

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde
Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Schick
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

*Evaluierung eines neuen Analyseverfahrens zur
Messung otoakustischer Emissionen im Hochtonbereich
bis 18 kHz*

Dissertation zur Erlangung des Grades des Dr. med.
der Medizinischen Fakultät der
Universität des Saarlandes
2015

vorgelegt von Catharina Guthardt Torres
geboren am 08. März 1986 in Bremen

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Anatomische und physiologische Grundlagen	9
1.1.1	Die Schalleitung zum Innenohr	11
1.1.2	Die Cochlea	12
1.1.3	Physiologie der Hörwahrnehmung und die Wanderwellentheorie	14
1.1.4	Die zentrale Hörbahn und die kortikale Repräsentation der Hörinformation	16
1.2	Die otoakustischen Emissionen	20
1.3	Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA)	27
1.4	Die diagnostische Bedeutung der otoakustischen Emissionen im Hochtonbereich	28
1.5	Zielsetzung der Arbeit	30
2	Material und Methodik	32
2.1	Grundsätzlicher Messaufbau	33
2.2	Messaufbau zur Messung der Hochtonaudiogramme	36
2.3	Rohdatenerfassung	37
2.4	Auswertung der multifrequenten DPOAEs	39
2.5	Signalverarbeitung	42
2.5.1	Zeitsignal	42
2.5.2	Artefaktunterdrückung und Bandpassfilter	42
2.5.3	Zeit-Frequenztransformation	43
2.5.4	Korrelation und Kohärenz	45
2.6	Statistik	45
2.6.1	ANOVA	45
2.6.2	Spezifische DPOAE-Auswertungen	46
2.7	Probandenkollektiv	47

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	2
3 Ergebnisse	49
3.1 Ergebnisse der Reintonaudiogramme im Hochtonbereich	49
3.2 Multifrequente DPOAEs an einer Normpopulation	50
3.2.1 Vergleich der multifrequenten DPOAE-Ergebnisse . . .	51
3.3 Auswertung der $2f_1 - f_2$ Emission an einer Normpopulation .	54
3.3.1 Seitenabhängige Unterschiede der DPOAE - Ergebnisse	57
3.3.2 Einteilung der DPOAE-Ergebnisse in zwei Bereiche . .	59
3.4 Messwiederholungen	63
3.5 Test - Retest Variabilität	65
3.6 Untersuchung der Hochton - DPOAE an ausgewählten patho- logischen Fällen	72
3.6.1 DPOAE - Ergebnisse einer älteren Normalhörenden Patientin	72
3.6.2 14jährige Patientin vor und nach Gabe von Cisplatin .	73
3.6.3 Patienten mit positiver Lärmanamnese	74
3.7 Messung der Hochton - DPOAE am Mausmodel	75
4 Diskussion	79
4.1 Diskussion der Reintonaudiogramme im Hochtonbereich	79
4.2 Diskussion der multifrequenten DPOAEs im Hochtonbereich .	80
4.3 Diskussion der Ergebnisse der $2f_1 - f_2$ Emission im Hochton- bereich	82
4.3.1 Einteilung in zwei Bereiche und Grenzwerte	82
4.3.2 Seitenabhängige Unterschiede der DPOAE-SNR	84
4.3.3 Einfluss des Geschlechts auf die DPOAE - Amplituden	85
4.4 Variabilität der DPOAE - Amplituden	86
4.5 Früherkennung von cochleären Schäden durch die Hochton - DPOAE - Messung	88

<i>INHALTSVERZEICHNIS</i>	3
A eigene Publikationen	105
B Erklärung	107

Zusammenfassung

In der modernen klinischen Audiometrie sind objektive Verfahren zur Feststellung von Hörstörungen unerlässlich. Besondere Bedeutung kommt hierbei den otoakustischen Emissionen zu, da ihr Nachweis wenig zeitintensiv ist und eine hohe Sensitivität aufweist. Wegen schlechter Signalrauschverhältnisse hat sich in der klinischen Routine jedoch nur der DPOAE - Nachweis bis 8 kHz durchgesetzt. In neueren Arbeiten, z.B. [17], wurden Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE) bis zu einer Primärtonreizung von 16 kHz gemessen. Unter Verwendung eines veränderten Auswertalgorithmus wurden im Rahmen der Studie DPOAE-Messungen von 500 Hz bis 18 kHz in 500 Hz-Schritten ausgeführt. Wiederholte Messungen erfolgten bei einer Probandin über fünf Wochen zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit. Bei weiteren 25 Probanden im Alter von 18 bis 29 Jahren wurden nach tonaudiometrischer Bestimmung der Normakusis DPOAE - Messungen in den genannten Frequenzbereichen vorgenommen. Im Rahmen dieser Studie konnten DPOAE's bis 18 kHz mit signifikanten Signal-Rauschabständen gemessen werden. Dabei zeigten sich neben dem bedeutungsvollstem Distorsionsprodukt $2f_1 - f_2$ auch gute Signal-Rauschabstände bei weiteren Verzerrungsproduktanteilen wie zum Beispiel $f_2 - f_1$. Die Ergebnisse zeigten eine gute Korrelation mit den gemessenen Reintonaudiogrammen im Hochtonbereich. Die intraindividuelle Variabilität über vier verschiedene Messzeitpunkte bei einer Probandin zeigte keine signifikanten Unterschiede der Messwerte in der zweizeitigen ANOVA. Bei allen Probanden konnten signifikante Unterschiede der DP - Amplituden im Vergleich des rechten und linken Ohres festgestellt werden, wobei neben dem Vorhandensein eines dominanten und rezessiven Ohres auch eine seitenabhängige Lärmbelastung als Ursache infrage kommt.

Desweiteren wurden DPOAE - Messungen im Hochtonbereich auch bei einigen pathologischen Befunden durchgeführt. Darunter war ein 14-jähriges Mädchen unter Therapie mit Cisplatin und zwei junge Musiker mit Lärmbelastung. Die Ergebnisse bei den bekannten Hördruckminderungen wiesen im Vergleich zu der Normpopulation deutlich verminderte DPOAE - Amplituden unter das Signifikanzniveau von 6 dB/HL auf. Zusätzlich erfolgte die exemplarische Anwendung des Verfahrens am Mausmodell, da bei diesen Tieren der Hochtonbereich eine besondere Rolle spielt. Hier wurden DPOAE bis 18 kHz mit sehr guten SNR gemessen. Mit der evaluierten Methode der Testung von DPOAE bis in den Hochtonbereich ist eine Erfassung der DPOAEs bis 18 kHz sowohl bei Hörgesunden als auch bei pathologischem Hörbefund möglich.

Abstract

Objective methods to detect hearing impairments are increasingly important in modern clinical audiometry. For this purpose otoacoustic emissions are a simple and sensitive instrument. The measurement of OAE's in clinical routine exists at frequencies between 0,25 and 8 kHz. The detection of OAE's at higher frequencies has not been possible so far because of poor signal to noise ratios. Recently there have been some attempts to measure DP's at high frequencies for example by Dreisbach et. al. 2006. Using a new signal processing technique 25 subjects were screened for the presence of DPOAE's between 0,5 to 18 kHz in 0,5 kHz steps resulting in 36 frequency points. Normal behavioral thresholds were confirmed with pure tone audiograms up to 18 kHz. Repeated DPOAE recordings in one individual over a time period of 5 weeks were done to estimate test-retest reliability. In this study we measured high frequency DPOAE's up to 18 kHz resulting in significant signal to noise ratios. In addition to the most important distortion product at $2f_1 - f_2$ we found high signal to noise ratios in other DP's for example $f_2 - f_1$. This findings correlated with the measured high frequency pure tone audiograms. The test retest variability measured at four different times on one subject showed no statistically significant difference. So there were no significant differences between trials. The DP - amplitudes showed differences between right and left ears in most subjects. This may be due to the existence of a dominant ear. Another explanation could be a side dependent noise exposure because of an excessive use of phones. Additionally some patients with risk factors such as noise and ototoxic drug exposure were investigated. We screened a 14 year old patient and two young subjects who had a noise-induced hearing loss. These subjects were examined using the new method.

The results showed noticeably decreased DPOAE amplitudes beneath the level of significance. Furthermore high frequency DPOAE's were detected exemplarily on mice, because high frequencies play a major role in their hearing. The results showed very good signal to noise ratios up to 18 kHz. Using the evaluated method measuring DPAOE's at high frequencies, we were able to register DPOAE's up to 18 kHz including both subjects with normal hearing as well as subjects with pathological hearing threshold levels.

1 Einleitung

Von allen fünf Sinnen ist das Hören der Sinn, der uns mit anderen Menschen verbindet: vom Kundengespräch in einer Bank bis hin zur Theateraufführung eines Enkelkinds. Praktisch bei allen alltäglichen Situationen sind wir auf das Hören angewiesen. Eine Schwerhörigkeit bedeutet für die Betroffenen oft früheres Ausscheiden aus dem Berufsleben und soziale Isolation. Die Folgen sind eine deutliche Minderung der Lebensqualität und steigende Kosten für das Gesundheitswesen [90]. Zu den häufigsten Ursachen einer Hörschädigung gehören eine berufliche oder private Lärmbelastung, chronische Entzündungen des Mittelohres und seltener die Exposition gegenüber ototoxischen Substanzen wie Zytostatika, Aminoglykoside und Schleifendiuretika [82]. Zur Diagnostik von Hörstörungen, die auf Erkrankungen des Innenohres zurück zu führen sind, stehen eine Reihe von Verfahren zur Verfügung. Im Wesentlichen lassen sie sich in subjektive und objektive Hörprüfungen unterteilen. Zu den subjektiven Verfahren zählen die Tonaudiometrie, die Sprachaudiometrie und die Spielaudiometrie bei Kindern. Der wesentliche Nachteil dieser subjektiven Hörprüfungen ist die Tatsache, dass der Untersucher auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen ist. Zu den objektiven Methoden gehören vor allem die Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA) und die evozierten otoakustischen Emissionen (OAE's). Im Gegensatz zur Tonaudiometrie können mit den OAE's und der BERA auch ohne die Mitarbeit des Patienten Rückschlüsse auf die Innenohrfunktion vorgenommen werden. Diese klinisch etablierten Verfahren konzentrieren sich jedoch alle auf den Hauptsprachbereich, welchem im Alltag der Patienten auch die größte Bedeutung zukommt [22]. Eine Lärmexposition und der Einfluss ototoxischer Substanzen als häufige Ursachen von Hörschädigungen führen zu Beginn meist zu einem Hörverlust der hohen Frequenzen über 8 kHz, sodass eine sinnvolle Früherkennungsmaßnahme im Hochtonbereich ansetzen sollte [2], [22], [42]. Ziel der vorliegenden

Arbeit war die Evaluation eines neuen Verfahrens zur Beurteilung der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen (DPOAE's) im Hochtonbereich an einer Normpopulation. Diese Arbeit ist der erste Schritt zur Etablierung eines objektiven Verfahrens zur Früherkennung von Hörstörungen im Hochtonbereich, die durch Lärmbelastung oder ototoxische Substanzen verursacht werden.

1.1 Anatomische und physiologische Grundlagen

Das menschliche Ohr kann in drei Bereiche unterteilt werden: Das äußere Ohr, das Mittelohr mit Trommelfell, Paukenhöhle und den Gehörknöchelchen: Hammer, Amboss und Steigbügel sowie das Innenohr mit der Gehörschnecke und dem Hörnerv.

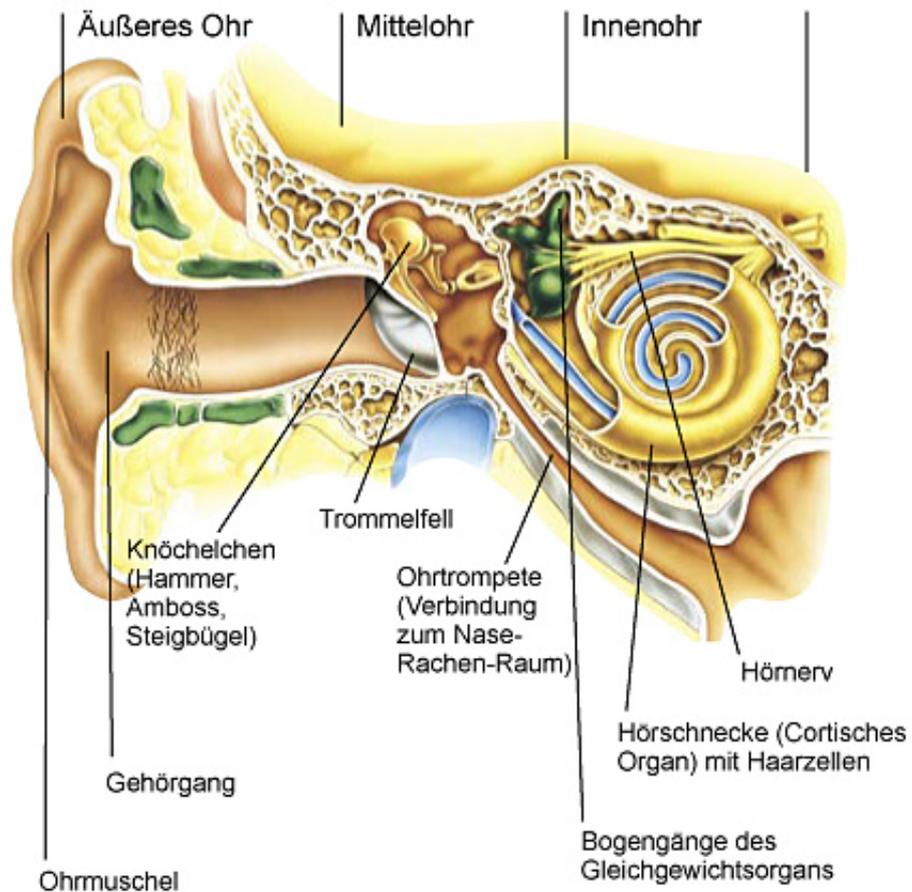


Abbildung 1: Aufbau des Hörorgans: Äußeres Ohr bestehend aus dem äußeren Gehörgang, Mittelohr mit Trommelfell und den Gehörknöchelchen. Ebenfalls abgebildet ist das Innenohr bestehend aus der Cochlea und Sitz des Vestibularorgans [76]

1.1.1 Die Schalleitung zum Innenohr

Zum äußeren Ohr gehören die Ohrmuschel und der äußere Gehörgang. Die Ohrmuschel bekommt durch den zwischen den Hautblättern liegenden elastischen Knorpel die charakteristische Form. Mit den hervorspringenden Leisten, Falten und der Trichterform wird der einfallende Schall verstärkt und die Frequenzen der Töne moduliert. Der 30 bis 40 Millimeter lange Gehörgang hat einen äußeren knorpeligen Teil, welcher mit der Ohrmuschel in Verbindung steht und elastisch verschieblich ist. Dieser geht an einer Engstelle, dem Isthmus, in den knöchernen inneren Teil über, welcher sich in der Pars tympanica ossis temporalis befindet. Er verbindet die Ohrmuschel mit dem Trommelfell. Der Gehörgang ist mit Haut ausgekleidet, deren Talgdrüsen das Cerumen bilden und zusammen mit den Haaren, den Gehörgang vor Fremdkörpern, Insekten und Krankheitserregern schützen. Das Mittelohr umfasst Trommelfell, Tube und die Paukenhöhle mit den Gehörknöchelchen. Das Trommelfell schließt den Gehörgang in der Tiefe gegen die Paukenhöhle ab. Es ist eine hauchdünne, bewegliche Membran, welche die Schallwellen auf die Gehörknöchelchen überträgt. Das Trommelfell ist mit einem verdickten Rand aus Faserknorpel (Anulus fibrosus) in den knöchernen Sulcus tympanicus eingelassen. Man kann einen gespannten (Pars tensa) von einem lockeren Teil (Pars flaccida) unterscheiden. Im Bereich der Pars tensa ist das Trommelfell nach lateral von einer Epithelschicht ausgekleidet und nach medial von Schleimhaut überzogen. Dazwischen liegt eine Bindegewebsschicht, welche im Bereich der Pars flaccida fehlt. Die Tuba auditiva eustachii ist etwa 3,5 cm lang und stellt eine offene Verbindung zwischen Nasenrachenraum und der Paukenhöhle her. Sie besteht aus einem knöchernen und einem knorpeligen Abschnitt. Der knöcherne Teil befindet sich im Felsenbein, der knorpelige Teil setzt sich bis zum Nasopharynx fort, wobei er sich vorne trichterförmig erweitert. Die Tube garantiert eine konstante Belüftung der Paukenhöhle und sorgt für den Druckausgleich. Als Paukenhöhle bezeichnet man den Raum zwi-

schen Trommelfell und ovalem Fenster, der die Gehörknöchelchen Hammer (Malleus), Amboss (Incus) und Steigbügel (Stapes) enthält. Sie befindet sich im Felsenbein (Pars petrosa ossis temporalis). An der Hinterwand der Paukenhöhle liegt der Eingang zum Antrum mastoideum, einem pneumatischen Raum. Diese drei hintereinander geschalteten Gehörknöchelchen sind durch echte Gelenke miteinander verbunden und bilden so die Gehörknöchelchenkette. Sie schafft eine Verbindung zwischen Trommelfell und ovalem Fenster. über die Gehörknöchelchenkette werden die Schwingungen des Trommelfells und somit die Schallwellen auf das ovale Fenster übertragen. Die Gehörknöchelchenkette bewirkt über die Hebelwirkung eine 1,3fache Verstärkung der Schallwellen und eine weitere 17fache Verstärkung durch die Größenunterschiede von Trommelfell und ovalem Fenster. Insgesamt wird der an der Ohrmuschel eintreffende Schall also um den Faktor 22 verstärkt. Das Mittelohr dient der Impedanzanpassung zwischen der geringen Schallimpedanz von Luft und der höheren Schallimpedanz von Flüssigkeiten wie der Perilymphe. Die Bewegung des Steigbügelfussplatte auf der Membran des ovalen Fensters führt dann zu einer Wellenbewegung der Perilymphe im Innenohr, (Anatomische Darstellung nach [77]).

1.1.2 Die Cochlea

Das Innenohr liegt im Inneren des Felsenbeins und beinhaltet das Corti- sowie das Vestibularorgan. Es besteht aus einem häutigen oder membranösen Labyrinth, das von einem analog geformten knöchernen Hohlraumssystem, dem knöchernen Labyrinth, umgeben ist. Zum Hörorgan gehört das cochleäre Labyrinth mit dem membranösen Schneckengang (Ductus cochlearis). Zum Gleichgewichtsorgan gehört das vestibuläre Labyrinth mit drei Bogengängen (Ductus semicirculares) sowie einem Saculus und einem Utriculus, von denen jeder ein Sinnesepithel enthält. Während die membranösen Bogengänge einzeln von einer knöchernen Hülle umschlossen werden, liegen

Sacculus und Utriculus gemeinsam in einer Knochenkapsel, dem Vestibulum. Der Hohlraum des knöchernen Labyrinths ist mit Perilymphe gefüllt, die in ihrer Zusammensetzung einem Ultrafiltrat des Blutes entspricht und über den Ductus perilymphaticus mit dem Subarachnoidalraum in Verbindung steht. Das häutige Labyrinth schwimmt sozusagen im knöchernen Labyrinth, mit dem es durch Bindegewebsfasern locker in Verbindung steht. Es ist mit Endolymphe gefüllt, deren Ionenzusammensetzung der des Zellinneren entspricht also einen hohen Kaliumgehalt aufweist und die in der Stria vascularis gebildet wird [45].

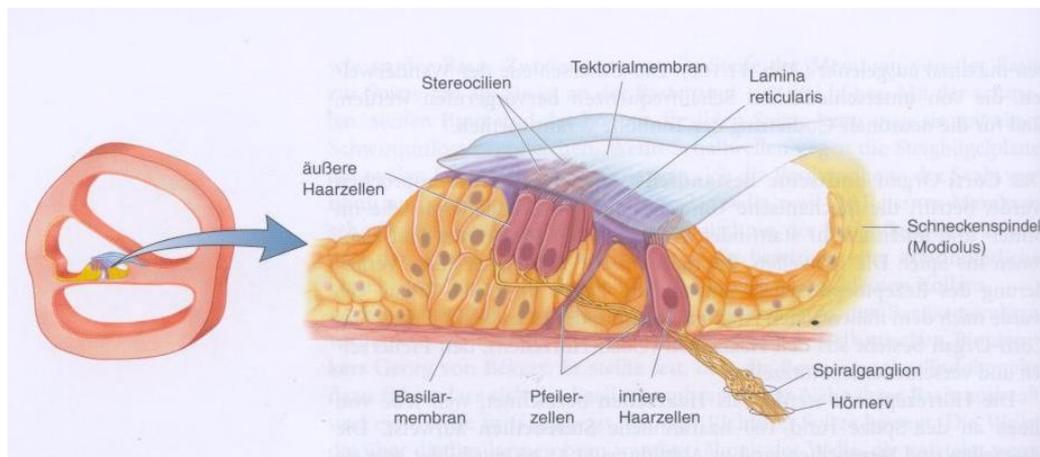


Abbildung 2: Aufbau des Corti-Organes als Querschnitt der Cochlea: Es sitzt der Basilar-membran auf und enthält jeweils drei äußere Haarzellen sowie eine innere Haarzelle, die in ein Gewebe aus Stützzellen eingebettet sind. Die Tectorialmembran liegt oben auf und ist mit den Stereozilien der äußeren Haarzellen verbunden. Entnommen aus [5].

Der Schnecken-gang windet sich etwa 2,5 mal um die eigene Achse, den Medi-olus, der von verzweigten Hohlräumen durchsetzt ist und das Ganglion spirale mit den Perikaryen der afferenten Neurone enthält. Ein Querschnitt durch den Schnecken-gang zeigt drei membranöse Kompartimente, die stockwerkartig angeordnet sind. Oben und unten befindet sich jeweils ein mit

Perilymphe gefüllter Raum, die Scala vestibuli und die Scala tympani. In der Mitte liegt der mit Endolymphe gefüllte Ductus cochlearis. Während die Perilympfräume an der Schneckenspitze über das Helicotrema in Verbindung stehen, endet der Ductus cochlearis blind. Er wird durch die Reissner-Membran von der Scala vestibuli und durch die Basilarmembran von der Scala tympani getrennt. Die Basilarmembran wird von der Schneckenbasis bis zur Schneckenspitze kontinuierlich breiter. Die Basilarmembran bildet somit den Boden des Ductus cochlearis, auf dem das eigentliche Hörorgan, das Corti-Organ, liegt. Es ist aus einem System von Sinnes- und Stützzellen aufgebaut, über denen die Tectorialmembran liegt, ein zellfreies gallertartiges Gebilde. Die Sinneszellen des Corti - Organs sind die inneren (IHC) und äußeren Haarzellen (OHC). Diese Rezeptoren des Corti-Organ besitzen apikal etwa 50 bis 100 Stereozilien sowie ein Kinozilium. An ihrer basalen Seite bilden die insgesamt etwa 3500 inneren Haarellen Synapsen mit den afferenten Neuronen des Nervus cochlearis, die zusammen mit den Fasern aus dem Vestibularorgan den VIII. Hirnnerven bilden. Die etwa 12000 äußeren Haarzellen haben sowohl Synapsen mit afferenten als auch mit efferenten Neuronen aus dem Hörnerven, wobei die Efferenzen überwiegen. Diese stammen aus dem olivocochleären System, welches eine wichtige Funktion als Feedbackmechanismus innehat. Neuere Studien wie z. B. [57], weisen darauf hin, dass dieses Feedback als neuronaler Schutzmechanismus funktioniert, nicht nur vor Lärm mit hohen Pegeln (über 100 dB/SPL) sondern auch vor moderatem Lärm mit Pegeln um 84 dB/SPL [45], [77].

1.1.3 Physiologie der Hörwahrnehmung und die Wanderwellentheorie

Der Physiker Georg von Békésy stellte Forschungen in Bezug auf das Verhalten der Basilarmembran an. Bei Eintreffen einer Schallwelle kommt es zu Volumenverschiebungen im Perilympfraum. Die Folge ist eine Deformierung

der mit Endolymphe gefüllten Scala media. Die Wanderwelle entsteht am ovalen Fenster durch Druck der Steigbügelfussplatte. Sie läuft dann die Scala vestibuli aufwärts und geht am Helicotrema in die Scala tympani über. Auf diese Weise wird die Schwingung auf die Basilarmembran und die Endolymphe im Ductus cochlearis übertragen. Die Amplitude der Wanderwelle verstärkt sich in ihrem Verlauf in Abhängigkeit von deren Schallfrequenz und erreicht an einem definierten Ort ihr Maximum, da die Basilarmembran in Richtung auf das Helicotrema breiter und dünner wird. Man bezeichnet diese Frequenz-Orts-Abbildung als Tonotopie. Töne hoher Frequenzen werden nahe dem ovalen Fenster transduziert und tiefe nahe dem Helicotrema. Am Ort der maximalen Amplitude kommt es zu einer Auslenkung der Tectorialmembran. Durch die Scherbewegungen der beiden Membranen gegeneinander werden die Stereozilien der OHC in Richtung auf das Kinozilium abgebogen, wodurch sich dehnungsempfindliche Kationenkanäle öffnen. Durch den Einstrom positiv geladener Teilchen wird die Membran depolarisiert. Diese Depolarisation bewirkt hochfrequente oszillierende Längenänderungen der OHC mit einer Frequenz von über 30 kHz [93]. Ursache dieser Verkürzung ist vermutlich ein Protein namens Prestin [55], welches auf die Potentialänderung reagiert. Neuere Studien weisen daraufhin, dass extrazelluläre Potentialänderungen eine Rolle bei den Elongationen der OHC spielen könnten [24]. Werden die Stereozilien in die entgegengesetzte Richtung ausgelenkt, also vom Kinozilium weg, so kommt es zu einer verminderten Leitfähigkeit für Kalium und infolge dessen zu einer Hyperpolarisation der Membran. Dies bewirkt über einen Kalziumeinstrom eine Verkürzung der äußeren Haarzellen [93]. Diese aktiven Bewegungen verstärken die Schwingung der Endolymphe im Raum unter der Tectorialmembran und damit das Signal um etwa 40 dB. Auf diese Weise wird die Frequenz-Orts-Abbildung geschärft und benachbarte Frequenzen können noch besser differenziert werden. Die Endolymphschwingungen scheren wiederum die Zilien der IHC ab, die ja die eigentlichen Rezeptorzellen

darstellen. Auch hier öffnen sich Kationenkanäle in den Zilien. Durch die hohe Potenzialdifferenz zwischen der kaliumreichen Endolymphe und dem Inneren der Haarzelle (etwa 150 mV) kommt es zu einem Einstrom von Kaliumionen in das Zellinnere, der in diesem Fall zu einer Depolarisation führt. Auf die Depolarisation folgt ein Calciumeinstrom, der eine Glutamatfreisetzung an der basalen Synapse der Haarzelle zur Folge hat. An der subsynaptischen Membran der afferenten Nervenfasern entsteht ein exzitatorisches postsynaptisches Potenzial, welches Aktionspotenziale an der Nervenfasern auslöst. Die OHC werden in ihrer Empfindlichkeit noch durch Impulse aus dem Hirnstamm gesteuert. Efferente Fasern aus den medialen Kernen des Nucleus olivaris superior können die Aktivität der OHC beeinflussen, da sie efferente Fasern zu den OHC besitzen. Dabei dient Acetylcholin als Transmitter [12]. Dieses mediale olivocochleäre System besteht aus gekreuzten Fasern, die Afferenzen von ipsilateral erhalten, und ungekreuzten Fasern, die Afferenzen von der kontralateralen Seite erhalten. Der Einfluss dieses Systems auf die OHC und damit auf die OAEs ist überwiegend hemmend. Es existieren zwei Methoden, um den Einfluss des olivocochleären Systems auf die OHC zu beurteilen: die kontralaterale DPOAE Suppression und die ipsilaterale Adaptation [54], [62]. Mithilfe des olivocochleären Systems kann die Aktivität der OHC gesteuert werden.

1.1.4 Die zentrale Hörbahn und die kortikale Repräsentation der Hörinformation

Unterschiedliche Schallfrequenzen werden im Verlauf der Hörbahn an bestimmten Orten repräsentiert. Dies wird als tonotope Gliederung bezeichnet. Jede Nervenfasern, die die Cochlea verlässt, wird durch eine bestimmte Schallfrequenz am stärksten erregt. Gleichzeitig wird in den Nervenfasern aber auch die Lautstärke des gehörten kodiert. Je lauter ein Ton, desto höher ist die Impulsfrequenz der zugehörigen Nervenfasern. Ziel der Hörbahn

ist der primäre auditorische Kortex am Oberrand des Temporallappens in der Brodmann Area 41, die auch als Heschl Querwindung bezeichnet wird. Auf dem Weg dorthin erfolgen 5 bis 8 Umschaltungen von Prinzipalneuronen, die nicht nur der Weiterleitung, sondern auch der Analyse des Gehörten dienen. Das erste Neuron ist die bipolare Ganglienzelle des Ganglion spirale. Ihr Axon zieht über den Nervus vestibulocochlearis zum Hirnstamm und erreicht dort die Cochlearis - Kerne (Nucleus cochlearis ventralis und dorsalis) im Bereich der Rautengrube. Der Hörnerv, auch Nervus Cochlearis genannt, setzt sich aus ca. 30000-40000 Nervenfasern zusammen. Diese stammen von den ca. 30000-40000 bipolaren Ganglienzellen des Ganglion cochleare. Die inneren und äußeren Haarzellen können auch aufgrund ihrer Innervation unterschieden werden. 95 Prozent der afferenten Nervenfasern sind ausschließlich mit den inneren Haarzellen verbunden und nur etwa fünf Prozent stehen mit zahlreicheren äußeren Haarzellen in Verbindung. Dabei erhält jede innere Haarzelle von ungefähr 10 Fasern Kontakte und jede Faser endet nur an einer einzigen inneren Haarzelle. Man spricht auch von einem Divergenzprinzip. Die inneren Haarzellen vermitteln somit die gesamte Hörinformation an die primäre Hörrinde. Die äußeren Haarsinneszellen werden hingegen ausschließlich nach dem Konvergenzprinzip durch efferente Fasern innerviert, welche ihren Ursprung im Kerngebiet der oberen Olive in der Medulla oblongata haben. Dieses Kerngebiet kann in ein laterales und ein mediales olivocochleäres Bündel eingeteilt werden. Das mediale olivocochleäre Bündel führt Efferenzen zu den OHC, die eine inhibitorische Wirkung auf die Motilität der OHC und damit auch eine inhibitorische Wirkung auf die Motilität der Basilarmembran und der Rezeptorpotenziale der IHC haben [28], [62], [69]. Dieser protektive Reflex kann indirekt durch kontralaterale Stimulation ausgelöst werden oder direkt durch elektrische Reizung [25]. Störungen der efferenten Kontrolle durch das olivocochleäre System finden sich z. B. bei Tinnitus [34].

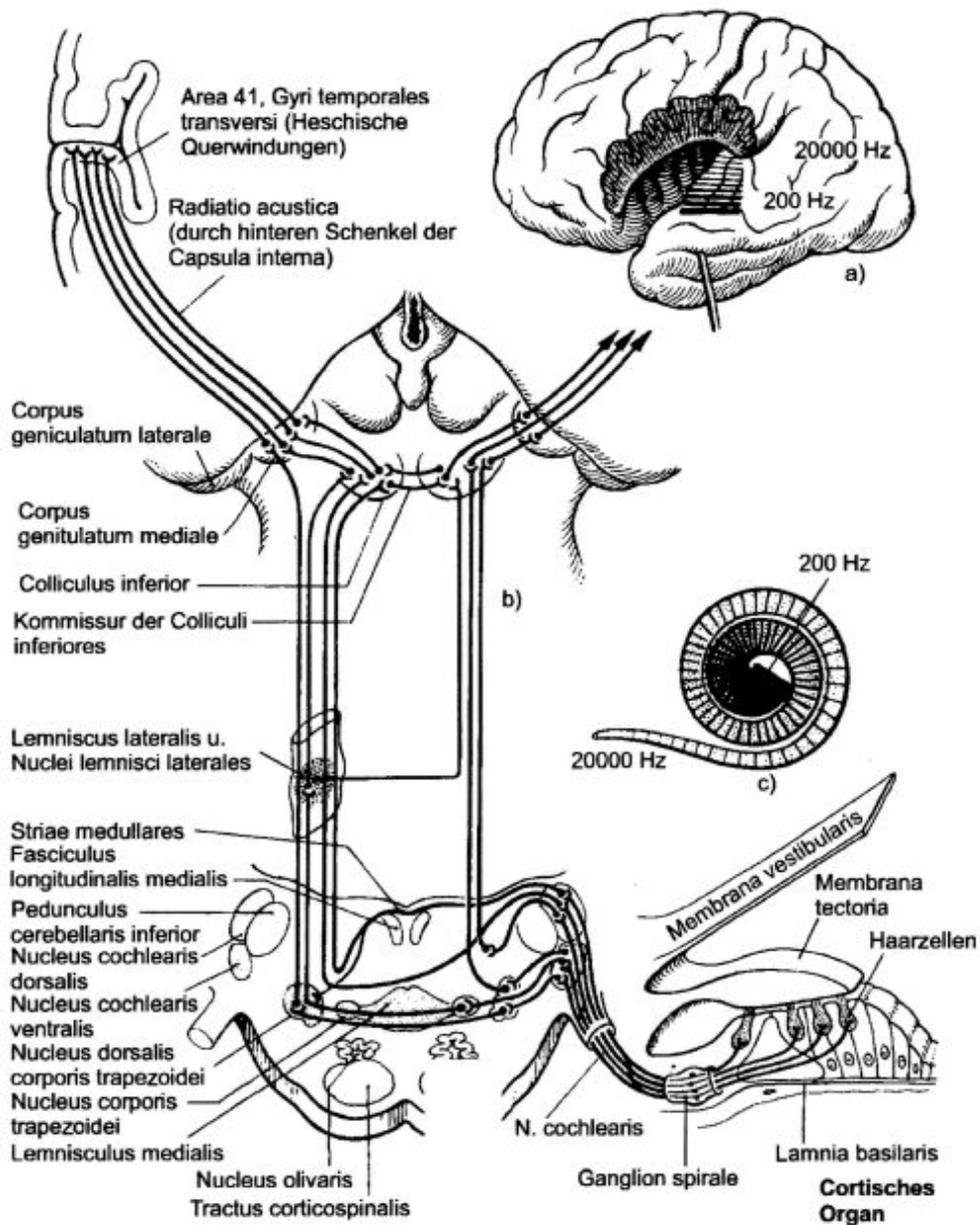


Abbildung 3: Die Hörbahn und die kortikale Repräsentation der Hörinformation: zentrale Leitung und Verarbeitung der Hörinformation in der Hörbahn. (Entnommen aus [48]).

In den Cochlearis - Kernen erfolgt die Umschaltung auf das zweite Neuron

sowie neben der tonotopen Gliederung eine Aufspaltung nach Komplexität des Schallsignals. Dessen Axone ziehen als Stria acustica zu den Kernen des Corpus trapezoideum und weiter zum Nucleus olivaris superior. In den Kernen des Trapezkörpers können bis zu zwei weitere Umschaltungen stattfinden, so dass der obere Olivenkern der erste Kern ist, der Afferenzen von beiden Ohren erhält. Er ist also zuständig für das räumliche Hören. Dabei spielen drei Mechanismen eine wichtige Rolle, wobei das binaurale Hören Voraussetzung ist. Erstens: Schräg von der Seite ankommende Schallwellen erreichen das zugewandte Ohr direkt, wobei das abgewandte Ohr im Schallschatten des Kopfes liegt. Deshalb kommt das Geräusch dort bereits leiser an. Eine Seitendifferenz von 1 dB kann dabei bei Tönen über 500 Hz noch erfasst werden. Zweitens liegt das abgewandte Ohr weiter von der Schallquelle weg, sodass der Schall auch minimal länger unterwegs ist. Solche Laufzeitdifferenzen können im oberen Olivenkern noch erfasst werden bis zu Unterschieden von 3×10^{-5} Sekunden. Drittens spielt die Form der Ohrmuschel eine wichtige Rolle bei der charakteristischen Verzerrung, durch die im ZNS berechnet werden kann aus welcher Richtung der Schall kommt. Als nächste Station erreicht die Hörbahn als Lemniscus lateralis die unteren Hügel der Vierhügelplatte (Colliculi inferiores). Dabei kreuzt ein weiterer Teil der Fasern zur Gegenseite und im Lemniscus lateralis kann eine weitere Umschaltung stattfinden. Kollateralen der Hörbahn werden hier an die Colliculi superiores abgegeben und stellen so eine Verbindung mit dem visuellen System her, die vor allem für die Blickmotorik wichtig ist. Von den Colliculi inferiores erreicht die Hörbahn das Corpus geniculatum mediale des Thalamus im Zwischenhirn, von wo aus sie als Radiatio auditiva zur primären Hörrinde zieht. Die sekundären Rindfelder, die die primäre Hörrinde umgeben, dienen der Analyse komplexer Klänge und dem Abgleich mit dem Gedächtnis [37], [48].

1.2 Die otoakustischen Emissionen

Die otoakustischen Emissionen entstehen als Nebenprodukt der nichtlinearen Verstärkung des Schallsignals durch die äußeren Haarzellen des Innenohres [43]. Diese Sinneszellen besitzen die Fähigkeit zu aktiven Kontraktionen und Elongationen [93]. Molekularbiologische Grundlage dieser Motilität ist die Aktion des spannungsabhängigen Proteins Prestin in der Zellmembran der äußeren Haarzellen [4], [13].

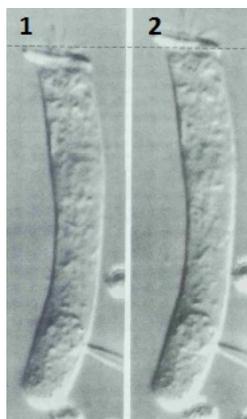


Abbildung 4: Elongation der äußeren Haarzellen (OHC) unter 1 OHC in Kontraktion und unter 2 OHC in Elongation (entnommen aus [40]).

Durch ihre Aktivität vergrößern die äußeren Haarzellen das Frequenzauflösungsvermögen des Innenohres in einem bereits durch das Maximum der Wanderwelle eng umschriebenen Bereich. Diese aktive Verstärkung findet vor allem bei niedrigen Reizpegeln des Schallsignals statt, sodass die Signalverarbeitung von der Stärke des Eingangssignals abhängt. Gleichzeitig spielt die Reizfrequenz und damit der Ort, an dem das Maximum der Wanderwelle entsteht, eine Rolle bei der Aktivität der äußeren Haarzellen. Dieses Verhalten bezeichnet man als nichtlinear gegenüber dem linearen Verhalten der Wanderwelle an Leichenohren oder an akustisch geschädigten Ohren [94]. Am Ort der besten Frequenzabstimmung entsteht eine retrograde Wander-

welle, für deren Ausbreitung dieselben Gesetze gelten wie für die durch den Reiz ausgelöste primäre Wanderwelle. Diese retrograde Wanderwelle gelangt zum ovalen Fenster, von wo sie über die Gehörknöchelchenkette durch das Mittelohr übertragen und vom Trommelfell in den äußeren Gehörgang abgestrahlt wird [93]. Hier kann sie mithilfe einer geeigneten Messsonde aufgezeichnet werden. Es ist sogar möglich die Bewegung des Trommelfells durch die retrograde Wanderwelle zu messen. Hierzu gab es einen Ansatz von [87] mithilfe eines Laser-Doppler-Vibrometers. Man unterscheidet die evozierten von den spontanen otoakustischen Emissionen. Die größte diagnostische Bedeutung besitzen die evozierten otoakustischen Emissionen, wobei diese häufig von dem Vorhandensein der spontanen Emissionen beeinflusst werden [52]. Bei den evozierten OAE's werden im Wesentlichen nach dem methodischen Vorgehen die perstimulatorischen von den poststimulatorischen OAE's unterschieden. Bei den perstimulatorischen OAE's handelt es sich um die otoakustischen Distorsionsprodukte, welche während der Reizung mit zwei Sinustönen gemessen werden können. Die transitorisch evozierten OAE's hingegen werden poststimulatorisch aufgezeichnet. Die transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen und die otoakustischen Distorsionsprodukte zeigen einen Zusammenhang, sodass mit ihrer Hilfe der Zustand der Cochlear von verschiedenen Seiten beurteilt werden kann [8]. Otoakustische Distorsionsprodukte sind Verzerrungen des Schallreizes, die bei der gleichzeitigen Stimulation mit zwei Reintönen bzw. Sinustönen entstehen. Im Gegensatz zu den TEOAE's werden sie gleichzeitig mit dem Reiz aufgezeichnet. Als Reiz dient ein Gemisch aus zwei Dauertönen, die sich geringfügig in ihrer Frequenz und gegebenenfalls auch in ihrem Pegel unterscheiden. üblicherweise werden die Reizfrequenzen so gewählt, dass sie im Verhältnis von $f_2 = 1,2x f_1$ zueinander stehen. Für die Standardmessung mit hohen Reizpegeln (65 dB) wird ein Verhältnis der Sinustöne von $L_2 - L_1 = 10dB/SPL$ (A) verwendet. Für Messungen mit niedrigeren Pegeln wird die Intensität des Reiztones mit der

kleineren Frequenz etwas größer gewählt: $L_1 = 0,4xL_2 + 39dB$ (Pegelschere nach [51]). DPOAE's entstehen durch die nichtlineare Wechselwirkung zwischen den beiden Wanderwellen der Primärtöne f_1 und f_2 an den Punkt, an welchen sie sich überlagern [43]. Die Wanderwellen, die durch die Stimulation mit den Dauertönen ausgelöst werden, erreichen den Ort der größten Amplitude und werden durch die Aktivität der äußeren Haarzellen frequenzspezifisch verstärkt. Gleichzeitig kommt es durch die Wechselwirkung dieser Peaks zur Entstehung neuer Wanderwellen, die zum Ort ihrer tonotopen Abbildung wandern. Diese Reflektionen, die vermutlich durch Unregelmäßigkeiten der Basilarmembran entstehen, müssen als zusätzliche OAE - Quellen angesehen werden [80], [11], [29]. Die aktiven Elongationen der äußeren Haarzellen führen also zur Entstehung einer bidirektionalen Wanderwelle, die einerseits retrograd in Richtung des ovalen Fensters läuft und über das Mittelohr in den äußeren Gehörgang abgestrahlt wird, sowie andererseits einer antegraden Wanderwellen, die in Richtung Apex läuft [92]. Es existieren noch weitere Theorien zur Entstehung der DPOAE's unabhängig von Bewegungen der Endolymphe basierend auf hydrodynamischen Analysen [89]. Die Distorsionsprodukte stellen arithmetische Kombinationen aus den Primärtönen dar, wobei das prominenteste und am besten erforschte Distorsionsprodukt bei der Frequenz $2f_1 - f_2$ entsteht, welches für ein geschultes Ohr selbst Hörbar sein kann [38]. Dieses entsteht nicht nur durch die Aktivität der OHC in diesem Bereich, sondern ebenso aus der Motilität der OHC im Bereich des Primärtons f_2 , den so genannten wave fixed OAE's.

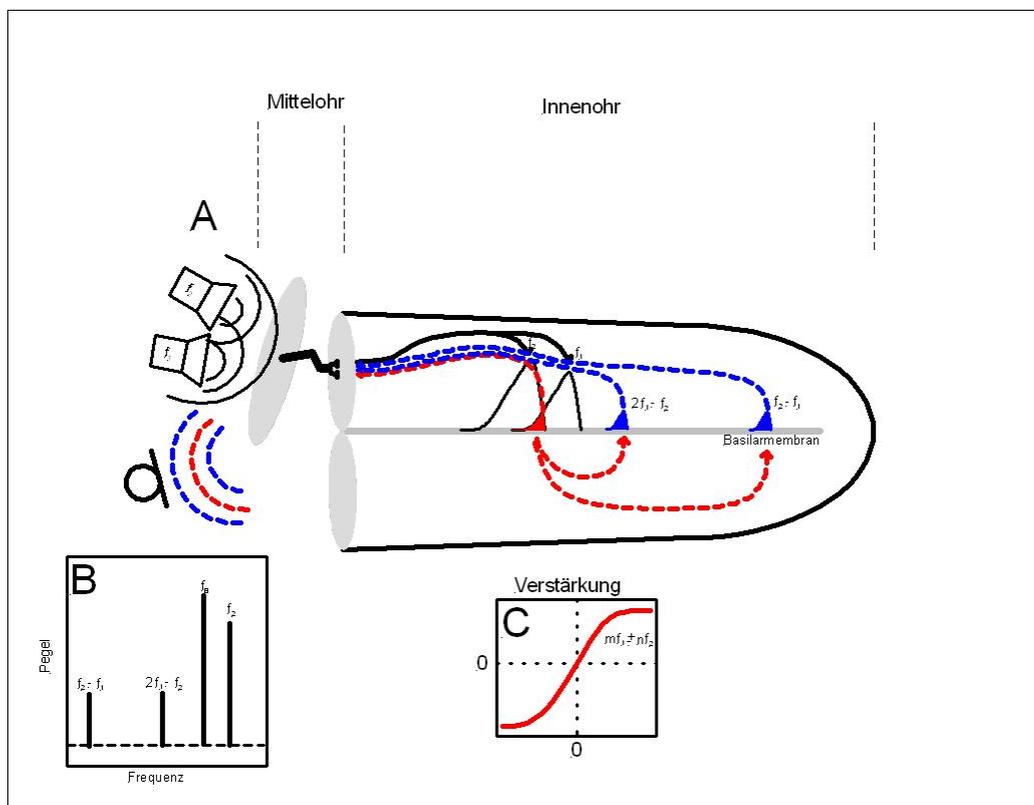


Abbildung 5: Quellen der Distorsionsprodukte otoakustischer Emissionen: Es sind die verschiedenen Quellen eines Distorsionsproduktes dargestellt. Unter A erkennt man bei Beschallung eines Ohres mit zwei Sinustönen die resultierenden Wanderwellen in schwarz. Am Überlappungsort (rot gezeichnet) erkennt man den Wave Fixed-Anteil und weiter apikal den Place Fixed-Anteil (blau). Im Distorsionsprodukt enthalten sind weitere Verzerrungsanteile wie z. B. bei der DP-Zuordnung $f_2 - f_1$, das weiter apikal entsteht. Unter B sind die Amplituden der Primärtöne und der Verzerrungsproduktanteile als Frequenzfunktionen dargestellt, (entnommen aus Hecker D., unveröffentlicht).

Ein gemessenes Distorsionsprodukt otoakustischer Emissionen hat im Normalfall zwei Anteile: den Wave Fixed-Anteil, der am Überlappungspunkt der Wanderwellen nahe f_2 entsteht, die durch die Primärtonstimuli erzeugt wurden, und den Place fixed-Anteil, der durch die Motilität der OHC am zugeordneten Bereich der Basilarmembran entsteht [29], [47], [60], [85]. Diese einzelnen Anteile der Distorsionsprodukte können sich gegenseitig auslöschen oder addieren, also besteht eine destruktive oder konstruktive Interferenz [44]. Welcher Anteil im gemessenen Distorsionsprodukt überwiegt, hängt vor allem vom Verhältnis der Primärtöne f_2/f_1 ab. Bei Verhältnissen von f_2/f_1 größer als 1,1 dominiert der Place fixed-Anteil. Der Wave fixed - Anteil überwiegt bei Primärtonverhältnissen von f_2/f_1 kleiner als 1,1, ist aber auch bei größeren Verhältnissen mit geringer Amplitude vorhanden [47], [75]. Die Quelle der DPOAE's ist weiterhin von der Stimulationsfrequenz abhängig. Bei einer Stimulation mit Frequenzen von f_2 größer als 12 kHz überwiegt der place fixed - Anteil im gemessenen Distorsionsprodukt. Durch Variation der Schalldruckpegel L_1 und L_2 neben dem Frequenzverhältnis lassen sich die Interferenzen beeinflussen und es ergeben sich daraus optimale Stimulusbedingungen, die sich aufgrund der Nichtlinearität für alle Bereiche der Cochlea unterscheiden [6], [50]. Üblicherweise werden OAE - Amplituden von mehr als 6 dB/SPL als signifikanter Signal-Rauschabstand gewertet, da in diesem Bereich die Sensitivität und die Spezifität das günstigste Verhältnis aufweisen, [27]. Die DPOAE sind ein sensitiveres und spezifischeres Verfahren zur Einschätzung cochleärer Schäden als die TEOAE [8]. Bei beiden Verfahren ist es jedoch wichtig, eine Schalleitungsstörung vor der Messung auszuschließen, da sich die OAE - Schwelle dadurch signifikant verschlechtert. Eine Optimierung der Reizpegel kann helfen, dieses Problem zu umgehen [49]. Bei Beschallung des kontralateralen Ohres während der OAE - Messung werden die DPOAE - Amplituden durch das mediale olivocochleäre System beeinflusst [25], [91]. Zur Beurteilung der OHC-Motilität können Input/Output-

Funktionen der Distorsionsprodukte gemessen werden. Wenn ein Punkt der Basalmembran mit seiner charakteristischen Frequenz stimuliert wird, führt dies zu einem linearen Anstieg der OAE - Amplitude bei geringen Stimulusleveln, zu einem nicht linearen Amplitudenanstieg bei mittleren Stimuluspegeln und wieder zu einem linearen Anstieg bei hohen Pegeln. Dieses Verhalten der Input/Output-Funktionen zeigte eine Veränderung zu steileren Kurven nach Exposition mit ototoxischen Substanzen und der kleinste Stimuluspegel, bei welchem bereits OHC-Aktivitäten gemessen werden konnte, ist erhöht [16]. Die Input/Output-Funktionen entstehen wie die DPOAE's an zwei Quellen, die miteinander interferieren und sich gegenseitig auslöschen können, [59]. Die OAE - Messung oberhalb 7 kHz gestaltet sich schwierig aufgrund von stehenden Wellen im äußeren Gehörgang [81]. Die bei der OAE - Messung aufgezeichneten Daten bestehen aus den Primärtonstimuli, den sehr leisen DPOAE - Antworten bei etwa -5 bis 15 dB/SPL und einer Kontamination durch das Grundrauschen bei 0 bis 20 dB/SPL. Dieses Rauschen ist zusammengesetzt aus allen Nebengeräuschen wie Puls, Atmung und den unvermeidbaren Umgebungsgeräuschen. Daher gestaltet sich die Filterung des Nutzsignals aus allen diesen viel lautereren Nebengeräuschen schwierig [96]. Üblicherweise verwenden DPOAE - Messsysteme eine Testmessung zur Anpassung des Grundrauschens und die Signalmittelung im Zeitbereich, um den Signal-Rauschabstand zu verbessern [15]. Die Analyse erfolgt anschließend über eine Fourier Transformation. Es gab bisher einige Versuche den Signal-Rauschabstand zu verbessern, um DPOAE bis in den Hochtonbereich zu messen. Beispielsweise gab es einen Vergleich von zwei Mittelungstechniken [70] sowie den Vergleich einer Maximum Likelihood Methode mit der gefensterten Fourier Transformation [56], um den Signal-Rauschabstand zu verbessern. Delgado et. al. (2000) [15] präsentierten einen Ansatz zur Reduktion des Grundrauschens, durch die Erfassung der Umgebungsgeräusche mit drei Mikrofonen, die im Testohr, im kontralateralen Ohr und nahe am

Kopf der Probanden platziert wurden. Powers et. al. (2006) [71] entwickelten ein Software Modul, um den Signal-Rauschabstand zu verbessern und die Messdauer zu verkürzen. Alle diese Versuche sind auf die Emissionsfrequenz $2f_1 - f_2$ fokussiert, die derzeit als einzige in der klinischen Routine genutzt wird [31]. Zuletzt gab es einen Ansatz von [26] sowie von [41], um transitorisch evozierte otoakustische Emissionen im Hochtonbereich zu messen. Diese Versuche beruhen auf einem veränderten Auswertalgorithmus basierend auf der Maximum-Likelihood Methode. Parazzini et. al. (2006) [66] stellten eine Formel zur Berechnung der Wiederholbarkeit von DPOAE-Messungen an Tiermodellen vor. Nach dieser Formel gelten Repeatability-Indices bis $R = 0,7$ und höher als gute Stabilität bei wiederholten Messungen an einem Tier.

Die transitorisch evozierten OAE's werden durch einen breitbandigen Klickreiz ausgelöst werden, dessen Frequenzen sich hauptsächlich im Bereich zwischen 1 und 4 kHz befinden. Die cochleäre Antwort auf diesen Reiz ist im Hauptsprachbereich zwischen 1 und 4 kHz am stärksten ausgeprägt [44]. Das Ohr wird mit einem Signal stimuliert, dessen Dauer auf ein kurzes Zeitintervall von etwa 0,1 ms beschränkt ist. Die durch den Reiz ausgelöste physiologische Antwort setzt kurz nach Abklingen des Reizes ein und hält danach für einige Millisekunden an, wobei das Signal von 3 bis 12 ms zur Analyse gesetzt wird. Da die Amplitude dieser Antwort um einige Größenordnungen unter der des Reizes liegt und die Ausläufer des Reizes mit aufgezeichnet werden, kommt eine Sequenz mehrerer aufeinander folgender Reizimpulse (nonlinear stimulus sequence) zur Anwendung. Mithilfe dieses Verfahrens gelingt die weitestgehende Auslöschung linearer Anteile des gemessenen Signals [35]. Nach 80 ms wird die Darbietung des Reizes wiederholt und zwar typischerweise 280mal. Die registrierten Signalabschnitte werden in zwei verschiedenen Speichern summiert und anschließend getrennt gemittelt, sodass ein Gesamtmittelwert und ein Schätzwert für das Restrauschen berechnet werden können. Als Maß für die Zuverlässigkeit der Methode gilt die Reproduzier-

barkeit von zwei übereinander gelagerten Kurven der Teilmittelwerte A und B. Voraussetzung für die Messung der TEOAE's ist eine Normalhörigkeit bzw. ein Hörverlust von höchstens 35 dB/HL [36]. Unter diesen Bedingungen beträgt die Inzidenz für das Vorkommen von TEOAE's praktisch 100% [72]. In neueren Studien wurden neue Messmethoden erforscht, mit denen TEOAE's auch im Hochtonbereich gemessen werden können, um die cochleäre Funktion im Hochtonbereich zu beurteilen [26], [41]. Mit den TEOAE's ist dies allerdings nur frequenzunspezifisch möglich, sodass sie sich besonders als Screeningmethode eignen [8].

1.3 Brainstem Evoked Response Audiometry (BERA)

Bei der BERA handelt es sich um eine Form der akustisch evozierten Potenziale, welche wie die otoakustischen Emissionen ein Verfahren der objektiven Audiometrie darstellt. Standardmäßig wird mit einem breitbandigen Klickreiz gearbeitet, der die Frequenzen 1 bis 4 kHz umfasst. Es können Potenziale auf Ebene des Hirnstamms abgeleitet werden, die in Bezug auf das zeitliche Auftreten und ihre Latenz mit Normkurven verglichen werden können. Da es sich um ein Signal mit sehr geringer Amplitude im Vergleich zum reizunabhängigen EEG handelt, muss das Signal über 2000 mal aufgezeichnet und anschließend durch Signalmittelung analysiert werden. Die Signalmittelung beruht auf der mehrmaligen Registrierung gleichwertiger, aber wegen des Zufallscharakters des Störgeräusches niemals identischer Signale. Allgemein gilt die Zuordnung:

$$SNR = \frac{S}{N} \sqrt{n} \quad (1)$$

In dieser Gleichung 1 steht S für den Signalanteil, N für den Anteil des Störgeräusches und n für die Anzahl von Einzelmessungen. Die Potenziale werden über Oberflächen Elektroden an Vertex, Stirn (Referenz) und Mastoid aufgezeichnet. Als Ergebnis erhält man eine charakteristische, fünfwellige

Kurve, die vom Stimuluspegel abhängt und mit Normkurven verglichen werden kann. Wichtige Kriterien bei der Auswertung stellen die Latenz bis zum Auftreten des akustisch evozierten Potenzials und die Form der Welle V dar. Der wesentliche Nachteil der BERA im Vergleich zu den OAE's ist die längere Messdauer, über welche der Patient still sitzen oder liegen muss. Hierzu kann gegebenenfalls eine Sedierung notwendig werden.

1.4 Die diagnostische Bedeutung der otoakustischen Emissionen im Hochtonbereich

Die regelmäßige Lärmexposition und die Einnahme ototoxischer Substanzen wie der Aminoglykoside oder Schleifendiuretika führt zu einem Funktionsverlust der OHC [82]. Dies wirkt sich zuerst auf die höheren, basalen Frequenzen und erst im Verlauf auf den Hauptsprachbereich aus [2], [22], [42]. Durch den hemmenden Einfluss der in der Herzinsuffizienztherapie eingesetzten Schleifendiuretika auf die Stria vascularis, führen diese Substanzen zu einem Verlust des endocochleären Potenzials und damit zu einer erschwerten Reiztransduktion der OHC [16]. Fausti et. al. (1994) [22] konnten zeigen, dass die Exposition mit ototoxischen Substanzen zu einem Abfall der Hörschwelle führen kann. In diesem Fall waren bei fast zwei Dritteln der Patienten Frequenzen über 8 kHz betroffen und es handelte sich dabei meistens um die höchsten noch hörbaren Frequenzen. Zu den Hochrisikopatienten für einen Hörverlust im Hochtonbereich zählen ebenfalls Patienten mit Cystischer Fibrose aufgrund einer vermuteten Prädisposition und der häufigen Einnahme von Aminoglykosiden [58]. Bei beginnender Presbyakusis im Mausmodell kommt es ebenfalls zuerst zu einem Untergang der äußeren Haarzellen im Hochtonbereich und im weiteren Verlauf zu einer Progression nach apikal [23]. Parham et. al. (1999) [67] untersuchten den Einfluss der Presbyakusis bei CBA-Mäusen auf das $2f_1 - f_2$ Distorsionsprodukt zwischen 8 und 16 kHz

und konnten zeigen, dass die Presbyakusis mit einer Reduktion der DPOAE - Amplituden im Hochtonbereich beginnt. Daraus lässt sich schließen, dass zu einem effektiven Monitoring bei Risikopatienten besonders der Hochtonbereich gehört. Mit den otoakustischen Emissionen steht ein objektives und sensitives Verfahren zur Verfügung, um die cochleäre Funktion zu überprüfen. Da Patienten, die unter Chemotherapie stehen oder einer Therapie mit Aminoglykosidantibiotika bedürfen, sich häufig in einem deutlich reduzierten Allgemeinzustand befinden, sollte ein Verfahren angewandt werden, das möglichst wenig belastend für die Patienten ist. Dieses Kriterium wird durch die DPOAE - Messung erfüllt, da sie auch ohne die Mitarbeit des Patienten durchgeführt werden kann ([73]). Zudem weisen zahlreiche Studien darauf hin, dass geringe Schäden der OHC zu einer Änderung der OAE - Amplitude führen, bevor sich dieser Schaden im Audiogramm bemerkbar macht ([2], [18], [21], [64], [78], [61], [65]). Auch [74] zeigten, dass die DPOAE-Messungen ein sensitives Verfahren sind, um frühzeitig Hörverluste durch ototoxische Substanzen nachzuweisen. [73] führten DPOAE - Messungen bei Patienten unter Therapie mit Cisplatin durch und konnten zeigen, dass sich dieses Verfahren als Indikator für cochleäre Schäden eignet. [63] führten DPOAE - Messungen bei Fabrikarbeitern und Büroangestellten vor und nach der Arbeit durch. Die lärmexponierten Fabrikarbeiter hatten im Vergleich zu der Kontrollgruppe signifikante Verluste der DPOAE - Amplituden, sodass sich dieses Verfahren eignet, um vorübergehende Hörverluste nachzuweisen. [46] zeigten, dass cochleäre Schäden infolge der Einnahme von Cisplatin bei Kindern und Jugendlichen früher Veränderungen der DPOAE - Amplituden aufweisen, als es sich im konventionellen Reintonaudiogramm bemerkbar macht. Aufgrund von schlechten Mess- und Auswertebedingungen werden in der klinischen Routine jedoch nur die OAE - Messungen bis 8 kHz durchgeführt. Dreisbach et. al. (2006) [17] stellten fest, dass DPOAE's über einen Zeitraum von vier Wochen gemessen unter gleichen Bedingungen in Bezug auf die Stimuluspe-

gel bei 95 Prozent der Probanden keine Änderung der Amplitude von mehr als 8 dB zeigen. Die Messung von DPOAE's im Hochtonbereich könnte deshalb ein schnelles und objektives Verfahren darstellen, um früh eine Schädigung der OHC nachzuweisen und gegebenenfalls eine Therapieindikation mit ototoxischen Substanzen zu überdenken [42], [3], da bereits ein einseitiger Hörverlust zu einer signifikanten Minderung der Lebensqualität führen kann [7]. Die Prävalenz von Hörverlusten besonders im Hochtonbereich bei jungen Individuen besitzt eine steigende Tendenz. [79] untersuchten die Prävalenz von Hörverlusten bei Jugendlichen zwischen 12 und 19 Jahren und fanden einen signifikanten Anstieg von 14,9 Prozent zwischen 1988 und 1994 auf 19,5 Prozent zwischen 2005 und 2006. Daher käme auch eine Anwendung der Hochton DPOAE - Messungen zur Erfassung der individuellen Lärmvulnerabilität bei arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen in Betracht, wie es bisher mit Hilfe der DPOAE - Wachstumsfunktionen und der konventionellen DPOAE - Messung möglich ist [39], [84]. Emmerich et. al. (2008) [20] untersuchten den Einfluss der Lärmexposition bei Berufs- und Freizeitmusikern und fanden einen Hörverlust im konventionellen Reintonaudiogramm bei Frequenzen zwischen 0,25 und 16 kHz schon in Altersgruppen ab 20 Jahren, der zu einem Verlust der DPOAE - Amplitude führte. Möglicherweise stellt die Messung der DPOAE im Hochtonbereich eine gute Kontrolluntersuchung zur Überprüfung des cochleären Status bei Lärmexponierten Berufsgruppen dar.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die Aufgabenstellung dieser Arbeit bestand in der Frage, ob es mithilfe des neuen Analyseverfahrens zur Auswertung von Hochton - DPOAE's möglich ist, DPOAE's bis 18 kHz zu messen. Hierbei sollte das Verfahren zunächst an Normalhörenden getestet werden, um herauszufinden, ob eine Messung von DPOAE's bei Hörgesunden mit stabilen SNR bis in den Hochtonbereich

möglich ist. Darüber hinaus stellte sich die Frage, inwiefern die Ergebnisse einer DPOAE-Messung mithilfe des Verfahrens wiederholbar sind. Es sollten insbesondere die interindividuelle und die intraindividuelle Variabilität untersucht werden, um die Eignung des Verfahrens als Therapiemonitoring zu untersuchen. Das nächste Ziel war die Erstellung von Normwerten für dieses Messverfahren, um pathologische von physiologischen Ergebnissen zu unterscheiden. Schließlich wurden im Rahmen der Arbeit noch einige beispielhafte Fälle mit pathologischen Befunden untersucht, um die Möglichkeiten der Anwendung des Verfahrens in der klinischen Praxis zu demonstrieren.

2 Material und Methodik

Für den Nachweis otoakustischer Emissionen im Hochtonbereich wählten wir das Verfahren der otoakustischen Distorsionsprodukte. Bei den DPOAE's handelt es sich um Verzerrungen des Schallreizes, die infolge der nichtlinearen Signalverstärkung des Innenohres entstehen und bei Stimulation mit zwei Sinustönen, den so genannten Primärtönen f_1 und f_2 , entstehen. Die Während der Stimulation mit den Primärtönen gemessenen Emissionsfrequenzen liegen dabei abseits dieser Stimuli und sind im Reiz nicht enthalten. Zur Erzielung guter Ergebnisse haben sich die Primärtonstimuli mit einem spektralen Abstand von 20 Prozent etabliert, was einem Verhältnis von $f_2 = 1,2x f_1$ entspricht. Als Reizpegel wählten wir $L_1 = L_2 = 65 \text{ dB/SPL}$ für f_2 bis 12 kHz und $L_2 = 55 \text{ dB/SPL}$ sowie $L_1 = 65 \text{ dB/SPL}$ für höhere Frequenzen bis f_2 von 18 kHz.

2.1 Grundsätzlicher Messaufbau

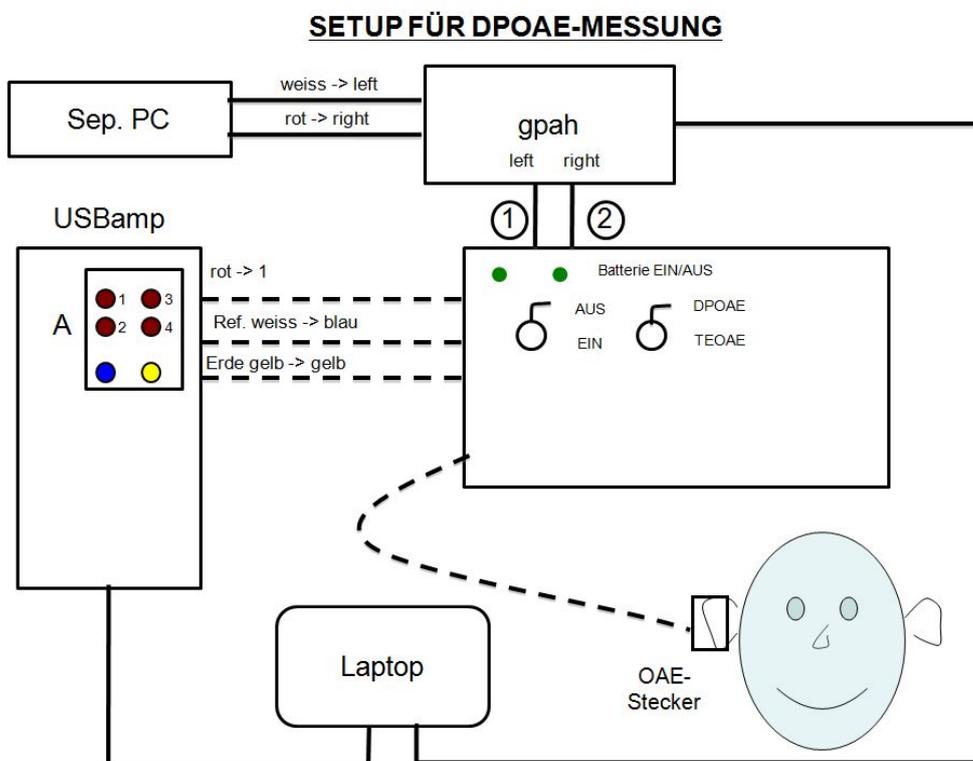


Abbildung 6: Aufbau der DPOAE-Messung: Über den Laptop wurden die Primärtöne menugesteuert von einem Funktionscomputer (Sep. PC) eingespielt. Die Anpassung der Lautstärke erfolgte über den Headphonepuffer (gpah). Die Stromversorgung für die DPOAE-Sonde wurde über eine Batterieschaltung sichergestellt [30].

Da handelsübliche Diagnosegeräte zur Messung otoakustischer Emissionen eine Rohdatenerfassung nicht zulassen, mussten alle genannten Messungen mit einem frei programmierbaren System durchgeführt werden. Ein solcher Messplatz stand für diese Studie zur Verfügung und wurde so modifiziert, dass damit ein handelsüblicher OAE - Stecker genutzt werden konnte. Alle Messergebnisse wurden mit der Matlab - Version R2010d berechnet. Die hierzu nötigen Programme wurden von naturwissenschaftlichen Doktoranden

entwickelt und vorab getestet (Andreas Klinge, Jan Christopher Klein). Der frei programmierbare Messplatz vom Hersteller g.tec Gugar Technology hat die Zulassung nach dem Medizinproduktegesetz MPG IIa. Wesentliches Herzstück dieses Platzes ist der Biosignalverstärker mit 16 Messkanälen, welche in vier Messblöcke mit separater Erdung und Referenz aufgeteilt sind. Seine maximale Samplingrate beträgt 38.400 Hz bei einer Signalaufösung von 24 Bit bei +/- 250 mV, was einer Quantifizierung von ca. 30 nV entspricht. Ein weiteres für die Messungen genutztes Gerät ist der g.pah, ein auf 1 dB genau einstellbarer und ebenfalls frei programmierbarer Headphonepuffer. Das elektronische Zwischengerät zur Herstellung der Verbindung zwischen OAE-Stecker und dem Biosignalverstärker stellt die Stromversorgung der OAE-Sonde dar. Es ist aus elektromagnetischen Gründen vollständig aus Alu-Druckguss gefertigt. Auch die Verbindungsleitungen sind geschirmt ausgeführt. Die Datenverarbeitung lief über einen Sony Vaio Laptop mit 2 GHz Intel™ Duo Prozessor und einer internen rauscharmen Sound Card. Die Applizierung der Primärtöne erfolgte über eine Sonde, die ebenfalls ein empfindliches Mikrofon enthält und im Gehörgang der Probanden platziert wurde. Den Sitz der Sonde sowie die akustischen Bedingungen im Gehörgang überprüften wir mit einem TEOAE - Gerät ILO288 der Firma Interacutics (Checkfit) vor Beginn der eigentlichen Messung. Die Datenakquise wurde menugesteuert über einen Funktionscomputer durchgeführt, Während die zur Stimulation benötigten Wavedateien der Frequenzen $f_2 = 500 \text{ Hz bis } 18 \text{ kHz}$ über einen separaten Audio-Computer eingespielt wurden. Die Samplerate betrug bei diesen Dateien 98,2 kHz und die Frequenzaufösung war auf 2,3 Hertz genau. Da zu jeder Frequenz ein anderer Lautstärkepegel eingestellt werden musste, wurde das System vor der Messung kalibriert und die benötigte Dämpfung durch den Headphonepuffer während des Programmlaufs automatisch vorgegeben. Alle Messungen wurden in Schallisolierten Räumen durchgeführt und die Probanden wurden dazu angehalten sich möglichst wenig zu bewegen,

um Artefakte zu minimieren. Die Messung dauerte etwa 20 Minuten pro Ohr und umfasste die Primärtonfrequenzen $f_2 = 0,5$ bis 18 kHz. Es wurde in $0,5$ kHz - Schritten gemessen, sodass insgesamt 36 Einzelmessungen entstanden. Diese wurden zweimal hintereinander ausgeführt, um Abweichungen der zweiten von der ersten Messung festzustellen.

2.2 Messaufbau zur Messung der Hochtonaudiogramme

Die Messung der Reintonaudiogramme erfolgte bei allen Probanden von 1 bis 18 kHz am gleichen Messplatz wie die unter 3. 1. 1. beschriebene Messung der Hochton - DPAOE's. Die Datenakquise wurde menugesteuert über einen Funktionscomputer durchgeführt. Die Töne wurden in 2 kHz - Schritten über HD - Kopfhörer präsentiert. Bei Erkennen eines Tones sollte der Proband die Hand heben. Diese Messung wurde ebenfalls in einem Schallisolierten Raum durchgeführt.

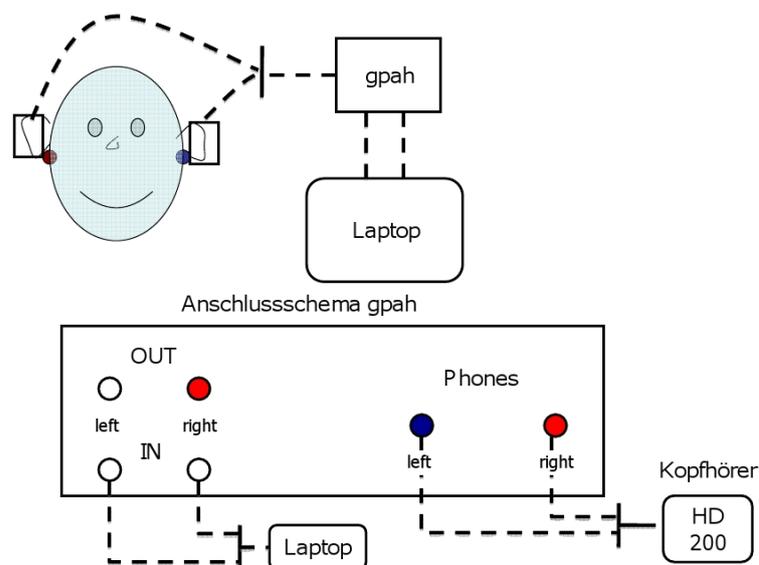


Abbildung 7: Messaufbau zur Messung der Hochtonaudiogramme: Die Applizierung der Primärtöne erfolgte über den Laptop. Die Regulation der Lautstärke wurde durch den Headphonepuffer übernommen (gpah) und die Töne konnten dann über den HD-Kopfhörer vom Probanden gehört werden (entnommen aus [30]).

2.3 Rohdatenerfassung

Die Auswertung der DPOAE - Ergebnisse erfolgte visuell anhand der Frequenzdarstellung der Einzelmessungen als Matlab - Bilddatei (siehe Abbildung Nr. 8) für alle Probanden. Die Abbildung zeigt eine Einzelmessung bei der Frequenzkombination f_1 von 6,26 kHz und f_2 bei 7,509 kHz. Es wurden also 36 dieser Einzelsignale als Matlab - Bilddatei erstellt und separat für alle 50 Ohren ausgewertet.

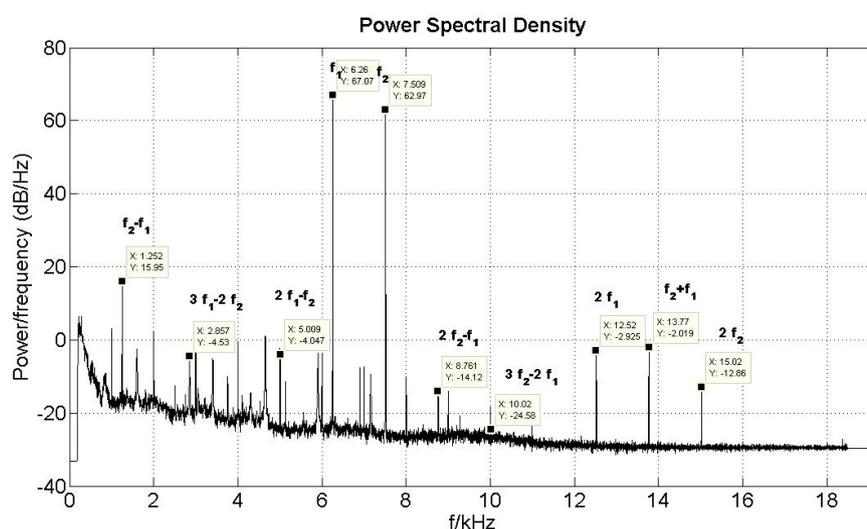


Abbildung 8: Messung eines Einzelsignals Rohdaten nach Transformation von der Zeit- in die Frequenzachse. Neben der dominanten Frequenzzuordnung sind weitere Emissionslinien der Verzerrungsproduktanteile zu sehen.

Die Abbildung 8 zeigt das Resultat der neuen Analyseverfahren zur DPOAE Messung eines Probanden nach Transformation der Rohdaten von der Zeitachse in die Frequenzdarstellung. Darin enthalten sind neben den beiden Stimuli $f_1 = 6.257 \text{ kHz}$ und $f_2 = 7.509 \text{ kHz}$ auch weitere Emissionslinien verschiedener Verzerrungsproduktanteile. Die y Achse zeigt die Energie im Signal (=Power/frequency) in dB/Hz als eine Funktion der Frequenz an. Die x-Achse ist in kHz skaliert. Unter den Emissionslinien findet

sich die klinisch bedeutendste Emission $2f_1 - f_2$ bei der Frequenz 5009 kHz mit einem Signalrauschabstand von über 20 dB. Weitere gekennzeichnete Verzerrungsprodukte, die in diesem Bereich bei diesem Probanden einen signifikanten Signalrauschabstand aufweisen, sind die Emission $f_2 - f_1$ bei 1252 kHz, $3f_1 - 2f_1$ bei 2857 kHz, $2f_2 - f_1$ bei 8761 kHz, $2f_1$ bei 1250 kHz, $f_2 + f_1$ bei 13770 kHz sowie $2f_2$ bei 15020 kHz. Ebenfalls ersichtlich ist, dass die Varianz und der Mittelwert des Rauschpegels sich mit zunehmender Frequenz verringern. Das Rauschen liegt in diesem Fall im mittleren Bereich bei -25 dB und fällt im Hochtonbereich auf -30 dB ab.

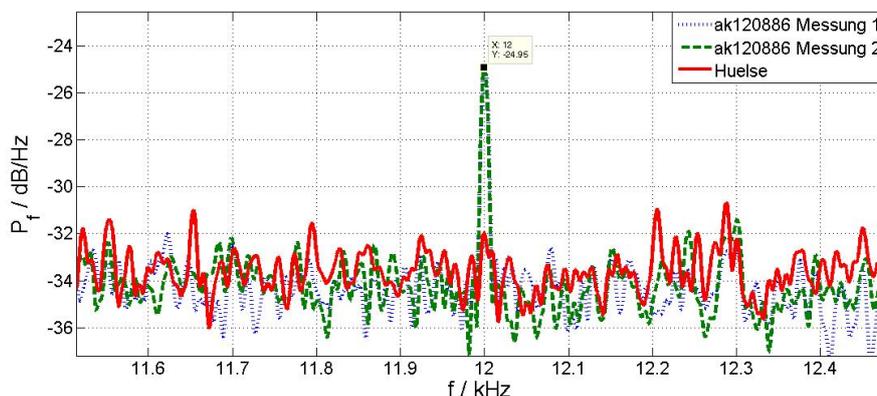


Abbildung 9: Dargestellt sind zwei Messungen an einem Probanden (blau und grün) sowie zum Vergleich eine Messung an einer Kalibrierhülse (rot).

Die Abbildung 9 zeigt zwei wiederholende Messungen an einem Probanden in blau mit unterbrochenen Linien und grün dargestellt sowie eine Messung an einer Kalibrierungshülse in rot. Die beiden Messungen am Probanden haben einen Signalrauschabstand des Distorsionsproduktes $2f_1 - f_2$ bei $f_2 = 18 \text{ kHz}$ von mehr als 9 dB, Während sich die Messung an der Hülse nicht signifikant vom mittlere Grundrauschen unterscheidet. Die beiden Emissionen $2f_1 - f_2$ stimmen in ihren Amplituden gut überein, sodass man

die grüne und blaue Linie kaum voneinander unterscheiden kann. Das Grundrauschen liegt in diesem Bereich bei -34 bis -35 dB. Innerhalb des Rauschens weichen alle drei Linien deutlich voneinander ab.

Die Messungen der Hochtton-DPOAE's erfolgten bei den ersten 10 Probanden zweimal. Unter gleichen Messbedingungen zeigten sich nur minimale Abweichungen von weniger als 1 dB.

2.4 Auswertung der multifrequenten DPOAEs

Für jede der 36 Einzelmessungen erfolgte die Auswertung jeder möglichen DP - Zuordnung, um eine vollständige Beurteilung des neuen Verfahrens zu gewährleisten. Die Auswertung der Einzelmessungen erfolgte anhand folgender Tabellen (Abbildung 10 bzw. Abbildung 11). In beiden Abbildungen ist zu berücksichtigen, dass Signale, deren Frequenz kleiner als 300 Hz bzw. größer als 18.4 kHz sind, technisch nicht mehr analysiert werden können.

Entlang der Y-Achse sind die 36 Einzelmessungen mit den Frequenzen von $f_2 = 511$ Hz bis 18021 Hz dargestellt. Auf der X-Achse sind die einzelnen möglichen DP- Zuordnungen aufgeführt, die für jede Einzelmessung bei allen Probanden ausgewertet wurden. Türkis unterlegt sind alle Frequenzen, die aus technischen Gründen nicht mehr messbar waren.

f_2	f_1	$2f_1 - f_2$	$2f_2 - f_1$	$f_2 - f_1$	$2f_1$	$f_2 + f_1$	$2f_2$	$3f_1$	$2f_1 + f_2$
511	426	341	596	85	852	937	1.022	1.278	1.363
983	819	655	1.147	164	1.638	1.802	1.966	2.458	2.621
1503	1.253	1.002	1.754	251	2.505	2.756	3.006	3.758	4.008
2012	1.677	1.341	2.347	335	3.353	3.689	4.024	5.030	5.365
2515	2.096	1.677	2.934	419	4.192	4.611	5.030	6.288	6.707
2992	2.493	1.995	3.491	499	4.987	5.485	5.984	7.480	7.979
3508	2.923	2.339	4.093	585	5.847	6.431	7.016	8.770	9.355
3998	3.332	2.665	4.664	666	6.663	7.330	7.996	9.995	10.661
4510	3.758	3.007	5.262	752	7.517	8.268	9.020	11.275	12.027
5006	4.172	3.337	5.840	834	8.343	9.178	10.012	12.515	13.349
5512	4.593	3.675	6.431	919	9.187	10.105	11.024	13.780	14.699
5987	4.989	3.991	6.985	998	9.978	10.976	11.974	14.968	15.965
6502	5.418	4.335	7.586	1.084	10.837	11.920	13.004	16.255	17.339
7005	5.838	4.670	8.173	1.168	11.675	12.843	14.010	17.513	18.680
7510	6.258	5.007	8.762	1.252	12.517	13.768	15.020	18.775	20.027
8011	6.676	5.341	9.346	1.335	13.352	14.687	16.022	20.028	21.363
8486	7.072	5.657	9.900	1.414	14.143	15.558	16.972	21.215	22.629
9007	7.506	6.005	10.508	1.501	15.012	16.513	18.014	22.518	24.019
9498	7.915	6.332	11.081	1.583	15.830	17.413	18.996	23.745	25.328
10013	8.344	6.675	11.682	1.669	16.688	18.357	20.026	25.033	26.701
10475	8.729	6.983	12.221	1.746	17.458	19.204	20.950	26.188	27.933
11019	9.183	7.346	12.856	1.837	18.365	20.202	22.038	27.548	29.384
11509	9.591	7.673	13.427	1.918	19.182	21.100	23.018	28.773	30.691
11982	9.985	7.988	13.979	1.997	19.970	21.967	23.964	29.955	31.952
12521	10.434	8.347	14.608	2.087	20.868	22.955	25.042	31.303	33.389
12992	10.827	8.661	15.157	2.165	21.653	23.819	25.984	32.480	34.645
13536	11.280	9.024	15.792	2.256	22.560	24.816	27.072	33.840	36.096
14006	11.672	9.337	16.340	2.334	23.343	25.678	28.012	35.015	37.349
14498	12.082	9.665	16.914	2.416	24.163	26.580	28.996	36.245	38.661
15008	12.507	10.005	17.509	2.501	25.013	27.515	30.016	37.520	40.021
15503	12.919	10.335	18.087	2.584	25.838	28.422	31.006	38.758	41.341
16011	13.343	10.674	18.680	2.669	26.685	29.354	32.022	40.028	42.696
16465	13.721	10.977	19.209	2.744	27.442	30.186	32.930	41.163	43.907
17013	14.178	11.342	19.849	2.836	28.355	31.191	34.026	42.533	45.368
17519	14.599	11.679	20.439	2.920	29.198	32.118	35.038	43.798	46.717
18021	15.018	12.014	21.025	3.004	30.035	33.039	36.042	45.053	48.056

Abbildung 10: Auswertung der Frequenzzuordnungen der 36 Einzelmessungen von 511 Hz bis 18 kHz für die Verzerrungsproduktanteile $2f_1 - f_2$ bis $2f_1 + f_2$. Türkis unterlegt sind die Messfrequenzen, die aus technischen Gründen nicht mehr messbar waren, da es sich um zu hohe Frequenzen handelt.

f_2	f_1	$2f_2 + f_1$	$3f_2$	$3f_1 - 2f_2$	$4f_1 - 3f_2$	$4f_2 - 3f_1$	$5f_1 - 3f_2$	$3f_2 - 2f_1$	$5f_2 - 3f_1$
511	426	1.448	1.533	256	170	767	596	681	1.278
983	819	2.785	2.949	492	328	1.475	1.147	1.311	2.458
1503	1.253	4.259	4.509	752	501	2.255	1.754	2.004	3.758
2012	1.677	5.701	6.036	1.006	671	3.018	2.347	2.683	5.030
2515	2.096	7.126	7.545	1.258	838	3.773	2.934	3.353	6.288
2992	2.493	8.477	8.976	1.496	997	4.488	3.491	3.989	7.480
3508	2.923	9.939	10.524	1.754	1.169	5.262	4.093	4.677	8.770
3998	3.332	11.328	11.994	1.999	1.333	5.997	4.664	5.331	9.995
4510	3.758	12.778	13.530	2.255	1.503	6.765	5.262	6.013	11.275
5006	4.172	14.184	15.018	2.503	1.669	7.509	5.840	6.675	12.515
5512	4.593	15.617	16.536	2.756	1.837	8.268	6.431	7.349	13.780
5987	4.989	16.963	17.961	2.994	1.996	8.981	6.985	7.983	14.968
6502	5.418	18.422	19.506	3.251	2.167	9.753	7.586	8.669	16.255
7005	5.838	19.848	21.015	3.503	2.335	10.508	8.173	9.340	17.513
7510	6.258	21.278	22.530	3.755	2.503	11.265	8.762	10.013	18.775
8011	6.676	22.698	24.033	4.006	2.670	12.017	9.346	10.681	20.028
8486	7.072	24.044	25.458	4.243	2.829	12.729	9.900	11.315	21.215
9007	7.506	25.520	27.021	4.504	3.002	13.511	10.508	12.009	22.518
9498	7.915	26.911	28.494	4.749	3.166	14.247	11.081	12.664	23.745
10013	8.344	28.370	30.039	5.007	3.338	15.020	11.682	13.351	25.033
10475	8.729	29.679	31.425	5.238	3.492	15.713	12.221	13.967	26.188
11019	9.183	31.221	33.057	5.510	3.673	16.529	12.856	14.692	27.548
11509	9.591	32.609	34.527	5.755	3.836	17.264	13.427	15.345	28.773
11982	9.985	33.949	35.946	5.991	3.994	17.973	13.979	15.976	29.955
12521	10.434	35.476	37.563	6.261	4.174	18.782	14.608	16.695	31.303
12992	10.827	36.811	38.976	6.496	4.331	19.488	15.157	17.323	32.480
13536	11.280	38.352	40.608	6.768	4.512	20.304	15.792	18.048	33.840
14006	11.672	39.684	42.018	7.003	4.669	21.009	16.340	18.675	35.015
14498	12.082	41.078	43.494	7.249	4.833	21.747	16.914	19.331	36.245
15008	12.507	42.523	45.024	7.504	5.003	22.512	17.509	20.011	37.520
15503	12.919	43.925	46.509	7.752	5.168	23.255	18.087	20.671	38.758
16011	13.343	45.365	48.033	8.006	5.337	24.017	18.680	21.348	40.028
16465	13.721	46.651	49.395	8.233	5.488	24.698	19.209	21.953	41.163
17013	14.178	48.204	51.039	8.507	5.671	25.520	19.849	22.684	42.533
17519	14.599	49.637	52.557	8.760	5.840	26.279	20.439	23.359	43.798
18021	15.018	51.060	54.063	9.011	6.007	27.032	21.025	24.028	45.053

Abbildung 11: Auswertung der Frequenzzuordnungen der 36 Einzelmessungen von 511 Hz bis 18 kHz für die Verzerrungsproduktanteile $2f_2 + f_1$ bis $5f_2 - 3f_1$. Türkis unterlegt sind die Messfrequenzen, die aus technischen Gründen nicht mehr messbar waren, da es sich um zu hohe Frequenzen handelt.

2.5 Signalverarbeitung

Die allgemeine Schwierigkeit bei der Messung von OAE besteht darin, dass ein Nutzsignal gemessen werden soll, welches vom Rauschen überlagert ist, deren Amplitude im Allgemeinen weitaus größer ist, als das zu messende Signal. Um diese Störeinflüsse zu minimieren stehen verschiedene Techniken zur Verfügung, von welchen die für diese Arbeit relevanten im Folgenden näher erörtert werden sollen.

2.5.1 Zeitsignal

Als Zeitsignal bezeichnet man ein Signal, das im Zeitbereich vorliegt, also als Funktion der Zeit oder als analoge Aufzeichnung der die Zeit entstanden ist. Zeitsignale werden bei der Aufzeichnung von einem Messgerät mit einer bestimmten Frequenz abgetastet. Die Abtastrate gibt also die Häufigkeit an, mit der ein kontinuierliches Signal abgetastet wird. Aus der Folge von Abtastungen entsteht eine diskrete Zeitreihe, die digital aufgezeichnet und in einer Datei abgespeichert werden kann. Die Abtastfrequenz muss so gewählt werden, dass alle im Signal enthaltenen Frequenzen abgebildet werden können. Dies ist nur dann der Fall, wenn sie mindestens doppelt so hoch ist, wie die höchste im Signal enthaltene Frequenz (Nyquist-Shannon- Abtasttheorem). Wird dies nicht beachtet, so entstehen in der abgetasteten Zeitreihe Frequenzanteile, die im ursprünglichen Signal nicht enthalten waren (so genannter Alias- Effekt). Hier werden Tiefpassfilter eingesetzt, um diesen Effekt zu vermeiden.

2.5.2 Artefaktunterdrückung und Bandpassfilter

Durch die Artefaktunterdrückung wird der Signal-Rauschabstand verbessert, indem die am wenigstens von Störeinflüssen überlagerten Signalabschnitte ausgewählt werden. Da für die Messung von OAE eine Messung über eine

längere Dauer notwendig ist, kommt es durch die Bewegungen des Probanden zwangsweise zu Artefakten. Ein Signalabschnitt wird dabei definitionsgemäß als Artefakt bezeichnet, wenn die Amplitude mindestens eines seiner Messwerte eine willkürlich vorgegebene Grenze über - bzw. unterschreitet. Da die Reizbedingungen und somit auch die Größe des physiologischen Signals während der Messung konstant bleiben, werden durch die Verwerfung der Signalabschnitte mit großer Amplitude nur diejenigen mit einem günstigen Signal-Rauschverhältnis ausgesucht. Von Bedeutung sind hier auch Bandpassfilter, die nur Frequenzen innerhalb eines bestimmten Bereichs durchlassen, sodass Frequenzen über- oder unterhalb dieses Bereichs gesperrt oder deutlich abgeschwächt aufgezeichnet werden. Die Bandbreite des Filters entspricht der Differenz zwischen oberer und unterer Grenzfrequenz. Zwischen beiden liegt der Durchlassbereich um die so genannte Mittenfrequenz, die als geometrisches Mittel aus oberer und unterer Grenzfrequenz definiert ist. Tiefpassfilter begrenzen den Frequenzbereich des Zeitsignals, indem sie Signalanteile oberhalb einer einstellbaren Grenzfrequenz herausfiltern. So wird ein Alias-Effekt vermieden. Hochpassfilter lassen Frequenzen oberhalb ihrer Grenzfrequenz passieren, während Frequenzen unterhalb dieser festgelegten Grenze gedämpft werden.

2.5.3 Zeit-Frequenztransformation

Üblicherweise basieren DPOAE - Analysen auf der Fast-Fourier-Transformation (FFT) mit anschließender Signalmittelung des transformierten Signals. Eine mathematische Transformation wie die Fourier Transformation wird üblicherweise auf Signale angewendet, um Informationen zu erhalten, die zwar im Signal enthalten sind, aber aus der unverarbeiteten Form nicht ersehen werden können.

Schaut man sich die Rohdaten einer DPOAE-Messung an, so sieht man nur die Amplituden der Primärtöne, welche gegen die Zeit aufgetragen sind.

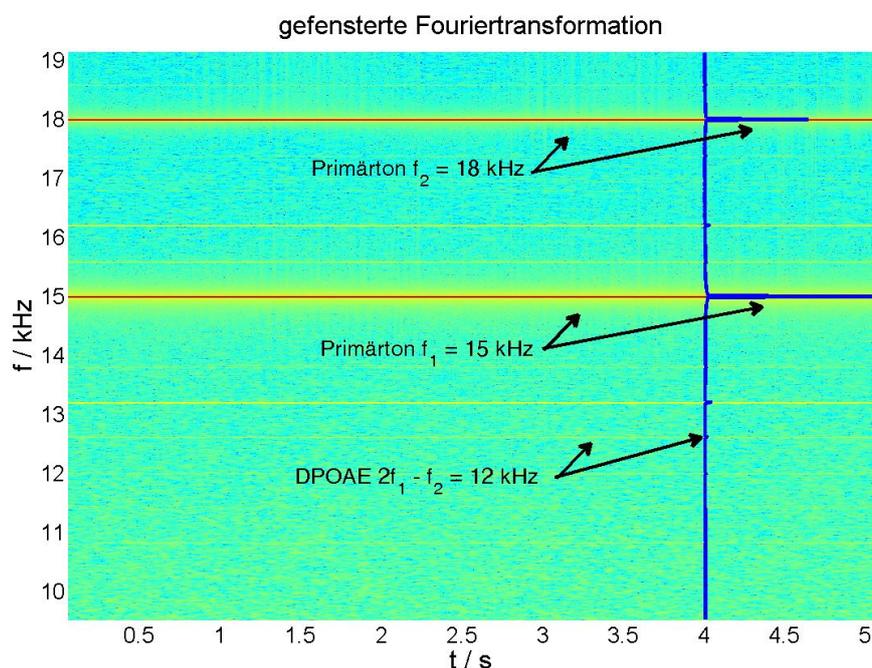


Abbildung 12: Zeit-Frequenztransformation mit der gefensterten Fouriertransformation: Transformation eines Zeitsignals (hier die Primärtöne f_1 und f_2) in die Frequenzdarstellung, wodurch die Beurteilung der Amplituden der Primärtönen und der Emissionen erst ermöglicht wird.

Dieses Signal stellt also eine Funktion der Zeit dar, das heißt, dass zu jedem Zeitpunkt ein Messwert existiert, der die Amplitude repräsentiert. Für die Auswertung der Distorsionsprodukte, die ja bei definierten Frequenzen erwartet werden können, benötigt man jedoch das Frequenzspektrum des Signals. Dieses Frequenzspektrum besteht aus den Frequenzkomponenten und zeigt, welche Frequenzen bei welcher Amplitude im Signal enthalten sind. Ein Fouriertransformiertes Signal enthält also genau die Informationen, die zur Auswertung einer DPOAE-Messung benötigt werden, wobei die Zeitinformation verloren gegangen ist. Die für dieses Verfahren genutzte Form der Fourier Transformation ist die Fast Fourier Transformation, welche einen optimierten Weg der diskreten Fourier Transformation darstellt [9].

2.5.4 Korrelation und Kohärenz

Schallwellen lassen sich durch ihre Frequenz bzw. Wellenlänge, Phase und Amplitude definieren. Zwei Teilwellen bezeichnet man als kohärent, wenn sie eine feste Phasenbeziehung zueinander aufweisen. Die Kohärenz führt zu Interferenzerscheinungen, welche sich sowohl konstruktiv als auch destruktiv auswirken können. Durch die Korrelationsfunktion lässt sich die Stärke der Kohärenz in Werten zwischen 0 und 1 angeben. Eine Korrelation von 1 bedeutet, dass zwei Schallwellen vollständig kohärent sind, während sie bei einem Wert von 0 völlig inkohärent sind. Dazwischen liegen die Werte für partiell kohärente Wellen. Die Korrelationsanalyse untersucht also die Stärke der Kohärenz und damit des Zusammenhangs von zwei Zielgrößen. In diesem Fall sind die Zielgrößen zwei Signalabschnitte des gemessenen Emissionssignals, die vom Programm Matlab durch die gefensterete Korrelationsanalyse miteinander verglichen werden [32].

2.6 Statistik

2.6.1 ANOVA

Als statistische Untersuchungsmethoden kam die Varianzanalyse [83] zur Anwendung. Bei der Varianzanalyse können Prüfgrößen analysiert werden, wobei die Werte aus einer Fisher-Verteilung entnommen werden, mit denen sich die statistische Signifikanz einer Gruppeneinteilung berechnen lässt [83]. Es wird untersucht, ob die Varianz zwischen den Gruppen größer als innerhalb der Gruppen ist, wenn sich die Erwartungswerte der Zielvariablen in den Gruppen unterscheiden. Die zweiseitige ANOVA (Analysis of Variations), eine Unterform der Varianzanalyse, prüft den Einfluss einer unabhängigen Variablen wie beispielsweise einer Lärmexposition auf die abhängige Variable, bei der es sich in diesem Fall um die OAE - Emission handelt. Die unabhängige Variable besitzt verschiedene Ausprägungen, nach denen sich

die Probanden verschiedenen Gruppen zuordnen lassen. Die Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS von IBM, Release 19. Ab einem p-Wert von kleiner 0,05 wurde der Unterschied als signifikant gewertet. Die Power des Tests betrug dabei 0,2 oder 20 Prozent. Vor der Ausführung des Tests wurde die Varianzverteilung auf Normalverteilung mittels dem Levene Test über das SPSS Programm geprüft. War die Varianzverteilung nicht normalverteilt, so wurde der Freiheitsgrad dF vom EDV-System angepasst.

2.6.2 Spezifische DPOAE-Auswertungen

In der Publikation von [66] wurde ein Verfahren entwickelt und vorgestellt, mit welchem die quantitative Bestimmung der intraindividuellen Wiederholbarkeit von DPAOE-Messungen bestimmt werden kann. Im Rahmen dieser Tierversuchsstudie wurden an 24 Ratten DPOAEs im Frequenzbereich von 1 *kHz* bis 10 *kHz* gemessen. Nach der initialen Messung wurden 16 Ratten mit Gentamicin behandelt. Nach der Behandlung wurden beide Gruppen (16 behandelte Tiere vs. 8 Kontrolltiere) wiederholt gemessen und die Variabilität der Emissionen berechnet. Basis dieser Berechnung war eine von [66] vorgestellte neue Berechnungsmethode zur Bestimmung des Repeatability-Index R . Dieser Index R wurde dabei mit der Gl. 2

$$R = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m (y_{i,j} - \bar{y}_i)^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m (\bar{y}_j - \bar{y})^2}{\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^m (y_{i,j} - \bar{y}_i)^2} \quad (2)$$

bestimmt. Die Parameter $i \in [1 \dots n]$ und $j \in [1 \dots m]$ bestimmten dabei das Tier bzw. den Zeitpunkt. In unserer Studie wurde diese Gleichung so modifiziert, dass die Variable n für den Messzeitpunkt und die Variable m für den Messparameter stehen. Gemäß [66] ist eine gute Wiederholbarkeit vorhanden, wenn der Index R größer oder gleich 0,7 ist. Liegt der Wert darunter, spricht dies für eine signifikante Abweichung vom Vorwert zum Beispiel aufgrund der Behandlung mit ototoxischen Substanzen oder nach Lärmexposition.

Zur Bestimmung des R - Wertes wurde auf Grundlage des Programmes Matlab ein Skriptfile von Herrn Dipl.-Ing. Dietmar Hecker geschrieben, welches die Werte seitengetrent bzw. zusammengefasst analysiert.

2.7 Probandenkollektiv

Für diese Studie wurden 25 normal hörende und gesunde Probanden (5 Männer und 20 Frauen) im Alter zwischen 18 und 28 Jahren bei Durchschnittsalter von 23 Jahren eingeschlossen. Alle ausgewählten Probanden wurden zuvor audiologisch untersucht, um eine Normakusis zu bestätigen. Die Einschlusskriterien waren Hörschwellen im Reintonaudiogramm bis 15 dB/HL für Töne unter 12kHz und 25 dB/HL für Töne von 12kHz bis 18 kHz. Weitere Kriterien waren vorhandene TEOAE's und DPOAE's gemessen mit dem Echoport ILO292, Otodynamics, Hatfield, UK bei den Frequenzen $f_2 = 1, 1.4, 2, 2.8$ und 4 kHz mit den Schalldruckpegeln $L_1 = 65 \text{ dB}$, $L_2 = 55 \text{ dB}$ bei $f_2/f_1 = 1.2$. Um die Ergebnisse im Hochtonbereich beurteilen zu können, wurde auch ein Hochtonaudiogramm von 12 bis 18 kHz in 2 kHz-Schritten durchgeführt. Das System wurde vorschriftsgerecht kalibriert. Zu den weiteren Voruntersuchungen gehörte eine otoskopische Inspektion des äußeren Gehörgangs und die Tympanometrie (Aurictec AT335), um eine Belüftungsstörungen des Mittelohres ausschließen zu können. Ausschlusskriterien waren sämtliche Vorerkrankungen des Mittel - und Innenohres. Bei einigen Probanden wurde zufällig eine Hochtonschwerhörigkeit mit einem Hörverlust bis 50 dB für Frequenzen über 10 kHz diagnostiziert, sodass eine zweite Probandengruppe für diese pathologischen Befunde gebildet wurde. Zur Beurteilung der Reproduzierbarkeit erfolgten vier wiederholte Messungen an einer Probandin in einem Zeitraum von 5 Wochen. Neben der klinischen OAE Messung wurden pro Teilnehmer 36 DPOAE-Einzelmessungen im Frequenzbereich f_2 von 0,5 bis 18 kHz in 500 Hz Schritten durchgeführt. Dabei war $f_2/f_1 = 1.2$ und der Schalldruckpegel betrug $L_1 = L_2 = 65 \text{ dB/SPL}$ für $f_2 < 12 \text{ kHz}$

und für $f_2 > 12 \text{ kHz}$ $L_1 = 65$ und $L_2 = 55 \text{ dB/SPL}$. Die Präsentation der Stimuli erfolgte nach der Iso-Driver-Voltage - Methode. Damit wurde die Ausgangsspannung der Soundkarte auf die Kalibriermessungen der Sonde konstant gehalten, das heißt alle Probanden wurden nach den gleichen Rahmenparametern gemessen in Analogie zur klinischen DPOAE-Messung. Die Probanden wurden auf das Vorhandensein von DPOAE's bis 18 kHz mit Hilfe der Iso - Driver - Voltage Bedingungen gescreent. Signal-Rauschabstände (SNR) von mindestens 6 dB/HL werden als signifikant gewertet [10].

3 Ergebnisse

Von ursprünglich 50 untersuchten Probanden wurden nach Zutreffen der Einschlusskriterien, die unter 3.5 genannt sind, 25 in die Auswertung mit einbezogen. Neben dem klinisch bedeutsamsten Distorsionsprodukt bei $2f_1 - f_2$ erfolgte die Auswertung der Messungen auf die Signalrauschabstände (SNR) weiterer Verzerrungsproduktanteile.

3.1 Ergebnisse der Reintonaudiogramme im Hochtonbereich

Im Rahmen der Studie wurden bei allen Probanden Hochtonaudiogramme durchgeführt, um die Ergebnisse der DPOAE - Messungen im Hochtonbereich mit diesen Daten vergleichen zu können. Die Abbildung 12 zeigt die Mittelwerte des Hörverlustes rechts und links der 25 Probanden mit Standardfehler. Hierbei sind in allen Frequenzen keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Der minimale p-Wert betrug 0,155 bei der Frequenz 18 kHz. Der maximale p-Wert lag bei 0,891 bei der Frequenz 8 kHz. Die Abbildung 13 zeigt ergänzend die Mittelwerte mit Standardabweichungen des Hörverlustes beider Ohren gemessen an den 25 Probanden. Gemessen wurde von 2 bis 18 kHz in 2 kHz - Schritten. Die Frequenzen sind entlang der x-Achse in kHz gegenüber den mittleren Hörverlusten in dB/HL entlang der y-Achse skaliert. Bei den Frequenzen bis 14 kHz wurden mittlere Hörverluste bis 5 dB/HL gemessen. Für Frequenzen über 14 kHz lagen die mittleren Hörverluste bei 12 dB/HL. Es zeigte sich eine größere Variabilität der Hörverluste bei Frequenzen über 16 kHz. Im Vergleich der Hörverluste, abhängig von der einseitigen Lärmbelastung durch das Telefonieren, konnte für den gemittelten Hörverlust der Telefonseite ein Mittelwert von 3,7 dB/HL mit einer Standardabweichung von 2,85 dB/HL errechnet werden. Die andere Seite hatte einen

Mittelwert von 3,0 dB/HL mit einer Standardabweichung von 2,3 dB/HL. In der zweiseitigen ANOVA lag der p-Wert bei 0,412 mit $F(1,49)=0,26$.

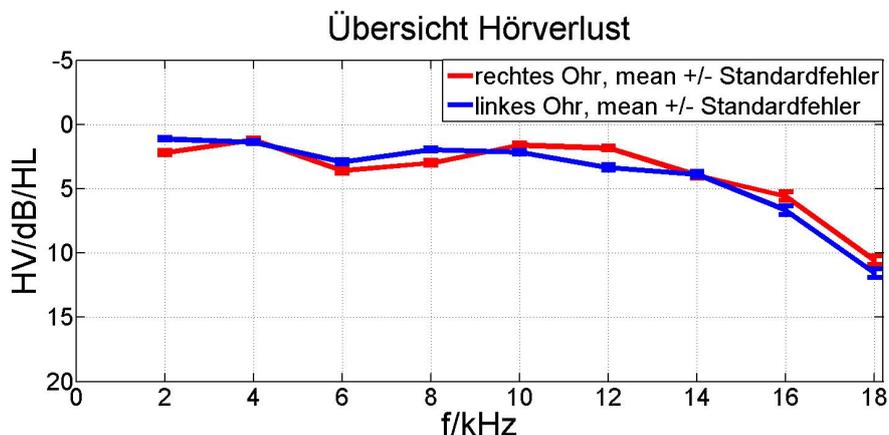


Abbildung 13: Mittelwerte des Hörverlustes rechts (rot) und links (blau) der 25 normalhörenden Probanden mit Standardfehler. Die Hörverluste sind als Mittelwerte mit Standardfehler entlang der y-Achse in dB/HL gegenüber den Frequenzen in kHz entlang der x-Achse aufgetragen. Wenngleich es sich um diskrete Messpunkte handelt, wurde aufgrund der geringen Standardabweichungen auf die Einfügung von Symbolen für die Mittelwerte verzichtet.

3.2 Multifrequente DPOAEs an einer Normpopulation

Die Auswertung der multifrequenten DPOAE's erfolgte an einer Normpopulation von insgesamt 25 Probanden. Es erfolgte eine Analyse der DP-Zuordnungen $2f_1 - f_2$, $f_2 - f_1$, $3f_2$ und $3f_1$ gemessen von 0,5 bis 18 kHz an 36 Ohren. Es zeigten sich für die einzelnen DP-Zuordnungen unterschiedliche Maxima und Minima der SNR in bestimmten Frequenzbereichen. In der Abbildung 14 sind die mittleren DPOAE - Amplituden verschiedener Verzerrungsprodukte gezeigt. Zur Verdeutlichung der Relevanz der verschiedenen Amplituden ist das Nachweisgrenze bei 6 dB dargestellt. Im Bereich von f_2 kleiner als 1 kHz besitzen die Emissionen $3f_1$ (lila dargestellt) und $3f_2$ (in

		kHz									
		1,00	2,00	4,00	6,00	8,00	10,00	12,00	14,00	16,00	18,00
rechts	mean	2,24	2,24	2,92	5,24	4,00	2,40	2,04	3,77	5,00	5,20
	N=25 SD	3,04	3,05	4,45	5,03	4,99	4,43	3,40	5,31	7,52	1,00
links	mean	2,44	2,44	1,44	4,92	3,80	4,32	3,95	4,36	6,27	6,20
	N=25 SD	3,38	3,38	2,71	5,69	5,26	6,01	5,99	5,31	6,78	3,32
gesamt	mean	2,34	2,34	1,98	5,08	3,90	3,86	2,98	4,07	5,64	5,70
	N=25 SD	3,18	3,19	3,52	5,32	5,08	5,25	4,88	5,25	7,10	2,48

Abbildung 14: Tabellarische Darstellung der Standardabweichungen des Hörverlustes der 25 normalhörenden Probanden. Die Tabelle zeigt die Mittelwerte mit Standardabweichungen des Hörverlustes von 1 bis 18 kHz beider Ohren gemessen an den 25 Probanden

grün dargestellt) einen stabilen SNR. Im Bereich höherer Stimulusfrequenzen ist die Emission nicht mehr aus dem Rauschhintergrund zu separieren. In rot ist das Distorsionsprodukt $2f_1 - f_2$ eingezeichnet, das im Bereich von 1 - 16 kHz stabile Amplituden aufweist. Eine detaillierte Analyse zeigte, dass lokale Minima bei 2,5 und 10,5 kHz auftraten sowie ein Maximum bei $f_2 = 5,3$ kHz. Die lokalen Minima zeigen deutliche interindividuelle Unterschiede und sind nicht bei allen Probanden vorhanden. Das Distorsionsprodukt $f_2 - f_1$ (in blau dargestellt) besitzt besonders im Hochtonbereich zwischen 8 und 18 kHz gute SNR.

3.2.1 Vergleich der multifrequenten DPOAE-Ergebnisse

Bei der weiteren Auswertung fielen Ähnlichkeiten zwischen den SNR der $f_2 - f_1$ Emission mit den Ergebnissen des klinischen Messsystems auf, worauf im Folgenden näher eingegangen werden soll. Die Abbildung Nr. 15 zeigt die gemittelten SNR für das DPOAE - Signal $2f_1 - f_2$ (rote Linie) und $f_2 - f_1$ (blaue Linie) von 36 normal hörenden Ohren. Aufgetragen sind diese Signalverläufe in der oberen Abbildung gegen die Primärtonfrequenz f_2 und in der unteren Abbildung gegen die Frequenz des Distorsionsproduktes f_{dp} . Darüber hinaus enthält diese Abbildung auch die Ergebnisse der OAE

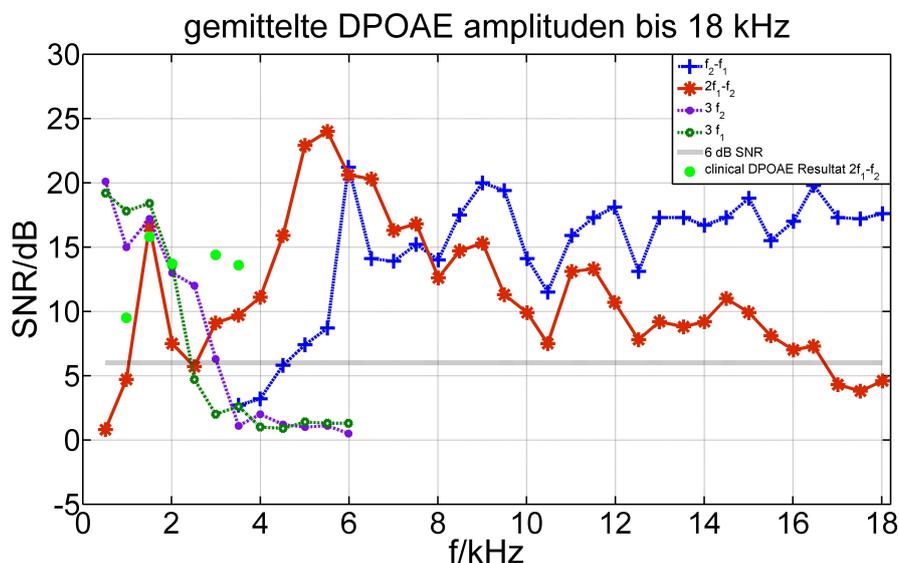


Abbildung 15: Amplituden verschiedener DP-Zuordnungen DPOAE - Amplituden der Verzerrungsproduktanteile $3f_1$ (lila), $3f_2$ (grün), $2f_1 - f_2$ (rot), $f_2 - f_1$ (blau), Amplituden des klinischen Messsystems (hellblau), Nachweisgrenze bei 6 dB als graue Linie.

- Messungen bei $f_2 = 1, 1.4, 2, 2.8$ und 4 kHz , die mit dem klinischen Gerät ILO 292 registriert wurden (grün gekennzeichnete * - Punkte). In grau ist die Nachweisgrenze als gerade Linie bei 6 dB eingezeichnet. Aus dem oberen Teil der Abbildung wird ersichtlich, dass das Echoport ILO292-Messsystem (dargestellt als grüne Punkte) und die vorgeschlagene Methode (rote Linie) vergleichbare Ergebnisse der Signalrauschabstände bei $f_2 = 1, 1.4, 2, 2.8$ und 4 kHz erzielten. Bei $f_2 = 2$ und 2.8 kHz erreichte das klinische Messsystem die größten Amplituden mit einer Differenz von etwa 4 dB zu den Ergebnissen unserer Methode. Für das Frequenzverhältnis $2f_1 - f_2$ konnten mit unserer Methode Signalrauschabstände von 25 dB im Bereich von 4 bis 8 kHz bei Stimuluspegeln von 65/65 dB gemessen werden. Im Hochtonbereich bei Frequenzen über 8 kHz entstanden maximale Amplituden bei der Emission $f_2 - f_1$ (blaue unterbrochene Linie). Im Messbereich von $f_2 < 1, 4 \text{ kHz}$

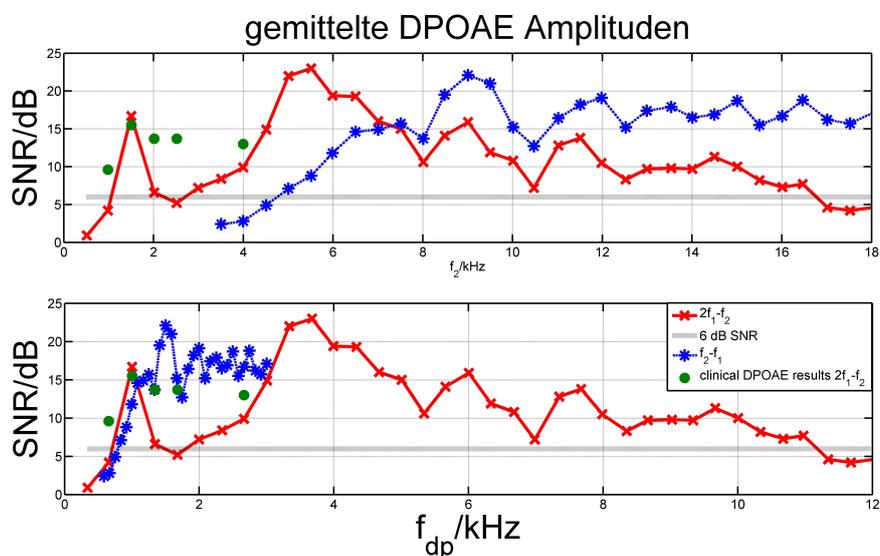


Abbildung 16: Vergleich der mittleren DPOAE-SNR gemessen an 18 normal hörenden Erwachsenen von 0,5 bis 18 kHz aufgetragen gegen f_2 bzw. gegen f_{dp} . der OAE-SNR der Zuordnung $2f_1 - f_2$ (rot), DP-Zuordnung $f_2 - f_1$ (blau), Amplituden des klinischen Systems (grün). Stimuliert wurde im Rahmen der Studie (rot und blau) bei Frequenzen < 10 kHz mit Reizpegeln $f_2 = f_1 = 65$ dB. Für Frequenzen > 10 kHz wurden Stimuluspegel von $f_2/f_1 = 65/55$ dB verwendet. Entsprechend der Vorgaben wurde die klinische OAE-Messung (grün) mit Pegeln von $f_2/f_1 = 65/55$ dB durchgeführt.

traten die größten Amplituden bei den Frequenzverhältnissen $3f_1$ und $3f_2$ auf. Im unteren Teil der Abbildung sind die DPOAE - Amplituden gegen f_{dp} dargestellt. Für das $f_1 - f_2$ - Signal (blaue unterbrochene Linie) ergibt sich ein Distorsionsprodukt f_{dp} von $0,167 f_2$ bei einem Verhältnis von $f_2/f_1 = 1,2$ wie in unserem Fall. Daraus lässt sich errechnen, dass die DPOAE - Signale mit einem Signalrauschabstand über 6 dB in einem Frequenzbereich von $f_{dp} = 0,8$ bis 3 kHz liegen für $f_2 = 0,5$ bis 18 kHz. Bei der Frequenzrelation $2f_1 - f_2$ (rote Linie) entspricht das Distorsionsprodukt f_{dp} $0,67 f_2$, sodass Signale mit einem SNR über 6 dB bei $f_{dp} = 0,6$ bis $11,3$ kHz für

$f_2 = 1$ bis 18 kHz zu finden sind. Aus dem unteren Teil der Abbildung wird also ersichtlich, dass die DPOAE - Amplituden für $f_2 - f_1$ bei $f_{dp} = 0.5, 1.34$ und 1.87 kHz gemessen mit der neuen Methode den Ergebnissen des klinischen Messsystems (grüne Punkte) entsprechen.

3.3 Auswertung der $2f_1 - f_2$ Emission an einer Normpopulation

Als zentraler Punkt dieser Arbeit erfolgte die Messung der $2f_1 - f_2$ Emission bei insgesamt 25 normalhörenden Probanden im Alter zwischen 17 und 29 Jahren. Die Abbildung Nr. 16 zeigt die Mittelwerte mit Standardfehler der

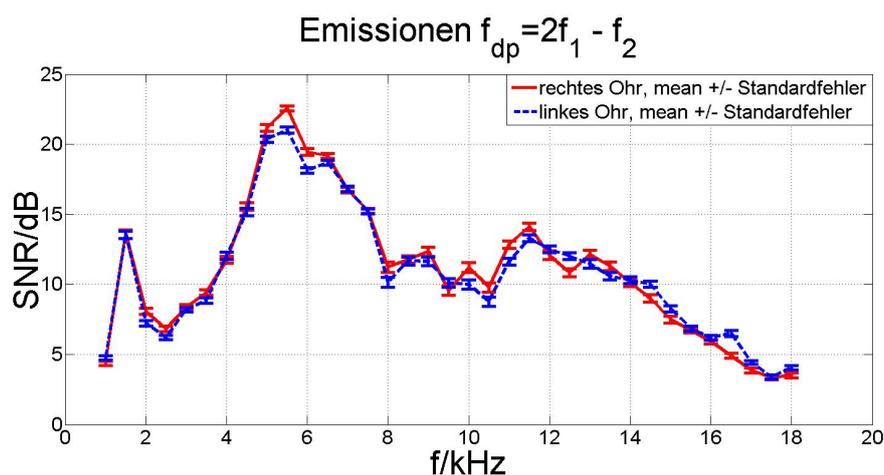


Abbildung 17: Amplituden der mittleren DPOAE-SNR aller 25 rechten (rot) und 25 linken Ohren (blau) der normalhörenden Probanden dargestellt als Mittelwerte mit Standardfehler. Es handelt sich um diskrete Messpunkte. Es sind die SNR in dB entlang der y-Achse aufgetragen gegen die Frequenz $f_2 = 0,5$ bis 18 kHz.

DPOAE - Messungen im Hochtonbereich der 50 rechten und linken Ohren.

		kHz ¹⁾										
		1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	3,5	4,0	4,5	5,0	5,5	6,0
rechts	mean	4,36	13,58	8,07	6,82	8,35	9,42	11,74	15,56	21,16	22,56	19,44
	N=25 SD	3,51	7,82	5,22	5,05	4,83	5,39	5,84	7,05	6,04	4,40	5,90
links	mean	4,74	13,54	7,22	6,20	8,20	8,85	12,04	15,16	20,37	21,01	18,14
	N=25 SD	3,90	6,40	4,68	3,90	4,06	5,24	6,83	6,52	5,62	5,71	5,01
gesamt	mean	4,55	13,56	7,65	6,51	8,27	9,13	11,89	15,36	20,77	21,78	18,79
	N=25 SD	3,68	7,07	4,92	4,48	4,42	5,27	6,29	6,73	5,79	5,10	5,45

Abbildung 18: Tabellarische Darstellung der mittleren DPOAE-SNR mit Standardabweichungen von 1 bis 6 kHz

		kHz ¹⁾										
		6,5	7,0	7,5	8,0	8,5	9,0	9,5	10,0	10,5	11,0	11,5
rechts	mean	19,18	16,73	15,24	11,23	11,76	12,32	9,56	11,19	9,78	12,84	14,11
	N=25 SD	4,30	5,23	4,52	9,61	6,53	8,28	8,09	8,56	8,04	6,80	6,62
links	mean	18,68	16,81	15,20	10,15	11,66	11,64	10,09	10,01	8,76	11,62	13,30
	N=25 SD	4,71	4,68	4,52	8,60	7,56	7,46	7,66	8,16	7,94	6,30	5,67
gesamt	mean	18,93	16,77	15,22	10,69	11,71	11,98	9,82	10,60	9,27	12,23	13,70
	N=25 SD	4,47	4,91	4,48	9,04	6,99	7,81	7,80	8,30	7,93	6,51	6,11

Abbildung 19: Tabellarische Darstellung der mittleren DPOAE-SNR mit Standardabweichungen von 6,5 bis 11,5 kHz

Es sind jeweils 36 Einzelmessungen pro Ohr der Frequenzen 0,5 bis 18 kHz in 0,5 kHz - Schritten dargestellt. Aufgetragen sind die mittleren SNR der OAE - Amplituden mit Standardfehler in dB entlang der y - Achse gegen die Frequenz in kHz über der x - Achse. Die Abbildungen Nr. 17, 18 und 19 zeigen eine tabellarische Darstellung der Mittelwerte mit Standardabweichungen von den DPOAE-SNR zugeordnet zu den Messfrequenzen. Anhand der Standardabweichungen können die interindividuellen Unterschiede der DPOA-Amplituden beurteilt werden. Die Signalrauschabstände der $2f_1 - f_2$ Emission im tieferen Frequenzbereich bis 2 kHz weisen eine große interindividuelle Variabilität bei insgesamt geringen Amplituden auf. Darüber erkennt man ein Amplitudenmaximum zwischen 2 und 8 kHz. Hier zeigten sich bei allen Probanden stabile SNR im Mittel links bis 21 dB und rechts bis 23 dB. Insgesamt konnten Signalrauschabstände bis 38 dB bei einem Probanden gemessen werden. Die interindividuelle Variabilität war in diesem Bereich etwas

		kHz ¹⁾												
		12,0	12,5	13,0	13,5	14,0	14,5	15,0	15,5	16,0	16,5	17,0	17,5	18,0
rechts	mean	12,08	10,82	12,11	11,30	10,12	8,99	7,48	6,71	5,92	4,90	3,86	3,35	3,48
N=25	SD	7,21	6,97	7,62	7,49	6,70	6,82	5,61	4,65	3,93	4,14	4,59	4,50	4,23
links	mean	12,50	12,01	11,47	10,58	10,29	10,01	8,25	6,84	6,18	6,51	4,42	3,37	4,04
N=25	SD	5,97	6,50	7,38	6,85	6,14	5,78	5,22	4,91	4,59	5,58	3,83	3,84	4,16
gesamt	mean	12,29	11,42	11,79	10,94	10,21	9,50	7,87	6,78	6,05	5,71	4,14	3,36	3,76
N=25	SD	6,55	6,69	7,43	7,12	6,36	6,28	5,38	4,73	4,23	4,93	4,19	4,14	4,16

Abbildung 20: Tabellarische Darstellung der mittleren DPOAE-SNR mit Standardabweichungen von 12 bis 18 kHz

geringer, wie anhand der Standardabweichungen zu erkennen ist. Im Bereich von $f_2 = 8 \text{ bis } 10 \text{ kHz}$ waren die mittleren Amplituden wieder kleiner und es ist eine sehr hohe Variabilität zu erkennen. Nur einige zeigten gleichbleibend hohe SNR, sodass der Mittelwert über dem Signifikanzniveau bei 6 dB lag. Zwischen 10 und 16 kHz stiegen die mittleren SNR wieder etwas an bei geringerer interindividueller Variabilität. Ab 16 kHz konnte dann nur noch bei einigen Probanden für die $2f_1 - f_2$ Emission ein signifikanter SNR gemessen werden. Insgesamt lag der Mittelwert über 16 kHz jedoch unter dem Signifikanzniveau von 6 dB. Im gesamten Messbereich stimmen die Mittelwerte beider Ohren grob überein. Nur bei Betrachtung der Einzelergebnisse bei den Probanden zeigte sich ein seitenabhängiger Unterschied, der manchmal das rechte und andererseits auch das linke Ohr betraf. Eine detaillierte Analyse dieser Emissionen bei $2f_1 - f_2$ zeigte, dass lokale Minima bei 2,5 und 10,5 kHz auftraten sowie ein Maximum bei $f_2 = 5,3 \text{ kHz}$. Innerhalb der Probandengruppe gab es eine große Variabilität der gemessenen Amplituden bei Frequenzen von f_2 über 17 kHz und innerhalb der lokalen Minima. Alle Probanden wiesen im Bereich über 12 kHz einen Hörverlust von höchstens 25 dB auf (Siehe Kap. 4.1.). Bei Erfüllen dieses Einschlusskriteriums konnten SNR größer als 6 dB bis 16 kHz gemessen werden.

3.3.1 Seitenabhängige Unterschiede der DPOAE - Ergebnisse

In der Auswertung der Messergebnisse fiel ein seitenabhängiger Unterschied der DPOAE - Amplituden auf. In der weiteren Auswertung wurde bei den Probanden eruiert, ob eine seitenabhängige Lärmbelastung vorlag. Am ehesten ließ sich hier das Telefonieren als Ursache ausmachen, da alle anderen freizeithlichen Lärmbelastungen beide Ohren betreffen.

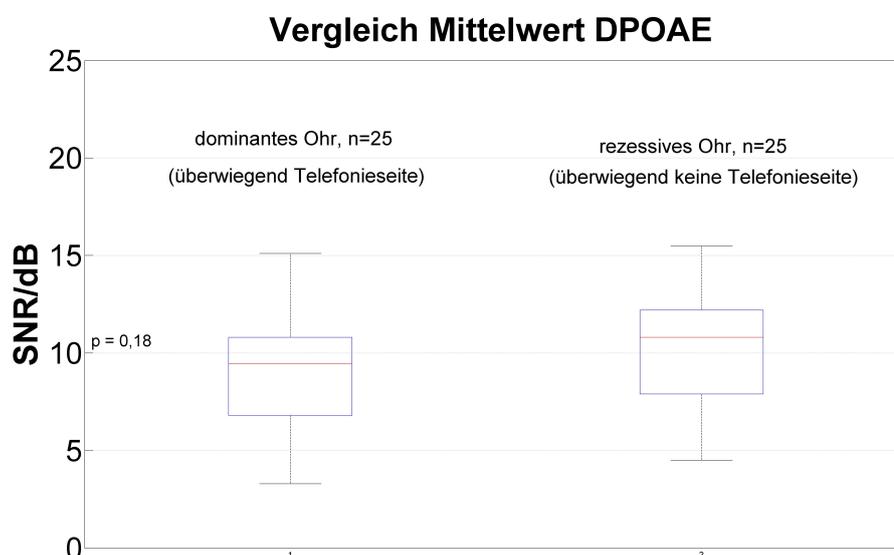


Abbildung 21: Seitengetrennte Darstellung der Ergebnisse als Boxplot.

Für die Abbildung Nr. 20 wurden die mittleren DPOAE-SNR aller Patienten gemittelt in Abhängigkeit zur einseitigen Lärmbelastung durch das Telefonieren, mittels zweiseitiger ANOVA auf Signifikanz geprüft und als Boxplot aufgetragen. Das dominante Ohr, das bei rechtshändigen Probanden überwiegend dem rechten Ohr entspricht, wird häufiger für Alltagsaktivitäten wie das Telefonieren benutzt. In der Literatur wird auch von der Telefonseite gesprochen. In der Abbildung ist zu erkennen, dass sich die Amplituden von dominantem und rezessivem Ohr unterscheiden. In der zweiseitigen ANOVA ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied. Insgesamt zeigten die rezessiven Ohren im Bereich ab 10 kHz größere Amplituden. Mit dem unter 3.5

dargestellten Fragebogen konnten wir eruieren, dass die linkshändigen Probanden für das Telefonieren überwiegend das linke Ohr nutzen, sodass bei diesen Probanden das linke Ohr dem dominanten Ohr entspricht und in den Messungen auch etwas kleinere Amplituden zeigte. Der p-Wert für den seitenabhängigen Unterschied in der zweiseitigen ANOVA lag bei 0,18. Dieser seitenabhängige DPOAE - Amplitudenunterschied trat auch bei der reintonaudiometrischen Hörschwellenbestimmung auf, allerdings ebenfalls nicht mit einem signifikanten p-Wert.

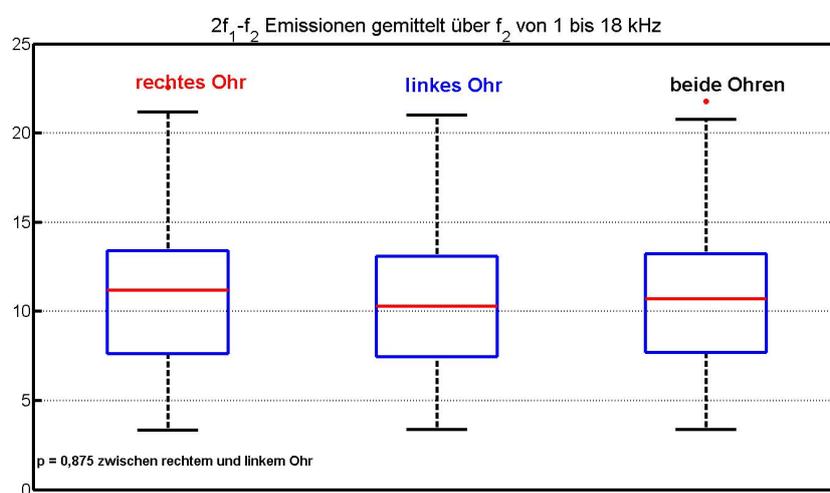


Abbildung 22: Links sind die Verteilungen der mittleren DPOAE-Amplituden von 1 bis 18 kHz der 25 rechten Ohren und in der Mitte der 25 linken Ohren der untersuchten Population als Boxplots dargestellt. Rechts sind alle 50 Ohren ebenfalls als Boxplot zusammengekommen aufgezeigt. Die Mittelwerte sind ebenso wie die Standardabweichungen abgebildet, ohne dass ein signifikanter statistischer Unterschied vorliegt.

Für Abbildung Nr. 21 wurden alle Mittelwerte beider Ohren getrennt und zusammen ausgewertet. Rechts ergab sich ein Median der SNR von 12 dB mit Ausreißern von 3 bis 22 dB. Am den linken Ohren waren der Median der Am-

plituden mit 10,5 dB/HL etwas geringer. Es ergaben sich Ausreißer von 3 bis 21 dB. Eine zweiseitige ANOVA ergab einen p-Wert von 0,875 ($F(1,69)=0,2$) und damit keinen signifikanten Unterschied, wenn beide Seiten unabhängig von einer eventuellen seitenbetonten Lärmbelastung betrachtet werden. Der Median aller 50 Ohren lag bei 11,3 dB und zeigte damit insgesamt über alle Messfrequenzen von 1 bis 18 kHz einen guten SNR.

3.3.2 Einteilung der DPOAE-Ergebnisse in zwei Bereiche

Aufgrund der lokalen Minima der DPOAE-SNR, die besonders bei der Emissionsfrequenz $2f_1 - f_2$ auftraten, teilten wir die DPOAE - Ergebnisse in der weiteren Analyse in zwei Bereiche auf: Der erste Teil entspricht dem Mittelwert der DP - Emission $2f_1 - f_2$ zwischen 2 und 8 kHz, während der zweite Teil den Mittelwert im Bereich zwischen 10 kHz und 16 kHz umfasst. Zwischen diesen Bereichen liegt ein lokales Minimum, das bei vielen Probanden in der Messung aufgetreten und interindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt war.

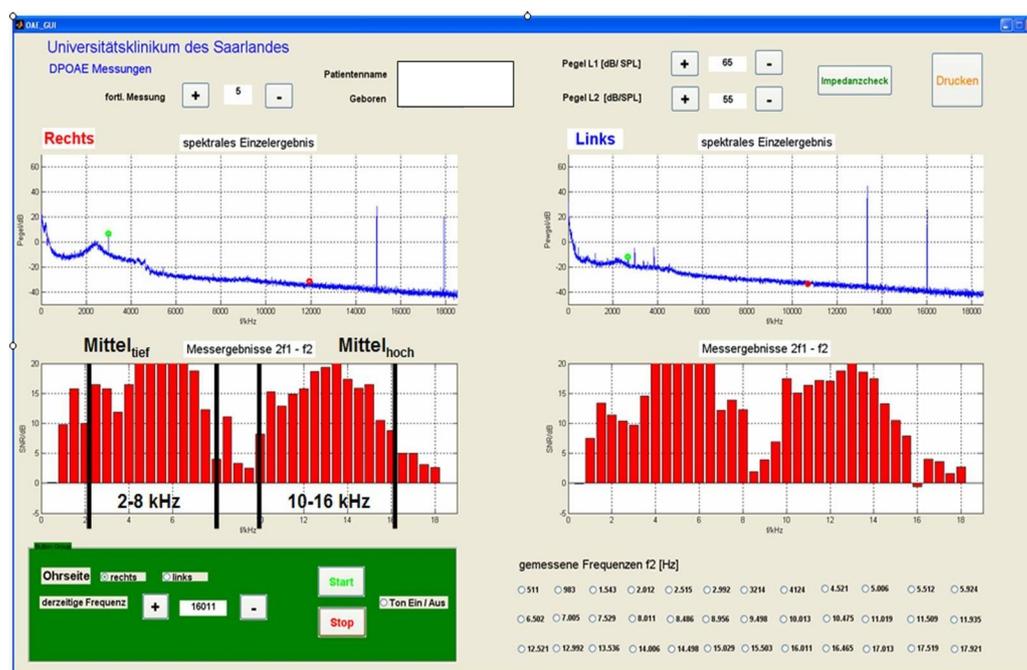


Abbildung 23: Graphische Oberfläche und Messverlauf einer DPOAE-Messung: Im oberen Abschnitt sind die Primärtonstimuli $f_2 = 17,92 \text{ kHz}$, $f_1 = 14,93 \text{ kHz}$ mit den zugeordneten Emissionen $2f_1 - f_2$ (roter Punkt) und $f_2 - f_1$ (grüner Punkt) an rechtem und linkem Ohr zu erkennen. Darunter sind alle SNR in dB der Messung von 0,5 bis 18 kHz als rote Balken dargestellt.

Die Abbildung Nr. 22 zeigt die graphische Oberfläche einer DPOAE-Messung und die $2f_1 - f_2$ Ergebnisse einer laufenden Messung für das rechte und das linke Ohr eines Probanden. Die roten Balken stellen den SNR der 36 Einzelmessungen dar. Am Verlauf der Signalausabstände über die Einzelmessungen erkennt man, dass zwischen 2 und 8 kHz sowie zwischen 10 und 16 kHz jeweils ein Maximum der DPOAE - Amplituden entsteht. Zwischen 8 und 10 kHz ist ein Minimum der Amplituden zu sehen, welches bei vielen Probanden an dieser Stelle aufgetreten ist. In diesem Bereich konnten bei vielen Probanden keine SNR über 6 dB gemessen werden. Daher

wurde für weitere Analysen eine Unterteilung der Messungen in zwei unterschiedliche Frequenzbereiche vorgenommen. Zudem zeigt die Abbildung Nr. 18 den Verlauf einer Einzelmessung im oberen Abschnitt. Als grüner Punkt ist die Emission bei $f_2 - f_1$ für beide Ohren markiert und die Emission bei $2f_1 - f_2$ ist in rot hervorgehoben. Die Primärtöne, hier mit einer Frequenz von $f_2 = 18 \text{ kHz}$, sind als größte Amplituden zu erkennen. Am Verlauf der blauen Linie erkennt man, dass das Grundrauschen im Hochtonbereich bis -40 dB absinkt. Das rechte Ohr weist bei der $2f_1 - f_2$ Emission nach einen vom Grundrauschen gut abgrenzbaren SNR auf, während der rote Punkt bei der Messung am linken Ohr im Rauschen verschwindet.

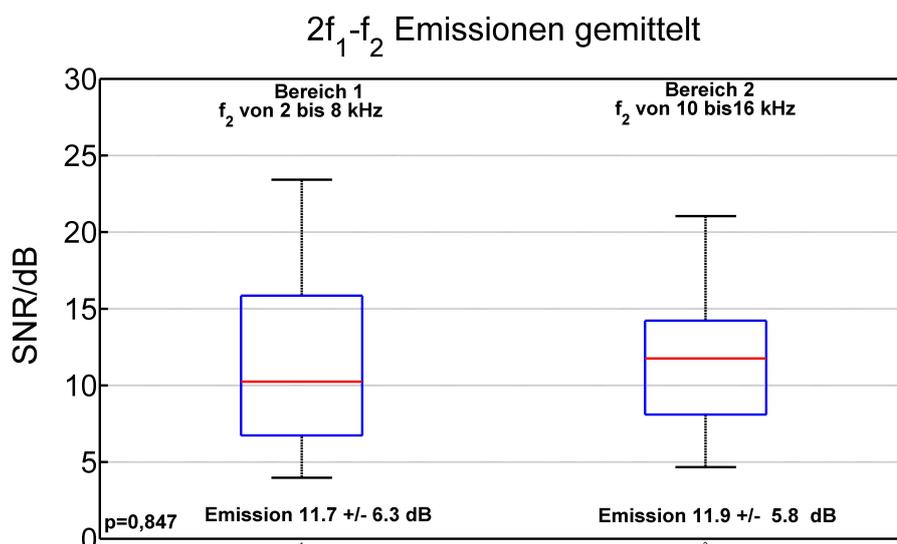


Abbildung 24: Gezeigt sind die Ergebnisse der Emission bei $2f_1 - f_2$ in den beiden Frequenzbereichen für die linken und die rechten Ohren der 25 normalhörenden Probanden.

Wenn man beide Frequenzbereiche der insgesamt 50 Ohren betrachtet, ergibt sich ein Mittelwert von $11,7 \text{ dB}$ für den unteren Frequenzbereich (Bereich 1) und eine Standardabweichung von $6,3 \text{ dB}$. Anhand dieser Normpopulation lässt sich also sagen, dass die DPOAE - Amplituden gemessen mit dem neuen

Verfahren im Bereich zwischen 2 und 8 kHz bei durchschnittlich 5,4 bis 18 dB liegen sollten, um als normwertig zu gelten. Dies entspricht dem Mittelwert mit jeweils einer Standardabweichung nach oben und unten. Der Mittelwert im 2. Bereich lag etwas höher bei 11,9 dB mit einer Standardabweichung von 5,8 dB. Für den Frequenzbereich zwischen 10 und 16 kHz gelten also Werte von 6,1 bis 17,7 dB als Normbereich. Die zweiseitige ANOVA ergab einen p-Wert von 0,847 und damit keinen signifikanten Unterschied zwischen den Amplituden in beiden Frequenzbereichen. Die Abbildung Nr. 23 zeigt die Verteilung der mittleren DPOAE-SNR der Emission 2f1-f2 von allen 50 Ohren in den beiden Frequenzbereichen als Boxplots. Anhand der Interquartilsabstände erkennt man, dass die Werte im oberen Frequenzbereich eine geringere Streuung aufwiesen als im 1. Bereich. Die Ausreißer zeigen ebenfalls im 2. Bereich eine kleinere Abweichung. Insgesamt ergaben sich große interindividuelle Unterschiede der DPOAE - Amplituden, sodass es schwierig ist einen Normbereich festzulegen, der 95 Prozent der Werte des Probandenkollektivs einschließt. Üblicherweise liegt die Nachweisgrenze für OAEs bei 6 dB, dieses kann auch bei dem neuen Verfahren angewandt werden. Werte unterhalb dieses Bereichs sollten eine weitere diagnostische Abklärung nach sich ziehen.

Tabelle 1: Analyse der Daten für den unteren und oberen Frequenzbereich.

Bereiche 1 und 2	$2 \text{ kHz} < f_2 < 8 \text{ kHz}$	$10 \text{ kHz} < f_2 < 16 \text{ kHz}$
75. Percentile	15,8577	14,225
25. Percentile	6,7341	8,0921
Interquartilsabstand	9,1136	6,1329
Median	10,2364	11,7615
Maximum	23,4182	21,0385
Minimum	3,9727	4,6692
Mittelwert	11,7	11,9
Standardabweichung	6,3	5,8

Die Tabelle 1 zeigt eine genauere Analyse der Daten für den unteren und oberen Frequenzbereich. Es wurden alle SNR der 50 Ohren aus insgesamt 25 Messungen zwischen 2 und 8 kHz zusammengefasst im Frequenzbereich 1. Die 25 Messungen der 50 Ohren von 10 bis 16 kHz zusammengenommen ergaben den Bereich 2. Der Median der SNR lag im oberen Frequenzbereich mit 11,8 dB etwas höher als im unteren Bereich mit 10,2 dB. Somit findet sich im Frequenzbereich 2 insgesamt eine größere Anzahl an Einzelmessungen mit einem höheren SNR als im Bereich 1. Betrachtet man die Verteilung der einzelnen Messwerte anhand der Perzentilen, so findet man im oberen Bereich eine 25. Perzentile von 8,1 im Vergleich zu 6,7 im unteren Bereich. Es liegen also im Bereich 1 vergleichsweise mehr Messwerte unterhalb der Nachweisgrenze. Gleichzeitig liegt die 75. Perzentile im Bereich 1 mit 15,9 etwas höher als im Bereich 2 mit 14,2, sodass im unteren Bereich eine größere Anzahl der Messwerte einen höheren SNR aufweisen. Im oberen Bereich war der Interquartilsabstand um 3 dB kleiner, was auf eine größere Streubreite der Messwerte im Bereich 1 hinweist. Das gemessene Minimum lag in beiden Bereichen knapp unterhalb der Nachweisgrenze von 6 dB. Im unteren Bereich wurden der höhere Maximalwert und der kleinere Minimalwert gemessen, was ebenfalls auf eine größere Streuung im Bereich 1 hinweist. Dies sagt auch durch die größere Standardabweichung im unteren Bereich aus.

3.4 Messwiederholungen

Zur Bestimmung des Fehlers der Messwiederholung wurden bei insgesamt 20 Probanden bzw. 40 Ohren die DPOAE-Pegel zweimal direkt hintereinander gemessen und analysiert. Pro Ohr und Proband wiederum wurden 35 DPOAE-Messungen durchgeführt. Entsprechend ergaben sich 1.400 Datensätze (35 Messungen x 2 Ohren x 20 Probanden x 2 Messwiederholungen), deren Auswertung PC gestützt durchgeführt wurde.

Ergänzend zur Abbildung 9, zeigt die Abbildung Nr. 24 linksseitig das

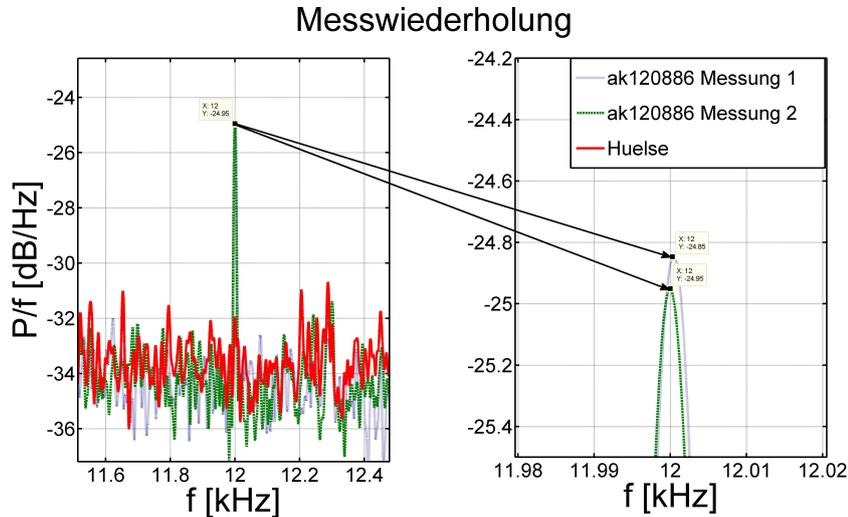


Abbildung 25: Darstellung einer DPOAE-Amplitude zweier wiederholter Messungen an einem Probanden.

Analyseergebnis zweier, unmittelbar hintereinander durchgeführter Messungen. Zwischenzeitlich wurde die Messsonde im Ohr belassen. Einen vergrößerten Ausschnitt hiervon zeigt die rechtsseitigen Abbildung. Dieser Messung überlagert wurde eine, unter gleichen Bedingungen durchgeführte, Messung an der Kalibrierhülse (rote Linie). Rechtsseitig in dieser Abbildung ist ein vergrößerter Ausschnitt der analysierten Emissionen (mittels blau und rot unterbrochener Linie) zu erkennen. In diesem exemplarischen Fall lag die Amplitudendifferenz zwischen beiden Messungen bei 0,1 dB.

Aus diesen Messwerten ergab sich ein Mittelwert der Amplitudendifferenz von 0,2753 dB mit einer Standardabweichung von 0,1974 dB, deren Verteilung in der Abbildung Nr. 25 als Boxplot dargestellt ist. Bezogen auf den totalen Mittelwert aller DPOAE Messungen (50 Ohren x 35 Messungen) kann der mittlere Fehler wie folgt bestimmt werden:

$$\text{mittlerer Fehler} = \frac{\text{mittlere Abweichung}}{\text{totaler Mittelwert}} 100\% \quad (3)$$

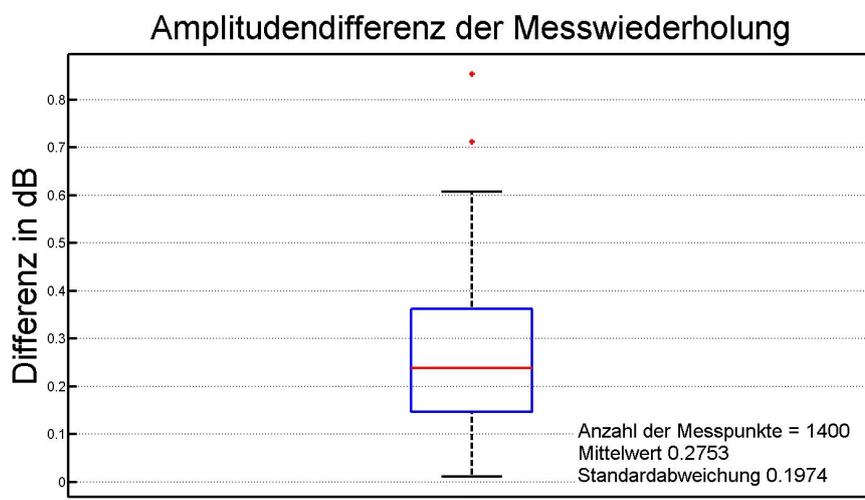


Abbildung 26: Darstellung der gemittelten Amplitudendifferenzen aller wiederholten Messungen als Boxplot.

$$= \frac{0,2753 \text{ dB}}{10,94 \text{ dB}} 100\% = 2,47\% \quad (4)$$

3.5 Test - Retest Variabilität

Zur Beurteilung der intraindividuellen Variabilität wurden vier wiederholte Messungen bei einer Probandin im Abstand von mehreren Wochen durchgeführt. In der Abbildung Nr. 26 ist das gemittelte Ergebnis der DP - Zuordnung $2f_1 - f_2$ bei dieser Probandin dargestellt. Gemessen wurden die Hochton - DPOAEs über 36 Einzelmessungen zu vier verschiedenen Zeitpunkten innerhalb von fünf Wochen. In rot sind die Ergebnisse des rechten Ohres und in blau die Ergebnisse des linken Ohres dargestellt. Am Kurvenverlauf erkennt man bei dieser Probandin ein lokales Minimum der DPOAE - Amplituden zwischen 8 und 10 kHz. Unmittelbar vor sowie nach dem lokalen Minimum bei 7 und 10 kHz zeigt sich eine größere Streubreite. Weiterhin erkennt man eine hohe Variabilität bei $f_2 = 16 \text{ kHz}$ am linken Ohr. Eine zweiseitige

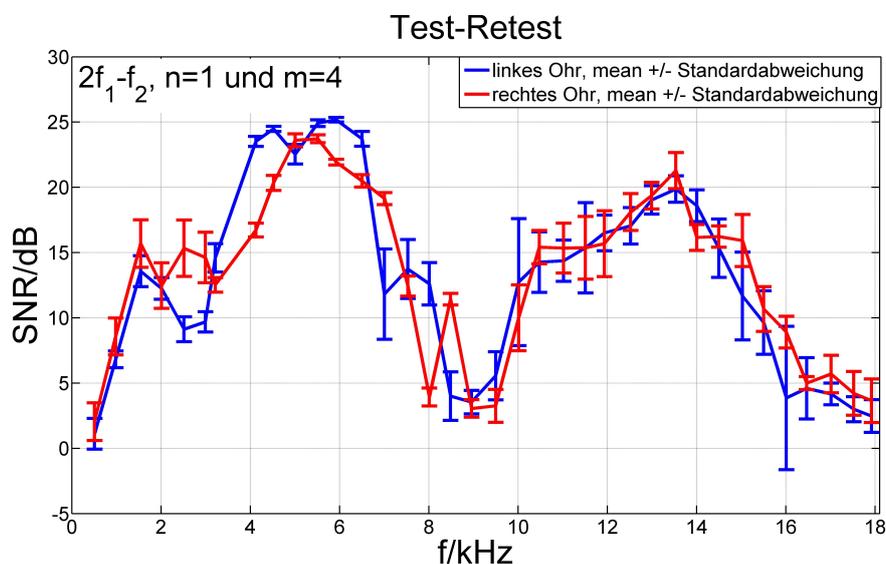


Abbildung 27: Darstellung der gemittelten Amplituden drei wiederholter Messungen an rechtem (Rot) und linkem (blau) Ohr bei einer Probandin (26 Jahre).

ANOVA zeigte auf dem rechten Ohr eine gute Reproduzierbarkeit mit einem p-Wert von 0,844 und links eine sehr gute Übereinstimmung mit einem p-Wert von 0,903. Bei nicht seitengenrennter Betrachtung reduziert sich dieser Wert auf 0,487. Die totale Variabilität lag rechts bei 0,10 und links bei 0,13 dB. Besonders für Frequenzen über 10 kHz wurde eine geringere Test - Retest - Variabilität erreicht. Zwischen 2 und 7 kHz sowie zwischen 10 und 16 kHz waren die Ergebnisse konstant. Es erfolgte eine Auswertung der Variabilität in Anlehnung an [17]. Im Zusammenhang mit der Test-Retest-Variabilität einer DPOAE-Messung im Hochtonbereich waren keine weiteren Veröffentlichungen zu finden.

Tabelle 2: Darstellung der Test-Retest-Variabilität bei 4 wiederholten Mes-

sungen an einer Probandin.

Frequenz [kHz] rechts	511	983	1.543	2.012	2.515	2.992
M1-M2	1,51	2,84	0,82	0,37	4,41	3,53
M1-M3	0,48	1,12	3,39	1,24	4,21	0,43
M2-M3	1,03	1,72	4,21	0,87	0,20	3,96
M2-M4	3,44	3,09	1,57	3,16	0,05	4,04
M3-M4	2,41	1,37	2,63	4,03	0,16	0,08
M1-M4	1,93	0,25	0,75	2,79	4,36	0,51
Frequenz [kHz] links	511	983	1.543	2.012	2.515	2.992
M1-M2	0,05	1,12	2,68	1,18	0,16	1,29
M1-M3	1,87	0,84	0,42	1,40	0,85	1,85
M2-M3	1,82	0,28	2,26	0,22	0,68	0,56
M2-M4	1,01	1,34	1,91	0,82	1,93	0,18
M3-M4	2,84	1,06	0,34	0,59	1,24	0,74
M1-M4	0,96	0,22	0,77	2,00	2,09	1,11
Frequenz [kHz] rechts	3.214	4.124	4.521	5.006	5.512	5.924
M1-M2	0,92	0,23	0,61	0,44	0,23	0,34
M1-M3	0,24	0,94	1,42	1,18	0,49	0,50
M2-M3	0,68	1,17	0,81	0,74	0,72	0,16
M2-M4	0,26	0,77	0,05	0,10	0,31	0,11
M3-M4	0,94	0,41	0,76	0,84	0,40	0,27
M1-M4	1,18	0,53	0,66	0,34	0,09	0,23
Frequenz [kHz] links	3.214	4.124	4.521	5.006	5.512	5.924
M1-M2	1,51	2,84	0,82	0,37	4,41	3,53
M1-M3	0,48	1,12	3,39	1,24	4,21	0,43
M2-M3	1,03	1,72	4,21	0,87	0,20	3,96
M2-M4	3,44	3,09	1,57	3,16	0,05	4,04
M3-M4	2,41	1,37	2,63	4,03	0,16	0,08
M1-M4	1,93	0,25	0,75	2,79	4,36	0,51

Frequenz [kHz] rechts	511	983	1.543	2.012	2.515	2.992
M1-M2	0,05	1,12	2,68	1,18	0,16	1,29
M1-M3	1,87	0,84	0,42	1,40	0,85	1,85
M2-M3	1,82	0,28	2,26	0,22	0,68	0,56
M2-M4	1,01	1,34	1,91	0,82	1,93	0,18
M3-M4	2,84	1,06	0,34	0,59	1,24	0,74
M1-M4	0,96	0,22	0,77	2,00	2,09	1,11
Frequenz [kHz] links	3.214	4.124	4.521	5.006	5.512	5.924
M1-M2	1,18	0,53	0,19	0,50	0,03	0,09
M1-M3	2,66	0,68	0,04	0,29	0,55	0,17
M2-M3	1,48	0,15	0,23	0,20	0,52	0,26
M2-M4	0,15	0,65	0,21	1,20	0,13	0,39
M3-M4	1,33	0,79	0,43	1,40	0,39	0,12
M1-M4	1,33	0,11	0,39	1,70	0,16	0,30
Frequenz [kHz] rechts	6.502	7.005	7.529	8.011	8.486	8.956
M1-M2	0,92	0,62	1,46	1,68	0,45	0,45
M1-M3	1,00	0,29	0,30	0,73	0,48	1,56
M2-M3	0,08	0,91	1,75	0,95	0,93	1,11
M2-M4	0,01	1,01	1,28	0,97	0,02	0,10
M3-M4	0,07	0,10	0,47	0,02	0,91	1,21
M1-M4	0,93	0,38	0,17	0,71	0,44	0,35
Frequenz [kHz] links	6.502	7.005	7.529	8.011	8.486	8.956
M1-M2	0,09	6,11	4,57	3,58	2,79	1,90
M1-M3	1,21	8,14	4,98	3,21	2,49	0,12
M2-M3	1,12	2,04	0,40	0,37	0,30	1,78
M2-M4	0,60	0,89	1,20	1,74	3,78	0,80
M3-M4	0,52	2,93	1,61	1,38	3,48	0,98
M1-M4	0,68	5,22	3,37	1,84	0,99	1,10

Frequenz [kHz] rechts	9.498	10.013	10.475	11.019	11.509	11.935
M1-M2	0,18	2,32	1,00	2,30	2,52	1,96
M1-M3	2,38	3,08	2,05	1,98	3,30	4,11
M2-M3	2,56	5,40	3,05	0,32	5,81	6,07
M2-M4	1,85	5,01	1,49	4,11	3,42	2,54
M3-M4	0,71	0,39	1,56	3,79	2,39	3,53
M1-M4	1,67	2,68	0,49	1,81	0,91	0,58
Frequenz [kHz] links	9.498	10.013	10.475	11.019	11.509	11.935
M1-M2	3,15	6,59	4,90	1,59	6,58	2,35
M1-M3	3,68	8,63	4,66	2,06	7,17	3,07
M2-M3	0,54	2,04	0,23	0,47	0,58	0,71
M2-M4	0,85	4,85	0,64	2,99	0,38	0,19
M3-M4	0,32	2,81	0,41	3,47	0,20	0,52
M1-M4	4,00	11,44	4,25	1,41	6,97	2,54
Frequenz [kHz] rechts	12.521	12.992	13.536	14.006	14.498	15.029
M1-M2	0,12	0,63	0,20	1,34	1,74	1,63
M1-M3	2,85	1,79	2,60	1,14	1,56	3,10
M2-M3	2,97	2,42	2,40	0,20	0,18	4,73
M2-M4	0,34	1,06	0,72	2,10	0,16	2,85
M3-M4	2,63	1,36	3,12	1,90	0,02	1,88
M1-M4	0,22	0,43	0,52	0,76	1,58	1,22
Frequenz [kHz] links	12.521	12.992	13.536	14.006	14.498	15.029
M1-M2	0,37	0,72	0,12	2,10	3,12	6,40
M1-M3	1,89	1,66	1,04	1,87	4,09	7,36
M2-M3	1,52	0,94	1,16	0,23	0,97	0,96
M2-M4	2,64	1,77	1,30	0,78	2,08	0,20
M3-M4	1,12	0,82	2,46	1,01	1,11	1,16
M1-M4	3,01	2,49	1,42	2,87	5,20	6,19

Frequenz [kHz] rechts	15.503	16.011	16.465	17.013	17.519	17.921
M1-M2	0,82	1,07	0,86	1,69	1,46	0,79
M1-M3	3,15	1,87	0,32	3,31	2,23	2,78
M2-M3	3,97	2,94	1,18	1,62	3,69	3,57
M2-M4	1,34	1,18	0,69	0,96	0,26	0,11
M3-M4	2,62	1,77	0,49	2,58	3,43	3,46
M1-M4	0,53	0,10	0,17	0,73	1,20	0,68
Frequenz [kHz] links	15.503	16.011	16.465	17.013	17.519	17.921
M1-M2	3,19	8,84	4,03	1,25	0,24	3,04
M1-M3	5,21	10,56	5,47	1,81	0,30	1,92
M2-M3	2,02	1,72	1,44	0,56	0,06	1,12
M2-M4	1,89	3,55	0,11	0,46	1,96	1,67
M3-M4	0,12	1,83	1,55	0,10	2,01	0,54
M1-M4	5,09	12,39	3,92	1,72	1,72	1,37

Eine weitere Einteilung der Absolutwerte erfolgte in kleine Amplitudendifferenzen bis 5,99 dB, mittlere Differenzen bis 9,99 dB (gelb unterlegt) und hohe Differenzen mit Absolutwerten über 10 dB (rot unterlegt). Die Messungen an linken und rechten Ohren sind jeweils als Absolutwerte der Einzelmessungen sortiert. Insgesamt zeigten 12 Messwerte (0,03%) eine absolute Differenz von mehr als 5,99 dB und 3 Messwerte (0,007%) eine absolute Differenz von mehr als 9,99 dB. Bis 7 kHz zeigten alle Messwerte keine Abweichung von mehr als 5,99 dB. Bei f_2 von 7 kHz weichen zwei Messwerte zwischen M1 und M2 sowie zwischen M1 und M3 am linken Ohr um mehr als 5,99 von der Vormessung ab. Am rechten Ohr findet sich erst bei f_2 von 12 kHz ein Wert zwischen M2 und M3, der um mehr als 5,99 dB von den anderen gemessenen Werten abweicht. Am linken Ohr finden sich im Bereich des lokalen Minimums bei dieser Probandin weitere fünf Messwerte, die von den Vormessungen um mehr als 5,99 dB abweichen und ein

Wert von mehr als 9,99 dB. Rechts zeigt sich in diesem Bereich eine deutlich geringere Abweichung. Bei Messfrequenzen von f_2 bei 15 und 16 kHz erkennt man am linken Ohr weitere vier Messwerte, die um mehr als 5,99 von den anderen Messwerten abweichen sowie zwei mit einer Differenz von mehr als 9,99. Am rechten Ohr findet sich also zusammenfassend über alle vier Messungen nur ein Messwert, der um mehr als 5,99 dB von den anderen Messwerten abweicht. Am linken Ohr weichen insgesamt elf Werte um mehr als 5,99 dB von den anderen Messungen ab und drei Werte weisen Differenzen von mehr als 9,99 dB auf. Hier waren besonders die Messfrequenzen vor und nach dem lokalen Minimum betroffen sowie die Frequenzen f_2 gleich 15 und 16 kHz. Messungen am linken Ohr ergaben bei dieser Probandin geringere OAE-Amplituden und wie hier zuerkennen ist auch eine deutlich höhere Test-Retest-Variabilität als die Messungen am rechten Ohr. Nach einer Formel von [66] wurde der Repeatability Index mit $R = 0,99$ für die Messungen am linken Ohr bestimmt und $R = 0,97$ für die Messungen auf der rechten Seite. Durch versuchsweise Variation der Stimuluspegel im Frequenzbereich zwischen 8 und 10 kHz bei dieser Probandin ließen sich die lokalen Minima beeinflussen. Bei niedrigeren Stimuluspegeln steigen die Amplituden der in diesem Bereich gemessenen DPOAE's, sodass sich die Signalrauschabstände verbesserten. Bei $N = 18$ Probanden wurden alle Emissionen zweimal hintereinander gemessen und ausgewertet. Wurden beide Messungen zu gleichen Ausgangsbedingungen durchgeführt, so war die Differenz der OAE untereinander absolut gering ($< 1\%$).

3.6 Untersuchung der Hochton - DPOAE an ausgewählten pathologischen Fällen

3.6.1 DPOAE - Ergebnisse einer älteren Normalhörenden Patientin

Aus der Literatur ist bereits bekannt, dass die OAE - Amplituden mit dem Alter physiologisch abnehmen. Dies betrifft besonders den Hochtonbereich. Daher führten wir eine Messung der Hochton - DPOAE bei einer 52jährigen Probandin ohne besondere Lärmexposition in der Anamnese durch. Aus der

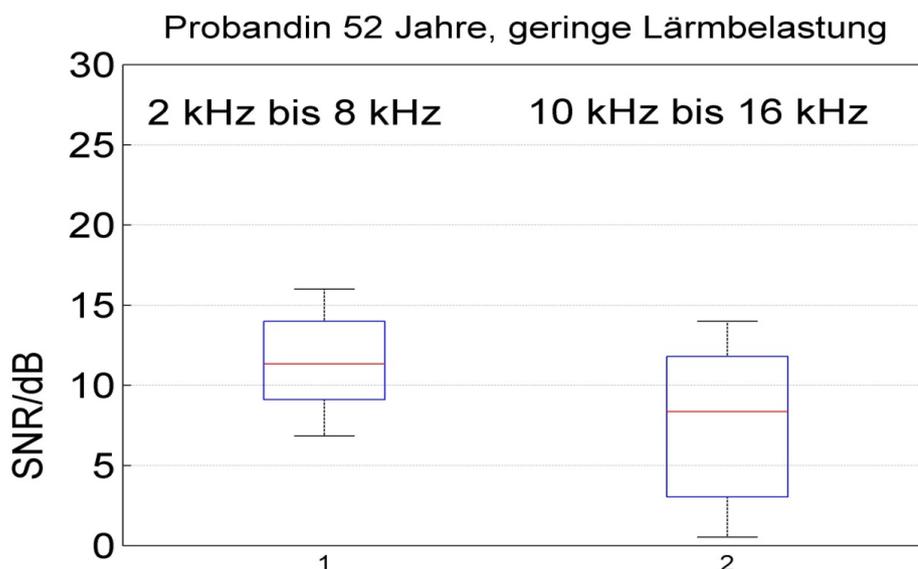


Abbildung 28: Mittlere DPOAE-Amplituden im Frequenzbereich 2-8kHz (links) und 10-16 kHz (rechts) bei einer 52jährigen hörgesunden Probandin als Boxplots.

Abbildung Nr. 27 wird ersichtlich, dass auch bei älteren normalhörenden Probanden noch DPOAE im Hochtonbereich mit stabilen SNR gemessen werden können. Die Amplituden sind insgesamt geringer als bei einem jungen

normalhörenden Probanden wie beim Vergleich mit Abbildung Nr. 25 links (26jährige Probandin ohne Lärmanamnese) auffällt. Aber dennoch liegen die SNR durchschnittlich über der Nachweisgrenze bei 6 dB. Allerdings erkennt man anhand der 25. und 75. Percentile des Boxplots eine große Streuung der Messwerte im Hochtonbereich. Im unteren Frequenzbereich zeigen sich höhere Amplituden und eine geringe Streubreite der einzelnen SNR.

3.6.2 14jährige Patientin vor und nach Gabe von Cisplatin

Zur Überprüfung der Aussagekraft des Analyseverfahrens bei einem ototoxischen Effekt von Zytostatika wurde eine DPOAE - Messung im Rahmen einer Chemotherapie mit Cisplatin bei einer 14 - jährigen Patientin durchgeführt. Dargestellt sind die Mittelwerte der 29 Einzelmessungen (2-16 kHz)

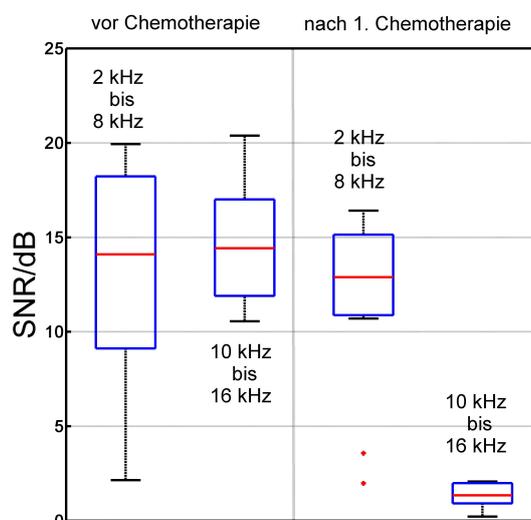


Abbildung 29: DPOAE-Amplituden einer 14jährigen Patientin vor (links) und nach (rechts) einem Chemotherapiezyklus mit Cisplatin

aufgeteilt in zwei Bereiche als Boxplott vor und nach Gabe des Zytostatikums. Es sind die SNR beider Ohren in dB gegen die Frequenzen im Bereich 2 bis 8 kHz und 10 bis 16 kHz aufgetragen. Die erste Messung ergab sehr

gute mittlere Signalrauschabstände von etwa 14 dB in beiden Frequenzbereichen. Anhand des Interquartilsabstand und der Ausreißer erkennt man im unteren Frequenzbereich eine große Streubreite der einzelnen Messwerte. Eine größere Streubreite war im unteren Frequenzbereich bereits in der normalhörenden Probandengruppe zu beobachten (siehe Kap. 4.3.3.). Im oberen Bereich zwischen 10 und 16 kHz zeigte sich ein kleinerer Interquartilsabstand. Anhand der Ausreißer ist ebenfalls eine geringere Streuung der Einzelwerte zu erkennen. Die mittleren SNR lagen im 2. Bereich sogar etwas höher als im unteren Frequenzbereich. Betrachtet man die Messung nach dem Chemotherapiezyklus fällt ein Verlust der DPOAE - Amplituden in beiden Bereichen auf. Im unteren Bereich zeigte sich ein Median von ca. 13 dB und somit nur diskret geringer als in der ersten Messung. Der Interquartilsabstand und die Ausreißer zeigen im Vergleich zur vorangehenden Messung eine geringere Streubreite der Einzelmessungen an. Deutlich wird der Amplitudenverlust im Bereich zwischen 10 und 16 kHz. Der Median lag hier bei 2 dB. Anhand der 25., der 75. Perzentile und der Ausreißer erkennt man bei der zweiten Messung eine geringe Streuung der Messwerte auch im Hochtonbereich. Alle Messwerte im oberen Frequenzbereich lagen unterhalb der Nachweisgrenze von 6 dB.

3.6.3 Patienten mit positiver Lärmanamnese

Im Rahmen dieser Studie wurden zufällig bei einigen Probanden Hörverluste im Hochtonbereich von mehr als 35 dB/HL festgestellt, die sich auch in der DPOAE - Messung durch nicht signifikante Amplituden bestätigten. Die Abbildung zeigt drei Messungen bei drei verschiedenen Probanden dargestellt als Boxplots in zwei Bereichen. Es sind die DPOAE - Amplituden der Zuordnung $2f_1 - f_2$ in dB gegen die Frequenzen dargestellt. Die gestrichelten Linien heben die Nachweisgrenze bei 6 dB hervor. Die erste Darstellung zeigt die Ergebnisse einer normalhörenden Probandin mit stabilen SNR in beiden

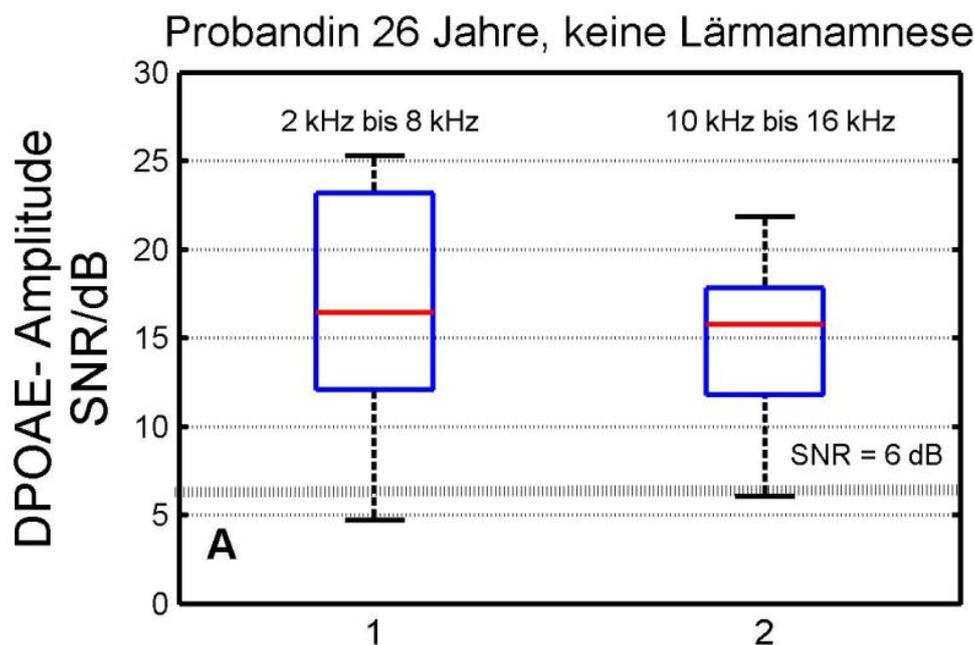


Abbildung 30: Es sind zwei Messungen an einer Probandin ohne Lärmanamnese als Boxplots dargestellt. Entlang der x-Achse sind die SNR gegenüber den fdp in 2 Frequenzbereichen entlang der y-Achse aufgezeichnet.

Bereichen. Im Vergleich zu dieser Probandin zeigt die zweite Messung einen Musiker im gleichen Alter. Im ersten Frequenzbereich bis 8 kHz ergaben sich ebenfalls stabile SNR, während im Hochtonbereich bereits keine DPOAEs mit relevanten Amplituden über 6 dB mehr gemessen werden konnten. Dieses Erkenntnis ist Gegenstand einer weiteren Dissertation (Melina Mehrmann).

3.7 Messung der Hochton - DPOAE am Mausmodel

Das neue Verfahren wurde ebenfalls exemplarisch am Mausmodel angewendet. Als Messparameter erfolgte die Applikation der Primärtöne mit $L_1 = 55 \text{ dB}$ und $L_2 = 45 \text{ dB}$. Es erfolgte die Auswertung nach der DP-Zuordnung $2f_1 - f_2$. Hier zeigten sich besonders gute SNR über 8 kHz.

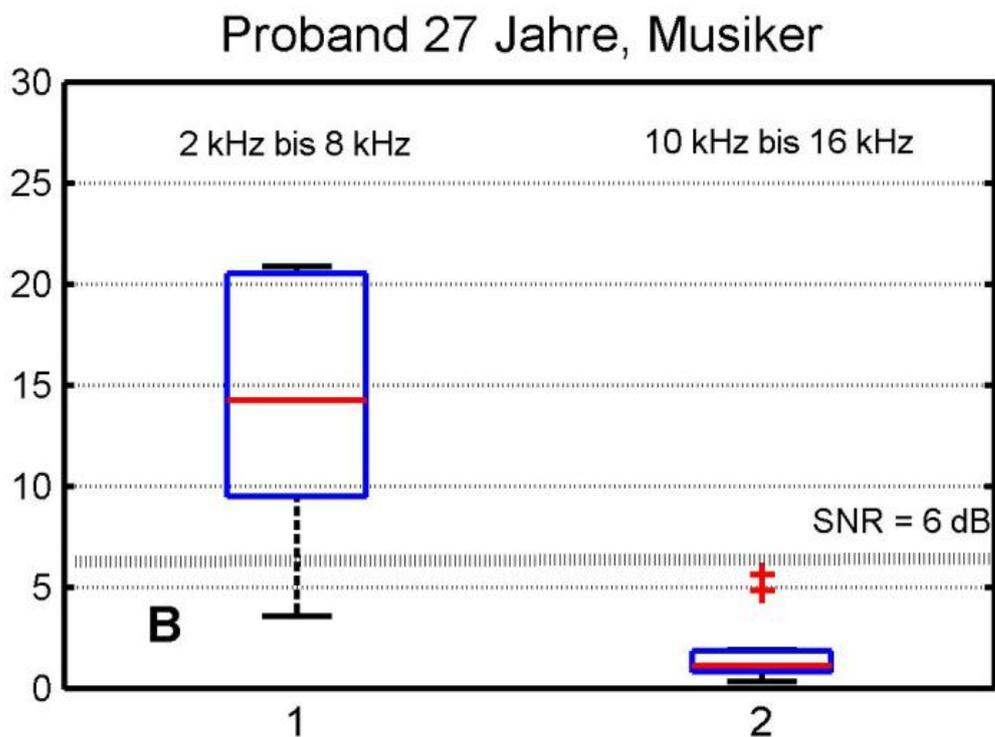


Abbildung 31: Die Abbildung zeigt die Messung eines Probanden mit bekanntem Hochtonhörverlust.

Tabelle 3: Darstellung der DPOAE-Messungen am Mausmodell.

	Maus1		Maus2		Maus3		Mittelwerte
f2	re	li	re	li	re	li	
8011	2,26	4,84	8,03	5,01	7,71	7,66	5,92
8486	0,99	1,51	9,36	4,48	5,96	5,72	4,67
8956	-0,34	-0,53	2,35	1,49	0,33	2,12	0,90
9498	1,23	-0,18	4,82	0,59	0,97	2,99	1,74
10013	12,51	5,40	20,52	11,53	17,85	15,29	13,85
10475	13,66	13,48	25,91	18,54	15,04	19,82	17,74
11019	7,77	20,81	15,56	25,20	15,38	27,43	18,69
11509	10,93	23,14	22,39	13,99	21,90	24,63	19,50
11935	17,45	26,89	13,54	18,51	26,87	29,22	22,08
12521	17,11	25,67	7,16	10,35	26,86	24,63	18,63
12992	16,94	24,71	15,46	20,53	23,23	27,47	21,39
13536	18,09	23,07	21,92	20,15	24,87	28,52	22,77
14006	15,49	23,21	24,23	22,43	16,16	25,78	21,22
14498	13,47	24,06	23,97	22,92	20,18	25,83	21,74
15029	12,89	21,02	19,57	23,91	18,94	25,97	20,38
15503	16,71	18,26	16,31	25,36	20,89	26,30	20,64
16011	19,99	17,51	18,36	21,67	29,14	33,91	23,43
16465	22,71	13,62	31,61	29,18	34,79	34,14	27,68
17013	25,07	12,34	31,81	28,63	36,44	34,13	28,07
17519	25,24	9,38	31,75	28,05	38,39	34,68	27,91
17921	23,11	6,59	31,74	28,17	36,89	32,98	26,58
mean(10-18kHz)	17,01	18,19	21,87	21,71	24,93	27,69	

Die Messungen unterhalb von 8 kHz ergaben keine stabilen SNR, da Mäuse in diesem Bereich nicht hören, sodass sie in der Tabelle nicht mit aufgeführt wurden. Es erfolgte wie bei den hörgesunden Probanden auch bei den Mäusen eine Messung in 0,5 kHz-Schritten und hierbei wurden die gleichen Frequen-

zen verwendet. Rechts stehen die Mittelwerte der einzelnen Messfrequenzen. Die Mittelwerte bezogen auf die Messfrequenzen zeigen besonders gute SNR zwischen 10 und 18 kHz. Betrachtet man alle Mittelwerte, erkennt man eine Zunahme der mittleren SNR bei zunehmender Messfrequenz. Zwischen 13 und 18 kHz lagen die mittleren SNR der OAE sogar über 20 dB. Trotz hoher interindividueller Unterschiede innerhalb der Gruppe sowie auch zwischen den Ohren eines Tieres weisen die mittleren SNR ein sehr stabiles Ergebnis auf. Ganz unten sind die Mittelwerte in diesen Bereich für die einzelnen Ohren aufgeführt. Die mittleren SNR beider Ohren innerhalb eines Tieres zeigen nur geringe Unterschiede. Maus 1 weist die geringsten mittleren SNR auf. Der höchste Mittelwert wurde bei Maus 3 am linken Ohr gemessen und lag bei 27,69 dB. Trotz großer Unterschiede zwischen den Einzelmessungen zeigt sich ein stabiles Ergebnis der mittleren SNR aller Messungen an einem Ohr. Wie bei den Messungen am Menschen konnte dieses Verfahren auch an Mäusen angewendet werden. Es ergaben sich hier besonders gute SNR im Hochtonbereich. Auch bei f_2 von 18 kHz konnten noch stabile SNR gemessen werden. Im Gegensatz zu den Messungen an den Probanden zeigten sich keine relevanten seitenabhängigen Unterschiede der DPOAE-Amplituden.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es festzustellen, ob sich mit dem neuen Verfahren basierend auf einem veränderten Auswertalgorithmus DPOAEs bis in den Hochtonbereich bei normalhörenden Probanden messen lassen und inwiefern diese Ergebnisse mit den bereits etablierten Verfahren der klinischen Audiometrie, besonders den Hochtonaudiogrammen, korrelieren. Bei den eingeschlossenen Probanden im Alter von 18 bis 29 Jahren erfolgte die DPOAE-Messung bis 18 kHz mit dem Nachweis reproduzierbarer SNR. Insbesondere Messungen im Bereich von f_2 zwischen 2 und 8 kHz und 10 bis 16 kHz konnten stabile Emissionen aufgezeichnet werden. Im Bereich von f_2 zwischen 8 und 10 kHz ergaben sich keine stabilen Ergebnisse. Somit eignet sich die Messung der Hochton-DPOAE als objektives Screening zur Beurteilung der cochleären Funktion bis 18 kHz. Darüber hinaus ergeben sich noch weitere Möglichkeiten der zukünftigen klinischen Anwendung dieses Verfahrens.

4.1 Diskussion der Reintonaudiogramme im Hochtonbereich

Es wurden Hörverluste im Bereich unter 12 kHz von höchstens 15 dB/HL und im Hochtonbereich bis 18 kHz von höchstens 25 dB/HL vorausgesetzt. Insgesamt konnten von 50 gemessenen Probanden nur 25 in die Auswertung mit einbezogen werden. Ein Großteil der ausgeschlossenen Probanden wies zu große Hörverluste auf. Es zeigten sich teilweise überraschend hohe Hörverluste bis 50 dB im Hochtonbereich bei den gemessenen Probanden. Diese Probanden waren alle unter 30 Jahre alt und es waren keine otologischen Vorerkrankungen bekannt. Nachträglich konnte mittels eines Fragebogens eruiert werden, dass ein Großteil davon eine hohe Lärmbelastung in der Freizeit aufwies. Dabei handelte es sich häufig um laute Musik, die über Kopfhörer gehört wurde oder um häufiges Telefonieren über mehrere Stunden

am Tag. Die Fragestellung nach den Auswirkung einer Lärmbelastung auf die Hochton-DPOAE Ergebnisse ist Gegenstand einer weiteren Dissertation. [79] untersuchten die Prävalenz von Hörverlusten bei Jugendlichen zwischen 12 und 19 Jahren und fanden einen signifikanten Anstieg zwischen 1988 und 2006. Dies stimmt mit der eigenen Studie überein. Bei den gewählten Probanden war aufgrund des Alters von einer guten Hörfähigkeit ausgegangen worden. Es zeigte sich jedoch bei gut einem Drittel dieser Probanden bereits ein Hörverlust im Hochtonbereich, der zum Ausschluss aus der Studie führte. Aufgrund der Beobachtungen ist davon auszugehen, dass ein weiterer Anstieg der Prävalenz von Hörverlusten bei Jugendlichen stattgefunden hat und dass diese Entwicklung wegen des Freizeitverhaltens weiter progredient verlaufen wird. Bei den anderen ausgeschlossenen Probanden lagen andere Ausschlusskriterien vor wie beispielsweise ein Tinnitus oder eine bestehende Mittelohrentzündung zum Zeitpunkt der Messung.

4.2 Diskussion der multifrequenten DPOAEs im Hochtonbereich

Neben der klinisch bedeutsamsten Emission bei $2f_1 - f_2$ erfolgte hier auch die Auswertung weiterer Verzerrungsproduktanteile bei der DPOAE - Messung von 0,5 bis 18 kHz. Die Messung unter 3 kHz zeigte signifikante Signalrauschabstände der DP - Zuordnungen $3f_1$ und $3f_2$, wobei höhere Stimulusfrequenzen keine signifikanten Amplituden dieser Emissionen mehr ergaben. Das Distorsionsprodukt $f_2 - f_1$ besaß besonders bei Messungen im Hochtonbereich zwischen 8 und 18 kHz signifikante Amplituden. Die Bedeutung dieser Emission ist jedoch noch unklar. Aufgrund der Theorie zum Ursprung der DPOAE's, wird von zusätzlichen Quellen ausgegangen, die sich nicht am Überlappungsort der Primärtonwanderwellen befinden [11], [29]. Die $f_2 - f_1$ Emission entsteht demnach viel weiter apikal als der Überlappungsort der

Primärtonwanderwellen und lässt somit möglicherweise nur einen begrenzten Schluss über die Funktion der Cochlea im Hochtonbereich zu. Möglicherweise wird die cochleäre Funktion an ihrem weiter apikal gelegenen Entstehungsort dargestellt. Die $2f_1 - f_2$ - Emission zeigte hohe Amplituden im Bereich von 2 bis 8 kHz und zwischen 10 und 16 kHz. Da lokale Minima bei fast allen 25 normalhörenden Probanden zwischen 8 und 10 kHz auftraten, ist anzunehmen, dass es sich dabei um ein physiologisches Phänomen handelt. Durch versuchsweise Variation der Primärtonpegel bei einer Probandin ließen sich diese Minima beeinflussen. Bei geänderten Stimuluspegeln ($L_1 - L_2 = 20$ dB) stiegen die Amplituden der in diesem Bereich gemessenen DPOAE's, sodass sich die Signalausabstände verbesserten. Aus der Literatur ist bereits bekannt, dass sich aufgrund der Nichtlinearität die optimalen Stimulusbedingungen für alle Bereiche der Cochlea unterscheiden [6], [50]. Heitmann et. al. (1996) [33] zeichneten DPOAE's in Bereich von 0,5 bis 1 kHz in 12,5 Herzschriften auf und fanden ebenfalls lokale Minima in der Feinstruktur der DPOAE's, die sich durch vergrößerte Primärtonpegel beeinflussen ließen. Diese Ergebnisse sprechen für eine Interferenz verschiedener OAE - Quellen, die sich sowohl konstruktiv als auch destruktiv überlappen können [44]. Bian et. al. (2008) [6] gehen von unterschiedlichen optimalen Verhältnissen f_2/f_1 bei den einzelnen Frequenzen auf Grundlage der Nichtlinearität der Cochlea und der Interaktionen einzelner Verzerrungsproduktanteile aus. Bei Variation der Primärtonpegel kommt es zu einer Veränderung des Abstandes vom Überlappungsbereich der tonotopen Stelle der Frequenzzuordnung $2f_1 - f_2$. Somit verändert sich auch die Phasenverschiebung beider Wellenfunktionen zueinander. Diese Phasenverschiebung ist wiederum maßgeblich an der Interferenz beteiligt. Kommt es durch die Veränderung der Pegel zu einer konstruktiven Interferenz, dann steigt der SNR an. [68] untersuchten die sekundäre Emissionsquelle am Ort der charakteristischen Frequenz, indem sie einen 3. Ton als Suppressor verwendeten. Dieser unterdrückte die

zweite Quelle, sodass die DPOAE - Amplituden nur noch von der Quelle nahe f_2 abhängen. Bei einem Maximum der DPOAE in der Feinstruktur wurden die Amplituden unter Darbietung eines leisen Suppressortones kleiner, wohingegen sie bei einem Minimum größer wurden. Bei Präsentation eines Suppressortones von 50 bis 60 dB verschwand die DPOAE - Feinstruktur, sodass sich die Amplituden kaum noch unterschieden. Dieses Verhalten erklären [68] durch die Existenz von zwei OAE - Quellen: Die erste Quelle befindet sich im Überlappungsbereich der Wanderwellen von den beiden Primärtönen, deren Wanderwelle einerseits retrograd zum äußeren Gehörgang läuft und sich andererseits in Richtung Helicotrema ausbreitet und am Ort der charakteristischen Frequenz eine zusätzliche aktive Antwort erzeugt. Die aufgezeichnete Emission spiegelt also den Zustand der Cochlea an zwei verschiedenen Orten wieder (siehe Abbildung 5). Durch die variierende Phasenlage kommt es entlang der Basilarmembran zu einer unterschiedlichen Interferenz der beiden Quellen, die sich dann als DPOAE - Feinstruktur äußert. Diese Beobachtungen wurden in dieser Arbeit ebenfalls gemacht. Zu klären bleibt die Frage, ob eine durch Variation der Primärtonpegel herbeigeführte Steigerung der DPOAE - Amplitude an einem Minimum auch zu einer Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft führt.

4.3 Diskussion der Ergebnisse der $2f_1 - f_2$ Emission im Hochtonbereich

4.3.1 Einteilung in zwei Bereiche und Grenzwerte

Bei vielen Probanden zeigten sich lokale Minima der DPOAE - Amplituden zumeist im Bereich zwischen 8 und 10 kHz. Bei einer Messung der DPAOE bis 10 kHz findet man unter Umständen bei einem Patienten einen Amplitudenabfall ab 8 kHz und bis 10 kHz können dann keine signifikanten OAEs mehr gemessen werden. In diesem Fall würde man bei einer Messung der

Frequenzen bis 10 kHz, wie in der klinischen Routine üblich, von einer Hochschwerhörigkeit ausgehen. Wobei zu berücksichtigen ist, dass es sich nur um ein lokales Minimum handelt und bei einer Messung der höheren Frequenzen im Rahmen dieser Studie wieder ein Anstieg der Amplituden beobachtet werden konnte. Aufgrund dieser Feststellungen sehen wir eine Einteilung der Ergebnisse in zwei Abschnitte als sinnvoll an und empfehlen dies als praktikablen Ansatz für den klinischen Einsatz dieses Messverfahrens. Der untere Bereich umfasst die mittleren SNR der Frequenzen von 2 bis 8 kHz. Der obere Bereich enthält die mittleren SNR der Frequenzen von 10 bis 16 kHz, sodass die lokalen Minima in dieser Auswertung nicht mehr berücksichtigt werden. Es besteht nun zum Einen die Möglichkeit, für die Mittelwerte aller Messungen zwischen 2 und 8 kHz bzw. zwischen 10 und 16 kHz einen Normbereich zu definieren. Zum Anderen können alle Einzelmessungen der verschiedenen Frequenzen getrennt betrachtet werden. Für ein Screening bei Risikopatienten würde Ersteres vermutlich ausreichen. Wenn die Notwendigkeit besteht, können im weiteren Verlauf auch einzelne Frequenzen betrachtet werden. Da die interindividuelle Variabilität der DPOAE - Amplituden relativ hoch ist, gestaltet sich die Festlegung von Normbereichen schwierig. Die statistischen Anforderungen an einen Referenzbereich im allgemeinen lauten: Er sollte 95% der Werte aus einer Normpopulation einschließen, was bei einer Gauß'schen Verteilung dem Bereich von zwei Standardabweichungen ober- und unterhalb des Mittelwertes entspricht. Wendet man dieses Prinzip auf die vorliegenden Messergebnisse an, dann würden auch negative SNR im Normbereich liegen. Zieht man nur eine Standardabweichung vom Mittelwert ab, ergeben sich ein unterer Grenzwert von 5,4 dB für den Frequenzbereich 1 und ein Grenzwert von 6,1 dB für den Bereich 2. Die Mittelwerte liegen jeweils deutlich über 10 dB. Nach den vorliegenden Messergebnissen aus der Normpopulation kann also das Nachweisgrenze bei 6 dB als unterer Grenzwert für das neue Verfahren definiert werden. Dies wurde auch durch die Messungen an pathologischen

Fällen und an einer älteren normalhörenden Probandin (siehe Abbildung Nr. 23) bestätigt. Probanden mit Risikokonstellation bei positiver Lärmanamnese oder nach Chemotherapie zeigten besonders im 2. Bereich mittlere SNR von deutlich unter 6 dB. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität ist es jedoch wichtig zum Monitoring bei Risikopatienten wiederholte Messungen durchzuführen und die Messungen nach Exposition mit Vorbefunden zu vergleichen.

4.3.2 Seitenabhängige Unterschiede der DPOAE-SNR

Bei vielen Probanden zeigte sich ein Unterschied der DPOAE - Amplituden zwischen linkem und rechtem Ohr. Meistens wies das dominante Ohr, was bei Rechtshändern überwiegend dem rechten Ohr entspricht, die geringere OAE - Amplitude auf. Bei den Linkshändern verhielt es sich teilweise umgekehrt, wobei dies vor allem dann zutraf, wenn diese auch mit der linken Hand telefonierten. Man könnte diese Ergebnisse also auf die einseitige Lärmbelastung durch das Telefonieren zurückführen. In der Auswertung der Hochtonaudiogramme konnte im Gegensatz zu den DPOAE-Amplituden bei den Mittelwerten ein nicht signifikanter Unterschied zwischen beiden Seiten festgestellt werden. Wenn diesem Unterschied der DPOAE-Amplituden eine einseitige Lärmbelastung zu Grunde liegt, dann bedeutet es gleichzeitig auch, dass die DPOAE-Amplituden eine Veränderung aufweisen, bevor es im Audiogramm zu einem messbaren Hörverlust kommt, wie bereits [46] feststellten. In der Literatur gibt es Hinweise auf das Vorhandensein von Unterschieden in den Amplituden zwischen beiden Ohren. [88] untersuchten DPOAEs bis 24 kHz bei Krallenaffen und fanden rechts höhere Amplituden als links. Möglicherweise gibt es also schon von Geburt an einen Unterschied der OAE - Amplituden zugunsten einer Seite. Aus der Literatur ist bekannt, dass die Amplituden der DPOAE beim Menschen in den ersten Lebensjahren abnehmen [1]. Es ist fraglich, ob seitenabhängige Unterschiede der OAE - Amplituden bereits von

Geburt an bestehen oder ob sie erst aufgrund unterschiedlicher Lärmexposition in der weiteren Entwicklung entstehen. Demgegenüber wurden DPOAE - Messungen im Hochtonbereich auch an Mäusen durchgeführt. Hier konnte gezeigt werden, dass es mit diesem Verfahren auch möglich ist DPOAEs bis 18 kHz mit stabilen SNR an Mäusen nachzuweisen. Bei den Messungen am Tiermodell ergaben sich keine relevanten seitenabhängigen Unterschiede der DPOAE-Amplituden. Eine denkbare Ursache für die seitenabhängigen Unterschiede wäre eine efferente Unterdrückung durch das olivocochleäre System. [57] konnten zeigen, dass eine Lärmexposition mittlerer Schallpegel von 84 dB SPL bei Mäusen mit funktionslosem olivocochleärem Feedback zu einer Degeneration cochleärer Neurone führt und dass die efferente Innervation der OHC über den medialen olivocochleären Weg einen wichtigen Beitrag zur Neuroprotektion leistet. Zusätzlich schützte ein funktionsfähiges olivocochleäres System auch vor dem Verlust der DPOAE's im Rahmen der Studie. Inwiefern sich diese Ergebnisse auf den Menschen übertragen lassen, steht zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht fest. Es wäre prinzipiell jedoch denkbar, dass die verminderten DPOAE-Amplituden auf einer Seite durch einen hemmenden Einfluss des efferenten Feedbacks zustande kommen. In jedem Fall sollten in der Auswertung einer OAE - Messung beide Seiten getrennt betrachtet werden. Besonders bei wiederholten Messungen im Rahmen eines Monitorings, sollte immer eine seitengetrennte Bewertung der OAE-Amplituden erfolgen.

4.3.3 Einfluss des Geschlechts auf die DPOAE - Amplituden

Der Einfluss des Geschlechts auf die OAE-Amplituden wurde bereits in verschiedenen Veröffentlichungen betont [8] [19],[21]. Dunckley et. al. (2004) [19] untersuchten den Einfluss des Geschlechts auf die DPOAE - Amplitude bei Frequenzen von $f_2 = 1 - 16$ kHz und stellten fest, dass die Amplituden der männlichen normalhörenden Probanden im Hochtonbereich von 9 - 16

kHz signifikant geringer waren als die der weiblichen normalhörenden Probanden. Ernst et. al. (2009) [21] fanden einen signifikanten Unterschied der gemessenen TEOAE und DPOAE zwischen den Geschlechtern. Die männlichen Probanden hatten durchgehend schlechtere Ergebnisse, waren aber auch durchschnittlich etwas älter als die weiblichen Probanden. Weibliche Krallenaffen hatten ebenfalls höhere DPOAE - Amplituden als die männlichen Versuchstiere [88]. In dieser Studie waren die DPOAE - Amplituden bei den Männern ebenfalls etwas kleiner als die der weiblichen Probanden. Im Fragebogen wiesen die männlichen Probanden insgesamt eine höhere Lärmbelastung in der Freizeit auf. Sie waren zudem durchschnittlich etwas älter als die weiblichen Probanden. Zur detaillierte Analyse der SNR - Differenzen zwischen männlichen und weiblichen Probanden waren die Fallzahlen in dieser Studie zu klein. Ob für diese Unterschiede das höhere Alter, das Freizeitverhalten oder genetische Faktoren ursächlich sind, kann zur Zeit noch nicht sicher festgestellt werden. Torre et. al. (2007) [86] untersuchten Risikofaktoren wie das Rauchen und die Lärmexposition in der Freizeit auf die DPOAE - Amplitude bei männlichen Marine-Soldaten. Es ließen sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge nachweisen. Dies bleibt also ein Ansatzpunkt für weitere Studien.

4.4 Variabilität der DPOAE - Amplituden

Das neue Verfahren zur Messung der DPOAE's im Hochtonbereich basierend auf einem veränderten Auswertalgorithmus weist signalanalytische Vorteile gegenüber der üblicherweise verwendeten Signalmittelung auf. Die Messung ist gegenüber Hintergrundgeräuschen unempfindlicher, hat eine hohe Frequenzauflösung (2,34 Hz) und benötigt nur eine kurze Auswertungszeit [32]. Für die klinische Anwendung bedeutet dies eine kurze Messdauer und eine valide Messung der DPOAE bis in den Hochtonbereich. Damit ermöglicht dieses Verfahren die Beurteilung der cochleären Funktion von 1 bis 18 kHz.

Die Test - Retest - Variabilität wurde über fünf Wochen zu vier verschiedenen Messzeitpunkten bei einer Probandin beurteilt. Dreisbach et. al. (2006) [17] stellten einen Ansatz zur Messung der DPOAE's bis 15 kHz vor, der auf der üblicherweise verwendeten Signalmittelung beruht. Von 22 Probanden gemessen zu vier verschiedenen Zeitpunkten wiesen sechs eine Test - Retest - Variabilität von mehr als 10 dB für Primärtonfrequenzen von f_2 bis 15 kHz auf. In Anlehnung an diesen Ansatz wurden die Ergebnisse der Test-Retest-Variabilität nach den absoluten Differenzen in drei Gruppen eingeteilt. Von den im Rahmen der Dissertation durchgeführten 432 Einzelmessungen an zwei Ohren lagen 417 also 96,5% der Differenzen als Absolutwerte unterhalb von 6 dB. Zwölf Werte bzw. 0,03% zeigten eine Abweichung von mehr als 6 dB und drei (0,007%) von mehr als 10 dB. Die höheren Differenzen zeigten sich vor allem im Bereich der Messfrequenzen $f_2=7, 10, \text{ und } 16$ kHz. Die ersten beiden Frequenzen liegen genau unter- bzw. oberhalb des lokalen Minimums bei dieser Probandin. Die letzte Frequenz markiert einen Punkt, nachdem die DPOAE-Amplituden abfallen, bzw. nicht mehr mit signifikantem SNR nachweisbar sind. Diese Sachverhalte kommen ebenfalls gut in der Abbildung Nr. 21 zur Geltung, da bei diesen Frequenzen eine besonders große Streubreite auftritt. Demzufolge findet sich eine hohe intraindividuelle Variabilität bei Frequenzen, die einen Wendepunkt innerhalb der Amplitudenkurve markiert. Da die Amplituden oberhalb von 16 kHz sinken bevor sie schließlich nicht mehr nachweisbar sind, könnte man zu dem Schluss gelangen, dass die Frequenzen in diesem Bereich besonders vulnerabel sind. Die hohe Streubreite der Amplituden um das lokale Minimum könnte man durch eine Interferenz der verschiedenen OAE-Quellen erklären, die sich in diesem Bereich destruktiv auswirkt und damit auch die Frequenzen vor und nach dem Minimum erfasst. Die Tatsache, dass sich die Amplituden durch eine Variation der Primärtonpegel beeinflussen ließen, spricht für diese Theorie. Im Vergleich zum Ansatz von Dreisbach et. al. (2006) [17] erreichte das neue Verfahren eine

deutlich geringere Test - Retest - Variabilität. Beurteilt wurden jedoch nur die erhobenen Daten von einer Probandin, sodass diesbezüglich weitere Untersuchungen notwendig sind. Bisher sind die Ergebnisse jedoch sehr ermutigend. In einer detaillierten Analyse der Variabilität in der Arbeit [17] ergab sich bestenfalls ein prozentualer Anteil der absoluten Differenzen bis 5,99 dB von 87,5% der gemessenen Probanden. 4,2% zeigten eine Abweichung von mehr als 6 dB und 8,3% von mehr als 10 dB. Parazzini et. al. (2006) [66] stellten eine Formel zur Berechnung der Wiederholbarkeit von DPOAE-Messungen an Tiermodellen vor. Nach dieser Formel gelten Repeatability-Indices bis $R = 0,7$ und höher als gute Stabilität bei wiederholten Messungen an einem Tier. Nach dieser Formel lag der Index bei unserer Probandin über vier Messungen am linken Ohr bei 0,99 und rechts bei 0,97. Somit kann auf eine sehr gute intraindividuelle Wiederholbarkeit des neuen Verfahrens geschlossen werden. Aufgrund dieser geringen intraindividuellen Variabilität eignet sich dieses Verfahren zum Therapiemonitoring bei Lärmexponierten Berufsgruppen oder Patienten unter dem Einfluss von ototoxischen Substanzen. Im Verlauf können auf diese Weise Veränderungen der DPOAE - Amplituden überwacht und beurteilt werden, bevor es zu einer irreversiblen Schädigung der OHC gekommen ist.

4.5 Früherkennung von cochleären Schäden durch die Hochtton - DPOAE - Messung

Bei einigen Probanden fiel als Zufallsdiagnose ein Hörverlust im Hochttonbereich auf, sodass diese Probanden aus der Normgruppe ausgeschlossen werden mussten. Die Messung der Hochtton - DPOAE's zeigte im Vergleich zu den normalhörenden Probanden einen deutlichen Amplitudenverlust bei den betroffenen Frequenzen. Hier konnten bei Hörverlusten von mehr als 30 dB keine reproduzierbaren Distorsionsprodukte mehr gemessen werden. Es zeigte

sich eine gute Übereinstimmung mit den Hochtonaudiogrammen. Nachträglich wurde in einem Fragebogen eruiert, inwiefern die Messergebnisse mit der Lärmbelastung und anderen Risikofaktoren wie etwa des Rauchens korrelieren. Bei den meisten der aus der Normgruppe ausgeschlossenen Probanden ergab der Fragebogen eine hohe Lärmbelastung in Freizeit oder Beruf. So telefonierten diese Probanden häufig mehr als zwei Stunden täglich und hörten laute Musik über Kopfhörer für mehrere Stunden am Tag. Bei anderen Probanden, die eine ähnliche Lärmanamnese aufwiesen, zeigten sich dagegen noch keine Auswirkung auf die OAE - Amplituden. Dies könnte für eine erhöhte Innenohrvulnerabilität bei den betroffenen Probanden sprechen. In der Folge konnte bei einigen dieser Probanden der Eindruck gewonnen werden, dass sie versuchten die Lärmbelastung in der Freizeit zu minimieren, nachdem es bereits zu messbaren Folgen für ihr Gehör gekommen war. Es eröffnet sich hiermit eine neue Möglichkeit, um junge Menschen für Gehörschutzmaßnahmen zu sensibilisieren. Zu bedenken ist allerdings, dass es sich um ein ausgewähltes Probandenkollektiv überwiegend bestehend aus medizinisch vorgebildetem Personal (Pflegepersonal, Medizinstudenten und junge Ärzte) handelte. Neben der Messung an normalhörenden jungen Probanden erfolgten DPOAE - Messungen exemplarisch an Lärmexponierten Probanden sowie an einem 14-jährigen Mädchen vor und nach Chemotherapie mit Cisplatin. Zusätzlich wurde eine 52-jährigen Normalhörenden zur weiteren Evaluierung der diagnostischen Aussagekraft des Verfahrens in die Studie eingeschlossen. Aus der Literatur ist bereits bekannt, dass es sich bei den OAEs um ein sensibles Instrument zur Früherkennung von Hörstörungen handelt. In diesem Zusammenhang sind sie bereits ausgiebig erforscht und als Screeningmethode bei Neugeborenen und Kleinkindern etabliert [14]. Dabei bleiben jedoch noch einige Aspekte besonders in Bezug auf die praktische Anwendung und die Verbesserung der SNR zu bearbeiten [95]. Mit dem vorgestellten Verfahren eröffnet sich hier eine Möglichkeit zum Screening und

Monitoring von exponierten Patienten. Mit dem neuen Analyseverfahren war es erstmals möglich DPOAEs mit stabilem SNR bis in den Hochtonbereich zu messen, sodass eine objektive Beurteilung der cochleären Funktion ermöglicht wird. Besondere Bedeutung kommt hier der Beurteilung von Schäden der OHC im Hochtonbereich zu, da Frequenzen über 8 kHz zumeist als erstes betroffen sind [22], [23], [67]. Die Ergebnisse der Messung an Probanden mit Hochtonhörverlusten bestätigte dies. Es zeigte sich ein deutlicher Abfall der durchschnittlichen DPOAE - Amplituden im Bereich zwischen 10 und 16 kHz im Vergleich zu der normalhörenden Gruppe. Durch die hohe Lärmbelastung in der Freizeit besitzt die Lärmschwerhörigkeit bei Jugendlichen unter 20 Jahren eine steigende Inzidenz [94], [20], [79]. Dies bedeutet steigende Kosten für das Gesundheitswesen in den kommenden Jahren, sodass die Früherkennung bei erworbenen Hörstörungen eine zunehmend wichtige Rolle spielt. Unter der Annahme, dass Schäden der OHC eine Progression von basal nach apikal aufweisen, haben diese Ergebnisse eine prognostische Bedeutung [23], [53]. Mit der Messung von DPOAE im Hochtonbereich ergibt sich eine Möglichkeit zur Früherkennung von Lärmbedingten cochleären Schäden. Die diagnostische Aussagekraft und insbesondere der Vorteil gegenüber den Hochtonaudiogrammen ist Gegenstand weiterer klinischer Studien. Eine weitere mögliche Anwendung des neuen Verfahrens ergibt sich beim Therapiemonitoring von Patienten unter Behandlung mit ototoxischen Substanzen. Wie bereits in einigen Studien festgestellt wurde, können mit Hilfe der DPOAEs vorübergehende Hörverluste und bereits frühe Schäden der OHC durch ototoxische Substanzen nachgewiesen werden [74], [73], bevor sich diese im Reintonaudiogramm bemerkbar machen [46]. Das unter Kapitel 4. 4. 2. aufgeführte Fallbeispiel zeigt bereits nach einem Behandlungszyklus mit Cisplatin eine deutlich nachweisbare Amplitudenminderung der Hochton - DPOAEs. Der Mittelwert der Messungen zwischen 10 und 16 kHz war mit weniger als 6 dB/HL deutlich erniedrigt, während die Messung vor Beginn der

Chemotherapie noch als unauffällig zu bewerten war. Die DPOAE - Messung zwischen 2 und 8 kHz wies sowohl vor als auch nach Exposition hohe Amplituden auf. Ein begleitendes Monitoring der DPOAEs im Hochtonbereich unter einer Therapie mit Cisplatin besonders bei Kindern und Jugendlichen könnte daher angewandt werden, um im Verlauf eine Schädigung der OHC nachzuweisen und gegebenenfalls eine Therapieindikation mit ototoxischen Substanzen zu überdenken [42], [3]. Aufgrund der kurzen Messdauer und der Möglichkeit, die Messapparatur überall aufzubauen, eignet sich das Verfahren zum Monitoring von Patienten, die unter einer Therapie mit ototoxischen Substanzen stehen. Da es sich hier meist um Patienten in deutlich reduziertem Allgemeinzustand und damit um Patienten mit geringer Compliance handelt, ist die Tatsache, dass die Messung wenig zeitintensiv ist und auch ohne die Mitarbeit des Patienten durchgeführt werden kann, eine wichtige Voraussetzung [73]. Die Fragestellung nach der diagnostischen Aussagekraft bei Kindern unter Chemotherapie mit ototoxischen Substanzen ist ebenfalls Gegenstand einer weiteren klinischen Studie.

Literatur

- [1] Carolina Abdala, Sandra I Oba, and Rangasamy Ramanathan. Changes in the dp-gram during the preterm and early postnatal period. *Ear and hearing*, 29(4):512, 2008.
- [2] D. J. Arnold, B. L. Lonsbury-Martin, and G. K. Martin. High-frequency hearing influences lower-frequency distortion-product otoacoustic emissions. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 125:215–222, 1999.
- [3] C. L. Baggio, A. F. Silveira, M. A. Hyppolito, F. F. Salata, and M. Rosato. A functional study on gentamicin-related cochleotoxicity in its conventional dose in newborns. *Braz J Otorhinolaryngol*, 76:91–95, 2010.
- [4] Tamás József Batta, György Panyi, Rezső Gáspár, and István Sziklai. Active and passive behaviour in the regulation of stiffness of the lateral wall in outer hair cells of the guinea-pig. *Pflügers Archiv*, 447(3):328–336, 2003.
- [5] Mark F Bear, Barry W Connors, and Michael A Paradiso. *Neurowissenschaften: alle Abbildungen des Buches*. Spektrum Akad. Verlag, 2009.
- [6] L. Bian and S. Chen. Comparing the optimal signal conditions for recording cubic and quadratic distortion product otoacoustic emissions. *J. Acoust. Soc. Am.*, 124:3739–3750, 2008.
- [7] Sarah A Borton, Elizabeth Mauze, and Judith EC Lieu. Quality of life in children with unilateral hearing loss: a pilot study. *American journal of audiology*, 19(1):61–72, 2010.
- [8] Jun Cheng. *Signal processing approaches on otoacoustic emissions*. Institutionen för klinisk neurovetenskap/Department of Clinical Neuroscience, 2000.

- [9] JW Cooley, PAW Lewis, and PD Welch. The application of the fast fourier transform algorithm to the estimation of spectra and cross-spectra. *Journal of Sound and Vibration*, 12(3):339–352, 1970.
- [10] D. Kemp. Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea. *Arch Otorhinolaryngol*, 224:37–45, 1979.
- [11] E Dalhoff, D Turcanu, H-P Zenner, and AW Gummer. Distortion product otoacoustic emissions measured as vibration on the eardrum of human subjects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(5):1546–1551, 2007.
- [12] Peter Dallos, David ZZ He, Xi Lin, István Sziklai, Samir Mehta, and Burt N Evans. Acetylcholine, outer hair cell electromotility, and the cochlear amplifier. *The Journal of neuroscience*, 17(6):2212–2226, 1997.
- [13] Peter Dallos, Jing Zheng, and Mary Ann Cheatham. Prestin and the cochlear amplifier. *The Journal of physiology*, 576(1):37–42, 2006.
- [14] W Delb, D Merkel, K Pilorget, J Schmitt, and PK Plinkert. Effectiveness of a teoae-based screening program. can a patient-tracking system effectively be organized using modern information technology and central data management? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*, 261(4):191–196, 2004.
- [15] R. E. Delgado, O. Ozdamar, S. Rahman, and C. N. Lopez. Adaptive noise cancellation in a multimicrophone system for distortion product otoacoustic emission acquisition. *IEEE Trans Biomed Eng*, 47:1154–1164, Sep 2000.
- [16] Patricia A Dorn, Dawn Konrad-Martin, Stephen T Neely, Douglas H Keefe, Emily Cyr, and Michael P Gorga. Distortion product otoa-

- oustic emission input/output functions in normal-hearing and hearing-impaired human ears. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 110(6):3119–3131, 2001.
- [17] L. E. Dreisbach, K. M. Long, and S. E. Lees. Repeatability of high-frequency distortion-product otoacoustic emissions in normal-hearing adults. *Ear Hear*, 27:466–479, 2006.
- [18] Laura Elizabeth Dreisbach, III Torre, Steven J Kramer, Richard Kopke, Ronald Jackson, Ben Balough, et al. Influence of ultrahigh-frequency hearing thresholds on distortion-product otoacoustic emission levels at conventional frequencies. *Journal of the American Academy of Audiology*, 19(4):325–336, 2008.
- [19] K. T. Dunckley and L. E. Dreisbach. Gender effects on high frequency distortion product otoacoustic emissions in humans. *Ear Hear*, 25:554–564, 2004.
- [20] Edeltraut Emmerich, Lars Rudel, and Frank Richter. Is the audiologic status of professional musicians a reflection of the noise exposure in classical orchestral music? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 265(7):753–758, 2008.
- [21] Arneborg Ernst, David Fuchs, Ernst Haider, Karl-Heinz Willig, Kay Werner Luckert, Georg Kuhn, Ulrich Prang, and Dietmar Basta. Einsatz otoakustischer emissionen in der arbeitsmedizinischen gehörvorsorge: Ein forschungsvorhaben der dguv (fp 260 otoa-kustik). *Tagungsbericht*, page 59, 2009.
- [22] S. A. Fausti, V. D. Larson, D. Noffsinger, R. H. Wilson, D. S. Phillips, and C. G. Fowler. High-frequency audiometric monitoring strategies for early detection of ototoxicity. *Ear Hear*, 15:232–239, 1994.

- [23] Howard W Francis, David K Ryugo, Melissa J Gorelikow, Cynthia A Prosen, and Bradford J May. The functional age of hearing loss in a mouse model of presbycusis. ii. neuroanatomical correlates. *Hearing research*, 183(1):29–36, 2003.
- [24] Anders Fridberger, Jacques Boutet de Monvel, Jiefu Zheng, Ning Hu, Yuan Zou, Tianying Ren, and Alfred Nuttall. Organ of corti potentials and the motion of the basilar membrane. *The Journal of neuroscience*, 24(45):10057–10063, 2004.
- [25] S. Girolamo, B. Napolitano, M. Alessandrini, and E. Bruno. Experimental and clinical aspects of the efferent auditory system. *Springer-Verlag*, 97:419–424, 2007.
- [26] S. S. Goodman, D. F. Fitzpatrick, J. C. Ellison, W. Jesteadt, and D. H. Keefe. High-frequency click-evoked otoacoustic emissions and behavioral thresholds in humans. *J. Acoust. Soc. Am.*, 125:1014–1032, 2009.
- [27] Michael P Gorga, Stephen T Neely, and Patricia A Dorn. Distortion product otoacoustic emission test performance for a priori criteria and for multifrequency audiometric standards. *Ear and Hearing*, 20(4):345, 1999.
- [28] J. W. Hall. *Handbook of Auditory Evoked Responses*. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, Massachusetts, United States of Amerika, 1992.
- [29] Wenxuan He, Anders Fridberger, Edward Porsov, Karl Grosh, and Tianying Ren. Reverse wave propagation in the cochlea. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(7):2729–2733, 2008.

- [30] dietmar Hecker. *Entwicklung einer neuartigen Messmethode zur Registrierung Distortionsprodukte otoakustischer Emissionen bis in den Hochtonbereich*. PhD thesis, Universität des Saarlandes, in process 2014.
- [31] Dietmar J Hecker, Joerg Lohscheller, C Bader, Wolfgang Delb, Bernhard Schick, and Julia Dlugaiczyk. A new method to analyze distortion product otoacoustic emissions (dpoaes) in the high-frequency range up to 18 khz using windowed periodograms. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 58(8):2369–2377, 2011.
- [32] Dietmar J Hecker, Joerg Lohscheller, C Bader, Wolfgang Delb, Bernhard Schick, and Julia Dlugaiczyk. A new method to analyze distortion product otoacoustic emissions (DPOAEs) in the high-frequency range up to 18 khz using windowed periodograms. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, 58(8):2369–2377, 2011.
- [33] J Heitmann, B Waldmann, and PK Plinkert. Limitations in the use of distortion product otoacoustic emissions in objective audiometry as the result of fine structure. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 253(3):167–171, 1996.
- [34] G. Hesse, R. Andres, H. Schaaf, and A. Laubert. Dpoae und laterale Inhibition bei chronischem Tinnitus. *Springer-Verlag*, 56:694–700, 2008.
- [35] S. Hoth. Teoae–gegenwärtige praxis und zukünftiges potential, 2005.
- [36] Sebastian Hoth and Katrin Neumann. *Das OAE-Handbuch: otoakustische Emissionen in der Praxis*. Georg Thieme Verlag, 2006.
- [37] Jens Huppelsberg and Kerstin Walter. *Kurzlehrbuch Physiologie: 42 Tabellen*. Georg Thieme Verlag, 2009.
- [38] T Janssen. Diagnostik des kochleären verstärkers mit dpoae-wachstumsfunktionen. *HNO*, 53(2):121–133, 2005.

- [39] T. Janssen, D. D. Gehr, A. Klein, and J. Muller. Distortion product otoacoustic emissions for hearing threshold estimation and differentiation between middle-ear and cochlear disorders in neonates. *J. Acoust. Soc. Am.*, 117:2969–2979, 2005.
- [40] E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessell. *Principles of Neural Science*. Appleton and Lange, Norwalk, CT, 2000.
- [41] D. H. Keefe, S. S. Goodman, J. C. Ellison, D. F. Fitzpatrick, and M. P. Gorga. Detecting high-frequency hearing loss with click-evoked otoacoustic emissions. *J. Acoust. Soc. Am.*, 129:245, Jan 2011.
- [42] J. Kei, B. Brazel, K. Crebbin, A. Richards, and N. Willeston. High frequency distortion product otoacoustic emissions in children with and without middle ear dysfunction. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 71:125–133, 2007.
- [43] D. Kemp. Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system. *J. Acoust. Soc. Am.*, 64:1386–1391, 1978.
- [44] D. Kemp. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *Br. Med. Bull.*, 63:223–241, 2002.
- [45] R. Klinke and S. Silbernagl. *Lehrbuch der Physiologie*. Georg Thieme Verlag, 2001.
- [46] K.R. Knight, D.F. Kraemer, C. Winter, and E.A. Neuwelt. Early changes in auditory function as a result of platinum chemotherapy: use of extended high-frequency audiometry and evoked distortion product otoacoustic emissions. *Journal of clinical oncology*, 25(10):1190–1195, 2007.
- [47] R. D. Knight and D. T. Kemp. Wave and place fixed DPOAE maps of the human ear. *J. Acoust. Soc. Am.*, 109:1513–1525, 2001.

- [48] B. Kollmeier. *Lehrbrief Audiologie*. University of Oldenburg, Germany, 2003.
- [49] P. Kummer, M. Burger, F. Rosanowski, U. Eysholdt, and J. Lohscheller. The influence of conductive hearing loss on dpoae-threshold. the effect of an individually optimized stimulation. In *Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie e. V.*, Berlin, Germany, 2005.
- [50] P. Kummer, T. Janssen, P. Hulin, and W. Arnold. Optimal l1-l2 primary tone level separation remains independent of test frequency in humans. *Hear. Res.*, 146:57–56, 2000.
- [51] Peter Kummer, Thomas Janssen, and Wolfgang Arnold. The level and growth behavior of the 2 f1- f2 distortion product otoacoustic emission and its relationship to auditory sensitivity in normal hearing and cochlear hearing loss. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 103(6):3431–3444, 1998.
- [52] T. Kuroda, S. Fukuda, E. Chida, M. Kashiwamura, M. Matsumura, R. Ohwatari, and Y. Inuyama. Effects of spontaneous otoacoustic emissions on distortion product otoacoustic emission. *Auris Nasus Larynx*, 28:S33–S38, 2001.
- [53] Erik Larsen and M Charles Liberman. Contralateral cochlear effects of ipsilateral damage: no evidence for interaural coupling. *Hearing research*, 260(1):70–80, 2010.
- [54] J. Liebel, W. Delb, C. Andes, and A. Koch. Detection of hearing loss in patrons of a discoteque using TEOAE and DPOAE]. *Laryngorhinootologie*, 75:259–264, 1996.
- [55] Jost Ludwig, Dominik Oliver, Gerhard Frank, Nikolaj Klöcker, Anthony W Gummer, and Bernd Fakler. Reciprocal electromechanical

- properties of rat prestin: the motor molecule from rat outer hair cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(7):4178–4183, 2001.
- [56] W. K. Ma and Y. T. Zhang. Estimation of distortion product otoacoustic emissions. *IEEE Trans Biomed Eng*, 46:1261–1264, 1999.
- [57] S. F. Maison, H. Usubuchi, and M. C. Liberman. Efferent feedback minimizes cochlear neuropathy from moderate noise exposure. *The Journal of Neuroscience*, 33(13):5542–5552, 2013.
- [58] Luciana Martins, Paulo AM Camargos, Helena MG Becker, Celso G Becker, and Roberto ES Guimarães. Hearing loss in cystic fibrosis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 74(5):469–473, 2010.
- [59] M. Mauermann and B. Kollmeier. Distortion product otoacoustic emission DPOAE input/output functions and the influence of the second dpoae source. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 116(4):2199–2212, 2004.
- [60] M. Mauermann, S. Uppenkamp, P. van Hengel, and B. Kollmeier. Evidence for the distortion product frequency place as a source of distortion product otoacoustic emission DPOAE fine structure in humans. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 106(6):3473–3483, 1999.
- [61] G. L. Miller and E. I. Knudsen. Adaptive plasticity in the auditory thalamus of juvenile barn owls. *J. Neurosci.*, 23:1059–1065, 2003.
- [62] J. Muller, T. Janssen, G. Heppelmann, and W. Wagner. Evidence for a bipolar change in distortion product otoacoustic emissions during contralateral acoustic stimulation in humans. *J. Acoust. Soc. Am.*, 118:3747–3756, 2005.

- [63] Jörg Müller and Thomas Janssen. Impact of occupational noise on pure-tone threshold and distortion product otoacoustic emissions after one workday. *Hearing research*, 246(1):9–22, 2008.
- [64] J. B. Nottet, A. Moulin, N. Brossard, B. Suc, and A. Job. Otoacoustic emissions and persistent tinnitus after acute acoustic trauma. *Laryngoscope*, 116:970–975, 2006.
- [65] J Oeken. Topodiagnostic assessment of occupational noise-induced hearing loss using distortion-product otoacoustic emissions compared to the short increment sensitivity index test. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 256(3):115–121, 1999.
- [66] M. Parazzini, P. Galloni, A. R. Brazzale, G. Tognola, C. Marino, and P. Ravazzani. Quantitative indices for the assessment of the repeatability of distortion product otoacoustic emissions in laboratory animals. *IEEE Trans Biomed Eng*, 53:1550–1556, 2006.
- [67] Kourosch Parham, Xiao-Ming Sun, and DO Kim. Distortion product otoacoustic emissions in the cba/j mouse model of presbycusis. *Hearing research*, 134(1):29–38, 1999.
- [68] P. K. Plinkert, J. Heitmann, and B. Waldmann. Single-generator-distorsionsprodukte (sgDPOAE) präzisionsmessung von Distorsionsprodukten otoakustischer Emissionen durch Dreitonstimulation. *Hno*, 45(11):909–914, 1997.
- [69] P. K. Plinkert and T. Lenarz. Evoked otoacoustic emissions and their modification by contralateral acoustic stimulation. *Laryngorhinootologie*, 71:74–78, 1992.

- [70] G. R. Popelka, P. A. Osterhammel, L. H. Nielsen, and A. N. Rasmussen. Growth of distortion product otoacoustic emissions with primary-tone level in humans. *Hear. Res.*, 71:12–22, 1993.
- [71] M. Powers, A. Goli, and A. K. Ziarani. An interactive software module for DPOAE signal estimation. In *Proceeding of the 28th International IEEE EMBS*, volume 1, pages 4457–4460, New York City, USA, 2006.
- [72] R. Probst, B. L. Lonsbury-Martin, and G. K. Martin. A review of otoacoustic emissions. *J. Acoust. Soc. Am.*, 89:2027–2067, 1991.
- [73] K. M. Reavis, G. McMillan, D. Austin, F. Gallun, S. A. Fausti, J. S. Gordon, W. J. Helt, and D. Konrad-Martin. Distortion-product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring. *Ear Hear*, 32:"61–74, 2011.
- [74] Kelly M Reavis, David S Phillips, Stephen A Fausti, Jane S Gordon, Wendy J Helt, Debra Wilmington, Gene W Bratt, and Dawn Konrad-Martin. Factors affecting sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions to ototoxic hearing loss. *Ear and hearing*, 29(6):875–893, 2008.
- [75] W. S. Rhode. Distortion product otoacoustic emissions and basilar membrane vibration in the 6-9 kHz region of sensitive chinchilla cochleae. *J. Acoust. Soc. Am.*, 122:2725–2737, 2007.
- [76] F. Schmidt and H.G. Schaible. *Neuro- und Sinnesphysiologie*. Springer-Lehrbuch, Germany, 2006.
- [77] Michael Schünke, Erik Schulte, Udo Schumacher, Markus Voll, and Karl Wesker. *Prometheus*. Thieme, 2005.
- [78] N. S. Seixas, S. G. Kujawa, S. Norton, L. Sheppard, R. Neitzel, and A. Slee. Predictors of hearing threshold levels and distortion product

- otoacoustic emissions among noise exposed young adults. *Occup Environ Med*, 61:899–907, 2004.
- [79] J. Shargorodsky, S. Curhan, G. C. Curhan, and R. Eavey. Change in prevalence of hearing loss in us adolescents. *Jama*, 304(7):772–778, 2010.
- [80] C. A. Shera, C. L. Talmadge, and A. Tubis. Interrelations among distortion-product phase-gradient delays: their connection to scaling symmetry and its breaking. *J. Acoust. Soc. Am.*, 108:2933–2948, 2000.
- [81] JH Siegel and ET Hirohata. Sound calibration and distortion product otoacoustic emissions at high frequencies. *Hearing research*, 80(2):146–152, 1994.
- [82] S. D. G. Stephens and A. R. D. Thornton. Subjective and electrophysiological test in brain–stem lesions. *Arch. Otolaryngol.*, 102:602–613, 1976.
- [83] Regina Storm. *Wahrscheinlichkeitsrechnung, mathematische Statistik und statistische Qualitätskontrolle*. Fachbuchverlag Leipzig, 2001.
- [84] Lois A Sutton, Brenda L Lonsbury-Martin, Glen K Martin, and Martin L Whitehead. Sensitivity of distortion-product otoacoustic emissions in humans to tonal over-exposure: Time course of recovery and effects of lowering $l < \text{sub} > 2 < / \text{sub} >$. *Hearing research*, 75(1):161–174, 1994.
- [85] C. L. Talmadge, A. Tubis, G. R. Long, and P. Piskorski. Modeling otoacoustic emission and hearing threshold fine structures. *J. Acoust. Soc. Am.*, 104:1517–1543, 1998.
- [86] P. Torre, L. E. Dreisbach, R. Kopke, R. Jackson, and B. Balough. Risk factors for distortion product otoacoustic emissions in young men with normal hearing. *J Am Acad Audiol*, 18:749–759, 2007.

- [87] D. Turcanu, E. Dalhoff, H. P. Zenner, and A. W. Gummer. [Laser Doppler vibrometric measurements of DPOAE in humans. Eardrum vibrations reflect middle- and inner-ear characteristics]. *HNO*, 55:930–937, 2007.
- [88] M. D. Valero, E. G. Pasanen, D. McFadden, and R. Ratnam. Distortion-product otoacoustic emissions in the common marmoset (*Callithrix jacchus*): parameter optimization. *Hear. Res.*, 243:57–68, 2008.
- [89] Ales Vetesnik, Renato Nobili, and Anthony Gummer. How does the inner ear generate distortion product otoacoustic emissions? *ORL*, 68(6):347–352, 2006.
- [90] Julia Babette Weinsheimer. *Messung hochauflösender otoakustischer Emissionen zur Erfassung der Beanspruchung des menschlichen Ohres durch Lärm am Arbeitsplatz*. PhD thesis, Technische Universität München, February 2010.
- [91] DM Williams and AM Brown. The effect of contralateral broad-band noise on acoustic distortion products from the human ear. *Hearing research*, 104(1):127–146, 1997.
- [92] Robert H Withnell, Sumitrajit Dhar, and Angela Thomsen. A comparison of oaes arising from different generation mechanisms in guinea pig. *Hearing research*, 207(1):76–86, 2005.
- [93] H. P. Zenner. Motile responses in outer hair cells. *Hear. Res.*, 22:83–90, 1986.
- [94] H. P. Zenner, V. Struwe, G. Schuschke, M. Spreng, G. Stange, P. Plath, W. Babisch, E. Rebentisch, P. Plinkert, K. D. Bachmann, H. Ising, and G. Lehnert. Gehoerschaeden durch Freizeitlaerm . *HNO*, 47:236–248, 1999.

- [95] V. W. Zhang and B McPherson. A review of otoacoustic emission hearing screening technology. *Audiological Medicine*, 6:114–114, 2008.
- [96] A. K. Ziarani and A. Konrad. A method of extraction of nonstationary sinusoids. *Signal Process.*, 84(8):1323–1346, 2004.

A eigene Publikationen

1. **C. Guthardt Torres**, J. Długaiczek, C. A. Bader, B. Schick und D. J. Hecker, Messung otoakustischer Distorsionsprodukte im Hochtonbereich (bis 18 kHz) bei hörgesunden Probanden, *Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals–Nasen–Ohren–Heilkunde, Kopf- und Hals–Chirurgie e.V.*, 2011.
2. M. Mehrmann, **C. Guthardt Torres**, J. Długaiczek, C. A. Bader, B. Schick und D. J. Hecker, Messung otoakustischer Distorsionsprodukte im Hochtonbereich bis 18 kHz bei jungen Probanden mit erhöhter Lärmbelastung, *Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals–Nasen–Ohren–Heilkunde, Kopf- und Hals–Chirurgie e.V.*, 2012.
3. D. Hecker, B. Schick, **C. Guthardt Torres**, K. P. Koch und W. Delb, Neues statistisches Analyseverfahren zur Bestimmung otoakustischer Emission (DPOAE) im Hochtonbereich bis 18. kHz, *13. Jahrestagung der Deutschen Audiologischen Gesellschaft e.V.*, 2010.

Lebenslauf

Familienname Guthardt Torres
 Vorname Catharina
 Geburtsdatum 08.03.1986
 Geburtsort Bremen

Ausbildung	1993 bis 2005	Freie Waldorfschule Saarbrücken
	April 2005	Abitur
	2005 bis 2006	Freiwilliges Soziales Jahr DRK Klinikum Saarbrücken

Sprachen Englisch fließend
 Französisch ausbaufähig

Studium	2006 bis 2012	Universitätsklinik des Saarlandes Humanmedizin
	August 2008	Erstes Staatsexamen
	Oktober 2012	Zweites Staatsexamen

Promotion	2010 bis 2013	Universitätsklinikum des Saarlandes für Hals-/Nasen- und Ohrenheilkunde
-----------	---------------	--

Nebentätigkeit	2007 bis 2011	Universitätsklinikum des Saarlandes Pulmologie, Schlaflabor
----------------	---------------	--

Beruf	seit Dezember 2012	Weiterbildung Allgemeinmedizin Knappschaftskrankenhaus Sulzbach
-------	--------------------	--

B Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. Schick für die engagierte, umfassende und geduldige Betreuung. Er nahm sich immer Zeit, mir bei kleineren und größeren fachlichen Problemen zu helfen und offene Fragen zu diskutieren. Herrn Univ.-Prof. Dr. Schick sei besonders auch dafür gedankt, dass er mich einen Anteil an der Begeisterung für sein Fach hat nehmen lassen.

Besonders herzlich möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Dipl.-Ing. Dietmar Hecker bedanken, von dem die Idee zum Thema meiner Dissertation stammte und der die Durchführung wesentlich vorangetrieben hat. Er nahm sich immer Zeit, mir bei sämtlichen technischen und statistischen Problemen zur Seite zu stehen. Die Zusammenarbeit hat sehr viel Spaß gemacht und einen großen persönlichen und fachlichen Lernerfolg bewirkt.

Herzlichen Dank auch an Frau Dr. Julia Długaiczuk und Herrn Dr. Carl-Albert Bader für ihre Ideen, Vorschläge und die tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung und Organisation der Untersuchungen.

Auch bei allen anderen Mitarbeitern der klinischen und experimentellen Audiometrie möchte ich mich für die Hilfe und das zur Verfügung stellen der Geräte bedanken.

Bedanken möchte ich mich außerdem bei allen, die sich als Versuchspersonen zur Verfügung gestellt haben und mir oft wiederholt für mehrere Stunden ihre Ohren geliehen haben.