, L-Carnithin und D-Methionin haben bereits prophylaktische und teilweise therapeutische Wirkung in der Behandlung von Innenohrschäden gezeigt (CAMPBELL et al., 2007; COLEMAN et al., 2007b; DIAO et al., 2003; HUSAIN et al., 2005; KOPKE et al., 2002; KOPKE et al. 2005; WIMMER et al., 2004). Dabei sind ihnen unterschiedliche Wirkungsmuster zugeschrieben.

1.10.1 α -Liponsäure

Unter der chemischen Bezeichnung 1,2-Dithiolan-3-Pentansäure kommt α -Liponsäure in allen pro- und eukaryontischen Zellen vor (BIEWENGA et al., 1997). Vor allem Spinat, Brokkoli und Tomaten sind reich an α -Liponsäure (MOINI et al., 2002). Die höchsten Konzentrationen von α -Liponsäure bei Eukaryonten finden sich in Niere, Herz und Leber (LODGE et al., 1997). Deshalb wurde α -Liponsäure bis zur Feststellung, dass Menschen und Tiere zur Synthese befähigt sind, zunächst als Vitamin klassifiziert (CARREAU, 1979; PACKER et al., 1995).

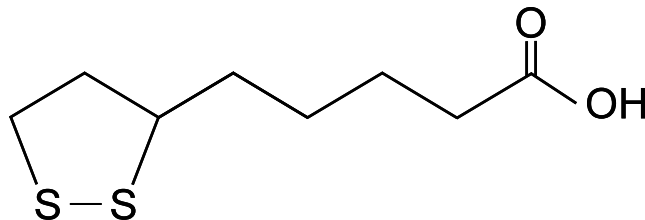


Abb. 14: Chemische Struktur von α -Liponsäure.

Durch Bindung von Acyl-Gruppen und deren Transfer innerhalb eines Multi-enzymkomplexes (2-Oxosäure-Dehydrogenase) agiert α -Liponsäure als Cofaktor bei der oxidativen Decarboxylierung von α -Ketonsäuren wie Pyruvat und α -Ketoglutarat (BIEWENGA et al., 1997; REED, 1974). Dabei erfolgt die Reduzierung von α -Liponsäure zu Dihydroliponsäure, welches nachfolgend durch die Lipoamid-Dehydrogenase unter Bildung von NADH reoxidiert wird. Somit dient α -Liponsäure einerseits der zellulären Energieerzeugung und stockt andererseits die auch antioxidativ wichtigen NADH-Speicher der Zelle auf (BIEWENGA et al., 1997).

In seiner chemischen Struktur erweist sich α -Liponsäure als stabil und damit als leicht lagerbar (CHEN et al., 2005). Zudem handelt es sich um ein amphiphiles Molekül, weshalb α -Liponsäure sowohl in lipo- als auch hydrophilem Milieu wirken kann (MOINI et al., 2002). Dies erklärt, warum sie problemlos intestinal absorbiert wird und ebenfalls die Blut-Hirnschranke unschwer passiert (MOINI et al., 2002; PACKER et al., 1995). Da hauptsächlich die Leber α -Liponsäure metabolisiert, stellen sich nach oraler Applikation Bioverfügbarkeiten zwischen 20 und 38% ein (BIEWENGA et al., 1997). Die mittlere Plasma-Halbwertszeit beträgt sowohl nach intravenöser wie auch oraler Gabe etwa 30 Minuten (TEICHERT et al., 1998). Versuche mit radioaktiv-markierter α -Liponsäure deuten darauf hin, dass sie schnell in die Zelle aufgenommen und zu Dihydroliponsäure reduziert wird (nach PACKER et al., 1995).

Sowohl α -Liponsäure als auch Dihydroliponsäure sind als universelle und hochpotente Antioxidanzien bekannt. Beide sind in der Lage, reaktive Sauerstoffspezies (ROS) zu neutralisieren und Metall-Ionen zu binden (BIEWENGA et al., 1997; KAGAN et al., 1992; PACKER et al., 1995). In zahlreichen Studien war in vivo unter Gabe von α -Liponsäure neben einer Verringerung der ROS gleichzeitig eine Zunahme der zellulären Antioxidanzien Glutathion, Vitamin C und Vitamin E zu beobachten (nach BIEWENGA et al., 1997; nach MOINI et al., 2002; nach PACKER et al., 1995). Aufgrund dieser Eigenschaften wurde α -Liponsäure erfolgreich in experimentellen wie auch klinischen Studien in der Behandlung von oxidativen Schäden bei Diabetes mellitus, Atherosklerose, myokardialer und cerebraler Ischämie, Reperfusionssyndromen, Strahlenschäden, Katarakt, neurodegenerativen Erkrankungen, Schwermetall-Vergiftungen, Hepatopathien sowie AIDS eingesetzt (BILSKA und WŁODEK, 2005, PACKER et al., 1995). Vor allem in AIDS-Studien konnte darüber hinaus ein Einfluss von α -Liponsäure und Dihydroliponsäure auf die Gen-Transkription über eine Aktivierung bzw. Inhibierung von NF- κ B festgestellt werden (nach BILSKA und WŁODEK, 2005). Ein Einfluss von α -Liponsäure auf zelluläre Apoptosemechanismen ist nicht nachzuweisen (PACKER et al., 1995).

Einige Beobachtungen bei in vitro-Versuchen lassen jedoch mögliche pro-oxidative Eigenschaften von α -Liponsäure und Dihydroliponsäure erahnen (MOINI et al., 2002). So verstärkte Dihydroliponsäure die durch Eisenionen induzierte Lipid-

peroxidation. Allerdings konnten Dihydroliponsäure in Anwesenheit von Ascorbinsäure und Glutathion eindeutig antioxidative Effekte zugeordnet werden (nach Packer et al., 1995).

Ernsthafte unerwünschte Nebenwirkungen sind beim Menschen auch nach längerfristiger Einnahme bis dato nicht beschrieben. Fatale Komplikation sind im Tierversuch jedoch bei Thiamin-defizienten Ratten mit deutlich klinischen Symptomen einer durch den Vitaminmangel bedingten Polyneuritis nach hohen i.p.-Dosen von α -Liponsäure aufgetreten. Da bei gleicher Dosierung Ratten ohne Thiaminmangel keine Komplikationen aufwiesen, erscheint bei Alkoholkranken eine zusätzliche Thiamin-Substitution empfehlenswert (PACKER et al., 1995). Die für 50% des Kollektivs letale Dosis LD₅₀ war bei Ratten nach intraperitonealer Injektion von 400-500 mg/kg erreicht und betrug nach oraler Applikation ebenfalls 400-500 mg/kg bei Hunden (PACKER et al., 1995).

In Deutschland ist α -Liponsäure zugelassen zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob α -Liponsäure als hochpotentes Antioxidanz mit breitem Spektrum den Heilungsverlauf nach traumatischer Schallexposition günstig beeinflussen kann.

1.10.2 L-Carnithin

Im Allgemeinen ist die Substanz L- β -hydroxy- γ -N-trimethylaminobuttersäure besser bekannt unter dem Namen L-Carnithin. Erstmals im Muskelgewebe nachgewiesen, liegt es nahe, dass sich der Name „Carnithin“ vom lateinischen Wort *carnus* für Fleisch ableitet (PREFACE ANN. N. Y. ACAD. SCI., 2004). Hauptsyntheseort des L-Carnithins sind Leber, Nieren und Gehirn (MANOLI et al., 2004). Dazu bedarf es der essentiellen Aminosäuren Lysin und Methionin (MINGRONE, 2004). Täglich synthetisiert der Mensch etwa 1 bis 2 μ mol Carnithin pro kg Körpergewicht (REBOUCHE und CHENARD, 1991; REBOUCHE und SEIM, 1998). Unter gewissen Umständen wie bei extremer, vegetarischer Ernährung, bei Hämodialyse-Patienten oder chronischen Krankheiten jedoch überschreitet der Bedarf an L-Carnithin die endogene Biosynthese-Kapazität. Deshalb ist L-Carnithin als bedingt essentielles Nahrungssubstrat anzusehen, welches zusätzlich beinahe ausschließlich durch tieri-

sche Produkte wie Fisch, Fleisch und auch Milch aufgenommen werden kann (MANOLI et al., 2004; PREFACE ANN. N. Y. ACAD. SCI., 2004; STANLEY, 2004).

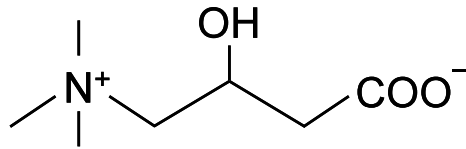


Abb. 15: Chemische Strukturformel von L-Carnithin.

Die physiologische Bedeutung des L-Carnithins liegt im Transport langkettiger Fettsäuren durch die mitochondriale Membran mit dem Zweck deren β -Oxidation zu erleichtern und so die zelluläre Energieproduktion anzutreiben (PREFACE ANN. N. Y. ACAD. SCI., 2004). Neben dieser wichtigen Funktion im Lipidmetabolismus kommt L-Carnithin auch aufgrund seiner Eigenschaft als Transportmolekül für Acetyl- bzw. Acyl-CoA-Gruppen eine Schlüsselrolle im Glucose-Metabolismus zu (MINGRONE, 2004). Somit führt L-Carnithin zu einer gesteigerten Adenosin-Triphosphat-Synthese (ATP) (AURELI et al., 1990; KOPKE et al., 2002; SHIGENAGA et al., 1994). Durch retrograden Transport toxischer Metaboliten verhindert L-Carnithin zudem deren Anhäufung in den Mitochondrien (PREFACE ANN. N. Y. ACAD. SCI., 2004).

Nach intravenöser Injektion von L-Carnithin steigen die Plasmaspiegel rasch an und es beginnt sofort ein Austausch mit anderen Kompartimenten (MARZO und CURTI, 1997; REBOUCHE, 2004). Normalerweise zirkulieren etwa 0.5% des körpereigenen Carnithins im Blut, so dass sich Plasmaspiegel von 40-60 $\mu\text{mol/l}$ ergeben. Der Rest, also mehr als 99% des endogenen L-Carnithins, befindet sich intrazellulär. Besonders hoch konzentriert sich L-Carnithin dabei in der Muskulatur mit 2-3 mmol/kg bzw. in der Leber mit 800-1500 mmol/kg (STANLEY, 2004). Die Regulierung der Plasmakonzentration des zirkulierenden L-Carnithins erfolgt durch die Nieren. Sofern der zelluläre Bedarf gedeckt ist, sorgt eine renale Elimination und Reabsorption (90-99%) für konstante Plasmaspiegel. Dabei unterliegen die aktiven Reabsorptionsmechanismen einem Sättigungsverhalten, wonach bei hohen Plasmaspiegeln, beispielsweise nach oraler oder intravenöser Applikation, die Effektivität der

Reabsorption sinkt und die renale Clearance steigt. Normale Serumkonzentrationen werden auf diese Weise nach 12 bis 24 Stunden erreicht (REBOUCHE, 2004).

Neben der bedeutenden Rolle von L-Carnithin im Lipid- und Kohlenhydrat-Metabolismus lassen sich weitere Effekte feststellen. Demnach zeichnet sich L-Carnithin durch direkte wie auch indirekte antioxidative Eigenschaften aus. Zahlreiche tierexperimentelle Studien erkennen in L-Carnithin ein wirksames Antioxidanz (AROCKIA et al., 2001; FAMULARO et al., 2004; GOMEZ-AMORES et al., 2007; KOPKE et al., 2005; RANI und PANNEERSELVAM, 2002; SUSHAMAKUMARI et al., 1989). Im Vergleich zu den anerkannten Antioxidanzien α -Tocopherol (Vitamin E) und Trolox zeigt L-Carnithin in vitro ein ähnliches und zum Teil größeres antioxidatives Potential bei Schutz vor Lipidperoxidation, bei der Neutralisation freier Radikale und ROS sowie im Hinblick auf metallbindende Eigenschaften (GÜLÇIN, 2006). Die unter L-Carnithin zu beobachtende Abnahme der Lipidoxidation wird dabei u.a. durch die mit dem Transport von Fettsäuren in die Mitochondrien verbundene geringere zytoplasmatische Verfügbarkeit von Lipiden für die Peroxidation erklärt (KALAISELVI und PANNEERSELVAM, 1998). Andererseits bietet die durch L-Carnithin verbesserte Energiesituation der Zelle auch eine Erklärung für die beobachteten Effekte (LIU et al., 2004). Indirekt antioxidativ wirkt L-Carnithin durch Reparatur von Membranphospholipiden wie Cardiolipin oder über Enzymen der endogenen, antioxidativen Schutzmechanismen wie der Katalase; Superoxid-Dismutase und Glutathion-Peroxidase (GÜLÇIN, 2006; HAGEN et al., 1998; KOPKE et al., 2002; KOPKE et al., 2005; LIU et al., 2004). Der Schutz letzterer würde auch die unter L-Carnithin nachzuweisende Zunahme des Glutathions erklären (DAYANANDAN et al., 2001; SUSHAMAKUMARI et al., 1989). Darüber hinaus sind in hohen, nicht-toxischen Dosen aktivierende Einflüsse von L-Carnithin auf Glucocorticoid-Rezeptoren zu beobachten, die wie Cortison wirksam eine Freisetzung von Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) sowie Interleukin-12 (IL-12) unterdrücken und somit eine inflammatorische Antwort abmildern. Dies wirkt sich im Tierversuch wie beim Menschen positiv auf Zustände wie Kachexie oder septischen Schock aus. In schwangeren Ratten lässt sich wie unter Betamethason eine vorzeitige Lungenreifung erzielen (nach MANOLI et al., 2004; nach ZANELLI et al., 2005). Auch schützt L-Carnithin in vitro Neuronen vor einer NMDA-induzierten Exzitotoxi-

zität und scheint zudem neurotrophe Signale zu vermitteln (nach ZANELLI et al., 2005). In gesunden Probanden ebenso wie bei Patienten mit Insulin-abhängigem Diabete mellitus zeigen sich unter L-Carnithin verminderte Serum-Lactat-Spiegel und eine allgemein verbesserte Glucoseverwertung (FERRARI et al., 2004; MINGRONE, 2004).

Therapeutisch wird L-Carnithin weitläufig eingesetzt. Außer einer notwendigen Substitution bei Carnithin-Defizienz-Syndromen stellt es eine alternative Therapie bei Morbus Alzheimer, Chronischem Ermüdungs-Syndrom, peripheren Gefäßkrankheiten, erektiler Dysfunktion, Depression sowie Niereninsuffizienz dar (CHUIMING et al., 2004). Dabei erweist sich L-Carnithin als sicheres und gut toleriertes Medikament ohne unerwünschte Nebenwirkungen. Lediglich bei hohen Dosen von mehr als 3g/d wurde von fischigem Körpergeruch berichtet (CRUCIANI et al., 2006, PREFACE ANN. N. Y. ACAD. SCI., 2004).

Lärmexperimentelle Studien mit L-Carnithin existieren nur wenige. So protektive Effekte einer prä-expositionellen Behandlung mit L-Carnithin bei Beschallung mit Breitbandrauschen bzw. Impulslärm nachzuweisen (KOPKE et al., 2002; KOPKE et al., 2005). Therapeutische Effekte zeigten sich nach Beschallung mit Schmalbandrauschen und post-expositioneller Applikation von L-Carnithin (CHOI et al., 2008; COLEMAN et al., 2007b). Therapeutische Studien mit L-Carnithin nach Beschallung mit Alltagslärm existieren bis heute nicht. Im Hinblick darauf soll in der vorliegenden Arbeit die Bedeutung von L-Carnithin in der Therapie einer Lärmschädigung durch Breitbandrauschen und Rockmusik evaluiert werden.

1.10.3 D-Methionin

Die essentielle Aminosäure Methionin ist ein natürlicher Bestandteil der menschlichen Nahrung und gilt deshalb seit Jahrzehnten als gut erforscht. So enthält hoch gereinigtes Protein etwa 26 mg/g Methionin (nach CAMPBELL et al., 2007). Wie alle Aminosäuren existiert auch Methionin in Form zweier Isomere, die sich als Enantiomere bei gleicher chemischer Summenformel in ihrer räumlichen Struktur spiegelbildlich darstellen. Physiologisch treten nahezu alle Aminosäuren als L-Isomer auf (PSCHYREMBEL, 1998). In der Nahrung jedoch findet sich D-Methionin (α -Amino- γ -methylmercaptobutansäure) besonders in fermentierten Pro-

EINLEITUNG

teinen wie Käse und Yoghurt, da die Transaminierung vom L- zum D-Isomer Bestandteil des Fermentierungsprozesses ist (CAMPBELL et al., 2007).

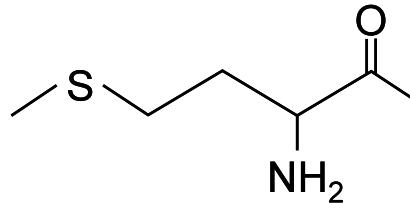


Abb. 16: Chemische Strukturformel von D-Methionin.

Im Metabolismus der Zelle erfüllt Methionin einerseits die Funktion einer Schwefelquelle, welches hauptsächlich zur Synthese des zellulären Antioxidanz Glutathion (GSH) benötigt wird (KOPKE et al., 2002). Durch Reaktion mit ATP resultiert „aktiviertes Methionin“ (S-Adenosylmethionin [SAM]), welches als Methylgruppendonator in der Biosynthese zahlreicher Substanzen, beispielsweise Adrenalin, fungiert (PSCHYREMBEL, 1998).

Tierexperimentell lässt sich bei Ratten intravenös appliziertes Methionin unmittelbar im Blut nachweisen. Mit einer Halbwertszeit von etwa 130 Minuten erfolgt allerdings die vollständige Konversion von Methionin in das L-Enantiomer (HASEGAWA et al., 2005). Dabei ist auf unterschiedliche Metabolisierungsraten und Bioverfügbarkeiten zwischen einzelnen Spezies hinzuweisen. So beträgt die relative orale Bioverfügbarkeit von D-Methionin bei Ratten 100%, beim Menschen jedoch 30%. Ebenso dient D-Methionin bei vielen Arten nahezu vollständig als L-Methionin-Vorstufe, wohingegen beim Menschen im Vergleich eine Metabolisierung von 30% nachzuweisen ist (BAKER, 2006). Überschüssiges L-Methionin kann dann nach weiterer Transaminierung zu α -keto- γ -Methiolbuttersäure renal eliminiert und im Urin nachgewiesen werden (HASEGAWA et al., 2005).

D-Methionin sind sowohl direkte als auch indirekte Antioxidative Eigenschaften nachzuweisen. Direkte antioxidative Eigenschaften sind dabei vor allem auf die Tatsache zurückzuführen, dass D-Methionin eine der am leichtesten oxidierbaren Aminosäuren darstellt. Beinahe alle biologisch relevanten Oxidanzien, wie Wasserstoffperoxid, Hydroxyl-Radikale, Hypochlorige Säure, Chloramine sowie Peroxyni-

trit oxidieren Methionin und werden somit im Gegenzug reduziert. Somit erfüllt D-Methionin alle Kriterien eines Antioxidanz sowie eines Radikalfängers und weist dabei auch eine hohe Sensitivität zu Oxidanzien auf (VOGT, 1995). Indirekte antioxidative Eigenschaften resultieren aus der Beobachtung, dass unter Behandlung mit D-Methionin die intrazelluläre wie auch die mitochondriale GSH-Konzentrationen ansteigen (FERNANDEZ-CHECA et al., 1998; LU, 1998; VOGT, 1995). Durch gleichzeitige Reduzierung eines durch aktiven Transport bedingten GSH-Effluxes bei Zellschädigung gewährleistet D-Methionin einen weiteren Mechanismus zur Anhebung der intrazellulären GSH-Konzentrationen (GHIBELLI et al., 1998).

In der Pathophysiologie der Innenohrschädigung durch Cisplatin, Aminoglykosid-Antibiotika und Lärm scheint die unkompensierte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) ursächlich an der Entstehung der Schäden beteiligt zu sein (nach CAMPBELL et al., 2007). Schallbelastungen verändern nachweislich in der Cochlea das Verhältnis zwischen reduziertem und oxidiertem Glutathion (BOBBIN et al., 1995; CAMPBELL et al., 2003; YAMASOBA et al., 1998a). Umgekehrt führt die Inhibierung von Glutathion in der Haarzelle tierexperimentell im Meerschweinchen zu signifikant stärker ausgeprägten Hörschäden nach Breitbandrauschen bei 102 dB SPL (3 Stunden tägl. für 5 Tage) (YAMASOBA et al., 1998b). Dies erklärt, warum unter Gabe von D-Methionin im Tierversuch protektive Effekte bei gleichzeitiger Exposition gegenüber den bereits erwähnten Noxen Cisplatin, Aminoglykosid-Antibiotika und Lärm nachzuweisen sind (CAMPBELL et al., 2007; KOPKE et al., 2002).

Im klinischen Alltag hat D-Methionin bereits seit langem auch in relativ hohen Dosierungen Anwendung gefunden. Neben der Zulassung als Antidot bei Acetaminophen-Vergiftungen war D-Methionin Mittelpunkt zahlreicher Ernährungsstudien. Frei erhältlich ist D-Methionin seit Jahrzehnten zur Behandlung einer Dermatitis. Die empfohlene Dosierung liegt beim Erwachsenen bei bis zu 1600 mg täglich in drei bis vier Dosen (nach CAMPBELL et al., 2007). Dabei sind beim Menschen, außer seltene Fälle von Übelkeit und Erbrechen, keine unerwünschten Nebenwirkungen festzustellen (MONTEAGUDO et al., 1986). Auch langfristig wurden bei Erwachsenen tägliche Dosierungen bis 20g problemlos toleriert (DI ROCCO et al., 1998). Im Tierversuch sind allerdings toxische Effekte von Methionin ab der fünffa-

chen oralen Dosierung zu beobachten (BAKER, 2006). Bei gleichzeitig mangelhafter Proteinzufuhr oder in heranwachsenden Tieren erwies sich das Racemat von D- und L-Methionin, insbesondere aber L-Methionin alleine, als toxisch (BENEVENGA, 1974, BAKER, 2006). D-Methionin selbst scheint zwar keine toxischen Effekte zu haben, kann allerdings in das nachgewiesenermaßen toxische L-Methionin konvertieren (BENEVENGA, 1974; BLOM et al., 1989; FRIEDMAN, 1999; STEKOL et al., 1962).

Hingegen scheiden Menschen, sofern keine L-Methionin-Mangel-Situation vorherrscht, etwa 60 bis 70% des D-Methionins ohne Konversion in das L-Isomer aus (BAKER, 1994; PRINTEN et al., 1979; ROSE et al., 1955). Zudem liegen toxische Konzentrationen von Methionin deutlich über den therapeutisch notwendigen Dosen in der Innenohrtherapie (CAMPBELL et al., 2007).

CAMPBELL et al. (2007) konnten mit post-expositionell injiziertem D-Methionin erfolgreich bei Chinchillas einen Innenohrschaden durch Schmalbandrauschen therapieren. Dabei berichten sie nicht von Nebenwirkungen oder toxischen Effekten. In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob sich therapeutische Effekte auch nach Beschallung mit alltäglichem Lärm wie Breitbandrauschen oder Rockmusik und anschließender Behandlung mit D-Methionin erzielen lassen. Dies ermöglicht darüber hinaus eine Gewichtung der Rolle des Glutathions bzw. der Verfügbarkeit von Schwefel in der Restitution nach Lärmtrauma.

1.10.4 Zusammenfassung

Somit scheint α -Liponsäure ein potenter antioxidativer therapeutischer Wirkstoff zur Therapie eines lärminduzierten Hörverlustes zu sein. Desgleichen wird in der vorliegenden Arbeit L-Carnithin untersucht, um den Einfluss der zellulären Energiesituation und Membranintegrität bei der Regeneration eines akustischen Traumas zu bestimmen. Auch D-Methionin wurde hinsichtlich seiner Wirksamkeit bei lärminduzierten zellulären oxidativen Mechanismen untersucht.

2 MATERIAL UND METHODIK

2.1 Versuchstiere

Für die Versuche wurden normopigmentierte, bunte Meerschweinchen beiderlei Geschlechts aus den Züchtungen von Martin Mörter (Zürich; Schweiz) und Dr. med. vet. Jörg Annen (Altdorf; Schweiz) verwendet. Bei einem durchschnittlichen Gewicht von 350 ± 100 g betrug das mittlere Lebensalter acht Wochen. Die Unterbringung der Tiere erfolgte in den Tierställen des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München (Abbildung 17). In einem ruhigen Raum mit einer Grundfläche von $4,3 \text{ m}^2$ und einer Höhe von $2,08 \text{ m}$ wurden insgesamt bis zu 40 Meerschweinchen in zwei Kolonien gemäß ihres Geschlechts gehalten. Als Einstreu dienten entkeimte und staubfreie Weichholzfasern. Wasser und Futter (Altromin[®], Heu, Karotten) standen ad libitum zur Verfügung. Eine 12-Stunden-Hell-Dunkel-Zeitautomatik kontrollierte die Lichtmenge im Raum. Bei Raumtemperaturen zwischen 19 und 24 °C und einer Luftfeuchtigkeit von 50 bis 60% sorgte ein konstanter Luftwechsel von 500 l/min für die Aufrechterhaltung des Raumklimas.



Abb. 17: Unterbringung der Meerschweinchen.

2.2 Anästhesie und Monitoring

Die Hörmessungen und Schallbelastungen der Meerschweinchen fanden im Physiologischen Forschungslabor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München statt. Dazu erfolgte eine Narkotisierung der Tiere unter Erhalt der Spontanatmung nach ERHARDT et al. (2002). Zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Anästhesie erhielten die Tiere 0,025 mg/kg Fentanyl (Fentanyl[®] 0,5 mg, CuraMED Pharma), 1,0 mg/kg Midazolam (Midazolam-ratiopharm[®] 5 mg/ml, Ratiopharm) und 0,2 mg/kg Medetomidin (Dormitor[®], Pfizer) intramuskulär injiziert. Nach Eintritt der Narkose erfolgte eine Inspektion der äußeren Gehörgänge und des Trommelfells mit einem Zeiss Opmi 1-F-Mikroskop, um eine Okklusion des Gehörgangs und Zeichen einer Mittelohrerkrankung anhand der Trommelfellbefunde auszuschließen. Um eine Austrocknung der Kornea zu vermeiden, wurde eine Augensalbe (Bepanthen[®] Augen- und Nasensalbe, Roche) aufgetragen. Ein Auskühlen der Tiere verhinderte die Lagerung auf einer Wärmeplatte (Medax GmbH, Kiel). Die Aufrechterhaltung der Anästhesie gewährleisteten weitere intramuskuläre Applikationen der halben Initialdosis alle 50 bis 55 Minuten. Die Überwachung der Narkose erfolgte durch Zählung der Atemfrequenz, Überprüfung der Reflexe (Ohrreflex, Zwischenzehenreflex, Lidreflex und Stellreflex) sowie durch Aufzeichnung der Körperkerntemperatur. Diese erfasste eine rektal eingeführte Temperatursonde kontinuierlich mit einem VICOM-SMU 612 Universalmonitor (Hellige GmbH, Freiburg). Gleichzeitig war die Wärmeplatte so reguliert, dass die Temperatur der Tiere $38,0 \pm 0,5$ °C betrug. Die Antagonisierung der Narkose erfolgte durch subkutane Injektion von 0,03 mg/kg Naloxon (Naloselect[®] 0,4 mg/ml, Pharmaselect), 0,1 mg/kg Flumazenil (Anexate[®] 0,5, Roche) und 1 mg/kg Atipamezol (Antisedan[®], Pfizer).

2.3 Dokumentation der Hörschwellen

2.3.1 Registrierung der auditorisch evozierten Potentiale

Die frequenzspezifisch ausgelösten Hirnstammpotentiale (f-BERA) wurden in einer elektromagnetisch abgeschirmten, schalldichten Akustikkammer (Industrial Acoustics Company, Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten) gemessen. Die Auslösung der frühen akustisch evozierten Potentiale (FAEP) (Wellen I bis V nach Jewett) erfolgte mittels Ton-Impulsen von 1,4 ms Dauer (0,2 ms Anstiegs-, 1 ms Plateau- und 0,2 ms Abstiegszeit) unter simultaner Verdeckung des kontralateralen Ohres mit hochpassgefiltertem Rauschen (Abbildung 18).

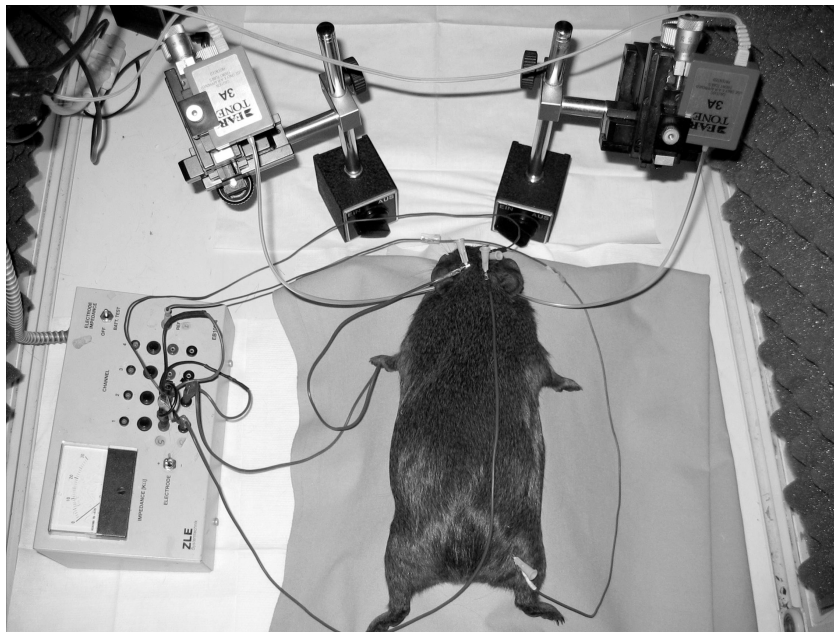


Abb. 18: Meerschweinchen während der f-BERA-Messung.

Dabei lagen die Stimuli als Liste im Speicher des zweikanaligen Reizgebers (UST/040, ZLE Systemtechnik, München) vor und wurden mit einer Rate von 85 kHz über einen 14-Bit-Analog-Digital-Wandler ausgegeben. Als elektroakustische Wandler dienten ER-2 Mikrophone (Etymotic Research), die mit einem 26 cm langen und 1 mm dicken Silikonschlauch konnektiert waren. Dessen distale Enden lagen beidseits im Gehörgangseingang platziert. Mit subkutan über den Processus Mastoidei gelegenen Nadelelektroden erfolgten die Ableitungen. Die Differenzelektrode

war subkutan über dem Vertex, die indifferente Elektrode an der rechten Hintergliedmaße positioniert. Über eine Elektrodenanschlußbox mit integrierter Elektrodenimpedanzmessung (EB 100-4, ZLE Systemtechnik, München) standen die Elektroden mit der Messanlage in Verbindung. Das Datenaquisitionssystem (DAS 100/16, ZLE Systemtechnik, München) regulierte über 2 Kanäle die vom Messprogramm gesteuerte Verstärkung der Reizantwort, die Filterung der Signale sowie die Analog-Digital-Wandlung. Eine Verbesserung des Signal/Stör-Verhältnisses ermöglichte die Mittelung von 500 Einzelmessungen. Durch eine Messung des Elektrodenwiderstandes und die beidseitige Auslösung eines überschwelligen Potentials konnte die optimale Lage der Schalleitungsschläuche und der Elektroden sowie die Höhe der Verstärkung ermittelt werden. Die Hörschwellenbestimmungen fanden in den Frequenzen 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz statt. Eine überschwellige Registrierung erfolgte in 10-dB-Schritten, die schwelennahe Registrierung erfolgte in 5-dB-Schritten. Die Reizpegelstärke, bei der die Welle V nach Jewett gerade noch erkennbar war, definierte die Hörschwelle. Daher definiert sich der Hörverlust als die Differenz zwischen dem Ausgangswert der Hörschwelle und dem nach der Schallbelastung gemessenen Wert. Die Messdauer betrug pro Ohr etwa 15 Minuten.

2.3.2 Registrierung der Distorsionsprodukte der otoakustischen Emissionen (DPOAE)

Die Messungen erfolgten mit dem DP2000TM-System der Firma Starkey (Eden Prarie, MN, USA). Eine Sonde, bestehend aus einem Subminiaturmikrophon, zwei Subminiaturschallgebern (Etymotic Research Probe System ER-10C) und einem digitalen Signalprozessor (ARIEL DSP-16+), registrierte die Emissionen. Um eine stabile Positionierung der Sonde im Gehörgang zu garantieren und einer unmittelbaren Verschmutzung vorzubeugen, waren der Sonde MA-Tree-Tips Ohroliven (Firma Starkey, Eden Prarie, MN; USA) aufgesetzt. Die Primärtöne erzeugten zwei unabhängige, verzerrungsarme Signalgeneratoren. Das System war auf einem IBM-kompatiblen Notebook installiert und die Steuerung erfolgte über die CUB^cDISTM-Software (Version 2.40, Mimoso Acoustics[®], NJ; USA). Die Analyse ermöglichte die von JANSSEN et al. (2000) entwickelte MATLAB[®]-Software (Version 5.3 für Microsoft Windows[®]). Eine Minimierung des Störrauschens erreichte man über eine

Mittelung im Zeitbereich mit anschließender Fast-Fourier-Transformation (FFT). Es fanden nur Emissionen mit einem Signal-Rausch-Abstand (SNR) von ≥ 6 dB Aufnahme in die Datenanalyse. Bei einem konstanten Frequenzverhältnis f_1/f_2 von 1.2 kamen die explizit für das Meerschweinchen erarbeiteten L_1/L_2 -Pegelkombinationen nach MICHAELIS et al. (2004) zum Einsatz.

Zur Messung platzierte man das Tier unter permanenter Temperaturkontrolle auf eine Wärmeplatte in der schalldichten Akustikkammer (Industrial Acoustics Company, Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten). Die Ohrolive der DPOAE-Sonde lag im äußeren Gehörgang platziert (Abbildung 19). Durch Kalibrierung erfolgte die Überprüfung des optimalen SONDENSITZES.



Abb. 19: Meerschweinchen während der DPOAE-Messung.

2.3.3 Ermittlung der Hörschwelle mit der DPOAE-Wachstumsfunktion

Die Bestimmung der DPOAE-Wachstumsfunktionen erfolgte an beiden Ohren ebenfalls in den Frequenzen 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz. Pro Ohr dauerte eine Messung jeweils zwischen 10 und 15 Minuten. Da es bei Messungen mit Primärtonpegeln über 66 dB SPL im System zu Verzerrungen kommt, war eine Registrierung von Hörschwellen jenseits von 66 dB SPL nicht möglich. Eine Abschätzung der registrierten Hörschwellen erfolgte mit Hilfe der von JANSSEN et al. (2000) entwickelten MATLAB[®]-Software anhand des Verlaufes der DPOAE-

MATERIAL UND METHODIK

Wachstumsfunktion über Extrapolation nach der Methode von BOEGE und JANSSEN (2002). Bei jedem Tier wurde die Hörschwellenverschiebung, d.h. die Differenz zwischen dem Ausgangswert der Hörschwelle und dem gemessenen Wert nach den Schallbelastungen, bestimmt. Zusätzlich erfolgte die Dokumentation der Steigung der Wachstumsfunktion zwischen $L_2 = 60$ dB und 40 dB.

2.4 Schallbelastung

Nachdem die Tiere narkotisiert waren und die Inspektion des äußeren Gehörganges keine Okklusion oder Beeinträchtigung des Mittelohres und Trommelfells zeigte, wurden die Tiere auf eine Wärmeplatte in der schalldichten Akustikkammer (Industrial Acoustics Company, Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten) platziert. Erneut erfolgte eine Überprüfung der Reflexe zur Sicherstellung der Narkosetiefe. Jeweils vier Meerschweinchen waren gleichzeitig Breitbandrauschen oder Rockmusik exponiert. Dabei war die Lage der narkotisierten Tiere auf die Wärmeplatte so gewählt, dass ein ausreichender Abstand keine Möglichkeit der Abschirmung eines Ohres bot. Oberhalb der Meerschweinchen befand sich im Abstand von 50 cm zum Tierkopf ein Studiolausprechersystem (Technical Event Solutions [T.E.S.], München) (Freifeld-Beschallung). Ein CD-Player (Omnitronic, CDP-430) spielte entweder ein standardisiertes Breitbandrauschen (CCTI) oder Rockmusik von CD ein. Dieses Signal gelangte verstärkt (the t.amp TA-2000) zu einem nachgeschalteten digitalen Mastering-Prozessor (Behringer, ULTRACURVE PRO DEQ2496), welcher unter Signalanpassung das Lautsprechersystem optimal aussteuerte. Bevor das Signal das Lautsprechersystem erreichte, erfolgte die exakte Einstellung des endgültigen Schalldruckpegels an einem Mischpult (Behringer, EURORACK UB1204-Pro). Zudem wurde der Schalldruckpegel mit einem digitalen Schallpegelmessgerät (Voltcraft[®], 322) auf Kopfhöhe kontinuierlich überwacht. Zur Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte eine intramuskuläre Injektion der Anästhetika in die hintere Extremität 50 und 100 Minuten nach Beginn der Beschallung. Nach 150 Minuten wurde die Beschallung beendet und die Anästhesie durch eine subkutane Applikation einer gewichtsadaptierten Dosis antagonisiert. Unter Beobachtung wachten die Tiere auf und kehrten nach weiteren 30 Minuten der Beobachtung zurück in ihre Kolonie.

2.4.1 Breitbandrauschen

Von CD wurde ein standardisiertes Breitbandrauschen (CCTI) in Freifeldbeschallung eingespielt. Es handelte sich dabei um einen kontinuierlich im Repeat-Modus wiederholten Track mit der Länge von 1:12 Minute. Um einen permanenten Hörverlust zu erzielen, erfolgte die Beschallung nach DEINGRUBER (2003) an zwei

aufeinander folgenden Tagen für jeweils 2,5 Stunden. Voraussetzung dafür war ein Schalldruckpegel von 115 dB SPL.

2.4.2 Rockmusik

Kid Rock – Bawitdaba	4:23
Linkin Park – A place for my head	3:00
Rammstein – Herzeleid	3:40
Deftons – My own summer (shove it)	3:32
Guano Apes – Wash it down	3:01
Linkin Park – Points of authority	3:18
Rob Zombie – Dragula	4:35
Linkin Park – Forgotten	3:12
Rammstein – Chaoswind	4:07
Guano Apes – We use the pain	2:26
Linkin Park – By myself	3:08
Stiltskin – Inside	4:22
H-Blockx – Risin' high	3:54
Kid Rock – First of rage	3:20
Marilyn Manson – Rock is dead	3:08
Rammstein – Du hast	3:52
Ministry – Bad blood	4:57
Hive – Ultrasonic sound	4:52
Rammstein – Asche	3:47
Guano Apes – Suzie	2:49
Linkin Park – Papercut	3:05

Abb. 20: Tracklist der Rockmusik-Beschallung mit Angabe der Lieddauer (Minuten: Sekunden).

Von CD wurde Rockmusik eingespielt, wie sie üblicherweise in Musik-Clubs und Diskotheken abgespielt wird. Die hierzu verwendete CD ist von einem DJ zusammengestellt worden (Abbildung 20). Zusätzlich waren in der Schallkammer zwei Hochtöner (XS-H1, T.E.S. München) dem Lautsprechersystem parallel geschaltet, um ein Maß an Verzerrungen im Hochtonbereich zu erhalten, wie es bei übersteuerten Lautsprechern sowie in Diskotheken bekannt ist und DEINGRUBER (2003) er-

reichte. Den Schalldruckpegel überwachte ein digitales Schallpegelmeßgerät (Votcraft[®], 322) kontinuierlich auf Kopfhöhe der Tiere. Über eine Computer-linking-Software (TestLink SE-322) zeichnete ein Computer die gemessenen Schallpegel auf und bestimmte den Mittelungspegel samt Minimal- und Maximalwerten. Hierbei war ein Mittelungspegel von 112 dB SPL notwendig, um durch Beschallungen an zwei aufeinander folgenden Tagen für jeweils 2,5 Stunden eine permanente Hörschwellenverschiebung zu erzielen.

2.4.3 Leistungsdichte-Spektrum

Zur Beurteilung der Lärmwirkung mussten die akustischen Eigenschaften der Beschallungseinheit quantifiziert werden. Dazu wurden die elektrischen und akustischen Übertragungseigenschaften des Meßsystems dokumentiert. Bei einem mittleren Schalldruckpegel von 115 dB SPL (11,25 Pa) erfolgte die Erfassung der beiden Schallqualitäten, nämlich bei Breitbandrauschen ebenso wie bei Rockmusik. Dabei wurden die elektrischen Signale unmittelbar am Ausgang des Verstärkers der Sendeseite registriert. Die akustischen Signale erfasste ein Mikrofon (B&K, Typ 4134) direkt in der Schallkammer. Beide Signale wurden jeweils mit einem Anti-Aliasing-Tiefpass bei einer Grenzfrequenz von 22 kHz gefiltert und daraufhin verstärkt (B&K, Measuring Amplifier Typ 2610). Über einen im Verstärker integrierten Pegelabschwächer fand anschließend eine Signalanpassung statt, um den nachgeschalteten Analog-Digital-Wandler (A/D) optimal auszusteuern. Für die weitere Signalverarbeitung fand im nachgeschalteten PC die AudioTester-Software (Vers. 1.4) Verwendung. Nachdem das zeitkontinuierliche Signal in Abschnitten von jeweils 1024 Messpunkten digitalisiert wurde, erfolgte die Multiplikation mit einer Fensterfunktion (Hamming-Typ; n_w = Anzahl der Punkte bzw. Länge des Hamming-Fensters = 1024). Zur Darstellung des Leistungsdichtespektrums erfolgte die Anwendung einer Fast-Fourier-Transformation auf die Autokorrelationsfunktion des vorverarbeiteten Zeitsignals. Die Verbesserung des Signal-Rauschverhältnisses gewährleisteten 256 Mittelungen. Abschließend wurden die Daten in eine Microsoft[®] Excel-Tabelle eingefügt, um diese im Abschnitt der **Ergebnisse** in einem Diagramm aufzuführen (Abbildung 21).

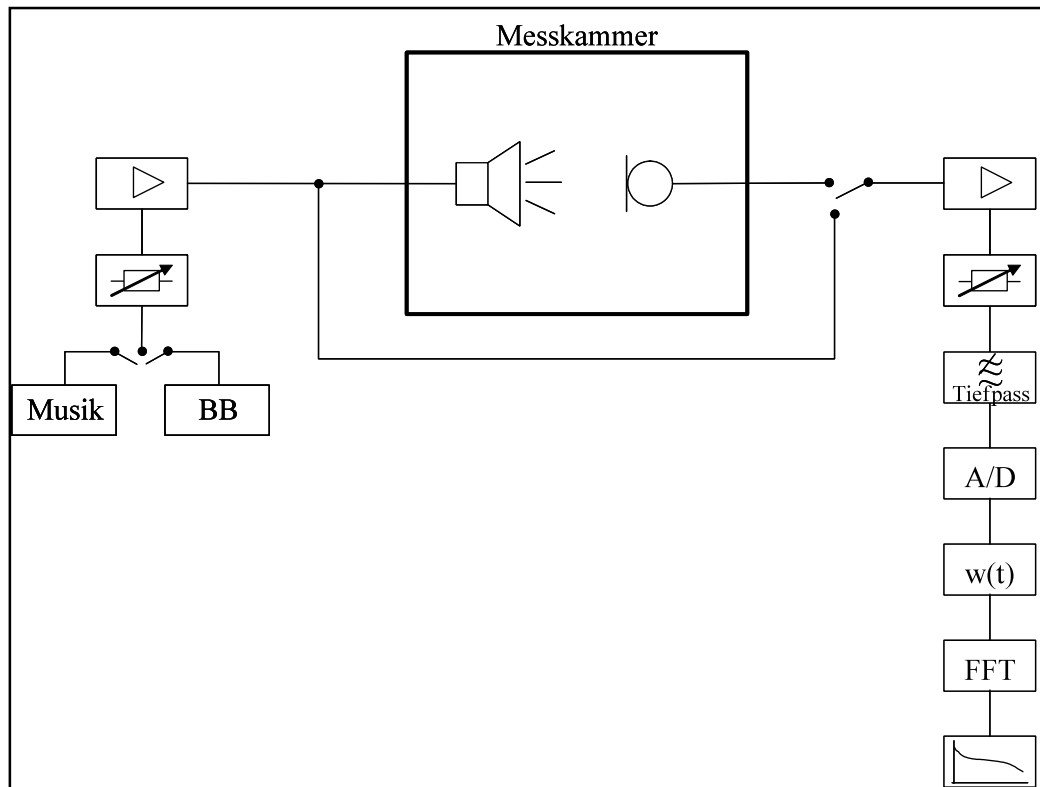


Abb. 21: Messaufbau zur Bestimmung des Leistungsdichte-Spektrums.

Musik = Rockmusik; BB = Breitbandrauschen; Tiefpass = Anti-Aliasing-Tiefpass-Filter; A/D = Analog-Digital-Wandler; $w(t)$ = Hamming-Fensterfunktion; FFT = Fast-Fourier-Transformation

2.5 Studienbeschreibung

Insgesamt 63 Meerschweinchen wurden randomisiert den einzelnen Versuchsgruppen zugeordnet. Vorab erfolgte eine otologische Untersuchung der Tiere. Nach der Inspektion und Reinigung des äußeren Gehörganges erfolgte die Ermittlung der Hörschwellen mittels der DPOAE-Wachstumsfunktionen und der frequenzspezifischen BERA. In die Studie aufgenommen wurden alle Ohren ohne pathologische Trommelfellbefunde mit absoluten Hörschwellen ≤ 45 dB in mindestens 4 Frequenzen.

In der darauf folgenden Woche erfolgte die Beschallung der in die Studie aufgenommenen Tiere. Insgesamt 10 Gruppen zu 6 Tieren (12 Ohren) waren entweder Breitbandrauschen oder Rockmusik an zwei aufeinander folgenden Tagen für jeweils 2.5 Stunden exponiert. Unmittelbar nach der zweiten Schallbelastung (Tag 0) begann die intraperitoneale Applikation von isotonischer Kochsalzlösung, α -Liponsäure, D-Methionin oder L-Carnithin. Eine zusätzliche Kontrollgruppe erhielt keine Therapie.

Tabelle 1: Gruppenzusammensetzung bei unterschiedlichen Schallexpositionen und Therapeutika.

Therapeutika	Gruppen				
	Kontrolle	NaCl	α -LA	L-Car	D-Met
Breitbandrauschen (115 dB SPL, 2x2.5h)	n = 6 (12 Ohren)	n = 7 (13 Ohren)	n = 6 (12 Ohren)	n = 6 (12 Ohren)	n = 6 (12 Ohren)
Rockmusik (112 dB SPL, 2x2.5h)	n = 7 (13 Ohren)	n = 6 (12 Ohren)	n = 6 (12 Ohren)	n = 7 (13 Ohren)	n = 6 (12 Ohren)

dB SPL = Dezibel Sound Pressure Level; h = Stunde; Kontrolle = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; α -LA = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Unter Aspiration injizierte man paramedian und kaudal des Bauchnabels. Durch eine Positionierung des Tieres mit überstrecktem, nach hinten unten gebeugtem Kopf und Oberkörper sollte eine Infiltration der durch die Schwerkraft gegen das Diaphragma gedrückten Bauchorgane vermieden werden. Am Tag 0 erfolgte nach weiteren acht Stunden eine zweite Injektion der Versuchssubstanzen. Dies geschah in

der Absicht, etwaige pharmakodynamische Anflutungszeiten zu reduzieren und eventuelle renale Verluste, hervorgerufen durch eine Narkotika-induzierte Diurese, zu kompensieren. Die Gabe der Therapeutika erfolgte alle 24 Stunden bis zum siebten Tag nach der Beschallung.

Um das Ausmaß des Hörverlustes und dessen Dynamik zu quantifizieren, erfolgten Messungen mit der f-BERA an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung. Zur endgültigen Beurteilung der Hörschwellenverschiebungen wurden am Tag 21, d.h. zwei Wochen nach Beendigung der Therapieversuche, ebenfalls die Hörschwellen mittels der DPOAE-Wachstumsfunktionen bestimmt. Die Hörschwellenverschiebungen waren dabei definiert als Differenz der Ausgangshörschwellen, d.h. vor der Beschallung, und den Hörschwellen an den Tagen 1, 3, 7 und 21. Eine Bestimmung der DPOAE-Wachstumsfunktionen, analog zu den Messungen der f-BERA, war zwischen den Tagen 1 und 7 aufgrund von Hörschwellen > 66 dB nicht durchführbar. Nach Abschluss der letzten Hörschwellenmessung am Tag 21 wurden beide Cochleae entnommen.

2.6 Therapeutika

2.6.1 Isotonische Kochsalz-Lösung

In einer gewichtsbezogenen Dosis von 4 ml/kg erhielt die Versuchsgruppe handelsübliche 0,9% Natriumchlorid-Lösung.

2.6.2 α -Liponsäure

α -Liponsäure (Thiotacid[®] 250 T, Viatris GmbH, Frankfurt) war als fertige Lösung erhältlich und wurde der Gruppe bei einer Konzentration von 25 mg/ml in einer Dosis von 0,4 ml/kg verabreicht. Die Dosierung orientierte sich an der in der Humanmedizin üblichen Dosierung von 600 mg/d.

2.6.3 L-Carnithin

L-Carnithin (L-Carn[®] 1g, sigma-tau Arzneimittel GmbH, Düsseldorf) war als Lösung erhältlich. Die Dosierung und Applikation erfolgte nach KOPKE et al. (2002) mit 100 mg/kg in einer Konzentration von 200 mg/ml, intraperitoneal verabreicht.

2.6.4 D-Methionin

Im Gegensatz zu allen anderen Therapeutika war D-Methionin (Sigma[®], M 9375) nicht als fertige Lösung erhältlich. Nach KOPKE et al. (2002) wurde für eine Konzentration von 50 mg/ml 200 mg D-Methionin abgewogen und in 4 ml steriler, 0,9 %iger Kochsalz-Lösung gelöst. Bei einer Dosierung von 200 mg/kg erfolgte die Darreichung durch eine intraperitoneale Injektion.

2.7 Angaben zur Statistik

Die anhand der BERA- und DPOAE-Messungen ermittelten Hörschwellenverschiebungen werden, in Abhängigkeit von Frequenz und Versuchsgruppe, als Mittelwerte (MW) \pm Standardabweichung (SD) dargestellt. Die Auswertung dieser Daten erfolgt mit Hilfe der Programme SPSS Version 13.0 und Microsoft Excel[®] 2003. Dabei dient zunächst der Kolmogorov-Smirnov-Test der Überprüfung einer Normalverteilung der Daten. Resultiert ein $p < 0.05$, so liegt keine Normalverteilung vor und es folgt eine Beurteilung der Daten durch den Mann-Whitney-U-Test. Bei einem $p > 0.05$ ist von einer Normalverteilung auszugehen und es findet der 2-seitige t-Test für unverbundene Stichproben Anwendung, um signifikante Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen aufzuzeigen. Dabei findet die Durchführung der Gruppenvergleiche (Kontrollgruppe – Therapiegruppen) frequenzspezifisch entsprechend ihrer Messzeitpunkte statt und es wird ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ festgelegt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Leistungsdichtespektrum

Zur Beurteilung der Leistungsdichte und des Leistungsspektrums der Beschallungseinheit erfolgte die Bestimmung des Leistungsdichte-Spektrums. Dies wurde sowohl elektrisch am Verstärkerausgang als auch akustisch durch ein Mikrofon erfasst.

3.1.1 Breitbandrauschen

Das am Verstärkerausgang elektrisch erfasste Spektrum des Breitbandrauschens zeigt ein Maximum bei 580 Hz in Relation zum Grundrauschen (Abbildung 22a). Danach fällt die Leistungsdichte zu den höheren Frequenzen kontinuierlich ab und liegt in den hohen Frequenzen noch etwa 25 dB über dem Grundrauschen des Systems.

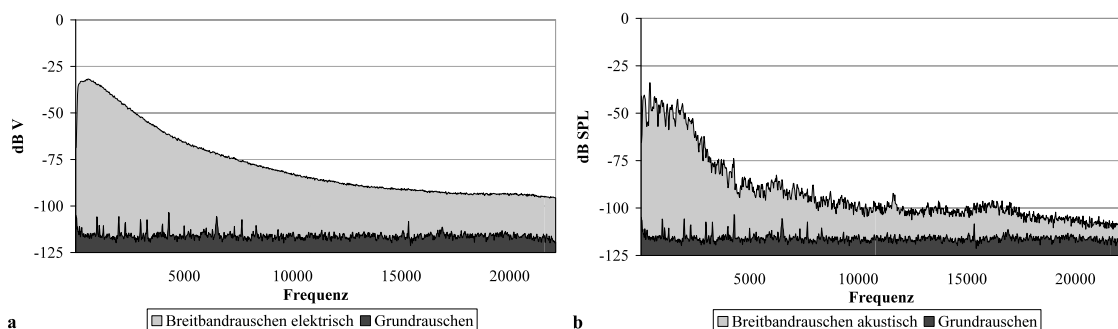


Abb. 22: Leistungsdichte-Spektrum von Breitbandrauschen. a) am Verstärkerausgang elektrisch erfasst in dB Volt; b) über ein Mikrofon akustisch erfasst in dB SPL.

Das akustisch erfasste Leistungsdichte-Spektrum zeigt einen unebenen Verlauf (Abbildung 22b). Es stellen sich mehrere Leistungsspitzen in den Frequenzen bis 880 Hz dar. Die maximale Leistung bildet sich in der Frequenz von 430 Hz ab. Zu den höheren Frequenzen fällt die Leistungsdichte ab, so dass die Frequenzen um 20.000 Hz im Verhältnis noch etwa 10 dB über dem Grundrauschen liegen.

3.1.2 Musik

Das Leistungsspektrum der Beschallungseinheit wurde ebenfalls für das Abspielen der Musik-CD ermittelt. Wie beim Breitbandrauschen erfolgte eine Registrierung des Spektrums elektrisch am Verstärkerausgang (Abbildung 23a). Es resultierte ein im Vergleich zum Breitbandrauschen flacherer Abfall des Leistungsspektrums. Leistungsspitzen stellten sich vor allem in den tieferen Frequenzen bis 2600 Hz mit einem Maximum bei 130 und 150 Hz dar. Ab 20.000 Hz zeigt sich ein Abfall auf ein tieferes Leistungsniveau. Der Abstand zum Grundrauschen beträgt zwischen 20.000 und 22.000 Hz etwa 10 dB Volt. Bis etwa 17.000 Hz beträgt die Differenz zum Grundrauschen etwa 40 dB Volt.

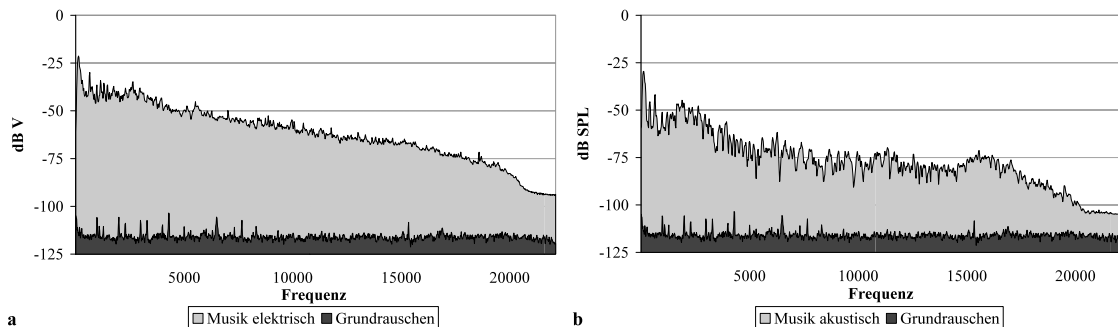


Abb. 23: Leistungsdichte-Spektrum von Musik. a) am Verstärkerausgang elektrisch erfasst in dB Volt; b) über ein Mikrofon akustisch erfasst in dB SPL.

Akustisch erfasst stellt sich das Leistungsdichte-Spektrum mit einer größeren Schwankungsbreite dar (Abbildung 23b). Lokale Leistungsspitzen liegen bei 150 und 1.900 Hz. Zwischen 2.000 und 5.000 Hz fällt die Leistungsdichte auf ein Plateau ab, welches sich bis 15.000 Hz um 25 bis 45 dB SPL vom Grundrauschen abhebt. In den höheren Frequenzen verringert sich die Leistung weiter und ab 20.000 Hz beträgt die Differenz zum Grundrauschen zwischen 10 und 15 dB SPL.

3.2 Ausgangshörschwellen

Zur Berechnung der Hörschwellenverschiebungen ist es zunächst erforderlich, die Ausgangshörschwellen aller Versuchstiere zu bestimmen. Dazu werden die mit Hilfe der f-BERA und der DPOAE-Wachstumsfunktionen die Hörschwellen auf jedem Ohr registriert. Im Vergleich mit den Hörschwellen nach Beschallung resultiert die Hörschwellenverschiebung.

Anhand der f-BERA lassen sich im Kollektiv (n = 125 Ohren) vor Beschallung in den Frequenzen von 1.5 bis 16 kHz mittlere Ausgangshörschwellen zwischen 23,2 und 33,2 dB dokumentieren. Dabei stellt sich ein niedrigeres Niveau der Hörschwelle in den Frequenzen von 8 bis 12 kHz dar (Tabelle 2).

Tabelle 2: Mit der f-BERA ermittelte Ausgangshörschwellen (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB SPL (n = 125 Ohren) vor Beschallung.

d0		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		32,8	32,1	33,2	32,9	30,9	23,2	24,9
\pm SD		\pm 5,9	\pm 5,7	\pm 5,1	\pm 5,3	\pm 6,9	\pm 8,9	\pm 6,7	\pm 6,0

MW = Mittlere Hörschwelle in dB; SD = Standardabweichung; d0 = vor Beschallung

Die Ermittlung der DPOAE-Wachstumsfunktionen ergibt Ausgangshörschwellen zwischen 22,6 und 31,4 dB (Tabelle 3).

Tabelle 3: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelte Ausgangshörschwellen (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB SPL (n = 125 Ohren) vor Beschallung.

d0		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		28,3	27,2	25,2	28,3	31,4	31,0	22,6
\pm SD		\pm 8,8	\pm 7,4	\pm 7,1	\pm 6,8	\pm 7,4	\pm 5,4	\pm 5,2	\pm 5,8

MW = Mittlere Hörschwelle in dB SPL; SD = Standardabweichung; d0 = vor Beschallung

Im Vergleich beider Messverfahren zeigen sich die größten Unterschiede in den tieferen Frequenzen von 1.5 bis 4 kHz und vor allem bei 8 kHz (Abbildung 24).

ERGEBNISSE

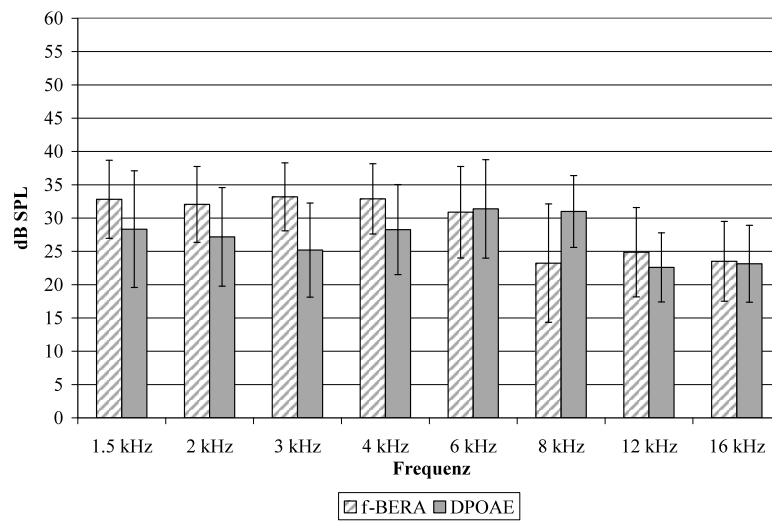


Abb. 24: Vergleich der mittleren Ausgangshörschwellen ermittelt durch f-BERA bzw. DPOAE-Wachstumsfunktionen in dB SPL (n = 125 Ohren) vor Beschallung.

3.3 Breitbandrauschen

3.3.1 Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen ohne Therapie

Nach der Beschallung mit Breitbandrauschen erfolgt anhand der f-BERA an den Tagen 1, 3 und 7 nach Beschallung die Registrierung der Hörschwellen aller sechs Tiere (n = 12 Ohren) dieser Versuchsgruppe. Die Hörschwellenverschiebungen (TS) jedes einzelnen Tieres errechnet sich aus der Differenz der Hörschwellen nach Exposition und den Ausgangshörschwellen (Tabelle 4).

Tabelle 4: TS (Mittelwert ± Standardabweichung) nach Beschallung mit Breitbandrauschen ohne Therapie in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.

		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	MW	-32,1	-30,8	-32,1	-34,2	-39,2	-42,5	-41,3	-38,8
	± SD	± 11,2	± 10,0	± 8,6	± 7,3	± 9,0	± 11,4	± 12,6	± 13,5
d3	MW	-25,0	-23,3	-27,7	-27,5	-30,0	-32,5	-30,4	-22,5
	± SD	± 10,7	± 8,3	± 7,9	± 6,9	± 10,0	± 15,3	± 12,9	± 10,6
d7	MW	-22,9	-21,7	-21,4	-23,8	-27,1	-30,8	-27,9	-15,8
	± SD	± 11,0	± 9,8	± 10,0	± 9,6	± 12,1	± 16,2	± 13,9	± 16,6

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d1 = Messtag 1; d3 = Messtag 3; d7 = Messtag 7

Dabei zeigen sich die größten Hörverluste am Tag 1 frequenzabhängig mit 30,8 bis 42,5 dB und stärkster Ausprägung in den Frequenzen oberhalb von 6 kHz. Bis zum 3. Tag nach der Belastung verbessert sich das Hörvermögen der Tiere in allen Frequenzen. Die TS liegen zwischen -22,5 und -32,5 dB. Am Tag 7 nach der Beschallung kann in allen Frequenzbereichen noch eine TS zwischen 15,8 und 30,8 dB festgestellt werden. Der größte Hörverlust verbleibt zwischen 6 und 12 kHz.

Tabelle 5: TS (Mittelwert ± Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen ohne Therapie anhand der f-BERA ermittelt.

		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d21	MW	-24,2	-18,3	-20,0	-23,8	-28,8	-34,2	-28,8	-16,7
	± SD	± 11,2	± 10,1	± 9,8	± 10,5	± 13,7	± 17,2	± 14,9	± 13,5

TS= Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

ERGEBNISSE

Am Tag 21 nach Beschallung resultiert frequenzabhängig eine permanente Hörschwellenverschiebung von -16,7 bis -34,2 dB (Tabelle 5). Im Vergleich zu Tag 7 ist keine weitere spontane Verbesserung des Hörvermögens zu erkennen (Abbildung 25). Weiterhin besteht der größte Hörverlust in dem Frequenzbereich zwischen 6 und 12 kHz, vor allem bei 8 kHz. Die geringste TS findet sich bei 16 kHz.

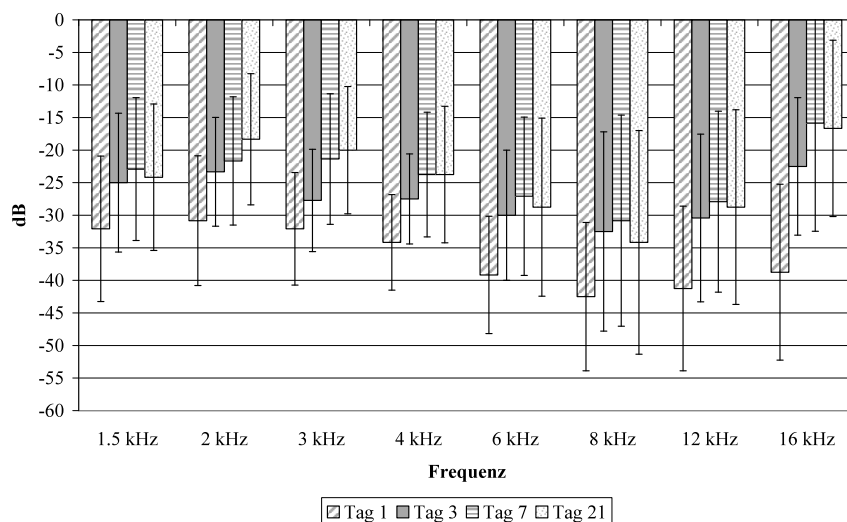


Abb. 25: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen ohne Therapie.

Ähnlich verhalten sich die mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelten TS. Diese liegen am Tag 21 zwischen -15,0 und -32,8 dB (Tabelle 5). Das Maximum der Schädigung wurde bei 12 kHz und das Minimum bei 16 kHz registriert.

Tabelle 6: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen ohne Therapie mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-25,2	-26,5	-18,5	-21,6	-25,4	-27,9	-32,8
\pm SD		$\pm 16,2$	$\pm 8,4$	$\pm 11,0$	$\pm 11,9$	$\pm 11,6$	$\pm 10,6$	$\pm 10,9$	$\pm 11,1$

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Zusammenfassend kann nach Beschallung mit Breitbandrauschen ohne nachfolgende Therapie auch noch nach 21 Tagen eine permanente Hörschwellenverschie-

ERGEBNISSE

festgestellt werden. Am meisten betroffen ist der Bereich zwischen 6 und 12 kHz. In der ersten Woche nach Exposition findet eine relativ geringe Regeneration statt, vor allem bei 16 kHz von 22,9 dB. In den anderen Frequenzen bessert sich die Hörschwelle maximal um 13,3 dB (Abbildung 26).

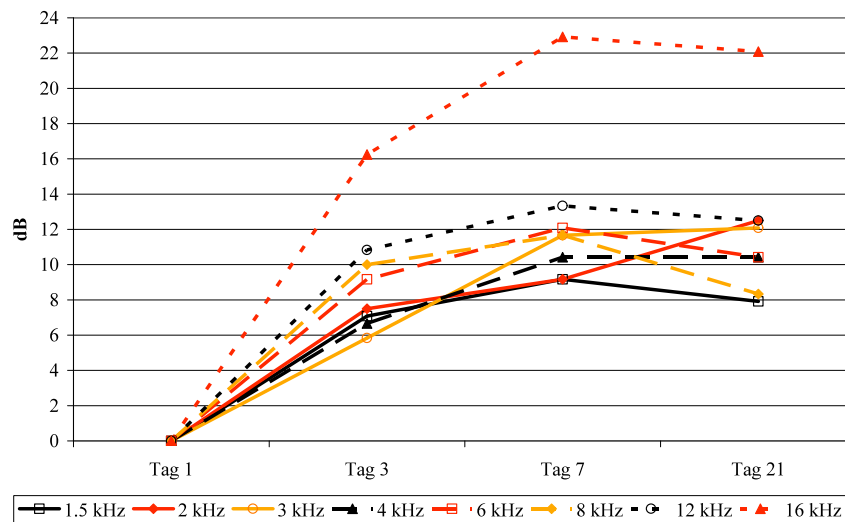


Abb. 26: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen ohne Therapie.

ERGEBNISSE

3.3.2 Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit isotonischer Kochsalzlösung

Nach Beschallung mit Breitbandrauschen erfolgt eine einwöchige i.p.-Applikation von isotonischer Kochsalzlösung (NaCl). An den Tagen 1, 3 und 7 nach Schallexposition werden auf jedem Ohr ($n = 13$) aller sieben Tiere dieser Versuchsgruppe mit der f-BERA die Hörschwellen registriert. Ein Vergleich mit der frequenzspezifischen Ausgangshörschwelle erlaubt die Berechnung der Hörschwellenverschiebung (TS) für jedes Tier (Tabelle 7).

Tabelle 7: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit NaCl in dB ($n = 13$ Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.

		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	MW	-27,9	-29,6	-28,9	-30,4	-30,4	-31,1	-31,4	-29,6
	\pm SD	$\pm 7,8$	$\pm 7,7$	$\pm 8,4$	$\pm 8,4$	$\pm 11,3$	$\pm 12,4$	$\pm 13,5$	$\pm 16,0$
d3	MW	-21,4	-23,2	-20,7	-22,5	-24,2	-23,9	-21,4	-16,4
	\pm SD	$\pm 12,8$	$\pm 13,5$	$\pm 9,4$	$\pm 8,7$	$\pm 11,0$	$\pm 16,7$	$\pm 16,6$	$\pm 17,0$
d7	MW	-20,0	-23,6	-21,8	-22,5	-26,2	-24,6	-22,5	-15,7
	\pm SD	$\pm 11,9$	$\pm 11,0$	$\pm 8,7$	$\pm 10,0$	$\pm 10,0$	$\pm 17,1$	$\pm 14,2$	$\pm 16,7$

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d1 = Messtag 1; d3 = Messtag 3; d7 = Messtag 7

Am Tag 1 nach Beschallung beträgt die TS über alle Frequenzen zwischen -27,9 und -31,4 dB. Am Tag 3 hat sich das Hörvermögen in allen Frequenzen gebessert. Es finden sich TS von -16,4 bis -24,3 dB. In den Frequenzen von 1.5 bis 12 kHz ergibt sich eine Spannweite von 3,2 dB mit maximaler Verschiebung bei 6 und 8 kHz. Die größte Regeneration ist bei 16 kHz lokalisiert. Zum Tag 7 hin stellt sich keine weitere Erholung ein. Bis 12 kHz schwanken die TS zwischen -20,0 und -26,2 dB und haben ihr Maximum bei 6 bzw. 8 kHz. Bei 16 kHz verringert sich die TS weiter auf -15,7 dB.

ERGEBNISSE

Tabelle 8: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit NaCl anhand der f-BERA ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-18,5	-22,4	-21,7	-23,9	-24,5	-29,2	-23,5
\pm SD		\pm 10,9	\pm 10,7	\pm 6,5	\pm 8,1	\pm 12,3	\pm 16,4	\pm 17,8	\pm 16,2

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Drei Wochen nach Beschallung kann im Vergleich zu Tag 7 in den Frequenzen bis 12 kHz keine weitere Verbesserung des Hörvermögens registriert werden (Abbildung 27). Das Ausmaß der TS beträgt in diesem Bereich -18,5 bis -29,2 dB (Tabelle 8). Einzig die Frequenz von 16 kHz erholt sich weiter auf -12,1 dB. Eine Verschlechterung der Hörfähigkeit im Vergleich zu Tag 7 ist bei 8 kHz zu erkennen.

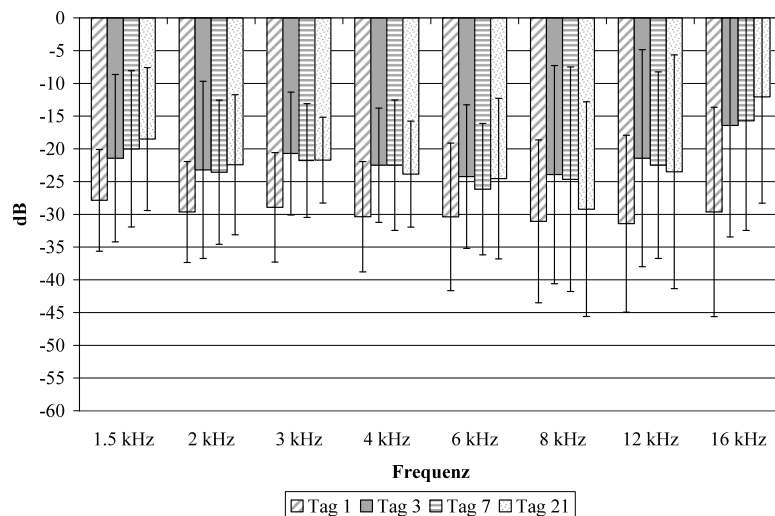


Abb. 27: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit NaCl.

Die DPOAE-Wachstumsfunktionen lassen am Tag 21 nach Beschallung TS zwischen -12,9 und -37,0 dB erkennen (Tabelle 9). Dabei stellt sich der größte Hörverlust bei 12 kHz dar. Am geringsten ist die TS bei 16 kHz.

ERGEBNISSE

Tabelle 9: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit NaCl mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-20,1	-20,2	-19,8	-18,7	-28,8	-27,1	-37,0
\pm SD		\pm 2,3	\pm 12,4	\pm 7,8	\pm 9,7	\pm 5,1	\pm 10,1	\pm 4,7	\pm 13,7

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Zusammenfassend resultiert nach Beschallung mit Breitbandrauschen und anschließender Behandlung mit isotonischer Kochsalzlösung eine permanente Hörschwellenverschiebung. Das Hörvermögen ist zunächst in allen Frequenzen gleichmäßig beeinträchtigt. Zum Tag 21 hin prägt sich eine evidente Schädigung im Bereich von 8 kHz aus (Abbildung 27). Eine Erholung ist überwiegend in den ersten drei Tagen nach Schallexposition festzustellen und zeigt sich am deutlichsten bei 16 kHz (Abbildung 28).

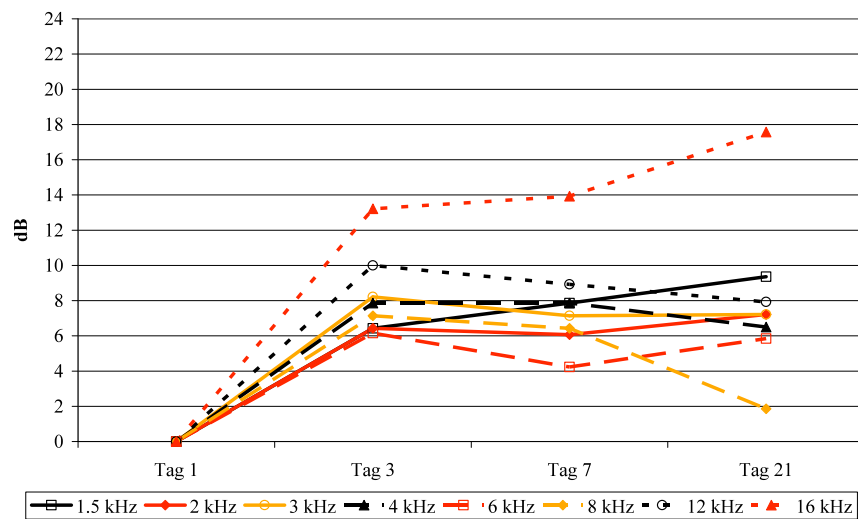
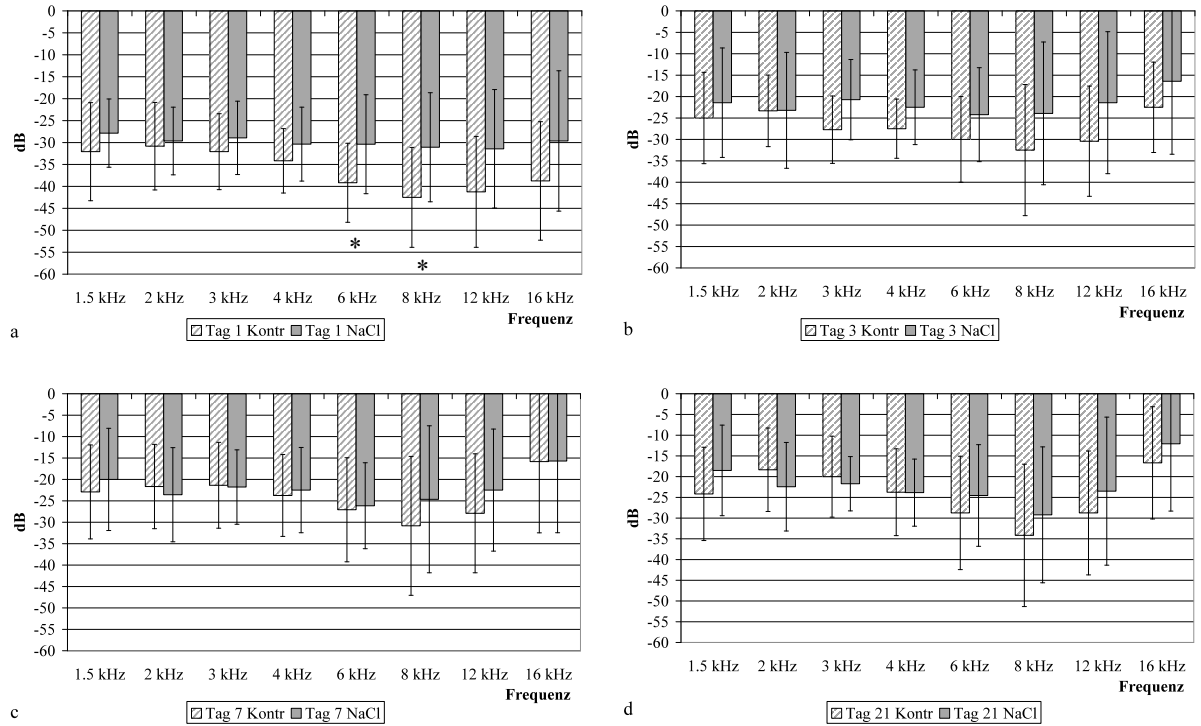


Abb. 28: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit NaCl.

Im Vergleich zur unbehandelten Gruppe weisen in der f-BERA die mit isotonischer Kochsalzlösung behandelten Tiere nur am Tag 1 eine tendenziell geringere TS auf. Eine statistische Signifikanz ($p < 0.05$) ergibt sich am Tag 1 bei 6 und 8 kHz (Abbildung 29).

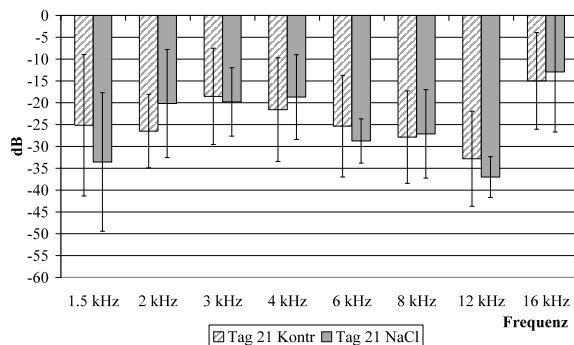
ERGEBNISSE

Anders verhält es sich bei den DPOAE-Wachstumsfunktionen. Die hier ermittelten TS entsprechen am Tag 21 den permanenten Hörschwellenverschiebungen der unbehandelten Tiere (Abbildung 30).



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotönische Kochsalzlösung

Abb. 29: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit NaCl (n = 13 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Breitbandrauschen, (p < 0.05 Tag 1 bei 6 und 8 kHz).



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotönische Kochsalzlösung

Abb. 30: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit NaCl (n = 13 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen.

3.3.3 Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure

Nach Beschallung mit Breitbandrauschen erfolgt eine einwöchige i.p.-Injektion von α -Liponsäure (10 mg/kg). Anhand der f-BERA werden an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Schallexposition die Hörschwellen auf jedem Ohr ($n = 12$) aller sechs Tiere dieser Therapiegruppe ermittelt. Im Vergleich mit den Ausgangshörschwellen lassen sich Hörschwellenverschiebungen (TS) für jedes Tier berechnen (Tabelle 10).

Tabelle 10: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB ($n = 12$ Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure anhand der f-BERA ermittelt.

		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	MW	-30,4	-31,7	-29,6	-31,3	-31,7	-35,0	-31,7	-24,2
	\pm SD	$\pm 9,2$	$\pm 4,9$	$\pm 8,6$	$\pm 9,6$	$\pm 8,6$	$\pm 13,0$	$\pm 17,8$	$\pm 17,7$
d3	MW	-24,6	-26,3	-25,8	-27,1	-25,4	-30,0	-25,4	-15,4
	\pm SD	$\pm 8,6$	$\pm 6,4$	$\pm 9,3$	$\pm 12,5$	$\pm 11,2$	$\pm 11,7$	$\pm 13,4$	$\pm 15,7$
d7	MW	-26,7	-27,1	-25,8	-22,5	-23,3	-30,8	-25,0	-7,9
	\pm SD	$\pm 6,2$	$\pm 2,6$	$\pm 6,0$	$\pm 15,3$	$\pm 21,6$	$\pm 9,5$	$\pm 13,7$	$\pm 13,9$

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d1 = Messtag 1; d3 = Messtag 3; d7 = Messtag 7

Innerhalb von 24 Stunden nach Beschallung werden TS von -24,2 bis -35,0 dB ermittelt. In den Frequenzen um 8 kHz hat die TS ihr größtes Ausmaß. Die geringsten Abweichungen finden sich bei 16 kHz. Zum Tag 3 nach Beschallung verringern sich die Hörverluste in allen Frequenzen, besonders bei 16 kHz. Eine Woche nach Beschallung und gegen Ende der α -Liponsäure-Applikationen zeigt sich eine weitere partielle Regeneration in den Frequenzen 4, 6, 12 und am deutlichsten bei 16 kHz. Bei 16 kHz persistiert ein Hörverlust von 7,9 dB. Der größte Hörverlust stellt sich bei 8 kHz mit einer TS von -30,8 dB dar.

ERGEBNISSE

Tabelle 11: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure anhand der f-BERA ermittelt.

d21		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-24,1	-27,8	-26,6	-28,3	-28,3	-34,9	-24,1
\pm SD		$\pm 10,2$	$\pm 8,2$	$\pm 10,0$	$\pm 10,0$	$\pm 12,9$	$\pm 13,5$	$\pm 16,2$	$\pm 13,9$

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Am Tag 21 lässt sich im Vergleich zu Tag 7, v.a. zwischen 4 und 8 kHz, wieder eine Vergrößerung der TS erkennen (Abbildung 31). Es resultieren am Tag 21 mit α -Liponsäure in der f-BERA Hörverluste zwischen 6,6 dB bei 16 kHz und 34,9 dB bei 8 kHz (Tabelle 11). In den anderen Frequenzen bewegt sich die TS zwischen -24,1 und -28,3 dB.

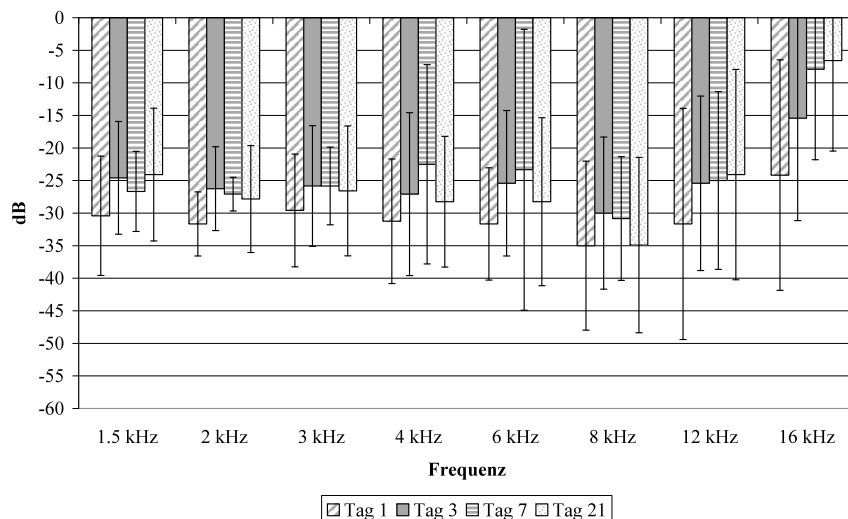


Abb. 31: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure.

Die DPOAE-Wachstumsfunktionen zeigen am Tag 21 nach Beschallung TS zwischen -6,2 dB bei 16 kHz und -36,5 dB bei 12 kHz (Tabelle 11). In den tieferen Frequenzen von 2 bis 8 kHz bewegt sich der Hörverlust zwischen 21,7 und 26,7 dB.

ERGEBNISSE

Tabelle 12: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-13,9	-26,7	-24,3	-21,7	-25,0	-24,2	-36,5
\pm SD		\pm 13,9	\pm 12,6	\pm 11,6	\pm 7,6	\pm 12,3	\pm 8,0	\pm 5,7	\pm 15,3

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Zusammenfassend ergibt sich nach Beschallung mit Breitbandrauschen und anschließender, siebentägiger Behandlung mit α -Liponsäure eine permanente Hörschwellenverschiebung. Das Hörvermögen zeigt eine homogene Beeinträchtigung in den Frequenzen bis 6 kHz. Eine deutliche Schädigung entsteht bei 8 kHz. Dieses Schädigungsmuster bleibt im Beobachtungszeitraum bestehen. Eine partielle Regeneration findet überwiegend in den ersten drei Tagen nach Beschallung statt. Diese setzt sich zum Tag 7 bei 4, 6 und 16 kHz fort, erweist sich nach Beendigung der Therapie jedoch nicht als beständig. Es finden sich zum Teil größere Hörverluste als am Tag 3 nach der Beschallung (Abbildung 31).

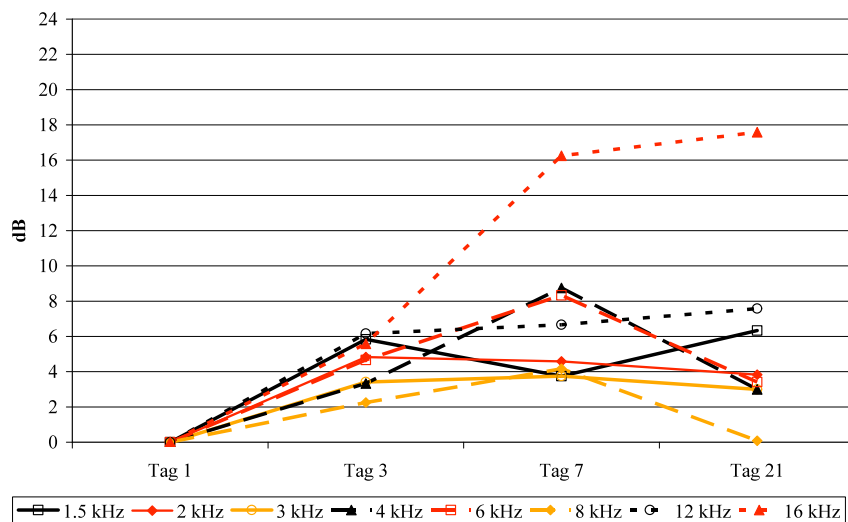


Abb. 32: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure.

ERGEBNISSE

Im Vergleich zur unbehandelten Gruppe ist der Hörverlust am Tag 1 in den Frequenzen oberhalb von 3 kHz geringer. Eine statistische Signifikanz ($p < 0.05$) ergibt sich bei 6 kHz. Am Tag 21 resultieren geringere TS in der unbehandelten Gruppe bei 2, 3 und 4 kHz, in der α -Liponsäure-Gruppe bei 12 und 16 kHz (Abbildung 33).

Die anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten TS am Tag 21 zeigen keine signifikanten Unterschiede zur unbehandelten Kontrollgruppe (Abbildung 34).

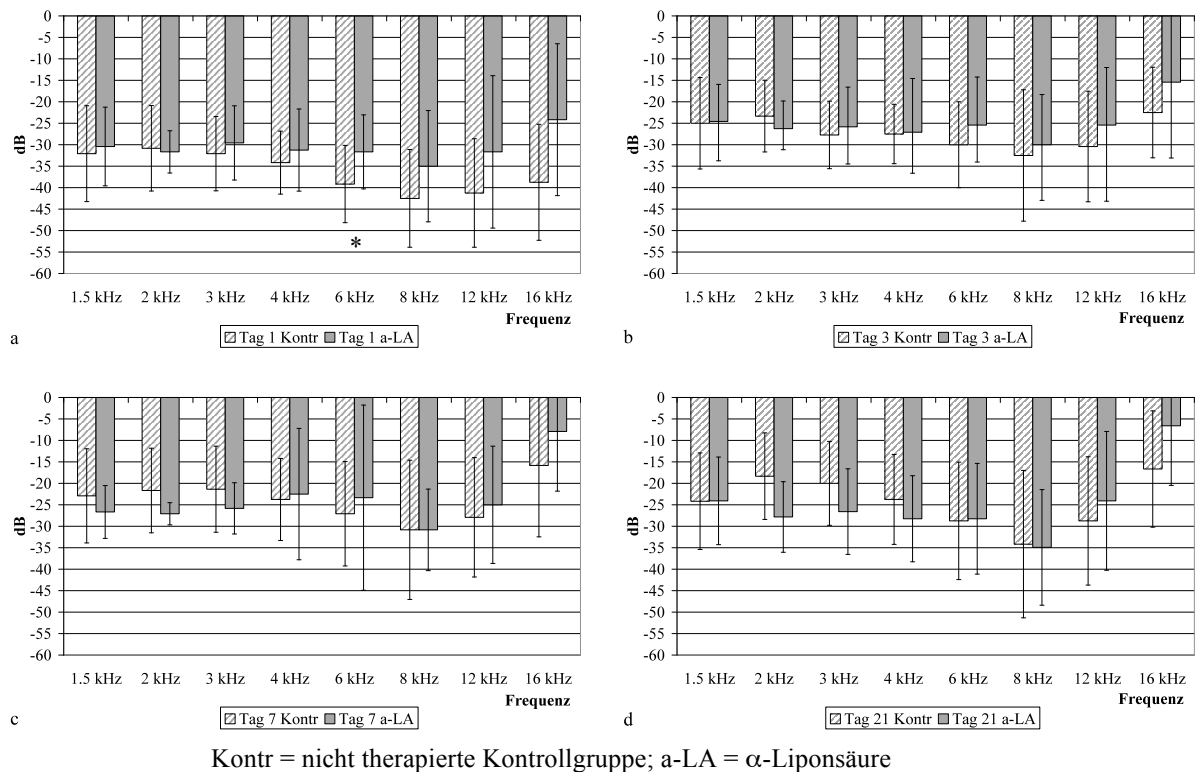
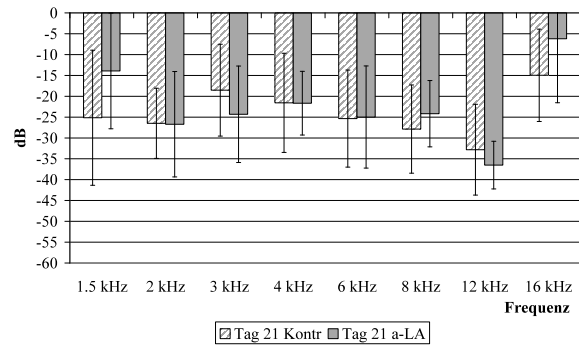


Abb. 33: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit α -Liponsäure (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Breitbandrauschen, ($p < 0.05$ Tag 1 bei 6 kHz).

ERGEBNISSE



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; a-LA = α -Liponsäure

Abb. 34: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit α -Liponsäure (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen.

ERGEBNISSE

3.3.4 Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin

Nach Beschallung mit Breitbandrauschen erfolgt eine einwöchige Behandlung mit L-Carnithin (100 mg/kg). Mit der f-BERA werden die Hörschwellen an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Schallexposition auf jedem Ohr (n = 12) aller sechs Tiere dieser Therapiegruppe bestimmt. Ein Vergleich mit der Ausgangshörschwelle erlaubt die Berechnung der Hörschwellenverschiebung (TS) der einzelnen Tiere (Tabelle 13).

Tabelle 13: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin anhand der f-BERA ermittelt.

		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	MW	-28,3	-29,2	-25,8	-26,3	-30,0	-33,8	-35,8	-29,2
	\pm SD	\pm 6,2	\pm 5,1	\pm 5,1	\pm 8,3	\pm 11,1	\pm 12,5	\pm 9,3	\pm 12,6
d3	MW	-24,6	-24,6	-21,7	-22,1	-25,5	-25,8	-27,9	-13,8
	\pm SD	\pm 6,9	\pm 6,6	\pm 8,6	\pm 8,1	\pm 8,3	\pm 13,1	\pm 13,7	\pm 13,3
d7	MW	-20,0	-21,3	-20,4	-20,4	-22,5	-25,4	-23,3	-12,5
	\pm SD	\pm 7,1	\pm 5,7	\pm 8,4	\pm 9,2	\pm 10,6	\pm 15,3	\pm 14,5	\pm 13,9

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d1 = Messtag 1; d3 = Messtag 3; d7 = Messtag 7

Am Tag 1 nach Beschallung werden TS zwischen -25,8 und -35,8 dB erhoben. Die größten Hörverluste sind bei 8 und 12 kHz lokalisiert. Die geringsten TS zeigen sich bei 3 und 4 kHz. Am Tag 3 ist partielle Regeneration des Hörvermögens in allen Frequenzen festzustellen. Besonders ausgeprägt ist diese Erholung bei 16 kHz. Die TS liegt zwischen -13,8 dB bei 16 kHz und -27,9 dB bei 12 kHz. In den tieferen Frequenzen verringert sich die Spannweite auf Werte zwischen -21,7 und -25,8 dB mit einem lokalen Minimum bei 3 und 4 kHz. Die partielle Regeneration setzt sich in allen Frequenzen zum Tag 7 nach Beschallung hin fort. Gegen Ende der Behandlung mit L-Carnithin haben sich die Hörverluste auf Werte zwischen 12,5 und 25,4 dB reduziert. Bei einer gleichmäßigen Verteilung bis 4 kHz findet sich eine Senke bei 8 kHz. Der Frequenzbereich von 16 kHz weist die geringste TS auf.

ERGEBNISSE

Tabelle 14: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin anhand der f-BERA ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-19,8	-22,8	-21,5	-21,9	-24,3	-26,5	-24,8
\pm SD		\pm 8,0	\pm 6,2	\pm 7,7	\pm 10,9	\pm 10,6	\pm 14,7	\pm 16,4	\pm 15,3

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Am Tag 21 kann eine weitere Regeneration nur bei 16 kHz lokalisiert werden (Abbildung 35). Die anderen Frequenzbereiche verbessern sich nicht weiter. Der Hörverlust erreicht zwischen 3 und 8 kHz Werte, die mit den TS vom Tag 3 vergleichbar sind. In der f-BERA resultieren TS zwischen -8,6 dB bei 16 kHz und -26,5 dB bei 8 kHz (Tabelle 14).

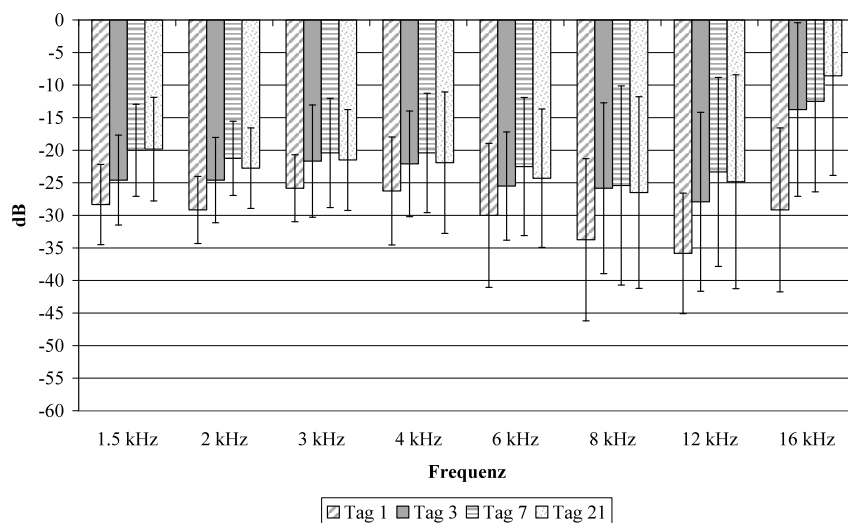


Abb. 35: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin.

Anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen lassen sich am Tag 21 TS zwischen -3,2 und -26,7 dB errechnen (Tabelle 15). Geringe TS finden sich bei 1.5 und vor allem bei 16 kHz.

ERGEBNISSE

Tabelle 15: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-11,3	-25,1	-23,8	-17,2	-26,7	-23,2	-26,2
\pm SD		\pm 4,9	\pm 11,0	\pm 7,1	\pm 8,8	\pm 5,2	\pm 9,4	\pm 17,5	\pm 6,1

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Zusammenfassend kann nach Beschallung mit Breitbandrauschen eine siebentägige Behandlung mit L-Carnithin eine permanente Hörschwellenverschiebung nicht verhindern. Auffallend ist jedoch eine geringere Schädigung bei 3, 4, 12 und 16 kHz (Abbildung 35).

Eine partielle Regeneration findet überwiegend in den ersten drei Tagen statt. Diese Erholung ist in geringerem Maße bis zum Tag 7 weiter zu beobachten (Abbildung 36).

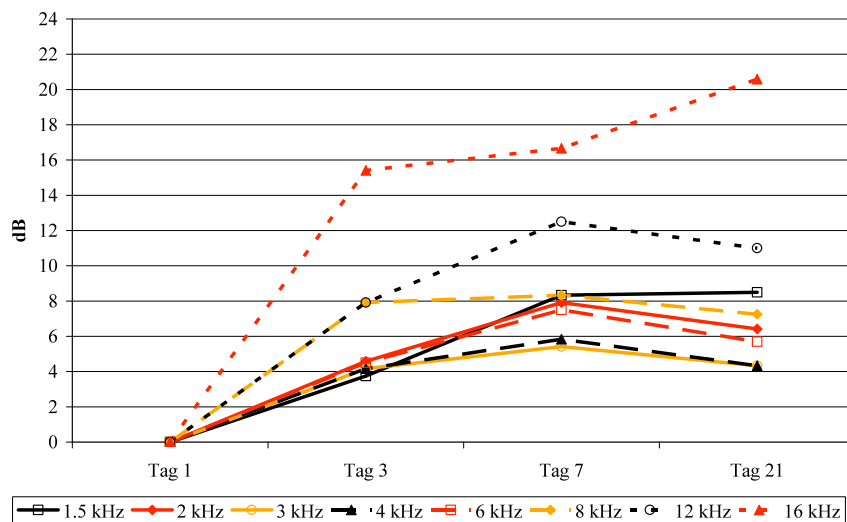


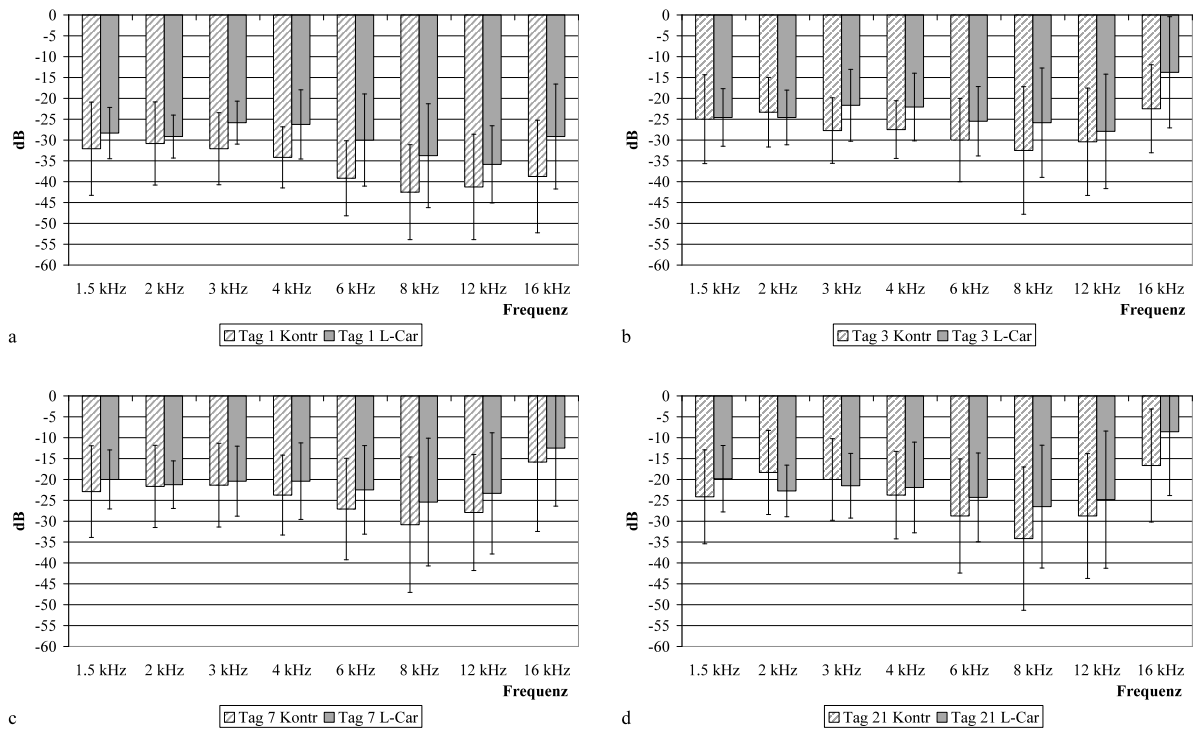
Abb. 36: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin.

Am Tag 1 nach der Beschallung lassen sich insbesondere zwischen 3 und 16 kHz geringere Hörverluste in der mit L-Carnithin therapierten Gruppe gegenüber der nicht therapierten Gruppe erkennen. Dieser Effekt hält bis zum Tag 7 jedoch nicht

ERGEBNISSE

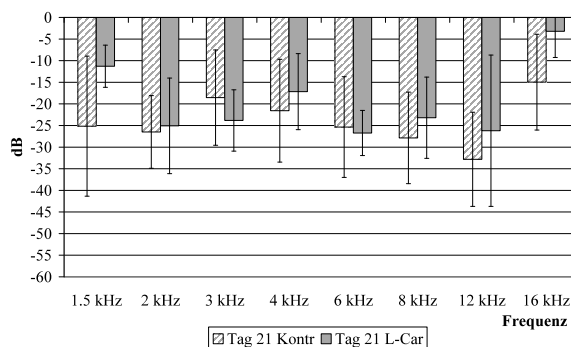
an. Eine statistisch signifikanter Therapie-Effekt ($p < 0.05$) findet sich zu keinem Messzeitpunkt (Abbildung 37).

Die DPOAE-Wachstumsfunktionen zeigen am Tag 21 tendenzielle therapeutische Effekte unter L-Carnithin (Abbildung 38).



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; L-Car = L-Carnithin

Abb. 37: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit L-Carnithin (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Breitbandrauschen.



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; L-Car = L-Carnithin

Abb. 38: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit L-Carnithin (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen.

ERGEBNISSE

3.3.5 Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin

Nach Beschallung mit Breitbandrauschen wird eine siebentägige Therapie mit D-Methionin (200 mg/kg) begonnen. An den Tagen 1, 3, 7 und 21 erfolgt auf jedem Ohr (n = 12) der sechs Meerschweinchen dieser Versuchsgruppe die erneute Bestimmung der Hörschwellen. In Relation zu den Ausgangshörschwellen werden für jedes Tier die post-expositionell aufgetretenen Hörschwellenverschiebungen (PTS) berechnet (Tabelle 16).

Tabelle 16: TS (Mittelwert ± Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.

		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	MW	-32,1	-31,3	-32,7	-35,4	-39,6	-48,8	-43,3	-34,6
	± SD	± 9,9	± 9,1	± 8,2	± 7,8	± 7,2	± 8,8	± 15,0	± 17,0
d3	MW	-26,7	-27,9	-29,1	-31,3	-37,9	-44,6	-37,9	-26,7
	± SD	± 7,2	± 6,2	± 6,3	± 5,3	± 6,2	± 6,9	± 13,7	± 16,7
d7	MW	-25,4	-25,0	-25,9	-27,5	-35,0	-39,2	-31,3	-16,3
	± SD	± 9,2	± 6,4	± 5,8	± 6,6	± 5,2	± 10,0	± 14,3	± 18,0

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d1 = Messtag 1; d3 = Messtag 3; d7 = Messtag 7

Am Tag 1 konnten TS zwischen -31,3 dB bei 2 kHz und -48,8 dB bei 8 kHz ermittelt werden. Die größten TS finden sich zwischen 6 und 12 kHz. In den übrigen Frequenzen ist eine gleichmäßige Verteilung der Hörverluste zu beobachten. Am Tag 3 zeigt sich eine partielle Regeneration in allen Frequenzen. Die Hörverluste betragen zwischen 26,7 und 44,6 dB. Dabei bildet der Bereich von 8 kHz mit den Frequenzen 6 und 12 kHz eine Senke aus und zeigt maximale TS von -37,9 bis -44,6 dB. Die gleichmäßige Ausprägung der TS in den anderen Frequenzen bleibt weiterhin bestehen. Zum Tag 7 verbessern sich die Hörverluste in allen Frequenzen auf Werte zwischen -16,3 und -39,2 dB. Gegen Ende der Behandlung mit D-Methionin resultiert eine deutliche Erholung bei 16 kHz. Eine übermäßige Schädigung findet sich zwischen 6 und 12 kHz. In den Frequenzen unterhalb 4 kHz haben sich die Hörverluste auf Werte zwischen 25,0 und 27,5 dB reduziert.

ERGEBNISSE

Tabelle 17: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin anhand der f-BERA ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-23,8	-23,3	-26,8	-31,7	-36,3	-42,9	-33,3
\pm SD		$\pm 7,7$	$\pm 5,8$	$\pm 4,6$	$\pm 5,4$	$\pm 6,4$	$\pm 7,2$	$\pm 11,1$	$\pm 19,0$

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Am Tag 21 persistiert ein therapeutischer Effekt bei 1.5, 2 und 16 kHz (Abbildung 39). In allen übrigen Frequenzen nehmen die Hörverluste am Tag 21 wieder zu (Tabelle 17). Das Verteilungsmuster der TS bleibt zu allen Messzeitpunkten konstant. Die Hauptschädigung findet sich als Senke zwischen 6 und 12 kHz.

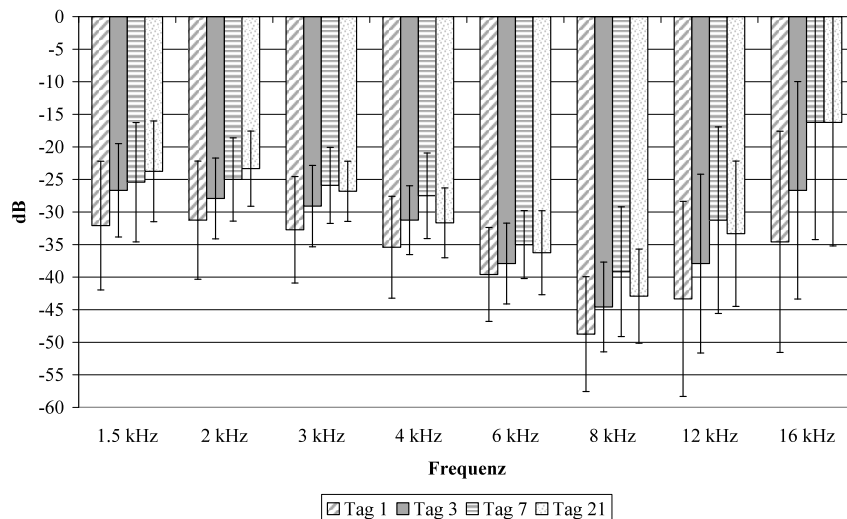


Abb. 39: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin.

Aus den DPOAE-Wachstumsfunktionen gehen am Tag 21 Hörschwellenverschiebungen von -10,2 bis -31,4 hervor (Tabelle 17). Geringere Abweichungen sind bei 1.5 und 16 kHz lokalisiert, ausgeprägte Hörverluste erscheinen bei 2, 8 und 12 kHz.

ERGEBNISSE

Tabelle 18: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-13,3	-29,4	-24,7	-25,3	-26,5	-29,6	-31,4
\pm SD		\pm 17,4	\pm 10,5	\pm 10,3	\pm 6,2	\pm 7,6	\pm 9,6	\pm 14,1	\pm 16,5

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Zusammenfassend resultiert nach Beschallung mit Breitbandrauschen und nach einwöchiger Behandlung mit D-Methionin eine permanente Hörschwellenverschiebung. Es bildet sich dabei eine deutliche Schädigung mit einer Senke bei 8 kHz aus (Abbildung 39).

Unter Behandlung reduziert sich die Hörschädigung über die ersten sieben Tage. Eine Stagnierung der Regeneration nach den ersten drei Tagen ist nicht zu beobachten. Obwohl sich in den Frequenzen von 8 bis 16 kHz eine verhältnismäßig größere Regeneration zeigt, bleibt die größte Hörschädigung bei 8 und 12 kHz lokalisiert. Nach Abschluss der Behandlung mit D-Methionin erweisen sich die Regenerationen zwischen 3 und 12 kHz nicht als dauerhaft (Abbildung 40).

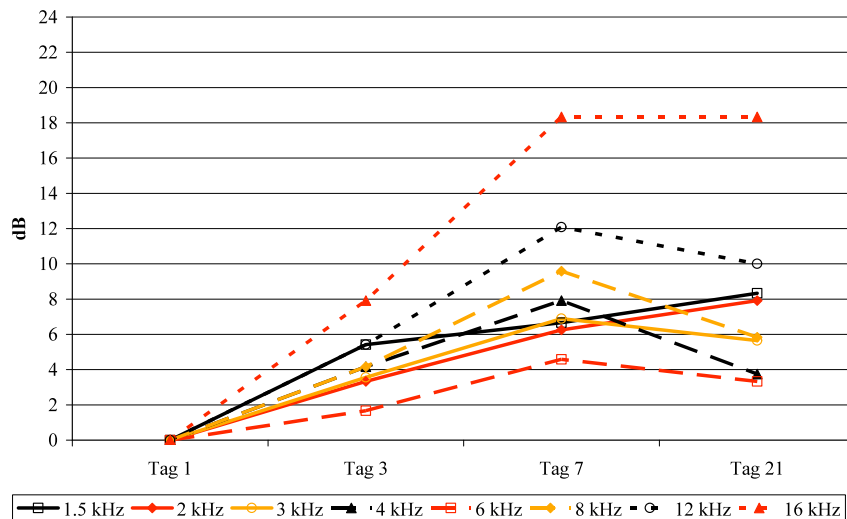


Abb. 40: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin.

ERGEBNISSE

Im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe zeigt sich am Tag 1 nach Beschallung eine stärker ausgeprägte TS unter D-Methionin. Diese weitet sich bis zum Tag 7 auf alle Frequenzen aus, ohne statistische Signifikanz ($p < 0.05$) zu erlangen. Nach 21 Tagen zeigt sich zwischen 2 und 12 kHz gleiches Verteilungsmuster der TS mit geringeren Hörverlusten in der unbehandelten Gruppe. Statistisch signifikant ($p < 0.05$) größere TS bestehen am Tag 21 unter D-Met bei 4 kHz (Abbildung 41).

Mit Ausnahme der Frequenzen von 1.5, 12 und 16 kHz stellen sich am Tag 21 die TS in den DPOAE-Wachstumsfunktionen unter D-Methionin schlechter als in der nicht therapierten Kontrollgruppe dar (Abbildung 42).

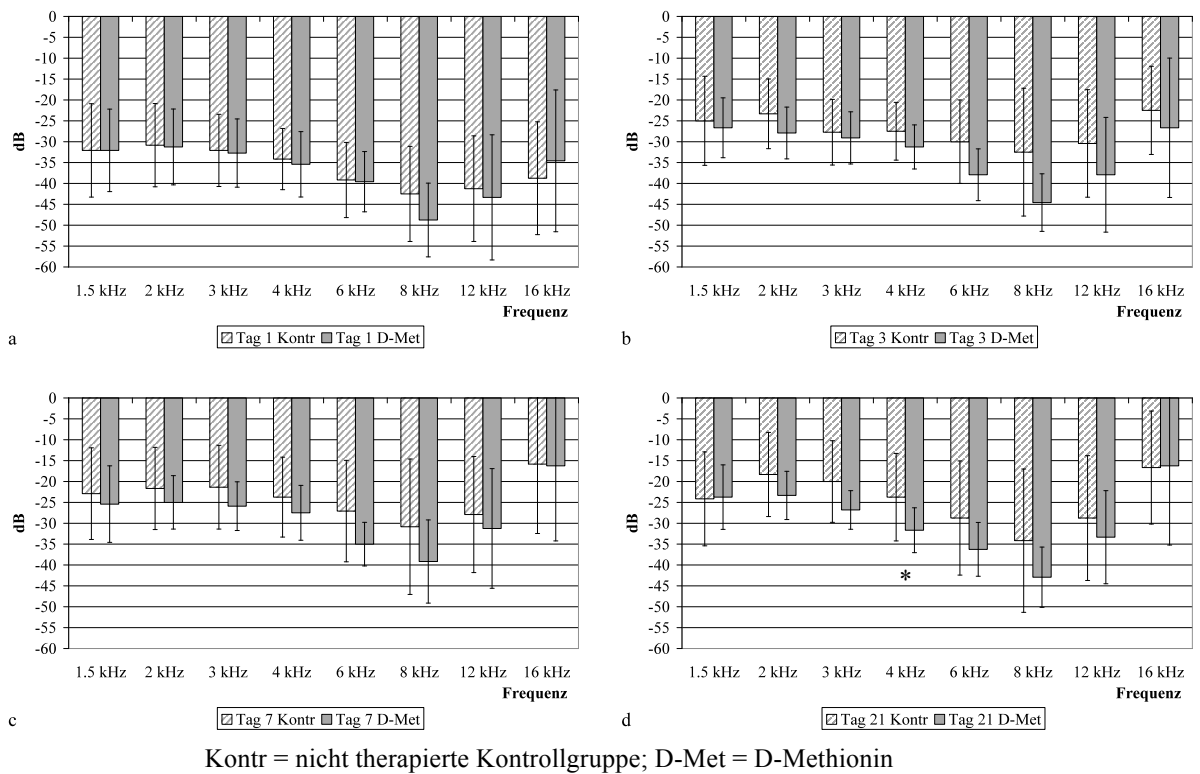
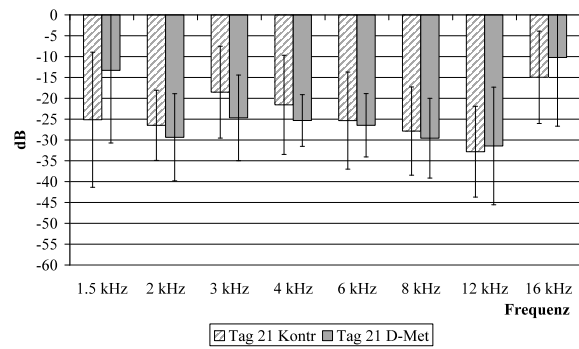


Abb. 41: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit D-Methionin ($n = 12$ Ohren) und Tieren ohne Behandlung ($n = 12$ Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Breitbandrauschen.

ERGEBNISSE

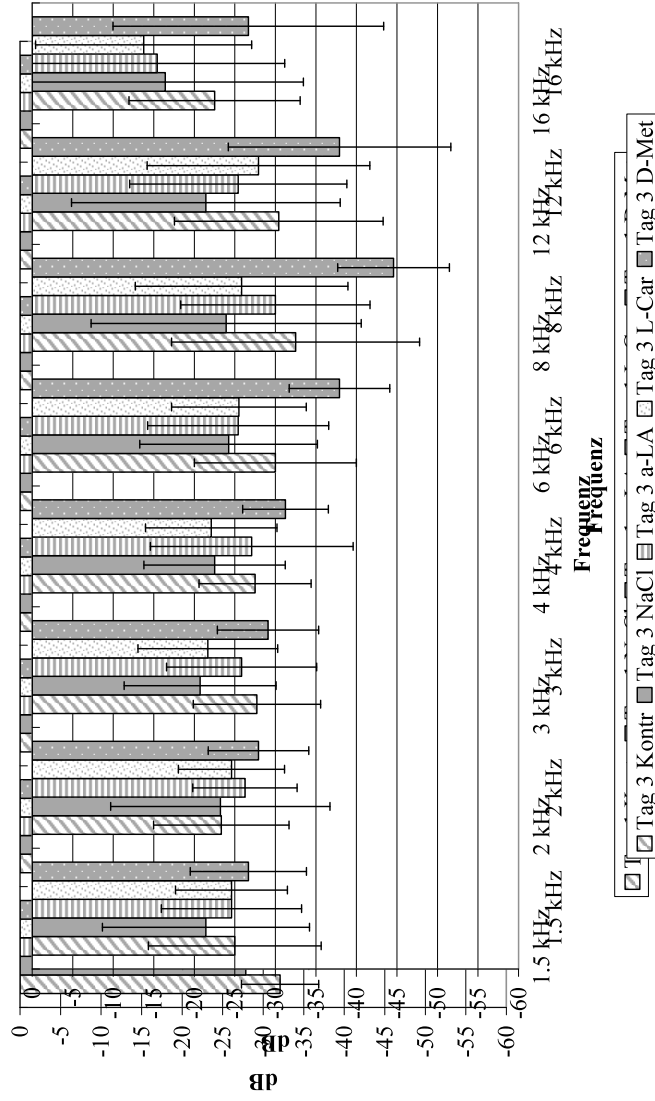


Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; D-Met = D-Methionin

Abb. 42: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit D-Methionin (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen.

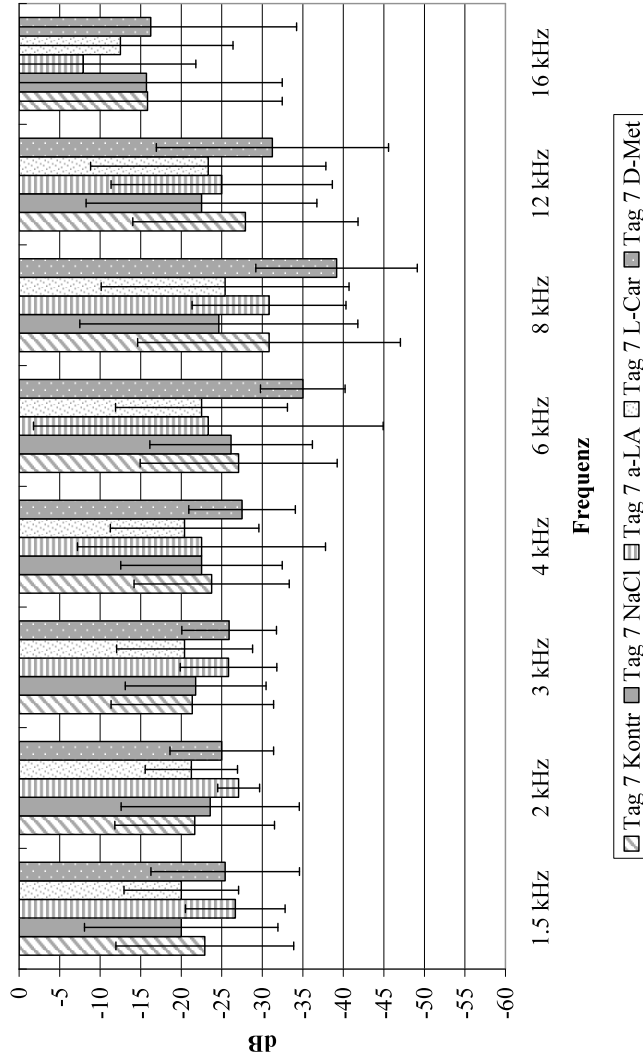
3.3.6 Vergleich der Hörschwellenverschiebungen aller Therapiegruppen nach Schallbelastung mit Breitbandrauschen

Zusammenfassend und im Vergleich aller Therapiegruppen mit der nicht therapierten Kontrollgruppe fällt auf, dass zu allen Messzeitpunkten die mit D-Methionin behandelten Tiere schlechtere TS haben, wohingegen α -Liponsäure und L-Carnithin zumindest bis zum 7. Tag einen therapeutische Effekte zeigen, welche allerdings nicht statistisch signifikant sind. Dies stellt sich sowohl in den Messungen der f-BERA als auch in den Hörschwellenberechnungen anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen dar (Abbildungen 43 – 48).



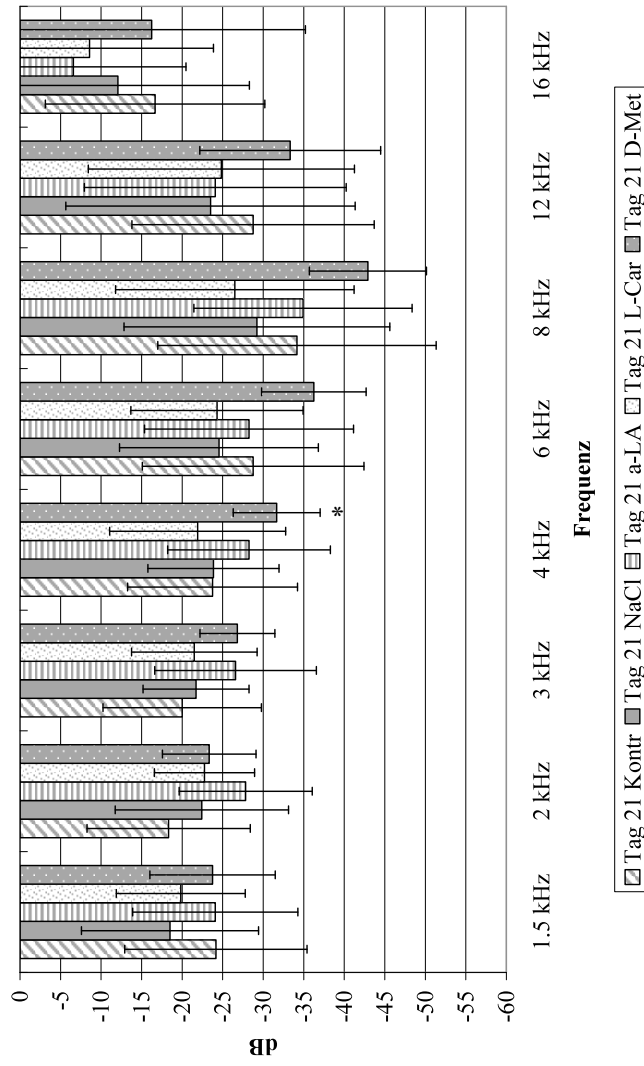
TS = Hörschwellenverschiebung; Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; a-LA = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Abb. 43: f-BERA, Tag 3 nach Beschallung mit Breitbandrauschen. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 12 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 13 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 12 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, ($p < 0.05$ bei NaCl: 6 u. 8 kHz; a-LA: 6 kHz).



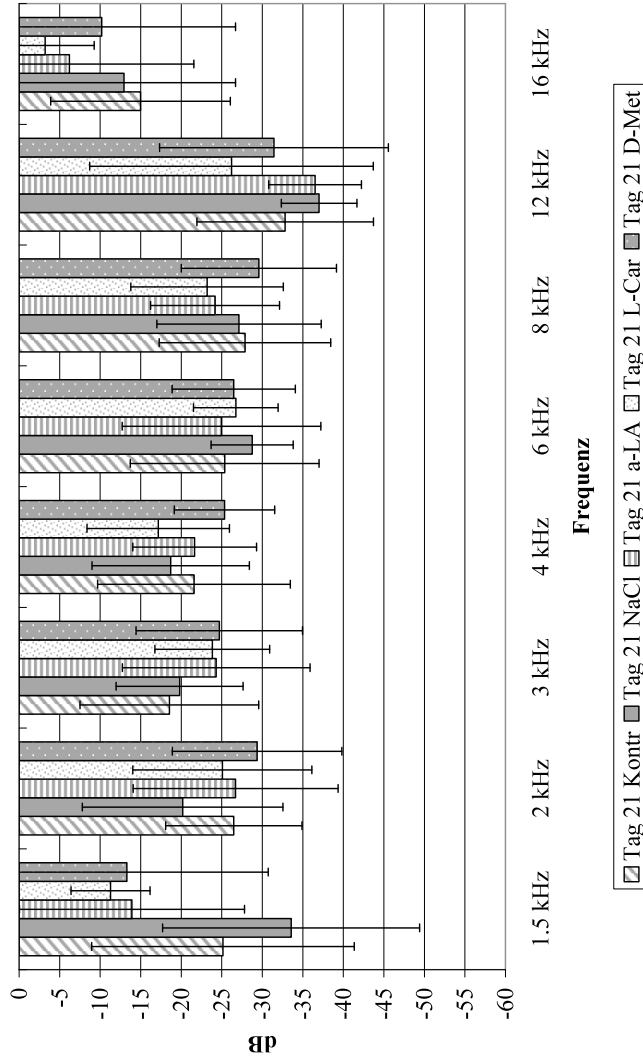
TS = Hörschwellenverschiebung; Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; a-LA = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Abb. 45: f-BERA, Tag 7 nach Beschallung mit Breitbandrauschen. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 12 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 13 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 12 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB.



TS = Hörschwellenverschiebung; Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; a-LA = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Abb. 46: f-BERA, Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 12 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 13 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 12 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, ($p < 0.05$ bei D-Met: 4 kHz)



TS = Hörschwellenverschiebung; Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; a-LA = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Abb. 47: DPOAE-Wachstumsfunktionen, Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 12 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 13 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 12 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB.

3.4 Rockmusik

3.4.1 Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Rockmusik ohne Therapie

Nach Beschallung mit Rockmusik erfolgt an den Tagen 1, 3, 7 und 21 die Bestimmung der Hörschwellen auf jedem Ohr (n = 13 Ohren) aller sieben Tiere dieser Versuchsgruppe. Aus der Differenz der vor Beschallung bestimmten Ausgangshörschwellen und der nach Beschallung ermittelten Hörschwellen resultiert die Hörschwellenverschiebung (TS) (Tabelle 19).

Tabelle 19: TS (Mittelwert ± Standardabweichung) nach Beschallung mit Rockmusik ohne Therapie in dB (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.

		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	MW	-32,9	-32,9	-29,6	-34,6	-38,2	-42,1	-37,9	-23,6
	± SD	± 6,1	± 6,4	± 6,3	± 5,4	± 8,7	± 13,5	± 12,8	± 20,6
d3	MW	-26,4	-28,2	-23,9	-28,2	-34,3	-34,6	-29,6	-13,6
	± SD	± 7,7	± 5,4	± 7,1	± 8,0	± 9,4	± 15,7	± 14,9	± 20,5
d7	MW	-24,6	-25,0	-22,9	-26,8	-30,4	-32,1	-28,2	-9,6
	± SD	± 5,7	± 5,2	± 6,1	± 8,2	± 9,5	± 13,7	± 14,6	± 17,7

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d1 = Messtag 1; d3 = Messtag 3; d7 = Messtag 7

Am Tag 1 nach Beschallung lassen sich Hörverluste zwischen 23,6 dB bei 16 kHz und 42,1 dB bei 8 kHz feststellen. Drei Tage nach Beschallung hat sich das Hörvermögen der Tiere in allen Frequenzen geringgradig erholt, so dass die TS zwischen -13,6 und -34,6 dB betragen. Die größten TS finden sich bei 6 und 8 kHz, die geringsten bei 16 kHz. Am Tag 7 nach Beschallung kann eine weitere geringgradige Regeneration des Hörvermögens in allen Frequenzen beobachtet werden. Die TS reichen von -9,6 dB bei 16 kHz bis -32,1 dB bei 8 kHz.

ERGEBNISSE

Tabelle 20: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik ohne Therapie anhand der f-BERA ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-24,2	-26,3	-22,5	-26,7	-32,9	-34,6	-30,8
\pm SD		$\pm 7,3$	$\pm 5,3$	$\pm 6,6$	$\pm 9,1$	$\pm 12,3$	$\pm 14,1$	$\pm 15,6$	$\pm 18,1$

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Eine weitere partielle Regeneration des Hörvermögens ist am Tag 21 nach der Beschallung nicht zu erkennen (Tabelle 20). Es resultiert eine TS von -11,7 bis -34,6 dB (Abbildung 48). Besonders ausgeprägte TS sind zwischen 6 und 12 kHz lokalisiert. Die geringste Beeinträchtigung zeigt sich bei 16 kHz.

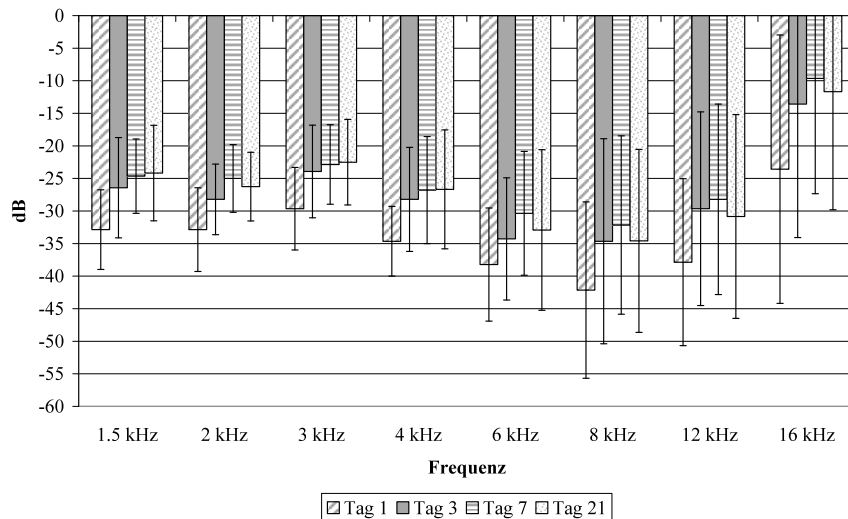


Abb. 48: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik ohne nachfolgende Therapie.

Die mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten TS liegen am Tag 21 zwischen -10,7 und -39,8 dB (Tabelle 21). Damit entsprechen diese jenen der f-BERA. Die größten TS sind bei 2, 8 und insbesondere bei 12 kHz zu finden. Minimal dagegen sind die TS bei 1.5 und 16 kHz.

ERGEBNISSE

Tabelle 21: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik ohne nachfolgende Therapie mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-18,0	-32,7	-28,6	-24,7	-28,4	-31,8	-39,8
\pm SD		\pm 8,1	\pm 10,1	\pm 7,2	\pm 8,6	\pm 6,7	\pm 8,0	\pm 12,2	\pm 16,8

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Auch nach Beschallung mit Rockmusik ohne nachfolgende Behandlung wird eine permanente Hörschwellenverschiebung gemessen, die sich bei 6 bis 12 kHz am stärksten ausgeprägt (Abbildung 48). Eine partielle Regeneration ist in den ersten sieben Tagen nach Beschallung zu beobachten (Abbildung 49).

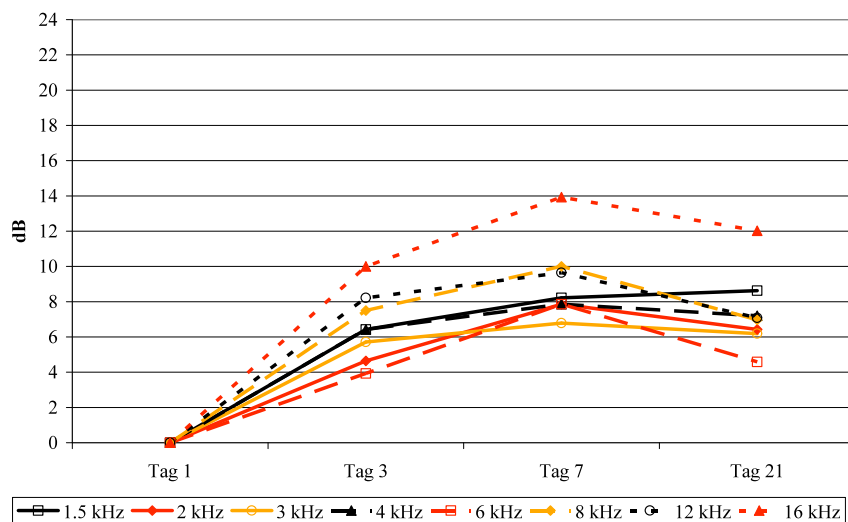


Abb. 49: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik ohne Therapie.

3.4.2 Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Rockmusik und Behandlung mit isotonischer Kochsalzlösung

Nach Beschallung mit Rockmusik erfolgt während sieben Tagen eine i.p.-Applikation von isotonischer Kochsalzlösung (NaCl). An den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach der Beschallung werden erneut auf jedem Ohr (n = 12 Ohren) aller sechs Meerschweinchen dieser Therapiegruppe die Hörschwellen registriert. Die Differenz zu den vor Beschallung ermittelten Ausgangshörschwellen bildet die Hörschwellenverschiebung (TS) (Tabelle 22).

Tabelle 22: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit NaCl in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.

		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	MW	-32,5	-30,8	-29,6	-29,6	-32,9	-38,8	-36,3	-28,3
	\pm SD	\pm 6,9	\pm 7,9	\pm 8,6	\pm 6,6	\pm 10,3	\pm 13,2	\pm 15,4	\pm 17,4
d3	MW	-24,2	-22,5	-23,8	-23,8	-27,1	-31,7	-29,6	-19,2
	\pm SD	\pm 10,4	\pm 10,3	\pm 10,7	\pm 11,5	\pm 14,8	\pm 17,0	\pm 18,3	\pm 15,5
d7	MW	-23,8	-22,5	-22,9	-24,2	-26,3	-31,3	-27,5	-18,3
	\pm SD	\pm 11,7	\pm 12,2	\pm 11,6	\pm 11,2	\pm 14,8	\pm 16,8	\pm 17,5	\pm 14,5

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d1 = Messtag 1; d3 = Messtag 3; d7 = Messtag 7

Am Tag 1 nach Beschallung resultieren TS von -28,3 bis -38,8 dB. Ausgeprägte Hörverluste finden sich zwischen 6 und 12 kHz. Nach 3 Tagen zeigt sich in allen Frequenzen eine partielle Regeneration. Es werden TS zwischen -19,2 und -31,7 dB registriert. Die stärkste Schädigung ist in den Frequenzen um 8 kHz lokalisiert. Dagegen erholt sich das Hörvermögen bei 16 kHz deutlich. In den Frequenzen 1.5 bis 4 kHz prägen sich die TS gleichmäßig aus. In diesen Frequenzen schwanken die Werte zwischen -22,5 und -24,2 dB. Gegen Ende der Behandlung am Tag 7 zeigt sich in sechs Frequenzen eine weitere Regeneration, welche sich jedoch am Tag 21 nicht als beständig erweist. Mit Werten von -18,3 dB bei 16 kHz bis -31,3 dB bei 8 kHz liegt eine ähnliche TS wie am Tag 3 vor.

ERGEBNISSE

Tabelle 23: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit NaCl anhand der f-BERA ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-25,0	-25,4	-27,9	-30,0	-31,7	-34,2	-32,1
\pm SD		\pm 11,3	\pm 10,8	\pm 11,4	\pm 9,3	\pm 11,7	\pm 15,8	\pm 15,1	\pm 10,1

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Die TS am Tag 21 betragen -17,9 dB bis -34,2 dB (Tabelle 23). Eine Verbesserung des Hörvermögens persistiert lediglich bei 1.5, 2 und 16 kHz. In den Frequenzen von 1.5 bis 12 kHz resultieren größere TS als am Tag 3. Dabei bildet sich um 8 kHz eine Senke aus (Abbildung 50).

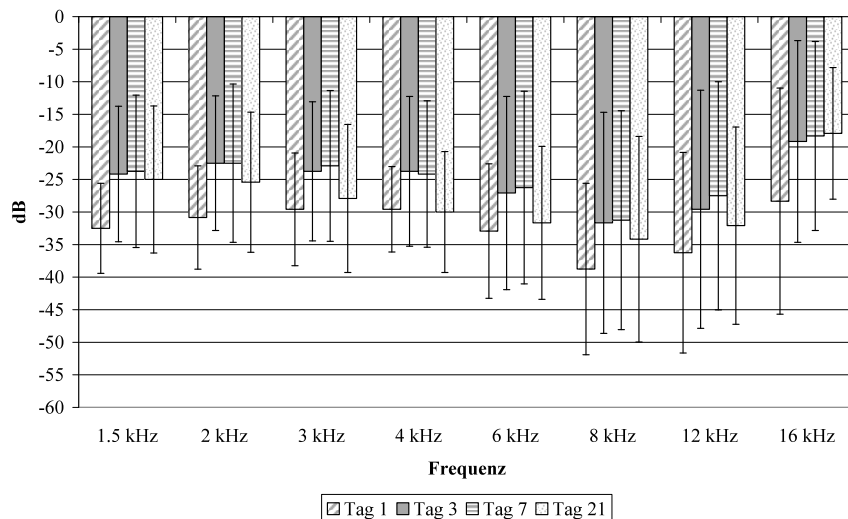


Abb. 50: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit NaCl.

Anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen werden am Tag 21 TS zwischen -6,1 und -25,7 dB registriert (Tabelle 24). Mit Ausnahme von 2, 3 und 12 kHz resultieren bei 1.5, 4, 6, 8 und 16 kHz TS von weniger als 20 dB.

ERGEBNISSE

Tabelle 24: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit NaCl anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnet.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-6,1	-25,7	-21,2	-18,4	-18,0	-15,2	-23,5
\pm SD		\pm 17,2	\pm 16,3	\pm 15,2	\pm 15,3	\pm 15,0	\pm 15,4	\pm 19,3	\pm 11,6

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Zusammenfassend resultiert nach Beschallung mit Rockmusik und anschließender Behandlung mit isotonischer Kochsalzlösung eine permanente Hörschwellenverschiebung. Schädigungen sind v.a. bei 8 kHz lokalisiert (Abbildung 50). Eine partielle Regeneration ist unter NaCl während der ersten drei Tage nach Beschallung zu beobachten, stagniert jedoch am Tag 7 (Abbildung 51). Am Tag 21 nach Beschallung erweisen sich die zuvor erreichten Regenerationen nicht als beständig. Die TS vergrößern sich zwischen 2 und 8 kHz wieder. Die Hörschwelle sinkt auf Werte des ersten Tages mit Ausbildung einer Senke bei 8 kHz.

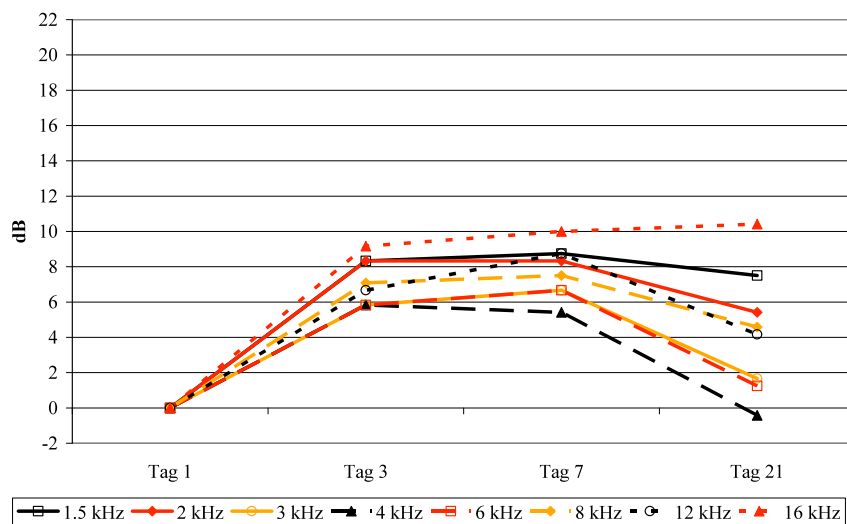
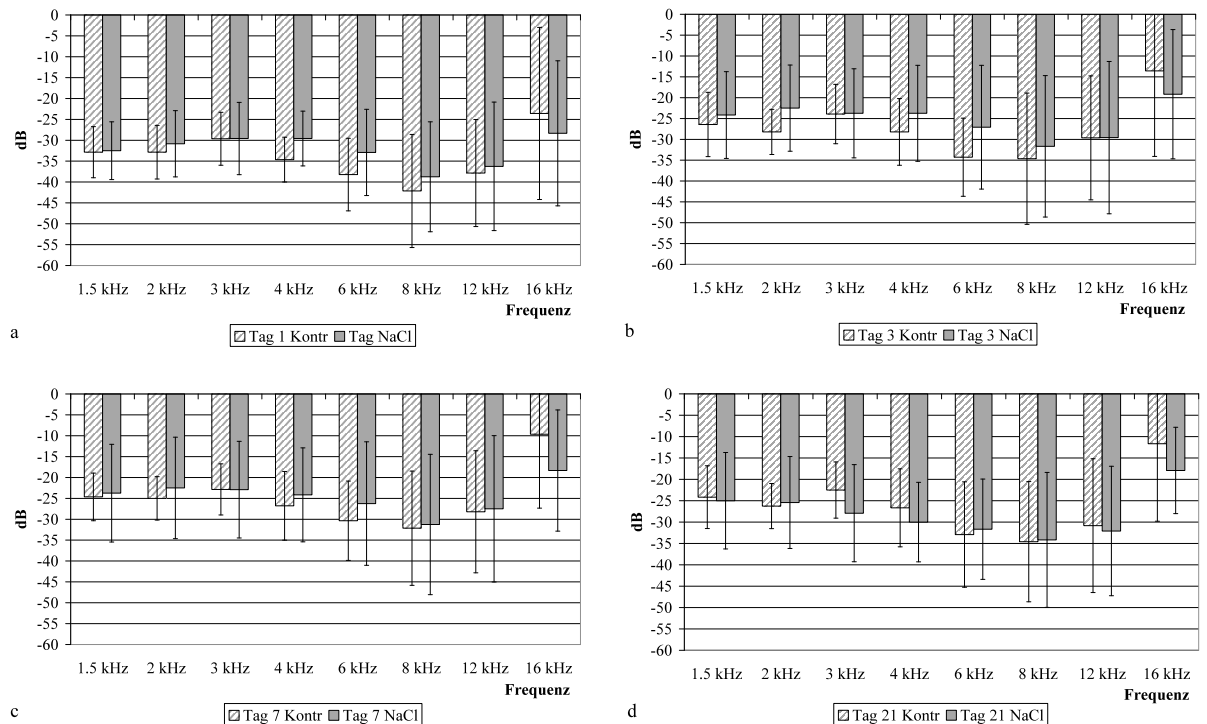


Abb. 51: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Rockmusik mit NaCl.

ERGEBNISSE

Im Vergleich zur unbehandelten Gruppe zeigen die TS der mit NaCl behandelten Tiere über den gesamten Beobachtungszeitraum keine statistisch signifikanten Unterschiede (Abbildung 52).

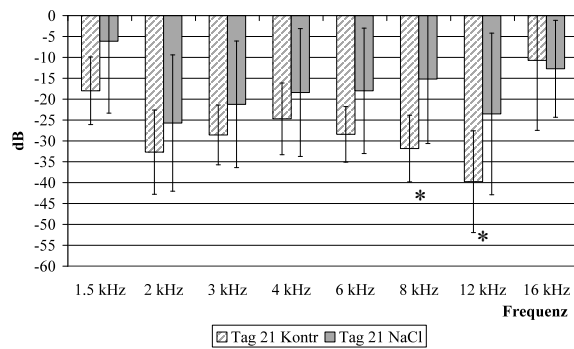
Die DPOAE-Wachstumsfunktionen weisen in allen Frequenzen geringere TS unter NaCl mit einer statistisch signifikanten Hörschwellenverbesserung ($p < 0.05$) bei 8 und 12 kHz auf (Abbildung 53).



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung

Abb. 52: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit NaCl ($n = 12$ Ohren) und Tieren ohne Behandlung ($n = 13$ Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Rockmusik.

ERGEBNISSE



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung

Abb. 53: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit NaCl (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik, ($p < 0.05$ bei 8 u. 12 kHz).

3.4.3 Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure

Nach Beschallung mit Rockmusik erfolgt eine einwöchige Therapie mit α -Liponsäure (10 mg/kg) i.p. appliziert. An den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Schallexposition werden erneut die Hörschwellen auf jedem Ohr (n = 12 Ohren) aller sechs Tiere dieser Versuchsgruppe ermittelt. Im Vergleich zu den vor Beschallung registrierten Ausgangshörschwellen lassen sich die Hörschwellenverschiebungen (TS) berechnen (Tabelle 25).

Tabelle 25: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.

		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	MW	-30,0	-30,8	-26,8	-28,0	-36,7	-38,9	-33,3	-29,2
	\pm SD	\pm 5,6	\pm 4,7	\pm 5,6	\pm 7,9	\pm 7,9	\pm 10,8	\pm 16,8	\pm 14,0
d3	MW	-28,3	-28,3	-25,0	-27,5	-33,3	-36,1	-30,0	-19,6
	\pm SD	\pm 4,4	\pm 4,4	\pm 7,1	\pm 8,2	\pm 7,9	\pm 10,5	\pm 14,1	\pm 12,0
d7	MW	-26,7	-26,3	-24,5	-26,0	-31,7	-34,4	-26,3	-15,8
	\pm SD	\pm 5,4	\pm 4,8	\pm 6,1	\pm 9,1	\pm 10,6	\pm 11,3	\pm 15,5	\pm 10,8

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d1 = Messtag 1; d3 = Messtag 3; d7 = Messtag 7

Am Tag 1 nach Beschallung betragen die TS zwischen -29,2 und -38,9 dB. Die am stärksten ausgeprägten TS finden sich bei 6 und 8 kHz, Hörverluste von weniger als 30 dB sind bei 3, 4 und 16 kHz lokalisiert. Am Tag 3 nach Beschallung resultiert eine partielle Regeneration in allen Frequenzen, besonders bei 16 kHz. Frequenzabhängig liegen die TS zwischen -19,6 und -36,1 dB. Die größten Schädigungen sind unverändert bei 6 und 8 kHz lokalisiert. Am Tag 7 lässt sich eine weitere partielle Regeneration in allen Frequenzbereichen beobachten. Minimale TS liegen bei 16 kHz vor. Maximale TS persistieren bei 6 und 8 kHz. Eine gleichmäßige Ausprägung der Hörverluste stellt sich in den Frequenzen bis 4 kHz dar.

ERGEBNISSE

Tabelle 26: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 anhand der f-BERA ermittelt.

d21		1,5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-27,9	-27,9	-27,3	-29,0	-35,6	-34,4	-28,3
\pm SD		\pm 9,6	\pm 5,8	\pm 7,2	\pm 10,2	\pm 9,5	\pm 14,2	\pm 15,1	\pm 11,5

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Am Tag 21 nach Beschallung können weitere Regenerationen lediglich bei 16 kHz festgestellt werden (Abbildung 54). In den übrigen Frequenzen erweisen sich die partiellen Regenerationen nicht als beständig. Es resultieren in der f-BERA am Tag 21 TS zwischen -15,0 dB bei 16 kHz und -34,4 dB bzw. -35,6 dB bei 8 kHz bzw. bei 6 kHz (Tabelle 26). Die Frequenzen bis 4 kHz weisen mit TS zwischen -27,3 und -29,0 dB eine homogene Schädigung auf.

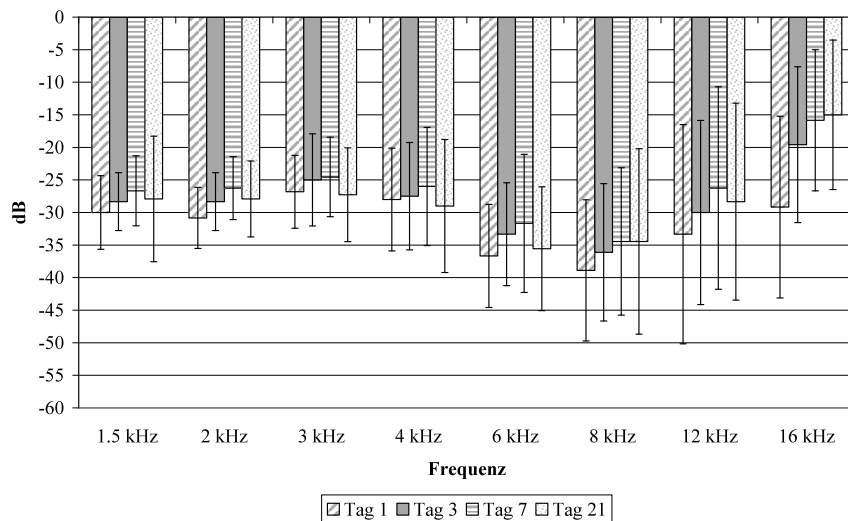


Abb. 54: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure.

Die DPOAE-Wachstumsfunktionen lassen am Tag 21 nach Beschallung TS zwischen -8,5 dB bei 16 kHz und -30,3 dB bei 12 kHz erkennen (Tabelle 27). In den Frequenzen von 2 bis 8 kHz schwanken die TS zwischen -16,5 und -23,0 dB.

ERGEBNISSE

Tabelle 27: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure am Tag 21 mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW	-13,1	-23,0	-20,2	-19,3	-18,5	-16,5	-30,3	-8,5
	\pm SD	\pm 10,3	\pm 10,9	\pm 12,8	\pm 9,7	\pm 5,3	\pm 9,9	\pm 14,9	\pm 11,3

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Zusammenfassend kann eine siebentägige Therapie mit α -Liponsäure eine permanente Hörschwellenverschiebung nach Beschallung mit Rockmusik nicht verhindern. Es resultieren gleichmäßige Hörverluste bis 4 kHz sowie stärkere TS in den höheren Frequenzen. Maximale TS bilden eine Senke bei 6 und 8 kHz. Dieses Schädigungsmuster bleibt im zeitlichen Verlauf bestehen (Abbildung 54). Eine partielle Regeneration findet unter Therapie in den ersten sieben Tagen statt. Besonders ausgeprägt zeigt sich eine Regeneration bei 16 kHz, welche sich über die Behandlung mit α -Liponsäure hinaus fortsetzt. Die übrigen Regenerationen erweisen sich am Tag 21 nach Beschallung nicht als dauerhaft. Teilweise finden sich größere Hörverluste als am Tag 1. (Abbildung 55).

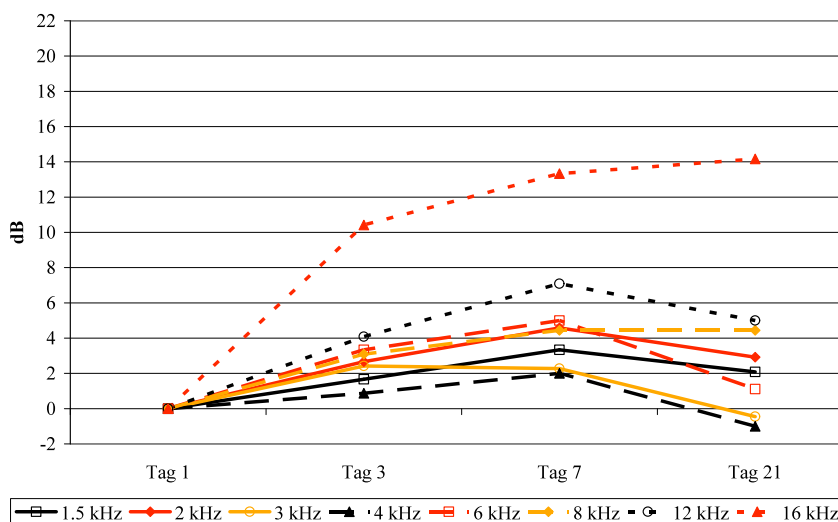
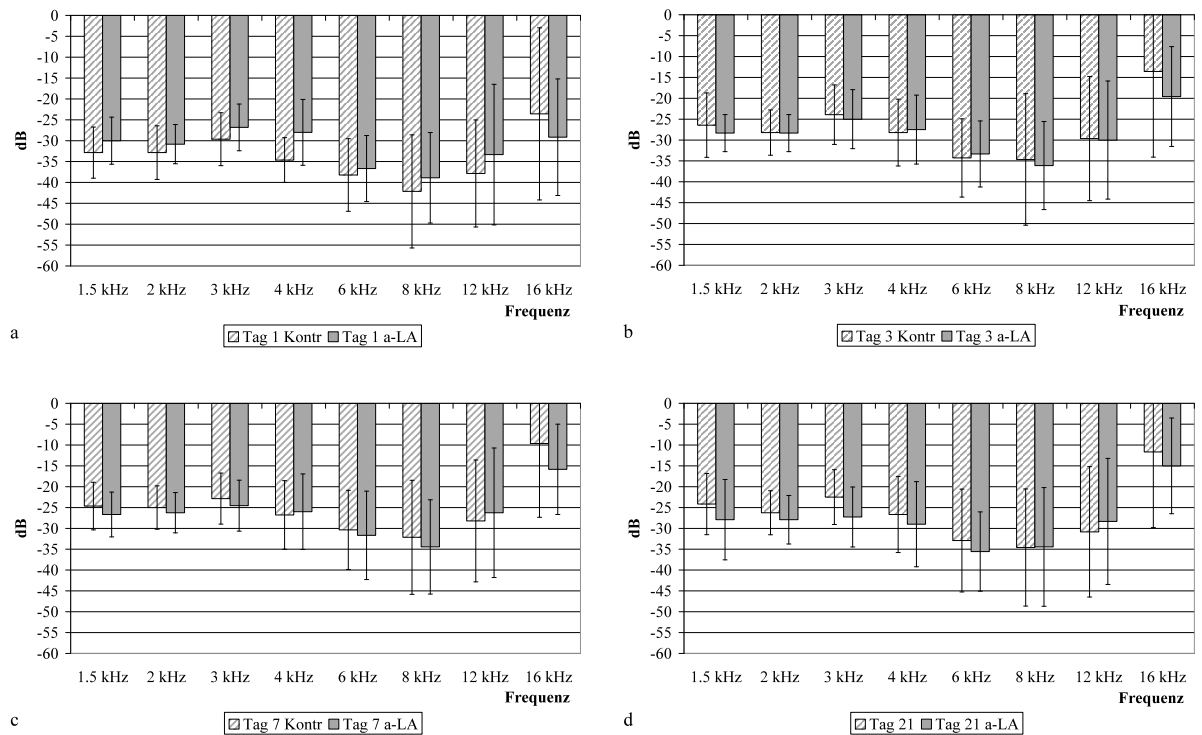


Abb. 55: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure.

ERGEBNISSE

Im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe lässt eine Behandlung mit α -Liponsäure keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennen. Zwar resultieren am Tag 1 nach Beschallung in sieben der acht gemessenen Frequenzen geringere TS unter α -Liponsäure, jedoch hat dies im Verlauf keinen Bestand. Bereits am Tag 3 sind therapeutische Effekte der α -Liponsäure lediglich in zwei von acht Frequenzen ersichtlich. An den Tagen 7 und 21 nach Beschallung stellen sich unter α -Liponsäure überwiegend größere TS dar (Abbildung 56).

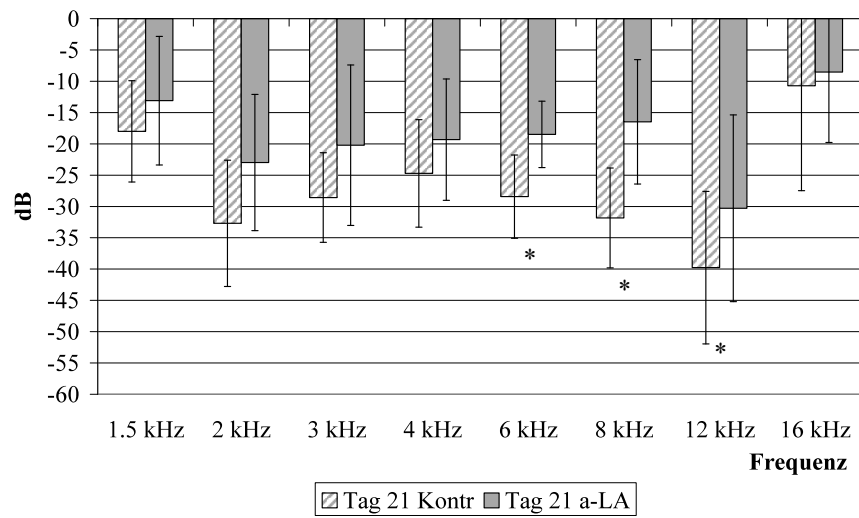
Die anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelten TS zeigen am Tag 21 nach Beschallung therapeutische Effekte der α -Liponsäure in allen Frequenzen. Eine statistische Signifikanz ($p < 0.05$) besteht bei 6, 8 und 12 kHz (Abbildung 57).



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; a-LA = α -Liponsäure

Abb. 56: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit α -Liponsäure ($n = 12$ Ohren) und Tieren ohne Behandlung ($n = 13$ Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Rockmusik.

ERGEBNISSE



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; a-LA = α -Liponsäure

Abb. 57: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit α -Liponsäure (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik, (p < 0.05 bei 6, 8 und 12 kHz).

3.4.4 Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin

Im Anschluss an die Beschallung mit Rockmusik erfolgt die Behandlung mit L-Carnithin (100 mg/kg) durch i.p.-Injektion für sieben Tage. Mit der f-BERA werden an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung erneut die Hörschwellen auf jedem Ohr (n = 13 Ohren) aller sieben Meerschweinchen dieser Behandlungsgruppe bestimmt. Die Differenz der post-expositionellen Hörschwellen zu den vor Beschallung bestimmten Ausgangshörschwellen ergibt die Hörschwellenverschiebung (TS) (Tabelle 28).

Tabelle 28: TS (Mittelwert ± Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.

		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	MW	-29,2	-27,9	-28,8	-29,6	-37,3	-42,7	-40,4	-31,9
	± SD	± 10,4	± 6,6	± 4,3	± 5,6	± 6,0	± 8,1	± 5,2	± 10,7
d3	MW	-28,3	-23,8	-25,4	-27,7	-34,2	-36,5	-34,2	-26,5
	± SD	± 9,6	± 7,1	± 4,5	± 4,8	± 7,0	± 10,9	± 9,1	± 12,5
d7	MW	-26,3	-24,2	-23,3	-26,5	-32,3	-35,4	-32,7	-21,5
	± SD	± 11,9	± 9,7	± 6,5	± 6,6	± 7,5	± 13,1	± 7,8	± 10,1

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d1 = Messtag 1; d3 = Messtag 3; d7 = Messtag 7

Am Tag 1 nach der Beschallung lassen sich TS zwischen -27,9 dB bei 2 kHz und -42,7 dB bei 8 kHz ermitteln. Maximale Hörverluste bilden eine Senke zwischen 6 und 12 kHz mit Werten bis zu 42,7 dB. Am Tag 3 nach der Schallbelastung haben sich die TS in allen Frequenzen gleichmäßig verringert. In den Frequenzen bis 4 kHz sowie bei 16 kHz liegt die TS zwischen -23,8 und -28,3 dB an. Die Senke zwischen 6 und 12 kHz zeigt eine maximale TS von -36,5 dB. Zum Tag 7 hin ist in sieben der acht gemessenen Frequenzen eine weitere partielle Regeneration zu beobachten. Es resultieren gegen Ende der Gabe von L-Carnithin Hörverluste zwischen 21,5 und 35,4 dB. Neben gleichmäßigen TS von -23,3 bis -26,5 dB in den Frequenzen bis 4 kHz bleibt eine Senke mit Werten von -32,2 bis -35,4 dB im Bereich von 6 bis 12 kHz bestehen.

ERGEBNISSE

Tabelle 29: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin anhand der f-BERA ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-28,3	-26,7	-28,3	-30,0	-36,2	-38,1	-34,6
\pm SD		\pm 11,9	\pm 10,5	\pm 5,8	\pm 8,9	\pm 10,4	\pm 16,1	\pm 11,1	\pm 13,8

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Nach 21 Tagen lässt sich keine weitere Regeneration des Hörvermögens feststellen. Zwei Wochen nach Abschluss der L-Carnithin-Behandlung ist das Ausmaß der TS in den meisten Frequenzen vergleichbar mit dem Hörverlust am Tag 1 und Tag 3 unter der Therapie (Abbildung 58). Die TS betragen anhand der f-BERA zwischen -24,6 und -38,1 dB (Tabelle 29). Das Verteilungsmuster der TS zeigt in den Frequenzen bis 4 kHz eine geringe Spannungsbreite mit Werten zwischen -26,7 und -30,0 dB. Bei 8 kHz persistiert ein maximaler Hörschaden von 38,1 dB.

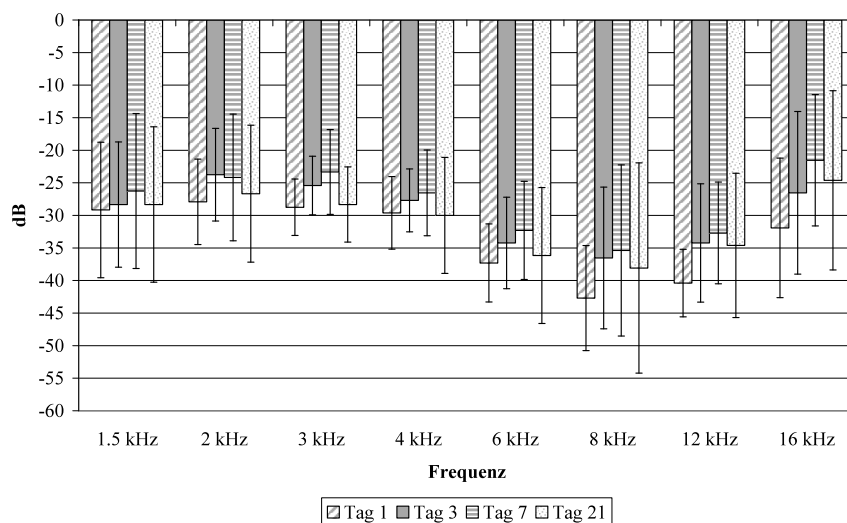


Abb. 58: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin.

Die Berechnungen anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen ergeben am Tag 21 TS zwischen -5,1 bei 1.5 kHz und -30,8 dB bei 2 kHz sowie -29,2 dB bei 12 kHz (Tabelle 30). In den übrigen Frequenzen stellt sich eine homogene Schädigung mit Werten zwischen -19,9 und -23,5 dB dar.

ERGEBNISSE

Tabelle 30: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin anhand der DPO-AE-Wachstumsfunktionen berechnet.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-5,1	-30,8	-23,5	-22,0	-23,1	-20,0	-29,2
\pm SD		\pm 19,9	\pm 7,3	\pm 9,3	\pm 7,4	\pm 11,9	\pm 11,6	\pm 14,1	\pm 13,5

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Zusammenfassend kann eine siebentägige Behandlung mit L-Carnithin nach Beschallung mit Rockmusik eine permanente Hörschwellenverschiebung nicht verhindern. Dabei fällt neben einer maximalen Hörschädigung bei 8 kHz ein ansonsten homogenes Schädigungsmuster auf (Abbildung 58). Eine Regeneration findet an allen sieben Tagen unter Therapie statt und stagniert nach dem dritten Tag lediglich bei 2, 8 und 12 kHz. Die größten partiellen Regenerationen zeigen sich zwischen 8 und 16 kHz. Am Tag 21 nach Beschallung erweisen sich die zuvor beobachteten partiellen Regenerationen nicht als beständig. Die TS vergrößert sich in allen Frequenzen und der Hörverlust nimmt ein größeres Ausmaß als am Tag 3 nach Beschallung an (Abbildung 59).

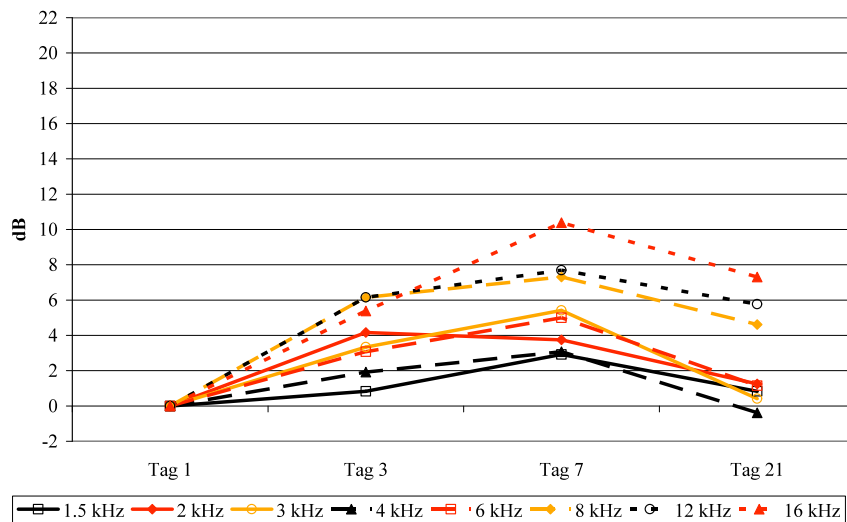
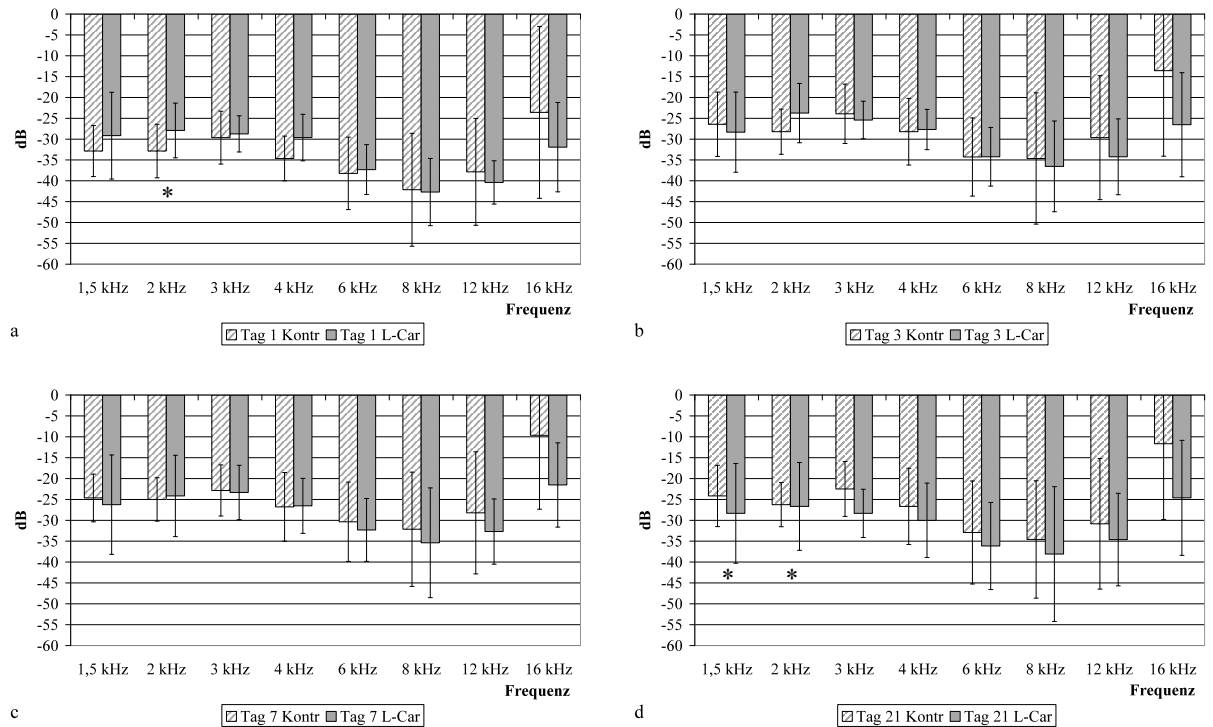


Abb. 59: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin.

ERGEBNISSE

Im Vergleich zur nicht therapierten Gruppe resultieren unter L-Carnithin am Tag 1 zunächst in der f-BERA geringere TS in den Frequenzen bis 6 kHz mit statistischer Signifikanz ($p < 0.05$) bei 2 kHz. Größere Hörschäden bestehen unter L-Carnithin am Tag 1 bei 12 und 16 kHz. Die größeren TS weiten sich bis zum Tag 7 auf den Frequenzbereich von 6 bis 16 kHz aus. Am Tag 21 zeigen sich größere TS in allen Frequenzen der L-Carnithin-Gruppe und es besteht eine statistische Signifikanz ($p < 0.05$) bei 1.5 und 3 kHz (Abbildung 60).

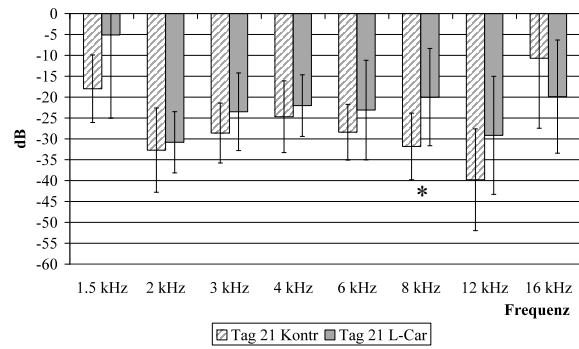
In den DPOAE-Wachstumsfunktionen hingegen können therapeutische Effekte von L-Carnithin zwischen 1.5 und 12 kHz registriert werden. Eine statistische Signifikanz besteht bei 8 kHz (Abbildung 61).



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; L-Car = L-Carnithin

Abb. 60: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit L-Carnithin ($n = 13$ Ohren) und Tieren ohne Behandlung ($n = 13$ Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Rockmusik, ($p < 0.05$ Tag 1 bei 2 kHz; Tag 21 bei 1.5 u. 2 kHz).

ERGEBNISSE



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; L-Car = L-Carnithin

Abb. 61: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit L-Carnithin (n = 13 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik, ($p < 0.05$ bei 8 kHz).

3.4.5 Bestimmung der Hörschwellenverschiebungen von Meerschweinchen nach Schallbelastung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin

Nach Beschallung mit Rockmusik erfolgt eine siebentägige Behandlung mit i.p.-injiziertem D-Methionin (200 mg/kg). An den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung werden erneut die Hörschwellen jeden Ohres (n = 12 Ohren) aller sechs Meerschweinchen dieser Gruppe bestimmt. In Relation zu den vor Beschallung bestimmten Ausgangshörschwellen lassen sich die post-expositionellen Hörschwellenverschiebungen (TS) berechnen (Tabelle 30).

Tabelle 31: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.

		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
d1	MW	-32,7	-33,6	-33,2	-32,7	-40,0	-42,7	-37,3	-30,0
	\pm SD	\pm 7,5	\pm 9,2	\pm 6,0	\pm 4,7	\pm 10,0	\pm 11,7	\pm 17,9	\pm 22,2
d3	MW	-30,5	-28,2	-31,8	-30,9	-35,0	-35,9	-32,3	-28,2
	\pm SD	\pm 9,3	\pm 6,4	\pm 6,0	\pm 4,9	\pm 12,8	\pm 15,8	\pm 19,8	\pm 23,5
d7	MW	-26,4	-29,1	-31,4	-30,9	-35,0	-35,0	-27,3	-12,7
	\pm SD	\pm 8,1	\pm 7,7	\pm 4,5	\pm 5,4	\pm 13,2	\pm 15,3	\pm 19,2	\pm 17,5

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d1 = Messtag 1; d3 = Messtag 3; d7 = Messtag 7

Am Tag 1 nach Beschallung resultieren TS zwischen -30,0 und -42,7 dB. Maximale Hörverluste sind bei 6 und 8 kHz mit 40,0 bzw. 42,7 dB lokalisiert. In den Frequenzen bis 4 kHz zeigen sich gleichmäßige TS mit Werten zwischen -32,7 und -33,6 dB. Am Tag 3 ist in allen Frequenzen eine partielle Regeneration zu beobachten. Eine deutliche Regeneration ist in den am stärksten geschädigten Frequenzen zwischen 6 und 12 kHz zu beobachten. Die TS liegen zwischen -28,2 und -35,9 dB. Am Tag 7 sind in fünf Frequenzen weitere partielle Regenerationen festzustellen. Die TS bei 16 kHz verbessert sich um 15,5 dB. Maximale Schäden bleiben zwischen 6 und 8 kHz lokalisiert.

ERGEBNISSE

Tabelle 32: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin anhand der f-BERA ermittelt.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-27,9	-30,4	-32,5	-35,8	-40,0	-38,8	-32,9
\pm SD		\pm 6,6	\pm 6,2	\pm 4,0	\pm 7,0	\pm 10,9	\pm 16,0	\pm 19,5	\pm 17,6

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Am Tag 21 erweisen sich die unter D-Methionin zuvor beobachteten partiellen Regenerationen nicht als permanent (Abbildung 62). Es resultieren überwiegend größere TS als am Tag 3 nach Beschallung (Tabelle 30).

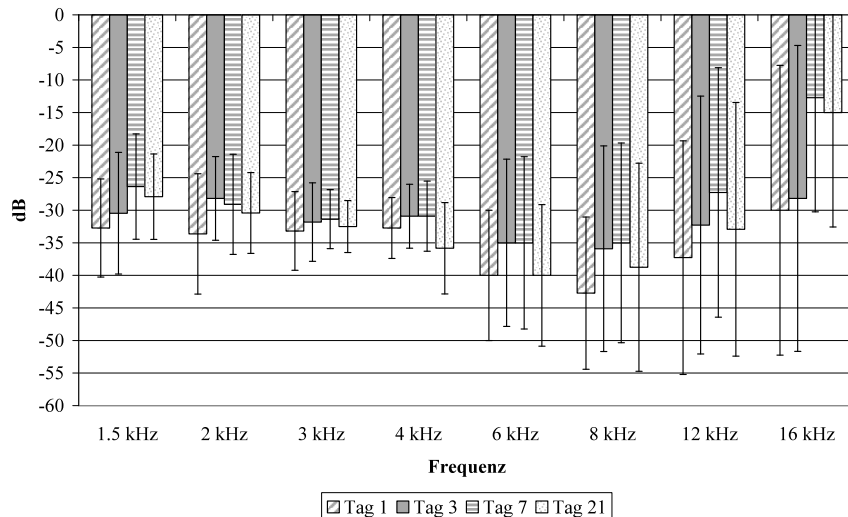


Abb. 62: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin.

Die DPOAE-Wachstumsfunktionen ergeben am Tag 21 eine TS von -10,4 dB bei 16 kHz bis -35,1 dB bei 2 kHz. Zwischen 4 und 12 kHz zeigen sich homogene Hörverluste bei einer TS zwischen -24,6 und -25,3 dB (Tabelle 32).

ERGEBNISSE

Tabelle 33: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin anhand der DPO-AE-Wachstumsfunktionen berechnet.

d21		1.5 kHz	2 kHz	3 kHz	4 kHz	6 kHz	8 kHz	12 kHz	16 kHz
	MW		-28,6	-35,1	-29,2	-24,8	-25,3	-24,8	-24,6
\pm SD		\pm 13,7	\pm 10,0	\pm 6,9	\pm 8,2	\pm 11,3	\pm 8,0	\pm 16,8	\pm 15,1

TS = Hörschwellenverschiebung; MW = Mittlere Hörschwellenverschiebung in dB; SD = Standardabweichung; d21 = Messtag 21

Zusammenfassend resultiert nach Beschallung mit Rockmusik und einer siebentägigen Therapie mit D-Methionin eine permanente Hörschwellenverschiebung. Maximale Hörverluste liegen v.a. zwischen 6 kHz und 12 kHz vor (Abbildung 62). Unter der Behandlung mit D-Methionin verringern sich die TS in den ersten drei Tagen. Diese partielle Regeneration setzt sich zum Tag 7 bei 1.5, 8, 12 und v.a. bei 16 kHz fort. In den anderen Frequenzen verringern sich die Hörverluste nicht weiter. Diese Regenerationen sind jedoch nicht beständig. Am Tag 21 nach Beschallung resultieren größere TS als am Tag 3. Bei 4 kHz zeigen sich am Tag 21 größere Hörverluste als am Tag 1 (Abbildung 63).

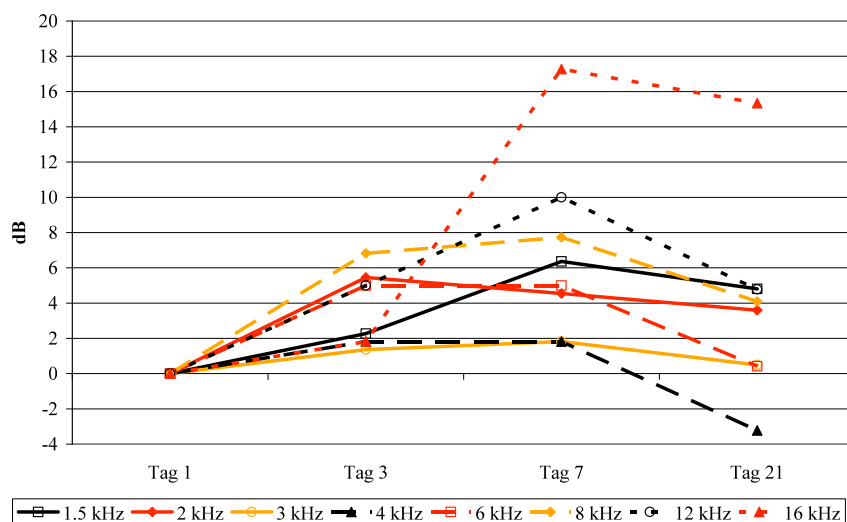
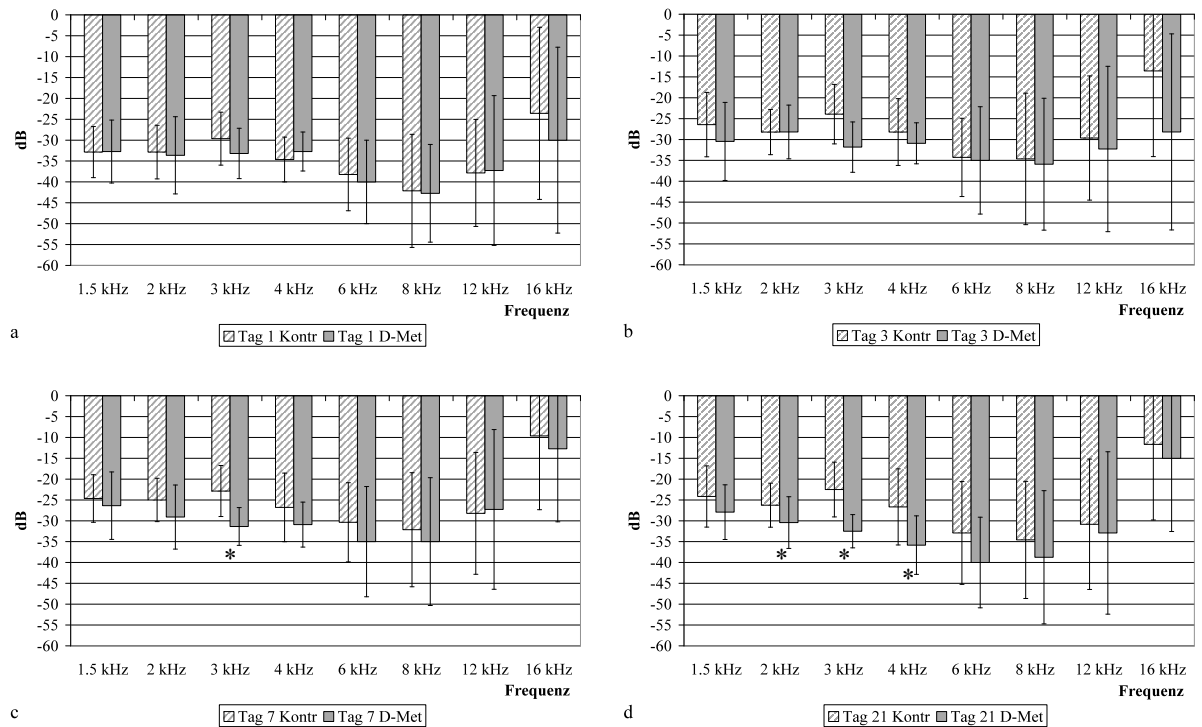


Abb. 63: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin.

ERGEBNISSE

Im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe sind unter einer Behandlung mit D-Methionin keine therapeutischen Effekte festzustellen. Zu allen Messzeitpunkten resultieren unter D-Methionin größere TS als in der unbehandelten Kontrollgruppe. Statistisch signifikant schlechtere TS ($p < 0.05$) ergeben sich für D-Methionin zu am Tag 7 bei 3 kHz und am Tag 21 von 2 bis 4 kHz (Abbildung 64).

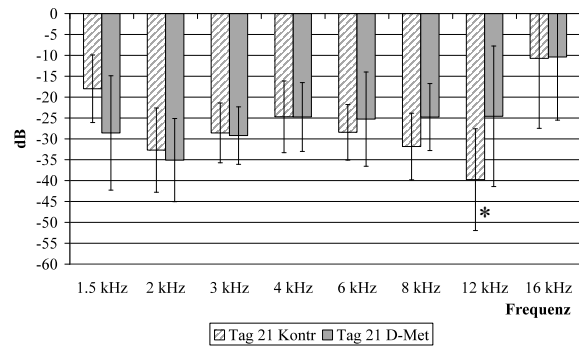
Die DPOAE-Wachstumsfunktionen zeigen therapeutische Effekte des D-Methionin in den Frequenzen von 6 bis 16 kHz mit statistischer Signifikanz ($p < 0.05$) bei 12 kHz. Geringere Hörverluste finden sich in der nicht therapierten Gruppe bei 1.5 bis 3 kHz (Abbildung 65).



Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; D-Met = D-Methionin

Abb. 64: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit D-Methionin ($n = 12$ Ohren) und Tieren ohne Behandlung ($n = 13$ Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Rockmusik, ($p < 0.05$ Tag 7 bei 3 kHz, Tag 21 bei 2, 3 u. 4 kHz).

ERGEBNISSE



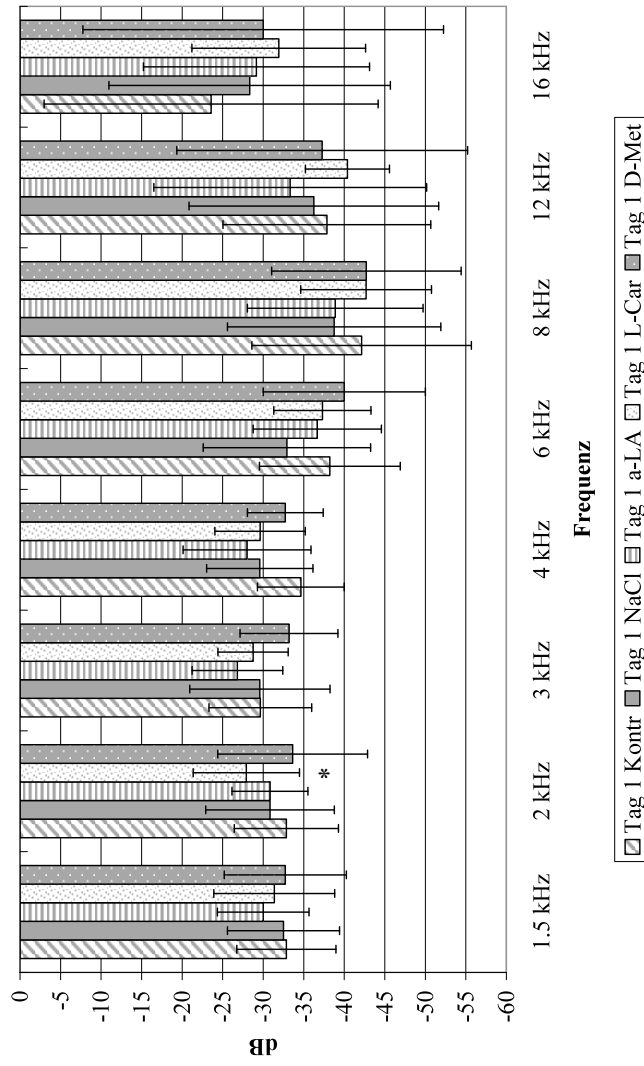
Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; D-Met = D-Methionin

Abb. 65: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit D-Methionin (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik, ($p < 0.05$ bei 12 kHz).

3.4.6 Vergleich der Hörschwellenverschiebungen aller Therapiegruppen nach Schallbelastung mit Rockmusik

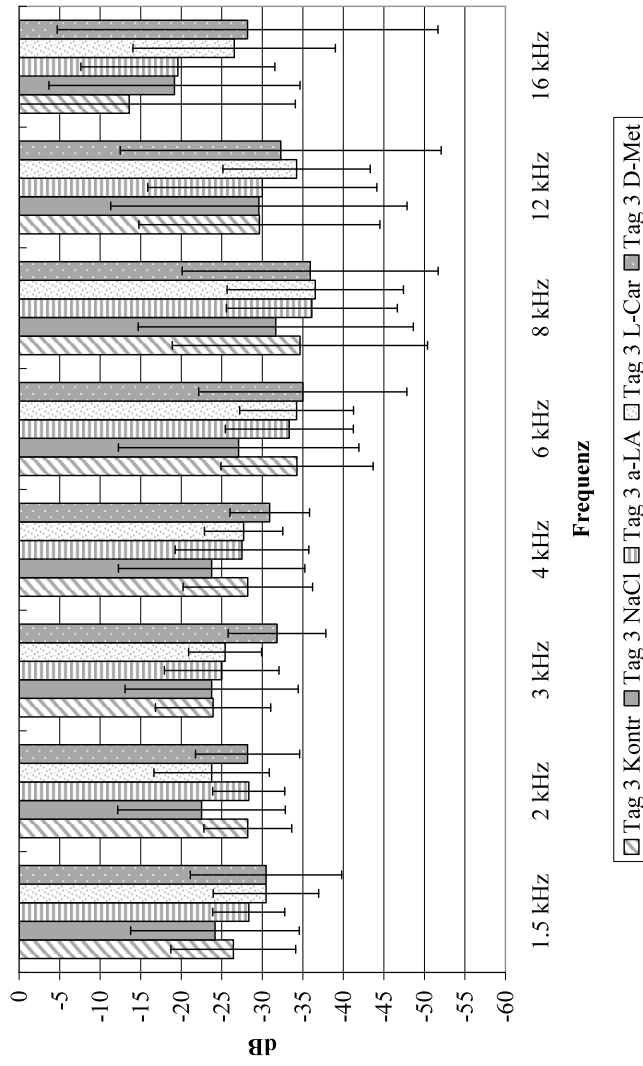
Im Vergleich aller Therapiegruppen fällt bei den mit der f-BERA ermittelten Hörschwellen auf, dass diese unter D-Methionin an allen Messtagen größere Hörverluste aufweisen. Alle anderen Substanzen lassen im Verlauf während der Behandlung therapeutische Effekte mit vereinzelt statistischen Signifikanzen in den Frequenzen bis 12 kHz erkennen. Statistisch signifikant schlechter ($p < 0.05$) sind die TS am Tag 21 in der L-Carnithin-Gruppe bei 1.5 und 3 kHz sowie unter D-Methionin- bei 2, 3 und 4 kHz. Somit zeigen sich bei allen Therapeutika nach 21 Tagen keine nachhaltigen therapeutischen Effekte (Abbildung 66 – 69).

Die DPOAE-Wachstumsfunktionen zeigen sich am Tag 21 nicht kongruent mit den Ergebnissen der f-BERA. Mit Ausnahme der mit D-Methionin behandelten Gruppe zeigen sich therapeutische Effekte in allen übrigen Gruppen in den Frequenzen bis 12 kHz. Statistische signifikante Effekte ($p < 0.05$) resultieren bei 6, 8 und 12 kHz (Abbildung 70).



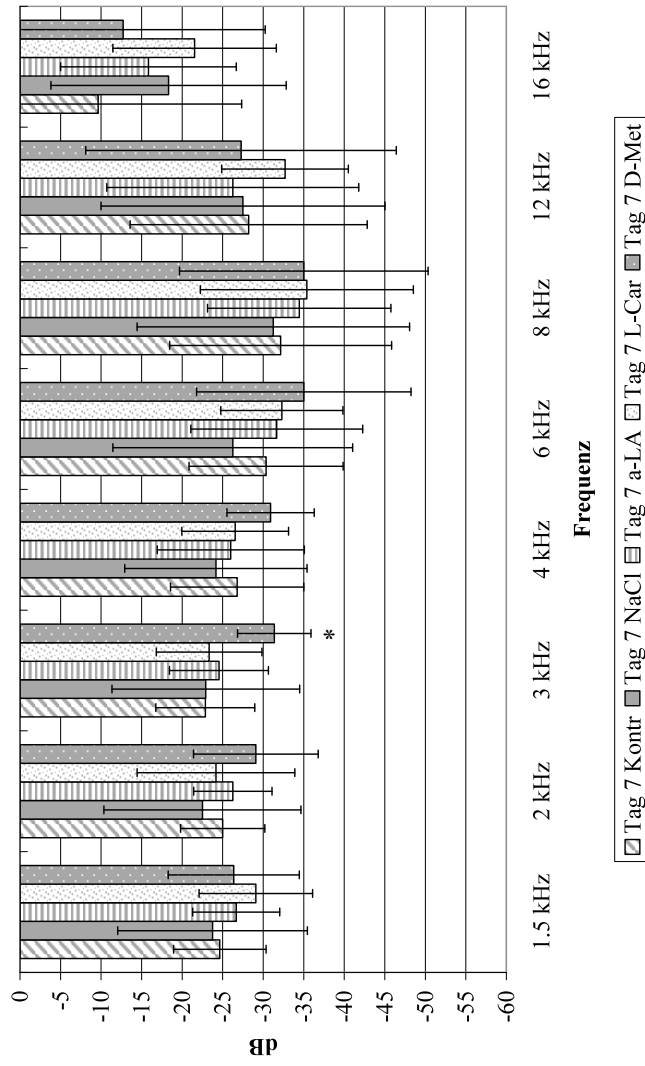
TS = Hörschwellenverschiebung; Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; a-LA = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Abb. 66: f-BERA, Tag 1 nach Beschallung mit Rockmusik. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 13 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 12 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 13 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, ($p < 0.05$ bei L-Car: 2 kHz).



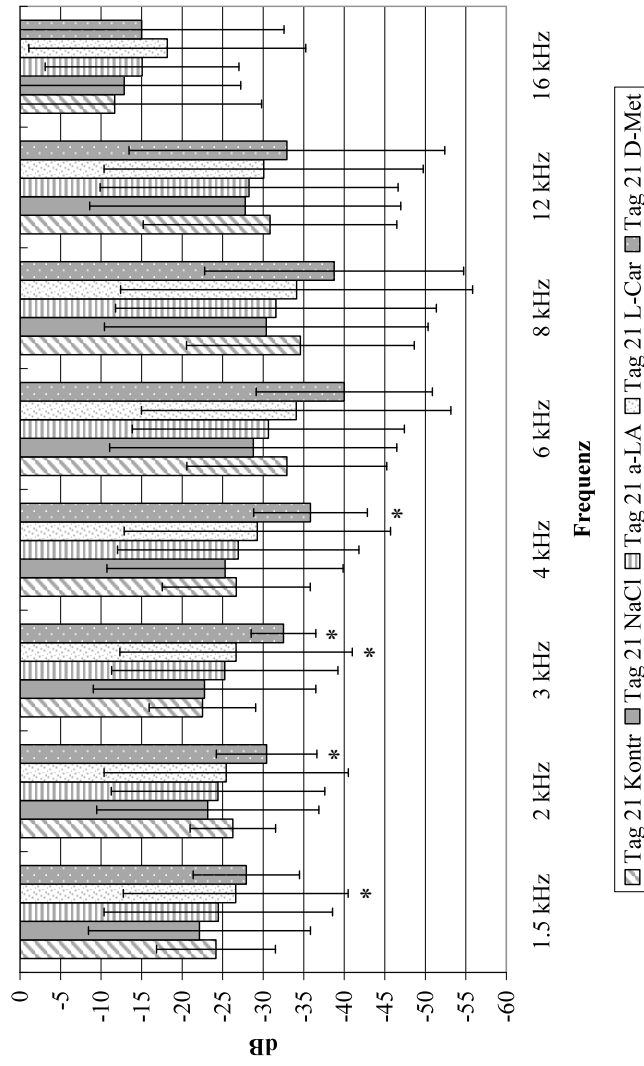
TS = Hörschwellenverschiebung; Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; a-L-A = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Abb. 67: f-BERA, Tag 3 nach Beschallung mit Rockmusik. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 13 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 12 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 13 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB.



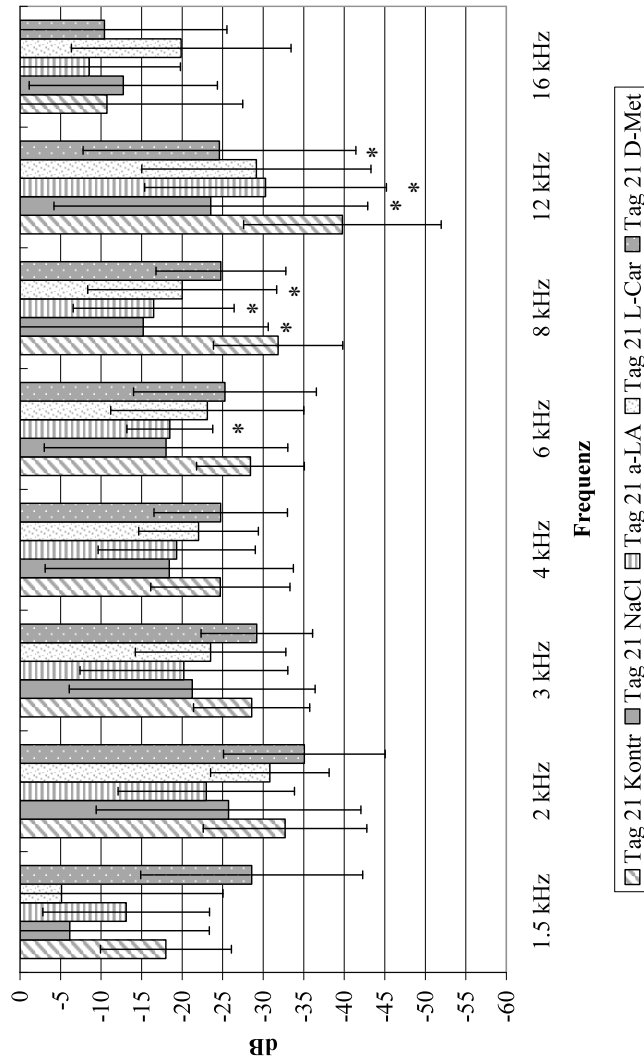
TS = Hörschwellenverschiebung; Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; a-LA = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Abb. 68: f-BERA, Tag 7 nach Beschallung mit Rockmusik. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 13 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 12 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 13 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, ($p < 0.05$ bei D-Met: 3 kHz).



TS = Hörschwellenverschiebung; Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; a-LA = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Abb. 69: f-BERA, Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 13 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 12 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 13 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, ($p < 0.05$ bei L-Car: 1.5 u. 3 kHz; D-Met: 2, 3 u. 4 kHz).



TS = Hörschwellenverschiebung; Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; a-LA = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Abb. 70: DPOAE-Wachstumsfunktionen, Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 13 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 12 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 13 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, ($p < 0.05$ bei NaCl: 8 u. 12 kHz; a-LA: 6, 8 u. 12 kHz; L-Car: 8 kHz; D-Met: 12 kHz).

4 DISKUSSION

Die vorliegende Arbeit untersucht tierexperimentell am Meerschweinchen den therapeutischen Einfluss von α -Liponsäure (a-LA), L-Carnithin (L-Car) und D-Methionin (D-Met) auf das lärmgeschädigte Innenohr. Post-expositionell appliziert erlaubt das unterschiedliche Wirkspektrum der einzelnen Substanzen eine differenzierte Betrachtung der Pathophysiologie des Lärmtraumas.

Angesichts der demographischen Entwicklung mit der steigenden Lebenserwartung wird durch die weiter zunehmenden Berufs- und Umweltbelastungen und Einwirkungen von Freizeitschall die schon jetzt hohe Prävalenz lärmbedingter Hörschäden zukünftig weiter an Bedeutung gewinnen. Die Pathophysiologie der Lärmschädigung des Innenohres ist bis heute nicht in allen Einzelheiten bekannt. Es gibt wenige experimentelle Lärmstudien mit alltäglichen Schallbelastungen wie Musik oder Breitbandrauschen. Wirksame prophylaktische Schallschutzmassnahmen mit Kapsel- oder Im-Ohr-Gehörschutz sind hinreichend bekannt, wirksame Therapeutika hingegen nicht. Ob ein frisch bestehendes Lärmtrauma durch Rockmusik oder Breitbandrauschen pharmakologisch therapiert werden kann, soll im Rahmen dieser Studie erforscht werden.

Die zum Einsatz kommenden Antioxidanzien α -Liponsäure (a-LA), L-Carnithin (L-Car) und D-Methionin (D-Met) haben sich alle bei Gabe vor einer Schallbelastung als protektiv wirksam erwiesen (DIAO et al., 2003; KOPKE et al., 2002). Die Applikation von a-LA als potentes und universelles Antioxidanz verfolgt die Absicht, anfallende ROS (reaktive Sauerstoffspezies) direkt zu neutralisieren (PACKER et al., 1995, KAGAN et al., 1992). D-Met stellt als Schwefelquelle des Glutathions einen Substratüberschuss her, welcher einen Aufschluss über die Potenz der endogenen antioxidativen Mechanismen erlaubt (KOPKE et al., 2002). L-Car verbessert die zelluläre Energiereserve und fördert die strukturelle Membranintegrität (GADALETA et al., 1998; PETRUZELLA et al., 1992; HAGEN et al., 1998). Dies soll die strukturelle Belastbarkeit der Zelle erhöhen und aktiven Schutzmechanismen eine verbesserte Energiereserve zur Verfügung stellen. (KOPKE et al., 2002; VOGT, 1995). Zum Vergleich und Ausschluss etwaiger Volumeneffekte erhält eine weitere Gruppe eine Placebo-Behandlung mit isotonischer Kochsalzlösung (NaCl). Alle Gruppen werden mit einer unbehandelten Kontrollgruppe verglichen.

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Induktion einer permanenten Hörschwellenverschiebung

Ziel ist die Therapie eines manifesten Lärmtraumas. Um die Beeinflussung spontaner Heilungsprozesse zu minimieren, erfolgt die Induktion einer permanenten Hörschwellenverschiebung (engl.: Permanent threshold shift [PTS]). Dies wird durch Freifeldbeschallung mit Rockmusik bei einem Mittelungspegel von 112 dB SPL für jeweils 2,5 Stunden an zwei aufeinander folgenden Tagen erreicht. Eine Beschallung im Freifeld mit Breitbandrauschen führt bei einem Mittelungspegel von 115 dB SPL für jeweils 2,5 Stunden an zwei aufeinander folgenden Tagen zu einer PTS (DEINGRUBER, 2003). Eine geringere Lärmbelastung resultierte sowohl in der Arbeit von DEINGRUBER (2003) als auch in der vorliegenden Arbeit nur in einer transienten Hörschwellenverschiebung (engl.: Transient threshold shift [TTS]).

Die PTS wurde in den einzelnen Versuchsgruppen an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach der Beschallung bei jedem Tier auf beiden Ohren mit Hilfe der frequenzspezifisch gemessenen, frühen akustisch evozierten Hirnstammpotentiale (FAEP, f-BERA) registriert sowie anhand der Wachstumsfunktionen der Distorsionsprodukte der otoakustischen Emissionen (DPOAE) errechnet und mit den Ausgangshörschwellen verglichen. Mögliche Störgrößen und Einflussfaktoren auf die Homogenität des Versuchskollektivs sowie Maßnahmen zur Minimierung dieser bei der Induktion einer PTS werden im Einzelnen diskutiert.

Die Beschallung erfolgt über einen waagrecht oberhalb der Versuchstiere angebrachten Lautsprecher, der den Schall senkrecht auf die Meerschweinchen emittiert. Schallreflexionen werden durch eine Auskleidung der Akustikkammer mit Schallabsorptionsplatten aus Schaumstoff mit Noppenprofil minimiert. Alle Ohren befinden sich somit in gleichem Winkel und gleichem Abstand zum eintreffenden Schall. Durch ausreichenden Abstand zwischen den Tieren ist eine Schallabschirmung der Ohren nicht möglich. Eine Kontrolle über die unveränderte Lage jedes einzelnen Tieres ermöglicht ein Glasfenster in der Schallkammer. Eine prä-expositionelle Otoskopie garantiert absolut freie Gehörgänge und intakte Trommelfelle.

Eine narkose-bedingte Auskühlung verhindert eine Wärmeplatte, auf welcher die Meerschweinchen gelagert sind, so dass die rektal bestimmte Körpertemperatur bei 38.0 ± 0.5 °C konstant bleibt. Die auf diese Weise gemessene Temperatur korreliert am stärksten mit der cochleären Temperatur (ESHRAGI et al., 2005). Dies ist von Relevanz, da protektive Effekte durch Hypothermie auf das Ohr bekannt sind (DRESCHER, 1974; DRESCHER 1976; HENRY, 2003). Eine Hyperthermie von 40 °C verstärkt die Ausbildung einer Hörschwellenverschiebung, wobei hingegen eine milde Hyperthermie keinen Einfluss auf lärmbedingte Veränderungen des Innenohres erkennen lässt (BERNDT und WAGNER, 1981, HENRY, 2003). Die konstant gehaltene Körpertemperatur schafft eine homogene Ausgangslage und beugt zusätzlichen Schutzmechanismen durch Hypothermie vor.

4.1.2 Narkose

Sämtliche Hörschwellenmessungen wie auch die Beschallungen erfolgen unter Narkose. Dazu erhalten die Meerschweinchen eine intramuskuläre Injektion von 0,025 mg/kg Fentanyl, 1,0 mg/kg Midazolam und 0,2 mg/kg Medetomidin. Fentanyl wirkt als synthetisches Opioid stark analgesierend bei gleichzeitig mäßiger Sedation. Midazolam ist ein Benzodiazepin, weshalb es eine relaxierende jedoch keine analgesierende Wirkung besitzt. Bei Medetomidin handelt es sich um einen α_2 -Rezeptor-Agonisten mit stark sedierenden, hypnotischen und relaxierenden Eigenschaften. Darüber hinaus weist es auch gut analgesierende Effekte auf. Vorteilhaft ist, dass unter dieser Kombinationsnarkose kaum eine Beeinflussung des Blutdrucks festzustellen ist. Durch subkutane Injektion von 0,03 mg/kg Naloxon (Opioid-Rezeptor-Antagonist), 0,1 mg/kg Flumazenil (Midazolam-Antagonist) sowie 1 mg/kg Atipamezol (α_2 -Rezeptor-Antagonist) lässt sich die Narkose vollständig antagonisieren und daher gut steuern. Lange Nachschlafphasen, wie unter den in experimentellen Studien häufig verwendeten Anästhetika Ketamin bzw. Xylazin (α_2 -Rezeptor-Agonisten), treten somit nicht auf. Dies wiederum vermindert mögliche Komplikationen wie eine postnarkotische Auskühlung (HENKE et al., 1996; ERHARDT et al., 2002). DEINGRUBER (2003) konnte mit dieser Methode bei unbehandelten, nicht beschallten Meerschweinchen nach mehrfach wiederholter Narkose eine Ototoxizität der eingesetzten Medikamente eindeutig ausschließen. Inwiefern die hier verwendete

ten Anästhetika bzw. Antagonisten die Suszeptibilität für einen lärmbedingten Hörschaden modifizieren, ist nicht erforscht. Unabhängig von den tatsächlichen Einflüssen einer Narkose auf die Ausbildung einer PTS ist deren Bedeutung in dieser Hinsicht bei der vorliegenden Arbeit minimal. Einerseits waren die Beschallungsparameter und die Narkose für alle Versuchstiere konstant. Andererseits haben Vorversuche mit geringfügig minderer Schallintensität zu keiner PTS geführt und ließen somit keine Ototoxizität erkennen.

Umstritten ist der Einfluss einer Narkose auf die absoluten Ausgangshörschwellen, die durch die f-BERA und die DPOAE-Wachstumsfunktionen bestimmt werden. Nach HOTH und LENARZ (1994) sind die frühen akustisch evozierten Hirnstammpotentiale (FAEP) unabhängig vom Wachheitszustand. Unter der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Kombinationsanästhesie (Fentanyl, Midazolam, Medetomidin) resultieren absolute, mittlere Ausgangshörschwellen zwischen 23 und 33 dB. Vergleichende Studien mit Narkotika der hier verwendeten Wirkstoffgruppen in Bezug auf eine Beeinflussung der FAEP liegen lediglich für andere Spezies vor. Durch Bestimmung der relativen Hörschwellenabwanderung kann ein systematischer Fehler in Form einer Beeinflussung durch die hier verwendeten Narkotika eliminiert werden. Auch ein Einfluss der Anästhesie auf die DPOAE wird in der Literatur kontrovers diskutiert. PROBST et al. (1991) resümieren, dass das Distorsionsprodukt $2f_1-f_2$ der Otoakustischen Emissionen von Anästhetika unbeeinflusst bleibt. Sie stützen ihre Schlussfolgerung u.a. auf experimentelle Studien am Kaninchen unter Allgemeinanästhesie (LONSBURY-MARTIN et al., 1987). Fentanyl zeigt beim Meerschweinchen keine Effekte auf die DPOAE (BOYEV et al., 2002). Die α_2 -Rezeptor-Agonisten Ketamin und Xylazin führen zu subtilen Veränderungen der DPOAE bei Kaninchen, Meerschweinchen und Mäusen (MARTIN et al., 1999). Einflüsse von Midazolam sind lediglich beim Menschen für transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEAOE) in Form einer verringerten Reproduzierbarkeit, nicht jedoch beim Meerschweinchen beschrieben (GUVEN et al., 2006).

Durch Bestimmung der relativen Hörschwellenabwanderung kann ein etwaiger systematischer Fehler aufgrund der in der vorliegenden Arbeit angewendeten Narkotika eliminiert werden. Ein möglicher Einfluss der Narkotika auf die DPOAE als auch auf die FAEP kann sich somit in den Ergebnissen nicht ausprägen.

4.1.3 Schwächen und Störfaktoren der Messverfahren

Die Bestimmung der Hörschwellen zur Errechnung der PTS und zur Evaluierung von Therapieeffekten erfolgte durch die Registrierung der frühen akustisch evozierten Potentiale (FAEP) mittels der frequenzspezifischen Hirnstammaudiometrie (engl.: Brainstem evoked response audiometry [f-BERA]) sowie durch die Registrierung der Distorsionsprodukte der otoakustischen Emissionen (DPOAE). Beide Messverfahren stellen objektive Methoden zur Bestimmung der Hörschwelle dar, auf die nun im Einzelnen näher eingegangen werden soll.

4.1.3.1 f-BERA

Die Registrierung der frühen akustisch evozierten Potentiale (FAEP) mit der frequenzspezifischen Hirnstammaudiometrie (f-BERA) umfasst die Bestimmung von Potentialänderungen der Hirnströme nach akustischem Reiz im Latenzbereich bis 10 ms. Eine mathematische Mittelung erlaubt die messtechnische Extraktion dieser für die periphere Hörbahn spezifischen Potentiale aus der Gesamtheit der Hirnströme. Dabei stellen sich charakteristische Kurven mit Wellen (Jewett I-V) dar. Diese stehen in anatomischer Korrelation zu Strukturen der peripheren Hörbahn vom Ganglion spirale bis zum Colliculus inferior des Mittelhirns. In der vorliegenden Arbeit definiert die Reizpegelstärke, bei der die Welle V nach Jewett gerade noch erkennbar ist, die Hörschwelle. Somit ist bei einem Stimulus entsprechender Frequenz und Intensität sowie gleichzeitigem Vorhandensein einer Jewett V-Welle von einer funktionierenden Schallperzeption durch die inneren Haarzellen (IHC) und einer intakten Reizweiterleitung über die Synapsen durch die afferenten Hörnervenfasern bis zum Colliculus inferior auszugehen. Eine Aussage über die Beeinträchtigung der den IHC vorgeschalteten anatomischen Strukturen ist nur bedingt möglich. Bei entsprechend hoher Schallintensität erreicht das Schallsignal die IHC auch trotz Intensitäts- und Impedanzverlusten im äußeren Ohr, Mittelohr und Innenohr. Trotz fehlender aktiver Verstärkung durch die äußeren Haarzellen (OHC) der Cochlea ist ab einer gewissen Lautstärke eine Hörwahrnehmung möglich. Mit Bestimmtheit ist anhand der f-BERA also lediglich eine Aussage über die Funktion der IHC und der afferenten Hörnervenfasern bis zum Colliculus inferior im Mittelhirn zulässig. Eine Beurteilung der Funk-

tion der OHC erlauben die DPOAE-Wachstumsfunktionen, die in der vorliegenden Arbeit deswegen zusätzlich gemessen wurden.

Die Hörschwellenbestimmung durch die f-BERA erfolgt mit Tonimpulsen von 1,4 ms Dauer (0,2 ms Anstiegs-, 1 ms Plateau- und 0,2 ms Abstiegszeit) unter simultaner Verdeckung mit hochpassgefiltertem Rauschen in den Frequenzen 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz. Zur Eliminierung möglicher Interferenzen oder Schallsignale von außen findet die Messung in einer elektromagnetisch abgeschirmten, schalldichten Akustikkammer (Industrial Acoustics Company, Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten) statt.

Während der etwa 30minütigen Messdauer erhält ein vorgewärmtes Gel-Kissen die Körpertemperatur der anästhesierten Versuchstiere aufrecht. Somit sind keine elektrischen Geräte oder sonstige Quellen elektromagnetischer Störungen innerhalb der Akustikkammer notwendig. Gleichzeitig verhindert eine konstante Körpertemperatur einen Einfluss auf die Bestimmung der Hörschwelle in der Ableitung der (frühen) akustisch evozierten Potentiale. Dieser zeigt sich bei verringerter Körpertemperatur in verlängerten Latenzzeiten und erhöhter Hörschwelle bei den akustisch evozierten Potentialen (HENRY, 2003; KAGA et al., 1979). Hyperthermie hingegen verursacht verlängerte Latenzzeiten und verminderte Amplituden der akustisch evozierten Potentiale (KOHSHI und KONDA, 1990; GOLD et al., 1985; KATBAMNA et al., 1993), beeinflusst jedoch nicht die Hörschwelle (HENRY, 2003).

Zwei ER-2 Mikrofone (Etymotic Research) geben das akustische Signal bzw. das hochpassgefilterte Rauschen über 26 cm lange und 1 mm dicke Silikonschläuche in die äußeren Gehörgänge ab. Nadelelektroden leiteten die Potentiale subkutan jeweils über den Processus Mastoidei ab. Die Differenzelektrode ist subkutan über dem Vertex, die indifferente Elektrode an der rechten Hintergliedmaße positioniert. Eine Messung des Elektrodenwiderstandes und die beidseitige Auslösung eines überschwelligem Potentials bestätigen die korrekte Positionierung der Schalleitungsschläuche und der Elektroden. Dies garantiert eine Minimierung möglicher Ableitungsfehler. Über die Mittelung von 500 Einzelmessungen wird eine Verbesserung des Signal/Stör-Verhältnisses erreicht.

Eine professionelle Eichung und Kalibrierung der Messapparatur erfolgt regelmäßig. Dies reduziert die Zahl der Inkonstanten auf den Faktor *Mensch* und den Faktor *Versuchstier*. Die Bestimmung der Hörschwellen findet schwellennah in 5 dB-Schritten statt. Die daraus resultierende Schwankungsbreite wird statistisch durch die Mittelung der Messergebnisse von 12 bis 14 Ohren pro Versuchsgruppe eliminiert. Alle sonstigen Einfluss- oder Störgrößen sind konstant gehalten, weshalb diese durch Errechnung der Hörschwellenabwanderung keinen Einfluss auf die Ergebnisse dieser Arbeit haben.

STEINHOFF et al. (1995) erreichen mit dieser Methode eine gute Frequenzspezifität. Hörschwellenveränderungen von $\pm 2,3$ dB bei insgesamt 5 Messungen innerhalb von 21 Tagen zeugen von einer guten Reproduzierbarkeit (DEINGRUBER, 2003). Weitere Studien berichten ebenfalls von einer guten Reproduzierbarkeit sowie von einer guten Korrelation zur subjektiven Hörschwelle (JACOBSON, 1985; HOTH und LENARZ, 1994).

Die absoluten Hörschwellen wurden vor Studienbeginn registriert und schlecht hörende Tiere wurden von den weiteren Experimenten ausgeschlossen. Die mittleren Ausgangshörschwellen in dieser Studie bei 125 Ohren liegen zwischen 23,2 und 33,2 dB SPL. In anderen Studien ergaben sich anhand der f-BERA bei Meerschweinchen in den Frequenzen von 1 bis 12 kHz Ausgangshörschwellen zwischen 22 und 26 dB SPL (CANLON und FRANSSON, 1998). DEINGRUBER (2003) registrierte mit der f-BERA bei 68 Meerschweinchen in den Frequenzen 1.5 bis 16 kHz Ausgangshörschwellen zwischen 6,9 und 28,9 dB SPL. CHENG et al. (2005) stellten bei 6 Meerschweinchen mit Klick-Geräuschen in der Hirnstammaudiometrie eine mittlere Ausgangshörschwelle von $29,58 \pm 2,08$ dB SPL fest. Diese Unterschiede in den normalen Hörschwellen erklären sich wahrscheinlich durch die abweichenden technischen und laborspezifischen Parameter. Dabei nehmen die Reizform, die Dauer der Tonreize und die Reizapplikation für die Signalwahrnehmung ebenso entscheidenden Einfluss auf die Messergebnisse wie die Elektrodenanordnung, die Verstärkung oder Kalibrierung der Messgeräte (BÖHME und WELZL-MÜLLER, 1998). Somit sind ermittelten Ausgangshörschwellen einerseits als laborspezifisch zu betrachten, andererseits scheint die Abstammung der Versuchstiere ebenfalls von Bedeutung zu sein. YOSHIDA und LIBERMAN (1999) beobachteten bei 24% der

Dunkin Hartley-Albino-Meerschweinchen in der Zucht von Charles River (n=100; Charles River, USA) geschlechtsunabhängig und bilateral Stereozilien-Anomalien der äußeren Haarzellen (OHC) mit Deformationen und Rotationen, die bis zu 70% der I. Reihe der OHC betreffen. Die Schwellen der Summenaktionspotentiale des Hörnerven (CAP) waren bei 2 bis 10 kHz um 5 bis 10 dB schlechter als bei pigmentierten Tieren. Voruntersuchungen in unserem Labor an Albino-Meerschweinchen mit Hilfe der f-BERA und den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelten vergleichbare Hörschwellen. Inwiefern nun die in dieser, wie in anderen Arbeiten verwendeten, pigmentierten Meerschweinchen auch Albino-Erbinformation und damit unter Umständen diese genetischen Anomalien in sich tragen, ist nachträglich nicht zu klären. Dennoch sollte dies als mögliche Ursache dieser uneinheitlichen Ruhehörschwellen Berücksichtigung finden.

Die Messungen dieser Arbeit erfolgten im gleichen Labor wie DEINGRUBER (2003). Abweichungen in den Ausgangshörschwellen lassen sich dabei auf die unterschiedliche Herkunft der Tiere, auf erneuerter Signalgeber (ER-2 Mikrofone; Etymotic Research) sowie mitunter auf die Kalibrierung der Messgeräte in ihrer Erklärung reduzieren. Um Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, erfolgte für jedes Tier einzeln eine Bestimmung der PTS.

4.1.3.2 DPOAE-Wachstumsfunktionen

Die Bestimmung der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) umfasst die Stimulation der Cochlea mit zwei Sinustönen (Primärtöne) einer definierten Frequenz und eines definierten Schallpegels, um eine Reizantwort in Form eines dritten Tones (Distorsionsprodukt) hervorzurufen. Die DPOAE werden in Frequenz und Lautstärke durch ein Mikrophon erfasst. Die Evozierung der DPOAE kann an sämtlichen Stellen der Cochlea erfolgen und unterliegt somit der tonotopen Anordnung der Gehörschnecke. Eine Anpassung der Primärtöne in Frequenz und Schallpegel erlaubt eine Optimierung der Reizantwort. Dazu ist einerseits ein bestimmtes Frequenzverhältnis beider Primärtöne von $f_1/f_2 = 1.2$ notwendig. Andererseits darf die Differenz beider Primärtonpegel L_1-L_2 nicht konstant sein, um maximale Emissionspegel der DPOAE zu erreichen (GASKILL und BROWN, 1990; HAUSER und PROBST, 1991; KUMMER et al., 2000; MILLS und RUBEL, 1994;

WHITEHEAD et al., 1995a; WHITEHEAD et al., 1995b). Bei abnehmendem Primärtonpegel L_1 ist eine stärkere Abnahme des Primärtonpegels L_2 erforderlich, was als Zunahme der Primärtonseparation bezeichnet wird. Eine optimierte Pegelstellung erfordert also eine Divergenz der Primärtonpegel, auch Pegelschere genannt (JANSSEN, 2000b). In der vorliegenden Arbeit fanden dazu explizit für das Meer-schweinchen erarbeiteten L_1/L_2 -Pegelkombinationen nach der Gleichung $L_1 = 0,4642 \times L_2 + 40,913 \text{ dB SPL}$ Anwendung (MICHAELIS et al., 2004).

Die DPOAE gelten als selektive und spezifische Reizantwort der äußeren Haarzellen (OHC) und spiegeln damit die nichtlinearen Verstärkungsprozesse der Cochlea wider. Die Abstimmung der Primärtonfrequenzen f_1 und f_2 gewährleistet eine Frequenzspezifität. Eine direkte Aussage über die Funktionalität ist ausschließlich auf die OHC beschränkt. Dennoch scheint ein prognostischer Wert im Hinblick auf die Hörerholung in Abhängigkeit der DPOAE-Amplitude zu bestehen (HOTH, 2005). Bei allen anderen Strukturen des Ohres lassen die DPOAE nur indirekt eine funktionelle Beurteilung zu. Die Stimulation und Registrierung setzt eine intakte antero- und retrograde Schalltransmission über intakte Mittelohrstrukturen und freie äußere Gehörgänge voraus. Im Einklang mit den anhand der f-BERA ermittelten Hörschwellen und der vor jeder Messung erfolgten Otoskopie waren Beeinträchtigungen des Mittelohres und der Gehörgänge aller Versuchstiere jederzeit und absolut auszuschließen.

Nach BOEGE und JANSSEN (2002) erfolgt die Berechnung der Hörschwellen aus den DPOAE-Wachstumsfunktionen. Beim Menschen besteht damit eine hochsignifikante Korrelation zwischen denen anhand dieser Methode aus den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten Hörschwellen und der tonaudiometrisch registrierten, subjektiven Hörschwelle (BOEGE und JANSSEN, 2002).

Zur Registrierung der DPOAE-Wachstumsfunktionen wird eine Sonde, die aus einem Subminiaturmikrophon sowie aus zwei Subminiaturschallgebern (Etymotic Research Probe System ER-10C) besteht, im äußeren Gehörgang der Meer-schweinchen platziert. Die nach MICHAELIS et al. (2004) explizit für das Meer-schweinchen entwickelte Pegelschere ermöglicht eine Bestimmung der Hörschwellen bei 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz zwischen $L_2 = 60$ bis 15 dB SPL. Die Messung der DPOAE-Wachstumsfunktionen findet, wie auch bei der f-BERA, in einer elek-

tromagnetisch abgeschirmten, schalldichten Akustikkammer (Industrial Acoustics Company, Zweigniederlassung Deutschland, Niederkrüchten) statt. Diese schirmt vor externen Interferenzen und Schallsignalen ab. Wie bei DEINGRUBER (2003) verhindert eine Wärmeplatte während der zirka 30minütigen Messung unter permanenter Temperaturkontrolle die Auskühlung der anästhesierten Meerschweinchen. Eine Beeinträchtigung der Messung durch Interferenzen der Wärmeplatte war nicht festzustellen. Eine konstante, normotherme Körpertemperatur ist auch bei der Bestimmung der otoakustischen Emissionen von Bedeutung. So ist bekannt, dass sich bei erniedrigter Körpertemperatur während chirurgischer Eingriffe beim Menschen die Amplituden der otoakustischen Emissionen verringern (VEUILLET et al., 1997). Bei Hyperthermie hingegen resultieren bei den otoakustischen Emissionen verringerte Amplituden und Spitzenwerte (FERBER-VIART et al., 1995).

Die DPOAE-Sonde wird nach unauffälligem Otoskopie-Befund im äußeren Gehörgang platziert. MA-Tree-Tips Ohröhliven (Firma Starkey, Eden Prairie, MN; USA) gewährleisten einen stabilen Sitz im Gehörgang und dichten diesen nach außen ab. Gleichzeitig beugen die Einweg-Ohröhliven einer Verschmutzung und Verlegung der feinen Messöffnungen der Sonde vor. Eine automatisierte Kalibrierung vor jeder Messung garantiert einen optimalen Sondensitz. Interne Störgeräusche lassen sich nicht verhindern und entstehen im Tier beispielsweise durch Atmung und Pulsschlag. Eine Minimierung dieses Störgeräusches erreicht man über eine Mittelung im Zeitbereich mit anschließender Fast-Fourier-Transformation (FFT). Lediglich Emissionen mit einem Signal-Rausch-Abstand (SNR) von ≥ 6 dB finden in der Datenanalyse Berücksichtigung. Alle Einfluss- oder Störgrößen sind somit konstant und systematische Fehler lassen sich durch Errechnung der relativen Hörschwellenabwanderung eliminieren. DEINGRUBER (2003) erreichte bei wiederholten Bestimmungen der DPOAE-Wachstumsfunktionen eine gute Reproduzierbarkeit der Messung. Lediglich nahe der Hörschwelle ergaben sich größere Standardabweichungen, welche sich durch den kleinen Signal-Rausch-Abstand (nahe 6 dB) erklären (HULIN, 2000).

Die mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten mittleren Ausgangshörschwellen liegen bei den 63 Meerschweinchen (125 Ohren) in den Frequenzen 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12 und 16 kHz zwischen 22,6 und 31,4 dB SPL. Dies entspricht der bei Säugetieren üblichen Sensitivität des Gehörs (FAY, 1994). Bei DEINGRUBER

(2003) ergaben die mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen von 68 Meerschweinchen errechneten mittleren Hörschwellen in den Frequenzen von 1.5 bis 16 kHz Werte zwischen 15,1 und 25,7 dB SPL. Über den Beobachtungszeitraum schwankten die Hörschwellen nicht signifikant um -2.2 dB bis $+2.5$ dB (DEINGRUBER, 2003). Durch die automatisierte Bestimmung der DPOAE-Wachstumsfunktionen mit der exakt gleichen Ausrüstung bei automatisierter Kalibrierung im selben Labor wie DEINGRUBER (2003) entfallen laborspezifische Gründe als Argument für die unterschiedlichen Hörschwellen. Wie bei der f-BERA könnten aber die bei einigen Meerschweinchen erkannten Haarzellanomalien und somit die Abstammung der Tiere diese uneinheitlichen Ergebnisse erklären (YOSHIDA und LIBERMAN, 1999).

4.1.3.3 Vergleich f-BERA und DPOAE-Wachstumsfunktionen

Im Vergleich der Hörschwellen beider Messverfahren resultieren maximale Unterschiede von 7,8 bzw. 8,0 dB SPL bei 8 bzw. 3 kHz. In den übrigen Frequenzen weichen die jeweiligen Hörschwellen um 0,4 bis 4,9 dB SPL ab. Statistisch unterscheiden sich beide Hörschwellen aufgrund der fehlenden Signifikanz nicht. Hingegen stellt DEINGRUBER (2003) zwischen ihren mit f-BERA und DPOAE-Wachstumsfunktionen bestimmten Ausgangshörschwellen Unterschiede zwischen 0,6 und 18,8 dB SPL fest. Interessanterweise weichen ihre Hörschwellen in der f-BERA bei 6 und 16 kHz mit einem jeweiligen Wert von 6,9 dB SPL bei sonstigen Hörschwellen zwischen 15,1 und 28,9 dB SPL deutlich ab. So erklären sich die deutlichen Differenzen in den Hörschwellen von 13,1 bzw. 18,8 dB SPL bei 16 und 6 kHz. Dem stehen in der vorliegenden Arbeit Differenzen von 0,4 bzw. 0,5 dB SPL bei 16 bzw. 6 kHz gegenüber. Mögliche Ursachen für diese Unterschiede existieren mehrere. Einerseits sind die Hörschwellen bei DEINGRUBER (2003) sowohl in den Messungen der f-BERA als auch bei den DPOAE-Wachstumsfunktionen einheitlich in jeder Frequenz niedriger. Erklärung dafür bietet die bereits erwähnte unterschiedliche Abstammung der Tiere im Hinblick auf die von YOSHIDA und LIBERMAN (1999) entdeckte Haarzellanomalie bei einigen Meerschweinchen. Wie auch bei unseren Vorversuchen, resultieren individuelle, frequenzunabhängige Hörschwellenunterschiede von 5 bis 10 dB SPL. Dies würde generell das unterschiedliche Hörschwellenniveau der vorliegenden Untersuchung im Vergleich zu den Ergebnissen

von DEINGRUBER (2003) erklären. Andererseits resultieren bei DEINGRUBER (2003) große Differenzen zwischen den Messungen der f-BERA und der DPOAE-Wachstumsfunktionen aufgrund der extrem niedrigen Hörschwellen in der f-BERA von jeweils 6,9 dB SPL bei 6 und 16 kHz. Solche Spitzenwerte zeigen sich in der vorliegenden Arbeit weder in der f-BERA noch in den DPOAE-Wachstumsfunktionen. Auch andere Studien registrieren homogene Hörschwellenbereiche (YOSHIDA und LIBERMAN, 1999; CANLON und FRANSSON, 1998; CHENG et al., 2005). Neben zufälligen Fehlern könnten Kalibrierungs- und Eichungsfehler für diese Abweichungen verantwortlich sein. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass die Messung und Auswertung der f-BERA im Gegensatz zur automatisierten Registrierung der DPOAE-Wachstumsfunktionen von einem Untersucher abhängig ist. Wie deutlich nun mögliche Kalibrierungs-, Mess- oder Auswertungsfehler an der Ausprägung dieses Unterschiedes teilhaben und ob überhaupt gleichzeitig auch eine Haarzellanomalie bei den Meerschweinchen der vorliegenden Arbeit bestand, ist nicht abschließend zu klären.

Darüber hinaus tendieren die Hörschwellen in der f-BERA zu einem Niveauabfall in den höheren Frequenzen. So liegen die Ausgangshörschwellen bis 6 kHz zwischen 30,9 und 33,2 dB SPL. Zwischen 8 und 16 kHz stellen sich Hörschwellen zwischen 23,2 und 24,9 dB SPL dar. Geringfügig bessere Hörschwellen zeigen sich in den DPOAE-Wachstumsfunktionen bei 12 und 16 kHz. Dies könnte einerseits eine artenspezifische Sensitivität in höheren Frequenzbereichen sein, da Meerschweinchen bis zu einer Frequenz von 45 kHz zu hören vermögen (ECHTELER et al., 1994) und auch ihre Laute in deutlich höherer Frequenz von sich geben (FLINDT, 1999). Andererseits findet eine Messung mit Reizsignalen in diesen hohen Frequenzen bei vielen Messgeräten in einem technischen Grenzbereich statt und könnten somit auch durch eine Reizsignalwiedergabe an der Belastungsgrenze der Reizgeber künstlich entstanden sein.

Sowohl die otoakustischen Emissionen als auch die akustisch evozierten Potenziale weisen Geschlechtsunterschiede auf. So zeigen sich bei Frauen stärkere Reizantworten, kürzere Latenzzeiten und größere Amplituden besonders bei den FAEP (McFADDEN und CHAMPLIN, 2000). Bei den otoakustischen Emissionen haben Frauen eine um 3 dB bessere Hörsensitivität und tendieren dabei zu häufigeren

und stärkeren Reizantworten (McFADDEN, 1993; McFADDEN und PASANEN, 1998). Im Versuchskollektiv der vorliegenden Arbeit fand das Geschlecht der Tiere keine Berücksichtigung, da durch Bestimmung der Hörschwellenabwanderung individuelle Unterschiede in der Hörschwelle keinen Einfluss auf das Endergebnis ausüben.

Zusammenfassend erlauben beide Messverfahren die Bestimmung des Hörvermögens in Form der Hörschwelle. Da dies auf unterschiedlichem Wege passiert, ist neben der gegenseitigen Bestätigung der Hörschwelle auch eine differenzierte Aussage über die Art und Lokalisation der Hörschäden möglich. Die Korrelation von initial nach Hörverlust größeren DPOAE-Leveln mit einer guten Regeneration des geschädigten Gehörs ermöglicht zudem eine prognostische Deutung (HOTH, 2005).

4.1.4 Applikation

Die Applikation der Versuchssubstanzen erfolgt systemisch wie in den erfolgreich durchgeführten protektiven Studien durch intraperitoneale Injektion paramedian und kaudal des Bauchnabels (DIAO et al., 2003; KOPKE et al., 2002). Eine Kopftieflage (Trendelenburglage, Schocklage) verhindert durch Kranialisierung der Bauchorgane eine Punktion und Verletzung derselben. Die Aspiration der Spritze vor Injektion bestätigt die korrekte Lage der Injektionskanüle im Bauchraum. Zur Initiierung der Therapie erhalten die Meerschweinchen am Beschallungstag eine zweite Dosis im Abstand von zwölf Stunden injiziert. Die Therapieversuche werden über die nächsten sieben Tage fortgeführt. Die jeweiligen Injektionen finden im Intervall von 24 Stunden statt. Unmittelbar nach Beschallung sowie an den Messtagen 1, 3 und 7 nach Beschallung erfolgt die Injektion beim noch anästhesierten Meerschweinchen. Zur Injektion an den Tagen 2, 4, 5 und 6 muss das Versuchstier von einer weiteren Person in Kopftieflage gehalten werden. Über den gesamten Beobachtungszeitraum vertragen die Meerschweinchen die intraperitonealen Injektionen gut und ohne Komplikationen. Auch die Durchführung der Injektionen ist einfach zu handhaben und verläuft komplikationslos.

Die jeweiligen Substanzen sind entweder als Fertiglösung in Ampullen vorhanden (α -Liponsäure, L-Carnithin) oder werden unter sterilen Bedingungen in 0,9 %iger Kochsalzlösung vor Applikation gelöst (D-Methionin) (KOPKE et al, 2002).

Durch direkte Applikation der lichtgeschützt und fachgerecht aufbewahrten bzw. unmittelbar angefertigten Injektionslösungen sind äußere Einflüsse auf die Wirkung der Versuchssubstanzen auszuschließen.

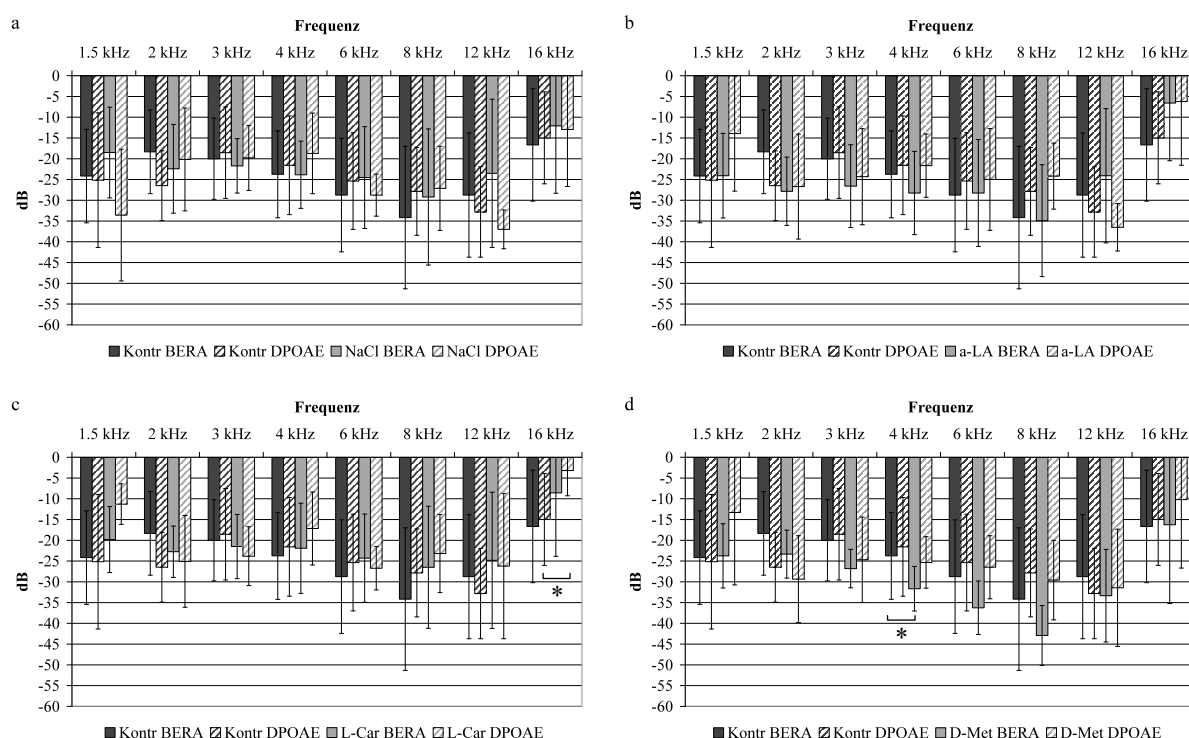
4.1.5 Konzentration der Medikamente im Innenohr

Ob die intraperitoneale Injektion der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Therapeutika ausreichende Wirkspiegel und eine ausreichende Persistenz im Innenohr gewährleistet, ist nicht abschließend bewiesen. Diesbezügliche Studien stehen zurzeit noch aus. Indirekten Hinweis auf ein ausreichendes Eindringen und Verweilen von α -Liponsäure, L-Carnithin oder D-Methionin in das Innenohr liefern die signifikanten Ergebnisse in den erfolgreich durchgeführten protektiven Lärmstudien mit diesen Substanzen in gleicher Dosierung (CAMPBELL et al., 2007; COLEMAN et al., 2006a; DIAO et al., 2003; KOPKE et al., 2002; KOPKE et al., 2005).

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Allgemein

4.2.1.1 Breitbandrauschen



BB = Breitbandrauschen; Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; a-LA = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Abb. 71: Mit der f-BERA registrierte bzw. anhand der DPOAE-Wachstumsfunktion berechnete mittlere Hörschwellenverschiebung in dB von isotonischer Kochsalzlösung (a), α -Liponsäure (b), L-Carnithin (c) und D-Methionin (d) im Vergleich zur nicht therapierten Kontrollgruppe am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen, ($p < 0.05$ bei L-Car DPOAE: 16 kHz; bei D-Met f-BERA: 4 kHz).

Nach Beschallung mit Breitbandrauschen resultieren in den Messungen der f-BERA als auch in den anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten Hörschwellen permanente Hörschwellenabwanderungen (PTS). Vereinzelt statistische Signifikanzen ($p < 0.05$) zeigen in den anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten PTS unter L-Car einen therapeutischen Effekt bei 16 kHz

und in der f-BERA bei D-Met eine Ototoxizität bei 4 kHz. Insgesamt lassen sich für NaCl ebenso wie a-LA, L-Car oder D-Met keine therapeutischen Effekte feststellen. Die Hauptschäden sind in allen Versuchsgruppen bei beiden Messverfahren zwischen 6 und 12 kHz ausgeprägt. Maxima finden sich bei allen Versuchsgruppen in der f-BERA bei 8 kHz und in den anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten PTS unter L-Car bei 6 kHz und in den übrigen Gruppen bei 12 kHz (Abbildung 71). Die größten PTS zeigen sich in den Frequenzen mit der initial niedrigsten Hörschwelle. Dies spricht für eine erhöhte Vulnerabilität in dem Frequenzbereich mit der höchsten Sensitivität und korreliert mit den Beobachtungen beim Menschen. Charakteristischerweise stellt sich eine Lärmschädigung beim Menschen als Senke bei 4 kHz (c^5 -Senke) dar (DIEROFF, 1994). Dies ist zugleich der Frequenzbereich mit der niedrigsten Hörschwelle in der Hörwahrnehmung des Menschen (DEETJEN et al., 2004). In der absoluten Hörschwelle prägen sich in der vorliegenden Arbeit sowohl in den Messungen der f-BERA als auch in den Berechnungen der DPOAE Senken bei 6 kHz aus.

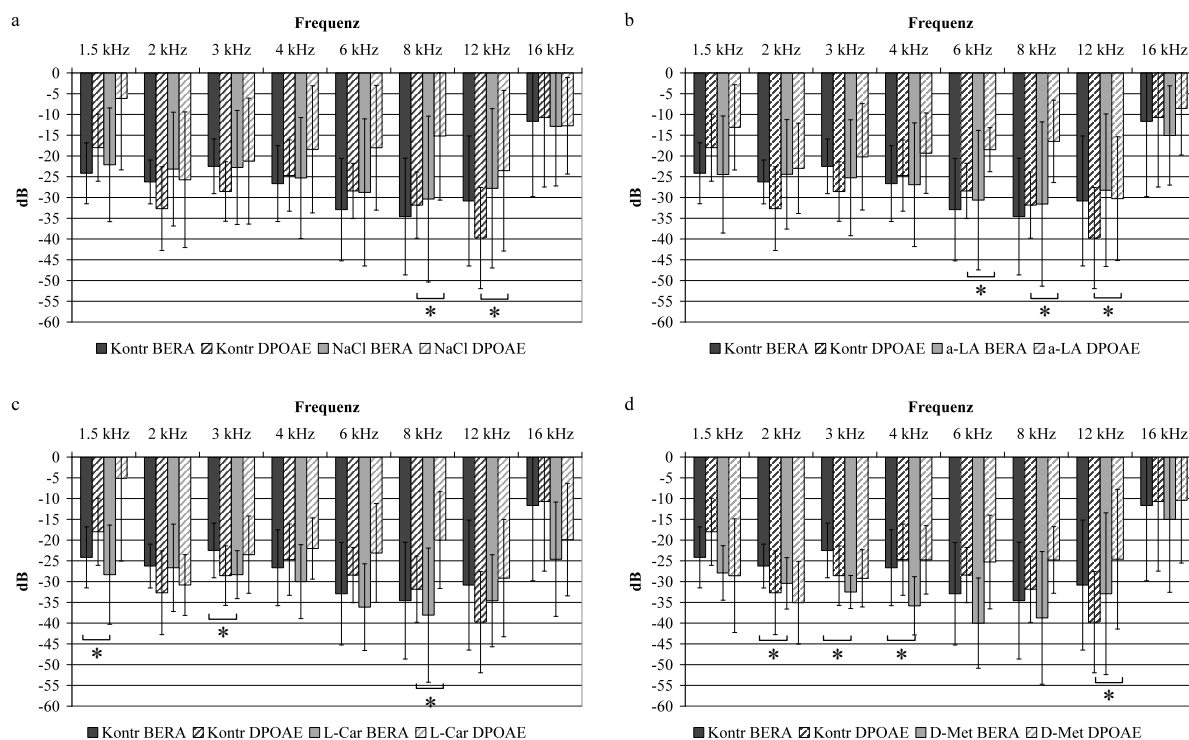
Eine partielle Regeneration zeigt sich in der nicht therapierten Kontrollgruppe, unter NaCl und a-LA während der ersten drei Tage nach der Beschallung. Unter L-Car lassen sich partielle Regenerationen noch sieben Tage nach der Beschallung in allen Frequenzen registrieren. D-Met führt post-expositionell zu partiellen Regenerationen bis zum Tag 21, weist jedoch insgesamt an allen Versuchstagen die größten PTS auf. Die größten Regenerationen resultieren in der BERA und in den anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten Hörschwellen in allen Versuchsgruppen bei 16 kHz. Dies lässt unterstützende Effekte in einem noch zur Spontanheilung befähigten Frequenzbereich vermuten.

Abweichungen finden sich unter L-Car in der Lokalisation des Hauptschadens in den anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten PTS bei 6 anstatt 12 kHz. D-Met weist im Vergleich beider Messverfahren zwischen 4 und 8 kHz deutlich größere PTS in der f-BERA auf. Dies lässt sich durch eine Ungenauigkeit in der Berechnung der Hörschwelle anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen bei einem Hörschaden erklären (DAVIS et al., 2004; GORGA et al., 2003). L-Car führt jedoch zu der geringsten PTS aller Therapeutika, so dass eine Senke bei 6 kHz ebenfalls auf eine bessere Regeneration in den anderen Frequenzbereichen zurückgeführt

werden könnte. Angesichts des Ausmaßes des Hörverlusts unter D-Met könnte dies ebenso als eine über den in den DPOAE dargestellten Schaden der OHC hinausgehende Schädigung der IHC bedeuten.

Insgesamt stellen sich die PTS von DPOAE und f-BERA weitestgehend kongruent dar, so dass dieses Ergebnis zusammenfassend als ein überwiegend auf die OHC begrenzter Innenohrschaden zu interpretieren ist. Angesichts einer absoluten Hörschwelle in der f-BERA unter D-Met von bis zu 63,3 dB SPL bei einer alleinigen Hörschwelle der IHC von 50 bis 70 dB SPL (LEHNHARDT, 1984) erscheinen zusätzliche Schäden der IHC möglich.

4.2.1.2 Rockmusik



M = Musik; Kontr = nicht therapierte Kontrollgruppe; NaCl = isotonische Kochsalzlösung; a-LA = α -Liponsäure; L-Car = L-Carnithin; D-Met = D-Methionin

Abb. 72: Mit der f-BERA registrierte bzw. anhand der DPOAE-Wachstumsfunktion berechnete mittlere Hörschwellenverschiebung in dB von isotonischer Kochsalzlösung (a), α -Liponsäure (b), L-Carnithin (c) und D-Methionin (d) im Vergleich zur nicht therapierten Kontrollgruppe am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik, ($p < 0.05$ bei NaCl DPOAE: 8, 12 kHz; bei a-LA DPOAE 6, 8, 12 kHz; bei L-Car f-BERA 1.5, 3 kHz und DPOAE 8 kHz; bei D-Met f-BERA 2, 3, 4 kHz und DPOAE 12 kHz).

DISKUSSION

Nach Beschallung mit Rockmusik zeigen sich in den Messungen der f-BERA und in den anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten Hörschwellen PTS. Statistische Signifikanzen ($p < 0.05$) weisen auf vereinzelte therapeutische Effekte (NaCl DPOAE 8, 12 kHz; a-LA DPOAE 6, 8, 12 kHz; L-Car DPOAE 8 kHz; D-Met DPOAE 12 kHz) sowie auf vereinzelte schädigende Effekte (L-Car BERA 1.5, 3 kHz; D-Met BERA 2, 3, 4 kHz) hin (Abbildung 72). Insgesamt lassen sich bei überwiegend fehlender statistischer Signifikanz für NaCl ebenso wie für a-LA, L-Car oder D-Met allenfalls therapeutische Effekte auf die äußeren Haarzellen (OHC) finden. Anhand der Messungen der f-BERA kann bei keiner Versuchssubstanz eine therapeutische Wirksamkeit festgestellt werden.

Es ist bekannt, dass Impulskomponenten wie bei Rockmusik zu größeren Hörschäden führen als Breitbandrauschen gleichen Mittelungspegels (AHROON et al., 1993; ZENNER et al., 1999). In der vorliegenden Studie resultieren im Vergleich zu den mit Breitbandrauschen [115 dB (A)] beschallten Tieren trotz geringerem Beschallungspegel größere PTS unter Rockmusik [112 dB (A)] (Vgl. Abbildung 71 und 72). Die Hauptschäden verteilen sich unter Rockmusik inhomogener als nach Beschallung mit Breitbandrauschen. So finden sich in den Messungen der f-BERA maximale PTS bei 6 und 8 kHz. Dies korreliert mit den Beobachtungen nach Beschallung mit Breitbandrauschen, wonach sich maximale Hörschäden im Bereich der größten Sensitivität darstellen. In den anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten Hörschwellen resultieren maximale PTS bei 2, 8 und 12 kHz. Dies könnte auf eine zusätzliche Schädigung der inneren Haarzellen (IHC) oder der synaptischen Verbindungen zu den afferenten Hörnervenfasern hindeuten.

Eine partielle Regeneration zeigt sich bei der nicht therapierten Kontrollgruppe und unter NaCl während der ersten drei Tage. Unter a-LA, L-Car und D-Met resultieren partielle Regenerationen während der ersten sieben Tage, erweisen sich jedoch nach Beendigung der Behandlung als nicht beständig. Bei 16 kHz weisen die mit Rockmusik beschallten Meerschweinchen im Verlauf geringere PTS auf. Diese vermehrte Regeneration könnte auf geringere Schäden durch die Schallwirkung in dieser Frequenz zurückzuführen sein, welche durch endogene Mechanismen noch partiell behoben werden kann. Zudem scheinen die zu einer transienten Hörschwel-

lenabwanderung führenden Mechanismen sich von denen, die zu einer PTS führen, zu unterscheiden (NORDMANN et al., 2000).

Zusammenfassend resultieren nach Beschallung mit Rockmusik in der nicht therapierten Gruppe ebenso wie unter NaCl, a-LA, L-Car und D-Met Schädigungen der OHC. Die anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten PTS deuten entweder auf selektive, partiell therapeutische Effekte von NaCl, a-LA, L-Car oder D-Met auf die OHC oder aber auf eine zusätzliche Schädigung der IHC und/oder der synaptischen Verbindungen zu den afferenten Hörnervenfasern hin (PRIEVE et al., 1991). Eine mangelnde Zuverlässigkeit der DPOAE bei der Hörschwellenbestimmung in tiefen Frequenzbereichen (JANSSEN, 2000b) sowie eine Ungenauigkeit in der Hörschwellenabschätzung bei Hörschäden könnten jedoch ebenso ursächlich sein (DAVIS et al., 2004; GORGA et al., 2003). Außerdem wurde bei Patienten mit Tinnitus eine vergrößerte DPOAE-Amplitude in den hohen Frequenzbereichen beobachtet (GOUVERIS et al., 2005). Diese vergrößerten DPOAE-Amplituden könnten ebenfalls zu einer geringeren PTS führen. An der endgültigen Schallperzeption in der f-BERA ändert sich aufgrund der geringeren PTS in den DPOAE-Wachstumsfunktionen nichts.

4.2.2 nicht therapierte Kontrollgruppe

4.2.2.1 Breitbandrauschen

Andere Studien erzielen beim Meerschweinchen unterschiedliche Schädigungsmuster durch Lärm. Mit Breitbandrauschen (115 dB SPL, 2x2.5h) resultiert bei DEINGRUBER (2003) trotz gleicher Beschallungsparameter eine PTS von 3 bis 32 dB mit maximaler Ausprägung zwischen 2 und 4 kHz (vorliegende Arbeit: PTS 17-34 dB; Hauptschadenslokalisation 6-12 kHz). Parallelen zur vorliegenden Arbeit hinsichtlich Ausprägung der Hörschädigung lassen sich bei YAMASOBA et al. (1999), OHINATA et al. (2000) und McFADDEN et al. (2005) erkennen. Obwohl sich ein direkter Vergleich aufgrund der Verwendung von Schmalbandrauschen verbietet, resultieren in diesen Studien beim Meerschweinchen bei einem Schallpegel von 114 bzw. 115 dB für 5 Stunden PTS zwischen 15 bis 42 dB SPL mit maximaler Schädigung zwischen 4 und 12 kHz (McFADDEN et al., 2005; OHINATA et al., 2000; YAMASOBA et al., 1999).

Unterschiedliche Versuchsparameter finden sich neben der Schallqualität in Anästhesie und Schallspektrum. So erfolgte eine Beschallung unter Narkose lediglich bei DEINGRUBER (2003) und in der vorliegenden Arbeit. Bezüglich des Schallspektrums lokalisiert DEINGRUBER (2003) in ihrer Spektralanalyse die größte Intensität des Breitbandrauschens in den Frequenzen unter 1 kHz. In der vorliegenden Arbeit zeigt das Frequenzspektrum des Breitbandrauschens eine hohe Intensität bis 2.5 kHz (Vgl. Abbildung 22). YAMASOBA et al. (1999), OHINATA et al. (2000) und McFADDEN et al. (2005) verwendeten um 4 kHz zentriertes Schmalbandrauschen.

Hinsichtlich der Lokalisation und Intensität der Lärmtraumata erscheinen artspezifische Ursachen bei einheitlicher Verwendung von Meerschweinchen unwahrscheinlich. Aufgrund der unterschiedlichen Herkunft der Tiere aus verschiedenen Zuchten sind individuelle Unterschiede jedoch nicht auszuschließen. Neben den bereits erwähnten Haarzellanomalien im Erbgut von Albino-Meerschweinchen (YOSHIDA und LIBERMAN, 1999) ist auch eine individuell unterschiedliche Suszeptibilität für Lärmschäden bedeutsam. Definitive Ursachen für ein sogenanntes „Vulnerables Innenohr“ sind bis heute nicht bekannt. Erste Hinweise deuten ebenfalls auf genetische Aspekte (PLONTKE und ZENNER, 2004). Somit ist der zu erwartenden Hörverlust auch von der individuellen Empfindlichkeit des Einzelnen abhängig.

Für lärmbedingte Hörschäden beim Menschen ist die Ausprägung einer c^5 -Senke bei 4 kHz charakteristisch (DIEROFF, 1994). In der absoluten Hörschwelle stellt sich bei dieser Arbeit jedoch ein Maximum bei 6 kHz dar. Die unterschiedliche Lokalisation der höchsten auditiven Sensitivität (4 kHz beim Menschen, 6 kHz beim Meerschweinchen) könnte die unterschiedliche Manifestation des Hörschadens erklären. Jedoch ist diese Ausprägung einer fis^5 -Senke bei 6 kHz auch beim Menschen durch hochintensivem Lärm sowie Impulslärm bekannt (DIEROFF, 1994). Da nach DEINGRUBER (2003) bei wenig geringerer Schallbelastung als in der vorliegenden Arbeit bereits keine PTS resultierten, ist es ebenfalls denkbar, dass sich eine c^5 -Senke eher bei redundanter Exposition gegenüber Lärmpegeln im gehörgefährdenden Grenzbereich oder aber bei Lärm mit geringerem und unter Umständen tieferen Frequenzspektrum darstellen.

Mögliche Erklärungen für die Lokalisation des Hörschadens in der vorliegenden Arbeit finden sich in der Literatur. Einerseits führte eine Beschallung mit Sinustönen oder Schmalbandrauschen zu maximalen Hörschäden eine halbe bis eine, ggf. zwei Oktaven oberhalb der Beschallungsfrequenz (OU et al., 2000; TAYLOR et al., 1965; VAZQUEZ et al., 2001). Erklärungsansätze oder eine Diskussion möglicher Ursachen für die Lokalisation der Hörschädigung lassen die Autoren allerdings vermissen. Analogien mit den o.a. Studien, die bei einem um 4 kHz zentrierten Breitbandrauschen maximale Schädigungen im Bereich von 8 kHz erreichen, sind festzustellen. Andererseits ist von extremen, tieffrequenten Schallbelastungen (63 Hz Oktavbandrauschen, 110 dB SPL, 8h) bekannt, dass diese hochfrequente Hörverluste hervorrufen können (WANG et al., 1994). In weiteren Studien konnte dies für Frequenzen bis 1 kHz bestätigt werden (BORG et al., 1995; YAMAMURA et al., 1990). Als Erklärung führen YAMAMURA et al. (1990) eine durch die tiefen Frequenzen induzierte sympathikotone Beeinflussung der Stria Vascularis und somit eine veränderte Innenohrdurchblutung auf. Da nahezu die Hälfte der Schallenergie des in der vorliegenden Arbeit angewendeten Frequenzspektrums im Frequenzbereich bis 1 kHz liegt, ist diese Beobachtung ursächlich für die Hauptschädigungslokalisation denkbar. Bei gleichen Spezies und Frequenzspektren, jedoch unterschiedlicher Beschallungsintensität sind bei HOU et al. (2003), KOPKE et al. (2002), McFADDEN et al. (2005), OHINATA et al. (2000) und YAMASOBA et al. (1999) unterschiedliche Frequenzbereiche geschädigt. Mit den zu höheren als 4 kHz verlagerten Hörschädigungs-Maxima sind gleichzeitig insgesamt größere PTS festzustellen. So könnte die Lokalisation des Lärmtraumas der vorliegenden Arbeit trotz unterschiedlichem Frequenzspektrum durch die Beschallungsintensität erklärt werden. Gemäß den Erfahrungen der vorliegenden Studie in der Erzeugung einer PTS kann dabei der Intensitätsbereich, der zu einer c^5 -Senke führt, nicht mehr als wenige dB umfassen. Enge Zusammenhänge in der Ausprägung der Hörschwellenabwanderung und dem Energiespektrum des Breitbandlärms sind auch in anderen Studien beobachtet worden (FECHTER et al., 1988). Als allgemein anerkannt gilt, dass die Schallwelle nach Auslenkung der Haarzellen am Ort der maximalen Sensitivität rasch verebbt (BÉKÉSY, 1928). Dies impliziert eine Absorption von mechanischer Energie die sich in Form von strukturellen Schädigungen zeigen könnte. Direkte mechanische

Schädigungen der Innenohrstrukturen sind bei extremen Schallbelastungen wie Knalltraumata zu beobachten (HU et al., 2000; NICOTERA et al., 2003). Eine retrograde Schädigung der höheren Frequenzbereiche durch die Schallwelle ließe sich durch vorzeitige Absorption sowie reflektierte Schallenergie erklären. Auch eine mechanisch induzierte Freisetzung von Kalzium mit reflektiver Vasokonstriktion und ischämischer Schädigung distaler Cochlea-Abschnitte ist denkbar.

Die anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten Hörschwellen zeigen, dass die resultierende PTS überwiegend durch Schädigung auf Ebene der OHC verursacht sein muss. Morphologische Untersuchungen bestätigen dies (PLONTKE und ZENNER, 2004). Dabei scheint vor allem die 2. und 3. Reihe der OHC betroffen (DEINGRUBER, 2003).

4.2.2.2 Rockmusik

Lediglich die im selben Labor durchgeführte Arbeit von DEINGRUBER (2003) hat sich bis dato tierexperimentell mit elektrophysiologischen Messungen nach Musik-Beschallung beschäftigt. Morphologische Untersuchungen nach Beschallung mit Rockmusik weisen auf funktionelle Schäden der Haarzellen hin. Die lediglich geringen Haarzellverluste (0,6 bis 5,8%) finden sich überwiegend in der 3. Reihe der OHC in den Frequenzen bis 5 kHz. Die IHC scheinen jedoch nicht betroffen zu sein. Insgesamt resultieren bei DEINGRUBER (2003) größere PTS mit einem Maximum in den Frequenzen von 8 bis 16 kHz (42,5 dB SPL bei 12 kHz). Dies entspricht den Beobachtungen bei Impulsschallbelastungen, wonach vermehrt Schäden im Hochtonbereich zu erwarten sind. Klinische Studien beschreiben Hörverluste im Bereich von 4 kHz (c5-Senke) sowie im erweiterten Hochfrequenzbereich oberhalb von 8 kHz (BABISCH, 2000a; BABISCH, 2000b; DIEROFF, 1994; MEYER-BISCH, 1996; PLATH, 1998b). Somit ist abschließend nicht zu klären, ob die Lokalisation der Hauptschäden in der vorliegenden Arbeit bei 6 bzw. 8 kHz auf die Spezies der Versuchstiere oder auf die Schallintensität und/oder den Schalltypus (Impulsschall) zurückzuführen ist. Auf die individuell unterschiedliche Suszeptibilität für Lärm-schäden (PLONTKE und ZENNER, 2004) und die bereits erwähnten Haarzellanomalien im Erbgut von Albino-Meerschweinchen (YOSHIDA und LIBERMAN, 1999) sei an dieser Stelle ebenfalls hingewiesen. Die vermehrten Schäden im Hoch-

tonbereich führt DEINGRUBER (2003) auf den größeren Anteil der höheren Frequenzen im Leistungsdichtespektrum zurück. Hingegen stellen sich bei der vorliegenden Arbeit mit einer vergleichsweise größere Leistungsdichte der hohen und höheren Frequenzen und einem um 6 dB SPL größeren Mittelungspegel nicht solche deutliche Hochtenschäden dar. Vielmehr ist die Frequenz von 16 kHz deutlich weniger geschädigt als bei DEINGRUBER (2003) (vgl. Abbildung 23).

In der vorliegenden Arbeit wurde eine professionelle, hochleistungsfähige Musikanlage verwendet, wie sie auch bei Freifeldbeschallungen im Rahmen von Musikkonzerten und Diskotheken eingesetzt werden. Damit bildeten sich jedoch in Vorversuchen mit Belastungspegeln von 112 dB SPL bei den Versuchstieren lediglich transiente Hörschwellenabwanderungen aus. Dies konnte nachträglich auf außerordentlich geringe Verzerrungen in der Schallwiedergabe zurückgeführt werden. Zwei zusätzliche, parallel geschaltete Hochtöner sorgten bei gleichem Mittelungspegel von 112 dB SPL für permanente Hörschwellenabwanderungen. Aufgrund ihrer minderen Qualität produzierten die Hochtöner zusätzliche Verzerrungen im Hochtonbereich, wie sie von übersteuerten Lautsprechern oder Verstärkern bekannt sind. Die in den Versuchen von DEINGRUBER (2003) verwendete Beschallungseinheit musste zum Erreichen der notwendigen Schallpegel ebenfalls übersteuert werden. Im Kontext mit unseren Vorversuchen führt dies zu dem Schluss, dass die Ausprägung eines Hörschadens maßgeblich durch Verzerrungen beeinflusst wird. Zwar sind akustische Verzerrungen aufgrund ihrer physikalischen Komplexität schwerer zu quantifizieren und entgehen somit einfachen Schallpegelmessgeräten, dennoch findet eine Berücksichtigung von Verzerrungen in der gehörgefährdenden Beurteilung von Lärm bis dato nicht statt. Im Hinblick auf die Entstehung eines Hörschadens kann daher eine lediglich auf Dezibel bezogene Einstufung von Lärm ein falsches Gefühl der Sicherheit erzeugen.

Hinsichtlich der in der vorliegenden Arbeit erzeugten PTS im Vergleich zu den PTS bei DEINGRUBER (2003) könnten sich die Unterschiede durch das unterschiedliche Ausmaß der während der Beschallung entstandenen Verzerrungen erklären. In Anbetracht des Hörschadens ist dabei in der vorliegenden Arbeit nicht das Maß an Verzerrungen erreicht worden, wie es klinische Studien und auch DEINGRUBER (2003) in der audiographischen Darstellung eines „klassischen Hochton-

hörschadens“ beschreiben (BABISCH, 2000a; BABISCH, 2000b; MEYER-BISCH, 1996; PLATH, 1998b). Auf die unterschiedliche Vulnerabilität Neben den bereits erwähnten Haarzellanomalien im Erbgut von Albino-Meerschweinchen (YOSHIDA und LIBERMAN, 1999) ist auch eine individuell unterschiedliche Suszeptibilität für Lärmschäden bedeutsam. Definitive Ursachen für ein sogenanntes „Vulnerables Innenohr“ sind bis heute nicht bekannt. Erste Hinweise deuten ebenfalls auf genetische Aspekte (PLONTKE und ZENNER, 2004). Somit ist der zu erwartenden Hörverlust auch von der individuellen Empfindlichkeit des Einzelnen abhängig.

4.2.3 isotonische Kochsalzlösung

In zahlreichen Studien wird NaCl als Placebo verwendet, ohne therapeutische Effekte zu zeigen. Insbesondere ein isolierter therapeutischer Effekt auf die OHC ist nicht zu beobachten (SUCKFÜLL et al., 1999). Daher bleibt als Erklärung für die in zwei Frequenzen signifikant niedrigere PTS in den Berechnungen der Hörschwelle anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen nach Beschallung mit Rockmusik lediglich die bereits erwähnte Ungenauigkeit in der Hörschwellenabschätzung bei Hörschäden (DAVIS et al., 2004; GORGA et al., 2003). Die übrigen PTS beider Messverfahren stellen sich nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Rockmusik kongruent dar.

Angesichts einer fehlenden statistischen Signifikanz ist davon auszugehen, dass unter Behandlung mit NaCl weder toxische noch therapeutische Effekte auf das Hörvermögen der Versuchstiere auftreten. Ein möglicher Volumeneffekt ist auch nicht zu erkennen.

4.2.4. α -Liponsäure

Im Zusammenhang mit akustischen Innenohrschäden existiert zurzeit lediglich eine einzige Studie für α -LA. Nach Beschallung mit 4 kHz-Schmalbandrauschen bei 115 dB SPL für 5 Stunden beim Meerschweinchen fanden sich protektive Effekte von α -LA gegen die Ausbildung eines akustischen Traumas (DIAO et al., 2003). Aufgrund der Erkenntnisse aus der vorliegenden Arbeit lässt sich jedoch unter thera-

peutischen Gesichtspunkten mit a-LA keine Reduzierung eines Lärmtraumas durch Breitbandrauschen erzielen.

Vergleichbare Studien für a-LA in der Behandlung eines akustischen Innenohrschadens durch Rockmusik existieren nicht. Unabhängig von fraglichen, vereinzelt Effekten auf die OHC ist a-LA in der alleinigen Behandlung eines Lärmtraumas durch Rockmusik nicht als wirksam anzusehen. Angesichts einer tendenziell besseren, aber nicht signifikanten PTS in der f-BERA unter a-LA bietet eine Langzeitbehandlung möglicherweise therapeutisches Potenzial.

4.2.5 L-Carnithin

Nach Beschallung mit Breitbandrauschen zeigen sich unter L-Car sowohl in den Messungen der f-BERA als auch in den anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten Hörschwellen therapeutische Effekte in sechs der acht gemessenen Frequenzen. Aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz ist jedoch zu resümieren, dass L-Car keinen therapeutischen Effekt bei einem Innenohrschaden durch Breitbandrauschen aufweist. Allerdings erscheinen wegen der homogenen und deutlichen Ausprägung der Vorteile unter L-Carnithin signifikante Effekte bei einer höheren therapeutischen Konzentration möglich.

Therapeutische Effekte zeigen sich ebenfalls nach Beschallung mit Rockmusik in den anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten PTS. Statistisch signifikant ($p < 0.05$) schlechtere PTS in zwei Frequenzen der f-BERA unter L-Car sprechen jedoch für eine Toxizität gegenüber der IHC nach Beschallung mit Rockmusik. Möglicherweise sind dafür andere Schadensmechanismen verantwortlich. So könnten Effekte von L-Car aufgrund eines stärkeren Schadens auf Ebene der Mitochondrien mit einem Verlust der mitochondrialen Integrität ausbleiben. Zudem ist unter L-Car ein vermehrter zellulärer Sauerstoffverbrauch zu beobachten, welcher auf eine vermehrte mitochondriale Respiration zurückgeführt wird (HAGEN et al., 1998). Erniedrigte Glutathion- und Ascorbat-Spiegel deuteten HAGEN et al. (1998) als Hinweis eines erhöhten oxidativen Stresses. Somit könnte L-Car kurzfristig nach Beschallung zu erhöhten ROS-Spiegel führen, was eine fehlende therapeutische Wirkung und vermehrte Schallschäden nach Rockmusik-Beschallung erklären könnte.

Nach einmaliger i.v.-Gabe von L-Car beim Menschen wurde bereits nach 12 bis 24 Stunden der Ausgangsblutspiegel wieder erreicht (REBOUCHE, 2004). Daher könnte eine zweimal tägliche L-Car-Gabe sich als wirksam erweisen. Bei COLEMAN et al. (2006a) ergaben sich statistisch hochsignifikante therapeutische Effekte ($p < 0.01$) nach einmaliger, 6stündiger Beschallung von Chinchillas mit Schmalbandrauschen bei 105 dB SPL. Interessanterweise konnten COLEMAN et al. (2006a) bei einem Therapiebeginn zwölf Stunden nach Beschallung keine Signifikanzen jedoch tendenzielle Effekte zugunsten der L-Car-Gruppe in allen Frequenzen feststellen, so dass ausbleibende Effekte in der vorliegenden Arbeit auf einen durch unterbrochene Beschallung verspäteten Therapiebeginn zurückzuführen sein könnten. Vergleichbare lärmexperimentelle Studien mit Breitbandrauschen oder Rockmusik existieren jedoch nicht. Lediglich zwei Studien beschäftigten sich bis dato mit L-Carnithin und Lärmtraumata. Die dabei festgestellten protektiven Effekte einer Behandlung mit L-Carnithin vor Beschallung von Chinchillas mit Impulslärm (155 dB SPL peak equivalent, 150 Impulse) (KOPKE et al., 2005) bieten ebenso keine Vergleichsmöglichkeit wie die therapeutischen Effekte von i.p.-appliziertem L-Car bei Chinchillas nach Beschallung mit Oktavbandrauschen (105 dB SPL für 6 Stunden) (CHOI et al., 2008).

4.2.6 D-Methionin

In der f-BERA wie auch in den anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen errechneten Hörschwellen zeigen sich unter D-Methionin sowohl nach Beschallung mit Breitbandrauschen als auch Rockmusik schlechtere PTS als in der nicht therapierten Kontrollgruppe. Dies lässt toxische Effekte von D-Met vermuten.

Obwohl bis dato keine tierexperimentellen Studien mit D-Met und Breitbandrauschen bzw. Rockmusik existieren, sind direkte toxische Effekte von D-Met beim Meerschweinchen sowohl in Innenohrstudien mit Aminoglykosiden (SHA und SCHACHT, 2000; TAKUMIDA und ANNICO, 2002) und Cisplatin (EKBORN et al., 2002) als auch bei lokaler Applikation auf die Rundfenstermembran (WIMMER et al., 2004) nicht zu beobachten. Dennoch könnte die Applikation von D-Met eine zusätzliche oxidative Belastung für das Innenohr darstellen, womit bereits geringere Schallintensitäten potentiell schädlich wären. Grund dafür könnte eine Konversion

von D-Met in sein bekannt toxisches L-Isomer sein (BENEVENGA, 1974; BLOM et al., 1989; STEKOL et al., 1962; FRIEDMAN, 1999). Im menschlichen Metabolismus findet sich ein größerer Blutplasmaspiegel für D-Met. 60 bis 70% des zugeführten Methionins werden dabei als D-Isomer ausgeschieden (BAKER, 1994; PRINTEN et al., 1979). Jedoch kann eine L-Methionin-Verarmung die Konversion in das L-Isomer erhöhen (ROSE et al., 1955). Zudem herrschen große Metabolisierungsunterschiede zwischen den einzelnen Spezies und sogar zwischen Nagern (BAKER, 2006). Die hier unter D-Met ausgeprägten PTS könnten daher beim Meerschweinchen durchaus auf toxische Effekte seines L-Isomers zurückgeführt werden. Andererseits könnte die Therapie aufgrund der unterbrochenen, an zwei Tagen stattgefundenen Beschallung zu spät begonnen haben. Vergleichbare Studien legen dies nahe. So stellen KOPKE et al. (2002) nach vorheriger Gabe von D-Met und anschließender Beschallung von Chinchillas mit schmalbandigem Rauschen bei 105 dB SPL für kontinuierlich sechs Stunden nach drei Wochen hochsignifikante protektive Effekte fest. In einer anderen Studie wurden Chinchillas ebenfalls mit Schmalbandrauschen bei 105 dB SPL für sechs Stunden beschallt. Eine Stunde nach Beschallung i.p. appliziertes D-Methionin erzielte nach 21 Tagen signifikante therapeutische Effekte ($p < 0.05$) (CAMPBELL et al., 2007).

4.3 Synopsis

In dem Beschallungsszenario der vorliegenden Arbeit lassen sich nach Beschallung mit Breitbandrauschen bei 115 dB SPL für 2.5 Stunden an zwei aufeinander folgenden Tagen keine überzeugende, signifikante Effekte von a-LA, L-Car oder D-Met feststellen. Im Einzelnen deuten die Ergebnisse darauf hin, dass bei a-LA als hochpotentes, direktes Antioxidanz unter diesen Bedingungen nur Effekte in weniger geschädigten Bereichen der Cochlea zu erwarten sind. Die Effekte unter L-Car lassen hingegen vermuten, dass im Pathomechanismus nach Schädigung durch Breitbandrauschen Defizite in der zellulären Energiereserve wie auch in der Stabilisation der zellulären Membranen im Vordergrund stehen. Hierzu müsste aber noch eine Studie mit höheren Dosen erfolgen, um die Tendenz einer therapeutischen Wirksamkeit in allen Frequenzen auch statistisch signifikant abzusichern. Glutathion jedoch scheint entweder eine untergeordnete Rolle bei der Bewältigung oxidativer Schäden nach Lärm zu spielen oder aber durch D-Met nicht adäquat gestärkt worden zu sein.

Es bleibt eine unterschiedliche Therapierbarkeit in den aufgeführten Studien von CAMPBELL et al. (2007), CHOI et al. (2008), COLEMAN et al. (2006a) und DIAO et al. (2003) im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit festzuhalten. Ob diese Erfolge jedoch auf das kleinere Frequenzspektrum des verwendeten schmalbandigen Rauschens oder aber auf die nicht unterbrochene Beschallung zurückzuführen sind, bleibt offen. Ersteres müsste aufgrund der Tatsache, das Breitbandrauschen eher dem alltäglichen Lärm entspricht, zu einem Dämpfen der Erwartungshaltung bei der pharmakologischen Therapie der Innenohrschäden durch Lärm mahnen. Letzteres hingegen wäre ein Argument für die Akkumulation von Hörschäden. Dies wirft unweigerlich die Frage auf, inwieweit bereits ein TTS therapeutisch angegangen werden muss, um solche akkumulierten Schäden zu verhindern. Dies betont zudem die Dringlichkeit eines zeitnahen Therapiebeginns.

Eine Beschallung mit Rockmusik verursacht andere Innenohrschäden als Breitbandrauschen. Erweisen sich die anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten PTS als richtig, resultieren nach Beschallung mit Rockmusik kombinierte funktionelle Schäden der OHC und der IHC bzw. der Synapsen der afferenten Hörnervenfasern. Demnach resultieren therapeutische Effekte bei den OHC durch eine Behandlung mit a-LA, L-Car und D-Met. Gemäß den pharmakologischen Ei-

genschaften der einzelnen Therapeutika scheinen mehrere Pathomechanismen bei einem Lärmschaden durch Rockmusik gleichzeitig vorzuliegen. Therapeutische Effekte aller drei Therapeutika sprechen für direkte oxidative Schäden der Zelle (a-LA), eine verminderte zelluläre Energiereserve (L-Car), eine gestörte zellulären Integrität (L-Car) sowie für einen Glutathion-Mangel (D-Met). Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass gerade durch Hörschäden sich mit zunehmender PTS die Genauigkeit der Hörschwellenberechnungen durch die DPOAE-Wachstumsfunktionen reduziert und Hörschwellen unterschätzt werden (GORGA et al., 2003). Dies könnte die geringeren Hörverluste in den Berechnungen der DPOAE-Wachstumsfunktionen nach Beschallung mit Rockmusik im Vergleich zu den Messungen der f-BERA erklären. Hingegen könnte aufgrund des insgesamt geringeren Hörschadens in den Breitbandrauschen-Gruppen die Kongruenz der PTS der beiden Meßsysteme durch noch akkurate Hörschwellenberechnungen anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen bedingt sein.

Die negativen tendenziellen Ergebnisse mit D-Met geben zumindest beim Meerschweinchen eine Vorstellung seines indirekt toxischen Potentials. Dabei sei allerdings auf die deutlichen Metabolisierungsunterschiede zwischen den einzelnen Arten hingewiesen (BAKER, 2006). Zudem sind sowohl der Mensch als auch das Meerschweinchen, im Gegensatz zu allen anderen Tieren, nicht zur Synthese des natürlichen Antioxidanz Vitamin C befähigt (HORN et al., 2005). Dieser potentielle Mangel könnte eine weitere Erklärung der unterschiedlichen Therapierbarkeit bieten und würde eine zusätzliche Vitamin C-Substitution bei beiden Spezies erforderlich machen. Somit bietet das Meerschweinchen kein gutes Modell für experimentelle Studien mit D-Met.

Ungeachtet möglicher therapeutischer Effekte von a-LA, L-Car und D-Met auf die OHC resultiert in den Messungen der f-BERA keine verbesserte Schallperzeption nach Beschallung mit Rockmusik. Demnach verbessert eine alleinige Therapie mit a-LA, L-Car oder D-Met das Hörvermögen nicht. Dabei orientierten sich die in der vorliegenden Arbeit angewendeten Dosierungen an den Dosierungen der erfolgreich durchgeführten Lärmstudien (CAMPBELL et al., 2007; COLEMAN et al., 2006a; DIAO et al., 2003; KOPKE et al., 2002, KOPKE et al., 2005). Ausbleibende Effekte könnten daher durch einen erhöhten metabolischen Bedarf bei der therapeuti-

DISKUSSION

schen Verwendung dieser Substanzen bedingt sein. Daher könnten höherer Dosierung mitunter zu therapeutische Effekten führen. Der von HOTH (2005) beschriebene prognostische Wert bleibt für die in der vorliegenden Arbeit registrierten DPOAE-Wachstumsfunktionen in weiteren Studien zu verifizieren. Ebenso bleibt in weiteren Untersuchungen zu klären, inwieweit eine auf zwei Tage aufgeteilte Beschallung von jeweils 2.5 Stunden im Vergleich zu einer nicht unterbrochenen Beschallung von 5 Stunden eine Therapierbarkeit beeinflusst.

Ohne an der Richtigkeit der erfolgreich durchgeführten Studien zu zweifeln, gilt es mitunter zu akzeptieren, dass die hier angewandten Substanzen kein therapeutisches Potenzial in der Heilung von Lärmschäden des Innenohres haben.

4.4 Schlussfolgerungen

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

- Jeweils 2.5 Stunden Beschallung mit Breitbandrauschen bei 115 dB SPL an zwei aufeinander folgenden Tagen resultieren beim Meerschweinchen mit einer funktionellen Schädigung der OHC. Die IHC oder die Synapsen der afferenten Hörnervenfasern lassen keine funktionellen Schäden erkennen.
- α -Liponsäure, L-Carnithin und D-Methionin zeigen nach o.a. Beschallungsregime mit Breitbandrauschen keine signifikant therapeutische Wirkung beim Meerschweinchen.
- Nicht signifikante Therapieeffekte von L-Carnithin deuten beim Meerschweinchen auf eine Depletion der zellulären Energiereserven sowie einen Verlust der zellulären Integrität nach Beschallung mit Breitbandrauschen hin.
- D-Methionin wirkt nach einer Beschallung mit Breitbandrauschen nach o.a. Schema beim Meerschweinchen toxisch auf das Innenohr.
- Zweimal 2.5 Stunden Beschallung mit Rockmusik bei 112 dB SPL Mittelungspegel führen beim Meerschweinchen in der f-BERA zu größeren PTS als eine ebenfalls zweimal 2.5 Stunden dauernde Beschallung mit Breitbandrauschen bei 115 dB SPL.
- Jeweils 2.5 Stunden Beschallung mit Rockmusik bei 112 dB SPL Mittelungspegel an zwei aufeinander folgenden Tagen verursachen beim Meerschweinchen funktionelle Schäden der OHC.
- Die Schäden nach Beschallung mit Rockmusik nach o.a. Schema führen beim Meerschweinchen in den Berechnungen anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen zu geringeren PTS als wenn sie in der f-BERA gemessen werden.
- Entweder errechnen sich anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen nach Beschallung mit Rockmusik aufgrund des Ausmaßes der Lärmschäden falsch niedrige PTS oder es liegt eine kombinierte, funktionelle Schädigung der OHC und der IHC sowie eventuell der Synapsen der afferenten Hörnervenfasern vor.

DISKUSSION

- Keine der angewendeten Substanzen zeigt bei alleiniger Anwendung nach Beschallung mit Rockmusik nach o.a. Beschallungsregime beim Meerschweinchen in der f-BERA therapeutische Effekte.
- α -Liponsäure, L-Carnithin und D-Methionin könnten isolierte therapeutische Effekte auf die OHC haben.
- D-Methionin und L-Carnithin wirken nach Beschallung mit Rockmusik beim Meerschweinchen toxisch auf das Innenohr.
- Bereits nach 2.5 Stunden Beschallung mit Breitbandrauschen bzw. Rockmusik treten im Rahmen eines TTS beim Meerschweinchen Schädigungen bzw. zelluläre Stoffwechselbelastungen auf, die prinzipiell vollkommen reversibel sind, aber bei einer weiteren Beschallung für 2.5 Stunden innerhalb von 24 Stunden zu irreversiblen, mit Antioxidanzien nicht mehr therapierbaren Innenohrschäden führen.
- Beschallungen mit Breitbandrauschen oder Rockmusik nach o.a. Schema führen beim Meerschweinchen zu einer f_{is}^5 -Senke bei 6 kHz in der absoluten Hörschwelle. Die größten Hörschwellenabwanderungen finden sich in den Frequenzbereichen der größten Sensitivität, nämlich bei 8 kHz in der f-BERA und bei 12 kHz in den DPOAE.
- Verzerrungen durch übersteuerte HiFi-Anlagen oder Hochtöner haben in nicht abschätzbarem Maße einen deutlichen Anteil an der Ausprägung von Hörschäden und der Ausbildung einer PTS.

4.5 Konsequenzen und Ansätze für weiterführende Studien

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit führen zu folgenden Konsequenzen und Fragen:

- Die nicht therapierbaren Lärmschäden nach einem 24stündigen Intervall zwischen den Beschallungen unterstreichen die Wichtigkeit der Einhaltung von Ruhepausen nach Lärmbelastungen.
- Die Evaluierung einer Gehörgefährdung durch Lärm sollte in Zukunft auch das Maß an Verzerrungen im Lärm berücksichtigen, da diese einen nachweislichen Anteil an der Ausbildung einer PTS bzw. eines Lärmschadens haben.
- Dazu wäre es sinnvoll, den Anteil von Verzerrungen an einer Lärmschädigung des Innenohres zu quantifizieren und konkrete Auswirkungen von Verzerrungen auf das Innenohr zu erforschen.
- Die positiven Tendenzen einer Behandlung mit L-Carnithin nach Beschallung mit Breitbandrauschen für jeweils 2.5 Stunden an zwei aufeinander folgenden Tagen bei 115 dB SPL beim Meerschweinchen geben Anlass, bei selbigem Versuchsaufbau das therapeutische Potential höherer Dosierungen von L-Carnithin zu untersuchen.
- Die uneinheitlichen Effekte sämtlicher Substanzen könnten angesichts des komplexen Pathomechanismus von Innenohrschäden in Kombinationstherapien, beispielsweise Antioxidanzien + NMDA-Rezeptor-Antagonisten + Steroide + Rheologika, hinsichtlich therapeutischer Effekte nach Lärmschädigung des Innenohres untersucht werden.
- Die Hörschwellenabschätzung anhand der DPOAE bzw. die Otoakustischen Emissionen selber bedürfen weiterer Forschung bezüglich ihrer Aussagekraft hinsichtlich einer Hörschädigung.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit untersuchte die pharmakologische Therapierbarkeit akustischer Innenohrschäden im Tiermodell. Nach dem derzeit gültigen Verständnis der Pathophysiologie führt überlauter Schall zur zytoplasmatischen Bildung reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies in den Haarzellen des Innenohres. Dadurch wird die Zelle einem oxidativen Stress ausgesetzt, welcher zu funktionellen Schäden der Haarzellen wie auch zu einer synaptischen Dysfunktion der afferenten Hörnervenfasern führt. Dies resultiert bei entsprechendem Ausmaß in einem permanenten Hörschaden. Es stellt sich daher die Frage, ob ein Hörschaden durch post-expositionell zugeführte Antioxidanzien wirksam therapiert werden kann.

α -Liponsäure (a-LA), L-Carnithin (L-Car) und D-Methionin (D-Met) sind Antioxidanzien, die sich in anderen Lärmstudien bei prä-expositioneller Applikation als protektiv erwiesen haben. Die vorliegende Arbeit soll verifizieren, ob a-LA, L-Car und D-Met auch therapeutisches Potenzial haben und post-expositionell die Ausprägung einer permanenten Hörschwellenverschiebung (PTS) verhindern.

Um alltäglichen Geräuschbelastungen möglichst zu entsprechen, erfolgte im Tiermodell beim Meerschweinchen eine Beschallung mit Breitbandrauschen (n = 61 Ohren) oder mit Rockmusik (n = 62 Ohren). Zur Induktion einer PTS wurden die Tiere an zwei aufeinander folgenden Tagen für jeweils 2.5 Stunden mit Breitbandrauschen bei 115 dB SPL oder Rockmusik bei 112 dB SPL unter Narkose beschallt. Danach erfolgte die intraperitoneale Applikation von isotonischer Kochsalzlösung, a-LA, L-Car oder D-Met für sieben Tage. Eine zusätzliche Kontrollgruppe erhielt keine Therapie. Eine Bestimmung der Hörschwellen in den Frequenzen von 1.5 bis 16 kHz erfolgte anhand der frequenzspezifischen akustisch evozierten Hirnstammpotenziale (f-BERA) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung. Zusätzlich erfolgte eine Berechnung der Hörschwellen anhand der Distorsionsprodukte der otoakustischen Emissionen (DPOAE) am Tag 21 nach Beschallung. Im Vergleich mit den vor der Beschallung bestimmten Ausgangshörschwellen ließen sich die Hörschwellenverschiebungen errechnen.

Nach 21 Tagen resultieren sowohl in den mit Breitbandrauschen beschallten Gruppen als auch unter Rockmusik eine PTS. Nach Breitbandrauschen stellen sich die PTS in den Messungen der f-BERA und anhand der Berechnungen der DPOAE-

ZUSAMMENFASSUNG

Wachstumsfunktionen kongruent dar. Keine der verwendeten Substanzen weist statistisch signifikante, therapeutische Effekte ($p < 0.05$) auf. Nach Rockmusik weichen die Ergebnisse der f-BERA und der DPOAE voneinander ab. Vereinzelt statistisch signifikante therapeutische Effekte ($p < 0.05$) zeigen sich in den DPOAE zwischen 6 und 12 kHz sowohl unter NaCl als auch unter a-LA, L-Car und D-Met. Hingegen stellen sich v.a. unter L-Car und D-Met in der f-BERA in den Frequenzen bis 4 kHz signifikant schlechtere PTS dar.

Im Vergleich verursacht eine Beschallung mit Rockmusik trotz geringerem Pegel größere PTS als Breitbandrauschen. Beide Schallarten verursachen Schäden der äußeren Haarzellen. Eine weniger ausgeprägte PTS in den DPOAE-Wachstumsfunktionen verglichen mit den f-BERA-PTS nach Beschallung mit Rockmusik deuten auf einen zusätzlichen Schaden der inneren Haarzellen hin. Eine partielle Regeneration findet nach Breitbandrauschen wie auch nach Rockmusik überwiegend in den ersten drei Tagen nach den Beschallungen statt.

Zusammenfassend kann konsterniert werden, dass die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Antioxidanzien keine therapeutischen Effekte beim Meer-schweinchen nach akustischen Traumata durch Breitbandrauschen oder Rockmusik haben. Die schlechteren PTS nach einer Therapie mit D-Met deuten auf eine Ototoxizität hin, die sich durch eine metabolische Konversion in das bekannt generell zell-toxische L-Methionin erklären könnten.

6 SUMMARY

In this study we investigated the pharmacological potential of treating noise-induced hearing loss in an animal model. According to the present pathophysiological understanding, high noise levels lead to increased cytoplasmatic concentration of reactive oxygen (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) in the hair cells of the inner ear. ROS and RNS elicit oxidative stress, leading to functional damage of the hair cells and synaptic dysfunction of the afferent auditory nerve fibers. Excessive exposure results in a permanent auditory threshold shift (PTS). This phenomenon raises the question of whether post-exposure application of antioxidative agents is effective in treating noise-induced hearing loss.

Alpha-lipoic acid (a-LA), l-carnitine (L-Car), and d-methionine (D-Met) are antioxidative agents proven to be effective in preventing acute noise trauma when administered prior to exposure. The intention of this study is to investigate the therapeutic potential of post-exposure administered a-LA, L-Car, and D-Met in noise-induced hearing loss.

In order to approximate potentially damaging noise conditions, guinea pigs underwent acoustic exposure to either broadband noise ($n = 61$ ears) at 115 dB SPL or rock music ($n = 62$ ears) at 112 dB SPL. Animals were anesthetized during noise exposure for 2.5 hours on two consecutive days. Afterwards, the animals received sodium chloride, a-LA, L-Car, or D-Met intraperitoneally for seven days; a control group remained untreated. Hearing thresholds were measured from 1.5 to 16 kHz at days 1, 3, 7, and 21 post-exposure using brainstem evoked response audiometry (BERA) or estimated with the distortion products of otoacoustic emissions-input/output-functions (DPOAE). PTS was calculated through comparison with hearing thresholds assessed prior to noise exposure.

In these experiments it was demonstrated that PTS remained 21 days after exposure to broadband noise and rock music. Exposure to broadband noise showed similar results as assessed by BERA as well as DPOAE. None of the antioxidative agents used demonstrated a statistically significant therapeutic effect ($p < 0.05$). Rock music displayed different thresholds in the BERA and the DPOAE measurements. Statistically significant therapeutic effects ($p < 0.05$) were shown over specific frequencies, between 6 and 12 kHz in every group, as measured by DPOAE.

SUMMARY

Additionally, it was found that L-Car and D-Met cause significantly worse PTS in the frequencies below 4 kHz by BERA. A partial recovery occurred during the first three days after broadband noise or rock music.

Despite its lower sound pressure level (SPL), rock music generates more extensive hearing loss than broadband noise. Both broadband noise and rock music damage the outer hair cells (OHC). Decreased PTS as evaluated by DPOAE, in comparison to the BERA measurements, can be explained by additional damage to the inner hair cells (IHC).

In conclusion, none of the antioxidative agents utilized in this study show a therapeutic effect in acoustic trauma in the guinea pig after exposure to either broadband noise or rock music. Increased PTS with D-Met can potentially be explained as ototoxicity due to metabolic conversion to the known cytotoxic isomer, L-methionine.

7 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
μPa	Micropascal
A/D	Analog/Digital-Wandler
ADP	Adenosin-Di-Phosphat
AEP	Auditorisch bzw. Akustisch evozierte Potentialen
α-LA	α-Liponsäure
AMPA	a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-Isoxazolpropionat
ASS	Acetyl-Salizylsäure
ATP	Adenosin-Tri-Phosphat
BB	Breitbandrauschen
BERA	akustisch evozierte Hirnstammpotentiale
Ca ²⁺	Calcium-Ionen
CAEP	Cortikal akustisch evozierte Potentiale = SAEP
CAP	Postsynaptisches Summenaktionspotential
CM	Cochlear Microphonics; cochleäres Mikrophonpotential
CoA	Coenzym A
d0	vor Beschallung
d1	Messtag 1
d21	Messtag 21
d3	Messtag 3
d7	Messtag 7
dB	Dezibel
dB (A)	A bewerteter Schalldruckpegel
dB HL	Dezibel Hearing Level
dB SPL	Dezibel Sound Pressure Level
dB V	Spannungspegel
D-Met	D-Methionin
DPOAE	Distorsionsprodukte der otoakustischen Emissionen
EEG	Elektro-Enzephalogramm
EOAE	Evozierte otoakustischen Emissionen

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ERA	Electric Response Audiometry
f_1	Frequenz des ersten Primärtones
f_2	Frequenz des zweiten Primärtones
FAEP	Frühe auditorisch evozierte Potentiale
FFT	Fast-Fourier-Transformation
GSH	Glutathion (reduziert)
Hz	Hertz
i.p.	intraperitoneal
I/O-Funktion	Input/Output-Funktion; Wachstumsfunktion
IHC	Innere Haarzellen
IL-12	Interleukin-12
JNK	c-Jun N-terminale-Kinase
K^+	Kalium-Ionen
Kontr	nicht therapierte Kontrollgruppe
L_1	Schallpegel des ersten Primärtones
L_2	Schallpegel des zweiten Primärtones
LAEP	langsame akustisch evozierte Potentiale = SSAEP
L-Car	L-Carnithin
LD ₅₀	Letale Dosis für 50%
L_{dp}	Emittierter Schallpegel der DPOAE
L_{eq}	energieäquivalenter Dauerschallpegel
MAEP	Mittlere auditorisch evozierte Potentiale
Mg^{2+}	Magnesium-Ionen
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert/Mittlere Hörschwellenverschiebung
N	Newton
N_1	Erster negativer Peak der CAP
N_2	Zweite Welle der CAP
Na^+	Natrium-Ionen
NAC	N-Acetylcystein
NaCl	isotonische Kochsalzlösung
NADH	Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid (reduziert)

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

NF- κ B	Nukleärer Faktor κ B
NMDA	N-methyl-D-Aspartat
NOS	nicht selektive Stickoxid-Synthase
n_w	Anzahl der Punkte bzw. Länge des Hamming-Fensters
OAE	otoakustische Emissionen
OHC	Äußere Haarzellen
p.e.	peak equivalent
p_0	Referenzschalldruck
Pa	Pascal
PARS	Poly-ADP-Ribose-Synthetase
PMP	portable Musikabspielgeräte
PTS	Permanente Hörschwellenverschiebung
r^2	Bestimmtheitsmaß; Determinationskoeffizient
RNS	Reactive Nitrogen Species; reaktive Stickstoffspezies
ROS	Reactive Oxygen Species; reaktive Sauerstoffspezies
SAEP	Späte auditorisch evozierte Potentiale
SAM	S-Adenosylmethionin
SD	Standardabweichung
SEOAE	Simultan evozierte otoakustische Emissionen
SFAEP	Sehr frühe auditorisch evozierbare Potentiale
SNR	Signal-Rausch-Abstand
SOAE	Spontane otoakustische Emissionen
SP	Summationspotential
SPL	Sound Pressure Level
SSAEP	Sehr späte auditorisch evozierte Potentiale
T.E.S.	Technical Event Solutions, München
TEOAE	Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
TNF- α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
TS	Hörschwellenverschiebung
TTS	Temporäre Hörschwellenverschiebung

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Ein Kupferschmied bei der Ausübung seines Berufes – Darstellung von 1568.....	2
Abb. 2: Historische Cochlea-Schnitte von Meerschweinchen nach Lärmexposition im Hammerwerk. Links ein intaktes Corti-Organ, geschützt durch Incudektomie, rechts das zerstörte Corti-Organ einer ungeschützten Cochlea (aus HÖSSLI, 1912)..	3
Abb. 3: Darstellung des äußeren Ohres, des Mittel- und des Innenohres mit Beschriftung der Strukturen des Mittelohres (aus DEETJEN et al., 2004).	12
Abb. 4: Mikroskopische Anatomie der Gehörschnecke. Links oben Darstellung des Windungsverlaufs der Cochlea, links unten elektronenmikroskopisches Bild der äußeren und inneren Haarzellreihen, rechts Darstellung der Scala media mit Corti-Organ (aus DEETJEN et al., 2004).....	13
Abb. 5: Schematische Darstellung der Potentialverhältnisse und -kompartimente des Corti-Organ (aus DEETJEN et al., 2004).....	16
Abb. 6: Schematische Darstellung einer Schallwelle (aus DEETJEN et al., 2004)..	17
Abb. 7: Graphische Darstellung der Schallaufnahme des Innenohres. a) Verlauf der Schallwelle in der Cochlea. b, c) Schematische Darstellung der Basilarmembran in Ruhe und deren Auslenkung bei Druck, Sog und Schall. d) Ortstonotopie der Cochlea (aus DEETJEN et al., 2004).....	19
Abb. 8: Graphische Darstellung der Stereozilienauslenkung (a), der Depolarisation (b) und der Hyperpolarisation (c) der Haarzelle (aus DEETJEN et al., 2004).	21
Abb. 9: Äußere Haarzellen elongiert bei Hyperpolarisation und kontrahiert bei Depolarisation (aus DEETJEN et al., 2004).	22
Abb. 10: Passives und aktives Wanderwellenmodell (nach DIEROFF, 1994).....	23
Abb. 11: Modellvorstellung zur Entstehung der DPOAE (nach JANSSEN, 2000c).	27
Abb. 12: Darstellung der frühen auditorisch evozierten Potentiale in Form der Wellen <i>Jewett I</i> bis <i>Jewett VII</i> (aus DEETJEN et al., 2004).....	35
Abb. 13: Graphische Darstellung der zentralen Hörbahn und der Verschaltungen des Hörsignals im Verlauf (aus DEETJEN et al., 2004).	36
Abb. 14: Chemische Struktur von α -Liponsäure.....	64
Abb. 15: Chemische Strukturformel von L-Carnithin.....	67

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 16: Chemische Strukturformel von D-Methionin.....	70
Abb. 17: Unterbringung der Meerschweinchen.	74
Abb. 18: Meerschweinchen während der f-BERA-Messung.....	76
Abb. 19: Meerschweinchen während der DPOAE-Messung.....	78
Abb. 20: Tracklist der Rockmusik-Beschallung mit Angabe der Lieddauer (Minuten: Sekunden).....	81
Abb. 21: Messaufbau zur Bestimmung des Leistungsdichte-Spektrums.	83
Abb. 22: Leistungsdichte-Spektrum von Breitbandrauschen. a) am Verstärker- ausgang elektrisch erfasst in dB Volt; b) über ein Mikrofon akustisch erfasst in dB SPL.....	88
Abb. 23: Leistungsdichte-Spektrum von Musik. a) am Verstärker- ausgang elektrisch erfasst in dB Volt; b) über ein Mikrofon akustisch erfasst in dB SPL.....	89
Abb. 24: Vergleich der mittleren Ausgangshörschwellen ermittelt durch f-BERA bzw. DPOAE-Wachstumsfunktionen in dB SPL (n = 125 Ohren) vor Beschallung.	91
Abb. 25: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen ohne Therapie.	93
Abb. 26: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen ohne Therapie.....	94
Abb. 27: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit NaCl.	96
Abb. 28: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit NaCl.....	97
Abb. 29: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit NaCl (n = 13 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Breitbandrauschen, (p < 0.05 Tag 1 bei 6 und 8 kHz).	98
Abb. 30: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit NaCl (n = 13 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen.....	98

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 31: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure.....	100
Abb. 32: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure.	101
Abb. 33: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit α -Liponsäure (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Breitbandrauschen, ($p < 0.05$ Tag 1 bei 6 kHz).	102
Abb. 34: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit α -Liponsäure (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen.	103
Abb. 35: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin.....	105
Abb. 36: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin.	106
Abb. 37: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit L-Carnithin (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Breitbandrauschen.	107
Abb. 38: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit L-Carnithin (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen.	107
Abb. 39: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin.....	109
Abb. 40: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin.	110

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 41:** Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit D-Methionin (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Breitbandrauschen..... 111
- Abb. 42:** Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit D-Methionin (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 12 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen..... 112
- Abb. 43:** f-BERA, Tag 1 nach Beschallung mit Breitbandrauschen. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 12 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 13 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 12 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, ($p < 0.05$ bei NaCl: 6 u. 8 kHz; a-LA: 6 kHz)..... 114
- Abb. 44:** f-BERA, Tag 3 nach Beschallung mit Breitbandrauschen. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 12 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 13 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 12 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB..... 114
- Abb. 45:** f-BERA, Tag 7 nach Beschallung mit Breitbandrauschen. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 12 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 13 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 12 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB..... 115
- Abb. 46:** f-BERA, Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 12 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 13 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 12 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, ($p < 0.05$ bei D-Met: 4 kHz 116
- Abb. 47:** DPOAE-Wachstumsfunktionen, Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 12 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 13 Ohren),

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 12 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB.....	117
Abb. 48: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik ohne nachfolgende Therapie.	119
Abb. 49: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik ohne Therapie.	120
Abb. 50: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit NaCl.....	122
Abb. 51: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Rockmusik mit NaCl.....	123
Abb. 52: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit NaCl (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Rockmusik.	124
Abb. 53: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit NaCl (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik, ($p < 0.05$ bei 8 u. 12 kHz).....	125
Abb. 54: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure.	127
Abb. 55: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure.....	128
Abb. 56: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit α -Liponsäure (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Rockmusik.	129
Abb. 57: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit α -Liponsäure (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik, ($p < 0.05$ bei 6, 8 und 12 kHz).....	130

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 58: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin.	132
Abb. 59: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin.	133
Abb. 60: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit L-Carnithin (n = 13 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Rockmusik, (p < 0.05 Tag 1 bei 2 kHz; Tag 21 bei 1.5 u. 2 kHz).	134
Abb. 61: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit L-Carnithin (n = 13 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik, (p < 0.05 bei 8 kHz).	135
Abb. 62: Mit der f-BERA registrierte TS (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin.	137
Abb. 63: Anhand der f-BERA ermittelte Regeneration des Hörvermögens der einzelnen Frequenzen in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3, 7 und 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin.	138
Abb. 64: Vergleich der mit f-BERA registrierten TS von Tieren unter Behandlung mit D-Methionin (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 1 (a), Tag 3 (b), Tag 7 (c) und Tag 21 (d) nach Beschallung mit Rockmusik, (p < 0.05 Tag 7 bei 3 kHz, Tag 21 bei 2, 3 u. 4 kHz).	139
Abb. 65: Vergleich der mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen berechneten TS von Tieren unter Behandlung mit D-Methionin (n = 12 Ohren) und Tieren ohne Behandlung (n = 13 Ohren) in dB am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik, (p < 0.05 bei 12 kHz).	140
Abb. 66: f-BERA, Tag 1 nach Beschallung mit Rockmusik. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 13 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 12 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 13 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, (p < 0.05 bei L-Car: 2 kHz).	142

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

- Abb. 67:** f-BERA, Tag 3 nach Beschallung mit Rockmusik. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 13 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 12 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 13 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB. 143
- Abb. 68:** f-BERA, Tag 7 nach Beschallung mit Rockmusik. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 13 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 12 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 13 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, ($p < 0.05$ bei D-Met: 3 kHz). 144
- Abb. 69:** f-BERA, Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 13 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 12 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 13 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, ($p < 0.05$ bei L-Car: 1.5 u. 3 kHz; D-Met: 2, 3 u. 4 kHz). 145
- Abb. 70:** DPOAE-Wachstumsfunktionen, Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik. Vergleich der ermittelten TS zwischen der unbehandelten Kontrollgruppe (n = 13 Ohren) und den mit isotonischer Kochsalzlösung (n = 12 Ohren), α -Liponsäure (n = 12 Ohren), L-Carnithin (n = 13 Ohren) und D-Methionin (n = 12 Ohren) therapierten Gruppen in dB, ($p < 0.05$ bei NaCl: 8 u. 12 kHz; a-LA: 6, 8 u. 12 kHz; L-Car: 8 kHz; D-Met: 12 kHz). 146
- Abb. 71:** Mit der f-BERA registrierte bzw. anhand der DPOAE-Wachstumsfunktion berechnete mittlere Hörschwellenverschiebung in dB von isotonischer Kochsalzlösung (a), α -Liponsäure (b), L-Carnithin (c) und D-Methionin (d) im Vergleich zur nicht therapierten Kontrollgruppe am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen, ($p < 0.05$ bei L-Car DPOAE: 16 kHz; bei D-Met f-BERA: 4 kHz). 161
- Abb. 72:** Mit der f-BERA registrierte bzw. anhand der DPOAE-Wachstumsfunktion berechnete mittlere Hörschwellenverschiebung in dB von isotonischer Kochsalzlösung (a), α -Liponsäure (b), L-Carnithin (c) und D-Methionin (d) im Vergleich zur nicht therapierten Kontrollgruppe am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik, ($p < 0.05$ bei NaCl DPOAE: 8, 12 kHz; bei a-LA DPOAE 6, 8, 12 kHz;

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

bei L-Car f-BERA 1.5, 3 kHz und DPOAE 8 kHz; bei D-Met f-BERA 2, 3, 4 kHz und DPOAE 12 kHz).	163
---	-----

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Gruppenzusammensetzung bei unterschiedlichen Schallexpositionen und Therapeutika.....	84
Tabelle 2: Mit der f-BERA ermittelte Ausgangshörschwellen (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB SPL (n = 125 Ohren) vor Beschallung.	90
Tabelle 3: Mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelte Ausgangshörschwellen (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB SPL (n = 125 Ohren) vor Beschallung... ..	90
Tabelle 4: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach Beschallung mit Breitbandrauschen ohne Therapie in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.	92
Tabelle 5: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen ohne Therapie anhand der f-BERA ermittelt.	92
Tabelle 6: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen ohne Therapie mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.	93
Tabelle 7: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit NaCl in dB (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.	95
Tabelle 8: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit NaCl anhand der f-BERA ermittelt.....	96
Tabelle 9: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit NaCl mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.....	97
Tabelle 10: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure anhand der f-BERA ermittelt.	99
Tabelle 11: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure anhand der f-BERA ermittelt.....	100

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 12: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit α -Liponsäure mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.....	101
Tabelle 13: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin anhand der f-BERA ermittelt.	104
Tabelle 14: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin anhand der f-BERA ermittelt.....	105
Tabelle 15: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit L-Carnithin mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.....	106
Tabelle 16: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.	108
Tabelle 17: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin anhand der f-BERA ermittelt.....	109
Tabelle 18: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Breitbandrauschen und Behandlung mit D-Methionin mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.....	110
Tabelle 19: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach Beschallung mit Rockmusik ohne Therapie in dB (n = 13 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.....	118
Tabelle 20: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik ohne Therapie anhand der f-BERA ermittelt. ...	119
Tabelle 21: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik ohne nachfolgende Therapie mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.	120
Tabelle 22: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit NaCl in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.	121

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 23: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit NaCl anhand der f-BERA ermittelt.....	122
Tabelle 24: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit NaCl anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen errechnet.....	123
Tabelle 25: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure in dB (n = 12 Ohren) an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.....	126
Tabelle 26: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 anhand der f-BERA ermittelt.....	127
Tabelle 27: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit α -Liponsäure am Tag 21 mit den DPOAE-Wachstumsfunktionen ermittelt.....	128
Tabelle 28: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.....	131
Tabelle 29: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin anhand der f-BERA ermittelt.....	132
Tabelle 30: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 13 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit L-Carnithin anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen berechnet.....	133
Tabelle 31: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin an den Tagen 1, 3 und 7 anhand der f-BERA ermittelt.....	136
Tabelle 32: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin anhand der f-BERA ermittelt.....	137

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 33: TS (Mittelwert \pm Standardabweichung) in dB (n = 12 Ohren) am Tag 21 nach Beschallung mit Rockmusik und Behandlung mit D-Methionin anhand der DPOAE-Wachstumsfunktionen berechnet.....	138
--	-----

10 LITERATURVERZEICHNIS

ADLER H.J., KENEALY J.F., DE DIO R.M., SAUNDERS J.C.

Threshold shift, hair cell loss, and hair bundle stiffness following exposure to 120 and 125 dB pure tones in the neonatal chick.

Acta Otolaryngol, 112 (1992): 444-454

AGERMAN K., CANLON B., DUAN M., ERNFORS P.

Neurotrophins, NMDA receptors, and nitric oxide in development and protection of the auditory system.

Ann N Y Acad Sci, 884 (1999): 131-142

ALLEN J.B.

Cochlear micromechanics – a physical model of transduction.

J Acoust Soc Am, (1980): 1660-1670

AROCKIA RANI P.J., PANNEERSELVAM C.

Carnitine as a free radical scavenger in aging.

Exp Gerontol, 36 (2001): 1713-1726

ASHE P.C., BERRY M.D.

Apoptotic signalling cascades.

Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 27 (2003): 199-214

AURELI T., MICCHELI A., RICCIOLINI R., DI COCCO M.E., RAMACCI M.T., ANGELUCCI L., GHIRARDI O., CONTI F.

Aging brain: Effect of acetyl-L-carnitine treatment on rat brain energy and phospholipid metabolism. A study by ³¹P and ¹H NMR spectroscopy.

Brain Res, 526 (1990): 108-112

AVAN P., BONFILS P., LOTH D.

Effects of acoustic overstimulation on distortion-product and transient-evoked otoacoustic emissions.

In: Axelsson A., Borchgrevink H.M., Hamernik R.P., Hellström P.A., Henderson D., Salvi R.J. (Hrsg.): Scientific basis of noise-induced hearing loss. Thieme-Verlag, Stuttgart, (1996): 65-81

AXELSSON A., JERSON T., LINDGREN F.

Noisy leisure time activities in teenage boys.

Am Ind Hyg Assoc J, 42 (1981a): 229-233

AXELSSON A., VERTES D., MILLER J.

Immediate noise effects on cochlear vasculature in the guinea pig.

Acad Otolaryngol, 91 (1981b): 237-246

LITERATURVERZEICHNIS

AXELSSON A., ANIANSSON G., COSTA O.

Hearing loss in school children. A longitudinal study of sensorineural hearing impairment.

Scand Audiol, 16 (1987): 137-143

AXELSSON A., ROSENHALL U., ZACHAU G.

Hearing in 18-year-old Swedish males.

Scand Audiol, 23 (1994): 129-134

BABISCH W.

Schallpegel in Diskotheken und bei Musikgroßveranstaltungen. Teil I: Gesundheitliche Aspekte.

WaBoLu-Heft 3/00, Umweltbundesamt (Hrsg.), Berlin (2000a)

BABISCH W.

Gehörschäden durch Musik in Diskotheken.

Z Audiol, Suppl. III, (2000b): 188-194

BABISCH W., ISING H.

Musikhörgewohnheiten bei Jugendlichen.

Zeitschrift für Lärmbekämpfung 41 (1994): 91-97

BABISCH W., ISING H., REBENTISCH E. (1997)

Physikalische Faktoren Teil 1: Lärm.

In: Eis D., Beyer A. (Hrsg.): Praktische Umweltmedizin - Klinik, Methoden, Arbeitshilfen.

SpringerLoseblattSysteme, Vol. 2: 09.03, Springer-Verlag, Heidelberg (1997): 1-33

BAKER D.H.

Utilization of precursors for L-Amino acids.

In: D'Mello JBF (Hrsg.): Amino Acids in Farm Animal Nutrition.

CAB International, London (1994): 37-63

BAKER D.H.

Comparative species utilization and toxicity of sulfur amino acids.

J Nutr, 136 (2006): 1670S-1675S

BAMBACH G., ISING H.

Schallpegel von Kinderspielzeug.

HNO, 42 (1994): 470-472

BECK C.

Kernveränderungen der Haarzellen nach Beschallung.

Arch Ohr Nas Kehlk Heilk, 167 (1955): 262-267

LITERATURVERZEICHNIS

BECK C., MICHLER H.

Feinstrukturelle und histochemische Veränderungen an den Strukturen der Cochlea beim Meerschweinchen nach dosierter Reintonbeschallung.

Eur Arch Otorhinolaryngol, 174 (1960): 496-567

BÉKÉSY G. v.

Zur Theorie des Hörens. Die Schwingungsform der Basilarmembran.

Phys Zeits, 29 (1928): 793-810

BÉKÉSY G. v.

Über die Schwingungen der Schneckentrennwand beim Präparat und Ohrenmodell.

Akust Zeits, (1942): 66-76

BENEVENGA N.J.

Toxicities of methionine and other amino acids.

J Agric Food Chem, 22(1974): 2-9

BERNDT H., WAGNER H.

Influence of body temperature on the set-up and recovery of noise-induced cochlear damage.

Arch Otorhinolaryngol, 232(1981): 199-202

BIEWENGA G.P., HAENEN G.R., BAST A.

The pharmacology of the antioxidant lipoic acid.

Gen Pharmacol, 29 (1997): 315-331

BILSKA A., WŁODEK L.

Lipoic acid - the drug of the future?

Pharmacol Rep, 57(2005): 570-577

BLOM H.J., BOERS G.H., VAN DEN ELZEN J.P., GAHL W.A., TANGERMAN A.

Transamination of methionine in humans.

Clin Sci (Lond), 76 (1989): 43-49

BOBBIN R.P.

Glutamate and aspartate mimic the afferent transmitter in the cochlea.

Exp Brain Res, 34 (1979): 389-393

BOEGE P., JANSSEN T.

Pure-tone threshold estimation from extrapolated distortion product otoacoustic emission I/O-functions in normal and cochlear hearing loss ears.

J Acoust Soc Am, 111 (2002): 1810-1818

BÖHME G., WELZL-MÜLLER K.

Elektrische Reaktionsaudiometrie (ERA) – auditorisch evozierte Potentiale.

In: Böhme G., Welzl-Müller K.: Audiometrie.

Huber-Verlag, Bern, (1998), 4. Aufl.: 213-255

LITERATURVERZEICHNIS

- BONFILS P., PIRON J.P., UZIEL A., PUJOL R.
A correlative study of evoked otoacoustic emission properties and audiometric thresholds.
Arch Otorhinolaryngol, 245 (1988): 53-56
- BORG E., CANLON B., ENGSTRÖM B.
Noise-induced hearing loss. Literature review and experiments in rabbits.
Scand Audiol Suppl, 40 (1995): 1-147
- BOYEV K.P., LIBERMAN M.C., BROWN M.C.
Effects of anesthesia on efferent-mediated adaptation of the DPOAE.
J Assoc Res Otolaryngol, 3 (2002): 362-373
- BRANIS M., BURDA H.
Effect of ascorbic acid on the numerical hair cell loss in noise exposed guinea pigs.
Hear Res, 33 (1988): 137-140
- BRASS D., KEMP D.T.
Time-domain observation of otoacoustic emissions during constant tone stimulation.
J Acoust Soc Amer, 90 (1991): 2415-2427
- BROWN A.M., GASKILL S.A.
Measurement of acoustic distortion reveals underlying similarities between human and rodent mechanical responses.
J Acoust Soc Am, 88 (1990): 840-849
- BROWN A.M., MC DOWELL B., FORGE A.
Acoustic distortion products can be used to monitor the effects of chronic gentamicin treatment.
Hear Res, 42 (1989): 143-156
- BROWNELL W.E., BADER C.R., BERTRAND D., DE RIBEAUPIERRE Y.
Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells.
Science, 227 (1985): 194-196
- CAMPBELL K.C., MEECH R.P., KLEMENS J.J., GERBERI M.T., DYRSTAD S.S., LARSEN D.L., MITCHELL D.L., EL-AZIZI M., VERHULST S.J., HUGHES L.F.
Prevention of noise- and drug-induced hearing loss with D-methionine.
Hear Res, 226 (2007): 92-103
- CANDE C., CECCONI F., DESSEN P., KROEMER G.
Apoptosis-inducing factor (AIF): key to the conserved caspase-independent pathways of cell death?
J Cell Sci, 115(2002): 4727-4734

CANLON B.

The effect of acoustic trauma on the tectorial membrane, stereocilia, and hearing sensitivity: possible mechanisms underlying damage, recovery, and protection.

Scand Audiol, Suppl. 27 (1988): 1-45

CANLON B., FRANSSON A.

Morphological and functional preservation of the outer hair cells from noise trauma by sound conditioning.

Hear Res, 84 (1995): 112-124

CANLON B., DAGLI S.

Protection against temporary and permanent noise-induced hearing loss by sound conditioning.

In: Axelsson A., Borchgrevink H.M., Hamernik R.P., Hellström P.A., Henderson D., Salvi R.J. (Hrsg.): Scientific basis of noise-induced hearing loss. Thieme-Verlag, Stuttgart, (1996): 172-180

CANLON B., FRANSSON A.

Reducing noise damage by using a mid-frequency sound conditioning stimulus.

Neuro Report, 9 (1998): 269-274

CARREAU J.P.

Biosynthesis of lipoic acid via unsaturated fatty acids.

Meth Enzymol, 62 (1979): 152-158

CEVETTE M.J., VORMANN J., FRANZ K.

Magnesium and hearing.

J Am Acad Audiol, 14 (2003): 202-212

CHEN G.D., KONG J., REINHARD K., FECHTER L.D.

NMDA receptor blockage protects against permanent noise-induced hearing loss but not its potentiation by carbon monoxide.

Hear Res, 154 (2001): 108-115

CHEN J., JIANG W., CAI J., TAO W., GAO X., JIANG X.

Quantification of lipoic acid in plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry.

J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 824 (2005): 249-257

CHEN M., WANG J.

Initiator caspases in apoptosis signalling pathways.

Apoptosis, 7 (2002): 313-319

CHEN Z., ULFENDAHL M., RUAN R., TAN L., DUAN M.

Protection of auditory function against noise trauma with local caroverine administration in guinea pigs.

Hear Res, 197(2004): 131-136

LITERATURVERZEICHNIS

- CHENG P.W., LIU S.H., HSU C.J., LIN-SHIAU S.Y.
Correlation of increased activities of Na⁺, K⁺-ATPase and Ca²⁺-ATPase with the reversal of cisplatin ototoxicity induced by D-methionine in guinea pigs.
Hear Res, 205 (2005): 102-109
- CHENG P.W., LIU S.H., YOUNG Y.H., LIN-SHIAU S.Y.
D-Methionine attenuated cisplatin-induced vestibulotoxicity through altering ATPase activities and oxidative stress in guinea pigs.
Toxicol Appl Pharmacol, 215 (2006): 228-236
- CHOI C.H., CHEN K., VASQUEZ-WELDON A., JACKSON R.L., FLOYD R.A., KOPKE R.D.
Effectiveness of 4-hydroxy phenyl *N-tert*-butylnitron (4-OHPBN) alone and in combination with other antioxidant drugs in the treatment of acute acoustic trauma in chinchilla.
Free Radic Biol Med, 44 (2008): 1772-1784
- CHOI D.W.
Excitotoxic cell death.
J Neurobiol, 23 (1992): 1261-1276
- CHOI D.W., ROTHMAN S.M.
The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death.
Annu Rev Neurosci, 13 (1990): 171-182
- CHUI MING N.G., BLACKMAN M.R., WANG C., SWERDLOFF R.S.
The Role of Carnitine in the Male Reproductive System.
Ann N Y Acad Sci, 1033 (2004): 177-188
- CLARK W.
Noise exposure from leisure activities: A review.
J Acoust Soc Am, 90 (1991): 175-181
- CLERICI W.J., YANG L.
Direct effects of intraperilymphatic reactive oxygen species generation on cochlear function.
Hear Res, 101 (1996): 14-22
- COLEMAN J.K., LITTLESUNDAY C., JACKSON R., MEYER T.
AM-111 protects against permanent hearing loss from impulse noise trauma.
Hear Res, 226 (2007a): 70-78
- COLEMAN J.K., KOPKE R.D., LIU J., GE X., HARPER E.A., JONES G.E., CATER T.L., JACKSON R.L.
Pharmacological rescue of noise induced hearing loss using N-acetylcysteine and acetyl-l-carnitine.
Hear Res, 226 (2007b): 104-113

LITERATURVERZEICHNIS

CRUCIANI R.A., DVORKIN E., HOMEL P., MALAMUD S., CULLINEY B., LAPIN J., PORTENOY R.K., ESTEBAN-CRUCIANI N.

Safety, Tolerability and Symptom Outcomes Associated with L-Carnitine Supplementation in Patients with Cancer, Fatigue, and Carnitine Deficiency: A Phase I/II Study.

J Pain Symptom Manage, 32 (2006): 551-559

DALLOS P.

Overview: Cochlear Neurobiology

In: Dallos P., Popper A.N., Fay R.R. (Hrsg.): The Cochlea.

Springer-Verlag, New York, (1992): 1-43

DANCER A.

Individual susceptibility to NIHL and new perspective in treatment of acute noise trauma.

RTO Lecture Series, 219 (2000): 5.1-5.12

DAVIS B., QIU W., HAMERNIK R.P.

The use of distortion product otoacoustic emissions in the estimation of hearing and sensory cell loss in noise-damaged cochleas.

Hear Res, 187 (2004): 12-24

DAVIS H., DAVIS P.A., LOOMIS A., HARVEY E., HOBART G.

Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation.

J Neurophysiol, 2 (1939): 500-514

DAVIS R.J.

Signal transduction by the JNK group of MAP kinases.

Cell, 103 (2000): 239-252

DAWSON G.

A summation technique for the detection of small evoked potentials.

Electroenceph Clin Neurophysiol, 6 (1954): 65-84

DAYANANDAN A., KUMAR P., PANNEERSELVAM C.

Protective role of L-carnitine on liver and heart lipid peroxidation in atherosclerotic rats.

J Nutr Biochem, 12 (2001): 254-257

DEETJEN P., SPECKMANN E.J., HESCHELER J.

Physiologie.

Urban & Fischer-Verlag, München, (2004), 4. Aufl.

DEINGRUBER K.

Auswirkungen von Schallbelastungen durch Freizeitlärm auf das Hörvermögen – experimentelle Untersuchungen am Meerschweinchen.

Veterinärmed. Diss., Ludwig-Maximilians-Universität, München, (2003)

LITERATURVERZEICHNIS

- DIAO M.F., LIU H.Y., ZHANG Y.M., GAO W.Y.
Changes in antioxidant capacity of the guinea pig exposed to noise and the protective effect of alpha-lipoic acid against acoustic trauma.
Sheng Li Xue Bao, 55 (2003): 672-676
- DIEROFF H.G.
Lärmschwerhörigkeit.
Gustav Fischer-Verlag, Jena, (1994), 3. Aufl.: 25-44, 141-189
- DIEROFF H.G.
Sozioakusis und Impulslärm.
HNO-Praxis; 4 (1997): 494-499
- DI ROCCO A., TAGLIATI M., DANISI F., DORFMAN D., MOISE J., SIMPSON D.M.
A pilot study of L-methionine for the treatment of AIDS-associated myelopathy.
Neurology, 51 (1998): 266-268
- DOLAN T., ABBAS P.
Changes in the 2f1-f2 acoustic emission and whole-nerve response following sound exposure: Long-term effects.
J Acoust Soc Am, 77 (1985): 1475-1483
- DRESCHER D.G. (1974)
Noise-induced reduction of inner-ear microphonic response: dependence on body temperature.
Science, 185 (1974): 273-274
- DRESCHER D.G.
Effect of temperature on cochlear response during and after exposure to noise.
J Acoust Soc Am, 59 (1976): 401-407
- DUAN M., AGERMAN K., ERNFORS P., CANLON B.
Complementary roles of neurotrophin 3 and a N-methyl-D-aspartate antagonist in the protection of noise and aminoglycoside-induced ototoxicity.
Proc Natl Acad Sci U S A, 97 (2000): 7597-7602
- DUAN M., QIU J., LAURELL G., OLOFSSON A., COUNTER S.A., BORG E.
Dose and time-dependent protection of the antioxidant N-L-acetylcysteine against impulse noise trauma.
Hear Res, 192 (2004): 1-9
- DUAN M., CHEN Z., QIU J., ULFENDAHL M., LAURELL G., BORG E., RUAN R.
Low-dose, long-term caroverine administration attenuates impulse noise-induced hearing loss in the rat.
Acta Otolaryngol, 126 (2006): 1140-1147

LITERATURVERZEICHNIS

DUDEL J., HECKMANN M.

Erregungsübertragung und synaptische Übertragung.

In: Schmidt T.F., Lang F., Thews G. (Hrsg.), Physiologie des Menschen.

Heidelberg, Springer-Verlag, (2004), 29. Aufl.: 85-115

DUNCAN R.K., SAUNDERS J.C.

Stereocilium injury mediates hair bundle stiffness loss and recovery following intense water-jet stimulation.

J Comp Physiol [A], 186 (2000): 1095-1106

ECHTELER S., FAY R., POPPER A.

Structure of the mammalian cochlea.

In: Fay R, Popper A (Hrsg.): Comparative Hearing: Mammals. Springer-Verlag, New York, (1994): 134-171

EKBORN A., LAURELL G., JOHNSTRÖM P., WALLIN I., EKSBORG S., EHRSON H.

D-Methionine and cisplatin ototoxicity in the guinea pig: D-methionine influences cisplatin pharmacokinetics.

Hear Res, 165 (2002): 53-61

ERHARDT W., HENKE J., LENDL C.

Narkosenotfälle.

Hippokrates-Verlag, Stuttgart, (2002)

ERNFORS P., MERLIO J.P., PERSSON H.

Cells expressing mRNA for neurotrophins and their receptors during embryonic rat development.

Eur J Neurosci, 4 (1992): 1140-1158

ERNFORS P., CANLON B.

Aminoglycoside excitement silences hearing.

Nat Med, 2 (1996): 1313-1314

ESHRAGI A.A., NEHME O., POLAK M., HE J., ALONSO O.F., DIETRICH W.D., BALKANY T.J., VAN DE WATER T.R.

Cochlear temperature correlates with both temporalis muscle and rectal temperatures. Application for testing the otoprotective effect of hypothermia.

Acta Otolaryngol, 125 (2005): 922-928

EULER M.

Das menschliche Gehör: I. Erstaunliche Funktionsprinzipien eines komplexen Systems.

Tinnitus-Forum 2/97, (1997): 4-9

EVANS P., HALLIWELL B.

Free radicals and hearing. Cause, consequence and criteria.

Ann N Y Acad Sci, 884 (1999): 19-40

LITERATURVERZEICHNIS

- EYBALIN M., ALTSCHULER R.A.
Immunelectron microscopic localization of neurotransmitters in the cochlea.
J Electr Microsc Tech, 15 (1990): 209-224
- EYBALIN M., PUJOL R.
Cochlear neuroactive substances.
Arch Otorhinolaryngol, 246 (1989): 228-234
- FAMULARO G., DE SIMONE C., TRINCHIERI V., MOSCA L.
Carnitines and its congeners: a metabolic pathway to the regulation of immune response and inflammation.
Ann N Y Acad Sci, 1033 (2004): 132-138
- FARINAS I., JONES K.R., TESSAROLLO L., VIGERS A.J., HUANG E., KIRSTEIN M., DE CAPRONA D.C., COPPOLA V., BACKUS C., REICHARD L.F., FRITZSCH B.
Spatial shaping of cochlear innervation by temporally regulated neurotrophin expression.
J Neurosci, 21 (2001): 6170-6180
- FAY R.
Comparative auditory research.
In: Fay R, Popper A (Hrsg.): Comparative Hearing: Mammals.
Springer-Verlag, New York, (1994): 1-17
- FEARN R.W.
Serial audiometry in young people exposed to loud amplified pop music.
J Sound Vibration, 74 (1981): 459-462
- FECHTER L.D., YOUNG J.S., CARLISLE L.
Potentiation of noise induced threshold shifts and hair cell loss by carbon monoxide.
Hear Res, 34 (1988): 39-47
- FERBER-VIART C., SAVOUREY G., GARCIA C., DUCLAUX R., BITTEL J., COLLET L.
Influence of hyperthermia on cochlear micromechanical properties in humans.
Hear Res, 91 (1995): 202-207
- FERNANDEZ-CHECA J.C., KAPLOWITZ N., GARCIA-RUTZ C., COLELL A.
Mitochondrial glutathione: importance and transport.
Semin Liver Dis, 18 (1998): 389-401
- FERRARI R., MERLI E., CICCHITELLI G., MELE D., FUCILI A., CECONI C.
Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review.
Ann N Y Acad Sci, 1033 (2004): 79-91

FLEISCHER G., HOFFMANN E., MÜLLER R., LANG R.
Kinderknallpistolen und ihre Wirkung auf das Gehör.
HNO, 46 (1998): 815-820

FLINDT R.
Biologie in Zahlen.
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, (2000), 5. Aufl.

FÖRDERGEMEINSCHAFT GUTES HÖREN (2006)
14 Millionen Menschen haben Hörprobleme – Guter Rat ist kostenlos.
FGH-Meldung 02/2006
(http://www.fgh-gutes-hoeren.de/web/fgh_content/de/meldung2-06.htm),
Stand: 21.07.2006

FRIEDMAN M.
Chemistry, nutrition, and microbiology of D-amino acids.
J Agric Food Chem, 47 (1999): 3457-3479

FRITZSCH B., SILOS-SANTIAGO I., BIANCHI L.M., FARINAS I.
The role of neurotrophic factors in regulation the development of inner ear innervation.
Trends Neurosci, 20 (1997): 159-164

FRITZSCH B., PIRVOLA U., YLIKOSKI J.
Making and breaking the innervation of the ear: neurotrophic support during ear development and its clinical implications.
Cell Tissue Res, 295 (1999): 369-382

FRITZSCH B., TESSAROLLO L., COPPOLA E., REICHARDT L.F.
Neurotrophins in the ear: their roles in sensory neuron survival and fiber guidance.
Prog Brain Res, 146 (2004): 265-78

GADALETA M.N., CORMIO A., PESCE V., LEZZA A.M., CANTATORE P.
Aging and mitochondria.
Biochimie, 80 (1998): 863-870

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

GEISLER C.D.
The responses of models of “high-spontaneous” auditory-nerve fibers in a damaged cochlea to speech syllables in noise.
J Acoust Soc Am, 86 (1989): 2192-2205

LITERATURVERZEICHNIS

GHIBELLI L., FANELLI C., ROTILIO G., LAFAVIA E., COPPOLA S., COLUSSI C., CIVITAREALE P., CIRIOLO M.R.

Rescue of cells from apoptosis by inhibition of active GSH extrusion.

FASEB J, 12 (1998): 479-486

GILLESPIE L.N., CLARK G.M., BARTLETT P.F., MARZELLA P.L.

BDNF-induced survival of auditory neurons in vivo: Cessation of treatment leads to accelerated loss of survival effects.

J Neurosci Res, 71 (2003): 785-790

GOLD S., CAHANI M., SOHMER H., HOROWITZ M., SHAHAR A.

Effects of body temperature elevation on auditory nerve-brain-stem evoked responses and EEGs in rats.

Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 60 (1985): 146-153

GOLD T.

Hearing. The physical basis of the action of the cochlea.

Proc R Soc Edinb (Br), 135 (1948): 492-498

GOMEZ-AMORES L., MATE A., MIGUEL-CARRASCO J.L., JIMENEZ L., JOS A., CAMEAN A.M., REVILLA E., SANTA-MARIA C., VAZQUEZ C.M.

L-Carnitine attenuates oxidative stress in hypertensive rats.

J Nutr Biochem, 18 (2007): 533-540

GORGA M.P., NEELY S.T., DORN P.A., HOOVER B.M.

Further efforts to predict pure-tone thresholds from distortion product otoacoustic emission input/output functions.

J Acoust Soc Am, 113 (2003): 3275-3284

GOUVERIS H., MAURER J., MANN W.

DPOAE-grams in patients with acute tonal tinnitus

Otolaryngol Head Neck Surg, 132 (2005): 550-553

GREENWOOD D.D.

A cochlear frequency-position function for several species – 29 years later.

J Acoust Soc Am, 87 (1990): 2592-2605

GREENWOOD D.D.

Comparing octaves, frequency ranges, and cochlear-map curvature across species.

Hear Res, 94 (1996): 157-162.

GÜLÇİN I.

Antioxidant and antiradical activities of L-carnitine.

Life Sci, 78 (2006): 803-811

GUTTERIDGE J.M., HALLIWELL B.

Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future.

Ann N Y Acad Sci, 899 (2000): 136-147

GUVEN S, TAS A., ADALI M.K., YAGIZ R., ALAGOL A., UZUN C., KOTEN M., KARASALIHOGU A.R.

Influence of anaesthetic agents on transient evoked otoacoustic emissions and stapedius reflex thresholds.

Laryngol Otol, 120 (2006): 10-15

HABERMANN J.

Über die Schwerhörigkeit der Kesselschmiede.

Eur Arch Otorhinolaryngol, 30 (1890): 1-25

HAGEN T.M., INGERSOLL R.T., WEHR C.M., LYKKESFELDT J., VINARSKY V., BARTHOLOMEW J.C., SONG M.H., AMES B.N.

Acetyl-L-carnitine fed to old rats partially restores mitochondrial function and ambulatory activity.

Proc Natl Acad Sci USA, 95 (1998): 9562-9566

HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M.

Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview.

Methods Enzymol, 186 (1990): 1-85

HAMERNIK R., AHROON W., HSUEH K., LEI S.F., DAVIS R.

Audiometric and histological differences between the effects of continuous and impulsive noise exposures.

J Acoust Soc Am, 93 (1993): 2088-2095

HAMERNIK R.P., QIU W.

Correlations among evoked potential thresholds, distortion product otoacoustic emissions and hair cell loss following various noise exposures in the chinchilla.

Hear Res, 150 (2000): 245-257

HANEL J.

Schuljugend und laute Musik.

Schriftenreihe des Vereins für Wasser-, Boden- und Lufthygiene.

Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, (1996)

HASEGAWA H., SHINOHARA Y., AKAHANE K., HASHIMOTO T.

Direct detection and evaluation of conversion of D-methionine into L-methionine in rats by stable isotope methodology.

J Nutr, 135 (2005): 2001-2005

HAUPT H., SCHEIBE F.

Preventive magnesium supplement protects the inner ear against noise-induced impairment of blood flow and oxygenation in the guinea pig.

Magnes Res, 15 (2002): 17-25

LITERATURVERZEICHNIS

HAUSER R., PROBST R.

The influence of systematic primary-tone level variation L2-L1 on the acoustic distortion product emission 2f1-f2 in normal human ears.

J Acoust Soc Am, 89 (1991): 280-286

HAWKINS J.E.

The role of vasoconstriction in noise-induced hearing loss.

Ann Otol, 80 (1971): 903-913

HAWKINS J.E.

Sketches of Otohistory. Part 1: Otoprehistory: How it all began.

Audiol Neurotol, 9 (2004): 66-71

HAWKINS J.E., JOHANSSON L.G., PRESTON R.E.

Cochlear microvasculature in normal and damaged ears.

Laryngoscope 82 (1972): 1091-1103

HAWKINS J.E., SCHACHT J.

Sketches of Otohistory. Part 10: Noise-Induced Hearing Loss.

Audiol Neurotol, 10 (2005): 305-309

HELMHOLTZ H. v.

Die Lehre von den Tonempfindungen als physiologische Grundlage für die Theorie der Musik

Vieweg-Verlag, Braunschweig, (1863)

HENDERSON D., HAMERNIK RP.

Biologic bases of noise-induced hearing loss.

Occup Med, 10 (1995): 513-534

HENDERSON D., McFADDEN S.L., LIU C.C., HIGHT N., ZHENG X.Y.

The role of antioxidants in protection from impulse noise.

Ann N Y Acad Sci, 884 (1999): 368-380

HENKE J., ROBERTS U., OTTO K., LENDL C., MATIS U., BRILL T., ERHARDT W.

Klinische Untersuchungen zur i.m. Kombinationsanästhesie mit Fentanyl/ Clomazepam/ Xylazin und postoperativer i.v. Antagonisierung mit Naloxon/ Sarmazenil/ Yohimbine beim Meerschweinchen.

Tierärztl Prax, 24 (1996): 85-87

HENRY K.R.

Hyperthermia exacerbates and hypothermia protects from noise-induced threshold elevation of the cochlear nerve envelope response in the C57BL/6J mouse.

Hear Res, 179 (2003): 88-96

LITERATURVERZEICHNIS

HÉTU R., FORTIN M.

Potential risk of hearing damage associated with exposure to highly amplified music.
J. Am. Acad. Audiol, 6 (1995): 378-386

HIGHT N.G., McFADDEN S.L., HENDERSON D., BURKARD R.F., NICOTERA T.

Noise-induced hearing loss in chinchillas pre-treated with glutathione monoethyl ester and R-PIA.
Hear Res, 179 (2003): 21-32

HODGETTS W.E., RIEGER J.M., SZARKO R.A.

The Effect of Listening Environment and Earphone Style on Preferred Listening Levels of Normal Hearing Adults Using an MP3 Player.
Ear Hear, 28 (2007): 290-297

HÖSSLI H.

Weitere experimentelle Studien über die akustische Schädigung des Säugtierlabyrinths.
Z Ohrenheilk, 64 (1912): 101-145

HOFFMANN E.

Hörfähigkeit und Hörschäden junger Erwachsener unter Berücksichtigung der Lärmbelastung.
Median-Verlag, Heidelberg, (1997): 56-145

HORN F., MOC I., SCHNEIDER N., GRILLHÖSL C., BERNHOLD S., LINDENMEIER G.

Biochemie des Menschen.
Thieme-Verlag, Stuttgart, 3. Aufl., (2005): 456-457

HOSSAIN W.A., BRUMWELL C.L., MOREST D.K.

Sequential interactions of fibroblast growth factor-2, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and their receptors define critical periods in the development of cochlear ganglion cells.
Exp Neurol, 175 (2002): 138-151

HOTH S.

On a possible prognostic value of otoacoustic emissions: a study on patients with sudden hearing loss.
Eur Arch Otorhinolaryngol, 262 (2005): 217-224

HOTH S., LENARZ T.

Elektrische Reaktions-Audiometrie.
Springer-Verlag, Berlin, (1994): 99-119

HOU F., WANG S., ZHAI S., HU Y., YANG W., HE L.

Effects of alpha-tocopherol on noise-induced hearing loss in guinea pigs.
Hear Res, 179 (2003): 1-8

LITERATURVERZEICHNIS

HU B.H., ZHENG X.Y., McFADDEN S.L., KOPKE R.D., HENDERSON D.
R-phenylisopropyladenosine attenuates noise-induced hearing loss in the chinchilla.
Hear Res, 113 (1997): 198-206

HU B.H., GUO W., WANG P.Y., HENDERSON D., JIANG S.C.
Intense noise-induced apoptosis in hairs cells of guinea pig cochleae.
Acta Otolaryngol, 120 (2000): 19-24

HU B.H., HENDERSON D., NICOTERA T.M.
Involvement of apoptosis in progression of cochlear lesion following exposure to intense noise.
Hear Res, 166 (2002a): 62-71

HU B.H., HENDERSON D., NICOTERA T.M.
F-actin cleavage in apoptotic outer hair cells in chinchilla cochleas exposed to intense noise.
Hear Res, 172 (2002b): 1-9

HUDSPETH A.
The cellular basis of hearing: The biophysics of hair cells.
Science, 230 (1985): 745-752

HULIN P.
Reizparameteroptimierung zur schwelennahen Auslösung von Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen (DPOAE).
Med. Diss., TU München, (2000)

HULTCRANTZ E., ANGELBORG C., BEAUSANG-LINDER M.
Noise and cochlear blood flow.
Arch Otorhinolaryngol, 224 (1979): 103–106

HUSAIN K., WHITWORTH C., SOMANI S.M., RYBAK L.P.
Partial protection by lipoic acid against carboplatin-induced ototoxicity in rats.
Biomed Environ Sci, 18 (2005): 198-206

INSEL P.A.
Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents: drugs employed in the treatment of rheumatoid arthritis and gout.
In: Goodman Gilman A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. (Hrsg.), Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Pergamon Press, New York, (1990), 8th edn.: 638-681

ISING H.
Gehörgefährdung durch laute Musik.
Musik. Soz. Präventivmed. 41 (1996): 327-328

LITERATURVERZEICHNIS

ISO 1999

Acoustics – Determination of occupational noise exposure and estimation of noise-induced hearing impairment.

International Organization for Standardization, Geneva, (1990)

JACOBSON J.T.

An overview of the auditory brainstem response.

In: Jacobson J.T. (Hrsg.): The auditory brainstem response. College-Hill Press, San Diego, (1985): 3-12

JAHNKE K., GORGAS K.

The permeability of blood vessels in the guinea pig cochlea. I. Vessels of the modiolus and spiral vessel.

Anat Embryol, 146 (1974): 21-31

JANSSEN T.

Schwelennahe und überschwellige Schallverarbeitung des Innenohres. Teil I: Physiologie und Pathophysiologie.

Z Audiol, 39 (2000a): 100-117

JANSSEN T.

Diagnostik der schwelennahen und überschwelligen Schallverarbeitung: Von der Stimmgabel über die Lautheitsskalierung zu den Otoakustischen Emissionen.

Z Audiol, Suppl III (2000b):45-50

JANSSEN T.

Otoakustische Emissionen (OAE).

In: Lehnhardt E, Laszig R (Hrsg.): Praxis der Audiometrie. Thieme-Verlag, Stuttgart (2000c): 79-107

JANSSEN T., KUMMER P., ARNOLD W.

Wachstumsverhalten der Distorsionsprodukt-Emissionen bei cochleären Hörstörungen.

Otorhinolaryngol Nova, 5 (1995): 34-46

JENSEN G.

Zur nervösen Belastung durch Lärm.

Zentralblatt für Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz. Dr. Dietrich Steinkopff-Verlag, Darmstadt, (1967)

JEWETT D.L.

Volumen conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by averaging in the cat.

Electroenceph Clin Neurophysiol, 28 (1970): 609-618

JOACHIMS H.Z., ISING H., GUNTHER T.

Prevention of noise-induced hearing loss

Harefuah, 117 (1989): 133-135

LITERATURVERZEICHNIS

- JOHNSTONE B.M., PATUZZI R., YATES G.K.
Basilar membrane measurements and the travelling wave.
Hear Res, 22 (1986): 147-153
- JÜRGENS W.W. (2001)
„Lärmschwerhörigkeit“ – Aspekte aus arbeitsmedizinisch-gewerbeärztlicher Sicht.
Vortrag VII. Lärmkonferenz Cottbus
(<http://bb.osha.de/docs/laermschwerhoerigkeit.pdf>), Stand 15.09.2008
- KAGA K., TAKIGUCHI T., MYOKAI K., SHIODE A.
Effects of deep hypothermia and circulatory arrest on the auditory brain stem-responses.
Arch Otorhinolaryngol, 225 (1979): 199-205
- KAGAN V.E., SHVEDOVA A., SERBINOVA E., KHAN S., SWANSON C., POWELL R., PACKER L.
Dihydropolipoic acid: A universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase.
Biochem Pharmacol, 44 (1992): 1637-1649
- KALAISELVI T., PANNEERSELVAM C.
Effect of L-carnitine on the status of lipid peroxidation and antioxidants in aging rats.
J Nutr Biochem, 9 (1998): 575–581
- KATBAMNA B., BANKAITIS A.E., METZ D.A., FISHER L.E.
Effects of hyperthermia on the auditory-evoked brainstem responses in mice.
Audiology, 32 (1993): 344-355
- KEMP D.T.
Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system.
J Acoust Soc Am, 64 (1978): 1386-1391
- KEMP D.T.
Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea.
Arch Otorhinolaryngol, 224 (1979): 37-45
- KEMP D.T., BROWN M.A.
Ear canal acoustic and round window electrical correlates of 2f1-f2 distortion generated in the cochlea.
Hear Res, 13 (1984): 39-46
- KLINKE R.
Die Verarbeitung von Schallreizen im Innenohr.
HNO, 35 (1987): 139-148

LITERATURVERZEICHNIS

- KOHSHI K., KONDA N.
Human auditory brain stem response during induced hyperthermia.
J Appl Physiol, 69 (1990): 1419-1422
- KOPKE R., ALLEN K.A., HENDERSON D., HOFFER M., FRENZ D., VAN DE WATER T.
A radical demise. Toxins and trauma share common pathways in hair cell death.
Ann N Y Acad Sci, 884 (1999): 171-191
- KOPKE R.D., WEISSKOPF P.A., BOONE J.L., JACKSON R.L., WESTER D.C., HOFFER M.E., LAMBERT D.C., CHARON C.C., DING D.L., McBRIDE D.
Reduction of noise-induced hearing loss using L-NAC and salicylate in the chinchilla.
Hear Res, 149 (2000): 138-146
- KOPKE R.D., COLEMAN J.K., LIU J., CAMPBELL K.C., RIFFENBURGH R.H.
Candidate's thesis: enhancing intrinsic cochlear stress defenses to reduce noise-induced hearing loss.
Laryngoscope, 112 (2002): 1515-1532
- KOPKE R.D., BIELEFELD E., LIU J., ZHENG J., JACKSON R., HENDERSON D., COLEMAN J.K.
Prevention of impulse noise-induced hearing loss with antioxidants.
Acta Otolaryngol, 125 (2005): 235-243
- KORSCHING S.
The neurotrophic factor concept: a reexamination.
J Neurosci, 13 (1993): 2739-2748
- KOWALSKA S., SULKOWSKI W.
Actual and perspective activities of the European Union concerning protection against noise.
Med Pr, 48 (1997): 703-712
- KRÄHENBÜHL D., ARNOLD W., FRIED R., CHÜDEN H.
Hörschäden durch Walkman?
Laryng Rhino Otol, 66 (1987): 286-289
- KRUPPA B., DIEROFF H.G., ISING H.
Sensorineurale Gehörschäden bei Schulanfängern – Ergebnisse einer repräsentativen Hörscreeninguntersuchung
HNO, 43 (1995): 31-41
- KUMMER P., JANSSEN T., ARNOLD W.
Suppression tuning characteristics of the 2f1-f2 distortion product otoacoustic emission in human.
J Acoust Soc Am, 98 (1995): 197-210

KUMMER P., JANSSEN T., ARNOLD W.

The level and growth behavior of the $2f_1-f_2$ distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss.

J Acoust Soc Am, 103 (1998): 3431-3444

KUMMER P., JANSSEN T., HULIN P., ARNOLD W.

Optimal primary tone level separation remains independent of test frequency in humans.

Hear Res, 146 (2000): 47-56

LAMM K., ARNOLD W.

Noise-induced cochlear hypoxia is intensity dependent, correlates with hearing loss and precedes reduction of cochlear blood flow.

Audiol Neurootol, 1 (1996): 148-160

LAMM K., LAMM H., ARNOLD W.

Effect of hyperbaric oxygen therapy in comparison to conventional or placebo therapy or no treatment in idiopathic sudden hearing loss, acoustic trauma, noise-induced hearing loss and tinnitus. A literature survey.

Adv Otorhinolaryngol, 54 (1998): 86-99

LAMPRECHT-DINNESEN A.

Otoakustische Emissionen.

HNO, 40 (1992): 415-421

LAUTERMANN J., CRANN S.A., MC LAREN J., SCHACHT J.

Glutathione-dependent antioxidant systems in the mammalian inner ear: effects of aging, ototoxic drugs and noise.

Hear Res, 114 (1997): 75-82

LEFEBVRE P.P., MALGRANGE B., STAECKER H., MOGHADASS M., VAN DE WATER T.R., MOONEN G.

Neurotrophins affect survival and neuritogenesis by adult injured auditory neurons in vitro.

Neuroreport, 5 (1994): 865-868

LEHNHARDT E.

Klinik der Innenohrschwerhörigkeiten.

Arch Otorhinolaryngol, Suppl. 1 (1984): 58-218

LEHNHARDT E., LASZIG R.

Praxis der Audiometrie.

Thieme-Verlag, Stuttgart, (2000), 8. Aufl.

LITERATURVERZEICHNIS

LENARZ T.

Epidemiologie.

In: Feldmann H. (Hrsg.): Tinnitus. Grundlagen einer rationalen Diagnostik und Therapie.

Thieme-Verlag, Stuttgart, (1998): 77-83

LE PAGE E.L., JOHNSTONE B.M.

Nonlinear mechanical behaviour of the basilar membrane in the basal turn of the guinea pig cochlea.

Hear Res, 2 (1980): 183-189

LIBERMAN M.C., DODDS L.W.

Single-neuron labeling and chronic cochlear pathology. II: Stereocilia damage and alterations of spontaneous discharge rates.

Hear Res, 16 (1984): 43-53

LIM D.J.

Ultrastructural cochlear changes following acoustic hyperstimulation and ototoxicity.

Ann Otol Rhinol Laryngol, 85 (1976): 740-751

LIPPERT H.

Ohr (Auris).

In: Lippert H.: Lehrbuch Anatomie, Urban & Fischer-Verlag, München, (2003), 6. Aufl.: 556-573

LIPSCOMB D.

Ear damage from exposure to rock and roll music.

Arch Otolaryng, 90 (1969): 545-555

LIU J., HEAD E., KURATSUNE H., COTMAN C.W., AMES B.N.

Comparison of the effects of L-carnitine and acetyl-L-carnitine on carnitine levels, ambulatory activity, and oxidative stress biomarkers in the brain of old rats.

Ann N Y Acad Sci, 1033 (2004): 117-131

LODGE L., HANDELMAN G.J., KONISHI T., MATSUGO S., MATHUR V.V., PACKER L.

Natural sources of lipoic acid: Determination of lipoyl-lysine released from protease-digested tissues by high performance liquid chromatography incorporating electrochemical detection.

J Appl Nutr. 49 (1997): 3-11

LONSBURY-MARTIN B.L., MARTIN G.K., PROBST R., COATS A.C.

Acoustic distortion products in rabbit ear canal. I. Basic features and physiological vulnerability.

Hear Res, 28 (1987): 173-189

LITERATURVERZEICHNIS

LU S.C.

Regulation of hepatic glutathione synthesis.
Semin Liver Dis, 18 (1998): 331-343

LUKASHKIN A.N., RUSSELL I.J.

Origin of the bell-like dependence of the DPOAE amplitude on primary frequency ratio.
J Acoust Soc Am, 110 (2001): 3097-3106

MAASSEN M., BABISCH W., BACHMANN K.D., ISING H., LEHNERT G., PLATH P., PLINKERT P., REBENTISCH E., SCHUSCHKE G., SPRENG M., STANGE G., STRUWE V., ZENNER H.P.

Ear damage caused by leisure noise.
Noise Health, 4 (2001): 1-16

MAJNO G., JORIS I.

Apoptosis, oncosis, and necrosis. An overview of cell death.
Am J Pathol, 146 (1995): 3-15

MALGRANGE B., LEFEBVRE P., VAN DE WATEET T.R., STAECKER H., MOONEN G.

Effects of neurotrophins on early auditory neurones in cell culture.
Neuroreport, 7 (1996): 913-917

MANOLI I., DE MARTINO M.U., KINO T., ALESCI S.

Modulatory effects of L-carnitine on glucocorticoid receptor activity.
Ann N Y Acad Sci, 1033 (2004): 147-157

MARTIN G.K., STAGNER B.B., JASSIR D., TELISCHI F.F., LONSBURY-MARTIN B.L.

Suppression and enhancement of distortion-product otoacoustic emissions by interference tones above $f(2)$. I. Basic findings in rabbits.
Hear Res, 136 (1999): 105-123

MARZO A., CURTI S.

L-Carnitine moiety assay: an up-to-date reappraisal covering the commonest methods for various applications.
J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 702 (1997): 1-20

MATSUBARA A., LAAKE J.H., DAVANGER S., USAMI S., OTTERSEN O.P.

Organization of AMPA receptor subunits at a glutamate synapse: a quantitative immunogold analysis of hair cell synapses in the rat organ of Corti.
J Neurosci, 16 (1996): 4457-4467

MATTSON M.P.

Excitotoxic and excitoprotective mechanisms: abundant targets for the prevention and treatment of neurodegenerative disorders.
Neuromolecular Med, 3 (2003): 65-94

McFADDEN D.

A speculation about the parallel ear asymmetries and sex differences in hearing sensitivity and otoacoustic emissions.

Hear Res, 68 (1993): 143-151

McFADDEN D., PASANEN E.G.

Comparison of the auditory systems of heterosexuals and homosexuals: click-evoked otoacoustic emissions.

Proc Natl Acad Sci U S A, 95 (1998): 2709-2713

McFADDEN D., CHAMPLIN C.A.

Comparison of auditory evoked potentials in heterosexual, homosexual, and bisexual males and females.

J Assoc Res Otolaryngol, 1 (2000): 89-99

McFADDEN S.L., WOO J.M., MICHALAK N., DING D.

Dietary vitamin C supplementation reduces noise-induced hearing loss in guinea pigs.

Hear Res, 202 (2005): 200-208

MEYER-BISCH C.

Epidemiological evaluation of hearing damage related to strongly amplified music (personal cassette players, discotheques, rock concerts) – high-definition audiometric survey on 1364 subjects.

Audiology, 35 (1996): 121-142

MICHAELIS C.E., GEHR D.D., DEINGRUBER K., ARNOLD W., LAMM K.

Optimum primary tone level setting for measuring high amplitude DPOAEs in guinea pigs.

Hear Res, 189 (2004):58-62.

MICHEL O.

Gehörschäden. Knall auf Fall: Das Lärmtrauma

HNO-Nachrichten, 6 (2005): 32-35

MILLER J.M., SCHACHT J., ALTSCHULER R.

Prevention of noise-induced hearing loss.

In: Henderson D., Prasher D., Kopke R., Hamernik R.P. (Hrsg.)

Noise-induced hearing loss: Basic mechanisms, prevention and control.

NRN Publications, London, (2001): 215-230

MILLS D.M., RUBEL E.W.

Variation of distortion product otoacoustic emissions with furosemide injection.

Hear Res, 77 (1994): 183-199

LITERATURVERZEICHNIS

MINGRONE G.

Carnitine in type 2 diabetes.

Ann N Y Acad Sci, 1033 (2004): 99-107

MOINI H., PACKER L., SARIS N.E.

Antioxidant and prooxidant activities of alpha-lipoic acid and dihydrolipoic acid.

Toxicol Appl Pharmacol. 182 (2002): 84-90.

MOLLER A.R., JANETTA P.J.

Neural generators of the auditory brainstem response.

In: Jacobson J.T. (Hrsg.): The auditory brainstem response. College-Hill Press, San Diego, (1985): 13-32

MONTEAGUDO F.S., STRAUGHAN J.L., VAN DER MERWE L.P.

The choice between intravenous N-acetylcysteine and oral methionine in paracetamol poisoning.

S Afr Med J, 69 (1986): 279

MORI T., FUJIMURA K., YOSHIDA M., SUZUKI H.

Effects of glucocorticoid receptor antagonist on CAPs threshold shift due to short-term sound exposure in guinea pigs.

Auris Nasus Larynx, 31 (2004): 395-399

MROWINSKI D., SCHOLZ G.

Otoakustische Emissionen.

In: Mrowinski D., Scholz G.: Audiometrie.

Thieme-Verlag, Stuttgart, (2002), 2. Aufl.: 85-100

MURASHITA H., TABUCHI K., HOSHINO T., TSUJI S., HARA A.

The effects of tempol, 3-aminobenzamide and nitric oxide synthase inhibitors on acoustic injury of the mouse cochlea.

Hear Res, 214 (2006): 1-6

NAKAGAWA T., YAMANE H., SHIBATA S., TAKAYAMA M., SUNAMI K., NAKAI Y.

Two modes of auditory hair cell loss following acoustic overstimulation in the avian inner ear.

ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 59 (1997): 303-310

NAWA H., SAITO M., NAGANO T.

Neurotrophic factors in brain synaptic plasticity.

Crit Rev Neurobiol, 11 (1997): 91-100

NEELY S.T., KIM D.O.

A model for active elements in cochlear biomechanics.

J Acoust Soc Am, 79 (1986): 1472-1480

LITERATURVERZEICHNIS

NEYEN S.

Hörschäden bei Schüler/innen der Mittelstufe durch Musik & Freizeitlärm.
Projektstudie mit Fördermitteln des Bundesministers für Gesundheit.
Unabhängiges Institut für Umweltfragen UfU e. V., Berlin, (1999)

NICOTERA T.M., HU B.H., HENDERSON D.

The caspase pathway in noise-induced apoptosis of the chinchilla cochlea.
J Assoc Res Otolaryngol, 4 (2003): 466-477

NIEDZIELSKI A.S., WENTHOLD R.J.

Expression of AMPA, Kainate, and NMDA receptor subunits in cochlear and vestibular ganglia.
J Neurosci, 15 (1995): 2338-2353

NIEDZIELSKI A.S., SAFIEDDINE S., WENTHOLD R.J.

Molecular analysis of excitatory amino acid receptor expression in the cochlea.
Audiol Neurotol, 2 (1997): 79-91

NORDANG L., ÖSTREICHER E., ARNOLD W., ANNIKO M.

Glutamate is the afferent neurotransmitter in the human cochlea.
Acta Otolaryngol, 120 (2000): 359-362

NORDMANN A.S., BOHNE B.A., HARDING G.W.

Histopathological differences between temporary and permanent threshold shift.
Hear Res, 139 (2000): 13-30

NUTTALL A.L., LAWRENCE M.

Intracellular potential changes of Corti's organ with anoxia.
Arch Otolaryngol, 105 (1979): 574-578

OHINATA Y., YAMASOBA T., SCHACHT J., MILLER J.M.

Glutathione limits noise-induced hearing loss.
Hear Res, 146 (2000):28-34

OHINATA Y, MILLER JM, SCHACHT J (2003)

Protection from noise-induced lipid peroxidation and hair cell loss in the cochlea.
Brain Res, 966(2): 265-273

OHLEMILLER K.K., WRIGHT J.S., DUGAN L.L.

Early elevation of cochlear reactive oxygen species following noise exposure.
Audiol Neurotol, 4 (1999a): 229-236

OHLEMILLER K.K., McFADDEN S.L., DING D.L., FLOOD D.G., REAUME A.G., HOFFMAN E.K., SCOTT R.W., WRIGHT J.S., PUTCHA J.S., SALVI R.J.

Targeted deletion of the cytosolic Cu/Zn-superoxide dismutase gene (Sod1) increases susceptibility to noise-induced hearing loss.
Audiol Neurotol, 4 (1999b): 237-246

LITERATURVERZEICHNIS

OHLEMILLER K.K., MC FADDEN S.L., DING D.L., LEAR P.M., HO Y.S.
Targeted mutation of the gene for cellular glutathione peroxidase (Gpx1) increases noise-induced hearing loss in mice.
J Assoc Res Otolaryngol, 1 (2000): 243-254

ORLICH K.
Latenzzeitmessungen der akustisch ausgelösten Impedanzänderung.
Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk., 210 (1975): 306

OU H.C., BOHNE B.A., HARDING G.W.
Noise damage in the C57BL/CBA mouse cochlea.
Hear Res, 145 (2000): 111-122

PACKER L., WITT E.H., TRITSCHLER H.J.
alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant.
Free Radic Biol Med, 19 (1995): 227-250

PASSCHIER-VERMEER W., VOS H., STEENBEKKERS J.H.M.
Popmusic through headphones and hearing loss
TNO-Report, Vol. 98.036. TNO Prevention and Health, Leiden, (1998)

PATUZZI R.
Cochlear micromechanics and macromechanics.
In: Dallos P., Popper A.N., Fay R.R. (Hrsg.): The Cochlea.
Springer-Verlag, New York, (1996):186-257

PENNER M.J., BURNS E.M.
The dissociation of SOAEs and tinnitus.
J Speech Hear Res, 30 (1987): 396-403

PETRUZELLA V., BAGGETTO L.G., PENIN F., CAFAGNA F., RUGGIERO F.M., CANTATORE P., GADALETA M.N.
In vivo effect of acetyl-L-carnitine on succinate oxidation, adenine nucleotide pool and lipid composition of synaptic and non-synaptic mitochondria from cerebral hemispheres of senescent rats.
Arch Gerontol Geriatr, 14 (1992): 131-144

PFANDER F.
Das Knalltrauma.
Springer-Verlag, Berlin, (1975)

PICKLES J.O., COMIS S.D., OSBORNE M.P.
Cross-links between stereocilia in the guinea organ of Corti, and their possible relation to sensory transduction.
Hear Res, 15 (1984): 103-112

LITERATURVERZEICHNIS

- PIERSON L.L., GERHARDT K.J., RODRIGUEZ G.P., YANKE R.B.
Relationship between outer ear resonance and permanent noise-induced hearing loss.
Am J Otolaryngol, 15 (1994): 37-40
- PIRVOLA U., XING-QUN L., VIRKKALA J., SAARMA M., MURAKATA C.,
CAMORATTO A.M., WALTON K.M., YLIKOSKI J.
Rescue of hearing, auditory hair cells, and neurons by CEP-1347/KT7515, an inhibitor of c-Jun N-terminal kinase activation.
J Neurosci, 20 (2000): 43-50
- PLATH P.
Schwerhörigkeit durch Freizeitlärm.
HNO, 42 (1994): 483-487
- PLATH P.
Gesundheitsgefahren durch Lärm.
Wissenschaft und Umwelt 2/1995, (1995): 95-98
- PLATH P.
Sozioakusis: Nicht beruflich bedingte Hörschäden, Teil 1
HNO, 46 (1998a): 887 - 892
- PLATH P.
Sozioakusis: Nicht beruflich bedingte Hörschäden, Teil 2
HNO, 46 (1998b): 947 - 952
- PLESTER D.
Audiometrische Untersuchungen bei einem Naturvolk.
Arch Ohren-, Nasen-, Kehlkopfheilkunde, 180 (1962): 765-771
- PLINKERT P.K.
Physiologie und Pathophysiologie des Cortiorgans.
Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol, Suppl. I, (1995): 53-115
- PLONTKE S.K., DIETZ K., PFEFFER C., ZENNER H.P.
The incidence of acoustic trauma due to New Year's firecrackers.
Eur Arch Otorhinolaryngol, 259 (2002): 247-252
- PLONTKE S., ZENNER H.P.
Aktuelle Gesichtspunkte zu Hörschäden durch Berufs- und Freizeitlärm.
Laryngo-Rhino-Otology, 83 (2004): 122-164
- POURBAKHT A., YAMASOBA T.
Cochlear damage caused by continuous and intermittent noise exposure.
Hear Res, 178 (2003a): 70-78

LITERATURVERZEICHNIS

POURBAKHT A, YAMASOBA T

Ebselen attenuates cochlear damage caused by acoustic trauma.
Hear Res, 181 (2003b): 100-108

PRAZMA J., VANCE S.G., BOLSTER D.E., PILLSBURY H.C., POSTMA D.S.

Cochlear Blood Flow. The effect of noise at 60 min exposure.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 113 (1987): 36–39

PREFACE ANN. N. Y. Acad. Sci.

Carnitine: Lessons from One Hundred Years of Research
Ann N Y Acad Sci, 1033 (2004), ix–xi

PREYER S., GUMMER A.W.

Nonlinearity of mechanoelectrical transduction of outer hair cells as the source of nonlinear basilar-membrane motion and loudness recruitment.
Audiol Neurotol, 1 (1996): 3-11

PRICE G.R., KALB J.T.

Insight into hazard from intense impulses from a mathematical model of the ear.
J Acoust Soc Am, 90 (1991): 219-227

PRICE G.R., KALB J.T.

A new approach: the auditory hazard assessment algorithm (AHAA).
In: Carter N., Job R.F.S. (Hrsg.), Noise effects '98
Proceedings of the 7th International Congress on Noise as a Public Health Problem.
PTY LTD, Sydney, (1998): 725-728

PRIEVE B.A., GORGA M.P., NEELY S.T.

Otoacoustic emissions in an adult with severe hearing loss.
J Speech Hear Res, 34 (1991): 379-385

PRINTEN K.J., BRUMMEL M.C., CHO E.S., STEGINK L.D.

Utilization of D-methionine during total parenteral nutrition in postsurgical patients.
Am J Clin Nutr, 32 (1979): 1200-1205

PROBST R.

Innenohr und retrokochleäre Störungen

In: Probst R., Grevers G., Iro H.: Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Thieme-Verlag,
Stuttgart, (2000), 1. Auflage: 256-269

PROBST R., LONSBURY-MARTIN B., MARTIN G.

A review of otoacoustic emissions.
J Acoust Soc Am, 89 (1991): 2027-2067

PSCHYREMBEL

Klinisches Wörterbuch.

De Gruyter-Verlag, Berlin, (1998), 258. Auflage: 54-56, 781-782, 1015

LITERATURVERZEICHNIS

QUIRK W.S., SEIDMAN M.D.

Cochlear vascular changes in response to loud noise.

Am J Otol, 16 (1995): 322-325

RAIVICH G., KREUTZBERG G.W.

Peripheral nerve regeneration: role of growth factors and their receptors.

Int J Dev Neurosci, 11 (1993): 311-324

RAMAZZINI B (1700)

De morbis artificum diatriba.

Aus dem Lateinischen übersetzt von P. Goldmann

Königshausen & Neumann-Verlag, Würzburg, (1998)

RANI P.J., PANNEERSELVAM C.

Effect of L-carnitine on brain lipid peroxidation and antioxidant enzymes in old rats.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 57 (2002): B134-7

RAVI R., SOMANI S.M., RYBAK L.P.

Mechanism of cisplatin ototoxicity: antioxidant system.

Pharmacol Toxicol, 76 (1995): 386-394

REBOUCHE C.J.

Kinetics, pharmacokinetics, and regulation of L-carnitine and acetyl-L-carnitine metabolism.

Ann N Y Acad Sci, (2004): 1033: 30-41

REBOUCHE C.J., CHENARD C.A.

Metabolic fate of dietary carnitine in human adults: identification and quantification of urinary and fecal metabolites.

J Nutr, 121 (1991): 539-546

REBOUCHE C.J., SEIM H.

Carnitine metabolism and its regulation in microorganisms and mammals.

Annu Rev Nutr, 18 (1998): 39-61

REED J.

Mechanisms of apoptosis.

Am J Pathol, 157 (2000): 1415-1430

REED L.J.

Multienzyme complex.

Acc Chem Res. 7 (1974): 40-46

ROBERTO M., HAMERNIK R.P., TURRENTINE G.A.

Damage of the auditory system associated with acute blast trauma.

Ann Otol Rhino Laryngol Suppl, 140 (1989): 23-34

LITERATURVERZEICHNIS

RODRIGUEZ G.P., GERHARDT K.J.

Influence of outer ear resonant frequency on patterns of temporary threshold shifts.
Ear Hear, 12 (1991): 110-114

ROSE W.C., COON M.J., LOCKHART H.B., LAMBERT G.F.

The amino acid requirements of man. XI. The threonine and methionine requirements.

J Biol Chem, 215 (1955): 101-110

RUEL J., CHEN C., PUJOL R., BOBBIN R.P., PUEL J.L.

AMPA-preferring glutamate receptors in cochlear physiology of adult guinea-pig.
J Physiol, 518 (1999): 667-680

RUEL J., BOBBIN R.P., VIDAL D., PUJOL R., PUEL J.L.

The selective AMPA receptor antagonist GYKI 53784 blocks action potential generation and excitotoxicity in the guinea pig cochlea.

Neuropharmacology, 39 (2000): 1959-1973

RUGGERO M.A., RICH N.C., RECIO A., NARAYAN S.S., ROBLES L.

Basilar-membrane responses to tones at the base of the chinchilla cochlea.

J Acoust Soc Am, 101 (1997): 2151-2163

RYAN A.F., BRUMM D., KRAFT M.

Occurrence and distribution of non-NMDA glutamate receptor mRNAs in the cochlea.

Neuroreport, 2 (1991): 643-646

SAFIEDDINE S., EYBALIN M.

Triple immunofluorescence evidence for the coexistence of acetylcholine, enkephalins and calcitonin gene-related peptide within efferent (olivocochlear) neurons of rats and guinea pigs.

Eur J Neurosci, 4 (1992): 981-992

SALVINELLI F., CASALE M., GRECO F., TRIVELLI M., DI PECO V., AMENDOLA T., ANTONELLI A., STAMPACHIACCHIERE B., ALOE L.

Nerve growth factor serum level is reduced in patients with sensorineural hearing impairment: possible clinical implications.

J Biol Regul Homeost Agents, 16 (2002): 176-180

SAUNDERS J.C., SCHNEIDER M.E., DEAR S.P.

The structure and function of actin in hair cells.

J Acoust Soc Am, 78 (1985): 299-311

SAUNDERS J.C., COHEN Y.E., SZYMKO Y.M.

The structural and functional consequences of acoustic injury in the cochlea and peripheral auditory system: a five year update.

J Acoust Soc Am, 90 (1991): 136-146

LITERATURVERZEICHNIS

- SCHEIBE F., HAUPT H., ISING H., CHERNY L.
Therapeutic effect of parenteral magnesium on noise-induced hearing loss in the guinea pig.
Magnes Res, 15 (2002): 27-36
- SCHMIEDT R.
Acoustic distortion in the ear canal. I. Cubic difference tones: Effects of acute noise injury.
J Acoust Soc Am, 79 (1986): 1481-1490
- SCHNEIDER S., PRIJS V.F., SCHOONHOVEN R.
Group delays of distortion product otoacoustic emissions in the guinea pig.
J Acoust Soc Am, 105 (1999): 2722-2730
- SCHUSCHKE G., RUDLOFF F., GRASSE S., TANIS E.
Untersuchungen zu Ausmaß und möglichen Folgen jugendlichen Musikkonsums, Teil I - Ergebnisse der Befragung.
Z. Lärmbekämpfung 41 (1994): 121-128
- SEIDMAN M.D., QUIRK W.S., SHIRWANY N.A.
Mechanisms of alterations in the microcirculation of the cochlea.
Ann NY Acad Sci, 884 (1999): 226-232
- SEIDMAN M., BABU S., TANG W., NAEM E., QUIRK W.S.
Effects of resveratrol on acoustic trauma.
Otolaryngol Head Neck Surg, 129 (2003): 463-470
- SHA S.H., SCHACHT J.
Antioxidants attenuate gentamicin-induced free radical formation in vitro and ototoxicity in vivo: D-methionine is a potential protectant.
Hear Res, 142 (2000): 34-40
- SHIGENAGA M.K., HAGEN T.M., AMES B.N.
Oxidative damage and mitochondrial decay in aging.
Proc Natl Acad Sci USA, 91 (1994): 10771-10778
- SIE K., NORTON S.
Changes in otoacoustic emissions and auditory brain stem response after cis-platinum exposure in gerbils.
Otolaryngol Head Neck Surg, 116 (1997): 585-592
- SILBERNAGEL S., DESPOPOULOS. A
Taschenatlas der Physiologie.
Thieme-Verlag, Stuttgart, (1991), 4. Aufl.: 316-323
- SLEPECKY N.
Structure of the mammalian cochlea.
In: Dallos P., Popper A., Fay R. (Hrsg.): The Cochlea. Springer-Verlag, New York, (1996): 44-129

LITERATURVERZEICHNIS

SMITH P.A., DAVIS A., FERGUSON M., LUTMAN M.E.

The prevalence and type of social noise exposure in young adults in England.
Noise & Health, 6 (2000): 41-56.

SPOENDLIN H.

Ultrastructural features of the organ of Corti in normal and acoustically stimulated animals.

Ann Otol Rhinol Laryngol, 71 (1962): 657-677

SPOENDLIN H.

Primary structural changes in the organ of Corti after acoustic overstimulation.

Acta Otolaryngol, 71 (1971): 166-176

SPOENDLIN H.

Retrograde degeneration of the cochlear nerve.

Acta Otolaryngol, 79 (1975): 266-275

SPOENDLIN H.

Neural anatomy of the inner ear.

In: Jahn A.F., Santos-Sacchi J.: Physiology of the ear. Raven Press, New York, (1988): 201-219

SPRENG M.

Gehörschadensrichtige Impulsschallbewertung – Schädigungskriterien für Impulsschall.

In: Dieroff HG (Hrsg.), Lärmschwerhörigkeit.

Gustav Fischer-Verlag, Jena, (1994): 250-270

ST. JOHN ROOSA D.B.

Treatise on the Diseases of the Inner Ear.

William Wood and Company, New York, (1873)

ST. JOHN ROOSA D.B.

A contribution to the etiology of diseases of the internal ear.

Am J Med Sci, 68 (1874): 377-400

STAECKER H., GALINOVIC-SCHWARTZ V., LIU W., LEFEBVRE P., KOPKE R., MALGRANGE B., MOONEN G., VAN DE WATER T.R.

The role of the neurotrophins in maturation and maintenance of postnatal auditory innervation.

Am J Otol, 17 (1996): 486-492

STANLEY C.A.

Carnitine deficiency disorders in children.

Ann N Y Acad Sci, 1033 (2004): 42-51

LITERATURVERZEICHNIS

- STEINHOFF H.J., JANSSEN T., ARNOLD W.
Frequenzspezifische Auslösung von Hirnstammpotentialen.
Otorhinolaryngol Nova, 5 (1995): 307-314
- STEKOL J.A., SZARAN J.
Pathological effects of excessive methionine in the diet of growing rats.
J Nutr, 77 (1962): 81-90
- STOCKWELL C.W., ADES H.W., ENGSTROM H.
Patterns of hair cell damage after intense auditory stimulation
Ann Otol Rhinol Laryngol, 78 (1969): 1144-1168
- STREPPPEL M., WALGER M., VON WEDEL H., GABER E.
Hörstörungen und Tinnitus.
Gesundheitsberichterstattung des Bundes
Robert-Koch-Institut, Berlin, (2006)
(http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gastg&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9750::Tinnitus),
Stand 15.09.2008
- STRUWE F., JANSEN G., SCHWARZE S., SCHWENZER C., NITZSCHE M.
Untersuchung von Hörgewohnheiten und möglichen Gehörrisiken durch Schalleinwirkungen in der Freizeit unter besonderer Berücksichtigung des Walkman[®]-Hörens.
In: Babisch W., Bambach G., Ising H., Kruppa B., Plath P., Rebentisch E., Struwe F (Hrsg.): Gehörgefährdung durch laute Musik und Freizeitlärm. WaBoLu-Hefte Umweltbundesamt, 5 (1996): 44-154
- STRUWE F., JANSEN G., SCHWARZE S., SCHWENZER C., NITZSCHE M.
Konsequenzen von Gehörschäden durch Freizeitlärm für die spätere Berufswahl junger Menschen.
DSB-Report 6/97, (1997): 9–12
- SUCKFÜLL M., WINKLER G., THEIN E., RAAB S., SCHORN K., MEES K.
Changes in serum osmolarity influence the function of outer hair cells.
Acta Otolaryngol, 119 (1999): 316-321
- SÜDDEUTSCHE ZEITUNG (1992)
Leserbrief vom 30.12.1992
- SÜDDEUTSCHE ZEITUNG (2006)
Fünf Jahre iPod – ein Flop verändert die Welt
Artikel vom 23.10.2006
- SUSHAMAKUMARI S., JAYADEEP A., KUMAR J.S., MENON V.P.
Effect of carnitine on malondialdehyde, taurine and glutathione levels in heart of rats subjected to myocardial stress by isoproterenol.
Indian J Exp Biol, 27 (1989): 134-137

LITERATURVERZEICHNIS

TAHERA Y., MELTSER I., JOHANSSON P., BIAN Z., STIERNA P., HANSSON A.C., CANLON B.

NF-kappaB mediated glucocorticoid response in the inner ear after acoustic trauma.
J Neurosci Res, 83 (2006): 1066-1076

TAKEMOTO T., SUGAHARA K., OKUDA T., SHIMOGORI H., YAMASHITA H.

The clinical free radical scavenger, edaravone, protects cochlear hair cells from acoustic trauma.

Eur J Pharmacol, 487 (2004): 113-116

TAKUMIDA M., ANNIKO M.

Brain-derived neurotrophic factor and nitric oxide synthase inhibitor protect the vestibular organ against gentamicin ototoxicity.

Acta Otolaryngol, 122 (2002): 10-15

TAN C.T., HSU C.J., LEE S.Y., LIU S.H., LIN-SHIAU S.Y.

Potential of noise-induced hearing loss by amikacin in guinea pigs.

Hear Res, 161 (2001): 72-80

TANAKA K., TAKEMOTO T., SUGAHARA K., OKUDA T., MIKURIYA T., TAKENO K., HASHIMOTO M., SHIMOGORI H., YAMASHITA H.

Post-exposure administration of edaravone attenuates noise-induced hearing loss.

Eur J Pharmacol, 522 (2005): 116-121

TAYLOR W., PEARSON J., MAIR A., BURNS W.

Study of noise and hearing in jute weaving.

J Acoust Soc Am, 38 (1965): 113-120

TEICHERT J., KERN J., TRITSCHLER H.J., ULRICH H., PREISS R.

Investigations on the pharmacokinetics of alpha-lipoic acid in healthy volunteers.

Int J Clin Pharmacol Ther. 36 (1998): 625-628

THORNE P.R., NUTTALL A.L.

Laser Doppler measurements of cochlear blood flow during loud sound exposure in the guinea pig.

Hear Res, 27 (1987): 1-10

TILNEY L.G., SAUNDERS J.C., EGELMAN E., DE ROSIER D.J.

Changes in the organization of actin filaments in the stereocilia of noise-damaged lizard cochleae.

Hear Res, 7 (1982): 181-197

TOYNBEE J.

The Diseases of the Ear: Their Nature, Diagnosis, and Treatment.

Blanchard and Lea, Philadelphia, (1865)

LITERATURVERZEICHNIS

TRITTHART H.A.

Medizinische Physik und Biophysik.

Schattauer-Verlag, Stuttgart, (2001): 75-219

UNFALLVERHÜTUNGSVORSCHRIFT LÄRM

BGV B3.

Carl Heymanns-Verlag KG, Köln, Aktualisierte Nachdruckfassung (2005)

USAMI S., MATSUBARA A., FUJITA S., SHINKAWA H., HAYASHI M.

NMDA (NMDAR1) and AMPA-type (GluR2/3) receptor subunits are expressed in the inner ear.

Neuroreport, 6 (1995): 1161-1164

VAZQUEZ A.E., LUEBKE A.E., MARTIN G.K., LONSBURY-MARTIN B.L.

Temporary and permanent noise-induced changes in distortion product otoacoustic emissions in CBA/CaJ mice.

Hear Res, 156 (2001): 31-43

VEUILLET E., GARTNER M., CHAMPSAUR G., NEIDECKER J., COLLET L.

Effects of hypothermia on cochlear micromechanical properties in humans.

J Neurol Sci, 145 (1997): 69-76

VOGT W.

Oxidation of methionyl residues in proteins: tools, targets, and reversal.

Free Radic Biol Med, 18 (1995): 93-105

WANG J., VAN DE WATER T.R., BONNY C., DE RIBAUPIERRE F., PUEL J.L., ZINE A.

A peptide inhibitor of c-Jun N-terminal kinase protects against both aminoglycoside and acoustic trauma-induced auditory hair cell death and hearing loss.

J Neurosci, 23 (2003): 8596-8607

WANG J., RUEL J., LADRECH S., BONNY C., VAN DE WATER T.R., PUEL J.L.

Inhibition of the JNK-mediated mitochondrial cell death pathway restores auditory function in sound exposed animals.

Mol Pharmacol, 71 (2007): 654-666

WANG L., JIANG W., QIAN J.

Hearing shift and inner ear pathology of guinea pigs exposed to octave bands of noise centered at 63 Hz and 4 kHz.

Chin Med J (Engl), 107 (1994): 500-504

WANG Y., HIROSE K., LIBERMAN M.C.

Dynamics of noise-induced cellular injury and repair in the mouse cochlea.

J Assoc Res Otolaryngol, 3 (2002): 248-268

WATSON R.

EU starts campaign on noise before it introduces lower workplace limits.
BMJ, 330 (2005): 984

WEBSTER M., WEBSTER D.B.

Spiral ganglion neuron loss following organ of Corti loss: a quantitative study.
Brain Res, 212 (1981): 17-30

WHITEHEAD M.L., McCOY M.J., LONSBURY-MARTIN B.L., MARTIN G.K.

Dependence of distortion-product otoacoustic emissions on primary levels in normal and impaired ears. I. Effects of decreasing L2 below L1.
J Acoust Soc Am, 97 (1995a): 2346-2358

WHITEHEAD M.L., STAGNER B.B., McCOY M.J., LONSBURY-MARTIN B.L., MARTIN G.K.

Dependence of distortion-product otoacoustic emissions on primary levels in normal and impaired ears. II. Asymmetry in L1,L2 space.
J Acoust Soc Am, 97 (1995b): 2359-2377

WIMMER C., MEES K., STUMPF P., WELSCH U., REICHEL O., SUCKFÜLL M.

Round window application of D-methionine, sodium thiosulfate, brain-derived neurotrophic factor, and fibroblast growth factor-2 in cisplatin-induced ototoxicity.
Otol Neurotol, 25 (2004): 33-40

WORLD HEALTH ORGANIZATION (2006)

Deafness and hearing impairment.

Fact sheet N°300

(<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs300/en/index.html>), Stand: 15.09.2008

YAMAMURA K., SAITOH S., FUJITA T., SAWADA Y., OHNO H.

Electrophysiological determination of the effects of 1 kHz noise exposure on the high frequency hearing of guinea pigs.

Eur Arch Otorhinolaryngol, 247 (1990): 206-210

YAMANE H., NAKAI Y., TAKAYAMA M., IGUCHI H., NAKAGAWA T., KOJIMA A.

Appearance of free radicals in the guinea pig inner ear after noise-induced acoustic trauma.

Eur Arch Otorhinolaryngol, 252 (1995): 504-508

YAMASHITA D., JIANG H.Y., LE PRELL C.G., SCHACHT J., MILLER J.M.

Post-exposure treatment attenuates noise-induced hearing loss.

Neuroscience, 134 (2005): 633-642

YAMASOBA T., NUTTALL A.L., HARRIS C., RAPHAEL Y., MILLER J.M.

Role of glutathione in protection against noise-induced hearing loss.

Brain Res, 784 (1998a): 82-90

LITERATURVERZEICHNIS

YAMASOBA T., HARRIS C., SHOJI F., LEE R.J., NUTTALL A.L., MILLER J.M.
Influence of intense noise exposure on glutathione synthesis in the cochlea.
Brain Res, 804 (1998b): 72-78

YAMASOBA T., SCHACHT J., SHOJI F., MILLER J.M.
Attenuation of cochlear damage from noise trauma by an iron chelator, a free radical scavenger and glial cell line-derived neurotrophic factor in vivo.
Brain Res, 815 (1999): 317-325

YAMASOBA T., POURBAKHT A., SAKAMOTO T., SUZUKI M.
Ebselen prevents noise-induced excitotoxicity and temporary threshold shift.
Neurosci Lett, 380 (2005): 234-238

YLIKOSKI J., WERSALL J., BJORKROTH B.
Degeneration of neural elements in the cochlea of the guinea-pig after damage to the organ of Corti by ototoxic antibiotics.
Acta Otolaryngol Suppl, 326 (1974): 23-41

YOSHIDA N., LIBERMAN M.C.
Stereociliary anomaly in the guinea pig: effects of hair bundle rotation on cochlear sensitivity.
Hear Res, 131 (1999): 29-38

ZANELLI S.A., SOLENSKI N.J., ROSENTHAL R.E., FISKUM G.
Mechanisms of ischemic neuroprotection by acetyl-L-carnitine.
Ann N Y Acad Sci, 1053 (2005): 153-161

ZENNER H.P.
Motile responses in outer hair cells.
Hear Res, 22 (1986): 108-111

ZENNER H.P.
Physiologische und biochemische Grundlagen des normalen und gestörten Gehörs.
In: Naumann H.H., Helms J., Herberhold C., Kastenbauer E. (Hrsg.): Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis. Bd I: Ohr. Thieme-Verlag, Stuttgart, (1994): 81-231

ZENNER H.P.
Freizeitlärm-Gehörschäden bei jedem zehnten Jugendlichen zu befürchten.
HNO, 47(1999): 225

ZENNER H.P., STRUWE V., SCHUSCHKE G., SPRENG M., STANGE G., BABISCH W., REBENTISCH E., PLINKERT P., BACHMANN K.D., ISING H., LEHNERT G.
Gehörschäden durch Freizeitlärm.
HNO, 47 (1999): 236 – 248

LITERATURVERZEICHNIS

ZHENG J.L., STEWART R.R., GOA W.Q.

Neurotrophin-4/5 enhances survival of cultured spiral ganglion neurons and protects them from cisplatin neurotoxicity.

J Neurosci, 15 (1995): 5079-5087

ZOGBY INTERNATIONAL (2006)

Survey of Teens and Adults about the Use of Personal Electronic Devices and Head Phones. March 14, 2006.

(http://www.asha.org/NR/rdonlyres/10B67FA1-00C2-4C7B-BA0B-1C0A3AF98A63/0/zogby_survey2006.pdf), Stand: 15.09.2008

11 DANKSAGUNG

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. Bier, Direktor der Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, danke ich für die Übernahme und Einreichung der Arbeit an die medizinische Fakultät der Technischen Universität München.

Für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit an der Hals-Nasen-Ohrenklinik des Klinikums rechts der Isar möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. W. Arnold, ehemaliger Direktor Hals-Nasen-Ohrenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München, bedanken.

Ganz besonders danke ich Fr. Prof. Dr. med. K. Lamm für die Überlassung des Themas, die intensive fachliche Betreuung während der Versuchsphase, die stetige Unterstützung und Förderung bei der Anfertigung der Arbeit sowie für die Korrektur des Manuskripts.

Sehr herzlich möchte ich bei Fr. Dr. med. vet. Christiane Michaelis für die geduldige Anleitung, die freundliche Betreuung und die tatkräftige Unterstützung während des experimentellen Teils dieser Arbeit sowie für die Korrektur des Manuskripts bedanken.

Herzlich danke ich Frau MTR R. Scheler für die freundliche Zusammenarbeit im Labor, den metabolischen Beistand und den maßgeblichen Beitrag für ein familiäres Arbeitsklima.

Fr. Dr. med. vet. Ilona Gröber danke ich herzlich für die freundliche und geduldige Anleitung, die tatkräftige Unterstützung in der experimentellen Phase dieser Arbeit und die angenehme Zusammenarbeit.

Herrn Dr. Ing. F. Böhnke und Herrn Dipl. Ing. J. Steinhoff danke ich für ihren fachlichen Rat und ihre essentielle Mitarbeit in der Wartung und Eichung der technischen Apparaturen.

DANKSAGUNG

Für die Betreuung der Tiere danke ich den Mitarbeitern und Tierpflegern des Instituts für Experimentelle Onkologie und Therapieforschung.

Zuletzt möchte ich mich sehr herzlich bei meinen Eltern, meiner gesamten Familie sowie meiner Freundin Catherine Reid dafür bedanken, mir diese Arbeit ermöglicht und mir immerwährende Unterstützung und Verständnis gewährt zu haben.

12 LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name und Vorname: Huth, Markus
Geburtsdatum/ -ort: 05.07.1979, Adenau
Eltern: Josef Huth
Hildegard Huth, geb. Mohr

Schulbildung

1990 – 1999 Gymnasium: Hermann-Josef-Kolleg Steinfeld
06/1999 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

09/1999 – 06/2000 Sanitätsdienst der Bundeswehr, Bundeswehrkrankenhaus Ulm

Hochschulbildung

10/2000 – 09/2002 Ludwig-Maximilians-Universität München
09/2002 Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
10/2002 – 04/2007 Technische Universität München
09/2003 – 06/2005 Doktorand im Forschungslabor der Hals-Nasen-Ohrenklinik
und Poliklinik der Technischen Universität München
04/2007 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Auslandsaufenthalte

03/2005 – 04/2005 Intensive Care Unit, Kasr El-Aini-Hospital, Universität Kairo,
Ägypten
08/2006 – 12/2006 Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Inselspital
Bern, Schweiz
01/2007 – 03/2007 Baylor College of Medicine, Dept. of Surgery, Houston, USA

Anstellung

Seit 07/2007 Wissenschaftlicher Assistent, Universitätsklinik für Hals-
Nasen-Ohrenheilkunde, Inselspital Bern, Schweiz