

1996

Einfluss einer Schalldeprivation auf die akustisch evozierten Potentiale und die Expression des c-Fos Transkriptionsfaktors nach Beschallung während der Hörbahnreifung der Ratte

Noch in den 60er Jahren wurde vielfach der Lehrsatz vertreten, dass Kinder mit einer angeborenen Schwerhörigkeit erst mit Hilfe der herkömmlichen Verfahren der Gehörlosenpädagogik Sprache erworben haben müssen, bevor man ihnen diese über Hörgeräte oder Hörsprechanlagen verstärkt zur Wahrnehmung bringen dürfe. Von anderer Seite wurde bereits Anfang der 60er Jahre eine monaurale Hörgeräteversorgung schon mit 3 Jahren gefordert. Heute sind Sonderpädagogen und Pädaudiologen der Meinung, dass bei diesen Kindern in den ersten Lebensmonaten mit einer binauralen Hörgeräteversorgung und einer entsprechenden Habilitation begonnen werden muss, um ein gutes Sprachverständnis und eine möglichst normale Sprache zu erreichen.

Bis heute wird jedoch eine vorliegende Schwerhörigkeit häufig nicht rechtzeitig erkannt. Bei frühzeitiger Hörgeräteversorgung, intensiver Frühförderung und Fehlen anderer Behinderungen erreichen selbst resthörige Kinder erstaunliche Fähigkeiten, so dass sie sich besser in die Gesellschaft integrieren, in vielen Fällen die Regelschule besuchen und eine Hochschulausbildung absolvieren können. Für die Erlangung der vollen Funktionsfähigkeit des Gehörs ist also eine ausreichende akustische Stimulation erforderlich.

Ein konnatal schwerhöriges Kind, dessen Schwerhörigkeit über Jahre unerkant bleibt, trägt lebenslange Nachteile davon. Erhält es hingegen rechtzeitig Hörgeräte und eine entsprechende Frühförderung, dann wird ihm damit eine weitaus bessere geistige Entwicklung und ein weitgehend normales Leben in der Gesellschaft der Hörenden ermöglicht.

Um zum Wissen über die Grundlagen dieses Phänomens beizutragen, wurde für die vorliegende Arbeit ein Tiermodell entwickelt, das eine angeborene Schwerhörigkeit, die zu einem günstigen Zeitpunkt erkannt und behandelt wird, imitiert.

Ausgangspunkt der Experimente war die Frage, ob durch eine Schalldeprivation eine Verzögerung der Hörbahnreifung experimentell erzielt werden kann und inwieweit diese Verzögerung reversibel ist, wenn noch während der Hörbahnreifung eine ausreichende Stimulation erfolgt.

Dazu wurde zunächst ein Modell für eine konnatale Schwerhörigkeit entwickelt. Als Versuchstiere wurden Ratten ausgewählt, da bei diesen die Hörfähigkeit erst in der zweiten Lebenswoche einsetzt. Die Ratten wurden von Beginn der zweiten Lebenswoche in einer schallisolierenden Kammer, wie sie zur Durchführung von Höruntersuchungen gebräuchlich ist, aufgezogen. Weil isolierte Rattenjunge nicht überleben, wurden jeweils 7 männliche Junge mit ihrer Mutter zusammen gehalten. Zur Dämpfung der Geräusche von Mutter und Geschwistern wurden die Gehörgänge mit Salbenstreifen und Nähten verschlossen. Diese Schalleitungsschwerhörigkeit

war, wie mit Hilfe der frequenzspezifischen Hirnstammaudiometrie nachgewiesen wurde, voll reversibel. Eine verbleibende Schalleitungsschwerhörigkeit hätte nämlich sowohl die akustisch evozierten Potentiale als auch die Expression der Transkriptionsfaktoren beeinflussen können. Die akustische Deprivation erfolgte während des wichtigsten Abschnitts der Hörbahnreifung der Ratte, vom 7. bis 21. Lebensstag. Dieser Zeitraum entspricht beim Menschen etwa der zweiten Hälfte der Schwangerschaft bis zum Alter von wenigen Monaten, also von vor dem Einsetzen der Hörfähigkeit bis zu einem von Pädaudiologen als ideal angesehenen Versorgungszeitpunkt mit Hörgeräten.

Als klinischer Parameter der Hörbahnreifung wird am häufigsten die Hirnstammaudiometrie herangezogen, die als nichtinvasive Untersuchung sowohl eine Bestimmung der Hörschwelle durch eine Untersuchung mit absteigenden Lautstärken als auch über die Bestimmung der Latenzen eine Aussage über die Hörbahnreifung erlaubt.

Beim Menschen ist eine Ableitung der akustisch evozierten Hirnstammpotentiale bereits bei Frühgeborenen aus der 25. Schwangerschaftswoche gelungen. Die wesentlichste Verkürzung der Latenzen kann bis zum 2. Geburtstag nachgewiesen werden. Bei der Ratte können erste Reaktionen auf Schall wie erste akustisch evozierte Potentiale gegen Ende der zweiten Lebenswoche gesehen werden. Schon am Ende der dritten Lebenswoche entspricht die Hörschwelle der Ratte in der Hirnstammaudiometrie der erwachsener Tiere. Am Ende der fünften Woche sind auch die Latenzen der Hirnstammpotentiale auf die erwachsener Tiere verkürzt.

Durch die Schalldeprivation wurde eine Verzögerung der Hörbahnreifung hervorgerufen, die sich als langsamere Verkürzung der Interpeaklatenzen der Hirnstammpotentiale nachweisen ließ. Diese Beeinflussung zeigte sich sowohl bei der Untersuchung mit Clicks wie auch bei allen untersuchten Frequenzen (Tonbursts mit 1, 8 und 16 kHz). Die zusätzlich abgeleiteten akustisch evozierten Potentiale mittlerer Latenz zeigten keine signifikante Veränderung. Die getrennte Ableitung von ipsi- und contralateralen Potentialen ergab keinen Unterschied. Zwei Wochen nach dem Ende der Deprivation hatte sich die Veränderung zurückgebildet.

Bei der Aufgliederung der gesamten Hirnstammpassagezeit in die einzelnen Interpeaklatenzen zeigte sich, dass sich die Latenzen der späten Wellen am deutlichsten verkürzen und die bei den zuvor deprivierten Tieren beobachtete Verzögerung hier am ausgeprägtesten ist. Im ersten Teil der Arbeit konnten also Veränderungen durch die Deprivation auf der interzellulären Ebene nachgewiesen werden. Ob eine Schalldeprivation auch intrazelluläre Vorgänge beeinflusst, wurde im zweiten Teil der Arbeit untersucht.

Als Marker für die Plastizität auf genetischer Ebene wurde hierfür der Transkriptionsfaktor c-Fos gewählt. c-Fos ist das Proteinprodukt des *immediate early gene c-fos* und kann in den Neuronen nachgewiesen werden, die durch einen neuartigen und besonders starken Reiz erregt werden. Bei sehr jungen Tieren kann c-Fos auch ohne äußeren Reiz in der Zelle nachgewiesen werden. Der immunhistochemische Nachweis von Transkriptionsfaktoren als Proteinprodukte von *immediate early genes* ist eine erst in jüngster Zeit entwickelte Technik, die einen Einblick in die Gestaltung des genetischen Programms der Zelle erlaubt. Da die Technik eine Auflösung auf zellulärer Ebene erlaubt, also weit exaktere

Darstellungen als beispielsweise radioaktive Markierungen, kann mit ihr auch die Tonotopie, also die Gliederung in der Hörbahn entsprechend den gehörten Frequenzen, nachgewiesen und Veränderungen angezeigt werden.

Da noch wenig Literatur über die Expression von c-Fos-Protein im Hirnstamm der heranwachsenden Ratte vorliegt, wurde zunächst die Verteilung von c-Fos im Hirnstamm von Ratten verschiedenen Alters nach Beschallung mit 8 kHz-Tonbursts untersucht. Es zeigte sich, dass nach Beschallung mit mäßigen Lautstärken die c-Fos-Expression mit dem Alter abnimmt, derselbe Reiz bei der erstmaligen Präsentation verliert also im Verlauf der Hörbahnreifung an Neuigkeitswert, er bewirkt geringere Veränderungen innerhalb der Zelle.

Ein Vergleich von Tieren, die den Reiz bis zum 35. Lebensstag mehrfach gehört hatten mit solchen, die diesen Reiz zum ersten mal hörten, zeigte eine geringere Expression bei denen, die den Reiz zum wiederholten mal hörten, auch durch repetitive Stimulation wird mithin die Expression geringer.

Dann wurde die c-Fos-Expression bei normalen Tieren mit der bei Ratten, die zuvor depriviert wurden, verglichen.

Direkt nach Aufhebung der Deprivation wiesen die zuvor deprivierten Tiere eine geringere Expression von c-Fos im anterioren und posterioren Teil des Nucleus cochlearis wie auch im *Colliculus inferior* auf.

Wurden die Tiere nach dem Ende der Schalldeprivation bis zum 28. Lebensstag bei normaler Tierhausumgebung aufgezogen, dann ergaben sich im unteren Hirnstamm keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Tiergruppen mehr. Im *Colliculus inferior* hingegen war die Expression bei den zuvor deprivierten Tieren nun signifikant höher, sie holten jetzt also auf.

Zwei Wochen nach dem Ende der Deprivation war auch bei dieser Untersuchungsmethode kein Unterschied zwischen normalen und zuvor deprivierten Tieren mehr nachweisbar.

In der Diskussion werden die eigenen Ergebnisse der Literatur gegenüber gestellt, um so eine Übertragung der tierexperimentellen Befunde auf den Menschen zu erleichtern.

Zunächst wird die normale Hörbahnreifung anhand verschiedener Untersuchungsverfahren beim Menschen und der Ratte verglichen. Obwohl der Mensch audiologisch weit reifer geboren wird als die Ratte, zeigen sich doch klare Parallelen, zumal die Hörbahnreifung extra- wie intrauterin gleich abläuft.

Der zweite Abschnitt schildert verschiedene experimentelle Ansätze zur Schalldeprivation und diskutiert die bekannten Befunde mit den eigenen. Die methodisch bedingten Grenzen der Aussagekraft der Untersuchung, wie die Unmöglichkeit einer kompletten Schalldeprivation bei erhaltenem Hörorgan, werden dargelegt.

Bei fast allen Tierarten ist eine Veränderung der Tonotopie im Rahmen der physiologischen Entwicklung nachgewiesen. Eine bestimmte Zelle, z.B. im *Colliculus*

inferior, ist also kurz nach dem Einsetzen der Hörfähigkeit auf eine andere Frequenz spezialisiert als im späteren Leben. Der immunhistochemische Nachweis von c-Fos zeigte, dass durch eine beidseitige Schalldeprivation keine Veränderung der Tonotopie eintritt.

Der letzte Teil der Diskussion definiert sensible Phasen in der Hörbahnreifung gegenüber verschiedenen schädlichen Einflüssen und versucht, die erhobenen experimentellen Befunde auf Zeiträume beim Menschen zu übertragen. Nur eine in den ersten Lebensmonaten einsetzende Habilitation, die auf Lautsprache ausgerichtet ist, ermöglicht die unter den gegebenen Voraussetzungen (hinsichtlich Hörvermögen, Intelligenz und eventuell bestehenden weiteren Behinderungen) den bestmöglichen Lautspracherwerb. Die Alternative einer sogenannten „bilingualen“ Erziehung, bei der dem Kind zunächst Gebärden anezogen werden, birgt in sich die Gefahr, dass die sensiblen Phasen der Hörbahnreifung nicht genutzt werden. Eine Integration des Hörbehinderten in die Welt der Hörenden wird so sehr erschwert.