

Aus der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde mit
Poliklinik Tübingen
Sektion Physiologische Akustik und Kommunikation

**Adaptive DPOAE-Wachstumsfunktionen zur objektiven
Hörschwellenschätzung bei normalhörenden und
hörgeschädigten Ohren**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Krokenberger, Michael

2019

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. W. Gummer

2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. F. Schick

Tag der Disputation: 04.05.2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung	2
1.1 Motivation.....	2
1.2 Ziel der Arbeit.....	6
2 Grundlagen	8
2.1 Anatomie und Physiologie des Ohres	8
2.2 Das Prinzip des cochleären Verstärkers.....	15
2.3 Otoakustische Emissionen	18
2.3.1 Spontane otoakustische Emissionen (SOAE).....	18
2.3.2 Stimulusfrequenz-otoakustische Emissionen (SFOAE).....	19
2.3.3 Transient evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)	19
2.3.4 Distorsionsprodukt-otoakustische Emissionen (DPOAE)	21
2.4 Klinische Anwendung der DPOAE	23
2.5 Hörschwellenschätzung anhand von DPOAE-Wachstumsfunktionen	24
2.6 Audiometrische Verfahren.....	27
2.6.1 Reintonaudiometrie	27
2.6.2 Békésy-Audiometrie	28
2.6.3 Tympanometrie.....	28
2.6.4 Überprüfung des Stapediusreflexes	30
3 Material und Methoden	31
3.1 Methodik der statistischen Auswertung.....	31
3.2 Studiendesign und Probandenkollektiv	31
3.3 Voruntersuchungen	34
3.3.1 Otoskopie.....	34
3.3.2 Reintonaudiometrie	35
3.3.3 Tympanometrie.....	36
3.3.4 Stapediusreflexmessung	36
3.4 Erfassung otoakustischer Emissionen.....	37

3.4.1	Messaufbau.....	37
3.4.2	Registrierung von SOAE.....	39
3.4.3	DPOAE-Erfassung mittels adaptiver Multifrequenzmessung.....	39
3.4.4	DPOAE-Erfassung mittels Einzelpulsstimulation.....	40
3.4.5	Wahl der Pulsfrequenzreihenfolge zur DPOAE-Generierung.....	41
3.4.6	Wahl der Anregungspegel zur DPOAE-Generierung	42
3.4.7	Trennung der DPOAE-Komponenten	44
3.4.8	Ermittlung der geschätzten Distorsionsproduktschwelle	46
3.5	Subjektive Hörschwellenschätzung	48
4	Ergebnisse.....	51
4.1	Vergleich der objektiven mit der subjektiven Hörschwellenschätzung.....	51
4.1.1	Frequenzspezifische Auswertung.....	57
4.1.2	Hörschwellenbezogene Auswertung	62
4.2	DPOAE-Wachstumsfunktionen.....	67
4.2.1	Parameter akzeptierter und abgelehnter DPOAE-Wachstumsfunktionen	67
4.2.2	Vergleich der DPOAE-Anzahl	70
4.3	Gruppierung und Auswertung der Randgruppenpunkte.....	73
4.3.1	Übersicht.....	73
4.3.2	Gruppierung: „Rauschen“.....	74
4.3.3	Gruppierung „SOAE“	77
4.3.4	Nicht identifizierbare Randgruppenpunkte	83
4.4	Messzeiten	84
4.5	ROC-Analyse.....	85
4.6	Messmethodenspezifischer Datenvergleich.....	87
5	Diskussion	90
5.1	Diskussion der Methoden	90
5.1.1	Studiendesign	90
5.1.2	Messaufbau- und Durchführung.....	91
5.2	Diskussion der Ergebnisse	93

5.2.1	Bezug von objektiven zu subjektiven Hörschwellen.....	93
5.2.2	Akzeptanzraten	94
5.2.3	DPOAE-Wachstumsfunktionen	96
5.2.4	ROC-Analyse	97
5.2.5	Kritische Auseinandersetzung mit der klinischen Anwendbarkeit	98
5.2.6	f _i -kurzgepulste Verfahren.....	102
5.2.7	Ausblick.....	103
6	Zusammenfassung	104
7	Erklärung zum Eigenanteil	106
	Abbildungsverzeichnis	107
	Tabellenverzeichnis	109
	Literaturverzeichnis	110
	Anhang	120
	Danksagung	121

Abkürzungsverzeichnis

ABR	Akustisch evozierte Hirnstammpotenziale (engl. auditory brainstem response)
AEP	Akustisch evozierte Potenziale
ÄHZ	Äußere Haarzellen
BERA	Hirnstammaudiometrie (engl. brainstem evoked response audiometry)
BM	Basilarmembran
BTH	Per Békésy-Audiometrie bestimmte subjektive Hörschwelle (engl. behavioral threshold)
DP	Distorsionsprodukt(e)
DPOAE	Distorsionsprodukt-otoakustische Emissionen
EDPT	Geschätzter Schwellenwert des Distorsionsproduktes (engl. estimated distortion product threshold)
EHT	Geschätzte Hörschwelle (engl. estimated hearing threshold)
dB HL	Hörschwelle (engl. hearing level)
IHZ	Innere Haarzellen
ISO	International Standard Organisation
IQA	Interquartilsabstand
K-S-Test	Kolmogorov-Smirnov-Test
MET	Mechanoelektrische Transduktion
OAE	Otoakustische Emissionen
SOAE	Spontane otoakustische Emissionen
SFOAE	Stimulusfrequenz-otoakustische Emissionen
SNR	Signal-Rausch-Abstand (engl. signal-to-noise-ratio)
dB SPL	Schalldruckpegel (engl. sound pressure level)
TEOAE	Transitorisch evozierte otoakustische Emissionen
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. world health organization)

1 Einleitung

1.1 Motivation

Das differenzierte Hörvermögen gilt es, als einen der wichtigsten Bestandteile der Sinneswahrnehmung des Menschen, bis ins hohe Alter aufrechtzuerhalten und zu schützen. Es scheint offenkundig, dass das Sprachverständnis dabei ein substantieller Bestandteil für die zwischenmenschliche Kommunikation ist. Das funktionierende Gehör ist eine der Grundvoraussetzungen, damit Kinder das Sprechen erlernen und es ist umso wichtiger, Schwerhörigkeit und auditorische Einschränkungen in jedem Alter frühzeitig zu diagnostizieren und zu therapieren (Moeller, 2000). Laut einer epidemiologischen Studie von 1999 liegt in Deutschland bei 19 % der Personen über 14 Jahren (entsprechend 15,2 Millionen bei ca. 80 Millionen Gesamtbevölkerung) in der Bevölkerung eine behandlungsdürftige Hörminderung vor¹ (Zahnert, 2011). Weltweit leiden 320 Millionen Menschen, darunter 32 Millionen Kinder, an Hörverlust² (Chestnov und Mendis, 2013). Neben dem Auftreten von Altersschwerhörigkeit (*Presbyakusis*) bei 40 % der über 65-Jährigen, ist mit 10–30 % der Paukenerguss (*seröse Otitis media*) bei ein- bis dreijährigen Kindern die häufigste Ursache eines Hörverlustes (Zahnert, 2011). Es ist erkennbar, dass für diese breit gefächerte Gruppe eine ebenso einfach durchzuführende wie exakte Überprüfung der Einschränkung des Hörvermögens nötig ist, um darauf aufbauend die optimalen Therapieoptionen zu wählen.

Neben subjektiver Audiometrieverfahren wie dem Tonaudiogramm, das auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen ist (Hoth, 2014), stehen die, mit der Tympanometrie und den akustisch evozierten Potenzialen (AEP) zu den objektiven Audiometrieverfahren gehörenden Messungen der otoakustischen Emissionen (OAE) in den letzten Jahrzehnten im Mittelpunkt der Anwendung und Forschung (Probst *et al.*, 1991; Kemp, 2002; Zelle *et al.*, 2016). Einen großen Stellenwert in der Diagnostik weisen die transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE) auf, die als erste OAE von David Kemp

¹ Hörminderung besteht dabei laut WHO (World Health Organisation) in geringgradiger Form ab Werten von 25 dB HL (Zahnert, 2011). dB HL (engl. *hearing level*) wird zur Verdeutlichung von Hörverlust ausgehend von der durchschnittlichen Normalhörigkeit angegeben (Michel, 2014) (siehe Kap. 2.6.1).

² Hörverlust bezieht sich dabei auf gemessene Werte im besseren Ohr von mindestens 40 dB HL bei Erwachsenen und 30 dB HL bei Kindern bis 14 Jahren (Chestnov und Mendis, 2013).

entdeckt wurden (Kemp, 1978). Sie spielen vor allem im Rahmen des Neugeborenen-Screenings eine wichtige Rolle, da hierfür ohne die Aktivität des Neugeborenen durch Klick-Stimulation und Empfangen von Schallsignalen per Mikrofon vor allem die Funktion der äußeren Haarzellen (ÄHZ) beurteilt werden kann (Hoth, 2014).

Jedes dieser Messverfahren untersucht dabei speziell einen oder mehrere Abschnitte des Hörsystems und kann somit Aufschluss über deren Funktionalität geben (Janssen, 2013). Im Hinblick auf die Thematik dieser Dissertation liegt der Fokus mit der Untersuchung der Funktionalität des cochleären Verstärkers auf den Distorsionsproduktotoakustischen Emissionen (DPOAE). DPOAE sind in der Cochlea entstehende Schallwellen, die sich über ein im äußeren Gehörgang eingesetztes Mikrofon messen lassen. Dabei werden zeitgleich zwei Sinustöne mit bestimmter Lautstärke und Frequenz über einen Lautsprecher, der sich in Form einer Sonde ebenfalls im äußeren Gehörgang befindet, dem Ohr präsentiert (Kemp, 1979a). Es konnte gezeigt werden, dass DPOAE ein Nebenprodukt des nichtlinearen Verstärkungsmechanismus in der Cochlea sind, der durch aktive Krafteinkopplung den ankommenden Schall verstärkt (Avan *et al.*, 2013). Dieser Mechanismus ist für das normale Hören notwendig, um minimalste, durch Schall ausgelöste Oszillationen von Bestandteilen des Innenohrs zu erfassen und so zu verstärken, dass die für die Schalltransduktion zuständigen inneren Haarzellen (IHZ) erregt werden. Dadurch ist es sogar möglich, eine Bewegung des Trommelfells von 10^{-10} m zu detektieren, was dem Durchmesser eines Wasserstoffatoms entspricht (Kemp, 2002).

Im Vergleich zwischen TEOAE und DPOAE zeigt sich, dass TEOAE zeitlich sehr gut vom Stimulus abgrenzbar sind und bis zu einem Hörverlust von 20–30 dB HL erzeugt werden können. Sie erregen aufgrund ihrer kurzen Impulsdauer von weniger als 1 ms einen breitbandigen Frequenzbereich auf der Basilarmembran (BM). Höhere Frequenzen von 4 bzw. 6 kHz sind in der Auswertung weniger aussagekräftig. Dies liegt unter anderem daran, dass es über 4 kHz zu einer Überlagerung zwischen Impulsstimulus und TEOAE-Komponenten kommen kann (Janssen, 2013). Niedrigere Frequenzen unter 0,5 kHz sind durch eine Abschwächung der TEOAE durch die rückläufige Mittelohrübertragung nicht auswertbar (Avan *et al.*, 2013). Zwischen 1 und 4 kHz sind sie am deutlichsten zu detektieren (Kemp, 2002). DPOAE hingegen lassen sich in einem größeren Frequenzbereich von bis über 10 kHz messen, werden zur Untersuchung

ausgewählter Frequenzbereiche auf der BM angewandt und sind bis zu einem Hörverlust von ungefähr 40–55 dB HL nachweisbar (Kemp, 2002; Janssen, 2013). Sie werden bisher wie die TEOAE hauptsächlich zur dichotomen Entscheidung herangezogen, ob eine Schädigung mit einhergehendem Funktionsverlust des cochleären Verstärkers vorliegt und dadurch DPOAE ausbleiben, oder nicht (Hoth und Walger, 2014). Durch weitere Verfahren wie der Tympanometrie zur Funktionsüberprüfung des Mittelohrs oder der Messung von akustisch evozierten Hirnstammpotenzialen (auditory brainstem response, ABR), die die neuronale Weiterleitung überprüft, kann eine darüber hinausgehende detaillierte Differenzialdiagnose des Hörverlusts erfolgen (Janssen, 2013). In der diagnostischen Anwendung der DPOAE erhält der Untersucher in Form eines DP-Gramms Informationen über den Zustand des cochleären Verstärkers, indem mittels überschwelliger Anregung, d.h. mit hohen Anregungspegeln, DPOAE bei frei wählbaren Frequenzen gemessen werden (Hoth und Walger, 2014). In der Praxis hat sich diagnostisch vor allem die Auswertung von TEOAE etabliert, da sie ab einem tendenziell behandlungsdürftigen Hörverlust von etwa 30 dB HL nicht mehr nachweisbar sind (Hoth und Walger, 2014). Sowohl TEOAE als auch DPOAE spielen in der Früherkennung ototoxischer Einflüsse wie beispielsweise durch das Chemotherapeutikum Cisplatin in der Tumorbehandlung eine wichtige Rolle (Allen *et al.*, 1998; Reavis *et al.*, 2011).

Boege und Janssen (2002) fanden heraus, dass, ausgehend von verschiedenen Lautstärkepegeln L_1 und L_2 bei definierten Frequenzen f_1 und f_2 ($f_2/f_1 = 1,2$) der Stimulustöne, das Wachstumsverhalten der DPOAE-Amplituden untersucht werden kann. Durch semi-logarithmische Darstellung der Wachstumsfunktionen konnte so bei festgelegten Frequenzen der Primärtöne (z. B. bei $f_2 = 1, 2, 4$ und 8 kHz) mittels linearer Regression eine geschätzte Distorsionsproduktschwelle (engl. estimated distortion product threshold, EDPT) ermittelt werden. Diese zeigte bei einer Standardabweichung von ca. 12 dB eine hohe Korrelation mit dem Reintonschwellenwert, der als Referenzwert per subjektivem Tonschwellenaudiogramm erhoben wurde (Boege und Janssen, 2002).

Geht man bei der Frequenzauflösung genauer ins Detail, ist erkennbar, dass die DPOAE-Amplitude in ihren Werten vor allem bei geringeren Anregungspegeln als

Funktion der Frequenz bei Frequenzabständen von bereits 50 Hz um bis zu 30 dB SPL¹ schwanken kann (Gaskill und Brown, 1990; Heitmann *et al.*, 1996). Diese sogenannte „Feinstruktur“ stellt ein nicht unbedenkliches Problem der DPOAE-Messungen mit kontinuierlichen Stimulustönen dar, wie sie zurzeit in der Klinik durchgeführt werden. Grund dafür sind zwei Komponenten, die in den messbaren DPOAE auffindbar sein können: eine Distorsions- und eine Reflexionskomponente, beide jeweils mit unterschiedlichen Entstehungsmechanismen und -orten in der Cochlea (Shera und Guinan, 1999; Shera, 2004). Diese Komponenten können abhängig von ihrer relativen Phasendifferenz zu konstruktiver oder destruktiver Interferenz führen und so die DPOAE-Amplituden in der Hörschwellschätzung oder in den DP-Grammen verändern (Dalhoff *et al.*, 2010). Auch bei Patienten mit leichtem bis moderatem Hörverlust ist die Feinstruktur beobachtet worden (He und Schmiedt, 1996), wodurch eine verfälschte Aussage und Einschätzung möglich ist (Johnson, 2010).

Um diese potenziellen Probleme zu vermeiden, gibt es verschiedene Stimulus- und Analyseparadigmen. Eine Möglichkeit ist es, die Komponenten anhand ihrer unterschiedlichen Latenzen im Zeitbereich zu trennen (Stover *et al.*, 1996; Talmadge *et al.*, 1999). Die nichtlineare Distorsionskomponente steht dabei im Mittelpunkt der Untersuchungen, da sie den Bereich der BM in der Cochlea widerspiegelt, in dem durch maximale Überlagerung der Hüllkurven der beiden Wanderwellen der Stimulusfrequenzen und durch den nichtlinearen mechanischen Verstärkungsvorgang Distorsionsprodukte entstehen (Brown und Kemp, 1984; Shera, 2004). Ermöglicht wird die Auftrennung unter anderem durch die Verwendung von kurz-gepulsten statt kontinuierlichen Stimulustönen (Talmadge *et al.*, 1999; Vetešník *et al.*, 2009; Zelle *et al.*, 2013), mit deutlicher Verringerung des Schätzfehlers der mithilfe des EDPT ermittelten Hörschwelle (Dalhoff *et al.*, 2013; Zelle *et al.*, 2014; 2017).

Trotz einiger bereits erfolgreich untersuchter Aspekte gibt es bezüglich der praktikablen klinischen Anwendung der DPOAE noch Ansatzpunkte, wie die Erhöhung der Messgenauigkeit und die Reduzierung der Messzeit, die es zu verbessern gilt. Neben

¹ Im Unterschied zu dB HL wird durch die Angabe von dB SPL (engl. *sound pressure level*) verdeutlicht, dass es sich um die Einheit des Schalldruckpegels handelt (Zenner, 2007)

dem vorrangigen Stellenwert der DPOAE zur unkomplizierten Einschätzung des Hörvermögens vor allem bei Neugeborenen, stellt sich in Zukunft die Frage, welches Potenzial darüber hinaus den DPOAE in der Diagnostik zugeschrieben werden kann. Mithilfe dieser Arbeit soll ein Teil dazu beigetragen werden, zeitlich effizienter und exakter als bisher, durch DPOAE-Wachstumsfunktionen aussagekräftige Ergebnisse über den funktionellen Zustand des Hörsystems zu erzielen.

1.2 Ziel der Arbeit

In der klinischen Praxis haben sich die DPOAE-Messungen als Verfahren zur objektiven Diagnostik von Hörschädigungen fest etabliert. Dabei beruht die Anwendung einerseits auf der Verwendung kontinuierlicher Stimulustöne (Hoth und Walger, 2014), andererseits erfolgt die Wahl der Anregungspegel häufig frequenzunabhängig, um eine maximale Amplitude des Distorsionsproduktes zu erlangen (Kummer *et al.*, 2000). Beide Bestandteile bringen eine gewisse Problematik mit sich. Durch die kontinuierliche Stimulation können durch die bereits erwähnte Feinstruktur falsche Werte mit variabler Genauigkeit entstehen, was sich auf die Verlässlichkeit der Ergebnisse negativ auswirken kann. Andererseits wird größtenteils eine im Vorfeld der Messung festgelegte Anzahl an Anregungspegeln verwendet, die unabhängig vom Ergebnis ausgegeben wird, wodurch sich die Messzeiten unnötig verlängern und teilweise gar keine DPOAE gemessen werden können. Darüber hinaus zeigen neuere Studien, dass sich durch die Wahl frequenzabhängiger Anregungspegel deutlich größere DPOAE hervorbringen lassen (Zelle *et al.*, 2015a).

Basierend auf diesem Hintergrund orientiert sich diese Arbeit an dem aktuellen Stand der Forschung. Hierbei wird ein neues Verfahren zur Messung der DPOAE-Wachstumsfunktionen bei normalhörenden und hörgeschädigten Probanden angewandt. Grundlage hierfür ist eine Studie aus unserer Forschungssektion zur Hörschwellenschätzung mit Kurzpuls-DPOAE im Bereich von 1–8 kHz mit frequenzabhängigen Anregungspegeln (Lorenz, 2016; Zelle *et al.*, 2017). Es konnte darin gezeigt werden, dass, im Gegensatz zu kontinuierlichen Stimulustönen, mithilfe von kurz-gepulsten Stimulustönen durch die Extraktion der Distorsionskomponente der DPOAE die Hörschwellenschätzung mittels Wachstumsfunktionen signifikant geringere

Schätzfehler aufweist. Die Wahl der Anregungspegel erfolgte dabei anhand eines vordefinierten Protokolls zwischen $L_2 = 25$ und 75 dB SPL und wurde in elf 5-dB-Schritten durchgeführt, was mit einer intensiven Messdauer einherging. Darauf aufbauend soll in dieser Arbeit ein neues Verfahren geprüft werden, das adaptiv die Pegelpaare L_1 und L_2 nach Zelle *et al.* (2015a) auswählt. Ziel ist es, durch die Verwendung deutlich weniger Messpunkte zur Bestimmung einer Wachstumsfunktion die Messzeit zu reduzieren ohne gleichzeitig Abstriche in der Genauigkeit und Akzeptanzrate der EDPT machen zu müssen. Zusätzlich soll überprüft werden, welchen Einfluss ein Vertauschen der Reihenfolge der beiden zeitlich unterschiedlich ausgegebenen Anregungstöne hat und inwiefern spontane otoakustische Emissionen (SOAE) oder andere Störvariablen die Messergebnisse beeinflussen können.

2 Grundlagen

2.1 Anatomie und Physiologie des Ohres

Außenohr

Das menschliche Ohr unterteilt sich anatomisch in die drei Abschnitte des Außen-, Mittel- und Innenohrs (Kaschke, 2009) (Abb. 1). Das Außenohr besteht zum einen aus der Ohrmuschel, die sich, aufgebaut aus unterschiedlich geformten knorpeligen Windungen, beidseits seitlich am Kopf befindet und durch ihre Trichterform für die Lokalisation akustischer Reize und damit das Richtungshören essenziell ist (Batteau, 1967; Kaschke, 2009). Den zweiten Bestandteil stellt der äußere Gehörgang dar: zusammengesetzt aus dem medialen knöchernen und dem lateralen knorpeligen Anteil mit Hautanhangsdrüsen, die durch die Produktion von Ohrenschmalz (*Cerumen*) der antibakteriellen Schutzfunktion dienen, stellt er die Verbindung über das Trommelfell zum Mittelohr dar (Alvord und Farmer, 1997). Durch Unregelmäßigkeiten in der Form des Trommelfells und der Wände wird eingehender Schall absorbiert. Dem entgegen wirkt die Resonanz des Gehörgangs, der bei etwa 3800 Hz den Schall verstärkt, indem er als Resonanzkörper mit der gleichen Frequenz schwingt. Die Dämpfung wird dadurch reduziert und der Schall bei mittleren bis hohen Frequenzen um etwa 15 dB SPL in seiner Lautstärke verstärkt, was unter anderem ein Grund für die niedrige Hörschwelle im Bereich von 2 bis 5 kHz ist und erklärt, warum in diesem Frequenzbereich der wahrnehmbare Schalldruck niedriger als der Bezugsschalldruck ist (Zenner, 2007; Gelfand, 2009).

Mittelohr

Das Trommelfell ist eine nach medial konkav geformte, schwingungsfähige, gräulich transparente Membran, die in vier Quadranten eingeteilt werden kann. Charakteristische Merkmale sind der in der Mitte hervorragende Umbo und der Lichtreflex, der in gesundem Zustand typischerweise im vorderen unteren Quadranten zu sehen ist (Kaschke, 2009). Der Umbo entsteht durch die herausragende Spitze des Hammergriffs (*Manubrium*) als Teil des Hammers (*Malleus*), der zusammen mit Amboss (*Incus*) und Steigbügel (*Stapes*) zu den Gehörknöchelchen gezählt wird, die in Form einer durch Gelenke miteinander verbundenen Gehörknöchelchenkette aufgebaut sind (Alvord und Farmer, 1997; Kaschke, 2009).

Als konduktiver Bestandteil des Ohres ist es Aufgabe des Mittelohres, die mechanischen Bewegungen des Trommelfells und der Gehörknöchelchenkette auf die Flüssigkeiten des Innenohres zu übertragen. Durch die sogenannte Impedanzanpassung soll dabei so wenig Energie wie möglich reflektiert werden. Bei theoretisch nicht vorhandenem Trommelfell und Gehörknöchelchen würde der Schall nahezu komplett reflektiert werden, was einen Hörverlust von etwa 40 dB zur Folge hätte (Gelfand, 2009). Die Impedanz der schallleitenden Bestandteile setzt sich aus Trägheit, Masse und Widerstand zusammen, wobei der Widerstand bei Übertragung des Schalls über den Stapes und das ovale Fenster auf die Perilymphe als flüssigen Bestandteil des Innenohres den Großteil ausmacht. Da die Fläche des Trommelfells im Verhältnis zu der der Oberfläche der Stapesplatte deutlich größer ist und die Gehörknöchelchen über zusammenhängende Gelenke als Hebel fungieren, kann bei nur geringer Reflexion die Schallenergie optimal vom Außen- auf das Innenohr übertragen werden. Die gewölbte Form des Trommelfells und Eigenresonanzen von Gehörgang und Mittelohr sorgen zusätzlich für eine Verstärkung (Zenner, 2007; Gelfand, 2009). Modifizierbar ist dieser Abschnitt der Schallweiterleitung durch verschiedene Muskeln. Der *M. tensor tympani*, der vom *N. trigeminus* innerviert wird, setzt am Malleus und damit indirekt am Trommelfell an, während der vom *N. facialis* innervierte *M. stapedius* zum Stapes zieht. Beide Muskeln erhöhen bei Kontraktion die Spannung der Gehörknöchelchenkette an verschiedenen Stellen, wodurch eine Reduktion der Schallweiterleitung erzielt werden kann (Gelfand, 2009). Das Trommelfell und die Gehörknöchelchen liegen in der Paukenhöhle, einem pneumatisierten Hohlraum im Mittelohr, der über die Ohrtrompete (*Eustachische Röhre*) mit dem oberen Anteil des Rachens verbunden ist. Analog zum äußeren Gehörgang besteht die Ohrtrompete aus einem knöchernen und einem knorpeligen Anteil, letzterer liegt in Ruhe geschlossen vor, kann aber mit dem Effekt eines Luftdruckausgleichs im Mittelohr muskulär durch Schlucken geöffnet werden (Kaschke, 2009).

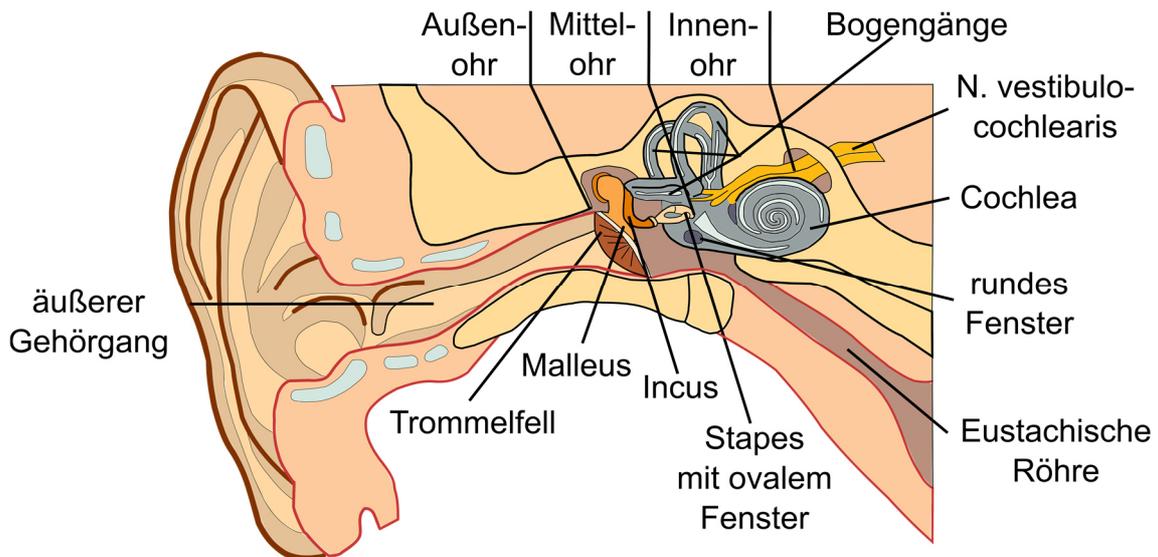


Abb. 1: Schematische Darstellung des Außen-, Mittel- und Innenohres. Die Verbindung von der Ohrmuschel über den äußeren Gehörgang bis zum Trommelfell wird als Außenohr bezeichnet. Das Mittelohr beinhaltet die Gehörknöchelchenkette mit Malleus, Incus und Stapes, der über die Membran des ovalen Fensters in Verbindung zum Innenohr steht. Über die Eustachische Röhre besteht ein direkter Anschluss vom Mittelohr zum Rachenraum. Das Innenohr setzt sich aus dem Gleichgewichtsorgan mit den Bogengängen sowie der Cochlea zusammen. Beide Bestandteile werden vom anteiligen Ast des N. vestibulocochlearis innerviert. Abbildung modifiziert nach Gelfand (2009) und Zenner (2007).

Innenohr

Das menschliche Innenohr befindet sich eingebettet in den Knochen des Felsenbeins als Teil des Schläfenbeins im Inneren des Schädels (Gelfand, 2009). Es gliedert sich zum einen in das Vestibularorgan bzw. vestibuläre Labyrinth, das, bestehend aus den Bogengängen, für den Gleichgewichtssinn zuständig ist (Kaschke, 2009). Zum anderen besteht es aus dem akustischen Labyrinth der Gehörschnecke (*Cochlea*) mit der Funktion, die mechanischen Schwingungen des eingehenden Schalls durch Transduktionsprozesse in bioelektrische Nervenimpulse umzuwandeln und weiterzuleiten (Zenner, 2007).

Die Cochlea unterteilt sich in drei Kompartimente bzw. Hohlräume (Abb. 2), die sich, ausgehend von der Basis am ovalen Fenster, spiralförmig in zweieinhalb Windungen bis zur Spitze, dem *Helicotrema*, fortsetzen. Direkten Anschluss an das ovale Fenster hat die *Scala vestibuli*, die durch die Reissner-Membran von der *Scala media* getrennt wird. Unterhalb der *Scala media* befindet sich, durch die BM getrennt, die *Scala tympani*, die durch das runde Fenster vom Mittelohr abgegrenzt wird. Die Lumina der Hohlräume sind mit viskösen Flüssigkeiten unterschiedlicher ionischer Zusammensetzung gefüllt: *Scala vestibuli* und *Scala tympani*, die am *Helicotrema* ineinander übergehen, sind mit

Perilymphe gefüllt, die, vergleichbar mit extrazellulären Flüssigkeiten des Körpers, sehr natriumreich aber kaliumarm ist. Die Scala media beinhaltet die Endolymphe, die durch ihre stark kaliumreiche Zusammensetzung den intrazellulären Flüssigkeiten ähnelt und von speziellen Zellen, der Stria vascularis, die sich am lateralen Wandbereich der Scala befindet, gebildet wird (Zenner, 2007; Gelfand, 2009).

Das eigentliche Hörsinnesorgan in der Cochlea ist das Corti-Organ und befindet sich, der BM aufliegend, in der Scala media (Abb. 3). Es besteht aus den Hörsinneszellen, die sich, eingebettet zwischen Deiterzellen, aus dreireihig angeordneten äußeren Haarzellen (ÄHZ) und einreihigen inneren Haarzellen (IHZ) zusammensetzen. Diese werden ausgehend vom knöchernen inneren Anteil der Cochlea, der Schneckenwindel (*Modiolus*), vom N. cochlearis innerviert, wobei die afferenten Fasern vor allem die IHZ und die efferenten Fasern die ÄHZ innervieren (Kaschke, 2009). Apikal sind die Haarzellen der *Lamina reticularis* angeheftet, welche durch Zonulae occludentes (*tight junctions*) das Eindringen von Endolymphe in die Zell- und Stomabestandteile des Corti-Organ verhindert (Zenner, 2007; Gelfand, 2009). An den apikalen Enden der ÄHZ und IHZ befinden sich dünne Bündel aus Mikrovilli, sogenannte Stereozilien, die von Endolymphe umgeben in das Lumen der Scala media ragen. Sie sind in drei Reihen in einer W- bzw. U-Form auf der Oberfläche der Haarzellen angeordnet, wobei die Größe der Stereozilien mit jeder weiteren modiolusfernen Reihe zunimmt. Oberhalb der Stereozilien befindet sich die Tektorialmembran, die bei Auf- und Abwärtsbewegungen der BM die Reihe der größten Stereozilien der ÄHZ durch direkten Kontakt abscheren kann (Gelfand, 2009).

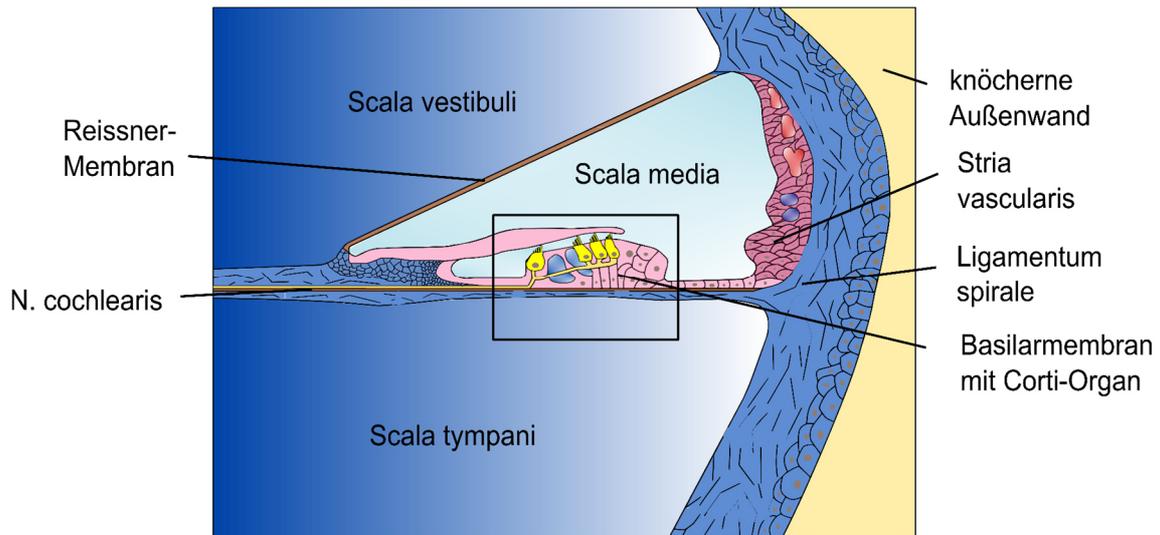


Abb. 2: Schematische Darstellung des Querschnitts durch die Cochlea mit Anschnitt der Scala vestibuli, media und tympani. Alle Hohlräume sind mit Flüssigkeit gefüllt. Die Reissner-Membran trennt die Scala vestibuli und media voneinander. Die Basilarmembran, auf der sich das Corti-Organ befindet, grenzt räumlich die Scala media von der Scala tympani ab. Die Stria vascularis dient als vaskularisierter Zellverbund im äußeren Bereich der Scala media der Produktion der Endolymphe. Abbildung modifiziert nach Walger et al. (2014).

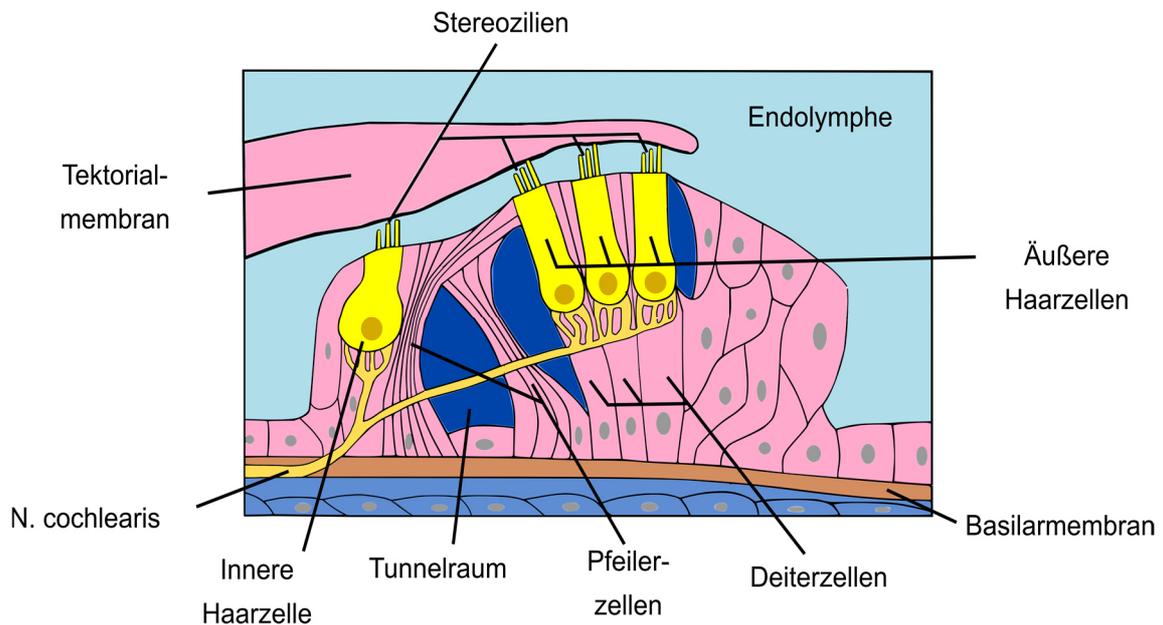


Abb. 3: Detailansicht des umrandeten Ausschnitts aus Abbildung 2 mit Darstellung des Querschnitts des Corti-Organs. Die einreihigen IHZ liegen im Vergleich zu den ÄHZ weiter in Richtung Modiolus, dem inneren Anteil der Cochlea. Aus dessen Richtung kommt der N. cochlearis für die vorwiegend afferente Innervation der IHZ sowie größtenteils efferente Innervation der ÄHZ verantwortlich. Umgeben von Deiterzellen liegen die ÄHZ dreireihig vor. Ihre Stereozilien ragen wie auch die der IHZ in die Endolymphe der Scala media, jedoch stehen nur die längsten Stereozilien der ÄHZ in direktem Kontakt mit der Tektorialmembran. Abbildung modifiziert nach Walger et al. (2014).

Physiologie des Hörvorgangs

Gelangen Töne in Form von Schallwellen durch Weiterleitung der Schwingungen über das Außen- und Mittelohr zum Stapes, kommt es zur Auslenkung der Membran des ovalen Fensters. Diese Bewegung erhöht den Druck in den cochleären Flüssigkeiten, der wiederum das Corti-Organ mit Tektorialmembran in Bewegung versetzt. Zum einen durch direkte Abscherbewegungen der Stereozilien der ÄHZ an der Tektorialmembran wird der cochleäre Verstärker aktiviert (Kap. 2.2), zum anderen entsteht ein hydrodynamischer Strom im subtektorialen Spalt, der die Stereozilien der IHZ auslenkt. Da es sich um inkompressible Flüssigkeiten in einem geschlossenen System handelt, wird der Gesamtdruck durch die Bewegung der Membran des runden Fensters zum Mittelohr hin abgelassen (Zenner, 2007).

Zwischen den Reihen benachbarter Stereozilien befinden sich, von der Spitze eines Stereoziliums mit dem seitlichen Bereich des größeren Stereoziliums der nächsten Reihe verknüpft, feine Filamente, sogenannte Spitzenfäden (*tip links*) (Abb. 4) (Zenner, 2007). Je nach Richtung der Abscherbewegung der Stereozilien ändert sich die mechanische Spannung der *tip links*, wodurch angenommen wird, dass sich in der Folge mechanosensitive Ionenkanäle geöffnet oder geschlossen werden (Gelfand, 2009). Diese werden als mechanoelektrische Transduktionskanäle (MET-Kanäle) bezeichnet und führen zu einem Ioneneinstrom in die Stereozilien bzw. Zellkörper. Ausgehend vom endocochleären Potenzial (EP) von etwa +80 mV der kaliumreichen Endolymphe, die die Stereozilien umgibt, und dem elektronegativen Ruhepotenzial der IHZ von -40 mV (Gelfand, 2009) entsteht eine Potentialdifferenz von ca. +120 mV. Hiernach bildet sich ein in die IHZ treibender Strom aus Kaliumionen, der die Zellen depolarisiert (Gelfand, 2009). Diese Depolarisation führt durch die Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat an den afferenten Synapsen zur Generierung von Nervenaktionspotenzialen, die über den Hörnerv und Hirnstamm bis zum zentralen auditorischen Kortex weitergeleitet werden (Zenner, 2007).

Es konnte experimentell gezeigt werden, dass auditorische Reize mit einem Energielevel nahe dem des thermischen Rauschens bzw. der Brown'schen Bewegung, dem Geräusch sich bewegender Teilchen, wahrnehmbar sind (Hudspeth, 1997). Dass es sich bei derartigen physikalischen Prozessen in der Cochlea um keinen passiven, sondern um einen aktiven Vorgang handeln muss, wurde bereits 1948 von Thomas Gold publiziert

(Gold, 1948). „Passiv“ beschreibt dabei einen reinen Energieverbrauch, wobei „aktiv“ angibt, dass Energie zugeführt wird.

Bahnbrechende Erkenntnisse lieferten die Veröffentlichungen von Georg von Békésy über cochleäre Mechanismen des Hörens (von Békésy, 1960), was ihm 1961 den bis heute einzigen Nobelpreis der Physiologie oder Medizin für die Erforschung des auditorischen Systems einbrachte. Einer seiner wichtigsten Aspekte ist die Theorie der Wanderwelle, die vielfach bestätigt noch heute große Relevanz für das Verständnis des Hörvorgangs hat (Gelfand, 2009). Ausgelöst durch die vom Stapes verursachte Druckänderung in der Perilymphe entsteht eine hydrodynamische Kraft, die auf die BM der Cochlea einwirkt und in Form einer Welle longitudinal vom ovalen Fenster Richtung Schneckenspitze (*Apex*) läuft (von Békésy, 1960). Die Eigenschaften der Welle sind dabei von der sich verändernden Beschaffenheit der BM abhängig. Diese wird von der Basis der Cochlea zum Apex zunehmend breiter sowie dünner und nimmt folglich in ihrer Steifheit ab (von Békésy, 1960). Ein der Cochlea präsentierter Stimulus mit einer bestimmten Stimulusfrequenz bewegt sich als Wanderwelle entlang der BM und erreicht einen exakten Bereich auf der BM, bei dem die Amplitude der Wanderwelle charakteristisch für diese Frequenz ihr Maximum ausbildet. Das Ortmaximum ist für jede Frequenz an einer anderen Stelle der BM (von Békésy, 1960). Dies wird als Tonotopie oder Ortsprinzip bezeichnet (Zenner, 2007). Die Maxima der Wellenamplituden liegen dabei bei hohen Frequenzen nahe der Basis und bei niedrigen Frequenzen nahe dem Apex der Cochlea (von Békésy, 1960).

2.2 Das Prinzip des cochleären Verstärkers

Die Amplitude der passiven Wanderwelle wird basal kurz vor Erreichens ihres tonotopischen Orts durch einen aktiven Verstärkungsmechanismus erhöht (Dallos, 1992). Dieser als cochleärer Verstärker bezeichnete Prozess stellt einen positiven Energierückkopplungsmechanismus in der Cochlea dar (Davis, 1983). Die Notwendigkeit eines Verstärkungsmechanismus liegt vor allem darin begründet, dass die Energie der Wanderwelle durch den viskösen Flüssigkeitswiderstand in der Cochlea absorbiert wird. Diesem Energieverlust wirkt der cochleäre Verstärker entgegen (Kemp, 2002). Für den dabei aktiv ablaufenden mechanischen Vorgang der Verstärkung sollen die ÄHZ verantwortlich sein, die dual als Sensor und Motor fungieren. Zum einen entsteht intrazellulär durch die MET der abscherenden Stereozilien ein elektrisches Signal in Form eines Rezeptorpotenzials, zum anderen wird durch das eigene Rezeptorpotenzial eine somatische Längenänderung der ÄHZ hervorgerufen (Dallos, 1992). Das heißt, die ÄHZ erzeugen elektromechanische Kräfte, die den viskösen Kräften im Corti-Organ entgegenwirken. Wichtige Energiequelle des cochleären Verstärkers und Voraussetzung für den Vorgang des Ionenstroms durch die MET-Kanäle ist die Stria vascularis. An ihren Mechanismus der Generierung der kaliumreichen Endolymphe ist die positive Polarisierung - das EP - von 80–100 mV gekoppelt. Das EP der Endolymphe ist durch die Beteiligung am Aufbau der Potenzialdifferenz von 150 mV (ÄHZ) bzw. 120 mV (IHZ) sowohl für den Verstärkungsmechanismus als auch die Funktionalität der IHZ elementar (Kap. 2.1) (Dallos, 1992).

Analog zum Vorgang der MET der IHZ führt das Öffnen der MET-Kanäle bei den ÄHZ über das Einströmen endolymphatischer Kaliumionen zu einer Änderung des Transmembranpotenzials. Dieser Schritt zeichnet sich durch seine Nichtlinearität aus (Avan *et al.*, 2013) und erklärt damit das ebenfalls nichtlineare mechanische Schwingungsverhalten der BM (Rhode, 1971). Der Grund hinter dieser Nichtlinearität liegt in der sigmoidalen Transduktionsübertragungsfunktion der MET-Kanäle (Weiss und Leong, 1985). Sie gibt in Form einer Wachstumsfunktion die Öffnungswahrscheinlichkeit der MET-Kanäle und damit die Änderung des Rezeptorstroms- bzw. potenzials der ÄHZ in Abhängigkeit von der Auslenkung der Stereozilien an (Preyer und Gummer, 1996). Dieses Rezeptorpotenzial zeigt durch Sättigungsbereiche sowie lineare Potenzialänderungen in Abhängigkeit von der

Stereozilienauslenkung ein insgesamt nichtlineares Verhalten und wird damit entscheidend für die Nichtlinearität der BM-Bewegung verantwortlich gemacht (Preyer und Gummer, 1996). Die BM zeigt von ca. 30 bis 60–80 dB SPL ein komprimiertes Schwingungsverhalten (Johnstone *et al.*, 1986), was durch den Übergang der MET der ÄHZ in Sättigung und damit einer Reduzierung der rückgekoppelten Energie erklärt werden kann (Preyer und Gummer, 1996; Ruggero *et al.*, 1997).

Die kompressive Wachstumsfunktion der BM ist eine wichtige Voraussetzung, um den großen Dynamikbereich des Hörens von etwa 120 dB so zu verkleinern, dass dieser durch die an die IHZ gekoppelten auditorischen Nervenfasern kodiert werden kann (Robles und Ruggero, 2001). Da die Nervenfasern aufgrund des Erreichens eines Sättigungszustandes in ihrer Feuerrate limitiert sind (Avan *et al.*, 2013), ergibt sich ein Dynamikbereich dieser Nervenfasern von etwa 20 dB und eine Intensitätskodierung des gesamten Lautstärkebereichs wäre nicht möglich (Gelfand, 2009). Warum es dennoch funktioniert, lässt sich durch drei verschiedene Gruppen von Nervenfasern erklären: durch unterschiedliche synaptische Schwellenwerte charakterisiert werden abhängig von der Schallintensität Nervenfasern aktiviert oder gehen in Sättigung und ermöglichen so die sensorische Wahrnehmung des kompletten Lautstärkebereichs (Liberman, 1978; Yates *et al.*, 1990; Preyer und Gummer, 1996).

Darüber hinaus ermöglicht die präzise cochleäre Verstärkung der Amplitude der Wanderwelle an ihrem tonotopischen Ort die außerordentliche Sensitivität und Frequenzselektivität des Ohres (Dallos, 1992). Letzteres beschreibt das Diskriminationsvermögen, zwei Töne sogar dann separat wahrnehmen zu können, wenn sie sich in ihren Frequenzen nur 1 % voneinander unterscheiden (Hudspeth, 1997). Diese hohe Trennschärfe geht mit funktionslosen ÄHZ bei gleichzeitiger Hörminderung verloren. Der cochleäre Verstärkungsmechanismus erfolgt bis zu einem Schalldruckpegel von etwa 80 dB SPL. Bei höheren Werten reizt allein die passive Wanderwelle die Stereozilien der IHZ (Zenner, 2007).

Wie bereits erwähnt, ist die Formänderung der ÄHZ ein elementarer Bestandteil des aktiven Verstärkungsvorgangs. Bei einer Depolarisation kontrahiert sich das Soma der Zelle, wohingegen es sich bei Hyperpolarisation verlängert (Brownell *et al.*, 1985) (Abb. 4). Ein wichtiger Bestandteil dieser Elektromotilität ist *Prestin*, das sich als Motorprotein fungierend in der lateralen Wand der Haarzelle befindet (Zheng *et al.*,

2000). Es wird davon ausgegangen, dass sich Prestin, in Abhängigkeit gebundener oder freier Anionen, besonders Chloridionen, in seiner Größe verändert (Oliver *et al.*, 2001; Dallos *et al.*, 2006). Seine Präsenz ist für die Funktion des cochleären Verstärkers und das Hörvermögen fundamental, da gezeigt werden konnte, dass die Auslöschung von Prestin in Mäusen mit einem cochleären Sensitivitätsverlust von 40–60 dB einhergeht (Liberman *et al.*, 2002).

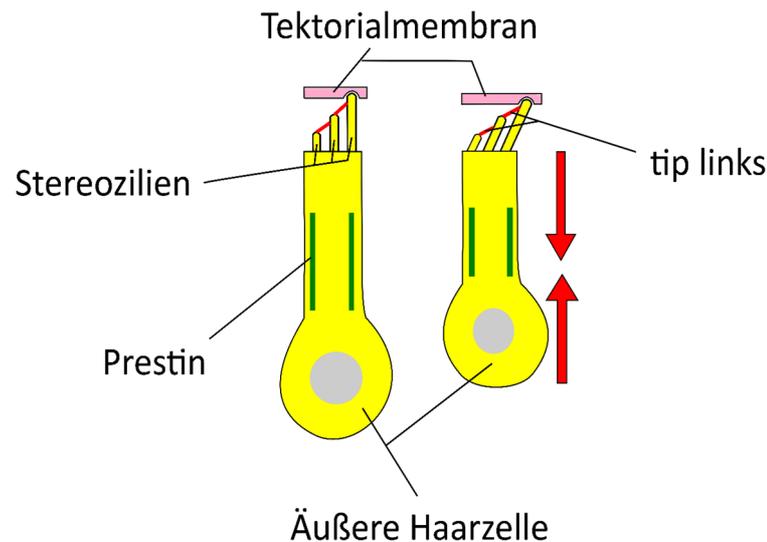


Abb. 4: Beispielhafte Darstellung des elektromechanischen Transduktionsvorgangs der ÄHZ. Durch die Auslenkung der Stereozilien in exzitatorischer Richtung (hier nach rechts) erhöht sich die Spannung in den elastischen tip links (Hudspeth, 2005). Durch den noch unklaren Mechanismus der daran gekoppelten Öffnung der MET-Kanäle wird die ÄHZ depolarisiert und kontrahiert sich durch das Motorprotein Prestin bis zu 20000-mal pro Sekunde (Zenner, 2007).

Neben der Prestin-vermittelten spannungsabhängigen Verstärkung wird ein weiterer Mechanismus als Teil des cochleärer Verstärkers in Betracht gezogen. Der Haarbündelmotor bzw. die ziliäre Motilität scheint bei der Auslenkung der Stereozilien durch Depolarisation mittels der MET-Kanäle deren Bewegung als auch den Vorgang des Zurückspringens zu verstärken (Ricci *et al.*, 2000; Kennedy *et al.*, 2005). Obwohl es noch nicht eindeutig ist, inwiefern beide Mechanismen bei der Verstärkung kooperieren, wird davon ausgegangen, dass die somatische Motilität den Großteil der cochleären Verstärkungsfunktion übernimmt, da in Knockout-Mäusen ohne Kontakt der Stereozilien mit der Tektorialmembran bei elektrischer Stimulation der ÄHZ im Vergleich zu den Wildtyp-Mäusen die nahezu gleiche cochleäre Verstärkung gemessen werden konnte (Mellado Lagarde *et al.*, 2008).

2.3 Otoakustische Emissionen

2.3.1 Spontane otoakustische Emissionen (SOAE)

Spontane otoakustische Emissionen (SOAE) sind Geräusche, die ohne externe Stimulation im äußeren Gehörgang messbar sind, was sie von den anderen Emissionsarten unterscheidet. Zum ersten Mal von Thomas Gold 1948 postuliert (Gold, 1948), wurden sie knapp 30 Jahre später von David Kemp gemessen (Kemp, 1979b). Die Charakteristika der SOAE sind von verschiedenen Parametern abhängig. In einer Zusammenfassung verschiedener Studienergebnisse zeigte sich bei normalhörenden Erwachsenen eine Prävalenz von etwa 30–50 %, bei Probanden mit Hörverlust ist sie deutlich niedriger (Lamprecht-Dinnesen *et al.*, 1998; Kuroda, 2007). Mit circa. 80 % weisen Neugeborene mindestens eine SOAE pro Ohr auf; im Durchschnitt sind dabei fast doppelt so viele SOAE wie bei Erwachsenen nachweisbar (Abdala *et al.*, 2017). Auch liegt der Frequenzbereich, in dem SOAE auftreten, bei Neugeborenen im Mittel höher als bei Erwachsenen (Abdala *et al.*, 2017). Die Anzahl und Prävalenz der SOAE nimmt, abgesehen vom ersten Lebensjahr, mit zunehmendem Alter ab (Lamprecht-Dinnesen *et al.*, 1998). Frauen präsentieren SOAE häufiger als Männer, dazu werden sie bei beiden Geschlechtern am rechten öfter als am linken Ohr detektiert (Penner *et al.*, 1993).

Der Entstehungsmechanismus der SOAE ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Es besteht die Theorie, dass spontane Emissionen durch lokale anhaltende Oszillationen der ÄHZ in der Cochlea entstehen (Braun, 1997) oder durch unspezifische Komponenten des cochleären Verstärkers (Martin und Hudspeth, 2001). Eine weitere Theorie, die unter anderem von David Kemp und Christopher Shera vertreten wird, beruht auf dem Prinzip der stehenden Welle (Shera, 2003). Durch Umgebungsgeräusche oder physiologisches Rauschen ausgelöst, entstehen aus einwärts wandernden Wellen durch vielfache Reflexionen an Impedanzunstetigkeiten in der Schallausbreitung stehende Wellen, die sich retrograd fortlaufend über den Stapes und das Mittelohr als SOAE messen lassen. Dabei werden nicht lokale zelluläre Bestandteile als Entstehungsort in Betracht gezogen, sondern die gesamte Cochlea als Kollektivphänomen mitsamt ihren mechanischen Einzelheiten, der Hydrodynamik, Zellphysiologie und Impedanzdifferenz zwischen Innen- und Mittelohr (Shera, 2003).

Trotz ihrer Eigenschaft amplitudenstabil und konstant messbar zu sein, wenn der Energiegewinn des Hin- und Herwanderns der Wellen dem Energieverlust durch zum

Beispiel dämpfende Effekte der viskösen cochleären Flüssigkeiten entspricht (Shera, 2003), hat sich die Anwendung der SOAE heutzutage in der Klinik nicht etabliert, da selbst in gesunden Ohren eine niedrige Inzidenz vorliegen kann (Kuroda, 2007; Walger *et al.*, 2014). Dennoch liegen interessante Zusammenhänge mit evozierten Emissionen vor. In Ohren mit nachweisbaren SOAE sind die Lautstärkepegel der evozierten OAE, die Reproduzierbarkeit und das Signal-Rausch-Verhältnis erhöht. Darüber hinaus scheint es einen Zusammenhang zwischen gutem Hörvermögen und dem Vorfinden von SOAE zu geben (Jedrzejczak *et al.*, 2016).

2.3.2 Stimulusfrequenz-otoakustische Emissionen (SFOAE)

Stimulusfrequenz-otoakustische Emissionen (SFOAE) entstehen in Form emittierter Schallwellen mit derselben Frequenz wie der gleichzeitig kontinuierlich präsentierte Stimuluston (Kemp und Chum, 1980). Neben den SOAE haben auch sie sich in der diagnostischen Anwendung nicht etabliert. Gründe hierfür sind das technisch und zeitlich aufwendige Verfahren, um die simultan auftretenden Töne zu trennen. Hinsichtlich des Entstehungsmechanismus der SFOAE haben sich verschiedene Theorien entwickelt. Ein Modell bezieht sich darauf, dass SFOAE bei niedrigen Pegeln, z. B. unter 20 dB SPL (Schairer *et al.*, 2006) bzw. bei 40 dB SPL (Shera, 2004), primär durch die Reflexionsquelle der OAE entstehen, die durch linear kohärente Reflexionen an mechanischen Störeinflüssen in der Cochlea hervorgerufen wird. Diese zeichnet sich durch ihre ortsfeste Entstehung durch eine variierende Phase als Funktion der Frequenz aus (Shera, 2004).

2.3.3 Transient evozierte otoakustische Emissionen (TEOAE)

TEOAE sind Emissionen, die, ausgelöst durch einen Klick oder Tonimpuls von wenigen Millisekunden, als verzögertes Geräusch im äußeren Gehörgang messbar sind (Kemp, 1978; Probst *et al.*, 1991). Je kürzer die Dauer des Stimulus, umso größer ist die spektrale Bandbreite, die auf der BM der Cochlea angeregt wird, wobei optimalerweise die Erregung der relevanten Frequenzen mit konstanter Intensität erfolgt (Hoth und Walger, 2014). Die Dauer bis zum vollständigen Abklingen einer TEOAE nach der

Klickstimulation beträgt etwa 20 ms. Die Information über den exakten Beginn geht jedoch verloren, da das Messsystem die ersten Millisekunden entfernt, um eine Beeinflussung der Emissionen durch das Stimulussignal im Gehörgang zu vermeiden. Dadurch kann es sein, dass Frequenzantworten über 6 kHz nicht erfasst werden können (Avan *et al.*, 2013). Im tieffrequenten Bereich stellt die leistungsschwache Schallübertragung des Mittelohrs den limitierenden Faktor dar (Lonsbury-Martin *et al.*, 1991). Zur Unterscheidung zwischen normal- und eingeschränkt hörenden Ohren weisen die Frequenzen zwischen 2 und 4 kHz die beste Diagnosemöglichkeit auf (Prieve *et al.*, 1993). Die Lautstärke der Klicks beträgt in der Regel zwischen 70 und 80 dB peSPL und liegt damit für besagten kurzen Klick-Reiz etwa 30 dB über dem physiologisch relevanten Hörpegel (Hoth und Walger, 2014).

TEOAE entstehen bei niedrigen Stimuluspegeln im Wesentlichen durch die lineare kohärente Reflexion der Wanderwelle an präexistenten Irregularitäten cochleärer Mechanismen (Shera und Guinan, 1999). Bei höheren Pegeln scheinen TEOAE analog zu SFOAE verstärkt Verzerrungsanteile zu beinhalten (Shera, 2004). In klinischer Hinsicht überzeugen sie vor allem darin, dass sie sehr schnell eine objektive Diagnose ermöglichen, indem sie den funktionellen Zustand der ÄHZ repräsentativ für den cochleären Verstärker im Hauptfrequenzbereich von 1–4 kHz beurteilen. Die dichotome Beurteilung erfolgt bis zu einem Hörverlust von ca. 30 dB HL, was allgemein der Grenze entspricht, ab der therapeutisch interveniert wird. Dieser einfache Zusammenhang wird als vorteilhaft gegenüber DPOAE angesehen. Eine genaue Frequenzdifferenzierung wird durch die TEOAE nur schlecht ermöglicht und auch ihre begrenzte Nutzbarkeit für Frequenzen über 5 kHz limitiert ihre diagnostische Aussagekraft (Hoth und Walger, 2014).

2.3.4 Distorsionsprodukt-otoakustische Emissionen (DPOAE)

Die Geschichte der Entdeckung von Kombinationstönen durch die Interaktion von Tönen geht bis auf Mitte des 18. Jahrhunderts zurück. Neben damals ähnlich publizierten Ergebnissen durch den Organisten Georg Andreas Sorge (Avan *et al.*, 2013) erlangten die sogenannten „Tartini-Töne“ größere Berühmtheit, als der Musiker Giuseppe Tartini beim zeitgleichen Hören zweier instrumentell erzeugter Töne einen zusätzlichen Dritten vernahm (Ruggero, 1993). Knapp 200 Jahre später wird dieses Phänomen der mechanischen Nichtlinearität der Cochlea zugeschrieben. Zuerst nur als Verzerrungsprodukte subjektiv hörbar (Goldstein, 1967), war es abermals David Kemp, der durch simultane Stimulation mittels zweier externer Töne mit den Frequenzen f_1 und f_2 bei $f_1 < f_2$ Schallwellen im äußeren Gehörgang nachweisen konnte (Kemp, 1979a). Diese als Distorsionsprodukt-otoakustischen Emissionen (DPOAE) bezeichneten Geräusche gelten als Korrelat zu den in der Cochlea entstandenen Verzerrungsprodukten, die durch retrograde Ausbreitung der Vibrationen über das Mittelohr im äußeren Gehörgang messbar sind (Trautwein *et al.*, 1996). Die markanteste Ausprägung mit dem höchsten Pegel weisen dabei DPOAE als sogenannte kubische Differenztöne bei der Frequenz $f_{DP} = 2f_1 - f_2$ und einem konstanten Frequenzverhältnis $1,20 < \frac{f_2}{f_1} < 1,22$ auf (Harris *et al.*, 1989; Brown *et al.*, 1994; Avan *et al.*, 2013).

Für die Entstehung der DPOAE werden nach Shera (2004) zwei Wanderwellen benötigt. Deren Stimulusfrequenzen werden so gewählt, dass es zu einer Überlappung kommt, die in der Nähe bzw. basal des f_2 -tonotopischen Ortes stattfindet. Die MET der ÄHZ in diesem Überlappungsbereich beinhaltet damit zwei Schwingungen mit zwei Frequenzen ungefähr gleicher Amplitude als Eingangssignal. In der Folge kommt es zu Verzerrungen im Rezeptorstrom bzw. -potenzial der ÄHZ. Durch die elektromechanische Transduktion werden die Verzerrungen in das Fluid der Cochlea eingekoppelt. Es wird davon ausgegangen, dass jedes DPOAE aus zwei Komponenten besteht (Abb. 5). Die erste Komponente entsteht durch die lokal auftretenden Verzerrungen der MET nahe dem maximalen Überlappungsort der Einhüllenden (zeitlicher Verlauf der Amplitude) und wird als Distorsionskomponente bezeichnet. Der zweite Bestandteil der DPOAE entsteht durch die Wanderwelle des Distorsionsproduktes, die bei $f_{DP} = 2f_1 - f_2$ seinen tonotopischen Ort auf der BM erreicht und dort kohärent reflektiert wird. Vermeintliche Gründe hierfür sind Störeinflüsse durch bestehende Unregelmäßigkeiten in der

cochleären Mechanik, sei es durch variabel angeordnete Haarzellen (Lonsbury-Martin *et al.*, 1988) oder zelluläre Einflüsse durch mögliche Variationen in der Anzahl von Prestinproteinen (Avan *et al.*, 2013). Diese als Reflexionskomponente bezeichnete Welle hat im Gegensatz zur relative konstanten Phase der Distorsionskomponente eine Phase, die sich abhängig von den Stimulusfrequenzen schnell ändert, und damit in ihrer Entstehung einer SFOAE ähnelt (Kap. 2.3.2) (Shera und Guinan, 1999). Da die mechanischen Störeinflüsse ortsgebunden in der Cochlea auftreten, wird diese Komponente auch als „ortsfest“ bezeichnet, wohingegen die nichtlineare Verzerrungskomponente eine konstante Phase aufzeigt und mit dem Attribut „wellenfest“ beschrieben werden kann (Knight und Kemp, 2001).

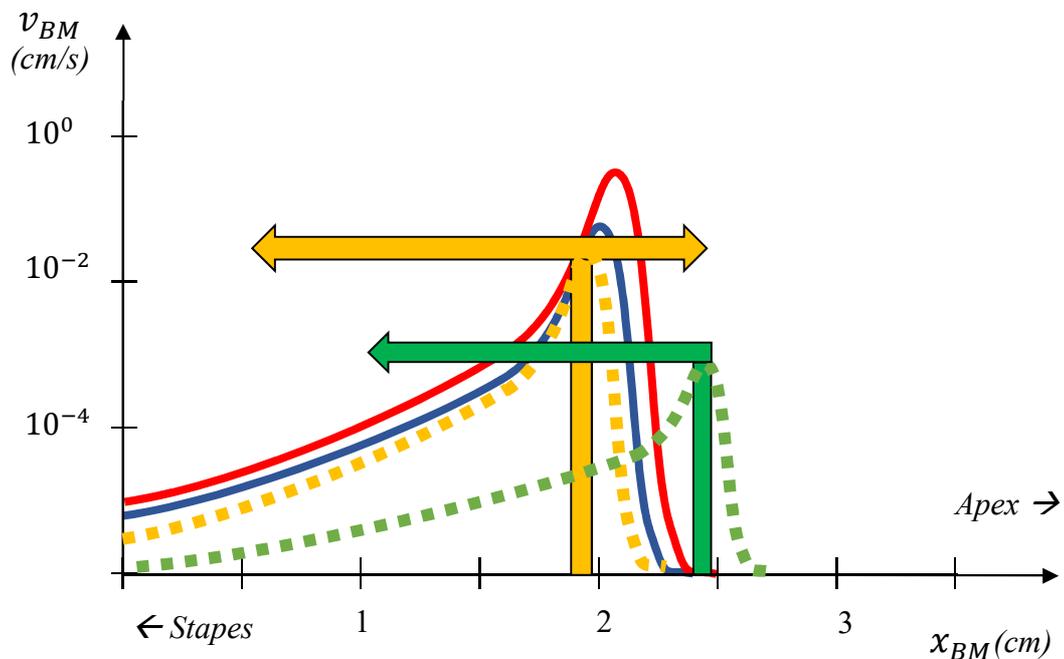


Abb. 5: Schematische Darstellung der Entstehungsorte und der Richtung der jeweiligen Wanderwellen der Komponenten eines DPOAE. $f_{DP} = 2f_1 - f_2$, $\frac{f_2}{f_1} = 1,2$. Die der Cochlea präsentierten Primärtöne f_1 (rot) und f_2 (blau) sind in Form ihrer Einhüllenden gezeigt. Am Überlappungsort der beiden Einhüllenden entstehen durch die simultane Verstärkung der beiden Wanderwellen durch die ÄHZ Verzerrungen, die in Form der Distorsionskomponente (gelber Pfeiler) basalwärts in Richtung Stapes laufen. Gleichzeitig gelangen sie in apikaler Richtung zu ihrem tonotopischen Ort bei $f_{DP} = 2f_1 - f_2$ (grüner Pfeiler). Dort entsteht vermutlich durch Irregularitäten die Reflexionskomponente, die sich ebenfalls basalwärts bewegt.

2.4 Klinische Anwendung der DPOAE

Der Anwendungsfokus der DPOAE wie auch der TEOAE liegt als Bestandteil der objektiven Hördiagnostik auf dem Hörscreening von Neugeborenen und Kleinkindern. Ihr großer Wert liegt vor allem darin, einen Einblick in den Zustand des Hörvermögens zu bekommen, ohne auf die Compliance oder das Verständnis der Kinder angewiesen zu sein, wie es bei der Ausführung subjektiver Verfahren nötig ist. OAE entstehen unabhängig vom wachen oder schlafenden Zustand, von der Anzahl der Stimuluswiederholungen, von der Position des Untersuchten und dessen Aufmerksamkeitsgrad (Froehlich *et al.*, 1993; Froehlich *et al.*, 1994). Wichtig in der Durchführung der Messung ist dabei vor allem eine ruhige Körperhaltung- bzw. Lage (Popelka *et al.*, 1998). Eine ungestörte Schallleitung, um die Stimulustöne ohne Energieverlust bis in das Innenohr zu senden und eine zurückkommende Übertragung der Emissionen ohne Beeinträchtigung zu ermöglichen, ist ebenfalls unerlässlich. Vorab sollten deshalb Ohrenschmalz oder Verlegungen im äußeren Gehörgang entfernt und mittels Tympanogramm der einwandfreie Zustand des Mittelohrs bestätigt werden (Thornton *et al.*, 1993; Kemp, 2002).

Die Durchführung und Dokumentation der DPOAE-Messungen wird klinisch mithilfe eines DP-Gramms durchgeführt. Die Interpretation der Messdaten erfolgt nach einem rein dichotomen Prinzip: liegen bei einer bestimmten Frequenz nachweisbare DPOAE mit einem ausreichend hohen Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) vor, dann funktioniert an dieser Stelle der Cochlea der cochleäre Verstärker. Andernfalls liegt ein Defekt vor, da mit zunehmendem Hörverlust die DPOAE-Amplitude an Größe verliert und damit indirekt der Zustand des cochleären Verstärkers beurteilt werden kann (Hoth und Walger, 2014). Limitiert wird diese Auswertung ab einem Hörverlust von 50 dB HL, da DPOAE bei höheren Anregungspegeln ohne Notwendigkeit einer Verstärkung oder bei Funktionsausfall der ÄHZ nicht mehr nachweisbar sind (Hoth und Walger, 2014). Zusammen mit den TEOAE wird dieser Sachverhalt klinisch beispielsweise genutzt, um ein Monitoring des Hörvermögens vor und nach Gabe ototoxischer Chemotherapeutika durchzuführen, da diese primär den cochleären Verstärker beschädigen (Reavis *et al.*, 2011). Die Bewertung von Frequenzen > 5 kHz kann hierfür ein Vorteil der DPOAE gegenüber den auf ca. 1–4 kHz limitierten TEOAE sein (Hoth und Neumann, 2006).

Die konventionelle DPOAE-Methodik ist in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Mit zunehmender Frequenz lassen sich zwar DPOAE erfolgreich zur Erkennung von normal- und eingeschränkt Hörenden heranziehen (Gorga *et al.*, 1993b), ein quantitativer Zusammenhang zum audiologisch bestimmten Hörverlust wird jedoch nicht ermöglicht. Ein Grund für die ungenügende Qualität der DP-Gramme ist die Präsenz der Feinstruktur, die dazu führen kann, dass bereits bei wenigen Hz Unterschied im Frequenzbereich die Amplituden der DPOAE mit benachbarten Gipfeln und Tälern einen Unterschied von 20 dB oder mehr aufweisen können (Gaskill und Brown, 1990; He und Schmiedt, 1993). Die Feinstruktur resultiert dabei aus wechselnden konstruktiven und destruktiven Interferenzen der Distorsions- und Reflektionskomponente (Talmadge *et al.*, 1999; Shera, 2004). Sie kann entlang der Frequenzachse abhängig von der Lautstärke und dem Frequenzverhältnis der Anregungstöne variieren (Mauermann *et al.*, 1999; Kalluri und Shera, 2001). So ist es möglich, dass es bei einer geringen Anzahl an Frequenzen und gleichzeitig hohem Abstand zu einer falschen Auswertung kommt, wenn die gemessene DPOAE-Antwort auf einem Feinstrukturextremum im DP-Gramm basiert (Hoth und Walger, 2014).

2.5 Hörschwellschätzung anhand von DPOAE-Wachstumsfunktionen

Einen großen Schritt auf dem Anwendungsgebiet der DPOAE erzielten Boege und Janssen (2002). Ihnen gelang es, sowohl bei Normalhörenden als auch Personen mit Schallempfindungsstörung, mittels der sogenannten geschätzten Distorsionsproduktschwelle (engl. estimated distortion product threshold, EDPT) eine eindeutigere und höhere Korrelation der DPOAE mit der subjektiven Hörschwelle aufzuzeigen. Dabei werden die DPOAE-Amplituden p_{DP} als Funktion von L_2 für ein Frequenzpaar f_2 und f_1 aufgetragen (Abb. 6). Die semilogarithmische Abhängigkeit von p_{DP} erlaubt die Beschreibung der Wachstumsfunktion durch eine lineare Funktion, die mittels Regressionsberechnung bestimmt wird. Durch Extrapolation der Regressionsgeraden bis $p_{DP} = 0 \mu\text{Pa}$ ergibt sich dann auf der Abszisse L_{EDPT} .

In Bezug auf die ermittelten subjektiven Schwellenwerte durch ein Békésy-Audiogramm (Kap. 2.6.2) weisen die EDPT hierbei Unterschiede von 2,5 dB bei einer Standardabweichung von 10,9 dB auf. Um die statistische Signifikanz der

Regressionsgeraden zu etablieren, müssen nach Boege und Janssen (2002) folgende Konditionen erfüllt werden: $\sigma_{EDPT} < 10$ dB, $r_{I/O}^2 \geq 0,8$ und $s_{I/O} \geq 0,1$ $\mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$, wobei σ_{EDPT} die Standardabweichung von L_{EDPT} , $r_{I/O}^2$ den quadrierten Korrelationskoeffizienten zwischen p_{DP} und L_2 sowie $s_{I/O}$ die Steigung der Regressionsgeraden sind. Diese drei Parameter werden als Akzeptanzparameter bezeichnet.

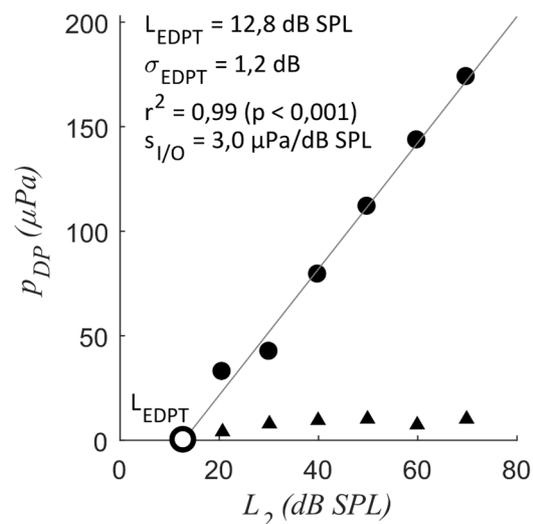


Abb. 6: Exemplarische DPOAE-Wachstumsfunktion mit EDPT-Bestimmung. Proband S103, linkes Ohr bei $f_2 = 1,5$ kHz mittels f_2 -kurzgepulster Einzelpulsstimulation (siehe Kap. 3.4.4). L_{EDPT} (Kreis) wird über den Schnittpunkt der Regressionsgeraden (graue Linie) mit der x-Achse bei $p_{DP} = 0$ μPa ermittelt. Punkte stellen nach den Akzeptanzparametern valide DPOAE mit einem SNR > 10 dB dar. Die Amplitude des jeweils zugehörigen Hintergrundrauschen wird durch die Dreiecke angezeigt.

Elementarer Bestandteil für die optimale Erhebung des EDPT ist die Parameterwahl der Stimuluspegel L_1 und L_2 . Dies hat folgenden Hintergrund: Um sowohl bei normalhörenden als auch hörgeschädigten Ohren auswertbare Ergebnisse zu erzielen, soll eine maximale Überlappung der beiden Wanderwellen der Stimuli angestrebt werden (Kap. 2.3.4). Der Grad der Überlappung ist dabei von der Amplitude der Wanderwellen abhängig. Folglich sollen die Laustärkepegel so gewählt werden, dass sie zum einen bei gesunden Ohren eine maximale DPOAE-Amplitude erzeugen, zum anderen jedoch für eine adäquate Sensibilität des DPOAE sorgen, das je nach Ausmaß die Hörschädigung widerspiegelt (Whitehead *et al.*, 1995). Zusätzlich ist der Einfluss der nichtlinearen Schallverarbeitung der Cochlea hochrelevant. Im basalen Bereich des tonotopischen

Ortes von f_2 zeigt f_2 bei geringen Anregungspegeln eine höhere Auslenkung der BM sowie eine stärkere Kompression im Wachstumsverhalten im Vergleich zur Auslenkungsamplitude der f_1 -Wanderwelle nahe dem f_2 -Ort (Kummer *et al.*, 2000). Es erfolgt also am Entstehungsort der DPOAE ein unterschiedlicher Kompressionsgrad der zwei Anregungstöne, was durch die häufig genutzte (frequenzunabhängige) Wahl der Anregungspegel, nämlich $L_1 = 0,4L_2 + 39$ dB SPL, berücksichtigt wird (Kummer *et al.*, 2000).

Analog zur Nutzung der DPOAE in der klinischen Anwendung (Kap. 2.4) besteht bei DPOAE-Wachstumsfunktionen die Problematik der Feinstruktur, jedoch mit schwerwiegenderen Folgen. Durch die Verwendung kontinuierlicher Primärtöne können destruktive und konstruktive Interferenzen zwischen den Wanderwellen der Distorsions- und Reflexionskomponente zur Entstehung der Feinstruktur führen, die durch Beeinflussung der DPOAE-Amplituden die Steigung und folglich das EDPT der Wachstumsfunktion beeinflussen kann (Mauermann *et al.*, 1999). Eine Methode, die auch in dieser Arbeit zum Tragen kommt und auf den vorgegangenen Publikationen (Zelle *et al.*, 2015a; 2017) basiert, ermöglicht die Trennung der beiden Komponenten durch die Verwendung gepulster f_2 Töne. Innerhalb des eingeschwungenen Zustands des f_1 -Tons wird für wenige Millisekunden der f_2 -Ton an- und wieder ausgeschaltet, was als „gepulst“ bezeichnet wird. Als Folge entstehen ebenfalls gepulste DPOAE-Signale, die im Zeitbereich das Auftreten der zwei DPOAE-Komponenten verdeutlichen (Kap. 2.3.4). Durch die Entstehung der nichtlinearen Komponente kurz nach der Überlappung der beiden Wanderwellen der Primärtöne ergibt sich wenige Millisekunden nach dem Einschwingvorgang (engl. onset) der f_2 -Stimulation die klinisch relevante Distorsionskomponente. Erst nach einer Latenzzeit, die sich aus der Ausbreitung der Wanderwelle der Distorsionskomponente zu ihrem tonotopischen Ort bei f_{DP} und der retrograden Schallweiterleitung der Reflexionskomponente zusammensetzt, wird der zweite Bestandteil des DPOAE sichtbar (Kap. 3.4.7, Abb. 5). Die Dauer von f_2 ist an die Latenz zwischen den beiden Komponenten so angepasst, dass sie mit steigender Frequenz f_2 und gleichzeitig kürzerer Latenz zwischen den Komponenten abnimmt (Zelle *et al.*, 2017). Durch die unterschiedlichen Latenzen können die beiden DPOAE-Komponenten im Zeitbereich getrennt werden. Dazu wird die Einhüllende des DPOAE-Signals zu einem Zeitpunkt abgetastet, an dem die Reflexionskomponente noch keine oder nur

minimale Interferenz hervorruft, um die Distorsionskomponente zu bestimmen. Dieses Verfahren wird als *Onset-Decomposition* (OD) bezeichnet (Vetešník *et al.*, 2009). Um eine Anwendung im Frequenzbereich von 1 bis 8 kHz zu ermöglichen, in dem die Latenzen der DPOAE deutlich variieren, wurde der OD-Algorithmus um eine automatisierte Signaldetektion erweitert (Kap. 3.4.7) (Zelle *et al.*, 2017).

2.6 Audiometrische Verfahren

2.6.1 Reintonaudiometrie

Die Tonaudiometrie oder auch Reintonaudiometrie hat sich als standardisiertes Diagnosemittel zur subjektiven Erfassung des Hörvermögens etabliert. Bei verschiedenen nacheinander präsentierten Tönen im üblichen Frequenzbereich von 125 Hz – 10 kHz gibt der Untersuchte durch manuelles Feedback die Hörschwelle an, d.h. den niedrigsten Lautstärkepegel für die Wahrnehmung eines Tons. Der Untersucher variiert dabei die Pegel, registriert visuell die Betätigung und fertigt daraus ein Tonschwellenaudiogramm an. Grundsätzlich trägt der Untersuchte beidseits ohrenumgreifende Kopfhörer zur Überprüfung der Luftleitung. Die Knochenleitung wird ohne Berücksichtigung des Außen- und Mittelohres durch das Aufsetzen eines kleinen Hörers auf den Warzenfortsatz untersucht (Böhme und Welzl-Müller, 1998). Ein Maskieren der Gegenseite über Luftleitung ist nur dann nötig, wenn der Ton im nicht-getesteten Ohr wahrgenommen wird (American Speech-Language-Hearing Association, 2005). Wenn die Differenz zwischen Luft- und Knochenleitung bei mehr als einer Frequenz mehr als 10 dB beträgt, besteht eine pathologische Schalleitung (Deutsche gesetzliche Unfallversicherung, 2012). Da das Empfinden der subjektiven Lautstärke je nach Frequenz des präsentierten Tons variiert, ergibt sich für den Hörbereich des Menschen eine gekrümmte Hörschwellenkurve, die umständlich zu interpretieren wäre. Zur vereinfachten und einheitlichen Vergleichbarkeit wurde nach Stand von 2000 durch die ISO (International Standard Organisation) als Referenzwert eine audiometrische Nulllinie aus statistisch verteilten Daten 18–20-jähriger Normalhörender festgelegt (Zenner, 2007; Michel, 2014).

2.6.2 Békésy-Audiometrie

Eine Alternative zum Reintonaudiogramm stellt die Békésy-Audiometrie dar (von Békésy, 1947), die in einer modifizierten Version nach Dalhoff *et al.* (2013) in dieser Arbeit zum Tragen kommt. Hierbei betätigt alleinig der Untersuchte bei Wahrnehmung eines Tones eine Taste, und lässt diese erst los, wenn der Ton nicht mehr hörbar ist. Daraus ergibt sich ein Lautstärkepegel als Mittelwert zwischen dem Wiederhören und gerade Nichtmehr hören eines Tones. Die ausgewählten Töne werden dabei nicht vom Untersucher gewählt und verändert, sondern wechseln nach jedem Loslassen der Taste automatisch zur nächsten Frequenz. Die Registrierung erfolgt dabei elektronisch (Böhme und Welzl-Müller, 1998). Vorteilhaft ist die Unabhängigkeit von einer externen Untersucherdokumentation (Lehnhardt, 2009), wodurch mögliche individuelle Fehler und zeitliche Verzögerungen, wie sie beim Tonaudiogramm auftreten können, reduziert werden.

2.6.3 Tympanometrie

Ziel der Impedanzmessung ist die Überprüfung der Beweglichkeit des Trommelfells bei Schalleinwirkung. Die Impedanz bezeichnet den Widerstand, der sich einer Kraftweeinwirkung durch den Schalldruck entgegensetzt. Alternativ wird die Admittanz oder Komplianz ermittelt, d.h. die akustische Leitfähigkeit bzw. im weitesten Sinne die Nachgiebigkeit des Trommelfells. Voraussetzung für die Untersuchung ist ein durch eine passende Sonde schall- und luftdicht abgeriegelter äußerer Gehörgang. Übliche Tympanometer erzeugen einen tiefen 226-Hz-Ton mit konstantem Pegel und geringer Störanfälligkeit, bei Kindern kommen zur besseren Analyse teilweise höhere Frequenzen zum Einsatz (Hoth, 2014). Über eine in der Sonde verbaute Luftdruckpumpe wird je nach Gerät und Methode ein Unterdruck von ca. -300 daPa bis zu einem Überdruck von ca. +200 daPa in einer Geschwindigkeit von 50 bis 400 daPa/s erzeugt. Gemessen wird der Strom, der benötigt wird, um den Schallpegel auf einem konstanten Level zu halten (Walger *et al.*, 2014). Da bei Über- und Unterdruck die Komplianz bzw. die Beweglichkeit des Trommelfells niedrig ist, jedoch in Richtung des Drucks von 0 daPa zunimmt, ergeben sich charakteristische Formen im Tympanogramm, die Aufschluss über mögliche zugrundeliegende Pathologien geben. Nach Jerger (1970) werden

heutzutage drei Formen anhand der Bezeichnung Typ A,B und C unterschieden (Abb. 7). Typ A beschreibt dabei das normale Tympanogramm, Typ B zeigt kein Maximum und einen flachen Verlauf z. B. bei möglichem Paukenerguss, während Typ C ein häufig nach links verschobenes Maximum aufweist, was für eine Tubenfunktionsstörung oder einen Unterdruck in der Paukenhöhle sprechen kann. Aufgrund einer unzureichenden Sensitivität und Spezifität, ist die Tympanometrie zur Diagnose von Mittelohrerkrankungen nur in Kombination mit anderen Untersuchungsparametern geeignet (Böhme und Welzl-Müller, 1998).

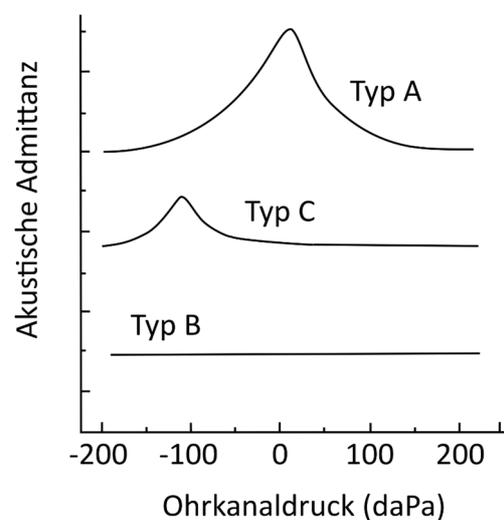


Abb. 7: Darstellung der relevanten Formen des Tympanogramms. Die Benennung erfolgt nach Jerger (1970) anhand von drei Typen, wobei Typ A den Normalbefund widerspiegelt. Einen pathologischen Befund zeigt Typ C bei Unterdruck im Mittelohr z. B. bei einer Tubenventilationsstörung. Bei einem Paukenerguss oder Trommelfellperforation zeigt sich häufig Typ B. Die Einheitenbezeichnung für die akustische Admittanz ist arbiträr dargestellt. Abbildung modifiziert nach Shanks und Shoet (2009).

2.6.4 Überprüfung des Stapediusreflexes

Die Nachgiebigkeit des Stapes ist durch die Kontraktion des Mittelohrmuskels M. Stapedius und die des Trommelfells durch den M. Tensor tympani beeinflussbar. Durch eine Versteifung von Stapes, Gehörknöchelchenkette und Trommelfell wird die Impedanz und damit die Reflexion des Schalls bei lauten Tönen von über 85 dB SPL erhöht, weshalb den Muskeln eine Schutzfunktion zugeschrieben wird (Gelfand, 2009). Da der M. Stapedius bei lauter Stimulation regelmäßig kontrahiert, der M. Tensor tympani jedoch nur im Sinne einer Schreck- oder Abwehrsituation ausgelöst wird (Djupesland, 1980), liegt der Fokus der Diagnostik primär auf dem Stapediusreflex. Beim Auslösen wird der Stapediusreflexbogen bzw. akustikofaziale Reflex aktiviert, indem über die afferente Verschaltung des N. cochlearis im Hirnstamm mit dem oberen Olivenkomplex bzw. dessen Umgehung über den Lemniscus lateralis der M. Stapedius durch den N. facialis efferent innerviert wird. Die Reflexbögen beider Ohren sind sowohl ipsi- als auch kontralateral auslösbar. Klinisch hat sich vor allem die Überprüfung der Reflexschwelle etabliert, indem üblicherweise bei Frequenzen zwischen 500 und 4000 Hz der Pegel eines Tons oder weißen Rauschens (bei kontralateralem Stapediusreflex) ermittelt wird, der zum Auslösen des Reflexes führt. Bei pathologischen Befunden des Mittelohrs wird die Reflexschwelle auf einen überhöhten Wert angehoben, sodass der Reflex mit den üblichen Stimuluspegeln nicht auslösbar ist (Hoth, 2014).

3 Material und Methoden

3.1 Methodik der statistischen Auswertung

Für die statistische Auswertung dieser Arbeit wird ein Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ festgelegt, wobei Signifikanzwerte mit $p < 0,05$ als signifikant gewertet werden. Zur Verdeutlichung des Zusammenhangs wird des Weiteren zwischen hoch signifikant ($p < 0,01$) und höchst signifikant ($p < 0,001$) unterschieden. Die statistische Überprüfung auf normalverteilte Daten erfolgt bei geringer Stichprobengröße und graphisch nicht eindeutiger Zuordnung durch ein Histogramm mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnoff-Tests (K-S-Test) im Programm SPSS [IBM Corp., Version 24]. Dabei wird durch die Aussage eines Signifikanzwertes $p > 0,05$ gezeigt, dass die Nullhypothese, die besagt, dass die Daten nicht normalverteilt sind, abgelehnt wird. Zur Auswertung normalverteilter Daten wird der T-Test zum Tendenzvergleich der Mittelwerte, für nicht-normalverteilte der Rangsummentest nach Wilcoxon (kurz Wilcoxon-Test) genutzt. Standardabweichungen bzw. die Varianzen der Verteilung werden statistisch anhand des F-Tests für Varianzen ausgewertet. Der F-Test wird mit Hilfe des Programms Excel [Microsoft, Version 2016], T- und Wilcoxon-Test mittels des Programms SPSS durchgeführt.

3.2 Studiendesign und Probandenkollektiv

Bei dieser wissenschaftlichen Arbeit handelt es sich um eine prospektive klinische Studie. Das Probandenkollektiv besteht aus einer Gesamtanzahl von 56 Personen. Die endgültige Datenerhebung erfolgt, nach Ausschluss zweier Probanden (Proband S015 und S122) aufgrund von extremer Schwerhörigkeit und unzureichender Messfähigkeit, aus 54 Probanden im Alter von 21 bis 64 Jahren (Mittelwert: $31,7 \pm 12,2$ Jahre), davon 26 Frauen und 28 Männer. Probanden werden als hörgeschädigt eingestuft, wenn sie im Reintonaudiogramm bei mindestens einer Frequenz zwischen 1 und 8 kHz einen Hörverlust von mindestens 20 dB HL zeigen. Dies beruht auf der Tatsache, dass DPOAE nur bis zu einem Hörverlust von etwa 50 dB HL nachweisbar sind (Hoth und Walger, 2014) und dient ebenfalls der Vergleichbarkeit zur vorangegangenen Studie über Kurzpuls-DPOAE-Messungen (Lorenz, 2016; Zelle *et al.*, 2017). 25 der 54 Probanden gelten als hörgeschädigt, davon liegt bei 56% ein beidseitiger Hörschaden vor.

Das Alter liegt im Median mit 34 Jahren bei den hörgeschädigten Probanden¹ signifikant höher als bei Normalhörenden² mit 24 Jahren (einseitiger Wilcoxon-Test, $p < 0,001$). Bei jedem Probanden werden jeweils beide Ohren aufgenommen und untersucht. Nach Ausschluss zweier Ohren wegen nachweisbarer Schalleitungsstörung (Proband S005, links) und kompletter einseitiger Taubheit (Proband S122, links) ergibt sich eine Gesamtzahl von 106 erfassten Ohren. Nach angewandter Klassifizierung des Hörvermögens lassen sich 68 normalhörende Ohren und 38 Ohren mit Schallempfindungsstörung ausmachen.

Als erster Bestandteil der Voruntersuchungen wird per Otoskop der äußere Gehörgang und das Trommelfell inspiziert sowie mögliches Cerumen oder Sekret entfernt (Kap. 3.3.1). Die anschließende Erfassung des subjektiven Hörvermögens erfolgt anhand eines Reintonaudiogramms in einer schalldichten Kammer (Kap. 3.3.2). Mittels jeweiliger Hörschwellenbestimmung über Knochen- und Luftleitung können die Probanden bereits anfänglich eingruppiert werden und mögliche Schalleitungsauffälligkeiten aufgedeckt werden. Zweiter Bestandteil der Voruntersuchungen ist die Überprüfung der Schalleitung über das Mittelohr mittels 226-Hz-Tympanogramm (Kap. 3.3.3). Im gleichbleibenden Messvorgang erfolgt dann für jedes Ohr über den ipsi- und kontralateralen Test des Stapediusreflexes die Überprüfung der Funktionsfähigkeit des akustikofazialen Reflexbogens (Kap. 3.3.4). Liegt bei audiometrisch festgestelltem Hörverlust keine Mittelohrproblematik vor, gilt der Befund als Schallempfindungsstörung, womit das besagte Ohr als „hörgeschädigt“ definiert wird.

Die darauffolgenden Hauptuntersuchungen erfolgen in liegender Position in einer schalldichten Kammer und werden in Kap. 3.4.1 detailliert beschrieben. Vor der Erfassung der DPOAE erfolgt nach Kontrolle des passenden Sitzes der Ohrsonde die Registrierung möglicher SOAE (Kap. 3.4.2). Anschließend werden die DPOAE mittels kurzgepulster Einzelpuls- sowie Multifrequenzstimulation ermittelt, wobei, bei eventuell auftretendem Einfluss durch Frequenzen der SOAE, die Primärtonfrequenzen der

¹ Normalverteilt nach K-S-Test, $p > 0,05$

² Nicht-normalverteilt nach K-S-Test, $p = 0,006$

DPOAE-Messung automatisch vom Messprogramm sowie die Frequenzen für die im Anschluss stattfindende Békésy-Audiometrie manuell angepasst werden (Kap. 3.5)

Tritt zwischen der subjektiv mittels Békésy-Audiometrie bestimmten Hörschwelle (engl. behavioral threshold, im Folgenden kurz BTH) und dem EDPT eine bei mehreren Frequenzen konstante Differenz auf, muss die Möglichkeit einer retrocochleären Schädigung des N. cochlearis oder weiterer zentraler Verarbeitungsstationen in Betracht gezogen werden. Adaptiert nach Janssen (2013) muss hierbei ein Hörverlust im Reinton- bzw. Békésyaudiogramm bei gleichzeitig unauffälliger Schallleitung über das Mittelohr und normal großen DPOAE-Amplituden vorliegen. Darauf basierend wird, angepasst an die Möglichkeit der objektiven Hörschwellenschätzung in dieser Studie, eine neue Indikationsstellung zur weiteren Diagnostik festgelegt. Bei Probanden mit besagten Unauffälligkeiten aber einem gleichzeitigen Mittelwert der Differenz von mindestens 15 dB HL zwischen den BTH- und EDPT-Werten im Frequenzbereich von 1 bis 4 kHz muss zum Ausschluss einer retrocochleären Schädigung eine Hirnstammaudiometrie durchgeführt werden (mündliche Rücksprache mit E. Dalhoff). Besagte Differenz ist nur dann ausschlaggebend, wenn das subjektiv bestimmte Hörvermögen schlechter als das objektiv ermittelte ist. Dies ist in dieser Studie bei keinem Probanden der Fall.

Die Ohren der Probanden mit nachgewiesenen akutem Tinnitus werden aus der Studie ausgeschlossen. Grund ist die mögliche Beeinflussung der DPOAE, die sich beispielsweise dadurch bemerkbar machen kann, dass bei größerem Hörverlust und gleichzeitigem Tinnitus DPOAE mit normalgroßen Schallpegeln messbar sein könnten und sich dies folglich auf die Analyse der DPOAE-Wachstumsfunktion auswirken würde (Janssen *et al.*, 1998). Zusätzlich scheint hierbei die Funktion der ÄHZ eingeschränkt zu sein, da sich die Steigung der DPOAE-Wachstumsfunktion steiler darstellt. Ein starker Tinnitus kann darüber hinaus in der Audiometrie zu einer höheren subjektiven Hörschwelle und damit zu überschätztem Hörverlust führen, wenn Stimuluston und Tinnitusfrequenz nah beieinanderliegen und nicht diskriminiert werden können (Janssen, 2005). Anamnestisch geben drei Probanden an, seit mindestens zwei Jahren unter subjektiven Tinnitusgeräuschen zu leiden, jedoch ohne diagnostische Beweise für die Frequenz und Lautstärke. Nach Rücksprache mit D. Zelle und E. Dalhoff sowie im Hinblick auf miteinbezogene Probanden mit Tinnitus bei Boege und Janssen (2002) werden sie in die Studie miteinbezogen.

Die Studie wurde nach Kap. 35 der Deklaration von Helsinki für Forschungsvorhaben am Menschen von der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Uniklinikum Tübingen genehmigt [Aktenzeichen: (286/2011BO2)].

3.3 Voruntersuchungen

Nach der Begrüßung und mündlicher sowie schriftlicher Erläuterung der Vorgehensweise werden die Probanden gebeten, eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Damit bestätigen sie die freiwillige Teilnahme und die Möglichkeit, jederzeit ohne Angabe von Gründen aus der Studie austreten zu können. Anhand standardisierter Fragebögen wird im Anschluss durch den Untersucher eine Anamnese erhoben. Sie dient der Erfassung bisheriger Erkrankungen, familiärer Prädispositionen, Operationen und aktueller Beschwerden, die das Hörsystem betreffen. Ohren von Probanden mit akutem Tinnitusleiden, Schalleitungsproblemen, aktueller Krankheitssymptomatik des Gehörs oder bekannten retrocochleären Pathologien werden nicht in die Studie miteinbezogen.

3.3.1 Otoskopie

Die otoskopische Untersuchung beider Ohren erfolgt in der Ambulanz der HNO-Klinik Tübingen mithilfe eines Untersuchungsmikroskops. Die Einsicht ermöglicht eine Stuserhebung und Dokumentation möglicher Entzündungen, Fremdkörper oder Verlegungen des äußeren Gehörgangs sowie eine Inspektion des Trommelfells. Da es durch zusammengepresstes Cerumen zu Hörverlust und die Beeinflussung audiologischer Messverfahren kommen kann, ist es elementar, dass der Gehörgang durch den Untersucher oder anwesenden Facharzt von Cerumen befreit wird (Guest *et al.*, 2004). Ein ebenfalls dadurch besser geschaffener Blick auf das Trommelfell ermöglicht die Beurteilung möglicher pathologischer Veränderungen von Farbe, Transparenz und Wölbung des Trommelfells sowie dessen charakteristischen Lichtreflex im gewöhnlich vorderen unteren Quadranten (Kaschke, 2009). Starke ausgeprägte Entzündungszeichen, pathologische Befunde wie z. B. eine Trommelfellperforation oder Tumore sowie Anzeichen eines Paukenergusses oder einer Otitis media gelten als Ausschlusskriterien.

3.3.2 Reintonaudiometrie

Zur Überprüfung der subjektiven Hörschwelle erfolgt der nächste Teil der Voruntersuchungen in einer schalldichten Kammer per Reintonaudiometrie (Audiometer AT 900, Auritec, Medizindiagnostische Systeme, Hamburg, Deutschland). Die Untersuchung umfasst auf beiden Ohren zwölf Frequenzen in einem Bereich von 0,125 kHz bis 10 kHz. Zur erstmalig differenzierten Einschätzung des Hörvermögens werden beide Ohren jeweils mittels Luft- und Knochenleitung untersucht. Abgesehen von messtechnischen Störungen bei Frequenzen ≥ 4 kHz liegt bei einem Unterschied von mindestens 10 dB zwischen Luft- und Knochenleitung bei mindestens einer Frequenz eine pathologische Schallleitung vor (Deutsche gesetzliche Unfallversicherung, 2012). Klinisch relevanter sind die dafür ursächlichen Pathologien, die sich durch Hörverluste ≥ 30 dB HL zum Beispiel durch Otosklerose bei tiefen Frequenzen oder im gesamten Frequenzbereich bei einem Paukenerguss zeigen (Zahnert, 2011). Diesbezüglich auffällige Probanden werden nach zusätzlicher Überprüfung mittels Tympanometrie aufgrund einer Schallleitungsstörung von der Studie ausgeschlossen. Wird ein Ton mit dem Ohr der Gegenseite der Stimulationsseite gehört, spricht man in der Audiometrie von Überhören. Dieses Phänomen tritt aufgrund einer nahezu verlustfreien Schallübertragung unter Umgehung des Mittelohres vor allem bei Knochenleitung bereits bei niedrigen Reizpegeln auf. Bei Luftleitung sind dafür Pegel von ca. 50 dB HL nötig. Mittels Präsentation eines breitbandigen Rauschens kann das Problem durch die sogenannte Vertäubung des nicht-untersuchten Ohres behoben werden (Walger *et al.*, 2014). Zur Bestimmung der Hörschwelle bei Luftleitung wird nach der Richtlinie der American Speech-Language-Hearing Association (2005) stets mit dem für den Probanden subjektiv besser hörenden Ohr begonnen und anschließend das andere Ohr untersucht, bevor mit der Knochenleitungsüberprüfung fortgefahren wird. Die Zuteilung zur Gruppe hörgeschädigter Probanden erfolgt bis zu einem Hörverlust von 50 bis 60 dB, da oberhalb dieser Werte kaum noch DPOAE messbar sind (Hoth, 1996; Walger *et al.*, 2014). Liegt bei allen Frequenzen der Hörverlust über diesen Werten, erfolgt der Ausschluss dieses Ohres aufgrund von Taubheit.

3.3.3 Tympanometrie

Als Bestandteil der Impedanzaudiometrie erfolgt der nächste Untersuchungsschritt mit Hilfe eines Tympanometers (Madsen Zodiac 901 Mittelohr-Analysator, GN Otometrics A/S, Dänemark). Die Durchführung findet jeweils bei beiden Ohren mit einer Druckaufbaugeschwindigkeit von 400 daPa/s im mittels Sonde versiegelten äußeren Gehörgang im Bereich von -400 bis +200 daPa statt. Anhand der Form der Gipfel im Tympanogramms wird nach Jerger (1970) der Befund qualitativ ausgewertet. Für ein Einbeziehen in die Studie als Proband ohne Trommelfell- oder Mittelohrpathologie ist dabei nur der Typ A als Normalzustand zulässig (Kap. 2.6.3, Abb. 7). Individuelle Auffälligkeiten von Höhe und Form der Gipfel werden stets im Seitenvergleich ausgewertet. Bei Verschiebungen des Gipfels nach rechts sind keine pathologischen Ursachen anzunehmen, sondern am ehesten der Zustand nach Schnäuzen, Niesen, Husten oder Ähnlichem. Durch das Valsalva-Manöver, bei dem bei zugehaltener Nase und geschlossenem Mund Luft in die Ohren gepresst wird, oder den Toynbee-Test, bei dem bei gleichem Aufbau durch Schlucken ein Unterdruck erzeugt wird (Uzun, 2005), kann bei besagtem Ergebnis vor nochmaliger Tympanometrie ein Druckausgleich mit dem Ziel einer Normalisierung der Trommelfellstellung versucht werden. Auf eine quantitative Auswertung der Parameter wird verzichtet, da hierzu die Normbereiche je nach Quelle stark variieren (Shanks und Shohet, 2009; Hoth, 2014).

3.3.4 Stapediusreflexmessung

Jeweils im Anschluss an die Tympanometrie wird bei gleichbleibendem Messaufbau auf beiden Ohren der ipsi- und kontralaterale Stapediusreflex überprüft (Kap. 2.6.4). Hierbei werden unter gleichzeitiger Anregung mit lauten Tönen Veränderungen des tympanometrisch bestimmten Gesamtdrucks bei maximaler Komplianz bestimmt (Böhme und Welzl-Müller, 1998). Zur ipsilateralen und kontralateralen Bestimmung der Reflexschwelle werden bei den Frequenzen 0, 5, 1, 2 und 4 kHz jeweils vier aufeinanderfolgende Töne beginnend bei 80 dB SPL mit zunehmenden Lautstärkepegeln in 5-dB-Schritten bis 100 dB SPL dargeboten, bei der kontralateralen Reflexschwelle wird zusätzlich mit weißem Rauschen stimuliert. Es konnte gezeigt werden, dass die Reflexschwelle bei breitbandigem Rauschen niedriger ist als bei Reintönen (Margolis und

Popelka, 1975; Silman *et al.*, 1978). Aus erhobenen Daten verschiedener Studien weist der Normbereich der Reflexschwellen zwischen 250 und 4000 Hz Werte von 85–100 dB SPL auf (Gelfand, 2009). Neben fehlerhaft nicht erfassten Druckänderungen kann eine Mittelohrschwerhörigkeit zu nicht messbaren Schwellenwerten führen, wenn die Reflexschwelle z. B. nach Anhebung des Pegels außerhalb des Arbeitsbereichs des Messgeräts liegt. Bei Innenohrschwerhörigkeit ist sie erst ab einem Hörverlust von 40 oder 50 dB nicht mehr nachweisbar (Hoth, 2014).

3.4 Erfassung otoakustischer Emissionen

3.4.1 Messaufbau

Die Durchführung zur Messung der otoakustischen Emissionen und Békésy-Audiometrie erfolgt in einer schalldichten Kammer (Industrial Acoustics Company, Niederkrüchten, Germany), in der sich die Probanden mit dem Kopf bequem auf einem Vakuumkissen (VACUFORM 3461005, B. u. W. Schmidt, Garbsen, Germany) in Rückenlage auf einer Untersuchungsliege befinden. Im jeweiligen zu untersuchenden Ohr wird in den äußeren Gehörgang eine Sonde platziert, die zur möglichst schall- und luftdichten Abschirmung des Gehörgangs aus Schaumstoff aufgebaut ist und aus zwei Lautsprechern und einem Mikrofon besteht (Abb. 8A und B). DPOAE-, SOAE- und Békésy-Messungen finden mit dem ER-10C-DPOAE Untersuchungsmikrofon-System statt (Etymotic Research, Elk Grove Village, IL). Die Stimulations- und Kalibrationsstöne werden über eine 16-Bit-Ausgabekarte ausgegeben und über eine 24-Bit-Signalerfassungskarte (NI PCI 6733 und NI PCI 4472, National Instruments, Austin, TX) erfasst. Das Programm zur Ausführung und Dokumentation der Messungen wurde in LabVIEW (Ver. 12.0, National Instruments, Austin, TX) von D. Zelle implementiert. Die Abtastfrequenz liegt bei 102,4 kHz. Im Vorfeld der Studiendurchführung wurde das System mittels Kalibrationsgeräten von Brüel & Kjær, Nærum, Dänemark, an einem künstlichen Ohrmodell geeicht [genauere Informationen hierzu siehe Zelle *et al.* (2015a)].

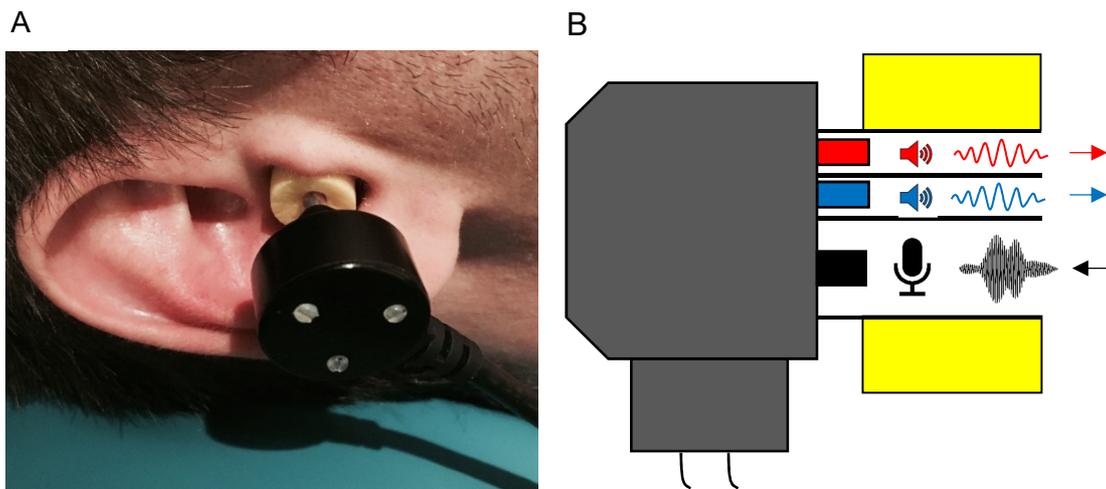


Abb. 8: Platzierte Sonde im rechten Gehörgang eines Probanden (A) und symbolhafter Aufbau der Sonde im Querschnitt (B). Die Schaumstoffabdichtung wird durch die gelben Rechtecke dargestellt. Über zwei Lautsprecher (rot und blau) werden die Anregungstöne ausgegeben und gelangen in das Innenohr, wo sie zur Generierung des Distorsionsproduktes führen, welches über das Mikrofon (schwarz) registriert wird.

Vor dem Auftakt jeder Messreihe wird der Sondensitz im jeweiligen Ohr des Probanden durch Präsentation eines Multitonkomplexes mit Frequenzen von 0,1 bis 10 kHz und anschließender Registrierung des sich im Gehörgang aufbauenden Schallpegels überprüft. Hintergrund ist es, mögliche Gehörgangs- oder Mikrofonverlegungen durch Ohrenschmalz oder beim Einführen vorgeschobene Hautschuppen zu detektieren sowie einen schlecht abgedichteten Sondensitz oder eine asymmetrische Lage der beiden Ausgabelautsprecher zu erkennen. Zusätzlich erfolgt ebenfalls über die Ohrsonde eine separate Kalibration vor jeder neu begonnenen Messreihe, jeweils nach 200 Sekunden in einer laufenden Messung und zu Beginn jeder Békésy-Audiometriemessung. Die Überprüfung dient als Statuserhebung für das jeweilige Ohr, um Phänomene wie stehende Wellen¹ oder Resonanzeinflüsse durch den Gehörgang (Kap. 2.1) zu identifizieren. Diese können dazu führen, dass der am Trommelfell ankommende sich vom ausgegebenen Lautstärkepegel der Lautsprecher unterscheidet und die Kalibration so negativ beeinflusst (Siegel, 1994; Hoth und Walger,

¹ Diese entstehen, wenn sich die vom Lautsprecher ausgegebenen und die am Trommelfell reflektierenden Wellen mit gleicher Wellenlänge, Frequenz und nahezu gleicher Amplitude überlagern (Willems *et al.*, 2012).

2014). Ebenso können Veränderungen des SONDENSITZES z. B. durch Kopfbewegungen bemerkt und entsprechend korrigiert werden. Genauere Informationen über die Kalibration sind Zelle *et al.* (2015a) zu entnehmen. Die Signalverarbeitung und Datenanalyse erfolgt mithilfe eines in MATLAB (Ver. 9.0, R2016a, MathWorks, Natick, MA) implementierten Auswerteprogrammes (bereitgestellt von D. Zelle).

3.4.2 Registrierung von SOAE

Nach der Kalibrationsdurchführung werden im Anschluss im jeweiligen Ohr vorhandene SOAE gemessen. Dabei werden bei unverändertem Messaufbau und SONDENSITZ ohne externe Stimulation und Mitarbeit des Probanden über eine Mittelungszeit von 30 Sekunden dessen potenzielle SOAE erfasst. Dieser Schritt dient der Identifikation von möglichen Störeinflüssen bei der Generierung, aber vor allem bei der Erfassung von DPOAE. Frequenzen gemessener spontaner Emissionen mit Nähe zu einer Distorsionsproduktfrequenz führen zu einer automatisch durchgeführten Änderung der Frequenzen der Anregungstöne, um so eine mögliche Interferenz zwischen SOAE- und DPOAE-Frequenz zu verhindern (Kap. 3.5). Artefaktbehaftete DPOAE-Signale können so ebenfalls hinsichtlich einer fraglichen Einflussnahme durch SOAE in der Signalauswertung analysiert werden. Eine Auswertung dieser Thematik erfolgt in Kap. 4.3.3.

3.4.3 DPOAE-Erfassung mittels adaptiver Multifrequenzmessung

Das Hauptaugenmerk dieser Arbeit liegt auf der Generierung von DPOAE mithilfe der Multifrequenzmessung von DPOAE-Wachstumsfunktionen verknüpft mit einer adaptiven Wahl der Anregungspegel (Kap. 3.4.6). Die Methodik basiert auf einer zeitlichen Verschränkung von kurz-gepulsten Stimulustönen (Kap. 3.4.4, Abb. 9B) zur Erfassung mehrerer DPOAE-Signale in einem Messblock (Zelle *et al.*, 2014). Für die aktuelle Studie wird die Dauer eines Messblocks auf 100 ms festgelegt. Dieser beinhaltet alle Signale, die in diesem Zeitraum durch das Sondenmikrofon aufgenommen werden. Pro Block werden bei konstantem Frequenzverhältnis $\frac{f_2}{f_1} = 1,2$ in vorgegebener

Reihenfolge vier Stimuluspaare ausgegeben, wobei ein ausreichender Frequenz- und Zeitabstand zwischen den Paaren verhindern soll, dass es zu möglichen Überlappungen der generierten DPOAE kommt. Die acht Frequenzen werden in zwei eigenständigen, aufeinanderfolgenden Messungen mit vier Frequenzen $f_2 = [1000, 3000, 8000, 4000]$ Hz und $f_2 = [1500, 6000, 2000, 5000]$ Hz durchgeführt. Durch die Erfassung der markantesten DPOAE bei der kubischen Frequenz $f_{DP} = 2f_1 - f_2$ ergeben sich insgesamt die gerundeten Frequenzen $f_{DP} = [667, 1000, 1333, 2000, 2667, 3333, 4000, 5333]$ Hz.

In dieser Arbeit werden zwei verschiedene Stimulusanordnungen verwendet. In der ersten Anordnung wird der f_1 -Stimulus 25 ms lang bei einer zu Beginn ansteigenden und zum Ende abfallenden Rampe von 2,5 ms präsentiert. Innerhalb dieser Zeit wird der f_2 -Stimulus jeweils nach 5 ms gepulst. Seine Halbwertslänge basiert auf fest bestimmten Werten nach Zelle *et al.* (2015b) bezogen auf die frequenzabhängige Verzögerung zwischen den beiden DPOAE-Komponenten und liegt zwischen 3 und 11 ms. In der zweiten angewandten Anordnung (Kap. 3.4.5) werden die Frequenzen vertauscht, die den Lang- und Kurzpulsen zugeordnet sind.

3.4.4 DPOAE-Erfassung mittels Einzelpulsstimulation

Im Sinne einer vergleichbaren Referenzmessung werden analog zur Multifrequenzerfassung bei jedem Probanden die DPOAE-Signale mittels Einzelpulsstimulation erzeugt, bei der in einem Messblock mit einer Länge von 50 ms nur ein Frequenzpaar präsentiert wird (Abb. 9A). Die weiteren Anregungsparameter bezüglich der relativen zeitlichen Anordnung der Stimuli, Stimuluslänge und der angewandten Stimulfrequenzen entsprechen den Werten der Multifrequenzerfassung. Ebenso werden die gleichen acht Distorsionsproduktfrequenzen erfasst. Im Gegensatz zur Multifrequenzerfassung erfolgt keine adaptive, sondern eine *a priori* festgelegte Wahl der Anregungspegel L_1 und L_2 , um zum einen die Ergebnisse mit denen des Adaptationsalgorithmus, zum anderen mit denen der vorhergegangenen Studie von Zelle *et al.* (2017) mit festgelegten Pegeln und Multifrequenzerfassung zu vergleichen. Die Einzelpulsmessungen werden analog zur Multifrequenzerfassung mit zwei verschiedenen Frequenzanordnungen der Pulse durchgeführt (Kap. 3.4.5).

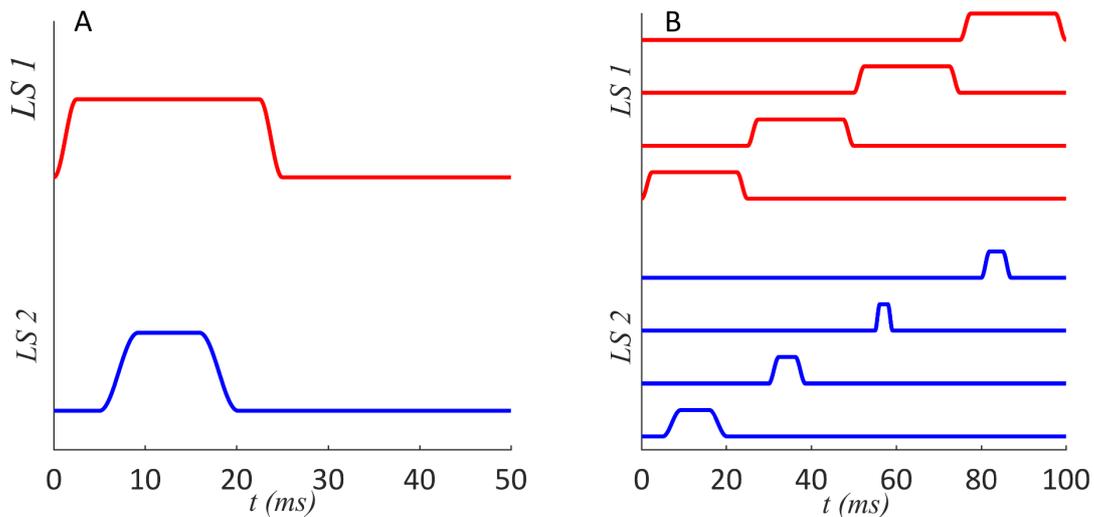


Abb. 9: Schematische Darstellung der ausgegebenen Pulse je Messblock bei der Einzelpuls- (A) und Multifrequenzerfassung (B). Rote Linien repräsentieren den gepulsten f_1 -Stimulus über den ersten Lautsprecher (LS 1), blaue Linien den f_2 -Stimulus über den zweiten Lautsprecher (LS 2). Die Höhe der Pulse ist nicht skaliert und entspricht keiner physikalischen Größe. Bei einer doppelt so langen Zeit des Messblocks werden im Vergleich zur Einzelpuls- bei der Multifrequenzerfassung vier Anregungspaare und damit vier DPOAE-Signale in 100 ms generiert.

3.4.5 Wahl der Pulsfrequenzreihenfolge zur DPOAE-Generierung

Um eine mögliche Beeinflussung der DPOAE-Generierung durch die frühzeitigere Aktivierung von f_1 zu untersuchen, wird in zwei weiteren Messreihen die Reihenfolge der an- und ausgeschalteten Anregungsfrequenzen sowohl bei der Einzelpuls- als auch Multifrequenzerfassung vertauscht (Abb. 10). Dabei werden die Parameter der beiden Anregungspulse beibehalten, den Lang- und Kurzpulsen jedoch die jeweils andere Frequenz des Frequenzpaares zugeordnet, wodurch sich zuerst der gepulste f_2 -Stimulus gefolgt vom gepulsten f_1 -Stimulus präsentieren lässt. Somit ergeben sich für jedes Messverfahren zwei Subvarianten in der Generierung von DPOAE-Wachstumsfunktionen.

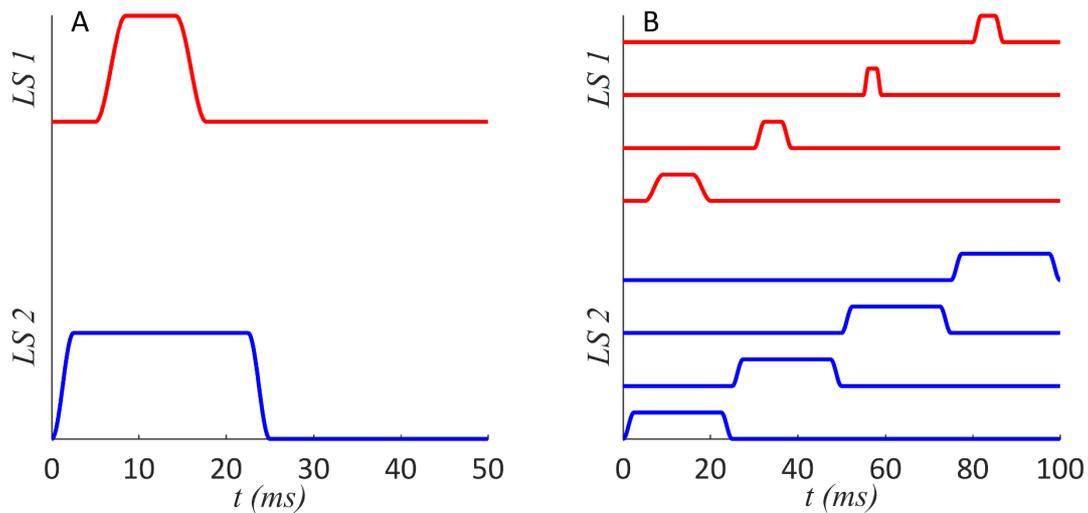


Abb. 10: Veranschaulichung der veränderten Pulsreihenfolge der Frequenzpaare der Einzelpuls- (A) und Multifrequenzerfassung (B). Die farbliche Zuordnung ist analog zu Abb. 9 festgelegt.

3.4.6 Wahl der Anregungspegel zur DPOAE-Generierung

Der Bereich für die Schalldruckpegel des f_2 -Tons, L_2 , beträgt für alle Anregungsparadigmen 20 bis 70 dB SPL. Im Einzelpulsverfahren werden die Stimuli bei sechs festgelegten aufeinanderfolgenden L_2 -Werten in einem 10-dB-Abstand präsentiert (Abb. 11A). L_1 wird mittels einer frequenzabhängigen Vorschrift zur Bestimmung optimaler Anregungspegel nach

$$L_1(f_2, L_2) = a(f_2) \cdot L_2 + b(f_2) \quad (1)$$

definiert, die eine maximale Überlappung der beiden Wanderwellen am DPOAE-Generierungsort begünstigen und zur Erzeugung maximaler Amplituden der Distorsionskomponente führen (Zelle *et al.*, 2015a). Die vorab fest definierte Wahl der Anregungsparameter stellt den wichtigsten Unterschied zur adaptiven Multifrequenzerfassung dar.

Im adaptiv arbeitenden Verfahren wird die Wahl der Stimuluspegel L_1 ebenfalls nach Gl. (1), jedoch L_2 anhand des SNR der vorherigen DPOAE-Messung durch einen adaptiven Algorithmus automatisch bestimmt (Abb. 11B). Vereinfacht dargestellt wird jeder Messdurchgang für eine DPOAE-Wachstumsfunktion bei der zu untersuchenden Frequenz mit einem ausgegebenen Pegel von $L_2 = 45$ dB SPL begonnen. Erfüllt die DPOAE die SNR-Anforderungen (Kap. 3.4.8), wird anhand der DPOAE-Amplitude die

Steigung der Regressionsgeraden der Wachstumsfunktion mittels Populationsdaten geschätzt, welche aus Lorenz (2016) abgeleitet wurden. Anhand der Daten dieser Arbeit wurde vor Beginn der jetzigen Studie die lineare Beziehung zwischen der DPOAE-Amplitude und den Steigungswerten definiert (persönliche Rücksprache D. Zelle). Aus dem Rauschen der bisherigen Messungen wird eine weitere DPOAE-Amplitude berechnet, die das gewünschte minimale SNR von 10 dB erfüllt. Nun kann anhand dieser Amplitude und der bekannten Regressionsgeraden der Wachstumsfunktion L_{2min} berechnet werden. Es erfolgt dann die Überprüfung, ob der nächste Anregungspegel zwischen L_{2min} und dem bisherig niedrigsten L_2 gesetzt werden kann und größer als der Mindestausgabepegel von 20 dB SPL ist. Ist eine der beiden oder beide Voraussetzungen nicht erfüllt, wird L_2 erhöht. Dabei wählt der Algorithmus als nächsten Anregungspegel stets einen Wert, der exakt in der Mitte zwischen dem bisherigen maximalen L_2 und dem maximal möglichen Ausgabepegel von 70 dB SPL liegt. Alle weiteren Werte werden nach dem gleichen Prinzip ermittelt, wobei ab zwei validen DPOAE (SNR > 10 dB) die individuellen Steigungswerte der Wachstumsfunktion mit ausgewertet werden. Der Mindestabstand der Anregungspegel zweier benachbarter akzeptierter DPOAE muss stets 3 dB SPL betragen. Zur validen Erfassung eines EDPT werden neben den Akzeptanzkriterien innerhalb der Wachstumsfunktion (Kap. 3.4.8) mindestens drei DPOAE zur Anwendung der linearen Regression benötigt. Aufgrund zweier unterschiedlicher Analysen in der Offlinebearbeitung in LabVIEW und MATLAB kann es vorkommen, dass DPOAE bei der Generierung primär akzeptiert, bei der anschließenden Nachbearbeitung durch beispielsweise angewandte Sättigungskorrektur (siehe Kap. 3.4.8) trotz des Erfüllens der Akzeptanzparameter abgelehnt werden. Um deshalb einen Kompromiss zwischen Messzeit und Genauigkeit einzugehen, wird so lange gemessen, bis jede Wachstumsfunktion vier akzeptierte DPOAE besitzt oder die maximale Anzahl von sechs Messungen (bei verschiedenen L_2 -Pegeln) erreicht wurde.

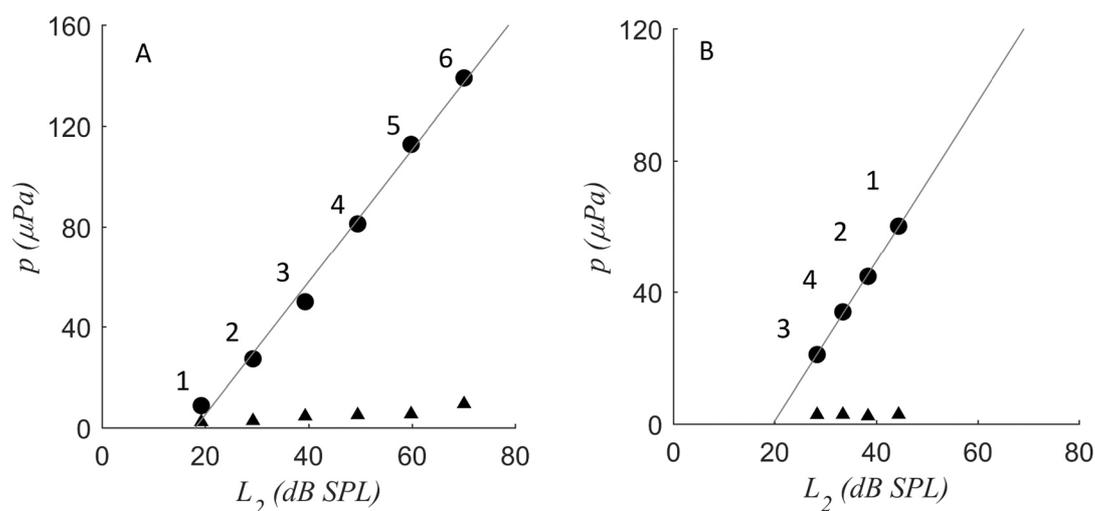


Abb. 11: EDPT-Erfassung mittels Einzelpulsstimulation (A) und adaptiver Multifrequenzerfassung (B). Proband S103, linkes Ohr, $f_2 = 1500$ Hz. Schwarze Punkte stellen akzeptierte DPOAE-Amplituden dar, die mit einem SNR > 10 dB größere Werte als das zugehörige Rauschen (schwarze Dreiecke) aufweisen. Die Zahlen geben die zeitliche Reihenfolge der ausgegebenen Anregungspegel L_2 wider. Bei der Einzelpulsmessung erfolgen sie in aufsteigender Reihenfolge bestehend aus 6 Messungen, bei der Multifrequenzmethodik in adaptiver Wahl aus 4 Messungen.

3.4.7 Trennung der DPOAE-Komponenten

Aufgrund möglicher Interferenzen zwischen den beiden DPOAE-Komponenten und der daraus resultierenden Feinstruktur (Kap. 2.4) werden in dieser Arbeit gepulste Stimulustöne verwendet. Das Anregungsverfahren basiert auf der Arbeit von Vetešník *et al.* (2009), die zeigt, dass durch den Gebrauch gepulster f_2 -Töne bei längeren f_1 -Tönen die beiden Komponenten im Zeitbereich voneinander getrennt werden können. Durch den damaligen entwickelten Algorithmus der Onset-Decomposition (Kap. 2.5) kann bei Frequenzen für f_2 zwischen 1,5 und 2,5 kHz und entsprechend f_1 über das Verhältnis $\frac{f_2}{f_1} = 1,2$ die klinisch relevante Distorsionskomponente geschätzt werden. Da beim Anschalten des f_2 -Tons zeitlich zuerst die Distorsionskomponente generiert und messbar wird, lässt sich diese durch Abtasten an einem Zeitpunkt, bevor Interferenz durch die Reflexionskomponente auftritt, extrahieren. Diese Latenzzeit muss jedoch im Vorfeld der Messung festgelegt werden, was problematisch sein kann, da die Generierungszeit der DPOAE individuell leicht unterschiedlich erfolgt und darüber hinaus von den Anregungspegeln- und frequenzen abhängt (Zelle *et al.*, 2015b). Ebenso gibt es

unterschiedliche Ergebnisse über den signifikanten Zusammenhang der Latenzen der DPOAE und hörgeschädigten Ohren (Hoth und Weber, 2001; Konrad-Martin *et al.*, 2004). Aus diesem Grund wird in dieser Studie ein erweiterter Algorithmus zur Onset-Decomposition verwendet, der den Abtastzeitpunkt zur Quellentrennung automatisch durch einen Signaldetektionsalgorithmus bestimmt (Zelle *et al.*, 2017).

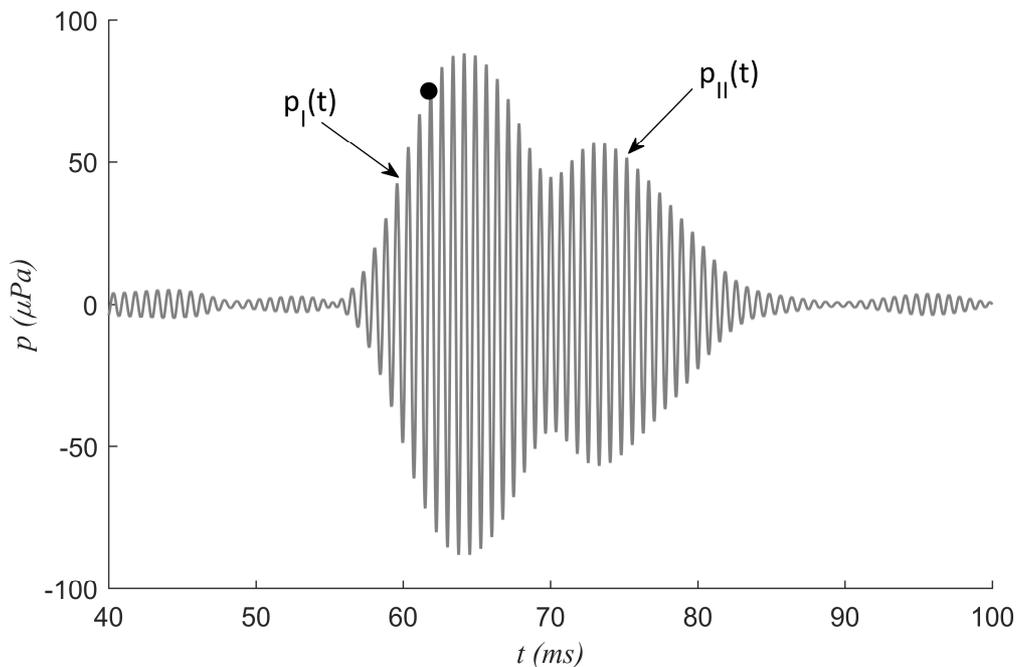


Abb. 12: Registriertes DPOAE-Signal. Proband S103, linkes Ohr, $f_2 = 2000$ Hz, $L_2 = 58$ dB SPL mittels f_2 -kurzgepulster Multifrequenzerfassung. Mithilfe der Onset-Decomposition wird die Amplitude p_{OD} , der zeitlich zuerst am Mikrofon eintreffenden Distorsionskomponente, $p_I(t)$, bestimmt (schwarzer Punkt). Über diverse Parameter (nicht dargestellt) wie der Beginn des Distorsionsproduktes, dessen Steigung und die maximale Amplitude, wird p_{OD} ermittelt. Die Abtastung erfolgt nicht bei der maximalen Amplitude, um Artefakte durch eine mögliche konstruktive Interferenz mit der Reflexionskomponente, $p_{II}(t)$, zu vermeiden.

Das Erreichen einer Anzahl von maximal 160 Blöcken führt bei allen hier verwendeten Messverfahren zum Beenden der Abschnittsmessung. Bei der Multifrequenzerfassung bezieht sich der Akzeptanzwert entsprechend auf das Stimulusfrequenzpaar mit dem niedrigsten SNR innerhalb eines Frequenzblocks, typischerweise bei $f_2 = 1$ kHz. Zur bestmöglichen Auswertung der DPOAE ist es nötig, mögliche Störgeräusche, Artefakte und Rauschen auszuschließen bzw. zu minimieren. Dies gelingt durch Mittelungsprozesse, indem durch ausreichend viele Blockwiederholungen inkonstante (nicht-synchrone) Störeinflüsse herausgemittelt

werden, während konstante (synchrone) Signale wie die DPOAE registrierbar bleiben. Blöcke, die trotz Mittelung nicht zur Verbesserung des SNR > 10 dB führen, werden verworfen. Die Schätzung des Rauschens basiert dabei auf der Größe des Rauschresiduums, das aus dem Vergleich der Zeitsignale zweier gleich großer Subblöcke der Messung bestimmt wird. Die DPOAE-Extraktion aus den gemittelten Daten erfolgt über eine Nullphasenfilterung durch einen Filter endlicher Impulsantwort (FIR) mit der Filterordnung 1200. Die Auslöschung der Primärtöne findet durch eine Phasenverschiebung statt. In vier aufeinanderfolgenden Erfassungsblöcken wird jeweils eine Phasendrehung der Stimulustöne um 90° für φ_1 bzw. 180° für φ_2 durchgeführt, sodass nach vier Durchläufen die Stimulustöne durch Mittelung im Zeitbereich aus dem gemittelten Signal entfernt werden können (Whitehead *et al.*, 1996). Dabei kennzeichnen φ_1 und φ_2 die Phasen der f_1 - bzw. f_2 -Töne. Das Resultat wird als Phasenblock bezeichnet.

3.4.8 Ermittlung der geschätzten Distorsionsproduktschwelle

Die mit der OD-Technik extrahierte Distorsionskomponente gilt als akzeptiert, wenn das SNR zwischen p_{OD} und dem Effektivwert des Rauschresiduums mehr als 10 dB aufweist. Alle akzeptierten DPOAE-Amplitudenwerte werden nach Extraktion mittels OD-Verfahren als Funktion von L_2 graphisch jeweils für eine Frequenz f_2 aufgetragen, indem sie in Form einer semi-logarithmischen DPOAE-Wachstumsfunktion dargestellt werden (Abb. 13A–C). Dabei werden mindestens drei akzeptierte DPOAE benötigt, um mithilfe einer linearen Regressionsgeraden durch besagte Punkte einen Schnittpunkt mit der x-Achse zu erhalten. Dieser spiegelt bei $p = 0$ μPa das EDPT wider (Boege und Janssen, 2002), das dann in Form eines EDPT-Gramms (Abb. 13D) für die untersuchten Frequenzen des jeweiligen Ohres von 1–8 kHz aufgetragen wird.

Angelehnt an die Akzeptanzkriterien nach Boege und Janssen (2002) gelten EDPT in dieser Studie als akzeptiert, wenn die Parameter der Standardabweichung des EDPT $\sigma_{EDPT} \leq 12,5$ dB, des quadrierten Korrelationskoeffizienten der Regressionsgeraden $r_{I/O}^2 \geq 0,75$ und der Steigung der Regressionsgeraden $s_{I/O} \geq 0,2$ $\mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$ sind. Diese angepassten Akzeptanzkriterien sind darauf zurückzuführen, dass bei der adaptiven Pegelwahl eine deutliche geringere Anzahl mit mindestens drei, maximal sechs

akzeptierten DPOAE-Amplituden für ein gültiges EDPT im Vergleich zu bis zu zehn Punkten bei Boege und Janssen (2002) oder elf Punkten bei Zelle *et al.* (2017) nötig ist (mündliche Rücksprache D. Zelle).

Im Zuge der Erstellung von DPOAE-Wachstumsfunktionen werden weitere Bedingungen und Modifikationen implementiert. Basierend auf Boege und Janssen (2002) werden zum einen EDPT kleiner -10 dB SPL aufgrund ihrer physiologischen Irrelevanz ausgeschlossen, zum anderen kommt eine erweiterte Form der Sättigungskorrektur zum Tragen. Dieses Verfahren soll Abweichungen vom semi-logarithmischen Wachstumsverhalten durch eine vermutlich eintretende Sättigung des cochleären Verstärkers reduzieren. Hierbei werden anhand der Parameter $r_{I/O}^2$, $s_{I/O}$ und σ_{EDPT} DPOAE-Amplituden ausgeschlossen, wenn sie in ihrer Lage stark von der Regressionsgeraden durch bereits bestimmte Werte abweichen (Abb. 29 im Anhang). Da dies vor allem bei hohen Stimuluspegeln der Fall ist, wird diese Modifikation als *high-level correction* bezeichnet (Zelle *et al.*, 2017).

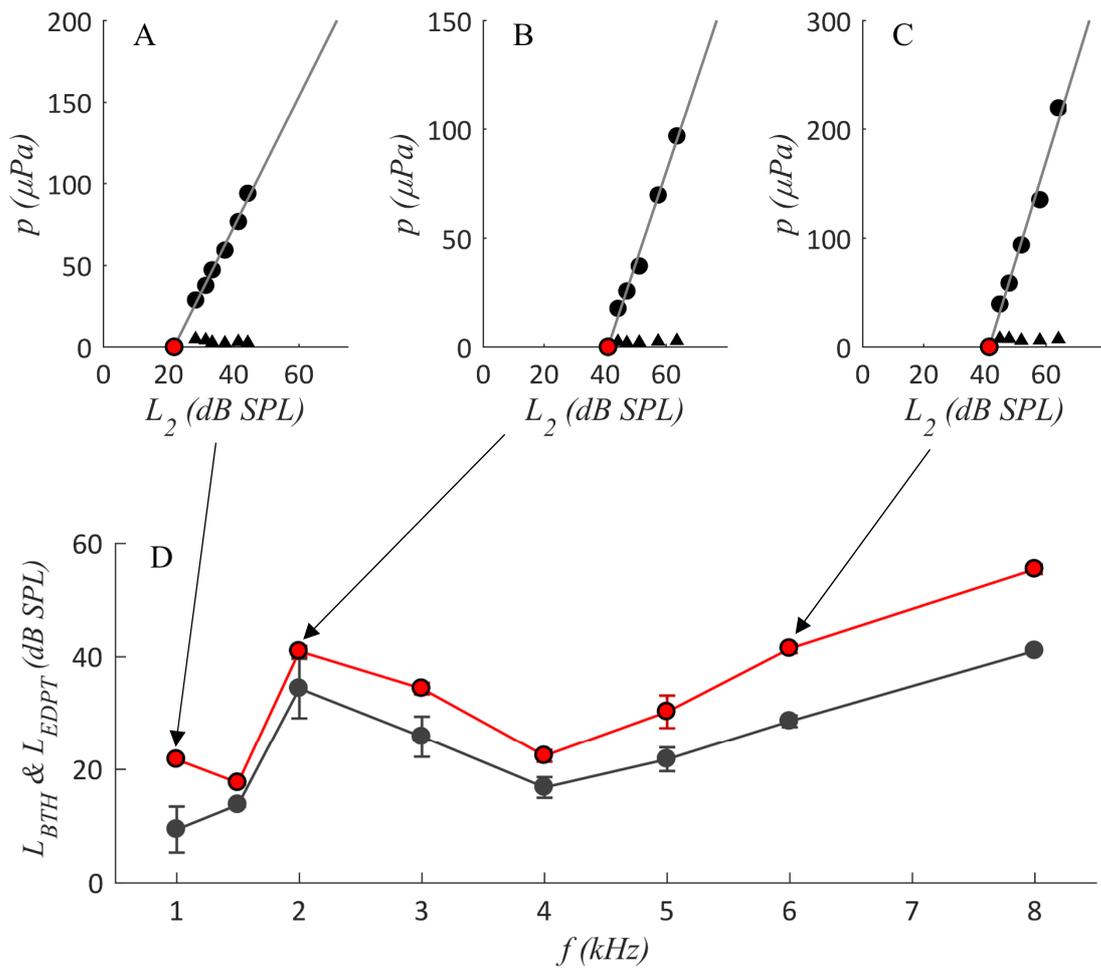


Abb. 13: Wachstumfunktionen und EDPT-Gramm. Proband S094, linkes Ohr per f_2 -kurzgepulster Multifrequenzzerfassung. Über die DPOAE-Wachstumsfunktionen (A - C) wird das EDPT, hier exemplarisch anhand der Beispiele 1 kHz, 2 kHz und 6 kHz, erfasst und neben dem Békésy-Audiogramm (dunkelgraue Punkte) im Spektrum von 1 bis 8 kHz (Kap. 3.5) aufgetragen (D). Schwarze Punkte in den DPOAE-Wachstumsfunktionen zeigen akzeptierte DPOAE mit einem SNR > 10 dB an, die graue Linie stellt die Regressionsgerade durch diese DPOAE dar. Schnittpunkt der Gerade mit der x-Achse ergibt das EDPT (roter Punkt). Schwarze Dreiecke geben für jede DPOAE-Amplitude die zugehörige Amplitude des Hintergrundrauschens an. Die Standardabweichungen werden in Form der vertikalen Fehlerbalken angezeigt.

3.5 Subjektive Hörschwellschätzung

Um eine mögliche exakte Vergleichbarkeit der objektiv mit der subjektiv erhobenen Hörschwelle zu ermöglichen, wird letztere aufgrund genannter Vorzüge (Kap. 2.6.2) zusätzlich zur Reintonaudiometrie durch eine modifizierte Békésy-Audiometrie ermittelt. Hierbei wird das Hörvermögen im Frequenzbereich von 1 bis 8 kHz überprüft, da analog

zur DPOAE-Erzeugung mit Anregungspegeln von 1 bis 8 kHz stimuliert wird. Die einzelnen Békésy-Frequenzen werden entsprechend der Anregungsfrequenzen der Einzel- und Multifrequenzerfassung als $f_{BTH} = [1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 8000]$ Hz im genannten Frequenzbereich im Vorfeld festgelegt. In Einzelfällen müssen je nach Proband und Ohr die individuell geänderten Anregungsfrequenzen von f_1 und f_2 , die bei detektierten SOAE-Frequenzen und einer möglichen Überschneidung mit einer bestehenden Distorsionsproduktfrequenz automatisch verändert, berücksichtigt und demzufolge auch bei der Békésy-Messung angepasst werden (Abb. 28 im Anhang). So wird gewährleistet, dass stets die gleichen Békésy-Frequenzen wie zur Erfassung der otoakustischen Emissionen verwendet werden (Kap. 3.4.6). Ähnlich der Bandbreite der zugehörigen f_2 -Stimuli werden nach Dalhoff *et al.* (2013) die Frequenzen jeweils um zwei weitere Frequenzen im Bereich von 20 bzw. 40 Hz bei 1000 Hz bis 80 bzw. 160 Hz bei 8000 Hz nach oben und unten ergänzt, sodass insgesamt pro Messdurchlauf 40 Frequenzen zur Bestimmung der BTH verwendet werden (Abb. 14). Beginnend bei der Frequenz $f_{BTH} = 960$ Hz wird der Pegel eines konstant präsentierten Tons ausgehend von -20 dB SPL mit einer Geschwindigkeit von 4 dB SPL/s bis zum Betätigen eines Druckknopfes durch den Probanden erhöht und ebenso bis zum Loslassen der Taste verringert. Der Wechsel zur nächsten chronologisch nachfolgenden Frequenz wird automatisch vollzogen. Entsprechend des Maximalwerts von L_2 zur Generierung der DPOAE (Kap. 3.4.6) wird der Lautstärkepegel pro Frequenz auf höchstens 75 dB SPL limitiert, kann aber in Ausnahmefällen manuell erhöht werden. Der Messdurchlauf erfolgt dreimal hintereinander um mögliche Ausreißer durch Mittelung in der Auswertung auszuschließen. Im Schnitt liegt die gesamte Messzeit pro Ohr bei etwa 20 Minuten.

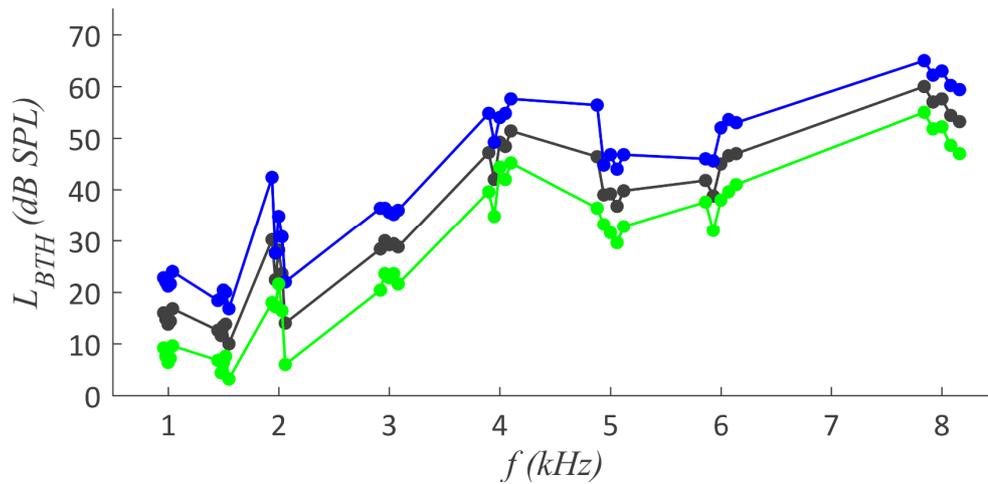


Abb. 14: Békésy-Audiogramm Proband S094 linkes Ohr. Zu jeder Frequenz zwischen 1 und 8 kHz befinden sich ober- und unterhalb zwei zusätzlich Frequenzpunkte, sodass insgesamt fünf Frequenzpunkte pro f_{BTH} ermittelt werden. Blaue Punkte zeigen an, dass der Proband den Ton wahrgenommen und die Taste gedrückt hat. Bis zum Zeitpunkt, an dem der Ton nicht mehr wahrgenommen wird, wird die Taste gedrückt gehalten und am grünen Punkt losgelassen. Die schwarzen Punkte zeigen die Mittelwerte, die zur besseren Verlaufsdarstellung analog zu den anderen Punkten mit gleichfarbigen Linien verbunden werden. Dieses Audiogramm stellt einen Messdurchlauf dar. Nach drei Durchläufen werden die Audiogramme zusammengefasst und die BTH-Mittelwerte übernommen (Abb. 13D)

4 Ergebnisse

In den nachfolgenden Kapiteln werden die Hauptmessverfahren und deren untergliederte Submethoden entsprechend folgender Abkürzung definiert: Die DPOAE-Erfassung mittels nicht-adaptiver Einzelpulsstimulation wird der Methode A, die mittels adaptiver Multifrequenz erfassung der Methode B zugeordnet. Die jeweiligen Untergruppen der Stimulationen werden als Subskript den Hauptmethoden zugewiesen. Entsprechend gilt für die Submethode der kurzgepulsten f_1 -Stimulation das Subskript f_1 und für die kurzgepulste f_2 -Stimulation das Subskript f_2 . So ergeben sich die folgenden vier Messmethoden: A_{f_1} , A_{f_2} , B_{f_1} und B_{f_2} .

4.1 Vergleich der objektiven mit der subjektiven Hörschwellschätzung

Mithilfe von Streudiagrammen werden die objektiv durch die über die DPOAE-Wachstumsfunktionen geschätzten Distorsionsproduktschwellenwerte mit den subjektiv per Békésy-Verfahren bestimmten Hörschwellen verglichen und graphisch dargestellt (Abb. 15). In den Diagrammen werden in dB SPL der ermittelte Pegel des EDPT, L_{EDPT} , auf der Abszisse sowie der Pegel der BTH, L_{BTH} , auf der Ordinate angezeigt. Graue Punkte repräsentieren die EDPT, deren Erhebungen nach den adaptierten Kriterien nach Boege und Janssen (2002) (Kap. 3.4.8) akzeptiert werden. Farblich markierte Punkte stellen eine Untergruppierung von Randgruppenpunkten dar, die sich per Definition außerhalb des Konfidenzintervalls befinden. Dieses wird durch die gestrichelten Linien dargestellt und umfasst 95 % aller Punkte. EDPT, die als graue Punkte außerhalb des Konfidenzintervalls liegen, sind keiner Untergruppierung zugeordnet. Die Auswertung der Randgruppenpunkte wird in Kap. 4.3 separat behandelt. Die durchgezogene Linie zeigt die Regressionsgerade jedes Streudiagramms: Ihre Steigung a wird basierend auf der Formel

$$L_{EHT} = a \cdot L_{EDPT} + b \quad (2)$$

mit L_{EHT} als Pegel der geschätzten, objektiven Hörschwelle (engl. *estimated hearing threshold*, *EHT*) manuell auf einen Wert von $a = 0,9$ fixiert. Dieser beruht auf der im Streudiagramm über den Frequenzbereich 1–8 kHz gemittelten Steigung der

Regressionsgeraden für das kurzgepulste Multifrequenzverfahren in der Studie nach Zelle *et al.* (2017). Aufgrund einer starken clusterhaften Ansammlung akzeptierter Punkte im Normalhörbereich und verhältnismäßig wenigen Punkten bei höheren Hörverlusten ist die fixierte Steigung dem eigentlichen Wert (Tab. 1) vorgezogen worden und dient der besseren Vergleichbarkeit mit besagten Studienergebnissen. Zur Beurteilung der Messgenauigkeit der verschiedenen Verfahren wird der Schätzfehler ΔL über

$$\Delta L = L_{EHT} - L_{BTH} \quad (3)$$

berechnet, wobei L_{EHT} über Gl. (2) aus L_{EDPT} hervorgeht.

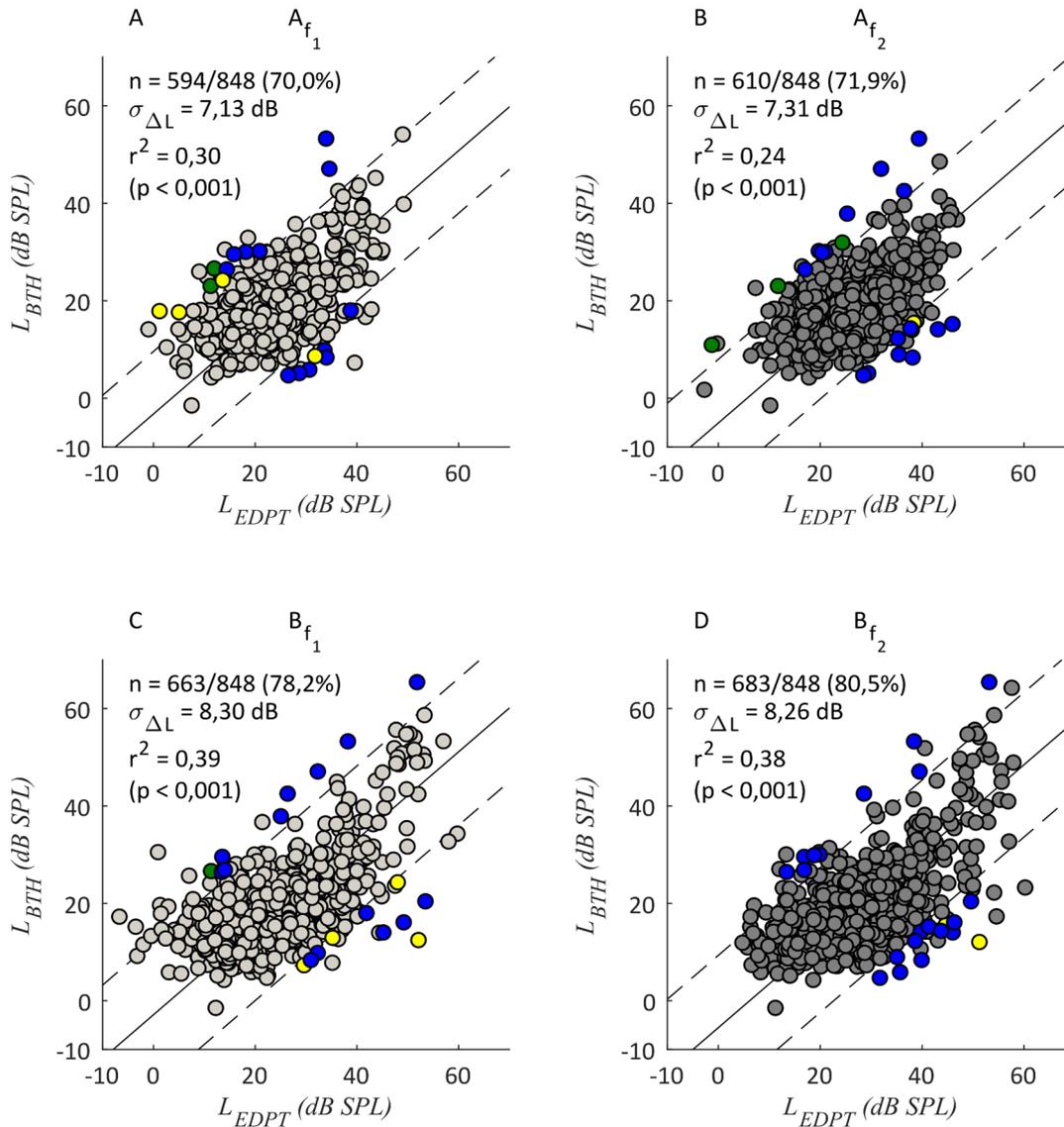


Abb. 15: Streudiagramme aller akzeptierten EDPT für die verschiedenen Messmethoden. A_{f_1} (A) und A_{f_2} (B) stehen für die Einzelpuls-, B_{f_1} (C) und B_{f_2} (D) für die adaptiven Multifrequenzmessungen. Im Subskript wird angegeben, welcher Stimulus kürzer gepulst präsentiert wird (Kap. 3.4.5). Graue Kreise repräsentieren die akzeptierten EDPT, hellgrau ist A_{f_1} und B_{f_1} , dunkelgrau A_{f_2} sowie B_{f_2} zugeordnet. In Untergruppierungen eingeordnete EDPT (Kap. 4.3) außerhalb des Konfidenzintervalls (gestrichelte Linien) sind farbig hervorgehoben. Gelb = Gruppierung „Rauschen“, Grün = Gruppierung „SOAE“, Blau = nicht identifizierbare Randgruppenpunkte. Die Steigung der Regressionsgeraden $a = 0,9$ und die Standardabweichung der Regressionsgeraden $\sigma_{\Delta L}$ beziehen sich auf Gl. (2). Bei gleichzeitig erhöhtem $\sigma_{\Delta L}$ ist graphisch ersichtlich, dass vor allem im rechten oberen Quadranten bei B_{f_1} und B_{f_2} mehr EDPT bei erhöhten Hörschwellen akzeptiert worden sind.

In tabellarischer Ansicht (Tab. 1) sind die Akzeptanzraten und die Bewertungsparameter der Standardabweichung der Hörschwellschätzung σ_{AL} , des quadrierten Korrelationskoeffizienten r^2 und des Wertes b dargestellt, der nach Gl. (2) bei konstanter Steigung $a = 0,9$ als Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der y-Achse bei $L_{BTH} = 0$ dB SPL die durchschnittliche Differenz zwischen L_{EDPT} - und L_{BTH} -Werten angibt. Zur besseren Vergleichbarkeit sind die Akzeptanzraten aller EDPT vor sowie nach Anwenden der an Boege und Janssen (2002) angelehnten Akzeptanzparameter aufgezeigt (Kap. 3.4.8). A_{f_1} und A_{f_2} weisen dabei ähnliche Werte in den Akzeptanzraten mit 77,7 % (659/848) bzw. 77,9 % (661/848) für alle EDPT bzw. 70,0 % (594/848) und 71,9 % (610/848) für die kriterienakzeptierten EDPT auf. Die Akzeptanzraten der adaptiven Multifrequenzmessungen B_{f_1} und B_{f_2} ergeben Werte von 87,1 % (739/848) bzw. 87,0 % (738/848) für alle EDPT und 78,2 % (663/848) bzw. 80,5 % (683/848) für kriterienakzeptierte EDPT. Die quadrierten Korrelationskoeffizienten r^2 liegen bei den Einzelpulsmessmethoden mit $r^2 = 0,24$ und $r^2 = 0,30$ leicht unterhalb den Werten der adaptiven Multifrequenzmessungen mit $r^2 = 0,39$ und $r^2 = 0,38$ ($p < 0,001$). Bei der Differenz zwischen L_{EDPT} und L_{BTH} zeigt der Parameter b bei den f_1 -kurzgepulsten Messmethoden Werte von $-3,09 \pm 0,29$ dB SPL bei A_{f_1} und $-2,95 \pm 0,32$ dB SPL bei B_{f_1} sowie bei den Messmethoden mit kurzgepulster f_2 -Frequenz $-5,04 \pm 0,29$ dB SPL bei A_{f_2} und $-5,65 \pm 0,31$ dB SPL bei B_{f_2} . L_{EDPT} liegt damit bei allen Verfahren über L_{BTH} .

Tab. 1: Statistische Analyse relevanter Parameter der Streudiagramme (Abb. 15). A_{f_1} und A_{f_2} repräsentieren die Einzelpulsmessungen, B_{f_1} und B_{f_2} die adaptiven Multifrequenzmessungen. Die Angaben der Akzeptanzraten in % mit Anzahl der akzeptierten von insgesamt gemessenen EDPT in Klammern beziehen sich in Zeile 1 auf alle erfassten EDPT, in Zeile 2 auf die nach den angepassten Akzeptanzkriterien (Kap. 3.4.8) berücksichtigten EDPT. b ist als Funktionsparameter der Regressionsgeraden über Gl. (2) festgelegt. $\sigma_{\Delta L}$ zeigt die Standardabweichung der Regressionsgeraden nach Gl. (3). Für $\sigma_{\Delta L}$ und b ist die Steigung der Regressionsgeraden über $a = 0,9$ fixiert, mit * markierte Parameter beziehen sich auf die Regressionsgeraden ohne fixierte Steigung. Der quadrierte Korrelationskoeffizient wird über r^2 angegeben.

	A_{f_1}	A_{f_2}	B_{f_1}	B_{f_2}
Akzeptanzrate aller EDPT (%)	77,7 (659/848)	77,9 (661/848)	87,1 (739/848)	87,0 (738/848)
Akzeptanzrate kriterienakzeptierter EDPT (%)	70,0 (594/848)	71,9 (610/848)	78,2 (663/848)	80,5 (683/848)
$\sigma_{\Delta L}$ (dB)	7,13	7,31	8,30	8,26
$\sigma_{\Delta L}^*$ (dB)	6,30	6,27	7,22	7,31
b (dB SPL)	$-3,09 \pm 0,29$	$-5,04 \pm 0,29$	$-2,95 \pm 0,32$	$-5,65 \pm 0,31$
b^* (dB SPL)	$6,71 \pm 0,80$	$7,16 \pm 0,86$	$6,46 \pm 0,70$	$4,62 \pm 0,80$
a^*	$0,50 \pm 0,03$	$0,43 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,03$	$0,54 \pm 0,03$
r^2	0,30 ($p < 0,001$)	0,24 ($p < 0,001$)	0,39 ($p < 0,001$)	0,38 ($p < 0,001$)

Mittels Histogramm ist methodenspezifisch in Abb. 16 eine Verteilung der Werte für ΔL graphisch dargestellt. Die Standardabweichung $\sigma_{\Delta L}$ der Differenz zwischen L_{EHT} und L_{BTH} liegt bei den adaptiven Multifrequenzmessungen mit $\sigma_{\Delta L} = 8,30$ dB (B_{f_1}) und $\sigma_{\Delta L} = 8,26$ dB (B_{f_2}) hoch signifikant über denen der Einzelpulsmessungen mit $\sigma_{\Delta L} = 7,13$ dB (A_{f_1}) und $\sigma_{\Delta L} = 7,31$ dB (A_{f_2}) (einseitiger F-Test, $p < 0,01$). Der Vergleich zwischen f_1 - und f_2 -kurzgepulsten Messungen zeigt keine signifikanten Größenunterschiede (zweiseitiger F-Test, $p = 0,26$ und $p = 0,45$).

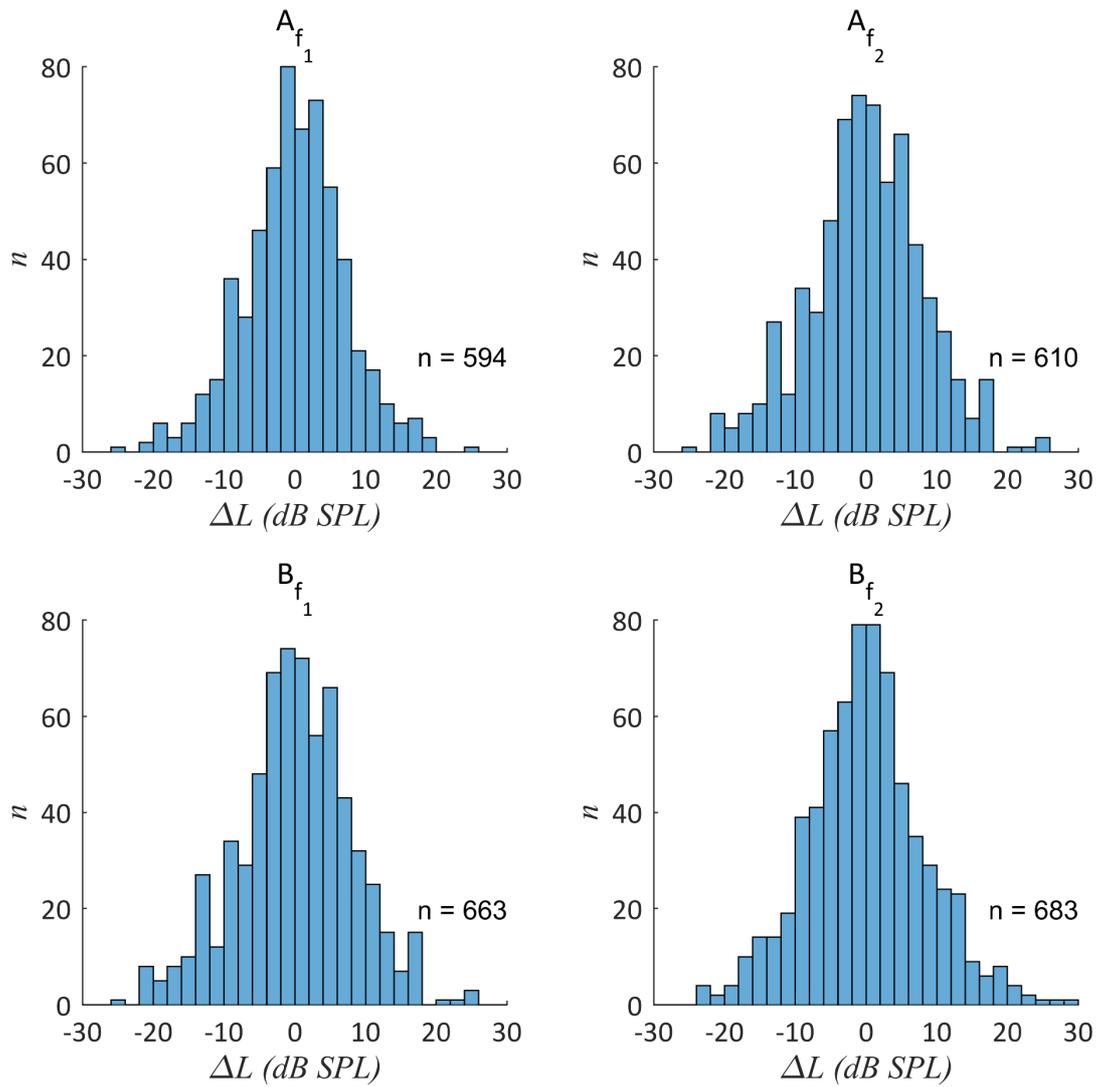


Abb. 16: Darstellung der Hörschwelldifferenz über den Schätzfehler ΔL . Dieser wird bei allen Messverfahren über Gl. (3) bestimmt. Die Datenpunkte sind nach der Verteilung im Histogramm normalverteilt, die Mittelwerte sind nicht signifikant unterschiedlich von 0 (zweiseitiger T-Test, $p > 0,99$). Die Varianz der Schätzfehler der adaptiven Multifrequenzmessungen B_{f_1} und B_{f_2} sind mit $\sigma_{\Delta L} = 8,30$ und $\sigma_{\Delta L} = 8,26$ dB SPL signifikant größer als bei den Einzelpulsmessungen A_{f_1} und A_{f_2} mit $\sigma_{\Delta L} = 7,13$ und $\sigma_{\Delta L} = 7,31$ dB SPL (einseitiger F-Test, $p < 0,01$).

4.1.1 Frequenzspezifische Auswertung

Zur weiteren detaillierteren Ergebnisdarstellung der angewandten Messmethoden werden diese anhand der Akzeptanzraten der EDPT sowie der Parameter der Streudiagramme frequenzabhängig nach der Frequenz f_2 des Anregungsstimulus und des Stimulustons der Békésy-Messung ausgewertet (Tab. 2 und Tab. 3). Vollzogene Frequenzanpassungen aufgrund vorhandener SOAE (Kap. 3.5) werden entsprechend der ursprünglich vor der Änderung eingestellten Frequenz zugeordnet.

Unabhängig von Frequenz und Messmethode reichen die Akzeptanzraten von minimal 52,8 % bei A_{f_1} und 1 kHz bis maximal 88,7 % bei B_{f_1} und 5 kHz. Die niedrigste Akzeptanzrate liegt bei jeder Methodik außer bei B_{f_1} mit 60,4 % bei 8 kHz mit 52,8 % (A_{f_1}), 59,4 % (A_{f_2}) und 68,9 % (B_{f_2}) bei 1 kHz. Den zweitniedrigsten Wert weist stets die Frequenz 8 kHz, bzw. im Fall von B_{f_1} , 1 kHz auf. Die Frequenz mit der höchsten Akzeptanzrate liegt bei allen Messmethoden bei 5 kHz, bei B_{f_2} mit einem gleichem Wert von 87,7 %, auch bei 4 kHz. Die Frequenzen mit den vier höchsten Akzeptanzraten liegen, bis auf eine Ausnahme bei 1,5 kHz, bei A_{f_1} , bei A_{f_2} , bei B_{f_1} und B_{f_2} zwischen 3 und 6 kHz. Im direkten Vergleich der gesamten Frequenzspanne, aber auch bei jedem einzelnen Frequenzbereich, zeigen die adaptiven Multifrequenzmessungen höhere Akzeptanzraten als die korrespondierenden Einzelpulsmessungen.

Die Standardabweichung der Hörschwellendifferenz zwischen L_{EHT} und L_{BTH} zeigt für jeweils jede Methode bei 1, 1,5 und 8 kHz die größte Streubreite. So ergeben sich die höchsten Werte mit $\sigma_{\Delta L} = 8,13$ dB bei A_{f_1} und $\sigma_{\Delta L} = 9,32$ dB bei B_{f_2} bei 1 kHz und mit $\sigma_{\Delta L} = 7,94$ dB bei A_{f_2} und $\sigma_{\Delta L} = 9,20$ dB bei B_{f_1} bei 8 kHz. Die adaptiven Multifrequenzmessungen weisen analog zu den höheren Akzeptanzraten bei allen Frequenzen im Vergleich zu den Einzelpulsmessungen mit $\sigma_{\Delta L}$ die höhere Streuung auf. Trotz der nicht immer höchsten Akzeptanzrate liegt die niedrigste Standardabweichung bei allen Methoden bei 3 kHz und liefert bei A_{f_1} mit $\sigma_{\Delta L} = 5,46$ dB methodenübergreifend den besten Wert.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit den frequenzspezifischen Regressionsparametern nach Zelle *et al.* (2017) werden die Werte der Steigungen a in Tab. 2 und Tab. 3 aufgelistet. Sie dienen jedoch lediglich der Vollständigkeit und sind aufgrund des geringen Bereichs des Hörverlustes bei den Frequenzen 1000, 1500, 2000,

3000 (außer bei B_{f_1} und B_{f_2}) und 8000 Hz nicht aussagekräftig, wie in Abb. 17 exemplarisch dargestellt ist.

Die durchgängig über alle Frequenzen vorzufindende signifikante Korrelation des quadrierten Korrelationskoeffizienten r^2 ($p < 0,05$) weist bei A_{f_1} bei 1 kHz mit $r^2 = 0,07$ ($p < 0,05$) den niedrigsten und im Vergleich dazu bei B_{f_2} und 5 kHz mit $r^2 = 0,64$ ($p < 0,001$) den höchsten Wert auf (Abb. 17). Anhand dieser Extrema zeigt sich die Problematik der Aussagekraft von r^2 : Bei einer primär hohen Anzahl akzeptierter EDPT im Normalhörbereich von etwa $-10 < L_{BTH} < 20$ dB SPL stieg die Korrelation nur dann an, wenn zahlenmäßig genügend EDPT im rechten oberen Quadranten des Diagramms (Kap. 51, Abb. 15A–C), entsprechend hörgeschädigten Werten zuzuordnen, akzeptiert werden. Aufgrund der am häufigsten vorzufindenden Symptomatik der Presbyakusis liefern erst höhere Frequenzen entsprechende Werte. Dennoch ermöglicht der Korrelationskoeffizient von $r^2 = 0,64$ bei B_{f_1} und $r^2 = 0,60$ bei B_{f_2} zusammen mit der hohen Akzeptanzrate von 88,7 % bzw. 87,7 % und $\sigma_{\Delta L} = 7,19$ dB bzw. 7,59 dB den Rückschluss, dass bei 5 kHz, im Vergleich zu niedrigeren Werten bei entsprechender A_{f_1} - und A_{f_2} -Methodik, die adaptiven Multifrequenzmessungen EDPT in einem breiten Hörschwellenbereich adäquat erfassen.

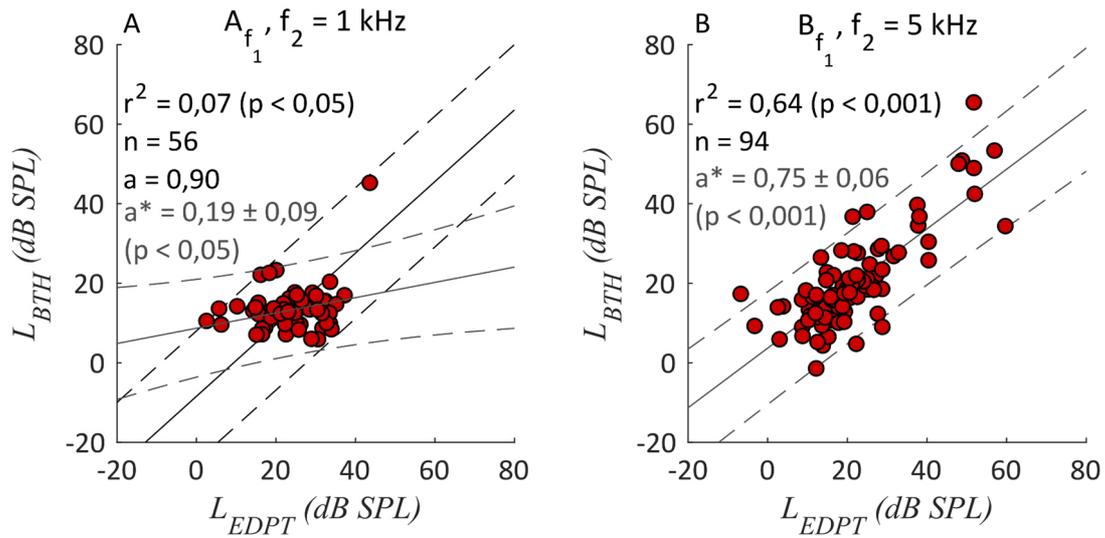


Abb. 17: Exemplarischer Vergleich zweier Streudiagramme. Veranschaulichung anhand der A_{f_1} -Messung bei 1 kHz (A) und der B_{f_1} -Messung bei 5 kHz (B). Die grau dargestellten Linien basieren auf den Steigungswerten a^* ohne manuelle Fixierung der Regressionsgeraden, in (A) wird die über $a = 0,90$ fixierte Steigung zusätzlich dargestellt. Der mit $r^2 = 0,64$ bei B_{f_1} zu $r^2 = 0,07$ bei A_{f_1} größere quadrierte Korrelationskoeffizient repräsentiert die erhöhte Anzahl akzeptierter EDPT für $L_{EDPT} > 40 \text{ dB SPL}$. Beachtet werden sollte hierbei, dass r^2 unabhängig von der gewählten Steigung a ist. Die gezeigten Werte für a^* und r^2 sind signifikant unterschiedlich von Null (zweiseitiger T-Test, $p < 0,05$). Im Gegensatz zu B_{f_1} und 5 kHz weisen die akzeptierten EDPT bei A_{f_1} und 1 kHz einen geringeren Dynamikbereich auf.

Tab. 2: Frequenzabhängige Auflistung der Akzeptanzrate (AR) und der Regressionsparameter der Streudiagramme der Einzelpulsmessungen. $\sigma_{\Delta L}$: Standardabweichung der Hörschwellendifferenz. r^2 : quadrierter Korrelationskoeffizient. Steigung a^* und Parameter b^* beziehen sich auf die freie Regressionsgerade nach Gl. (2). $\sigma_{\Delta L}$ und b basieren auf der fixierten Steigung $a = 0,9$. Die Korrelationskoeffizienten r^2 sind entsprechend folgender Signifikanzniveaus gekennzeichnet: $p < 0,05$: *, $p < 0,01$: **, $p < 0,001$: ***.

A_{f_1}							A_{f_2}					
f_2 (kHz)	AR (%)	$\sigma_{\Delta L}$ (dB)	r^2	a^*	b^* (dB SPL)	b (dB SPL)	AR (%)	$\sigma_{\Delta L}$ (dB)	r^2	a^*	b^* (dB SPL)	b (dB SPL)
1	52,8	8,13	0,07*	0,19	$8,68 \pm$	$-8,43 \pm$	59,4	7,85	0,15**	0,18	$8,50 \pm$	$-8,61 \pm$
				\pm	2,26	1,09				\pm	1,39	0,99
				0,09						0,05		
1,5	70,8	7,69	0,22***	0,38	$8,24 \pm$	$-4,11 \pm$	71,7	7,50	0,14***	0,25	$10,80 \pm$	$-4,75 \pm$
				\pm	2,09	0,89				\pm	1,79	0,86
				0,08						0,07		
2	68,0	6,74	0,14**	0,29	$12,14 \pm$	$-3,01 \pm$	72,6	6,48	0,21***	0,32	$10,85 \pm$	$-4,50 \pm$
				\pm	2,27	0,80				\pm	1,97	0,74
				0,09						0,07		
3	67,0	5,46	0,45***	0,48	$7,64 \pm$	$-3,40 \pm$	73,6	6,36	0,24***	0,48	$7,25 \pm$	$-4,19 \pm$
				\pm	1,74	0,65				\pm	2,79	0,72
				0,06						0,10		
4	81,1	6,4	0,39***	0,60	$4,21 \pm$	$-2,41 \pm$	77,4	7,14	0,29***	0,49	$5,55 \pm$	$-4,23 \pm$
				\pm	1,91	0,69				\pm	2,15	0,79
				0,08						0,09		
5	83,0	6,35	0,46***	0,70	$2,16 \pm$	$-2,40 \pm$	81,1	7,37	0,25***	0,56	$3,37 \pm$	$-5,30 \pm$
				\pm	1,94	0,68				\pm	2,83	0,80
				0,08						0,11		
6	79,3	6,77	0,42***	0,62	$5,89 \pm$	$-1,21 \pm$	78,3	7,38	0,25***	0,54	$5,55 \pm$	$-4,79 \pm$
				\pm	2,07	0,74				\pm	3,10	0,81
				0,08						0,10		
8	58,5	7,79	0,15**	0,34	$13,48 \pm$	$-1,24 \pm$	61,3	7,94	0,12**	0,29	$13,72 \pm$	$-4,56 \pm$
				\pm	2,89	0,99				\pm	3,05	0,99
				0,11						0,10		
Gesamt	70,0	7,13	0,30***	0,50	$6,71 \pm$	$-3,09 \pm$	71,9	7,31	0,24***	0,43	$7,16 \pm$	$-5,04 \pm$
				\pm	0,80	0,29				\pm	0,86	0,29
				0,03						0,03		

Tab. 3: Frequenzabhängige Auflistung der Akzeptanzrate (AR) und der Regressionsparameter der Streudiagramme der Multipulsmessungen. Die Parameter- und Signifikanzzuordnungen sind Tab. 2 zu entnehmen.

B_{f_1}							B_{f_2}					
f_2 (kHz)	AR (%)	$\sigma_{\Delta L}$ (dB)	r^2	a^*	b^* (dB SPL)	b (dB SPL)	AR (%)	$\sigma_{\Delta L}$ (dB)	r^2	a^*	b^* (dB SPL)	b (dB SPL)
1	70,8	8,81	0,19***	0,34	6,14 ±	-7,38 ±	68,9	9,32	0,29***	0,40	3,14 ±	-12,08 ±
				±	2,15	1,02				±	2,38	1,09
				0,08						0,07		
1,5	80,2	8,12	0,33***	0,41	7,51 ±	-4,71 ±	82,1	8,29	0,28***	0,38	7,18 ±	-6,77 ±
				±	1,70	0,88				±	1,93	0,89
				0,06						0,07		
2	76,4	7,91	0,28***	0,41	8,77 ±	-4,89 ±	81,1	7,64	0,23***	0,38	8,75 ±	-7,22 ±
				±	2,24	0,88				±	2,37	0,82
				0,08						0,07		
3	81,1	6,50	0,47***	0,56	5,33 ±	-4,39 ±	84,0	6,60	0,45***	0,65	1,68 ±	-6,24 ±
				±	1,98	0,70				±	2,49	0,70
				0,07						0,08		
4	84,9	7,78	0,46***	0,61	4,48 ±	-2,32 ±	87,7	7,27	0,54***	0,63	2,87 ±	-4,14 ±
				±	1,80	0,82				±	1,69	0,75
				0,07						0,06		
5	88,7	7,19	0,64***	0,75	3,68 ±	0,44 ±	87,7	7,59	0,60***	0,79	-0,38 ±	-3,33 ±
				±	1,45	0,74				±	1,92	0,79
				0,06						0,07		
6	83,0	7,95	0,44***	0,55	9,05 ±	0,92 ±	82,1	7,70	0,42***	0,57	6,25 ±	-2,74 ±
				±	1,74	0,85				±	2,10	0,83
				0,07						0,07		
8	60,4	9,20	0,30***	0,43	11,61 ±	-2,22 ±	70,8	8,40	0,33***	0,49	9,05 ±	-3,71 ±
				±	2,65	1,15				±	2,68	0,97
				0,08						0,08		
Gesamt	78,2	8,30	0,39***	0,53	6,46 ±	-2,95 ±	80,5	8,26	0,38***	0,54	4,62 ±	-5,65 ±
				±	0,70	0,32				±	0,80	0,31
				0,03						0,03		

4.1.2 Hörschwellenbezogene Auswertung

Im Folgenden soll methodenübergreifend die Akzeptanzrate bei gruppierten Hörschwellen ausgewertet werden. Ausgehend vom Probandenkollektiv mit hörgeschädigten und normalhörenden Ohren ergibt sich, bei einer Gesamtzahl von 106 einbezogenen Ohren und acht registrierten Frequenzen pro Ohr, ein Wert von insgesamt 848 gemessenen subjektiven Békésy-Hörschwellen (BTH). Im Histogramm ist eine Verteilung der Hörschwellen in neun Pegelbereichen mit einer Breite von jeweils 10 dB dargestellt (Abb. 18). Zum besseren repräsentativen Vergleich zwischen den in der Reintonaudiometrie ermittelten und den zur Gruppierung von Hörschwellen benutzten Daten erfolgt die Darstellung der Hörschwellen in dB HL. Analog zum Histogramm werden in Tab. 4 die gruppierten BTH-Daten angezeigt. Mit 404 BTH-Messdaten befinden sich fast 50 % aller BTH-Messungen im Hörschwellenbereich von 0 bis 10 dB HL. Insgesamt liegen, aufgrund der Tatsache, dass die als hörgeschädigt klassifizierten Probanden vor allem aufgrund von Presbyakusis bei einzelnen höheren Frequenzen einen Hörverlust und bei niedrigen Frequenzen eine normale Hörfähigkeit aufweisen, mit 688 von 848 BTH-Messungen 81,1 % aller Werte im Bereich von -10 bis 20 dB HL.

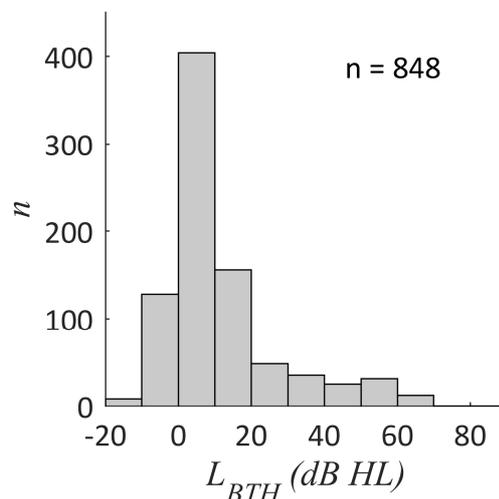


Abb. 18: Histogramm der Békésy-Hörschwellen aller Probanden in dB HL. Die zahlenmäßig häufigste Gruppierung liegt mit einer Anzahl von 404 zwischen 0 und 10 dB HL und nimmt mit zunehmendem L_{BTH} ab, da als hörgeschädigt klassifizierte Probanden nur bei wenigen hohen Frequenzen erhöhte Hörschwellen angeben (Bereich von -30 bis -20 dB SPL nicht dargestellt).

Tab. 4: Gruppierung der Békésy-Hörschwellen in 10-dB Bereichen von -30 bis 70 dB HL nach Anzahl n und prozentuellem Anteil an den Gesamtdaten.

BTH (dB HL)	n	%
-30 bis -20	1	0,1 %
-20 bis -10	8	0,9 %
-10 bis 0	128	15,1 %
0 bis 10	404	47,6 %
10 bis 20	156	18,4 %
20 bis 30	48	5,7 %
30 bis 40	35	4,1 %
40 bis 50	25	2,9 %
50 bis 60	31	3,7 %
60 bis 70	12	1,4 %
Gesamt	848	100 %

Im Vergleich der Akzeptanzraten unterschiedlicher Messmethoden in Abhängigkeit von der Békésy-Hörschwelle (Tab. 5) zeigt sich bei allen vier Methoden im Bereich von -30 bis 0 dB HL mit nahezu 100 % eine fast identische Akzeptanzrate gemessener EDPT. Im Bereich -10 bis 0 dB erreichen die Einzelpulsmessungen A_{f_1} und A_{f_2} mit nur einer akzeptierten Messung Unterschied eine Rate von 96,9 % (A_{f_1}) und 96,1 % (A_{f_2}) akzeptierter EDPT-Messungen. Die adaptiven Multifrequenzmessungen B_{f_1} und B_{f_2} erzielen im genannten Hörschwellenbereich mit einer jeweils gleichen Akzeptanzrate von 97,7 % minimal höhere Prozentpunkte. Die zugehörigen Werte der Standardabweichung der Hörschwellendifferenz zwischen L_{EHT} und L_{BTH} sind mit $\sigma_{\Delta L} = 6,02$ dB bei A_{f_1} signifikant kleiner als bei B_{f_1} mit $\sigma_{\Delta L} = 7,62$ dB (einseitiger F-Test, $p < 0,005$), zwischen A_{f_2} mit $\sigma_{\Delta L} = 6,36$ und B_{f_2} mit $\sigma_{\Delta L} = 7,06$ gibt es jedoch keinen statistisch signifikanten Unterschied (zweiseitiger F-Test, $p = 0,14$).

Im Békésy-Hörschwellenbereich zwischen 0 und 10 dB HL mit der repräsentativ höchsten Anzahl von 404 Werten weisen B_{f_1} mit 89,9 % und B_{f_2} mit 92,8 % die höheren Akzeptanzraten auf, die Differenz zu den entsprechenden Einzelpulsmessungen von 83,7 % bei A_{f_1} und 86,1 % bei A_{f_2} beträgt bei der f_1 -kurzgepulsten Methodik 6,2 % und bei der f_2 -kurzgepulsten Methodik 5,9 %. Die Differenz zwischen Einzel- und adaptiven

Multifrequenzmessungen nimmt beim nächsthöheren Hörschwellenbereich von 10 bis 20 dB HL mit 13,9 % zwischen A_{f_1} und B_{f_1} bzw. 13,6 % zwischen A_{f_2} und B_{f_2} sogar weiter zu. Mit knapp 76,3 % und 76,9 % Akzeptanz zeigen die adaptiven Multifrequenzmessungen deutlich höhere Werte als die korrespondierenden Einzelpulsmessungen mit 62,2 % und 67,3 %.

Mit steigender subjektiver Hörschwelle über 20 dB HL sinkt bei allen Messmethoden die Rate akzeptierter EDPT. Im Mittel liegen bei den B_{f_1} - und B_{f_2} -Messungen mit 43,5 und 49,5% höhere Akzeptanzwerte als bei den Einzelpulsmessungen mit 24,0 und 20,3% vor. Auch weisen sie zwischen 40 und 50 dB HL noch Akzeptanzraten von 24,0 % (B_{f_1}) und 28,0 % (B_{f_2}) auf, wohingegen bei A_{f_1} nur ein und bei A_{f_2} kein Wert in diesem Bereich akzeptiert wird. Subjektive Hörschwellen zwischen 50 und 70 dB HL liefern bei keiner Messmethode akzeptierbare EDPT. Bis auf die Hörschwellenbereiche von -10 bis 0 dB HL und 20 bis 30 dB HL bei den Einzelpulsmessungen sowie zwischen 30 und 40 dB HL bei den Multifrequenzmessungen liegt bei den f_2 -kurzgepulsten Messungen eine mindestens genauso hohe, wenn nicht höhere Akzeptanzrate als bei den f_1 -kurzgepulsten Messungen vor. Die Werte für $\sigma_{\Delta L}$ zeigen im Hörbereich von -10 bis 20 dB HL keine signifikante Differenz zwischen den f_1 - und f_2 -kurzgepulsten Methoden (zweiseitiger F-Test, $p > 0,2$). Die maximal messbaren Pegel akzeptierter EDPT liegen mit 47,7 dB HL bei B_{f_1} und 54,9 dB HL bei B_{f_2} deutlich höher als mit 39,7 dB HL bei A_{f_1} und 36,7 dB HL bei A_{f_2} .

Tab. 5: Auflistung der EDPT-Akzeptanzraten (AR) und Standardabweichung der Hörschwelldifferenz. Angabe der AR und $\sigma_{\Delta L}$ (bezogen auf $\alpha = 0,9$) für alle Messverfahren kategorisiert nach den Békésy-Hörschwellen (L_{BTH}).

L_{BTH} (dB HL)	n_{BTH}	A_{f_1}		A_{f_2}	
		AR (%) (n_{akz})	$\sigma_{\Delta L}$ (dB)	AR (%) (n_{akz})	$\sigma_{\Delta L}$ (dB)
-30 bis -20	1	100,0 (1)	–	100,0 (1)	–
-20 bis -10	8	100,0 (8)	8,05	100,0 (8)	6,49
-10 bis 0	128	96,9 (124)	6,02	96,1 (123)	6,36
0 bis 10	404	83,7 (338)	6,63	86,9 (351)	6,77
10 bis 20	156	62,2 (97)	7,74	67,3 (105)	7,36
20 bis 30	48	45,8 (22)	5,52	39,6 (19)	5,40
30 bis 40	35	8,6 (3)	8,47	8,6 (3)	4,98
40 bis 50	25	4,0 (1)	–	0	–
50 bis 60	31	0	–	0	–
60 bis 70	12	0	–	0	–
Gesamt	848	70,0	7,13	71,9	7,31

L_{BTH} (dB HL)	n_{BTH}	B_{f_1}		B_{f_2}	
		AR (%) (n_{akz})	$\sigma_{\Delta L}$ (dB)	AR (%) (n_{akz})	$\sigma_{\Delta L}$ (dB)
-30 bis -20	1	100,0 (1)	–	100,0 (1)	–
-20 bis -10	8	100,0 (8)	6,84	100,0 (8)	7,07
-10 bis 0	128	97,7 (125)	7,62	97,7 (125)	7,06
0 bis 10	404	89,9 (363)	7,84	92,8 (375)	7,85
10 bis 20	156	76,3 (119)	9,30	76,9 (120)	9,18
20 bis 30	48	50,0 (24)	6,56	64,6 (31)	6,58
30 bis 40	35	48,6 (17)	5,55	45,7 (16)	6,27
40 bis 50	25	24,0 (6)	5,18	28,0 (7)	4,67
50 bis 60	31	0	–	0	–
60 bis 70	12	0	–	0	–
Gesamt	848	78,2	8,30	80,5	8,26

Auf die Messgenauigkeit der Békésy-Audiometrie zur objektiven Hörschwellschätzung soll ebenfalls kurz eingegangen werden. Der Interquartilsabstand (IQA) als Differenz zwischen dem dritten und ersten Quartil der Verteilung wird nachfolgend in Klammern angezeigt. Durch den Wert der medianen Standardabweichung der BTH-Werte $\tilde{\sigma}_{BTH} = 1,12$ dB (IQA = 0,96 dB) wird deutlich, dass durch das Exportieren von 8 aus 40 gemittelten Frequenzen und dreimaligem Wiederholen des Messvorgangs (Kap. 3.5) eine hohe Reproduzierbarkeit gewährleistet wird. Die Tatsache, dass 84,3 % aller Werte eine Standardabweichung unter 2 dB aufweisen, untermauert diese Aussage (Abb. 19). Bei maximalen Standardabweichungen bis etwa $\tilde{\sigma}_{BTH} = 7$ dB zeigt sich anhand der zugehörigen Anzahl, dass es sich dabei um Ausreißer handelt. Bei der Ermittlung der 697 „normalhörenden“ BTH-Werte mit $L_{BTH} < 20$ dB HL liegt die mediane Standardabweichung bei $\tilde{\sigma}_{BTH} = 1,15$ dB (0,93). Mit $\tilde{\sigma}_{BTH} = 0,89$ dB (1,00) für die Erfassung der 151 als „hörgeschädigt“ klassifizierten BTH-Werten mit $L_{BTH} > 20$ dB HL zeigt sich eine signifikant niedrigere Abweichung (einseitiger Wilcoxon-Test, $p < 0,05$). Dies bestätigt die exakte diagnostische Aussagekraft der genutzten Békésy-Audiometrie auch im höheren Hörschwellenbereich.

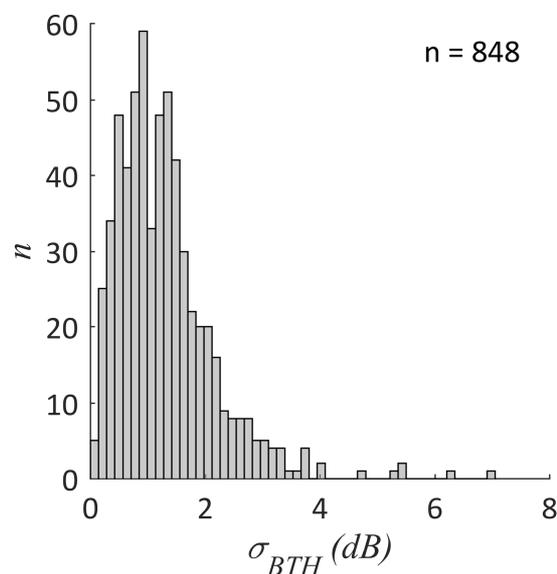


Abb. 19: Histogramm der Standardabweichungen aller gemessenen Békésywerte. 84,3 % der Werte charakterisiert ein $\sigma_{BTH} < 2$ dB. Der Median liegt bei $\tilde{\sigma}_{BTH} = 1,12$ dB, der Interquartilsabstand bei 0,96 dB. Graphisch ersichtlich liegen die Daten nicht normalverteilt vor.

4.2 DPOAE-Wachstumsfunktionen

4.2.1 Parameter akzeptierter und abgelehnter DPOAE-Wachstumsfunktionen

Zur differenzierten Auswertung der vier angewandten Messverfahren ist ein Vergleich der zugehörigen DPOAE-Wachstumsfunktionen nötig. Basierend auf den Akzeptanzkriterien σ_{EDPT} , $r_{I/O}^2$ und $s_{I/O}$ (Kap. 2.5) erfolgt die Auswertung dieser Parameter anhand der Populationsdaten aller akzeptierten DPOAE-Wachstumsfunktionen (Tab. 6A). Die Daten dieser Parameter sind graphisch ersichtlich nicht normalverteilt.

Die Ungenauigkeit der für die Hörschwellenschätzung relevanten EDPT wird durch den Median der Standardabweichungen $\tilde{\sigma}_{EDPT}$ für die verschiedenen Messmethoden quantifiziert und gibt Auskunft über die Genauigkeit der extrapolierten Regressionsgeraden. Unter Berücksichtigung der geringeren prozentualen Akzeptanzraten der Einzelpulsmethoden (Kap. 4.1) zeigt sich bei diesen mit $\tilde{\sigma}_{EDPT}^{A_{f_1}} = 1,96$ dB [IQA = 1,85] zu $\tilde{\sigma}_{EDPT}^{B_{f_1}} = 1,48$ dB [2,22] und $\tilde{\sigma}_{EDPT}^{A_{f_2}} = 2,38$ dB [2,01] zu $\tilde{\sigma}_{EDPT}^{B_{f_2}} = 1,65$ dB [2,25] ein signifikant höheres $\tilde{\sigma}_{EDPT}$ (einseitiger Wilcoxon-Test, $p < 0,001$). Darüber hinaus zeigt $\tilde{\sigma}_{EDPT}^{A_{f_1}} = 1,96$ dB [1,85] zu $\tilde{\sigma}_{EDPT}^{A_{f_2}} = 2,38$ dB [2,01] eine signifikant kleinere mediane Standardabweichung der EDPT ($p < 0,001$).

Analog zu $\tilde{\sigma}_{EDPT}$ verhalten sich die medianen Steigungswerte $\tilde{s}_{I/O}$ der linearen Regressionsgeraden: Sie weisen bei den Einzelpulsmessungen mit $\tilde{s}_{I/O}^{A_{f_1}} = 3,28$ $\mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$ [2,74] zu $\tilde{s}_{I/O}^{B_{f_1}} = 2,82$ $\mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$ [2,08] und $\tilde{s}_{I/O}^{A_{f_2}} = 3,08$ $\mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$ [2,50] zu $\tilde{s}_{I/O}^{B_{f_2}} = 2,73$ $\mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$ [1,89] signifikant höhere Werte als die zugehörigen adaptiven Multifrequenzmessungen auf (einseitiger Wilcoxon-Test, $p < 0,001$). Der Median des quadrierten Korrelationskoeffizienten \tilde{r}^2 , basierend auf den akzeptierten DPOAE-Datenpunkten einer Wachstumsfunktion, liegt mit $\tilde{r}^2 = 0,97$ bei A_{f_2} und $\tilde{r}^2 = 0,98$ bei A_{f_1} , B_{f_1} und B_{f_2} bei allen Messmethoden nahe dem Wert 1. A_{f_1} weist hier einen marginalen aber signifikanten größeren Wert als A_{f_2} (einseitiger Wilcoxon-Test, $p < 0,001$) auf.

Neben \tilde{r}^2 lassen sich nur noch bei $\tilde{\sigma}_{EDPT}$ signifikante Unterschiede zwischen A_{f_1} und A_{f_2} aufzeigen. A_{f_1} und A_{f_2} stellen bezüglich $\tilde{s}_{I/O} = 3,28$ $\mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$ [2,74] und

$\tilde{s}_{I/O} = 3,08 \mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$ [2,50] (zweiseitiger Wilcoxon-Test, $p = 0,389$), ebenso wie die adaptiven Multifrequenzmethoden B_{f_1} und B_{f_2} in allen Auswertungsparametern, im methodeninternen Vergleich keine signifikanten Unterschiede dar ($\tilde{\sigma}_{EDPT}$: $p = 0,12$; $\tilde{r}^2_{I/O}$: $p = 0,698$; $\tilde{s}_{I/O}$: $p = 0,587$).

Als Bezugs- und Vergleichswerte werden die Ablehnungsraten sowie die Parameter der DPOAE-Wachstumsfunktionen der nicht-akzeptierten EDPT tabellarisch aufgelistet (Tab. 6B). Auf eine statistische Auswertung wird aufgrund mangelnder Relevanz verzichtet. Verbleibende EDPT, die weder in Tab. A noch Tab. B erfasst werden, sind aufgrund einer unzureichenden Mindestanzahl von drei DPOAE und einer damit einhergehenden nicht möglichen Regressionsgeraden nicht akzeptiert bzw. abgelehnt worden. Sie belaufen sich bei A_{f_1} auf 189 (22,3 %), bei A_{f_2} auf 187 (22,0 %), bei B_{f_1} auf 109 (12,8 %) und bei B_{f_2} auf 110 (13,0 %) EDPT. Der zugehörige Mittelwert der BTH-Werte liegt für A_{f_1} bei 31,8 dB HL ($\sigma = 18,3$ dB), für A_{f_2} bei 32,1 dB HL (18,5 dB), für B_{f_1} bei 38,6 dB HL (18,6 dB) und für B_{f_2} bei 38,9 dB HL (18,4 dB).

Tab. 6: Akzeptanz-, Ablehnungsraten und Parameter der DPOAE-Wachstumsfunktionen aller Messverfahren.: Auflistung aller akzeptierten (A) und abgelehnten (B) EDPT, der medianen Standardabweichung der EDPT, $\tilde{\sigma}_{EDPT}$, des quadrierten Korrelationskoeffizienten, $\tilde{r}^2_{I/O}$, und der medianen Steigung der Regressionsgeraden, $\tilde{s}_{I/O}$. In eckigen Klammern wird der zugehörige Interquartilsabstand angegeben.

A				
Akzeptierte EDPT				
	A_{f_1}	A_{f_2}	B_{f_1}	B_{f_2}
Akzeptanzrate	70,0 % (594/848)	71,9 % (610/848)	78,2 % (663/848)	80,5 % (683/848)
$\tilde{\sigma}_{EDPT}$ (dB)	1,96 [1,85]	2,38 [2,01]	1,48 [2,22]	1,65 [2,25]
$\tilde{r}^2_{I/O}$	0,98 [0,03]	0,97 [0,04]	0,98 [0,04]	0,98 [0,04]
$\tilde{s}_{I/O}$ ($\mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$)	3,28 [2,74]	3,08 [2,50]	2,82 [2,08]	2,73 [1,89]
B				
Abgelehnte EDPT				
	A_{f_1}	A_{f_2}	B_{f_1}	B_{f_2}
Ablehnungsrate	7,7 % (65/848)	6,0 % (51/848)	9,0 % (76/848)	6,5 % (55/848)
$\tilde{\sigma}_{EDPT}$ (dB)	23,05 [23,27]	20,35 [16,82]	20,46 [23,60]	25,15 [30,96]
$\tilde{r}^2_{I/O}$	0,82 [0,22]	0,78 [0,20]	0,68 [0,35]	0,68 [0,38]
$\tilde{s}_{I/O}$ ($\mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$)	0,78 [0,61]	0,84 [0,62]	0,62 [0,89]	0,74 [0,63]

4.2.2 Vergleich der DPOAE-Anzahl

Im Vergleich zu den Einzelpulsmessungen A_{f_1} und A_{f_2} mit einer nicht-adaptiven, fest definierten Anzahl aufgenommener DPOAE werden bei den adaptiven Multifrequenzmessungen B_{f_1} und B_{f_2} pro EDPT per Algorithmus variabel zwischen drei und sechs DPOAE benötigt (Kap. 3.4.3). Bei Analyse der akzeptierten EDPT zeigt sich, dass bei den adaptiven Messmethoden mit 49,5 % bei B_{f_1} und 54,5 % bei B_{f_2} aller EDPT auf Wachstumfunktionen mit fünf gemessenen DPOAE basieren. 37,4 % der EDPT bei B_{f_1} und 38,8 % bei B_{f_2} werden aus Wachstumfunktionen mit der Maximalanzahl von sechs DPOAE ermittelt, während sie mit je 13,1 % bei B_{f_1} und 6,7 % bei B_{f_2} aus der vorgegebenen Mindestanzahl von vier DPOAE bestehen (Abb. 20A und C). Bei näherer Betrachtung des SNR-Akzeptanzkriteriums von 10 dB zeigt sich (Abb. 20B und D), dass 80,5 % (B_{f_1}) und 84,8 % (B_{f_2}) der EDPT auf der Verwendung aller vier Werte basieren, während bei 19,5 % (B_{f_1}) und 15,2 % (B_{f_2}) jeweils eine DPOAE durch mögliche Sättigungskorrektur oder Nichtakzeptanz aus der Regression herausgenommen wurde und somit das EDPT nur auf einer Regression dreier Messwerte beruht. Bei fünf gemessenen DPOAE gehen 48,8 % der Wachstumfunktionen bei B_{f_1} und 51,9 % bei B_{f_2} aus fünf DPOAE hervor. Ausgehend von sechs gemessenen DPOAE pro Wachstumfunktion macht die Kategorie mit sechs akzeptierten DPOAE mit 35,9 % bei B_{f_1} und 38,1 % bei B_{f_2} den größten Anteil aus, 25,4 % der Wachstumfunktionen bei B_{f_1} und 28,3 % bei B_{f_2} bestehen aus fünf DPOAE. Unabhängig von der Anzahl gemessener DPOAE weisen die EDPT mit Wachstumfunktionen aus nur drei akzeptierten DPOAE, außer bei fünf gemessenen DPOAE bei B_{f_1} , den prozentual geringsten Anteil auf. B_{f_1} zeigt hier, bei sonst vergleichbarer Werteverteilung mit B_{f_2} und den anderen Kategorien, eine Ausnahme auf, indem der Anteil von Wachstumfunktionen mit drei akzeptierten bei fünf gemessenen DPOAE mit 29,9 % im Vergleich zu 18,5 % bei B_{f_2} deutlich größer ist.

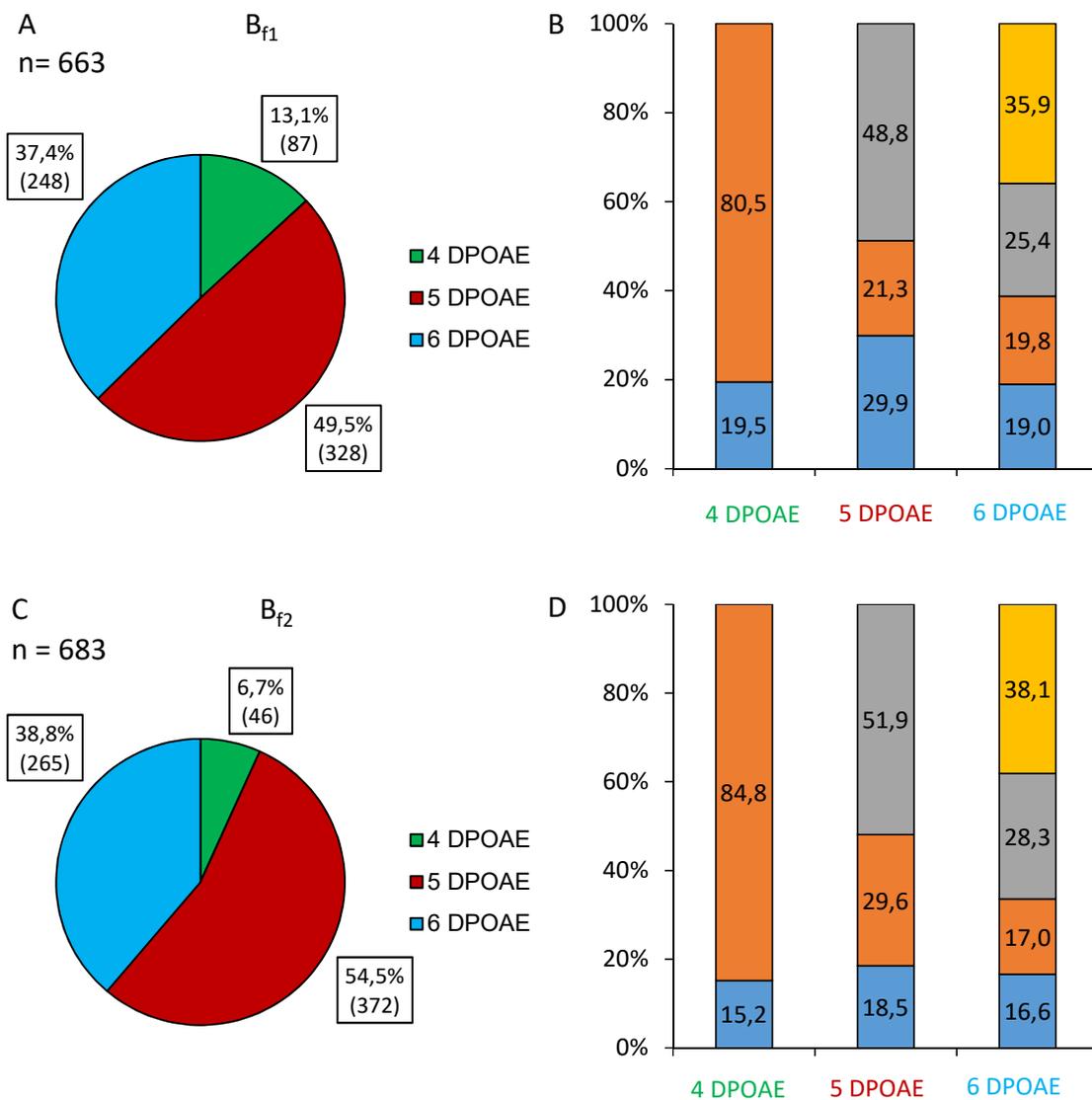


Abb. 20: Graphische Darstellung der Anzahl gemessener und akzeptierter DPOAE mittels adaptiver Multifrequenzmessungen. In A und C werden die prozentualen Anteile gemessener DPOAE in Bezug auf die Gesamtanzahl akzeptierter EDPT gezeigt, in Klammern sind die absoluten Zahlen angegeben. Die farbliche Zuordnung lautet wie folgt: Grün = 4 DPOAE, Rot = 5 DPOAE, Blau = 6 DPOAE. In B bezogen auf A und in D bezogen auf C erfolgt eine prozentuale Untergruppierung nach der Anzahl der akzeptierten von gemessenen DPOAE in farblicher Kategorisierung: Blau = 3 akzeptierte DPOAE, Orange = 4 akzeptierte DPOAE, Grau = 5 akzeptierte DPOAE, Gelb = 6 akzeptierte DPOAE.

Analog zur Auswertung der DPOAE von Wachstumsfunktionen, die zur Berechnung einer EDPT bei den adaptiven Multifrequenzmessungen akzeptiert worden sind, werden die relativen Anteile akzeptierter DPOAE bezogen auf die fix festgelegte Anzahl von sechs DPOAE bei den Einzelpulsmessungen kategorisch aufgegliedert (Abb. 21). Generell fällt bei der Messmethode A_{f_1} auf, dass je mehr DPOAE der konstant sechs gemessenen Punkte akzeptiert worden sind, der Anteil der zugehörigen akzeptierten EDPT bezogen auf die Gesamtanzahl aller akzeptierten EDPT sinkt. So basieren hier 17,0 % aller akzeptierten EDPT auf Wachstumsfunktionen mit sechs, 22,1 % mit fünf, 27,9 % mit vier und 33,0 % mit drei DPOAE. Bei A_{f_2} ist dieser Zusammenhang nicht ersichtlich, da hier mit 28,4 % den größten Anteil die Gruppe mit vier von sechs akzeptierten DPOAE ausmacht, gefolgt von 26,7 % bei der Gruppe mit fünf von sechs akzeptierten DPOAE.

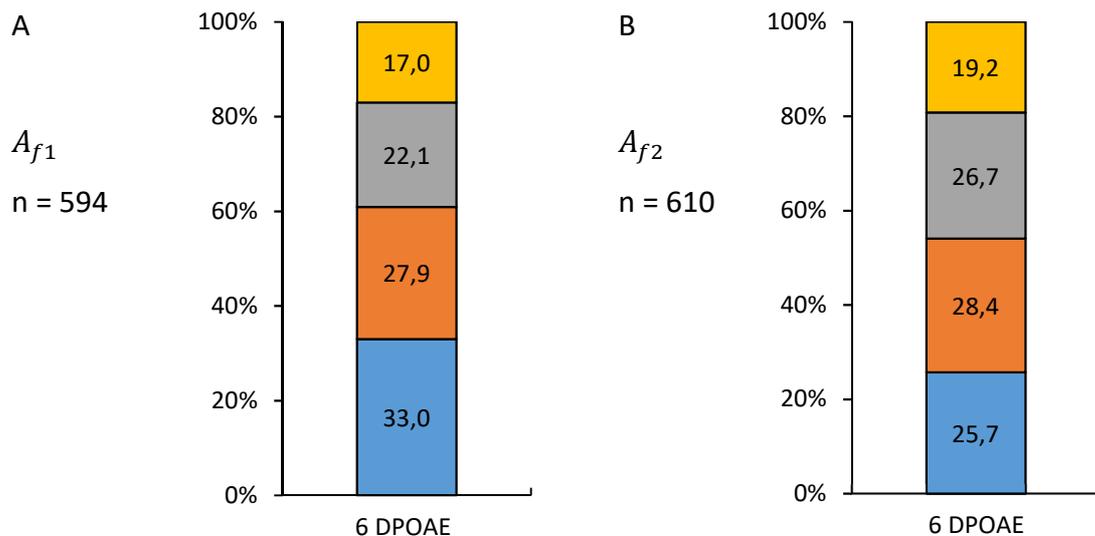


Abb. 21: Prozentuale Anteile akzeptierter von insgesamt sechs gemessenen DPOAE bei Wachstumsfunktionen akzeptierter EDPT mittels Einzelpulsmessung. Blau = 3 akzeptierte DPOAE, orange = 4 akzeptierte DPOAE, grau = 5 akzeptierte DPOAE, gelb = 6 akzeptierte DPOAE A zeigt die Daten der f_1 -kurzgepulsten Einzelpulsmessung A_{f_1} , B die der f_2 -kurzgepulsten Einzelpulsmessung A_{f_2} . Mit 17,0 % bei A_{f_1} und 19,2 % bei A_{f_2} machen bei beiden Verfahren EDPT mit drei von sechs akzeptierten DPOAE den geringsten Anteil aus. Im direkten Vergleich weist die Kategorie mit der maximalen Anzahl von sechs benötigten DPOAE mit 33,0 % bei A_{f_1} im Vergleich zu 25,7 % bei A_{f_2} einen größeren Anteil auf.

4.3 Gruppierung und Auswertung der Randgruppenpunkte

4.3.1 Übersicht

Das folgende Kapitel beschäftigt sich mit akzeptierten EDPT, die sich in den Streudiagrammen graphisch dargestellt außerhalb des Konfidenzintervalls (Kap. 4.1) befinden. Diese beinhalten 5,6 % (146 von 2550) der akzeptierten EDPT zusammengefasst aus allen vier Messverfahren, was nahezu dem theoretisch zu erwartenden Wert bei Vorliegen einer Normalverteilung entspricht. Mit Blick auf die Streudiagramme Abb. 15 stellt sich die Frage, ob einzelne Werte am Rande der Verteilung Ausreißer sind, oder im Sinne einer Normalverteilung zu erwarten sind. Im Folgenden soll untersucht werden, ob sich in dieser Gruppe von EDPT, nachfolgend als Randgruppenpunkte bezeichnet, Messwerte finden, die spezifische Charakteristika aufweisen, die als Erklärung für den hohen Schätzfehler dienen könnten. Die Anzahl der Randgruppenpunkte variiert geringfügig je nach Messmethode und liegt bei A_{f_1} bei 35 (5,9 %), bei A_{f_2} bei 32 (5,2 %) und bei B_{f_1} bei 37 (5,6 %) EDPT. Mit 42 (6,1 %) EDPT stellt die Messmethode B_{f_2} den größten Anteil an Randgruppenpunkten (Tab. 7).

Tab. 7: Frequenz- und methodenabhängige Auflistung der als Randgruppenpunkte deklarierten EDPT. Angabe der Anzahl der Randgruppenpunkte n für jede Frequenzgruppierung zwischen 1 und 8 kHz. Die je nach Messverfahren insgesamt erfasste Anzahl bezieht sich mit der Prozentangabe in Klammern auf die Gesamtzahl aller 146 Randgruppenpunkte.

Frequenz (kHz)	A_{f_1}	A_{f_2}	B_{f_1}	B_{f_2}	Gesamt	% aller Randgruppenpunkte
	n	n	n	n		
1	8	6	6	9	29	20,3
1,5	5	4	2	6	17	11,5
2	3	1	2	4	10	6,8
3	1	1	3	2	7	4,7
4	3	3	7	2	15	10,8
5	4	7	6	7	24	16,2
6	4	5	6	7	22	14,9
8	7	5	5	5	22	14,9
Gesamt	35 (24,0 %)	32 (21,9 %)	37 (25,3 %)	42 (28,8 %)	146	100

Jeder der Randgruppenpunkte wird mittels Analyse der Signalauswertung in Subgruppen unterteilt und zugeordnet. Zur Visualisierung innerhalb der Streudiagramme werden die EDPT je nach Gruppierung farblich zugeordnet (Kap. 4.1, Abb. 15). Dabei repräsentieren gelbe Punkte die Untergruppe „Rauschen“, grüne Punkte „SOAE“ und blaue Punkte „Systematik“. Graue Punkte, die sich außerhalb des Konfidenzintervalls befinden, lassen sich zu keiner der genannten Gruppierungen zuordnen. Um zu überprüfen, wie repräsentativ die gruppierten Randgruppenpunkte sind, erfolgt in den nachfolgenden Abschnitten je nach Eingruppierungskriterien ein Vergleich mit allen akzeptierten EDPT.

4.3.2 Gruppierung: „Rauschen“

Die Untergruppe „Rauschen“ umfasst Randgruppenpunkte akzeptierter EDPT, die aus DPOAE-Wachstumsfunktionen mit verhältnismäßig hohem Hintergrundrauschen während der Generierung und Messung der DPOAE hervorgehen. Dies zeigt sich primär in einer erhöhten Anzahl verworfener Phasenblöcke (Kap. 3.4.7), die interindividuell, aber auch methodenübergreifend stark variieren kann. Um eine objektive Quantifizierung und Gruppierung zu ermöglichen, wird für diese Arbeit festgelegt, dass ein EDPT als „verrauscht“ gilt, wenn mindestens 50 % der DPOAE der Wachstumsfunktion eine Ausschlussrate bzw. ein Verhältnis verworfener zu gesamt gemessener Phasenblöcke von mindestens 33 % aufweisen. Grund dafür ist die Beobachtung, dass das Rauschen unabhängig von den gewählten Anregungspegeln auftritt.

Tab. 8 zeigt ein Beispiel mit $f_2 = 1$ kHz für die Einzelpulsmethode A_{f_1} bei Proband S090. Für jedes DPOAE werden während der Mittelung registrierte Phasenblöcke mit zu hohem Rauschen verworfen, um so eine Verschlechterung des SNR zu vermeiden. Bei den Pegeln $L_2 = 30, 40$ und 60 dB SPL überschreitet das Verhältnis von verworfenen zu insgesamt gemessenen Phasenblöcken bzw. die Ausschlussrate den Wert 33 %. Im Rahmen der resultierenden EDPT-Erfassung treffen damit die Kriterien für eine Eingruppierung in „Rauschen“ bei drei von sechs DPOAE, entsprechend 50 %, zu.

Tab. 8: Exemplarische Darstellung der Ausschlussrate für ein EDPT des Probanden S090. Die Messung erfolgt mittels Einzelpulsstimulation A_{f_1} bei 1 kHz auf dem linken Ohr. Das Verhältnis von verworfenen Phasenblöcken $n_{verworfen}$ von insgesamt erfassten Phasenblöcken $n_{insgesamt}$ lässt sich für die verschiedenen Anregungspegel L_2 bzw. DPOAE prozentual auflisten.

S090, A_{f_1} , 1 kHz links, $L_{EDPT} = 32,0$ dB SPL, $L_{BTH} = 8,5$ dB SPL			
Anregungspegel L_2 (dB SPL)	$n_{verworfen}$	$n_{insgesamt}$	Ausschlussrate (%)
20	12	40	30 %
30	15	40	38 %
40	19	40	48 %
50	8	39	21 %
60	14	29	48 %
70	9	28	32 %

Zur Gruppierung „Rauschen“ lassen sich von den 146 Randgruppenpunkten 11 EDPT mit nach obiger Definition hohem Rauschanteil zuordnen (Tab. 9). Vier EDPT weisen bei genau 50 % der Gesamtmessblöcke eine Ausschlussrate von über 33 % auf, bei einer EDPT sind es 66 % und bei jeweils drei EDPT 83 % und 100 %. Alle Messungen haben mit Ausnahme des Probanden S108 mit fünf DPOAE und einer Ausschlussrate von 80 % eine insgesamt erhobene Anzahl von sechs DPOAE. Die Problematik bei einer ungeraden Anzahl erfasster DPOAE wird im Kontext der Gesamtauswertung weiter unten erläutert.

Bezogen auf die Gesamtanzahl der als „Rauschen“ gruppierten Randgruppenpunkte finden sich 6 der 11 Randgruppenpunkte (54,5 %) bei der Frequenz $f_2 = 1$ kHz vor und 5 von 11 Randgruppenpunkten (45,5 %) treten bei 1,5 kHz auf. Mit Fokus auf die Messverfahren gibt es jeweils vier Randgruppenpunkte bei A_{f_1} und B_{f_1} , einen bei A_{f_2} und zwei bei B_{f_2} . Drei der 11 Randgruppenpunkte sind jeweils bei Proband S105 bei 1 kHz vorzufinden.

Tab. 9: Auflistung aller akzeptierten EDPT Messungen, die der Gruppe „Rauschen“ zugeordnet werden. Proband, Messmethode und Frequenz sind dem jeweiligen EDPT zugewiesen (nicht angegeben). Der Anteil an Phasenblöcken mit einem verworfen/gesamt-Verhältnis > 33 % muss für eine valide Untergruppierung mindestens 50 % betragen.

Proband	Messverfahren	Frequenz (kHz)	Anteil (%) an DPOAE mit einem Ausschlussrate > 33 %
S090	A_{f_1}	1	50
S098	B_{f_1}	1	100
S101	B_{f_1}	1,5	50
S105	A_{f_2}	1	83
S105	B_{f_1}	1	100
S105	B_{f_2}	1	66
S108	B_{f_2}	1	80
S119	A_{f_1}	1,5	83
S120	A_{f_1}	1,5	50
S128	B_{f_1}	1,5	50
S131	A_{f_1}	1,5	100

Um den Einfluss und das Ausmaß der als „verrauscht“ untergruppierten EDPT-Messungen im Gesamtkontext auswerten zu können, werden die gleichen Kriterien auf die Daten aller akzeptierten EDPT des gesamten Messkollektivs angewandt. Auf die Definition der „50 % der DPOAE“ (siehe oben) ist mit einem Vermerk einzugehen: Bei den Einzelpuls-Messungen A_{f_1} und A_{f_2} entsprechen bei einer konstanten Gesamtanzahl von sechs gemessenen DPOAE 50 % stets drei DPOAE. Diese Zahl variiert jedoch bei den Multifrequenzmessungen aufgrund der adaptiv gewählten Anzahl an Anregungspegeln zwischen vier, fünf oder sechs DPOAE (Kap. 3.4.3) und lässt sich mit 50 % aus fünf DPOAE, also 2,5 DPOAE aufgrund der ungeraden Anzahl, so nicht anwenden. Als Kompromiss wird deshalb bei fünf erfassten DPOAE der Mittelwert der ausgewerteten Zahlen aus den DPOAE mit zwei und mit drei „verrauschten“ DPOAE gebildet.

Die Auswertung der Kollektivdaten erfolgt methoden- und frequenzspezifisch (Tab. 10). Unabhängig von der Messmethode weisen im Schnitt 35,6 % aller akzeptierten EDPT-Messungen bei 1 kHz das Kriterium für die Eingruppierung in die Kategorie „Rauschen“ auf. Mit 23,8 % und 13,4 % folgen die Frequenzen 1,5 und 2 kHz und bei 3 und 4 kHz die %-Anteile mit 2,6 % und 1,4 % Bei den Frequenzen 5, 6 und 8 kHz sind

keine als „verrauscht“ einzustufenden EDPT vorzufinden. Im methodeninternen Vergleich zeigt sich bei allen Messmethoden bei 1 kHz der höchste Anteil „verrauschter“ akzeptierter EDPT-Messungen. Skaliert über den kompletten Frequenzbereich von 1 bis 8 kHz zeigen die f_2 -gepulsten Messungen sowohl bei der Einzelpuls- mit 9,7 % als auch bei der adaptiven Multifrequenzerfassung mit 5,3 % einen geringeren prozentualen Anteil an „verrauschten“ EDPT. Die Differenz zur Rate „verrauschter“ EDPT bei der entsprechenden f_1 -kurzgepulsten Stimulation beträgt bei den Einzelpuls- 2,1 %-Punkte und bei den Multifrequenzmessungen 4,0 %-Punkte. Den größten Unterschied zwischen den Erfassungen zeigen bei jeweils 2 kHz A_{f_1} und A_{f_2} mit 14,6 %-Punkten und B_{f_1} und B_{f_2} mit 5,9 %-Punkten. Unter Zusammenfassung aller Frequenzen und Messverfahren stammen 8,7 % aller EDPT aus verrauschten Messungen.

Tab. 10: Prozentuale Anteile der als „verrauscht“ klassifizierten EDPT bezogen auf die Gesamtanzahl akzeptierter EDPT für die jeweilige Frequenzgruppierung und Methode.

	A_{f_1}	A_{f_2}	B_{f_1}	B_{f_2}	$A_{f_1}, A_{f_2}, B_{f_1}, B_{f_2}$
Frequenz (kHz)	Anteil „verrauschter“ EDPT an der Gesamtanzahl akzeptierter EDPT (%)				
1	37,5	41,3	50,4	46,6	35,6
1,5	34,7	26,3	33,3	28,8	23,8
2	25,0	10,4	14,6	20,5	13,4
3	4,2	3,8	1,7	4,1	2,6
4	2,3	2,4	0,0	0,0	1,1
5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1 – 8	11,8	9,7	9,3	5,3	8,7

4.3.3 Gruppierung „SOAE“

Zur Eingruppierung eines Randgruppenpunktes in die Kategorie „SOAE“ müssen anhand der Signalauswertung im Zeit- oder Spektralbereich sichtbare Einflüsse spontaner otoakustischer Emissionen vorhanden sein, die direkt oder indirekt Einflüsse auf die Höhe des Distorsionsproduktes, dessen Detektion und damit die Bestimmung des EDPT haben könnten. Auch wenn ein direkter Einfluss der SOAE auf die Entstehung und

Beeinflussung der DPOAE durch mögliche intracochleäre Reflexionen oft nicht eindeutig abzuschätzen ist, zeigen sich gerade im Vergleich verschiedener Probanden und Messungen oft markant zuordenbare Punkte in der Signalauswertung. Die Auswertung und Zuordnung der genannten Messungen basiert durchweg auf einer rein qualitativen und visuellen Analyse der registrierten Pulsantwort im Zeit- oder Frequenzbereich.

Insgesamt werden fünf Messungen der Kategorie „SOAE“ zugeordnet, bei denen das EDPT unter dem Einfluss einer oder mehrerer SOAE im Sinne eines Randgruppenpunktes zustande kommt (Tab. 11). Die Messungen treten bei vier Probanden auf, die mindestens eine SOAE und im Durchschnitt 6,5 SOAE mit einem Pegel > -25 dB SPL auf dem jeweiligen Ohr der EDPT-Messung aufweisen. Zwei der gruppierten Randgruppenpunkte werden bei Methode A_{f_1} , drei bei A_{f_2} und jeweils keine bei B_{f_1} und B_{f_2} detektiert. Die zu erwartenden einflussnehmenden SOAE-Frequenzen befinden sich generell im Frequenzbereich um das Distorsionsprodukt und somit innerhalb der festgelegten Filterbandbreite im Frequenzspektrum. Ihre Amplitudenstärken variieren von $-23,2$ dB SPL bis $10,0$ dB SPL, im Durchschnitt liegen sie bei $-11,8$ dB SPL

Tab. 11: Auflistung der DPOAE-Frequenzen, deren EDPT aus der zugehörigen Wachstumsfunktion als Randgruppenpunkt deklariert und der Untergruppierung „SOAE“ zugeordnet werden. Die Untergliederung erfolgt nach Proband, Ohrseite, Messmethode und Frequenz des Distorsionsproduktes f_{DP} . Die SOAE werden anhand der Frequenz f_{SOAE} und des Pegels L_{SOAE} aufgeführt.

Proband & Ohrseite	Messverfahren	f_{DP} (Hz)	f_{SOAE} (Hz)	L_{SOAE} (dB SPL)
S096, links	A_{f_2}	2610	2558	-23,2
S124, links	A_{f_1}	1333	1240	-13,5
S124, links	A_{f_2}	1333	1240	-13,5
S125, rechts	A_{f_2}	4000	4219	-18,8
S135, rechts	A_{f_1}	2528	2624	10

Anhand Abb. 22B soll im Zuge der DPOAE-Signalauswertung der mögliche Einfluss einer registrierten SOAE im Frequenzbereich und in Abb. 23 im Zeitbereich exemplarisch dargestellt werden. Abb. 22C zeigt die zum linken Ohr des Probanden S096 gehörigen erfassten SOAE an. Im Vergleich zu störungsfreien zeitlich (Kap. 3.4.7, Abb. 12) und spektral erfassten DPOAE (Abb. 22A) werden in Abb. 23 Störsignale mit erhöhten Amplituden sichtbar, die vor allem nach dem Zeitfenster der gemessenen DPOAE (gelbe Markierung) erfasst werden. Sie können sowohl durch Beeinflussung der zweiten DPOAE-Komponente, die im Vergleich zu Abb. 12 eine durch konstruktive Interferenz mögliche größere Amplitude als die Distorsionskomponente aufweist, aber auch durch Erzeugung von reflektorisch innerhalb der Cochlea weitergetragenen Wellen das Distorsionsprodukt verändern. Bei Betrachtung im Zeitbereich kommen jedoch weder transiente Artefakte noch multiple interne Reflexionen in Frage. Es handelt sich vielmehr um kohärente Signale, was anhand der waagrecht verlaufenden roten Kohärenzangabe verdeutlicht wird, die eine Kohärenz der Signale $> 0,9$ anzeigt. Genauere Informationen können in Zelle *et al.* (2015a), Abb. 6B nachgelesen werden. Das kohärente Signal nach dem DPOAE-Zeitfenster deutet auf eine Interaktion der DPOAE mit der SOAE hin, die sich mit der DPOAE-Frequenz synchronisiert hat (Long und Tubis, 1988).

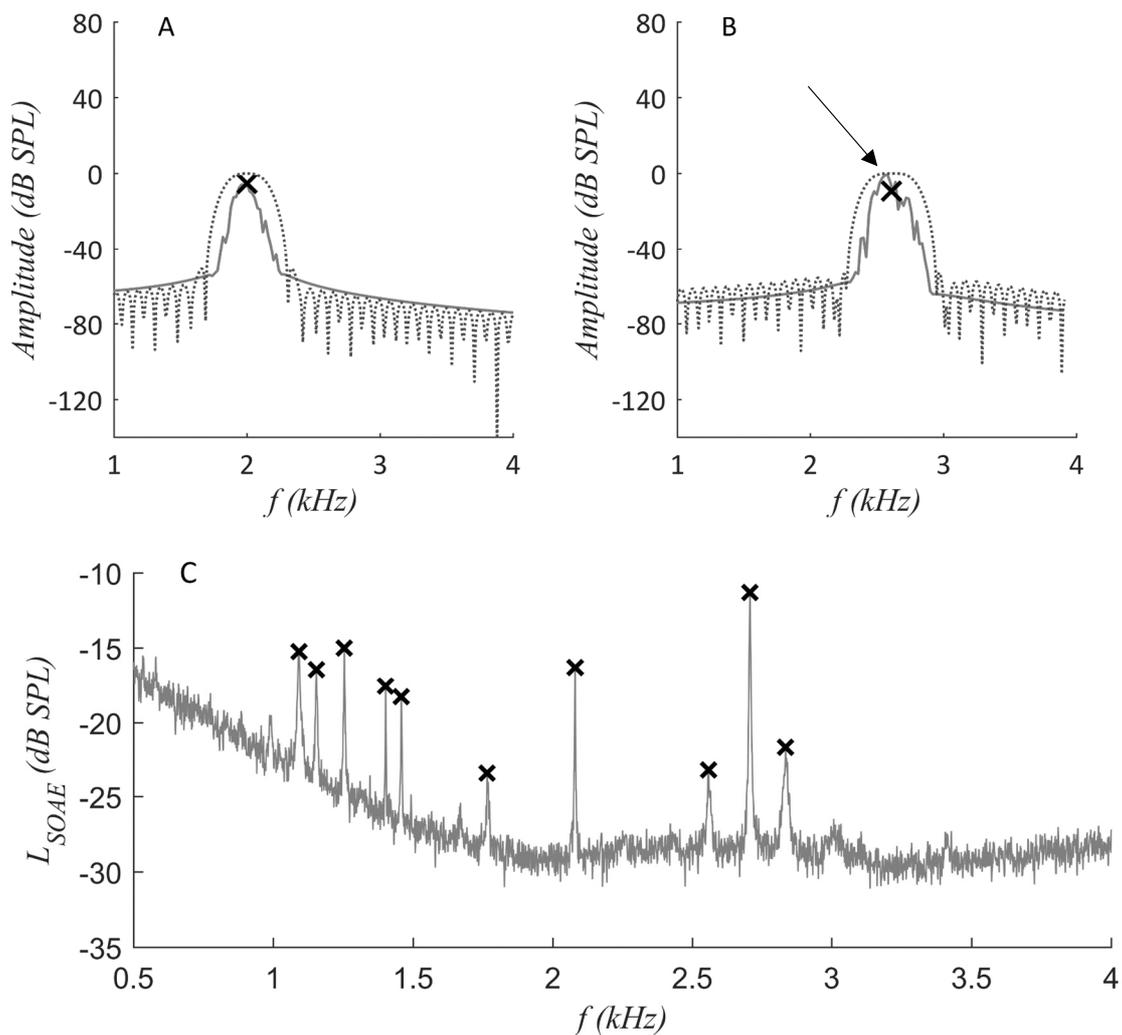


Abb. 22: DPOAE-Signale im Spektral- und Frequenzbereich sowie erfasste SOAE im Spektrum.

(A) DPOAE-Erfassung (schwarzes Kreuz) durch A_{f_2} bei S103 linkes Ohr, $f_{DP} = 2000$ Hz, $L_2 = 50$ dB SPL. Das erfasste Signal entspricht der durchgezogenen Linie, die gestrichelte Linie zeigt die Übertragungsfunktion des verwendeten FIR-Bandpasses (Kap. 3.4.7), die im Bereich um das Distorsionsprodukt unerwünschte Signale unterdrückt. Innerhalb der Filterbandbreite sind keine Störfrequenzen mit größeren Amplituden als das DPOAE zu erkennen.

(B) DPOAE-Signalamplitude im Frequenzspektrum bei Proband S096, linkes Ohr mittels A_{f_2} bei $L_2 = 50$ dB SPL und $f_{DP} = 2610$ Hz (schwarzes Kreuz). Der Pfeil zeigt bei $f_{SOAE} = 2558$ Hz die erfasste SOAE innerhalb des Filterbereichs und damit eine mögliche Einflussquelle auf das DPOAE.

(C) Registrierte SOAE (schwarze Kreuze) des linken Ohres des Probanden S096.

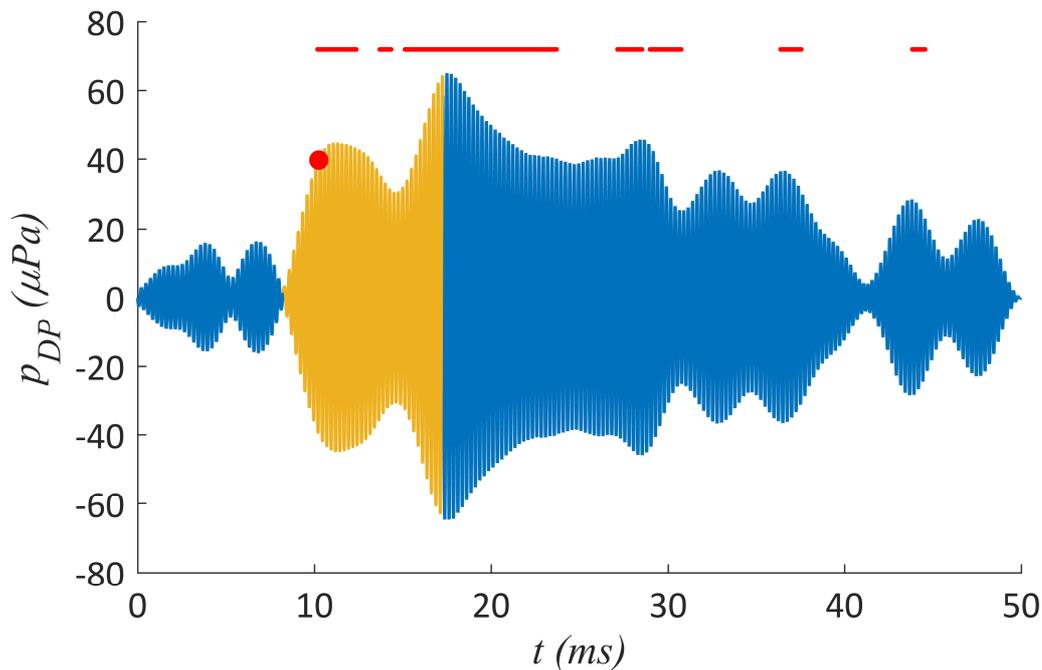


Abb. 23: DPOAE-Signalauswertung im Zeitbereich. Proband S125, rechtes Ohr mittels Einzelpulsmessung A_{f_2} bei $f_{DP} = 4000$ Hz, $f_2 = 6000$ Hz, $L_2 = 40$ dB SPL und registrierter SOAE mit $f_{SOAE} = 4219$ Hz. Blaue Linien stellen erfasste Signale dar, gelbe Linien umfassen den zeitlich abgegrenzten Bereich für die Auswertung des Distorsionsproduktes. Waagrecht verlaufende rote Linien kennzeichnen Signalanteile mit einer Kohärenz von $> 0,9$. Im Vergleich zu Abb. 12 ist die langsam abklingende Pulsantwort erkennbar.

Bei der Auswertung der SOAE-Daten des gesamten Probandenkollektivs zeigt sich, dass bei insgesamt 29 der 54 Probanden SOAE mit einem Pegel $L_{SOAE} > -25,7$ dB SPL auftreten. Probandenübergreifend ist eine Gesamtzahl von 168 detektiert worden. Knapp 48,8 % dieser SOAE treten im Frequenzbereich von 1 bis 2 kHz auf, gefolgt von 19,6 % zwischen 2 und 3 kHz und 9,5 % unterhalb von 1 kHz (Tab. 12 und Abb. 24A). Zwischen 3 und 4 kHz werden mit 11 SOAE 6,5 % aller SOAE-Frequenzen erfasst, in den zunehmend höheren Frequenzbereichen zeigt sich nur noch eine geringe Anzahl mit Anteilen von jeweils unter 5 %. 77,9 % aller SOAE treten somit unterhalb von 3 kHz auf.

Im Histogramm des SOAE-Pegels, L_{SOAE} , (Tab. 12 und Abb. 24B) zeigt sich, dass 69,1 % aller SOAE-Frequenzen eine Amplitude von -25 bis -10 dB SPL aufweisen, bestehend aus Anteilen von 16,7 % bei -25 bis -20 dB SPL, dem größten Anteil aller Amplitudenwerte von 28,0 % bei -20 bis -15 dB SPL und 21,4 % bei -15 bis -10 dB SPL. Mit jeweils 36 erfassten SOAE weisen genauso viele SOAE-Pegel von -10 bis 0 dB SPL auf wie von -15 bis -10 dB SPL. 13 SOAE mit Pegeln > 0 dB SPL ergeben mit 7,8 % den

geringsten Anteil aller erfassten SOAE. Die Pegel der SOAE sind normalverteilt (K-S-Test, $p > 0,05$) bei einem Mittelwert von -13,56 dB SPL und einer Standardabweichung von 7,89 dB SPL.

Im Hinblick auf das Probandenkollektiv lassen sich bei 29 (53 %) Probanden SOAE nachweisen, davon bei 18 (62 %) weiblichen und 11 (38 %) männlichen sowie 17 Probanden mit SOAE auf beiden Ohren, 11 auf der rechten und einem Probanden auf der linken Seite. Von insgesamt 38 als hörgeschädigt eingeteilten Ohren zeigen 10 (26,3 %) im jeweiligen Ohr SOAE, entsprechend 28 (73,7 %) zeigen keine SOAE. Von 68 normalhörenden Ohren weisen 24 (35,3 %) SOAE auf, 44 Ohren (64,7 %) weisen keine SOAE auf. Die insgesamt 168 erfassten einzelnen SOAE verteilen sich auf 46 Ohren mit durchschnittlich 3,6 SOAE pro Ohr.

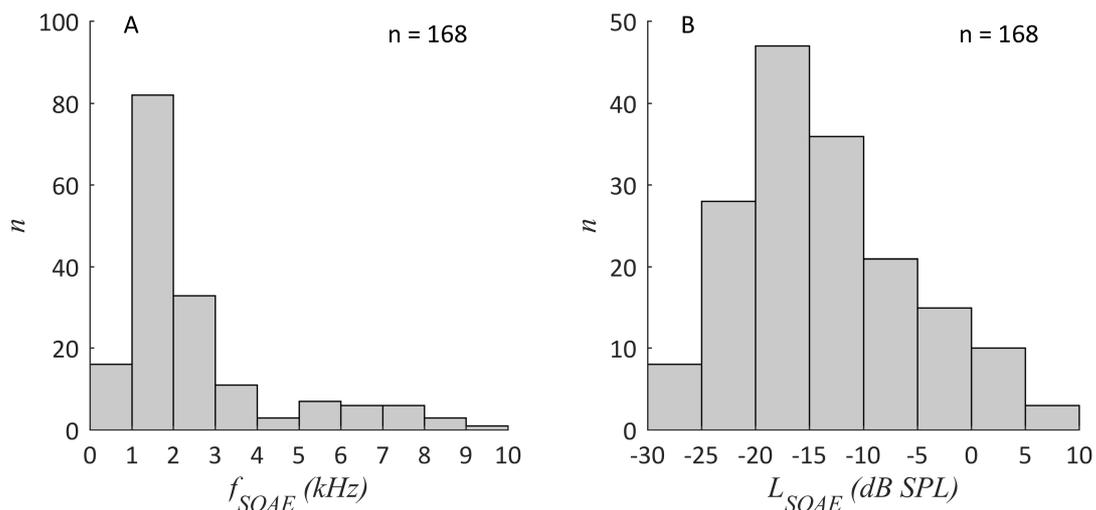


Abb. 24: SOAE-Histogramme. Verteilungsdarstellung der SOAE-Frequenzen (A), f_{SOAE} , und SOAE-Pegel (B), L_{SOAE} . 77,9 % aller registrierter SOAE weisen eine Frequenz im Bereich von 0 bis 3 kHz auf. Bei normalverteilten Daten (K-S-Test, $p > 0,05$) zeigen 49,4 % aller SOAE eine Amplitude zwischen -20 und -10 dB SPL.

Tab. 12: Tabellarische Auflistung aller erfassten SOAE anhand der Frequenz- und Pegelbereiche.

SOAE-Frequenz (kHz)	Anzahl	Häufigkeit (%)	SOAE-Pegel (dB SPL)	Anzahl	Häufigkeit (%)
0–1	16	9,5	-30 bis -25	8	4,8
1–2	82	48,8	-25 bis -20	28	16,7
2–3	33	19,6	-20 bis -15	47	28,0
3–4	11	6,5	-15 bis -10	36	21,4
4–5	3	1,8	-10 bis -5	21	12,5
5–6	7	4,2	-5 bis 0	15	8,9
6–7	6	3,6	0 bis 5	10	6,0
7–8	6	3,6	5 bis 10	3	1,8
8–9	3	1,8			
9–10	1	0,6			
Gesamt	168	100	Gesamt	168	100

4.3.4 Nicht identifizierbare Randgruppenpunkte

Den größten Anteil der Untergruppierung umfasst die Kategorie der Randgruppenpunkte, deren Eingruppierungsgrund sich nicht exakt erkennen lässt. Sie sind in den Streudiagrammen in Abb. 15 in Form blauer Punkte repräsentiert. In dieser Gruppierung sind all diejenigen EDPT beinhaltet, die methodenübergreifend bei den jeweiligen Messungen des gleichen Probanden, auf der gleichen Seite und der gleichen Frequenz als Randgruppenpunkt deklariert werden. Diese Gruppierung umfasst damit Randgruppenpunkte außerhalb des Konfidenzintervalls, die *per se* nicht als solche betrachtet werden, aber, da methodenübergreifend bei mindestens einer anderen Messmethode eine gleiche Einordnung möglich ist, einem gewissen Muster zugeordnet werden können.

Insgesamt gibt es 24 Probanden, bei denen sich die EDPT bei zwei, drei oder allen vier Messmethoden dieser Gruppe einordnen lassen. Mit 12 Randgruppenpunkten bei A_{f_1} , 16 bei A_{f_2} , 13 bei B_{f_1} und 19 bei B_{f_2} sind insgesamt 60 von 146 Randgruppenpunkten-EDPT dieser Gruppe zugeordnet. Zur objektiven quantitativen Definition für eine valide

Einordnung wird festgelegt, dass die Standardabweichung vom Mittelwert infrage kommender EDPT kleiner als 4 dB SPL betragen muss. So wird sichergestellt, dass trotz unterschiedlicher Messverfahren die bestimmten EDPT im gegenseitigen Vergleich eine geringe Abweichung zeigen. Im Schnitt liegt dieser Wert bei 1,75 dB. Insgesamt unterschätzen 10 EDPT die zugehörigen BTH-Werte um durchschnittlich 11,8 dB SPL, wohin gegen 14 EDPT sie um 27,03 dB SPL überschätzen.

4.4 Messzeiten

Im Hinblick auf die klinisch relevante Einsatzmöglichkeit der verschiedenen Messmethoden im Rahmen der Diagnostik, ist es essenziell die benötigten Messzeiten zu vergleichen (Abb. 25). Dabei zeigt sich in der Auswertung der Erfassung eines EDPT-Gramms im Frequenzbereich von 1–8 kHz eine durchschnittlich um 34,9 % kürzere Messzeit für die adaptiven Multifrequenzmessungen. Diese beträgt im Vergleich zu $4,34 \pm 1,04$ (A_{f_1}) und $4,42 \pm 0,96$ Minuten (A_{f_2}) bei den Einzelpulsmessungen nur $2,84 \pm 0,31$ (B_{f_1}) und $2,86 \pm 0,26$ Minuten (B_{f_2}). Der Unterschied zwischen f_1 - und f_2 -kurzgepulster Methodik ist methodenübergreifend nur marginal.

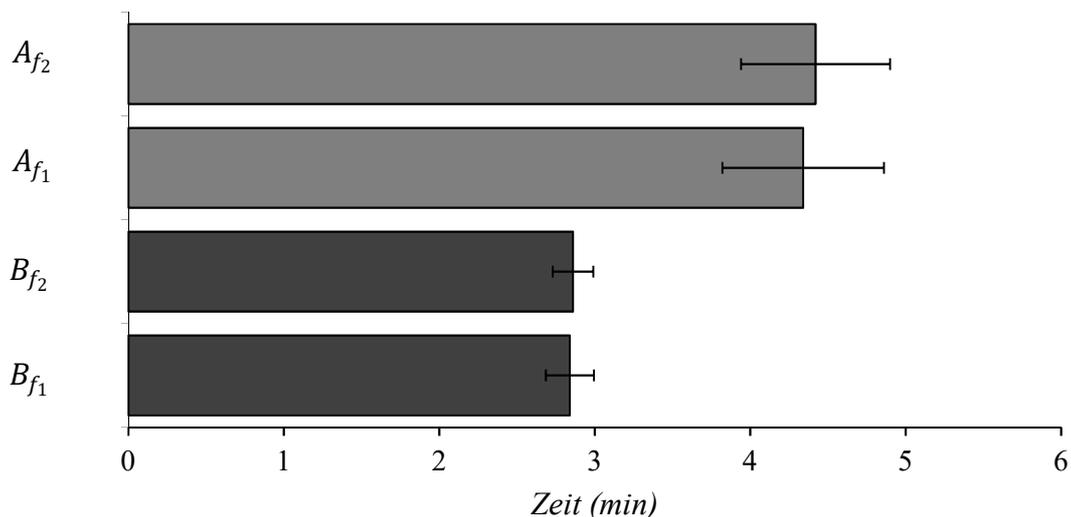


Abb. 25: Durchschnittliche Messzeit mit Standardabweichung für die Erfassung eines EDPT-Gramms im Frequenzbereich 1–8 kHz. Mit einer Dauer von 2,84 min bzw. 2,86 min sind die adaptiven Multifrequenzmessungen B_{f_1} und B_{f_2} schneller als die Einzelpulsmessungen mit 4,34 min bei A_{f_1} und 4,42 min bei A_{f_2} . Im gemittelten Vergleich ist deren Messzeit um 34,9 % kürzer bei gleichzeitig 71,6 % niedrigerer Standardabweichung.

4.5 ROC-Analyse

Da die Anwendung von DPOAE vor allem in der Diagnostik des Hörvermögens eine große Aussagekraft besitzt, ist es wichtig, diese zur relevanten Ergebnisbeurteilung und in Relation mit anderen Verfahren zu quantifizieren. Klinisch spielt bis dato vor allem die zweigegliederte Interpretation von als normalhörend oder hörgeschädigt eingestuften Befunden eine Rolle. Mittels einer Grenzwertoptimierungs- bzw. ROC-Kurve (engl. „*receiver-operating-characteristic*“) lässt sich die Aussagekraft der angewandten Messmethoden diesbezüglich vergleichen. Dabei wird die Sensitivität, d.h. die Wahrscheinlichkeit, dass durch das Testverfahren ein hörgeschädigtes Ohr mit $L_{BTH} > 20$ dB HL richtig-positiv festgestellt wird, ins Verhältnis zur Spezifität, also der Wahrscheinlichkeit, ein normalhörendes Ohr mit $L_{BTH} < 20$ dB HL richtig-negativ zu diagnostizieren, gesetzt (Abb. 26). Da in der ROC-Kurve eine steigende Sensitivität eine abfallende Spezifität zur Folge hätte, wird zur besseren graphischen Anschauung die „falsch-positive Rate“ entsprechend „1 – Spezifität“ verwendet. Bei geforderten Sensitivitätswerten von 95 % zeigen im Vergleich der EDPT von 1,5–6 kHz die Messmethoden A_{f_2} und B_{f_1} eine falsch-positive Rate von 22 %, B_{f_2} von 16 %, während A_{f_1} mit 13% den geringsten Wert innehält (Abb. 26A).

In Bezug auf Sensitivität und Spezifität lassen sich die kurzgepulsten Messmethoden A_{f_1} und A_{f_2} auch anhand der DPOAE-Amplituden bei $L_2 = 50$ dB SPL mittels ROC-Kurve mit anderen Messverfahren vergleichen. Die Multifrequenzmessungen B_{f_1} und B_{f_2} werden hierzu aufgrund der adaptiven Wahl von L_2 nicht miteinbezogen. Ohne die Frequenzen mit geringeren Akzeptanzraten bei $f_2 = 1$ kHz und $f_2 = 8$ kHz (Kap. 4.1) werden zum Vergleich die f_2 -kurzgepulsten DPOAE-Werte aus Zelle *et al.* (2016) sowie die konventionellen kontinuierlich stimulierten DPOAE bei $f_2 = 1,5$ kHz und $f_2 = 4$ kHz (Gorga *et al.*, 1997) bei $L_2 = 55$ dB SPL ($L_1 = 65$ dB SPL) und TEOAE-Amplituden bei $f_2 = 2$ kHz (Gorga *et al.*, 1993b) hinzugezogen. Die Daten der kurzgepulsten DPOAE nach Zelle *et al.* (2016) zeigen bei 95 % Sensitivitätsanforderung mit 85 % den höchsten Spezifitätswert, gefolgt von jeweils 70 % bei den f_2 -kurzgepulsten DPOAE dieser Studie von 1,5–6 kHz und den kontinuierlichen DPOAE bei 4 kHz (Gorga *et al.*, 1997). Die f_1 -kurzgepulsten DPOAE weisen eine Spezifität von 67 % auf, während die kontinuierlichen DPOAE bei 1,5 kHz und TEOAE bei 2 kHz mit 51 % und 44 % die niedrigsten Werte aufzeigen.

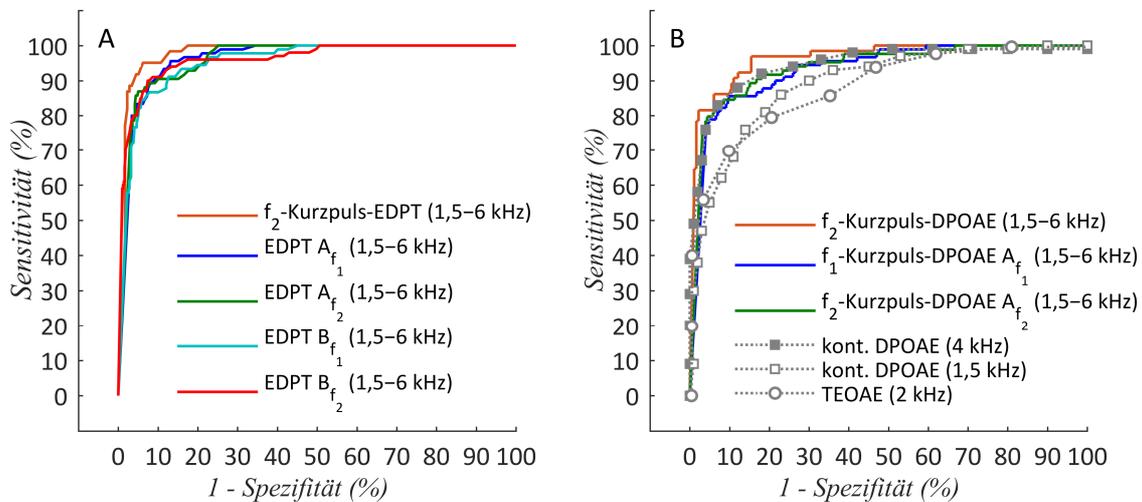


Abb. 26: ROC-Kurven der EDPT und DPOAE der verschiedenen Messmethoden von 1,5–6 kHz.

A) Bei 95 % Sensitivitätsanforderung zeigen A_{f_2} (grüne Linie) und B_{f_1} (türkise Linie) mit 22 % die gleiche falsch-positive Rate. B_{f_2} (rote Linie) liegt mit einer falsch-positiven Rate von 16 % und A_{f_1} (blaue Linie) mit 13% darunter, wohingegen die Daten nach Zelle *et al.* (2016) (orangene Linie) mit 6% den niedrigsten Wert aufweisen.

B) ROC-Kurven der DPOAE-Amplituden der f_1 - und f_2 -kurzgepulsten Methoden A_{f_1} (blaue Linie) und A_{f_2} (grüne Linie) bei 1,5–6 kHz bei $L_2 = 50$ dB SPL. Zum Vergleich sind die Kurven der f_2 -kurzgepulsten DPOAE bei 1,5–6 kHz und $L_2 = 55$ dB SPL (orangene Linie) nach Zelle *et al.* (2016) sowie mit kontinuierlicher Stimulation bei 4 kHz (geschlossene graue Quadrate) und 1,5 kHz (offene graue Quadrate) bei $L_2 = 55$ dB SPL ($L_1 = 65$ dB SPL) aus einer Studie von Gorga *et al.* (1997) und bei 2 kHz mittels TEOAE (graue Kreise) aus Gorga *et al.* (1993b) dargestellt. Bei Anforderung an eine Sensitivität von 95 % zeigt die f_1 -kurzgepulste Kurve mit 67 % bzw. die f_2 -kurzgepulste Kurve mit 70 % Spezifität geringere Werte als die kurzgepulste Vergleichskurve mit 85 % Spezifität. im gleichen Frequenzbereich. Die Spezifität liegt bei den kontinuierlichen DPOAE bei 4 kHz ebenfalls bei 70 %, bei 1,5 kHz und den TEOAE jedoch deutlich darunter.

Auch ohne Einbeziehen einer ROC-Kurve lassen sich die angewandten Messmethoden mittels Sensitivität und Spezifität bezüglich der EDPT in ihrer diagnostischen Aussagekraft vergleichen. Zusätzlich lassen sich anhand der Daten die positiven (PPV) und negativen prädiktiven Werte (NPV) errechnen. Diese repräsentieren die Wahrscheinlichkeit, mit der, falls ein L_{EDPT} entsprechend der dichotomen Einteilung bei $L_{EDPT} > 20$ dB HL als hörgeschädigt („positiv“) und bei $L_{EDPT} < 20$ dB HL als normalhörend („negativ“) klassifiziert wird, diese Zuteilung in Bezug auf den jeweiligen L_{BTH} -Wert auch zutreffend ist. Wichtig ist, dass hierzu in dieser Arbeit keine Sensitivitätsanforderungen gestellt werden. Im methodeninternen Vergleich zeigt dabei die f_2 -kurzgepulste adaptive Multifrequenzmessung neben den höchsten Werten mit

88,1 % bei der Sensitivität und 93,0 % bei der Spezifität auch den größten PPV mit 73,1 % und NPV mit 90,6 %. (Tab. 13). Die Einzelpulsmessungen weisen im direkten Vergleich mit den adaptiven Multifrequenzmessungen die jeweils geringeren PPV- und NPV-Werte auf. In eine methodenübergreifende Relation gesetzt, zeigen die adaptiven Multifrequenzmessungen für Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV die größeren Werte und lassen sich so als diagnostisch aussagekräftigere Werkzeuge einstufen. Generell weisen alle Messverfahren eine höhere Spezifität und einen höheren NPV im Vergleich zu den korrespondierenden Parametern der Sensitivität und PPV auf.

Tab. 13: Tabellarische Auflistung diagnostisch relevanter Parameter basierend auf den akzeptierten EDPT der jeweiligen Messmethode.

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Positiver prädiktiver Wert (%)	Negativer prädiktiver Wert (%)
A_{f_1}	80,1	86,5	56,3	82,9
A_{f_2}	74,2	89,1	59,6	84,4
B_{f_1}	79,5	91,7	67,4	87,8
B_{f_2}	88,1	93,0	73,1	90,6

4.6 Messmethodenspezifischer Datenvergleich

Mittels Streudiagrammen werden die akzeptierten EDPT der jeweiligen Einzelpuls- sowie adaptiven Multifrequenzmessungen graphisch dargestellt und in Relation gesetzt (Abb. 27). Eine tabellarische Auflistung der Parameter ist in Tab. 14 einzusehen. In Bezug auf die aufgeführten Vergleiche zeigen die mittels Einzelpulsmessungen erfassten EDPT in „ A_{f_1} vs. A_{f_2} “ mit $\sigma_{\Delta L} = 5,34$ dB die geringste Standardabweichung der Differenz. Ebenso präsentieren sie für die Steigung der Regressionsgeraden mit $a = 0,74$ den niedrigsten Wert. Die anhand

$$L_{EDPT(y)} = a \cdot L_{EDPT(x)} + b \quad (4)$$

angegebene Möglichkeit zur jeweiligen Umrechnung der EDPT zweier verschiedener Messmethoden x und y zeigt mit dem Parameter b den Schnittpunkt der Regressionsgeraden mit der y-Achse an. Mit einem Unterschied $b = 8,42$ dB SPL bei den

Einzelimpuls- und $b = 8,61$ dB SPL bei den Multifrequenzmessungen liegen im Schnitt die Werte für L_{EDPT} bei der f_2 -kurzgepulsten Stimulation über den korrespondierenden, durch f_1 -Kurzimpulse registrierten L_{EDPT} . Kaum einen Unterschied von $b = 1,64$ dB SPL zeigen dabei die f_1 -kurzgepulst erzeugten L_{EDPT} -Werte zwischen A_{f_1} und B_{f_1} . Mit $a = 0,91$ wird für die EDPT dieses Streudiagramms die höchste Steigung von knapp unter 1 erfasst während die anderen Vergleiche niedrigere Werte aufweisen. In Bezug auf Korrelationskoeffizienten präsentieren die kombiniert validen EDPT von A_{f_1} und B_{f_1} sowie B_{f_1} und B_{f_2} mit $r^2 = 0,60$ bzw. $r^2 = 0,63$ die vergleichsweise höchsten Werte ($p < 0,001$). Dies lässt sich analog zur Korrelation der EDPT-BTH-Streudiagramme (Kap. 4.1.1) graphisch dadurch erklären, dass, hinzukommend zum großflächig abgedeckten Hauptbereich, im linken unteren Quadranten vor allem Punkte mit $L_{EDPT} < 15$ dB SPL (Abb. 27B) und im rechten oberen Quadranten mit $L_{EDPT} > 40$ dB SPL (Abb. 27C) bei diesen Messverfahren valide erfasst werden.

Tab. 14: Auflistung der Streudiagrammparameter je nach Vergleich zweier Messmethoden. Mit n_{valide} wird die Anzahl gültiger EDPT beider verglichenen Messmethoden angegeben. Anhand der Gl. (4) wird die Steigung mit a und der Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der y-Achse mit b aufgelistet. $\sigma_{\Delta L}$ gibt die Standardabweichung der Differenz zwischen den verglichenen validen L_{EDPT} -Werten an.

	A_{f_1} vs. A_{f_2}	A_{f_1} vs. B_{f_1}	B_{f_1} vs. B_{f_2}	A_{f_2} vs. B_{f_2}
n_{valide}	551	574	631	593
r^2	0,53	0,60	0,63	0,51
	($p < 0,001$)			
a	$0,74 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,03$	$0,76 \pm 0,02$	$0,81 \pm 0,03$
b (dB SPL)	$8,42 \pm 0,74$	$1,64 \pm 0,78$	$8,61 \pm 0,64$	$5,29 \pm 0,89$
$\sigma_{\Delta L}$ (dB)	5,34	6,06	6,30	6,39

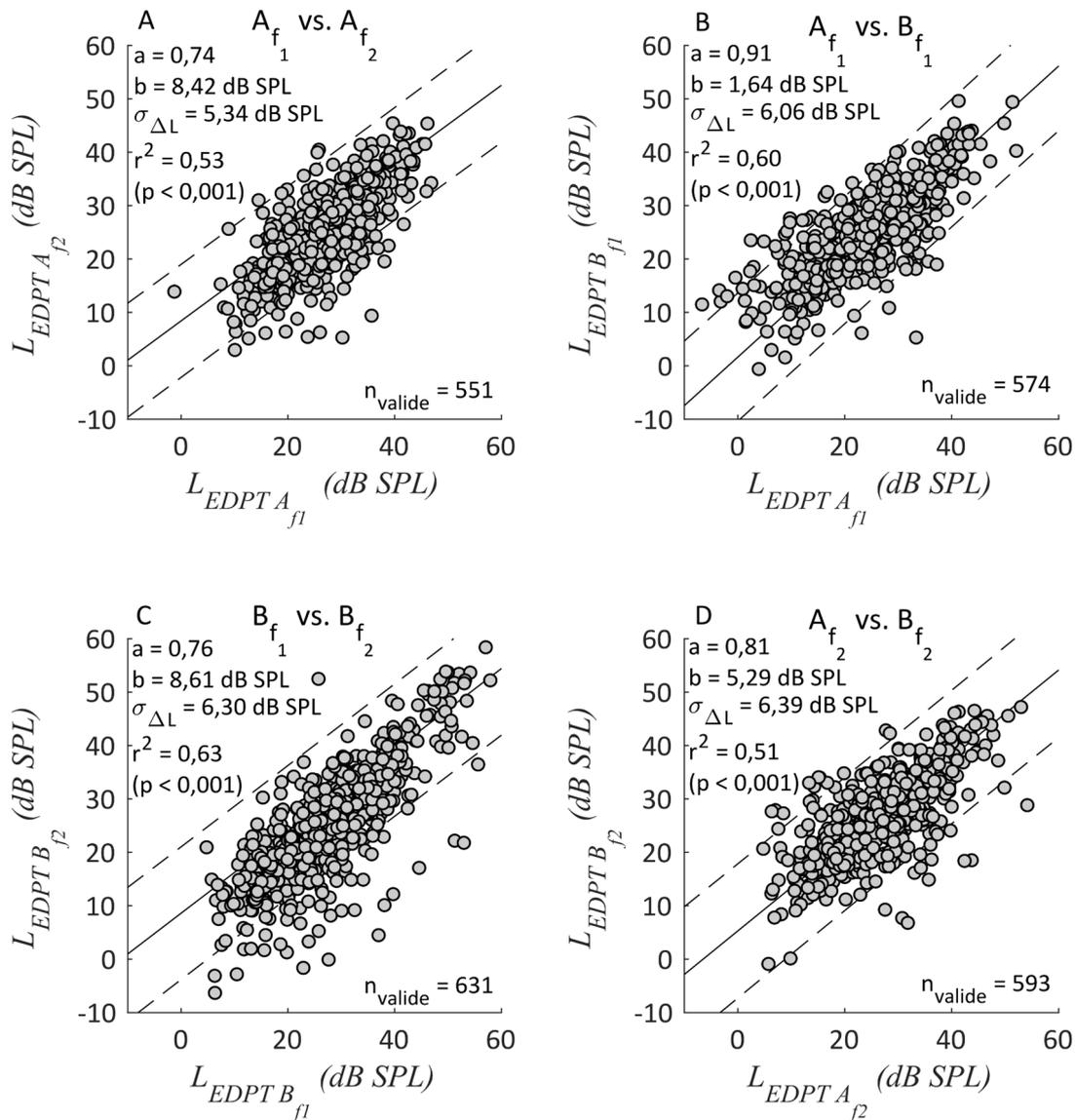


Abb. 27: Streudiagramme verschiedener Vergleichsszenarien zwischen den akzeptierten validen EDPT zweier Messmethoden. Über Gl. (4) wird die Steigung mit a und durch b der konstanten Parameter des Schnittpunkts der Regressionsgeraden mit der y-Achse angegeben. $\sigma_{\Delta L}$ gibt als Standardabweichung die durchschnittliche Differenz zwischen $L_{EDPT(x)}$ und $L_{EDPT(y)}$ an. Mit $a = 0,74$ und $\sigma_{\Delta L} = 5,34$ dB SPL weist A_{f_1} vs. A_{f_2} (A) die niedrigste Steigung und geringe Standardabweichung im Kontext auf. Im Vergleich von f_1 - und f_2 -kurzgepulsten EDPT sowohl bei Einzelpuls-(A) als auch Multifrequenzmessungen (C) zeigt sich anhand der b -Werte von über 8,4 dB SPL, dass für L_{EDPT} bei den f_1 -kurzgepulsten Messungen im Schnitt höhere Werte erfasst werden. Entsprechend geringfügig sind die Unterschiede bei f_1 -kurzgepulsten EDPT mit $b = 1,64$ dB SPL.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methoden

5.1.1 Studiendesign

Die objektiv geschätzte Hörschwelle über die Ermittlung der geschätzten Distorsionsproduktschwelle durch DPOAE-Wachstumsfunktionen korreliert signifikant mit der subjektiven Hörschwelle (Boege und Janssen, 2002; Oswald *et al.*, 2002). Dies tritt vor allem bei Ohren ohne oder mit leichtem bis mittelgradigem cochleären Hörverlust bei physiologisch uneingeschränkter Mittelohrfunktion auf (Zelle *et al.*, 2017). Angelehnt an das Probandenkollektiv vorausgehender Studien mit ähnlichem Studiendesign (Boege und Janssen, 2002; Gorga *et al.*, 2003; Zelle *et al.*, 2017) werden in dieser Studie neben normalhörenden auch hörgeschädigte Ohren miteinbezogen. Trotz des formal hohen Anteils von 24 Probanden mit einem Hörverlust von mehr als 20 dB HL bei mindestens einer Frequenz im klinischen Audiogramm, zeigen kumuliert nur 12,7 % aller Békésy-Hörschwellen einen mittelgradigen Hörverlust von 20 bis 40 dB HL (Kap. 4.1.2). Im Gegenzug dazu liegen 81,1 % aller BTH-Werte im normalhörenden Bereich von -10 bis 20 dB HL. Diese drastische Verlagerung ist ein Grund für die mangelnde Verwertbarkeit der relativ niedrigen quadrierten Korrelationskoeffizienten r^2 sowie der Steigung a der Regressionsgeraden in den Streudiagrammen. Mit $a = 0,47$ bei den Einzelpuls-, bzw. $a = 0,54$ bei den Multifrequenzmessungen (Kap. 4.1.1, Tab. 2 und Tab. 3) liegen diese Werte im Mittel im studienübergreifend betrachteten Frequenzbereich von 1 bis 8 kHz deutlich unter $a = 0,90$ bei den kurzgepulsten DPOAE (Zelle *et al.*, 2017) und $a = 1,09$ bei kontinuierlichen DPOAE (Gorga *et al.*, 2003), wobei letztere Arbeit ohne Messung der Frequenz $f_2 = 5$ kHz erfolgte. Die Korrelation dieser Studien liegt ebenfalls mit jeweils $r^2 = 0,65$ und $r^2 = 0,74$ über denen Werten $r^2 = 0,27$ der Einzelpuls-, und $r^2 = 0,39$ der Multifrequenzmessungen.

Durch das Miteinbeziehen stark hörgeschädigter Probanden ergeben sich zahlenmäßig 68 (8 %) BTH-Messungen im Bereich von 40 bis 70 dB HL (Tab. 4). Ab einem Hörverlust über 50 dB HL wies keines der Messverfahren akzeptierte EDPT auf, was sich in etwa mit anderen Auswertungsergebnissen deckt (Gorga *et al.*, 2003) und auf irreversible Schäden der ÄHZ bzw. des cochleären Verstärkers zurückzuführen ist (Hoth und Walger, 2014). Zwischen 40 und 50 dB HL liegt die Akzeptanzrate bei A_{f_1} bei

4,0 % (1/25), und gemittelt bei den Multifrequenzdaten bei 26,0 % (13/50), was eine leichte Verbesserung im Vergleich zu 18,9 % (7/37) bei Zelle *et al.* (2017) aufzeigt. Auch wenn die Akzeptanzraten hierbei weit unter dem Durchschnitt des gesamten Hörbereichs liegen, heben sich dennoch die adaptiven Multifrequenzmessungen im Vergleich zu den Einzelpulsmessungen hervor, die gleichzeitig mit $\sigma_{\Delta L} = 5,18$ dB bei B_{f_1} und $\sigma_{\Delta L} = 4,67$ dB bei B_{f_2} zwischen 40 und 50 dB HL die niedrigste Standardabweichung zur subjektiven Hörschwelle aufweisen. Dieser Punkt wird in Kap. 5.2.2 weiter ausgeführt.

In Hinblick auf die in dieser Studie genutzte Békésy-Audiometrie sind die erfassten subjektiven Hörschwellen kritisch zu betrachten. Aufgrund einer dreimalig durchgeführten Messreihe von insgesamt etwa 20 Minuten Dauer im Anschluss an die DPOAE-Messungen sind Messfehler durch Konzentrationsverlust oder leichtes Eindösen und damit verbundenes verspätetes Drücken und Loslassen der Taste möglich. Obwohl in der vorangegangenen Studie nach Zelle *et al.* (2017) die Békésy- vor der DPOAE-Messung erfolgt, liegt die mediane Standardabweichung mit $\tilde{\sigma}_{BTH} = 2,37$ dB deutlich höher als in dieser Arbeit mit $\tilde{\sigma}_{BTH} = 1,12$ dB.

5.1.2 Messaufbau- und Durchführung

Um einen standardisiert gleich ablaufenden Messdurchgang bei jedem Probanden zu gewährleisten, wurde die zu Beginn ins jeweilige Ohr eingesetzte Ohrsonde nach der Kalibration nicht mehr bewusst bewegt (Kap. 3.4.1). Da unter anderem mögliche Kopfbewegungen zu einer Veränderung der Sondenlage führen können, wurde die Kalibration in regelmäßigen Abständen bei den DPOAE- und Békésmessungen wiederholt. Diesbezüglich kommen zusätzlich interindividuelle Unterschiede als Bias in Betracht. Aufgrund der variablen Sondeneinstecktiefe sowie Länge und akustischen Struktur des Gehörgangs können ab einem Frequenzbereich von 2 kHz vor allem stehende Wellen ein Problem darstellen (Siegel, 1994; Scheperle *et al.*, 2008). Durch die Reflexion von Schallwellen am Trommelfell kann es während der Kalibration zur Verstärkung oder Abschwächung des Schalldruckpegels nahe der Sonde kommen, wodurch sowohl die Anregungs- als auch DPOAE-Pegel um bis zu 20 dB beeinflusst werden können. Obwohl in vergleichbarer Literatur unterschiedliche Kalibrationsmethoden angewandt werden, legt Rogers *et al.* (2010) nahe, dass davon

unabhängig nur geringe Korrelationsunterschiede zwischen DPOAE und subjektiver Hörschwelle liegen.

Bezüglich etwaiger Störeinflüsse wird darauf geachtet, diese so minimal wie möglich zu handhaben. So wurden elektronische Geräte, die nicht zur Messung benötigt wurden, ausgeschaltet und außerhalb der Messkabine gelagert. Des Weiteren wurde das Kabel der Ohrsonde an einer sich über der Liege befindlichen Aufhängung angebracht um Rauschen durch Bewegung oder Reibung am Kabel zu reduzieren. Atemgeräusche- und bewegungen, Husten oder Schlucken durch den Probanden werden durch die Bandpassfilterung größtenteils in der Signalauswertung vermindert.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die mögliche Diskrepanz zwischen der DPOAE-Erfassung durch das Programm LabVIEW und der DPOAE-Signalverarbeitung durch das in MATLAB implementierte Auswerteprogramm. Innerhalb beider Systeme werden für die Erfassung und Offlineverarbeitung der Daten verschiedene Kriterien bewertet. Während in LabVIEW anhand des SNR-Kriteriums > 10 dB DPOAE akzeptiert oder abgelehnt werden und die adaptive Pegelwahl stattfindet, werden diese Daten separat mittels MATLAB gefiltert, verarbeitet und die DPOAE-Wachstumsfunktionen mitsamt Bedingungen und Akzeptanzparametern prozessiert. So werden beispielsweise vorab akzeptierte DPOAE durch die Sättigungskorrektur (Kap. 3.4.8) nachträglich abgelehnt oder trotz einer Unterschreitung des 3-dB-Abstands zum nächsten DPOAE akzeptiert, da dieser in LabVIEW vor der angepassten Signalauswertung gültig ist. Dieser Sachverhalt ist unter anderem ein Grund für die Minimalanzahl von vier benötigten DPOAE für eine akzeptierte Wachstumsfunktion bei eigentlich nur drei nötigen DPOAE für die Anfertigung der Regressionsgeraden. Deshalb ist es diesbezüglich für weitere Studien wünschenswert, beide Programme ohne Informationsabweichungen und Qualitätsverlust zu vereinen.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Bezug von objektiven zu subjektiven Hörschwellen

Durch die Möglichkeit der Berechnung des EDPT lässt sich methodenübergreifend im Frequenzbereich $f_2 = 1\text{--}8$ kHz die objektiv geschätzte Hörschwelle L_{EHT} ableiten. Deren Differenzen zu den subjektiven L_{BTH} -Werten werden durch $\sigma_{\Delta L}$ quantifiziert und zeigen mit $\sigma_{\Delta L}^{Af_1} = 7,13$ dB und $\sigma_{\Delta L}^{Af_2} = 7,31$ dB bei den Einzelpulsmessungen sowie mit $\sigma_{\Delta L}^{Bf_1} = 8,30$ dB und $\sigma_{\Delta L}^{Bf_2} = 8,26$ dB bei den adaptiven Multifrequenzmessungen niedrige Standardabweichungen. Bei vergleichbaren Studien mit ebenfalls einbezogenen hörgeschädigten Ohren lagen die Differenzwerte mit 10,9 dB (Boege und Janssen, 2002), 10,1 dB (Gorga *et al.*, 2003) und 12,5 dB (Neely *et al.*, 2009) deutlich darüber. Letztere nutzte dabei zur Bestimmung des EDPT zwei Regressionsgeraden in den Wachstumsfunktionen und abwandelte Stimulusparameter nach Johnson *et al.* (2006). Ein Grund für die hohen Standardabweichungen dieser Studien ist möglicherweise die gemeinsame Verwendung kontinuierlich präsentierter Stimuli und der so möglichen Beeinflussung der DPOAE-Amplitude durch Interferenzen zwischen den beiden Komponenten (Kap. 2.3.4). Zelle *et al.* (2017) zeigen, dass durch die Anwendung kurzgepulster Stimulustöne und Extraktion der nichtlinearen Komponente mittels der OD-Technik, wie sie auch in dieser Studie angewandt wird, die Korrelation mit der subjektiven Hörschwelle deutlich präziser wird. Ein Grund für den niedrigeren $\sigma_{\Delta L}$ -Wert von 6,52 dB bei Zelle *et al.* (2017) im Vergleich zur aktuellen Studie könnte die Verwendung von fixen 11 DPOAE und der höheren maximal erfassten Anzahl von 400 Blöcken sein, um durch stärkere Mittelung das SNR erhöhen zu können. Im Vergleich mit den Regressionsparametern der Streudiagramme zeigten die Daten der kurzgepulsten DPOAE nach Zelle *et al.* (2017) für die Steigung mit $a = 0,90$ und die Korrelation $r^2 = 0,64$ ($p < 0,001$) im Mittel höhere Werte als die Verfahren dieser Studie mit $a < 0,54$ und $r^2 < 0,39$ ($p < 0,001$). Dies liegt vor allem daran, dass, im Vergleich zur höheren Messanzahl von EDPT im Normbereich, deutlich weniger Punkte bei $L_{EDPT} > 30$ dB SPL erfasst werden konnten. Die clusterhafte Ansammlung akzeptierter Punkte im normalen Hörbereich führt dadurch zu einer verminderten Aussagekraft des Korrelationskoeffizienten sowie des Steigungsparameters der Regressionsgeraden.

Ein weiterer Grund für die vergleichbar niedrige Differenz zwischen objektiver und subjektiver Hörschwelle ist die Wahl der Stimuluspegel. Der Grundgedanke liegt dabei

stets in der Generierung möglichst großer und robuster DPOAE. Während frühere Studien von Boege und Janssen (2002) und Gorga *et al.* (2003) auf einer frequenzunabhängigen Wahl mit $L_1 = 0,4 \cdot L_2 + 39 \text{ dB SPL}$ (Kummer *et al.*, 1998) basierten, die aus normalhörenden Daten hervorging, verwendeten kürzlich Johnson *et al.* (2010) optimierte Pegel unter miteinbezogenen hörgeschädigten Ohren. Trotz eines geringen positiven Effekts auf die Hörschwellschätzung blieb hierbei durch die Verwendung kontinuierlicher Stimulation die mögliche Interferenz zwischen den zwei DPOAE-Komponenten unberücksichtigt. Auf diese Problematik wird anhand der frequenzoptimierten Pegelwahl der Stimulustöne nach Zelle *et al.* (2015a) in Zelle *et al.* (2017) und dieser Studie eingegangen. Beachtet werden muss hierbei jedoch die Tatsache, dass besagte Pegelwerte aus einem rein normalhörenden Probandenkollektiv stammen.

5.2.2 Akzeptanzraten

Die Akzeptanzraten der verwendeten Messverfahren liegen gemittelt über den gesamten Hörschwellen- und Frequenzbereich bei den Einzelpulsmessungen A_{f_1} und A_{f_2} bei 70 % und 71,9 % und bei den Multifrequenzmessungen B_{f_1} und B_{f_2} bei 78,2 % und 80,5 % (Kap. 4.1). In Bezug auf die Akzeptanzraten im stark hörgeschädigten Bereich von $L_{BTH} > 40 \text{ dB HL}$ (Kap. 5.1.2) liefern im normalhörenden Bereich von $L_{BTH} < 20 \text{ dB HL}$ A_{f_1} und A_{f_2} mit 81,5 % und 84,4 % sowie B_{f_1} und B_{f_2} mit 88,4 % und 90,2 % niedrigere Werte als die vorausgegangene vergleichbare Studie nach Zelle *et al.* (2017) mit 95,9 %. Im Bereich mittelgradigen Hörverlusts $20 < L_{BTH} < 40 \text{ dB HL}$ liegen die Akzeptanzraten mit 73,9 % ebenfalls über denen dieser Studie mit 30,1 % (A_{f_1}), 26,5 % (A_{f_2}), 49,4 % (B_{f_1}) und 56,6 % (B_{f_2}). Die adaptiven Multifrequenzmessungen zeigen hier vor allem, dass der Großteil der EDPT (B_{f_1} : 23/42 und B_{f_2} : 25/35) nicht aufgrund mangelndem Erfüllens der Akzeptanzkriterien, sondern aufgrund eines ungenügenden Erreichens von mindestens drei akzeptierten DPOAE nicht auswertbar sind. Somit spielte scheinbar bei der adaptiven Methodik die reduzierte Anzahl zur EDPT-Messung verfügbaren DPOAE eine Rolle, die durch das SNR-Kriterium bereits in der DPOAE-Erfassung an erster Stelle eingeschränkt wird. Alle Messverfahren weisen zwischen -30 und -10 dB HL eine

Akzeptanzquote von 100 % auf (Kap. 4.1.2, Tab. 5). Da es bei diesen neun subjektiven Werten aufgrund der extremen negativen Hörschwelle um BTH-Messfehler handelt, ist lediglich die Einordnung, jedoch nicht die Akzeptanzrate davon betroffen.

Frequenzbezogen zeigen alle Messverfahren dieser Studie ein ähnliches Ergebnis, bei dem methodenintern stets die Frequenzen $f_2 = 1$ und 8 kHz die schlechtesten Akzeptanzraten bei gleichzeitig größter Standardabweichung zu den BTH-Hörschwellen aufweisen (Kap. 4.1.1, Tab. 2 und Tab. 3). Im Frequenzbereich von 1,5 bis 6 kHz werden bei den Einzelpulsmessungen jeweils 74,9 % (A_{f_1}) und 75,8 % (A_{f_2}) und bei den Multifrequenzmessungen 82,4 % (B_{f_1}) und 84,1 % (B_{f_2}) akzeptiert. Durch den bereits erwähnten Sachverhalt der fehlenden BTH-Werte und schlechten Akzeptanzraten im mittel- und hochgradigen Schwellenbereich wird dies anhand der niedrigen Korrelationskoeffizienten und Steigungswerte bei $f_2 = 1$ und 8 kHz methodenübergreifend bestätigt. Der niedrigen Akzeptanzrate bei $f_2 = 1$ kHz können Probleme mit einem nicht ausreichend hohen SNR durch vermehrt auftretendes Rauschen zu Grunde liegen (Kap. 4.3.2), wohingegen bei $f_2 = 8$ kHz durch bereits zu starken Hörverlust weniger starke DPOAE suffizient gemessen werden konnten. Der Vorteil der adaptiven Methodik gegenüber den fixen Stimuluspegeln liegt offenbar daran, dass erst im höheren Lautstärkebereich DPOAE messbar werden, und diese durch die adaptive Wahl dort erzeugt werden, während die Einzelpulsmessungen in ihrer Anzahl begrenzt sind.

5.2.3 DPOAE-Wachstumsfunktionen

Die DPOAE-Wachstumsfunktionen der vier angewandten Messverfahren zeigen in ihren relevanten Parametern teilweise signifikante Unterschiede auf. Die mittels $\tilde{\sigma}_{EDPT}$ angegebene Genauigkeit der EDPT durch die extrapolierten Regressionsgeraden ergab im Vergleich zu den Einzelpulsmessungen bei den adaptiven Multifrequenzmessungen signifikant kleinere Werte (Kap. 4.2.1) und liegt gemittelt nur 0,25 dB über $\tilde{\sigma}_{EDPT} = 1,54$ dB bei gleich genutzter Multifrequenzerfassung mit *high-level correction* nach Zelle *et al.* (2017). Die medianen Standardabweichungen der Einzelpulsmessungen hatten mit $\tilde{\sigma}_{EDPT} = 1,96$ dB und 2,38 dB im genannten Vergleich die höchsten Werte. Auch wenn $\sigma_{\Delta L}$ bei den Multifrequenzmessungen größere Differenzen zur subjektiven Hörschwelle aufzeigte, scheint in der Genauigkeit der objektiven Hörschwellenschätzung ein Vorteil dieser Methodik zu liegen. Bezüglich \tilde{r}^2 zeigen alle Verfahren sich an 1 annähernde Werte und bestätigen damit die hohe Korrelation zwischen der Distorsionsproduktamplitude und dem Stimuluspegel L_2 bei akzeptierten Wachstumsfunktionen. Die medianen Steigungswerte $\tilde{s}_{I/O}$ der Regressionsgeraden liegen bis auf B_{f_2} bei allen Messverfahren über $\tilde{s}_{I/O} = 2,76$ $\mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$ von Zelle *et al.* (2017), die Einzelpuls- sind dabei in der jetzigen Studie signifikant größer als die Multifrequenzerfassung (Kap. 4.2.1). Unter der Annahme, dass die Steigung der Regressionsgeraden als Maß für die Kompression der cochleären Schallverarbeitung zu verstehen ist (Boege und Janssen, 2002), nimmt sie mit zunehmendem Hörverlust aufgrund gleichzeitigen Verlusts der Kompression zu (Gehr *et al.*, 2004). Die Differenz zwischen dieser und der Studie von Zelle *et al.* (2017) scheint daher nicht in einem Unterschied der Anzahl an akzeptierten Wachstumsfunktionen hörgeschädigter Probanden ($20 < L_{BTH} < 40$ dB HL) zu liegen, die mit 33 bei den Multipulsmessungen von Zelle *et al.* (2017) sogar höher als 25 bzw. 22 bei den hier durchgeführten Einzelpulsmessungen ausfielen. Es empfiehlt sich deshalb, den Steigungsparameter primär für jeden Probanden individuell auszuwerten als anhand der Mediane der Daten aller Probanden, da er unter anderem ohne Beeinflussung der Hörschwellenschätzung Auskunft über die Mittelohrübertragungsfunktion geben kann (Dalhoff *et al.*, 2013). Darüber hinaus sind die gemittelten Steigungswerte aller abgelehnten EDPT bzw. Wachstumsfunktionen mit $\tilde{s}_{I/O} > 0,2$ $\mu\text{Pa}/\text{dB SPL}$ bei keinem genutzten Messverfahren ein Ausschlusskriterium.

In Bezug auf den adaptiven Mechanismus zur Generierung von Wachstumsfunktionen zeigen die Multifrequenzmessungen, insbesondere die f_2 -kurzgepulsten (f_1 -kurzgepulste Messungen Kap. 5.2.6), dass über die Hälfte (54,5 %) aller akzeptierten EDPT aus fünf, 38,8 % aus vier und unter 10 % (6,7 %) aus drei gemessenen DPOAE berechnet werden. Weiterhin fällt auf, dass stets abhängig von der Anzahl gemessener DPOAE auch der Anteil davon an maximal möglichen akzeptierten DPOAE am größten ist (Kap. 4.2.2, Abb. 20B und D). So werden zum Beispiel bei B_{f_2} und fünf gemessenen DPOAE über 50 % davon akzeptiert, während vier oder drei akzeptierte DPOAE geringere prozentuale Anteile ausmachten. Obwohl die Daten zum großen Teil auf normalhörenden Ohren basieren, zeigt sich, dass der adaptive Algorithmus überwiegend fünf oder die maximale Anzahl von sechs DPOAE generiert. Dies scheint vor dem Hintergrund zu geschehen, dass zwar drei akzeptierte DPOAE generell ausreichen, jedoch durch eine höhere Anzahl die Kriterien des EDPT sowie der Regressionsgeraden verbessert werden konnten. Eine höhere Anzahl machte es darüber hinaus auch der *high-level correction* möglich, DPOAE zu streichen und dennoch eine akzeptables EDPT aus mindestens drei DPOAE zu erreichen (Abb. 29 im Anhang).

5.2.4 ROC-Analyse

Mittels ROC-Kurven konnte gezeigt werden, dass die in dieser Arbeit verwendeten DPOAE-Messmethoden effektiv als Diagnostikverfahren genutzt werden können. In Zahlen ausgedrückt wiesen die adaptiven Multifrequenzmessungen anhand der Daten aus den EDPT-Grammen Sensitivitätswerte von 79–81 % und Spezifitätswerte von 92–93 % auf und übertrafen dabei hier, wie auch bei den PPV- und NPV-Werten, die Referenzmessungen der Einzelpulsmethoden. Verglichen mit Zelle *et al.* (2017), mit nur 5 % falsch-positiven Ergebnissen bei 95 % Sensitivität im Frequenzbereich 1,5–6 kHz bei f_2 -kurzgepulsten EDPT, zeigen die Einzelpuls- und Multifrequenzmessungen eine Falsch-positive-Rate von 19 %.

Bei einem Vergleich der ROC-Kurven der DP-Gramme anhand der DPOAE-Amplituden sortieren sich diesbezüglich die Einzelpulsmessungen A_{f_1} und A_{f_2} zwischen den f_2 -kurzgepulsten DPOAE-Ergebnissen von Zelle *et al.* (2017) und den ausgewerteten Daten nach Gorga *et al.* (1993b) und (1997) ein, wobei die Daten der A_{f_2} -Messungen mit

70% Spezifität bei 95% Sensitivitätsanforderung denen der kontinuierlichen DPOAE bei 4 kHz entsprechen. Dass hierbei mit der A_{f_2} - und auch mit der A_{f_1} -Methodik und 67% nahezu gleiche Spezifitätswerte im Vergleich zu den Ergebnissen der kontinuierlichen 4-kHz-Messungen erreicht werden, legt nahe, dass im größeren Frequenzbereich von 1,5–6 kHz die kurzgepulst erzeugten DPOAE-Amplituden zur diagnostischen Unterscheidung zwischen normalen und erhöhten Hörschwellenwerten genutzt werden können, auch wenn die DPOAE-Amplituden durch die rückwärts übertragende Mittelohrfunktion v.a. bei niedrigen Frequenzen reduziert werden oder durch stehende Wellen bei höheren Frequenzen zur schlechteren Messleistung führen können (Gorga *et al.*, 1997). Eine höhere Mittelungsanzahl zur Maximierung der DPOAE bzw. Reduzierung der Rauschamplituden kommt im Vergleich zu dieser Studie als möglichen Grund für die hohen Spezifitätswerte von Zelle *et al.* (2017) in Frage. Mit $L_2 = 50$ dB SPL liegt der Anregungspegel zur bestmöglichen Leistung im optimalen Bereich von 40–55 dB SPL (Johnson *et al.*, 2010). Generell zeigen die Multifrequenzverfahren in puncto Sensitivität und Spezifität, dass sie sich in ihrer Funktion zur Diagnostik auf Höhe der 226-Hz-Tympanometrie befinden, die zur Bestimmung von Mittelohrerkrankungen bei Kleinkindern 70 % Sensitivität und 98 % Spezifität aufweisen (Hoth, 2014). Bei hochsensitiven Verfahren kann bei negativem Ergebnis eine Erkrankung bzw. Hörschädigung fast sicher ausgeschlossen werden, da falsch-negative Ergebnisse bei erkrankten Patienten kaum vorkommen. Berücksichtigt werden muss in der Hinsicht jedoch auch die niedrige Prävalenz hörgeschädigter Probandendaten von 17,8 %. Dies zeigte sich auch anhand der niedrigen PPV- und hohen NPV-Werte, die sich durch die große Gruppe Normalhörender und der im Verhältnis dazu größeren Wahrscheinlichkeit von mehr falsch-positiven bzw. weniger falsch-negativen Ergebnissen erklären lassen.

5.2.5 Kritische Auseinandersetzung mit der klinischen Anwendbarkeit

Die aufzubringende Messzeit eines Messverfahrens ist maßgeblich für dessen Anwendbarkeit im klinischen Kontext ausschlaggebend. Während aktuell für die OAE-Amplitudenbestimmung mittels TEOAE oder DPOAE zwischen 45 und 90 Sekunden benötigt werden (Hoth und Neumann, 2006), sind für die Hörschwellenschätzung durch

DPOAE-Wachstumsfunktionen deutlich längere Zeiten nötig. Diese liegen in dieser Studie für die Erstellung eines EDPT-Gramms im Frequenzbereich 1–8 kHz bei den adaptiven Multifrequenzmessungen im Schnitt bei 2,9 Minuten, bei den Einzelpulsmessungen bei etwa 4,4 Minuten. Vergleichbare vorausgegangene Studien zeigen für die reine Erfassung eines EDPT eine Messzeit von 6 Minuten (Dalhoff *et al.*, 2013) bzw. für ein EDPT-Gramm 16,5 Minuten (Zelle *et al.*, 2017). Die längere Messdauer ist dabei vor allem auf zeitlich längere Messblöcke, eine längere Stimulusdauer, eine höhere Anzahl erfasster DPOAE oder eine höhere Mittelungszahl zurückzuführen. Aufgrund dieser Einstellungen und verschiedener EDPT-Erfassungsmechanismen durch Einzel- und Multifrequenzmethodik in der aktuellen Studie ist ein Vergleich der Messzeiten zwar für die quantitative Erfassung der Effizienz relevant, im Sinne der Vergleichbarkeit jedoch prinzipiell nur bedingt aussagekräftig. Mit Fokus auf die aktuelle Studie stellt sich die Frage, warum die adaptive Methodik nicht doppelt so schnell wie die Einzelpulsmethodik ist, obwohl als einziger Unterschied im Messaufbau bei einer gleich angesetzten Messzeit von 100 ms pro Block doppelt so viele Frequenzstimuli präsentiert werden (Kap. 3.4.4). Ein Grund liegt dabei in der maximal nötigen Erfassung von 140 Blöcken bei den Multifrequenzmessungen, die im Vergleich zur Einzelpulserfassung für das benötigte $\text{SNR} > 10 \text{ dB}$ häufiger gemittelt werden. Da jeder Frequenzblock die für vermehrtes Rauschen und damit erhöhte Mittelungszahl verantwortliche Frequenz 1 bzw. 1,5 kHz enthält, ist dies einer der maßgeblich einschränkenden Gründe, um akzeptable DPOAE-Amplituden zu erfassen. Diesbezüglich zeigt sich auch die Problematik der Kombination von adaptiver Pegelwahl und Multifrequenzfassung. Über die Messverfahren B_{f_1} und B_{f_2} gemittelt, wurden nur 9,9 % aller EDPT aus Wachstumsfunktionen mit vier DPOAE geschätzt. Da jeder Messblock vier aufeinanderfolgende Frequenzen beinhaltet (Kap. 3.4.3), orientiert sich die Zahl gemessener DPOAE und damit ausgegebener Anregungspegel stets an der Maximalzahl benötigter DPOAE. Eine einzelne Frequenz mit beispielsweise sechs gemessenen DPOAE führt dazu, dass bei den anderen Frequenzen desselben Messblocks die gleiche Anzahl an DPOAE erfasst wird, obwohl beispielsweise bereits durch vier DPOAE ein akzeptables EDPT geschätzt wurde.

Das erfasste Rauschen bei niedrigen Frequenzen (Kap. 4.3.2) bestätigt sich hinsichtlich der Auswertung der Randgruppenpunkt im Kontext der Gesamtdaten. Über

die vier Messverfahren verteilt weisen hierbei knapp über ein Drittel aller akzeptierten EDPT bei 1 kHz und knapp ein Viertel bei 1,5 kHz stark verrauschte Werte auf. Mögliche Erklärungen können hierfür technisches Rauschen sein oder die Tatsache, dass niedrige Frequenzen unter 2000 Hz systematisch höhere Rauschpegel aufweisen (Gorga *et al.*, 1993a). Interessant ist aber, dass die gleichen Probanden S141 bzw. S087 (Zelle *et al.*, 2017) studienübergreifend auch ein starkes Rauschen bei 1 und 1,5 kHz präsentierten. Somit kommen diesbezüglich auch mögliche individuelle Merkmale in Frage, wie der Einfluss der Mittelohrübertragungsfunktion bei niedrigen Frequenzen auf die DPOAE-Amplitude (Gorga *et al.*, 1997) oder die Annahme, dass die apikalen Bereiche der Cochlea weniger starke Distorsionsprodukte als die basalen Abschnitte generieren (Cooper und Rhode, 1997). In einem Vergleich der Anzahl der Randgruppen-EDPT, die der Gruppierung „Rauschen“ zugeordnet worden sind, in Zahlen 7,5 % (11 aus 146) (Tab. 9), mit dem prozentualen Anteil aller methodenübergreifenden EDPT mit hohem Rauschanteilen von 8,7 % (Tab. 10), liegen diese Werte nahe beisammen. Dies impliziert, dass ein hoher Rauschanteil nicht unbedingt zu einer höheren Standardabweichung des EDPT führt und besagte gruppierte EDPT im engeren Sinne keine Ausreißer darstellen.

Bezüglich der genannten schlechteren Akzeptanzraten im unteren Frequenzbereich scheint hierfür das Rauschen ein möglicher Grund zu sein und reduziert damit die klinische Einsetzbarkeit und Aussagekraft. Analog steht dem die ebenfalls schlecht ausfallende Frequenz von $f_2 = 8$ kHz gegenüber, die im Frequenzvergleich eine hohe Standardabweichung zur subjektiven Hörschwelle und niedrigere Akzeptanzraten bei allen Messverfahren aufwies. Es ist anzunehmen, dass sich die hörgeschädigten Daten ($L_{BTH} > 20$ dB HL) mit einer Prävalenz von 151/848 zum großen Teil aus Probanden mit Presbyakusis zusammensetzen, was auch anhand des erhöhten medianen Alters liegen kann (Kap. 3.2). Aufgrund dessen, dass sensorineuraler Hörverlust oft bei hohen Frequenzen zuerst und stärker auftritt (Ohlemiller und Siegel, 1994), ist anzunehmen, dass sich bei 8 kHz vermehrt Daten gehörgeschädigter Ohren befinden und inadäquater mittels EDPT erfasst werden. Dreisbach und Siegel (2001) legen nahe, dass DPOAE sowohl bei hohen als auch niedrigen Frequenzen in ihrer Entstehung auf demselben biologischen Prozess beruhen.

Für die klinische Anwendung liegt abschließend ein Augenmerk auf die Registrierung von SOAE, da deren Einfluss auf die DPOAE nicht unterschätzt werden

sollte. In Bezug auf die Distorsionsproduktfrequenz $f_{DP} = 2f_1 - f_2$ zeigten unter anderem Gaskill und Brown (1990) und Wier *et al.* (1988), dass individuell die DPOAE-Amplituden größer werden, wenn in der Nähe von f_{DP} eine SOAE auftritt. Dies wird durch die in dieser Studie angewandten Frequenzanpassungen der Primärtöne bei registrierten SOAE versucht zu vermeiden und soll verhindern, dass die objektive Hörschwellenschätzung durch niedrigere EDPT die subjektive Hörschwelle häufiger unterschätzt. Obwohl externe Anregungstöne bei nah beisammen liegenden Frequenzen zu einer Suppression der SOAE führen können, ist es ebenso möglich, dass sich die SOAE mit den Frequenzen der Töne synchronisiert und dadurch deren Pegel erhöhen (Long und Tubis, 1988). Eine Evaluation der Daten erfolgte diesbezüglich nicht, bei einem Miteinbeziehen dieses Auswertungskriterium wäre aber anzunehmen, dass sich die Anzahl der Randgruppenpunkte der zugeordneten Gruppe „SOAE“ erhöht hätte. Anhand deren Zuordnung wird jedoch ersichtlich, dass markante SOAE-Einflüsse vor allem bei den Einzelpulsverfahren A_{f1} und A_{f2} auftreten (Kap. 4.3.3). Dies ist in einigen Fällen womöglich auf die Dauer eines Blocks von 50 ms zur Signalerfassung zurückzuführen, wodurch synchronisierte SOAE anhaltende Residuen im Zeitbereich aufzeigen können (Long und Tubis, 1988), die bei langsam abklingender Amplitude auf den nachfolgenden Messblock Einfluss nehmen bzw. dort gemessen werden können. Ein Beispiel eines möglichen SOAE-Ausläufers im Zeitbereich ist in Abb. 23 zu sehen, wobei ein möglicher Einfluss der Reflexionskomponente des DPOAE sehr wahrscheinlich ist. Die Signale vor dem Distorsionsprodukt können als Rauschen oder Residuum interpretiert werden. Auch wenn kein direkter Einfluss von SOAE auf nahestehende Frequenzen der DPOAE oder der Anregungstöne zu vermuten ist, wird durch Prieve *et al.* (1997) und Wier *et al.* (1988) induziert, dass alleine durch das Vorhandensein von SOAE die cochleären Generierungsmechanismen der otoakustischen Emissionen zu hohen DPOAE-Amplituden führen können. Bezüglich eines höheren Aufkommens von SOAE bei Frauen und im rechten Ohr weisen die Daten dieser Studie Werte auf, die sich mit der Literatur vergleichen lassen (Kuroda, 2007). In der Inzidenz zeigen sich hierbei sogar deutlich höhere Werte von 53 % über das gesamte Probandenkollektiv im Vergleich zu 30 %. Da der Fokus der aktuellen und primär auch zukünftigen klinischen Anwendung von DPOAE-Messungen auf dem Hörscreening Neugeborener liegt, sollte der Untersucher bei der Auswertung stets eine mögliche Beeinflussung berücksichtigen, da im Vergleich

zu den Daten Erwachsener die SOAE Neugeborener höhere Werte in der Inzidenz, Amplitude und Frequenz zeigen (Abdala, 1996).

5.2.6 f_1 -kurzgepulste Verfahren

Als abschließenden Punkt werden in dieser Arbeit die Auswirkungen durch das Vertauschen der beiden kurzgepulsten Primärtöne f_1 und f_2 auf die nichtlineare Distorsionskomponente untersucht. Wie in Kap. 4.6 geschildert, ergibt die Auswertung der Parameter b bei den f_1 -kurzgepulsten im Vergleich zu den f_2 -kurzgepulsten Verfahren (Abb. 27A und C) im Mittel etwa 8,52 dB SPL kleinere EDPT-Pegel. Dies stimmt mit den jüngsten Ergebnissen von Zelle *et al.* (2018) überein, die zeigen, dass, im direkten Vergleich zu den f_2 -kurzgepulsten Verfahren, f_1 -kurzgepulst größere DPOAE-Amplituden mit steilerer Steigung und verkürzter Latenz gemessen werden können. Dabei belief sich die Datenauswertung auf rein normalhörende Ohren, was jedoch aufgrund der geringen Prävalenz hörgeschädigter Ohren (17,8 %) mit dieser Studie größtenteils übereinstimmt. Dieser Zusammenhang lässt sich jedoch nur dann herstellen, wenn die akzeptierten DPOAE-Amplituden in einer Wachstumsfunktion für alle Anregungspegel gleichermaßen an Größe zunehmen, da sich sonst nur die Steigung der Regressionsgeraden, nicht aber das EDPT ändern würde. In Bezug auf Zelle *et al.* (2018) gilt es zu berücksichtigen, dass generell die Amplitudendifferenz zwischen f_1 - und f_2 -gepulsten Werten mit zunehmender Frequenz zu und mit zunehmenden Anregungspegeln abnimmt. Je nach Frequenz und Amplitude variieren diese Ergebnisse stark, ebenso wie die Unterschiede in den Latenzen der gemessenen DPOAE, die bei geringen Anregungspegeln deutlich erhöht sind. Diskutiert werden hierfür vor allem unterschiedliche Prozessierungen der beiden Wanderwellen f_1 und f_2 , die abhängig vom tonotopischen Ort Einfluss auf die DPOAE-Generierung und dessen Eigenschaft nehmen.

In der Auswertung der Gesamtdaten dieser Arbeit liefern die f_1 -kurzgepulsten Messungen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der ROC-Kurven, Messzeiten, Anzahl an DPOAE und Standardabweichung der Differenz zur subjektiven Hörschwelle. Die Akzeptanzraten zeigen im Vergleich zu den f_2 -gepulsten Verfahren mit ca. 2 %-Punkten Unterschied geringere Werte, was eine mögliche Erklärung dafür ist, dass der Großteil der DPOAE ein SNR > 10 dB aufweist und die geringe Akzeptanzrate nicht mit

deren größeren Amplitude einherzugehen scheint. Bei den Wachstumsfunktionen ist lediglich der Parameter $\tilde{\sigma}_{EDPT}$ signifikant geringer ($p < 0,001$) und bei \tilde{r}^2 ein signifikanter Unterschied zu erkennen ($p < 0,05$). Ersterer scheint durch eine optimalere Anregung durch die Stimulustöne eine exaktere Hörschwellenschätzung zu ermöglichen.

Auch wenn es zur vertauschen Stimulationsreihenfolge der Primärtöne bislang kaum Studien gibt, gilt es diese, gerade in Hinblick auf die jeweiligen Unterschiede in den dadurch erzeugten DPOAE, weiter zu untersuchen. Da DPOAE fundamentale Informationen über den Zustand des nichtlinearen cochleären Verstärkers der Cochlea geben, kann durch weitere Studien dessen Funktionsweise detaillierter untersucht werden.

5.2.7 Ausblick

Im Rahmen dieser Studie kam erstmals die Wahl der Anregungspegel in DPOAE-Wachstumsfunktionen per adaptivem Algorithmus zum Tragen und erzielte vielversprechende Ergebnisse. Aufgrund von Unterschieden im Messaufbau ließen diese jedoch nur bedingt den direkten Vergleich mit den Einzelpulsmessungen bei festgelegten Anregungspegeln zu. Ein Vorschlag für weitere Studien wäre deshalb die Verwendung eines adaptiven Einzelpulsverfahrens. Ferner zeigte sich, dass die adaptiven Einstellungen im Detail oft noch problembehaftet sind und es teilweise zu Abweichungen zwischen Datenerfassung und -verarbeitung kommt. Hier sollte zukünftig eine kombinierte Möglichkeit geschaffen werden, optimalerweise auch für den klinischen Einsatz in mobiler Form. Anhand von Feinabstimmungen in der Datenerfassung sollte überlegt werden, wie beispielsweise eine verbesserte Messgenauigkeit nicht mit einer zu hohen Mittelungszeit und damit Messdauer einhergeht bzw. wie hierfür ein optimaler Kompromiss geschaffen werden kann. Für akzeptablere Vergleichswerte mit groß angelegten Studien empfiehlt sich zudem ein gleich großes Probandenkollektiv bestehend aus normal- und eingeschränkt hörenden Ohren, bei dem eine gleichmäßige Verteilung normaler und erhöhter Hörschwellen über den gesamten Frequenzbreite gegeben ist.

6 Zusammenfassung

Es wird davon ausgegangen, dass DPOAE durch die überlappende Interaktion und Verstärkung zweier Wanderwellen extern ausgegebener Töne f_1 und f_2 in der Cochlea als Nebenprodukt von dabei entstehenden Verzerrungen entstehen. Durch Extrapolation der pegel- und frequenzabhängigen Amplituden der DPOAE in Wachstumsfunktionen konnte gezeigt werden, dass die geschätzte Distorsionsproduktschwelle stark mit der subjektiven Hörschwelle korreliert. Aufgrund von Interferenzen zwischen den zwei unterschiedlichen Komponenten jedes DPOAE können die Amplituden in Form einer sogenannten Feinstruktur sehr stark variieren. Bereits vorausgehende Studien konnten durch Anwendung von Kurzpulsstimulationen und Extraktion der primären Distorsionskomponente genauere Ergebnisse erzielen.

Darauf aufbauend wurde in dieser Studie, mit dem Ziel der Verbesserung der Messgenauigkeit- und -dauer, das Hörvermögen mittels adaptiver Multifrequenzerfassung bei 106 normalhörenden und hörgeschädigten Ohren im Frequenzbereich von 1 bis 8 kHz objektiv geschätzt. Zum Vergleich wurden analog nicht-adaptive Einzelpulsmessungen durchgeführt, die zusammengefasst im Mittel einen Schätzfehler zur subjektiven Hörschwelle von $\sigma_{\Delta L} = 7,22$ dB aufwiesen. Ihre Messzeit lag gemittelt bei 4,38 Minuten. Die erfassten geschätzten Hörschwellen der adaptiven Multifrequenzmethode korrelierten gemittelt über die f_2 - und f_1 -kurzgepulsten Verfahren signifikant mit den subjektiven Hörschwellen ($p < 0,001$) und ergaben einen Schätzfehler von $\sigma_{\Delta L} = 8,28$ dB bei einer Messzeit von unter 3 Minuten. Im Zusammenhang mit der subjektiven Hörschwelle zeigten sich bei normalhörenden Ohren mit $L_{BTH} < 20$ dB HL hohe Akzeptanzraten von gemittelt 89,3 %, und bei mittelgradigem Hörverlust ($20 < L_{BTH} < 40$ dB HL) von 53 %. Im Frequenzbereich von 1,5–6 kHz wiesen die adaptiven Verfahren eine Akzeptanzrate von 83,3 % mit $\sigma_{\Delta L} = 7,54$ dB auf. Außerhalb dieses Frequenzbereichs wurden vor allem bei $f_2 = 1$ kHz Einflüsse starken Hintergrundrauschens registriert, die zu einem schlechteren SNR führten und die Mittelungsanzahl erhöhten. Die Erfassung von SOAE war ebenfalls ein relevanter Punkt, da sie durch Interaktion von Signalen die Stimulus- und DPOAE-Amplituden verändern können und so die geschätzten Hörschwellenergebnisse erschweren oder verfälschen. Bezüglich ihrer diagnostischen Aussagekraft zeigten die adaptiven Messverfahren in Form der EDPT durch Sensitivitäts- und Spezifitätswerte von 84 % und 92 %, dass sie

als Screeningverfahren eingesetzt werden können. Dabei muss jedoch stets berücksichtigt werden, dass mittels DPOAE keine Aussage über die inneren Haarzellen oder die retrocochleäre neuronale Verarbeitung getroffen werden kann, weshalb die Evaluation des cochleären Verstärkers stets im Kontext mit anderen diagnostischen Tests erfolgen sollte.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der HNO-Klinik Tübingen in der Sektion Physiologische Akustik und Kommunikation unter der Betreuung von Prof. Dr. Anthony W. Gummer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Anthony W. Gummer, Sektionsleiter, und Dennis Zelle, M. Sc. sowie Dr. Ing. Ernst Dalhoff.

Sämtliche Messungen der Probanden wurden (nach Einarbeitung durch Dennis Zelle, M. Sc.) von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig nach Anleitung durch Dennis Zelle, M. Sc.

Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Prof. Dr. Anthony W. Gummer und Dennis Zelle, M. Sc.) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Unterschrift

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Schematische Darstellung des Außen-, Mittel- und Innenohres.	10
Abb. 2: Schematische Darstellung des Querschnitts durch die Cochlea mit Anschnitt der Scala vestibuli, media und tympani.	12
Abb. 3: Detailansicht des umrandeten Ausschnitts aus Abbildung 2 mit Darstellung des Querschnitts des Corti-Organ.	12
Abb. 4: Beispielhafte Darstellung des elektromechanischen Transduktionsvorgangs der ÄHZ.	17
Abb. 5: Schematische Darstellung der Entstehungsorte und der Richtung der jeweiligen Wanderwellen der Komponenten eines DPOAE.	22
Abb. 6: Exemplarische DPOAE-Wachstumsfunktion mit EDPT-Bestimmung.	25
Abb. 7: Darstellung der relevanten Formen des Tympanogramms.	29
Abb. 8: Platzierte Sonde im rechten Gehörgang eines Probanden (A) und symbolhafter Aufbau der Sonde im Querschnitt (B).	38
Abb. 9: Schematische Darstellung der ausgegebenen Pulse je Messblock bei der Einzelpuls- (A) und Multifrequenzerfassung (B).	41
Abb. 10: Veranschaulichung der veränderten Pulsreihenfolge der Frequenzpaare der Einzelpuls- (A) und Multifrequenzerfassung (B).	42
Abb. 11: EDPT-Erfassung mittels Einzelpulsstimulation (A) und adaptiver Multifrequenzerfassung (B).	44
Abb. 12: Registriertes DPOAE-Signal.	45
Abb. 13: Wachstumsfunktionen und EDPT-Gramm.	48
Abb. 14: Békésy-Audiogramm Proband S094 linkes Ohr.	50
Abb. 15: Streudiagramme aller akzeptierten EDPT für die verschiedenen Messmethoden.	53
Abb. 16: Darstellung der Hörschwellendifferenz über den Schätzfehler ΔL	56
Abb. 17: Exemplarischer Vergleich zweier Streudiagramme.	59
Abb. 18: Histogramm der Békésy-Hörschwellen aller Probanden in dB HL.	62
Abb. 19: Histogramm der Standardabweichungen aller gemessenen Békésywerte.	66
Abb. 20: Graphische Darstellung der Anzahl gemessener und akzeptierter DPOAE mittels adaptiver Multifrequenzmessungen.	71

Abb. 21: Prozentuale Anteile akzeptierter von insgesamt sechs gemessenen DPOAE bei Wachstumsfunktionen akzeptierter EDPT mittels Einzelpulsmessung.....	72
Abb. 22: DPOAE-Signale im Spektral- und Frequenzbereich sowie erfasste SOAE im Spektrum.....	80
Abb. 23: DPOAE-Signalauswertung im Zeitbereich.	81
Abb. 24: SOAE-Histogramme.....	82
Abb. 25: Durchschnittliche Messzeit mit Standardabweichung für die Erfassung eines EDPT-Gramms im Frequenzbereich 1–8 kHz.	84
Abb. 26: ROC-Kurven der EDPT und DPOAE der verschiedenen Messmethoden von 1,5–6 kHz.	86
Abb. 27: Streudiagramme verschiedener Vergleichsszenarien zwischen den akzeptierten validen EDPT zweier Messmethoden.....	89
Abb. 28: Registrierte SOAE und erstelltes EDPT-BTH-Gramm.....	120
Abb. 29: Beispiel angewandter Sättigungskorrektur.....	120

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Statistische Analyse relevanter Parameter der Streudiagramme (Abb. 15).	55
Tab. 2: Frequenzabhängige Auflistung der Akzeptanzrate (AR) und der Regressionsparameter der Streudiagramme der Einzelpulsmessungen.....	60
Tab. 3: Frequenzabhängige Auflistung der Akzeptanzrate (AR) und der Regressionsparameter der Streudiagramme der Multipulsmessungen.....	61
Tab. 4: Gruppierung der Békésy-Hörschwellen in 10-dB Bereichen von -30 bis 70 dB HL nach Anzahl n und prozentuaalem Anteil an den Gesamtdaten.....	63
Tab. 5: Auflistung der EDPT-Akzeptanzraten (AR) und Standardabweichung der Hörschwellendifferenz.....	65
Tab. 6: Akzeptanz-, Ablehnungsraten und Parameter der DPOAE- Wachstumsfunktionen aller Messverfahren.	69
Tab. 7: Frequenz- und methodenabhängige Auflistung der als Randgruppenpunkte deklarierten EDPT.	73
Tab. 8: Exemplarische Darstellung der Ausschlussrate für ein EDPT des Probanden S090.....	75
Tab. 9: Auflistung aller akzeptierten EDPT Messungen, die der Gruppe „Rauschen“ zugeordnet werden.....	76
Tab. 10: Prozentuale Anteile der als „verrauscht“ klassifizierten EDPT bezogen auf die Gesamtanzahl akzeptierter EDPT für die jeweilige Frequenzgruppierung und Methode.....	77
Tab. 11: Auflistung der DPOAE-Frequenzen, deren EDPT aus der zugehörigen Wachstumsfunktion als Randgruppenpunkt deklariert und der Untergruppierung „SOAE“ zugeordnet werden.....	78
Tab. 12: Tabellarische Auflistung aller erfassten SOAE anhand der Frequenz- und Pegelbereiche.....	83
Tab. 13: Tabellarische Auflistung diagnostisch relevanter Parameter basierend auf den akzeptierten EDPT der jeweiligen Messmethode.....	87
Tab. 14: Auflistung der Streudiagrammparameter je nach Vergleich zweier Messmethoden.....	88

Literaturverzeichnis

- Abdala, C. (1996), *Distortion product otoacoustic emission ($2f_1-f_2$) amplitude as a function of f_2/f_1 frequency ratio and primary tone level separation in human adults and neonates*. The Journal of the Acoustical Society of America. **100**(6):3726–3740.
- Abdala, C., P. Luo und C.A. Shera (2017), *Characterizing spontaneous otoacoustic emissions across the human lifespan*. The Journal of the Acoustical Society of America. **141**(3):1874–1886.
- Allen, D.G.C., D.C. Tiu, D.K. Koike, D.A.K. Ritchey, D.M. Kurs-Lasky und D.M.K. Wax (1998), *Transient-evoked otoacoustic emissions in children after cisplatin chemotherapy*. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. **118**(5):584–588.
- Alvord, L.S. und B.L. Farmer (1997), *Anatomy and orientation of the human external ear*. Journal of the American Academy of Audiology. **8**(6):383–390.
- American Speech-Language-Hearing Association (2005), *Guidelines for manual pure-tone threshold audiometry*.
- Avan, P., B. Buki und C. Petit (2013), *Auditory distortions: origins and functions*. American Physiological Society. **93**(4):1563–1619.
- Batteau, D.W. (1967), *The role of the pinna in human localization*. Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences. **168**(1011):158–180.
- Boege, P. und T. Janssen (2002), *Pure-tone threshold estimation from extrapolated distortion product otoacoustic emission I/O-functions in normal and cochlear hearing loss ears*. The Journal of the Acoustical Society of America. **111**(4):1810–1818.
- Böhme, G. und K. Welzl-Müller (1998) *Audiometrie im Erwachsenenalter*. In: G. Böhme und K. Welzl-Müller (Hrsg.) *Audiometrie - Hörprüfungen im Erwachsenen-und Kindesalter*. Verlag Hans Huber: Bern, Göttingen, Toronto, Seattle. S. 61–140.
- Böhme, G. und K. Welzl-Müller (1998) *Impedanzmessung*. In: G. Böhme und K. Welzl-Müller (Hrsg.) *Audiometrie - Hörprüfungen im Erwachsenen-und Kindesalter*. Verlag Hans Huber: Bern, Göttingen, Toronto, Seattle. S. 167–192.
- Braun, M. (1997), *Frequency spacing of multiple spontaneous otoacoustic emissions shows relation to critical bands: a large-scale cumulative study*. Hearing Research. **114**(1):197–203.
- Brown, A.M. und D.T. Kemp (1984), *Suppressibility of the $2f_1-f_2$ stimulated acoustic emissions in gerbil and man*. Hearing Research. **13**(1):29–37.
- Brown, A.M., S.L. Sheppard und P.T. Russell (1994), *Acoustic distortion products (ADP) from the ears of term infants and young adults using low stimulus levels*. British journal of audiology. **28**(4–5):273–280.
- Brownell, W.E., C.R. Bader, D. Bertrand und Y. de Ribaupierre (1985), *Evoked mechanical responses of isolated cochlear outer hair cells*. Science. **227**(4683):194–196.

- Chestnov, O. und S. Mendis (2013), *Multi-country assessment of national capacity to provide hearing care*. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services.
- Cooper, N. und W. Rhode (1997), *Mechanical responses to two-tone distortion products in the apical and basal turns of the mammalian cochlea*. *Journal of neurophysiology*. **78**(1):261–270.
- Dalhoff, E., A. Vetešník, D. Turcanu und A.W. Gummer (2010), *Schall- und Geschwindigkeits-DPOAE*. *HNO*. **58**(6):543–555.
- Dalhoff, E., D. Turcanu, A. Vetešník und A.W. Gummer (2013), *Two-source interference as the major reason for auditory-threshold estimation error based on DPOAE input-output functions in normal-hearing subjects*. *Hearing Research*. **296**:67–82.
- Dallos, P. (1992), *The active cochlea*. *The Journal of Physiology*. **12**(12):4575–4585.
- Dallos, P., J. Zheng und M.A. Cheatham (2006), *Prestin and the cochlear amplifier*. *The Journal of Physiology*. **576**(1):37–42.
- Davis, H. (1983), *An active process in cochlear mechanics*. *Hearing Research*. **9**(1):79–90.
- Deutsche gesetzliche Unfallversicherung (2012), *Empfehlung für die Begutachtung der Lärmschwerhörigkeit (BK-Nr. 2301)–Königsteiner Empfehlung*. DGUV, Berlin.
- Djupešland, G. (1980) *The acoustic reflex*. In: J. Jerger und J.L. Northern (Hrsg.) *Clinical impedance audiometry*. Georg Thieme: Stuttgart, New York. S. 75–82.
- Dreisbach, L.E. und J.H. Siegel (2001), *Distortion-product otoacoustic emissions measured at high frequencies in humans*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **110**(5):2456–2469.
- Froehlich, P., L. Collet, J.L. Valatx und A. Morgon (1993), *Sleep and active cochlear micromechanical properties in human subjects*. *Hearing Research*. **66**(1):1–7.
- Froehlich, P., C. Ferber, J. Remond, J.M. Jaboulay, A. Morgon, R. Duclaux und L. Collet (1994), *Lack of association between transiently evoked otoacoustic emission amplitude and experimentation linked-factors (repeated acoustic stimulation, cerebrospinal fluid pressure, supine and sitting positions, alertness level)*. *Hearing Research*. **75**(1–2):184–190.
- Gaskill, S.A. und A.M. Brown (1990), *The behavior of the acoustic distortion product, $2f_1 - f_2$, from the human ear and its relation to auditory sensitivity*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **88**(2):821–839.
- Gehr, D.D., T. Janssen, C.E. Michaelis, K. Deingruber und K. Lamm (2004), *Middle ear and cochlear disorders result in different DPOAE growth behaviour: implications for the differentiation of sound conductive and cochlear hearing loss*. *Hearing Research*. **193**(1–2):9–19.
- Gelfand, S.A. (2009) *2. Anatomy*. In: S. Gelfand (Hrsg.) *Hearing: an introduction to psychological and physiological acoustics*. Informa Healthcare: London. S. 20–51.

- Gelfand, S.A. (2009) 3. *Conductive mechanism*. In: S. Gelfand (Hrsg.) *Hearing: an introduction to psychological and physiological acoustics*. Informa Healthcare: London. S. 51–72.
- Gelfand, S.A. (2009) 4. *Cochlear mechanisms and process*. In: S. Gelfand (Hrsg.) *Hearing: an introduction to psychological and physiological acoustics*. Informa Healthcare: London. S. 72–103.
- Gelfand, S.A. (2009) 5. *Auditory nerve*. In: S. Gelfand (Hrsg.) *Hearing: an introduction to psychological and physiological acoustics*. Informa Healthcare: London. S. 103–121.
- Gold, T. (1948), *Hearing. II. The physical basis of the action of the cochlea*. Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences. **135**(881):492–498.
- Goldstein, J.L. (1967), *Auditory nonlinearity*. The Journal of the Acoustical Society of America. **41**(3):676–699.
- Gorga, M.P., S.T. Neely, B. Bergman, K.L. Beauchaine, J.R. Kaminski, J. Peters und W. Jesteadt (1993a), *Otoacoustic emissions from normal-hearing and hearing-impaired subjects: Distortion product responses*. The Journal of the Acoustical Society of America. **93**(4):2050–2060.
- Gorga, M.P., S.T. Neely, B.M. Bergman, K.L. Beauchaine, J.R. Kaminski, J. Peters, L. Schulte und W. Jesteadt (1993b), *A comparison of transient-evoked and distortion product otoacoustic emissions in normal-hearing and hearing-impaired subjects*. The Journal of the Acoustical Society of America. **94**(5):2639–2648.
- Gorga, M.P., S.T. Neely, B. Ohlrich, B. Hoover, J. Redner und J. Peters (1997), *From laboratory to clinic: A large scale study of distortion product otoacoustic emissions in ears with normal hearing and ears with hearing loss*. Ear and Hearing. **18**(6):440–455.
- Gorga, M.P., S.T. Neely, P.A. Dorn und B.M. Hoover (2003), *Further efforts to predict pure-tone thresholds from distortion product otoacoustic emission input/output functions*. The Journal of the Acoustical Society of America. **113**(6):3275–3284.
- Guest, J.F., M.J. Greener, A.C. Robinson und A.F. Smith (2004), *Impacted cerumen: composition, production, epidemiology and management*. QJM: An International Journal of Medicine. **97**(8):477–488.
- Harris, F.P., B.L. Lonsbury-Martin, B.B. Stagner, A.C. Coats und G.K. Martin (1989), *Acoustic distortion products in humans: Systematic changes in amplitude as a function of f_2/f_1 ratio*. The Journal of the Acoustical Society of America. **85**(1):220–229.
- He, N.j. und R.A. Schmiedt (1993), *Fine structure of the $2f_1-f_2$ acoustic distortion product: Changes with primary level*. The Journal of the Acoustical Society of America. **94**(5):2659–2669.
- He, N.J. und R.A. Schmiedt (1996), *Effects of aging on the fine structure of the $2f_1-f_2$ acoustic distortion product*. The Journal of the Acoustical Society of America. **99**(2):1002–1015.

- Heitmann, J., B. Waldmann und P. Plinkert (1996), *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.
- Hoth, S. (1996), *Der Einfluß von Innenohrhörstörungen auf verzögerte otoakustische Emissionen (TEOAE) und Distorsionsprodukte (DPOAE)*. Laryngo-Rhino-Otologie. **75**(12):709–718.
- Hoth, S. und F.N. Weber (2001), *The latency of evoked otoacoustic emissions: Its relation to hearing loss and auditory evoked potentials*. Scandinavian audiology. **30**(3):173–183.
- Hoth, S. und K. Neumann (2006), *Die diagnostische Aussagekraft der otoakustischen Emissionen*. Praktische Arbeitsmedizin. **6**:18–24.
- Hoth, S. (2014) *Einführung*. In: S. Hoth, K. Neumann, R. Mühler und M. Walger (Hrsg.) *Objektive Audiometrie im Kindesalter*. Springer: Berlin, Heidelberg. S. 1–4.
- Hoth, S. (2014) *Impedanzaudiometrie*. In: S. Hoth, K. Neumann, R. Mühler und M. Walger (Hrsg.) *Objektive Audiometrie im Kindesalter*. Springer: Berlin, Heidelberg. S. 55–63.
- Hoth, S. und M. Walger (2014) *Otoakustische Emissionen (OAE)*. In: S. Hoth, K. Neumann, R. Mühler und M. Walger (Hrsg.) *Objektive Audiometrie im Kindesalter*. Springer: Berlin, Heidelberg. S. 65–97.
- Hudspeth, A.J. (1997), *Mechanical amplification of stimuli by hair cells*. Current Opinion in Neurobiology. **7**(4):480–486.
- Hudspeth, A.J. (2005), *How the ear's works work: mechano-electrical transduction and amplification by hair cells*. Comptes Rendus Biologies. **328**(2):155–162.
- Janssen, T., P. Kummer und W. Arnold (1998), *Growth behavior of the 2f1–f2 distortion product otoacoustic emission in tinnitus*. The Journal of the Acoustical Society of America. **103**(6):3418–3430.
- Janssen, T. (2005), *Diagnostics of the cochlear amplifier by means of DPOAE growth functions*. HNO. **53**(2):121–133.
- Janssen, T. (2013), *A review of the effectiveness of otoacoustic emissions for evaluating hearing status after newborn screening*. Otology & Neurotology. **34**(6):1058–1063.
- Jedrzejczak, W.W., K. Kochanek, E. Pilka und H. Skarzynski (2016), *Spontaneous otoacoustic emissions in schoolchildren*. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology. **89**:67–71.
- Jerger, J. (1970), *Clinical experience with impedance audiometry*. Archives of Otolaryngology. **92**(4):311–324.
- Johnson, T.A., S.T. Neely, C.A. Garner und M.P. Gorga (2006), *Influence of primary-level and primary-frequency ratios on human distortion product otoacoustic emissions*. The Journal of the Acoustical Society of America. **119**(1):418–428.

- Johnson, T.A., S.T. Neely, J.G. Kopun, D.M. Dierking, H. Tan und M.P. Gorga (2010), *Clinical test performance of distortion-product otoacoustic emissions using new stimulus conditions*. *Ear and Hearing*. **31**(1):74-83.
- Johnson, T.A. (2010), *Cochlear sources and otoacoustic emissions*. *Journal of the American Academy of Audiology*. **21**(3):176-186.
- Johnstone, B.M., R. Patuzzi und G.K. Yates (1986), *Basilar membrane measurements and the travelling wave*. *Hearing Research*. **22**(1-3):147-153.
- Kalluri, R. und C.A. Shera (2001), *Distortion-product source unmixing: a test of the two-mechanism model for DPOAE generation*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **109**(2):622-637.
- Kaschke, O. (2009) *Ohr - Grundlagen*. In: H. Behrbohm, O. Kaschke und T. Nawka (Hrsg.) *Kurzlehrbuch Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*. Georg Thieme Verlag: Stuttgart. S. 3-11.
- Kemp, D.T. (1978), *Stimulated acoustic emissions from within the human auditory system*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **64**(5):1386-1391.
- Kemp, D.T. (1979a), *The evoked cochlear mechanical response and the auditory microstructure - evidence for a new element in cochlear mechanics*. *Scandinavian audiology. Supplementum*(9):35-47.
- Kemp, D.T. (1979b), *Evidence of mechanical nonlinearity and frequency selective wave amplification in the cochlea*. *Archives of oto-rhino-laryngology*. **224**(1-2):37-45.
- Kemp, D.T. und R. Chum (1980), *Properties of the generator of stimulated acoustic emissions*. *Hearing Research*. **2**(3-4):213-232.
- Kemp, D.T. (2002), *Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use*. *British Medical Bulletin*. **63**:223-241.
- Kennedy, H., A. Crawford und R. Fettiplace (2005), *Force generation by mammalian hair bundles supports a role in cochlear amplification*. *Nature*. **433**(7028):880-883.
- Knight, R.D. und D.T. Kemp (2001), *Wave and place fixed DPOAE maps of the human ear*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **109**(4):1513-1525.
- Konrad-Martin, D., J.L. Simmons und D.H. Keefe (2004) *Transient SFOAE and DPOAE in normal and impaired ears: Effects of stimulus level on latency and self-suppression*. In *Association for research in otolaryngology, Abstract*.
- Kummer, P., T. Janssen und W. Arnold (1998), *The level and growth behavior of the 2f1-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.
- Kummer, P., T. Janssen, P. Hulin und W. Arnold (2000), *Optimal L1- L2 primary tone level separation remains independent of test frequency in humans*. *Hearing Research*. **146**(1):47-56.
- Kuroda, T. (2007), *Clinical investigation on spontaneous otoacoustic emission (SOAE) in 447 ears*. *Auris Nasus Larynx*. **34**(1):29-38.

- Lamprecht-Dinnesen, A., M. Pohl, S. Hartmann, A. Heinecke, S. Ahrens, E. Müller und M. Riebandt (1998), *Effects of age, gender and ear side on SOAE parameters in infancy and childhood*. *Audiology and Neurotology*. **3**(6):386–401.
- Lehnhardt, E. (2009) *Adaption und Hörermüdung*. In: E. Lehnhardt und R. Laszig (Hrsg.) *Praxis der Audiometrie*. Georg Thieme Verlag
- Lieberman, M.C. (1978), *Auditory-nerve response from cats raised in a low-noise chamber*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **63**(2):442–455.
- Lieberman, M.C., J. Gao, D.Z.Z. He, X. Wu, S. Jia und J. Zuo (2002), *Prestin is required for electromotility of the outer hair cell and for the cochlear amplifier*. *Nature*. **419**(6904):300–304.
- Long, G.R. und A. Tubis (1988), *Investigations into the nature of the association between threshold microstructure and otoacoustic emissions*. *Hearing Research*. **36**(2):125–138.
- Lonsbury-Martin, B., G. Martin, R. Probst und A. Coats (1988), *Spontaneous otoacoustic emissions in a nonhuman primate. II. Cochlear anatomy*. *Hearing Research*. **33**(1):69–93.
- Lonsbury-Martin, B.L., M.L. Whitehead und G.K. Martin (1991), *Clinical applications of otoacoustic emissions*. *Journal of Speech and Hearing Research*. **34**(5):964–981.
- Lorenz, L. (2016), *Objektive Hörschwellenschätzung mittels gepulsten DPOAE-Wachstumsfunktionen für normalhörende und hörgeschädigte Ohren*. Dissertation der medizinischen Fakultät, Tübingen.
- Margolis, R.H. und G.R. Popelka (1975), *Loudness and the acoustic reflex*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **58**(6):1330–1332.
- Martin, P. und A. Hudspeth (2001), *Compressive nonlinearity in the hair bundle's active response to mechanical stimulation*. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.* **98**(25):14386–14391.
- Mauermann, M., S. Uppenkamp, P.W. van Hengel und B. Kollmeier (1999), *Evidence for the distortion product frequency place as a source of distortion product otoacoustic emission (DPOAE) fine structure in humans. II. Fine structure for different shapes of cochlear hearing loss*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **106**(6):3484–3491.
- Mellado Lagarde, M.M., M. Drexler, V.A. Lukashkina, A.N. Lukashkin und I.J. Russell (2008), *Outer hair cell somatic, not hair bundle, motility is the basis of the cochlear amplifier*. *Nature Neurocience*. **11**(7):746–748.
- Michel, O. (2014), *Die Beurteilung der Normalhörigkeit in der Hals-Nasen-Ohren-ärztlichen Begutachtung*. *HNO*. **62**(5):382–384.
- Moeller, M.P. (2000), *Early Intervention and Language Development in Children Who Are Deaf and Hard of Hearing*. *Pediatrics*. **106**(3):e43–e43.
- Neely, S.T., T.A. Johnson, J. Kopun, D.M. Dierking und M.P. Gorga (2009), *Distortion-product otoacoustic emission input/output characteristics in normal-*

- hearing and hearing-impaired human ears*. The Journal of the Acoustical Society of America. **126**(2):728–738.
- Ohlemiller, K.K. und J.H. Siegel (1994), *Cochlear basal and apical differences reflected in the effects of cooling on responses of single auditory nerve fibers*. Hearing Research. **80**(2):174–190.
- Oliver, D., D.Z. He, N. Klocker, J. Ludwig, U. Schulte, S. Waldegger, J.P. Ruppertsberg, P. Dallos und B. Fakler (2001), *Intracellular anions as the voltage sensor of prestin, the outer hair cell motor protein*. Science. **292**(5525):2340–2343.
- Oswald, J., J. Müller und T. Janssen (2002) *Audiometric threshold estimation in cochlear hearing loss ears by means of weighted extrapolated DPOAE I/O functions*. In *Twenty-fifth annual midwinter research meeting of the association for research in otolaryngology*, St. Petersburg Beach, FL.
- Penner, M., L. Glotzbach und T. Huang (1993), *Spontaneous otoacoustic emissions: measurement and data*. Hearing Research. **68**(2):229–237.
- Popelka, G.R., R.K. Karzon und R.A. Clary (1998), *Identification of noise sources that influence distortion product otoacoustic emission measurements in human neonates*. Ear and Hearing. **19**(4):319–328.
- Preyer, S. und A.W. Gummer (1996), *Nonlinearity of mechano-electrical transduction of outer hair cells as the source of nonlinear basilar-membrane motion and loudness recruitment*. Audiology and Neurotology. **1**(1):3–11.
- Prieve, B.A., M.P. Gorga, A. Schmidt, S. Neely, J. Peters, L. Schultes und W. Jesteadt (1993), *Analysis of transient-evoked otoacoustic emissions in normal-hearing and hearing-impaired ears*. The Journal of the Acoustical Society of America. **93**(6):3308–3319.
- Prieve, B.A., T.S. Fitzgerald, L.E. Schulte und D.T. Kemp (1997), *Basic characteristics of distortion product otoacoustic emissions in infants and children*. The Journal of the Acoustical Society of America. **102**(5):2871–2879.
- Probst, R., B.L. Lonsbury-Martin und G.K. Martin (1991), *A review of otoacoustic emissions*. The Journal of the Acoustical Society of America. **89**(5):2027–2067.
- Reavis, K.M., G. McMillan, D. Austin, F. Gallun, S.A. Fausti, J.S. Gordon, W.J. Helt und D. Konrad-Martin (2011), *Distortion-product otoacoustic emission test performance for ototoxicity monitoring*. Ear and Hearing. **32**(1):61–74.
- Rhode, W.S. (1971), *Observations of the vibration of the basilar membrane in squirrel monkeys using the Mössbauer technique*. The Journal of the Acoustical Society of America. **49**(4B):1218–1231.
- Ricci, A., A. Crawford und R. Fettiplace (2000), *Active hair bundle motion linked to fast transducer adaptation in auditory hair cells*. The Journal of Neuroscience. **20**(19):7131–7142.
- Robles, L. und M.A. Ruggero (2001), *Mechanics of the Mammalian Cochlea*. Physiological Reviews. **81**(3):1305–1352.

- Rogers, A.R., S.R. Burke, J.G. Kopun, H. Tan, S.T. Neely und M.P. Gorga (2010), *Influence of Calibration Method on DPOAE Measurements: II. Threshold Prediction*. *Ear and Hearing*. **31**(4):546.
- Ruggero, M.A. (1993), *Distortion in those good vibrations*. *Current Biology*. **3**(11):755–758.
- Ruggero, M.A., N.C. Rich, A. Recio, S.S. Narayan und L. Robles (1997), *Basilar-membrane responses to tones at the base of the chinchilla cochlea*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **101**(4):2151–2163.
- Schairer, K.S., J.C. Ellison, D. Fitzpatrick und D.H. Keefe (2006), *Use of stimulus-frequency otoacoustic emission latency and level to investigate cochlear mechanics in human ears*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **120**(2):901–914.
- Scheperle, R.A., S.T. Neely, J.G. Kopun und M.P. Gorga (2008), *Influence of in situ, sound-level calibration on distortion-product otoacoustic emission variability*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **124**(1):288–300.
- Shanks, J. und J. Shohet (2009), *Tympanometry in clinical practice*. *Handbook of clinical audiology*:157–188.
- Shera, C.A. und J.J. Guinan, Jr. (1999), *Evoked otoacoustic emissions arise by two fundamentally different mechanisms: a taxonomy for mammalian OAEs*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **105**(2 Pt 1):782–798.
- Shera, C.A. (2003), *Mammalian spontaneous otoacoustic emissions are amplitude-stabilized cochlear standing waves*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **114**(1):244–262.
- Shera, C.A. (2004), *Mechanisms of mammalian otoacoustic emission and their implications for the clinical utility of otoacoustic emissions*. *Ear and Hearing*. **25**(2):86–97.
- Siegel, J.H. (1994), *Ear-canal standing waves and high-frequency sound calibration using otoacoustic emission probes*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **95**(5):2589–2597.
- Silman, S., G.R. Popelka und S.A. Gelfand (1978), *Effect of sensorineural hearing loss on acoustic stapedius reflex growth functions*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **64**(5):1406–1411.
- Stover, L., M.P. Gorga, S.T. Neely und D. Montoya (1996), *Toward optimizing the clinical utility of distortion product otoacoustic emission measurements*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **100**(2):956–967.
- Talmadge, C.L., G.R. Long, A. Tubis und S. Dhar (1999), *Experimental confirmation of the two-source interference model for the fine structure of distortion product otoacoustic emissions*. *The Journal of the Acoustical Society of America*. **105**(1):275–292.
- Thornton, A.R.D., L. Kimm, C.R. Kennedy und D. Cafarelli-dees (1993), *External- and middle-ear factors affecting evoked otoacoustic emissions in neonates*. *British Journal of Audiology*. **27**(5):319–327.

- Trautwein, P., P. Hofstetter, J. Wang, R. Salvi und A. Nostrand (1996), *Selective inner hair cell loss does not alter distortion product otoacoustic emissions*. Hearing Research. **96**(1–2):71–82.
- Uzun, C. (2005), *Evaluation of predictive parameters related to eustachian tube dysfunction for symptomatic middle ear barotrauma in divers*. Otology & Neurotology. **26**(1):59–64.
- Vetešník, A., D. Turcanu, E. Dalhoff und A.W. Gummer (2009), *Extraction of sources of distortion product otoacoustic emissions by onset-decomposition*. Hearing Research. **256**(1–2):21–38.
- von Békésy, G. (1947), *A new audiometer*. Acta Oto-Laryngologica. **35**(5–6):411–422.
- von Békésy, G. (1960), *Experiments in Hearing*, New York: McGraw-Hill. Vol. 8.
- Walger, M., K. Neumann, S. Hoth und R. Mühler (2014) *Grundlagen*. In: S. Hoth, K. Neumann, R. Mühler und M. Walger (Hrsg.) *Objektive Audiometrie im Kindesalter*. Springer: Berlin, Heidelberg. S. 5–54.
- Weiss, T.F. und R. Leong (1985), *A model for signal transmission in an ear having hair cells with free-standing stereocilia. IV. Mechanoelectric transduction stage*. Hearing Research. **20**(2):175–195.
- Whitehead, M.L., M.J. McCoy, B.L. Lonsbury-Martin und G.K. Martin (1995), *Dependence of distortion-product otoacoustic emissions on primary levels in normal and impaired ears. I. Effects of decreasing L2 below L1*. The Journal of the Acoustical Society of America. **97**(4):2346–2358.
- Whitehead, M.L., B.B. Stagner, G.K. Martin und B.L. Lonsbury-Martin (1996), *Visualization of the onset of distortion-product otoacoustic emissions, and measurement of their latency*. The Journal of the Acoustical Society of America. **100**(3):1663–1679.
- Wier, C.C., E.G. Pasanen und D. McFadden (1988), *Partial dissociation of spontaneous otoacoustic emissions and distortion products during aspirin use in humans*. The Journal of the Acoustical Society of America. **84**(1):230–237.
- Willems, W.M., K. Schild und D. Stricker (2012) *Grundlagen des Luftschallschutzes*. In: W.M. Willems, K. Schild und D. Stricker (Hrsg.) *Schallschutz: Bauakustik: Grundlagen - Luftschallschutz - Trittschallschutz*. Springer Vieweg Verlag: Wiesbaden. S. 61–90.
- Yates, G.K., I.M. Winter und D. Robertson (1990), *Basilar membrane nonlinearity determines auditory nerve rate-intensity functions and cochlear dynamic range*. Hearing Research. **45**(3):203–219.
- Zahnert, T. (2011), *Differenzialdiagnose der Schwerhörigkeit*. Deutsches Ärzteblatt International. **108**(25):433–443.
- Zelle, D., A.W. Gummer und E. Dalhoff (2013), *Extraction of otoacoustic distortion product sources using pulse basis functions*. The Journal of the Acoustical Society of America. **134**(1):EL64–69.

- Zelle, D., J.P. Thiericke, A.W. Gummer und E. Dalhoff (2014), *Multi-frequency acquisition of DPOAE input-output functions for auditory-threshold estimation*. Biomedical Engineering. **59**:775–778.
- Zelle, D., J.P. Thiericke, E. Dalhoff und A.W. Gummer (2015a), *Level dependence of the nonlinear-distortion component of distortion-product otoacoustic emissions in humans*. The Journal of the Acoustical Society of America. **138**(6):3475–3490.
- Zelle, D., J.P. Thiericke, A.W. Gummer und E. Dalhoff (2015b), *Latencies of extracted distortion-product otoacoustic source components*. AIP Conference Proceedings. **1703**:090023.
- Zelle, D., E. Dalhoff und A.W. Gummer (2016), *Objektive Hördiagnostik mit DPOAE*. HNO. **64**(11):822–830.
- Zelle, D., L. Lorenz, J.P. Thiericke, A.W. Gummer und E. Dalhoff (2017), *Input-output functions of the nonlinear-distortion component of distortion-product otoacoustic emissions in normal and hearing-impaired human ears*. The Journal of the Acoustical Society of America. **141**(5):3203–3219.
- Zelle, D., M. Krokenberger, A.W. Gummer und E. Dalhoff (2018) *Effects of temporal primary-tone arrangement on DPOAE properties in humans*. In *Mechanics of Hearing*: American Institute of Physics (i. Druck).
- Zenner, H.-P. (2007) *Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen*. In: R.F. Schmidt, F. Lang und M. Heckmann (Hrsg.) *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg. S. 344–366.
- Zheng, J., W. Shen, D.Z. He, K.B. Long, L.D. Madison und P. Dallos (2000), *Prestin is the motor protein of cochlear outer hair cells*. Nature. **405**(6783):149–155.

Anhang

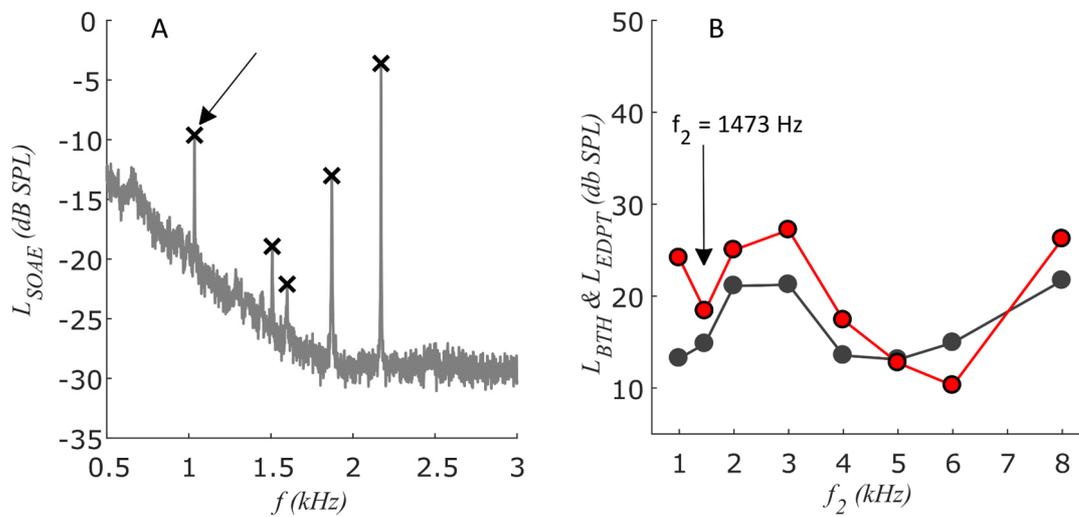


Abb. 28: Registrierte SOAE und erstelltes EDPT-BTH-Gramm. Proband S090, rechtes Ohr mittels Messmethode A_{f_1} . Im Frequenzbereich von 0,5 bis 3 kHz werden 5 SOAE (Abb. A, schwarze Kreuze) erfasst, darunter eine bei $f = 1035$ Hz (Pfeil in A). Um eine mögliche Beeinflussung der Distorsionsproduktfrequenz $f_{DP} = 1000$ Hz, generiert durch $f_2 = 1500$ Hz und $f_1 = 1250$ Hz, zu vermeiden, werden die Frequenzen der Anregungstöne auf $f_2 = 1473$ Hz (Pfeil in Abb. B) und $f_1 = 1227$ Hz sowohl für das EDPT-Gramm als auch für die Békésy-Audiometrie verändert.

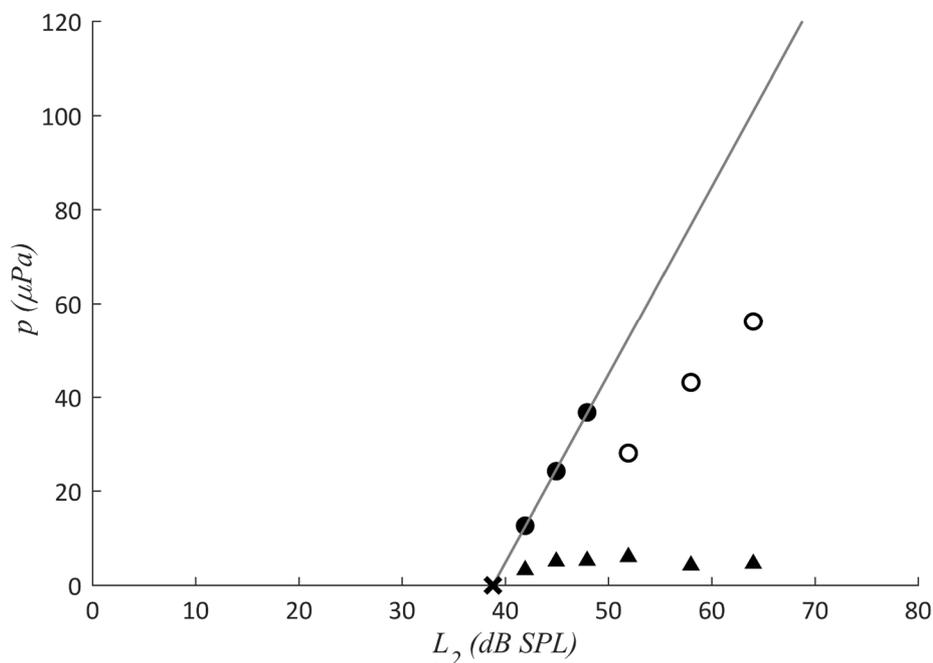


Abb. 29: Beispiel angewandter Sättigungskorrektur. DPOAE-Wachstumsfunktion des Probanden S114, linkes Ohr, gemessen bei $f_2 = 5000$ Hz mittels B_{f_2} -Verfahren. Die ausgefüllten Kreise stellen akzeptierte DPOAE dar, nicht ausgefüllte Kreise markieren durch den Korrekturalgorithmus abgelehnte DPOAE, die zu stark von der berechneten Regressionsgeraden (grauer Strich) abweichen. Dreiecke repräsentieren die Amplitude des Hintergrundrauschens.

Danksagung

Mein großer Dank gilt Dennis Zelle, der mich von Anfang bis Ende in dieser Arbeit unterstützt hat, mir bei Fragen und Problemen stets zur Seite stand und maßgeblich durch Bereitstellen seiner Kaffeemaschine und eines eigenen Arbeitsplatzes dazu beigetragen hat, dass ich konzentriert an dieser Dissertationsschrift arbeiten konnte.

Ich möchte mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Anthony W. Gummer bedanken, der mir die Arbeit an diesem Thema ermöglicht hat und der mir stets bei der Beantwortung von Fragen und Unklarheiten behilflich war. Sein Beispiel über die schlecht hörende Großmutter wird mir immer in Erinnerung bleiben.

Ebenso möchte ich mich bei Dr. Ing. Ernst Dalhoff für seine uneingeschränkte Unterstützung bedanken.

Außerdem möchte ich Dr. John Thiericke meinen Dank aussprechen, der mir stets bei Problemen mit der klinischen Durchführung der Otoskopie zur Verfügung stand.

Weiterhin geht mein Dank an alle Freunde, Kommilitonen und Mitarbeiter der HNO-Klinik, die sich für diese Arbeit als Probanden zur Verfügung gestellt haben.

Abschließend danke ich meinen Eltern, die mich in all den Jahren auf meinem Weg immer rückhaltlos unterstützt haben.