

**Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und
Ohrenkrankheiten, plastische und
ästhetische Operationen
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h.c. Rudolf Hagen**

**Ertaubungsbedingte Veränderungen des medialen und des lateralen
Kerns des Trapezkörpers bei der mongolischen Wüstenrennmaus
(*Meriones unguiculatus*)**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von
Elena Eninger
aus Bad Saulgau**

Würzburg, Oktober 2018

Referent/Referentin: Priv.-Doz. Dr. med. Maike Vollmer

Koreferent/Koreferentin: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Erhard Wischmeyer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 30.08.2019

Die Promovendin ist Zahnärztin

Inhaltsverzeichnis

1	<u>Einleitung</u>	1
1.1	Hörschädigungen und ihre Ursachen	1
1.2	Ertaubung in Tiermodellen mit Aminoglykosiden	3
1.3	Neuroanatomie und –physiologie	6
1.3.1	Hörbahn	6
1.3.2	Der superiore Olivenkomplex	9
1.4	Alters- und ertaubungsbedingte Veränderungen im superioren Olivenkomplex und in anderen Bereichen der Hörbahn	15
1.5	Problemstellung und Zielsetzung der Studie	18
2	<u>Material und Methoden</u>	21
2.1	Tiermodell	21
2.2	Ertaubung der Tiere	22
2.3	Perfusion und histologische Aufarbeitung	23
2.4	Lichtmikroskopische Auswertung	29
2.4.1	Auswahl geeigneter Schnitte durch die Kerngebiete MNTB und LNTB	29
2.4.2	Digitalisierung der Schnitte	32
2.4.3	Ausmessen der MNTB- und LNTB-Fläche	34
2.4.4	Segmentierung der Kerngebiete MNTB und LNTB	35
2.4.5	Ausmessen und Zählen der Neurone im MNTB und LNTB	37
2.4.6	Bestimmung der Zelldichten	40
2.4.7	Statistische Analysen	40
3	<u>Ergebnisse</u>	42
3.1	Querschnittsfläche des MNTB an definierter rostro-caudaler Position in Nissl	42
3.2	Zellgrößen der Neurone des MNTB in Nissl	46
3.2.1	Zellgrößen der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten MNTB	47
3.2.2	Zellgrößen der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des MNTB	52
3.2.3	Vergleich der Zellgrößen in den verschiedenen MNTB-Bezirken	64

Inhaltsverzeichnis

3.3 Zellzahlen der Neurone des MNTB in Nissl	66
3.3.1 Anzahl der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten MNTB	66
3.3.2 Zellzahlen der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des MNTB	70
3.3.3 Vergleich der Zellzahlen in den verschiedenen MNTB-Bezirken	79
3.4 Zelldichte der Neurone des MNTB in Nissl	81
3.4.1 Zelldichten der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten MNTB	82
3.4.2 Zelldichten der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des MNTB	85
3.4.3 Vergleich der Zelldichten in den verschiedenen MNTB-Bezirken	95
3.5 Querschnittsfläche des LNTB an definierter rostro-caudaler Position	96
3.5.1 Querschnittsfläche des LNTB in der Nissl-Färbung	97
3.5.2 Querschnittsfläche des LNTB in der Glycin-Färbung	100
3.5.3 Querschnittsfläche des LNTB in der GABA-Färbung	104
3.5.4 Vergleich der LNTB-Querschnittsflächen zwischen den Färbungen Nissl, GABA und Glycin	107
3.6 Zellgrößen der Neurone des LNTB	110
3.6.1 Zellgrößen der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB	110
3.6.2 Zellgrößen der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB	114
3.6.3 Vergleich der Zellgrößen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Nissl-Färbung	119
3.6.4 Zellgrößen der LNTB-Neurone in Glycin, Auswertung des gesamten LNTB	121
3.6.5 Zellgrößen der LNTB-Neurone in Glycin, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB	125
3.6.6 Vergleich der Zellgrößen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Glycin-Färbung	131
3.6.7 Zellgrößen der LNTB-Neurone in GABA, Auswertung des gesamten LNTB	132
3.6.8 Zellgrößen der LNTB-Neurone in GABA, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB	136

Inhaltsverzeichnis

3.6.9	Vergleich der Zellgrößen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der GABA-Färbung	144
3.6.10	Vergleich der LNTB-Zellquerschnittsflächen zwischen den Färbungen Nissl, GABA und Glycin	145
3.7	Zellzahlen der Neurone des LNTB	154
3.7.1	Anzahl der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB	155
3.7.2	Zellzahlen der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB	158
3.7.3	Vergleich der Zellzahlen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Nissl-Färbung	167
3.7.4	Anzahl der LNTB-Neurone in den Glycin gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB	169
3.7.5	Zellzahlen der LNTB-Neurone in den Glycin gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB	173
3.7.6	Vergleich der Zellzahlen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Glycin-Färbung	181
3.7.7	Anzahl der LNTB-Neurone in den GABA gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB	184
3.7.8	Zellzahlen der LNTB-Neurone in den GABA gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB	188
3.7.9	Vergleich der Zellzahlen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der GABA-Färbung	197
3.7.10	Vergleich der LNTB-Zellzahlen zwischen den Färbungen Nissl, GABA und Glycin	198
3.8	Zelldichte der Neurone des LNTB	202
3.8.1	Zelldichten der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB	203
3.8.2	Zelldichten der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB	210
3.8.3	Vergleich der Zelldichten in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Nissl-Färbung	219
3.8.4	Zelldichten der LNTB-Neurone in den Glycin gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB	220

Inhaltsverzeichnis

3.8.5	Zelldichten der LNTB-Neurone in den Glycin gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB	224
3.8.6	Vergleich der Zelldichten in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Glycin-Färbung	233
3.8.7	Zelldichten der LNTB-Neurone in den GABA gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB	234
3.8.8	Zelldichten der LNTB-Neurone in den GABA gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB	238
3.8.9	Vergleich der Zelldichten in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der GABA-Färbung	249
3.8.10	Vergleich der LNTB-Zelldichten zwischen den Färbungen Nissl, GABA und Glycin	251
4	<u>Diskussion</u>	<u>266</u>
4.1	Asymmetrie	266
4.2	Nachweis struktureller Unterschiede entlang tonotoper Gradienten in MNTB und LNTB	270
4.3	Ertaubungsbedingte Veränderungen	274
4.3.1	Querschnittsfläche des MNTB und LNTB	276
4.3.2	Zellgrößen der Neurone des MNTB und ihre Verteilung innerhalb des Kerns	280
4.3.3	Zellgrößen der Neurone des LNTB und ihre Verteilung innerhalb des Kerns	284
4.3.4	Anzahl und Dichte der Neurone des MNTB und LNTB	287
5	<u>Zusammenfassung</u>	<u>294</u>
6	<u>Anhang</u>	<u>298</u>
6.1	Tabellenverzeichnis	298
6.2	Literaturverzeichnis	316
6.3	Abbildungsverzeichnis	328
6.4	Abkürzungsverzeichnis	330
7	<u>Danksagung</u>	

8 Lebenslauf

1 Einleitung

1.1 Hörschädigungen und ihre Ursachen

Vogelgezwitscher, Meeresrauschen, munteres Kinderlachen – die Fähigkeit zu hören ist für die Lebensqualität und das alltägliche Leben von großer Bedeutung. Hören stellt beispielsweise eine wichtige Voraussetzung für die zwischenmenschliche Kommunikation dar. Auch in anderen Bereichen des Alltags, z. B. im Straßenverkehr, spielt die Hörfunktion eine entscheidende Rolle.

Leider treffen auch in der heutigen Zeit viele Menschen mit Beeinträchtigungen des Hörvermögens auf Spott, Verwirrung und Stigmatisierung (Ciesla et al., 2016). Deshalb ziehen sich die Betroffenen häufig immer mehr aus der Öffentlichkeit zurück (Hesse und Laubert, 2005) und leiden oftmals unter psychischen Problemen (Fellinger et al., 2012). Bilaterale Hörstörungen, die bereits zum Zeitpunkt der Geburt bestehen oder im Kindesalter erworben werden, beeinträchtigen nicht nur die sprachliche Entwicklung der Kinder (Sitka et al., 1998), sondern auch deren geistige und soziale bzw. emotionale Entwicklung (Joint Committee on Infant Hearing, 2000). So wird auch schon in diesem Alter die soziale Isolation zu einem Problem mit weitreichenden Folgen für zwischenmenschliche Beziehungen und die Lebensqualität der Kinder (Moeller, 2007). Dies macht deutlich, wie wichtig ein besseres Verständnis pathophysiologischer (morphologischer wie auch funktioneller) Veränderungen in Bereichen der Hörbahn ist, um basierend auf diesen Ergebnissen Ansätze und Möglichkeiten zur Renormalisierung zu untersuchen und entwickeln.

Weltweit sind laut Angaben der WHO (World Health Organization) aus dem Jahr 2015 rund 360 Millionen Menschen schwerhörig. In Deutschland sind dies laut Heger und Holube (2010) und dem Deutschem Schwerhörigenbund e.V. rund 14 Millionen Menschen. Laut Angaben des Bundes Deutscher Gehörlosen e.V. leben in der Bundesrepublik Deutschland rund 80.000 Gehörlose (Stand 2017).

Einleitung

Schwerhörigkeit beschreibt die beeinträchtigte Hörwahrnehmung, wohingegen der Begriff Gehörlosigkeit oder Taubheit den kompletten Verlust des Hörempfindens beschreibt. Hörschädigungen können in verschiedene Grade unterteilt werden. Das Ausmaß der Hörstörung wird hierbei als Hörverlust in Dezibel [dB] im Vergleich zum normalen Hören angegeben. Hörverluste werden mittels Tonschwellenaudiometrie im Hauptsprachbereich, der zwischen 250 und 4000 Hertz [Hz] liegt, bestimmt. Laut WHO-Einteilung aus dem Jahr 2001 unterscheidet man zwischen geringer (25-40 dB), mittlerer (41-60 dB) und starker (61-80 dB) Beeinträchtigung des Hörens. Bei einem Hörverlust von mehr als 80 dB spricht man von einer hochgradigen Beeinträchtigung, ab einem Hörverlust von 100 dB von Taubheit.

Die Ursachen von Hörstörungen und Gehörlosigkeit sind vielseitig. Hinsichtlich der Lokalisation der Hörstörung kann zwischen Schalleitungsstörungen (SLS), Schallempfindungsstörungen (SES) und kombinierter Schwerhörigkeit (KSH) unterschieden werden. Bei der SLS, auch konduktive Hörstörung genannt, liegt die Ursache im Bereich der Ohrmuschel, des äußeren Gehörgangs oder des Mittelohrs. Beispielsweise bei Verlegung des Gehörgangs durch einen Fremdkörper oder aufgrund einer Mittelohrentzündung kann der Schall nicht weitergeleitet werden. Auch die Ruptur des Trommelfells sowie eine Schädigung der Ossikel gelten als mögliche Ursachen einer SLS. Die SLS kann zwar zur Schwerhörigkeit führen, nicht aber zur absoluten Taubheit, da in der Regel der Schall immer noch über die Knochenleitung weitergeleitet werden kann. Die SES betrifft entweder das Innenohr (sensorische oder cochleäre Hörstörung), den Hörnerv (neurale Schwerhörigkeit) oder die zentrale Hörbahn (zentrale Schwerhörigkeit) (Lenarz und Boenninghaus, 2012). Bei der kombinierten Form der Hörstörungen liegt sowohl eine SLS als auch eine SES vor. Die Knochenleitung sowie die Luftleitung sind hierbei in ihrer Funktion eingeschränkt.

Außerdem kann zwischen angeborener und erworbener Hörstörung unterschieden werden. Risikofaktoren für pränatale erworbene

Einleitung

Innenohrstörungen sind beispielsweise Infektionen in der Schwangerschaft (z. B. Zytomegalie, Toxoplasmose, Röteln), fötale Hypoxie und Alkoholismus während der Schwangerschaft. Als Risikofaktoren für perinatal erworbene Hörstörungen gelten z. B. Frühgeburten [Geburtsgewicht <1500 g; Sutton und Rowe (1997)] und Hyperbilirubinämie. Eine dritte Gruppe der erworbenen Hörstörungen sind die postnatalen Hörstörungen (Bootz und Behrendt, 2005). Diese werden beispielsweise durch Meningitiden und ototoxische Substanzen wie Aminoglykoside oder Zytostatika verursacht. Weiterhin gehören auch Tumore wie das Akustikusneurinom zu den erworbenen Hörstörungen. Rund die Hälfte der angeborenen Hörstörungen sind genetischer Ursache, die anderen 50 % werden durch Umweltfaktoren bedingt (Smith et al., 2005; Birkenhäger et al., 2007). Bei den genetischen Hörstörungen wird differenziert zwischen syndromalen und nicht-syndromalen Hörstörungen. Syndrome, die am häufigsten in Zusammenhang mit Hörstörungen stehen, sind Goldenhar-Syndrom, Franceschetti-Syndrom, Trisomie 21, Waardenburg-Syndrom sowie das Usher-Syndrom (Spormann-Lagodzinski et al., 2003). Sie machen laut Resendes et al. (2001) rund 30 % der hereditären Hörstörungen aus. Die restlichen 70 % der hereditären Hörstörungen sind folglich nicht-syndromal. Ihnen liegt meist ein monogenetischer Defekt zu Grunde, der in 80 % der Fälle autosomal-rezessiv vererbt wird (Birkenhäger et al., 2007). Die autosomal-rezessiv vererbte Hörstörung DFNB1, welche durch eine Mutation im GJB2-Gen (auch Connexin26-Gen genannt) ausgelöst wird, gilt als eine der häufigsten vererbten Hörstörungen (Denoyelle et al., 1999; Morton und Nance, 2006).

1.2 Ertaubung in Tiermodellen mit Aminoglykosiden

Um die Auswirkungen vollkommener Taubheit auf die Struktur und Funktion des auditorischen Systems besser untersuchen zu können, werden in der Forschung verschiedene Tiermodelle verwendet. Mit Hilfe dieser ist es möglich, neue Kenntnisse über das Hörsystem zu gewinnen und so neue Therapiekonzepte zu entwickeln. Laut Glendenning und Masterton (1998) weisen Säugetiere untereinander eine große Ähnlichkeit des subkortikalen

Einleitung

Hörsystems auf. Deshalb lassen sie sich sehr gut miteinander vergleichen. Auch ein Vergleich zwischen Tier und Mensch ist aus diesem Grund möglich. In der vorliegenden Studie bedienen wir uns der Mongolischen Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*, auch Gerbil). Die Vorteile dieser Spezies als Tiermodell für Hörminderung und Ertaubung werden in Kapitel 2.1 näher erläutert.

Der Zeitpunkt des Beginns des Hörverlusts, die untersuchte Spezies, die Dauer sowie die Art und das Ausmaß der Beeinträchtigung sind wichtige Faktoren, die die Veränderungen im auditorischen System stark beeinflussen können (Butler und Lomber, 2013). Prinzipiell sind vier verschiedene Ertaubungsmodelle bei Tieren gebräuchlich.

Eine Möglichkeit hierfür stellt das Genmodell dar. Eine Vielzahl von Genen, die für die normale Hörfunktion benötigt werden, sind bekannt (Butler und Lomber, 2013). Durch gezielte Manipulation dieser Gene oder durch spontane bzw. durch Bestrahlung und chemische Interventionen entstandene Genmutationen kann Taubheit für die Forschung nachgestellt werden (Avraham, 2003).

Eine weitere Möglichkeit für die Ertaubung im Tiermodell ist die Zerstörung der cochleären Strukturen, die entweder durch extreme Lärmexposition (Sullivan et al., 2011), durch mechanische Zerstörung der gesamten Cochlea (Pasic et al., 1994; Alvarado et al., 2009) oder durch gezielte Zerstörung der äußeren und inneren Haarzellen durch die Gabe von ototoxisch wirkenden Aminoglykosid-Antibiotika (Leake-Jones et al., 1982; Stakhovskaya et al., 2008; Abbas und Rivolta, 2015) erreicht werden kann.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Ertaubung durch die Gabe von ototoxischen Aminoglykosid-Antibiotika erzielt. Sie werden für gewöhnlich zur Behandlung von Infektionen, die durch gramnegative Bakterien hervorgerufen werden, eingesetzt (Waguespack und Ricci, 2005). Die toxischen Nebenwirkungen des Antibiotikums auf die Niere und das Innenohr sind schon lange bekannt. Die nephrotoxische Wirkung gilt gewöhnlich als reversibel, wohingegen die Schädigung des Innenohrs irreversibel ist (Huth et al., 2011). Bei bis zu 25 % der Patienten unter Aminoglykosid-Therapie tritt ein solcher

Einleitung

irreversibler Hörverlust auf (Rizzi und Hirose, 2007; Smith et al., 2016). Einige Aminoglykoside, darunter Gentamycin, gelten als hauptsächlich vestibulotoxisch. Andere hingegen, z. B. Kanamycin und Neomycin, entfalten ihre toxische Wirkung hauptsächlich in der Cochlea (Forge und Schacht, 2000; Butler und Lomber, 2013). Es wird vermutet, dass die sensorischen Zellen des Corti-Organs, die äußeren und später auch die inneren Haarzellen, sowie benachbarte Zellen durch die ototoxischen Medikamente zu Grunde gehen und anschließend durch Narbengewebe ersetzt werden (Leake et al., 1997; Abbas und Rivolta, 2015). Eine besonders hohe Sensibilität gegenüber der toxischen Wirkung von Aminoglykosiden scheint es kurze Zeit nach Beginn des Hörens zu geben (Henley und Rybak, 1995). Die genauen Mechanismen, wie die Aminoglykoside zu den Haarzellen vordringen und in diese aufgenommen werden, sind noch nicht vollständig geklärt. Vermutet wird unter anderem die Aufnahme über rezeptorvermittelte Endozytose an der apikalen Zellmembran (Hashino und Shero, 1995) oder über mechanosensitive Kanäle an den Stereozilien-Spitzen (Marcotti et al., 2005; Alharazneh et al., 2011). Als Folge des Haarzellverlusts bilden sich bei einigen Säugetieren die nachgeschalteten Neurone des Ganglion cochleare relativ schnell zurück [z. B. Meerschweinchen: Webster und Webster (1981); Zappia und Altschuler (1989); Kong et al. (2010), Katzen: Leake und Hradek (1988)]. Laut Abbas und Rivolta (2015) bilden sich bei Gerbils die Neurone des Ganglion cochleare als Folge des Haarzellverlusts nur wenig oder gar nicht zurück. In bisher unveröffentlichten Untersuchungen der AG Vollmer kommt es jedoch auch bei den Spiralganglienzellen der Gerbils zu einer Rückbildung. Beim Menschen konnte die Persistenz der Neurone noch Jahrzehnte nach dem Absterben der Haarzellen durch Untersuchungen von Ghorayer et al. (1980) belegt werden. Jedoch gilt die Zerstörung der Haarzellen beim Menschen als weniger ausgeprägt und inkompletter als im Tiermodell. Für die Funktion von Cochlea-Implantaten sind intakte Neurone des Ganglion cochleare von großer Bedeutung (Forge und Schacht, 2000).

Auch über die Rolle des Schleifendiuretikums Bumetanid, das häufig in Kombination zu den Aminoglykosiden verabreicht wird, gibt es in der Literatur

Einleitung

unterschiedliche Auffassungen. Brummett et al. (1981) und Taylor et al. (2008) zeigten eine schnellere und auch stärkere Wirkung von Kanamycin in Kombination mit Bumetanid. Untersuchungen von Xu et al. (1993) zeigten ähnliche Ergebnisse für Kanamycin in Kombination mit Etacrynsäure. Hierbei wurde auf die Abhängigkeit der Dosis des Schleifendiuretikums hingewiesen. Abbas und Rivolta (2015) bestätigten diese Beobachtungen für die Kombination von Kanamycin und Furosemid. Sie zeigten allerdings auch, dass das Schleifendiuretikum Bumetanid zu keiner Potenzierung der Ototoxizität führt und widersprechen somit früheren Ergebnissen.

Auf Grund der toxischen Nebenwirkungen werden Aminoglykoside in der industrialisierten Welt kaum noch eingesetzt. Zur Behandlung schwerer nosokomialer Infektionen haben Aminoglykoside dennoch ihre Berechtigung (Durante-Mangoni et al., 2009). In den Ländern der Dritten Welt jedoch bleiben die Aminoglykoside auf Grund der geringen Kosten und der guten Wirkung gegenüber gram-negativen Bakterien auf dem Markt und werden deshalb selbst bei leichten Infektionen wie einer Mittelohrentzündung verabreicht (Huth et al., 2011).

1.3 Neuroanatomie und –physiologie

1.3.1 Hörbahn

Die Ursachen für Hörverluste können wie bereits beschrieben in verschiedensten Bereichen des Hörsystems liegen. Im Allgemeinen unterteilt man das Hörsystem in einen zentralen sowie in einen peripheren Abschnitt. Der periphere Abschnitt des Hörsystems umfasst das äußere Ohr sowie das Mittel- und Innenohr. Zum zentralen Bereich werden die afferente und efferente Hörbahn gezählt. Die Bestimmung der Lokalisation der Ursache ist auch trotz moderner Verfahren wie beispielsweise die Messung der Hirnstammpotentiale nicht immer einfach. So können z. B. Pathologien, die den peripheren Bereich betreffen, nachfolgend auch die zentralen Bereiche beeinträchtigen, wie Trune

Einleitung

(1982) zeigte. Für die Therapie jedoch ist die Lokalisation der Beeinträchtigung sehr wichtig. Periphere Hörschädigungen können mit Hörgeräten oder bei schwerwiegenden Hörverlusten mit Cochlea-Implantaten sehr gut therapiert werden. Die Therapie von zentralem Hörverlust stellt jedoch eine größere Herausforderung dar. Kenntnisse über die genaue Anatomie und Funktionsweise der Hörbahn sind deshalb für die Forschung und die Entwicklung therapeutischer Ansätze von großer Bedeutung.

Die zentrale Hörbahn erscheint auf den ersten Blick sehr komplex (Abb. 1). Sie besteht aus verschiedenen Kerngebieten, die miteinander über aufsteigende (afferente) und absteigende (efferente) Bahnen verknüpft sind. Dank dieser Verknüpfungen und den verschiedenen Neuronentypen in den Kerngebieten ist es dem menschlichen Gehör möglich, einzelne wichtige Informationen aus dem akustischen Reiz herauszufiltern und zu verarbeiten.

Schallwellen in der Luft werden zunächst über das äußere Ohr und das Mittelohr an die Flüssigkeiten des Innenohrs übertragen. Im Innenohr findet die Signaltransduktion statt. Hierbei wird die mechanische Energie an den Sinneszellen, den Haarzellen, in elektrische Energie umgewandelt. Die Ganglien der Neurone, die die Signale der Haarzellen empfangen, liegen im Ganglion spirale. Die elektrischen Impulse werden anschließend in Form von Aktionspotentialen über den Nervus cochlearis in den Hirnstamm weitergeleitet. Der Hörnerv überträgt nun die Impulse an die Cochleariskerne (CN). Sie stellen die erste Station der aufsteigenden Hörbahn im Hirnstamm dar und können jeweils in drei Gebiete unterteilt werden. Jeder Nucleus cochlearis besteht aus einem antero-ventralen (AVCN), einem postero-ventralen (PVCN) und einem dorsalen (DCN) Kern. Die ankommenden Hörnervenfasern treten entsprechend ihrer in der Cochlea festgelegten frequenzbestimmten Anordnung in den CN ein (Pickles, 2015). Zellen, die auf tiefe Frequenzen reagieren, liegen in den CN-Teilgebieten jeweils antero-ventral, wohingegen die Zellen der hohen Frequenzen im dorsalen und posterioren Bereich zu finden sind. Auf allen Ebenen der zentralen Hörbahn kann eine solche tonotope Organisation beobachtet werden (Ryan et al., 1982). Vom ventralen Teil des Nucleus

Einleitung

cochlearis, hauptsächlich vom AVCN, zieht ein Teil der Fasern zum oberen Olivenkomplex (siehe Kapitel 1.3.2) der ipsilateralen Seite. Der andere Teil der Nervenfasern kreuzt auf die Gegenseite. Durch das Kreuzen der Fasern auf die Gegenseite sind die Neurone des Olivenkomplexes in der Lage, binaurale akustische Signale miteinander zu vergleichen. So gelingt dem menschlichen Gehör das Richtungshören, und auch fehlende oder unvollständige Informationen können durch Informationen des anderen Ohres ergänzt werden. Hierfür ist außerdem eine intakte Balance zwischen inhibitorischen und exzitatorischen Fasern von großer Bedeutung. Vom oberen Olivenkomplex aus ziehen die Fasern teilweise ipsilateral, teilweise aber auch kreuzend, zum Colliculus inferior (IC) im Mittelhirn. Die Fasern des dorsalen Teilgebiets des CN verlaufen im Lemniscus lateralis und ziehen direkt zu den kontralateralen Nuclei lemnisci lateralis, dem DNLL (dorsaler Kern des Lemniscus lateralis) und dem VNLL (ventraler Kern des Lemniscus lateralis) und weiter zum IC. Im IC findet eine erneute Verschaltung der Neurone statt. Von hier aus gelangen die Nervenfasern zum Corpus geniculatum mediale (MGB) und schließlich zur primären Hörrinde A1 (Brodmann-Area 41) des Temporallappens. Hier endet die aufsteigende Hörbahn.

Einleitung

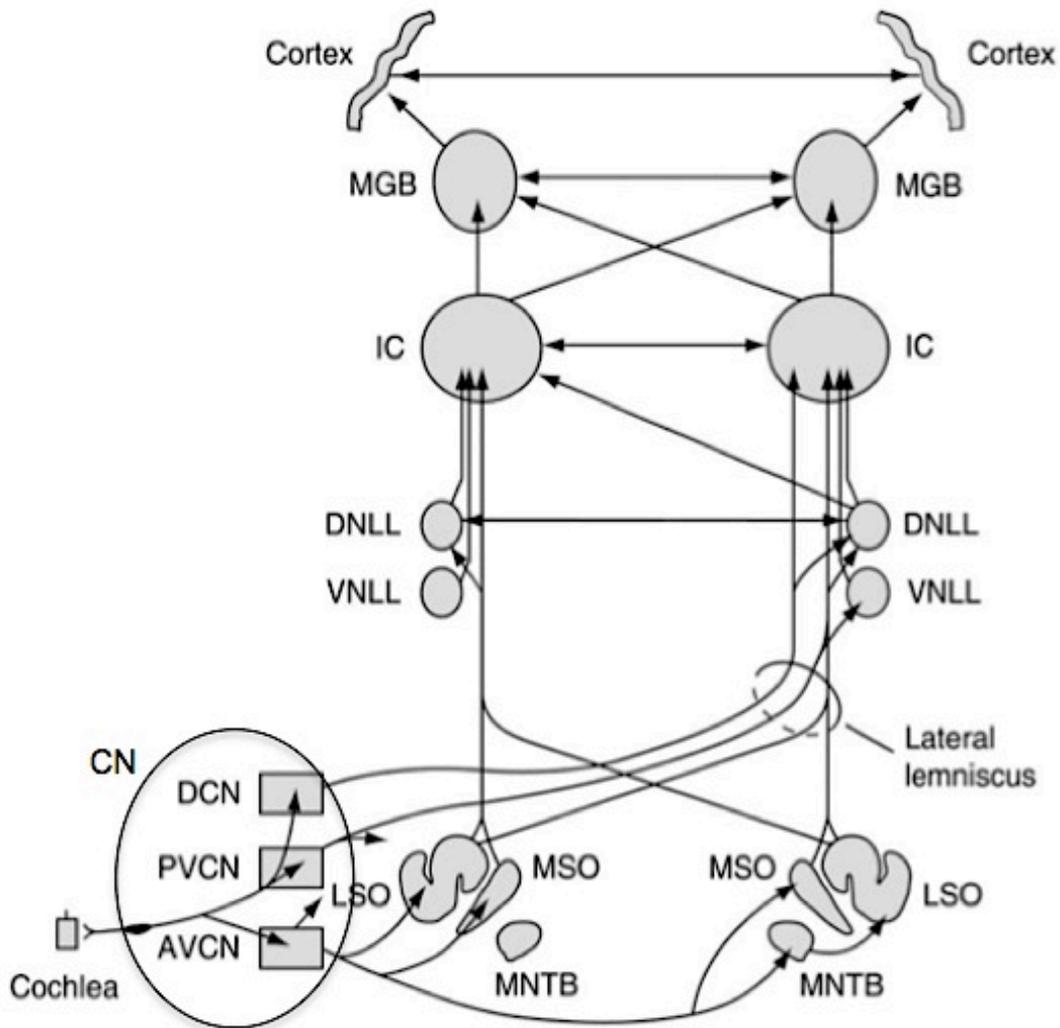


Abb. 1: Schematische Darstellung der afferenten Hörbahn. Die Verknüpfungen sind als schwarze Pfeile dargestellt. Ein Teil der kleinen und inhibitorischen Verknüpfungen sind aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit nicht abgebildet.; CN: cochlear nucleus; AVCN: anteroventral cochlear nucleus; PVCN: posteroventral cochlear nucleus; DCN: dorsal cochlear nucleus; LSO: lateral superior olive; MSO: medial superior olive; MNTB: medial nucleus of the trapezoid body; VNLL: ventral nucleus of the lateral lemniscus; DNLL: dorsal nucleus of the lateral lemniscus; IC: inferior colliculus; MGB: medial geniculate body.

1.3.2 Der superiore Olivenkomplex

Auf den superioren Olivenkomplex (SOC) und speziell auf die Kerne MNTB (medialer Kern des Trapezkörpers) und LNTB (lateraler Kern des

Einleitung

Trapezkörpers) soll an dieser Stelle näher eingegangen werden. Der SOC besteht aus drei Hauptkernen: die mediale obere Olive (medial superior olive, MSO), die laterale obere Olive (lateral superior olive, LSO) sowie der MNTB (Pickles, 2015). Sie sind Teil der aufsteigenden Hörbahn. Außerdem besteht der SOC aus sechs weiteren Unterkernen, die relativ klein sind und die drei Hauptkerne umgeben. Diese periolivären Kerne sind unter anderem der LNTB sowie der ventrale Kern des Trapezkörpers (VNTB). Die Neurone des SOC sind speziellen Anforderungen angepasst. So weisen sie beispielsweise einen sehr geringen Input-Widerstand auf. Diese Anpassungen ermöglichen eine schnelle und vor allem zeitlich genaue Verarbeitung der akustischen Reize (Trattner et al., 2013).

Die MSO befindet sich inmitten von LSO, MNTB, LNTB und VNTB und gilt deshalb aus rein anatomischer Sicht als Zentrum des oberen Olivenkomplexes (Abb. 2). Die MSO ist für die Verarbeitung von interauralen Laufzeitdifferenzen (interaural time delays, ITD) vor allem niederfrequenter Geräusche zuständig (Brand et al., 2002; Magnusson et al., 2005). Die MSO ist folglich in der Lage, Unterschiede von wenigen Mikrosekunden bezüglich der Ankunftszeit von Signalen zwischen beiden Ohren zu unterscheiden und miteinander zu vergleichen. Diese Fähigkeit verdankt die MSO unter anderem ihren bipolaren Neuronen, die im Gehirn die Zellen mit dem empfindlichsten zeitlichen Auflösungsvermögen sind (Magnusson et al., 2005), und dient der Lokalisation von Schall- und Geräuschquellen in der horizontalen Ebene (Plauska et al., 2016). Die MSO erhält direkten exzitatorischen Input von den AVCN beider Seiten (Pickles, 2015). Inhibitorischen glycinergen Input erhält die MSO von den Kernen MNTB (kontralateraler Input) und LNTB (ipsilateraler Input; Cant und Hyson, 1992; Kuwabara und Zook, 1992). Die MSO kombiniert demzufolge exzitatorischen und inhibitorischen Input beider Seiten. Die präzise Balance von Exzitation und Inhibition sind für die ITD-Kodierung von großer Bedeutung (Grothe und Pecka, 2014). Die MSO projiziert exzitatorisch in den ipsilateralen DNLL sowie in den IC (Abb. 1 und Abb. 2).

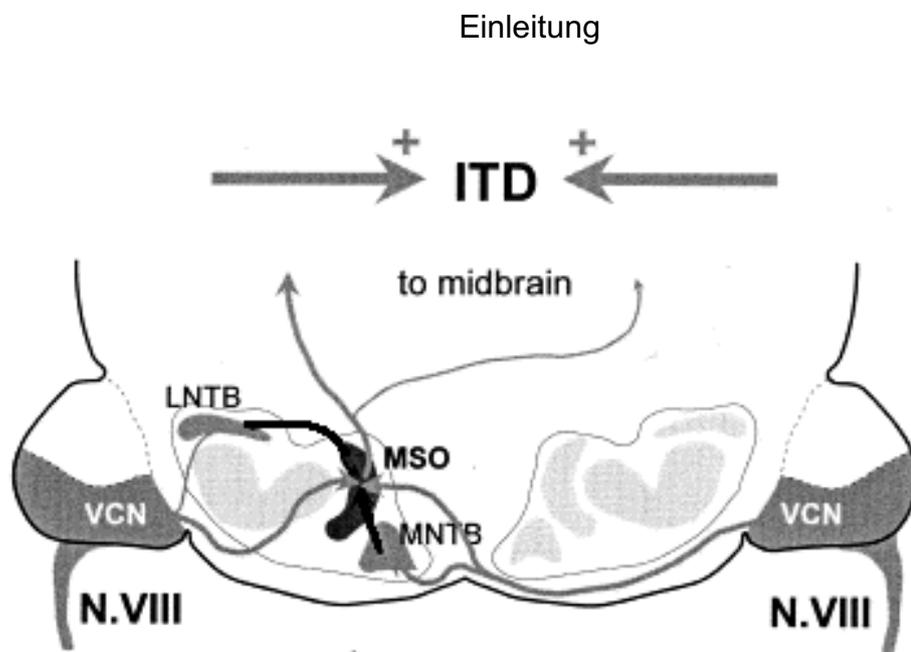


Abb. 2: Projektionsmuster der MSO. Inhibitorische Projektionen sind mit einem schwarzen Pfeil dargestellt, exzitatorische Projektionen sind grau dargestellt.

Die LSO ist für die Verarbeitung von interauralen Pegelunterschieden (interaural level difference, ILD) und somit ebenfalls für die Lokalisation der Schallquelle verantwortlich (Tollin und Yin, 2002; Tollin et al., 2008; Kotak und Sanes, 2014). Hierfür kombiniert die LSO exzitatorischen glutamatergen Input vom ipsilateralen Ohr bzw. ipsilateralen AVCN mit inhibitorischem glycinergen Input vom kontralateralen Ohr, der vom AVCN über den MNTB zur LSO geleitet wird (Abb. 3; (Grothe und Pecka, 2014; Kotak und Sanes, 2014). Auf Grund dieser Kombination können die LSO-Neuronen maximal auf ipsilateralen Schall und minimal auf kontralateralen Schall antworten (Grothe, 2000). Hierdurch wird der Kontrast zwischen den interauralen Pegelunterschieden verstärkt, was eine genauere Lokalisation des Schalls vereinfacht. Wie Grothe und Pecka (2014) erläutern, verarbeitet die LSO aber auch ITDs. Speziell die Antwortraten niederfrequenter LSO-Neuronen werden schon durch minimalste ITD-Veränderungen stark beeinflusst. Bei Säugetieren gilt allerdings die MSO als Spezialist für die binaurale Verarbeitung niederfrequenter Geräusche. So ist anzunehmen, dass die Kombination beider Kernfähigkeiten für die präzise Schalllokalisierung bedeutsam ist.

Einleitung

Wie den Abbildungen 1 und 3 entnommen werden kann, projiziert die LSO sowohl zum kontra- als auch zum ipsilateralen IC.

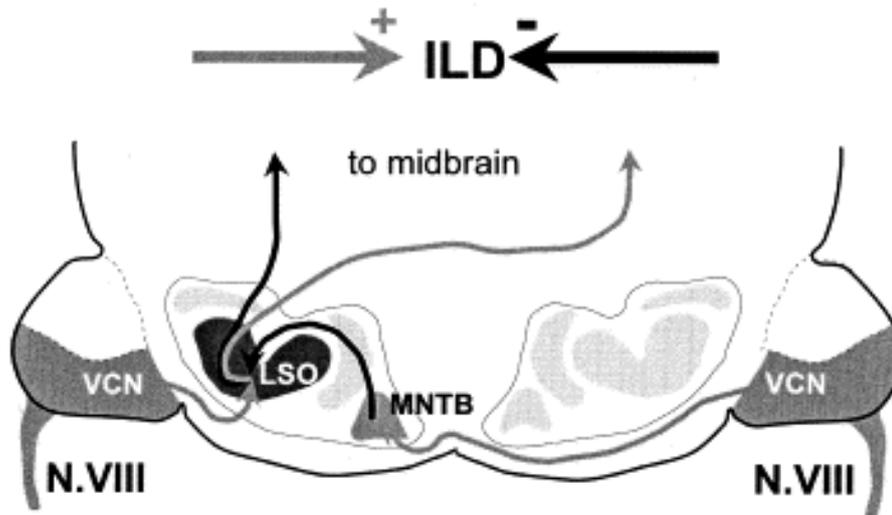


Abb. 3: Projektionsmuster der LSO. Inhibitorische Projektionen sind mit einem schwarzen Pfeil dargestellt, exzitatorische Projektionen sind grau dargestellt.

Auch der mediale Kern des Trapezkörpers (MNTB) spielt eine wichtige Rolle beim Vergleich der Reizintensitäten zwischen beiden Ohren. Er ist, wie bereits erwähnt, dem kontralateralen AVCN, der LSO und der MSO zwischengeschaltet (Pickles, 2015). Eine Besonderheit des MNTBs stellt die Held'sche Calyx dar. Hierbei handelt es sich um eine Riesensynapse, die auf Grund ihres Durchmessers von etwa 20 μm zu den größten Synapsen des zentralen Nervensystems gezählt wird. Ein einzelnes langes Axon der sogenannten „globulären Bündelzellen“ des kontralateralen AVCN bildet das kelchförmige Endterminal (Calyx), das das Soma einer Prinzipalzelle des MNTB umfasst (Kuwabara et al., 1991; Baydyuk et al., 2016). Hierbei wird des Öfteren von einer Eins-zu-eins-Kommunikation gesprochen, denn jede Calyx innerviert nur eine einzige Prinzipalzelle. Allerdings sind die Axone der globulären Bündelzellen auch teilweise in der Lage, sich innerhalb des MNTB aufzuspalten und somit mehrere Kelche zu bilden (Rodriguez-Contreras et al., 2006). Die Prinzipalzellen des MNTB erhalten somit, übermittelt durch die

Einleitung

Held'sche Calyx, starken und zeitlich sehr präzisen exzitatorischen Input (Dondzillo et al., 2016). Aus den umliegenden Nebenkernen des SOC, vor allem aus dem VNTB, bestehen außerdem GABAerge (Gamma-Aminobuttersäure) und glycinerge inhibitorische Verbindungen zum MNTB. Die glycinergen Eingänge sind ebenfalls stark und schnell und passen sich bezüglich der Synapsenstärke dem exzitatorischen Input an (Albrecht et al., 2014). Sie sind teilweise sogar in der Lage, Aktionspotentiale der MNTB-Neuronen zu unterdrücken (Dondzillo et al., 2016). Neueste Untersuchungen von Dondzillo et al. (2016) zeigten außerdem, dass eine weitere Inhibitionsquelle für Prinzipalzellen innerhalb des MNTB besteht. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einer inhibitorischen Mikroschaltung, wobei es sich um Kollaterale der glycinergen Verbindungen handeln soll. Diese Mikroschaltung verbessert womöglich die Frequenzabstimmung der MNTB-Neurone sowie die Verschärfung der neuronalen Antworten.

Lange bestand die Annahme, dass die Projektionen vom MNTB zur LSO sowie zur MSO hauptsächlich glycinerg seien (Moore und Caspary, 1983). Diese Vermutungen ließen sich in verschiedenen immunhistochemischen Untersuchungen (Wenthold et al., 1987; Bledsoe et al., 1990) tatsächlich auch bestätigen. Aus diesem Grund gilt der MNTB als wichtige Umschaltstation der auditorischen Hörbahn, die vom CN ankommenden exzitatorischen Input in inhibitorischen Output umwandelt und diesen zur LSO und zur MSO weiterleitet (Sommer et al., 1993). Somit werden auch die Verarbeitung von ILDs und ITDs vom MNTB beeinflusst.

Seit Jahrzehnten wurde die Existenz des MNTB beim Menschen diskutiert. Mittlerweile konnte in neueren Studien das Vorhandensein eines MNTB im menschlichen Gehirn bestätigt werden (Kulesza und Grothe, 2015).

Einleitung

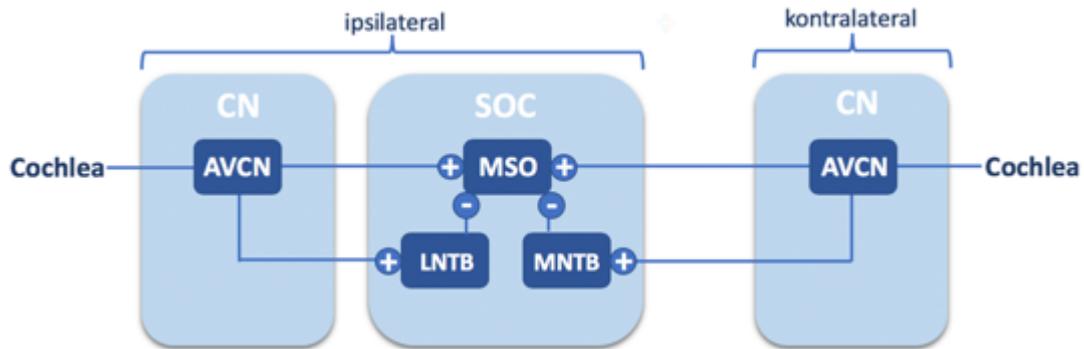


Abb. 4: Schematische Darstellung der bilateralen exzitatorischen (+) und inhibitorischen (-) Projektionen vom CN bzw. AVCN zu den Kernen MNTB und LNTB sowie zur MSO.

Der laterale Kern des Trapezkörpers (LNTB) gehört ebenfalls zum SOC und befindet sich lateral der MSO und ventral der LSO. Über diesen periolivären Kern ist auch heute noch bezüglich Morphologie, Vernetzung und Physiologie recht wenig bekannt (Franken et al., 2016). Da er an der inhibitorischen Projektion zur MSO beteiligt ist (Cant und Hyson, 1992; Kuwabara und Zook, 1992), wird auch ihm eine wichtige Funktion in der Schalllokalisation eingeräumt. Exzitatorischen Input erhält der LNTB aus den Cochleariskernen AVCN und PVCN. Inhibitorischen Input erreicht den LNTB aus dem MNTB sowie aus dem VNTB. Neue Untersuchungen an Gerbils zeigten, dass ein Großteil der synaptischen Inputs auf Neurone im dorsalen LNTB treffen (Franken et al., 2016). Häufig waren diese Neurone binaural und wiesen sogar eine erhöhte Sensibilität für ITDs auf. Sie stellen die Hauptgruppe der Neurone im LNTB dar. Eine weitere Gruppe von Neuronen wurden im postero-ventralen Bereich entdeckt. An den Neuronen dieses Bereiches sollen die exzitatorischen Projektionen der globulären Büschelzellen sowie der LSO enden. Sie erwiesen sich in den Untersuchungen als monaural und ähneln morphologisch den MNTB-Neuronen. Des Weiteren wird angenommen, dass diese kleinere Gruppe von Neuronen für die glycinerge ipsilaterale Projektion zur MSO verantwortlich ist (Abb. 4). Außerdem werden vom LNTB ausgehende Projektionen zum IC, CN, LSO sowie zur ipsilateralen Cochlea beschrieben (Cant und Hyson, 1992; Franken et al., 2016).

Einleitung

Ähnlich wie im MNTB gibt es auch innerhalb des LNTB Hinweise auf eine inhibitorische Mikroerschaltung (Roberts et al., 2014). Roberts et al. (2014) konnten außerdem zeigen, dass der LNTB speziell bei hohen Frequenzen die MSO-Neuronen zuverlässiger hemmt als der MNTB. Somit kann auch dem LNTB mit großer Wahrscheinlichkeit eine bedeutende Rolle in der Schalllokalisation eingeräumt werden. Des Weiteren gilt der LNTB als wichtiges Rückkopplungssystem zum CN wie von Spangler und Warr (1991) bereits beschrieben wurde.

Von den LNTB-Neuronen werden die inhibitorischen Transmitter GABA und/oder Glycin exprimiert (Helfert et al., 1989; Spirou und Berrebi, 1997).

Wie wichtig die beiden Faktoren Inhibition und Exzitation sind, wurde bereits erwähnt. Speziell die intakte Balance beider Faktoren ist für eine präzise ITD- und ILD-Kodierung und somit für Richtungshören und Schalllokalisation erforderlich. Käme es in Folge pathologischer Veränderungen, z. B. der Ertaubung, zur Abnahme der Glycin- oder GABA-exprimierenden Neuronen des MNTB bzw. des LNTB oder auch zur Veränderung der Neuronenzahl, könnte dies möglicherweise negative Auswirkungen auf das Richtungshören haben.

1.4 Alters- und ertaubungsbedingte Veränderungen im superioren Olivenkomplex und in anderen Bereichen der Hörbahn

Ein Großteil der bisher durchgeführten Studien zu den möglichen Effekten der Hörminderung auf den superioren Olivenkomplex beschäftigt sich mit altersbedingten Veränderungen. Hierbei erwies sich die LSO als relativ widerstandsfähiger Kern mit nur geringen strukturellen Veränderungen. So zeigten Gleich et al. (2004), dass weder die Fläche der LSO, noch die Anzahl und Zelldichte der GABA- und Glycin-immunreaktiven Neuronen zwischen jungen und alten Gerbils signifikant abnahmen. Jedoch kam es im hochfrequenten medialen Bereich der LSO bei älteren Tieren zur signifikanten Verminderung der Somagröße der GABA- und Glycin-immunreaktiven Neurone. Die Zellgrößen der immunonegativen Neurone der MSO sowie die MSO-Querschnittsflächen nahmen signifikant ab. Lediglich die Anzahl der

Einleitung

Neurone verhielt sich unabhängig vom Alter (Dalles, 2009). Dalles (2009) untersuchte auch die Auswirkungen des Alterns auf den LNTB. Hierbei wurde eine signifikante Abnahme der Neuronengröße festgestellt. Eine Reduzierung der Zellzahl bzw. der LNTB-Gesamtfläche konnte nicht gezeigt werden. Altersbedingt nahmen die GABAergen Zellquerschnittsflächen im LNTB stärker ab als die glycinergen. Die Querschnittsflächen des MNTB sowie die Anzahl der glycinergen Neuronen wurden durch das Altern nicht beeinflusst. Gleich und Strutz (2002) zeigten jedoch auch, dass es altersbedingt zu einer Abnahme der Zellgröße der MNTB-Neuronen kommt. Die Neuronen weisen außerdem einen speziellen Gradienten auf, der sowohl in jungen Tieren als auch in alten Tieren nachweisbar ist: Die großen Neurone des MNTB befinden sich ventro-lateral, wohingegen die eher kleinen Neurone im dorso-medialen Bereich zu finden sind. Pasic et al. (1994) sowie Kopp-Scheinpflug et al. (2003) beschrieben den medialen Bereich des MNTB als hochfrequent, den lateralen als tieffrequent.

Ob und inwiefern es zu funktionellen und strukturellen Veränderungen im auditorischen System bedingt durch Ertaubung kommt, wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht. Hierfür wurden meist Tiermodelle verwendet.

Die Ergebnisse der Studien können aufgrund der verschiedenen Ertaubungsmethoden variieren. Auch aufgrund der unterschiedlich langen Taubheitsdauer, dem variierenden Zeitpunkt der Ertaubung sowie der unterschiedlichen Tierarten sind unterschiedlich starke Effekte durch die Ertaubung zu vermuten. Als Übersicht über die Veränderungen im auditorischen System dient der Artikel von Butler und Lomber (2013). Anatomische und funktionelle Veränderungen konnten in allen Bereichen der Hörbahn festgestellt werden. Auch im oberen Olivenkomplex wurden Veränderungen durch Ertaubung festgestellt. Häufig jedoch wurde in den bereits durchgeführten Studien die Ertaubung durch physikalische Destruktion sowie durch genetische Veränderungen hervorgerufen. So kommt es beispielsweise laut Russell und Moore (1999) zur Abnahme der Dendritenzahl in der MSO bei Gerbils, die am 18. Tag nach deren Geburt durch operative unilaterale Destruktion der Cochlea

Einleitung

erlaubt wurden. Bis zur Perfusion lebten die Tiere weitere drei Tage bis neun Monate. Bei Frettchen führt die unilaterale Entfernung der Cochlea am fünften postnatalen Tag nach einer Taubheitsdauer von etwa drei Monaten zur Abnahme der Neuronenzahl und -größe in der LSO sowie zur Abnahme der Gesamtfläche der LSO (Moore, 1992). Auch eine Größenabnahme der MNTB-Neuronen von Gerbils wird beschrieben (Pasic et al., 1994). Hier wurde die Ertaubung durch unilaterale Ablation der Cochlea sowie durch Tetrodotoxin erreicht. Die Tiere waren zum Zeitpunkt der Ertaubung vier bis sechs Wochen alt. Nach 48-stündiger Taubheitsdauer war die Zellgröße der Neuronen des kontralateralen MNTB signifikant verringert, nach 24 Stunden war hier noch keine signifikante Abnahme der Neuronengröße vermerkbar. Bei den Kernen LSO, VNTB, MNTB und dem superioren periolivären Kern konnte Buras et al. (2006) bei Untersuchungen an adult ertaubten Ratten keine signifikanten Größenabnahmen der Neuronen feststellen. Die Tiere dieser Arbeitsgruppe waren zum Zeitpunkt der bilateralen Ertaubung mittels Neomycin mindestens zwei Monate alt, zu Beginn der Ertaubung also adult. Die Auswertung der Daten erfolgte 14 Tage nach der Ertaubung.

Für die Entwicklung der Tonotopie im MNTB (Kandler et al., 2009) sowie der Aufrechterhaltung des neuronalen Größengradienten entlang der tonotopen Achse (Weatherstone et al., 2017) wird der akustischen Aktivität eine große Rolle zugesprochen. So kann beispielsweise die Tonotopie im auditorischen Cortex bei frühzeitig bzw. neonatal ertaubten Tieren nicht korrekt (Fallon et al., 2014) oder nur rudimentär (Raggio und Schreiner, 2003) ausgebildet werden. Im Gegensatz hierzu kann sich z. B. die Held'sche Calyx innerhalb des MNTB auch bei tauben Tieren (kongenital ertaubt) komplett normal entwickeln und wird auch durch eine verminderte Nervaktivität nicht negativ beeinflusst (Youssofian et al., 2005).

Auch Veränderungen bezüglich des Neurotransmitters Glycin wurden bereits untersucht. Buras et al. (2006) zeigten in immunhistologischen Untersuchungen an Ratten, die im Alter von mindestens zwei Monaten durch Neomycin bilateral

Einleitung

ertaubt wurden, nach einer Ertaubungszeit von 14 Tagen signifikante Abnahmen vom inhibitorischen Neurotransmitter Glycin an den Neuronen des LNTB, MNTB, VNTB, LSO und im superioren paraolivären Kern. Eine verminderte ertaubungsbedingte Freisetzung des inhibitorischen Neurotransmitters GABA wurde für den IC von adulten, bilateral ertaubten Ratten und Meerschweinchen nach einer Ertaubungszeit von 30 Tagen beschrieben (Bledsoe et al., 1995). Im Gegensatz hierzu war die Glycin-Freisetzung im IC auch nach 30 Tagen Taubheit unverändert zu der Freisetzung von Glycin bei normalhörenden Tieren.

Über die Auswirkungen einer frühzeitigen systemischen Ertaubung auf die Kerne MNTB und LNTB wurden bis dato keine Studien an Gerbils durchgeführt. Diese Wissenslücke gilt es nun aufzuarbeiten. Die Tiere dieser Arbeit wurden zum Zeitpunkt des Hörbeginns bilateral durch intracochleäre Neomycin-Applikation ertaubt. Nach einer Ertaubungsdauer von 21 Tagen wurde mit den Messungen begonnen.

1.5 Problemstellung und Zielsetzung der Studie

Mit der vorliegenden Arbeit soll ein weiterer Beitrag zur Erforschung des komplexen auditorischen Systems, insbesondere des oberen Olivenkomplexes, geleistet werden. Hierbei wurden an einem Modell für prälinguale Ertaubung die Auswirkungen von frühzeitiger Ertaubung auf morphologische Veränderungen im Bereich der Hörkerne MNTB und LNTB untersucht und diskutiert.

Die Tiere der Versuchsgruppe wurden kurz nach Hörbeginn (~P12) im Alter von zwei bis drei Wochen mittels Aminoglykosiden systemisch ertaubt. Nach drei bis vier Monaten der Ertaubung wurden die Kerne MNTB und LNTB in frontalen Hirnschnitten bezüglich der Kern- und Zellquerschnittsflächen, der Zellzahlen und der Zelldichten lichtmikroskopisch untersucht. Da die Neurone des MNTB als rein glycinerg gelten, wurden die Querschnittsflächen des MNTB sowie die einzelnen Neurone dieses Kerns ausschließlich in der Nissl-Färbung untersucht. Da die Balance zwischen Exzitation und Inhibition grundlegend für

Einleitung

ein präzises Richtungshören ist, wurden Schnitte des LNTBs in den immunhistochemischen Färbungen der inhibitorischen Transmitter GABA und Glycin verwendet, um den spezifischen Einfluss der Ertaubung auf die inhibitorischen Neurone untersuchen zu können.

Auch strukturelle Unterschiede entlang tonotoper Gradienten in MNTB und LNTB sollten in der vorliegenden Arbeit nachgewiesen werden. Bei der Lokalisation einer Schallquelle in der Horizontalebene werden niedrige Frequenzen in lateralen Bereichen des MNTB und LNTB verarbeitet, wohingegen hohe Frequenzen bei beiden Kernen in medialen Bereichen verarbeitet werden (Guinan et al., 1972; Sommer et al., 1993). Kommt es durch die Ertaubung zu morphologischen Veränderungen, könnten spezifische Funktionseinbußen in diesen Bereichen resultieren.

Verglichen wird jeweils zwischen den Tieren der normalhörenden Kontrollgruppe und den früh-erlaubten Tieren der Versuchsgruppe.

Wie oben bereits angedeutet, sind MNTB und LNTB bedeutende Umschaltstationen der aufsteigenden Hörbahn. Sie verwandeln exzitatorischen Input in inhibitorischen Output. Die Balance zwischen Exzitation und Inhibition sowie intakte Projektionen sind grundlegend für eine präzise Verarbeitung von ITD und ILD und somit für das Richtungshören. Aus diesem Grund ist es wichtig, pathologische Veränderungen in MNTB und LNTB mitsamt ihrer Expression von inhibitorischen Neurotransmittern zu untersuchen.

Unsere Arbeitshypothese ist, dass eine frühzeitige, während der kritischen Phase der Entwicklung einsetzende, komplette Ertaubung mit einer langen Taubheitsdauer stärkere Effekte auf die Neuronengröße, -zahl und -dichte sowie die Gesamtfläche der Kerne MNTB und LNTB hat als eine spät bzw. adult einsetzende Hörminderung mit Resthörvermögen wie beispielsweise die Presbyakusis (Altersschwerhörigkeit). Ein Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit ist es daher, innerhalb der gleichen Spezies und unter Verwendung gleicher histologischer Methoden einen Vergleich zwischen den anatomischen Auswirkungen von Ertaubung und Presbyakusis (Gleich und Strutz, 2002; Dalles, 2009) in MNTB und LNTB durchzuführen. Es liegt die Vermutung nahe,

Einleitung

dass morphologische Veränderungen auch zu funktionellen Einschränkungen führen. Kommt es während einer solchen kritischen Periode zu Unterbrechungen der auditorischen Aktivität bzw. zu Störungen bezüglich der Sinneswahrnehmung, können z. B. lang anhaltende Defizite in der auditiven Wahrnehmung, dem Sprachverständnis im Störschall und dem Richtungshören resultieren (Clements und Kelly, 1978; Popescu und Polley, 2010; Polley et al., 2013). Inwieweit Korrelationen zwischen morphologischen Veränderungen und funktionellen Defiziten vorliegen, muss in Zukunft geprüft werden. Es stellt sich außerdem die Frage, ob ertaubungsbedingte morphologische Veränderungen und funktionelle Degradationen beispielsweise durch elektrische Stimulationen der Cochlea (passiv oder verhaltensrelevant) reversibel sind oder nicht.

2 Material und Methoden

2.1 Tiermodell

Die Versuche der vorliegenden Arbeit (Aktenzeichen des Tierversuchsvorhabens AZ 55.2-2531.01-37/08) wurden an Mongolischen Wüstenrennmäusen (*Meriones unguiculatus*, im Folgenden „Gerbil“ genannt), die ursprünglich aus der östlichen Mongolei und dem Nordosten Chinas stammen, durchgeführt.

Diese Art der Nagetiere ist für die auditorische Forschung bestens geeignet. Bei den Tieren, die zum Zeitpunkt der Geburt noch taub sind, entwickelt sich das Hörsystem erst ab dem 12. Tag nach der Geburt (Harris und Dallos, 1984; Woolf und Ryan, 1984). Die Gerbils können folglich noch vor Hörbeginn ertaubt werden (Hessel et al., 1998). Aus diesem Grund werden die Nager häufig auch in Versuchen zur prälingualen Ertaubung eingesetzt. Außerdem umfasst der Hörbereich der Gerbils, der bei 0,1 – 60 kHz liegt, den Hörbereich des Menschen (bis ca. 20 kHz; Abb. 5). Speziell im tieffrequenten Bereich, der für die menschliche Sprache bedeutsam ist, decken sich die Hörbereiche sogar nahezu (Ryan, 1976; Gleich und Strutz, 2012). Diese Tatsache ist für die Hörforschung von großer Bedeutung, denn dadurch lassen sich Ergebnisse aus Untersuchungen an Gerbils mit denen an Menschen vergleichen.

Des Weiteren verfügen die Tiere über eine robuste Natur (Abbas und Rivolta, 2015), zeigen sich problemlos in Zucht, Entwicklung und Handhabung und weisen eine Lebensspanne von drei bis vier Jahren auf, die für Forschungszwecke auch bezüglich altersabhängiger Veränderungen optimal ist (Cheal, 1986). Strukturelle Anpassungen an die Verarbeitung von tiefen Frequenzen im Mittelohr wie die große *Bulla tympanica*, das spezialisierte Trommelfell sowie die speziell angepassten Ossikel sind außerdem typisch für die kleinen Wüstenbewohner (Rosowski et al., 1999).

Material und Methoden

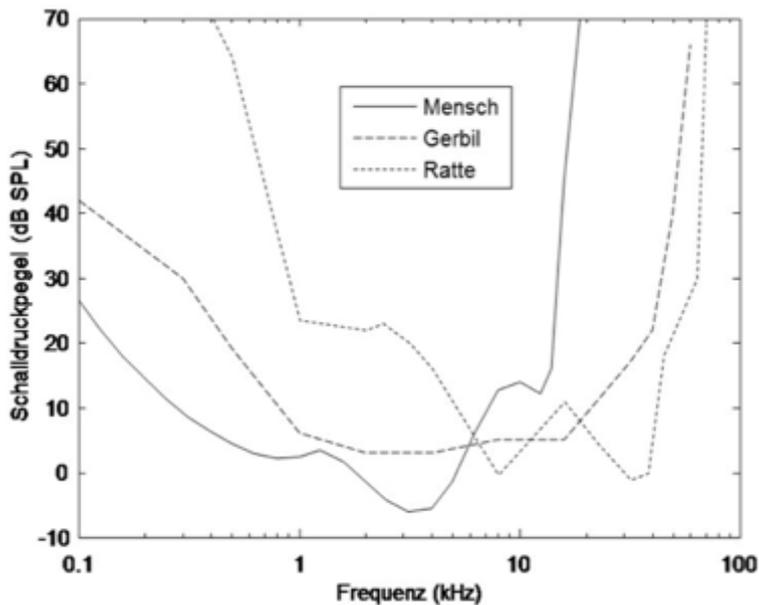


Abb. 5: Vergleich der Hörbereiche von Mensch (ISO226:2003), Gerbil (Ryan, 1976) und Ratte (Heffner et al., 1994).

Die für die Untersuchung verwendeten Gerbils stammen aus der Zucht des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universitätsklinik Würzburg.

Insgesamt standen 23 Tiere für die histologischen Auswertungen zur Verfügung. Darunter waren sowohl weibliche als auch männliche Tiere. Zwölf Versuchstiere wurden für die Untersuchungen ertaubt, wohingegen eine zweite Gruppe (Kontrollgruppe) bestehend aus 11 Tieren, nicht ertaubt wurde. Die ertaubten Versuchstiere wurden als „DKB“-Tiere bezeichnet, wohingegen die Tiere der Kontrollgruppe „OG“-Tiere genannt wurden.

Um nun mögliche ertaubungsbedingte Veränderungen in den Kernen MNTB und LNTB feststellen zu können, wurden die Analysen an frontalen Hirnschnitten in den immunhistochemischen Färbungen der inhibitorischen Neurotransmitter GABA und Glycin sowie in Nissl durchgeführt.

2.2 Ertaubung der Tiere

Für eine bessere Übersicht werden alle hier verwendeten Lösungen und Puffer am Ende des Kapitels 2.3 „Perfusion und histologische Aufarbeitung“ in tabellarischer Form (Tab. 1) aufgeführt.

Material und Methoden

Die Ertaubung der Tiere der DKB-Versuchsgruppe fand zwischen dem 13. und 20. Tag nach deren Geburt statt und wurde von Dr. M. Vollmer durchgeführt.

Die Gabe der ototoxischen Lösungen erfolgte systemisch. Das Aminoglykosid Kanamycin (1 mg/g KG) (Fa. Sigma-Aldrich, St. Louis, USA) wurde subkutan appliziert. Vierzig Minuten nach der Kanamycin-Injektion erfolgte die intraperitoneale Gabe des Schleifendiuretikums Bumetanid (0,05 mg/g KG) (Burinex[®], Fa. Leo Pharma, Neu-Isenburg, Deutschland).

Zur Bestätigung der bilateralen Anakusis erfolgte in einem Zeitraum von zwei bis sechs Wochen nach Ertaubung eine Messung von akustisch evozierten Hirnstammpotentialen (ABR; Kriterium: Schwelle >95 dB SPL für Klicks). Ebenso wurde durch ABR-Messungen die Normalhörigkeit der Kontrolltiere bestätigt (Schwelle <45 dB für Klicks).

2.3 Perfusion und histologische Aufarbeitung

Um bei den Tieren einen Atemstillstand herbei zu führen, wurde ihnen im Alter von ca. 16 – 20 Wochen ein Narkosegemisch in letaler Dosis verabreicht. Dieses bestand aus Ketaminhydrochlorid [Ketamin] (10 %) (Ketavet[®], Fa. Parke-Davis, Detroit, USA) und Xylazinhydrochlorid [Xylazin] (2 %) (Xylavet[®], Fa. cp-Pharma, Burgdorf, Deutschland). Es wurde den Gerbils 2,32 mg Ketamin-Xylazin-Wirkstoffgemisch pro g Körpergewicht injiziert. Die Injektion erfolgte intraperitoneal. Anschließend wurde der Brustkorb auf Höhe des Processus xyphoideus eröffnet und das Zwerchfell entlang des Rippenbogens abpräpariert. Es folgte die laterale Durchtrennung der Rippen. Der Rippenbogen wurde nach kranial weggeklappt und das Herz freigelegt. Durch einen kleinen Schnitt wurde eine Perfusionskanüle in die linke Herzkammer eingebracht und diese mittels Gefäßklemme befestigt. Es folgte die Eröffnung des rechten Vorhofs sowie das Anschließen einer Perfusionspumpe (Ismatec[®], Fa. Cole-Parmer, Wertheim, Deutschland), mit der das gesamte Gefäßsystem für 4-5

Material und Methoden

Minuten mit 0,9 % Kochsalzlösung (NaCl, Fa. Sigma-Aldrich) und Natriumnitrit (100 mg/l) (Fa. Merck, Darmstadt, Deutschland) gespült wurde. Nach Auswaschen des Blutes wurden die Gerbils mit Fixans (4 % Paraformaldehyd (Fa. Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland) und 0,1 % Glutardialdehyd (Fa. Carl Roth) in 0,1 M Phosphatpuffer bei pH 7,4) perfundiert. Die Fixierdauer betrug hierbei ca. 30 Minuten. Die Perfusionspumpe wurde so eingestellt, dass in 10 Minuten einmal das Volumen, das dem Gewicht des Tieres entsprach, durchgepumpt wurde. Bei Gerbils waren dies folglich ca. 80 ml in 10 Minuten bzw. 240 ml während der Gesamtperfusionsdauer von 30 Minuten. Daraufhin wurde das Gehirn aus der Schädelkapsel freipräpariert (Abb. 6), für einige Minuten mit einem 0,1 M Phosphat-Puffer (PB) (pH 7,4) gewaschen und anschließend über Nacht in einer 30 %igen Saccharose-Lösung in PB bei +4°C auf dem Schüttler (Yellow Line TTS 3 digital, Fa. IKA, Staufen, Deutschland) gelagert.

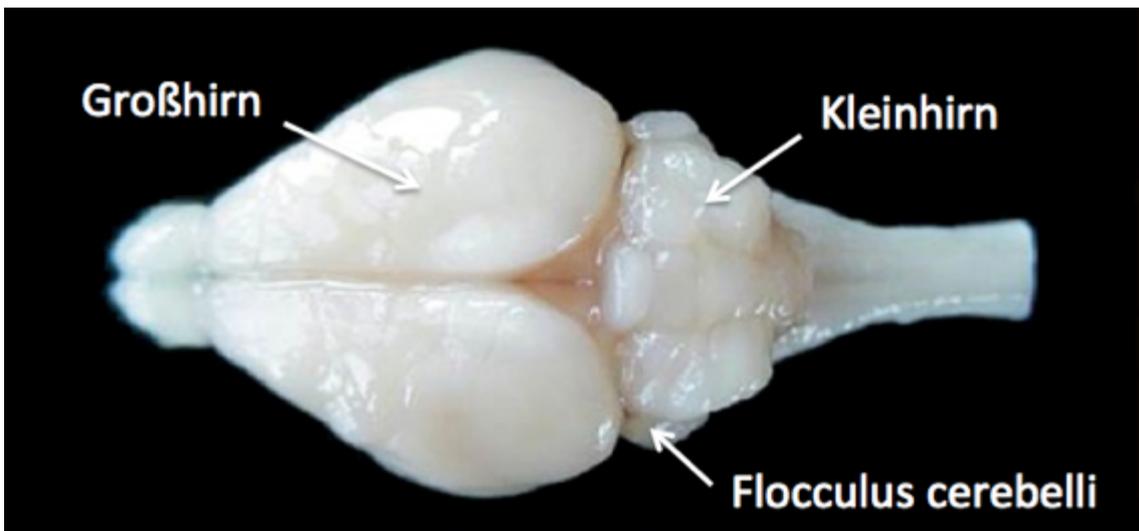


Abb. 6: Foto eines frei präparierten Gerbil-Gehirns von oben. Im linken Bereich ist das Großhirn zu erkennen, im rechten Bereich das Kleinhirn mit den Flocculi cerebelli.

Nun wurde das Rückenmark hinter dem Kleinhirn mit einem Skalpell abgeschnitten. Auf mittlerer Höhe der Orbita wurde das Gehirn durch einen von dorsal nach ventral verlaufenden, senkrechten Schnitt durchtrennt. Mit dieser

Material und Methoden

vorderen Schnittfläche wurden die Gehirne bei -20°C auf Objektträger aufgefroren und mit Tissue-Tek® (Fa. Sakura, Staufen, Deutschland) umschlossen. Mit Hilfe eines Gefriermikrotoms (Cryostat, Fa. Leica, Wetzlar, Deutschland) konnten frontale Schnittserien durch den Hirnstamm angefertigt werden. Die Kammerkühlung war hierbei auf -23°C eingestellt. Die Schnittdicke betrug 25 µm. Die Kryoschnitte wurden systematisch in vier 24-Well-Platten mit PB aufgeteilt. Schnitt eins wurde in Well eins der ersten Platte gegeben, Schnitt zwei in Well eins der zweiten Platte. Die Verteilung der folgenden zwei Schnitte erfolgte analog hierzu in Well eins der dritten und vierten Platte. Der jeweils fünfte Schnitt wurde dann wieder in den nachfolgenden Well der Platte eins gegeben usw. Somit entstanden vier Schnittserien mit jeweils 100 µm Abstand zwischen den aufeinander folgenden Schnitten. Die einzelnen Serien wurden nun den Färbungen GABA, Glycin und Nissl unterzogen. Die Immunfärbung GABA wurde bei der ersten Serie, die Immunfärbung Glycin bei der dritten Serie angewandt. Bei den Nachbarschnitten, Serien zwei und vier, wurden jeweils Nissl-Färbungen durchgeführt.

Alle Schnitte für die immunhistochemische Färbung wurden zunächst dreimal für je 10 Minuten in 0,1 M Phosphat-Puffer mit 0,9 % NaCl (PBS) gewaschen. Es folgte die Blockierung der endogenen Peroxidase mit 10 % Methanol (Fa. Sigma-Aldrich) sowie 3 %igem Wasserstoffperoxid (H₂O₂, Fa. Merck) in PBS für 60 Minuten. Anschließend wurde erneut dreimal mit PBS gespült. Auch hier erfolgte dies für jeweils 10 Minuten. Die Schnitte, die der Glycin-Immunfärbung unterzogen werden sollten, wurden nun für 10 Minuten in einer Natriumborhydridlösung in PBS reduziert und im Anschluss für weitere 10 Minuten in PBS gewaschen. Schnittserie eins der GABA-Immunfärbung wurde derweil in PBS aufbewahrt. Danach wurden beide Schnittserien dreimal mit 0,3 % Triton® X-100 (Fa. Serva, Heidelberg, Deutschland) in PBS (PBST) gewaschen. Als Blockierlösung für unspezifische Bindungsstellen diente eine Lösung aus 10 % Normal-Donkey-Serum (NDS) (Fa. Dianova, Hamburg, Deutschland), 2,5 % Magermilchpulver (Fa. Milupa, Bad Homburg, Deutschland) und 0,3 % Triton® X-100. Hierin wurden die beiden Schnittserien

Material und Methoden

für 30 Minuten inkubiert und anschließend bei +4°C für zwei Tage in ihrer jeweiligen Antikörperlösung auf dem Schüttler gelagert. Diese Lösungen bestanden aus 0,1 % NDS, 2,5 % Magermilchpulver, 0,3 % Triton® X-100 und den entsprechenden Antikörpern (GABA: Fa. Millipore, Darmstadt, Deutschland, monoklonales Maus-Anti-GABA, MAB316, 1:200; Glycin: Fa. Millipore, polyklonales Kaninchen-Anti-Glycin, AB139, 1:150). Jeder sechste Schnitt wurde in einer Lösung ohne primären Antikörper inkubiert und diente als Kontrollschnitt. Auch nach der Lagerung in den Antikörperlösungen wurden die Schnitte dreimal für je 10 Minuten in PBST gespült, gefolgt von einer zweistündigen Inkubation in Lösungen mit sekundären Antikörpern (GABA: biotinylierter Esel-Anti-Maus-Antikörper, 1:400, Fa. Jackson ImmunoResearch, Newmarket, UK; Glycin: biotinylierter Esel-Anti-Kaninchen-Antikörper, 1:250, Fa. Dianova). Erneut wurden die Schnitte dreimal einer 10-minütigen PBST-Waschung unterzogen. Es folgte eine einstündige Inkubation in mit Meerrettichperoxidase konjugiertem Avidin-Biotin-Komplex (ABC) (Fa. Linaris, Dossenheim, Deutschland), wonach sich wiederum ein dreimaliges Waschen für 10 Minuten in PBST anschloss. Für weitere 10 Minuten wurden die Schnitte nun in einer Diaminobenzidin-Lösung (DAB-Lösung) (0,05 % DAB (Fa. Sigma-Aldrich), 0,02 % Nickelammoniumsulfat (Fa. Sigma-Aldrich) in PBST) inkubiert. Zu dieser DAB-Lösung wurde anschließend 1 %iges H₂O₂ gegeben. Eine 10-minütige Inkubation hierin folgte. Abschließend wurden die Schnitte erneut dreimal in PBST gewaschen und über Nacht bei +4°C aufbewahrt. Am Tag darauf wurden sie mit destilliertem Wasser in einer Petrischale gewässert und nachfolgend auf Objektträger aufgezogen. Nachdem die Schnitte vollständig getrocknet waren, folgte das Eindecken der Schnitte mit einem Deckglas und dem Einschlussmittel Entellan® (Fa. Merck).

Die Schnittserien zwei und vier wurden einer Nissl-Färbung unterzogen. Die Färbeprozedur hierfür wurde nach dem Herstellerprotokoll der Firma Merck durchgeführt. Auch diese Schnitte wurden nach der Überführung in eine Petrischale mit darin enthaltenem PB in entsprechender Reihenfolge auf Objektträger aufgezogen. Nach vollständiger Trocknung erfolgte die

Material und Methoden

Rehydratisierung der Schnitte für 15 Minuten mit destilliertem Wasser. Daran schloss sich die 20-minütige Färbung mit einer Kresylviolett-Lösung an. Nachdem überschüssiger Farbstoff mit destilliertem Wasser abgespült war, wurden die Objektträger zwei- bis dreimal in 70 % Ethanol und anschließend zwei- bis dreimal in 96 % Ethanol eingetaucht. Zur vollständigen Entwässerung diente dann ein zweiminütiges Bad in 100 % Ethanol. Dieses wurde ein weiteres Mal durchgeführt. Abschließend wurden die Schnitte in Xylol (Fa. Honeywell Riedel-de Haën, Seelze, Deutschland) überführt und mit Entellan® und einem Deckglas eingedeckt. Die gesamte histologische Aufarbeitung erfolgte durch MTA Barbara Kellner.

Tab. 1: Lösungen und Puffer für die histologische Aufarbeitung. Die Rezepte für die Lösungen und Puffer stammen von Prof. Dr. Otto Gleich, Regensburg. Sie dienen der AG Vollmer als Grundlage für die Bearbeitung der Schnitte. Einige Rezepte wurden durch die AG Vollmer verändert. Die modifizierten Rezepte sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet.

0,1 M PBS-Triton-Puffer (PBST)	500 ml 0,1 M PBS 200 µl Triton-X-100
0,1 M Phosphatpuffer mit NaCl (PBS)	166,67 ml Phosphatpuffer-Stammlösung 0,3 M ad 500 ml A. dest. 4,5 g Natriumchlorid
0,1 mol Acetat-Puffer pH 3,6	15 ml Natriumacetat (Fa. Merck) 0,1 mol 185 ml Essigsäure (Fa. Merck) 0,1 mol
0,3 M Phosphatpuffer-Stammlösung, pH 7,4	106,8 g Dinatriumhydrogenphosphat-Dihydrat (Fa. Merck) ad 2000 ml A. dest. 20,7 g Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat (Fa. Merck) in 500 ml A.dest.
Avidin-Biotin-Komplex (ABC)	ABC 2 Tropfen Lösung A (Avidin DH) in 10 ml 0,1 M PBST 2 Tropfen Lösung B (biotinylierte Meerrettichperoxidase H)

Material und Methoden

Blockierlösung der endogenen Peroxidase	1 ml 10 % Methanol 1 ml 30 % Wasserstoffperoxid ad 10 ml PBS
Blockierlösung für unspezifische Bindungen	11 ml Magermilchlösung (1 g Magermilchpulver in 40 ml 0,1 M PBST) 1,341 µl Normal-Donkey-Serum (NDS)
DAB-Lösung	10 mg DAB in 1 ml A. dest. 17,6 ml PBST 400 µl 1 % Nickelstammlösung (0,5 g Nickelammoniumsulfat in 50 ml A. dest.)
DAB-Lösung aktiviert	10 ml DAB-Lösung 9 µl Wasserstoffperoxid 1 %
Kanamycin-Lösung	150 mg Kanamycin in 2.5 ml 0,1 M PBS
Kresylviolett-Lösung	0,1 g Kresylviolett (Acetat, Fa. Merck) in 75 ml A. dest. 24 ml dieser Lösung mit 200 ml Acetat-Puffer 0,1 mol/l, pH 3,6 verdünnen
Primärantikörper-Verdünnung	GABA 1:200 10 µl Anti-GABA 1990 µl Waschpuffer
	Glycin 1:150 13 µl Anti-Glycin 1937 µl Waschpuffer
Perfusionsspüllösung: 0,9 % Natriumchlorid mit 100 mg/ml Natriumnitrit	2,25 g Natriumchlorid 25 mg Natriumnitrit (Fa. Merck) in 250 ml A. dest.
Reduktionslösung	25 mg Natriumborohydrid (Fa. Sigma-Aldrich) in 6,578 µl PBS
Saccharoselösung 30 %	15 g D(+)-Saccharose (Fa. Carl Roth) 50 ml 0,1 M Phosphat-Puffer aus 0,3 M Phosphatpuffer-Stammlösung

Material und Methoden

Sekundärantikörper-Verdünnung	GABA 1:400 15 µl Anti-GABA 6 ml PBST
	Glycin 1:250 20 µl Anti-Glycin 5 ml PBST
Transkardiales Fixativum: 4 % Paraformaldehyd (PFA), 0,1 % Glutardialdehyd	225 ml 8 % Paraformaldehyd 1,8 ml Glutardialdehyd 150 ml 0,3 M Phosphatpuffer- Stammlösung ad 450 ml A. dest.
Waschpuffer	4,8 ml Magermilchlösung 50 µl NDS 150 µl Triton 10 %

2.4 Lichtmikroskopische Auswertung

2.4.1 **Auswahl geeigneter Schnitte durch die Kerngebiete MNTB und LNTB**

Zunächst wurden die Schnittserien in den Färbungen GABA, Glycin und Nissl mit dem Lichtmikroskop (Axio Imager.A1, Fa. Zeiss, Jena, Deutschland) untersucht. Verwendet wurden hierbei ein Objektiv mit 10-facher Vergrößerung und ein 12,5-fach vergrößerndes Okular. Dieser Schritt wurde durchgeführt, um eine erste Vorauswahl der Schnitte zu treffen.

Die Auswahl für die Auswertungen geeigneter Schnitte anhand von spezifischen kaudo-rostralen Positionen erfolgte an beiden Hirnhälften separat, da die exakte Ausrichtung der Längsachse beim Schneiden der Gehirne nicht immer gewährleistet werden konnte. Um vergleichbare Schnitte der einzelnen Tiere auszuwählen, wurden anatomische Landmarken bestimmt. Hier diente hauptsächlich die Mitte des Nervus facialis (VII. Hirnnerv) als morphologischer Orientierungspunkt. Dank dieser bekannten Struktur waren nun die Kerne des Olivenkomplexes mit MNTB und LNTB im ventro-lateralen Hirnstamm meist gut

Material und Methoden

zu identifizieren. Bei den zu fotografierenden Olivenschnitten handelte es sich um Schnitte, die sich hauptsächlich jeweils 100-200 μm anterior zur Mitte des Nervus facialis befanden. Selten, z. B. bei Fehlen von Alternativen, wurden auch Schnitte 300 μm von der Facialismitte entfernt ausgewählt. Schnitte mit Artefakten und Rissen in den relevanten Bereichen wurden aussortiert und somit nicht für die weiteren histologischen Untersuchungen herangezogen.

Die im MNTB häufig auftretenden spongiformen Läsionen, die von McGinn und Faddis (1998) beschrieben wurden, konnten in den Schnitten der vorliegenden Arbeit nicht beobachtet werden. Diese Veränderungen erscheinen gehäuft bei älteren Tieren. Bei einjährigen Tieren sind diese Läsionen in der Regel nicht vorhanden (Gleich und Strutz, 2002). Die Gerbils dieser Arbeit waren zum Zeitpunkt des Todes maximal fünf Monate alt.

Abbildung 7 zeigt einen frontalen Schnitt durch das Gehirn einer Mongolischen Wüstenrennmaus. Beide Gehirnhälften sind in dieser Übersichtsaufnahme abgebildet. Die anatomischen Landmarken sowie die Kerne des Olivenkomplexes sind beschriftet.

Bei Abbildung 8 handelt sich um einen Ausschnitt eines Schnittes der linken Gehirnhälfte in Nissl-Färbung. Die Kerngebiete des oberen Olivenkomplexes sind in dieser vergrößerten Darstellung deutlich zu erkennen. Die Umrandungen der Oliven sind eingezeichnet.

Material und Methoden

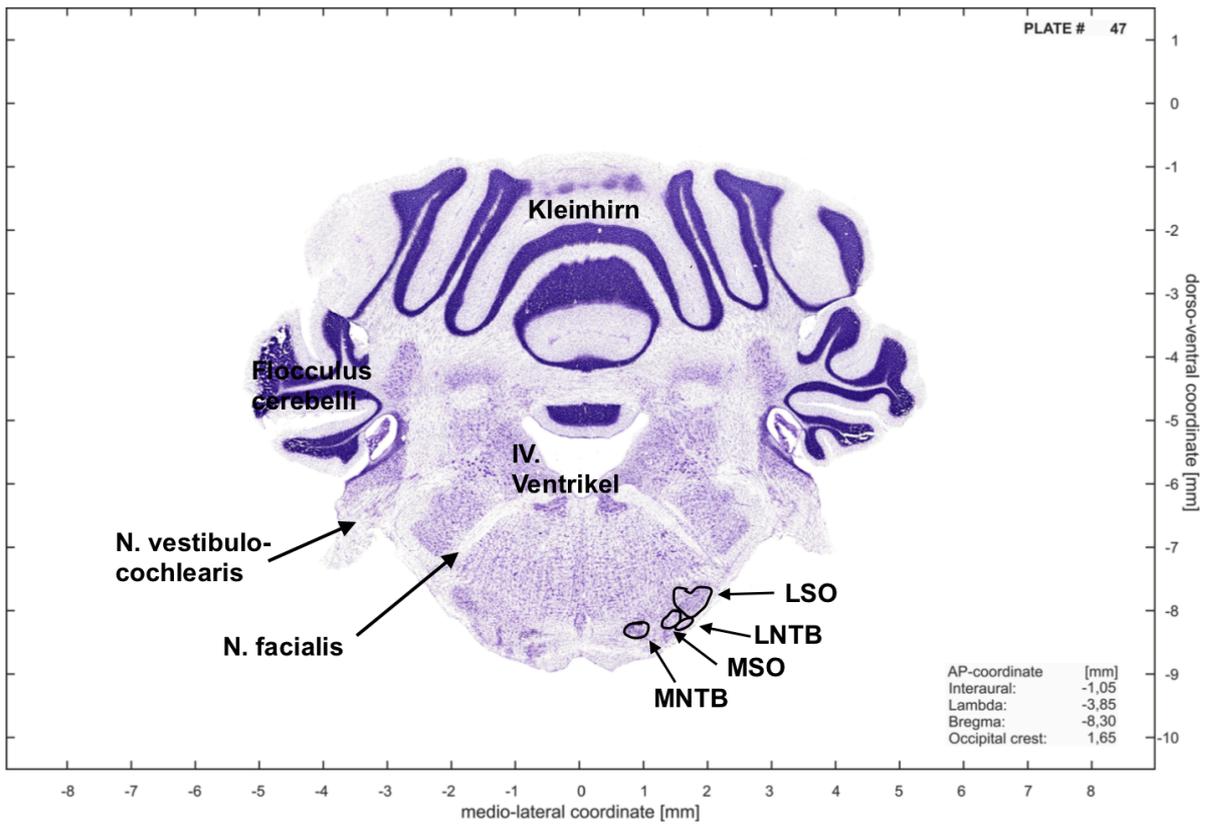


Abb. 7: Frontaler Schnitt durch das Gehirn eines Gerbils; LSO: lateral superior olive, LNTB: lateral nucleus of the trapezoid body, MSO: medial superior olive, MNTB: medial nucleus of the trapezoid body.

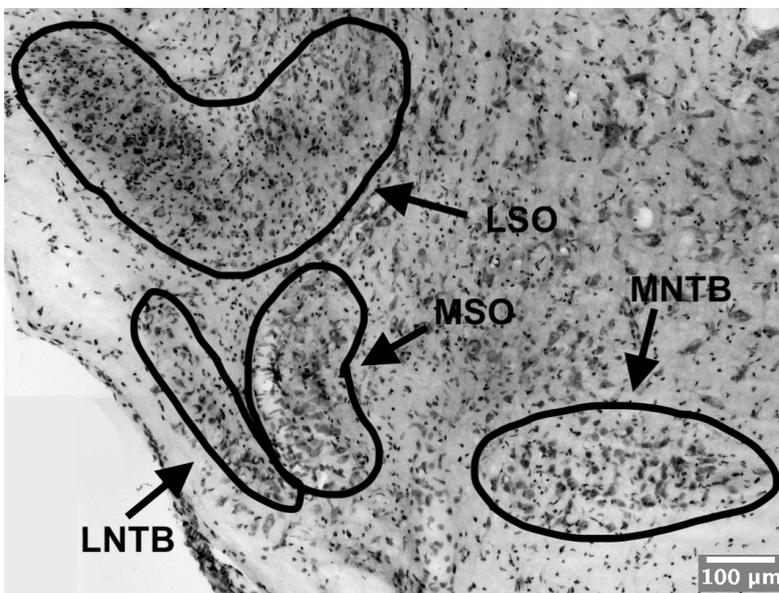


Abb. 8: Linker oberer Olivenkomplex des Tieres DKB18 in der Färbung Nissl mit Umrandungen der Olivenkerne.

2.4.2 Digitalisierung der Schnitte

Die Digitalisierung der Schnitte erfolgte durch Prof. Dr. O. Gleich. Hierfür wurde das 20x Objektiv (EC Plan-Neofluar 20x/0.5, Fa. Zeiss) des Mikroskops (Axio Observer.Z1, Fa. Zeiss) verwendet. Um die Auflösung der digitalisierten Schnitte bestimmen zu können, erfolgte eine Kalibrierung. Mit demselben 20x Objektiv wurde das Bild einer Blutzählkammer (Neubauer Improved Bright-Line, Fa. Brand, Wertheim, Deutschland) digitalisiert. Jedes Messquadrat einer solchen Neubauer-Blutzählkammer weist eine Kantenlänge von 50 μm auf. Dadurch, dass die Größe der Messquadrate bekannt war, konnte nun im Bildbearbeitungsprogramm ImageJ (Version 1.43r, Bethesda, USA) gemessen werden, wie viele Pixel einer bekannten Distanz entsprechen. Die entsprechenden Werte für die Kalibrierung ergaben sich dann aus den Mittelwerten von jeweils zehn horizontalen (Anzahl der Pixel über 400-500 μm) und vertikalen (Anzahl der Pixel über 350 μm) Messungen. Somit lag die Auflösung nach dem Kalibrierungsvorgang mit der Blutzählkammer bei 0,35953951 μm pro Pixel, die Größe eines Einzelbildes lag bei 575,26 μm x 431,45 μm .

Um bei der Digitalisierung aller Präparate möglichst einheitliche Bedingungen zu erreichen, wurde zunächst bei jeder Sitzung zur Digitalisierung von Bildern der Strahlengang des Mikroskops überprüft. Somit wurde sichergestellt, dass keine unerwünschten Filter vorhanden waren. Danach wurde die Köhlersche Beleuchtung optimal eingestellt.

Weitere Mikroskopeinstellungen erfolgten in der Software VisiView (Version 2.0.3, Fa. Visitron Systems, Puchheim, Deutschland). Folgende Einstellungen wurden hierbei gewählt. In „Acquire“ wurden „Belichtungszeit 20 ms“, „Brightfield“-Beleuchtung und „Monochrom“ ausgewählt, im „Control Panel“ „50 % vis / 50 % L“, „TL Halogen Lamp 24 %“ und „TL Aperture Stopp 0“.

Nun erfolgte die Aufnahme der Bilder mit der Digitalkamera (Spot RT 3 Slider, Fa. Diagnostic Instruments Inc., Sterling Heights, USA). Beginnend im dorso-lateralen Bereich der LSO wurden in meist drei bis vier Reihen und drei bis vier Säulen leicht überlappende Bilder aufgenommen. Somit entstanden bis zu 20

Material und Methoden

Einzelbilder, welche den Olivenkomplex einer jeden Gehirnhälfte vom dorso-lateralen Bereich der LSO bis zum ventro-medialen Bereich des MNTB abdeckten. Zur Verbesserung der Bildqualität wurde für jedes Einzelbild ein Z-Stapel bestehend aus zehn Bildern, die von oben nach unten durch den Schnitt aufgenommen wurden, erstellt. Der Abstand zwischen den Bildern des Stapels betrug jeweils 1 μm . Somit wurden auch die tieferen Schichten des Schnittes erfasst.

Die weitere Bearbeitung erfolgte mit dem Bildbearbeitungsprogramm ImageJ. Mit dem Plugin „Stack Focuser“ wurde aus dem Z-Stapel ein optimiertes Bild mit großer Tiefenschärfe erzeugt. Dieses Plugin wurde auch bei den anderen Bildern einer Reihe angewandt. Um die Einzelbilder einer Reihe zu einem Bildstreifen zusammenzufügen, wurde das Plugin „Stitching“ gewählt. Hierbei wurden die Einstellungen „2d Stitching“, „Use Windowing“, „Create Merged Image“, „Linear Blending“ und „Fusion Alpha 1.5“ benutzt. Im Anschluss wurden diese Streifen je nach Bedarf mit „Crop“ unter dem Menüpunkt „Image“ zugeschnitten und als „.tif“-Datei gespeichert. Analog hierzu wurden auch die Bilder der restlichen zwei bis drei Reihen zu einzelnen Streifen zusammengefügt. Diese Bildstreifen wurden abschließend erneut mit dem Plugin „Stiching“ zu einem Gesamtbild, das einen Überblick über den gesamten Olivenbereich darstellte, zusammengesetzt.

Bei dieser Vorgehensweise entstanden bedingt durch das System spiegelverkehrte Bilder, welche abschließend mit „Image“, „Transform“, „Flip Horizontally“ korrigiert wurden.

Bei den Bildern handelte es sich um 16bit-Bilder mit jeweils 65536 Graustufen. Als solche konnte eine spätere Nachbearbeitung bezüglich Helligkeit und Kontrast ermöglicht werden.

Nach dieser Vorgehensweise wurden von allen Tieren jeweils die rechte und linke Gehirnhälfte in den verschiedenen Färbungen (Nissl, GABA und Glycin) digitalisiert.

2.4.3 Ausmessen der MNTB- und LNTB-Fläche

Die Auswertung der einzelnen Kerne erfolgte nun an den im vorherigen Schritt zusammengesetzten Bildern. Hierfür wurde erneut mit dem Programm ImageJ gearbeitet.

Jedes Bild wurde separat geöffnet. Mit der Computermaus (Fa. Dell) und der Toolbar-Einstellung „Polygon selections“ wurden die Umrisse des jeweiligen Kerns markiert und als „Region Of Interest“ (ROI) gespeichert. In den immunhistologisch gefärbten Schnitten GABA und Glycin war die Umrandung der relevanten Regionen nicht immer eindeutig festzulegen. Deshalb wurden für die Umrandungen der MNTB- und LNTB-Flächen bei diesen Färbungen die entsprechenden benachbarten Schnitte in Nissl-Färbung zu Hilfe genommen.

Abbildung 9a zeigt einen Ausschnitt eines Schnittes der rechten Gehirnhälfte in Nissl-Färbung. In dieser Abbildung sind im linken Bildbereich der MNTB, im rechten Bereich der LNTB und mittig dieser beiden Kerne die MSO zu erkennen. Abbildung 9b zeigt denselben Ausschnitt. Hier wurden die relevanten Kernbereiche MNTB und LNTB mit dem Programm ImageJ umfahren und als Flächen fixiert.

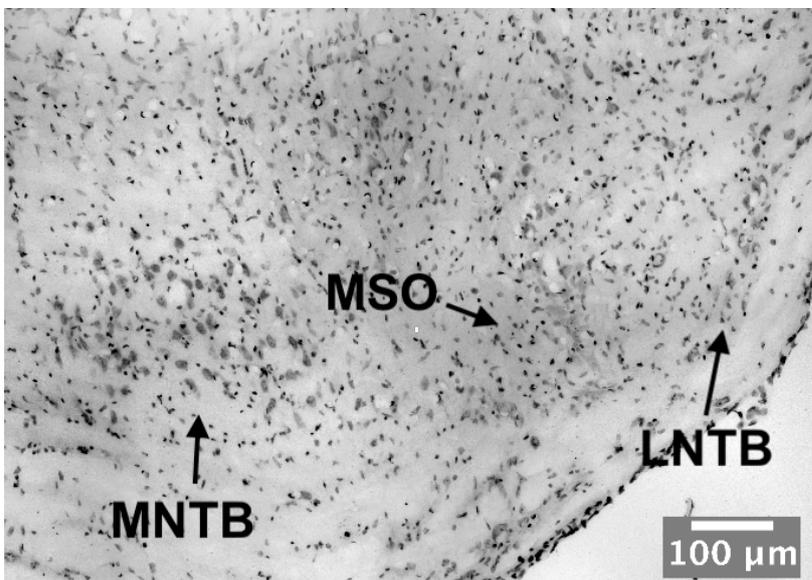


Abb. 9a: Rechter lateraler Nucleus des Trapezkörpers (LNTB), rechter medialer Nucleus des Trapezkörpers (MNTB) und rechte mediale obere Olive (MSO) des Tieres OG 08 in Nissl-Färbung.

Material und Methoden

Nachdem bei allen Tieren in allen drei Färbungen bei jeweils beiden Gehirnhälften die Begrenzungen von MNTB und LNTB eingezeichnet waren, konnte das Programm über den Menüpunkt „Analyse“ und den Unterpunkt „Measure“ die Anzahl der innerhalb der gezeichneten Flächen gelegenen Pixel [px] ausgegeben. Mit dem Umrechnungsfaktor 0,35953951 in [$\mu\text{m}^2/\text{px}$] wurde dieser Pixel-Wert multipliziert, damit die Flächen in [μm^2] angegeben werden konnten.

Die Werte jedes Tieres wurden in eine Excel-Tabelle (Fa. Microsoft, Windows 7, Redmond, USA) übertragen und gespeichert. Deskriptive und statistische Auswertungen wurden anhand der Rohdaten durchgeführt.

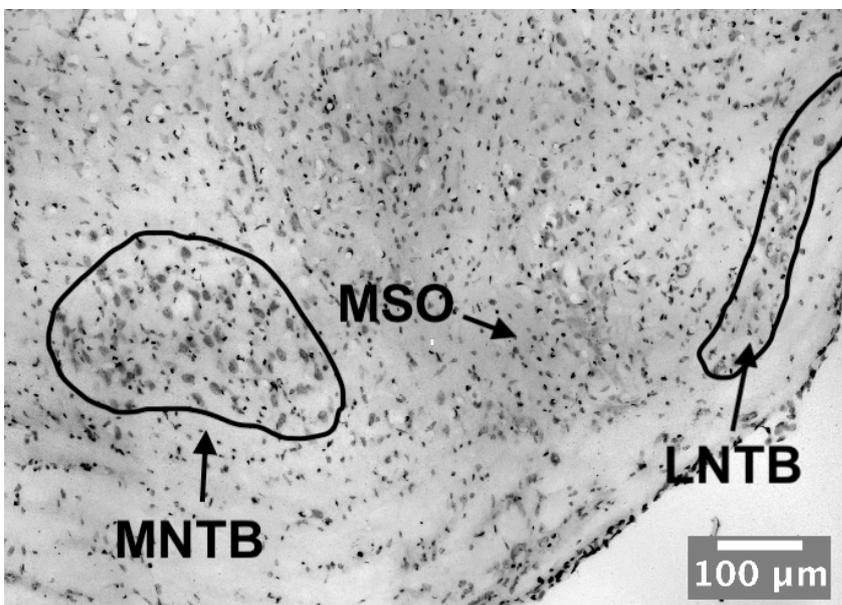


Abb. 9b: Rechter LNTB und rechter MNTB des Tieres OG 08 in Nissl-Färbung mit jeweiliger Flächenbegrenzung.

2.4.4 Segmentierung der Kerngebiete MNTB und LNTB

Des Weiteren sollten die möglichen Veränderungen bezüglich Zellquerschnittsfläche und Anzahl der Neurone innerhalb eines Kerns genauer lokalisiert werden. Der LNTB wurde deshalb bereits vor dem Ausmessen und Zählen der Neurone in vier ungefähr gleich große Segmente unterteilt. Beim MNTB wurde diese Maßnahme erst nach dem Vermessen der Zellen

Material und Methoden

durchgeführt. Spezielle Gründe für das spätere Unterteilen des MNTB gab es keine.

Durch diese Unterteilung sollte untersucht werden, ob morphologische Veränderungen entlang der tonotopen Achse festzustellen sind.

Der LNTB wurde in einen ventro-lateralen, einen ventro-medialen, einen dorso-lateralen und einen dorso-medialen Bereich unterteilt (Abb. 10). Die Grundlage für diese Einteilung ist, dass im LNTB tiefe Frequenzen lateral und hohe medial repräsentiert zu sein scheinen, wie Tsuchitani (1977) sowie Spirou und Berrebi (1996) beim LNTB der Katze zeigten. Für die Unterteilung wurde in ImageJ die im vorherigen Schritt bestimmte Flächenbegrenzung des gesamten LNTB markiert. Unter „Analyse“ und „Set Measurements“ wurde „Centroid“ gewählt. Danach wurde über „Measure“ je ein X- und Y-Wert angegeben, die dem Mittelpunkt der markierten Fläche entsprachen. Mit Hilfe dieses Centroid-Punktes wurde der LNTB in vier etwa gleich große Segmente unterteilt. Analog zur Vorgehensweise zur Bestimmung der Gesamtfläche des LNTB in [μm^2] wurden die Flächen der einzelnen Segmente berechnet.

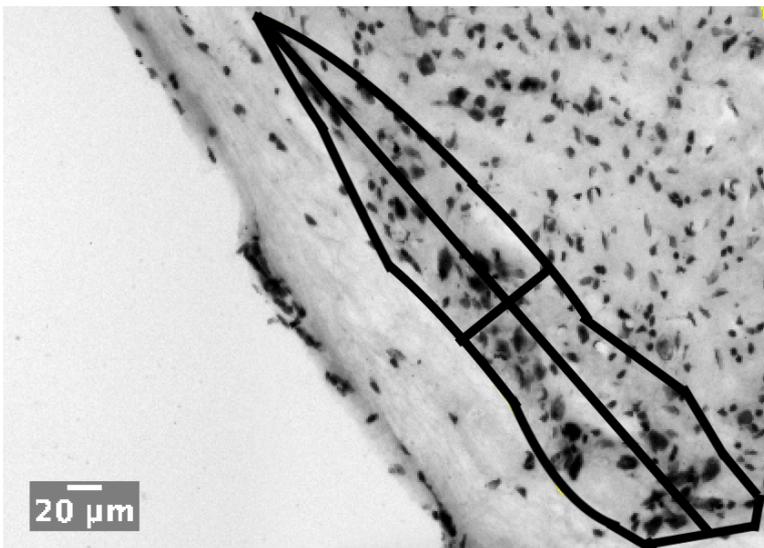


Abb. 10: Linker LNTB des Tieres DKB24 in Nissl-Färbung mit Unterteilung in einen ventro-lateralen, ventro-medialen, dorso-lateralen und dorso-medialen Bereich.

Die Segmentierung des MNTB erfolgte erst nach vollständigem Ausmessen und Zählen der Neurone, soll aber bereits an dieser Stelle zur besseren Übersicht

Material und Methoden

erläutert werden. Um Zusammenhänge zwischen der Tonotopie und der Zellverteilung und -größe im Kern beschreiben zu können, wurde auch der MNTB in vier Segmente (ventro-lateral, ventro-medial, dorso-lateral und dorso-medial) unterteilt. Pasic et al. (1994) sowie Kopp-Scheinflug et al. (2003) beschrieben den medialen Bereich des MNTB als hochfrequent, den lateralen als tieffrequent.

Die nachträgliche Unterteilung wurde ebenfalls mit Hilfe des Programms ImageJ und der X- und Y-Koordinaten der Mittelpunkte der Zellen durchgeführt. Hierzu wurde bei „Analyze“ und „Set Measurements“ erneut „Centroid“ ausgewählt. Außerdem wurde „Bounding rectangle“ aktiviert. Diese Funktion legte ein Rechteck um die ausgewählte Struktur (hier MNTB), sodass in korrekt ausgerichteten Schnitten daraus die dorso-ventrale und die latero-mediale Ausdehnung ermittelt werden konnte. Über „Measure“ wurden vier weitere Säulen angegeben: BX entsprach der X-Koordinate des am weitesten links gelegenen Punktes des Rechtecks, BY der Y-Koordinate des am weitesten oben gelegenen Punktes, Width und Height entsprachen der Höhe und Breite des Rechtecks. Diese Werte wurden in Excel übertragen. Hier wurde die relative Position des Centroids jeder Zelle des MNTB berechnet und die Zellen den entsprechenden Quadranten zugeordnet. Dazu musste der BX- und der BY-Wert des Kerns vom X- bzw. Y-Centroid jeder Zelle subtrahiert werden. Die relative Position der Zelle im Kern ergab sich aus der Division des resultierenden X-Wertes der Zelle durch „Width“ und des Y-Wertes durch „Height“. Die folgenden Angaben gelten für Schnitte der linken Seite. Alle Zellen mit X-Werten von 0 bis 0,5 lagen im lateralen Quadranten, alle Zellen zwischen 0,5 und 1,0 im medialen Quadranten. Entsprechend hierzu erfolgte die Einteilung in dorsal und ventral. Die Schnitte der rechten Seite wurden analog unterteilt.

2.4.5 Ausmessen und Zählen der Neurone im MNTB und LNTB

Im nächsten Arbeitsschritt wurde in den Kerngebieten MNTB und in den vier Segmenten der LNTB die Querschnittsfläche jedes Neurons gemessen und die

Material und Methoden

Anzahl der Neurone bestimmt. Als Grundlage hierfür dienten die digitalisierten Schnitte mit den bereits bestimmten Flächenbegrenzungen. Dadurch wurde sichergestellt, dass tatsächlich nur die Neurone der relevanten Kerngebiete markiert wurden.

Die einzelnen Bilddateien wurden mit dem Programm ImageJ geöffnet, ebenso die ROI-Datei der Flächen. Da am Monitor in hoher Vergrößerung nicht alle Bereiche der Schnitte scharf zu sehen waren, wurden die entsprechenden Schnitte gleichzeitig am Lichtmikroskop (Axio Imager.A1, Fa. Zeiss) mit einem 20-fach und einem 40-fach vergrößerndem Objektiv sowie einem 10x Okular betrachtet. Dadurch konnten die relevanten Zellen außerdem als solche identifiziert und abgegrenzt werden. Als relevant galten solche Zellen, bei denen ein Nucleus eindeutig zu erkennen war.

Erneut wurde in ImageJ die Cursor-Einstellung „Polygon selections“ ausgewählt und mit dieser die Umrisse der Zellen festgelegt. Ob die Markierung korrekt gewählt wurde, wurde mit dem Mikroskop überprüft. Anschließend folgte das Speichern der neu erhobenen Daten. Zellen, die auf Grund mangelnder Bildschärfe oder Artefakten wie beispielsweise „Blasen“ nicht eindeutig umrandet werden konnten, wurden bei der Bestimmung der Querschnittsflächen vernachlässigt, um eine Verfälschung der Daten zu verhindern. Mit dem Befehl „Measure“ unter dem Menüpunkt „Analyze“ berechnete das Programm, wie auch schon beim Ausmessen der MNTB- und LNTB-Flächen, die Pixelanzahl innerhalb der markierten Flächen. Mit Hilfe des Umrechnungsfaktors konnten auch die Querschnittsflächen der Neurone in [μm^2] angegeben werden.

In Abbildung 11 ist ein kleiner Teil der MNTB-Zellen mit ihren jeweiligen Begrenzungen zur Querschnittsflächenbestimmung dargestellt. Bei genauer Betrachtung können auch die Nuclei bzw. Nucleoli wahrgenommen werden.

Material und Methoden

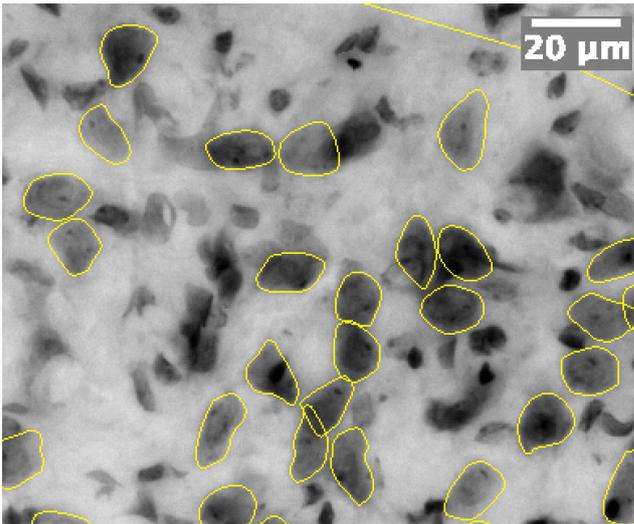


Abb. 11: Ausschnitt des linken MNTB von Tier DKB18 in der Nissl-Färbung. Die relevanten Neurone sind mit dem Cursor umfahren und markiert (gelb).

Zur Bestimmung der Anzahl der Neurone wurden die Bilddateien sowie die ROI-Dateien zur Querschnittsflächenbestimmung erneut mit ImageJ geöffnet. Diese ROI-Dateien wurden nun um die Zellen ergänzt, die im vorherigen Schritt, dem Vermessen der Querschnittsflächen, wegen unsicherer Abgrenzungen vernachlässigt wurden. Nachdem alle relevanten Zellen eines jeden Kerngebietes markiert waren, erfolgte die Übermittlung der Daten in Excel. Hier fand auch die Berechnung der Anzahl der Zellen statt.

Das Ausmessen der Querschnittsflächen und das Zählen der Neurone fand im LNTB sowohl in der Nissl-Färbung als auch in den immunhistochemischen Färbungen GABA und Glycin statt. Die Neurone des MNTB erwiesen sich bereits in früheren Untersuchungen an Meerschweinchen als hauptsächlich glycinerg (Wenthold et al., 1987; Bledsoe et al., 1990), weshalb hier auf eine Auswertung der GABA-Schnitte verzichtet werden konnte. Da sich die entscheidenden Zellen des MNTB in der Nissl-Färbung eindeutiger darstellen ließen als in der Glycin-Färbung, wurde für die alleinige Auswertung der Zellgrößen sowie der Zellzahlen in Nissl entschieden.

2.4.6 Bestimmung der Zelldichten

Auch die jeweiligen Zelldichten der Kerngebiete MNTB und LNTB sollten bestimmt werden. Nach der Division der Zellzahl durch die entsprechende Fläche [μm^2] wurde das Ergebnis in [$1/\mu\text{m}^2$] angegeben. Die Dichtebestimmung erfolgte bei beiden Kernen in den jeweils vier Segmenten.

2.4.7 Statistische Analysen

Die statistische Analyse und Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SigmaPlot 13 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland).

Zur besseren Veranschaulichung wurden die Ergebnisse in Diagrammen, die ebenfalls mit dem Programm SigmaPlot 13 erstellt wurden, dargestellt. Neben Säulen- (Mittelwertanalyse) und Boxplot-Diagrammen (Mediananalyse) wurden XY-Diagramme zur Korrelationsanalyse verwendet.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % gilt in der Medizin als bewährt. Das allgemeine Signifikanzniveau wurde deshalb vor Testbeginn auf $p=0,05$ festgelegt.

Da bei den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit teilweise mit sehr geringen Stichproben gearbeitet wurde und oftmals die Werte nicht normalverteilt waren, wurden ausschließlich nicht-parametrische Tests verwendet.

Der Wilcoxon-Test (engl. auch „Wilcoxon signed-rank test“) ist ein nicht-parametrischer Test für zwei verbundene Stichproben, der bei beiden Gruppen (DKB - ertaubt/ OG - nicht ertaubt) separat durchgeführt wurde. Er testet, ob sich die zentralen Tendenzen der Messwerte unterscheiden. In dieser Arbeit wurde der Wilcoxon-Test verwendet, um Unterschiede zwischen den linken Gehirnhälften und den rechten Gehirnhälften auf ihre Signifikanz zu prüfen. Außerdem wurde der Wilcoxon-Test nach signifikanten Friedman-Tests (s. u.)

Material und Methoden

angewendet, um zu prüfen, zwischen welchen Messungen Unterschiede vorliegen.

Auch beim Mann-Whitney-U-Test (MWU-Test, engl. auch "Wilcoxon rank-sum test") handelt es sich um einen nicht-parametrischen Test. Allerdings wird dieser bei unabhängigen Stichproben gewählt. Er prüft ebenfalls, ob die zentralen Tendenzen der Stichproben verschieden sind. Demzufolge wurden mit diesem Test die Messparameter der DKB-Tiere mit denen der OG-Tiere verglichen. Dieser Test eignet sich auch für kleine Stichproben.

Um Messparameter wie Zellzahlen, Zellgrößen oder auch Zelldichten aller Bezirke einer Gruppe miteinander zu vergleichen, wurde der Friedman-Test gewählt. Außerdem wurde hiermit geprüft, ob Unterschiede zwischen den einzelnen Färbungen vorlagen. Beim Friedman-Test handelt es sich um einen parameterfreien Test. Mit diesem Testverfahren kann geprüft werden, ob sich die Medianwerte mehrerer abhängiger Stichproben unterscheiden. Wurde hierbei eine Signifikanz festgestellt, folgte ein post-hoc-Wilcoxon-Test, um paarweise zu überprüfen, zwischen welchen Kombinationen Unterschiede bestanden.

Bei den vorliegenden Daten wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman gewählt. Diese Korrelation kann auch nicht lineare Zusammenhänge erkennen. Der zugehörige Korrelationskoeffizient „ r “ gibt die Stärke sowie die Richtung des Zusammenhangs wieder. Er kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen ($-1 \leq r \leq +1$). Das Vorzeichen gibt Auskunft über die Richtung der Steigung. Beträgt der Wert +1 oder -1 bedeutet dies, dass die Variablen vollkommen voneinander abhängig sind. Je näher der Wert „ r “ bei -1 oder +1 liegt, desto stärker ist der Zusammenhang. Ist $r=0$ liegt kein Zusammenhang vor. Die lineare Korrelation wurde beispielsweise beim Vergleich zwischen den Kernquerschnittsflächen der rechten und der linken Gehirnhälfte angewendet.

3 Ergebnisse

Für die Auswertung wurden nahezu alle Präparate der insgesamt 23 Versuchstiere verwendet. Der rechte Schnitt des Tieres OG16 konnte aufgrund von Schnittartefakten nicht in die Untersuchungen miteinbezogen werden. Alle Werte, die in die Auswertung aufgenommen wurden, sind in den Tabellen 4-21 im Anhang festgehalten.

3.1 Querschnittsfläche des MNTB an definierter rostro-caudaler Position in Nissl

Zunächst sollten die Auswirkungen der Ertaubung auf die MNTB-Querschnittsflächen in μm^2 untersucht werden. In Tabelle 4 im Anhang sind die Rohdaten zu den Flächengrößen, die in den Nissl gefärbten Schnitten bestimmt wurden, aufgelistet. Sämtliche Berechnungen wurden mit den Rohdaten durchgeführt.

Um eventuell bestehende Asymmetrien zwischen rechter und linker Gehirnhälfte zu untersuchen, wurden die Werte der linken Seite mit denen der rechten Seite mit Hilfe von Wilcoxon-Tests verglichen.

Bei den Tieren der Kontrollgruppe (OG) konnte kein signifikanter Unterschied zwischen rechter [Median 69614,66 \pm 19100,56 (Q) μm^2] und linker [Median 63680,65 \pm 8905,92 (Q) μm^2] Querschnittsfläche des MNTB nachgewiesen werden ($p=0,770$). Es liegt somit keine Asymmetrie vor. In Abbildung 12 sind die statistischen Vergleiche der Flächen rechts und links, die medianen Querschnittsflächen der beiden Gehirnhälften sowie weitere Verteilungsparameter (siehe Legende Abb. 12) mit Hilfe eines Boxplot-Diagramms graphisch dargestellt.

Ergebnisse

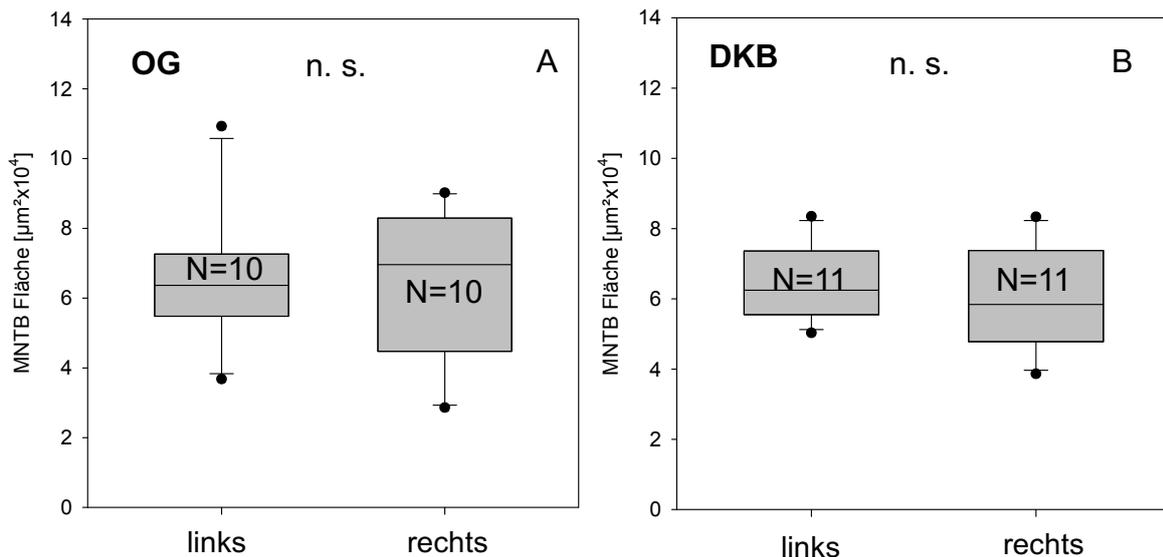


Abb. 12: Statistische Vergleiche der Querschnittsflächen des rechten sowie des linken MNTB der Kontrolltiere (OG; A) und der ertaubten Tiere (DKB; B) in Nissl als Boxplot-Diagramm. Die Daten wurden der Tabelle 4 im Anhang entnommen. Es wurde ein Wilcoxon-Test durchgeführt. Die graue Fläche bzw. Box enthält die 50 % mittleren Beobachtungen der Daten. Das untere Ende der Box markiert das 25. Perzentil, das obere Ende das 75. Perzentil. Der Querstrich innerhalb der Box markiert den Median. Die Antennen oder auch „Whisker“ nach oben und unten zeigen jeweils den größten bzw. kleinsten nicht als Ausreißer oder Extremwert zu bezeichnenden Wert. Die Punkte stehen für Ausreißer. Die Abkürzung „n. s.“ steht für „nicht signifikant“. Dies gilt für alle folgenden Boxplot-Diagramme.

Auch die Gruppe der ertaubten Tiere (DKB) wurde auf etwaige Asymmetrien der MNTB-Querschnittsflächen zwischen der rechten und linken Gehirnhälfte mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests untersucht (Abb. 12 B). Im Median zeigten sich die linke Querschnittsfläche [Median $62448,91 \pm 9059,41$ (Q) μm^2] nahezu identisch zur rechten [Median $58395,05 \pm 12966,75$ (Q) μm^2]. Der Wilcoxon-Test zeigte, dass dieser Unterschied nicht signifikant war ($p=0,577$). Somit liegt auch bei den ertaubten Tieren keine Asymmetrie im Bereich der MNTB-Querschnittsflächen zwischen rechter und linker Seite vor.

Ergebnisse

Abbildung 13 A stellt die MNTB-Querschnittsflächen der linken und der rechten Gehirnhälften der Kontrolltiere im Seitenvergleich dar. Die Daten wurden der Tabelle 4 im Anhang entnommen. Die lineare Regression erwies sich als nicht signifikant (N=10; R=0,343; p=0,332). Es konnte keine Korrelation der linken und rechten Querschnittsflächen des MNTB gezeigt werden.

Der direkte Rechts-/ Links-Vergleich der MNTB-Querschnittsflächen der ertaubten Tiere wird in Abbildung 13 B gezeigt. Die Korrelation zwischen den rechten und den linken Querschnittsflächen der ertaubten Tiere war nicht signifikant (N=11; R=0,0536; p=0,876).

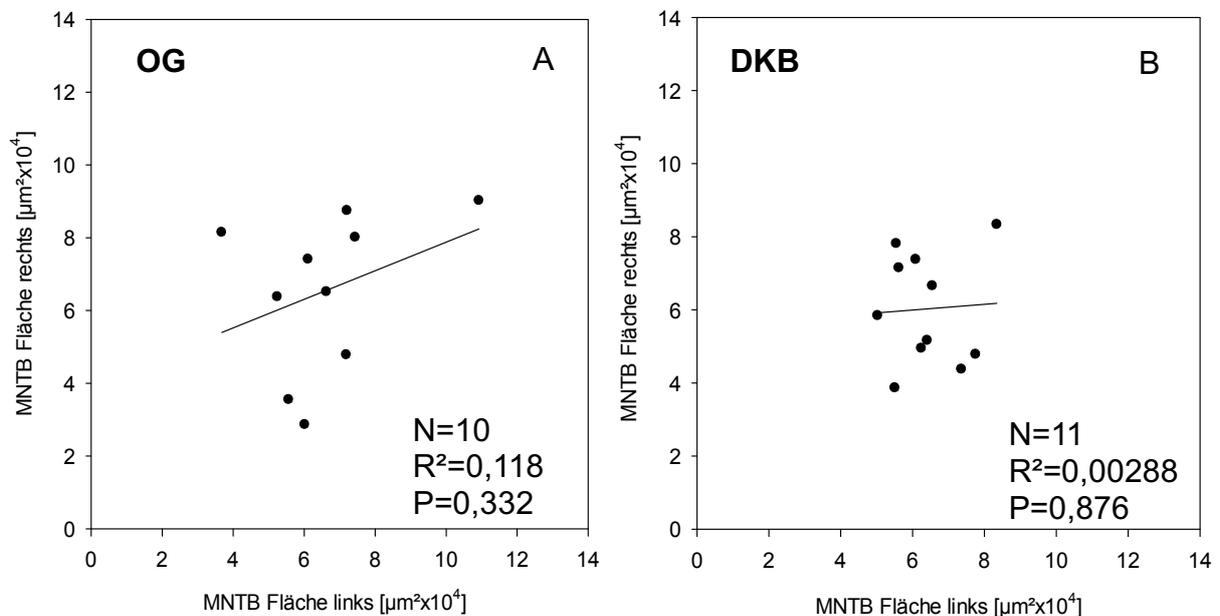


Abb. 13: Seitenvergleich der linken und rechten Querschnittsflächen des MNTB der OG-Tiere (A) sowie der DKB-Tiere (B). Die Daten entstammen der Tabelle 4 im Anhang. Die Linie im Diagramm zeigt die lineare Regression.

Ein Gesamtvergleich der MNTB-Querschnittsflächen zwischen den ertaubten Tieren und den Kontrolltieren soll einen möglichen ertaubungsbedingten Effekt auf die MNTB-Querschnittsflächen untersuchen. Die Daten beider Seiten konnten „gepoolt“ d.h. zusammengefasst werden, da zwischen den Seiten

Ergebnisse

kein signifikanter Unterschied bestand. Aus den jeweiligen rechten und linken Werten wurden Mittelwerte gebildet, so dass pro Tier ein Wert entstand.

Basierend auf den Daten aus Tabelle 4 im Anhang stellt das Boxplot-Diagramm in Abbildung 14 den statistischen Vergleich der medianen Querschnittsflächen zwischen den Tieren der Kontrollgruppe und den ertaubten Tieren graphisch dar. Es wurde ein MWU-Test verwendet.

Es zeigte sich, dass die mediane MNTB-Querschnittsfläche der DKB-Tiere [Median $63266,73 \pm 5386,92$ (Q) μm^2] lediglich geringfügig kleiner war als die mediane MNTB-Querschnittsfläche der OG-Tiere [Median $65692,91 \pm 10833,52$ (Q) μm^2]. Der MWU-Test für den Vergleich der MNTB-Querschnittsflächen zwischen den OG-Kontrolltieren und den ertaubten DKB-Tieren ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,601$). Diese Ergebnisse zeigen keine signifikante Veränderung der Querschnittsfläche des MNTB durch die Ertaubung.

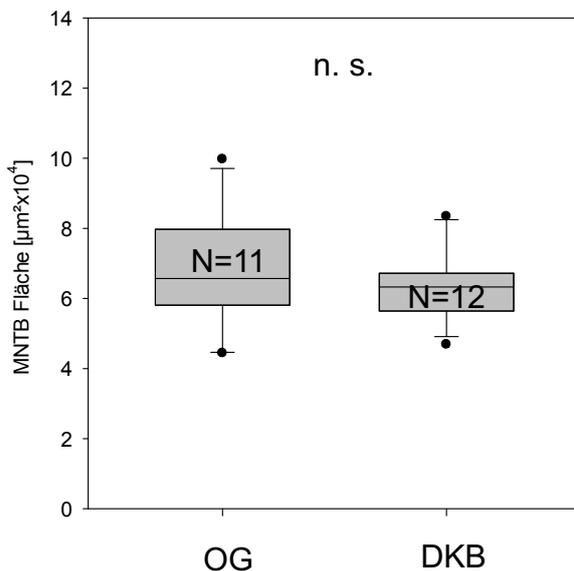


Abb. 14: Statistischer Vergleich der MNTB-Querschnittsflächen (linke und rechte Seite gemittelt) der Kontrollgruppe (OG) sowie der ertaubten Tiere (DKB) in Nissl. Es wurde ein MWU-Test durchgeführt. Die Daten wurden Tabelle 4 im Anhang entnommen.

Tabelle 4.1 zeigt eine Zusammenfassung von Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichung der Querschnittsflächen des MNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen sowie kombiniert für beide

Ergebnisse

Seiten. Die Mittelwerte sind angegeben, damit die Daten einfacher mit anderen Studien zu vergleichen sind.

Tab. 4.1: Zusammenfassung der Querschnittsflächen-Werte in [$\mu\text{m}^2 \times 10^4$] des MNTB.

MNTB	Querschnittsfläche links (Median \pm Q)	Querschnittsfläche rechts (Median \pm Q)
OG	6,37 \pm 0,89	6,96 \pm 1,91
DKB	6,24 \pm 0,90	5,84 \pm 1,30
	Querschnittsfläche links (Mittelwert \pm SD)	Querschnittsfläche rechts (Mittelwert \pm SD)
OG	6,58 \pm 1,89	6,58 \pm 2,16
DKB	6,41 \pm 1,03	6,03 \pm 1,51

MNTB	Querschnittsfläche OG links & rechts (Median \pm Q)	Querschnittsfläche DKB links & rechts (Median \pm Q)
	6,57 \pm 1,08	6,33 \pm 0,54
	Querschnittsfläche OG links & rechts (Mittelwert \pm SD)	Querschnittsfläche DKB links & rechts (Mittelwert \pm SD)
	6,76 \pm 1,705	6,37 \pm 1,04

3.2 Zellgrößen der Neurone des MNTB in Nissl

Nachfolgend sollen mögliche Asymmetrie und Ertaubungseffekte auf die MNTB-Zellgrößen (Zellquerschnittsfläche in μm^2) untersucht werden. In Tabelle 5 im Anhang sind die Mittelwerte zu den Zellquerschnittsflächen, die in den Nissl gefärbten Schnitten bestimmt wurden, getrennt für Bezirke und Seiten aufgelistet. Sämtliche Berechnungen wurden mit den Rohdaten durchgeführt. Die Ergebnisse wurden auf zwei Dezimalstellen nach dem Komma gerundet.

Ergebnisse

3.2.1 Zellgrößen der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten MNTB

Zunächst wurden die Neuronen-Querschnittsflächen in der Nissl-Färbung über den gesamten MNTB untersucht.

Ob bei den Kontrolltieren eine Asymmetrie zwischen der linken und rechten Neuronengröße besteht, wurde mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests geprüft. Hierfür wurde pro Tier ein Mittelwert über alle Zellen einer Seite gebildet. Der Test zeigte, dass die Größe der MNTB-Zellen rechts [Median $121,55 \pm 13,02$ (Q) μm^2] knapp signifikant größer war als links [Median $111,79 \pm 12,29$ (Q) μm^2 ; $p=0,049$; Abb. 15 A].

Ebenso wurden auch die Zellgrößen der ertaubten Tiere mit einem Wilcoxon-Test untersucht (Abb. 15 B). Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen linker [Median $102,06 \pm 10,30$ (Q) μm^2] und rechter Seite [Median $103,22 \pm 15,81$ (Q) μm^2] festgestellt werden ($p=0,850$).

Bei den Kontrolltieren lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Seiten rechts und links vor. Inwiefern dieses Ergebnis als relevant und real zu werten ist, bleibt der Diskussion vorbehalten. Bei den ertaubten Tieren lag keine Asymmetrie zwischen den Zellgrößen beider Seiten vor.

Ergebnisse

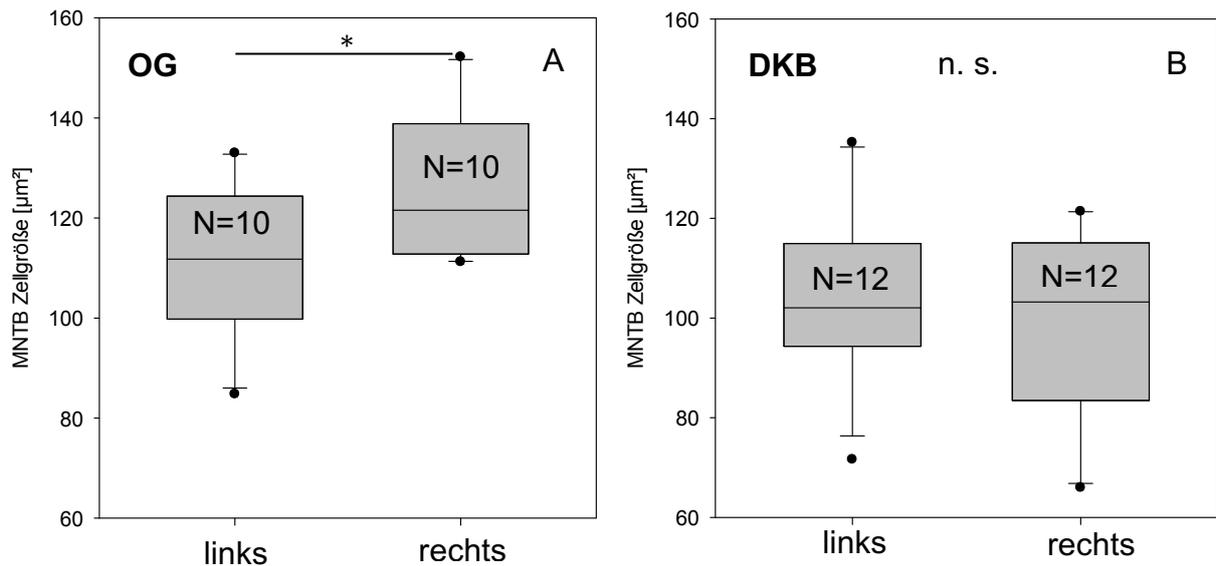


Abb. 15: Statistische Vergleiche der Zellquerschnittsflächen über den gesamten rechten sowie den linken MNTB der Kontrolltiere (OG; A) und der ertaubten Tiere (DKB; B) in der Nissl-Färbung. Es wurde ein Wilcoxon-Test durchgeführt. Das Sternchen und der Strich in A stehen für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Abbildung 16 A stellt den direkten Seitenvergleich der linken und rechten MNTB-Zellquerschnittsflächen dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=10$, $R= 0,00523$, $p= 0,843$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den mittleren Zellgrößen der rechten und linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Der Rechts-/ Links-Vergleich der mittleren MNTB-Zellquerschnittsfläche der ertaubten Tiere wird in Abbildung 16 B dargestellt. Auch hier zeigte die lineare Regression keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=12$, $R=0,247$, $p=0,439$).

Ergebnisse

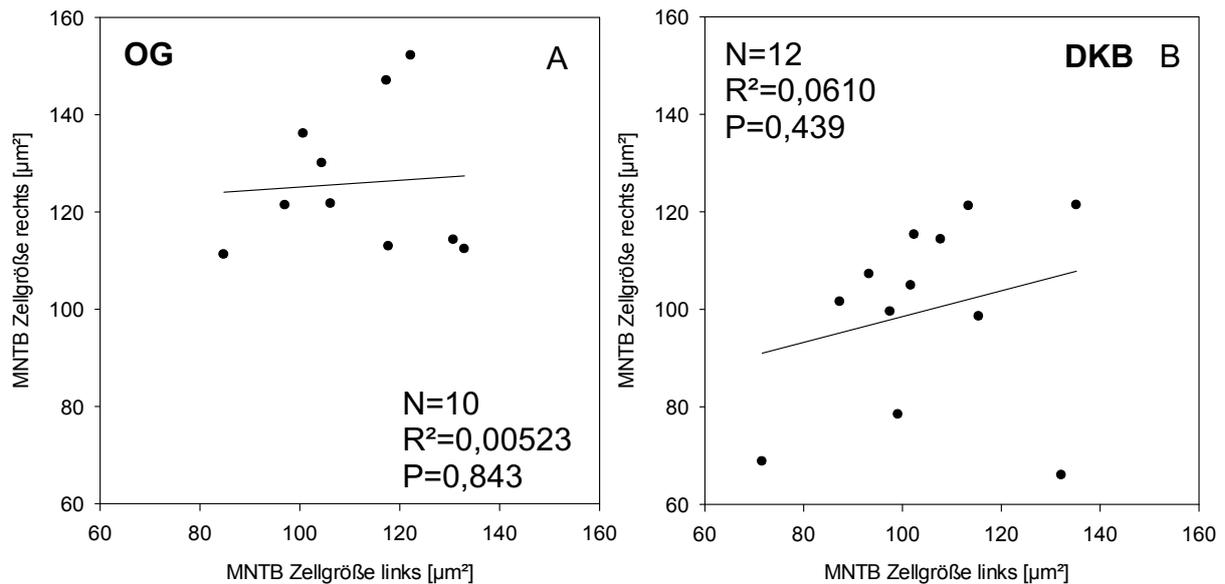


Abb. 16: Rechts-/ Links-Verhältnis der Zellquerschnittsflächen im gesamten MNTB in der Nissl-Färbung für die OG-Tiere (A) und die DKB-Tiere (B).

Da in der vorausgegangenen Analyse ein signifikanter Unterschied der MNTB-Zellquerschnittsfläche zwischen rechter und linker Hirnhälfte der OG-Tiere bestand, wurden Vergleiche zwischen den Gruppen der OG- und DKB-Tiere mittels MWU-Tests separat für die beiden Seiten durchgeführt. Die linke Gehirnhälfte der OG-Tiere wurde mit der linken Hälfte der DKB-Tiere verglichen. Analog hierzu wurden die rechten Seiten ebenfalls mit einem MWU-Test verglichen.

Die linke Seite der OG-Tiere [Median $111,79 \pm 12,29$ (Q) μm^2] war größer als die linke Seite der DKB-Tiere [Median $102,06 \pm 10,30$ (Q) μm^2]. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,373$; Abb. 17 A).

Auch die Zellquerschnittsflächen der rechten Seite der OG-Tiere [Median $121,55 \pm 13,02$ (Q) μm^2] waren größer als die der rechten Seite der DKB-Tiere [Median $103,22 \pm 15,81$ (Q) μm^2]. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,005$; Abb. 17 B).

Zusammenfassend zeigte sich, dass die Zellquerschnittsflächen der MNTB-Neurone auf beiden Seiten bei den ertaubten DKB-Tieren im Mittel kleiner sind als bei den nicht-ertaubten OG-Tieren. Dieser Unterschied war aber nur für den

Ergebnisse

Vergleich der rechten Seite signifikant (Abb. 17 B). Dies deutet darauf hin, dass eine Ertaubung zu einer Reduktion der MNTB-Zellquerschnittsfläche (aufgrund der vorliegenden Stichprobe abhängig von der Seite um ca. 6 % bis 20 %) führen kann.

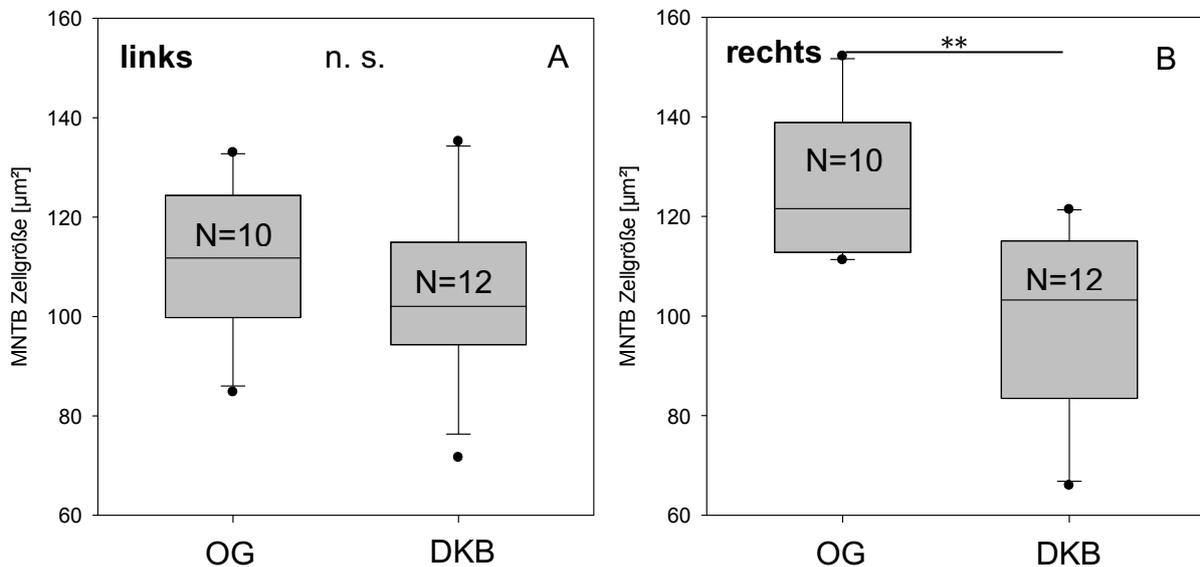


Abb. 17: Statistische Vergleiche der Zellquerschnittsflächen der linken MNTBs (A) zwischen OG- und DKB-Tieren bzw. der rechten MNTBs (B) in Nissl. Als Test diente der MWU-Test. Die Sternchen und der Strich in B stehen für eine Signifikanz von $p < 0,01$.

Da die Bedeutung einer möglichen Asymmetrie der MNTB-Zellquerschnittsfläche bei den OG-Kontrolltieren unklar ist und hier der Effekt einer systemischen Ertaubung analysiert werden soll, folgt ein Vergleich der Zellquerschnittsflächen zwischen OG- und DKB-Tieren, bei dem der Mittelwert über sämtliche bei einem Tier gemessene Neurone für den Vergleich der beiden Gruppen benutzt wird (Abb. 18). Es wurde also jeweils ein Mittelwert über alle rechten und linken Zellen eines Tieres gebildet, so dass pro Tier ein Wert entstand. Der Vergleich wurde mit einem MWU-Test durchgeführt. Hierbei zeigte sich, dass die MNTB-Zellquerschnittsfläche der OG-Tiere [Median $115,21 \pm 8,23$ (Q) μm^2] signifikant größer als die der DKB-Tiere [Median $102,15 \pm 8,52$ (Q) μm^2 ; $p=0,021$] war.

Ergebnisse

Eine signifikante ertaubungsbedingte Reduktion der MNTB-Zellquerschnittsfläche konnte somit nachgewiesen werden.

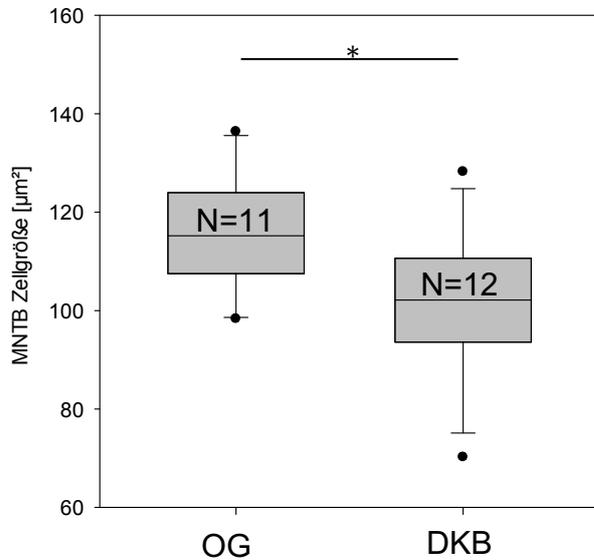


Abb. 18: Statistischer Vergleich der MNTB-Zellquerschnittsflächen (über beide Seiten gemittelt) über alle Neuronen der Kontrolltiere (OG) und der ertaubten Tiere (DKB) in der Nissl-Färbung. Es wurden MWU-Tests angewendet. Das Sternchen und der Strich stehen für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Tabelle 5.1 zeigt eine Zusammenfassung von Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichung der Zellquerschnittsflächen des MNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen.

Tab. 5.1: Übersicht über die Zellquerschnittsflächen-Werte in $[\mu\text{m}^2]$ des MNTB.

MNTB	Zellquerschnittsfläche links (Median \pm Q)	Zellquerschnittsfläche rechts (Median \pm Q)
OG	111,79 \pm 12,29	121,55 \pm 13,02
DKB	102,06 \pm 10,30	103,22 \pm 15,81
	Zellquerschnittsfläche links (Mittelwert \pm SD)	Zellquerschnittsfläche rechts (Mittelwert \pm SD)
OG	111,43 \pm 15,41	125,93 \pm 14,90
DKB	104,76 \pm 17,86	99,76 \pm 19,13

Ergebnisse

MNTB	Zellquerschnittsfläche OG links & rechts (Median ± Q)	Zellquerschnittsfläche DKB links & rechts (Median ± Q)
	115,21 ± 8,23	102,15 ± 8,52
	Zellquerschnittsfläche OG links & rechts (Mittelwert ± SD)	Zellquerschnittsfläche DKB links & rechts (Mittelwert ± SD)
	117,85 ± 11,15	101,53 ± 14,95

3.2.2 Zellgrößen der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des MNTB

Auch die einzelnen Bezirke, die, wie in Kapitel 2.4.4 Segmentierung der Kerngebiete MNTB und LNTB beschrieben, entsprechend ihrer Tonotopie unterteilt wurden, sollten separat auf Asymmetrie und ertaubungsbedingte Veränderungen überprüft werden. Hierfür wurde pro Tier ein Mittelwert über alle Zellen eines Bezirks für die jeweilige Seite gebildet.

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten ventrolateralen MNTB-Bezirk der Kontrollgruppe zu prüfen, wurden die Mittelwerte mit einem Wilcoxon-Test verglichen.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem linken [Median 121,69 ± 12,03 (Q) μm^2] und rechten [Median 118,70 ± 16,44 (Q) μm^2] dorso-lateralen MNTB-Bezirk ($p=0,557$; Abb. 19 A).

Dorso-medial ergab der Test einen signifikanten Unterschied ($p=0,027$; Abb. 19 B). Die linke Seite [Median 98,25 ± 18,10 (Q) μm^2] war kleiner als die rechte Seite (Median 114,80 ± 11,27 (Q) μm^2).

Zwischen dem linken [Median 129,90 ± 24,22 (Q) μm^2] und rechten ventrolateralen Bezirk [Median 138,25 ± 11,64 (Q) μm^2] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,432$; Abb. 19 C).

Ventro-medial zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen rechter [Median 137,90 ± 21,26 (Q) μm^2] und linker Seite [Median 110,16 ± 10,84 (Q)

Ergebnisse

μm^2] ($p=0,012$; Abb. 19 D). Die Zellquerschnittsflächen der linken Seite waren im Median signifikant kleiner als die Zellquerschnittsflächen der rechten Seite. Bei den OG-Kontrolltieren waren somit im medialen Bereich des MNTB sowohl dorsal als auch ventral die Zellen rechts signifikant größer als links, während im lateralen MNTB dorsal und ventral kein signifikanter Unterschied feststellbar ist.

Bei den DKB-Tieren wurden die MNTB-Zellquerschnittsflächen für die einzelnen Bezirke ebenfalls jeweils mit Wilcoxon-Tests im Seitenvergleich untersucht.

Im dorso-lateralen Bereich konnte keine Signifikanz zwischen rechter [Median $100,97 \pm 17,02$ (Q) μm^2] und linker [Median $106,25 \pm 9,30$ (Q) μm^2] Seite nachgewiesen werden ($p=0,519$; Abb. 20 A).

Auch dorso-medial [rechts: Median $94,26 \pm 19,41$ (Q) μm^2 , links: Median $99,56 \pm 12,18$ (Q) μm^2 ; $p=0,569$; Abb. 20 B] und ventro-lateral [rechts: Median $114,39 \pm 14,75$ (Q) μm^2 ; links: Median $109,15 \pm 11,15$ (Q) μm^2 ; $p=1,00$; Abb. 20 C] ergaben die Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen den linken und rechten Gehirnhälften.

Auch im ventro-medialen Bezirk [rechts: Median $92,93 \pm 19,75$ (Q) μm^2 , links: Median $91,22 \pm 20,54$ (Q) μm^2 ; $p=0,770$; Abb. 20 D] zeigte der Test keinen signifikanten Unterschied zwischen rechter und linker Seite.

Bei den DKB-Tieren finden sich somit für keinen der Quadranten signifikante Rechts- /Links-Unterschiede der Zellquerschnittsfläche

Die lineare Regression zeigte für alle vier Bezirke der OG-Tiere keine signifikante Korrelation der Zellquerschnittsflächen im Seitenvergleich (ventro-lateral: $N=10$, $R=0,0431$, $p=0,906$; dorso-lateral: $N=10$, $R=0,120$, $p=0,740$; ventro-medial: $N=9$, $R=0,225$, $p=0,560$; dorso-medial: $N=10$, $R=0,306$, $p=0,391$; Abb. 21 A-D)

Die lineare Regression zeigte auch für alle vier Bezirke der DKB-Tiere keine signifikante Korrelation der Zellquerschnittsflächen im Seitenvergleich (ventro-lateral: $N=11$, $R=0,480$, $p=0,135$; dorso-lateral: $N=12$, $R=0,0809$, $p=0,803$;

Ergebnisse

ventro-medial: N=10, R=0,0403, p=0,912; dorso-medial: N=12, R=0,379, p=0,225; Abb. 22 A-D).

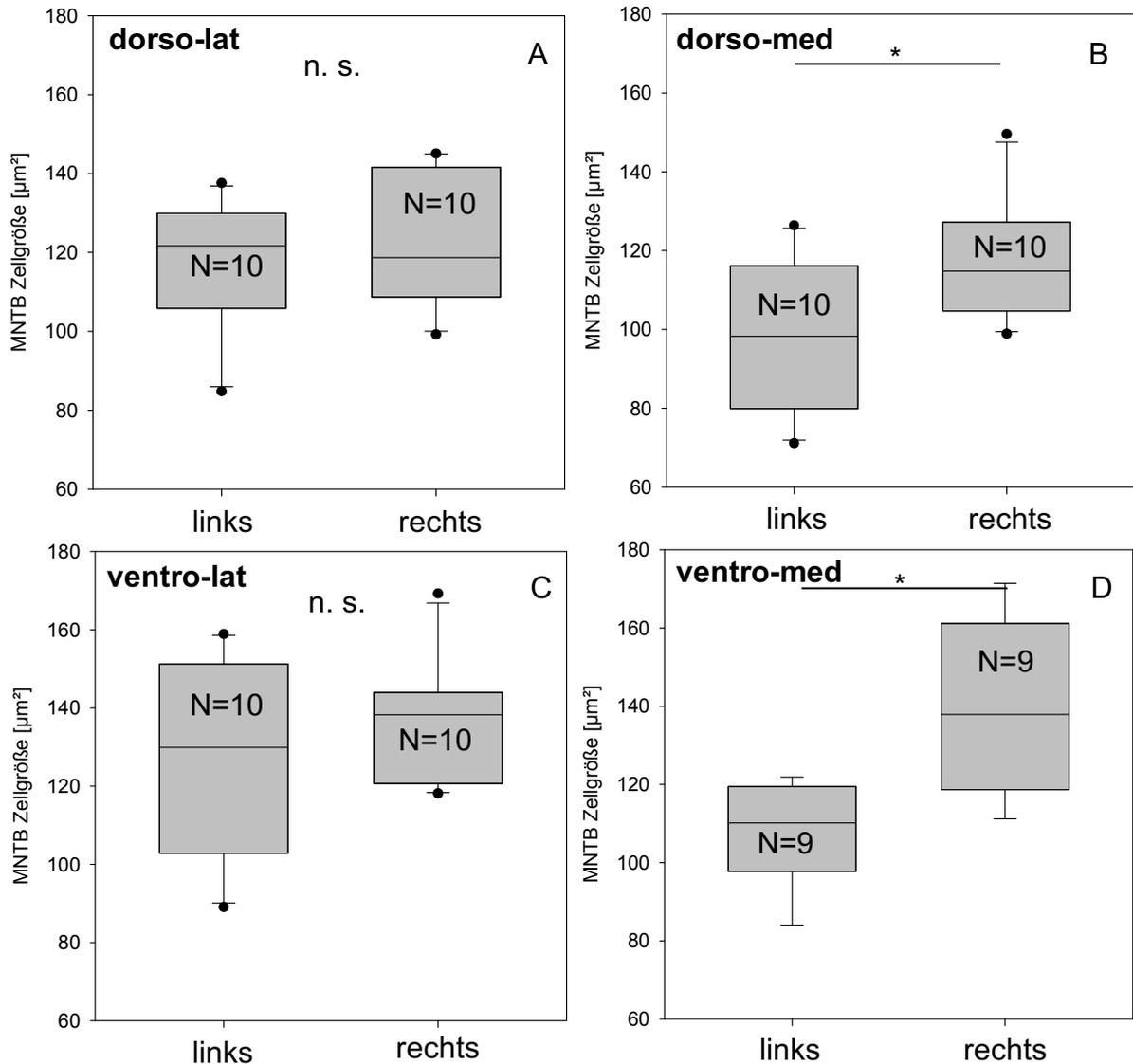


Abb. 19: Seitenvergleiche der MNTB-Zellquerschnittsflächen der einzelnen Bezirke der Kontrolltiere (OG) in Nissl. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk. Das Sternchen und der Strich stehen für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Ergebnisse

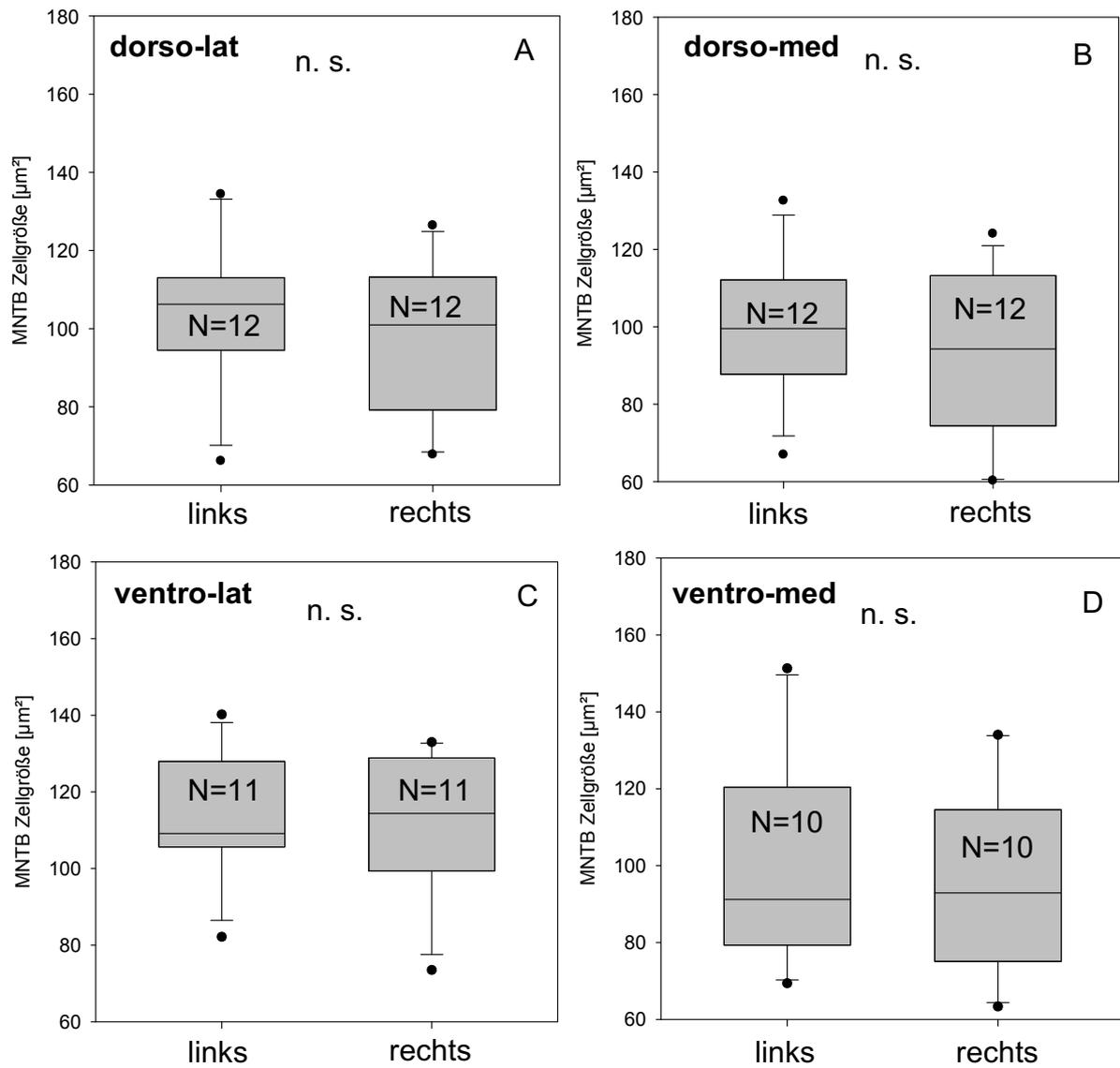


Abb. 20: Seitenvergleiche der MNTB-Zellquerschnittsflächen der einzelnen Bezirke der ertaubten Tiere (DKB) in Nissl. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Ergebnisse

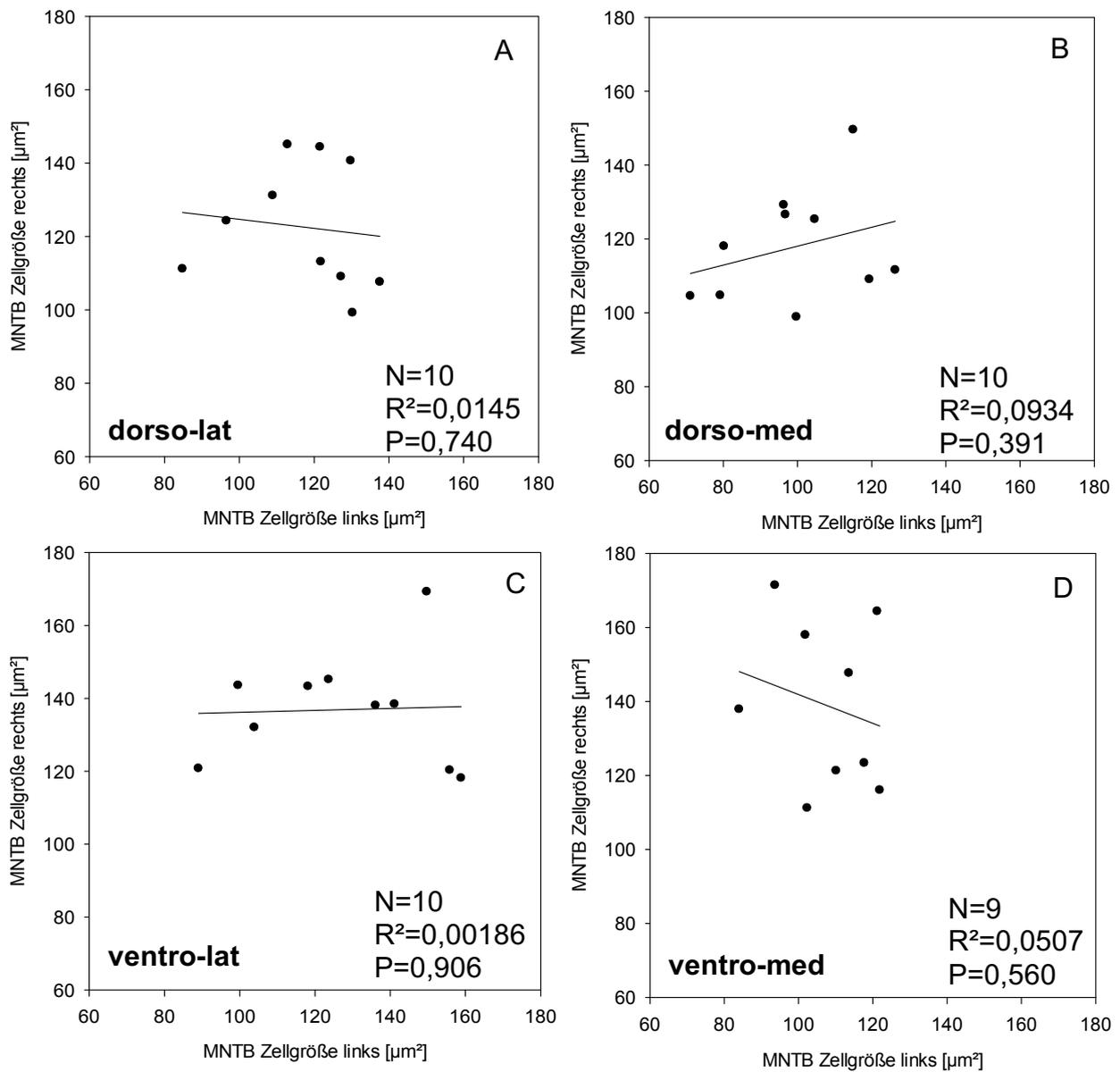


Abb. 21: MNTB-Zellquerschnittsflächen der Kontrolltiere (OG) im Seitenvergleich rechts/links in der Nissl-Färbung. Die Querschnittsflächen sind in μm^2 angegeben. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Ergebnisse

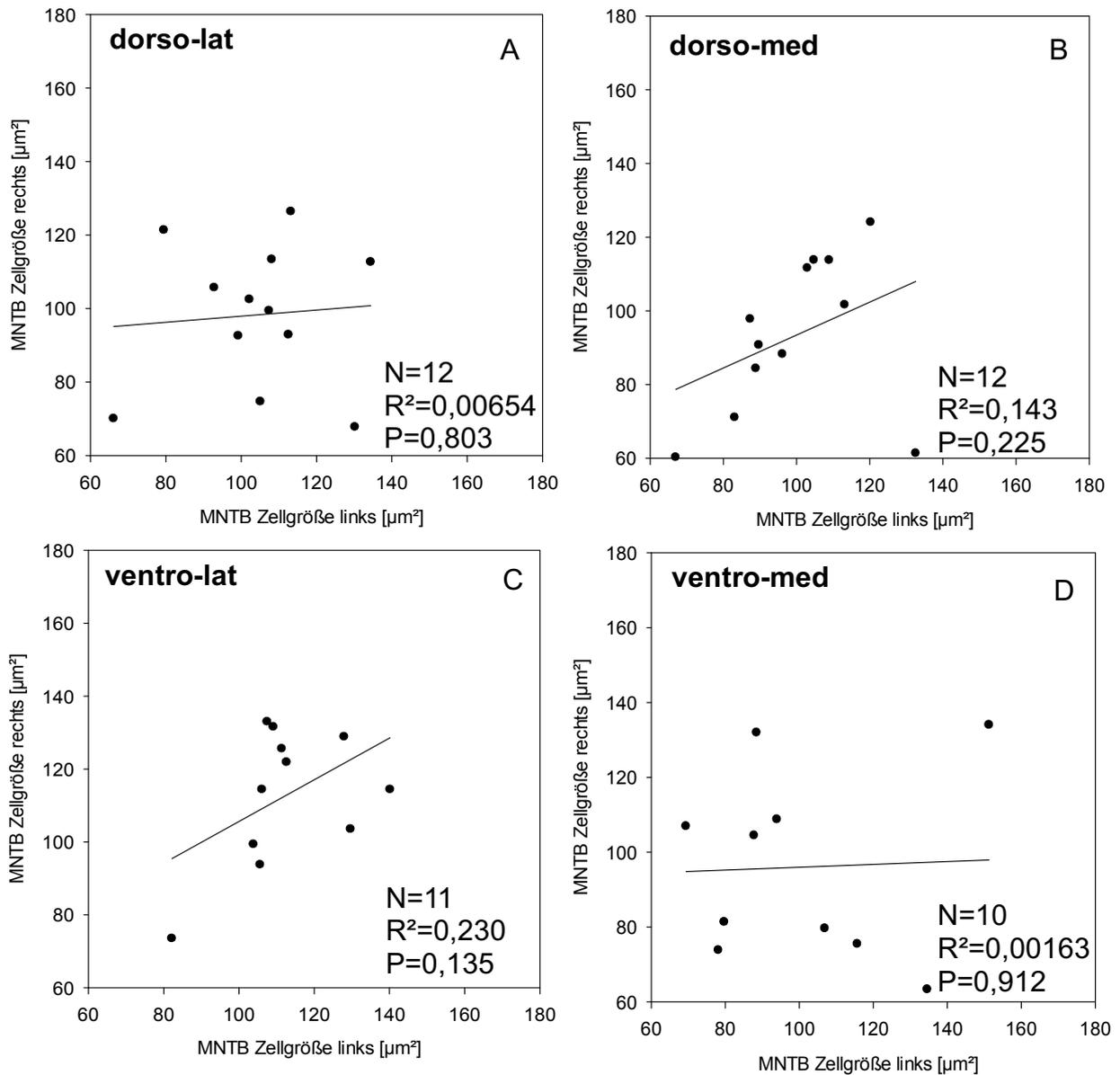


Abb. 22: MNTB-Zellquerschnittsflächen der ertaubten Tiere (DKB) im Seitenvergleich rechts/links. in der Nissl-Färbung. Die Querschnittsflächen sind in [μm^2] angegeben. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Da es bei den OG-Kontrolltieren Hinweise für Unterschiede der Zellgröße zwischen beiden Seiten gab, wurden die Vergleiche der MNTB-Zellquerschnittsflächen der einzelnen Bezirke zwischen OG- und DKB-Tiergruppen auch separat für die linke und rechte Seite mittels MWU-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

Die Zellen des linken dorso-lateralen Bezirks der OG-Tiere [Median 121,57 ± 16,61 (Q) μm^2] waren größer als die Zellen des entsprechenden Bezirks der DKB-Tiere [Median 106,25 ± 9,30 (Q) μm^2]. Dieser Unterscheid war jedoch nicht signifikant ($p=0,186$; Abb. 23 A).

Auch der dorso-mediale Bereich zeigte links keinen signifikanten Unterschied zwischen den Zellgrößen der OG-Tiere [Median 99,73 ± 17,43 (Q) μm^2] und den Zellgrößen der DKB-Tiere [Median 99,56 ± 12,18 (Q) μm^2 ; $p=0,975$]. Hier waren die Größen nahezu identisch (Abb. 23 B).

Der Medianwert der Zellen des linken ventro-lateralen Bezirks der OG-Tiere [Median 123,67 ± 25,04 (Q) μm^2] war größer als der linke ventro-laterale Wert der DKB-Tiere [Median 109,15 ± 11,15 (Q) μm^2]. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,358$; Abb. 23 C).

Ventro-medial linksseitig ergab sich ebenfalls für den Vergleich zwischen OG-Zellquerschnittsflächen [Median 110,16 ± 10,57 (Q) μm^2] und DKB-Zellquerschnittsflächen [Median 96,37 ± 16,88 (Q) μm^2] kein signifikanter Unterschied ($p=0,340$; Abb. 23 D).

Beim Vergleich aller vier linken Quadranten waren die Medianwerte der DKB-Tiere zwar kleiner als die Zellquerschnittsflächen der OG-Tiere, der Unterschied war jedoch nicht signifikant.

Dieselben Vergleiche wurden für die Bezirke der rechten Seite durchgeführt.

Dorso-lateral waren die Zellen der Kontrolltiere [Median 118,70 ± 16,44(Q) μm^2] signifikant größer als die Zellen der ertaubten Tiere [Median 100,97 ± 17,02 (Q) μm^2 ; $p=0,016$; Abb. 24 A].

Die Zellquerschnittsflächen der OG-Tiere [Median 114,80 ± 11,27 (Q) μm^2] waren auch im dorso-medialen Bereich signifikant größer als die Zellquerschnittsflächen der DKB-Tiere [Median 94,26 ± 19,41 (Q) μm^2 ; $p=0,013$; Abb. 24 B].

Im rechten ventro-lateralen Bezirk waren die Zellquerschnittsflächen der OG-Tiere [Median 138,25 ± 11,64 (Q) μm^2] signifikant größer als die Querschnittsflächen der DKB-Tiere [Median 114,39 ± 11,64 (Q) μm^2 ; $p=0,004$].

Ergebnisse

Ebenso waren die OG-Zellen [Median $137,90 \pm 21,26$ (Q) μm^2] im ventro-medialen Bezirk signifikant größer als die Zellen der DKB-Tiere [Median $92,93 \pm 17,02$ (Q) μm^2 ; $p=0,003$].

Beim Vergleich aller vier rechten Quadranten wiesen die DKB-Tiere somit signifikant kleinere Zellquerschnittsflächen als die OG-Tiere auf. Die Ertaubung scheint zu einer seitenabhängigen Reduzierung der Zellgrößen des MNTB zu führen.

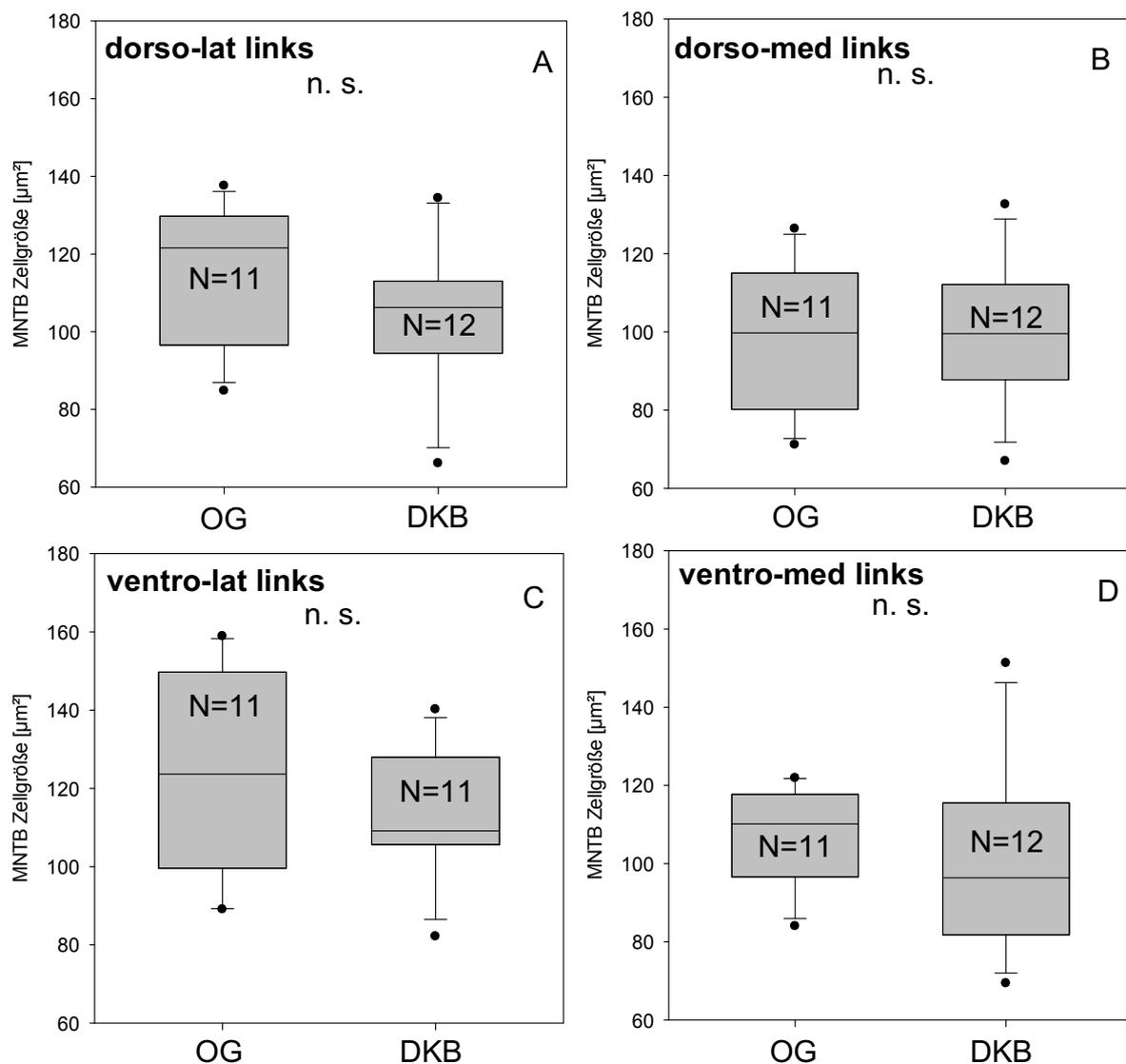


Abb. 23: Statistische Vergleiche der MNTB-Zellquerschnittsfläche von OG- und DKB-Tieren der jeweiligen linken Quadranten in den Nissl gefärbten Schnitten. Es wurden MWU-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Ergebnisse

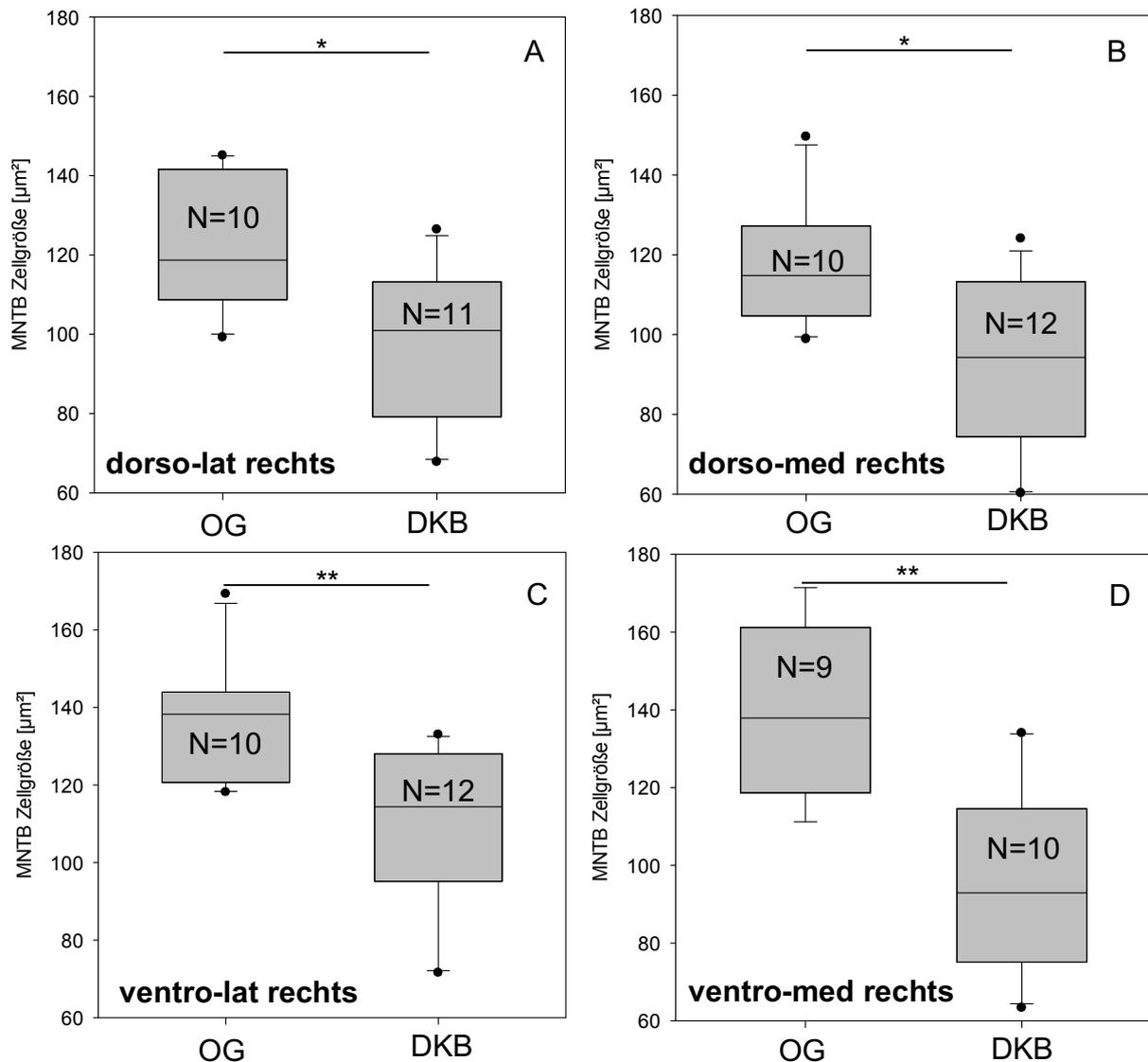


Abb. 24: Statistische Vergleiche der MNTB-Zellquerschnittsfläche von OG- und DKB-Tieren der jeweiligen rechten Quadranten in den Nissl gefärbten Schnitten. Es wurden MWU-Tests angewendet. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk. Das Sternchen und der Strich stehen für eine Signifikanz von $p < 0,05$. Zwei Sternchen stehen für eine Signifikanz von $p < 0,01$.

Um den Effekt der Ertaubung zwischen den tonotop organisierten Bezirke zu untersuchen, wurde neben den seitenspezifischen auch die mittlere Zellgröße aus allen bei einem Tier vermessenen Zellen für die einzelnen Bezirke berechnet. Die Werte beider Seiten wurden zusammengenommen, da der Seitenunterschied der OG-Tiere nicht erwartet war und der Gesamteffekt der

Ergebnisse

Ertaubung untersucht werden sollte. Die Mittelwerte wurden für den Vergleich zwischen OG und DKB mittels MWU-Tests herangezogen.

Die dorso-lateralen Zellquerschnittsflächen waren bei den OG-Tieren [Median $116,70 \pm 3,62$ (Q) μm^2] größer als bei den DKB-Tieren [Median $102,56 \pm 8,92$ (Q) μm^2]. Dieser Unterschied war aber nicht signifikant und verfehlte mit $p=0,079$ den kritischen Wert von 0,05 (Abb. 25 A).

Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch beim dorso-medialen Bezirk. Die OG-Werte [Median $109,55 \pm 7,87$ (Q) μm^2] waren auch hier größer als die DKB-Werte [Median $93,29 \pm 10,41$ (Q) μm^2]. Der MWU-Test zeigte, dass dieser Unterschied mit $p=0,069$ den kritischen Wert 0,05 und damit das übliche Signifikanzniveau knapp verfehlte (Abb. 25 B).

Im ventro-lateralen Bereich waren die Zellquerschnittsflächen der OG-Tiere [Median $135,25 \pm 12,52$ (Q) μm^2] signifikant größer als die der DKB-Tiere [Median $115,74 \pm 11,66$ (Q) μm^2 ; $p=0,034$; Abb. 25 C].

Auch im ventro-medialen Bereich waren die OG-Werte [Median $115,72 \pm 12,61$ (Q) μm^2] signifikant größer als die DKB-Werte [Median $100,79 \pm 6,36$ (Q) μm^2 ; $p=0,039$; Abb. 25 D].

Für die beiden ventralen Quadranten zeigten sich somit signifikant größere Zellquerschnittsflächen für die OG- im Vergleich zu den DKB-Tieren, während für die dorsalen Quadranten zwar ein Trend ($p<0,1$) für einen Unterschied zwischen den OG- und DKB-Gruppen vorlag, das kritische Signifikanzniveau von 0,05 aber jeweils verfehlt wurde.

Tabelle 5.2 zeigt die Medianwerte der einzelnen MNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite. Entsprechend sind unten in der Tabelle die Werte für die über alle bei einem Tier auf der rechten und linken Seite vermessenen und gemittelten MNTB-Zellquerschnittsflächen aufgelistet.

Ergebnisse

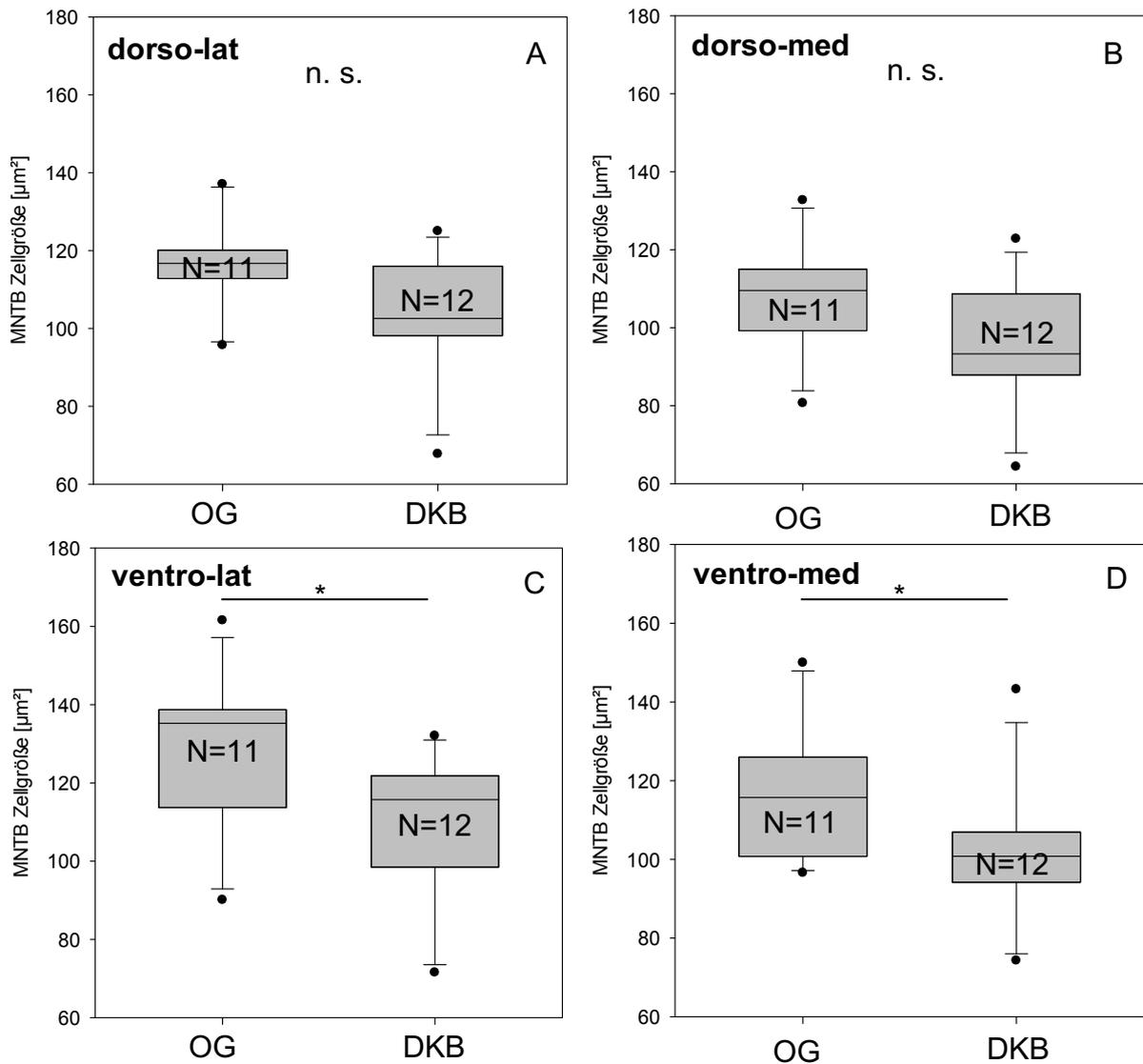


Abb. 25: Statistische Vergleiche der MNTB-Zellquerschnittsflächen (über beide Seiten gemittelt) zwischen OG und DKB für die einzelnen Bezirke in Nissl. Es wurden MWU-Tests angewendet. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk. Das Sternchen und der Strich stehen für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Tab. 5.2: Zusammenfassung der Zellquerschnittsflächen-Werte in $[\mu\text{m}^2]$ der einzelnen MNTB-Bezirke.

MNTB	Zellquerschnittsfläche links (Median \pm Q)	Zellquerschnittsfläche rechts (Median \pm Q)
OG ventro-lateral	129,90 \pm 24,22	138,25 \pm 11,64

Ergebnisse

OG dorso-lateral	121,69 ± 12,03	118,70 ± 16,44
OG ventro-medial	110,16 ± 10,84	137,90 ± 21,26
OG dorso-medial	98,25 ± 18,10	114,80 ± 11,27
DKB ventro-lateral	109,15 ± 11,15	114,39 ± 14,75
DKB dorso-lateral	106,25 ± 9,30	100,97 ± 17,02
DKB ventro-medial	91,22 ± 20,54	92,93 ± 19,75
DKB dorso-medial	99,56 ± 12,18	94,26 ± 19,41
	Zellquerschnittsfläche links (Mittelwert ± SD)	Zellquerschnittsfläche rechts (Mittelwert ± SD)
OG ventro-lateral	127,62 ± 24,63	136,90 ± 15,33
OG dorso-lateral	117,14 ± 16,49	122,56 ± 16,85
OG ventro-medial	107,39 ± 12,96	139,03 ± 22,33
OG dorso-medial	98,88 ± 18,23	117,59 ± 15,41
DKB ventro-lateral	112,39 ± 15,56	112,72 ± 18,55
DKB dorso-lateral	104,24 ± 19,03	98,29 ± 19,48
DKB ventro-medial	100,61 ± 26,37	95,99 ± 24,84
DKB dorso-medial	99,57 ± 17,92	93,23 ± 21,17

MNTB	Zellquerschnittsfläche OG gesamt (Median ± Q)	Zellquerschnittsfläche DKB gesamt (Median ± Q)
ventro-lateral	135,25 ± 12,52	115,74 ± 11,66
dorso-lateral	116,70 ± 3,62	102,56 ± 8,92
ventro-medial	115,75 ± 12,61	100,79 ± 6,36
dorso-medial	109,55 ± 7,87	93,29 ± 10,41
	Zellquerschnittsfläche OG gesamt (Mittelwert ± SD)	Zellquerschnittsfläche DKB gesamt (Mittelwert ± SD)
ventro-lateral	127,69 ± 19,76	109,15 ± 18,86
dorso-lateral	116,63 ± 12,04	102,75 ± 15,61
ventro-medial	116,68 ± 16,90	101,62 ± 17,29
dorso-medial	108,04 ± 13,99	96,01 ± 16,36

Ergebnisse

3.2.3 Vergleich der Zellgrößen in den verschiedenen MNTB-Bezirken

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den tonotop organisierten MNTB-Quadranten wurden für jedes Tier die Mittelwerte über alle Zellen beider Seiten gebildet.

Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurden die Zellquerschnittsflächen der einzelnen Bezirke der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,025$; Abb. 26 A). Nachfolgend wurde deshalb mittels post-hoc-Wilcoxon-Tests untersucht, zwischen welchen Bezirken Unterschiede bestanden. Die Medianwerte der einzelnen Bezirke sowie die Ergebnisse der Tests sind für eine bessere Übersichtlichkeit in der nachfolgenden Tabelle 5.3 aufgelistet. Die ventro-lateralen Zellquerschnittsflächen sind signifikant größer als die dorso-lateralen sowie die dorso-medialen Zellquerschnittsflächen. Der Medianwert der ventro-medialen Zellquerschnittsflächen war ebenfalls geringer als der der ventro-lateralen Zellen. Hier war der Unterschied jedoch nicht signifikant.

Tab. 5.3: Paarweise Vergleiche der MNTB-Zellquerschnittsflächen-Werte in [μm^2] zwischen den Bezirken der OG-Gruppe in Nissl

Bezirk (Median \pm Q)	Bezirk (Median \pm Q)	Signifikanz
ventro-lateral (135,25 \pm 12,52)	dorso-lateral (116,70 \pm 3,62)	$p=0,042$
ventro-lateral (135,25 \pm 12,52)	dorso-medial (109,55 \pm 7,87)	$p=0,024$
ventro-lateral (135,25 \pm 12,52)	ventro-medial (115,72 \pm 12,61)	$p=0,067$
dorso-lateral (116,70 \pm 3,62)	ventro-medial (115,72 \pm 12,61)	$p=1,000$
ventro-medial (115,72 \pm 12,61)	dorso-medial (109,55 \pm 7,87)	$p=0,147$
dorso-lateral (116,70 \pm 3,62)	dorso-medial (109,55 \pm 7,87)	$p=0,054$

Auch die Zellquerschnittsflächen der Bezirke der DKB-Tiere wurden mittels Friedman-Test miteinander verglichen. Es ergab sich für die Zellquerschnittsflächen der DKB-Tiere ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($p=0,014$; Abb. 26 B), weshalb folglich mit post-hoc-Wilcoxon-Tests geprüft wurde, zwischen welchen Bezirken Unterschiede bestanden. Tabelle 5.4 zeigt

Ergebnisse

die Medianwerte der einzelnen Bezirke sowie die Ergebnisse der Tests. Auch hier waren die Zellgrößen der ventro-lateralen Bezirke signifikant größer als die der dorso-medialen Bezirke. Der Medianwert der ventro-lateralen Zellgrößen war auch größer als der der dorso-lateralen sowie der ventro-medialen Zellquerschnittsflächen. Hier wurde allerdings das Signifikanzniveau von 0,05 verfehlt. Außerdem waren die Zellquerschnittsflächen des dorso-lateralen Bezirks signifikant größer als die des dorso-medialen Bezirks.

Tab. 5.4: Paarweise Vergleiche der MNTB-Zellquerschnittsflächen-Werte in [μm^2] zwischen den Bezirken der DKB-Gruppe in Nissl

Bezirk (Median \pm Q)	Bezirk (Median \pm Q)	Signifikanz
ventro-lateral (115,74 \pm 11,66)	dorso-lateral (102,56 \pm 8,92)	p=0,052
ventro-lateral (115,74 \pm 11,66)	dorso-medial (93,29 \pm 10,41)	p=0,012
ventro-lateral (115,74 \pm 11,66)	ventro-medial (100,79 \pm 6,36)	p=0,077
dorso-lateral (102,56 \pm 8,92)	ventro-medial (100,79 \pm 6,36)	p=0,733
ventro-medial (100,79 \pm 6,36)	dorso-medial (93,29 \pm 10,41)	p=0,176
dorso-lateral (102,56 \pm 8,92)	dorso-medial (93,29 \pm 10,41)	p=0,027

Die Medianwerte mit Quartilen sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen sind im zweiten Teil von Tabelle 5.2 zusammengefasst.

Ergebnisse

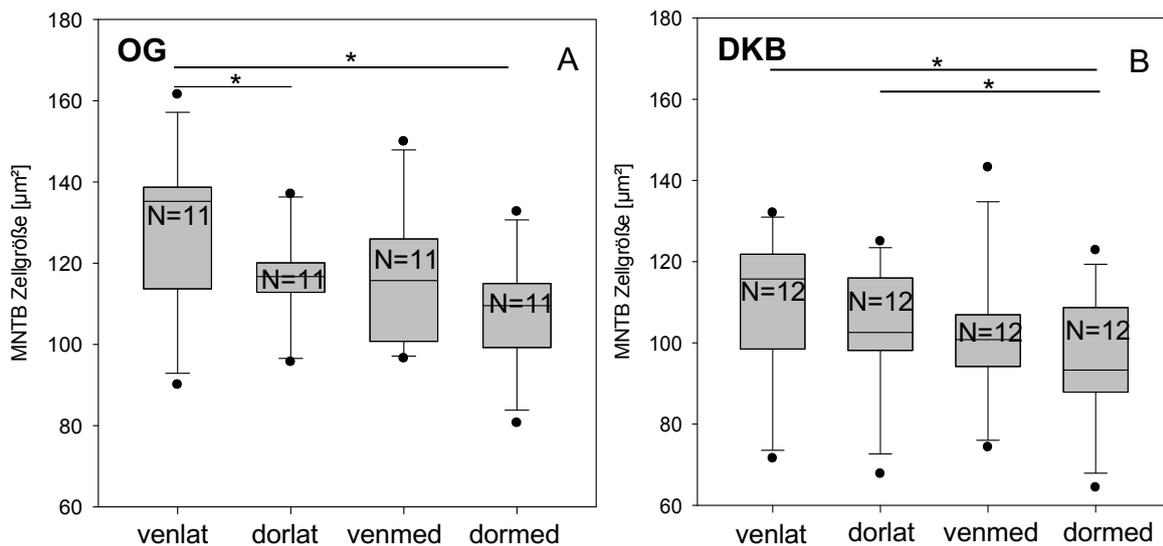


Abb. 26: Statistische Vergleiche der MNTB-Zellgrößen über beide Seiten gemittelt in den einzelnen Bezirken (ventro-lateral, dorso-lateral, ventro-medial und dorso-medial) des MNTB in μm^2 und in Nissl für OG (A) und DKB (B). Es wurden Friedman- und post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt. Das Sternchen und der Strich stehen für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

3.3 Zellzahlen der Neurone des MNTB in Nissl

In diesem Teil der Untersuchung soll geklärt werden, ob die Zellzahlen der Neuronen des MNTB bedingt durch die Ertaubung einer Veränderung unterliegen. Tabelle 6 im Anhang zeigt eine Zusammenfassung der Anzahl der Neurone über den MNTB in den Nissl gefärbten Schnitten.

3.3.1 Anzahl der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten MNTB

Auch die Zellzahlen wurden zunächst über den gesamten MNTB untersucht. Hierfür wurden pro Tier alle Zellen einer Seite miteinander addiert. Jedes Tier erhielt dadurch einen Gesamtwert für die linke Seite und einen Gesamtwert für die rechte Seite.

Ergebnisse

Ob bei den OG-Tieren eine Ungleichheit zwischen der Anzahl der Zellen der linken Seite und der Anzahl der Zellen der rechten Seite besteht, wurde mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests geprüft (Abb. 27 A). Der Test zeigte, dass sich die Anzahl der rechten Seite [Median 58,50 ± 14,00 (Q)] nicht von der Anzahl der linken Seite unterscheidet [Median 63,00 ± 9,50 (Q); $p=0,359$].

Auch die DKB-Tiere wurden auf diese Weise untersucht (Abb. 27 B). Der Wilcoxon-Test führte hier zu ähnlichen Ergebnissen. Die rechte [Median 59,50 ± 12,75 (Q)] und die linke Seite [Median 65,50 ± 10,75 (Q)] unterscheiden sich bei den DKB-Tieren bezüglich ihrer Zellzahlen nicht ($p=0,519$).

Abbildung 28 A stellt den direkten Seitenvergleich der linken und rechten Anzahl der Zellen für die Kontrolltiere (OG) dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=10$; $R=0,484$; $p=0,156$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zellzahlen der rechten und der linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Das Verhältnis der Zellzahl der rechten Seite zur Zellzahl der linken Seite für die ertaubten Tiere (DKB) ist in Abbildung 28 B zu sehen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen beiden Seiten nachgewiesen werden ($N=12$; $R=0,198$; $p=0,537$).

Ergebnisse

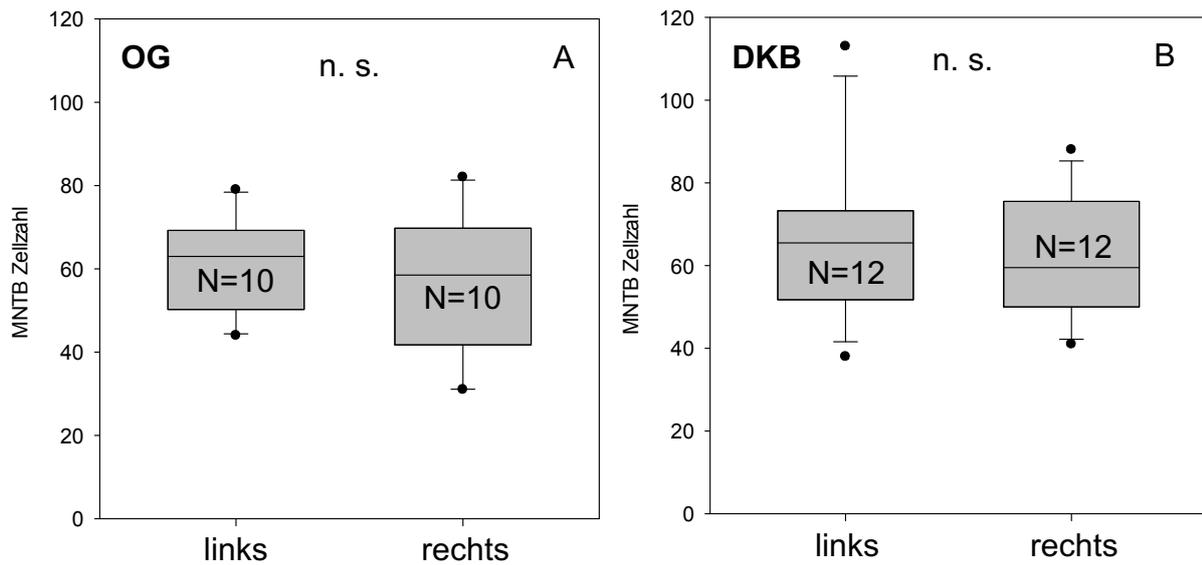


Abb. 27: Statistische Vergleiche der MNTB-Gesamtzellzahlen zwischen rechter und linker Seite der OG-Tiere (A) sowie der DKB-Tiere (B) in Nissl. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

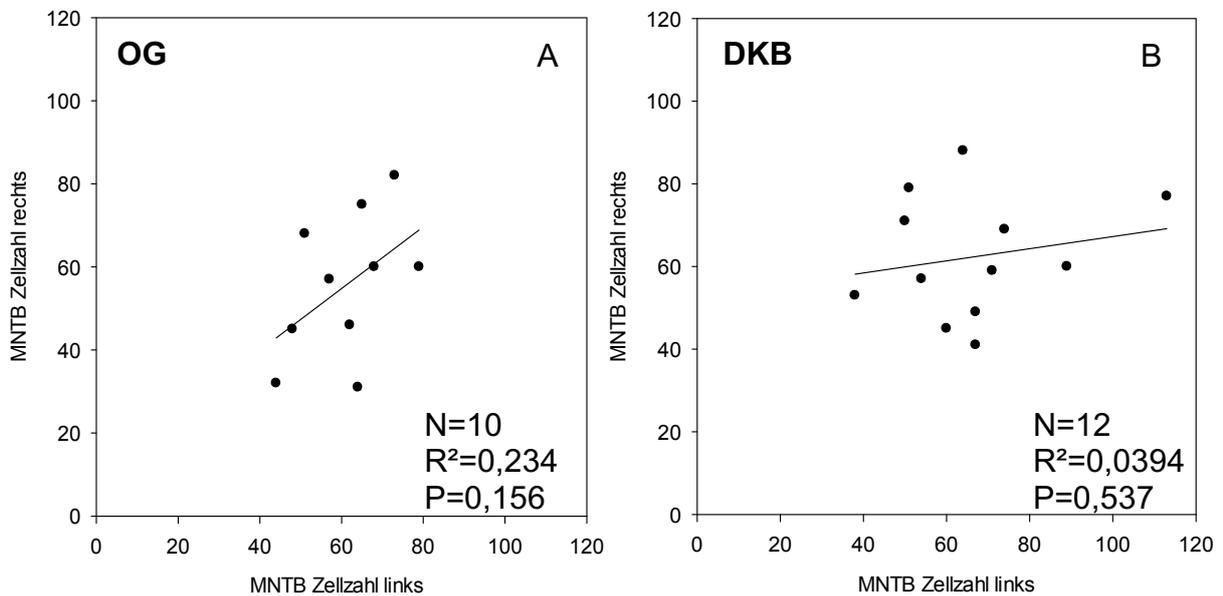


Abb. 28: Anzahl der Neurone des MNTB im Seitenvergleich rechts/links für OG-Tiere (A) und DKB-Tiere (B) in Nissl. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Für den Gesamtvergleich der Zellzahl zwischen den OG- und DKB-Tieren konnten Mittelwerte zwischen den Werten beider Seiten gebildet werden, da keine Seitenunterschiede im vorausgegangenen Test bestanden. Dieser Vergleich sollte einen möglichen ertaubungsbedingten Effekt auf die MNTB-

Ergebnisse

Zellzahlen in den Nissl gefärbten Schnitten untersuchen (Abb. 29). Mit Hilfe eines MWU-Tests wurde der Vergleich durchgeführt. Im Median war die Zellzahl der OG-Tiere [Median 58,25 ± 11,19 (Q)] nahezu identisch zur Zellzahl der DKB-Tiere [Median 62,75 ± 9,69 (Q)].

Dieses Ergebnis zeigt keine signifikante Veränderung der Anzahl der Zellen des MNTB durch die Ertaubung ($p=0,391$).

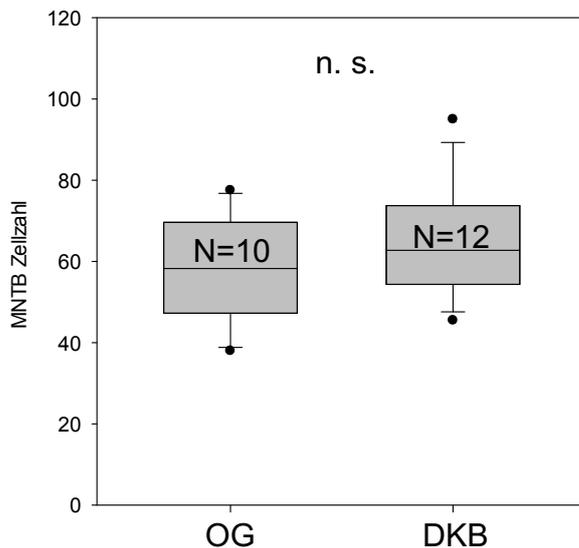


Abb. 29: Statistischer Vergleich der MNTB-Zellzahlen (links und rechts gemittelt) zwischen den Kontrolltieren (OG) und den ertaubten Tieren (DKB) in Nissl. Es wurde ein MWU-Test angewendet.

Tabelle 6.1 zeigt eine Zusammenfassung der Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Zellzahlen des MNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen.

Tab. 6.1: Übersicht über die Medianwerte mit Q sowie die Mittelwerte mit SD der MNTB-Zellzahlen von OG und DKB.

MNTB	Anzahl Zellen links (Median ± Q)	Anzahl Zellen rechts (Median ± Q)
OG	63,00 ± 9,50	58,50 ± 14,00
DKB	65,50 ± 10,75	59,50 ± 12,75

Ergebnisse

	Anzahl Zellen links (Mittelwert \pm SD)	Anzahl Zellen rechts (Mittelwert \pm SD)
OG	61,10 \pm 11,14	55,60 \pm 17,11
DKB	66,50 \pm 19,71	62,33 \pm 14,57

MNTB	Anzahl Zellen OG (Median \pm Q)	Anzahl Zellen DKB (Median \pm Q)
	58,25 \pm 11,19	62,75 \pm 9,69
	Anzahl Zellen OG (Mittelwert \pm SD)	Anzahl Zellen DKB (Mittelwert \pm SD)
	58,35 \pm 12,26	64,42 \pm 13,37

3.3.2 Zellzahlen der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des MNTB

Um zu überprüfen, ob es in den einzelnen Bezirken zu ertaubungsbedingten Veränderungen oder zur Asymmetrie bei den Zellzahlen kommt, wurden die nachfolgenden Untersuchungen durchgeführt.

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten ventro-lateralen MNTB-Bezirk der Kontrollgruppe (OG) zu prüfen, wurden die Werte mit einem Wilcoxon-Test verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem linken [Median 13,50 \pm 3,63 (Q)] und rechten [Median 12,00 \pm 6,38 (Q)] dorso-lateralen MNTB-Bezirk ($p=0,922$; Abb. 30 A). Auch dorso-medial ergab der Test keinen signifikanten Unterschied ($p=1,00$). Die Anzahl der Zellen der linken Seite [Median 21,00 \pm 6,75 (Q)] unterschied sich nur geringfügig von der Zellzahl der rechten Seite [Median 18,00 \pm 6,13 (Q); Abb. 30 B].

Zwischen dem linken [Median 18,00 \pm 5,75 (Q)] und rechten ventro-lateralen Bezirk [Median 13,50 \pm 5,88 (Q)] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,432$; Abb. 30 C).

Ergebnisse

Ventro-medial zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen rechter [Median 6,50 ± 2,50 (Q)] und linker Seite [Median 10,00 ± 2,88 (Q)]; $p=0,301$; Abb. 30 D).

Anschließend folgte der Vergleich zwischen den Zellzahlen der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren (DKB). Auch hier wurde mittels Wilcoxon-Test geprüft, ob eine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten vorliegt.

Dorso-lateral waren die Zellzahlen beider Seiten [links: Median 15,00 ± 3,25 (Q); rechts: Median 15,00 ± 5,00 (Q)] nahezu identisch. Das Ergebnis des Tests war somit nicht signifikant ($p=0,846$; Abb. 31 A).

Ebenfalls erwies sich der Unterschied zwischen der Anzahl der Zellen des linken dorso-medialen Bezirks [Median 20,00 ± 8,50 (Q)] und des rechten dorso-medialen Bezirks [Median 24,00 ± 5,00 (Q)] als nicht signifikant ($p=0,831$; Abb. 31 B).

Im ventro-lateralen Bezirk konnte kein signifikanter Unterschied zwischen linker [Median 16,00 ± 6,00 (Q)] und rechter Seite [Median 17,50 ± 5,00 (Q)] nachgewiesen werden ($p=0,577$; Abb. 31 C).

Im linken ventro-medialen Bezirk [Median 11,50 ± 5,13 (Q)] waren mehr Zellen vorhanden als im rechten ventro-medialen Bezirk [Median 6,00 ± 4,13 (Q)]. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,339$; Abb. 31 D).

Bei den Zellzahlen der OG- sowie der DKB-Tiere waren in allen MNTB-Bezirken keine signifikanten Unterschiede zwischen rechter und linker Seite festzustellen. Ertaubung hat somit keinen Einfluss auf die Zellzahl der MNTB-Neurone.

Ergebnisse

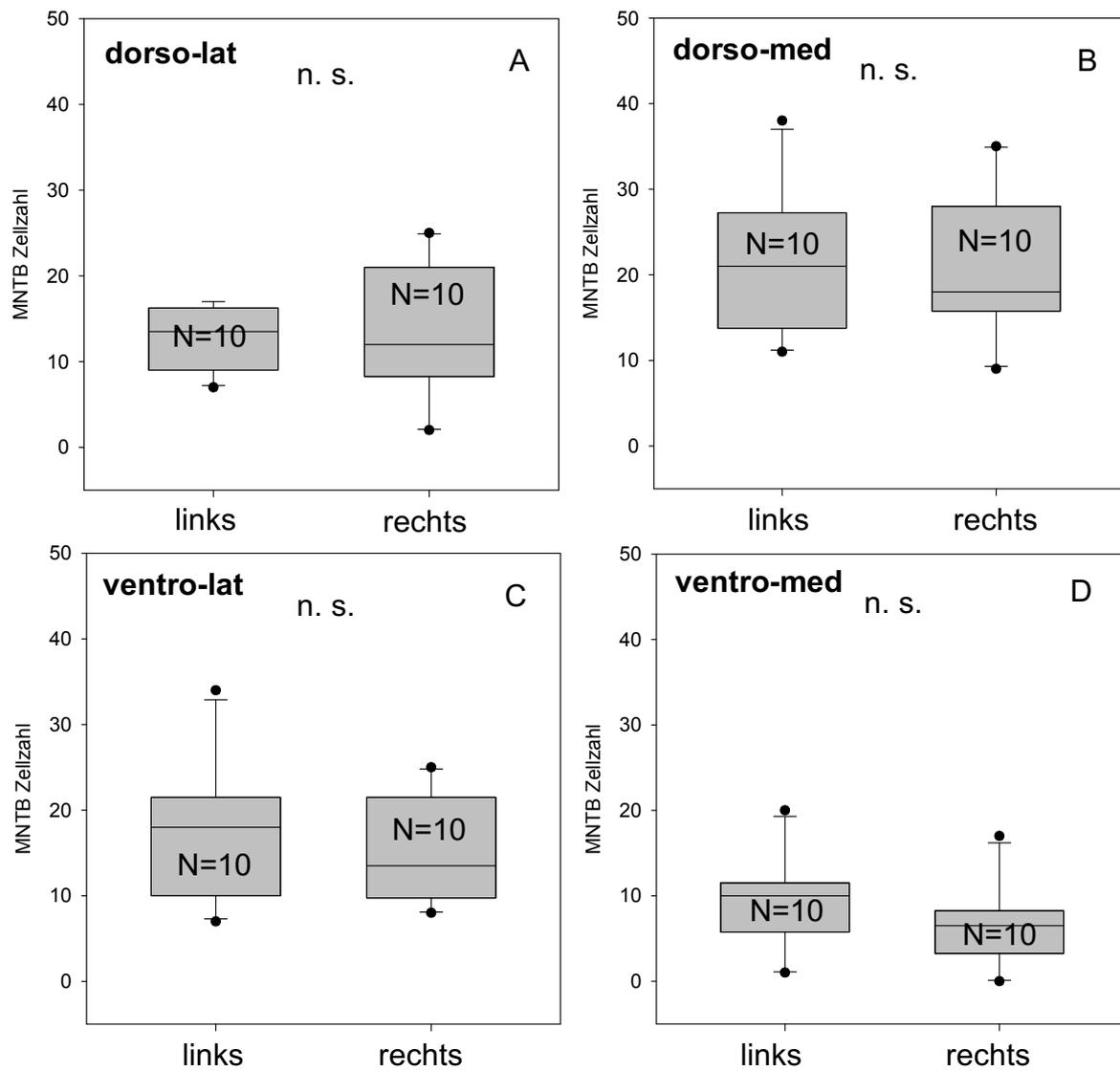


Abb. 30: Statistische Vergleiche der MNTB-Zellzahlen zwischen linker und rechter Seite der OG-Tiere über die Bezirke in Nissl. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

Ergebnisse

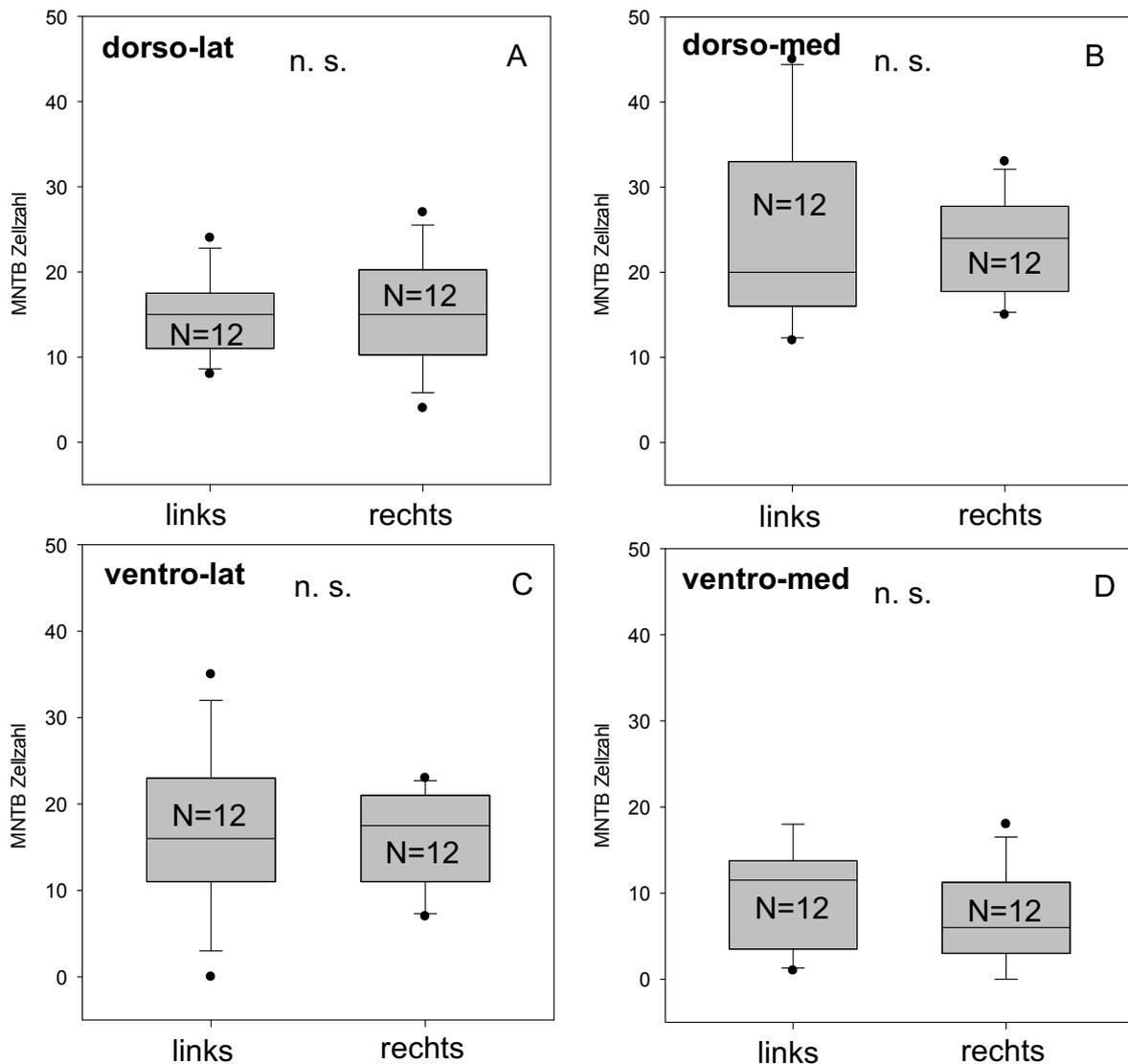


Abb. 31: Statistische Vergleiche der MNTB-Zellzahlen zwischen linker und rechter Seite der DKB-Tiere über die Bezirke in Nissl. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

Die lineare Regression zeigte für alle vier Bezirke der OG-Tiere keine signifikante Korrelation der Zellzahlen im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=10, $R=0,508$, $p=0,134$; dorso-lateral: N=10, $R=0,342$, $p=0,333$; ventro-medial: N=10, $R=0,0460$, $p=0,900$; dorso-medial: N=10, $R=0,0217$, $p=0,953$; Abb. 32).

Die lineare Regression zeigte für drei der vier Bezirke der DKB-Tiere keine signifikante Korrelation der Zellzahlen im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=12, $R=0,0376$, $p=0,908$; dorso-lateral: N=12, $R=0,193$, $p=0,548$; dorso-medial:

Ergebnisse

N=12, R=0,349, p=0,266). Ventro-medial (N=12, R=0,777, p=0,003) erwies sich die Korrelation zwischen den Zellzahlen beider Seiten als signifikant (Abb. 33).

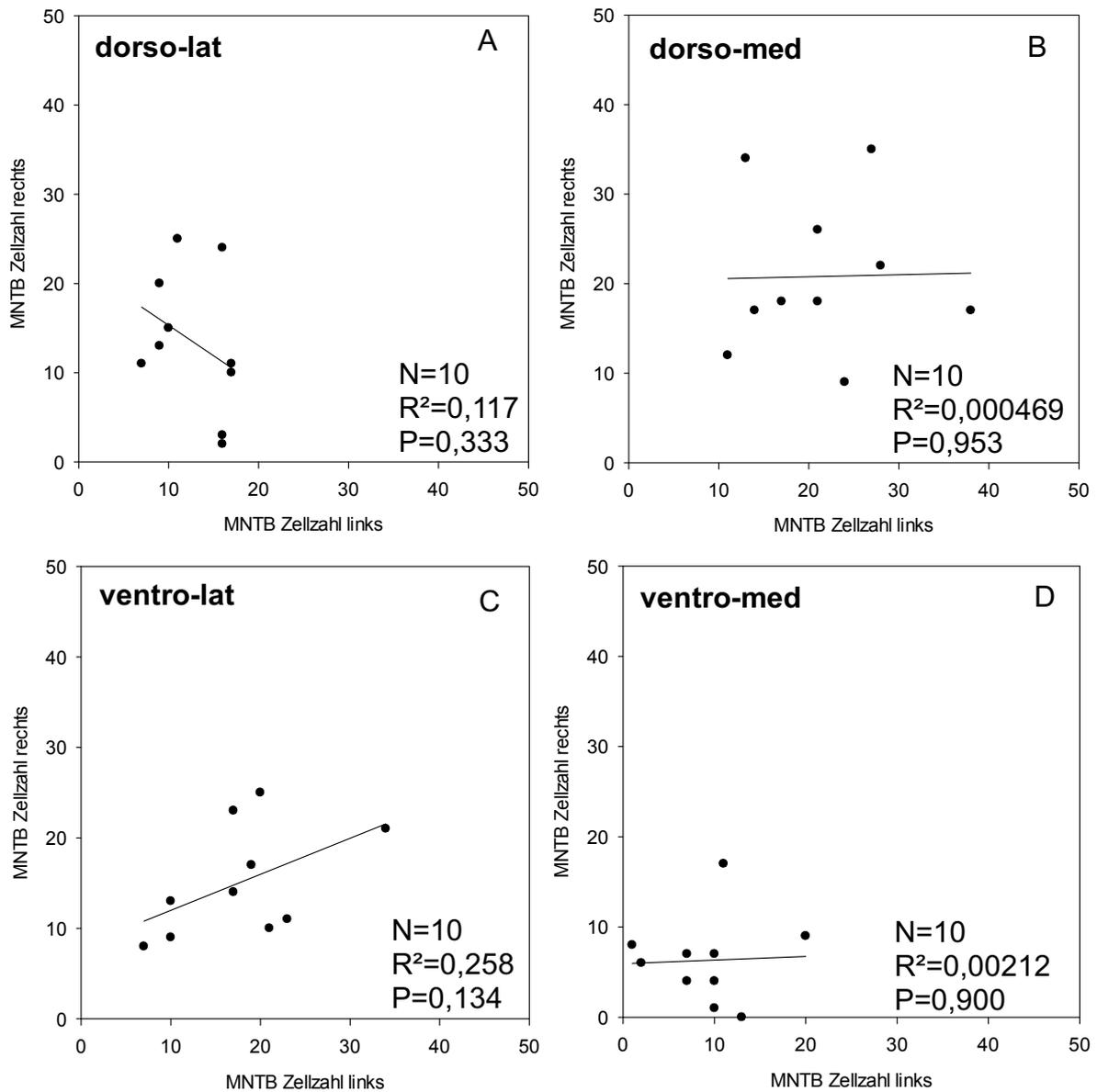


Abb. 32: Anzahl der Neurone der einzelnen Bezirke des MNTB im Seitenvergleich der OG-Tiere in Nissl. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Ergebnisse

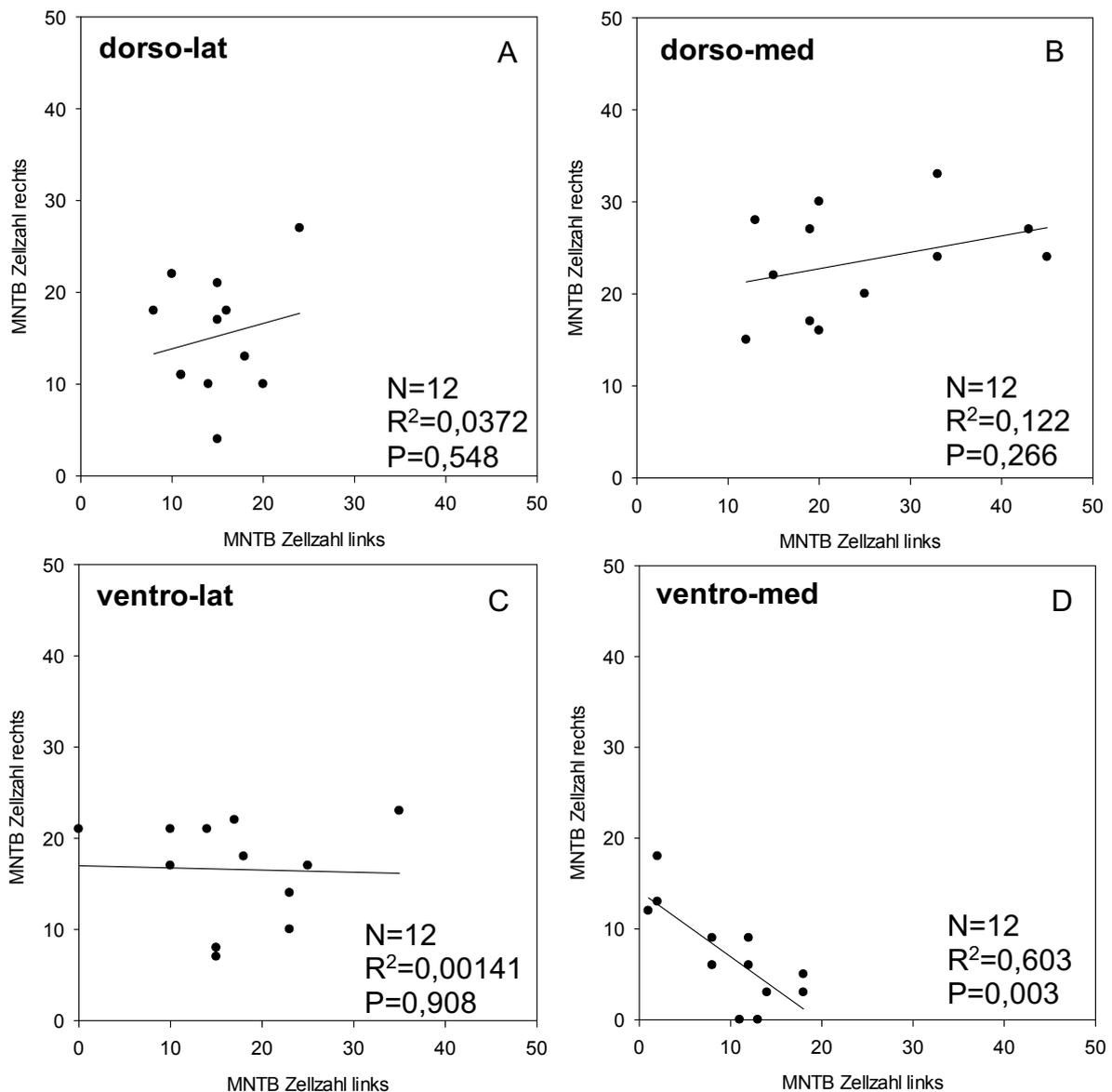


Abb. 33: Anzahl der Neurone der einzelnen MNTB-Bezirke der DKB-Tiere im rechts/links-Seitenvergleich in Nissl. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Um auch bei den Zellzahlen den Effekt der Ertaubung zwischen den tonotop organisierten Bezirken zu untersuchen, wurden Mittelwerte aus den rechten und linken Zellzahlen für die einzelnen Bezirke und pro Tier gebildet. Der Vergleich zwischen OG und DKB erfolgte mittels MWU-Test.

Im dorso-lateralen Bezirk war kein signifikanter Unterschied zwischen OG [Median 13,00 ± 3,00 (Q)] und DKB [Median 15,25 ± 2,75 (Q)] vorhanden (p=0,276; Abb. 34 A).

Ergebnisse

Im dorso-medialen Bezirk waren die medianen Zellzahlen von OG [Median $22,75 \pm 7,69$ (Q)] und die medianen Zellzahlen von DKB [Median $22,75 \pm 6,89$ (Q)] identisch. Es lag kein signifikanter Unterschied vor ($p=1,00$; Abb. 34 B).

Im ventro-lateralen Bereich konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Zellzahl der OG-Tiere [Median $16,25 \pm 4,81$ (Q)] und der DKB-Tiere [Median $17,00 \pm 3,63$ (Q)] festgestellt werden ($p=0,869$; Abb. 34 C).

Auch im ventro-medialen Bezirk entsprachen die medianen Zellzahlen von OG [Median $8,50 \pm 2,00$ (Q)] den medianen Zellzahlen von DKB [Median $8,50 \pm 1,88$ (Q)]. Somit war auch in diesem Bezirk kein signifikanter Unterschied vorhanden ($p=1,00$; Abb. 34 D).

Eine Veränderung der Anzahl der Zellen des MNTB durch die Ertaubung konnte somit in keinem der vier Bezirke nachgewiesen werden.

Tabelle 6.2 zeigt die Medianwerte der einzelnen MNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite. Entsprechend sind unten in der Tabelle die Werte für die über alle bei einem Tier auf der rechten und linken Seite vermessenen und gemittelten MNTB-Zellzahlen aufgelistet.

Ergebnisse

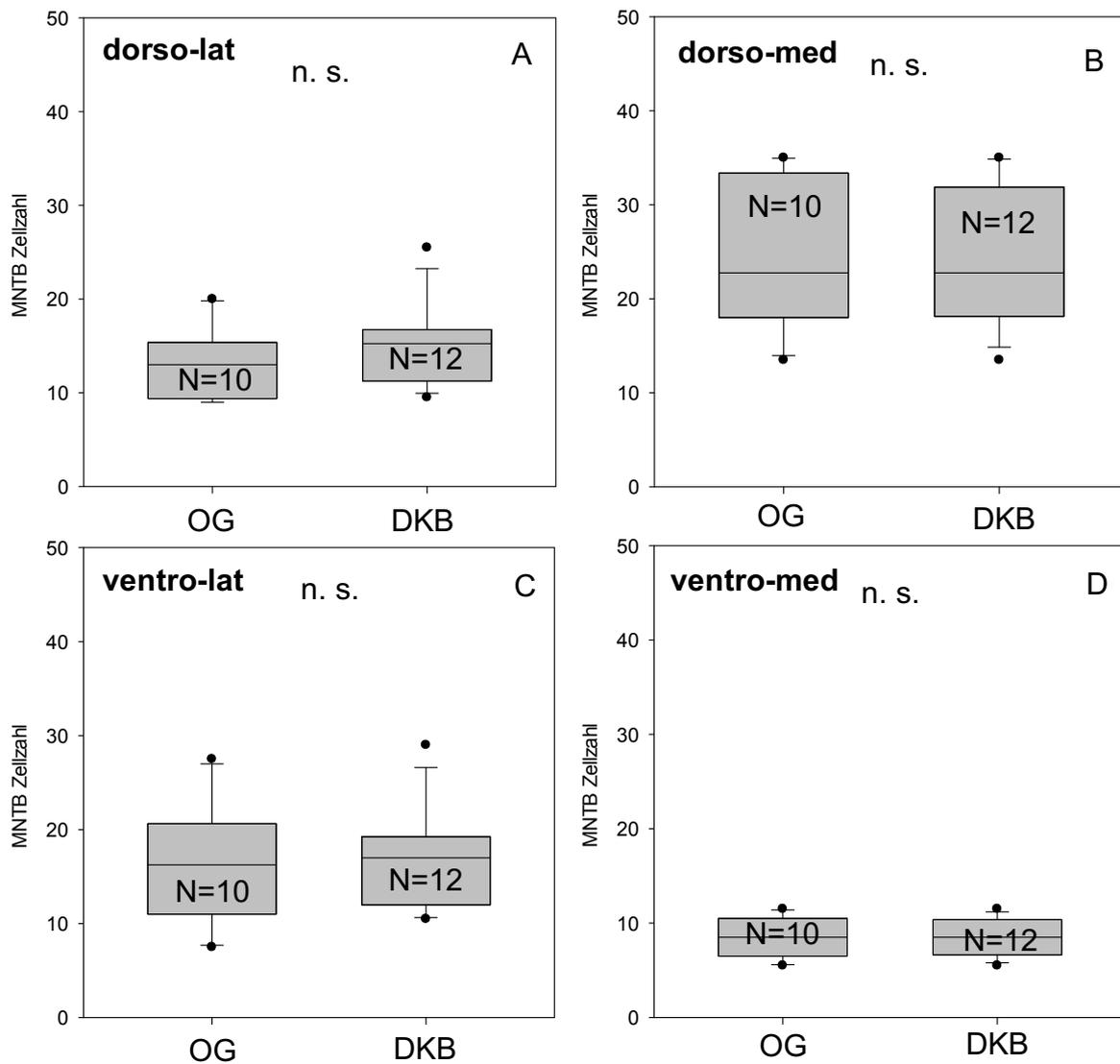


Abb. 34: Statistische Vergleiche der Anzahl der Zellen des MNTB (über beide Seiten gemittelt) zwischen OG- und DKB-Tieren für die verschiedenen Bezirke in Nissl. Es wurden MWU-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Tab. 6.2: Zusammenfassung der Zellzahlen des MNTB für OG und DKB und für die einzelnen Bezirke.

MNTB	Anzahl der Zellen links (Median ± Q)	Anzahl der Zellen rechts (Median ± Q)
OG ventro-lateral	18,00 ± 5,75	13,50 ± 5,88
OG dorso-lateral	13,50 ± 3,63	12,00 ± 6,38

Ergebnisse

OG ventro-medial	10,00 ± 2,88	6,50 ± 2,50
OG dorso-medial	21,00 ± 6,75	18,00 ± 6,13
DKB ventro-lateral	16,00 ± 6,00	17,50 ± 5,00
DKB dorso-lateral	15,00 ± 3,25	15,00 ± 5,00
DKB ventro-medial	11,50 ± 5,13	6,00 ± 4,13
DKB dorso-medial	20,00 ± 8,50	24,00 ± 5,00
	Anzahl der Zellen links (Mittelwert ± SD)	Anzahl der Zellen rechts (Mittelwert ± SD)
OG ventro-lateral	17,80 ± 7,79	15,10 ± 6,10
OG dorso-lateral	12,80 ± 3,94	13,40 ± 7,85
OG ventro-medial	9,10 ± 5,43	6,30 ± 4,76
OG dorso-medial	21,40 ± 8,24	20,80 ± 8,60
DKB ventro-lateral	17,08 ± 8,87	16,58 ± 5,62
DKB dorso-lateral	14,75 ± 4,49	15,17 ± 6,45
DKB ventro-medial	9,92 ± 5,87	7,00 ± 5,44
DKB dorso-medial	24,75 ± 11,23	23,58 ± 5,74

MNTB	Anzahl der Zellen OG (Median ± Q)	Anzahl der Zellen DKB (Median ± Q)
ventro-lateral	16,25 ± 4,81	17,00 ± 3,63
dorso-lateral	13,00 ± 3,00	15,25 ± 2,75
ventro-medial	8,50 ± 2,00	8,50 ± 1,88
dorso-medial	22,75 ± 7,69	22,75 ± 6,89
	Anzahl der Zellen OG (Mittelwert ± SD)	Anzahl der Zellen DKB (Mittelwert ± SD)
ventro-lateral	16,45 ± 6,04	16,83 ± 5,16
dorso-lateral	13,10 ± 3,74	14,96 ± 4,27
ventro-medial	8,45 ± 1,98	8,46 ± 1,90
dorso-medial	24,30 ± 7,53	24,17 ± 7,14

Ergebnisse

3.3.3 Vergleich der Zellzahlen in den verschiedenen MNTB-Bezirken

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den MNTB-Bezirken wurde für jedes Tier die Anzahl der Zellen aus beiden Seiten addiert und durch zwei geteilt.

Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurde die Anzahl der Zellen der einzelnen Bezirke der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p < 0,001$; Abb. 35 A). Um herauszufinden, zwischen welchen Bezirken signifikante Unterschiede bestanden, wurden die Quadranten paarweise mit post-hoc-Wilcoxon-Tests geprüft. Die Medianwerte und Quartile der einzelnen Bezirke sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind für eine bessere Übersichtlichkeit in der nachfolgenden Tabelle 6.3 aufgelistet. Zwischen fast allen Bezirken lagen signifikante Unterschiede vor. Lediglich zwischen der Anzahl der Zellen des ventro-lateralen und des dorso-lateralen Bezirks waren die Ergebnisse nicht signifikant.

Tab. 6.3: Paarweise Vergleiche der Anzahl der Zellen zwischen den Bezirken der OG-Gruppe in Nissl

Bezirk (Median \pm Q)	Bezirk (Median \pm Q)	Signifikanz
ventro-lateral (16,25 \pm 4,81)	dorso-lateral (13,00 \pm 3,00)	$p=0,098$
ventro-lateral (16,25 \pm 4,81)	dorso-medial (22,75 \pm 7,69)	$p=0,004$
ventro-lateral (16,25 \pm 4,81)	ventro-medial (8,50 \pm 2,00)	$p=0,014$
dorso-lateral (13,00 \pm 3,00)	ventro-medial (8,50 \pm 2,00)	$p=0,020$
ventro-medial (8,50 \pm 2,00)	dorso-medial (22,75 \pm 7,69)	$p=0,002$
dorso-lateral (13,00 \pm 3,00)	dorso-medial (22,75 \pm 7,69)	$p=0,002$

Um die Anzahl der Zellen der einzelnen Bezirke der DKB-Tiere miteinander zu vergleichen, wurde auch für die ertaubten Tiere ein Friedman-Test durchgeführt. Dieser ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p < 0,001$, Abb. 35 B), weshalb mittels paarweisen post-hoc-Wilcoxon-Tests überprüft wurde, zwischen welchen dieser Bezirke signifikante

Ergebnisse

Unterschiede vorlagen. Tabelle 6.4 zeigt die Medianwerte und Quartile der einzelnen Bezirke sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests. Auch bei den DKB-Tieren lagen fast zwischen allen Bezirken signifikante Unterschiede vor. Zwischen der Zellzahl der ventro-lateralen und der dorso-lateralen Bezirke war der Unterschied nicht signifikant.

Tab. 6.4: Paarweise Vergleiche der Anzahl der Zellen zwischen den Bezirken der DKB-Gruppe

Bezirk (Median \pm Q)	Bezirk (Median \pm Q)	Signifikanz
ventro-lateral (17,00 \pm 3,63)	dorso-lateral (15,25 \pm 2,75)	p=0,176
ventro-lateral (17,00 \pm 3,63)	dorso-medial (22,75 \pm 6,88)	p=<0,001
ventro-lateral (17,00 \pm 3,63)	ventro-medial (8,50 \pm 1,88)	p=<0,001
dorso-lateral (15,25 \pm 2,75)	ventro-medial (8,50 \pm 1,88)	p=<0,001
ventro-medial (8,50 \pm 1,88)	dorso-medial (22,75 \pm 6,88)	p=<0,001
dorso-lateral (15,25 \pm 2,75)	dorso-medial (22,75 \pm 6,88)	p=0,001

Die im Median größte Anzahl der Zellen des MNTB ist sowohl bei der Kontrollgruppe OG als auch bei den ertaubten Tieren DKB im dorso-medialen Bezirk zu finden. Die geringste Anzahl ist bei beiden Gruppen im ventro-medialen Bezirk vorhanden. Zwischen den Zellzahlen der ventro-lateralen und dorso-lateralen Bezirke lagen keine signifikanten Unterschiede vor.

Ergebnisse

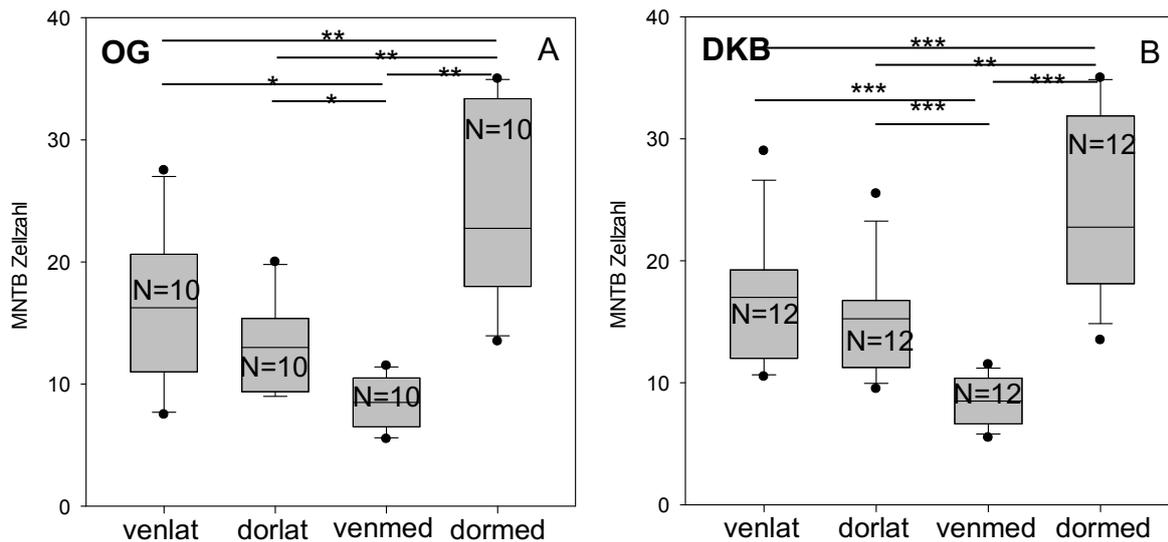


Abb. 35: Statistische Vergleiche der Zellzahlen (über beide Seiten gemittelt) der einzelnen Bezirke (ventro-lateral, dorso-lateral, ventro-medial und dorso-medial) des MNTB in Nissl für OG-Tiere (A) und DKB-Tiere (B). Es wurden Friedman- sowie post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt. * steht für eine Signifikanz von $p < 0,05$. ** steht für eine Signifikanz von $p < 0,01$. *** steht für eine Signifikanz von $p < 0,001$.

Die Medianwerte mit Quartilen sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen sind im zweiten Teil von Tabelle 6.2 zusammengefasst.

3.4 Zelldichte der Neurone des MNTB in Nissl

Außerdem wurden mögliche Ertaubungseffekte auf die Zelldichte [$1/\mu\text{m}^2$] untersucht. In Tabelle 7 im Anhang sind die berechneten Werte zu den Zelldichten der Schnitte in der Nissl-Färbung aufgelistet. Berechnet wurde die MNTB-Zelldichte, indem die Anzahl der Zellen durch die Gesamtfläche des MNTB bzw. durch die Fläche des jeweiligen Bezirks dividiert wurde. Sämtliche Berechnungen wurden mit den Rohdaten durchgeführt.

Ergebnisse

3.4.1 Zelldichten der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten MNTB

Hier wurde zunächst die Dichte der Zellen über den gesamten MNTB in den Nissl gefärbten Schnitten untersucht.

Erneut galt es zu prüfen, ob bei den Kontrolltieren eine Asymmetrie zwischen der linken und rechten Seite besteht. Dies wurde mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests geprüft. Hierfür wurde pro Tier die Gesamtzahl der Zellen durch die Gesamtfläche des MNTB geteilt. Abbildung 36 A zeigt das Ergebnis anhand eines Boxplot-Diagramms. Der Test zeigte, dass die Zelldichte der Kontrollgruppe im Vergleich zwischen der rechten [Median $0,89 \times 10^{-3} \pm 0,15 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und der linken Seite [Median $0,99 \times 10^{-3} \pm 0,15 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] keinen signifikanten Unterschied aufwies ($p=0,557$).

Bei den ertaubten Tieren wurde ebenfalls ein Wilcoxon-Test angewendet, um auch hier zu prüfen, ob eine Asymmetrie zwischen der rechten und der linken Seite vorliegt (Abb. 36 B). Der Test erwies sich auch bei den Versuchstieren als nicht signifikant [links: Median $0,91 \times 10^{-3} \pm 0,18 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; rechts: Median $1,01 \times 10^{-3} \pm 0,19 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,622$].

Sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den ertaubten Tieren lagen keine signifikanten Seitenunterschiede vor.

Ergebnisse

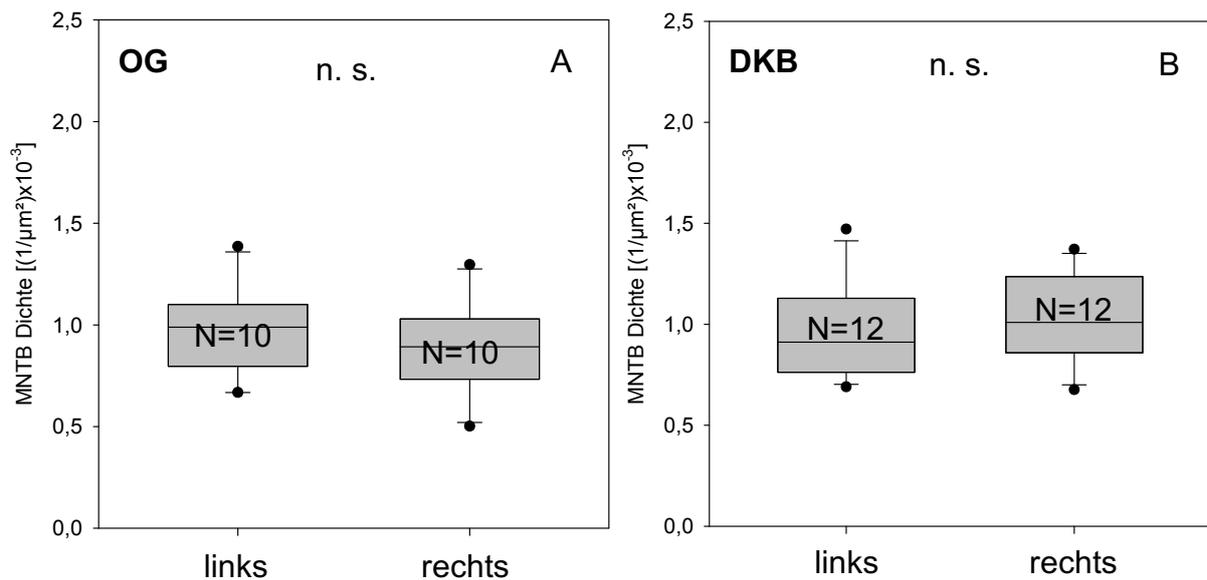


Abb. 36: Statistische Vergleiche der MNTB-Zelldichten zwischen rechter und linker Seite der OG-Tiere (A) sowie der DKB-Tiere (B) in Nissl. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Abbildung 37 A stellt die MNTB-Zelldichten der linken und der rechten Seite der Kontrolltiere im Seitenvergleich der Nissl-Färbung dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte (N=10; R=0,179; p=0,620). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zelldichten der rechten und linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Abbildung 37 B stellt die MNTB-Zelldichten der linken und der rechten Seite der ertaubten Tiere im Seitenvergleich der Nissl-Färbung dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte (N=12; R=0,210; p=0,513). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zelldichten der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren.

Da kein Unterschied zwischen den Zelldichten der beiden Seiten bestand und um einen möglichen ertaubungsbedingten Effekt auf die Zelldichte des gesamten MNTB zu untersuchen, wurde pro Tier ein Mittelwert aus der linken und rechten Zelldichte gebildet und zwischen den OG-Tieren und den DKB-Tieren mittels MWU-Test verglichen (Abb. 38).

Ergebnisse

Im Median war die Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,87 \times 10^{-3} \pm 0,15 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] geringer als die der DKB-Tiere [Median $0,97 \times 10^{-3} \pm 0,12 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Das Ergebnis des Tests war nicht signifikant ($p=0,103$).

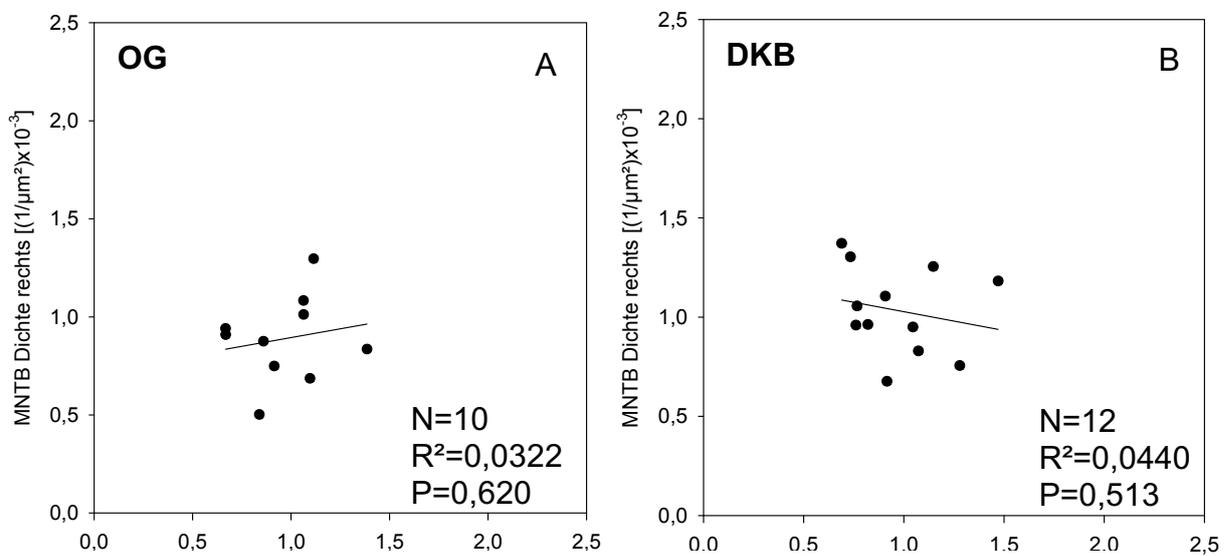


Abb. 37: Dichte der Zellen des MNTB im Seitenvergleich rechts/links für OG-Tiere (A) und DKB-Tiere (B) in Nissl. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

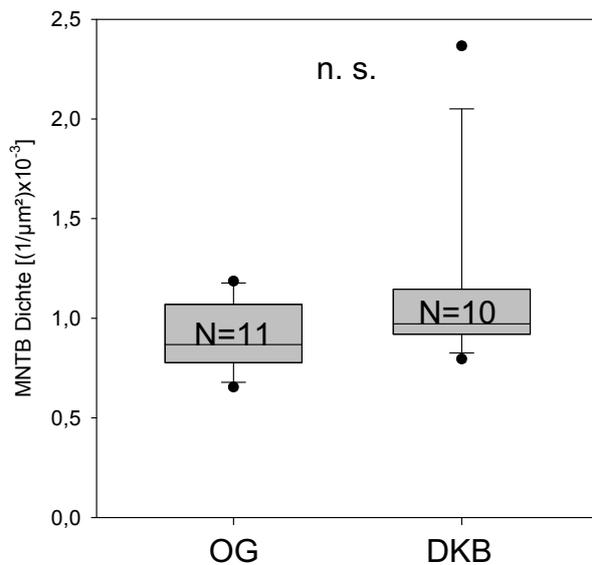


Abb. 38: Statistischer Vergleich der MNTB-Zelldichten (links und rechts gemittelt) zwischen den Kontrolltieren (OG) und den erlaubten Tieren (DKB) in Nissl. Der Vergleich erfolgte durch einen MWU-Test.

Ergebnisse

Tabelle 7.1 zeigt eine Zusammenfassung der Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Zelldichten des MNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen.

Tab. 7.1: Übersicht über die Medianwerte mit Q sowie die Mittelwerte mit SD der MNTB-Zelldichten von OG und DKB in $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$.

MNTB	Zelldichte links (Median \pm Q)	Zelldichte rechts (Median \pm Q)
OG	0,99 \pm 0,15	0,89 \pm 0,15
DKB	0,91 \pm 0,18	1,01 \pm 0,19
	Zelldichte links (Mittelwert \pm SD)	Zelldichte rechts (Mittelwert \pm SD)
OG	0,97 \pm 0,22	0,89 \pm 0,22
DKB	0,97 \pm 0,24	1,03 \pm 0,22

MNTB	Zelldichte OG (Median \pm Q)	Zelldichte DKB (Median \pm Q)
	0,87 \pm 0,15	0,97 \pm 0,12
	Zelldichte OG (Mittelwert \pm SD)	Zelldichte DKB (Mittelwert \pm SD)
	0,91 \pm 0,17	1,11 \pm 0,42

3.4.2 Zelldichten der MNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des MNTB

Die Unterteilung der einzelnen Bezirke erfolgte entsprechend ihrer Tonotopie (siehe Kapitel 2.4.4 Segmentierung der Kerngebiete MNTB und LNTB). Ob es bezüglich der Zelldichten durch die Ertaubung zur Asymmetrie und ertaubungsbedingten Veränderungen kommt, soll nachfolgend überprüft werden. Hierfür wurde pro Tier und Bezirk die Anzahl der Zellen durch die Fläche des jeweiligen Bezirks dividiert.

Ergebnisse

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten ventro-lateralen MNTB-Bezirk der Kontrollgruppe (OG) zu prüfen, wurden die Medianwerte mit einem Wilcoxon-Test verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem linken [Median $0,93 \times 10^{-3} \pm 0,23 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und rechten [Median $0,91 \times 10^{-3} \pm 0,23 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] dorso-lateralen MNTB-Bezirk ($p=0,922$; Abb. 39 A).

Auch dorso-medial ergab der Test keinen signifikanten Unterschied ($p=1,00$; Abb. 39 B). Die Zelldichte der linken Seite [Median $0,96 \times 10^{-3} \pm 0,19 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] unterschied sich nur geringfügig von der Zelldichte der rechten Seite [Median $0,98 \times 10^{-3} \pm 0,20 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$].

Zwischen dem linken [Median $0,91 \times 10^{-3} \pm 0,30 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und rechten ventro-lateralen Bezirk [Median $0,80 \times 10^{-3} \pm 0,14 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,232$; Abb. 39 C).

Ventro-medial zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen rechter [Median $0,56 \times 10^{-3} \pm 0,21 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und linker Seite [Median $0,86 \times 10^{-3} \pm 0,39 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,160$; Abb. 39 D].

Bei den OG-Kontrolltieren war somit in keinem der Quadranten ein signifikanter Rechts- /Links-Unterschied der Zelldichte festzustellen.

Anschließend folgte der Vergleich zwischen der Zelldichte der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren (DKB). Auch hier wurde mittels Wilcoxon-Test geprüft, ob eine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten vorliegt.

Dorso-lateral waren die medianen Werte beider Seiten [links: Median: $0,93 \times 10^{-3} \pm 0,13 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; rechts: Median $0,99 \times 10^{-3} \pm 0,13 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] nahezu identisch. Das Ergebnis des Tests war somit nicht signifikant ($p=0,339$; Abb. 40 A).

Ebenfalls erwies sich der Unterschied zwischen der Zelldichte des linken dorso-medialen Bezirks [Median $1,13 \times 10^{-3} \pm 0,32 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und des rechten dorso-medialen Bezirks [Median $1,24 \times 10^{-3} \pm 0,33 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] als nicht signifikant ($p=0,470$; Abb. 40 B).

Ergebnisse

Im ventro-lateralen Bezirk konnte kein signifikanter Unterschied zwischen linker [Median $0,89 \times 10^{-3} \pm 0,24 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und rechter Seite [Median $0,98 \times 10^{-3} \pm 0,26 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] nachgewiesen werden ($p=0,850$; Abb. 40 C).

Im linken ventro-medialen Bezirk [Median $0,79 \times 10^{-3} \pm 0,23 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war die Zelldichte größer als im rechten ventro-medialen Bezirk [Median $0,60 \times 10^{-3} \pm 0,26 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,622$; Abb. 40 D).

Bei den DKB-Tieren findet sich somit für keinen der Quadranten ein signifikanter Rechts- /Links-Unterschied der MNTB-Zelldichte.

Ergebnisse

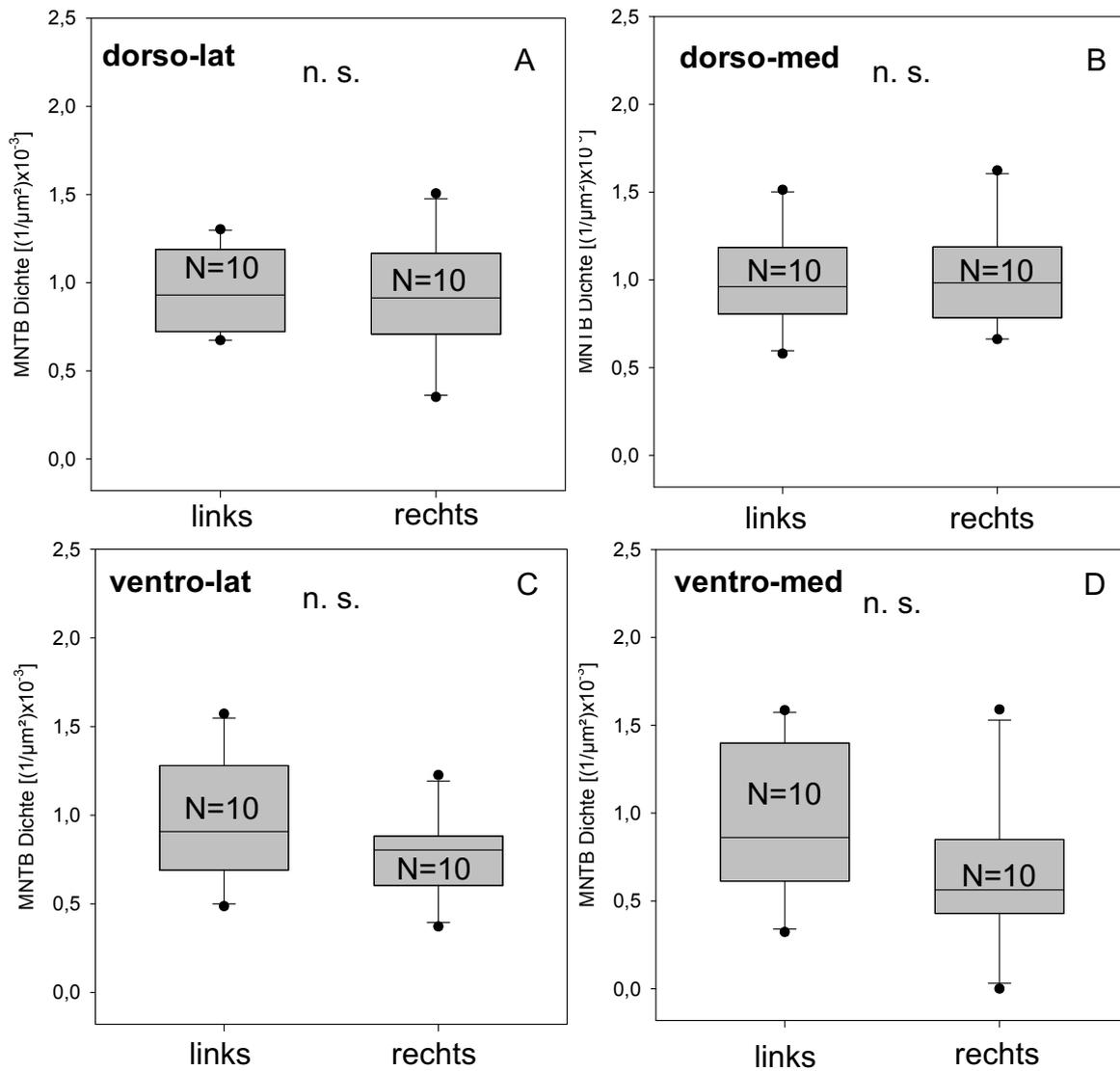


Abb. 39: Statistische Seitenvergleiche der MNTB-Zelldichten der einzelnen Bezirke der Kontrolltiere (OG) in Nissl. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Ergebnisse

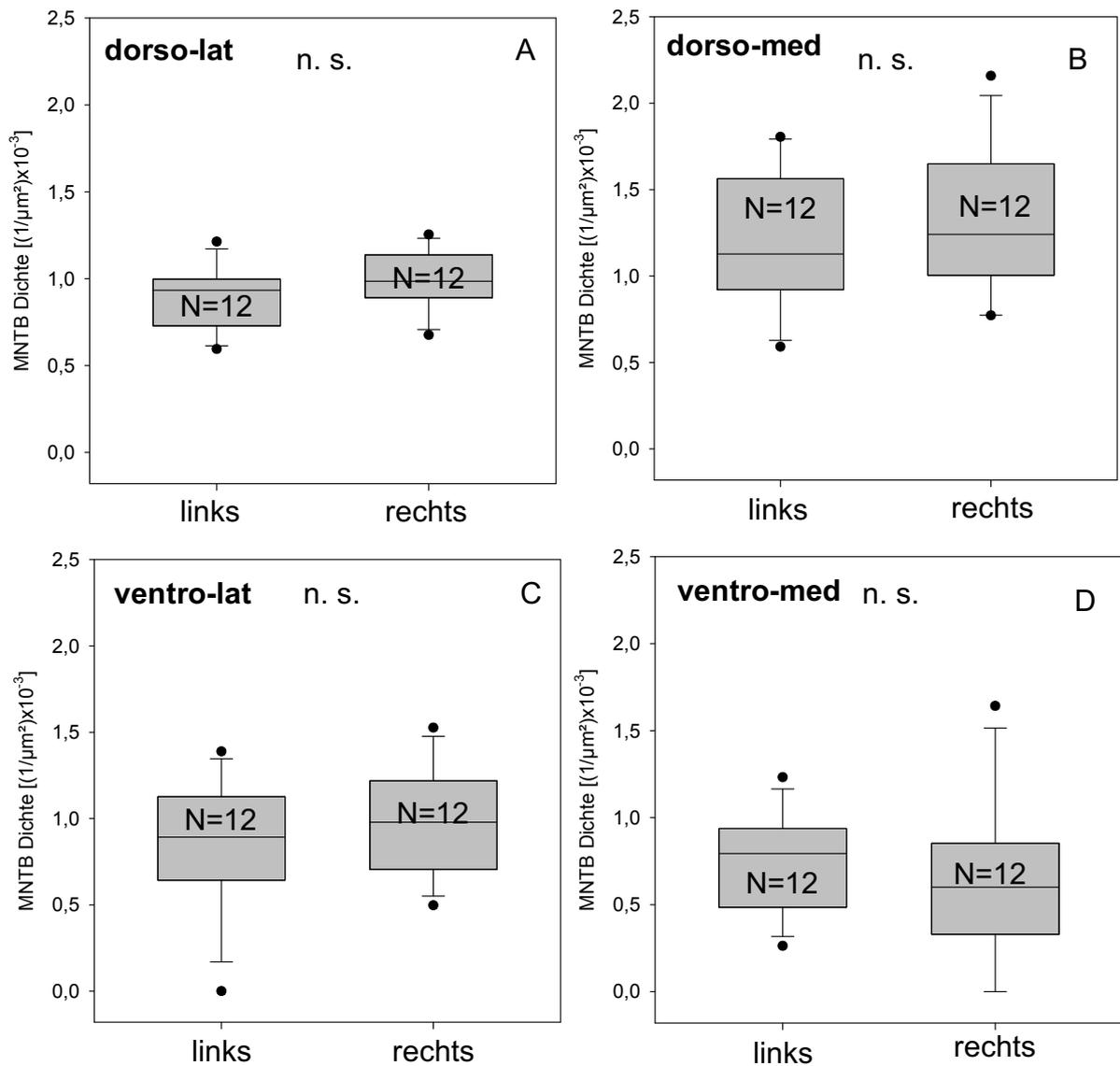


Abb. 40: Statistische Seitenvergleiche der MNTB-Zelldichten der einzelnen Bezirke der ertaubten Tiere (DKB) in Nissl. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Die lineare Regression zeigte für alle vier Bezirke der OG-Tiere keine signifikante Korrelation der Zelldichten im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=10, $R=0,465$, $p=0,176$; dorso-lateral: N=10, $R=0,0340$, $p=0,926$; ventro-medial: N=9, $R=0,224$, $p=0,534$; dorso-medial: N=10, $R=0,0528$, $p=0,885$; Abb. 41).

Die lineare Regression zeigte auch für drei der vier Bezirke der DKB-Tiere keine signifikante Korrelation der Zelldichten im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=12,

Ergebnisse

R=0,468, p=0,125; ventro-medial: N=12, R=0,199, p=0,535; dorso-medial: N=12, R=0,199, p=0,535). Im dorso-lateralen Bezirk erwies sich die Korrelation zwischen den Zelldichten beider Seiten als signifikant (N=12, R=0,682, p=0,015; Abb. 42).

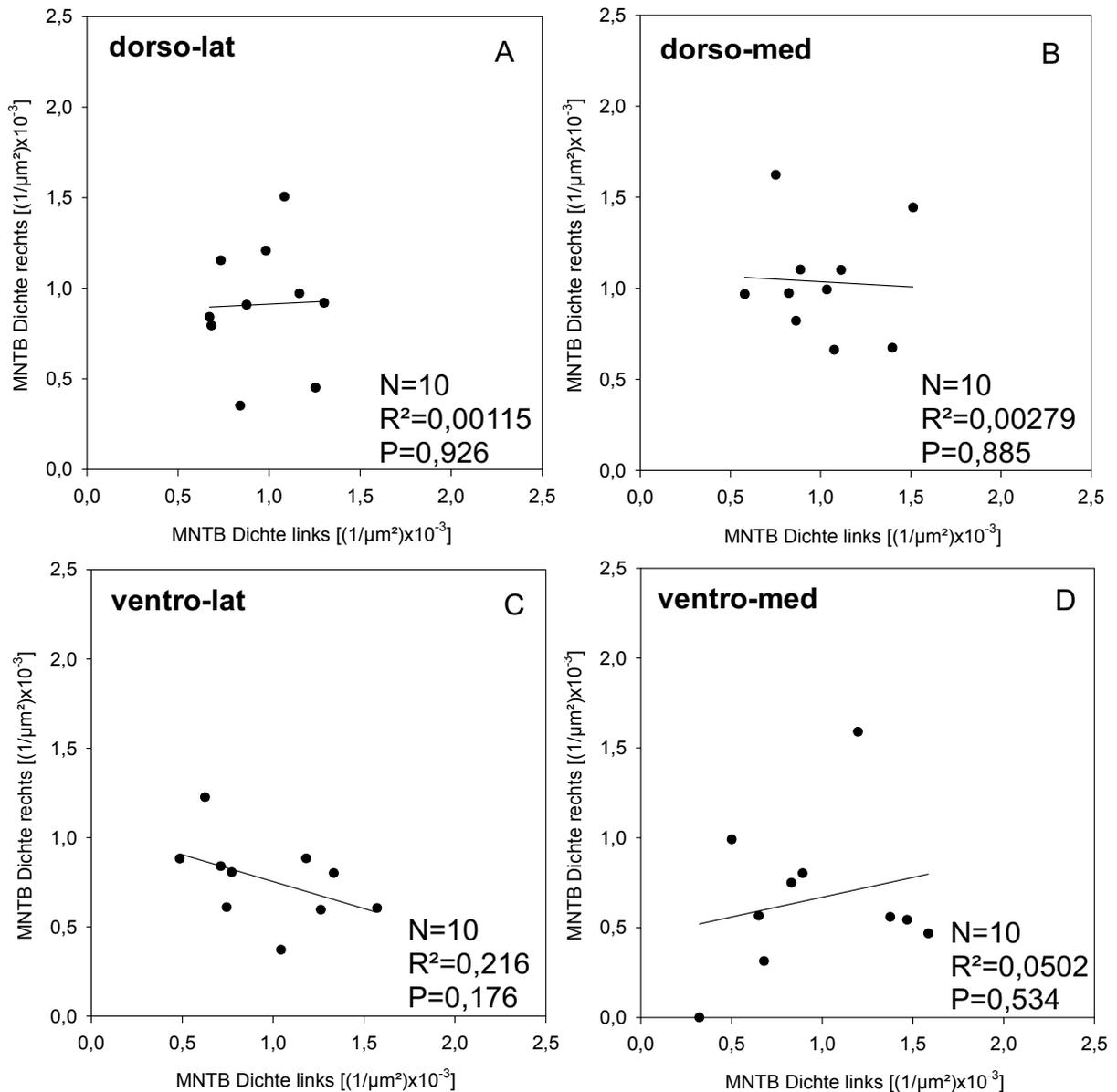


Abb. 41: Zelldichten der einzelnen Bezirke des MNTB im Seitenvergleich der OG-Tiere in Nissl. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Ergebnisse

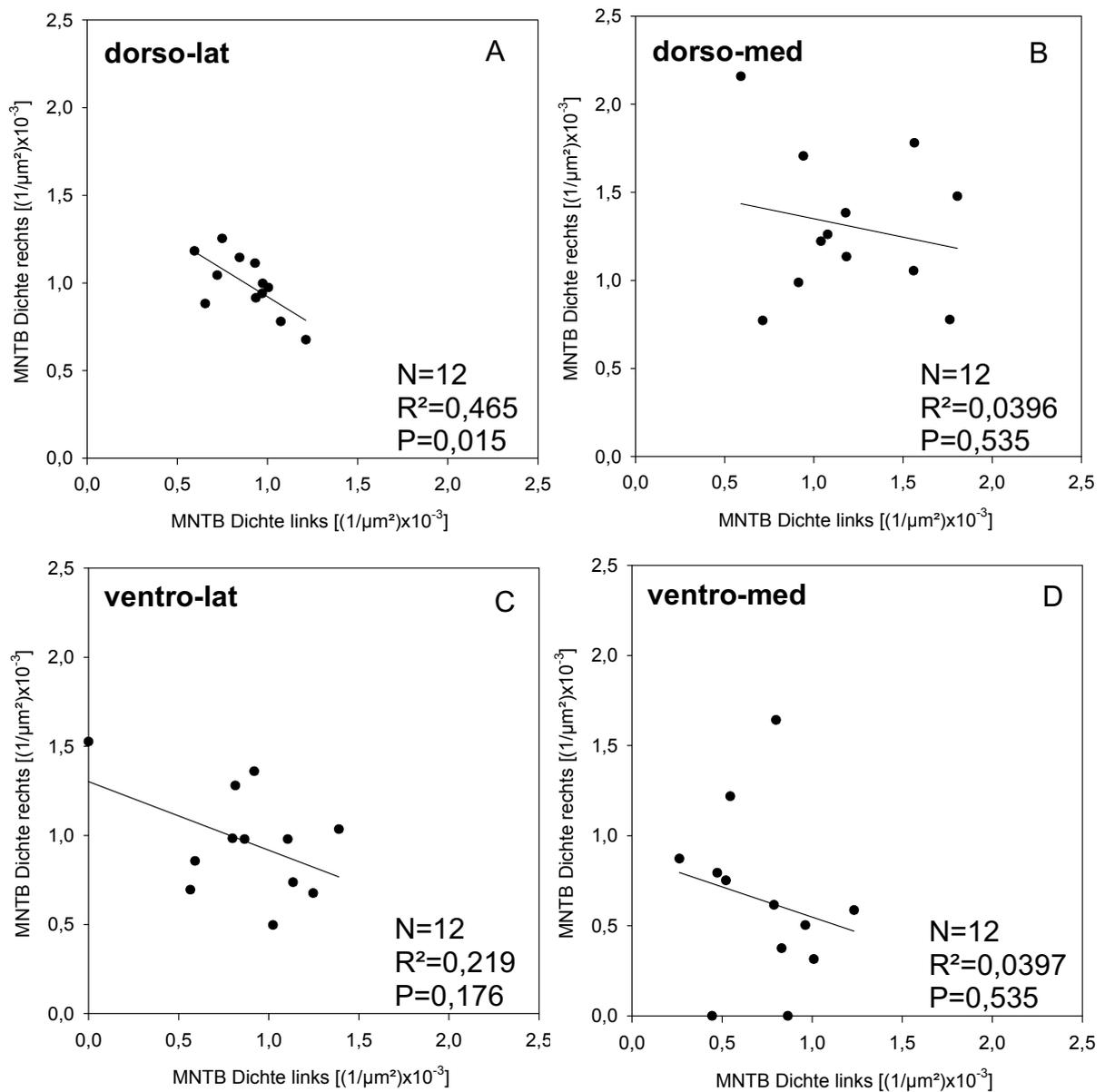


Abb. 42: Zelldichten der einzelnen MNTB-Bezirke der DKB-Tiere im Seitenvergleich in Nissl. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Außer den seitenspezifischen Vergleichen der Zelldichten wurden auch Vergleiche zwischen OG- und DKB-Tieren durchgeführt, um die Effekte der Ertaubung auf tonotop organisierte Bezirke zu charakterisieren. Hierfür wurden pro Tier die Bezirksflächen der rechten und linken Seite addiert und die Anzahl aller Zellen der einzelnen Bezirke durch die Gesamtfläche (rechts und links) dividiert. Mittels MWU-Test wurden die Ergebnisse miteinander verglichen.

Ergebnisse

Im dorso-lateralen Bezirk waren die Zelldichten beider untersuchten Gruppen nahezu identisch [OG: Median $0,94 \times 10^{-3} \pm 0,16 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; DKB: Median $0,94 \times 10^{-3} \pm 0,09 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der Unterschied war somit nicht signifikant ($p=0,829$; Abb. 43 A).

Im dorso-medialen Bezirk war die Zelldichte der OG-Tiere [Median $1,00 \times 10^{-3} \pm 0,11 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] geringer als die Zelldichte der DKB-Tiere [Median $1,18 \times 10^{-3} \pm 0,09 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der MWU-Test zeigte, dass dieser Unterschied mit $p=0,009$ signifikant war (Abb. 43 B).

Im ventro-lateralen Bereich war die Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,79 \times 10^{-3} \pm 0,14 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] geringer als die der DKB-Tiere [Median $0,91 \times 10^{-3} \pm 0,14 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,148$; Abb. 43 C).

Auch im ventro-medialen Bereich war zwischen den OG-Werten [Median $0,86 \times 10^{-3} \pm 0,23 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und DKB-Werten [Median $0,69 \times 10^{-3} \pm 0,18 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] kein signifikanter Unterschied nachzuweisen ($p=0,878$; Abb. 43 D). Lediglich für den dorso-medialen Bereich lag ein signifikanter Unterschied zwischen den Zelldichten der OG- und DKB-Tiere vor. Hier war die Zelldichte der OG-Tiere signifikant geringer als die Zelldichte der DKB-Tiere. Für die drei anderen Bezirke des MNTB wurde das kritische Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreicht.

Tabelle 7.2 zeigt die Medianwerte der einzelnen MNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite. Entsprechend sind unten in der Tabelle die Werte für die über alle bei einem Tier auf der rechten und linken Seite vermessenen und gemittelten MNTB-Zelldichten aufgelistet.

Ergebnisse

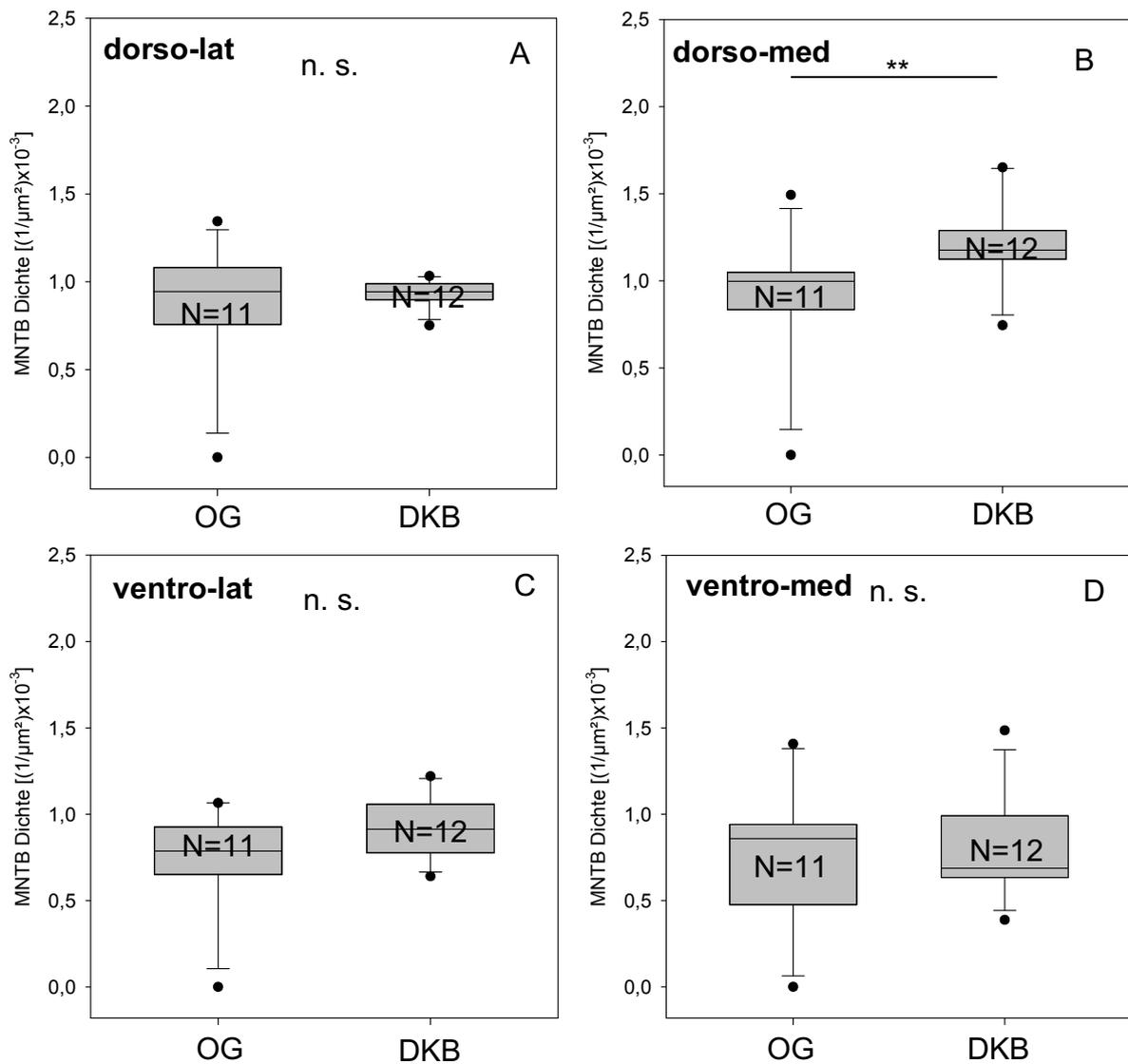


Abb. 43: Statistische Vergleiche der MNTB-Zelldichten (über beide Seiten gemittelt) zwischen OG und DKB für die einzelnen Bezirke in Nissl. Es wurden MWU-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk. Zwei Sternchen und der Strich stehen für eine Signifikanz von $p < 0,01$.

Tab. 7.2: Zusammenfassung der Zelldichten in $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$ der einzelnen MNTB-Bezirke in Nissl.

MNTB	Zelldichte links (Median \pm Q)	Zelldichte rechts (Median \pm Q)
OG ventro-lateral	0,91 \pm 0,30	0,80 \pm 0,14
OG dorso-lateral	0,93 \pm 0,23	0,91 \pm 0,23

Ergebnisse

OG ventro-medial	0,86 ± 0,39	0,56 ± 0,21
OG dorso-medial	0,96 ± 0,19	0,98 ± 0,20
DKB ventro-lateral	0,89 ± 0,24	0,98 ± 0,26
DKB dorso-lateral	0,93 ± 0,13	0,99 ± 0,13
DKB ventro-medial	0,79 ± 0,23	0,60 ± 0,26
DKB dorso-medial	1,13 ± 0,32	1,24 ± 0,33
	Zelldichte links (Mittelwert ± SD)	Zelldichte rechts (Mittelwert ± SD)
OG ventro-lateral	0,97 ± 0,36	0,76 ± 0,23
OG dorso-lateral	0,96 ± 0,23	0,91 ± 0,34
OG ventro-medial	0,95 ± 0,43	0,66 ± 0,43
OG dorso-medial	1,00 ± 0,29	1,04 ± 0,31
DKB ventro-lateral	0,87 ± 0,37	0,97 ± 0,30
DKB dorso-lateral	0,89 ± 0,18	0,99 ± 0,17
DKB ventro-medial	0,73 ± 0,28	0,64 ± 0,47
DKB dorso-medial	1,19 ± 0,40	1,31 ± 0,42

MNTB	Zelldichte OG gesamt (Median ± Q)	Zelldichte DKB gesamt (Median ± Q)
ventro-lateral	0,79 ± 0,14	0,91 ± 0,14
dorso-lateral	0,94 ± 0,16	0,94 ± 0,09
ventro-medial	0,86 ± 0,23	0,69 ± 0,18
dorso-medial	1,00 ± 0,11	1,18 ± 0,09
	Zelldichte OG gesamt (Mittelwert ± SD)	Zelldichte DKB gesamt (Mittelwert ± SD)
ventro-lateral	0,74 ± 0,30	0,93 ± 0,18
dorso-lateral	0,88 ± 0,35	0,93 ± 0,08
ventro-medial	0,76 ± 0,40	0,79 ± 0,29
dorso-medial	0,91 ± 0,36	1,22 ± 0,25

Ergebnisse

3.4.3 Vergleich der Zelldichten in den verschiedenen MNTB-Bezirken

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den MNTB-Quadranten wurden für jedes Tier die Bezirksflächen der rechten und linken Seite addiert. Die Anzahl aller in diesem Bezirk befindlichen Zellen wurde anschließend durch die Gesamtfläche geteilt.

Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurden die Zelldichten der einzelnen Bezirke der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Bezirken in Abhängigkeit von der Tonotopie ($p=0,178$; Abb. 44 A). Nachfolgende post-hoc-Wilcoxon-Tests wurden somit nicht durchgeführt. Die Medianwerte mit den dazugehörigen Quartilen sind im zweiten Teil von Tabelle 7.2 aufgelistet.

Um die Zelldichten der einzelnen Bezirke der DKB-Tiere miteinander zu vergleichen, wurde auch für die ertaubten Tiere ein Friedman-Test durchgeführt. Dieser ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p<0,001$, Abb. 44 B), weshalb mittels paarweisen post-hoc-Wilcoxon-Tests überprüft wurde, zwischen welchen dieser Bezirke signifikante Unterschiede vorlagen. Tabelle 7.3 zeigt die Medianwerte und Quartile der einzelnen Bezirke sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests als Übersicht. In den ventro-lateralen Bezirken, den dorso-lateralen Bezirken und den ventro-medialen Bezirken war die Zelldichte signifikant kleiner als in den dorso-medialen Bezirken.

Tab. 7.3: Paarweise Vergleiche der Zelldichten zwischen den Bezirken der DKB-Gruppe in $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$

Bezirk (Median \pm Q)	Bezirk (Median \pm Q)	Signifikanz
ventro-lateral (0,91 \pm 0,14)	dorso-lateral (0,94 \pm 0,05)	$p=0,970$
ventro-lateral (0,91 \pm 0,14)	dorso-medial (1,18 \pm 0,09)	$p<0,001$
ventro-lateral (0,91 \pm 0,14)	ventro-medial (0,69 \pm 0,18)	$p=0,110$
dorso-lateral (0,94 \pm 0,05)	ventro-medial (0,69 \pm 0,18)	$p=0,110$
ventro-medial (0,69 \pm 0,18)	dorso-medial (1,18 \pm 0,09)	$p<0,001$
dorso-lateral (0,94 \pm 0,05)	dorso-medial (1,18 \pm 0,09)	$p=0,009$

Ergebnisse

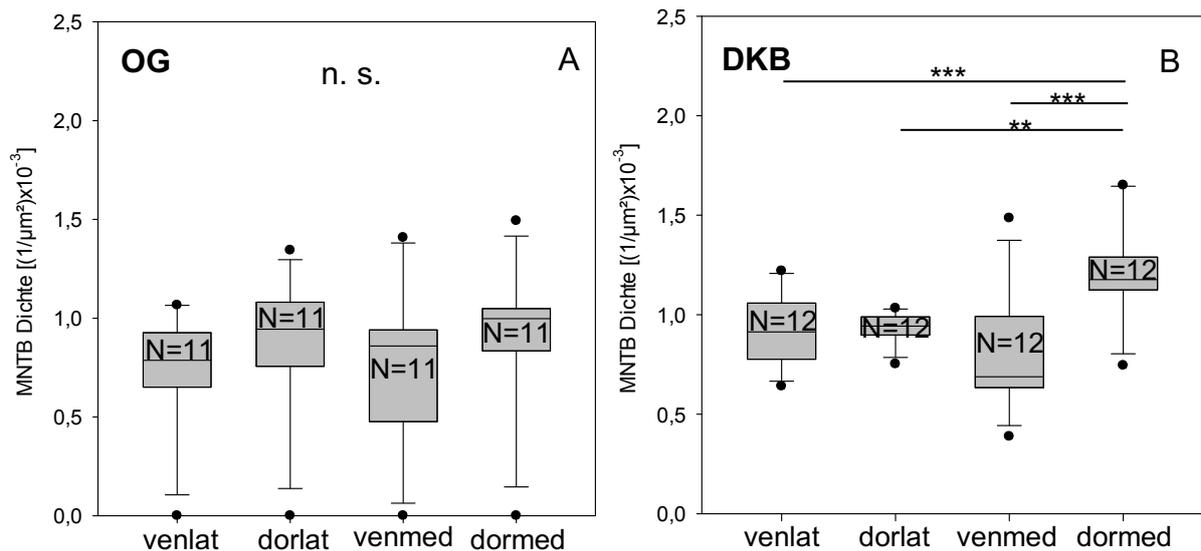


Abb. 44: Statistische Vergleiche der MNTB-Zelldichten (über beide Seiten gemittelt) in den einzelnen Bezirken (ventro-lateral, dorso-lateral, ventro-medial und dorso-medial) in Nissl für OG-Tiere (A) und DKB-Tiere (B). Es wurden Friedman-Tests sowie post-hoc-Wilcoxon-Tests angewendet. ** steht für eine Signifikanz von $p < 0,01$. *** steht für eine Signifikanz von $p < 0,001$.

Die Medianwerte mit Quartilen sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen sind im zweiten Teil von Tabelle 7.2 zusammengefasst.

3.5 Querschnittsfläche des LNTB an definierter rostro-caudaler Position

Es galt weiterhin zu untersuchen, ob die LNTB-Querschnittsflächen in μm^2 ertaubungsbedingten Veränderungen unterliegen. Die Tabellen 8-10 im Anhang geben einen Überblick über die gesammelten Daten des LNTB in den drei verschiedenen Färbungen Nissl, GABA und Glycin. Sämtliche Berechnungen wurden mit den Rohdaten durchgeführt.

Ergebnisse

3.5.1 Querschnittsfläche des LNTB in der Nissl-Färbung

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten LNTB der Kontrollgruppe (OG) zu untersuchen, wurden die Medianwerte der beiden Gehirnhälften mit einem Wilcoxon-Test verglichen (Abb. 45 A).

Die medianen Querschnittsflächen links [Median 18679,19 ± 5437,28 (Q) μm^2] waren größer als die medianen rechten Querschnittsflächen [Median 16249,98 ± 1969,2145 (Q) μm^2]. Dieser Unterschied erwies sich als nicht signifikant ($p=0,742$).

Bei den Tieren der Kontrollgruppe ließ sich somit keine Asymmetrie zwischen rechter und linker Seite nachweisen.

Es folgte ein Vergleich der LNTB-Querschnittsflächen der ertaubten Tiere (DKB). Mit einem Wilcoxon-Test wurden die Medianwerte der DKB-Querschnittsflächen der rechten und der linken Seite miteinander verglichen, um eine mögliche Asymmetrie der beiden Seiten zu untersuchen (Abb. 45 B).

Der Vergleich ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Querschnittsflächen der linken Seite [Median 15886,34 ± 1946,29 (Q) μm^2] und den Querschnittsflächen der rechten Seite [Median 19159,49 ± 5314,04 (Q) μm^2 ; $p=0,557$].

Eine Asymmetrie zwischen den Querschnittsflächen beider Seiten liegt somit nicht vor.

Abbildung 46 A stellt die LNTB-Querschnittsflächen der linken und der rechten Seite der Kontrolltiere im Seitenvergleich der Nissl-Färbung dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=8$; $R=0,417$; $p=0,304$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen der rechten und der linken LNTB-Querschnittsfläche der Kontrollgruppe.

Analog zur Auswertung der OG-Kontrolltiere erfolgte auch die Untersuchung des Zusammenhangs der rechten und linken Querschnittsflächen des LNTB der ertaubten Tiere (DKB, Abb. 46 B). Die lineare Regression erwies sich als nicht

Ergebnisse

signifikant ($N=10$; $R=0,579$; $p=0,080$). Es besteht somit auch hier kein systematischer Zusammenhang zwischen den rechten und linken Querschnittsflächen des LNTB.

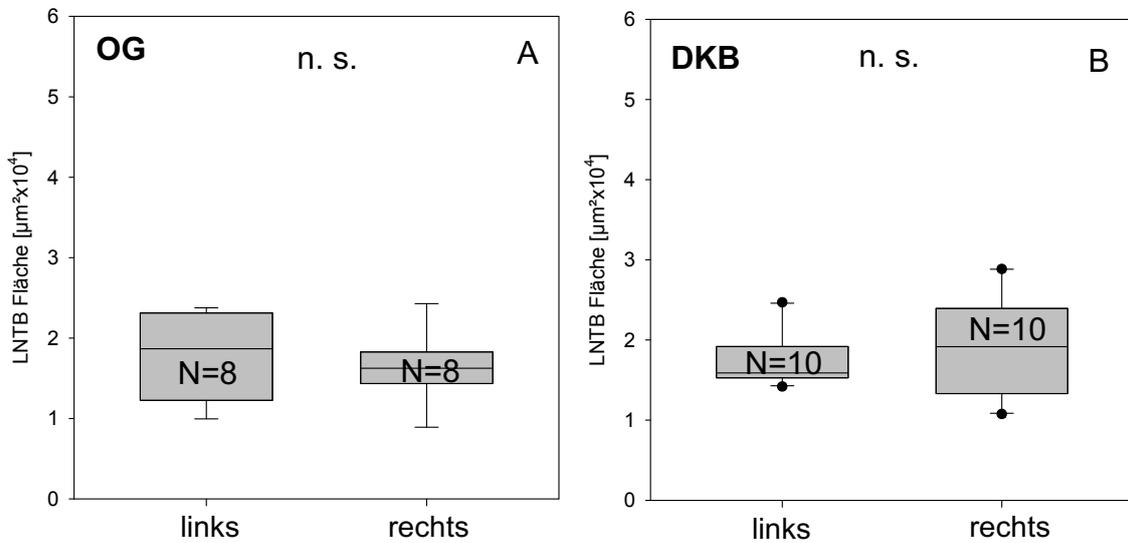


Abb. 45: Statistische Vergleiche der Querschnittsflächen des rechten sowie des linken LNTB der Kontrolltiere (OG; A) und der ertaubten Tiere (DKB; B) als Boxplot-Diagramm in der Nissl-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt. Die Daten wurden der Tabelle 8 im Anhang entnommen.

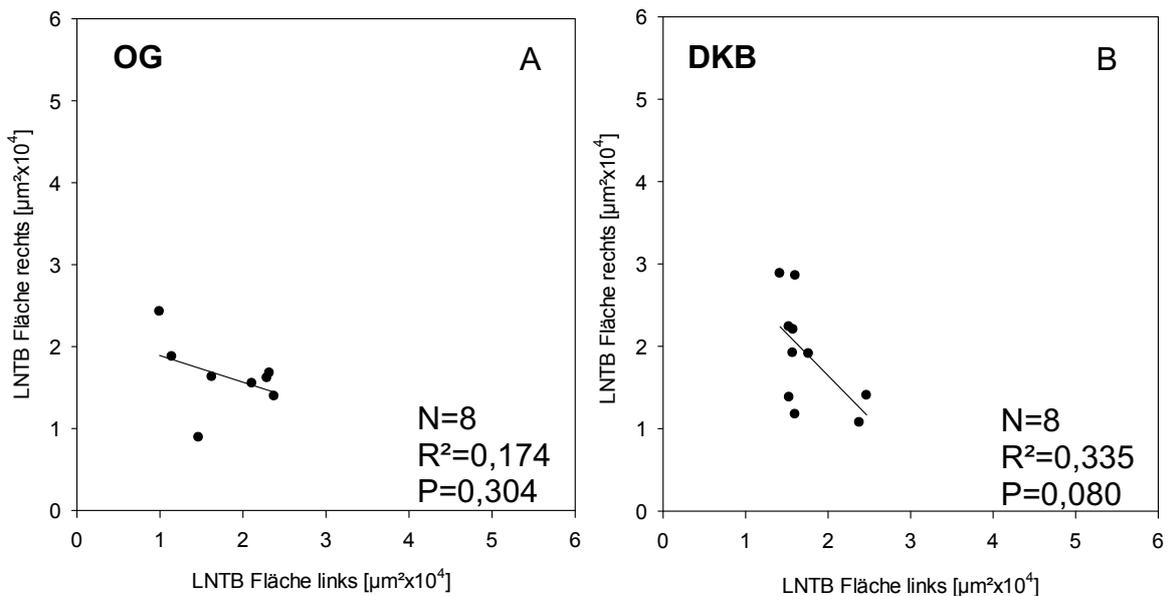


Abb. 46: Rechts-/ Links- Vergleich der Querschnittsflächen des LNTB für die Kontrollgruppe (OG; A) und die ertaubten Tiere (DKB; B) in der Nissl-Färbung. Die Linie im Diagramm zeigt die lineare Regression.

Ergebnisse

Um Rückschlüsse auf mögliche ertaubungsbedingte Veränderungen zu erhalten, folgte ein Gesamtvergleich zwischen den medianen Querschnittsflächen der ertaubten Tiere und der Kontrolltiere. Aus den jeweiligen rechten und linken Werten wurden hierfür Mittelwerte gebildet, so dass pro Tier ein Wert entstand. Da weder bei den OG-Tieren noch bei den DKB-Tieren ein Seitenunterschied vorlag, konnten die Werte beider Seiten kombiniert werden. Die nachfolgenden Medianwerte in Klammer ergeben sich somit aus den so berechneten Mittelwerten. Es wurde ein MWU-Test durchgeführt.

Die medianen Querschnittsflächen der Kontrollgruppe (OG) und der ertaubten Tiere (DKB) werden im Boxplot-Diagramm der Abbildung 47 graphisch dargestellt.

Die Querschnittsflächen der Kontrolltiere [Median $17607,78 \pm 2371,71$ (Q) μm^2] und der ertaubten Tiere [Median $17917,61 \pm 2322,13$ (Q) μm^2] in der Nissl-Färbung waren nahezu identisch.

Diese Ergebnisse zeigen keine signifikante Veränderung der Querschnittsfläche des LNTB durch die Ertaubung ($p=0,668$).

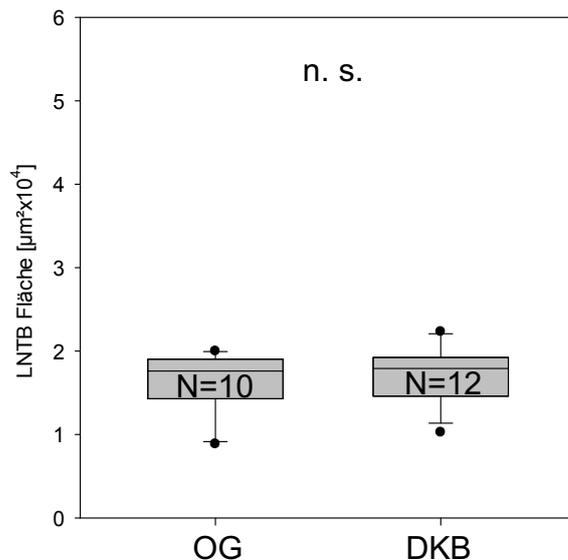


Abb. 47: Statistischer Vergleich der Querschnittsflächen (linke und rechte Seite gemittelt) der Kontrollgruppe (OG) sowie der ertaubten Tiere (DKB) des LNTB in der Nissl-Färbung. Es wurde ein MWU-Test durchgeführt.

Ergebnisse

Tabelle 8.1 zeigt eine Zusammenfassung von Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichung der Querschnittsflächen des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen sowie kombiniert für beide Seiten in der Nissl-Färbung.

Tab. 8.1: Übersicht über die Querschnittsflächen-Werte in [$\mu\text{m}^2 \times 10^4$] des LNTB in Nissl-Färbung.

LNTB	Querschnittsfläche links (Median \pm Q)	Querschnittsfläche rechts (Median \pm Q)	Querschnittsfläche links & rechts (Median \pm Q)
OG	1,87 \pm 0,54	1,62 \pm 0,20	1,76 \pm 0,24
DKB	1,57 \pm 0,90	1,92 \pm 1,44	1,79 \pm 0,23
LNTB	Querschnittsfläche links (Mittelwert \pm SD)	Querschnittsfläche rechts (Mittelwert \pm SD)	Querschnittsfläche links & rechts (Mittelwert \pm SD)
OG	1,79 \pm 0,55	1,63 \pm 0,43	1,68 \pm 0,28
DKB	1,66 \pm 0,40	1,91 \pm 0,65	1,73 \pm 0,34

3.5.2 Querschnittsfläche des LNTB in der Glycin-Färbung

Mit einem Wilcoxon-Test wurde auf eine mögliche Asymmetrie zwischen den beiden LNTB-Gehirnhälften der Kontrolltiere (OG) in der Glycin-Färbung geprüft. Hierfür wurde der Median der linken Gehirnhälfte [Median 25112,51 \pm 10692,57 (Q) μm^2] mit dem Median der rechten Gehirnhälfte [Median 27924,10 \pm 3834,95 (Q) μm^2] verglichen.

Der Test ergab keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied ($p=0,844$; Abb. 48 A).

Auch die Gruppe der ertaubten Tiere (DKB) wurde auf eine Asymmetrie der LNTB-Querschnittsflächen zwischen der rechten und linken Gehirnhälfte in der Glycin-Färbung mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests untersucht (Abb. 48 B). Im Median zeigte sich die rechte Querschnittsfläche größer [Median 21428,74 \pm 6749,47 (Q) μm^2] als die linke [Median 20240,89 \pm 3260,16 (Q) μm^2]. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,188$). Bedingt durch die relativ

Ergebnisse

geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Somit liegt auch bei den ertaubten Tieren keine Asymmetrie im Bereich der LNTB-Querschnittsflächen vor.

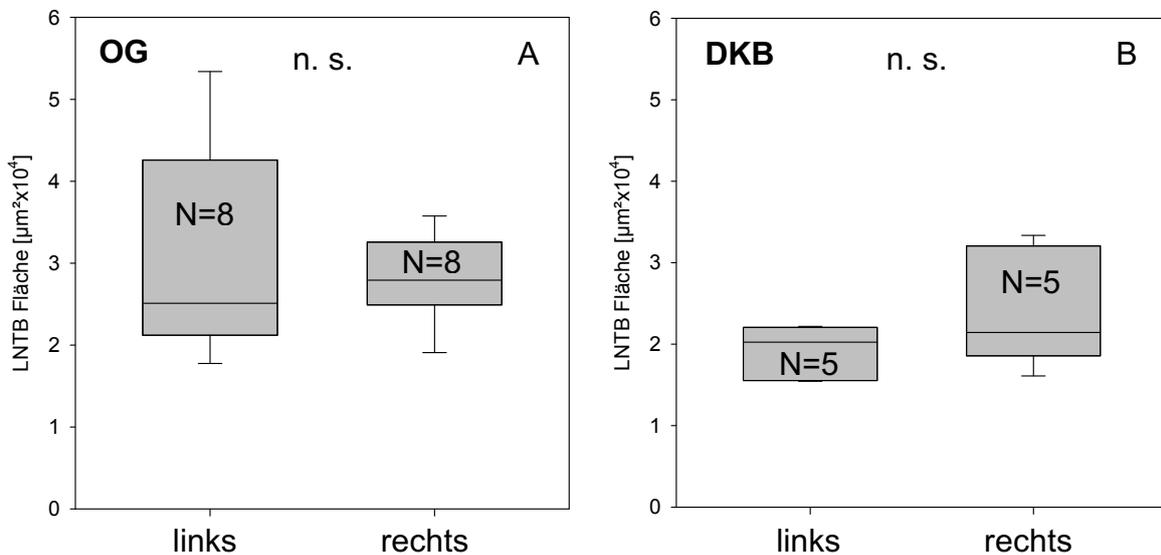


Abb. 48: Statistische Vergleiche der LNTB-Querschnittsflächen der rechten sowie der linken Seite der Kontrolltiere (OG; A) und der ertaubten Tiere (DKB; B) als Boxplot-Diagramm in der Glycin-Färbung. Die Daten wurden der Tabelle 9 im Anhang entnommen. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

Abbildung 49 A stellt die LNTB-Querschnittsflächen der linken und der rechten Seite im Seitenvergleich der Glycin-Färbung dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte (N=8; R=0,195; p=0,644). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen der rechten und der linken LNTB-Querschnittsfläche der Kontrollgruppe in der Glycin-Färbung.

Der Rechts-/ Links-Vergleich der LNTB-Querschnittsflächen der ertaubten Tiere in der Glycin-Färbung wird in Abbildung 49 B gezeigt. Die Korrelation zwischen den rechten und den linken Querschnittsflächen war nicht signifikant (N=5; R=0,635; p=0,250).

Ergebnisse

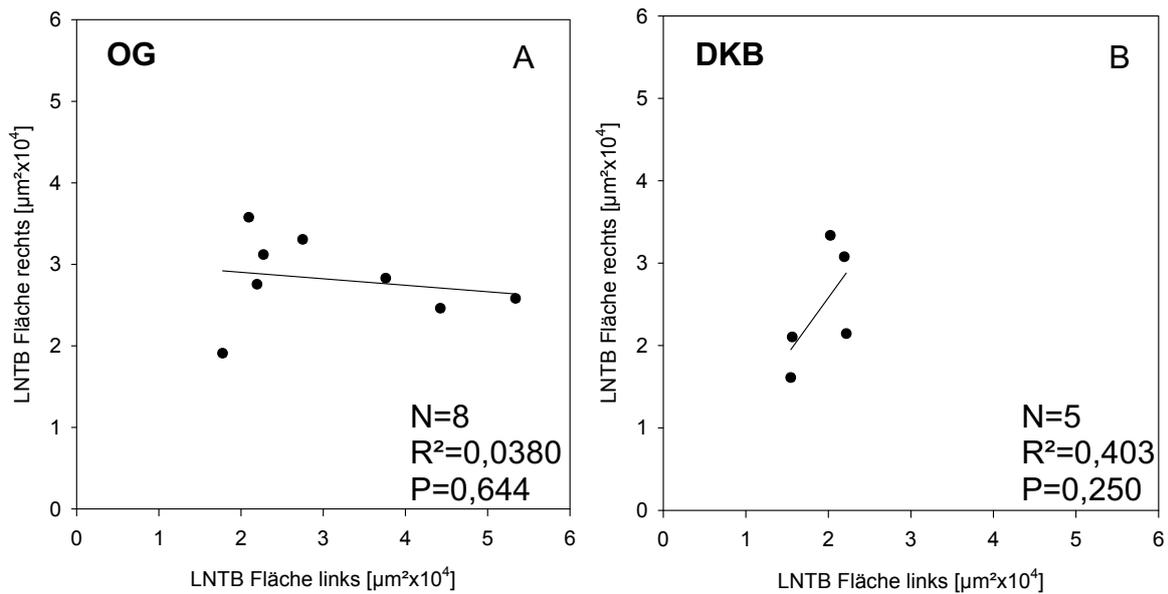


Abb. 49: Rechts-/ Links-Vergleich der Querschnittsflächen des LNTB für die Kontrollgruppe (OG; A) und die ertaubten Tiere (DKB; B) in der Glycin-Färbung. Die Linie im Diagramm zeigt die lineare Regression.

Ein Gesamtvergleich zwischen den ertaubten Tieren und den Kontrolltieren sollte einen möglichen ertaubungsbedingten Effekt auf die LNTB-Querschnittsflächen in der immunhistologischen Glycin-Färbung untersuchen (Abb. 50). Hierfür diente ein MWU-Test. Aus den jeweiligen rechten und linken Werten wurden hierfür Mittelwerte gebildet, so dass pro Tier ein Wert entstand. Die Medianwerte in Klammer ergeben sich somit aus den so berechneten Mittelwerten. Die Werte beider Seiten konnten kombiniert werden, da kein Seitenunterschied vorlag.

Die mediane Querschnittsfläche der Kontrolltiere [Median $27659,87 \pm 6821,22$ (Q) μm^2] war größer als die mediane Querschnittsfläche der ertaubten Tiere [Median $20939,46 \pm 2944,44$ (Q) μm^2]. Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant ($p=0,084$).

Für die Gesamtfläche des LNTB in der Glycin-Färbung liegt somit zwar ein Trend ($p < 0,1$) für einen Unterschied zwischen den OG- und DKB-Gruppen vor, das kritische Signifikanzniveau von 0,05 wurde aber knapp verfehlt.

Ergebnisse

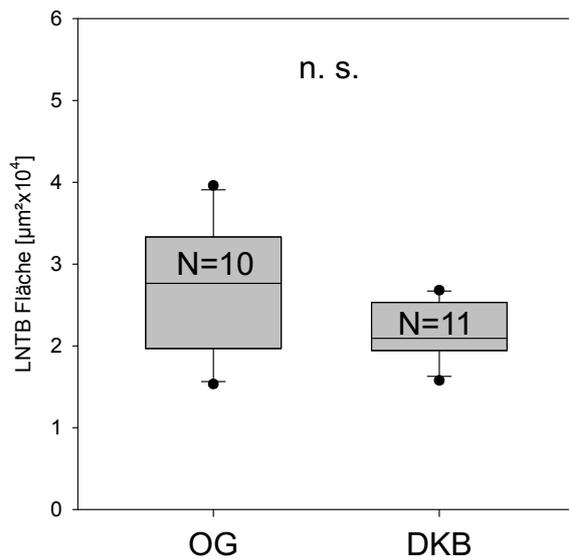


Abb. 50: Statistischer Vergleich der Querschnittsflächen (linke und rechte Seite gemittelt) der Kontrollgruppe (OG) sowie der ertaubten Tiere (DKB) des LNTB in der Glycin-Färbung. Es wurde ein MWU-Test durchgeführt.

Tabelle 9.1 zeigt eine Zusammenfassung von Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichung der Querschnittsflächen des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen sowie kombiniert für beide Seiten in der Glycin-Färbung.

Tab. 9.1: Übersicht über die Querschnittsflächen-Werte in [$\mu\text{m}^2 \times 10^4$] des LNTB in Glycin-Färbung.

LNTB	Querschnittsfläche links (Median \pm Q)	Querschnittsfläche rechts (Median \pm Q)	Querschnittsfläche links & rechts (Median \pm Q)
OG	2,51 \pm 1,07	2,79 \pm 0,38	2,77 \pm 0,68
DKB	2,02 \pm 0,33	2,14 \pm 0,67	2,09 \pm 0,29
	Querschnittsfläche links (Mittelwert \pm SD)	Querschnittsfläche rechts (Mittelwert \pm SD)	Querschnittsfläche links & rechts (Mittelwert \pm SD)
OG	3,08 \pm 1,29	2,82 \pm 0,52	2,71 \pm 0,76
DKB	1,91 \pm 0,33	2,45 \pm 0,72	2,15 \pm 0,35

Ergebnisse

3.5.3 Querschnittsfläche des LNTB in der GABA-Färbung

Mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests wurden die LNTB-Querschnittsflächen der Kontrolltiere (OG) in der GABA-Färbung auf eine mögliche Asymmetrie zwischen den beiden Gehirnhälften getestet (Abb. 51 A). Die rechte Querschnittsfläche [Median 21495,05 ± 7856,25 (Q) μm^2] war hierbei im Median größer als die linke mittlere Querschnittsfläche [Median 19812,81 ± 2579,17 (Q) μm^2]. Der Unterschied erwies sich allerdings als nicht signifikant ($p=0,219$).

Somit liegt zwischen den LNTB-Querschnittsflächen der rechten und der linken Seite in der GABA-Färbung keine Asymmetrie vor.

Auch die Gruppe der ertaubten Tiere wurde auf eine Asymmetrie der LNTB-Querschnittsflächen zwischen der rechten und linken Gehirnhälfte mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests untersucht (Abb. 51 B). Die Querschnittsflächen der beiden Seiten zeigten einen nicht signifikanten Unterschied [rechter Median 21957,57 ± 7402,31 (Q) μm^2 ; linker Median 24817,26 ± 6659,73 (Q) μm^2 ; $p=0,938$].

Somit liegt auch bei den ertaubten Tieren keine Asymmetrie im Bereich der LNTB-Querschnittsflächen vor.

In Abbildung 52 A ist die linke LNTB-Querschnittsfläche der Kontrolltiere in Abhängigkeit von der rechten Querschnittsfläche dargestellt. Die Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss der rechten Seite auf die linke Seite ($N=6$; $R=0,527$; $p=0,283$).

Der Rechts-/ Links-Vergleich der LNTB-Querschnittsflächen der ertaubten Tiere wird in Abbildung 52 B gezeigt. Die Korrelation zwischen den rechten und den linken Querschnittsflächen war nicht signifikant ($N=7$; $R=0,589$; $p=0,164$).

Ergebnisse

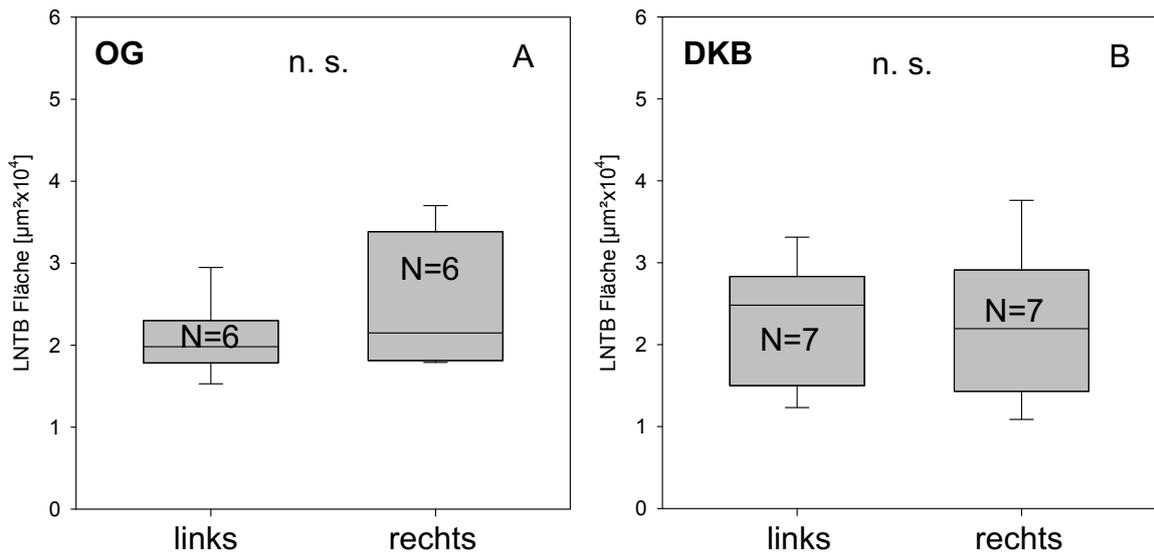


Abb. 51: Statistische Vergleiche der Querschnittsflächen des rechten sowie des linken LNTB der Kontrolltiere (OG; A) und der erlaubten Tiere (DKB; B) als Boxplot-Diagramm in der GABA-Färbung. Die Daten wurden der Tabelle 10 im Anhang entnommen. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt.

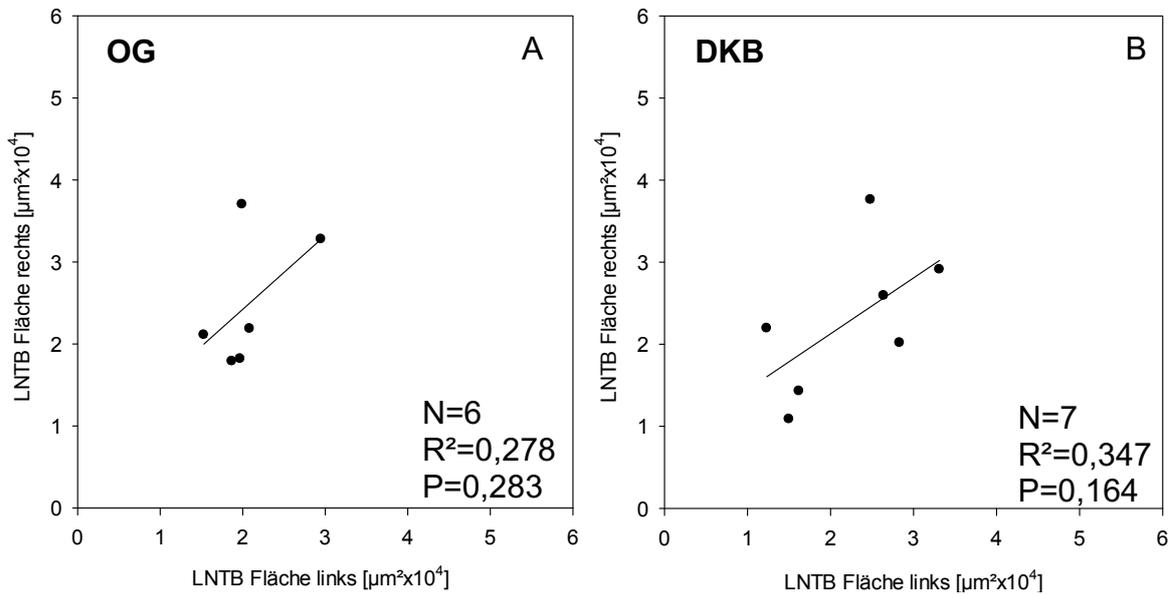


Abb. 52: Rechts-/ Links-Vergleich der Querschnittsflächen des LNTB für die Kontrollgruppe (OG; A) und die erlaubten Tiere (DKB; B) in der GABA-Färbung. Die Linie im Diagramm zeigt die lineare Regression.

Mittels MWU-Test sollte ein Gesamtvergleich der Schnitte in der GABA-Färbung zwischen den LNTB-Querschnittsflächen der Kontrolltiere und der erlaubten

Ergebnisse

Tiere durchgeführt werden (Abb. 53). Aus den jeweiligen rechten und linken Werten wurden hierfür Mittelwerte gebildet, so dass pro Tier ein Wert entstand. Die Medianwerte in Klammer ergeben sich somit aus den so berechneten Mittelwerten. Der Test ergab keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Versuchsgruppen [OG: Median $21356,22 \pm 6476,65$ (Q) μm^2 ; DKB: Median $21652,57 \pm 5368,67$ (Q) μm^2 ; $p=0,307$].

Die LNTB-Querschnittsflächen bleiben unbeeinflusst von der Ertaubung gleich groß. Dieses Ergebnis war erwartet und ist konsistent zu den Ergebnissen in der Nissl- und der Glycin-Färbung.

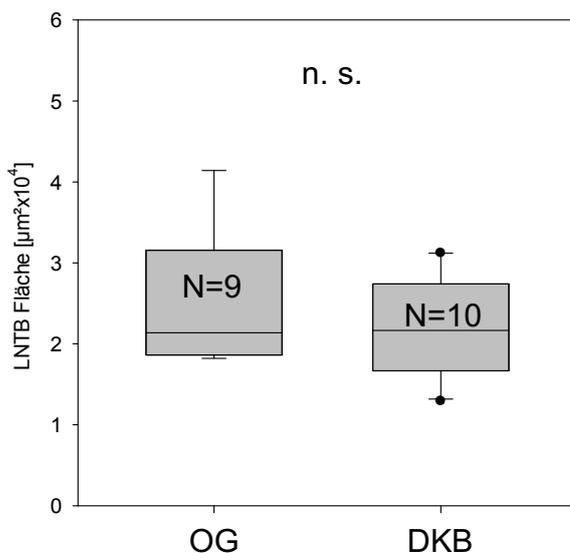


Abb. 53: Statistischer Vergleich der Querschnittsflächen (linke und rechte Seite gemittelt) der Kontrollgruppe (OG) sowie der ertaubten Tiere (DKB) des LNTB in der GABA-Färbung. Es wurde ein MWU-Test durchgeführt.

Tabelle 10.1 zeigt eine Zusammenfassung von Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichung der Querschnittsflächen des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen sowie kombiniert für beide Seiten in der GABA-Färbung.

Ergebnisse

Tab. 10.1: Übersicht über die Querschnittsflächen-Werte in [$\mu\text{m}^2 \times 10^4$] des LNTB in GABA-Färbung.

LNTB	Querschnittsfläche links (Median \pm Q)	Querschnittsfläche rechts (Median \pm Q)	Querschnittsfläche links & rechts (Median \pm Q)
OG	1,98 \pm 0,26	2,15 \pm 0,79	2,14 \pm 0,65
DKB	2,48 \pm 0,67	2,20 \pm 0,74	2,17 \pm 0,54
	Querschnittsfläche links (Mittelwert \pm SD)	Querschnittsfläche rechts (Mittelwert \pm SD)	Querschnittsfläche links & rechts (Mittelwert \pm SD)
OG	2,07 \pm 0,47	2,48 \pm 0,81	2,56 \pm 0,81
DKB	2,23 \pm 0,78	2,29 \pm 0,90	2,19 \pm 0,64

3.5.4 Vergleich der LNTB-Querschnittsflächen zwischen den Färbungen Nissl, GABA und Glycin

Ein Vergleich der LNTB-Querschnittsflächen soll Unterschiede in den drei verschiedenen Färbungen untersuchen. Die Werte basieren auf den Daten der Tabellen 8-10 im Anhang.

Pro Tier und Färbung wurde jeweils ein Mittelwert aus rechter und linker LNTB-Querschnittsfläche gebildet. Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurden diese Werte miteinander verglichen.

Bei den Kontrolltieren der Gruppe OG ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Färbungen Nissl [Median 17301,35 \pm 3068,04 (Q) μm^2], GABA [Median 24303,51 \pm 6670,15 (Q) μm^2] und Glycin [Median 27659,87 \pm 7025,65 (Q) μm^2 ; $p=0,008$; Abb. 54 A]. Um herauszufinden, zwischen welchen Färbungen signifikante Unterschiede bestanden, wurden die Medianwerte der Querschnittsflächen paarweise mit post-hoc-Wilcoxon-Tests geprüft. Die Medianwerte und Quartile der einzelnen Färbungen sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind für eine bessere Übersicht in der nachfolgenden Tabelle 11.1 aufgelistet. Die geringste LNTB-Querschnittsfläche ist bei den OG-Tieren in der Nissl-Färbung vorzuweisen. Bei beiden immunhistologischen Färbungen,

Ergebnisse

GABA und Glycin, waren die Querschnittsflächen des LNTB der OG-Tiere signifikant größer.

Tab. 11.1: Paarweise Vergleiche der LNTB-Querschnittsflächen der OG-Gruppe in Bezug auf ihre Färbungen in [$\mu\text{m}^2 \times 10^4$]

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (1,73 \pm 0,31)	GABA (2,43 \pm 0,67)	p=0,023
Nissl (1,73 \pm 0,31)	Glycin (2,77 \pm 0,70)	p=0,008
GABA (2,43 \pm 0,67)	Glycin (2,77 \pm 0,70)	p=0,641

Auch bei den ertaubten Tieren wurde ein Friedman-Test angewendet, um zu prüfen, ob bei den LNTB-Querschnittsflächen Unterschiede zwischen den einzelnen Färbungen [Nissl: Median 18597,01 \pm 2754,75 (Q) μm^2 ; GABA: Median 21652,57 \pm 5368,67 (Q) μm^2 ; Glycin Median 20527,67 \pm 1923,09 (Q) μm^2] vorlagen (Abb. 54 B). Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied (p=0,273), weshalb auf nachfolgende paarweise Vergleich mittels post-hoc-Wilcoxon-Tests verzichtet werden konnte. Bei den DKB-Tieren gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den LNTB-Querschnittsflächen der drei verschiedenen Färbungen.

Ergebnisse

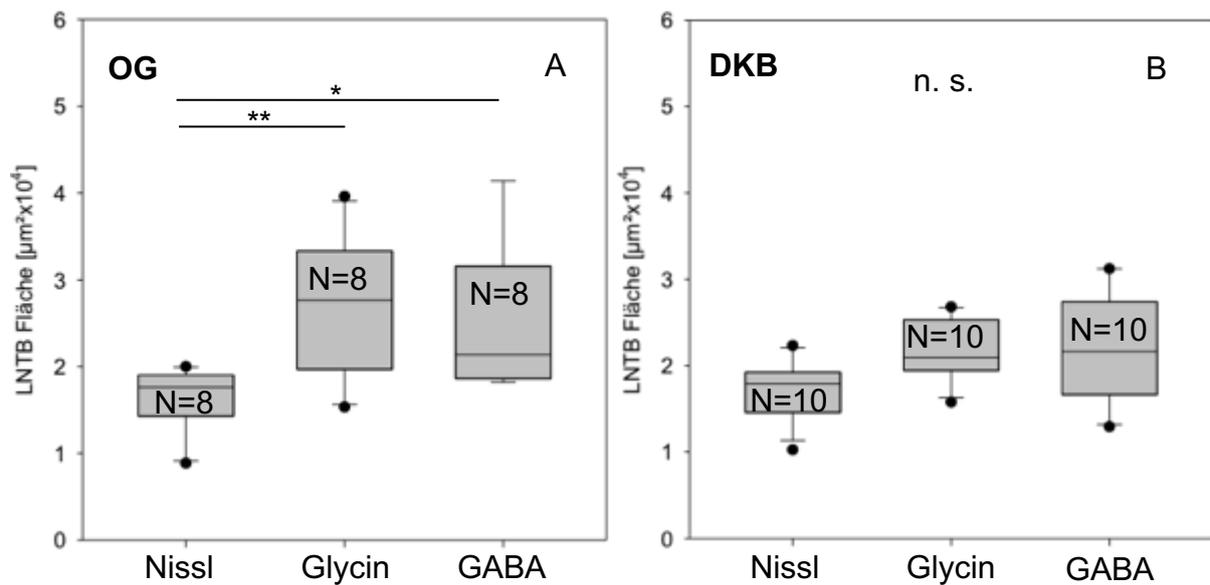


Abb. 54: Statistische Vergleiche der LNTB-Querschnittsflächen (über beide Seiten gemittelt) in den einzelnen Färbungen Nissl, Glycin und GABA der OG-Tiere (A) und DKB-Tiere (B). Es wurden Friedman- und post-hoc-Wilcoxon-Tests angewendet. * steht für eine Signifikanz von $p < 0,05$. ** steht für eine Signifikanz von $p < 0,01$.

Tabelle 11.2 dient als Übersicht über die Querschnittsflächen-Werte (rechts und links gemittelt) der drei Färbungen Nissl, GABA und Glycin.

Tab. 11.2: Zusammenfassung der Querschnittsflächen-Werte (rechts und links gemittelt) in $[\mu\text{m}^2 \times 10^4]$ des LNTB in der Nissl-, GABA- und Glycin-Färbung.

LNTB	Querschnittsfläche Nissl links & rechts (Median \pm Q)	Querschnittsfläche Glycin links & rechts (Median \pm Q)	Querschnittsfläche GABA links & rechts (Median \pm Q)
OG	1,73 \pm 0,31	2,77 \pm 0,70	2,43 \pm 0,67
DKB	1,86 \pm 0,28	2,05 \pm 0,19	2,17 \pm 0,54
LNTB	Querschnittsfläche Nissl links & rechts (Mittelwert \pm SD)	Querschnittsfläche Glycin links & rechts (Mittelwert \pm SD)	Querschnittsfläche GABA links & rechts (Mittelwert \pm SD)
OG	1,66 \pm 0,32	2,76 \pm 0,81	2,61 \pm 0,85
DKB	1,75 \pm 0,37	2,11 \pm 0,34	2,19 \pm 0,64

3.6 Zellgrößen der Neurone des LNTB

In diesem Abschnitt werden die LNTB-Zellgrößen (Zellquerschnittsfläche in μm^2) auf eine mögliche Asymmetrie und auf Ertaubungseffekte untersucht. In den Tabellen 12-14 im Anhang sind die Mittelwerte zu den Zellquerschnittsflächen getrennt für Bezirke, Seiten und Färbungen aufgelistet. Sämtliche Berechnungen wurden mit den Rohdaten durchgeführt. Die Ergebnisse wurden auf zwei Dezimalstellen nach dem Komma gerundet.

3.6.1 Zellgrößen der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB

Zunächst wurden die Querschnittsflächen der Neuronen in der Nissl-Färbung über den gesamten LNTB untersucht.

Geprüft wurde, ob bei den Kontrolltieren (Gruppe OG) eine Asymmetrie zwischen der linken und rechten Neuronengröße besteht. Dies erfolgte mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests. Pro Tier wurde ein Mittelwert über alle Zellen einer Seite gebildet. Abbildung 55 A stellt das Ergebnis des Tests als Boxplot-Diagramm dar. Die Größe der LNTB-Zellen der rechten Seite [Median $103,59 \pm 13,65$ (Q) μm^2] war nahezu identisch zur Zellgröße der linken Seite [Median $101,34 \pm 15,16$ (Q) μm^2]. Der Unterschied zwischen den Zellgrößen beider Seiten war nicht signifikant ($p=0,820$).

Auch die Zellgrößen der ertaubten Tiere wurden mit einem Wilcoxon-Test untersucht (Abb. 55 B). Zwischen den Neuronen-Querschnittsflächen der rechten [Median $109,00 \pm 19,34$ (Q) μm^2] und der linken Seite [Median $86,36 \pm 12,69$ (Q) μm^2] konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,320$).

Sowohl bei den OG-Tieren als auch bei den DKB-Tieren lagen keine signifikanten Seitenunterscheide vor.

Ergebnisse

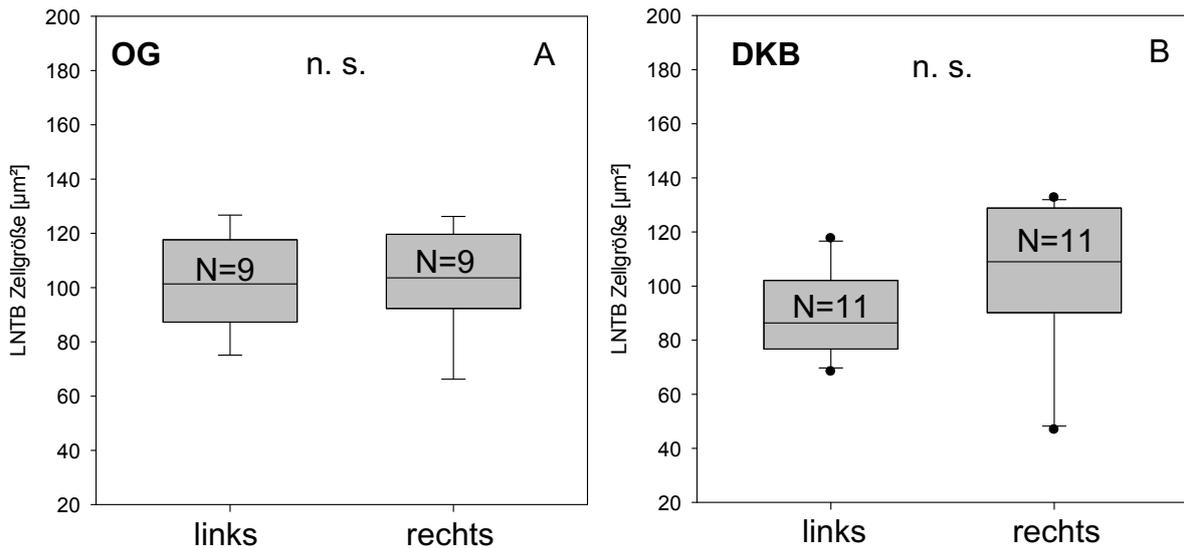


Abb. 55: Statistische Vergleiche der Zellquerschnittsflächen über den gesamten rechten sowie den linken LNTB der Kontrolltiere (OG; A) und der ertaubten Tiere (DKB; B) in Nissl. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

Abbildung 56 A stellt den direkten Seitenvergleich der linken und rechten LNTB-Zellquerschnittsflächen in der Nissl-Färbung dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte (N=9, $R=0,381$, $p=0,312$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den mittleren Zellgrößen der rechten und linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Der Rechts-/ Links-Vergleich der mittleren LNTB-Zellquerschnittsfläche der ertaubten Tiere wird in Abbildung 56 B dargestellt. Auch hier zeigte die lineare Regression keine signifikante Korrelation der Messwerte (N=11, $R=0,407$, $p=0,214$).

Ergebnisse

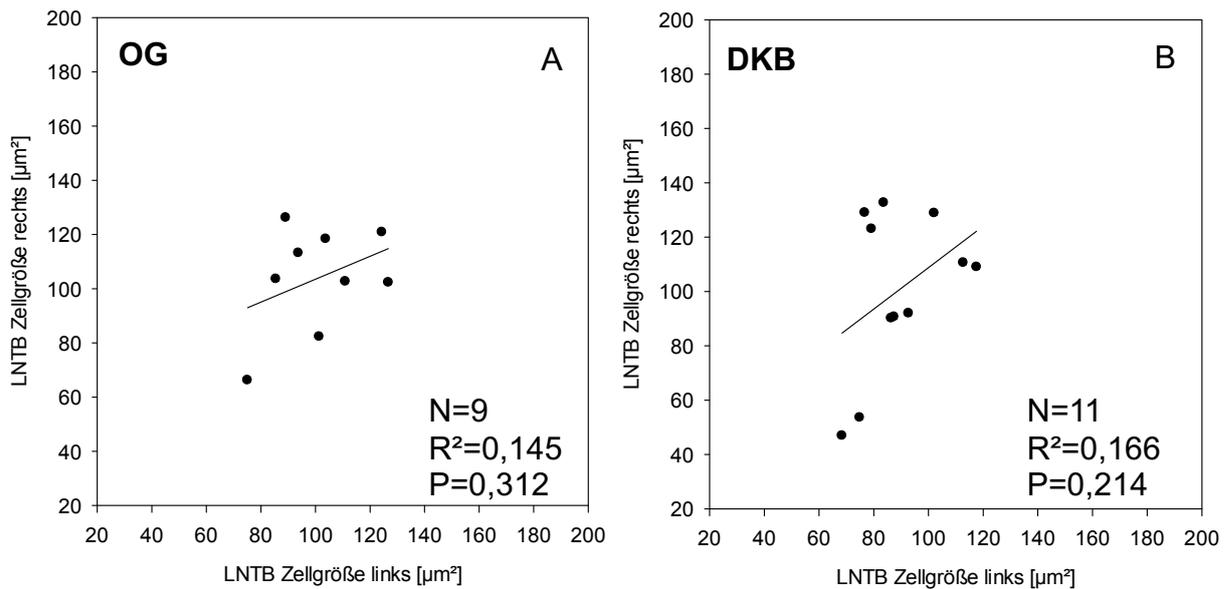


Abb. 56: Rechts-/ Links-Verhältnis der Zellquerschnittsflächen im gesamten LNTB in der Nissl-Färbung für die OG-Tiere (A) und die DKB-Tiere (B). Die Linie im Diagramm zeigt die lineare Regression.

Es folgt ein Vergleich der Zellquerschnittsflächen zwischen OG- und DKB-Tieren, um den Effekt einer systemischen Ertaubung zu analysieren (Abb. 57). Da kein Unterschied zwischen rechter und linker Seite bestand, wurde jeweils ein Mittelwert über alle Zellen eines Tieres gebildet, so dass pro Tier ein Wert entstand. Mit Hilfe eines MWU-Tests wurde der Vergleich durchgeführt. Obwohl die LNTB-Zellquerschnittsfläche der OG-Tiere [Median $108,17 \pm 11,19$ (Q) μm^2] im Median größer war als die der DKB-Tiere [Median $99,07 \pm 11,92$ (Q) μm^2], war das Ergebnis des Tests nicht signifikant ($p=0,540$).

Eine signifikante ertaubungsbedingte Reduktion der LNTB-Zellquerschnittsfläche konnte somit nicht nachgewiesen werden.

Ergebnisse

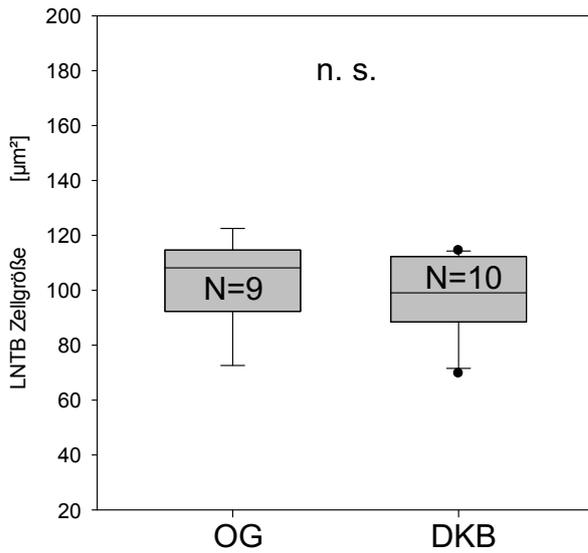


Abb. 57: Statistischer Vergleich der Zellquerschnittsflächen über alle Neuronen (über beide Seiten gemittelt) der Kontrolltiere (OG) und der erkrankten Tiere (DKB) des LNTB in Nissl. Es wurde ein MWU-Tests angewendet.

Tabelle 12.1 zeigt eine Zusammenfassung von Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichung der gemittelten Zellquerschnittsflächen des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen in der Nissl-Färbung.

Tab. 12.1: Übersicht über die Zellquerschnittsflächen-Werte in [µm²] des LNTB in der Nissl-Färbung.

LNTB	Zellquerschnittsfläche links (Median ± Q)	Zellquerschnittsfläche rechts (Median ± Q)
OG	101,34 ± 15,16	103,59 ± 13,65
DKB	86,36 ± 12,69	109,00 ± 19,34
LNTB	Zellquerschnittsfläche links (Mittelwert ± SD)	Zellquerschnittsfläche rechts (Mittelwert ± SD)
OG	101,17 ± 17,38	103,99 ± 19,27
DKB	89,26 ± 15,73	100,58 ± 29,47

Ergebnisse

LNTB	Zellquerschnittsfläche OG links & rechts (Median ± Q)	Zellquerschnittsfläche DKB links & rechts (Median ± Q)
	108,17 ± 11,19	99,07 ± 11,92
LNTB	Zellquerschnittsfläche OG links & rechts (Mittelwert ± SD)	Zellquerschnittsfläche DKB links & rechts (Mittelwert ± SD)
	103,09 ± 15,44	98,74 ± 14,50

3.6.2 Zellgrößen der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB

Die Unterteilung der einzelnen Bezirke erfolgte entsprechend ihrer Tonotopie (siehe Kapitel 2.4.4 Segmentierung der Kerngebiete MNTB und LNTB). Es wurde untersucht, ob die Ertaubung einen Einfluss auf die Asymmetrie hat.

Da bei einzelnen Schnitten des LNTB in der Nissl-Färbung teilweise wenige auswertbare Zellen vorhanden waren, wurden die ventro-lateralen und dorso-lateralen Bezirke zu lateralen Bezirken und die ventro-medialen und dorso-medialen Bezirke zu medialen Bezirken zusammengefasst.

Pro Tier wurde ein Mittelwert über alle Zellen eines Bezirks (lateral und medial) für die jeweilige Seite gebildet.

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten lateralen LNTB-Bezirk der Kontrollgruppe zu prüfen, wurden die Mittelwerte mit einem Wilcoxon-Test verglichen.

Zwischen dem linken [Median 109,23 ± 12,56 (Q) μm^2] und rechten lateralen Bezirk [Median 111,72 ± 6,43 (Q) μm^2] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=1,000$; Abb. 58 A).

Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem linken [Median 85,99 ± 15,70 (Q) μm^2] und rechten [Median 110,53 ± 20,27 (Q) μm^2] medialen LNTB-Bezirk ($p=0,570$; Abb. 58 B).

Ergebnisse

Bei den OG-Kontrolltieren waren somit weder im medialen noch im lateralen Bereich des LNTB eine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten nachzuweisen.

Bei den DKB-Tieren wurden die LNTB-Zellquerschnittsflächen für die Bereiche lateral und medial ebenfalls jeweils mit Wilcoxon-Tests im Seitenvergleich untersucht. Im lateralen Bezirk zeigte der Test keinen signifikanten Unterschied zwischen rechter und linker Seite [rechts: Median $92,69 \pm 13,90$ (Q) μm^2 ; links: Median $85,96 \pm 12,33$ (Q) μm^2 ; $p=0,966$; Abb. 59 A].

Auch im medialen Bereich [rechts: Median $105,97 \pm 17,92$ (Q) μm^2 , links: Median $88,61 \pm 16,06$ (Q) μm^2 ; $p=0,123$; Abb. 59 B] ergab der Test keinen signifikanten Unterschied zwischen linker und rechter Gehirnhälfte.

Bei den DKB-Tieren findet sich somit weder für den lateralen noch für den medialen Bereich des LNTB ein signifikanter Rechts- /Links-Unterschied der Zellquerschnittsfläche.

Die lineare Regression zeigte für die beiden Bezirke der OG-Tiere lateral und medial keine signifikante Korrelation der Zellquerschnittsflächen im Seitenvergleich (lateral: $N=9$, $R=0,0373$, $p=0,924$; medial: $N=9$, $R=0,375$, $p=0,319$; Abb. 60)

Die lineare Regression zeigte auch für die beiden Bezirke der DKB-Tiere keine signifikante Korrelation der Zellquerschnittsflächen im Seitenvergleich (lateral: $N=11$, $R=0,199$, $p=0,558$; medial: $N=11$, $R=0,372$, $p=0,259$; Abb. 61).

Ergebnisse

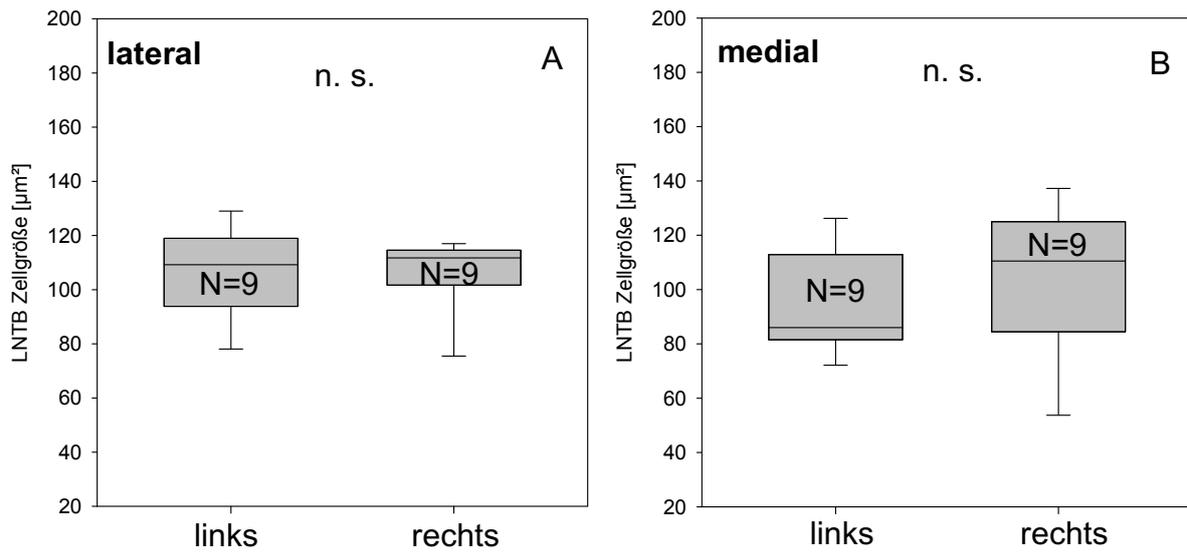


Abb. 58: Seitenvergleiche der Zellgrößen der einzelnen LNTB-Bezirke der Kontrolltiere (OG) in Nissl. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk.

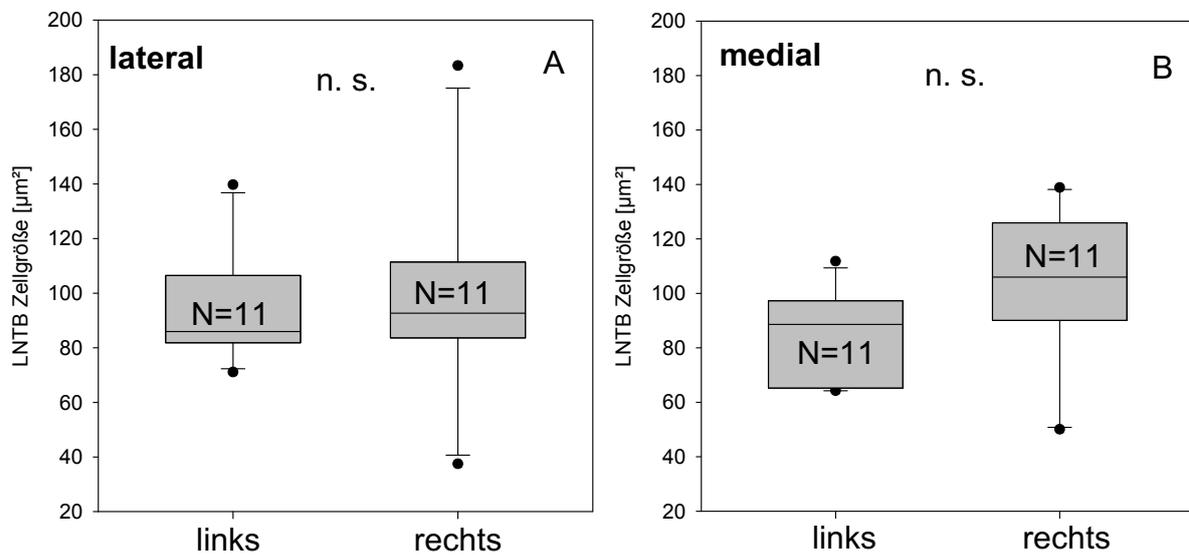


Abb. 59: Seitenvergleiche der Zellgrößen der einzelnen LNTB-Bezirke der ertaubten Tiere (DKB) in Nissl. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk.

Ergebnisse

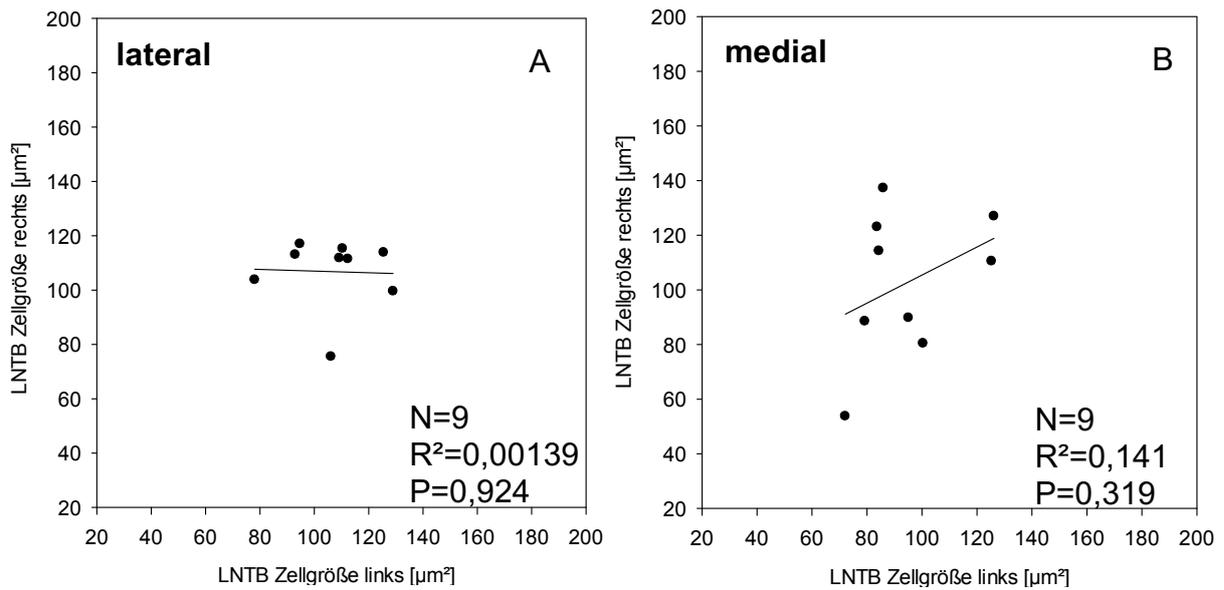


Abb. 60: LNTB-Zellquerschnittsflächen der Kontrolltiere (OG) im Seitenvergleich rechts/links in Nissl. Die Linien stellen die linearen Regressionen dar. Die Querschnittsflächen sind in [μm^2] angegeben. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk.

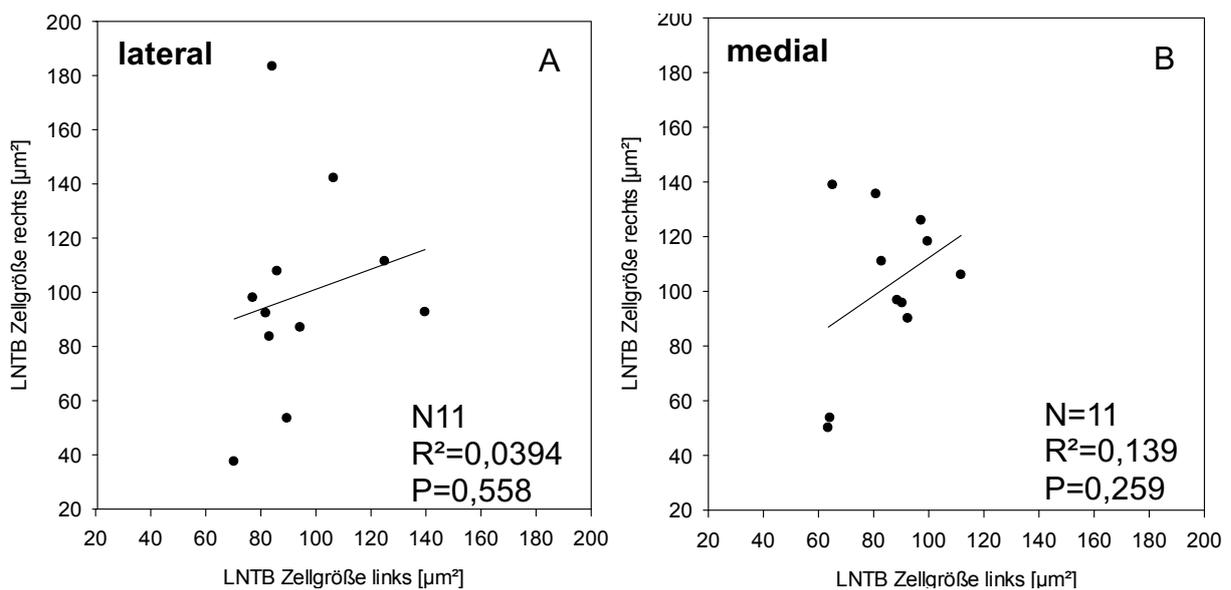


Abb. 61: LNTB-Zellquerschnittsflächen der ertaubten Tiere (DKB) im Seitenvergleich rechts/links in Nissl. Die Linien stellen die linearen Regressionen dar. Die Querschnittsflächen sind in [μm^2] angegeben. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk.

Ergebnisse

Um den Effekt der systemischen Ertaubung auf die tonotop organisierten Bezirke zu untersuchen, wurde außerdem die mittlere Zellgröße aus allen bei einem Tier vermessenen Zellen für die einzelnen Bereiche berechnet und für den Vergleich zwischen OG und DKB mittels MWU-Tests verglichen.

Im lateralen Bereich waren die Zellquerschnittsflächen der OG-Tiere [Median $111,22 \pm 8,41$ (Q) μm^2] zwar größer als die der DKB-Tiere [Median $92,63 \pm 14,10$ (Q) μm^2], jedoch war der Unterschied nicht signifikant ($p=0,171$; Abb. 62 A).

Die medialen Zellquerschnittsflächen waren bei den OG-Tieren [Median $95,99 \pm 15,17$ (Q) μm^2] nahezu gleich groß wie bei den DKB-Tieren [Median $95,20 \pm 9,78$ (Q) μm^2]. Das Ergebnis des MWU-Tests war nicht signifikant ($p=0,447$; Abb. 62 B).

Die Zellquerschnittsflächen beider Bezirke unterliegen keinen signifikanten ertaubungsbedingten Veränderungen.

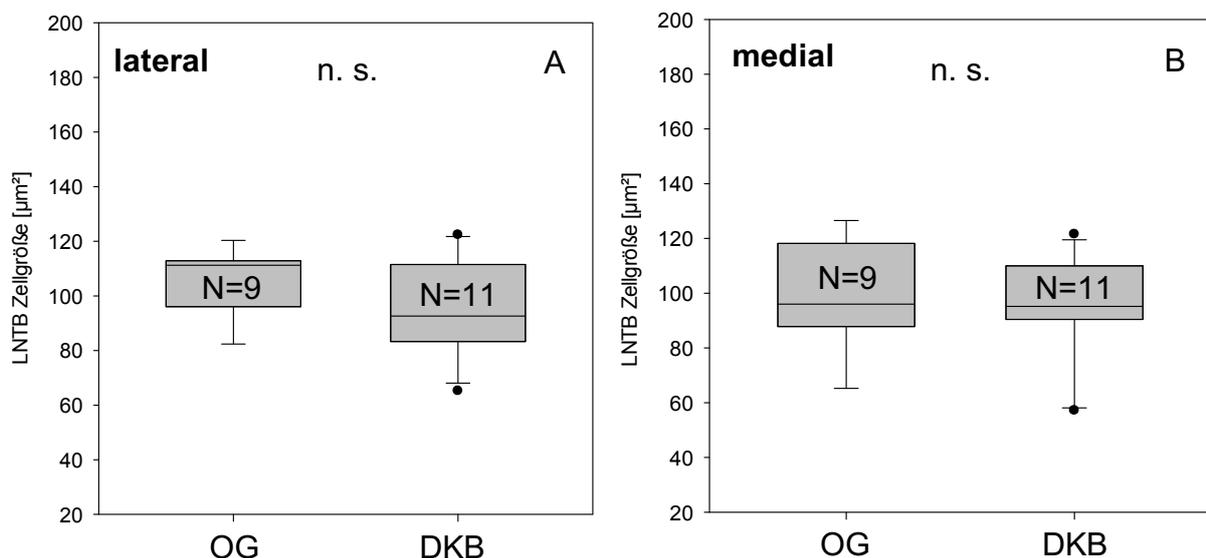


Abb. 62: Statistische Vergleiche der Medianwerte der LNTB-Zellquerschnittsfläche zwischen OG und DKB berechnet aus allen Zellen, die in rechtem und linkem LNTB eines Bezirks lagen in Nissl. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk.

Tabelle 12.2 zeigt die Medianwerte der beiden LNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite in der Nissl-Färbung. Entsprechend sind unten in

Ergebnisse

der Tabelle die über alle bei einem Tier auf der rechten und linken Seite vermessenen und gemittelten LNTB-Zellquerschnittsflächen aufgelistet.

Tab. 12.2: Zusammenfassung der Zellquerschnittsflächen-Werte in [μm^2] der einzelnen LNTB-Bezirke in der Nissl-Färbung.

LNTB	Zellquerschnittsfläche links (Median \pm Q)	Zellquerschnittsfläche rechts (Median \pm Q)
OG lateral	109,23 \pm 12,56	111,72 \pm 6,43
OG medial	85,99 \pm 15,70	110,53 \pm 20,27
DKB lateral	85,96 \pm 12,33	92,69 \pm 13,90
DKB medial	88,61 \pm 16,06	105,97 \pm 17,92
	Zellquerschnittsfläche links (Mittelwert \pm SD)	Zellquerschnittsfläche rechts (Mittelwert \pm SD)
OG lateral	106,51 \pm 16,03	106,79 \pm 13,00
OG medial	94,74 \pm 19,41	102,72 \pm 26,59
DKB lateral	94,42 \pm 21,13	99,02 \pm 39,41
DKB medial	85,25 \pm 15,68	101,96 \pm 29,42

LNTB	Zellquerschnittsfläche OG gesamt (Median \pm Q)	Zellquerschnittsfläche DKB gesamt (Median \pm Q)
lateral	111,22 \pm 8,41	92,63 \pm 14,10
medial	95,99 \pm 15,17	95,20 \pm 9,78
	Zellquerschnittsfläche OG gesamt (Mittelwert \pm SD)	Zellquerschnittsfläche DKB gesamt (Mittelwert \pm SD)
lateral	105,69 \pm 12,50	95,06 \pm 17,82
medial	100,57 \pm 19,58	95,09 \pm 20,18

3.6.3 Vergleich der Zellgrößen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Nissl-Färbung

Auch bei diesem Teil der Untersuchung des LNTB in den Nissl-gefärbten Schnitten wurden die ventro-lateralen und dorso-lateralen Bezirke zu lateralen

Ergebnisse

Bereichen zusammengefasst, analog hierzu erfolgte die Zusammenfassung der ventro-medialen und dorso-medialen Bezirke zu medialen Bereichen.

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den LNTB-Bereichen wurden für jedes Tier ein Mittelwert über alle Zellen beider Seiten gebildet.

Mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests wurden die Zellquerschnittsflächen der einzelnen Bereiche der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bereichen ($p=0,359$; Abb. 63 A). Nachfolgend konnte deshalb auf paarweise Vergleiche mit Wilcoxon-Tests verzichtet werden.

Auch die Zellquerschnittsflächen der Bereiche der DKB-Tiere wurden mittels Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Es ergab sich für die Zellquerschnittsflächen der DKB-Tiere ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,765$; Abb. 63 B). Auch hier wurde auf eine weitere Untersuchung mit Wilcoxon-Tests verzichtet.

Zwischen den Bezirken der OG- und DKB-Tiere liegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Zellquerschnittsflächen vor.

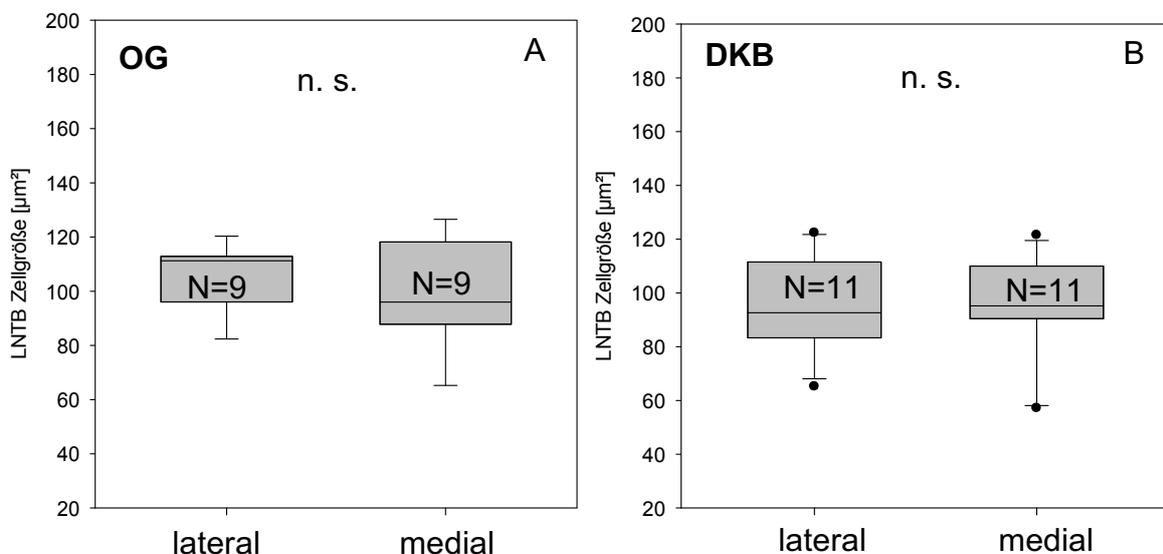


Abb. 63: Statistische Vergleiche der Zellgrößen in den einzelnen Bezirken (lateral und medial) des LNTB in μm^2 in Nissl der OG- (A) und DKB-Tiere (B). Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

Ergebnisse

Die Medianwerte mit Quartilen sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen sind im zweiten Teil von Tabelle 12.2 für die Nissl-Färbung zusammengefasst.

3.6.4 Zellgrößen der LNTB-Neurone in Glycin, Auswertung des gesamten LNTB

Außerdem wurden die Querschnittsflächen der Neuronen in der Glycin-Färbung über den gesamten LNTB untersucht.

Auch bei den Schnitten der immunhistologischen Glycin-Färbung wurde überprüft, ob bei den Kontrolltieren (OG) eine Asymmetrie zwischen der linken und rechten Neuronengröße besteht. Dies erfolgte mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests. Pro Tier wurde ein Mittelwert über alle Zellen einer Seite gebildet. Abbildung 64 A stellt das Ergebnis des Tests als Boxplot-Diagramm dar. Die Größe der LNTB-Zellen der rechten Seite [Median $78,56 \pm 8,80$ (Q) μm^2] war nahezu identisch zur Zellgröße der linken Seite [Median $81,20 \pm 7,07$ (Q) μm^2]. Der Unterschied zwischen den Zellgrößen beider Seiten war nicht signifikant ($p=0,570$).

Die Zellgrößen der ertaubten Tiere wurden ebenfalls mit einem Wilcoxon-Test untersucht (Abb. 64 B). Zwischen den Neuronen-Querschnittsflächen der rechten [Median $62,08 \pm 19,13$ (Q) μm^2] und der linken Seite [Median $68,56 \pm 10,18$ (Q) μm^2] konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,625$).

Weder bei den OG-Tieren noch bei den DKB-Tieren lagen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Seiten vor. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Abbildung 65 A stellt den direkten Seitenvergleich der linken und rechten LNTB-Zellquerschnittsflächen in der Glycin-Färbung dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=9$, $R=0,665$, $p=0,051$).

Ergebnisse

Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den mittleren Zellgrößen der rechten und linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Der Rechts-/ Links-Vergleich der mittleren LNTB-Zellquerschnittsfläche der ertaubten Tiere wird in Abbildung 65 B dargestellt. Auch hier zeigte die lineare Regression keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=5$, $R=0,597$, $p=0,288$).

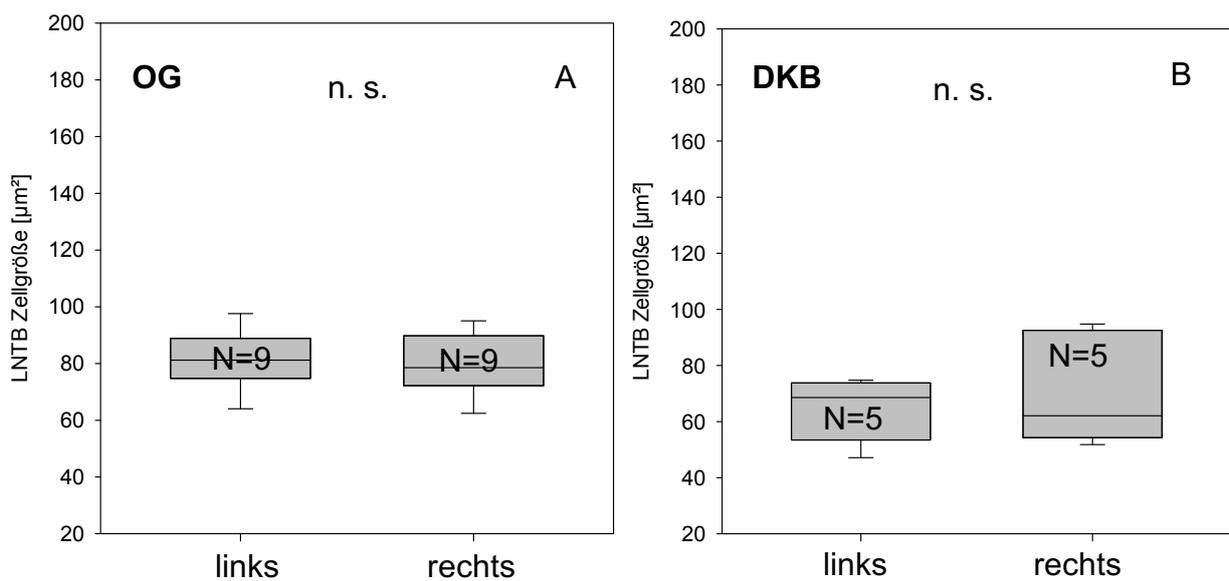


Abb. 64: Statistische Vergleiche der Zellquerschnittsflächen über den gesamten rechten sowie den linken LNTB der Kontrolltiere (OG; A) und der ertaubten Tiere (DKB; B) in der Glycin-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

Ergebnisse

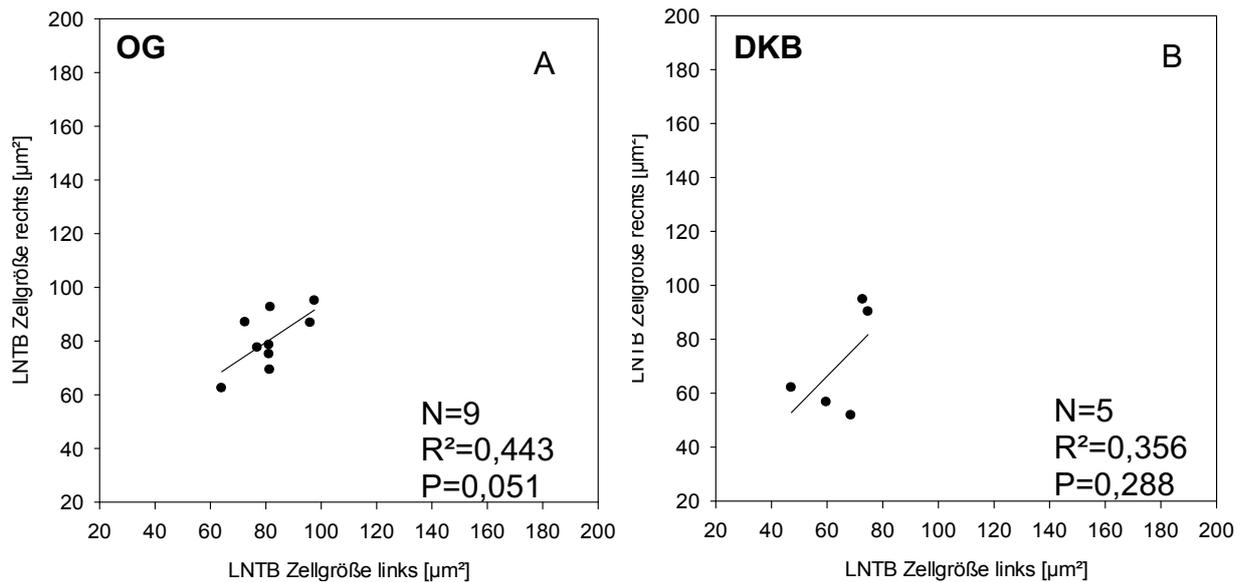


Abb. 65: Rechts-/ Links-Verhältnis der Zellquerschnittsflächen im gesamten LNTB in der Glycin-Färbung für die OG-Tiere (A) und die DKB-Tiere (B). Die Linie im Diagramm zeigt die lineare Regression.

Um den Gesamteffekt der systemischen Ertaubung auf die Zellquerschnittsflächen in der Glycin-Färbung zu analysieren, folgt ein Vergleich der Zellquerschnittsflächen zwischen OG- und DKB-Tieren (Abb. 66). Es wurde also jeweils ein Mittelwert über alle Zellen eines Tieres (rechts und links gemittelt) gebildet, so dass pro Tier ein Wert entstand. Mit Hilfe eines MWU-Tests wurde der Vergleich durchgeführt. Auch bei den Schnitten in Glycin-Färbung war die LNTB-Zellquerschnittsfläche der OG-Tiere [Median $79,81 \pm 8,81$ (Q) μm^2] im Median größer war als die der DKB-Tiere [Median $60,40 \pm 13,96$ (Q) μm^2]. Das Ergebnis des Tests war auch hier nicht signifikant ($p=0,142$).

Eine signifikante ertaubungsbedingte Reduktion der LNTB-Zellquerschnittsfläche konnte somit nicht nachgewiesen werden. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Ergebnisse

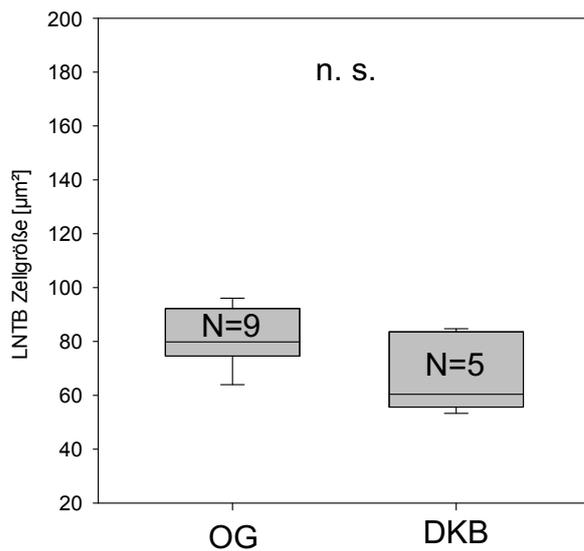


Abb. 66: Statistischer Vergleich der Zellquerschnittsflächen über alle Neuronen beider Seiten der Kontrolltiere (OG) und der erkrankten Tiere (DKB) des LNTB in der Glycin-Färbung. Es wurde ein MWU-Tests angewendet.

Eine Zusammenfassung von Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichung der gemittelten Zellquerschnittsflächen des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen in der Glycin-Färbung ist in Tabelle 13.1 dargestellt.

Tab. 13.1: Übersicht über die Zellquerschnittsflächen-Werte in [µm²] des LNTB in der Glycin-Färbung.

LNTB	Zellquerschnittsfläche OG links & rechts (Median ± Q)	Zellquerschnittsfläche DKB links & rechts (Median ± Q)
	79,81 ± 8,81	60,40 ± 13,96
	Zellquerschnittsfläche OG links & rechts (Mittelwert ± SD)	Zellquerschnittsfläche DKB links & rechts (Mittelwert ± SD)
	81,59 ± 10,50	67,77 ± 14,67

Ergebnisse

LNTB	Zellquerschnittsfläche links (Median ± Q)	Zellquerschnittsfläche rechts (Median ± Q)
OG	81,20 ± 7,07	78,56 ± 8,80
DKB	68,56 ± 10,18	62,08 ± 19,13
LNTB	Zellquerschnittsfläche links (Mittelwert ± SD)	Zellquerschnittsfläche rechts (Mittelwert ± SD)
OG	81,41 ± 10,48	80,48 ± 10,80
DKB	64,59 ± 11,35	71,12 ± 19,93

3.6.5 Zellgrößen der LNTB-Neurone in Glycin, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB

Die Unterteilung der einzelnen Bezirke erfolgte entsprechend ihrer Tonotopie (siehe Kapitel 2.4.4 Segmentierung der Kerngebiete MNTB und LNTB).

In diesem Abschnitt soll überprüft werden, ob die Zellgrößen in der immunhistologischen Glycin-Färbung ertaubungsbedingten Veränderungen unterliegen. Weiterhin wird überprüft, ob eine Asymmetrie zwischen linker und rechter Seite vorliegt.

Auch bei den Schnitten des LNTB in der Glycin-Färbung waren teilweise wenige oder gar keine auswertbaren Zellen vorhanden, weshalb die ventro-lateralen und dorso-lateralen Bezirke zu lateralen Bezirken und die ventro-medialen und dorso-medialen Bezirke zu medialen Bezirken zusammengefasst wurden.

Pro Tier wurde ein Mittelwert über alle Zellen eines Bezirks (lateral und medial) für die jeweilige Seite gebildet.

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten lateralen LNTB-Bezirk der Kontrollgruppe zu prüfen, wurden die Mittelwerte mit einem Wilcoxon-Test verglichen. Zwischen dem linken [Median 82,25 ± 5,19 (Q) μm^2] und rechten lateralen Bezirk [Median 75,25 ± 11,08 (Q) μm^2] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,688$; Abb. 67 A).

Ergebnisse

Auch zwischen dem linken [Median $80,86 \pm 14,04$ (Q) μm^2] und rechten [Median $86,78 \pm 11,71$ (Q) μm^2] medialen LNTB-Bezirk zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,820$; Abb. 67 B).

Bei den OG-Kontrolltieren in der Glycin-Färbung waren somit weder im medialen noch im lateralen Bereich des LNTB eine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten nachzuweisen.

Bei den DKB-Tieren wurden die LNTB-Zellquerschnittsflächen für die Bereiche lateral und medial ebenfalls jeweils mit Wilcoxon-Tests im Seitenvergleich untersucht. Lateral zeigte der Test keinen signifikanten Unterschied zwischen rechter und linker Seite [rechts: Median $57,92 \pm 15,15$ (Q) μm^2 ; links: Median $74,44 \pm 12,40$ (Q) μm^2 ; $p=0,813$; Abb. 68 A].

Auch im medialen Bereich [rechts: Median $63,02 \pm 21,15$ (Q) μm^2 , links: Median $59,08 \pm 3,91$ (Q) μm^2 ; $p=0,625$; Abb. 68 B] ergab der Test keinen signifikanten Unterschied zwischen linker und rechter Gehirnhälfte.

Bei den DKB-Tieren findet sich somit weder für den lateralen noch für den medialen Bereich des LNTB ein signifikanter Rechts- /Links-Unterschied der Zellquerschnittsfläche in der Glycin-Färbung.

Für den lateralen OG-Bezirk in der Glycin-Färbung zeigte die lineare Regression keine signifikante Korrelation der Zellquerschnittsflächen im Seitenvergleich (lateral: $N=7$, $R=0,0306$, $p=0,948$). Für den medialen OG-Bezirk war die Korrelation im Seitenvergleich jedoch signifikant ($N=9$, $R=0,684$, $p=0,042$; Abb. 69).

Für die beiden Bezirke der DKB-Tiere in der Glycin-Färbung zeigte die lineare Regression keine signifikante Korrelation der Zellquerschnittsflächen im Seitenvergleich (lateral: $N=5$, $R=0,587$, $p=0,298$; medial: $N=4$, $R=0,604$, $p=0,396$; Abb. 70).

Ergebnisse

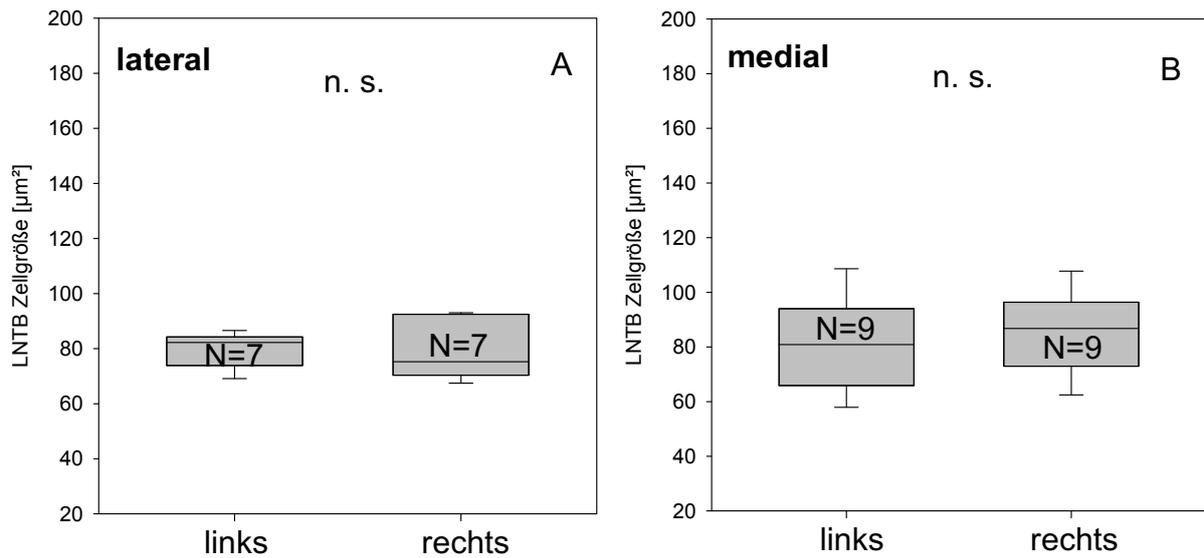


Abb. 67: Seitenvergleiche der Zellquerschnittsflächen der einzelnen LNTB-Bezirke der Kontrolltiere (OG) in der Glycin-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk.

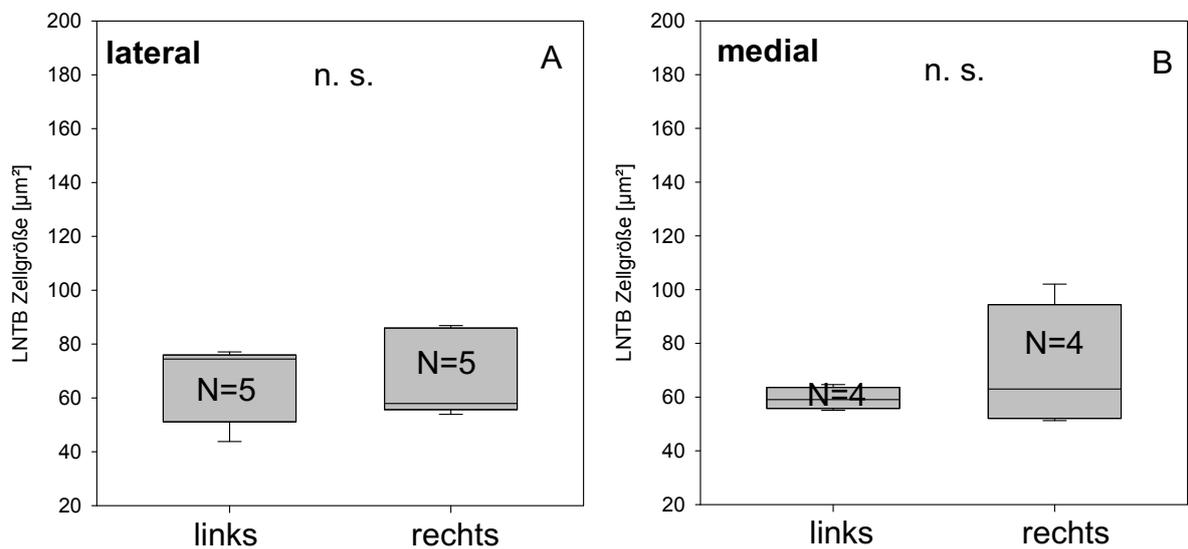


Abb. 68: Seitenvergleiche der Zellquerschnittsflächen der einzelnen LNTB-Bezirke der ertaubten Tiere (DKB) in der Glycin-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk.

Ergebnisse

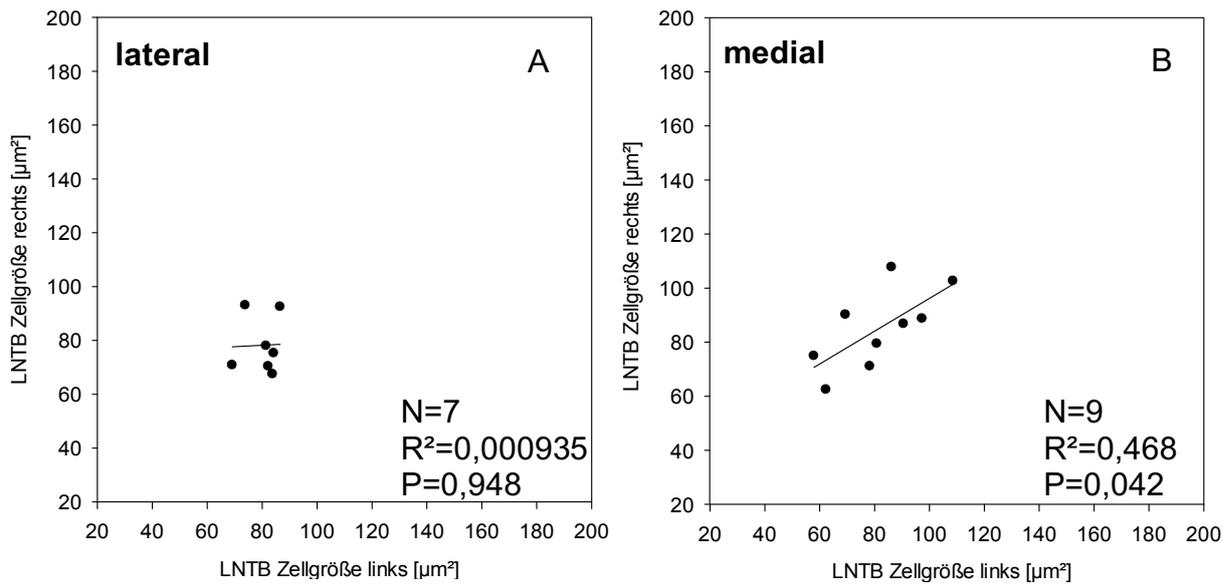


Abb. 69: LNTB-Zellquerschnittsflächen der Kontrolltiere (OG) im Seitenvergleich rechts/links in Glycin. Die Linien stellen die linearen Regressionen dar. Die Querschnittsflächen sind in [μm^2] angegeben. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk.

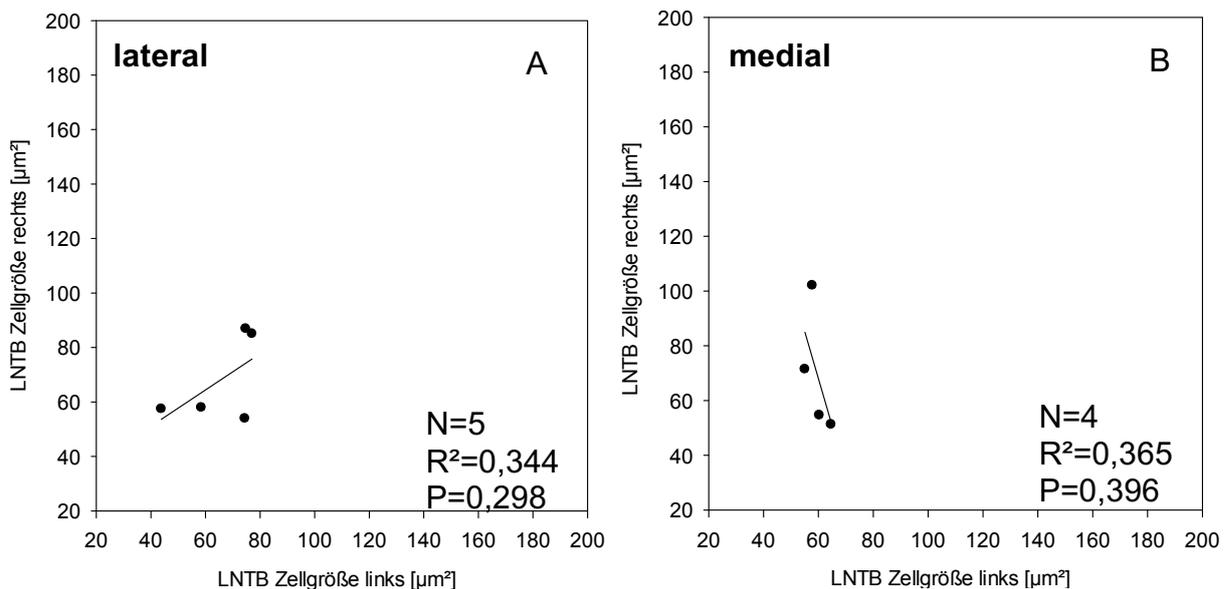


Abb. 70: LNTB-Zellquerschnittsflächen der ertaubten Tiere (DKB) im Seitenvergleich rechts/links in Glycin. Die Linien stellen die linearen Regressionen dar. Die Querschnittsflächen sind in [μm^2] angegeben. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk.

Ergebnisse

Des Weiteren wurden die mittleren Zellgrößen aus allen bei einem Tier vermessenen Zellen für die einzelnen Bereiche berechnet. Die Werte wurden für den Vergleich zwischen OG und DKB mittels MWU-Tests verwendet, um den tonotopen Effekt der Ertaubung zu untersuchen. Da weder bei den OG-Tieren noch bei den DKB-Tieren ein signifikanter Seitenunterschied bestand, konnten die Werte beider Seiten zusammengefasst werden.

Im lateralen Bereich waren die Zellquerschnittsflächen der OG-Tiere [Median $80,52 \pm 9,18$ (Q) μm^2] signifikant größer als die der DKB-Tiere [Median $67,60 \pm 11,32$ (Q) μm^2 ; $p=0,045$; Abb. 71 A].

Die medialen Zellquerschnittsflächen waren bei den OG-Tieren [Median $81,17 \pm 12,21$ (Q) μm^2] nahezu gleich groß wie bei den DKB-Tieren [Median $77,06 \pm 17,29$ (Q) μm^2]. Das Ergebnis des MWU-Tests war nicht signifikant ($p=0,275$; Abb. 71 B).

Bei den Schnitten in der Glycin-Färbung waren bei den Zellquerschnittsflächen des medialen Bereichs trotz systemischer Ertaubung keine signifikanten Veränderungen nachzuweisen. Bei den Zellquerschnittsflächen des lateralen tieffrequenten Bereichs kommt es jedoch zur signifikanten Abnahme der Zellquerschnittsfläche durch die Ertaubung.

Tabelle 13.2 zeigt die Medianwerte der beiden LNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite in der Glycin-Färbung. Entsprechend sind unten in der Tabelle die Werte für alle über beide Seiten vermessenen und gemittelten LNTB-Zellquerschnittsflächen aufgelistet.

Ergebnisse

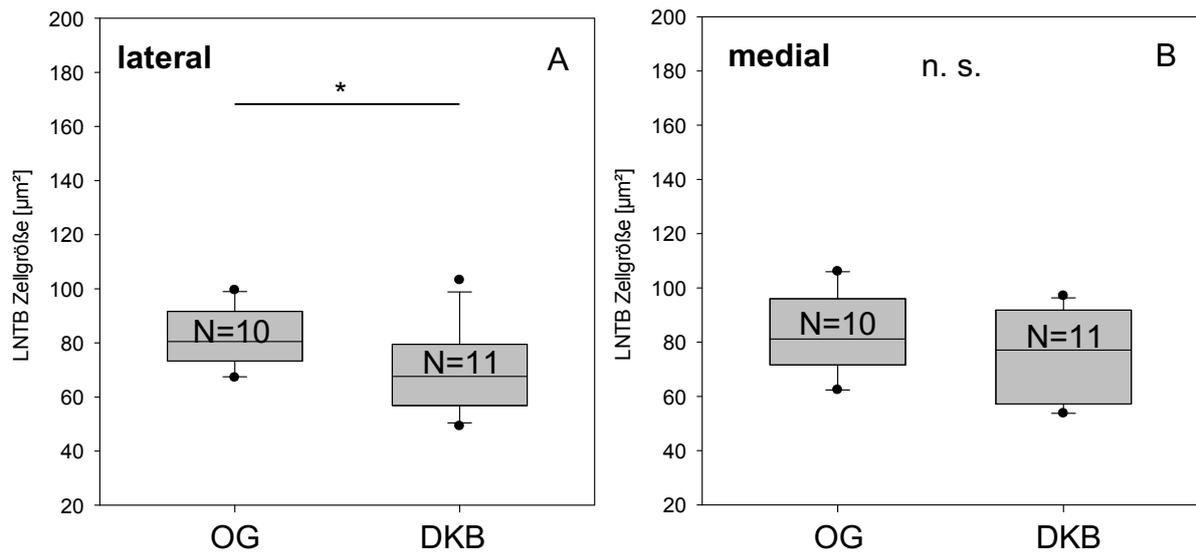


Abb. 71: Statistische Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen (über beide Seiten gemittelt) in Glycin zwischen OG und DKB für den lateralen (A) und den medialen Bereich (B). Es wurden MWU-Tests durchgeführt. * steht für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Tab. 13.2: Zusammenfassung der Zellquerschnittsflächen-Werte in $[\mu\text{m}^2]$ der einzelnen LNTB-Bezirke in der Glycin-Färbung.

LNTB	Zellquerschnittsfläche links (Median \pm Q)	Zellquerschnittsfläche rechts (Median \pm Q)
OG lateral	82,25 \pm 5,19	75,25 \pm 11,08
OG medial	80,86 \pm 14,04	86,78 \pm 11,71
DKB lateral	74,44 \pm 12,40	57,92 \pm 15,15
DKB medial	59,08 \pm 3,91	63,02 \pm 21,15
	Zellquerschnittsfläche links (Mittelwert \pm SD)	Zellquerschnittsfläche rechts (Mittelwert \pm SD)
OG lateral	80,20 \pm 6,31	78,21 \pm 10,53
OG medial	81,30 \pm 16,48	84,87 \pm 14,61
DKB lateral	65,71 \pm 14,32	68,23 \pm 16,27
DKB medial	59,47 \pm 4,07	69,84 \pm 23,22

LNTB	Zellquerschnittsfläche OG gesamt (Median \pm Q)	Zellquerschnittsfläche DKB gesamt (Median \pm Q)
lateral	80,52 \pm 9,18	67,60 \pm 11,32

Ergebnisse

medial	81,17 ± 12,21	77,06 ± 17,29
	Zellquerschnittsfläche OG gesamt (Mittelwert ± SD)	Zellquerschnittsfläche DKB gesamt (Mittelwert ± SD)
lateral	82,38 ± 10,79	68,90 ± 15,80
medial	83,50 ± 15,26	73,99 ± 17,24

3.6.6 Vergleich der Zellgrößen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Glycin-Färbung

In den Glycin-gefärbten Schnitten wurden die ventro-lateralen und dorso-lateralen Bezirke des LNTB zu lateralen Bereichen zusammengefasst. Außerdem wurden die ventro-medialen und dorso-medialen Bezirke zu medialen Bereichen gruppiert.

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den LNTB-Bereichen wurden für jedes Tier ein Mittelwert über alle Zellen beider Seiten gebildet.

Mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests wurden die Zellquerschnittsflächen der einzelnen Bereiche der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bereichen ($p=1,00$; Abb. 72 A). Nachfolgend konnte deshalb auf paarweise Vergleiche mit Wilcoxon-Tests verzichtet werden.

Auch die Zellquerschnittsflächen der Bereiche der DKB-Tiere wurden mittels Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Es ergab sich für die Zellquerschnittsflächen der DKB-Tiere ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,413$; Abb. 72 B). Auch hier wurde auf eine weitere Untersuchung mit Wilcoxon-Tests verzichtet.

Ein Gradient der Zellgröße im LNTB scheint es bei den Tieren der Kontrollgruppe OG und bei den ertaubten Tieren der Gruppe DKB für die Glycin-Färbung nicht zu geben.

Ergebnisse

Die Medianwerte mit Quartilen sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen sind im zweiten Teil von Tabelle 13.2 für die Glycin-Färbung zusammengefasst.

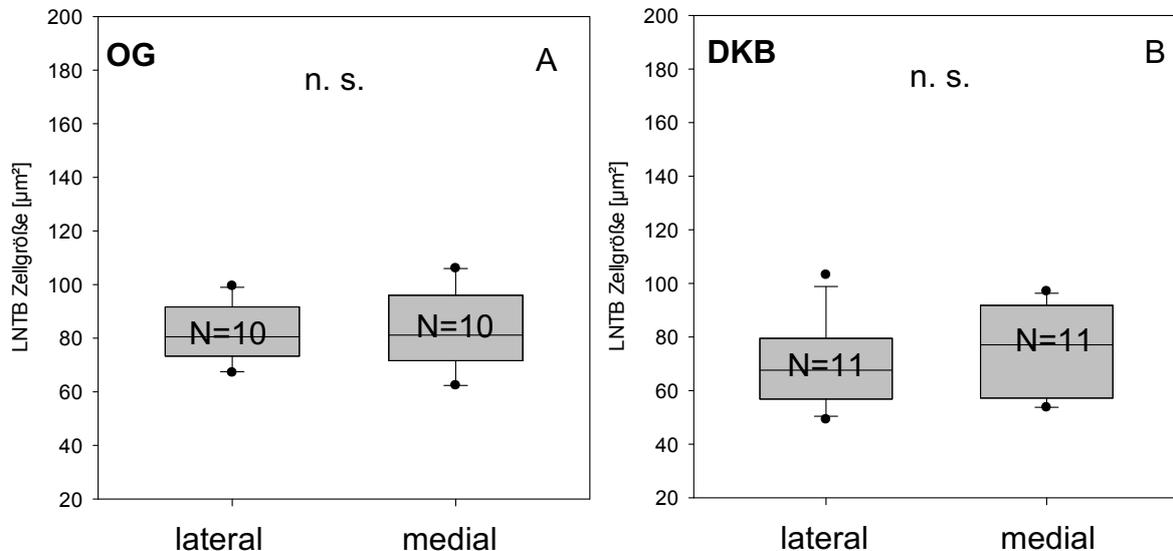


Abb. 72: Statistische Vergleiche der Zellgrößen der OG- (A) und DKB-Tiere (B) in den einzelnen LNTB-Bezirken (lateral und medial) in μm^2 in der Glycin-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

3.6.7 Zellgrößen der LNTB-Neurone in GABA, Auswertung des gesamten LNTB

Es folgte die Auswertung der Querschnittsflächen der Neurone über den gesamten LNTB in der immunhistologischen GABA-Färbung.

Es galt zunächst zu überprüfen, ob bei den Kontrolltieren (Gruppe OG) eine Asymmetrie zwischen der linken und rechten Neuronengröße besteht. Dies erfolgte mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests. Pro Tier wurde ein Mittelwert über alle Zellen einer Seite gebildet. Abbildung 73 A stellt das Ergebnis des Tests als Boxplot-Diagramm dar. Die Größe der LNTB-Zellen der rechten Seite [Median $104,58 \pm 11,65$ (Q) μm^2] war größer als die Zellgrößen der linken Seite [Median $92,99 \pm 11,52$ (Q) μm^2]. Das Ergebnis des Tests mit $p=0,094$ verfehlte knapp

Ergebnisse

das kritische Signifikanzniveau von 0,05. Es lag somit keine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten vor.

Auch die Zellgrößen der ertaubten Tiere (Gruppe DKB) wurden mit einem Wilcoxon-Test untersucht (Abb. 73 B). Zwischen den Neuronen-Querschnittsflächen der rechten [Median $101,32 \pm 12,43$ (Q) μm^2] und der linken Seite [Median $84,43 \pm 11,17$ (Q) μm^2] konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,156$). Es lag somit keine Asymmetrie vor.

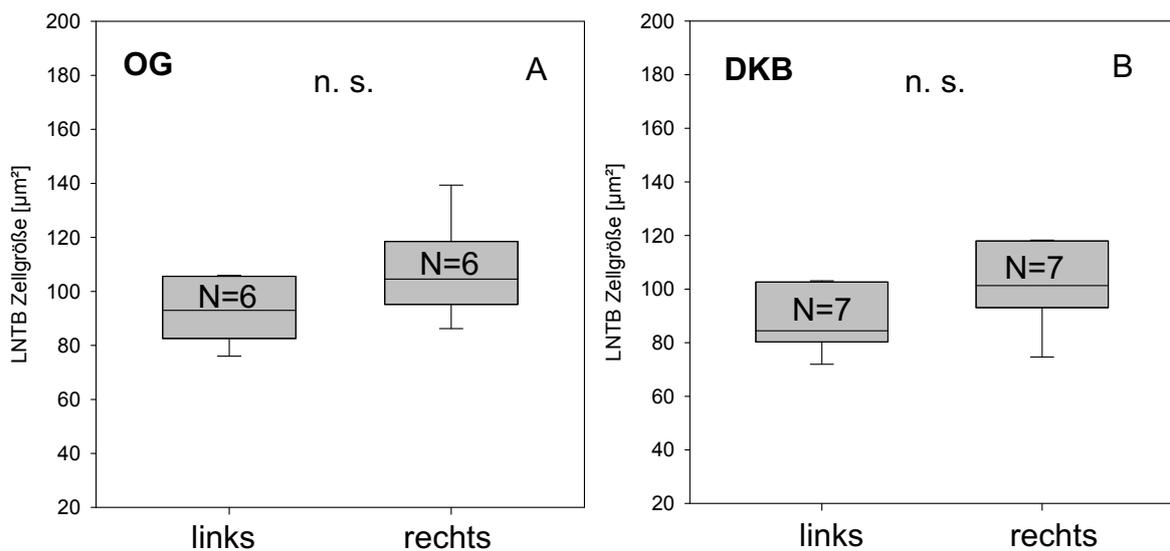


Abb. 73: Statistische Vergleiche der Zellquerschnittsflächen über den gesamten rechten sowie den linken LNTB der Kontrolltiere (OG; A) und der ertaubten Tiere (DKB; B) in der GABA-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

Der direkte Seitenvergleich der linken und rechten LNTB-Zellquerschnittsflächen der OG-Tiere in der GABA-Färbung wird in Abbildung 74 A dargestellt. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=6$, $R=0,465$, $p=0,353$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den mittleren Zellgrößen der rechten und linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Der Rechts-/ Links-Vergleich der mittleren LNTB-Zellquerschnittsfläche über den gesamten LNTB der ertaubten Tiere wird in Abbildung 74 B dargestellt.

Ergebnisse

Auch hier zeigte die lineare Regression keine signifikante Korrelation der Messwerte (N=7, R=0,0437, p=0,926).

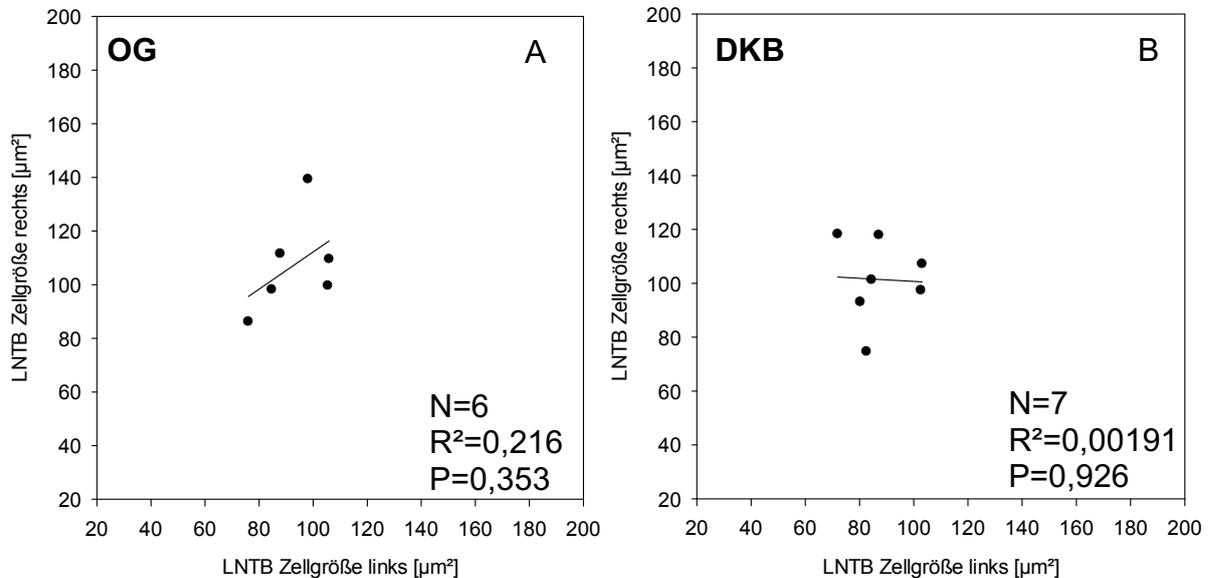


Abb. 74: Rechts-/ Links-Verhältnis der Zellquerschnittsflächen im gesamten LNTB in der GABA-Färbung für die OG-Tiere (A) und die DKB-Tiere (B). Die Linie im Diagramm zeigt die lineare Regression.

Um die Auswirkungen einer systemischen Ertaubung zu analysieren, folgt ein Vergleich der Zellquerschnittsflächen zwischen OG- und DKB-Tieren über den gesamten LNTB (Abb. 75). Da weder bei den OG-Tieren noch bei den DKB-Tieren ein signifikanter Seitenunterschied vorhanden war, wurde jeweils ein Mittelwert über alle Zellen eines Tieres gebildet (rechts und links gemittelt), so dass pro Tier ein Wert entstand. Der Vergleich wurde mit Hilfe eines MWU-Tests durchgeführt. Auch bei den Schnitten in GABA-Färbung war die LNTB-Zellquerschnittsfläche der OG-Tiere [Median 104,91 ± 9,66 (Q) µm²] im Median größer war als die der DKB-Tiere [Median 94,37 ± 8,38 (Q) µm²]. Das Ergebnis des Tests war auch hier nicht signifikant (p=0,181).

Eine signifikante ertaubungsbedingte Reduktion der LNTB-Zellquerschnittsflächen konnte somit nicht nachgewiesen werden.

Ergebnisse

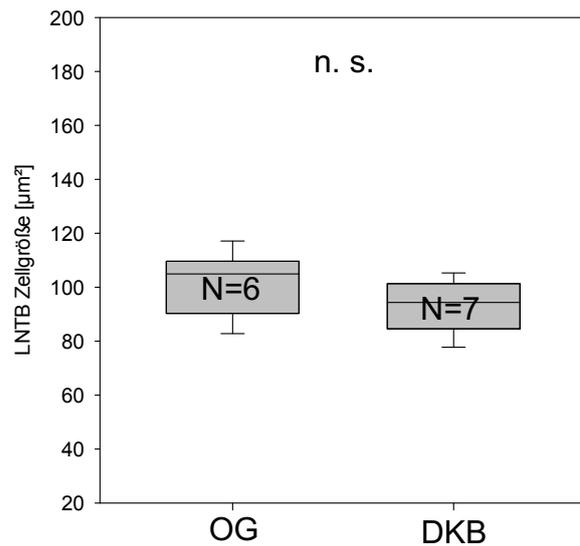


Abb. 75: Statistischer Vergleich der Zellquerschnittsflächen über alle Neuronen (über beide Seiten gemittelt) der Kontrolltiere (OG) und der ertaubten Tiere (DKB) des LNTB in der GABA-Färbung. Als Test diente der MWU-Test.

Tabelle 14.1 dient als Zusammenfassung von Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichung der gemittelten Zellquerschnittsflächen des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen in der GABA-Färbung.

Tab. 14.1: Übersicht über die Zellquerschnittsflächen-Werte in [µm²] des LNTB in der GABA-Färbung.

LNTB	Zellquerschnittsfläche links (Median ± Q)	Zellquerschnittsfläche rechts (Median ± Q)
OG	92,99 ± 11,52	104,58 ± 11,65
DKB	84,43 ± 11,17	101,32 ± 12,43
LNTB	Zellquerschnittsfläche links (Mittelwert ± SD)	Zellquerschnittsfläche rechts (Mittelwert ± SD)
OG	93,02 ± 12,11	107,41 ± 18,09
DKB	87,44 ± 11,54	101,42 ± 15,24

Ergebnisse

LNTB	Zellquerschnittsfläche OG links & rechts (Median ± Q)	Zellquerschnittsfläche DKB links & rechts (Median ± Q)
	104,91 ± 9,66	94,37 ± 8,38
LNTB	Zellquerschnittsfläche OG links & rechts (Mittelwert ± SD)	Zellquerschnittsfläche DKB links & rechts (Mittelwert ± SD)
	101,62 ± 12,07	93,25 ± 9,73

3.6.8 Zellgrößen der LNTB-Neurone in GABA, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB

Wie in Kapitel 2.4.4 Segmentierung der Kerngebiete MNTB und LNTB beschrieben, erfolgte die Unterteilung der einzelnen Bezirke entsprechend ihrer Tonotopie.

In diesem Abschnitt soll überprüft werden, ob im LNTB eine Asymmetrie zwischen linker und rechter Seite vorliegt. Außerdem wird überprüft, ob die Zellgrößen des LNTB in der immunhistologischen GABA-Färbung ertaubungsbedingten Veränderungen unterliegen.

Wie auch schon bei den Schnitten in Nissl- und Glycin-Färbung waren bei den Schnitten des LNTB in der GABA-Färbung teilweise wenige oder gar keine auswertbaren Zellen vorhanden, weshalb die ventro-lateralen und dorso-lateralen Bezirke zu lateralen Bezirken und die ventro-medialen und dorso-medialen Bezirke zu medialen Bezirken zusammengefasst wurden.

Pro Tier wurde ein Mittelwert über alle Zellen eines Bezirks (lateral und medial) für die jeweilige Seite gebildet.

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten lateralen LNTB-Bezirk der Kontrollgruppe zu prüfen, wurden die Mittelwerte mit einem Wilcoxon-Test verglichen. Zwischen den linken [Median 94,11 ± 18,72 (Q) μm^2] und rechten lateralen Bezirken [Median 104,17 ± 24,74 (Q) μm^2] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,313$; Abb. 76 A).

Ergebnisse

Auch zwischen den linken [Median $89,02 \pm 22,87$ (Q) μm^2] und rechten [Median $104,19 \pm 12,16$ (Q) μm^2] medialen LNTB-Bezirken zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,438$; Abb. 76 B).

Bei den OG-Kontrolltieren in der GABA-Färbung waren somit weder im medialen noch im lateralen Bereich des LNTB eine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten nachzuweisen. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Bei den DKB-Tieren wurden die LNTB-Zellquerschnittsflächen für die Bereiche lateral und medial jeweils mit Wilcoxon-Tests im Seitenvergleich untersucht. Lateral zeigte der Test keinen signifikanten Unterschied zwischen rechter und linker Seite [rechts: Median $98,44 \pm 9,82$ (Q) μm^2 ; links: Median $95,79 \pm 10,97$ (Q) μm^2 ; $p=0,469$; Abb. 77 A].

Im medialen Bereich [rechts: Median $99,71 \pm 17,08$ (Q) μm^2 , links: Median $79,63 \pm 15,63$ (Q) μm^2] war das Ergebnis des Tests signifikant ($p=0,016$; Abb. 77 B). Inwiefern dieses Ergebnis als relevant und real zu werten ist, bleibt der Diskussion vorbehalten.

Für den lateralen OG-Bezirk in der GABA-Färbung zeigte die lineare Regression keine signifikante Korrelation der Zellquerschnittsflächen im Seitenvergleich (lateral: $N=6$, $R=0,742$, $p=0,091$). Für den medialen OG-Bezirk war die Korrelation im Seitenvergleich ebenfalls nicht signifikant ($N=5$, $R=0,249$, $p=0,686$; Abb. 78).

Für die beiden Bezirke der DKB-Tiere in der GABA-Färbung zeigte die lineare Regression jeweils eine signifikante Korrelation der Zellquerschnittsflächen im Seitenvergleich (lateral: $N=7$, $R=0,821$, $p=0,024$; medial: $N=7$, $R=0,850$, $p=0,015$; Abb. 79).

Ergebnisse

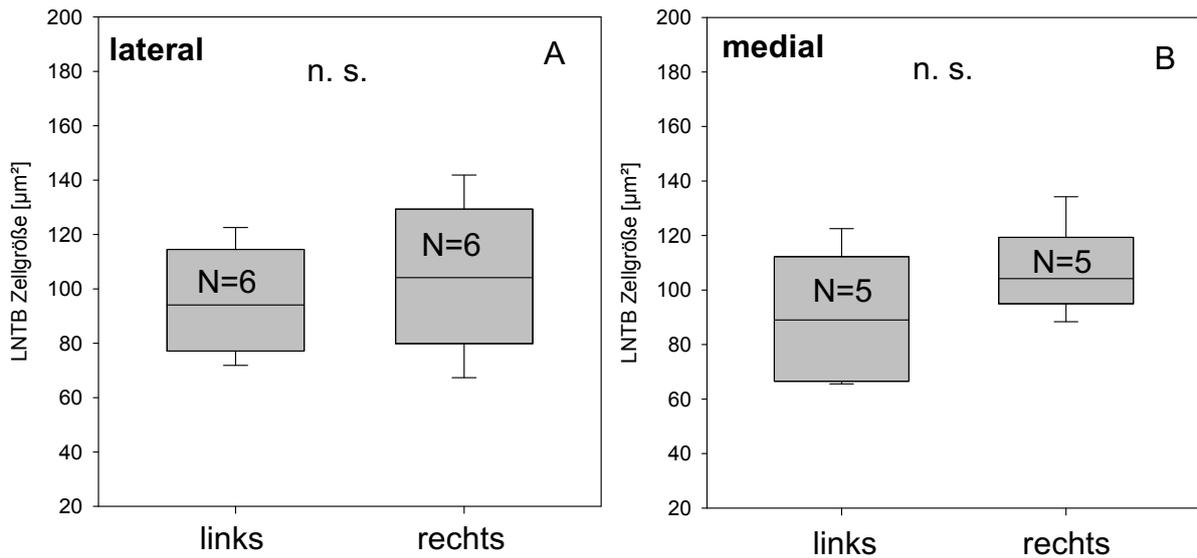


Abb. 76: Seitenvergleiche der LNTB-Zellgrößen für die einzelnen Bezirke der Kontrolltiere (OG) in der GABA-Färbung. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

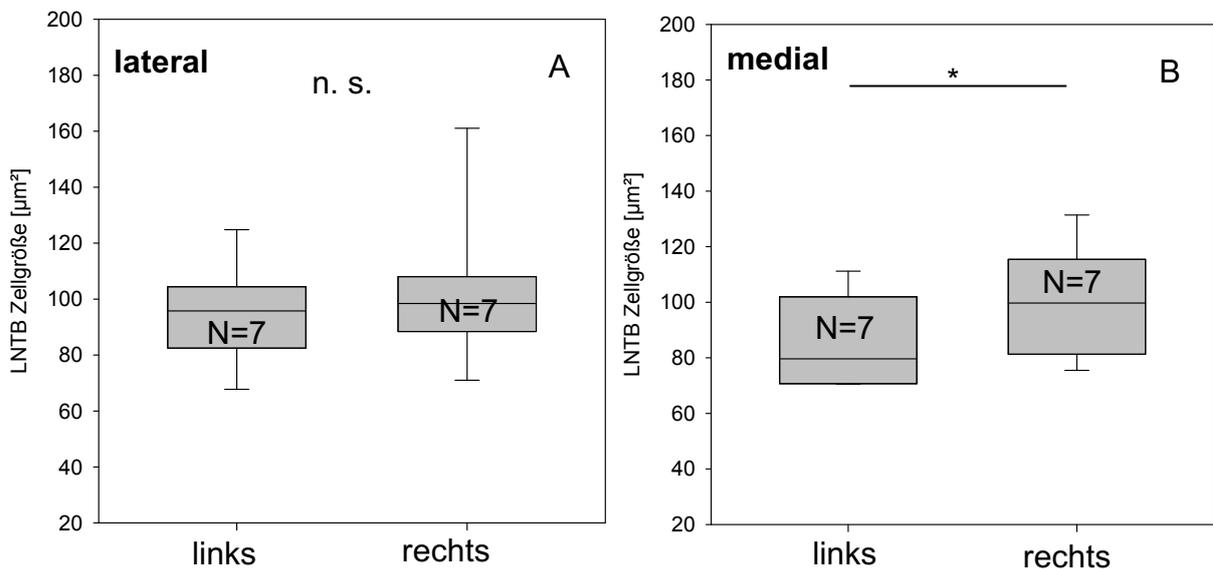


Abb. 77: Seitenvergleiche der LNTB-Zellgrößen für die einzelnen Bezirke der ertaubten Tiere (DKB) in der GABA-Färbung A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk. Es wurden Wilcoxon-Tests. Der Stern und der Strich weisen auf eine Signifikanz von $p < 0,05$ hin.

Ergebnisse

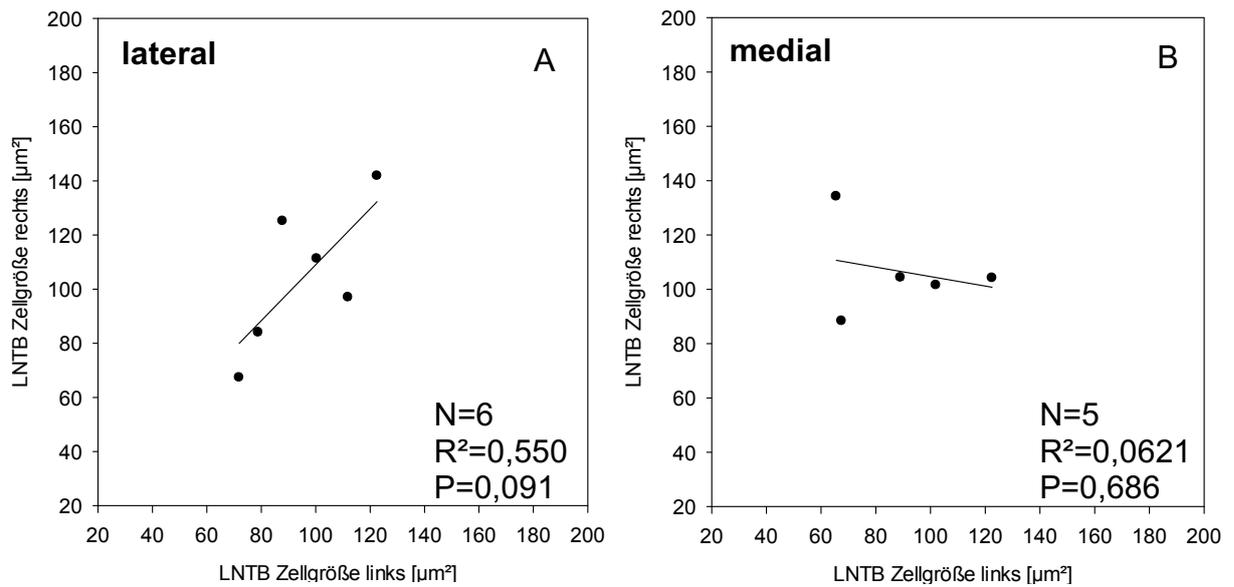


Abb. 78: LNTB-Zellquerschnittsflächen der Kontrolltiere (OG) im Seitenvergleich rechts/links in GABA für den lateralen (A) und medialen Bezirk (B). Die Linien stellen die linearen Regressionen dar. Die Querschnittsflächen sind in [μm^2] angegeben.

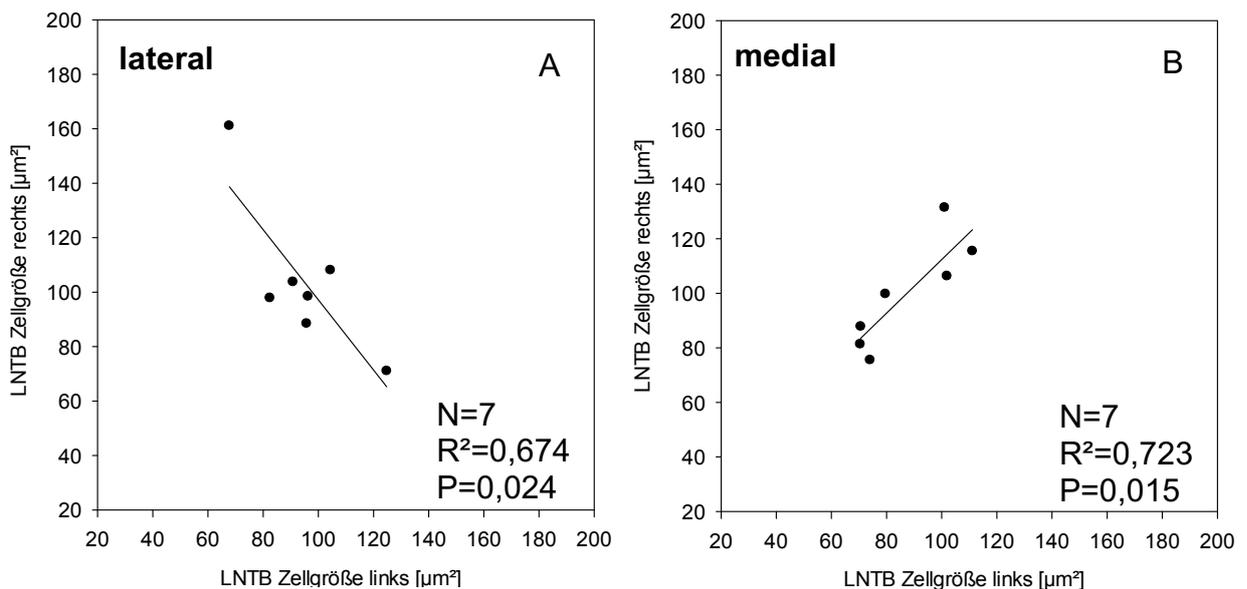


Abb. 79: LNTB-Zellquerschnittsflächen der ertaubten Tiere (DKB) im Seitenvergleich rechts/links in GABA für den lateralen (A) und medialen Bezirk (B). Die Linien stellen die linearen Regressionen dar. Die Querschnittsflächen sind in [μm^2] angegeben.

Ergebnisse

Da es bei den DKB-Tieren im medialen Bereich einen Hinweis auf Unterschiede der Zellgröße zwischen beiden Seiten gab, wurden die Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen der einzelnen Bezirke zwischen OG- und DKB-Tiergruppen auch separat für die linke und rechte Seite mittels MWU-Tests durchgeführt.

Der Medianwert der Zellen des linken lateralen Bezirks der OG-Tiere [Median $94,12 \pm 23,06$ (Q) μm^2] war kleiner als der linke laterale Wert der DKB-Tiere [Median $95,79 \pm 10,97$ (Q) μm^2]. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,955$; Abb. 80 A).

Medial linksseitig ergab sich ebenfalls für den Vergleich zwischen OG-Zellquerschnittsflächen [Median $94,12 \pm 22,23$ (Q) μm^2] und DKB-Zellquerschnittsflächen [Median $79,63 \pm 15,63$ (Q) μm^2] kein signifikanter Unterschied ($p=0,805$; Abb. 80 B).

Dieselben Vergleiche wurden für die Bezirke der rechten Seite durchgeführt.

Im rechten lateralen Bezirk waren die Zellquerschnittsflächen der OG-Tiere [Median $97,04 \pm 20,57$ (Q) μm^2] größer als die Querschnittsflächen der DKB-Tiere [Median $93,14 \pm 14,50$ (Q) μm^2]. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,661$; Abb. 81 A).

Die Zellquerschnittsflächen der OG-Tiere [Median $104,19 \pm 10,16$ (Q) μm^2] waren auch im rechten medialen Bereich größer als die Zellquerschnittsflächen der DKB-Tiere [Median $89,99 \pm 16,23$ (Q) μm^2]. Der Unterschied war ebenfalls nicht signifikant ($p=0,397$; Abb. 81 B).

Weder medial noch lateral kommt es zu Veränderungen der LNTB-Zellgrößen durch die Ertaubung.

Ergebnisse

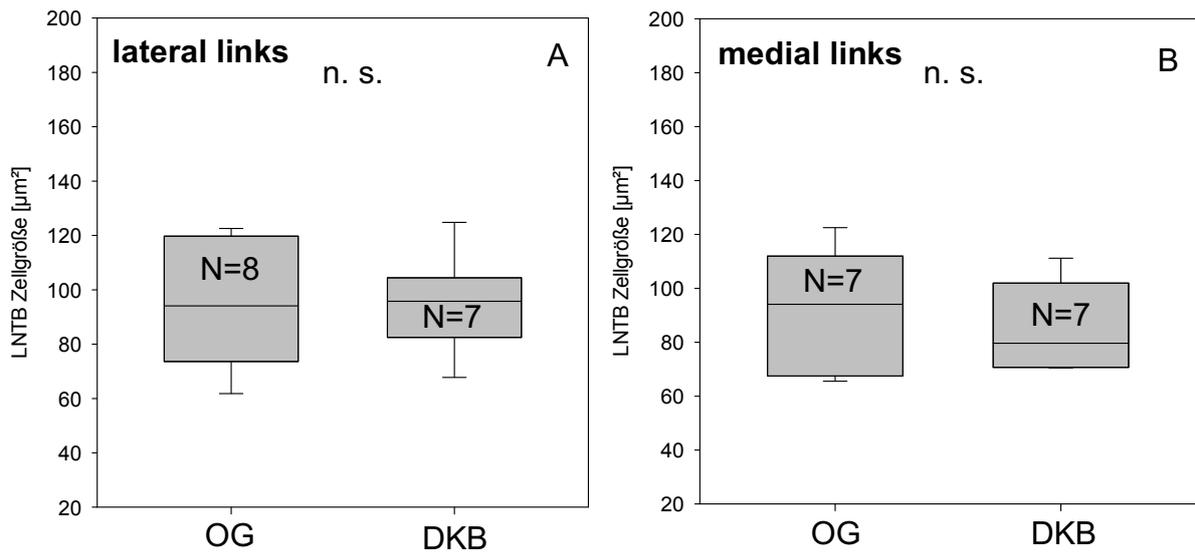


Abb. 80: Statistische Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen von OG und DKB der jeweiligen linken lateralen (A) und medialen Bezirke (B) in der GABA-Färbung. Es wurden MWU-Tests angewendet.

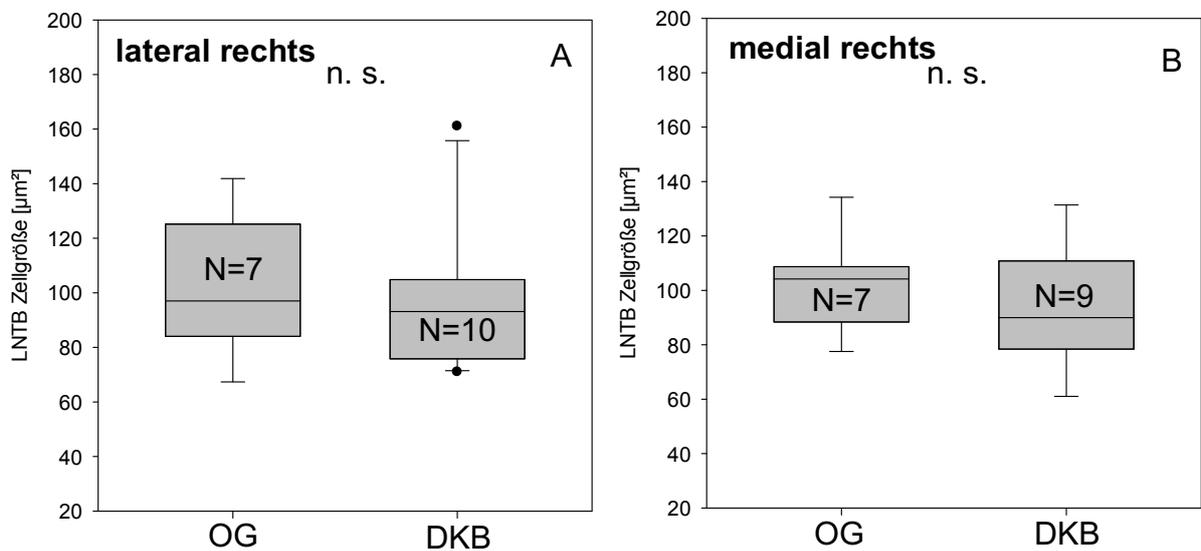


Abb. 81: Statistische Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen von OG und DKB der jeweiligen rechten lateralen (A) und medialen Bezirke (B) in der GABA-Färbung. Es wurden MWU-Tests angewendet.

Des Weiteren wurde die mittlere Zellgröße aus allen bei einem Tier vermessenen Zellen für die einzelnen Bereiche berechnet und für den Vergleich zwischen OG und DKB mittels MWU-Tests eingesetzt, um den Effekt der Ertaubung auf die tonotop organisierten Bezirke zu untersuchen. Die Werte

Ergebnisse

beider Seiten wurden zusammengefasst, da der Seitenunterschied bei den DKB-Tieren nicht erwartet war und der Gesamteffekt der Ertaubung untersucht werden sollte.

Im lateralen Bereich waren die Zellquerschnittsflächen der OG-Tiere [Median $104,02 \pm 21,36$ (Q) μm^2] größer als die der DKB-Tiere [Median $90,00 \pm 10,37$ (Q) μm^2]. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,488$; Abb. 82 A).

Die medialen Zellquerschnittsflächen waren bei den OG-Tieren [Median $98,62 \pm 10,86$ (Q) μm^2] nahezu gleich groß wie bei den DKB-Tieren [Median $89,99 \pm 16,65$ (Q) μm^2]. Das Ergebnis des MWU-Tests war nicht signifikant ($p=0,251$; Abb. 82 B).

Auch bei den Schnitten in der GABA-Färbung waren bezüglich den Zellquerschnittsflächen des medialen sowie des lateralen Bereichs keine signifikanten Veränderungen nachzuweisen.

Tabelle 14.4 zeigt die Medianwerte der beiden LNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite in der GABA-Färbung. Entsprechend sind unten in der Tabelle die Werte für die über alle bei einem Tier auf der rechten und linken Seite vermessenen und gemittelten LNTB-Zellquerschnittsflächen aufgelistet.

Ergebnisse

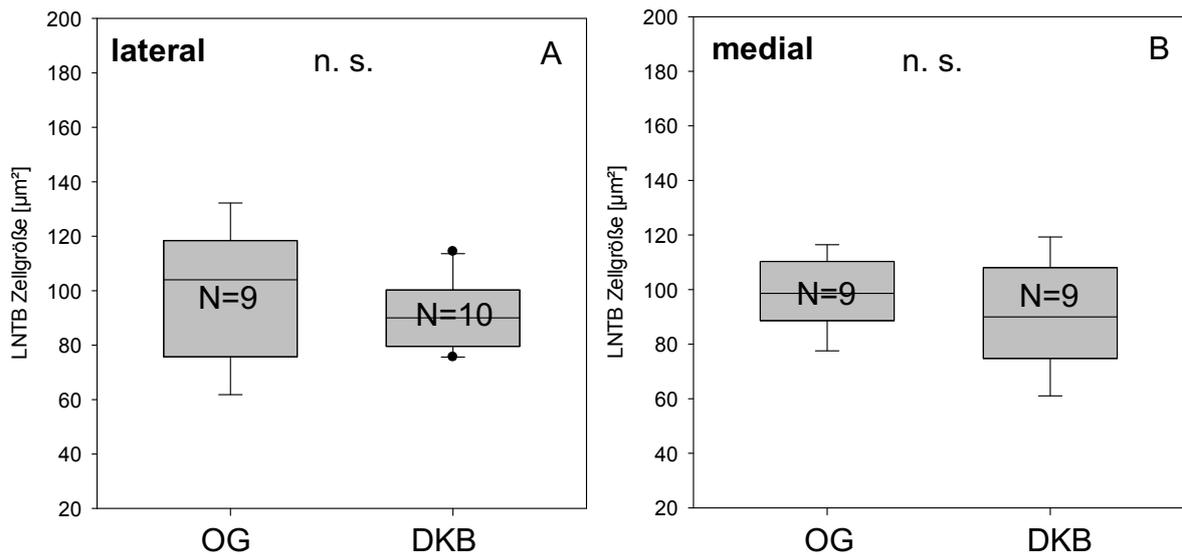


Abb. 82: Statistische Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen (über beide Seiten gemittelt) in GABA zwischen OG und DKB für den lateralen (A) und den medialen Bereich (B). Es wurden MWU-Tests angewendet.

Tab. 14.4: Zusammenfassung der Zellquerschnittsflächen-Werte in $[\mu\text{m}^2]$ der einzelnen LNTB-Bezirke in der GABA-Färbung.

LNTB	Zellquerschnittsfläche links (Median \pm Q)	Zellquerschnittsfläche rechts (Median \pm Q)
OG lateral	94,11 \pm 18,72	104,17 \pm 24,74
OG medial	89,02 \pm 22,87	104,19 \pm 12,16
DKB lateral	95,79 \pm 10,97	98,44 \pm 9,82
DKB medial	79,63 \pm 15,63	99,71 \pm 17,08
	Zellquerschnittsfläche links (Mittelwert \pm SD)	Zellquerschnittsfläche rechts (Mittelwert \pm SD)
OG lateral	95,57 \pm 19,59	104,46 \pm 27,29
OG medial	89,30 \pm 24,01	106,55 \pm 16,82
DKB lateral	94,62 \pm 17,78	104,08 \pm 27,91
DKB medial	87,01 \pm 17,16	99,62 \pm 19,84

LNTB	Zellquerschnittsfläche OG gesamt (Median \pm Q)	Zellquerschnittsfläche DKB gesamt (Median \pm Q)

Ergebnisse

lateral	104,02 ± 21,36	90,00 ± 10,37
medial	98,62 ± 10,86	89,99 ± 16,65
	Zellquerschnittsfläche OG gesamt (Mittelwert ± SD)	Zellquerschnittsfläche DKB gesamt (Mittelwert ± SD)
lateral	98,03 ± 23,95	91,43 ± 12,92
medial	98,49 ± 12,80	89,24 ± 19,53

3.6.9 Vergleich der Zellgrößen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der GABA-Färbung

Die ventro-lateralen und dorso-lateralen Bezirke des LNTB wurden in den GABA-gefärbten Schnitten zu lateralen Bereichen zusammengefasst, die ventro-medialen und dorso-medialen Bezirke wurden zu medialen Bereichen gruppiert.

Um zu analysieren, zwischen welchen Bereichen des LNTB Unterschiede bezüglich der Zellgröße bestehen, wurden für jedes Tier ein Mittelwert über alle Zellen beider Seiten gebildet.

Mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests wurden die Zellquerschnittsflächen der einzelnen Bereiche der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bereichen ($p=1,00$; Abb. 83 A). Nachfolgend konnte deshalb auf paarweise Vergleiche mit Wilcoxon-Tests verzichtet werden.

Auch die Zellquerschnittsflächen der Bereiche der DKB-Tiere wurden mittels Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Es ergab sich für die Zellquerschnittsflächen der DKB-Tiere ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen dem lateralen [Median $93,68 \pm 12,01$ (Q) μm^2 ; MW $92,06 \pm 13,54$ (SD) μm^2] und dem medialen Bereich [Median $89,99 \pm 16,65$ (Q) μm^2 ; MW $89,24 \pm 19,53$ (SD) μm^2 ; $p=0,652$; Abb. 83 B]. Auch hier wurde auf eine weitere Untersuchung mit Wilcoxon-Tests verzichtet.

Ergebnisse

Für die Tiere der Kontrollgruppe und die ertaubten Tiere liegt innerhalb des LNTB und in der GABA-Färbung kein Gradient der Zellgröße vor.

Die Medianwerte der OG-Tiere mit Quartilen sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen sind im zweiten Teil von Tabelle 14.4 für die GABA-Färbung zusammengefasst.

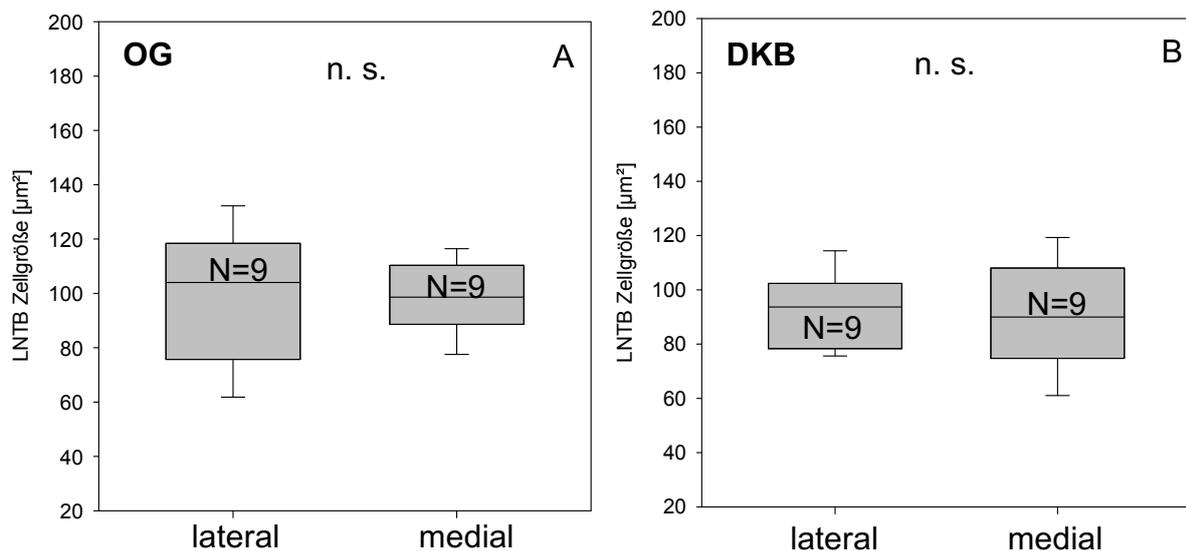


Abb. 83: Statistische Vergleiche der Zellgrößen (über beide Seiten gemittelt) in den einzelnen Bezirken (lateral und medial) des LNTB in μm^2 und in der GABA-Färbung für OG (A) und DKB (B). Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt.

3.6.10 Vergleich der LNTB-Zellquerschnittsflächen zwischen den Färbungen Nissl, GABA und Glycin

Ein Vergleich der Zellquerschnittsflächen über den gesamten LNTB soll klären, ob Unterschiede in den drei verschiedenen Färbungen vorliegen. Pro Tier und Färbung wurde jeweils ein Mittelwert aus den rechten und linken LNTB-Zellquerschnittsflächen gebildet. Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurden diese Werte miteinander verglichen.

Ergebnisse

Bei den Kontrolltieren der Gruppe OG ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Färbungen Nissl [Median $92,29 \pm 19,36$ (Q) μm^2], GABA [Median $98,17 \pm 10,15$ (Q) μm^2] und Glycin [Median $80,44 \pm 6,16$ (Q) μm^2 ; $p=0,125$; Abb. 84 A]. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Auch bei den ertaubten Tieren (DKB) wurde ein Friedman-Test angewendet, um zu prüfen, ob bei den Zellquerschnittsflächen über den gesamten LNTB Unterschiede zwischen den einzelnen Färbungen vorlagen [Nissl: Median $87,34 \pm 21,22$ (Q) μm^2 ; GABA: Median $94,37 \pm 10,62$ (Q) μm^2 ; Glycin: Median $82,42 \pm 12,16$ (Q) μm^2 ; Abb. 84 B]. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,528$), weshalb auf nachfolgende paarweise Vergleich mittels post-hoc-Wilcoxon-Tests verzichtet werden konnte. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

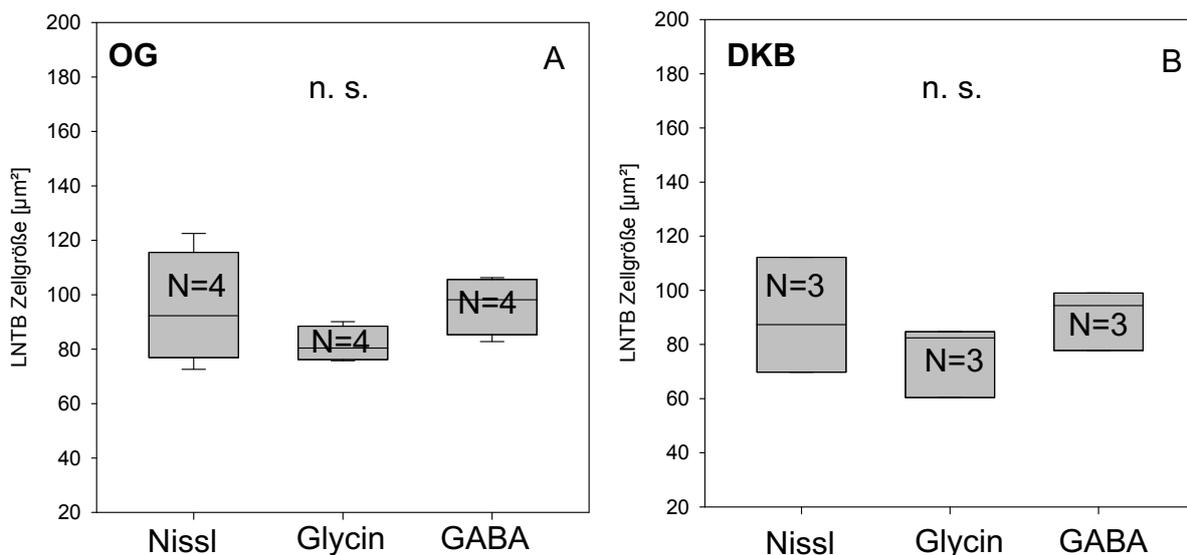


Abb. 84: Statistische Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen (über beide Seiten gemittelt) der OG- (A) und DKB-Tiere (B) in den einzelnen Färbungen Nissl, Glycin und GABA. Es wurden Friedman-Tests angewendet.

Ergebnisse

Die einzelnen Bezirke der OG-Tiere wurden ebenfalls auf Unterschiede zwischen den Zellquerschnittsflächen in den drei Färbungen untersucht (Abb. 85 A). Pro Tier, Färbung und Bezirk wurden aus den rechten und linken Zellquerschnittsflächen Mittelwerte gebildet. Diese wurden ebenfalls mittels Friedman-Test auf Unterschiede geprüft. Beim lateralen Bezirk der Kontrolltiere war das Ergebnis des Tests signifikant ($p=0,018$), weshalb nachfolgend paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt wurden. Die Medianwerte und Quartile der einzelnen Färbungen des lateralen Bezirks der OG-Tiere sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind für eine bessere Übersicht in der nachfolgenden Tabelle 14.5 aufgelistet. Zwischen den Zellgrößen der Nissl- und der Glycin-Färbung trat ein signifikanter Unterschied auf. Hier waren die Zellquerschnittsflächen der Glycin-Färbung signifikant kleiner als die der Nissl-Färbung.

Tab. 14.5: Paarweise Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen der lateralen Bezirke der OG-Tiere in Bezug auf ihre Färbungen in μm^2

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (111,62 \pm 10,05)	GABA (96,80 \pm 19,89)	$p=0,313$
Nissl (111,62 \pm 10,05)	Glycin (80,52 \pm 9,23)	$p=0,008$
GABA (96,80 \pm 19,89)	Glycin (80,52 \pm 9,23)	$p=0,109$

In den medialen Bezirken der Kontrolltiere war der Unterschied der Zellgrößen zwischen den Färbungen nicht signifikant [Nissl: Median 95,69 \pm 16,70 (Q) μm^2 ; GABA: Median 100,22 \pm 12,23 (Q) μm^2 ; Glycin: Median 81,17 \pm 8,02 (Q) μm^2 ; $p=0,355$], weshalb auf nachfolgende paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests verzichtet wurde (Abb. 85 B).

Ergebnisse

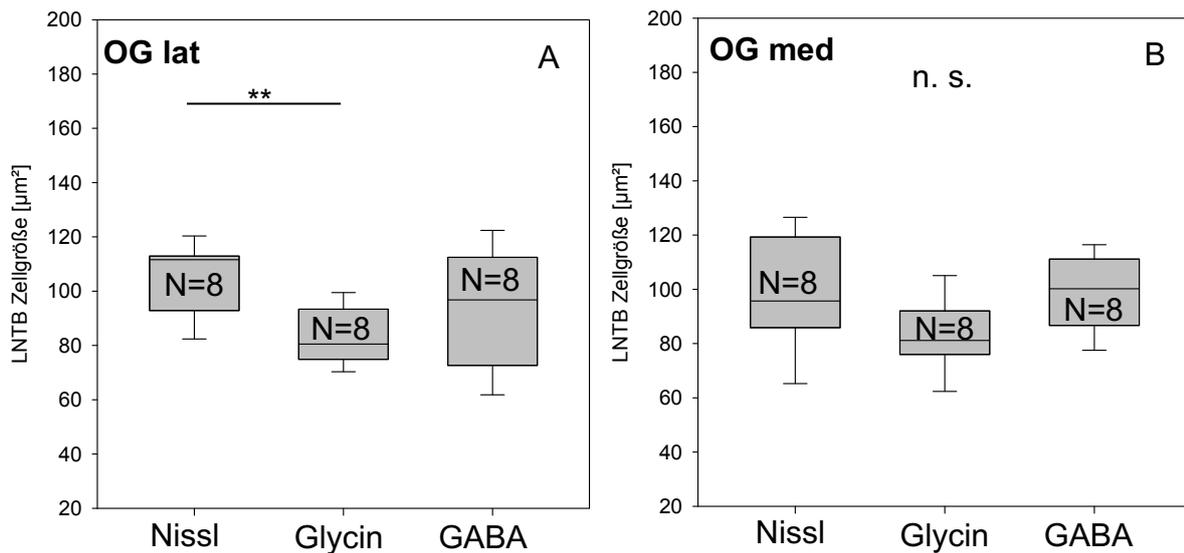


Abb. 85: Statistische Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen (über beide Seiten gemittelt) der einzelnen Bezirke der OG-Tiere in den drei verschiedenen Färbungen Nissl, Glycin und GABA. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk. Es wurden Friedman- sowie nachfolgend post-hoc-Wilcoxon-Tests angewendet. ** stehen für eine Signifikanz von $p < 0,01$.

Die einzelnen Bezirke der DKB-Tiere wurden ebenfalls auf Unterschiede zwischen den Zellquerschnittsflächen in den drei Färbungen untersucht. Pro Tier, Färbung und Bezirk wurden aus den rechten und linken Zellquerschnittsflächen Mittelwerte gebildet. Diese wurden ebenfalls mittels Friedman-Test auf Unterschiede geprüft. Beim lateralen Bezirk der ertaubten Tiere war das Ergebnis des Tests signifikant ($p=0,002$; Abb. 86 A), weshalb nachfolgend paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt wurden. Die Medianwerte und Quartile der einzelnen Färbungen des lateralen Bezirks der OG-Tiere sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind für eine bessere Übersicht in der nachfolgenden Tabelle 14.6 aufgelistet. Wie auch schon bei den OG-Tieren waren die Zellquerschnittsflächen der Glycin-Färbung kleiner als die der Nissl-Färbung. Die Zellen in der Glycin-Färbung waren außerdem signifikant kleiner als die Zellen in der GABA-Färbung.

Ergebnisse

Tab. 14.6: Paarweise Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen der lateralen Bezirke der DKB-Tiere in Bezug auf ihre Färbungen in μm^2

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (91,45 \pm 15,53)	GABA (90,00 \pm 10,37)	p=0,922
Nissl (91,45 \pm 15,53)	Glycin (69,02 \pm 11,77)	p=0,002
GABA (90,00 \pm 10,37)	Glycin (69,02 \pm 11,77)	p=0,004

In den medialen Bezirken der ertaubten Tiere war der Unterschied der Zellgrößen zwischen den Färbungen wie auch bei den Kontrolltieren nicht signifikant [Nissl: Median 95,20 \pm 17,29 (Q) μm^2 ; GABA: Median 89,99 \pm 16,65 (Q) μm^2 ; Glycin: Median 62,35 \pm 18,51 (Q) μm^2 ; p=0,278], weshalb auf nachfolgende paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests verzichtet wurde (Abb. 86 B).

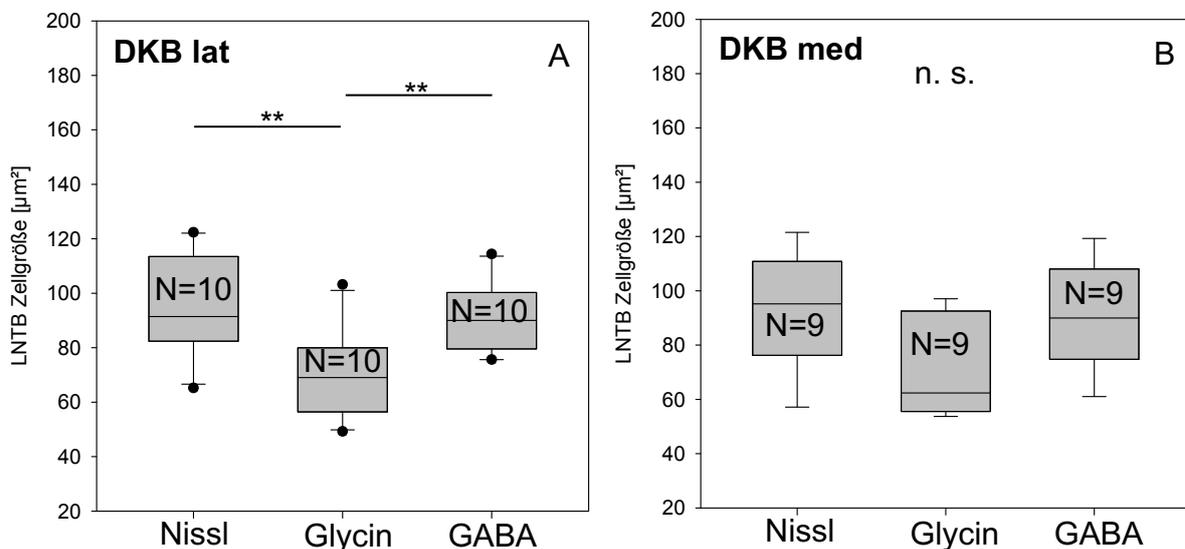


Abb. 86: Statistische Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen (über beide Seiten gemittelt) der einzelnen Bezirke der DKB-Tiere in den drei verschiedenen Färbungen Nissl, Glycin und GABA. A: lateraler Bezirk, B: medialer Bezirk. Es wurden Friedman- sowie nachfolgend post-hoc- Wilcoxon-Tests angewendet. ** stehen für eine Signifikanz von $p < 0,01$.

Die einzelnen LNTB-Bezirke wurden außerdem separat für die linke und rechte Seite sowie separat für die Tiergruppen bezüglich ihrer Färbung miteinander verglichen.

Ergebnisse

So wurde für den Vergleich des linken lateralen Bezirks der OG-Tiere ein Friedman-Test durchgeführt, der die Zellquerschnittsflächen aller drei Färbungen Nissl [Median $109,23 \pm 15,41$ (Q) μm^2], Glycin [Median $83,82 \pm 10,37$ (Q) μm^2] und GABA [Median $87,84 \pm 20,00$ (Q) μm^2] auf Unterschiede prüfen soll. Die linken lateralen Zellquerschnittsflächen der drei Färbungen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf ($p=0,192$; Abb. 87 A).

Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurden auch die rechten lateralen Bezirke der OG-Tiere miteinander verglichen. Der Median der Zellquerschnittsflächen in der Nissl-Färbung [$111,43 \pm 12,36$ (Q) μm^2] war größer als die Werte der Zellquerschnittsflächen in der GABA- [Median $89,58 \pm 17,71$ (Q) μm^2] und der Glycin-Färbung [Median $70,83 \pm 8,30$ (Q) μm^2]. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,093$; Abb. 87 B).

Weiterhin wurde der linke mediale Bereich des LNTB der OG-Tiere untersucht. Der Median der Zellquerschnittsflächen in der GABA-Färbung [$98,02 \pm 15,48$ (Q) μm^2] war größer als die Werte der Zellquerschnittsflächen in der Nissl- [Median $97,80 \pm 22,37$ (Q) μm^2] und der Glycin-Färbung [Median $79,12 \pm 10,37$ (Q) μm^2]. Hier war das Ergebnis des Tests mit $p=0,052$ knapp nicht signifikant (Abb. 87 C).

Auch beim rechten medialen Bereich des LNTB der OG-Tiere wurden die Zellquerschnittsflächen aller drei Färbungen miteinander verglichen. Der Median der Zellquerschnittsflächen in der Nissl-Färbung [$89,77 \pm 24,74$ (Q) μm^2] war größer als die Werte der Zellquerschnittsflächen in der GABA- [Median $101,57 \pm 11,74$ (Q) μm^2] und der Glycin-Färbung [Median $88,68 \pm 11,85$ (Q) μm^2]. Der Unterschied war auch hier nicht signifikant ($p=0,954$; Abb. 87 D).

Bedingt durch die teilweise geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Auch die Bereiche der DKB-Tiere wurden mittels Friedman-Test auf Unterschiede zwischen den Färbungen geprüft.

Für den Vergleich des linken lateralen Bezirks der DKB-Tiere war das Ergebnis des Tests signifikant ($p=0,042$; Abb. 88 A). Um herauszufinden, zwischen welchen Färbungen signifikante Unterschiede bestanden, wurden die

Ergebnisse

Medianwerte der Zellquerschnittsflächen paarweise mit post-hoc-Wilcoxon-Tests geprüft. Die Medianwerte und Quartile der einzelnen Färbungen des linken lateralen Bezirks der DKB-Tiere sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind für eine bessere Übersicht in der nachfolgenden Tabelle 14.2 aufgelistet. Bei den paarweisen Vergleichen waren die Ergebnisse der Tests nicht signifikant.

Tab. 14.2: Paarweise Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen der linken lateralen Bezirke der DKB-Tiere in Bezug auf ihre Färbungen in μm^2

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (84,57 \pm 5,00)	GABA (93,31 \pm 16,50)	p=0,375
Nissl (84,57 \pm 5,00)	Glycin (74,59 \pm 2,53)	p=0,125
GABA (93,31 \pm 16,50)	Glycin (74,59 \pm 2,53)	p=0,125

Auch das Ergebnis des Vergleichs zwischen den drei Färbungen der rechten lateralen Bezirke der DKB-Tiere mittels Friedman-Test war signifikant (p=0,042; Abb. 88 B). Es wurden ebenfalls paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt. Die Medianwerte und Quartile der einzelnen Färbungen des rechten lateralen Bezirks der DKB-Tiere sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind für eine bessere Übersicht in der nachfolgenden Tabelle 14.3 aufgelistet. Zwischen den rechten lateralen LNTB-Zellgrößen der GABA- und der Glycin-Färbung lag ein signifikanter Unterschied vor. Die Zellen in der Glycin-Färbung waren signifikant kleiner als die Zellen in der GABA-Färbung. Der Medianwert der Zellen in der Glycin-Färbung war außerdem kleiner als der Medianwert der Zellgrößen in der GABA-Färbung. Hierfür lag jedoch nur ein Trend vor.

Ergebnisse

Tab. 14.3: Paarweise Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen der rechten lateralen Bezirke der DKB-Tiere in Bezug auf ihre Färbungen in μm^2

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (92,69 \pm 29,13)	GABA (97,86 \pm 15,08)	p=0,734
Nissl (92,69 \pm 29,13)	Glycin (57,92 \pm 14,99)	p=0,074
GABA (97,86 \pm 15,08)	Glycin (57,92 \pm 14,99)	p=0,008

Weiterhin wurde der linke mediale DKB-Bereich des LNTB mittels Friedman-Test untersucht. Der Median der Zellquerschnittsflächen in der Nissl-Färbung [80,94 \pm 12,18 (Q) μm^2] war kleiner als die Werte der Zellquerschnittsflächen in der GABA- [Median 101,09 \pm 20,34 (Q) μm^2] und größer als die Werte der Glycin-Färbung [Median 64,65 \pm 17,77 (Q) μm^2]. Hier war das Ergebnis des Tests mit p=0,361 nicht signifikant (Abb. 88 C).

Auch beim rechten medialen DKB-Bereich des LNTB wurden die Zellquerschnittsflächen aller drei Färbungen mittels Friedman-Test miteinander verglichen. Der Median der Zellquerschnittsflächen in der Nissl-Färbung [101,33 \pm 29,69 (Q) μm^2] war größer als die Werte der Zellquerschnittsflächen in der GABA- [Median 89,88 \pm 13,83 (Q) μm^2] und der Glycin-Färbung [Median 71,42 \pm 20,32 (Q) μm^2]. Der Unterschied war auch hier nicht signifikant (p=0,236; Abb. 88 D).

Bedingt durch die teilweise geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Ergebnisse

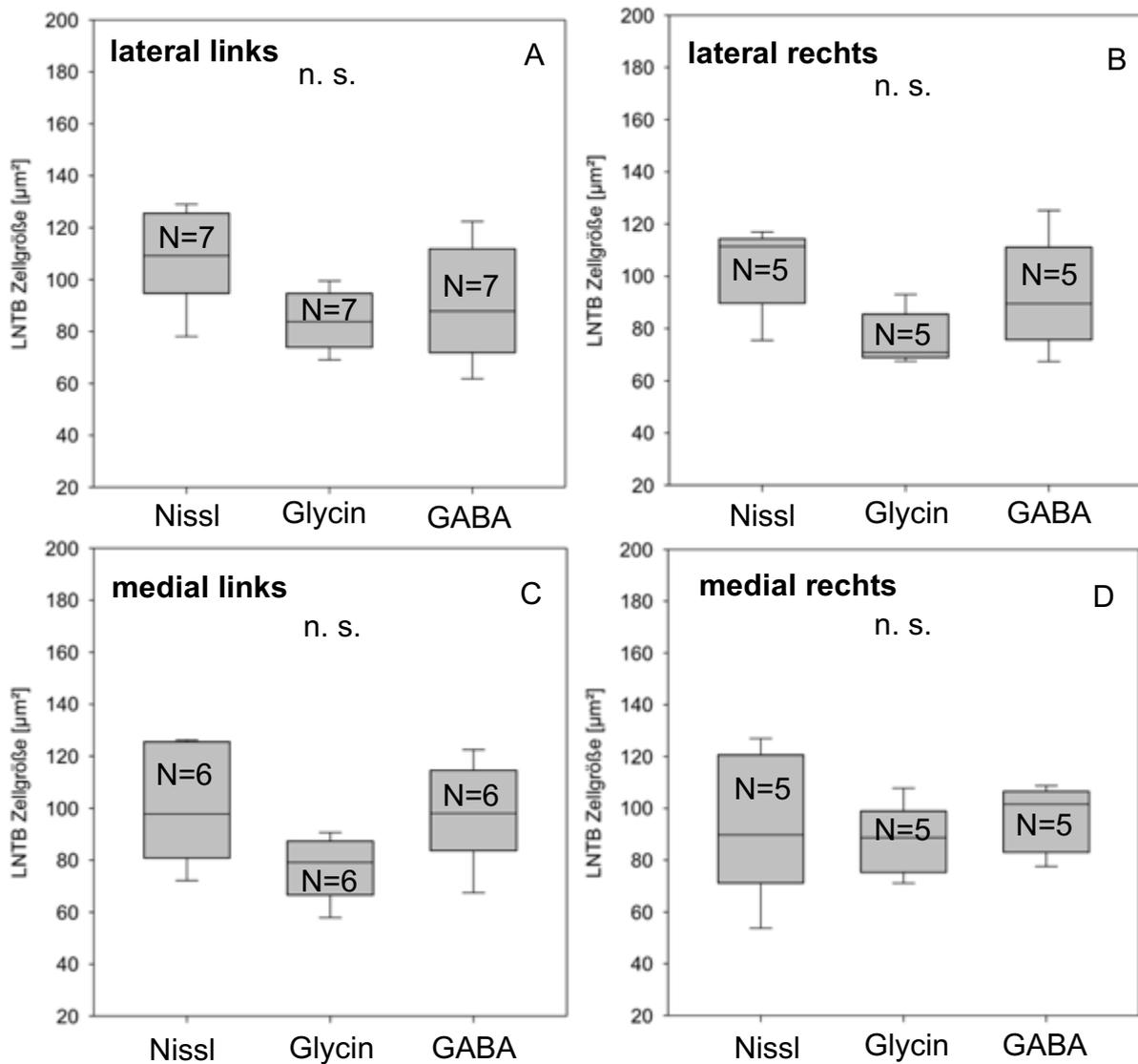


Abb. 87: Statistische Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen der Bezirke der rechten und linken Bezirke der OG-Tiere zwischen den Färbungen Nissl, Glycin und GABA. Es wurden Friedman- sowie post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

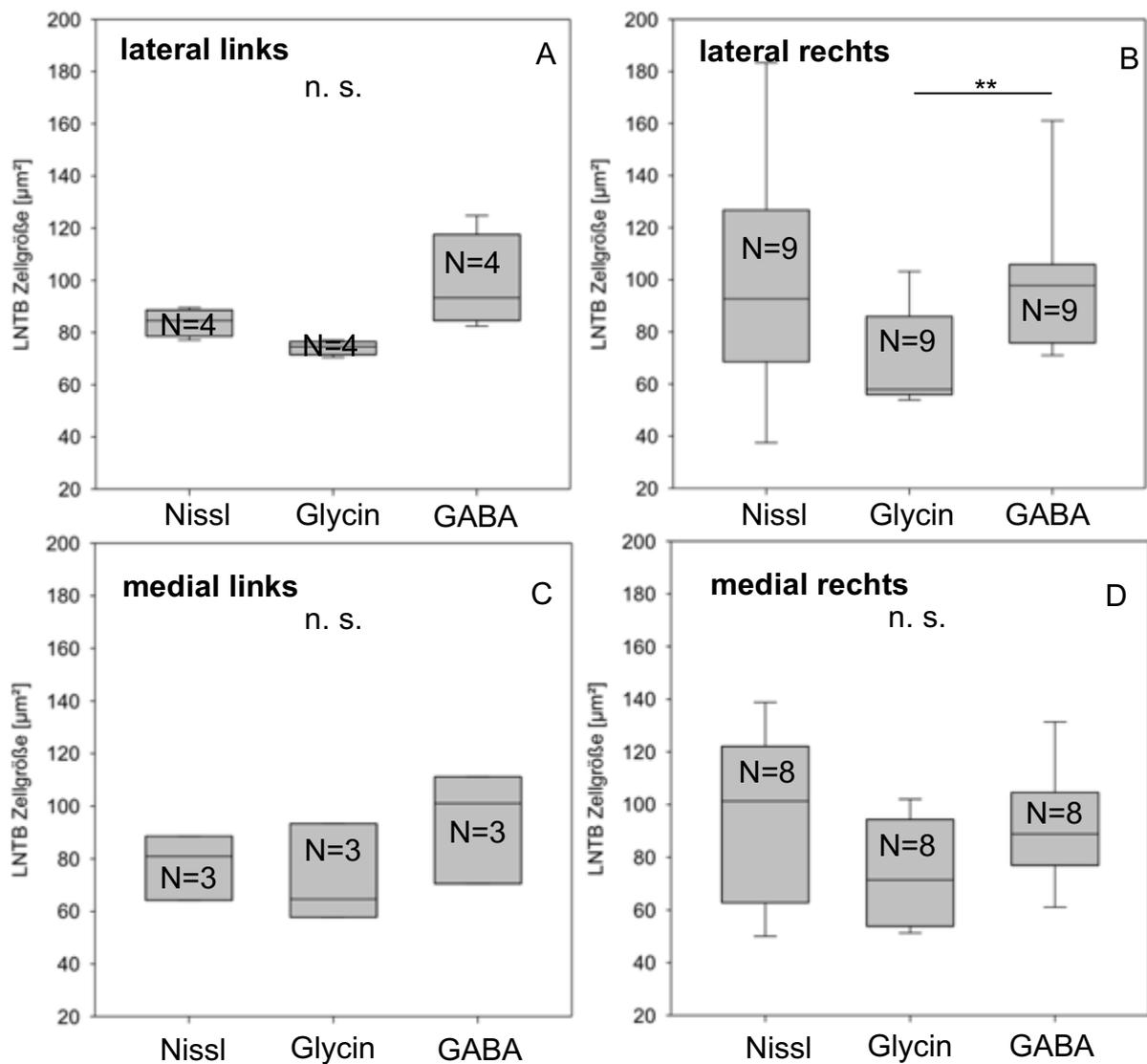


Abb. 88: Statistische Vergleiche der LNTB-Zellquerschnittsflächen der rechten und linken Bezirke der DKB-Tiere zwischen den Färbungen Nissl, GABA und Glycin. Es wurden Friedman- sowie post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt. Zwei Sterne stehen für eine Signifikanz von $p < 0,01$.

3.7 Zellzahlen der Neurone des LNTB

In diesem Teil der Untersuchung soll geklärt werden, ob die Zellzahlen der Neuronen des LNTB bedingt durch die Ertaubung einer Veränderung unterliegen. Die Tabellen 15-17 im Anhang zeigen eine Zusammenfassung der Anzahl der Neurone über den LNTB in den Färbungen Nissl, Glycin und GABA.

Ergebnisse

3.7.1 Anzahl der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB

Die Auswirkung der Ertaubung auf die Zellzahlen wurde zunächst über den gesamten LNTB in der Nissl-Färbung untersucht. Hierfür wurden pro Tier alle Zellen separat für beide Seiten ermittelt. Jedes Tier erhielt dadurch einen Gesamtwert für die linke Seite und einen Gesamtwert für die rechte Seite.

Ob bei den OG-Tieren eine Ungleichheit zwischen der Anzahl der Zellen der linken Seite und der Anzahl der Zellen der rechten Seite besteht, wurde mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests geprüft (Abb. 89 A). Der Test zeigte, dass sich die Anzahl der rechten Seite [Median 14,00 ± 4,50 (Q)] nicht von der Anzahl der linken Seite unterscheidet [Median 15,00 ± 3,25 (Q); $p=0,910$].

Auch die DKB-Tiere wurden auf diese Weise mittels Wilcoxon-Test untersucht (Abb. 89 B). Die linke Seite [Median 20,00 ± 5,63 (Q)] wies im Median mehr Zellen auf als die rechte Seite [Median 13,00 ± 2,88 (Q)]. Der Unterschied war mit $p=0,084$ jedoch nicht signifikant.

Es lagen somit bei beiden Tiergruppen keine Asymmetrien zwischen der rechten und der linken Seite vor.

Abbildung 90 A stellt den direkten Seitenvergleich der linken und rechten Anzahl der Zellen für die Kontrolltiere (OG) dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=9$; $R=0,203$; $p=0,601$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zellzahlen der rechten und der linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Das Verhältnis der Zellzahl der rechten Seite zur Zellzahl der linken Seite für die ertaubten Tiere (DKB) ist in Abbildung 90 B zu sehen. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen beiden Seiten nachgewiesen werden ($N=10$; $R=0,830$; $p=0,003$).

Ergebnisse

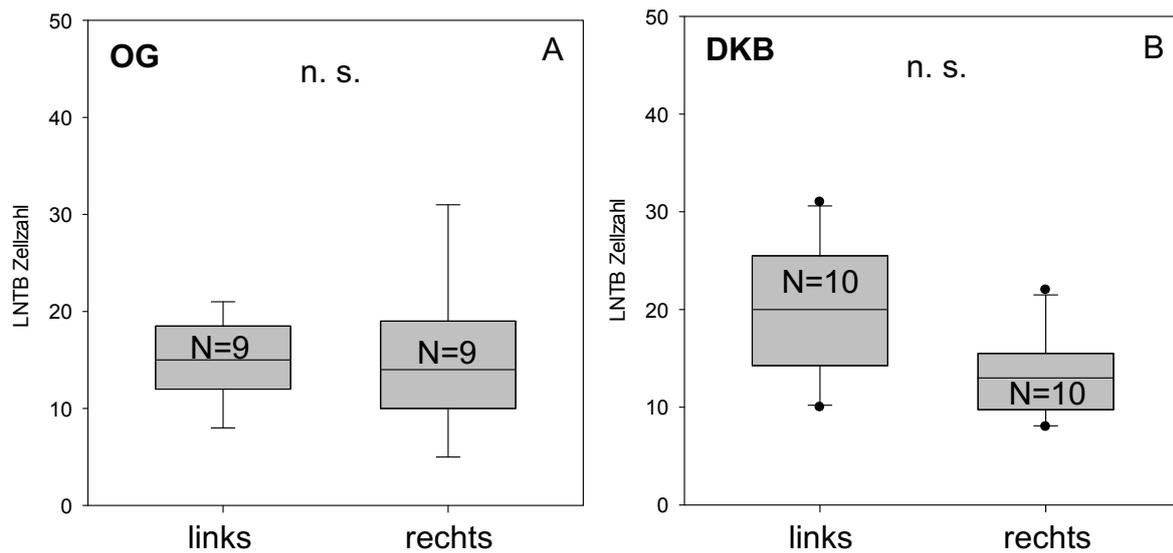


Abb. 89: Statistische Vergleiche der LNTB-Gesamtzellzahlen zwischen rechter und linker Seite der OG-Tiere (A) sowie der DKB-Tiere (B) in der Nissl-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

Da sowohl bei den OG-Tieren als auch bei den DKB-Tieren kein signifikanter Seitenunterschied vorhanden war, konnten für den Gesamtvergleich der Zellzahl zwischen den OG- und DKB-Tieren in der Nissl-Färbung Mittelwerte aus den Werten der rechten und linken Seite gebildet werden. Hierfür wurde pro Tier die Anzahl der Zellen beider Seiten addiert und durch zwei dividiert. Dieser Vergleich sollte einen möglichen ertaubungsbedingten Effekt auf die Zellzahlen des gesamten LNTB in den Nissl gefärbten Schnitten untersuchen (Abb. 91). Mit Hilfe eines MWU-Tests wurde der Vergleich durchgeführt. Im Median war die Zellzahl der OG-Tiere [Median 13,00 ± 3,25 (Q)] nahezu identisch zur Zellzahl der DKB-Tiere [Median 16,75 ± 1,38 (Q)].

Dieses Ergebnis zeigt keine signifikante Veränderung der Anzahl der Zellen des LNTB durch die Ertaubung ($p=0,368$).

Ergebnisse

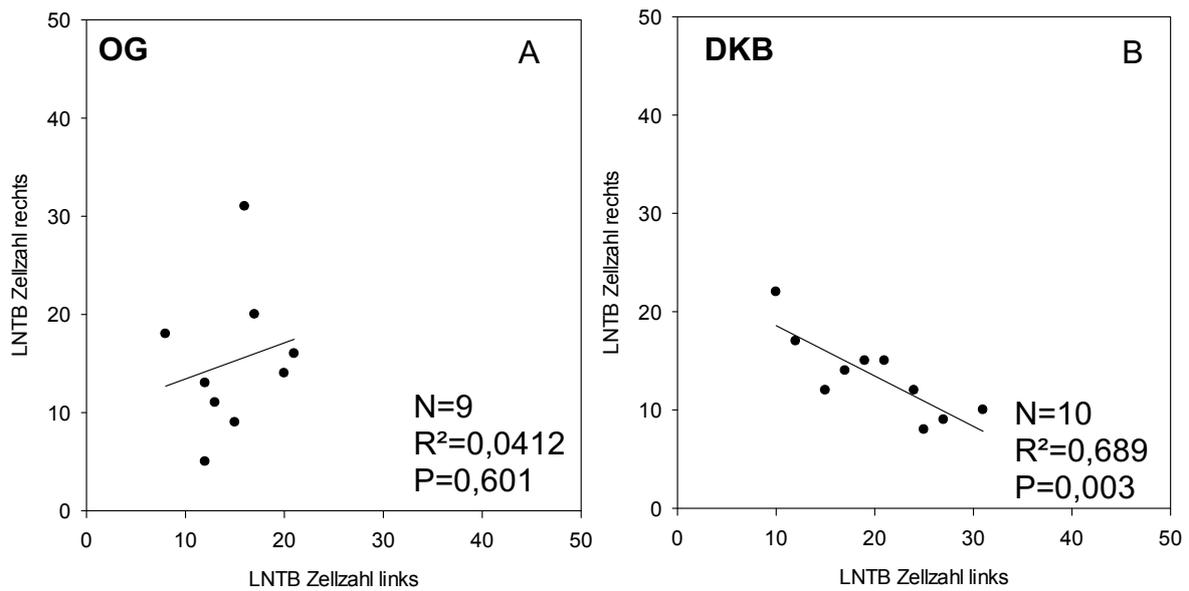


Abb. 90: Anzahl der Neuronen des LNTB im Seitenvergleich rechts/links für OG-Tiere (A) und DKB-Tiere (B) in der Nissl-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

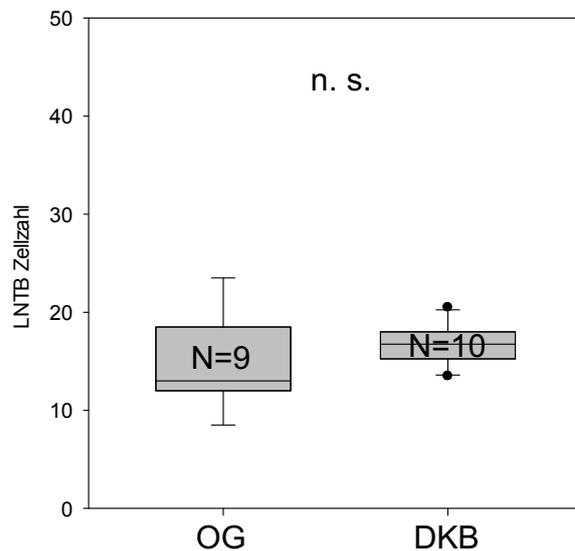


Abb. 91: Statistischer Vergleich der Nissl-Zellzahlen (links und rechts gemittelt) des LNTB zwischen den Kontrolltieren (OG) und den ertaubten Tieren (DKB). Als Test wurde der MWU-Test angewendet.

Tabelle 15.1 zeigt eine Zusammenfassung der Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Zellzahlen des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen für die Schnitte in Nissl-Färbung.

Ergebnisse

Tab. 15.1: Übersicht über die Medianwerte mit Q sowie die Mittelwerte mit SD der LNTB-Zellzahlen von OG und DKB in der Nissl-Färbung.

LNTB	Anzahl Zellen links (Median ± Q)	Anzahl Zellen rechts (Median ± Q)
OG	15,00 ± 3,25	14,00 ± 4,50
DKB	20,00 ± 5,63	13,00 ± 2,88
	Anzahl Zellen links (Mittelwert ± SD)	Anzahl Zellen rechts (Mittelwert ± SD)
OG	14,89 ± 4,14	15,22 ± 7,48
DKB	20,10 ± 6,76	13,50 ± 4,22

LNTB	Anzahl Zellen OG (Median ± Q)	Anzahl Zellen DKB (Median ± Q)
	13,00 ± 3,25	16,75 ± 1,38
	Anzahl Zellen OG (Mittelwert ± SD)	Anzahl Zellen DKB (Mittelwert ± SD)
	15,06 ± 4,63	16,80 ± 2,03

3.7.2 Zellzahlen der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB

Im Folgenden wurde untersucht, ob es in den einzelnen Bezirken des LNTB in der Nissl-Färbung zur Asymmetrie oder zu ertaubungsbedingten Veränderungen bezüglich der Zellzahlen kam.

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen den linken und rechten ventro-lateralen LNTB-Bezirken der Kontrollgruppe (OG) zu prüfen, wurden die Werte mit einem Wilcoxon-Test verglichen.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem linken [Median 3,00 ± 1,00 (Q)] und rechten [Median 5,00 ± 1,00 (Q)] dorso-lateralen LNTB-Bezirk (p=0,098; Abb. 92 A).

Ergebnisse

Auch dorso-medial ergab der Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,945$; Abb. 92 B). Die Anzahl der Zellen der linken Seite [Median $3,00 \pm 1,50$ (Q)] unterschied sich nicht von der Zellzahl der rechten Seite [Median $3,00 \pm 1,00$ (Q)].

Zwischen dem linken [Median $4,00 \pm 1,75$ (Q)] und rechten ventro-lateralen Bezirk [Median $2,00 \pm 1,25$ (Q)] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,359$; Abb. 92 C).

Ventro-medial zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen rechter [Median $3,00 \pm 1,75$ (Q)] und linker Seite [Median $4,00 \pm 2,25$ (Q)]; $p=0,438$; Abb. 92 D).

Anschließend folgte der Vergleich zwischen den Zellzahlen der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren (DKB; Abb. 93). Auch hier wurde mittels Wilcoxon-Test geprüft, ob eine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten vorliegt.

Dorso-lateral war kein signifikanter Unterschied zwischen den Zellzahlen beider Seiten [links: Median $4,50 \pm 1,63$ (Q); rechts: Median $3,00 \pm 1,38$ (Q); $p=0,250$; Abb. 93 A] vorhanden.

Ebenfalls erwies sich der Unterschied zwischen der Anzahl der Zellen des linken dorso-medialen Bezirks [Median $4,00 \pm 2,50$ (Q)] und des rechten dorso-medialen Bezirks [Median $4,00 \pm 1,50$ (Q)] als nicht signifikant ($p=0,652$; Abb. 93 B).

Im ventro-lateralen Bezirk konnte kein signifikanter Unterschied zwischen linker [Median $5,00 \pm 2,00$ (Q)] und rechter Seite [Median $3,00 \pm 1,63$ (Q)] nachgewiesen werden ($p=0,055$; Abb. 93 C).

Im linken ventro-medialen Bezirk [Median $6,00 \pm 1,63$ (Q)] waren mehr Zellen vorhanden als im rechten ventro-medialen Bezirk [Median $3,50 \pm 1,63$ (Q)]. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,055$; Abb. 93 D).

Bei den Zellzahlen der OG- sowie der DKB-Tiere waren in allen LNTB-Bezirken keine signifikanten Unterschiede zwischen rechter und linker Seite festzustellen.

Ergebnisse

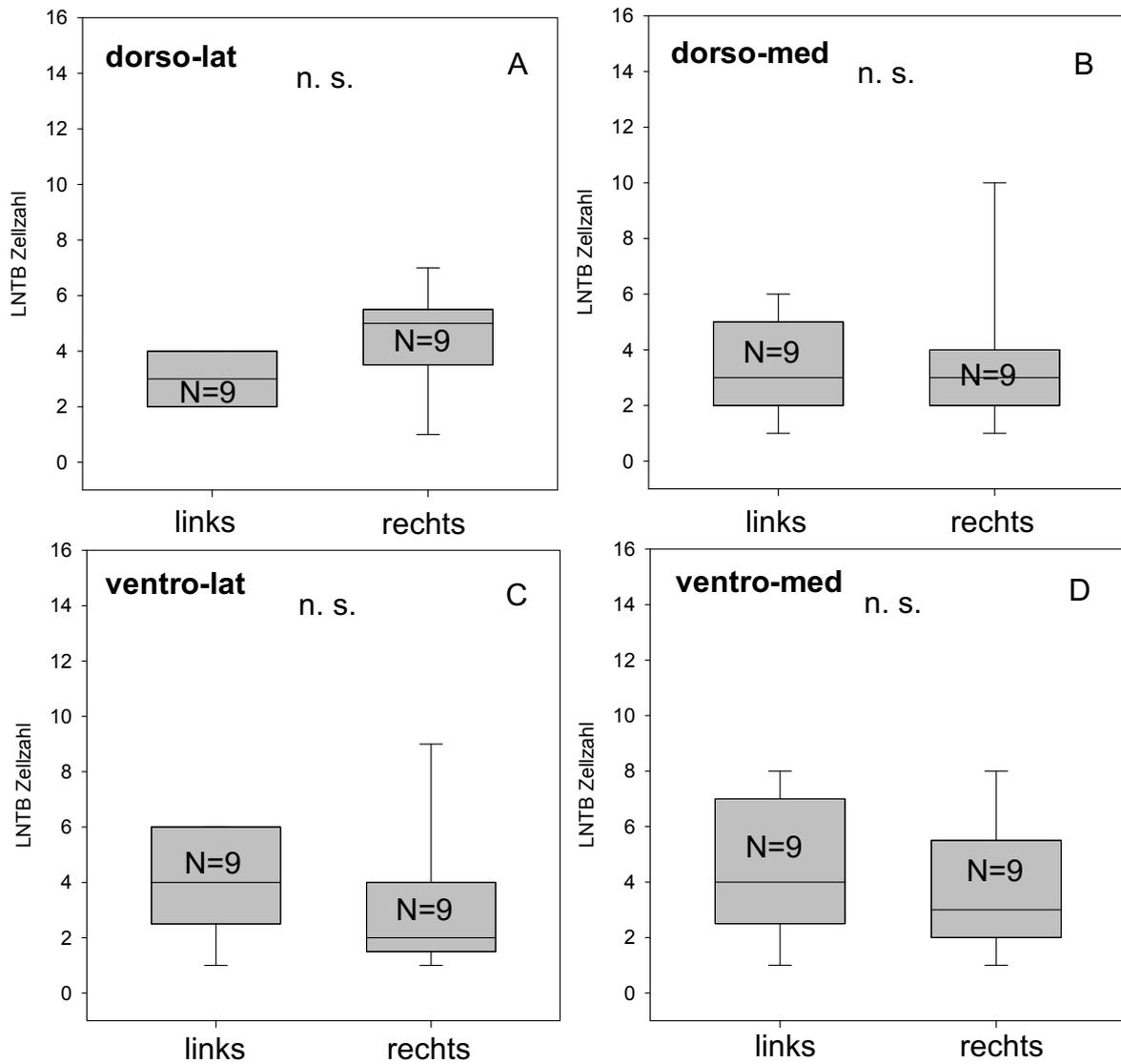


Abb. 92: Statistische Vergleiche der Zellzahlen zwischen linker und rechter Seite der OG-Tiere über die vier Bezirke des LNTB in der Nissl-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

Ergebnisse

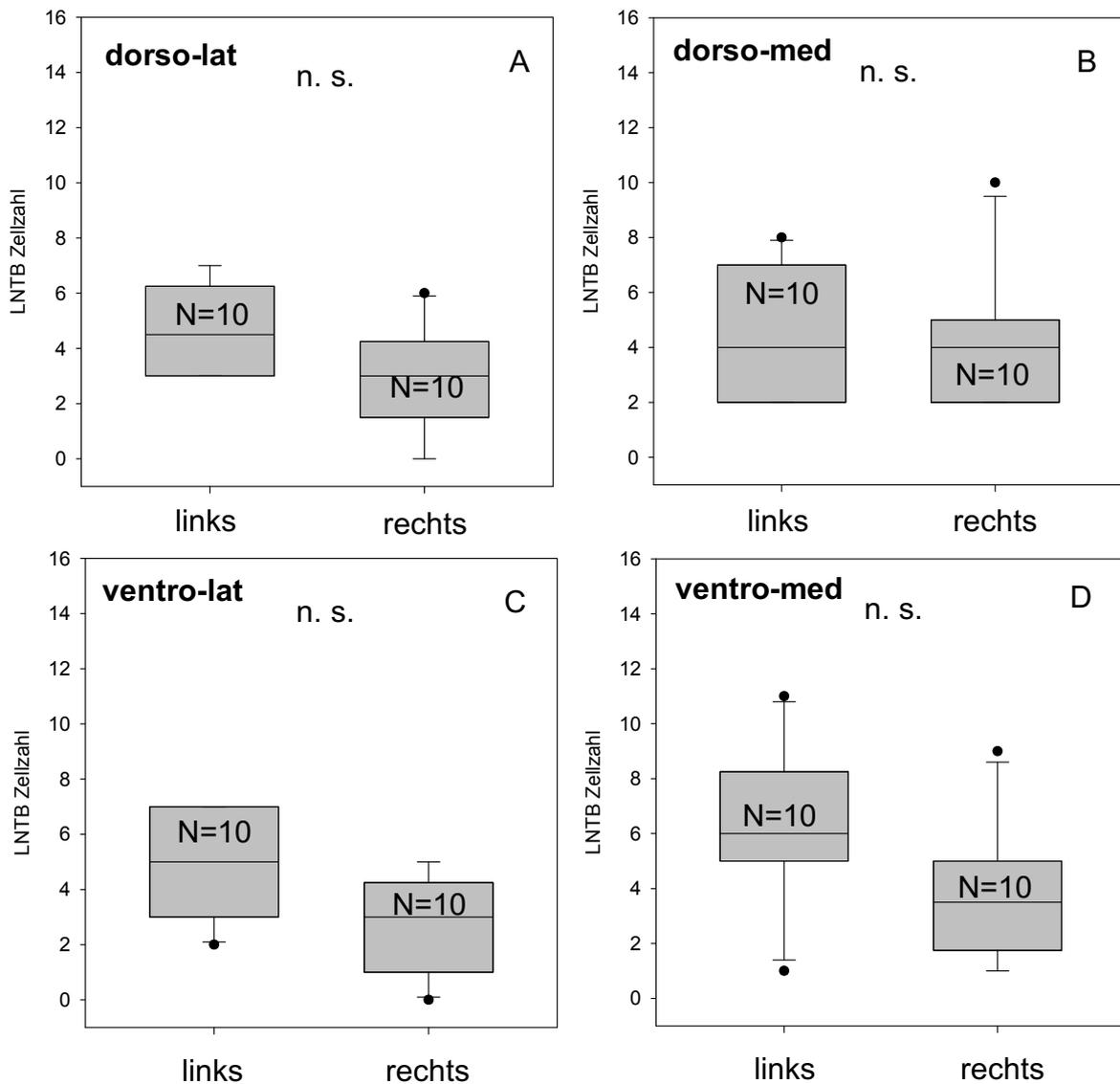


Abb. 93: Statistische Vergleiche der Zellzahlen zwischen linker und rechter Seite der DKB-Tiere über die vier Bezirke des LNTB in der Nissl-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

Die lineare Regression zeigte für alle vier Bezirke der OG-Tiere keine signifikante Korrelation der Zellzahlen im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=9, $R=0,456$, $p=0,217$; dorso-lateral: N=9, $R=0,332$, $p=0,383$; ventro-medial: N=9, $R=0,440$, $p=0,235$; dorso-medial: N=9, $R=0,0833$, $p=0,831$; Abb. 94).

Die lineare Regression zeigte für drei der vier Bezirke der DKB-Tiere keine signifikante Korrelation der Zellzahlen im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=10, $R=0,315$, $p=0,375$; ventro-medial: N=10, $R=0,106$, $p=0,771$; dorso-medial:

Ergebnisse

N=10, $R=0,151$, $p=0,678$). Dorso-lateral (N=10, $R=0,631$) war das Ergebnis mit $p=0,051$ knapp nicht signifikant (Abb. 95).

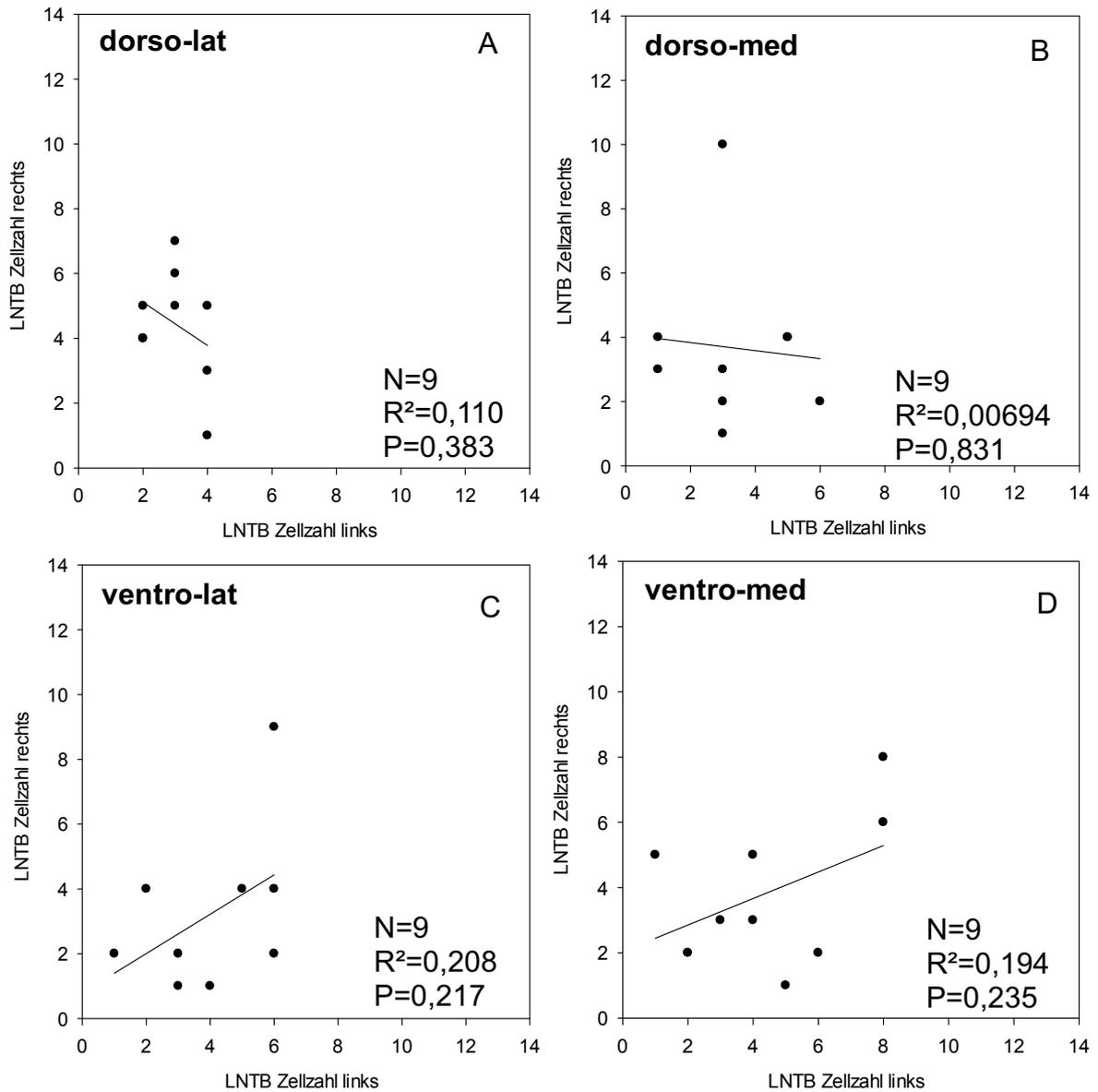


Abb. 94: Anzahl der Neurone der einzelnen LNTB-Bezirke der OG-Tiere im Seitenvergleich in der Nissl-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Ergebnisse

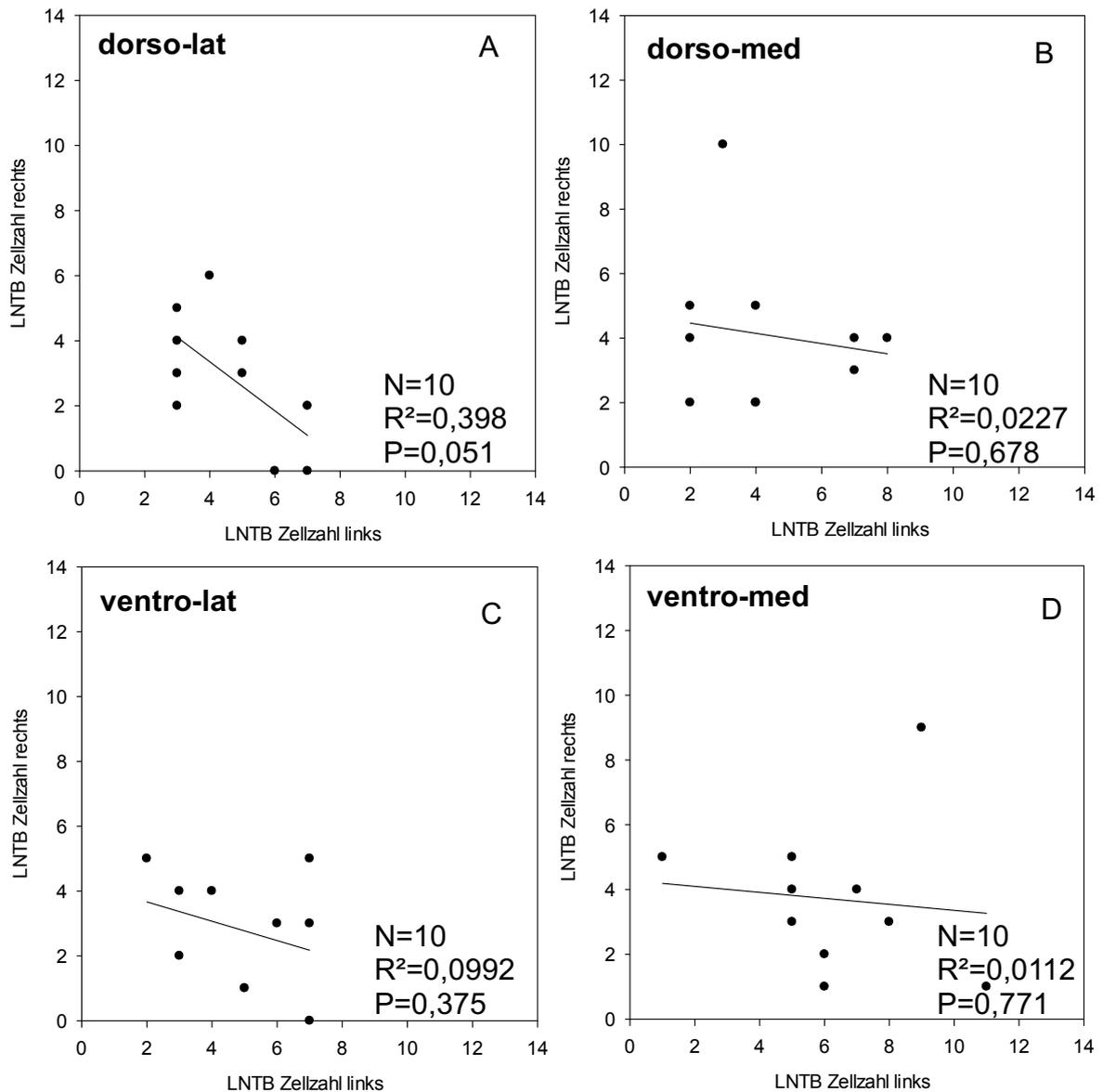


Abb. 95: Anzahl der Neurone der einzelnen LNTB-Bezirke der DKB-Tiere im rechts/links-Seitenvergleich in der Nissl-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Um auch bei den Zellzahlen den Gesamteffekt der Ertaubung auf die tonotop organisierten Bezirke zu charakterisieren, wurden Mittelwerte aus den rechten und linken Zellzahlen für die einzelnen Bezirke und pro Tier gebildet. Der Vergleich zwischen OG und DKB erfolgte mittels MWU-Test.

Ergebnisse

Im dorso-lateralen Bezirk war kein signifikanter Unterschied zwischen OG [Median 3,50 ± 3,00 (Q)] und DKB [Median 3,75 ± 2,75 (Q)] vorhanden (p=0,967; Abb. 96 A).

Auch im dorso-medialen Bezirk waren die medianen Zellzahlen von OG [Median 3,00 ± 1,13 (Q)] und die medianen Zellzahlen von DKB [Median 4,00 ± 1,31 (Q)] nahezu identisch. Es lag kein signifikanter Unterschied vor (p=0,266; Abb. 96 B).

Im ventro-lateralen Bereich konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Zellzahl der OG-Tiere [Median 3,00 ± 1,25 (Q)] und der DKB-Tiere [Median 3,50 ± 0,81 (Q)] festgestellt werden (p=0,459; Abb. 96 C).

Im ventro-medialen Bezirk war zwischen den medianen Zellzahlen von OG [Median 3,50 ± 1,38 (Q)] und den medianen Zellzahlen von DKB [Median 4,75 ± 0,88 (Q)] kein signifikanter Unterschied vorhanden (p=0,188; Abb. 96 D).

Eine Veränderung der Anzahl der Zellen des LNTB durch die Ertaubung konnte somit in keinem der vier Bezirke nachgewiesen werden.

Tabelle 15.2 zeigt die Medianwerte der einzelnen LNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite. Entsprechend sind unten in der Tabelle die Werte für die über alle bei einem Tier auf der rechten und linken Seite vermessenen und gemittelten LNTB-Zellzahlen aufgelistet.

Ergebnisse

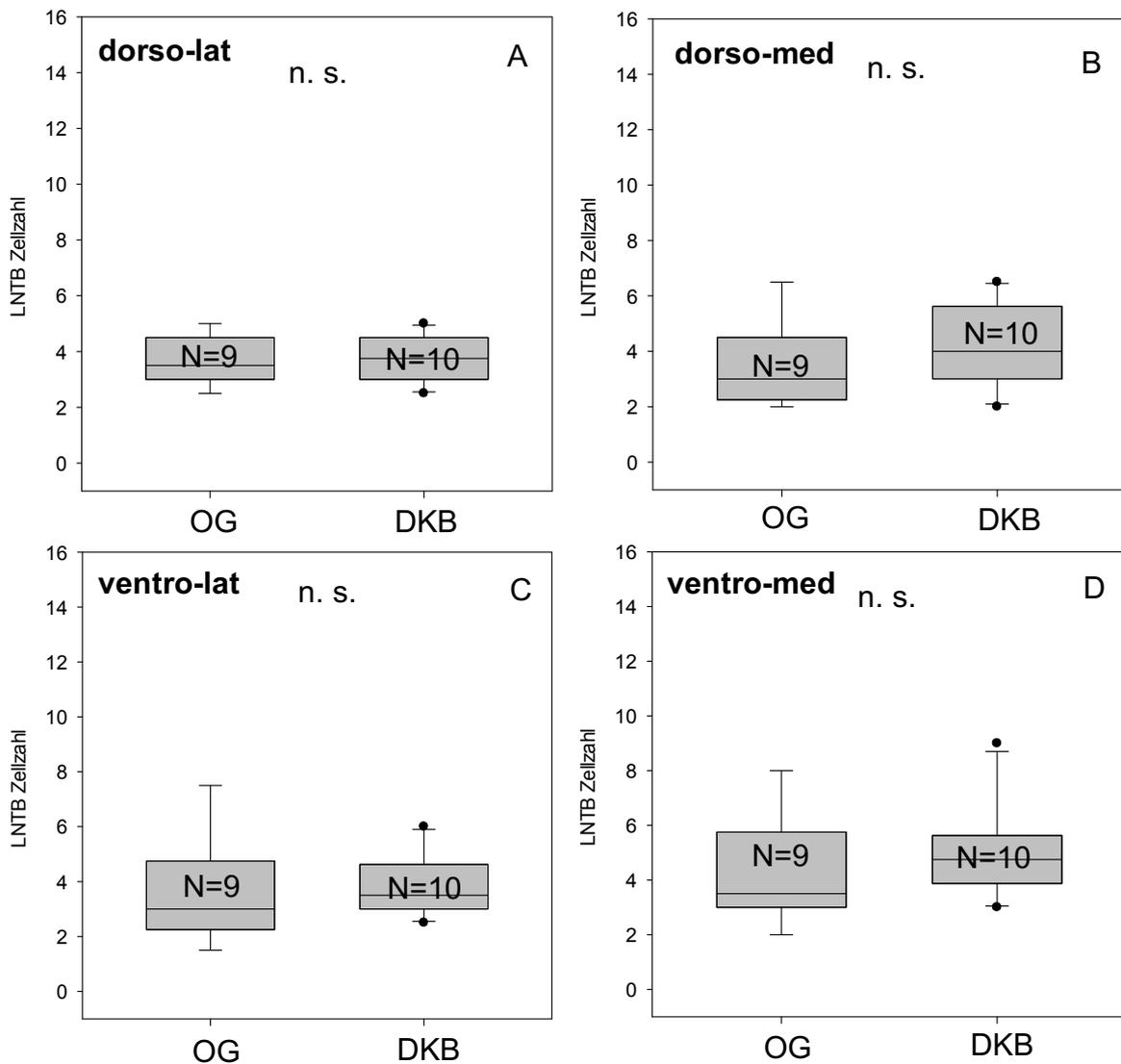


Abb. 96: Statistische Vergleiche der Anzahl der Zellen (über beide Seiten gemittelt) des LNTB zwischen OG und DKB für die einzelnen Bezirke in der Nissl-Färbung. Es wurden MWU-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Tab. 15.2: Zusammenfassung der Zellzahlen des LNTB für OG und DKB und für die einzelnen Bezirke in der Nissl-Färbung.

LNTB	Anzahl der Zellen links (Median ± Q)	Anzahl der Zellen rechts (Median ± Q)
OG ventro-lateral	4,00 ± 1,75	2,00 ± 1,25
OG dorso-lateral	3,00 ± 1,00	5,00 ± 1,00

Ergebnisse

OG ventro-medial	4,00 ± 2,25	3,00 ± 1,75
OG dorso-medial	3,00 ± 1,50	3,00 ± 1,00
DKB ventro-lateral	5,00 ± 2,00	3,00 ± 1,63
DKB dorso-lateral	4,50 ± 1,63	3,00 ± 1,38
DKB ventro-medial	6,00 ± 1,63	3,50 ± 1,63
DKB dorso-medial	4,00 ± 2,50	4,00 ± 1,50
	Anzahl der Zellen links (Mittelwert ± SD)	Anzahl der Zellen rechts (Mittelwert ± SD)
OG ventro-lateral	4,00 ± 1,87	3,22 ± 2,49
OG dorso-lateral	3,00 ± 0,87	4,44 ± 1,74
OG ventro-medial	4,56 ± 2,46	3,89 ± 2,26
OG dorso-medial	3,33 ± 1,73	3,67 ± 2,60
DKB ventro-lateral	4,90 ± 1,85	2,80 ± 1,75
DKB dorso-lateral	4,60 ± 1,65	2,90 ± 1,97
DKB ventro-medial	6,30 ± 2,71	3,70 ± 2,36
DKB dorso-medial	4,30 ± 2,26	4,10 ± 2,38

LNTB	Anzahl der Zellen OG (Median ± Q)	Anzahl der Zellen DKB (Median ± Q)
ventro-lateral	3,00 ± 1,25	3,50 ± 0,81
dorso-lateral	3,50 ± 3,00	3,75 ± 2,75
ventro-medial	3,50 ± 1,38	4,75 ± 0,88
dorso-medial	3,00 ± 1,13	4,00 ± 1,31
	Anzahl der Zellen OG (Mittelwert ± SD)	Anzahl der Zellen DKB (Mittelwert ± SD)
ventro-lateral	3,61 ± 1,87	3,85 ± 1,06
dorso-lateral	3,72 ± 0,83	3,75 ± 0,79
ventro-medial	4,22 ± 2,00	5,00 ± 1,70
dorso-medial	3,50 ± 1,50	4,20 ± 1,51

3.7.3 Vergleich der Zellzahlen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Nissl-Färbung

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den vier LNTB-Bezirken wurde für jedes Tier die Anzahl der Zellen aus beiden Seiten addiert und durch zwei geteilt.

Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurde die Anzahl der Zellen der einzelnen Bezirke der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,528$; Abb. 97 A). Auf nachfolgende paarweise Vergleiche mittels post-hoc-Wilcoxon-Tests konnte verzichtet werden.

Um die Anzahl der Zellen der einzelnen Bezirke der DKB-Tiere miteinander zu vergleichen, wurde auch für die ertaubten Tiere ein Friedman-Test durchgeführt. Dieser ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,116$, Abb. 97 B), weshalb auf paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests verzichtet wurde.

Aufgrund der Tonotopie von medial nach lateral und der geringen Zellzahl wurde bei diesem Teil der Untersuchung des LNTB in den Nissl-gefärbten Schnitten die ventro-lateralen und dorso-lateralen Bezirke zu lateralen Bereichen zusammengefasst, analog hierzu erfolgte die Zusammenfassung der ventro-medialen und dorso-medialen Bezirke zu medialen Bereichen.

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den LNTB-Bereichen wurden für jedes Tier die Summe über alle Zellen beider Seiten gebildet.

Mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests wurde die Anzahl der Zellen der einzelnen Bereiche der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bereichen ($p=0,766$). Nachfolgend konnte deshalb auf paarweise Vergleiche mit Wilcoxon-Tests verzichtet werden.

Ergebnisse

Auch die Anzahl der Zellen der medialen und lateralen Bereiche der DKB-Tiere wurden mittels Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Es ergab sich für die Zellzahlen der DKB-Tiere ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,061$). Auch hier wurde auf eine weitere Untersuchung mit Wilcoxon-Tests verzichtet. Zwischen den medialen und lateralen Bezirken der OG- und DKB-Tiere liegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Zellen vor.

Die Medianwerte mit Quartilen sowie die Mittelwerte mit Standardabweichungen für die einzelnen Bezirke der OG- und DKB-Tiere sind dem zweiten Teil von Tabelle 15.2 zu entnehmen.

Durch die systemische Ertaubung kommt es zu keinen signifikanten Veränderungen innerhalb der tonotop organisierten Bezirke der OG- oder der DKB-Tiere.

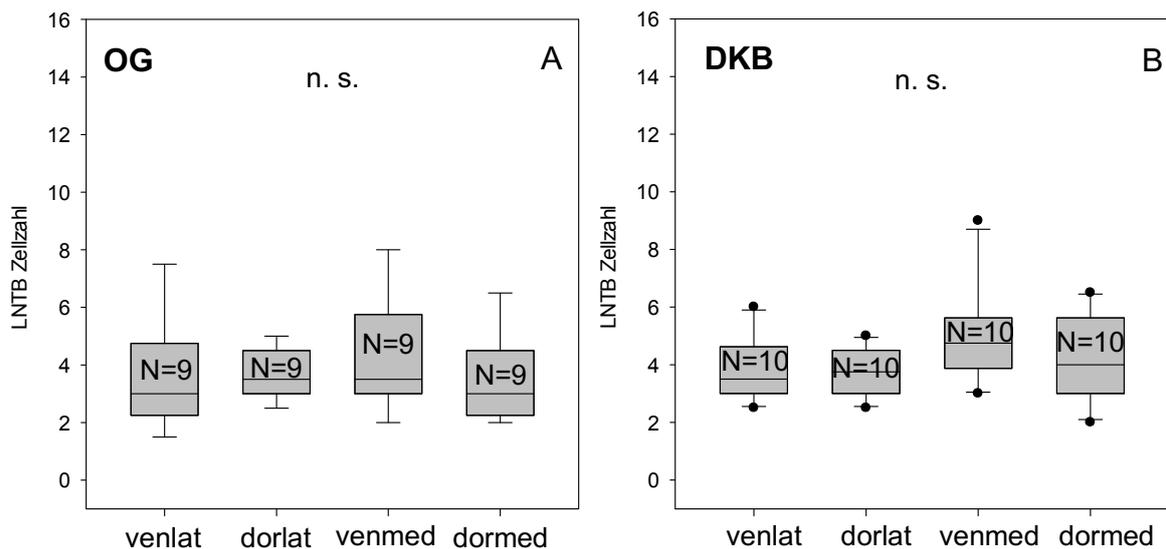


Abb. 97: Statistische Vergleiche der Zellzahlen (über beide Seiten gemittelt) in OG- (A) und DKB-Tieren (B) für die vier LNTB-Bezirke in der Nissl-Färbung. Es wurden Friedman-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

3.7.4 Anzahl der LNTB-Neurone in den Glycin gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB

Die Auswirkung der Ertaubung auf die Zellzahlen wurde auch über den gesamten LNTB in der Glycin-Färbung untersucht. Hierfür wurden pro Tier alle Zellen einer Seite miteinander addiert. Jedes Tier erhielt dadurch einen Gesamtwert für die linke Seite und einen Gesamtwert für die rechte Seite.

Ob bei den OG-Tieren eine Asymmetrie zwischen der Anzahl der Zellen der linken Seite und der Anzahl der Zellen der rechten Seite besteht, wurde mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests geprüft (Abb. 98 A). Der Test zeigte, dass sich die Anzahl der beiden Seiten [rechts: Median 20,00 ± 5,50 (Q); links: Median 21,00 ± 5,00 (Q)] nicht unterscheidet ($p=0,844$). Es lag somit keine Asymmetrie vor.

Die Schnitte der ertaubten Tiere (DKB) wurden ebenfalls mittels Wilcoxon-Test auf eine Asymmetrie untersucht (Abb. 98 B). Die linke Seite [Median 20,00 ± 5,50 (Q)] wies im Median mehr Zellen auf als die rechte Seite [Median 18,00 ± 7,25 (Q)]. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,813$). Auch bei den ertaubten Tieren waren keine Seitenunterschiede in den Zellzahlen vorzuweisen. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Abbildung 99 A stellt den direkten Seitenvergleich der linken und rechten Anzahl der Zellen für die Kontrolltiere (OG) dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=9$; $R=0,137$; $p=0,726$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zellzahlen der rechten und der linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Ergebnisse

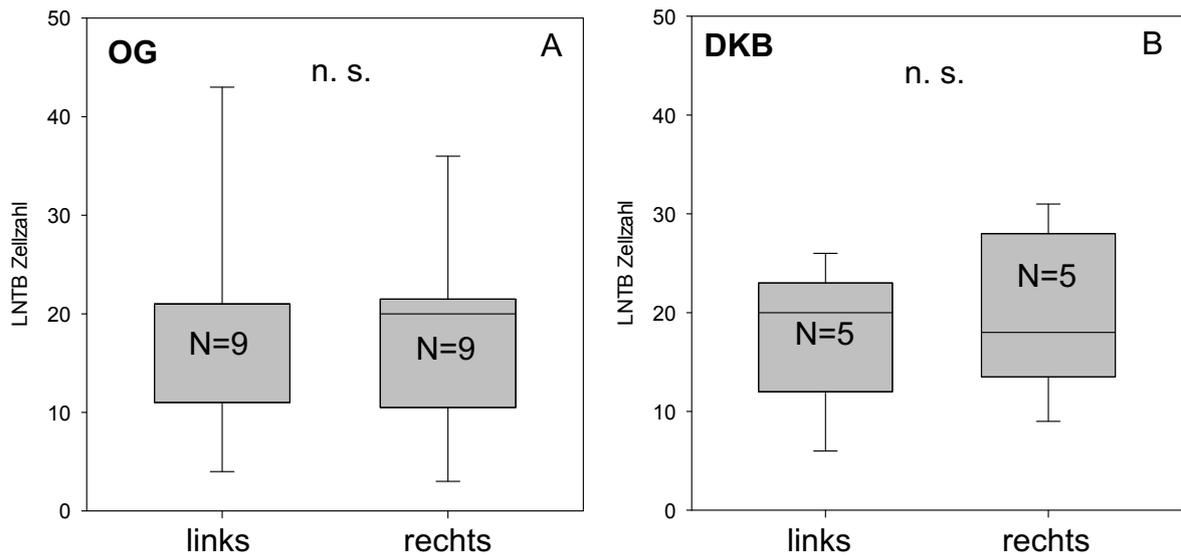


Abb. 98: Statistische Vergleiche der LNTB-Gesamtzellzahlen zwischen rechter und linker Seite der OG-Tiere (A) sowie der DKB-Tiere (B) in der Glycin-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt.

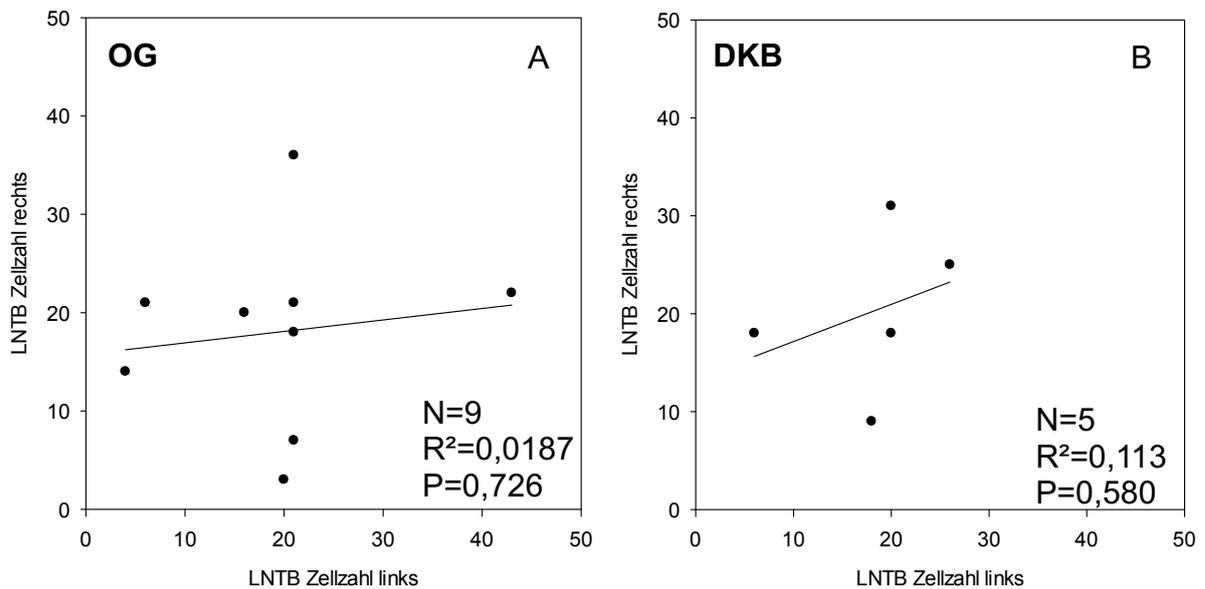


Abb. 99: Anzahl der Neurone des LNTB im Seitenvergleich rechts/links für OG-Tiere (A) und DKB-Tiere (B) in der Glycin-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Das Verhältnis der Zellzahl der rechten Seite zur Zellzahl der linken Seite für die ertaubten Tiere (DKB) ist in Abbildung 99 B zu sehen. Es konnte keine

Ergebnisse

signifikante Korrelation zwischen beiden Seiten nachgewiesen werden ($N=5$; $R=0,337$; $p=0,580$).

Für den Gesamtvergleich der Zellzahl zwischen den OG- und DKB-Tieren in der Glycin-Färbung wurden Mittelwerte aus den Werten der rechten und der linken Seite gebildet. Hierfür wurde pro Tier die Anzahl der Zellen beider Seiten addiert und durch zwei dividiert. Dieser Vergleich sollte einen möglichen ertaubungsbedingten Effekt auf die gesamten LNTB-Zellzahlen in den Glycin gefärbten Schnitten untersuchen (Abb. 100). Mit Hilfe eines MWU-Tests wurde der Vergleich durchgeführt. Im Median war die Zellzahl der OG-Tiere [Median $18,00 \pm 6,13$ (Q)] nahezu identisch zur Zellzahl der DKB-Tiere [Median $19,00 \pm 6,38$ (Q)].

Dieses Ergebnis zeigt keine signifikante Veränderung der Anzahl der Zellen des LNTB in der Glycin-Färbung durch die Ertaubung ($p=0,947$). Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl bei den DKB-Tieren haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Ergebnisse

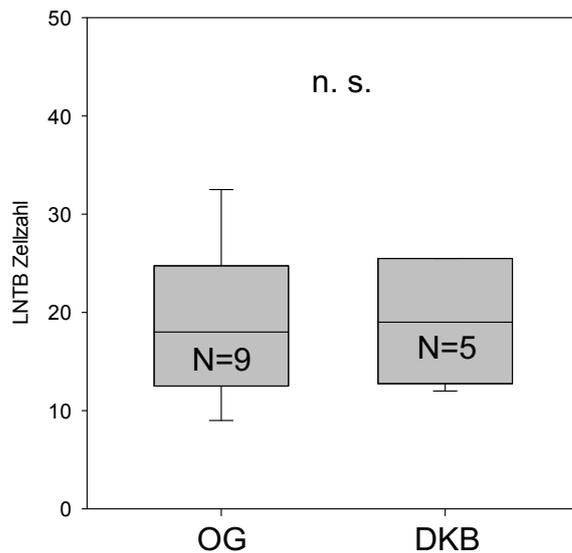


Abb. 100: Statistischer Vergleich der Zellzahlen (links und rechts gemittelt) zwischen den Kontrolltieren (OG) und den ertaubten Tieren (DKB) in der Glycin-Färbung. Es wurde ein MWU-Tests angewendet.

Tabelle 16.1 zeigt eine Zusammenfassung der Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Zellzahlen des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen für die Schnitte in Nissl-Färbung.

Tab. 16.1: Übersicht über die Medianwerte mit Q sowie die Mittelwerte mit SD der LNTB-Zellzahlen von OG und DKB in der Glycin-Färbung.

LNTB	Anzahl Zellen links (Median ± Q)	Anzahl Zellen rechts (Median ± Q)
OG	21,00 ± 5,00	20,00 ± 5,50
DKB	20,00 ± 5,50	18,00 ± 7,25
LNTB	Anzahl Zellen links (Mittelwert ± SD)	Anzahl Zellen rechts (Mittelwert ± SD)
OG	19,22 ± 11,16	18,00 ± 9,51
DKB	18,00 ± 7,35	20,20 ± 8,29
LNTB	Anzahl Zellen OG (Median ± Q)	Anzahl Zellen DKB (Median ± Q)
	18,00 ± 6,13	19,00 ± 6,38

Ergebnisse

	Anzahl Zellen OG (Mittelwert \pm SD)	Anzahl Zellen DKB (Mittelwert \pm SD)
	18,61 \pm 7,81	19,10 \pm 6,40

3.7.5 Zellzahlen der LNTB-Neurone in den Glycin gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB

Ob es in den einzelnen Bezirken des LNTB in der Glycin-Färbung bezüglich der Zellzahlen zur Asymmetrie oder zu ertaubungsbedingten Veränderungen kommt, wurde in den nachfolgenden Untersuchungen überprüft.

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten ventro-lateralen LNTB-Bezirk der Kontrollgruppe (OG) zu prüfen, wurden die Werte mit einem Wilcoxon-Test verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem linken [Median 6,00 \pm 2,75 (Q)] und rechten [Median 6,00 \pm 3,75 (Q)] dorso-lateralen LNTB-Bezirk ($p=0,938$; Abb. 101 A).

Auch dorso-medial ergab der Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,219$; Abb. 101 B). Die Anzahl der Zellen der linken Seite [Median 3,00 \pm 3,25 (Q)] unterschied sich nicht von der Zellzahl der rechten Seite [Median 3,00 \pm 1,00 (Q)].

Zwischen dem linken [Median 3,00 \pm 1,75 (Q)] und rechten ventro-lateralen Bezirk [Median 5,00 \pm 3,25 (Q)] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,383$; Abb. 101 C).

Ventro-medial zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen rechter [Median 5,00 \pm 2,25 (Q)] und linker Seite [Median 6,00 \pm 2,50 (Q); $p=0,844$; Abb. 101 D].

Anschließend folgte der Vergleich zwischen den Zellzahlen der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren (DKB). Auch hier wurde mittels Wilcoxon-Test geprüft, ob eine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten vorliegt.

Ergebnisse

Dorso-lateral war kein signifikanter Unterschied zwischen den Zellzahlen beider Seiten [links: Median $6,00 \pm 1,25$ (Q); rechts: Median $4,00 \pm 1,50$ (Q); $p=0,625$; Abb. 102 A] vorhanden.

Ebenfalls erwies sich der Unterschied zwischen der Anzahl der Zellen des linken dorso-medialen Bezirks [Median $5,00 \pm 3,25$ (Q)] und des rechten dorso-medialen Bezirks [Median $6,00 \pm 3,25$ (Q)] als nicht signifikant ($p=0,125$; Abb. 102 B).

Im ventro-lateralen Bezirk konnte kein signifikanter Unterschied zwischen linker [Median $3,00 \pm 2,25$ (Q)] und rechter Seite [Median $3,00 \pm 3,50$ (Q)] nachgewiesen werden ($p=1,000$; Abb. 102 C).

Im linken ventro-medialen Bezirk [Median $4,00 \pm 3,25$ (Q)] waren im Median mehr Zellen vorhanden als im rechten ventro-medialen Bezirk [Median $3,00 \pm 2,00$ (Q)]. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,438$; Abb. 102 D).

Bei den Zellzahlen der OG- sowie der DKB-Tiere waren in allen tonotop organisierten LNTB-Bezirken keine signifikanten Unterschiede zwischen rechter und linker Seite festzustellen. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Ergebnisse

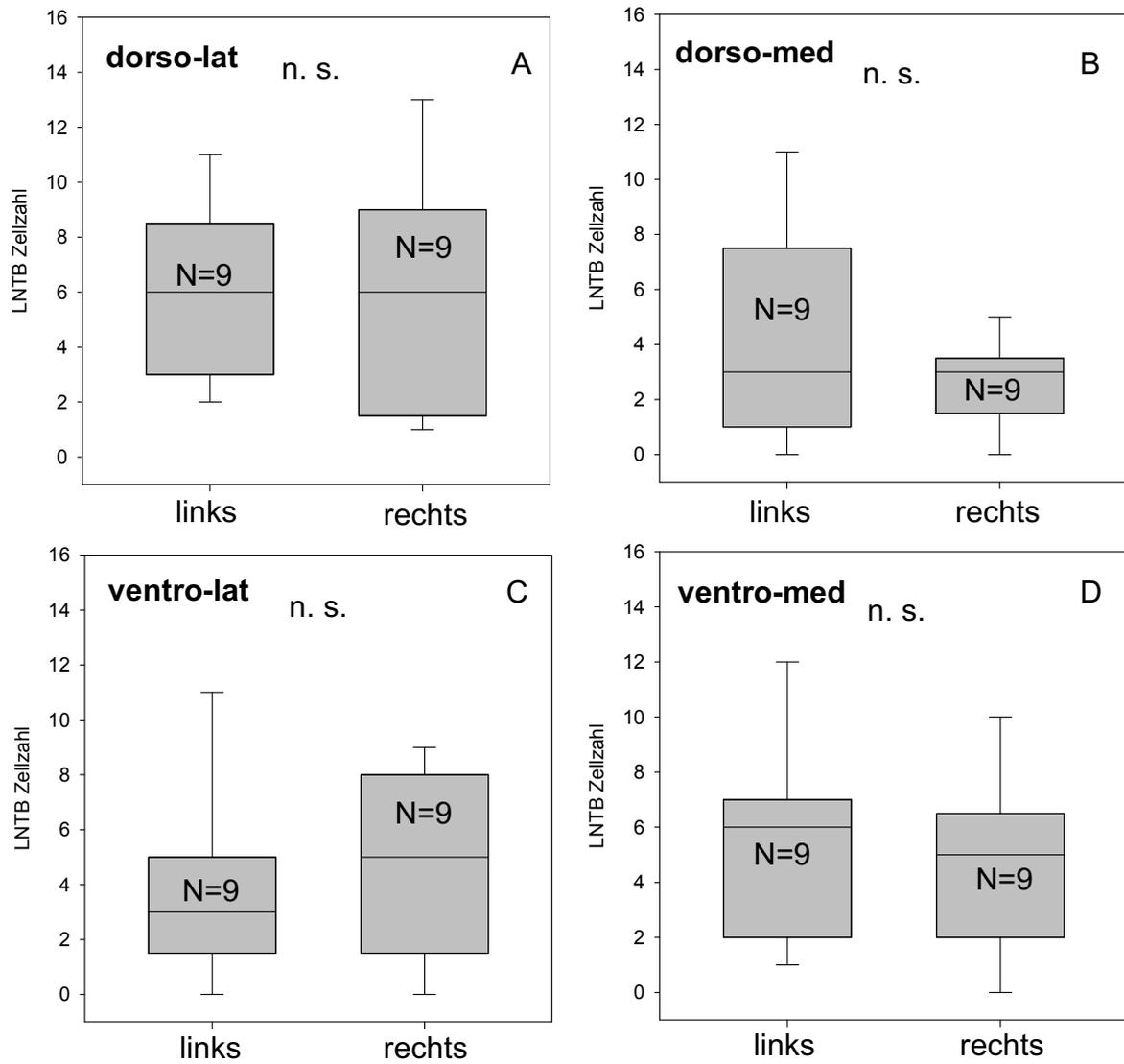


Abb. 101: Statistische Vergleiche der Zellzahlen zwischen linker und rechter Seite der OG-Tiere über die Bezirke des LNTB in der Glycin-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

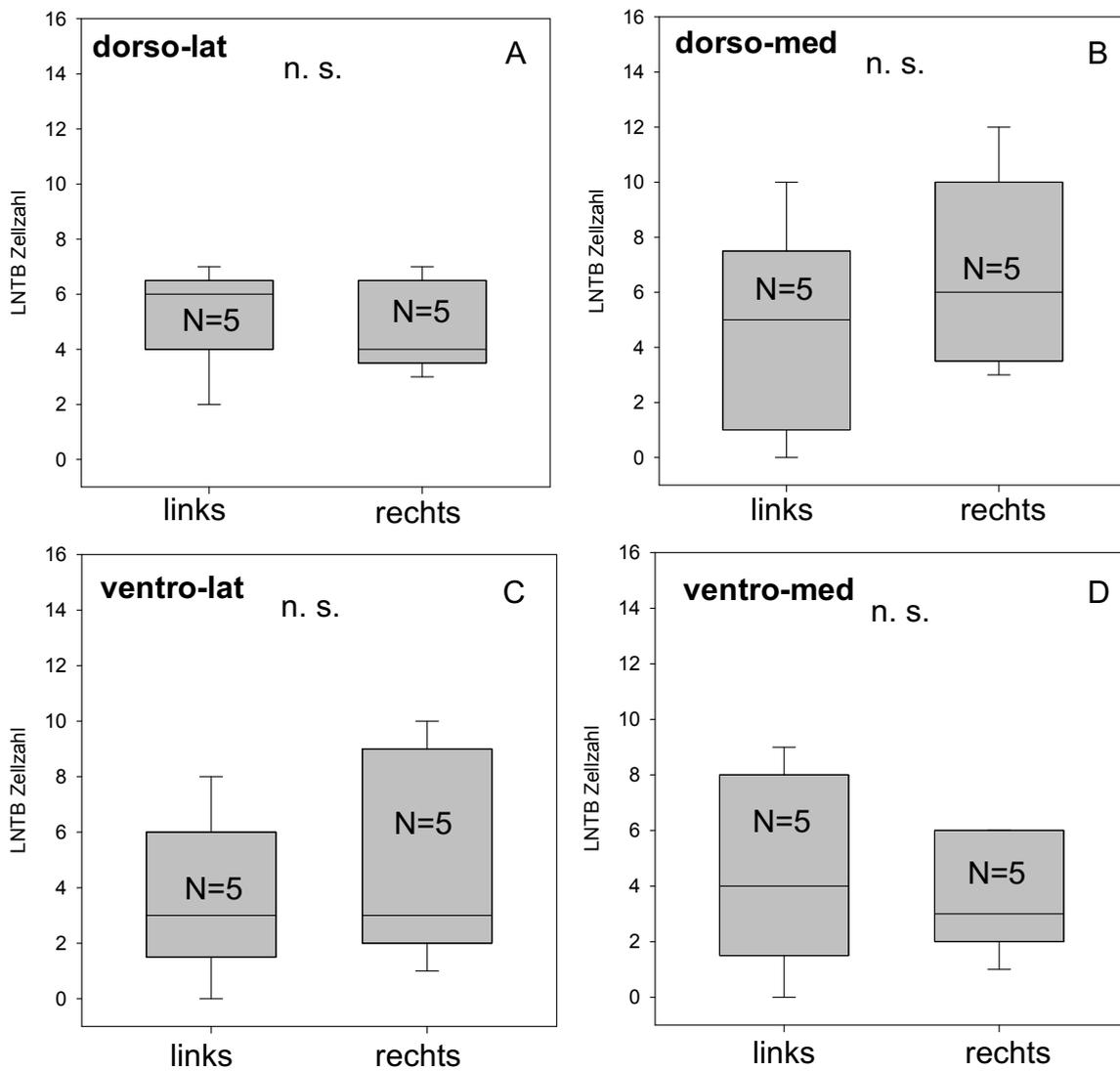


Abb. 102: Statistische Vergleiche der Zellzahlen zwischen linker und rechter Seite der DKB-Tiere über die Bezirke des LNTB in der Glycin-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Die lineare Regression zeigte für alle vier Bezirke der OG-Tiere keine signifikante Korrelation der Zellzahlen im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=9, $R=0,331$, $p=0,384$; dorso-lateral: N=9, $R=0,392$, $p=0,297$; ventro-medial: N=9, $R=0,0548$, $p=0,889$; dorso-medial: N=9, $R=0,372$, $p=0,324$; Abb. 103)

Die lineare Regression zeigte für alle der vier Bezirke der DKB-Tiere keine signifikante Korrelation der Zellzahlen im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=5, $R=0,456$, $p=0,942$; dorso-lateral: N=5, $R=0,515$, $p=0,374$; ventro-medial: N=5, $R=0,776$, $p=0,123$; dorso-medial: N=5, $R=0,754$, $p=0,141$; Abb. 104).

Ergebnisse

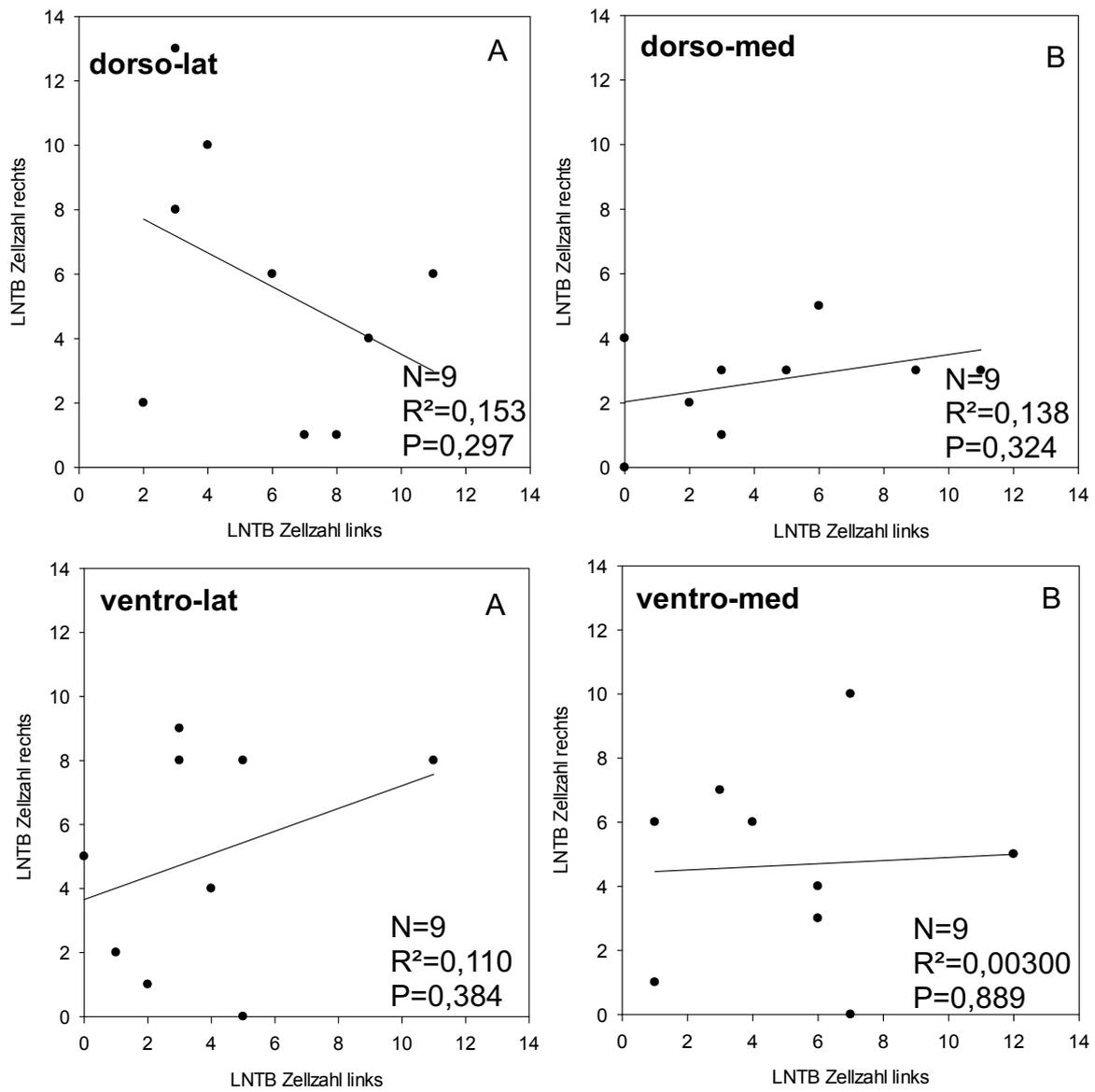


Abb. 103: Anzahl der Neuronen der einzelnen LNTB-Bezirke der OG-Tiere im Seitenvergleich in der Glycin-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Ergebnisse

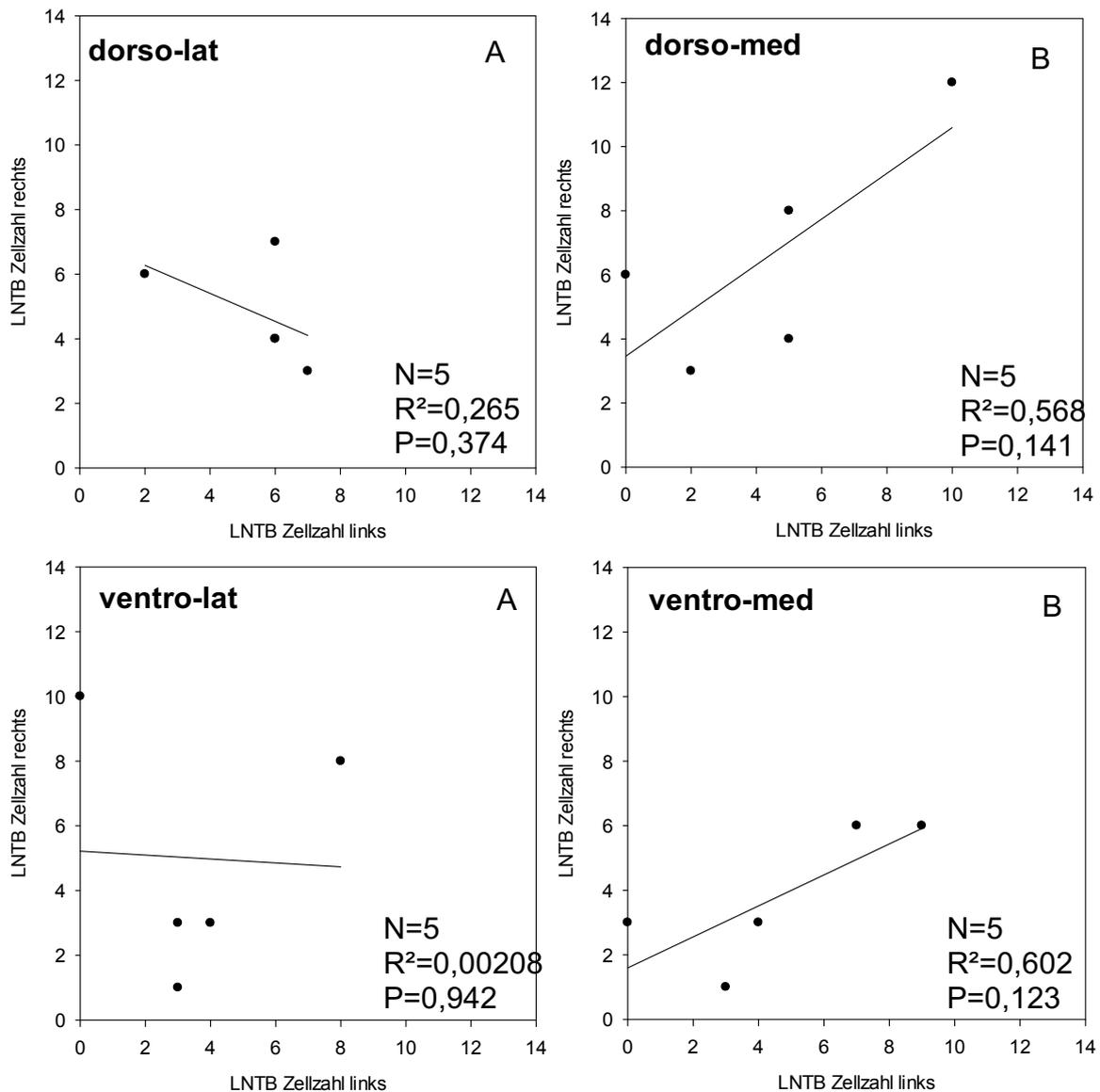


Abb. 104: Anzahl der Neuronen der einzelnen LNTB-Bezirke der DKB-Tiere im rechts/links-Seitenvergleich in der Glycin-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Um auch bei den Zellzahlen den Gesamteffekt der Ertaubung auf die tonotop organisierten Bezirke zu charakterisieren, wurden Mittelwerte aus den rechten und linken Zellzahlen für die einzelnen Bezirke und pro Tier gebildet. Da bei den OG- sowie bei den DKB-Tieren keine Seitenunterschiede vorhanden waren, wurden die Werte der rechten sowie der linken Seite zusammengenommen. Der Vergleich der Zellzahlen in der Glycin-Färbung zwischen OG und DKB erfolgte mittels MWU-Test.

Ergebnisse

Im dorso-lateralen Bezirk war kein signifikanter Unterschied zwischen OG [Median 6,00 ± 1,63 (Q)] und DKB [Median 5,00 ± 0,63 (Q)] vorhanden (p=0,421; Abb. 105 A).

Zu einem ähnlichen Ergebnis führte der MWU-Test im dorso-medialen Bezirk. Auch hier waren die medianen Zellzahlen von OG [Median 3,00 ± 1,88 (Q)] und die medianen Zellzahlen von DKB [Median 4,50 ± 3,00 (Q)] identisch. Es lag kein signifikanter Unterschied vor (p=0,254; Abb. 105 B).

Im ventro-lateralen Bereich konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Zellzahl der OG-Tiere [Median 4,00 ± 2,13 (Q)] und der DKB-Tiere [Median 3,50 ± 2,00 (Q)] festgestellt werden (p=1,000; Abb. 105 C).

Im ventro-medialen Bezirk war zwischen den medianen Zellzahlen von OG [Median 5,00 ± 1,63 (Q)] und den medianen Zellzahlen von DKB [Median 3,50 ± 2,63 (Q)] kein signifikanter Unterschied vorhanden (p=0,590; Abb. 105 D).

Eine Veränderung der Anzahl der Zellen des LNTB durch die Ertaubung konnte somit in keinem der vier Bezirke in der Glycin-Färbung nachgewiesen werden. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl bei den ertaubten Tieren haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Tabelle 16.2 zeigt die Medianwerte der einzelnen LNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite in der Glycin-Färbung. Entsprechend sind unten in der Tabelle die Werte für die über alle bei einem Tier auf der rechten und linken Seite vermessenen und gemittelten LNTB-Zellzahlen aufgelistet.

Ergebnisse

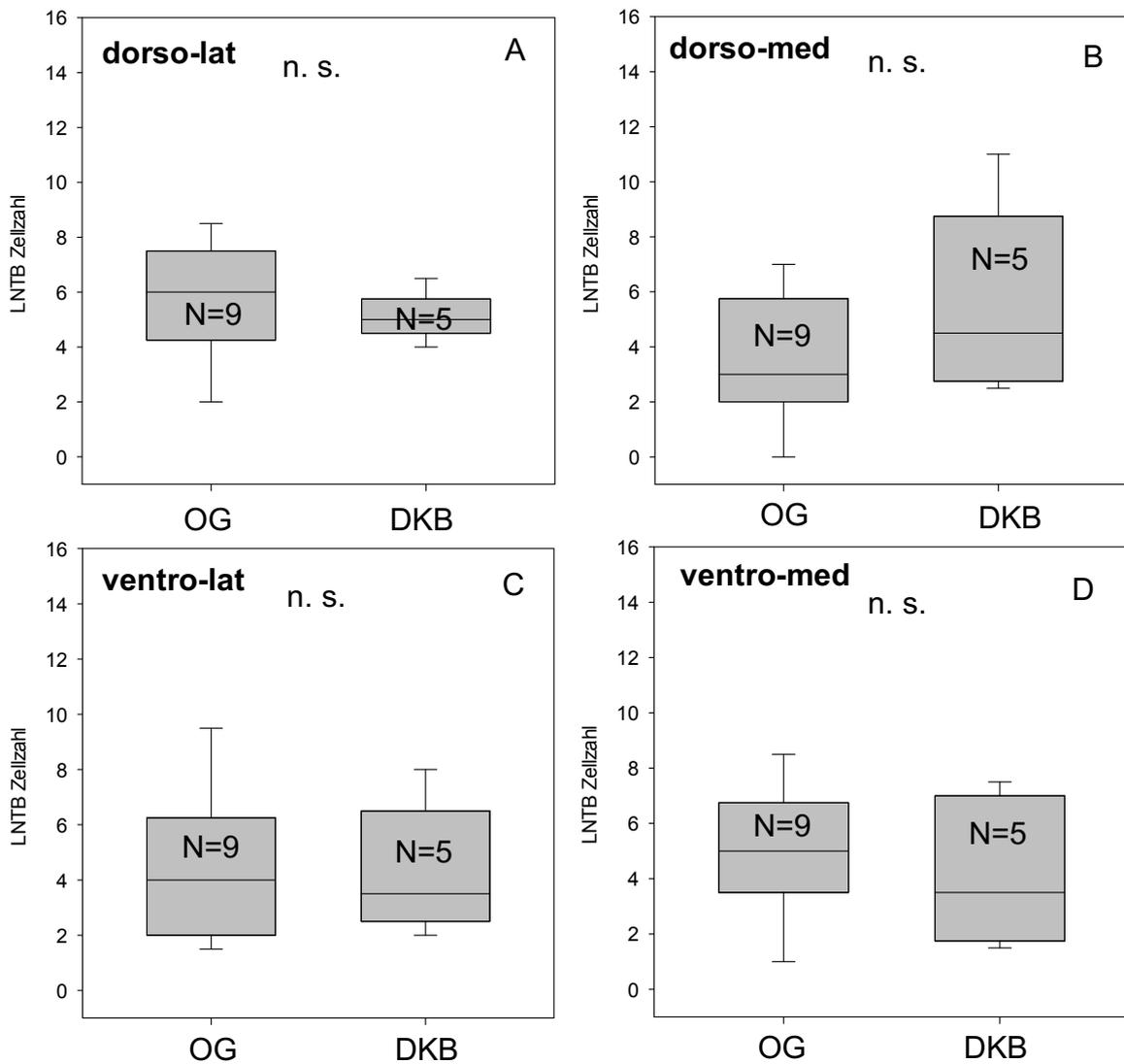


Abb. 105: Statistische Vergleiche der Anzahl der Zellen (über beide Seiten gemittelt) des LNTB zwischen OG und DKB für die verschiedenen Bezirke in Glycin-Färbung. Es wurden MWU-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Tab. 16.2: Zusammenfassung der Zellzahlen des LNTB für OG und DKB und für die einzelnen Bezirke in der Glycin-Färbung.

LNTB	Anzahl der Zellen links (Median ± Q)	Anzahl der Zellen rechts (Median ± Q)
OG ventro-lateral	3,00 ± 1,75	5,00 ± 3,25
OG dorso-lateral	6,00 ± 2,75	6,00 ± 3,75
OG ventro-medial	6,00 ± 2,50	5,00 ± 2,25

Ergebnisse

OG dorso-medial	3,00 ± 3,25	3,00 ± 1,00
DKB ventro-lateral	3,00 ± 2,25	3,00 ± 3,50
DKB dorso-lateral	6,00 ± 1,25	4,00 ± 1,50
DKB ventro-medial	4,00 ± 3,25	3,00 ± 2,00
DKB dorso-medial	5,00 ± 3,25	6,00 ± 3,25
	Anzahl der Zellen links (Mittelwert ± SD)	Anzahl der Zellen rechts (Mittelwert ± SD)
OG ventro-lateral	3,78 ± 3,19	5,00 ± 3,43
OG dorso-lateral	5,89 ± 3,10	5,67 ± 4,15
OG ventro-medial	5,22 ± 3,46	4,67 ± 3,08
OG dorso-medial	4,33 ± 3,81	2,67 ± 1,50
DKB ventro-lateral	3,60 ± 2,88	5,00 ± 3,81
DKB dorso-lateral	5,40 ± 1,95	4,80 ± 1,64
DKB ventro-medial	4,60 ± 3,51	3,80 ± 2,17
DKB dorso-medial	4,40 ± 3,78	6,60 ± 3,58
LNTB	Anzahl der Zellen OG (Median ± Q)	Anzahl der Zellen DKB (Median ± Q)
ventro-lateral	4,00 ± 2,13	3,50 ± 2,00
dorso-lateral	6,00 ± 1,63	5,00 ± 0,63
ventro-medial	5,00 ± 1,63	3,50 ± 2,63
dorso-medial	3,00 ± 1,88	4,50 ± 3,00
	Anzahl der Zellen OG (Mittelwert ± SD)	Anzahl der Zellen DKB (Mittelwert ± SD)
ventro-lateral	4,39 ± 2,70	4,30 ± 2,33
dorso-lateral	5,78 ± 2,05	5,10 ± 0,89
ventro-medial	4,94 ± 2,38	4,20 ± 2,68
dorso-medial	3,50 ± 2,29	5,50 ± 3,45

3.7.6 Vergleich der Zellzahlen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Glycin-Färbung

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den vier LNTB-Bezirken in der Glycin-Färbung wurde für jedes Tier die Anzahl der Zellen aus beiden Seiten addiert und durch zwei geteilt.

Ergebnisse

Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurde die Anzahl der Zellen der einzelnen Bezirke der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,046$; Abb. 106 A). Um herauszufinden, zwischen welchen Bezirken signifikante Unterschiede bestanden, wurden die Quadranten paarweise mit post-hoc-Wilcoxon-Tests geprüft. Die Medianwerte und Quartile der einzelnen Bezirke sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind für eine bessere Übersichtlichkeit in der nachfolgenden Tabelle 16.3 aufgelistet. In den dorso-lateralen Bereichen waren signifikant mehr Zellen vorhanden als in den dorso-medialen Bezirken der OG-Tiere. In den ventro-medialen Bezirken waren ebenfalls mehr Zellen vorhanden als in den dorso-medialen Bezirken. Der Unterschied war jedoch knapp nicht signifikant.

Tab. 16.3: Paarweise Vergleiche der Anzahl der Zellen zwischen den Bezirken der OG-Gruppe in der Glycin-Färbung

Bezirk (Median \pm Q)	Bezirk (Median \pm Q)	Signifikanz
ventro-lateral (4,00 \pm 2,13)	dorso-lateral (6,00 \pm 1,63)	$p=0,129$
ventro-lateral (4,00 \pm 2,13)	dorso-medial (3,00 \pm 1,88)	$p=0,250$
ventro-lateral (4,00 \pm 2,13)	ventro-medial (5,00 \pm 1,63)	$p=0,426$
dorso-lateral (6,00 \pm 1,63)	ventro-medial (5,00 \pm 1,63)	$p=0,195$
ventro-medial (5,00 \pm 1,63)	dorso-medial (3,00 \pm 1,88)	$p=0,055$
dorso-lateral (6,00 \pm 1,63)	dorso-medial (3,00 \pm 1,88)	$p=0,016$

Um die Anzahl der Zellen der einzelnen Bezirke der DKB-Tiere miteinander zu vergleichen, wurde auch für die ertaubten Tiere ein Friedman-Test durchgeführt. Dieser ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,626$, Abb. 106 B), weshalb auf paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests verzichtet werden konnte. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Ergebnisse

Aufgrund der Tonotopie von medial nach lateral und der geringen Zellzahl wurde auch bei diesem Teil der Untersuchung des LNTB in den Glycin-gefärbten Schnitten die ventro-lateralen und dorso-lateralen Bezirke zu lateralen Bereichen zusammengefasst. Außerdem wurden die ventro-medialen und dorso-medialen Bezirke zu medialen Bereichen gruppiert.

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den LNTB-Bereichen wurden für jedes Tier die Summe über alle Zellen beider Seiten gebildet.

Mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests wurde die Anzahl der Zellen der einzelnen Bereiche der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bereichen ($p=0,220$). Nachfolgend konnte deshalb auf paarweise Vergleiche mit Wilcoxon-Tests verzichtet werden.

Auch die Anzahl der Zellen der medialen und lateralen Bereiche der DKB-Tiere wurden mittels Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Es ergab sich für die Zellzahlen der DKB-Tiere ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=1,000$). Auch hier wurde auf eine weitere Untersuchung mit Wilcoxon-Tests verzichtet. Zwischen den medialen und lateralen Bezirken der OG- und DKB-Tiere liegen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Zellen vor.

Ergebnisse

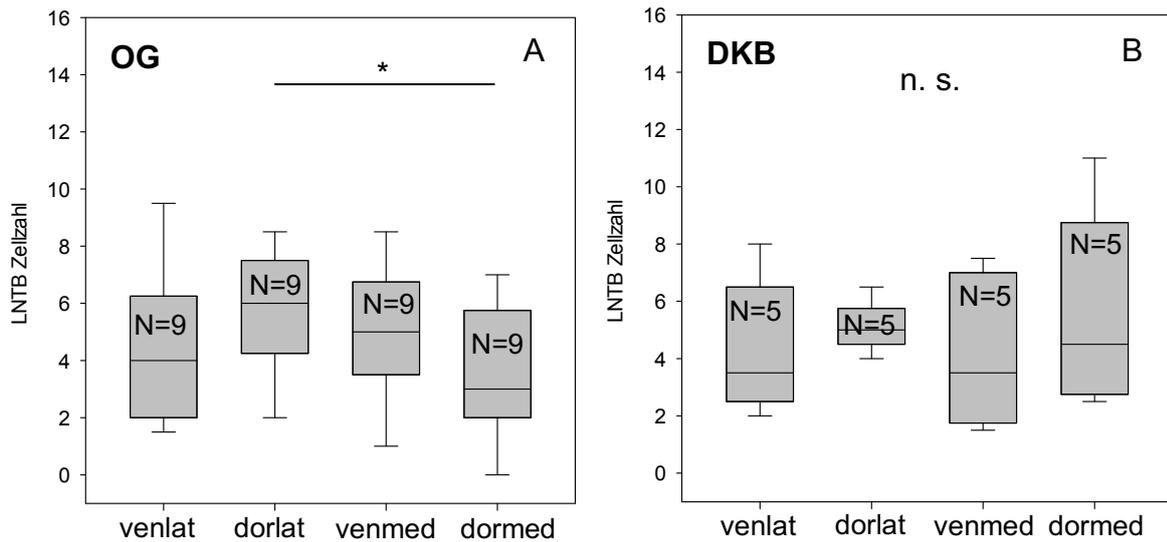


Abb. 106: Statistische Vergleiche der Zellzahlen (über beide Seiten gemittelt) in den einzelnen LNTB-Bezirken (ventro-lateral, dorso-lateral, ventro-medial und dorso-medial) der OG-Tiere (A) und der DKB-Tiere (B) in der Glycin-Färbung. * steht für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Die Medianwerte mit Quartilen sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen sind im zweiten Teil von Tabelle 16.2 zusammengefasst.

3.7.7 Anzahl der LNTB-Neurone in den GABA gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB

Die Auswirkung der Ertaubung auf die Zellzahlen wurde auch über den gesamten LNTB in der GABA-Färbung untersucht. Hierfür wurden pro Tier alle Zellen einer Seite miteinander addiert. Jedes Tier erhielt dadurch einen Gesamtwert für die linke Seite und einen Gesamtwert für die rechte Seite.

Ob bei den OG-Tieren eine Abweichung zwischen der Anzahl der Zellen der linken Seite und der Anzahl der Zellen der rechten Seite besteht, wurde mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests geprüft (Abb. 107 A). Der Test zeigte, dass sich die Anzahl der rechten Seite [Median $7,00 \pm 1,75$ (Q)] nicht von der Anzahl der linken Seite unterscheidet [Median $8,50 \pm 4,63$ (Q); $p=0,563$].

Ergebnisse

Auch die DKB-Tiere wurden auf diese Weise mittels Wilcoxon-Test untersucht (Abb. 107 B). Die linke Seite [Median 11,00 ± 2,00 (Q)] wies im Median mehr Zellen auf als die rechte Seite [Median 10,00 ± 4,00 (Q)]. Der Unterschied war mit $p=0,438$ jedoch nicht signifikant.

Bei beiden Tiergruppen lag somit keine Asymmetrie in den Zellzahlen zwischen der rechten und der linken Seite vor.

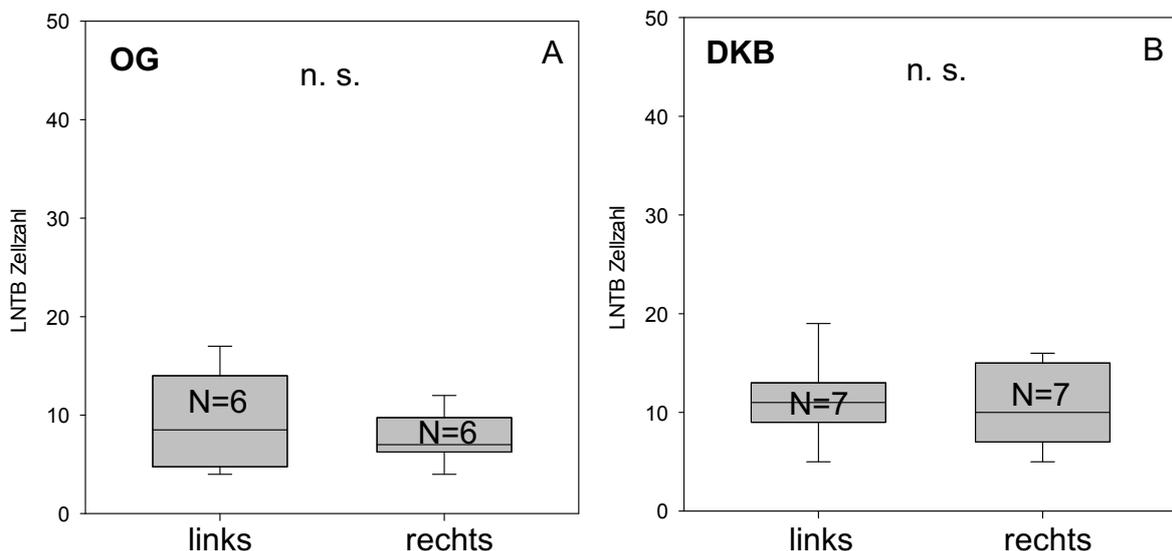


Abb. 107: Statistische Vergleiche der Gesamtzellzahlen zwischen rechter und linker LNTB-Seite der OG-Tiere (A) sowie der DKB-Tiere (B) in der GABA-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Abbildung 108 A stellt den direkten Seitenvergleich der linken und rechten Anzahl der Zellen für die Kontrolltiere (OG) dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=6$; $R=0,377$; $p=0,462$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zellzahlen der rechten und der linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Das Verhältnis der Zellzahl der rechten Seite zur Zellzahl der linken Seite für die ertaubten Tiere (DKB) ist in Abbildung 108 B zu sehen. Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen beiden Seiten nachgewiesen werden ($N=7$; $R=0,641$; $p=0,120$).

Ergebnisse

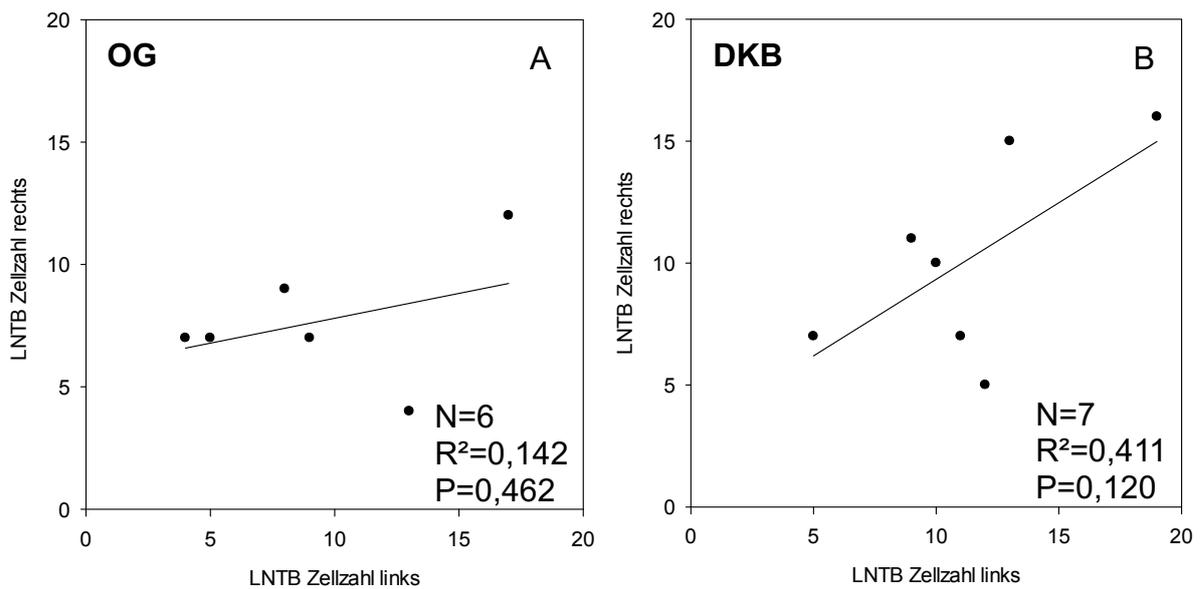


Abb. 108: Anzahl der Neurone der LNTBs im Seitenvergleich rechts/links für OG-Tiere (A) und DKB-Tiere (B) in der GABA-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Für den Gesamtvergleich der Zellzahl zwischen den OG- und DKB-Tieren in der GABA-Färbung durften die Daten der rechten und linken Seite zusammengenommen bzw. Mittelwerte gebildet werden, da kein Seitenunterschied vorhanden war. Hierfür wurde pro Tier die Anzahl der Zellen der rechten Seite mit der Anzahl der linken Seite addiert und durch zwei dividiert. Dieser Vergleich sollte einen möglichen ertaubungsbedingten Effekt auf die gesamten LNTB-Zellzahlen in den Nissl gefärbten Schnitten untersuchen (Abb. 109). Mit Hilfe eines MWU-Tests wurde der Vergleich durchgeführt. Im Median war die Zellzahl der OG-Tiere [Median 8,25 ± 2,06 (Q)] nahezu identisch zur Zellzahl der DKB-Tiere [Median 10,00 ± 2,75 (Q)]. Es kommt zu keiner signifikanten Veränderung der Anzahl der Zellen des LNTB durch die Ertaubung (p=0,138).

Ergebnisse

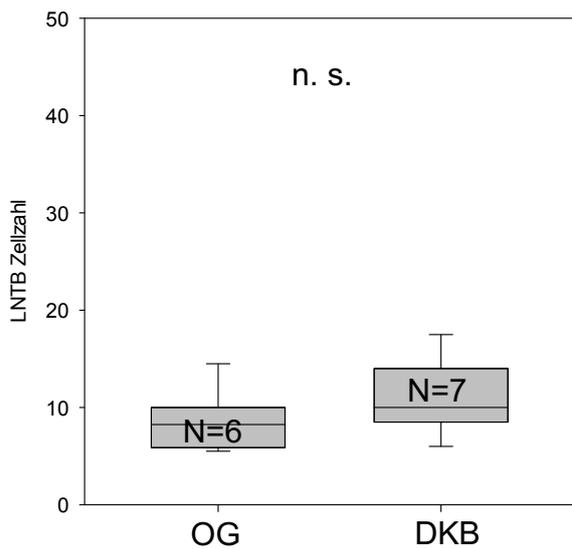


Abb. 109: Statistischer Vergleich der Zellzahlen (links und rechts gemittelt) zwischen den Kontrolltieren (OG) und den ertaubten Tieren (DKB) in der GABA-Färbung. Es wurde ein MWU-Test durchgeführt.

Tabelle 17.1 zeigt eine Zusammenfassung der Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Zellzahlen des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen für die Schnitte in GABA-Färbung.

Tab. 17.1: Übersicht über die Medianwerte mit Q sowie die Mittelwerte mit SD der LNTB-Zellzahlen von OG und DKB in der GABA-Färbung.

LNTB	Anzahl Zellen links (Median ± Q)	Anzahl Zellen rechts (Median ± Q)
OG	8,50 ± 4,63	7,00 ± 1,75
DKB	11,00 ± 2,00	10,00 ± 4,00
LNTB	Anzahl Zellen links (Mittelwert ± SD)	Anzahl Zellen rechts (Mittelwert ± SD)
OG	9,33 ± 4,93	7,67 ± 2,66
DKB	11,29 ± 4,27	10,14 ± 4,18

LNTB	Anzahl Zellen OG (Median ± Q)	Anzahl Zellen DKB (Median ± Q)
	8,25 ± 2,06	10,00 ± 2,75

Ergebnisse

	Anzahl Zellen OG (Mittelwert \pm SD)	Anzahl Zellen DKB (Mittelwert \pm SD)
	8,50 \pm 3,21	10,71 \pm 3,83

3.7.8 Zellzahlen der LNTB-Neurone in den GABA gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB

Ob es auch in den einzelnen tonotop angelegten Bezirken des LNTB in der GABA-Färbung bezüglich der Zellzahlen zur Asymmetrie oder zu ertaubungsbedingten Veränderungen kommt, wurde in den nachfolgenden Untersuchungen überprüft.

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten ventro-lateralen LNTB-Bezirk der Kontrollgruppe (OG) zu prüfen, wurden die Werte mit einem Wilcoxon-Test verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem linken [Median 2,00 \pm 1,50 (Q)] und rechten [Median 3,00 \pm 1,00 (Q)] dorso-lateralen LNTB-Bezirk ($p=0,688$; Abb. 110 A).

Auch dorso-medial ergab der Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,625$). Die Anzahl der Zellen der linken Seite [Median 1,00 \pm 1,63 (Q)] unterschied sich nicht von der Zellzahl der rechten Seite [Median 1,00 \pm 0,63 (Q); Abb. 110 B]. Zwischen dem linken [Median 3,00 \pm 1,13 (Q)] und rechten ventro-lateralen Bezirk [Median 1,00 \pm 0,63 (Q)] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,063$; Abb. 110 C).

Ventro-medial zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen rechter [Median 2,00 \pm 1,50 (Q)] und linker Seite [Median 1,50 \pm 1,63 (Q); $p=0,438$; Abb. 110 D].

Anschließend folgte der Vergleich zwischen den Zellzahlen der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren (DKB). Auch hier wurde mittels Wilcoxon-Test geprüft, ob eine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten vorliegt.

Ergebnisse

Dorso-lateral war kein signifikanter Unterschied zwischen den Zellzahlen beider Seiten [links: Median 2,00 \pm 1,50 (Q); rechts: Median 3,00 \pm 2,00 (Q); p=0,313; Abb. 111 A] vorhanden.

Ebenfalls erwies sich der Unterschied zwischen der Anzahl der Zellen des linken dorso-medialen Bezirks [Median 4,00 \pm 1,50 (Q)] und des rechten dorso-medialen Bezirks [Median 2,00 \pm 1,00 (Q)] als nicht signifikant (p=0,125; Abb. 111 B).

Im ventro-lateralen Bezirk konnte kein signifikanter Unterschied zwischen linker [Median 4,00 \pm 1,50 (Q)] und rechter Seite [Median 1,00 \pm 1,00 (Q)] nachgewiesen werden (p=0,094; Abb. 111 C).

Im linken ventro-medialen Bezirk [Median 2,00 \pm 2,00 (Q)] waren im Median weniger Zellen vorhanden als im rechten ventro-medialen Bezirk [Median 3,00 \pm 1,50 (Q)]. Dieser Unterschied war nicht signifikant (p=0,375; Abb. 111 D).

Bei den Zellzahlen der OG- sowie der DKB-Tiere waren in allen LNTB-Bezirken keine signifikanten Unterschiede zwischen rechter und linker Seite in der GABA-Färbung festzustellen.

Ergebnisse

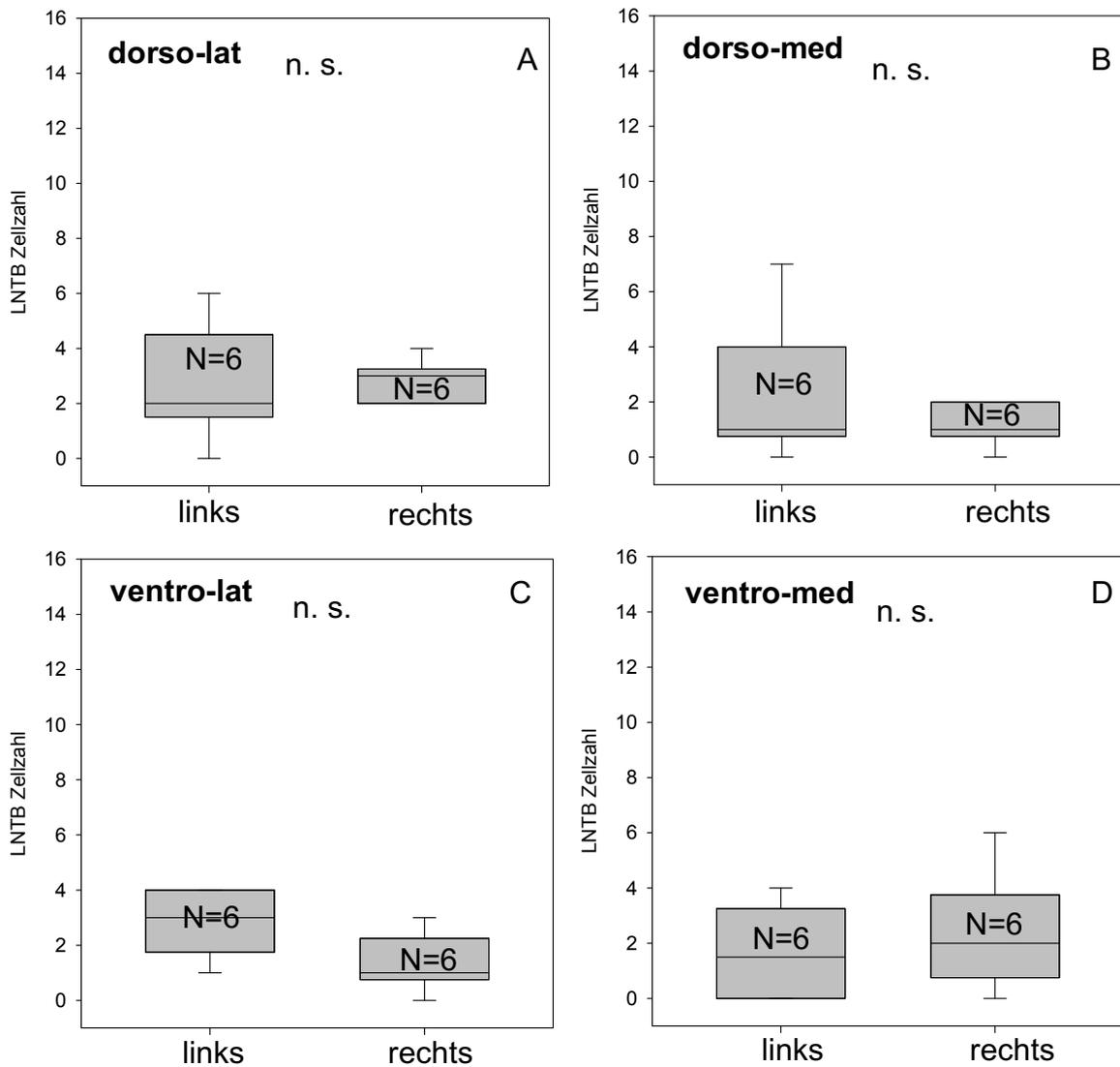


Abb. 110: Statistische Vergleiche der Zellzahlen zwischen linker und rechter Seite der OG-Tiere über die Bezirke des LNTB in der GABA-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

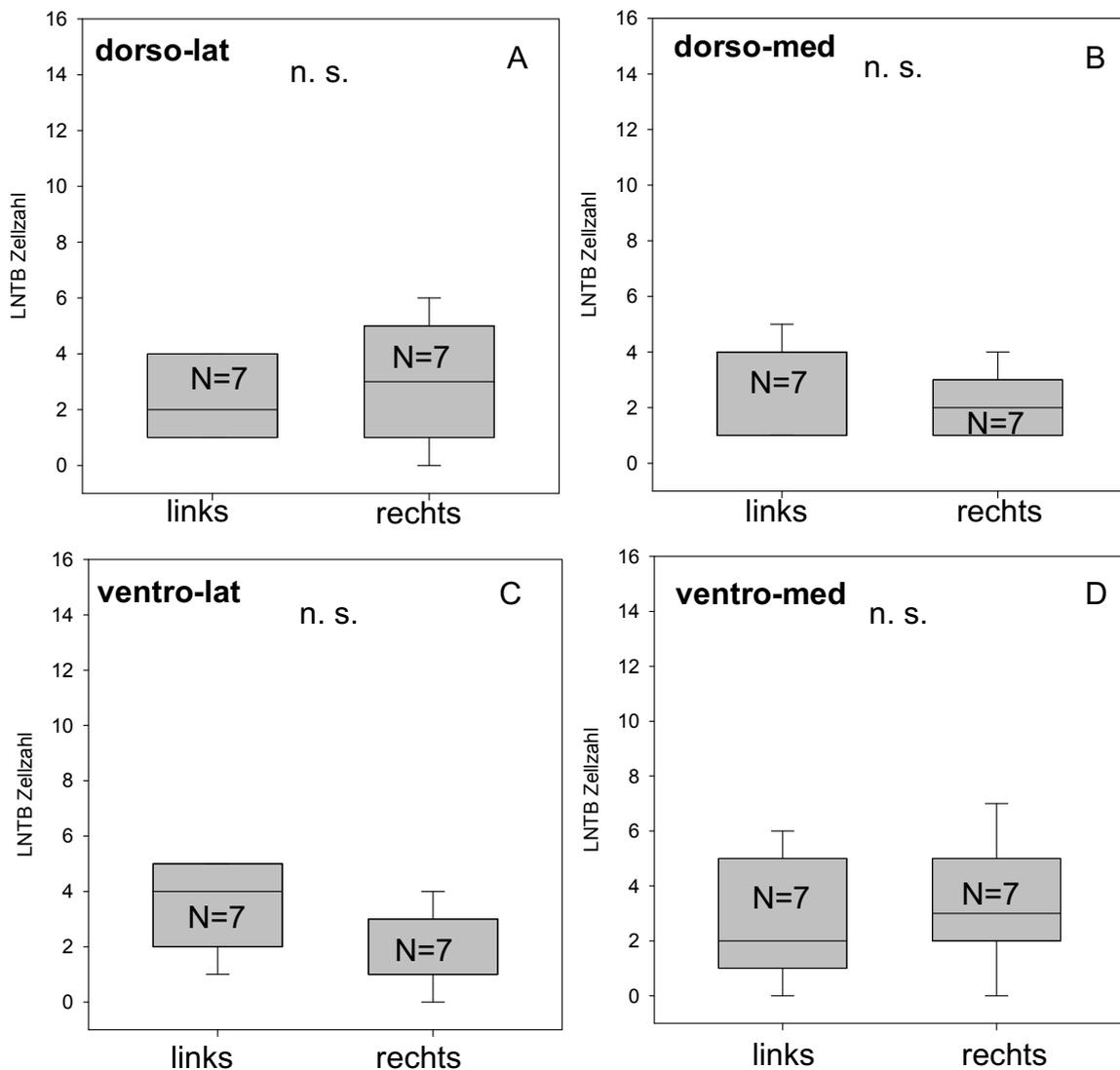


Abb. 111: Statistische Vergleiche der Zellzahlen zwischen linker und rechter Seite der DKB-Tiere über die Bezirke des LNTB in der GABA-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Die lineare Regression zeigte für drei der vier Bezirke der OG-Tiere keine signifikante Korrelation der Zellzahlen im Seitenvergleich (ventro-lateral: $N=6$, $R=0,631$, $p=0,179$; dorso-lateral: $N=6$, $R=0,171$, $p=0,745$; ventro-medial: $N=6$, $R=0,718$, $p=0,108$; Abb. 112). Für den dorso-medialen Bezirk lag mit $p=0,033$ eine signifikante Korrelation vor ($N=6$, $R=0,847$).

Die lineare Regression zeigte für alle der vier Bezirke der DKB-Tiere keine signifikante Korrelation der Zellzahlen im Seitenvergleich (ventro-lateral: $N=7$,

Ergebnisse

R=0,0803, p=0,864; dorso-lateral: N=7, R=0,320, p=0,485; ventro-medial: N=7, R=0,380, p=0,401; dorso-medial: N=7, R=0,481, p=0,274; Abb. 113).

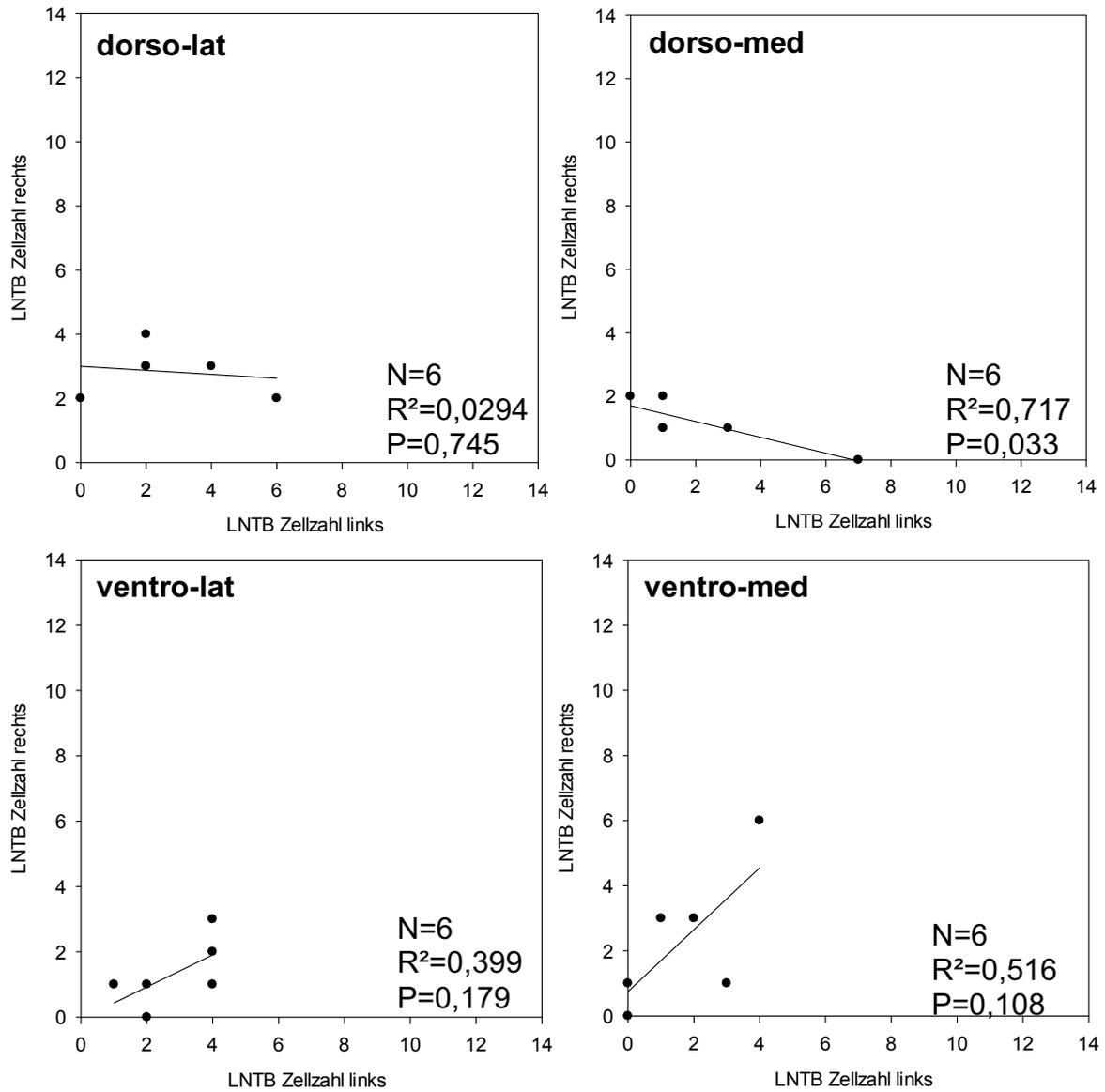


Abb. 112: Anzahl der Neurone der einzelnen LNTB-Bezirke der OG-Tiere im Seitenvergleich in der GABA-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Ergebnisse

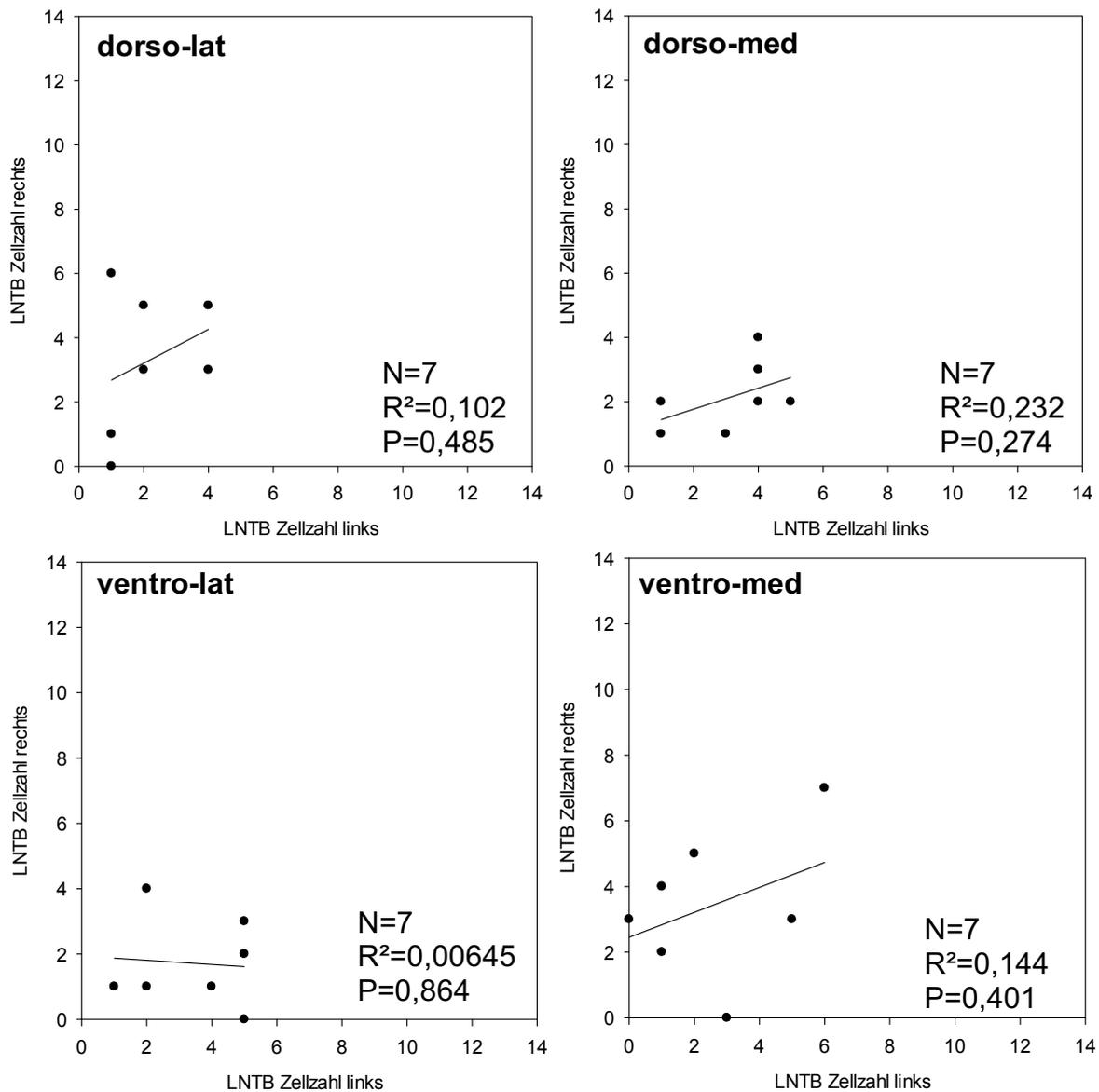


Abb. 113: Anzahl der Neurone der einzelnen LNTB-Bezirke der DKB-Tiere im Seitenvergleich in der GABA-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Um auch bei den Zellzahlen den Effekt der Ertaubung zwischen tonotop organisierten Bezirken über beide Seiten zu charakterisieren, wurden Mittelwerte aus den rechten und linken Zellzahlen für die einzelnen Bezirke und pro Tier gebildet. Der Vergleich der GABA-Schnitte zwischen OG und DKB erfolgte mittels MWU-Test.

Ergebnisse

Im dorso-lateralen Bezirk war kein signifikanter Unterschied zwischen OG [Median 2,75 ± 0,75 (Q)] und DKB [Median 3,50 ± 1,25 (Q)] vorhanden (p=0,945; Abb. 114 A).

Auch im dorso-medialen Bezirk war zwischen den medianen Zellzahlen von OG [Median 1,25 ± 0,69 (Q)] und den medianen Zellzahlen von DKB [Median 3,00 ± 1,00 (Q)] kein signifikanter Unterschied festzustellen (p=0,181; Abb. 114 B).

Im ventro-lateralen Bereich konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Zellzahl der OG-Tiere [Median 2,00 ± 1,06 (Q)] und der DKB-Tiere [Median 2,50 ± 1,00 (Q)] festgestellt werden (p=0,445; Abb. 114 C).

Im ventro-medialen Bezirk entsprachen die medianen Zellzahlen von OG [Median 2,00 ± 1,38 (Q)] fast den medianen Zellzahlen von DKB [Median 2,50 ± 1,25 (Q)]. Somit war auch in diesem Bezirk kein signifikanter Unterschied vorhanden (p=0,534; Abb. 114 D).

Eine Veränderung der Anzahl der Zellen des LNTB durch die Ertaubung konnte somit in keinem der vier Bezirke in der GABA-Färbung nachgewiesen werden.

Tabelle 17.2 zeigt die Medianwerte der einzelnen LNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite in der GABA-Färbung. Entsprechend sind unten in der Tabelle die Werte für die über alle bei einem Tier auf der rechten und linken Seite vermessenen und gemittelten LNTB-Zellzahlen aufgelistet.

Ergebnisse

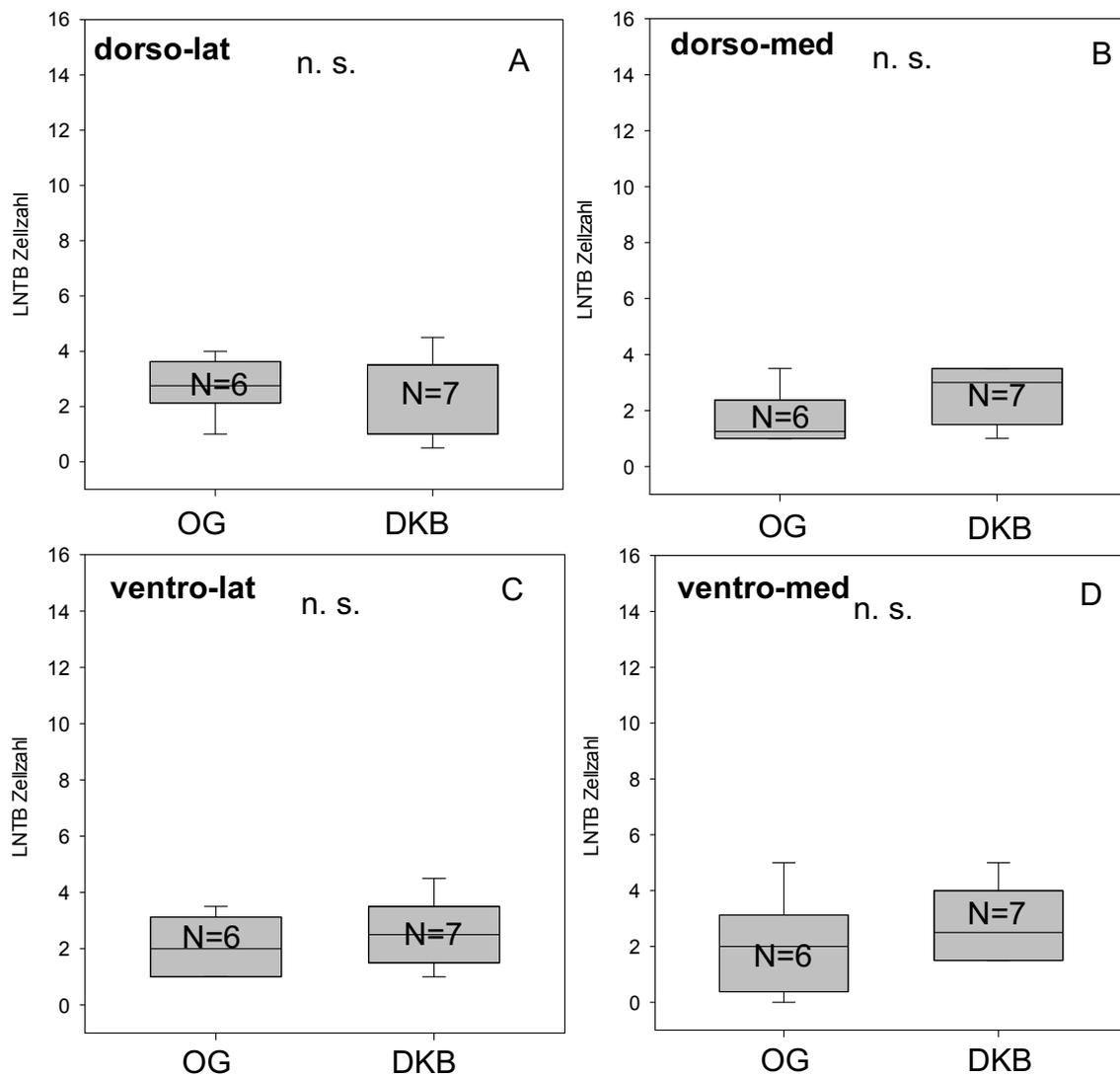


Abb. 114: Statistische Vergleiche der Anzahl der Zellen (über beide Seiten gemittelt) des LNTB zwischen OG und DKB für die einzelnen Bezirke in der GABA-Färbung. Es wurden MWU-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Tab. 17.2: Zusammenfassung der Zellzahlen des LNTB für OG und DKB und für die einzelnen Bezirke in der GABA-Färbung.

LNTB	Anzahl der Zellen links (Median ± Q)	Anzahl der Zellen rechts (Median ± Q)
OG ventro-lateral	3,00 ± 1,13	1,00 ± 0,63
OG dorso-lateral	2,00 ± 1,50	3,00 ± 1,00
OG ventro-medial	1,50 ± 1,63	2,00 ± 1,50

Ergebnisse

OG dorso-medial	1,00 ± 1,63	1,00 ± 0,63
DKB ventro-lateral	4,00 ± 1,50	1,00 ± 1,25
DKB dorso-lateral	2,00 ± 1,50	3,00 ± 2,00
DKB ventro-medial	2,00 ± 2,00	3,00 ± 1,50
DKB dorso-medial	4,00 ± 1,50	2,00 ± 1,00
	Anzahl der Zellen links (Mittelwert ± SD)	Anzahl der Zellen rechts (Mittelwert ± SD)
OG ventro-lateral	2,83 ± 1,33	1,33 ± 1,03
OG dorso-lateral	2,67 ± 2,07	2,83 ± 0,75
OG ventro-medial	1,67 ± 1,63	2,33 ± 2,16
OG dorso-medial	2,17 ± 2,56	1,17 ± 0,75
DKB ventro-lateral	3,43 ± 1,72	1,86 ± 1,57
DKB dorso-lateral	2,14 ± 1,35	3,29 ± 2,21
DKB ventro-medial	2,57 ± 2,23	3,00 ± 1,63
DKB dorso-medial	3,14 ± 1,57	2,00 ± 0,82

LNTB	Anzahl der Zellen OG (Median ± Q)	Anzahl der Zellen DKB (Median ± Q)
ventro-lateral	2,00 ± 1,06	2,50 ± 1,00
dorso-lateral	2,75 ± 0,75	3,50 ± 1,25
ventro-medial	2,00 ± 1,38	2,50 ± 1,25
dorso-medial	1,25 ± 0,69	3,00 ± 1,00
	Anzahl der Zellen OG (Mittelwert ± SD)	Anzahl der Zellen DKB (Mittelwert ± SD)
ventro-lateral	2,08 ± 1,07	2,64 ± 1,18
dorso-lateral	2,75 ± 1,04	2,71 ± 1,47
ventro-medial	2,00 ± 1,76	2,79 ± 1,41
dorso-medial	1,67 ± 0,98	2,57 ± 1,06

Ergebnisse

3.7.9 Vergleich der Zellzahlen in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der GABA-Färbung

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den vier LNTB-Bezirken wurde für jedes Tier die Anzahl der Zellen aus beiden Seiten addiert und durch zwei geteilt.

Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurde die Anzahl der Zellen der einzelnen Bezirke der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,652$; Abb. 115 A). Paarweise Vergleiche mittels post-hoc-Wilcoxon-Tests wurden deshalb nicht durchgeführt.

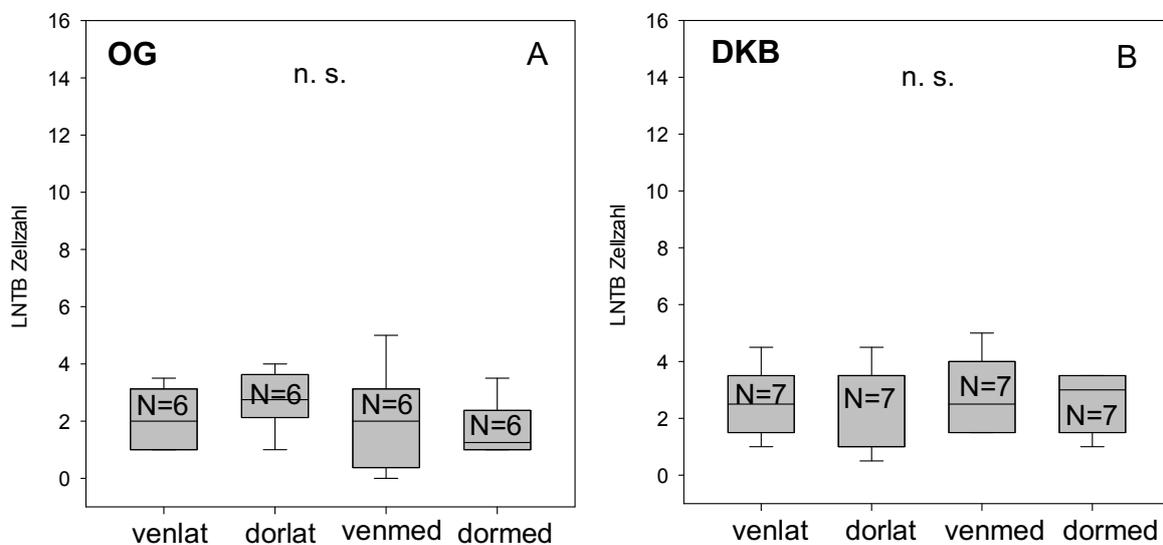


Abb. 115: Statistische Vergleiche der Zellzahlen (über beide Seiten gemittelt) in den einzelnen LNTB-Bezirken (ventro-lateral, dorso-lateral, ventro-medial und dorso-medial) der OG-Tiere (A) und der DKB-Tiere (B) in der GABA-Färbung. Es wurden Friedman-Tests durchgeführt.

Um die Anzahl der Zellen der einzelnen Bezirke der DKB-Tiere miteinander zu vergleichen, wurde auch für die ertaubten Tiere ein Friedman-Test durchgeführt. Dieser ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,892$, Abb. 115 B), weshalb auch hier auf paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests verzichtet werden konnte.

Ergebnisse

Aufgrund der Tonotopie von medial nach lateral und der geringen Zellzahl wurde auch bei diesem Teil der Untersuchung des LNTB in den GABA-gefärbten Schnitten die ventro-lateralen und dorso-lateralen Bezirke zu lateralen Bereichen zusammengefasst. Außerdem wurden die ventro-medialen und dorso-medialen Bezirke zu medialen Bereichen gruppiert.

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den LNTB-Bereichen wurden für jedes Tier die Summe über alle Zellen beider Seiten gebildet.

Mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests wurde die Anzahl der Zellen der einzelnen Bereiche der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bereichen ($p=0,082$). Nachfolgend konnte deshalb auf paarweise Vergleiche mit Wilcoxon-Tests verzichtet werden.

Auch die Anzahl der Zellen der medialen und lateralen Bereiche der DKB-Tiere wurden mittels Wilcoxon-Test miteinander verglichen. Es ergab sich für die Zellzahlen der DKB-Tiere ebenfalls kein signifikanter Unterschied ($p=0,726$). Auch hier wurde auf eine weitere Untersuchung mit Wilcoxon-Tests verzichtet.

Die Zellzahlen der einzelnen Bezirke des LNTB wiesen untereinander sowohl bei den OG- als auch bei den DKB-Tieren keine signifikanten Unterschiede auf. Zwischen den medialen und lateralen Bezirken der OG- und DKB-Tiere liegen ebenso keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Anzahl der Zellen vor.

Die Medianwerte mit Quartilen sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen sind im zweiten Teil von Tabelle 17.2 zusammengefasst.

3.7.10 Vergleich der LNTB-Zellzahlen zwischen den Färbungen Nissl, GABA und Glycin

Ein Vergleich der Zellzahlen über den gesamten LNTB soll Unterschiede in den drei verschiedenen Färbungen untersuchen. Pro Tier und Färbung wurde

Ergebnisse

jeweils ein Mittelwert aus den rechten und linken LNTB-Zellzahlen gebildet. Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurden diese Werte miteinander verglichen.

Bei den Kontrolltieren der Gruppe OG ergab sich über den gesamten Kern kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Färbungen Nissl [Median $3,88 \pm 1,59$ (Q)], GABA [Median $1,81 \pm 0,92$ (Q)] und Glycin [Median $4,31 \pm 2,06$ (Q); $p=0,273$; Abb. 116 A]. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Bei den ertaubten Tieren der Gruppe DKB ergab sich über den gesamten Kern ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Färbungen Nissl [Median $4,13 \pm 0,56$ (Q)], GABA [Median $2,50 \pm 0,50$ (Q)] und Glycin [Median $3,38 \pm 1,69$ (Q); $p=0,194$; Abb. 116 B]. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

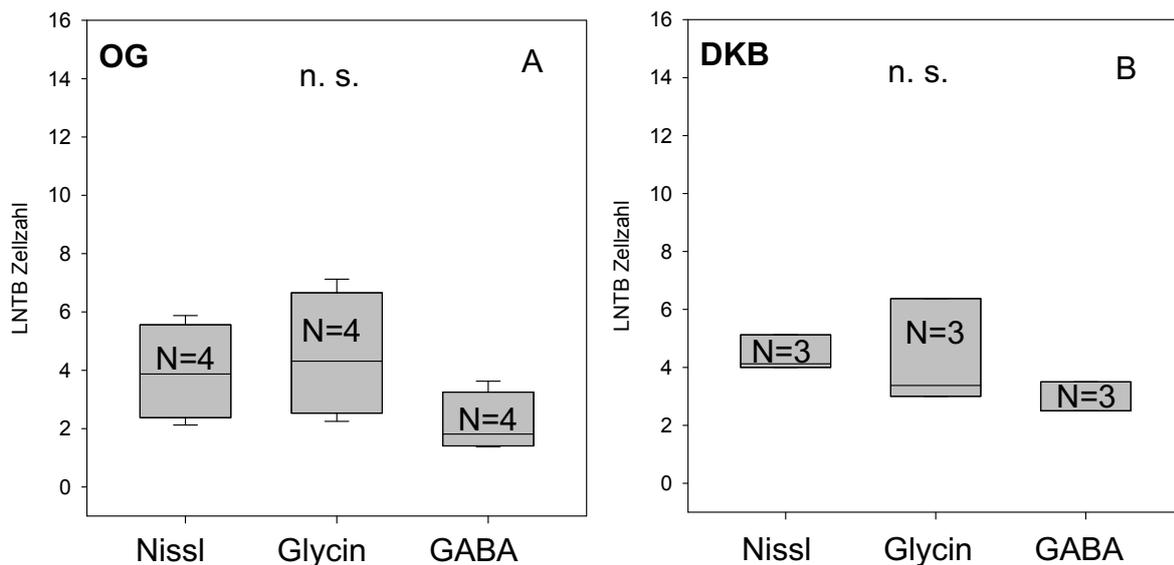


Abb. 116: Statistische Vergleiche der LNTB-Zellzahlen (über beide Seiten gemittelt) der OG-Tiere (A) und der DKB-Tiere (B) in den einzelnen Färbungen (Nissl, Glycin, GABA). Es wurden Friedman-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

Die einzelnen Bezirke der OG-Tiere wurden ebenfalls auf Unterschiede zwischen der Anzahl der Zellen in den drei Färbungen untersucht (Abb. 117). Pro Tier, Färbung und Bezirk wurden aus den rechten und linken Zellzahlen Mittelwerte gebildet. Diese wurden ebenfalls mittels Friedman-Test auf Unterschiede geprüft. Bei keinem der vier Bezirke war ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Färbungen nachzuweisen. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft. Die Ergebnisse und Medianwerte sind in Tabelle 18.1 festgehalten.

Tab. 18.1: Vergleich der Zellzahlen der Bezirke der OG-Tiere des LNTB zwischen den drei Färbungen

LNTB	Nissl (Median ± Q)	Glycin (Median ± Q)	GABA (Median ± Q)	Signifikanz
ventro-lateral	3,50 ± 2,63	2,75 ± 1,56	2,00 ± 1,19	p=0,273
dorso-lateral	3,25 ± 1,00	6,00 ± 2,38	2,50 ± 0,75	p=0,273
ventro-medial	4,00 ± 2,38	4,25 ± 3,00	2,25 ± 1,75	p=0,653
dorso-medial	3,25 ± 2,00	3,00 ± 2,31	1,25 ± 1,00	p=0,273

Die einzelnen Bezirke der DKB-Tiere wurden ebenfalls auf Unterschiede zwischen der Anzahl der Zellen in den drei Färbungen untersucht (Abb. 118). Pro Tier, Färbung und Bezirk wurden aus den rechten und linken Zellzahlen Mittelwerte gebildet. Diese wurden ebenfalls mittels Friedman-Test auf Unterschiede geprüft. Bei keinem der vier Bezirke war ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Färbungen nachzuweisen. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft. Die Ergebnisse und Medianwerte sind in Tabelle 18.2 festgehalten.

Ergebnisse

Tab. 18.2: Vergleich der Zellzahlen der LNTB-Bezirke der DKB-Tiere zwischen den drei Färbungen

LNTB	Nissl (Median ± Q)	Glycin (Median ± Q)	GABA (Median ± Q)	Signifikanz
ventro-lateral	3,50 ± 1,75	3,00 ± 0,75	2,00 ± 0,75	p=0,361
dorso-lateral	4,00 ± 0,75	5,00 ± 0,50	3,50 ± 0,00	p=0,194
ventro-medial	3,50 ± 1,50	2,00 ± 2,50	2,50 ± 1,25	p=0,361
dorso-medial	5,50 ± 0,75	4,50 ± 4,00	3,50 ± 1,00	p=0,361

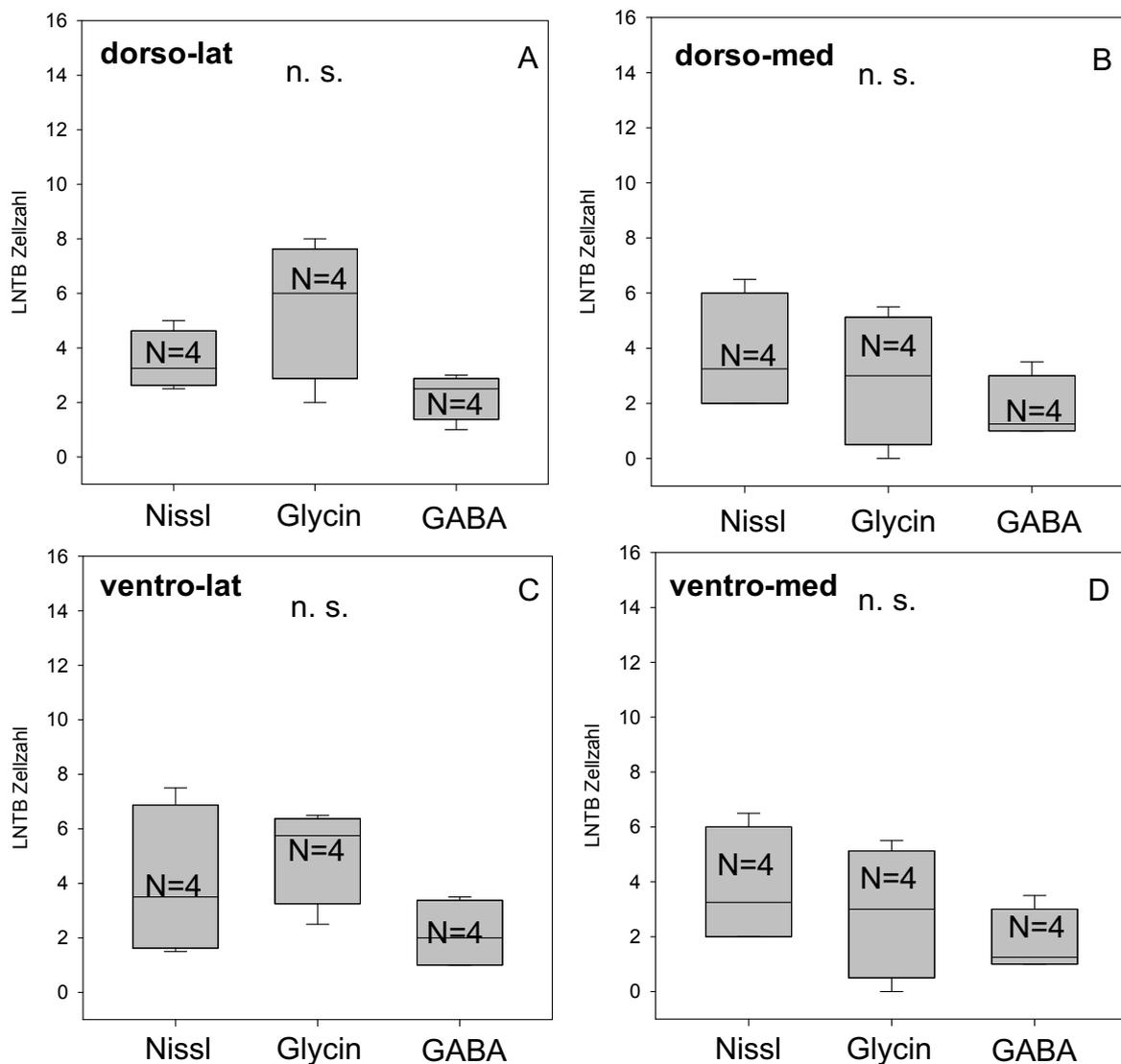


Abb. 117: Statistische Vergleiche der Zellzahlen (über beide Seiten gemittelt) der einzelnen LNTB-Bezirke der OG-Tiere in den drei verschiedenen Färbungen (Nissl, Glycin, GABA). Es wurden Friedman-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

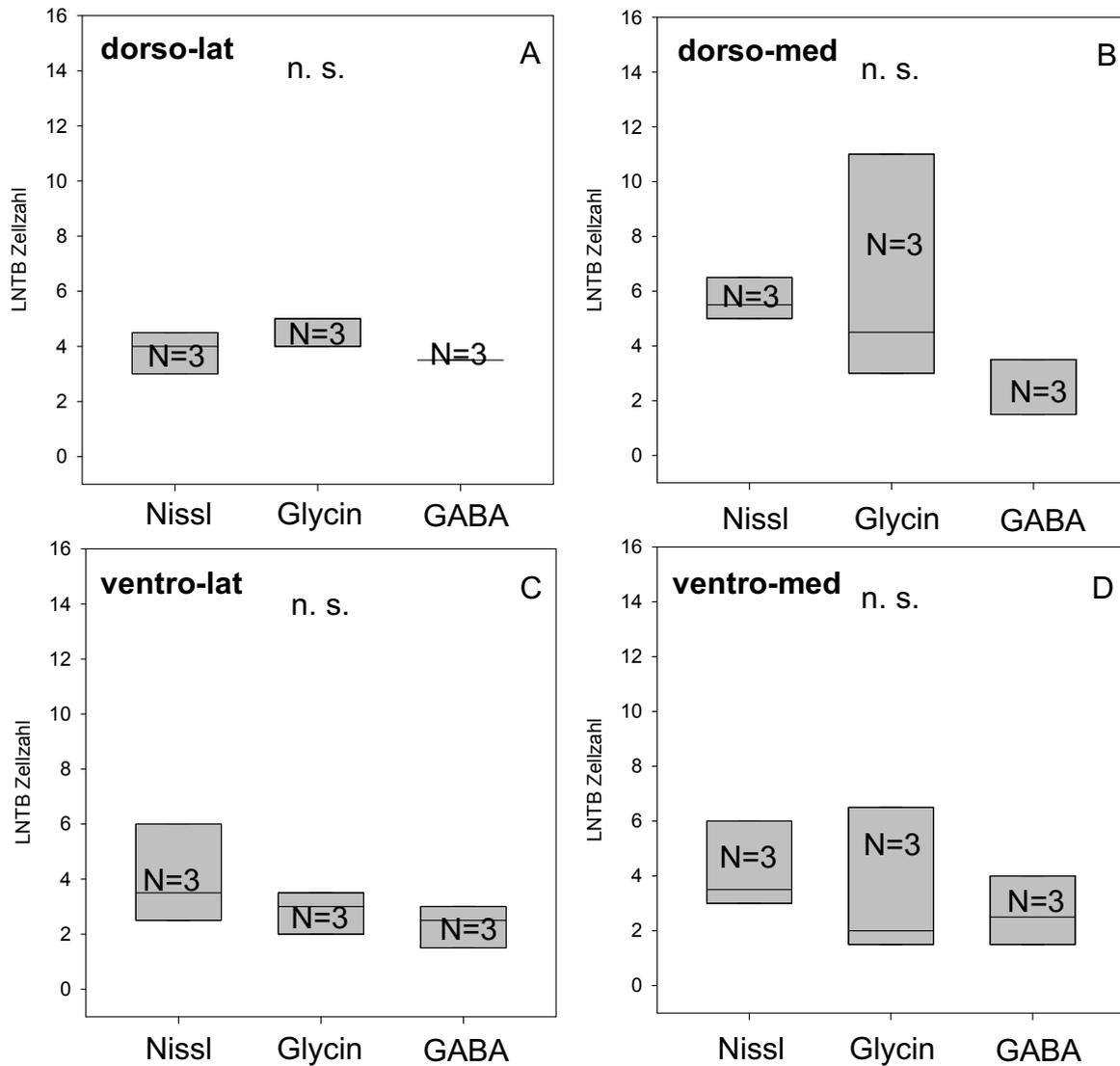


Abb. 118: Statistische Vergleiche der Zellzahlen der einzelnen LNTB-Bezirke (über beide Seiten gemittelt) der DKB-Tiere in den drei verschiedenen Färbungen (Nissl, Glycin, GABA). Es wurden Friedman-Tests durchgeführt.

3.8 Zelldichte der Neurone des LNTB

Außerdem wurden mögliche Ertaubungseffekte auf die Zelldichte [$1/\mu\text{m}^2$] des LNTB untersucht. In den Tabellen 19-21 im Anhang sind die berechneten Werte zu den Zelldichten der Schnitte in den jeweiligen Färbungen aufgelistet.

Ergebnisse

Berechnet wurde die LNTB-Zelldichte, indem die Anzahl der Zellen durch die Gesamtfläche des LNTB bzw. durch die Fläche des jeweiligen Bezirks dividiert wurde. Sämtliche Berechnungen wurden mit den Rohdaten durchgeführt.

3.8.1 Zelldichten der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB

Es wurde zunächst die Dichte der Zellen über den gesamten LNTB in den Nissl-gefärbten Schnitten untersucht.

Erneut galt es zu prüfen, ob bei den Kontrolltieren eine Asymmetrie zwischen der linken und rechten Seite besteht. Dies wurde mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests geprüft. Hierfür wurde pro Tier die Gesamtzahl der Zellen durch die Gesamtfläche des LNTB geteilt. Abbildung 119 A zeigt das Ergebnis anhand eines Boxplot-Diagramms. Der Test zeigte, dass die Zelldichte der Kontrollgruppe im Vergleich zwischen der rechten [Median $0,98 \times 10^{-3} \pm 0,34 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und der linken Seite [Median $0,95 \times 10^{-3} \pm 0,26 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] keinen signifikanten Unterschied aufwies ($p=0,098$).

Bei den ertaubten Tieren wurde ebenfalls ein Wilcoxon-Test angewendet, um auch hier zu prüfen, ob eine Asymmetrie zwischen der rechten und der linken Seite vorliegt (Abb. 119 B). Der Test erwies sich bei den Versuchstieren als signifikant [links: Median $1,16 \times 10^{-3} \pm 0,20 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; rechts: Median $0,77 \times 10^{-3} \pm 0,08 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,010$].

Die Zelldichte der OG-Tiere weist keinen Unterschied zwischen der rechten und der linken Seite auf. Die Zelldichte der DKB-Tiere war links jedoch signifikant größer als die Zelldichte der rechten Seite.

Abbildung 120 A stellt die LNTB-Zelldichten der linken und der rechten Seite der Kontrolltiere im Seitenvergleich der Nissl-Färbung dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=9$; $R=$

Ergebnisse

0,0670; $p = 0,864$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zelldichten der rechten und linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Abbildung 120 B stellt die LNTB-Zelldichten der linken und der rechten Seite der ertaubten Tiere im Seitenvergleich der Nissl-Färbung dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=10$; $R=0,530$; $p=0,115$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zelldichten der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren.

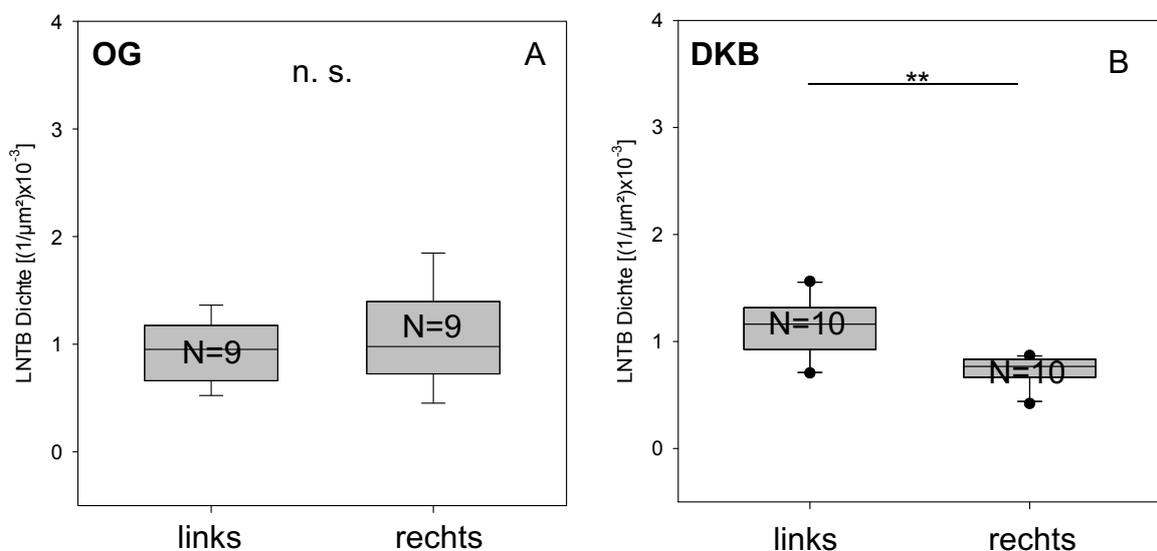


Abb. 119: Statistische Vergleiche der Zelldichten zwischen rechter und linker Seite der OG-Tiere (A) sowie der DKB-Tiere (B) in der Nissl-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet. ** stehen für eine Signifikanz von $p \leq 0,01$.

Ergebnisse

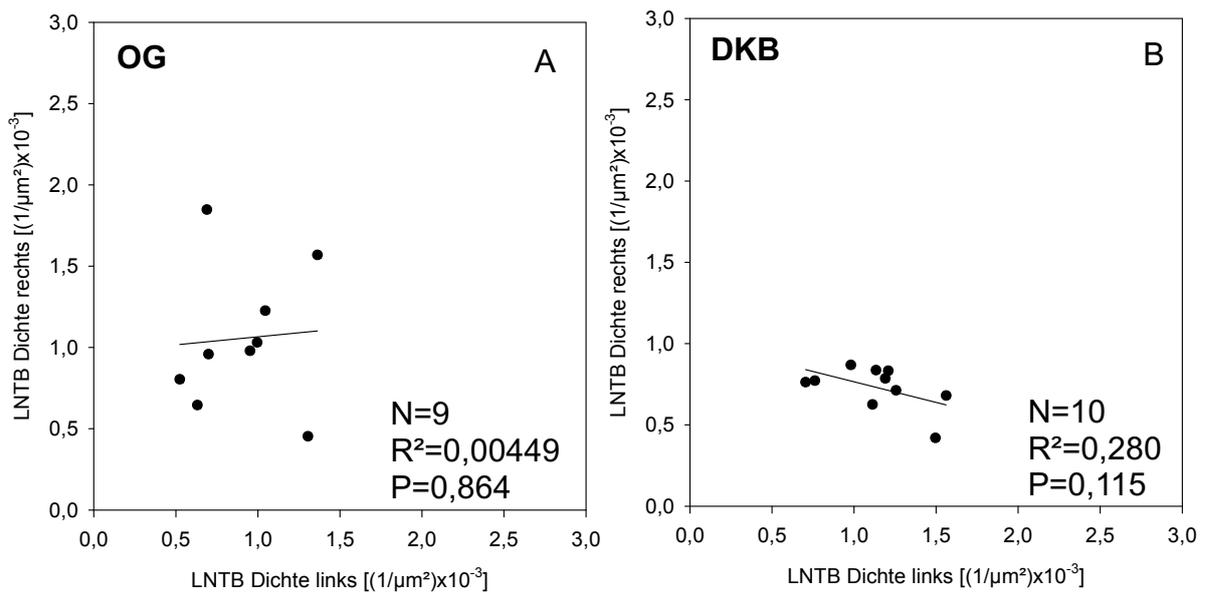


Abb. 120: Dichte der Zellen des LNTB im Seitenvergleich rechts/links für OG-Tiere (A) und DKB-Tiere (B) in der Nissl-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Da in der vorausgegangenen Analyse ein signifikanter Unterschied der LNTB-Zelldichte zwischen rechter und linker Hirnhälfte der DKB-Tiere bestand, wurden Vergleiche zwischen den Gruppen der OG- und der DKB-Tiere mittels MWU-Tests separat für die beiden Seiten durchgeführt.

Die linke Gehirnhälfte der OG-Tiere wurde mit der linken Hälfte der DKB-Tiere verglichen. Analog hierzu wurden die rechten Seiten verglichen. Die linke Zelldichte der DKB-Tiere [Median $1,17 \times 10^{-3} \pm 0,22 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war größer als die linke Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,95 \times 10^{-3} \pm 0,26 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Dieser Unterschied war jedoch knapp nicht signifikant ($p=0,051$; Abb. 121 A). Die Zelldichte der rechten Seite der OG-Tiere [Median $0,98 \times 10^{-3} \pm 0,34 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war größer als die der rechten Seite der DKB-Tiere [Median $0,77 \times 10^{-3} \pm 0,08 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,045$; Abb. 121 B). Zusammenfassend zeigte sich, dass die Zelldichte der LNTB-Neurone bei den ertaubten Tieren auf der rechten Seite signifikant geringer war als die Zelldichte der rechten Seite der Kontrolltiere.

Ergebnisse

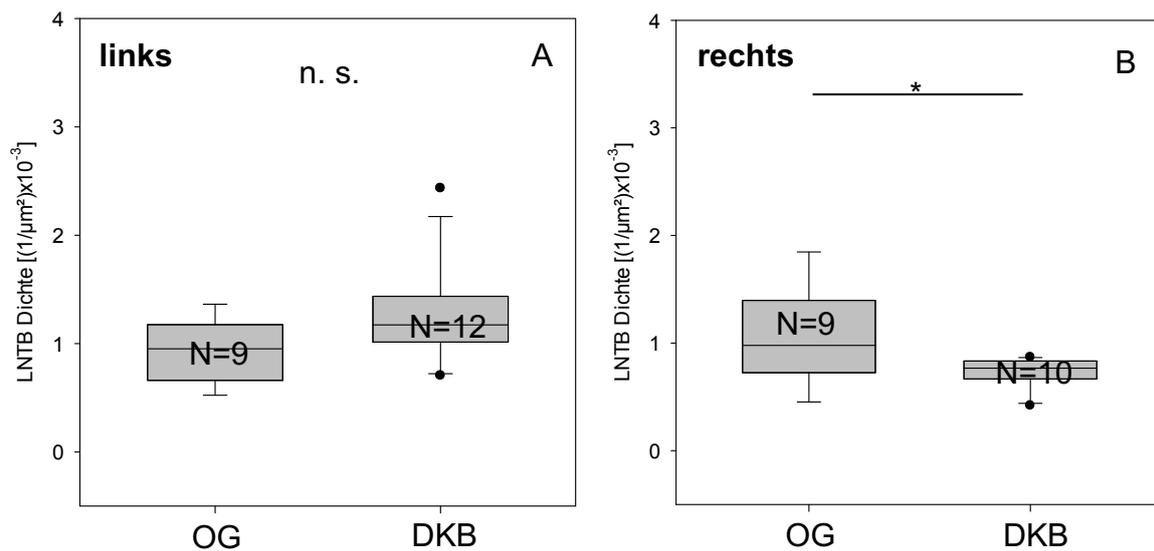


Abb. 121: Statistische Vergleiche der Zelldichten der linken LNTBs zwischen OG- (A) und DKB-Tieren (B) bzw. der rechten LNTBs in der Nissl-Färbung. Es wurden MWU-Tests durchgeführt. * steht für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Da in der vorliegenden Arbeit der Gesamteffekt einer systemischen Ertaubung analysiert werden soll und der Seitenunterschied bei den DKB-Tieren nicht erwartet war, folgte ein Vergleich der Zelldichten zwischen OG- und DKB-Tieren. Es wurde hierfür pro Tier ein Mittelwert aus der linken und rechten Zelldichte gebildet und mittels MWU-Test verglichen (Abb. 122).

Im Median war die Zelldichte der OG-Tiere [Median $1,01 \times 10^{-3} \pm 0,30 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] größer als die der DKB-Tiere [Median $0,95 \times 10^{-3} \pm 0,13 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Dieses Ergebnis zeigt keine signifikante Veränderung der Zelldichte durch die Ertaubung über beide Hemisphären des LNTB ($p=0,775$).

Ergebnisse

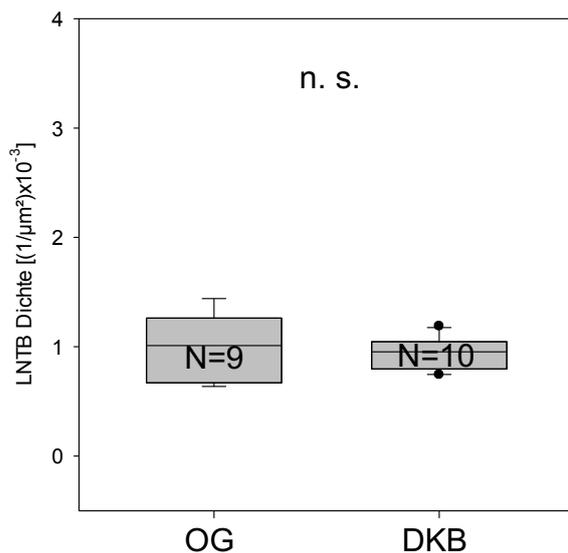


Abb. 122: Statistischer Vergleich der LNTB-Zelldichten (links und rechts gemittelt) zwischen den Kontrolltieren (OG) und den ertaubten Tieren (DKB) in der Nissl-Färbung. Es wurde ein MWU-Tests durchgeführt.

Außerdem wurden die beiden Seiten einzeln für die Kontrolltiere und die ertaubten Tiere auf Unterschiede in den drei Färbungen Nissl, GABA und Glycin mithilfe eines Friedman-Tests untersucht. Beim Vergleich der verschiedenen Färbungen der linken Zelldichten der OG-Tiere [Nissl: Median $0,82 \times 10^{-3} \pm 0,23 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,37 \times 10^{-3} \pm 0,15 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,61 \times 10^{-3} \pm 0,35 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,125$; Abb. 123 A). Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Die rechten Zelldichten der OG-Kontrolltiere wiesen allerdings in den drei verschiedenen Färbungen einen signifikanten Unterschied auf ($p=0,042$; Abb. 123 B). Um herauszufinden, zwischen welchen Färbungen Unterschiede bestehen, wurden paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt. Die Medianwerte und Quartile der einzelnen Färbungen der rechten OG-Zelldichten sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind für eine bessere Übersicht in der nachfolgenden Tabelle 19.1 aufgelistet. Zwischen den LNTB-Zelldichten in den drei verschiedenen Färbungen war kein signifikanter Unterschied

Ergebnisse

nachzuweisen. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Tab. 19.1: Paarweise Vergleiche der LNTB-Zelldichten der rechten Kontrolltiere in Bezug auf ihre Färbungen in $[1/\mu\text{m}^2] \times 10^{-3}$.

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (1,10 \pm 0,42)	GABA (0,35 \pm 0,12)	p=0,125
Nissl (1,10 \pm 0,42)	Glycin (0,75 \pm 0,22)	p=0,375
GABA (0,35 \pm 0,12)	Glycin (0,75 \pm 0,22)	p=0,125

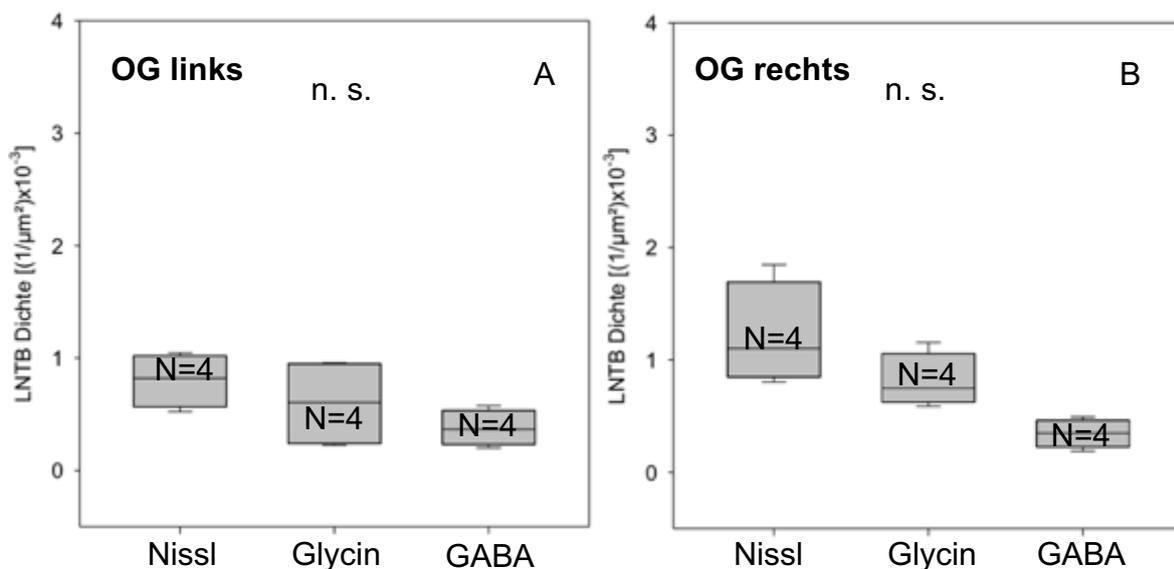


Abb. 123: Statistische Vergleiche der Zelldichten der linken (A) und rechten OG-LNTBs (B) zwischen den drei verschiedenen Färbungen Nissl, Glycin und GABA. Es wurden Friedman-Tests mit anschließenden Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Auch die linken Zelldichten der DKB-Tiere wurden auf Unterschiede zwischen den Färbungen mithilfe eines Friedman-Tests untersucht [Nissl: Median $1,26 \times 10^{-3} \pm 0,43 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,46 \times 10^{-3} \pm 0,14 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,82 \times 10^{-3} \pm 0,34 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Das Ergebnis war nicht signifikant (p=0,361; Abb. 124 A). Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Ergebnisse

Auf dieselbe Weise wurden die rechten Zelldichten der DKB-Tiere untersucht [Nissl: Median $0,71 \times 10^{-3} \pm 0,04 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,70 \times 10^{-3} \pm 0,16 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $1,12 \times 10^{-3} \pm 0,45 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Auch hier war das Ergebnis des Tests nicht signifikant ($p=0,944$; Abb. 124 B). Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

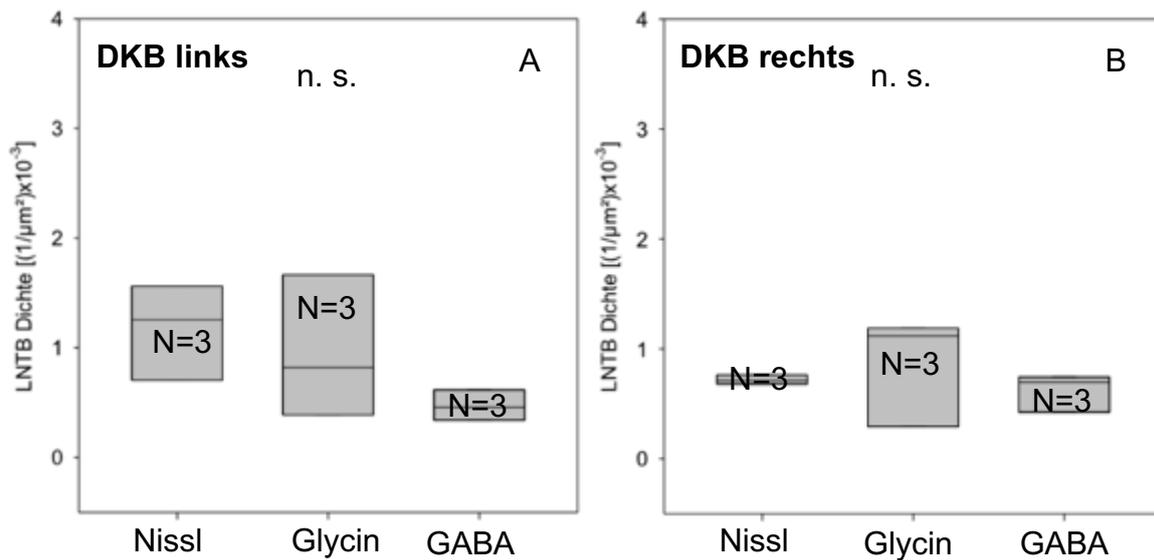


Abb. 124: Statistische Vergleiche der Zelldichten der linken (A) und rechten DKB-LNTBs (B) zwischen den drei verschiedenen Färbungen Nissl, Glycin und GABA.

Der statistische Vergleich der Zelldichten des gesamten LNTBs zwischen den drei verschiedenen Färbungen wird in Kapitel 3.8.10 thematisiert.

Tabelle 19.2 zeigt eine Zusammenfassung der Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Zelldichten des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen.

Ergebnisse

Tab. 19.2: Übersicht über die Medianwerte mit Q sowie die Mittelwerte mit SD der LNTB-Zelldichten von OG und DKB in $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$ in der Nissl-Färbung.

LNTB	Zelldichte links (Median \pm Q)	Zelldichte rechts (Median \pm Q)
OG	0,95 \pm 0,26	0,98 \pm 0,34
DKB	1,16 \pm 0,20	0,77 \pm 0,08
	Zelldichte links (Mittelwert \pm SD)	Zelldichte rechts (Mittelwert \pm SD)
OG	0,91 \pm 0,30	1,06 \pm 0,44
DKB	1,14 \pm 0,28	0,73 \pm 0,13

LNTB	Zelldichte OG (Median \pm Q)	Zelldichte DKB (Median \pm Q)
	1,01 \pm 0,30	0,95 \pm 0,13
	Zelldichte OG (Mittelwert \pm SD)	Zelldichte DKB (Mittelwert \pm SD)
	0,99 \pm 0,30	0,93 \pm 0,15

3.8.2 Zelldichten der LNTB-Neurone in den Nissl gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB

Die Unterteilung der einzelnen Bezirke des LNTB erfolgte entsprechend ihrer Tonotopie (siehe Kapitel 2.4.4 Segmentierung der Kerngebiete MNTB und LNTB). Ob es bezüglich der Zelldichten durch die Ertaubung zur Asymmetrie und Veränderungen in den tonotop organisierten Bezirken kommt, soll nachfolgend überprüft werden. Hierfür wurde pro Tier und Bezirk die Anzahl der Zellen durch die Fläche des jeweiligen Bezirks dividiert.

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten ventrolateralen LNTB-Bereich der Kontrollgruppe (OG) zu prüfen, wurden die Medianwerte mit einem Wilcoxon-Test verglichen (Abb. 125). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem linken [Median $0,59 \times 10^{-3} \pm$

Ergebnisse

$0,53 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und rechten [Median $1,11 \times 10^{-3} \pm 0,31 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] dorso-lateralen LNTB-Bezirk ($p=0,301$; Abb. 125 A).

Auch dorso-medial ergab der Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,652$; Abb. 125 B). Die Zelldichte der linken Seite [Median $0,84 \times 10^{-3} \pm 0,31 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] unterschied sich nur geringfügig von der Zelldichte der rechten Seite [Median $0,91 \times 10^{-3} \pm 0,20 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$].

Zwischen dem linken [Median $0,90 \times 10^{-3} \pm 0,42 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und rechten ventro-lateralen Bezirk [Median $0,80 \times 10^{-3} \pm 0,36 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,734$; Abb. 125 C).

Ventro-medial zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen rechter [Median $1,09 \times 10^{-3} \pm 0,46 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und linker Seite [Median $1,20 \times 10^{-3} \pm 0,33 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,820$; Abb. 125 D].

Bei den OG-Kontrolltieren war somit in keinem der Quadranten ein signifikanter Rechts- /Links-Unterschied der Zelldichte festzustellen.

Anschließend folgte der Vergleich zwischen der Zelldichte der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren (DKB). Auch hier wurde mittels Wilcoxon-Test geprüft, ob eine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten vorliegt.

Dorso-lateral war der mediane Werte der linken Seite [Median: $1,08 \times 10^{-3} \pm 0,21 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] größer als der Medianwert der rechten Seite [Median $0,66 \times 10^{-3} \pm 0,45 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Das Ergebnis des Tests war mit $p=0,054$ nur knapp nicht signifikant (Abb. 126 A).

Ebenfalls erwies sich der Unterschied zwischen der Zelldichte des linken dorso-medialen Bezirks [Median $1,04 \times 10^{-3} \pm 0,37 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und des rechten dorso-medialen Bezirks [Median $0,88 \times 10^{-3} \pm 0,35 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] als nicht signifikant ($p=0,765$; Abb. 126 B).

Im ventro-lateralen Bezirk konnte kein signifikanter Unterschied zwischen linker [Median $1,16 \times 10^{-3} \pm 0,36 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und rechter Seite [Median $0,43 \times 10^{-3} \pm 0,44 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] nachgewiesen werden ($p=0,083$; Abb. 126 C).

Im linken ventro-medialen Bezirk [Median $1,45 \times 10^{-3} \pm 0,24 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war die Zelldichte größer als die im rechten ventro-medialen Bezirk [Median

Ergebnisse

$0,71 \times 10^{-3} \pm 0,33 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,102$; Abb. 126 D).

Bei den DKB-Tieren findet sich somit für keinen Quadranten in der Nissl-Färbung ein signifikanter Rechts- /Links-Unterschied der Zelldichte.

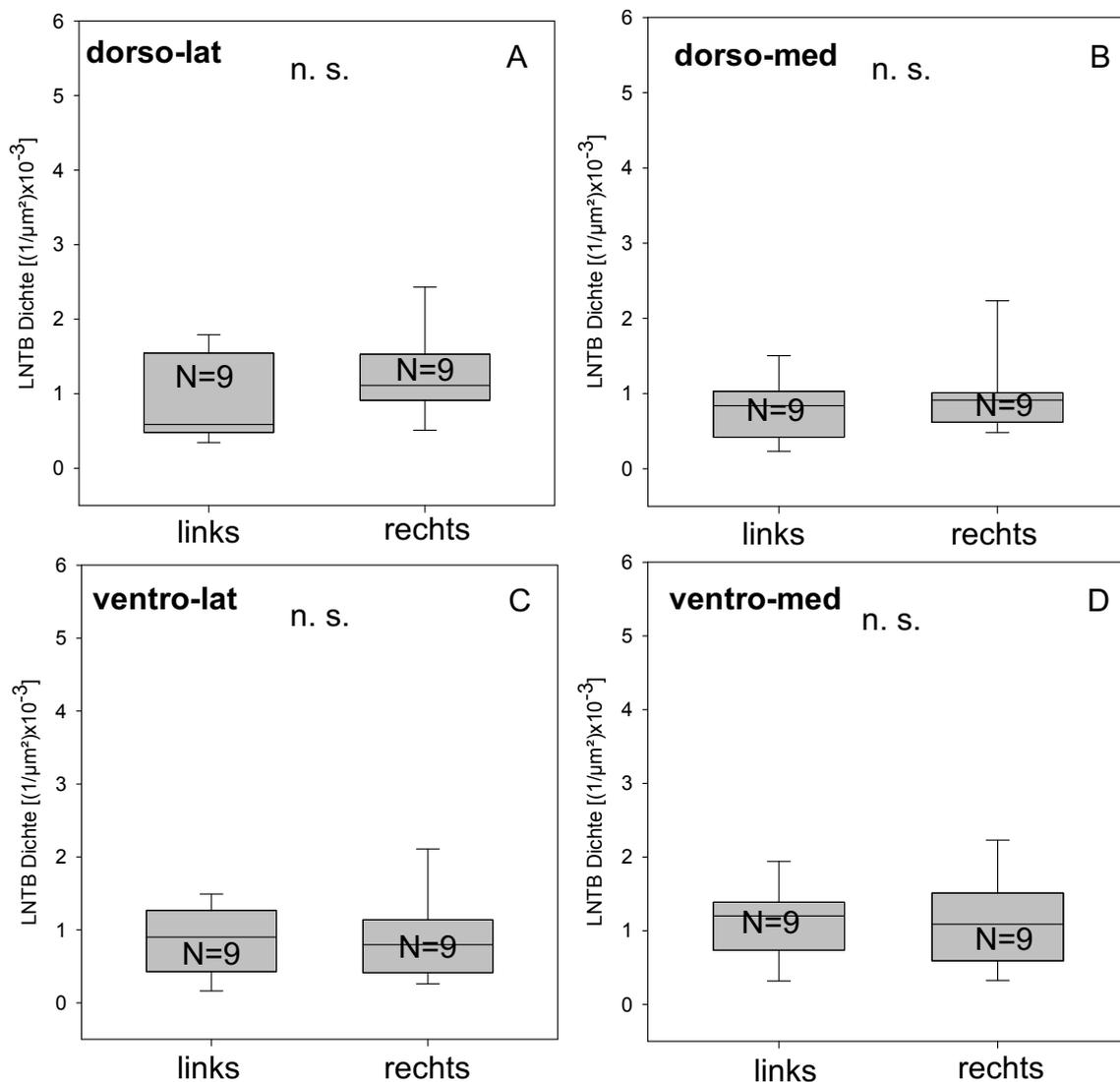


Abb. 125: Statistische Vergleiche der LNTB-Zelldichten der einzelnen Bezirke der Kontrolltiere (OG) in der Nissl-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Ergebnisse

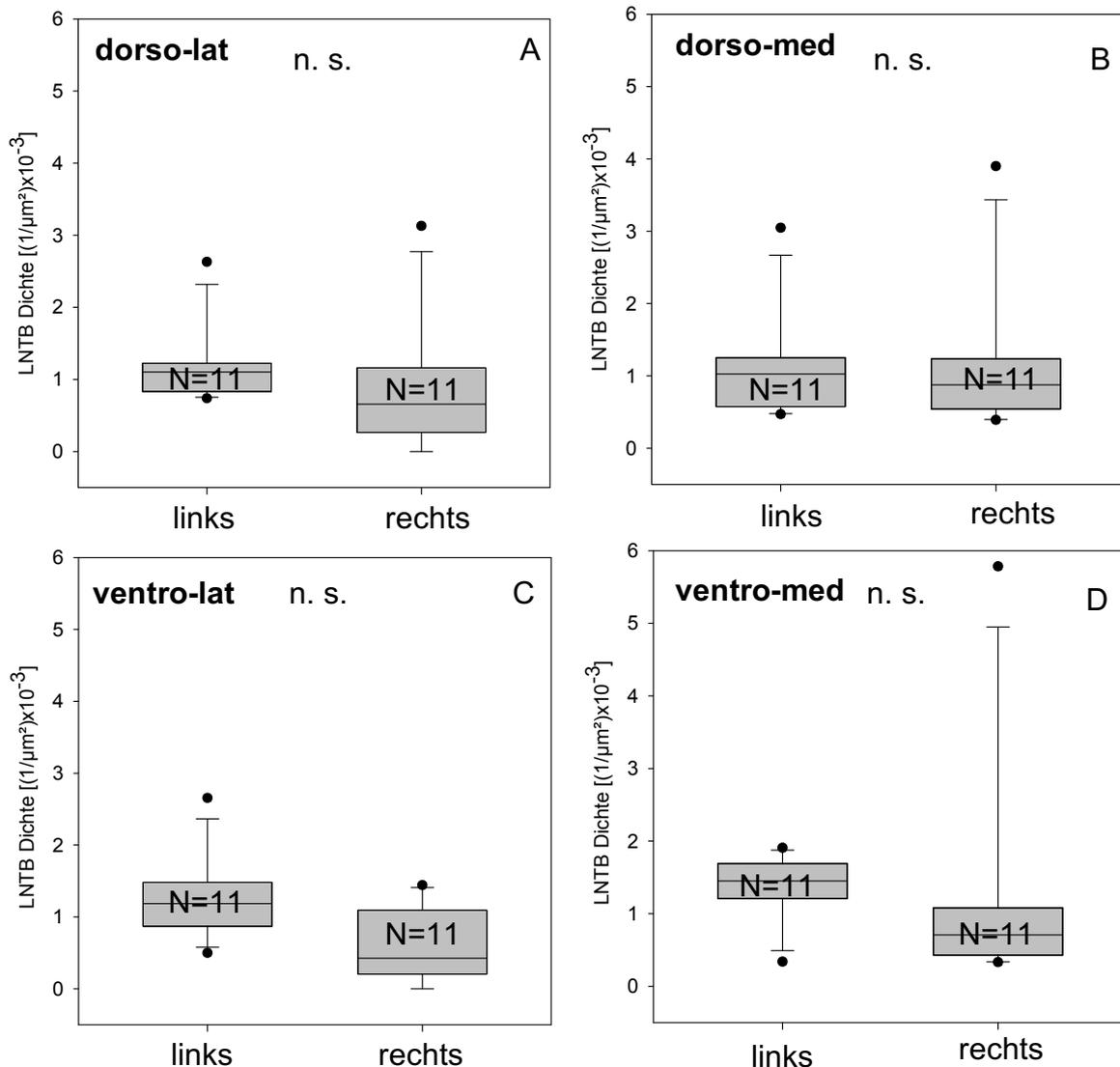


Abb. 126: Statistische Vergleiche der Zelldichten der einzelnen LNTB-Bezirke der ertaubten Tiere (DKB) in der Nissl-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Die lineare Regression zeigte für alle vier Bezirke der OG-Tiere keine signifikante Korrelation der Zelldichten im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=9, R=0,309, p=0,419; dorso-lateral: N=9, R=0,379, p=0,315; ventro-medial: N=9, R=0,519, p=0,152; dorso-medial: N=9, R=0,170, p=0,662; Abb. 127).

Die lineare Regression zeigte für zwei der vier Bezirke der DKB-Tiere keine signifikante Korrelation der Zelldichten im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=11,

Ergebnisse

$R=0,537$, $p=0,088$; ventro-medial: $N=11$, $R=0,0670$, $p=0,845$). Im dorso-lateralen ($N=11$, $R=0,758$, $p=0,007$) und im dorso-medialen Bezirk ($N=11$, $R=0,883$, $p<0,001$) erwies sich die Korrelation zwischen den Zelldichten beider Seiten als signifikant (Abb. 128).

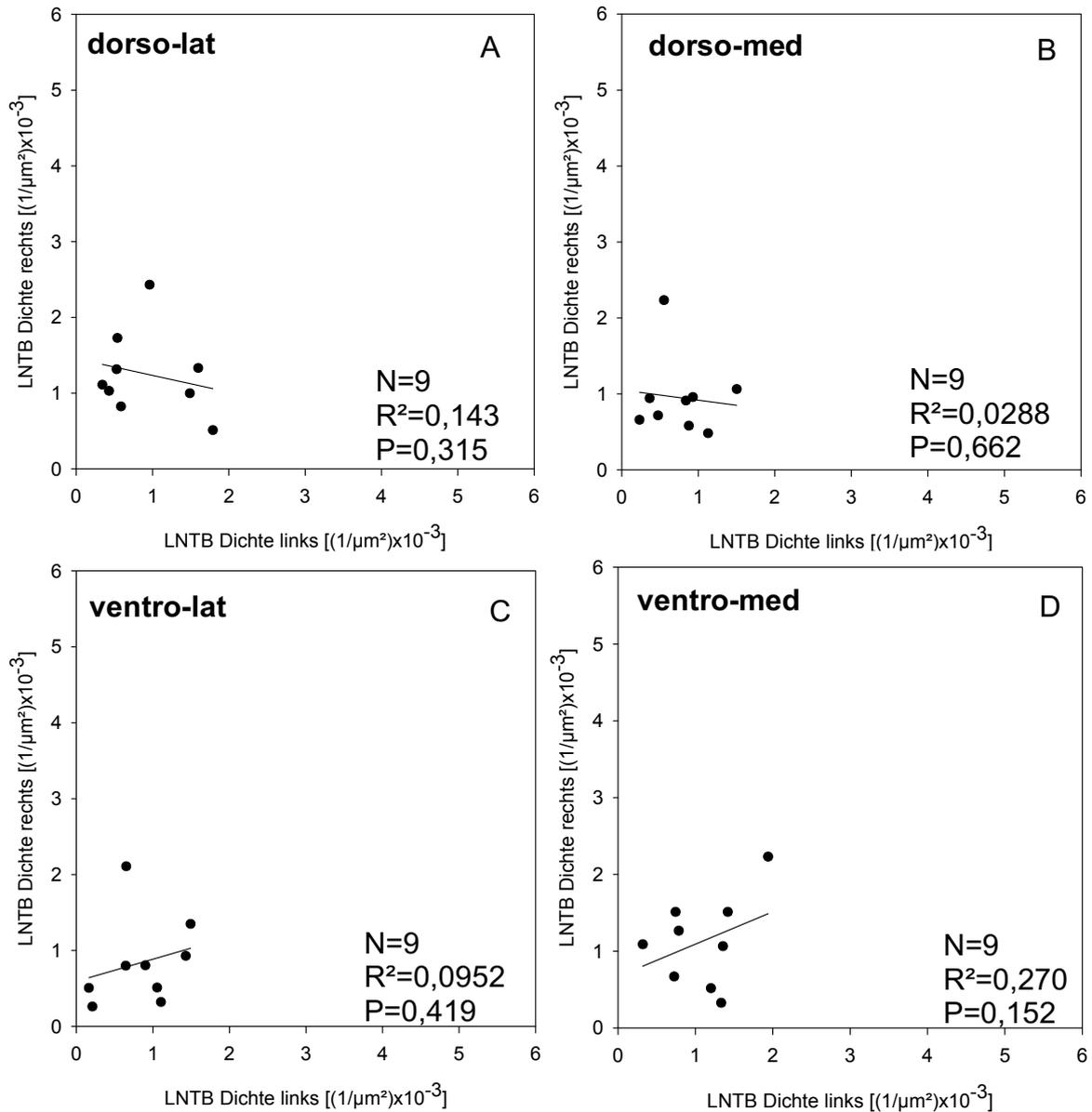


Abb. 127: Zelldichten der einzelnen LNTB-Bezirke der OG-Tiere im Seitenvergleich in der Nissl-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Ergebnisse

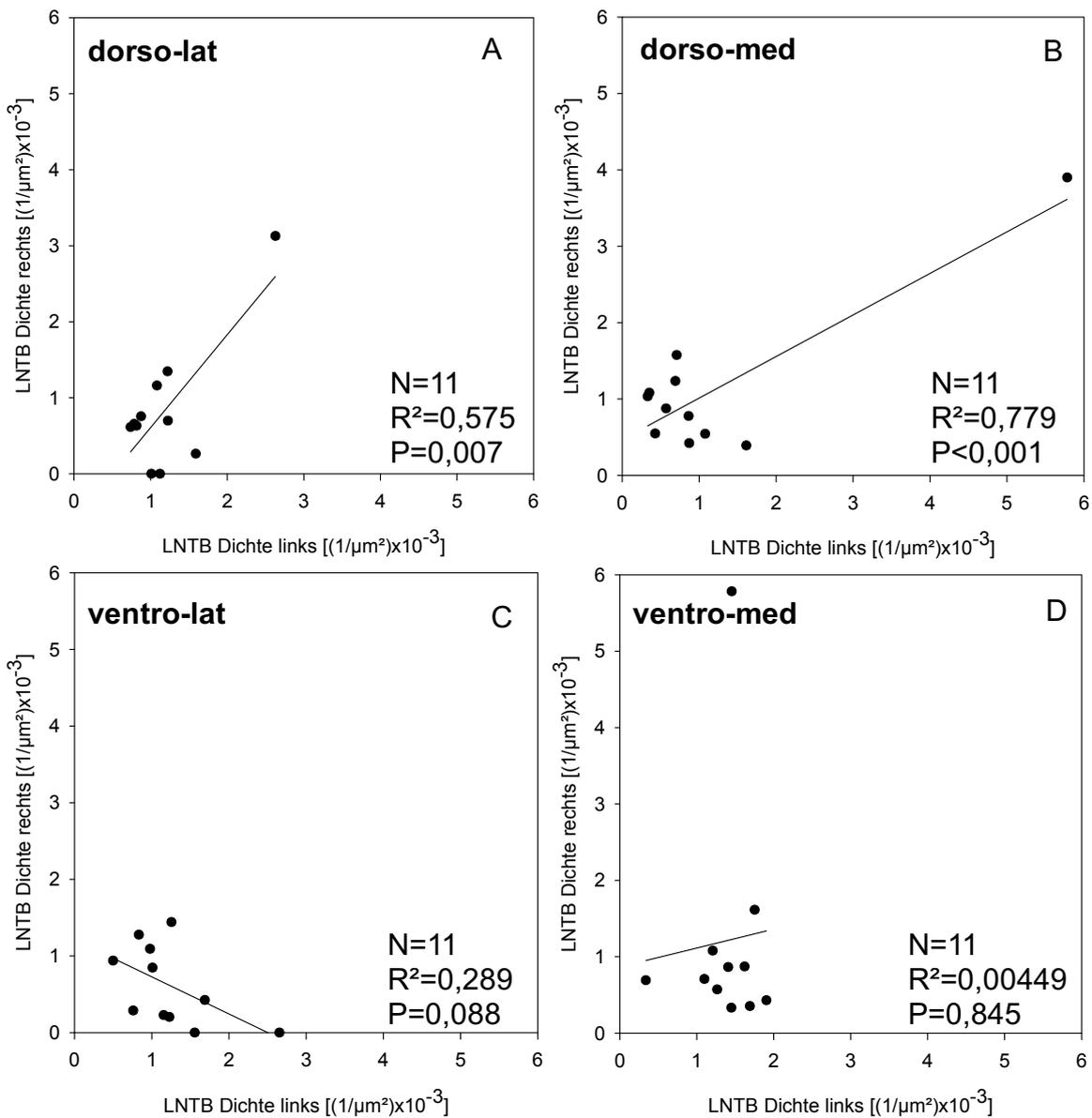


Abb. 128: Zelldichten der einzelnen LNTB-Bezirke der DKB-Tiere im Seitenvergleich der Nissl-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Außer den seitenspezifischen Vergleichen der Zelldichten wurden auch Vergleiche zwischen OG- und DKB-Tieren durchgeführt, um die Gesamteffekte der Ertaubung zu charakterisieren. Da keine signifikanten Seitenunterschiede bei den OG- und DKB-Tieren vorhanden waren, wurden pro Tier die Bezirksflächen der rechten und linken Seite addiert und die Anzahl aller Zellen der einzelnen Bezirke durch die Gesamtfläche (rechts und links) dividiert. Mittels MWU-Test wurden die Ergebnisse miteinander verglichen (Abb. 129).

Ergebnisse

Im dorso-lateralen Bezirk war zwischen den Zelldichten beider untersuchten Gruppen [OG: Median $0,87 \times 10^{-3} \pm 0,33 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; DKB: Median $0,76 \times 10^{-3} \pm 0,15 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p=0,307$; Abb. 129 A).

Im dorso-medialen Bezirk war die Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,72 \times 10^{-3} \pm 0,35 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] geringer als die Zelldichte der DKB-Tiere [Median $0,83 \times 10^{-3} \pm 0,25 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der MWU-Test zeigte, dass dieser Unterschied mit $p=0,596$ nicht signifikant war (Abb. 129 B).

Im ventro-lateralen Bereich war die Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,74 \times 10^{-3} \pm 0,46 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] geringer als die der DKB-Tiere [Median $0,91 \times 10^{-3} \pm 0,17 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,540$; Abb. 129 C).

Auch im ventro-medialen Bereich war zwischen den OG-Werten [Median $0,78 \times 10^{-3} \pm 0,55 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und DKB-Werten [Median $1,08 \times 10^{-3} \pm 0,11 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] kein signifikanter Unterschied nachzuweisen ($p=0,903$; Abb. 129 D).

Für die vier Bezirke des LNTB wurde das kritische Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreicht.

Innerhalb der einzelnen Bezirke unterliegt die Zelldichte des LNTB somit keiner ertaubungsbedingten Veränderung.

Tabelle 19.3 zeigt die Medianwerte der einzelnen LNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite in der Nissl-Färbung. Entsprechend sind unten in der Tabelle die Werte für die über alle bei einem Tier auf der rechten und linken Seite vermessenen und gemittelten LNTB-Zelldichten aufgelistet.

Ergebnisse

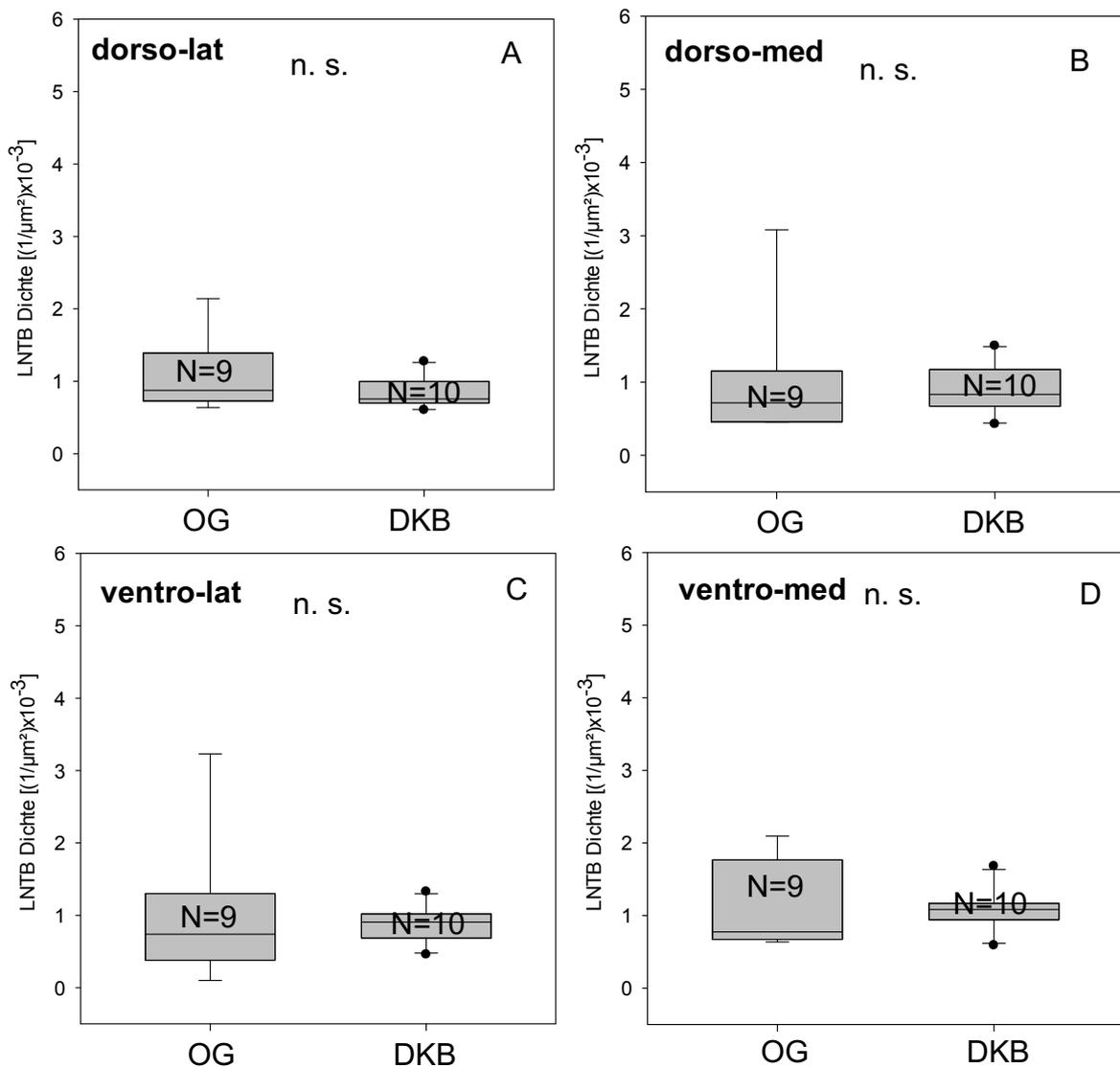


Abb. 129: Statistische Vergleiche der Zelldichten (über beide Seiten gemittelt) der einzelnen LNTB-Bezirke zwischen den Kontrolltieren (OG) und den ertaubten Tieren (DKB) in der Nissl-Färbung. Es wurden MWU-Tests angewendet. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Tab. 19.3: Zusammenfassung der Zelldichten in $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$ der einzelnen LNTB-Bezirke in der Nissl-Färbung.

LNTB	Zelldichte links (Median \pm Q)	Zelldichte rechts (Median \pm Q)
OG ventro-lateral	0,90 \pm 0,42	0,80 \pm 0,36
OG dorso-lateral	0,59 \pm 0,53	1,11 \pm 0,31

Ergebnisse

OG ventro-medial	1,20 ± 0,33	1,09 ± 0,46
OG dorso-medial	0,84 ± 0,31	0,91 ± 0,20
DKB ventro-lateral	1,16 ± 0,36	0,43 ± 0,44
DKB dorso-lateral	1,08 ± 0,21	0,66 ± 0,45
DKB ventro-medial	1,45 ± 0,24	0,71 ± 0,33
DKB dorso-medial	1,04 ± 0,37	0,88 ± 0,35
	Zelldichte links (Mittelwert ± SD)	Zelldichte rechts (Mittelwert ± SD)
OG ventro-lateral	0,93 ± 0,41	0,84 ± 0,58
OG dorso-lateral	0,87 ± 0,51	1,25 ± 0,56
OG ventro-medial	1,02 ± 0,50	1,13 ± 0,59
OG dorso-medial	0,79 ± 0,41	0,95 ± 0,52
DKB ventro-lateral	1,24 ± 0,58	0,61 ± 0,52
DKB dorso-lateral	1,19 ± 0,54	0,84 ± 0,87
DKB ventro-medial	1,38 ± 0,42	1,20 ± 1,56
DKB dorso-medial	1,15 ± 0,74	1,13 ± 0,99

LNTB	Zelldichte OG gesamt (Median ± Q)	Zelldichte DKB gesamt (Median ± Q)
ventro-lateral	0,74 ± 0,46	0,91 ± 0,17
dorso-lateral	0,87 ± 0,33	0,76 ± 0,15
ventro-medial	0,78 ± 0,55	1,08 ± 0,11
dorso-medial	0,72 ± 0,35	0,83 ± 0,25
	Zelldichte OG gesamt (Mittelwert ± SD)	Zelldichte DKB gesamt (Mittelwert ± SD)
ventro-lateral	0,98 ± 0,94	0,87 ± 0,24
dorso-lateral	1,07 ± 0,50	0,84 ± 0,21
ventro-medial	1,15 ± 0,60	1,08 ± 0,28
dorso-medial	1,00 ± 0,83	0,91 ± 0,35

3.8.3 Vergleich der Zelldichten in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Nissl-Färbung

Für die Analyse möglicher Unterschiede in den Zelldichten zwischen den tonotop organisierten LNTB-Bezirken in der Nissl-Färbung wurden für jedes Tier die Bezirksflächen der rechten und linken Seite addiert. Die Anzahl aller in diesem Bezirk befindlichen Zellen wurde anschließend durch die Gesamtfläche geteilt.

Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurden die Zelldichten der einzelnen Bezirke der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,316$; Abb. 130 A). Nachfolgende post-hoc-Wilcoxon-Tests wurden somit nicht durchgeführt. Die Medianwerte mit den dazugehörigen Quartilen sind im zweiten Teil von Tabelle 19.3 aufgelistet.

Um die Zelldichten der einzelnen Bezirke der DKB-Tiere miteinander zu vergleichen, wurde auch für die ertaubten Tiere ein Friedman-Test durchgeführt. Dieser ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,131$, Abb. 130 B), weshalb auch hier auf paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests verzichtet wurde. Die Medianwerte mit den dazugehörigen Quartilen sind im zweiten Teil von Tabelle 19.3 aufgelistet.

Weder für die OG- noch für die DKB-Tiere unterscheidet sich die Zelldichte innerhalb der einzelnen LNTB-Bezirke. Sowohl bei Normalhörigkeit als auch nach Ertaubung liegt kein tonotop organisierter Gradient der Zelldichte vor.

Ergebnisse

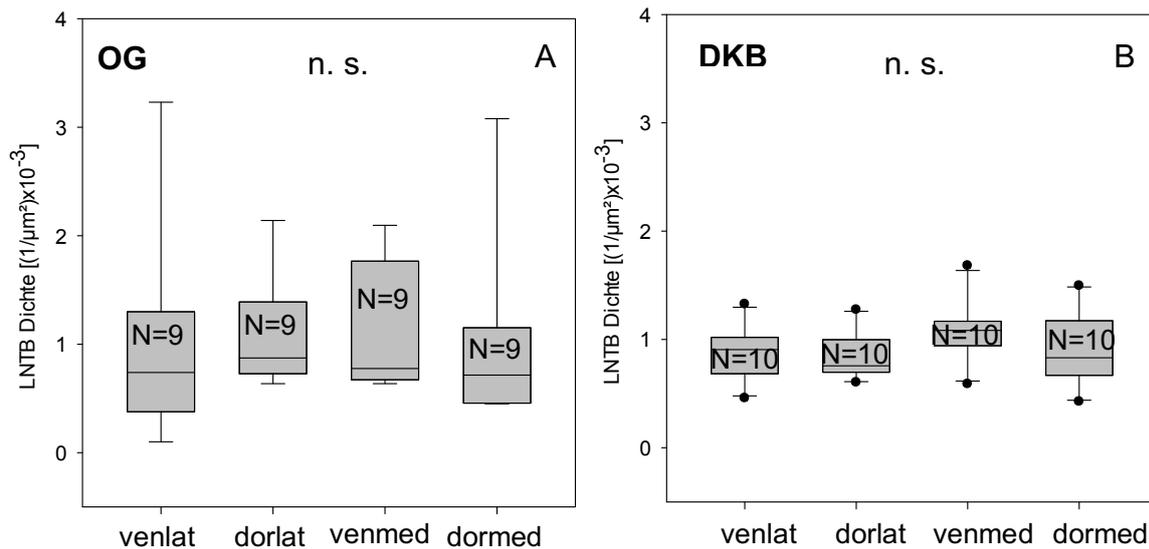


Abb. 130: Statistische Vergleiche der Zelldichten (über beide Seiten gemittelt) in den einzelnen LNTB-Bezirken (ventro-lateral, dorso-lateral, ventro-medial und dorso-medial) der OG-Tiere (A) und der DKB-Tiere (B) in der Nissl-Färbung. Es wurden Friedman-Tests angewendet.

3.8.4 Zelldichten der LNTB-Neurone in den Glycin gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB

Außerdem wurde die Dichte der Zellen über den gesamten LNTB in den Glycin-gefärbten Schnitten untersucht.

Erneut galt es zunächst zu prüfen, ob bei den Kontrolltieren eine Asymmetrie zwischen der linken und rechten Seite besteht. Dies wurde mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests geprüft. Hierfür wurde pro Tier und Seite die Gesamtzahl der Zellen durch die Gesamtfläche des LNTB geteilt. Abbildung 131 A zeigt das Ergebnis anhand eines Boxplot-Diagramms. Der Test zeigte, dass die Zelldichte der Kontrollgruppe im Vergleich zwischen der rechten [Median $0,72 \times 10^{-3} \pm 0,09 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und der linken Seite [Median $0,53 \times 10^{-3} \pm 0,32 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] keinen signifikanten Unterschied aufwies ($p=0,461$).

Bei den ertaubten Tieren wurde ebenfalls ein Wilcoxon-Test angewendet, um auch hier zu prüfen, ob eine Asymmetrie zwischen der rechten und der linken

Ergebnisse

Seite vorliegt (Abb. 131 B). Der Test erwies sich bei den Versuchstieren ebenfalls als nicht signifikant [links: Median $0,90 \times 10^{-3} \pm 0,36 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; rechts: Median $1,12 \times 10^{-3} \pm 0,45 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,813$].

Zwischen den Zelldichten der rechten und der linken Seite der OG- und der DKB-Tiere waren keine signifikanten Unterschiede vorhanden. Es lagen keine Asymmetrien vor. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

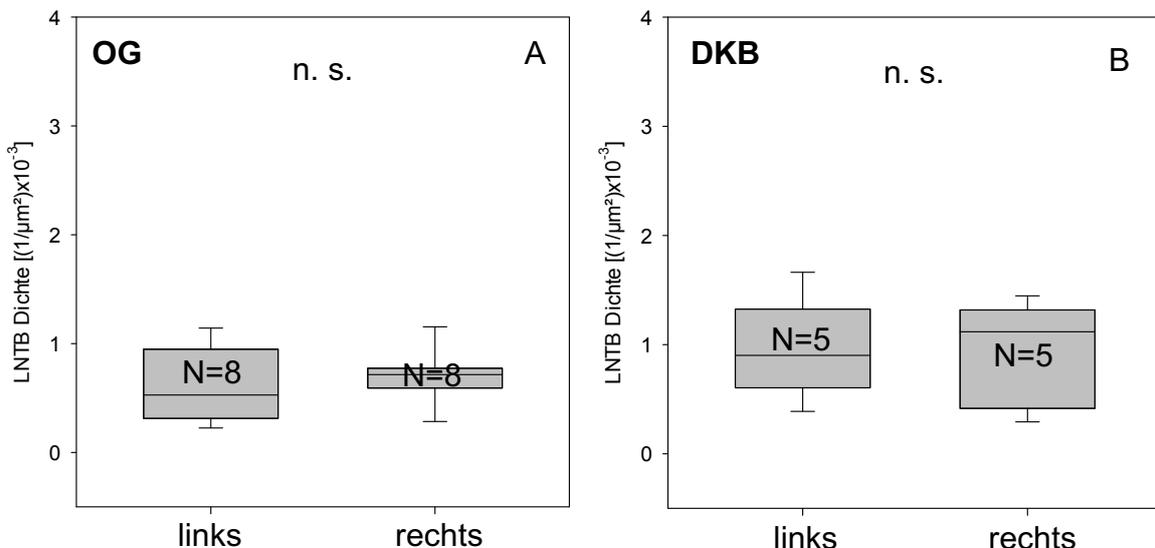


Abb. 131: Statistische Vergleiche der LNTB-Zelldichten zwischen rechter und linker Seite der OG-Tiere (A) sowie der DKB-Tiere (B) in der Glycin-Färbung. Als Test dienten Wilcoxon-Tests.

Abbildung 132 A vergleicht die LNTB-Zelldichten der linken und der rechten Seite der Kontrolltiere für die Glycin-Färbung. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=8$; $R=0,497$; $p=0,211$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zelldichten der rechten und linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Abbildung 132 B vergleicht die LNTB-Zelldichten der linken und der rechten Seite der ertaubten Tiere für die Glycin-Färbung dar. Die lineare Regression

Ergebnisse

zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte ($N=5$; $R=0,138$; $p=0,824$). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zelldichten der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren.

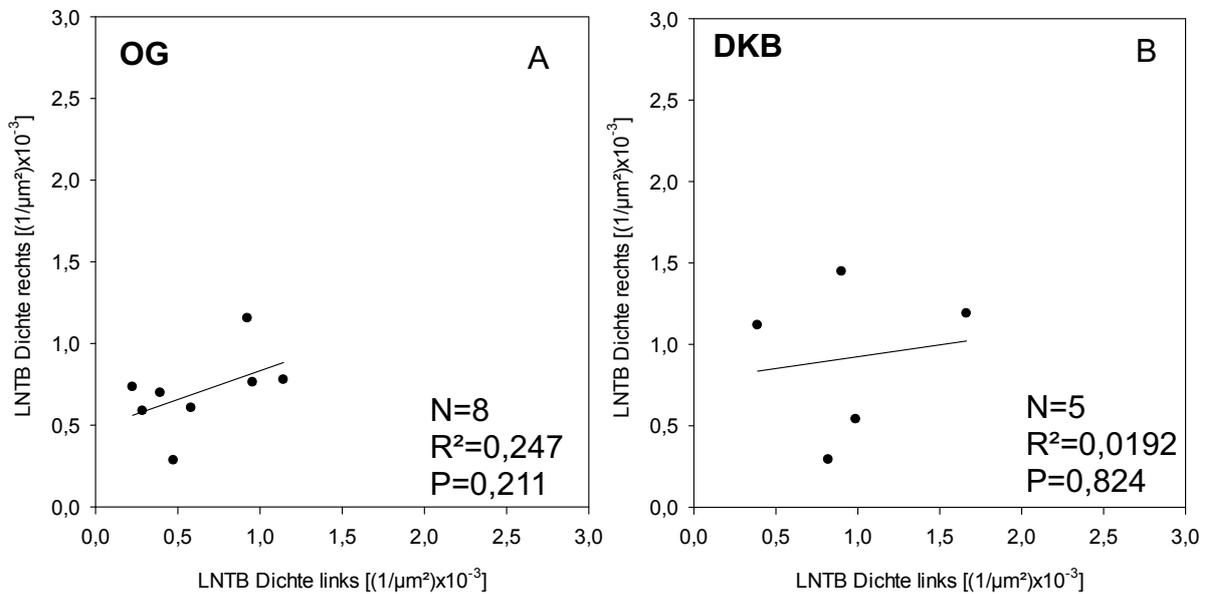


Abb. 132: Dichte der Zellen des LNTB im Seitenvergleich rechts/links für OG-Tiere (A) und DKB-Tiere (B) in der Glycin-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Es folgte ein Vergleich der Zelldichten zwischen OG- und DKB-Tieren über den gesamten LNTB beider Seiten (rechts und links gemittelt). Da kein Seitenunterschied vorhanden war, durften beide Seiten miteinander kombiniert werden. Es wurde hierfür pro Tier ein Mittelwert aus der linken und rechten Zelldichte gebildet und mittels MWU-Test verglichen (Abb. 133).

Im Median war die Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,58\times 10^{-3} \pm 0,24\times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] kleiner als die der DKB-Tiere [Median $0,76\times 10^{-3} \pm 0,33\times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Dieses Ergebnis zeigt für die Glycin-Färbung keine signifikante Veränderung der Zelldichte des LNTB durch die Ertaubung ($p=0,171$). Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl bei den DKB-Tieren haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Ergebnisse

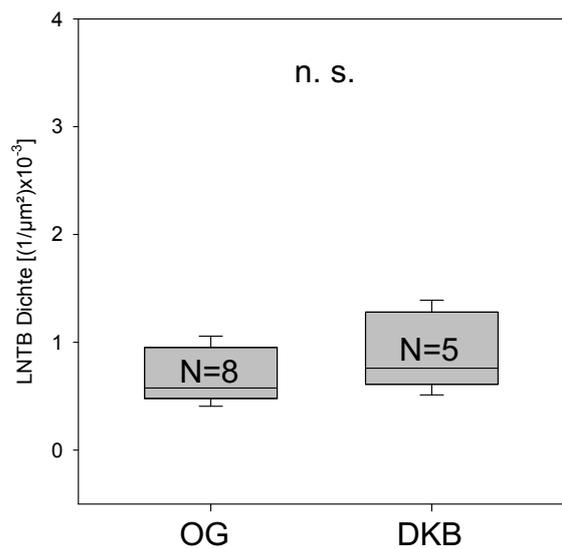


Abb. 133: Statistischer Vergleich der LNTB-Zelldichten (links und rechts gemittelt) zwischen den Kontrolltieren (OG) und den ertaubten Tieren (DKB) in der Glycin-Färbung. Es wurde ein MWU-Test angewendet.

Tabelle 20.1 zeigt eine Zusammenfassung der Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Zelldichten des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen.

Tab. 20.1: Übersicht über die Medianwerte mit Q sowie die Mittelwerte mit SD der LNTB-Zelldichten von OG und DKB in $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$ in der Glycin-Färbung.

LNTB	Zelldichte links (Median ± Q)	Zelldichte rechts (Median ± Q)
OG	0,53 ± 0,32	0,72 ± 0,09
DKB	0,90 ± 0,36	1,12 ± 0,45
LNTB	Zelldichte links (Mittelwert ± SD)	Zelldichte rechts (Mittelwert ± SD)
OG	0,62 ± 0,34	0,70 ± 0,24
DKB	0,95 ± 0,46	0,92 ± 0,48
LNTB	Zelldichte OG (Median ± Q)	Zelldichte DKB (Median ± Q)
	0,58 ± 0,24	0,76 ± 0,33

Ergebnisse

	Zelldichte OG (Mittelwert \pm SD)	Zelldichte DKB (Mittelwert \pm SD)
	0,68 \pm 0,25	0,91 \pm 0,36

3.8.5 Zelldichten der LNTB-Neurone in den Glycin gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB

Die Unterteilung der einzelnen Bezirke des LNTB erfolgte entsprechend ihrer Tonotopie (siehe Kapitel 2.4.4 Segmentierung der Kerngebiete MNTB und LNTB). Ob es bezüglich der Zelldichten durch die Ertaubung zur Asymmetrie und Veränderungen in den tonotop organisierten Bezirken der Schnitte in der Glycin-Färbung kommt, soll nachfolgend überprüft werden. Hierfür wurde pro Tier und Bezirk die Anzahl der Zellen durch die Fläche des jeweiligen Bezirks dividiert.

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten ventro-lateralen LNTB-Bezirk der Kontrollgruppe (OG) zu prüfen, wurden die Medianwerte mit einem Wilcoxon-Test verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem linken [Median $0,70 \times 10^{-3} \pm 0,40 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und rechten [Median $0,84 \times 10^{-3} \pm 0,55 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] dorso-lateralen LNTB-Bezirk ($p=1,000$; Abb. 134 A).

Auch dorso-medial ergab der Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,148$; Abb. 134 B). Die Zelldichte der linken Seite [Median $0,55 \times 10^{-3} \pm 0,42 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] unterschied sich nur geringfügig von der Zelldichte der rechten Seite [Median $0,42 \times 10^{-3} \pm 0,07 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$].

Zwischen dem linken [Median $0,47 \times 10^{-3} \pm 0,22 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und rechten ventro-lateralen Bezirk [Median $0,99 \times 10^{-3} \pm 0,35 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,250$; Abb. 134 C).

Ventro-medial zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen rechter [Median $0,72 \times 10^{-3} \pm 0,33 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und linker Seite [Median $0,89 \times 10^{-3} \pm 0,51 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,910$; Abb. 134 D].

Ergebnisse

Bei den OG-Kontrolltieren war für die Glycin-Färbung in keinem der Quadranten ein signifikanter Rechts- /Links-Unterschied der Zelldichte festzustellen.

Anschließend folgte der Vergleich zwischen der Zelldichte der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren (DKB). Auch hier wurde mittels Wilcoxon-Test geprüft, ob eine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten vorliegt.

Dorso-lateral war kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der linken Seite [Median $1,14 \times 10^{-3} \pm 0,30 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und den Werten der rechten Seite [Median $0,81 \times 10^{-3} \pm 0,46 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] festzustellen. Das Ergebnis des Tests war nicht signifikant ($p=0,625$; Abb. 135 A).

Ebenfalls erwies sich der Unterschied zwischen der Zelldichte des linken dorso-medialen Bezirks [Median $0,91 \times 10^{-3} \pm 0,81 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und des rechten dorso-medialen Bezirks [Median $1,42 \times 10^{-3} \pm 0,63 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] als nicht signifikant ($p=1,000$; Abb. 135 B).

Im ventro-lateralen Bezirk konnte kein signifikanter Unterschied zwischen linker [Median $0,79 \times 10^{-3} \pm 0,48 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und rechter Seite [Median $0,67 \times 10^{-3} \pm 0,49 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] nachgewiesen werden ($p=0,625$; Abb. 135 C).

Im linken ventro-medialen Bezirk [Median $0,88 \times 10^{-3} \pm 0,67 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war die Zelldichte kleiner als die im rechten ventro-medialen Bezirk [Median $0,94 \times 10^{-3} \pm 0,45 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,625$; Abb. 135 D).

Bei den DKB-Tieren findet sich somit für keinen Quadranten in der Glycin-Färbung ein signifikanter Rechts- /Links-Unterschied der Zelldichte. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Ergebnisse

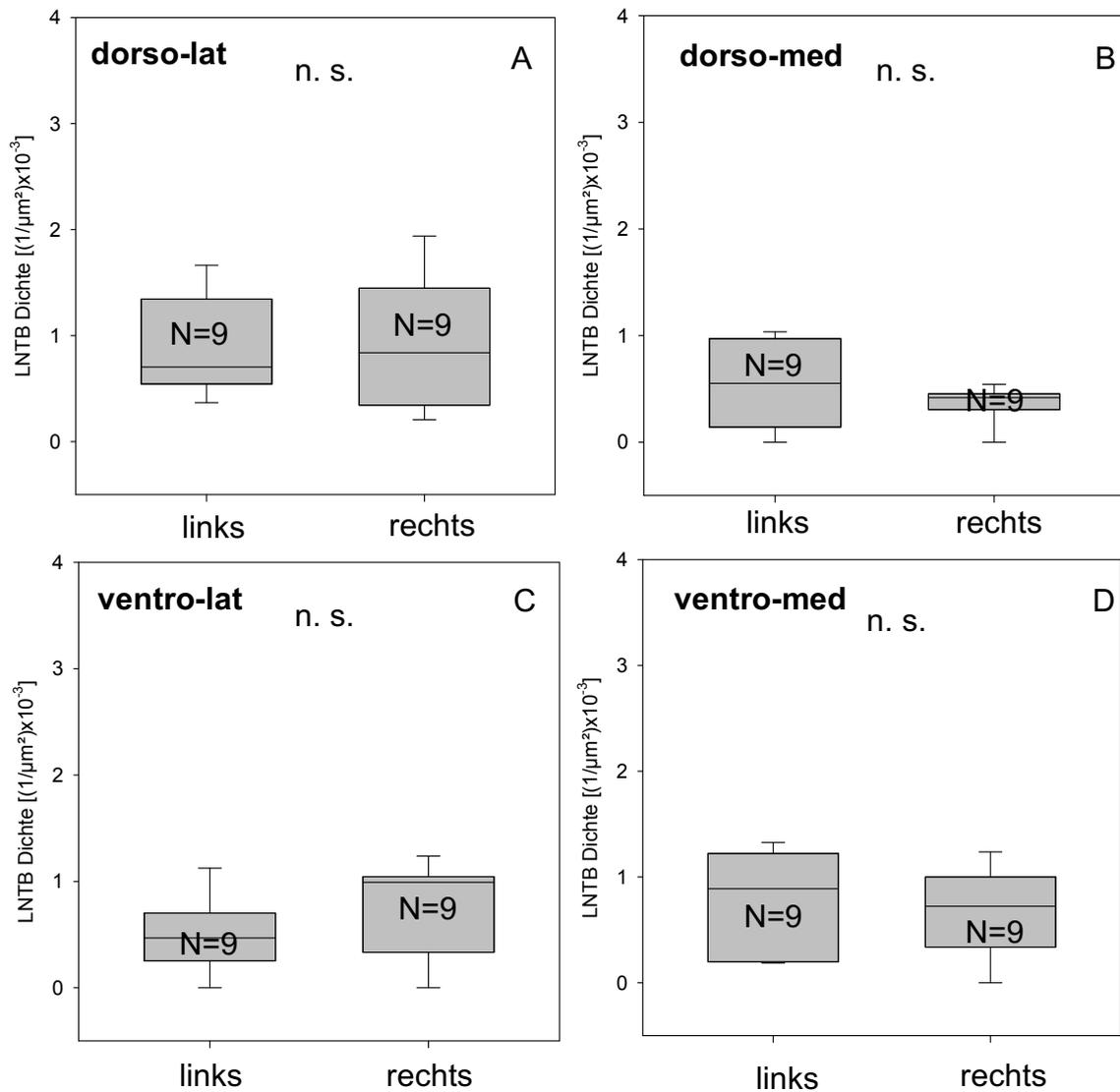


Abb. 134: Statistische Vergleiche der Zelldichten der einzelnen LNTB-Bezirke der Kontrolltiere (OG) in der Glycin-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Ergebnisse

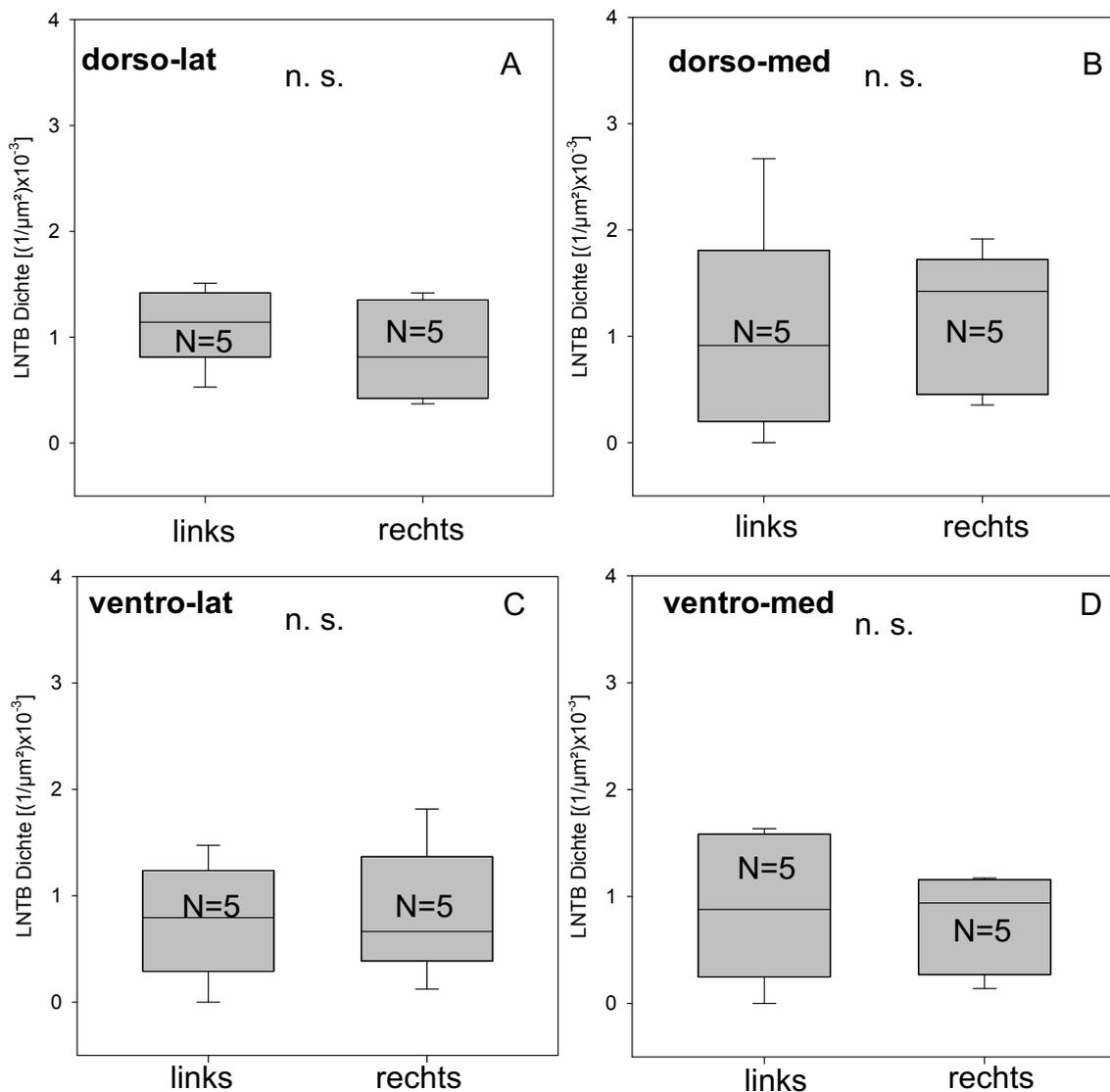


Abb. 135: Statistische Vergleiche der Zelldichten der einzelnen Bezirke der ertaubten Tiere (DKB) in der Glycin-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Die lineare Regression zeigte für drei der vier Bezirke der OG-Tiere keine signifikante Korrelation der Zelldichten im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=9, $R=0,405$, $p=0,280$; dorso-lateral: N=9, $R=0,240$, $p=0,535$; ventro-medial: N=9, $R=0,0111$, $p=0,977$). Im dorso-medialen Bereich lag jedoch eine signifikante Rechts-/Links-Korrelation der Zelldichte vor (N=9, $R=0,720$, $p=0,029$; Abb. 136).

Ergebnisse

Die lineare Regression zeigte für alle vier Bezirke der DKB-Tiere keine signifikante Korrelation der Zelldichten im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=5, R=0,449, p=0,448; dorso-lateral: N=5, R=0,674, p=0,212; ventro-medial: N=5, R=0,497, p=0,394; dorso-medial: N=5, R=0,554, p=0,332; Abb. 137).

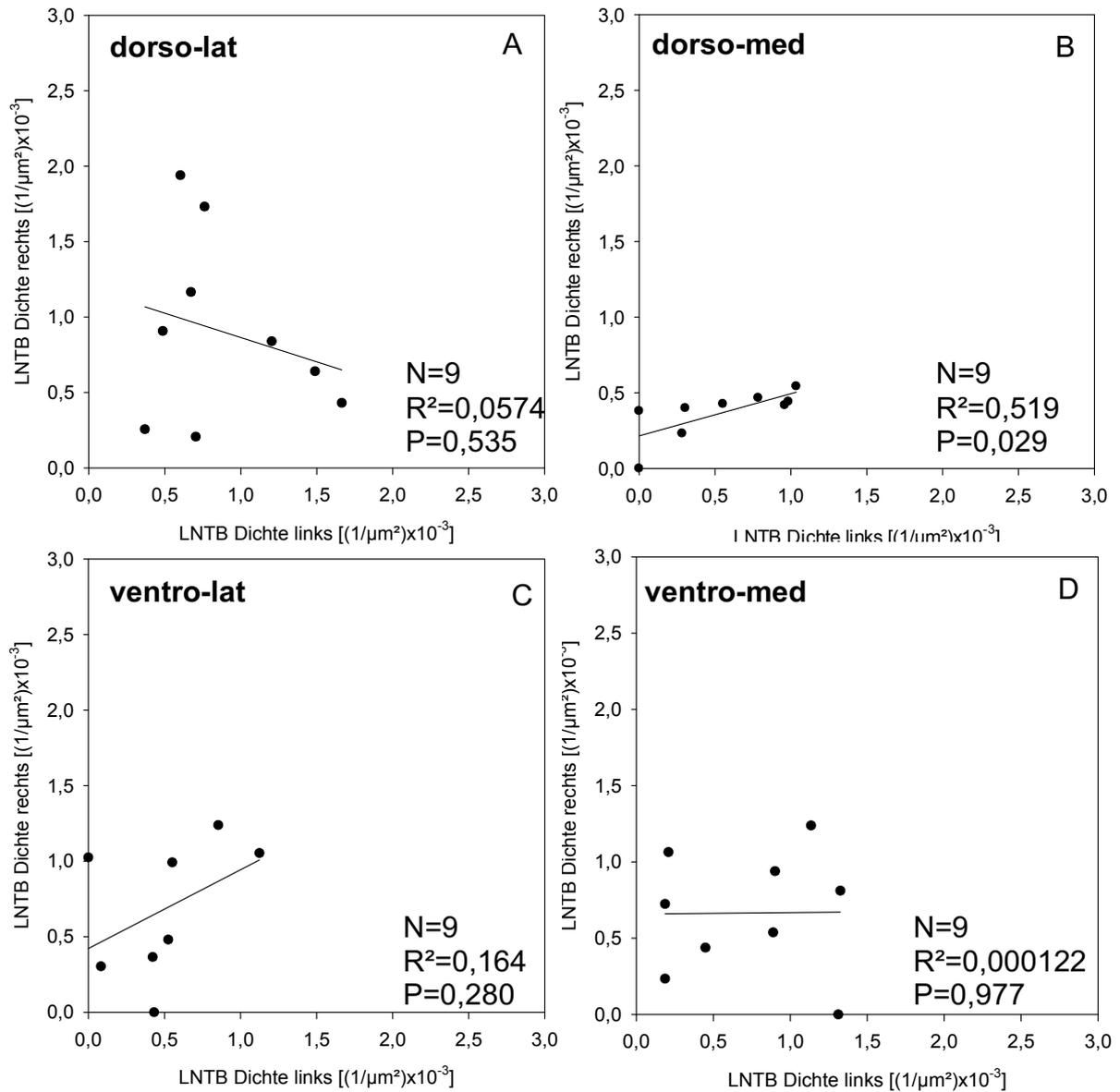


Abb. 136: Zelldichten der einzelnen LNTB-Bezirke der OG-Tiere im Seitenvergleich in der Glycin-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Ergebnisse

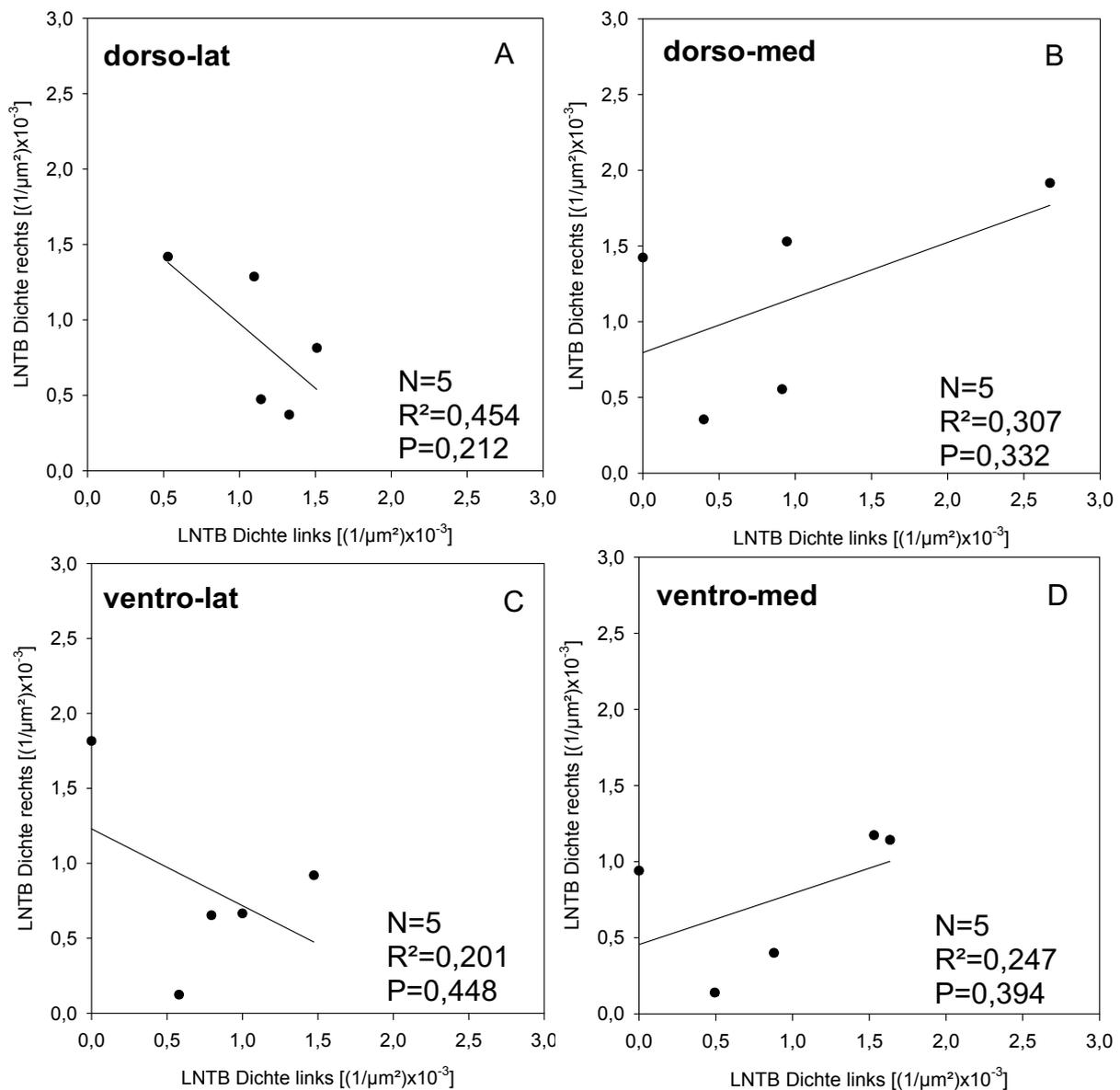


Abb. 137: Zelldichten der einzelnen LNTB-Bezirke der DKB-Tiere im Seitenvergleich in der Glycin-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Außer den seitenspezifischen Vergleichen der Zelldichten wurden auch Vergleiche zwischen OG- und DKB-Tieren durchgeführt, um die Effekte der Ertaubung auf den gesamten LNTB zu charakterisieren. Hierfür wurden pro Tier die Bezirksflächen der rechten und linken Seite addiert und die Anzahl aller Zellen der einzelnen Bezirke durch die Gesamtfläche (rechts und links) dividiert. Mittels MWU-Test wurden die Ergebnisse miteinander verglichen.

Ergebnisse

Im dorso-lateralen Bezirk war zwischen den Zelldichten beider untersuchten Gruppen [OG: Median $1,00 \times 10^{-3} \pm 0,33 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; DKB: Median $1,00 \times 10^{-3} \pm 0,21 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p=0,833$; Abb. 138 A).

Im dorso-medialen Bezirk war die Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,51 \times 10^{-3} \pm 0,23 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] geringer als die Zelldichte der DKB-Tiere [Median $0,77 \times 10^{-3} \pm 0,59 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der MWU-Test zeigte, dass dieser Unterschied mit $p=0,045$ signifikant war (Abb. 138 B).

Im ventro-lateralen Bereich war die Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,68 \times 10^{-3} \pm 0,32 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] geringer als die der DKB-Tiere [Median $0,82 \times 10^{-3} \pm 0,25 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,524$; Abb. 138 C).

Auch im ventro-medialen Bereich war zwischen den OG-Werten [Median $0,61 \times 10^{-3} \pm 0,31 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und DKB-Werten [Median $0,58 \times 10^{-3} \pm 0,50 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] kein signifikanter Unterschied nachzuweisen ($p=0,833$; Abb. 138 D).

Für drei der vier Bezirke des LNTB wurde das kritische Signifikanzniveau von 0,05 nicht erreicht. Lediglich im dorso-medialen Bezirk war die Zelldichte der OG-Tiere signifikant geringer als die Zelldichte der DKB-Tiere. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl bei den ertaubten Tieren haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Tabelle 20.2 zeigt die Medianwerte der einzelnen LNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite in der Glycin-Färbung. Entsprechend sind unten in der Tabelle die Werte für die über alle bei einem Tier auf der rechten und linken Seite vermessenen und gemittelten LNTB-Zelldichten aufgelistet.

Ergebnisse

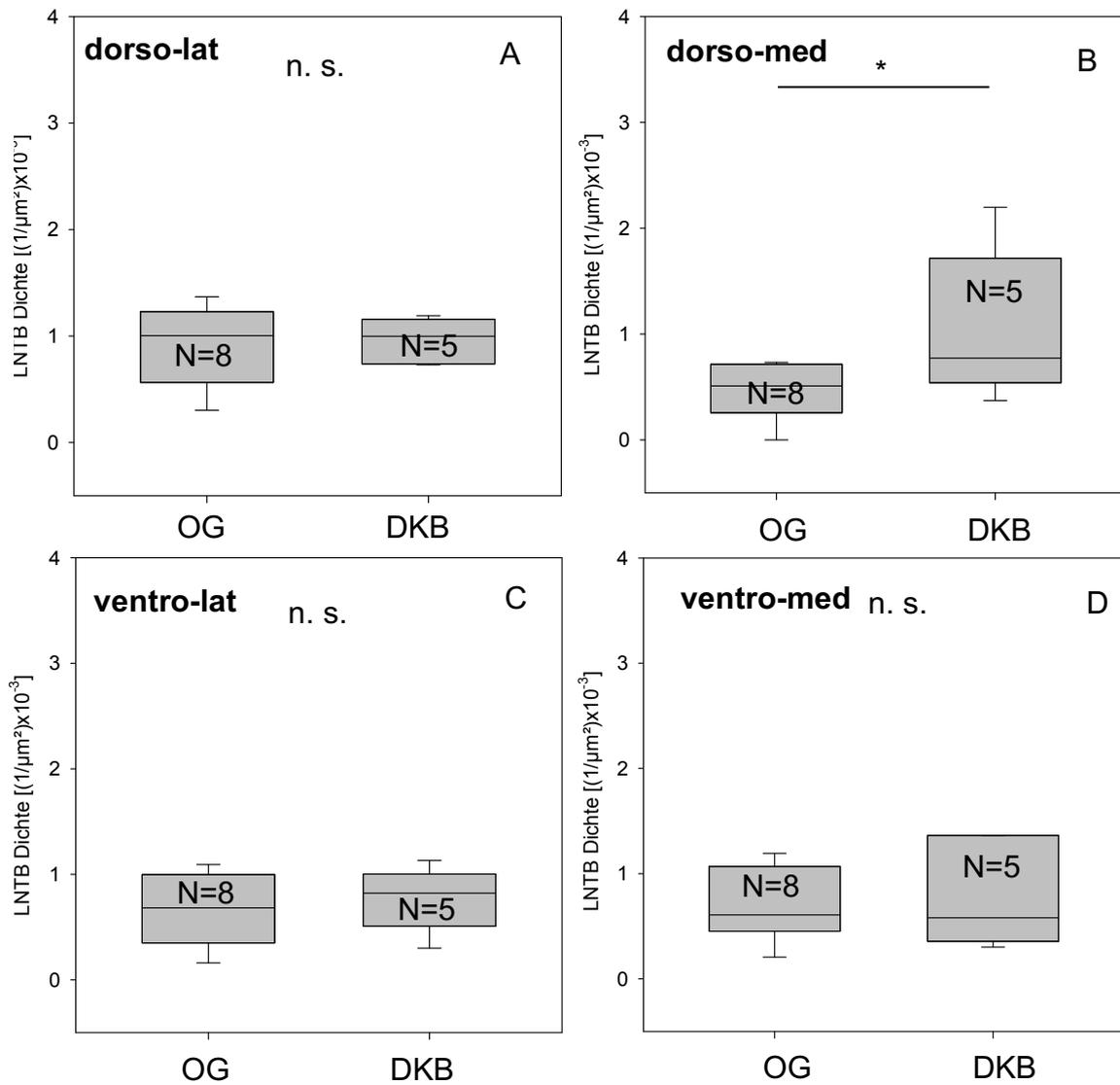


Abb. 138: Statistische Vergleiche der Zelldichten (über beide Seiten gemittelt) der einzelnen LNTB-Bezirke zwischen den Kontrolltieren (OG) und den erkrankten Tieren (DKB) in der Glycin-Färbung. Es wurden MWU-Tests durchgeführt. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk. * steht für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Tab. 20.2: Zusammenfassung der Zelldichten in $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$ der einzelnen LNTB-Bezirke in der Glycin-Färbung.

LNTB	Zelldichte links (Median \pm Q)	Zelldichte rechts (Median \pm Q)
OG ventro-lateral	0,47 \pm 0,22	0,99 \pm 0,35

Ergebnisse

OG dorso-lateral	0,70 ± 0,40	0,84 ± 0,55
OG ventro-medial	0,89 ± 0,51	0,72 ± 0,33
OG dorso-medial	0,55 ± 0,42	0,42 ± 0,07
DKB ventro-lateral	0,79 ± 0,48	0,67 ± 0,49
DKB dorso-lateral	1,14 ± 0,30	0,81 ± 0,46
DKB ventro-medial	0,88 ± 0,67	0,94 ± 0,45
DKB dorso-medial	0,91 ± 0,81	1,42 ± 0,63
	Zelldichte links (Mittelwert ± SD)	Zelldichte rechts (Mittelwert ± SD)
OG ventro-lateral	0,50 ± 0,35	0,72 ± 0,44
OG dorso-lateral	0,88 ± 0,46	0,90 ± 0,62
OG ventro-medial	0,73 ± 0,48	0,67 ± 0,40
OG dorso-medial	0,55 ± 0,42	0,37 ± 0,16
DKB ventro-lateral	0,77 ± 0,54	0,83 ± 0,62
DKB dorso-lateral	1,12 ± 0,37	0,87 ± 0,47
DKB ventro-medial	0,91 ± 0,69	0,76 ± 0,46
DKB dorso-medial	0,99 ± 1,02	1,16 ± 0,67

LNTB	Zelldichte OG gesamt (Median ± Q)	Zelldichte DKB gesamt (Median ± Q)
ventro-lateral	0,68 ± 0,32	0,82 ± 0,25
dorso-lateral	1,00 ± 0,33	1,00 ± 0,21
ventro-medial	0,61 ± 0,31	0,58 ± 0,50
dorso-medial	0,51 ± 0,23	0,77 ± 0,59
	Zelldichte OG gesamt (Mittelwert ± SD)	Zelldichte DKB gesamt (Mittelwert ± SD)
ventro-lateral	0,66 ± 0,34	0,77 ± 0,30
dorso-lateral	0,90 ± 0,37	0,96 ± 0,21
ventro-medial	0,70 ± 0,35	0,80 ± 0,52
dorso-medial	0,46 ± 0,28	1,06 ± 0,71

Ergebnisse

3.8.6 Vergleich der Zelldichten in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der Glycin-Färbung

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den Zelldichten der LNTB-Quadranten in der Glycin-Färbung wurden für jedes Tier die Bezirksflächen der rechten und linken Seite addiert. Die Anzahl aller in diesem Bezirk befindlichen Zellen wurde anschließend durch die Gesamtfläche geteilt. Die Daten der beiden Seiten durften kombiniert werden, da keine Seitenunterschiede vorhanden waren.

Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurden die Zelldichten der einzelnen Bezirke der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,024$; Abb. 139 A). Um herauszufinden, zwischen welchen der Bezirke Unterschiede bestehen, wurden nachfolgend post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt. In Tabelle 20.3 sind die Ergebnisse und Signifikanzen der Tests dargestellt. Die darauffolgenden paarweisen Tests ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zelldichten der verschiedenen Bezirke der OG-Tiere in der Glycin-Färbung.

Tab. 20.3: Paarweise Vergleiche der Zelldichten zwischen den Bezirken der OG-Gruppe in der Glycin-Färbung

Bezirk (Median \pm Q)	Bezirk (Median \pm Q)	Signifikanz
ventro-lateral (0,68 \pm 0,32)	dorso-lateral (1,00 \pm 0,33)	$p=0,195$
ventro-lateral (0,68 \pm 0,32)	dorso-medial (0,51 \pm 0,23)	$p=0,742$
ventro-lateral (0,68 \pm 0,32)	ventro-medial (0,61 \pm 0,31)	$p=0,641$
dorso-lateral (1,00 \pm 0,33)	ventro-medial (0,61 \pm 0,31)	$p=0,148$
ventro-medial (0,61 \pm 0,31)	dorso-medial (0,51 \pm 0,23)	$p=0,313$
dorso-lateral (1,00 \pm 0,33)	dorso-medial (0,51 \pm 0,23)	$p=0,195$

Um die Zelldichten der einzelnen Bezirke der DKB-Tiere miteinander zu vergleichen, wurde auch für die ertaubten Tiere ein Friedman-Test durchgeführt. Dieser ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,668$, Abb. 139 B), weshalb hier auf paarweise post-hoc-

Ergebnisse

Wilcoxon-Tests verzichtet wurde. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft. Die Medianwerte mit den dazugehörigen Quartilen sind im zweiten Teil von Tabelle 20.2 aufgelistet.

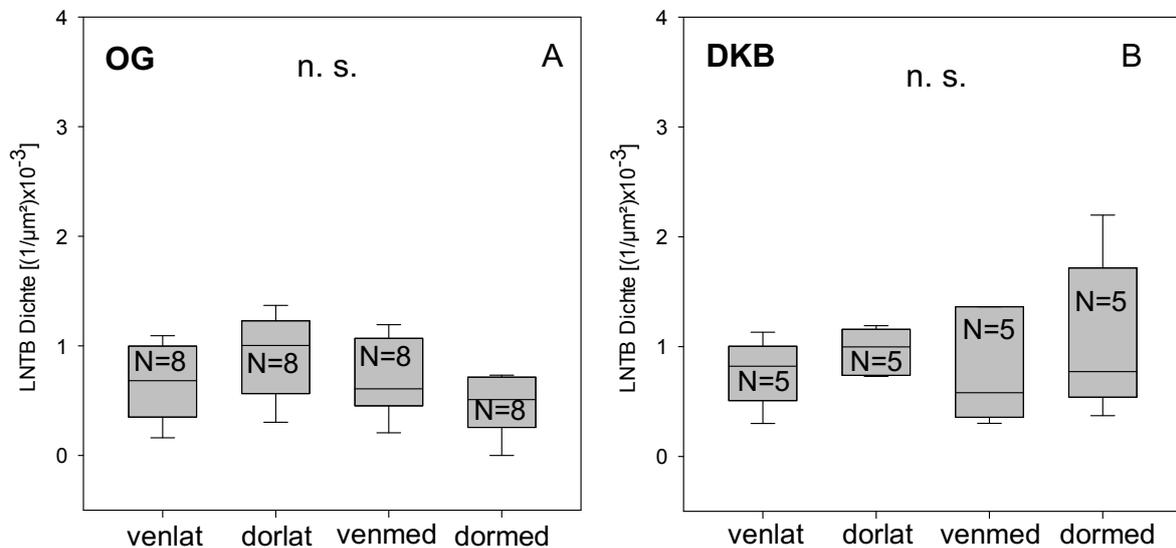


Abb. 139: Statistische Vergleiche der Zelldichten (über beide Seiten gemittelt) in den einzelnen LNTB-Bezirken (ventro-lateral, dorso-lateral, ventro-medial und dorso-medial) der OG- (A) und der DKB-Tiere (B) in der Glycin-Färbung. Es wurden Friedman- und nachfolgend post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt.

3.8.7 Zelldichten der LNTB-Neurone in den GABA gefärbten Schnitten, Auswertung des gesamten LNTB

Weiterhin wurde die Dichte der Zellen über den gesamten LNTB in den GABA-gefärbten Schnitten untersucht.

Es wurde zunächst überprüft, ob bei den Kontrolltieren eine Asymmetrie zwischen der linken und rechten Seite besteht. Dieser Vergleich wurde mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests durchgeführt. Hierfür wurde pro Tier die Gesamtzahl der Zellen durch die Gesamtfläche des LNTB geteilt. Abbildung 140 A zeigt das

Ergebnisse

Ergebnis anhand eines Boxplot-Diagramms. Der Test zeigte, dass die Zelldichte der Kontrollgruppe im Vergleich zwischen der rechten [Median $0,33 \times 10^{-3} \pm 0,09 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und der linken Seite [Median $0,42 \times 10^{-3} \pm 0,16 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] keinen signifikanten Unterschied aufwies ($p=0,219$).

Bei den ertaubten Tieren wurde ebenfalls ein Wilcoxon-Test angewendet, um auch hier zu prüfen, ob eine Asymmetrie zwischen der rechten und der linken Seite vorliegt (Abb. 140 B). Der Test erwies sich bei den Versuchstieren ebenfalls als nicht signifikant [links: Median $0,46 \times 10^{-3} \pm 0,22 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; rechts: Median $0,43 \times 10^{-3} \pm 0,23 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,813$].

Zwischen den Zelldichten der rechten und der linken Seite der OG- und der DKB-Tiere waren keine signifikanten Unterschiede vorhanden. Es lagen keine Asymmetrien vor.

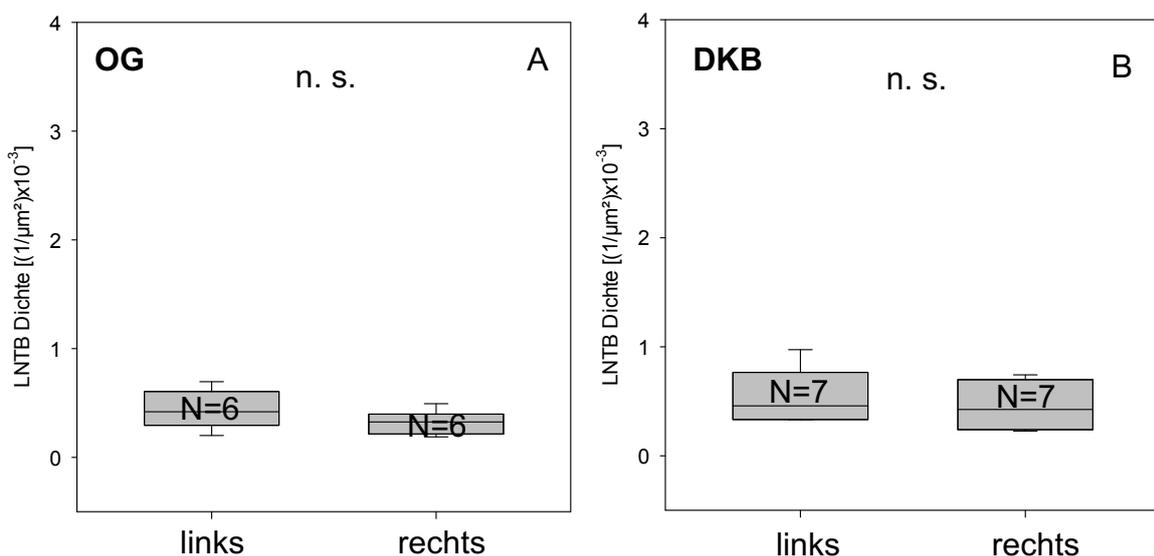


Abb. 140: Statistische Vergleiche der LNTB-Zelldichten zwischen rechter und linker Seite der OG-Tiere (A) sowie der DKB-Tiere (B) in der GABA-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet.

Abbildung 141 A stellt die LNTB-Zelldichten der linken und der rechten Seite der Kontrolltiere im Seitenvergleich für die GABA-Färbung dar. Die lineare

Ergebnisse

Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte (N=6; R=0,0604; p=0,910). Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zelldichten der rechten und linken Seite bei den Tieren der Kontrollgruppe.

Abbildung 141 B stellt die LNTB-Zelldichten der linken und der rechten Seite der ertaubten Tiere im Seitenvergleich für die GABA-Färbung dar. Die lineare Regression zeigte keine signifikante Korrelation der Messwerte (N=7; R=0,311; p=0,496).

Es besteht somit kein systematischer Zusammenhang zwischen den Zelldichten der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren.

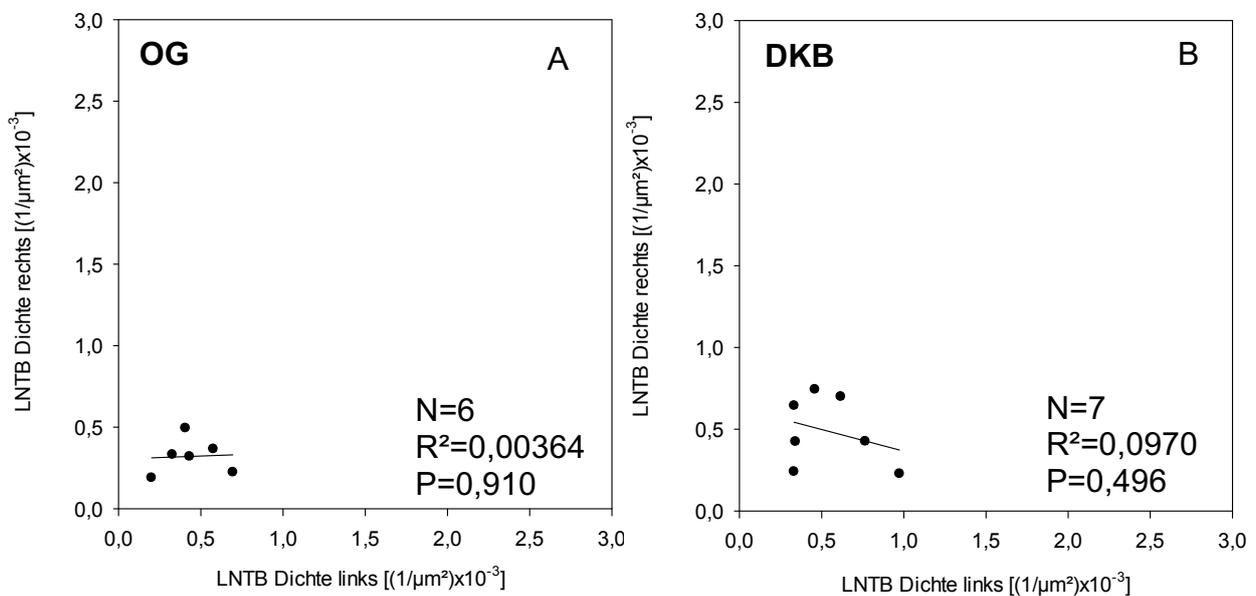


Abb. 141: Dichte der Zellen des LNTB im Seitenvergleich rechts/links für OG-Tiere (A) und DKB-Tiere (B) in der GABA-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Um zu überprüfen, ob die Zelldichte des gesamten LNTB einem ertaubungsbedingten Effekt unterliegt, folgte ein Vergleich der Zelldichten zwischen OG- und DKB-Tieren. Da keine signifikanten Seitenunterschiede bei den OG- und den DKB-Tieren vorlag, wurde pro Tier ein Mittelwert aus der linken und rechten Zelldichte gebildet und mittels MWU-Test verglichen (Abb. 142).

Ergebnisse

Die mediane Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,41 \times 10^{-3} \pm 0,09 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war größer als die der DKB-Tiere [Median $0,50 \times 10^{-3} \pm 0,10 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Dieses Ergebnis zeigt allerdings keine signifikante Veränderung der Zelldichte des LNTB durch die Ertaubung ($p=0,138$).

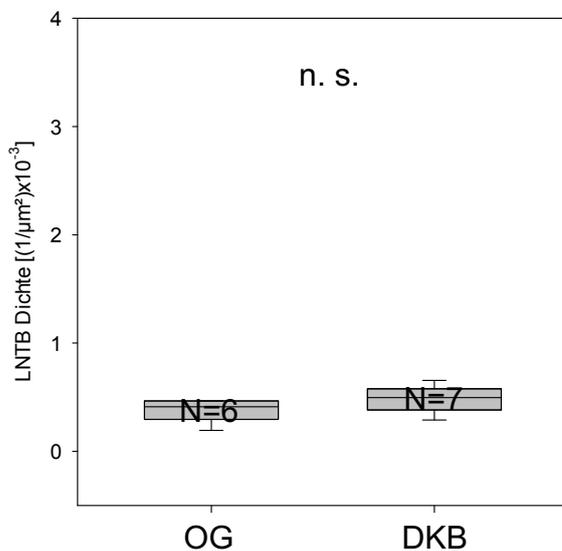


Abb. 142: Statistischer Vergleich der Zelldichten (links und rechts gemittelt) zwischen den Kontrolltieren (OG) und den ertaubten Tieren (DKB) in der GABA-Färbung. Es wurde ein MWU-Test angewendet.

Tabelle 21.1 zeigt eine Zusammenfassung der Median- und Quartil- sowie der Mittelwerte und der Standardabweichungen der Zelldichten des LNTB getrennt für beide Seiten und beide Tiergruppen.

Tab. 21.1: Übersicht über die Medianwerte mit Q sowie die Mittelwerte mit SD der LNTB-Zelldichten von OG und DKB in $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$ in der GABA-Färbung.

LNTB	Zelldichte links (Median \pm Q)	Zelldichte rechts (Median \pm Q)
OG	$0,42 \pm 0,16$	$0,33 \pm 0,09$
DKB	$0,46 \pm 0,22$	$0,43 \pm 0,23$
	Zelldichte links (Mittelwert \pm SD)	Zelldichte rechts (Mittelwert \pm SD)

Ergebnisse

OG	$0,44 \pm 0,18$	$0,32 \pm 0,11$
DKB	$0,55 \pm 0,24$	$0,49 \pm 0,21$

LNTB	Zelldichte OG (Median \pm Q)	Zelldichte DKB (Median \pm Q)
	$0,41 \pm 0,09$	$0,50 \pm 0,10$
	Zelldichte OG (Mittelwert \pm SD)	Zelldichte DKB (Mittelwert \pm SD)
	$0,38 \pm 0,11$	$0,49 \pm 0,12$

3.8.8 Zelldichten der LNTB-Neurone in den GABA gefärbten Schnitten, Auswertung der unterschiedlichen Bezirke des LNTB

Die Unterteilung der einzelnen Bezirke des LNTB erfolgte entsprechend ihrer Tonotopie (siehe Kapitel 2.4.4 Segmentierung der Kerngebiete MNTB und LNTB). Ob es bezüglich der Zelldichten durch die Ertaubung zur Asymmetrie und Veränderungen in den tonotop organisierten Bezirken der Schnitte in der GABA-Färbung kommt, soll nachfolgend überprüft werden. Hierfür wurde pro Tier und Bezirk die Anzahl der Zellen durch die Fläche des jeweiligen Bezirks dividiert.

Um eine mögliche Asymmetrie zwischen dem linken und rechten ventro-lateralen LNTB-Bezirk der Kontrollgruppe (OG) in der GABA-Färbung zu prüfen, wurden die Zelldichten mit einem Wilcoxon-Test verglichen (Abb. 143). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem linken [Median $0,43 \times 10^{-3} \pm 0,33 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und rechten [Median $0,44 \times 10^{-3} \pm 0,08 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] dorso-lateralen LNTB-Bezirk ($p=1,000$; Abb. 143 A).

Auch dorso-medial ergab der Test keinen signifikanten Unterschied ($p=0,563$; Abb. 143 B). Die Zelldichte der linken Seite [Median $0,23 \times 10^{-3} \pm 0,26 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] unterschied sich nur geringfügig von der Zelldichte der rechten Seite [Median $0,19 \times 10^{-3} \pm 0,15 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$].

Ergebnisse

Der linke ventro-laterale Bezirk [Median $0,55 \times 10^{-3} \pm 0,21 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war mit $p=0,031$ signifikant größer als der rechte ventro-laterale Bezirk [Median $0,21 \times 10^{-3} \pm 0,14 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Abb. 143 C].

Ventro-medial zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen rechter [Median $0,41 \times 10^{-3} \pm 0,36 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und linker Seite [Median $0,34 \times 10^{-3} \pm 0,26 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,313$; Abb. 143 D].

Bei den OG-Kontrolltieren war somit nur im ventro-lateralen Quadranten ein signifikanter Rechts- /Links-Unterschied der Zelldichte festzustellen.

Anschließend folgte der Vergleich zwischen der Zelldichte der rechten und linken Seite bei den ertaubten Tieren (DKB). Auch hier wurde mittels Wilcoxon-Test geprüft, ob eine Asymmetrie zwischen den beiden Seiten vorliegt.

Dorso-lateral war der mediane Werte der linken Seite [Median $0,31 \times 10^{-3} \pm 0,27 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] kleiner als der Medianwert der rechten Seite [Median $0,60 \times 10^{-3} \pm 0,38 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Das Ergebnis des Tests war nicht signifikant ($p=1,000$; Abb. 144 A).

Ebenfalls erwies sich der Unterschied zwischen der Zelldichte des linken dorso-medialen Bezirks [Median $0,62 \times 10^{-3} \pm 0,38 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und des rechten dorso-medialen Bezirks [Median $0,33 \times 10^{-3} \pm 0,07 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] als nicht signifikant ($p=0,078$; Abb. 144 B).

Im ventro-lateralen Bezirk konnte kein signifikanter Unterschied zwischen linker [Median $0,56 \times 10^{-3} \pm 0,24 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und rechter Seite [Median $0,28 \times 10^{-3} \pm 0,14 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] nachgewiesen werden ($p=0,219$; Abb. 144 C).

Im linken ventro-medialen Bezirk [Median $0,44 \times 10^{-3} \pm 0,45 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war die Zelldichte kleiner als die im rechten ventro-medialen Bezirk [Median $0,61 \times 10^{-3} \pm 0,27 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,688$; Abb. 144 D).

Bei den DKB-Tieren findet sich somit für keinen Quadranten in der GABA-Färbung ein signifikanter Rechts- /Links-Unterschied der Zelldichte.

Ergebnisse

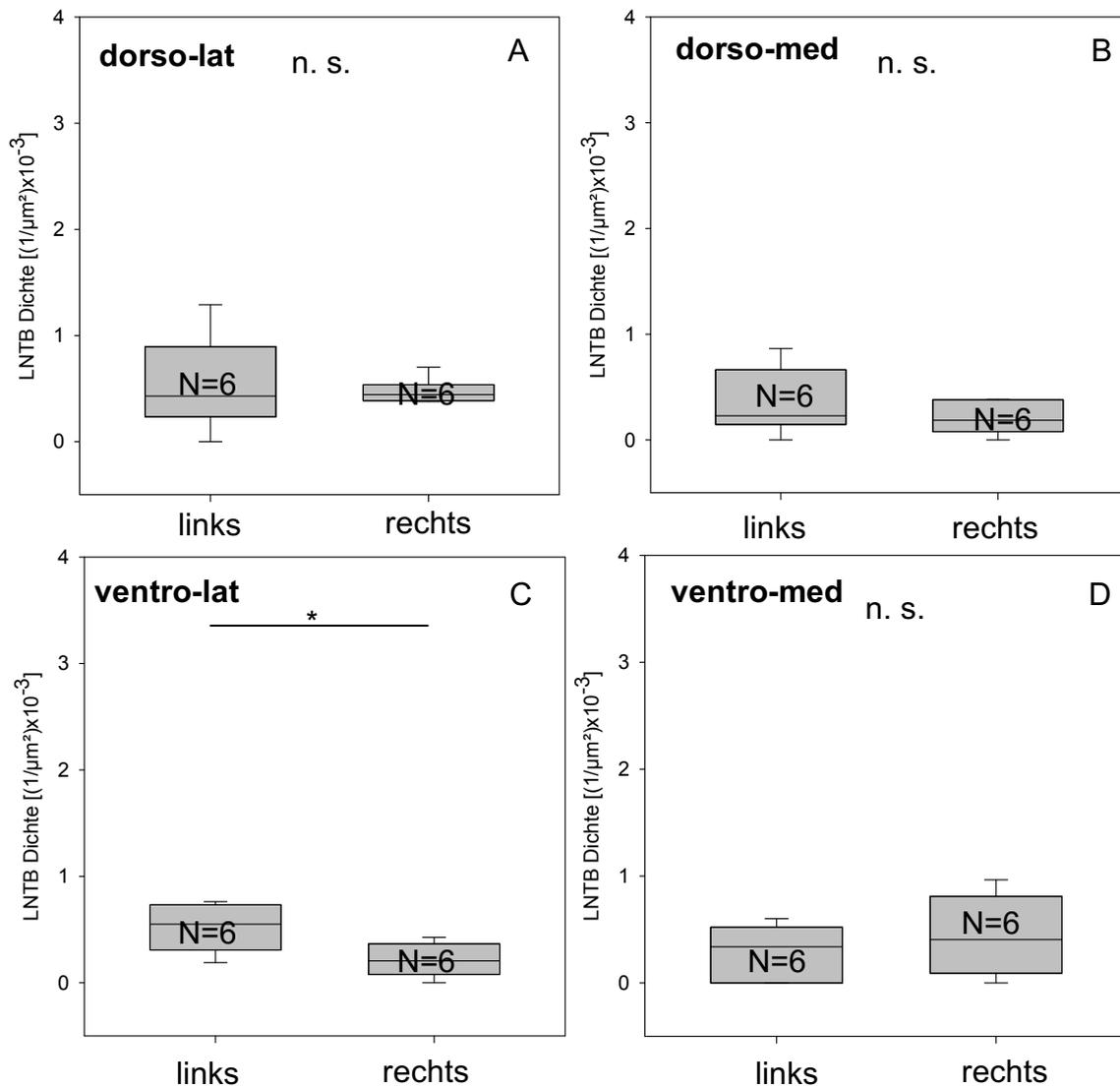


Abb. 143: Statistische Vergleiche der LNTB-Zelldichten der einzelnen Bezirke der Kontrolltiere (OG) in der GABA-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk. * steht für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Ergebnisse

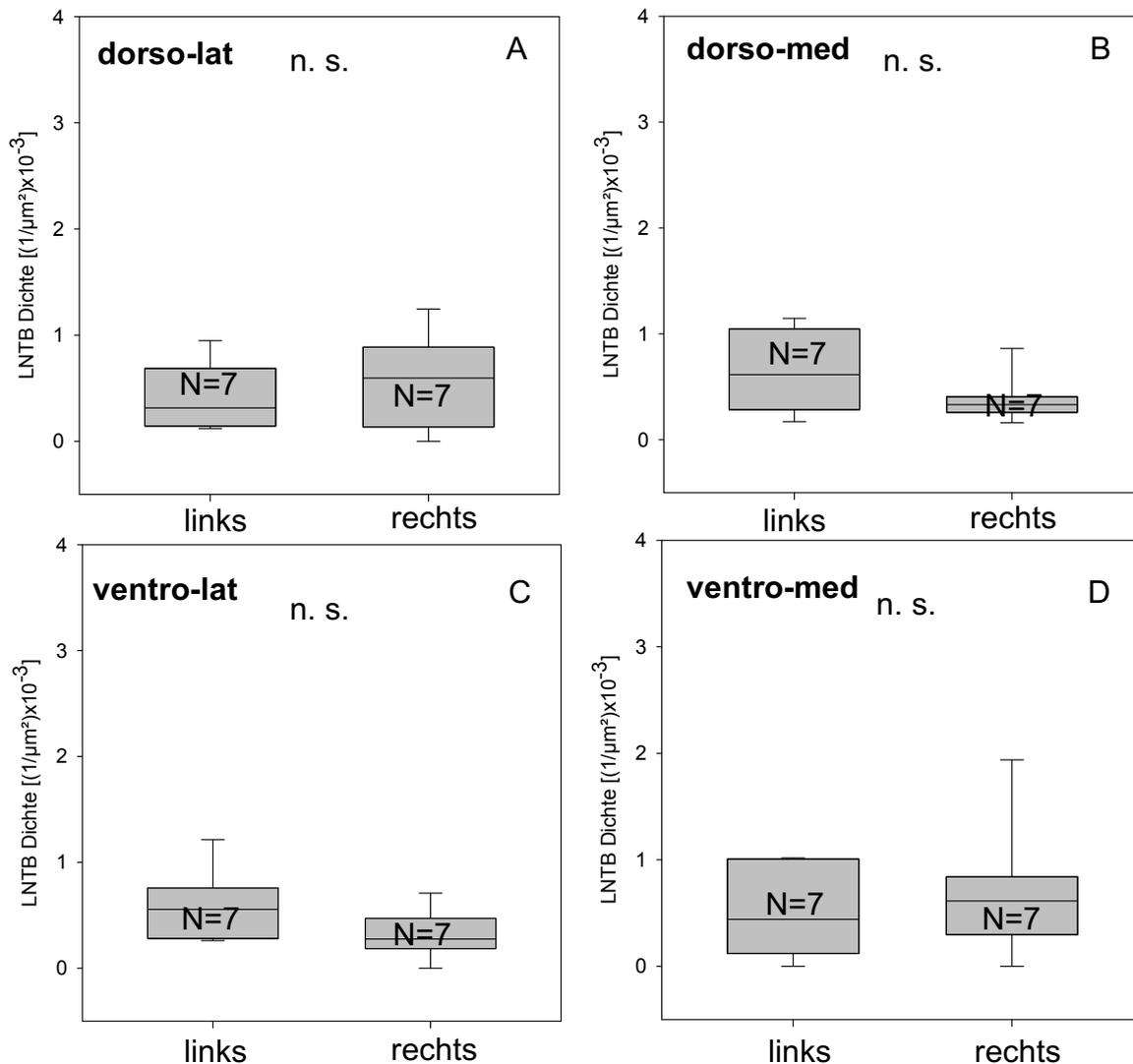


Abb. 144: Statistische Vergleiche der LNTB-Zelldichten der einzelnen Bezirke der ertaubten Tiere (DKB) in der GABA-Färbung. Es wurden Wilcoxon-Tests angewendet. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Die lineare Regression zeigte für alle vier Bezirke der OG-Tiere keine signifikante Korrelation der Zelldichten im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=6, $R=0,574$, $p=0,234$; dorso-lateral: N=6, $R=0,255$, $p=0,626$; ventro-medial: N=6, $R=0,515$, $p=0,295$; dorso-medial: N=6, $R=0,719$, $p=0,107$; Abb. 145).

Die lineare Regression zeigte auch für alle vier Bezirke der DKB-Tiere keine signifikante Korrelation der Zelldichten im Seitenvergleich (ventro-lateral: N=7,

Ergebnisse

R=0,479, p=0,276; dorso-lateral: N=7, R=0,169, p=0,717; ventro-medial: N=7, R=0,313, p=0,495; dorso-medial: N=7, R=0,415, p=0,355; Abb. 146).

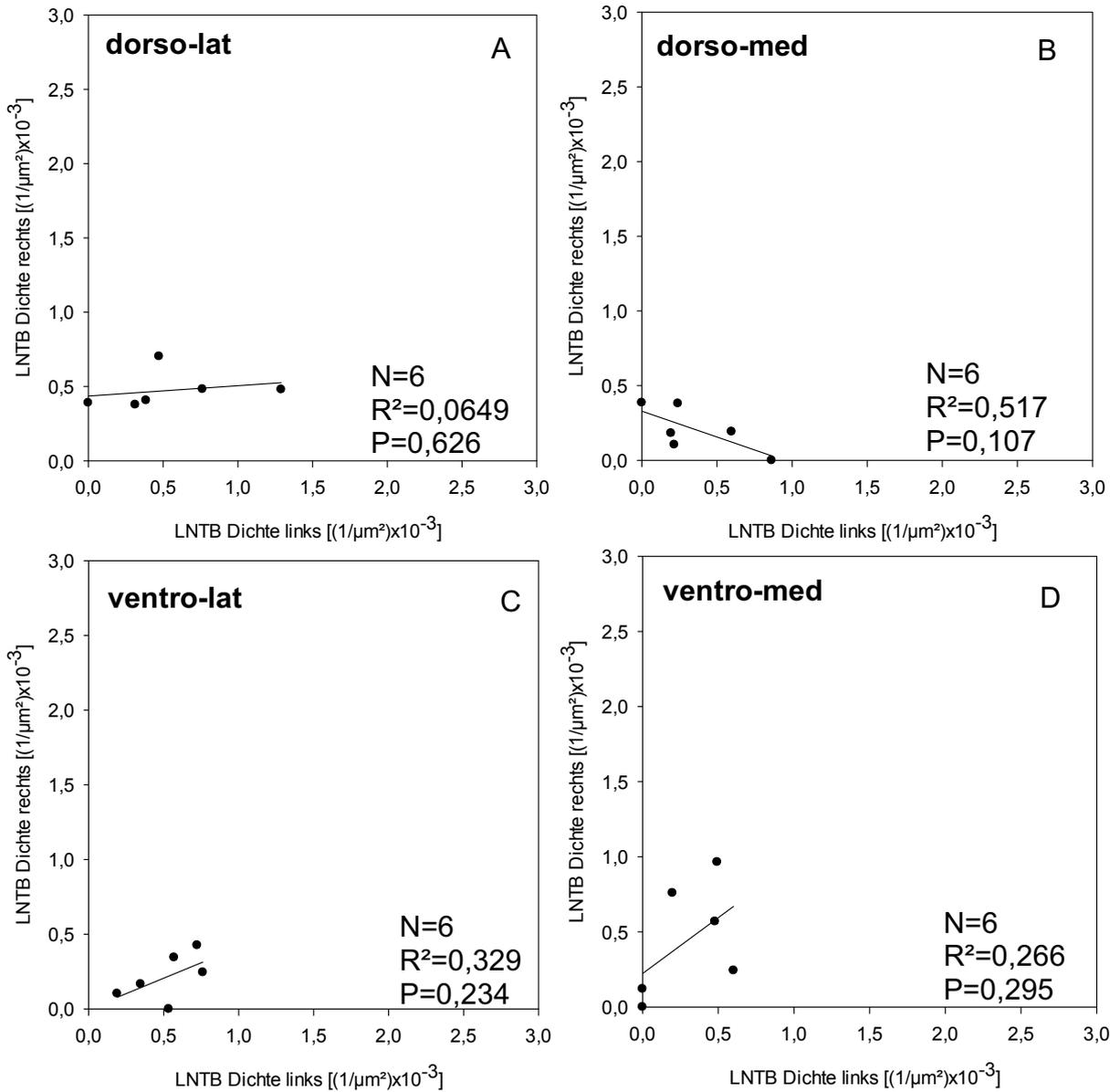


Abb. 145: Zelldichten der einzelnen LNTB-Bezirke der OG-Tiere im Seitenvergleich in der GABA-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Ergebnisse

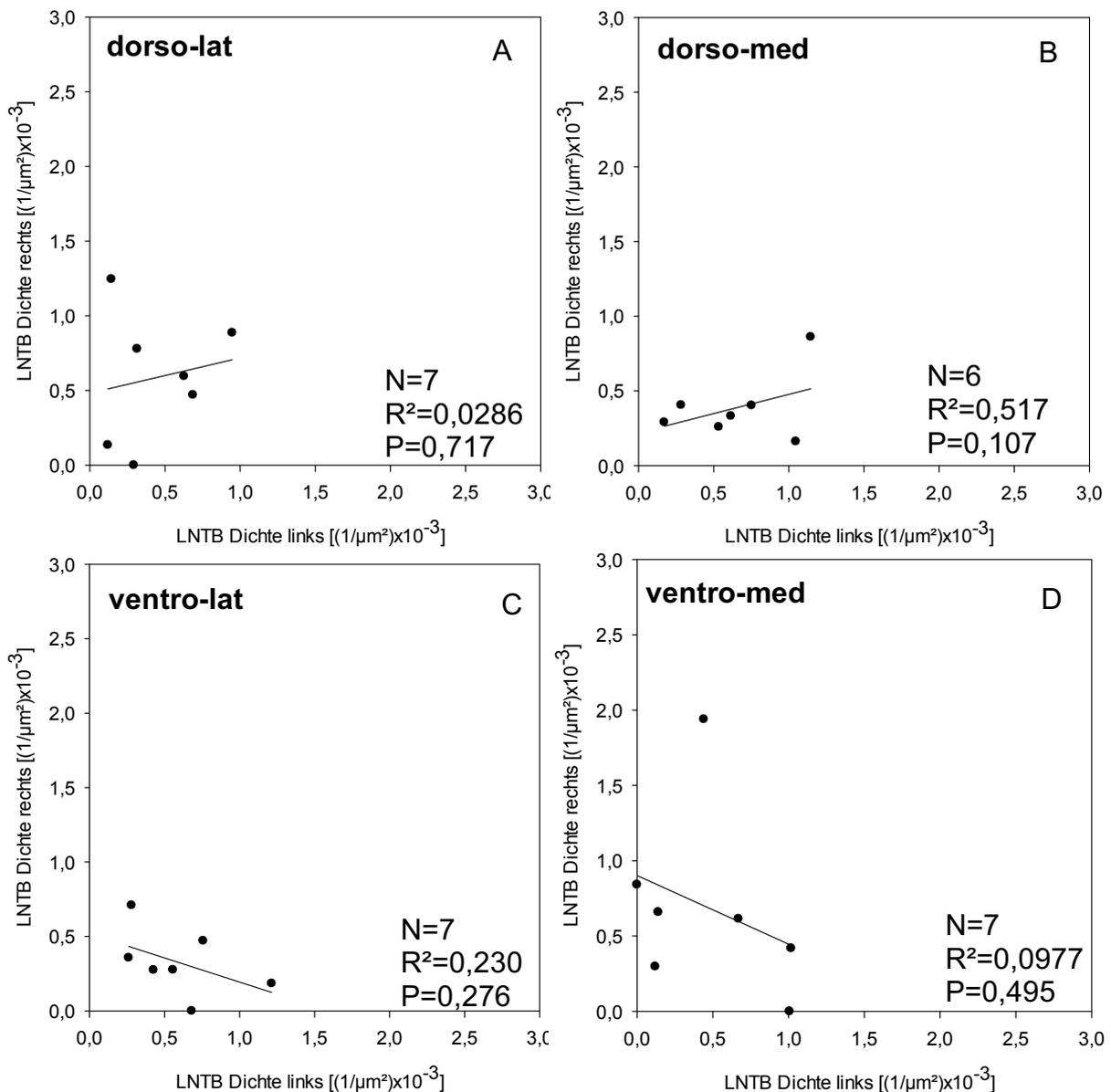


Abb. 146: Zelldichten der einzelnen LNTB-Bezirke der DKB-Tiere im Seitenvergleich in der GABA-Färbung. Die Linie in den Diagrammen zeigt die lineare Regression.

Da es bei den OG-Kontrolltieren Hinweise für Unterschiede der Zelldichte zwischen beiden Seiten gab, wurden die Vergleiche der LNTB-Zelldichten der einzelnen Bezirke zwischen OG- und DKB-Tiergruppen auch separat für die linke und rechte Seite mittels MWU-Tests durchgeführt.

Im linken dorso-lateralen Bezirk der OG-Tiere war die Zelldichte des linken [Median $0,51 \times 10^{-3} \pm 0,22 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] größer als die Zelldichte des entsprechenden Bezirks der DKB-Tiere [Median $0,31 \times 10^{-3} \pm 0,27 \times 10^{-3}$ (Q)

Ergebnisse

$1/\mu\text{m}^2$]. Dieser Unterscheid war allerdings nicht signifikant ($p=0,536$; Abb. 147 A).

Auch der dorso-mediale Bereich zeigte links keinen signifikanten Unterschied zwischen der Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,21 \times 10^{-3} \pm 0,24 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und der Zelldichte der DKB-Tiere [Median $0,62 \times 10^{-3} \pm 0,38 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,054$; Abb. 147 B].

Der Medianwert der Zellen des linken ventro-lateralen Bezirks der OG-Tiere [Median $0,44 \times 10^{-3} \pm 0,18 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war kleiner als der linke ventro-laterale Wert der DKB-Tiere [Median $0,56 \times 10^{-3} \pm 0,24 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,694$; Abb. 147 C).

Ventro-medial linksseitig ergab sich ebenfalls für den Vergleich zwischen OG-Zelldichte [Median $0,32 \times 10^{-3} \pm 0,23 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und DKB-Zelldichte [Median $0,44 \times 10^{-3} \pm 0,45 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] keinen signifikanten Unterschied ($p=0,463$; Abb. 147 D).

Dieselben Vergleiche wurden für die Bezirke der rechten Seite durchgeführt.

Dorso-lateral war die Zelldichte der Kontrolltiere [Median $0,48 \times 10^{-3} \pm 0,11 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] kleiner als die Zelldichte der ertaubten Tiere [Median $0,83 \times 10^{-3} \pm 0,32 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der Unterschied war auch hier nicht signifikant ($p=0,157$; Abb. 148 A).

Die Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,18 \times 10^{-3} \pm 0,14 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war auch im rechten dorso-medialen Bereich kleiner als die Zelldichte der DKB-Tiere [Median $0,37 \times 10^{-3} \pm 0,23 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der Unterschied war allerdings auch hier nicht signifikant ($p=0,079$; Abb. 148 B).

Im rechten ventro-lateralen Bezirk war die Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,17 \times 10^{-3} \pm 0,12 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] kleiner als die Zelldichte der DKB-Tiere [Median $0,28 \times 10^{-3} \pm 0,18 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,304$; Abb. 148 C).

Ebenso war die Anzahl der OG-Zellen pro Fläche [Median $0,24 \times 10^{-3} \pm 0,38 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] im ventro-medialen Bezirk kleiner als die Zelldichte der DKB-Tiere [Median $0,52 \times 10^{-3} \pm 0,48 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,587$; Abb. 148 D].

Ergebnisse

Weder in den Bezirken der linken Seite noch in den Bezirken der rechten Seite waren ertaubungsbedingte signifikante Unterschiede zwischen den Zelldichten der OG-Tiere und den Zelldichten der DKB-Tiere vorhanden.

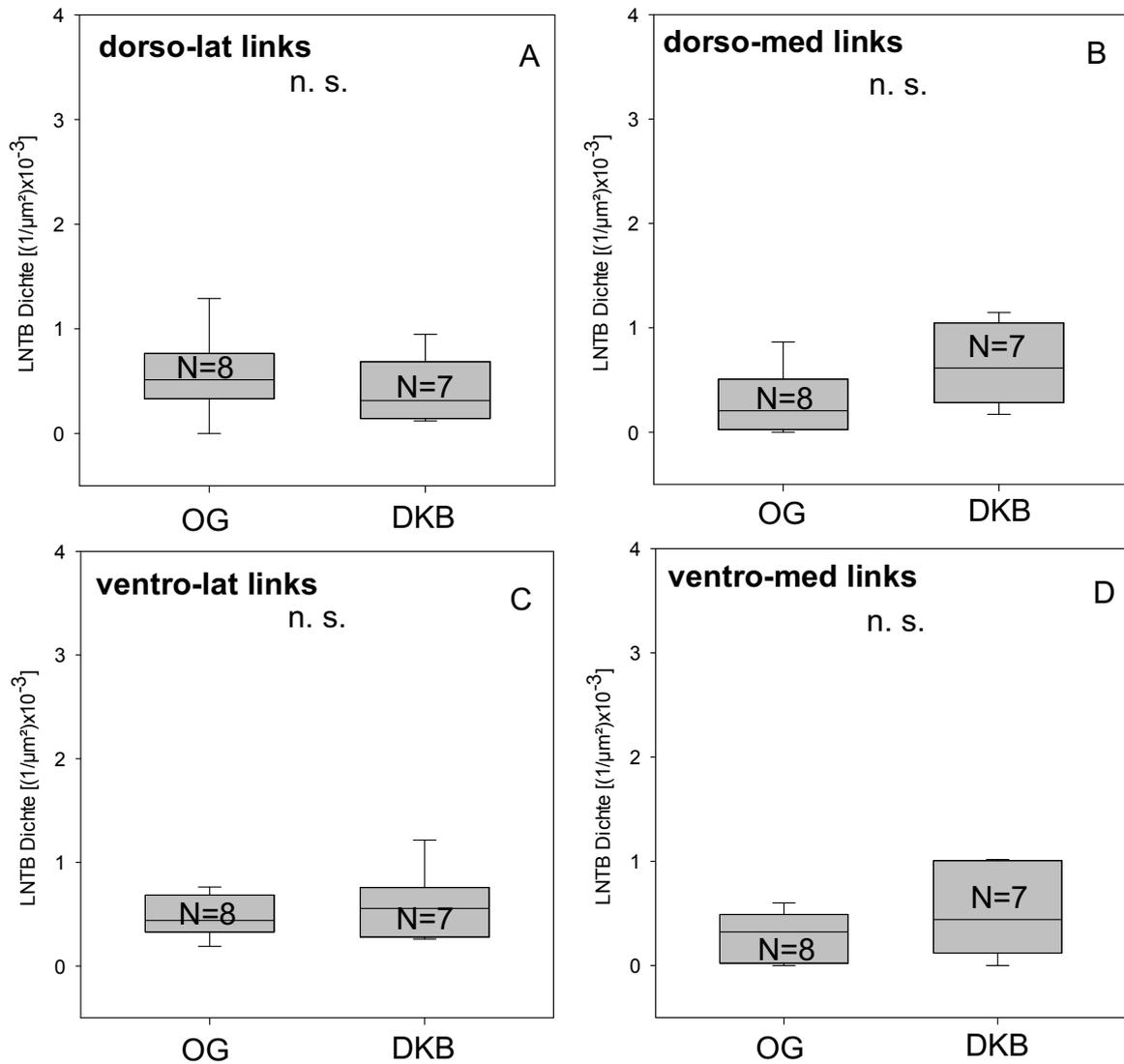


Abb. 147: Statistische Vergleiche der LNTB-Zelldichten von OG und DKB der jeweiligen linken Quadranten in den GABA gefärbten Schnitten. Es wurden MWU-Tests angewendet. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Ergebnisse

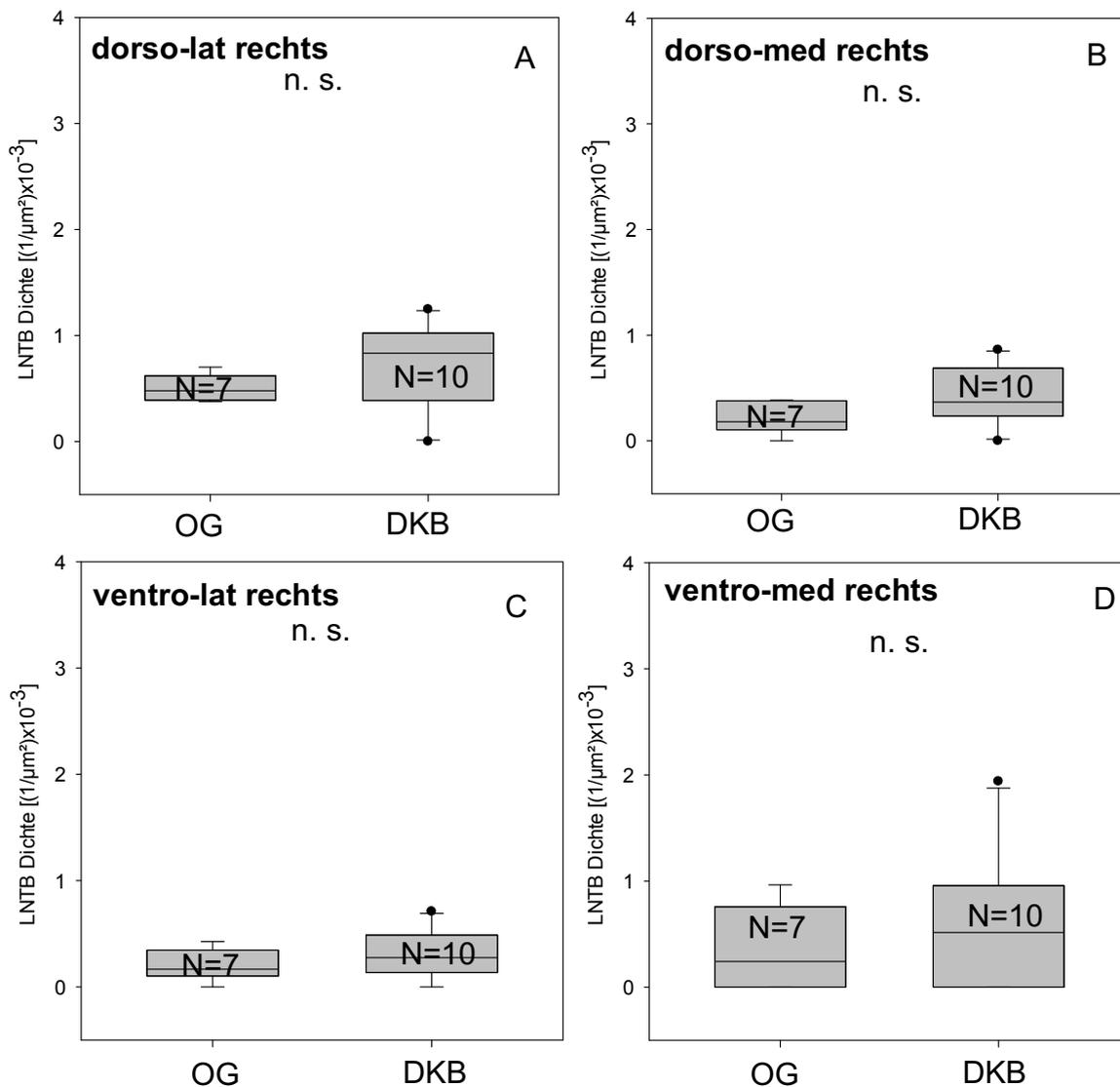


Abb. 148: Statistische Vergleiche der LNTB-Zelldichten von OG und DKB der jeweiligen rechten Quadranten in den GABA gefärbten Schnitten. Es wurden MWU-Tests angewendet. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Um den Effekt der Ertaubung zu charakterisieren, wurde neben den seitenspezifischen auch die mittlere Zelldichte für die einzelnen tonotop organisierten Bezirke in der GABA-Färbung berechnet und für den Vergleich zwischen OG und DKB mittels MWU-Tests verwendet. Trotz der Seitenunterschiede im ventro-lateralen Bezirk der OG-Tiere wurden die Werte beider Seiten gemittelt, da der Gesamteffekt der Ertaubung untersucht werden soll und der Seitenunterschied nicht erwartet war.

Ergebnisse

Die dorso-laterale Zelldichte war bei den OG-Tieren [Median $0,49 \times 10^{-3} \pm 0,18 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] kleiner als bei den DKB-Tieren [Median $0,55 \times 10^{-3} \pm 0,22 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p=0,945$; Abb. 149 A).

Die OG-Werte des dorso-medialen Bezirks [Median $0,26 \times 10^{-3} \pm 0,11 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] waren nahezu identisch zu den Werten der DKB-Tiere [Median $0,22 \times 10^{-3} \pm 0,14 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der Unterschied war auch hier nicht signifikant ($p=0,945$; Abb. 149 B).

Im ventro-lateralen Bereich war die Zelldichte der OG-Tiere [Median $0,35 \times 10^{-3} \pm 0,17 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] kleiner als die der DKB-Tiere [Median $0,43 \times 10^{-3} \pm 0,11 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0,445$; Abb. 149 C).

Im ventro-medialen Bereich waren die OG-Werte [Median $0,44 \times 10^{-3} \pm 0,26 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] nahezu gleich groß wie die DKB-Werte [Median $0,41 \times 10^{-3} \pm 0,14 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Der Unterschied ist somit auch hier nicht signifikant ($p=0,731$; Abb. 149 D).

In keinem der vier LNTB-Bezirke war zwischen OG- und DKB-Tieren bezüglich der Zelldichten in der GABA-Färbung ein signifikanter Unterschied nachzuweisen.

Tabelle 21.2 zeigt die Medianwerte der einzelnen LNTB-Bezirke mit dazugehörigen Q-Werten sowie Mittelwerte mit Standardabweichungen separat für die linke und rechte Seite in der GABA-Färbung. Entsprechend sind unten in der Tabelle die Werte für die über alle bei einem Tier auf der rechten und linken Seite vermessenen und gemittelten LNTB-Zelldichten aufgelistet.

Ergebnisse

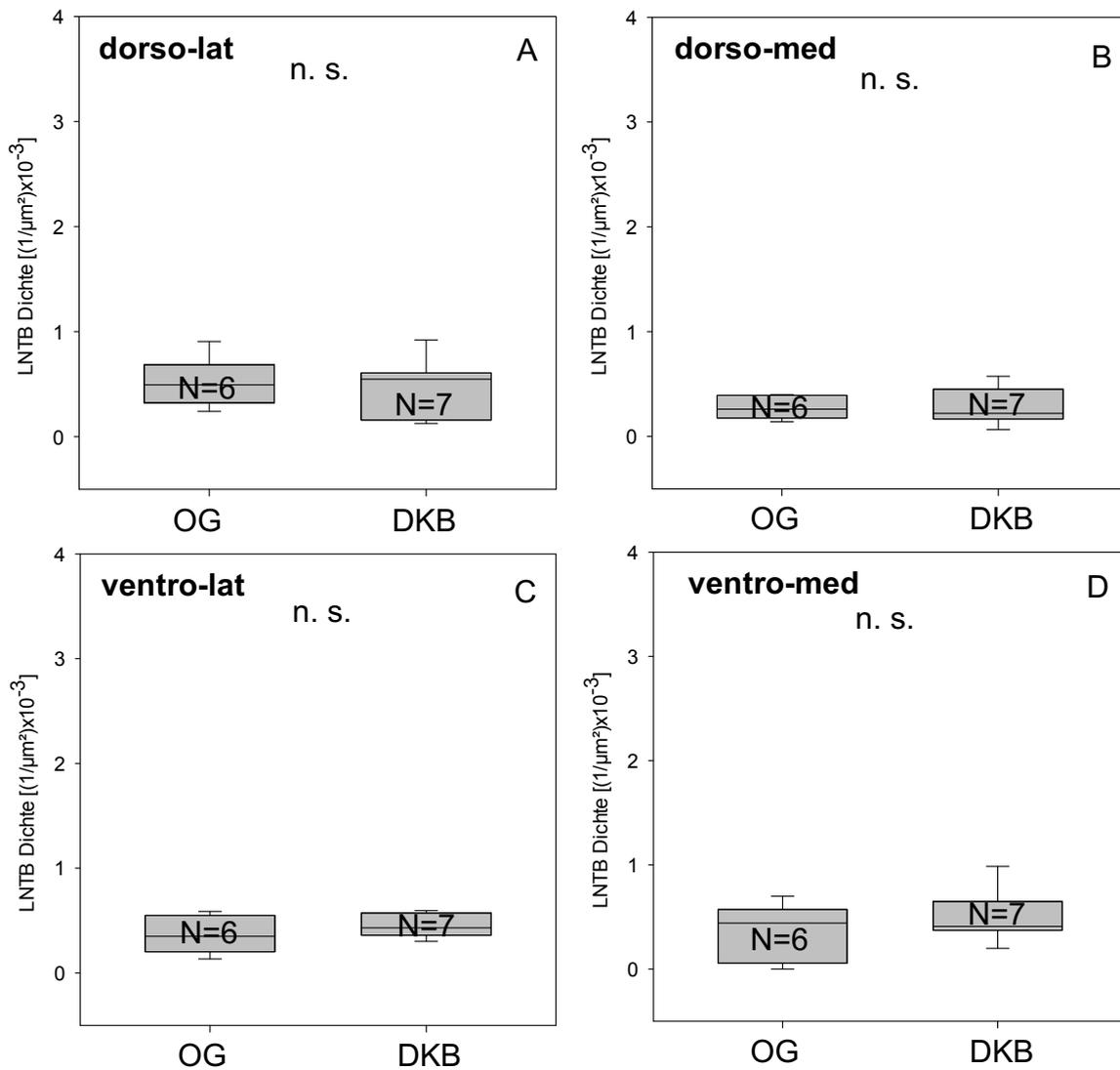


Abb. 149: Statistische Vergleiche der der LNTB-Zelldichten (über beide Seiten gemittelt) zwischen OG und DKB für verschiedene Bezirke in der GABA-Färbung. Es wurden MWU-Tests angewendet. A: dorso-lateraler Bezirk, B: dorso-medialer Bezirk, C: ventro-lateraler Bezirk, D: ventro-medialer Bezirk.

Tab. 21.2: Zusammenfassung der Zelldichten in [(1/μm) × 10⁻³] der einzelnen LNTB-Bezirke in der GABA-Färbung.

LNTB	Zelldichte links (Median ± Q)	Zelldichte rechts (Median ± Q)
OG ventro-lateral	0,55 ± 0,21	0,21 ± 0,14
OG dorso-lateral	0,43 ± 0,33	0,44 ± 0,08
OG ventro-medial	0,34 ± 0,26	0,41 ± 0,36

Ergebnisse

OG dorso-medial	0,23 ± 0,26	0,19 ± 0,15
DKB ventro-lateral	0,56 ± 0,24	0,28 ± 0,14
DKB dorso-lateral	0,31 ± 0,27	0,60 ± 0,38
DKB ventro-medial	0,44 ± 0,45	0,61 ± 0,27
DKB dorso-medial	0,62 ± 0,38	0,33 ± 0,07
	Zelldichte links (Mittelwert ± SD)	Zelldichte rechts (Mittelwert ± SD)
OG ventro-lateral	0,52 ± 0,22	0,21 ± 0,16
OG dorso-lateral	0,54 ± 0,44	0,47 ± 0,12
OG ventro-medial	0,30 ± 0,26	0,44 ± 0,38
OG dorso-medial	0,35 ± 0,32	0,21 ± 0,15
DKB ventro-lateral	0,30 ± 0,33	0,32 ± 0,22
DKB dorso-lateral	0,45 ± 0,31	0,59 ± 0,43
DKB ventro-medial	0,49 ± 0,42	0,68 ± 0,62
DKB dorso-medial	0,65 ± 0,36	0,39 ± 0,23

LNTB	Zelldichte OG gesamt (Median ± Q)	Zelldichte DKB gesamt (Median ± Q)
ventro-lateral	0,35 ± 0,17	0,43 ± 0,11
dorso-lateral	0,44 ± 0,26	0,41 ± 0,14
ventro-medial	0,49 ± 0,18	0,55 ± 0,22
dorso-medial	0,26 ± 0,11	0,22 ± 0,14
	Zelldichte OG gesamt (Mittelwert ± SD)	Zelldichte DKB gesamt (Mittelwert ± SD)
ventro-lateral	0,36 ± 0,18	0,44 ± 0,11
dorso-lateral	0,52 ± 0,24	0,50 ± 0,28
ventro-medial	0,36 ± 0,27	0,52 ± 0,26
dorso-medial	0,27 ± 0,11	0,27 ± 0,18

3.8.9 Vergleich der Zelldichten in den verschiedenen LNTB-Bezirken in der GABA-Färbung

Für die Analyse möglicher Unterschiede zwischen den Zelldichten der LNTB-Quadranten in der GABA-Färbung wurden für jedes Tier die Bezirksflächen der

Ergebnisse

rechten und linken Seite addiert. Die Anzahl aller in diesem Bezirk befindlichen Zellen wurde anschließend durch die Gesamtfläche geteilt.

Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurden die Zelldichten der einzelnen Bezirke der OG-Tiere miteinander verglichen. Hierbei ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,457$; Abb. 150 A). Nachfolgende post-hoc-Wilcoxon-Tests wurden somit nicht durchgeführt. Die Medianwerte mit den dazugehörigen Quartilen sind im zweiten Teil von Tabelle 21.2 aufgelistet.

Um die Zelldichten der einzelnen Bezirke der DKB-Tiere miteinander zu vergleichen, wurde auch für die ertaubten Tiere ein Friedman-Test durchgeführt. Dieser ergab ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den vier Bezirken ($p=0,068$, Abb. 150 B), weshalb auch hier auf paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests verzichtet wurde. Die Medianwerte mit den dazugehörigen Quartilen sind im zweiten Teil von Tabelle 21.2 aufgelistet.

Beim Vergleich der Zelldichten der einzelnen Bezirke ergab sich weder bei den OG-Tieren noch bei den DKB-Tieren ein signifikanter Unterschied.

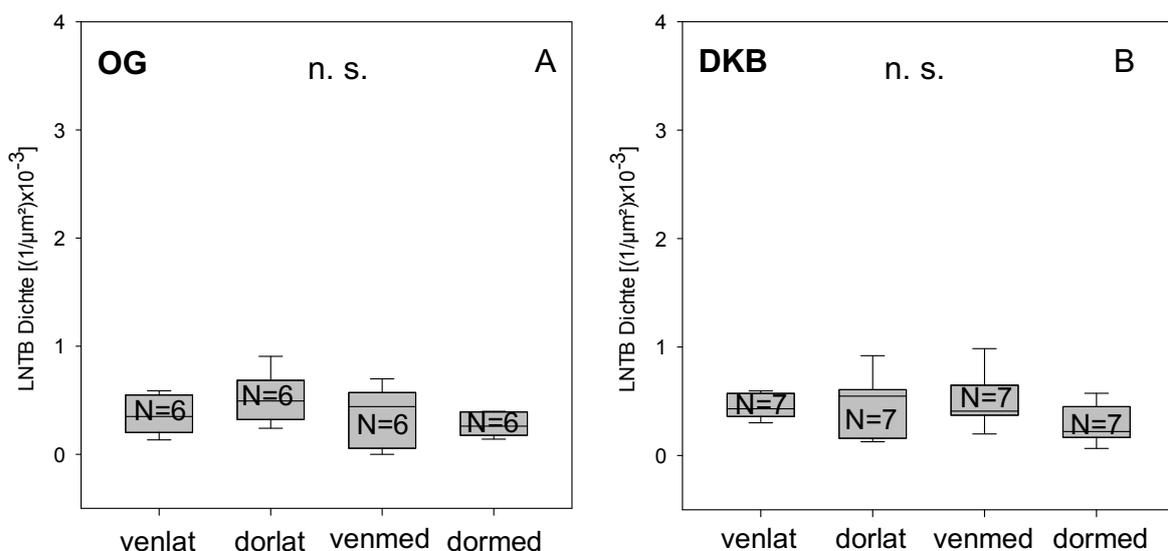


Abb. 150: Statistische Vergleiche der Zelldichten (über beide Seiten gemittelt) in den einzelnen LNTB-Bezirken (ventro-lateral, dorso-lateral, ventro-medial und dorso-medial) der OG-Tiere (A) und der DKB-Tiere (B) in der GABA-Färbung. Es wurden Friedman-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

3.8.10 Vergleich der LNTB-Zelldichten zwischen den Färbungen Nissl, GABA und Glycin

Ein Vergleich der Zelldichten über den gesamten LNTB soll Unterschiede in den drei verschiedenen Färbungen untersuchen. Pro Tier und Färbung wurde jeweils die Gesamtanzahl der Zellen durch die LNTB-Gesamtfläche der rechten und der linken Seite dividiert. Mit Hilfe eines Friedman-Tests wurden diese Werte miteinander verglichen.

Bei den Kontrolltieren der Gruppe OG ergab sich über den gesamten Kern ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Färbungen Nissl [Median $1,16 \times 10^{-3} \pm 0,27 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$], GABA [Median $0,39 \times 10^{-3} \pm 0,23 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und Glycin [Median $0,67 \times 10^{-3} \pm 0,12 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,042$; Abb. 151 A]. Paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests wurden durchgeführt, um heraus zu finden, zwischen welchen der Färbungen Unterschiede bestehen. Die Medianwerte mit Quartilen sowie die Ergebnisse der Tests sind in Tabelle 22.1 zusammengefasst. Die paarweisen Vergleich ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den LNTB-Zelldichten der OG-Tiere in den verschiedenen Färbungen. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Tab. 22.1: Paarweise Färbungs-Vergleiche der LNTB-Zelldichten der Bezirke der OG-Tiere in $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl ($1,16 \pm 0,27$)	GABA ($0,39 \pm 0,23$)	$p=0,125$
Nissl ($1,16 \pm 0,27$)	Glycin ($0,67 \pm 0,12$)	$p=0,250$
GABA ($0,39 \pm 0,23$)	Glycin ($0,67 \pm 0,12$)	$p=0,125$

Bei den ertaubten Tieren der Gruppe DKB ergab sich über den gesamten Kern ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Färbungen Nissl [Median $1,02 \times 10^{-3} \pm 0,18 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$], GABA [Median $0,57 \times 10^{-3} \pm 0,10 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] und Glycin [Median $0,97 \times 10^{-3} \pm 0,38 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; $p=0,042$; Abb.

Ergebnisse

151 B]. Auch hier wurden paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt, um heraus zu finden, zwischen welchen der Färbungen Unterschiede bestehen. Die Medianwerte mit Quartilen sowie die Ergebnisse der Tests sind in Tabelle 22.2 zusammengefasst. Die Zelldichte in der Nissl-Färbung war signifikant größer als die Zelldichte in der GABA-Färbung. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Tab. 22.2: Paarweise Färbungs-Vergleiche der LNTB-Zelldichten der Bezirke der DKB-Tiere in $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (1,02 \pm 0,18)	GABA (0,57 \pm 0,10)	p=0,016
Nissl (1,02 \pm 0,18)	Glycin (0,97 \pm 0,38)	p=0,875
GABA (0,57 \pm 0,10)	Glycin (0,97 \pm 0,38)	p=0,125

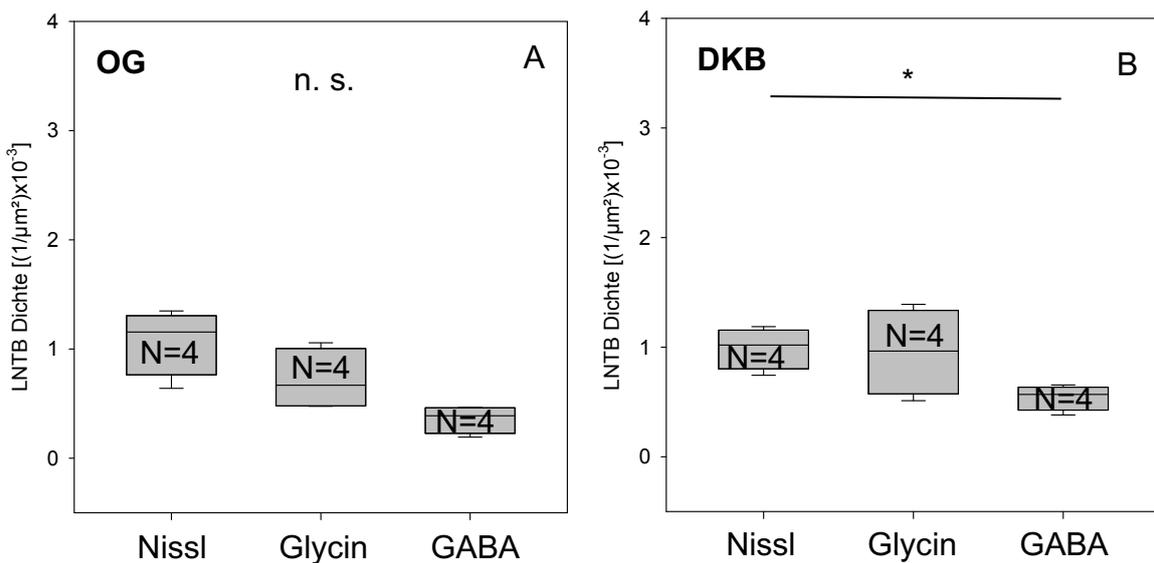


Abb. 151: Statistische Vergleiche der LNTB-Zelldichten (über beide Seiten gemittelt) der OG-Tiere (A) und der DKB-Tiere (B) in den einzelnen Färbungen (Nissl, Glycin, GABA) des gesamten Kerns. Es wurden Friedman- und nachfolgend post-hoc-Wilcoxon-Tests angewendet. * steht für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Ergebnisse

Die einzelnen Bezirke der OG-Tiere wurden ebenfalls auf Unterschiede zwischen der Zelldichten in den drei Färbungen untersucht (Abb. 152). Pro Tier, Färbung und Bezirk wurden die linke und die rechte Anzahl der Zellen addiert und durch die rechte und linke Gesamtfläche des LNTBs dividiert. Diese Werte wurden ebenfalls mittels eines Friedman-Tests auf Unterschiede geprüft. Bei keinem der vier Bezirke war ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Färbungen nachzuweisen. Die Ergebnisse und Medianwerte sind in Tabelle 22.3 festgehalten. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Tab. 22.3: Vergleich der OG-Zelldichten der Bezirke des LNTB zwischen den drei Färbungen in $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$

LNTB	Nissl (Median \pm Q)	Glycin (Median \pm Q)	GABA (Median \pm Q)	Signifikanz
ventro-lateral	0,82 \pm 1,19	0,80 \pm 0,18	0,34 \pm 0,20	p=0,069
dorso-lateral	0,90 \pm 0,57	1,17 \pm 0,43	0,37 \pm 0,14	p=0,273
ventro-medial	1,39 \pm 0,72	0,72 \pm 0,42	0,49 \pm 0,24	p=0,431
dorso-medial	0,67 \pm 1,04	0,47 \pm 0,33	0,25 \pm 0,11	p=0,069

Die einzelnen Bezirke der DKB-Tiere wurden ebenfalls auf Unterschiede zwischen der Zelldichten in den drei Färbungen untersucht (Abb. 153). Pro Tier, Färbung und Bezirk wurden auch hier die Zelldichte berechnet. Diese Werte wurden ebenfalls mittels Friedman-Test auf Unterschiede geprüft. Bei keinem der vier Bezirke war ein signifikanter Unterschied zwischen den drei Färbungen nachzuweisen. Die Ergebnisse und Medianwerte sind in Tabelle 22.4 festgehalten. Die Ergebnisse der Tests waren nicht signifikant. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Ergebnisse

Tab. 22.4: Vergleich der Zelldichten der LNTB-Bezirke der DKB-Tiere zwischen den drei Färbungen in [(1/ μm) $\times 10^{-3}$]

LNTB	Nissl (Median \pm Q)	Glycin (Median \pm Q)	GABA (Median \pm Q)	Signifikanz
ventro-lateral	0,82 \pm 0,36	0,77 \pm 0,23	0,42 \pm 0,10	p=0,273
dorso-lateral	0,88 \pm 0,27	1,01 \pm 0,18	0,57 \pm 0,15	p=0,125
ventro-medial	1,11 \pm 0,41	0,89 \pm 0,52	0,53 \pm 0,13	p=0,125
dorso-medial	1,08 \pm 0,41	1,00 \pm 0,62	0,34 \pm 0,18	p=0,273

Ergebnisse

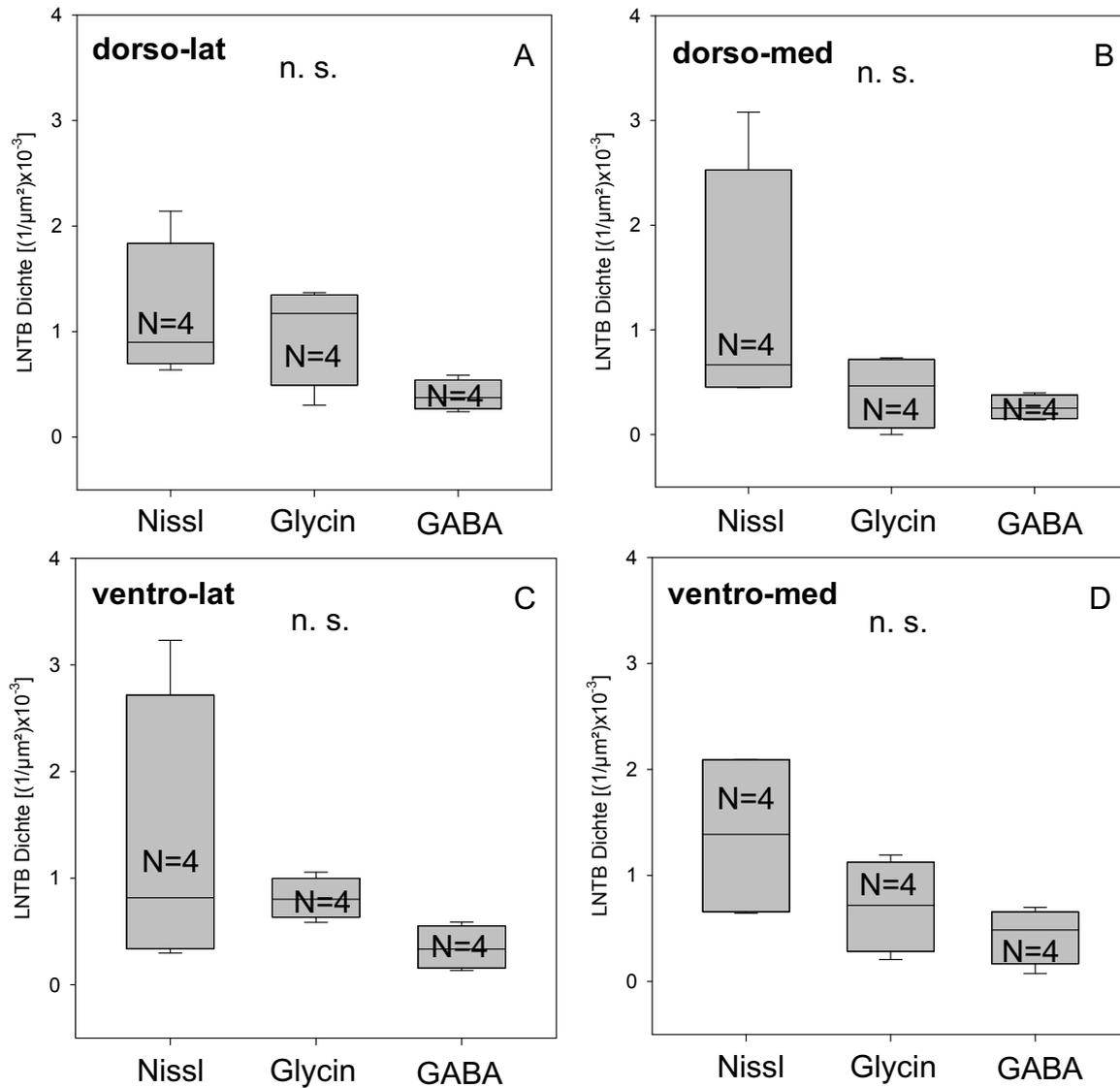


Abb. 152: Statistische Vergleiche der Zelldichten (über beide Seiten gemittelt) des LNTB der einzelnen Bezirke der OG-Tiere in den drei verschiedenen Färbungen (Nissl, Glycin, GABA). Es wurden Friedman- und nachfolgend post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

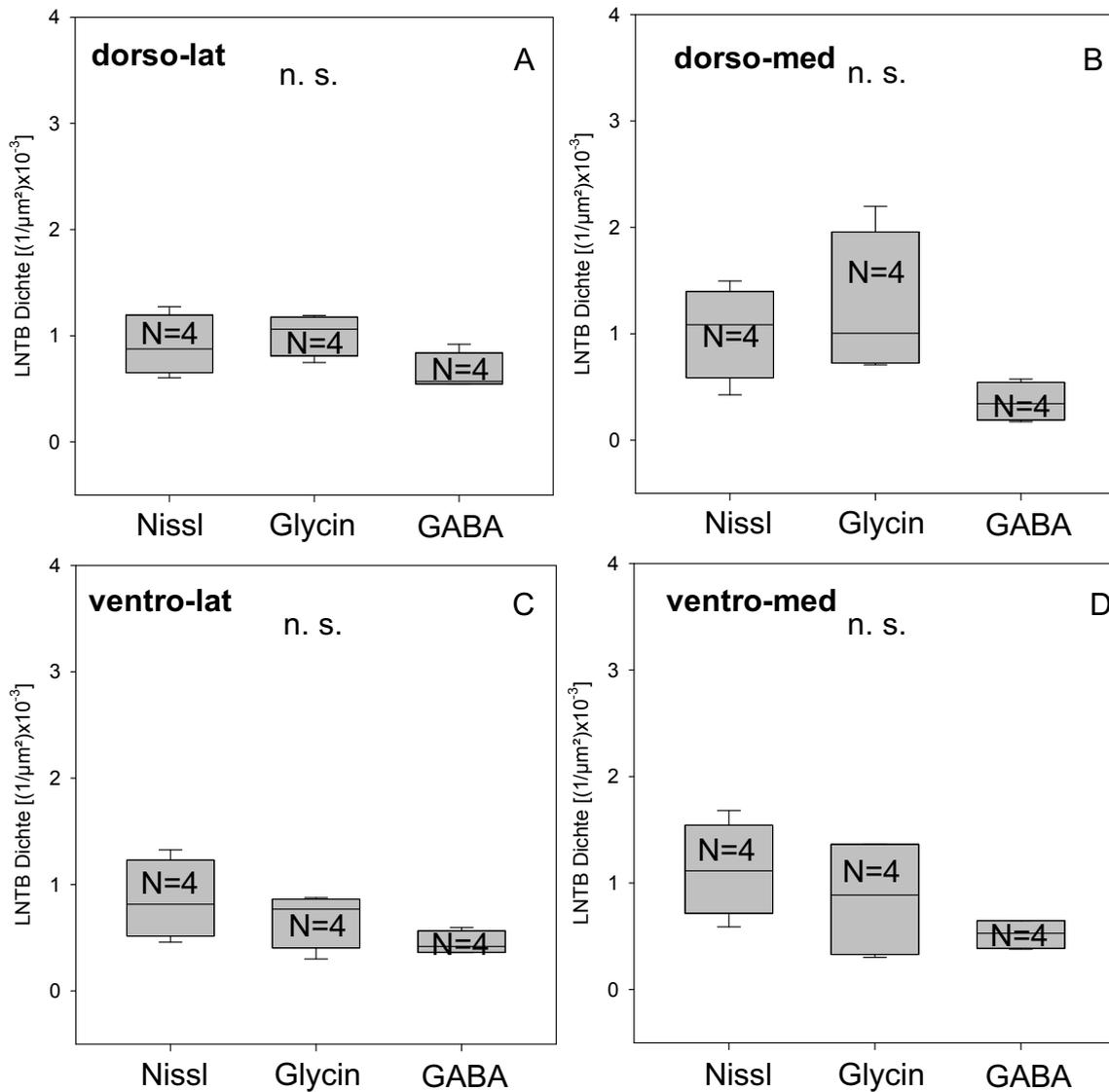


Abb. 153: Statistische Vergleiche der Zelldichten (über beide Seiten gemittelt) des LNTB der einzelnen Bezirke der DKB-Tiere in den drei verschiedenen Färbungen (Nissl, Glycin, GABA). Es wurden Friedman- und nachfolgend post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Außerdem wurden die einzelnen Bezirke für die Kontrolltiere und die ertaubten Tiere auf Unterschiede in den drei Färbungen Nissl, GABA und Glycin für beide Seiten getrennt mittels Friedman-Test untersucht. Bei den linken dorso-lateralen Zelldichten [Nissl: Median $0,59 \times 10^{-3} \pm 0,32 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,47 \times 10^{-3} \pm 0,23 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,76 \times 10^{-3} \pm 0,30 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis mit $p=0,085$ nicht signifikant (Abb. 154 A).

Ergebnisse

Bei den linken dorso-medialen Zelldichten [Nissl: Median $0,55 \times 10^{-3} \pm 0,35 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,22 \times 10^{-3} \pm 0,25 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,76 \times 10^{-3} \pm 0,52 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis mit $p=0,486$ nicht signifikant (Abb. 154 B).

Beim Vergleich der verschiedenen Färbungen der linken ventro-lateralen Zelldichten der OG-Tiere [Nissl: Median $0,88 \times 10^{-3} \pm 0,39 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,53 \times 10^{-3} \pm 0,20 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,55 \times 10^{-3} \pm 0,34 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,620$; Abb. 154 C).

Im linken ventro-medialen Bezirk war die OG-Zelldichte [Nissl: Median $0,75 \times 10^{-3} \pm 0,34 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,20 \times 10^{-3} \pm 0,24 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,90 \times 10^{-3} \pm 0,57 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] in den drei verschiedenen Färbungen signifikant unterschiedlich ($p=0,021$; Abb. 154 D). Um herauszufinden, zwischen welchen Färbungen Unterschiede bestehen, wurden paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt. Die Medianwerte und Quartile der einzelnen Färbungen der OG-Zelldichten sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind für eine bessere Übersicht in der nachfolgenden Tabelle 22.5 aufgelistet. Zwischen den LNTB-Zelldichten der Nissl-Färbung und der GABA-Färbung sowie zwischen den Zelldichten der GABA- und der Glycin-Färbung traten signifikante Unterschiede auf. Die geringste Zelldichte in den linken ventro-medialen Bezirken war in der GABA-Färbung festzustellen.

Tab. 22.5: Paarweise Vergleiche der LNTB-Zelldichten der linken ventro-medialen Bezirke der OG-Gruppe in Bezug auf ihre Färbungen in $[1/\mu\text{m}^2] \times 10^{-3}$.

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (0,75 \pm 0,34)	GABA (0,20 \pm 0,24)	$p=0,016$
Nissl (0,75 \pm 0,34)	Glycin (0,90 \pm 0,57)	$p=0,813$
GABA (0,20 \pm 0,24)	Glycin (0,90 \pm 0,57)	$p=0,047$

Ergebnisse

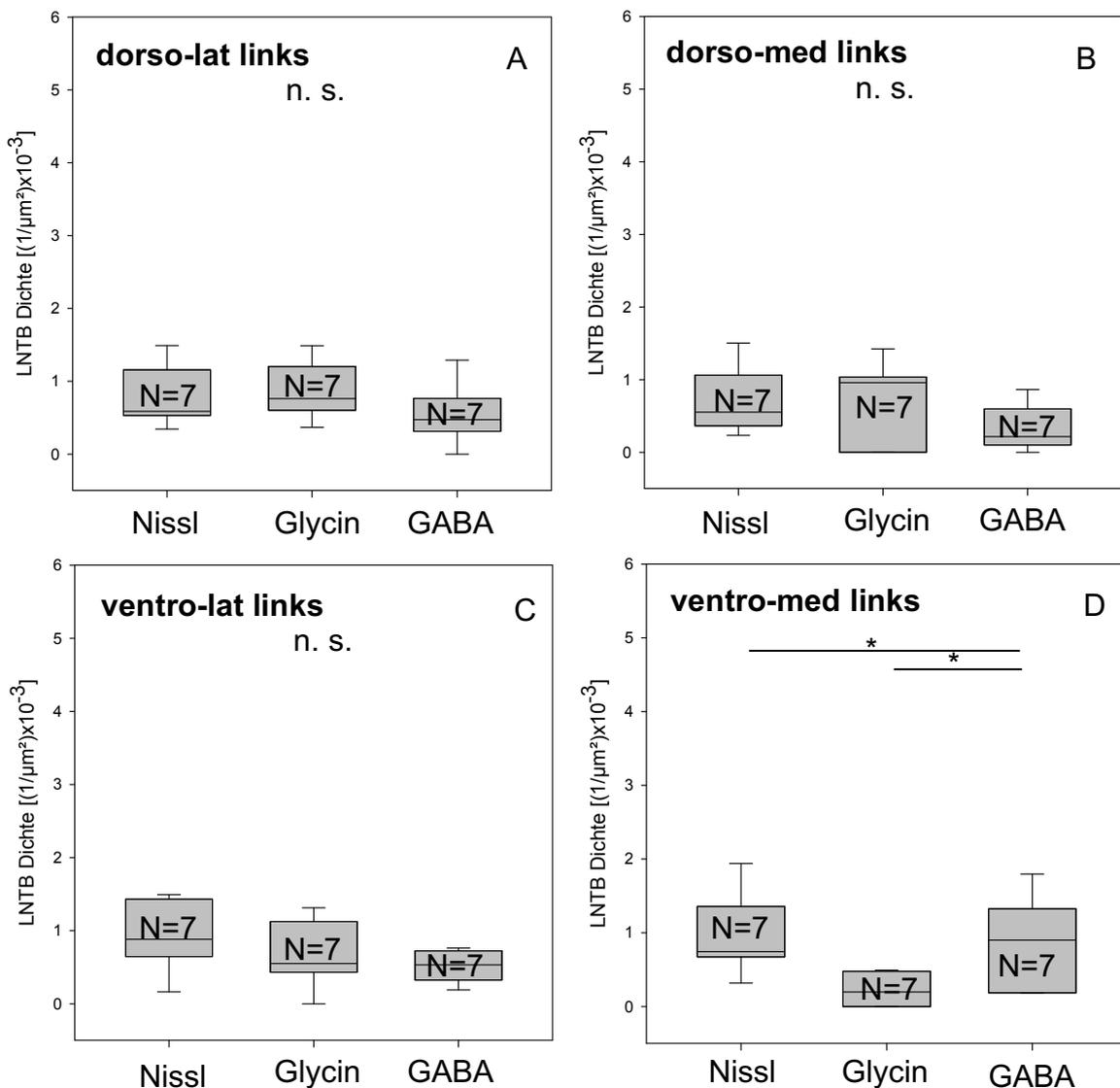


Abb. 154: Statistische Vergleiche der LNTB-Zelldichten der linken Bezirke der OG-Tiere zwischen den drei verschiedenen Färbungen. Es wurden Friedman- und nachfolgend post-hoc-Wilcoxon-Tests angewendet. * steht für eine Signifikanz von $p < 0,05$.

Bei den rechten dorso-lateralen Zelldichten [Nissl: Median $1,11 \times 10^{-3} \pm 0,30 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,41 \times 10^{-3} \pm 0,14 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,91 \times 10^{-3} \pm 0,70 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis mit $p = 0,093$ nicht signifikant (Abb. 155 A).

Bei den rechten dorso-medialen Zelldichten [Nissl: Median $0,91 \times 10^{-3} \pm 0,46 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,12 \times 10^{-3} \pm 0,11 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,44 \times 10^{-3} \pm 0,16 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis mit $p = 0,008$ ebenfalls

Ergebnisse

signifikant (Abb. 155 B). Auch hier folgten paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests, deren Ergebnisse in Tabelle 22.6 abgebildet sind. Die nachfolgenden Testergebnisse waren jedoch nicht signifikant.

Auch die rechten ventro-lateralen Zelldichten der OG-Tiere wurden auf Unterschiede zwischen den Färbungen untersucht [Nissl: Median $0,80 \times 10^{-3} \pm 0,51 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,12 \times 10^{-3} \pm 0,17 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $1,02 \times 10^{-3} \pm 0,25 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Das Ergebnis war signifikant ($p=0,024$; Abb. 155 C). Wieder wurden paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt, um zu prüfen, zwischen welchen Färbungen die Unterschiede bestehen. Die Medianwerte und Quartile der einzelnen Färbungen der OG-Zelldichten sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind für eine bessere Übersicht in der nachfolgenden Tabelle 22.7 aufgelistet. Auch hier waren die Ergebnisse der paarweisen Tests nicht signifikant.

Bei den rechten ventro-medialen Zelldichten [Nissl: Median $1,51 \times 10^{-3} \pm 0,45 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,57 \times 10^{-3} \pm 0,40 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,94 \times 10^{-3} \pm 0,34 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] hingegen war das Ergebnis mit $p=0,039$ signifikant (Abb. 155 D). Auch hier folgten paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests, deren Ergebnisse in Tabelle 22.8 abgebildet sind. Die Ergebnisse der Tests zwischen den Färbungen waren nicht signifikant. Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Tab. 22.6: Paarweise Vergleiche der LNTB-Zelldichten der rechten dorso-medialen Bezirke der OG-Gruppe in Bezug auf ihre Färbungen in $[1/\mu\text{m}^2] \times 10^{-3}$.

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (0,91 \pm 0,46)	GABA (0,12 \pm 0,11)	$p=0,063$
Nissl (0,91 \pm 0,46)	Glycin (0,44 \pm 0,16)	$p=0,063$
GABA (0,12 \pm 0,11)	Glycin (0,44 \pm 0,16)	$p=0,156$

Ergebnisse

Tab. 22.7: Paarweise Vergleiche der LNTB-Zelldichten der rechten ventro-lateralen Bezirke der OG-Gruppe in Bezug auf ihre Färbungen in $[1/\mu\text{m}^2] \times 10^{-3}$.

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (0,80 \pm 0,51)	GABA (0,12 \pm 0,17)	p=0,063
Nissl (0,80 \pm 0,51)	Glycin (1,02 \pm 0,25)	p=1,000
GABA (0,12 \pm 0,17)	Glycin (1,02 \pm 0,25)	p=0,063

Tab. 22.8: Paarweise Vergleiche der LNTB-Zelldichten der rechten ventro-medialen Bezirke der OG-Gruppe in Bezug auf ihre Färbungen in $[1/\mu\text{m}^2] \times 10^{-3}$.

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (1,51 \pm 0,45)	GABA (0,57 \pm 0,40)	p=0,063
Nissl (1,51 \pm 0,45)	Glycin (0,94 \pm 0,34)	p=0,125
GABA (0,57 \pm 0,40)	Glycin (0,94 \pm 0,34)	p=0,188

Ergebnisse

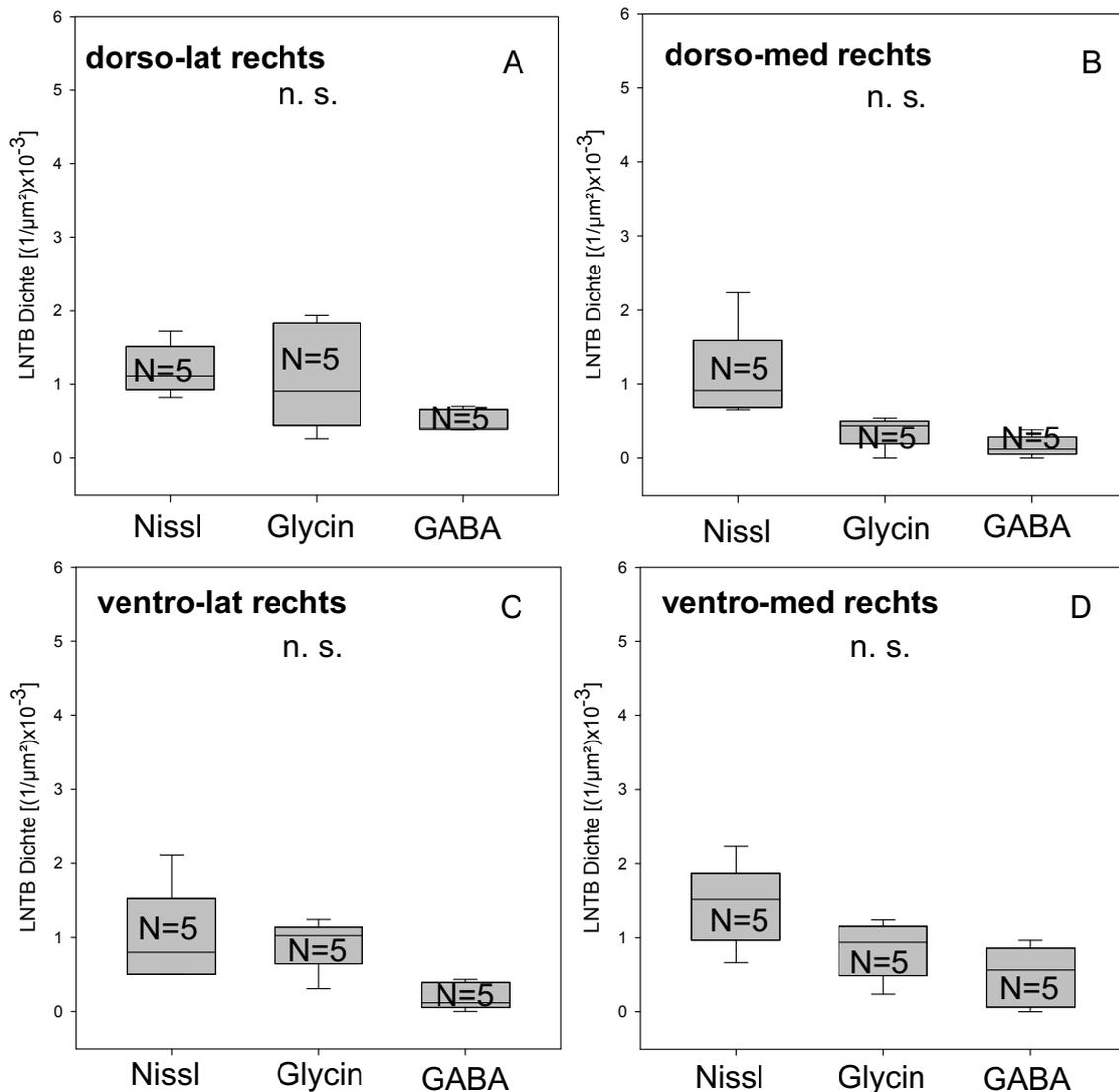


Abb. 155: Statistische Vergleiche der LNTB-Zelldichten der rechten Bezirke der OG-Tiere zwischen den drei verschiedenen Färbungen. Es wurden Friedman- und nachfolgend post-hoc-Wilcoxon-Tests angewendet.

Auf dieselbe Weise wurden die Zelldichten der DKB-Tiere untersucht.

Bei den linken dorso-lateralen Zelldichten [Nissl: Median $0,94 \times 10^{-3} \pm 0,20 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,47 \times 10^{-3} \pm 0,34 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,96 \times 10^{-3} \pm 0,46 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis des Friedman-Tests mit $p=0,931$ nicht signifikant (Abb. 156 A).

Bei den linken dorso-medialen Zelldichten [Nissl: Median $1,05 \times 10^{-3} \pm 0,37 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,90 \times 10^{-3} \pm 0,40 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median

Ergebnisse

$0,84 \times 10^{-3} \pm 1,02 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis mit $p=0,931$ nicht signifikant (Abb. 156 B).

Beim Vergleich der verschiedenen Färbungen der linken ventro-lateralen Zelldichten der DKB-Tiere [Nissl: Median $1,24 \times 10^{-3} \pm 0,30 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,55 \times 10^{-3} \pm 0,38 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,69 \times 10^{-3} \pm 0,18 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,273$; Abb. 156 C).

Im linken ventro-medialen Bezirk war die DKB-Zelldichte [Nissl: Median $1,43 \times 10^{-3} \pm 0,26 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,41 \times 10^{-3} \pm 0,44 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,52 \times 10^{-3} \pm 0,62 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] in den drei verschiedenen Färbungen ebenfalls nicht signifikant ($p=0,125$; Abb. 156 D).

Bedingt durch die relativ geringe Stichprobenanzahl haben die statistischen Tests für diese Fragestellung nur eine beschränkte Aussagekraft.

Bei den rechten dorso-lateralen Zelldichten [Nissl: Median $0,70 \times 10^{-3} \pm 0,40 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,89 \times 10^{-3} \pm 0,38 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $1,21 \times 10^{-3} \pm 0,44 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis mit $p=0,685$ nicht signifikant (Abb. 157 A).

Bei den rechten dorso-medialen Zelldichten [Nissl: Median $0,88 \times 10^{-3} \pm 0,34 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,40 \times 10^{-3} \pm 0,22 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $1,20 \times 10^{-3} \pm 0,51 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis mit $p=0,004$ ebenfalls signifikant (Abb. 157 B). Auch hier folgten paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests, deren Ergebnisse in Tabelle 22.9 abgebildet sind. Die Zelldichte in der GABA-Färbung des dorso-medialen Bezirks ist signifikant geringer als die Zelldichte in der Glycin- und Nissl-Färbung.

Auch die rechten ventro-lateralen Zelldichten der DKB-Tiere wurden auf Unterschiede zwischen den Färbungen untersucht [Nissl: Median $0,43 \times 10^{-3} \pm 0,50 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,28 \times 10^{-3} \pm 0,21 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $1,19 \times 10^{-3} \pm 0,41 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$]. Das Ergebnis war signifikant ($p=0,048$; Abb. 157 C). Wieder wurden paarweise post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt, um zu prüfen, zwischen welchen Färbungen die Unterschiede bestehen. Die Medianwerte und Quartile der einzelnen Färbungen der DKB-Zelldichten sowie die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests sind für eine bessere

Ergebnisse

Übersicht in der nachfolgenden Tabelle 22.10 aufgelistet. In den ventro-lateralen Bereichen waren zwischen den Zelldichten der GABA- und der Glycin-Färbung signifikante Unterschiede vorhanden. Die Zelldichte in der GABA-Färbung war auch hier signifikant geringer als in der Glycin-Färbung.

Bei den rechten ventro-medialen Zelldichten [Nissl: Median $0,69 \times 10^{-3} \pm 0,48 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; GABA: Median $0,61 \times 10^{-3} \pm 0,46 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$; Glycin: Median $0,94 \times 10^{-3} \pm 0,93 \times 10^{-3}$ (Q) $1/\mu\text{m}^2$] war das Ergebnis mit $p=0,814$ ebenfalls nicht signifikant (Abb. 157 D).

Tab. 22.9: Paarweise Vergleiche der LNTB-Zelldichten der rechten dorso-medialen Bezirke der DKB-Gruppe in Bezug auf ihre Färbungen in $[1/\mu\text{m}^2] \times 10^{-3}$.

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (0,88 \pm 0,34)	GABA (0,40 \pm 0,22)	$p=0,004$
Nissl (0,88 \pm 0,34)	Glycin (1,20 \pm 0,51)	$p=0,734$
GABA (0,40 \pm 0,22)	Glycin (1,20 \pm 0,51)	$p=0,020$

Tab. 22.10: Paarweise Vergleiche der LNTB-Zelldichten der rechten ventro-lateralen Bezirke der DKB-Gruppe in Bezug auf ihre Färbungen in $[1/\mu\text{m}^2] \times 10^{-3}$.

Färbung (Median \pm Q)	Färbung (Median \pm Q)	Signifikanz
Nissl (0,43 \pm 0,50)	GABA (0,28 \pm 0,21)	$p=0,148$
Nissl (0,43 \pm 0,50)	Glycin (1,19 \pm 0,41)	$p=0,129$
GABA (0,28 \pm 0,21)	Glycin (1,19 \pm 0,41)	$p=0,008$

Ergebnisse

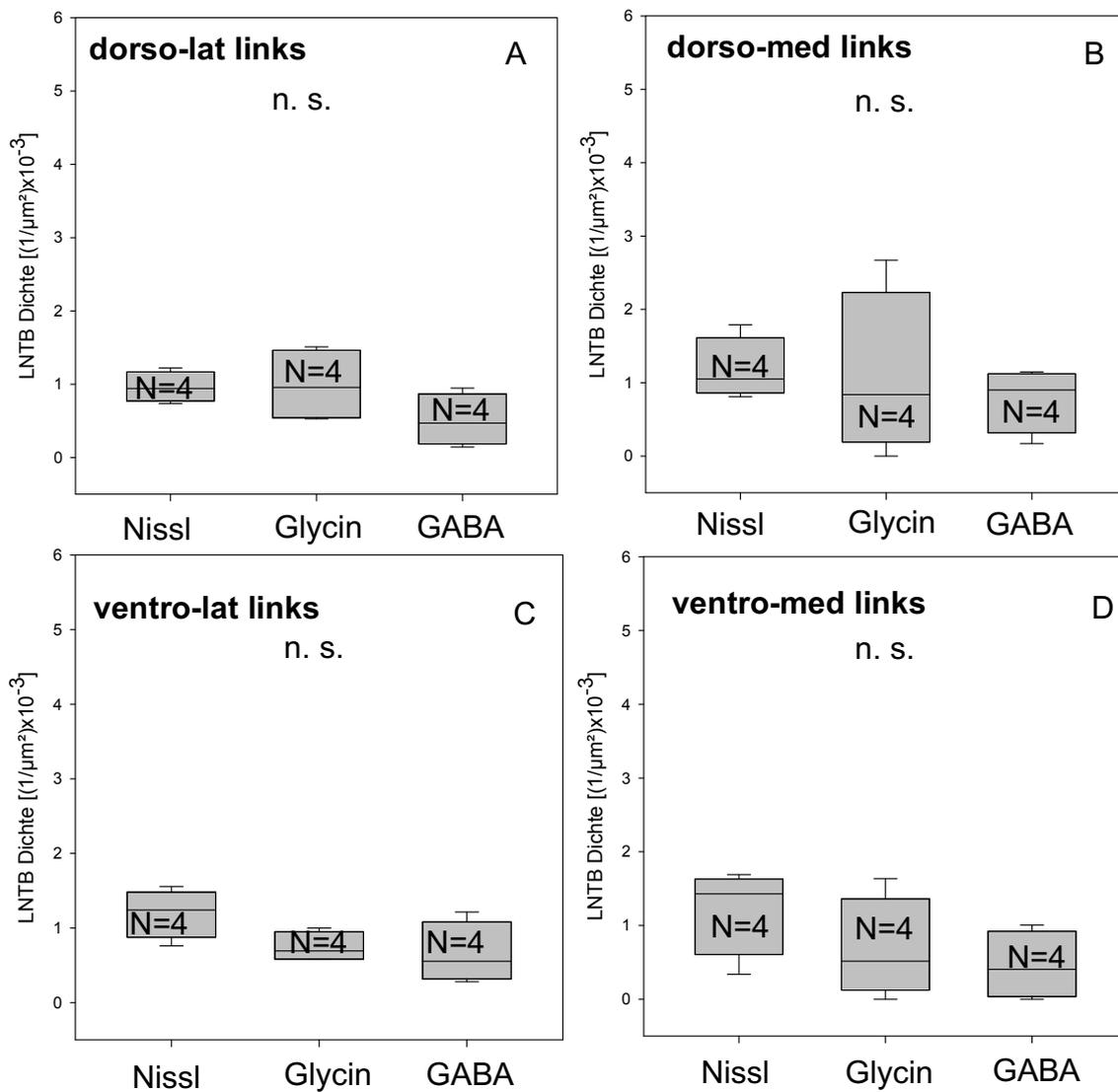


Abb. 156: Statistische Vergleiche der LNTB-Zelldichten der linken Bezirke der DKB-Tiere zwischen den drei verschiedenen Färbungen. Es wurden Friedman- mit nachfolgenden post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt.

Ergebnisse

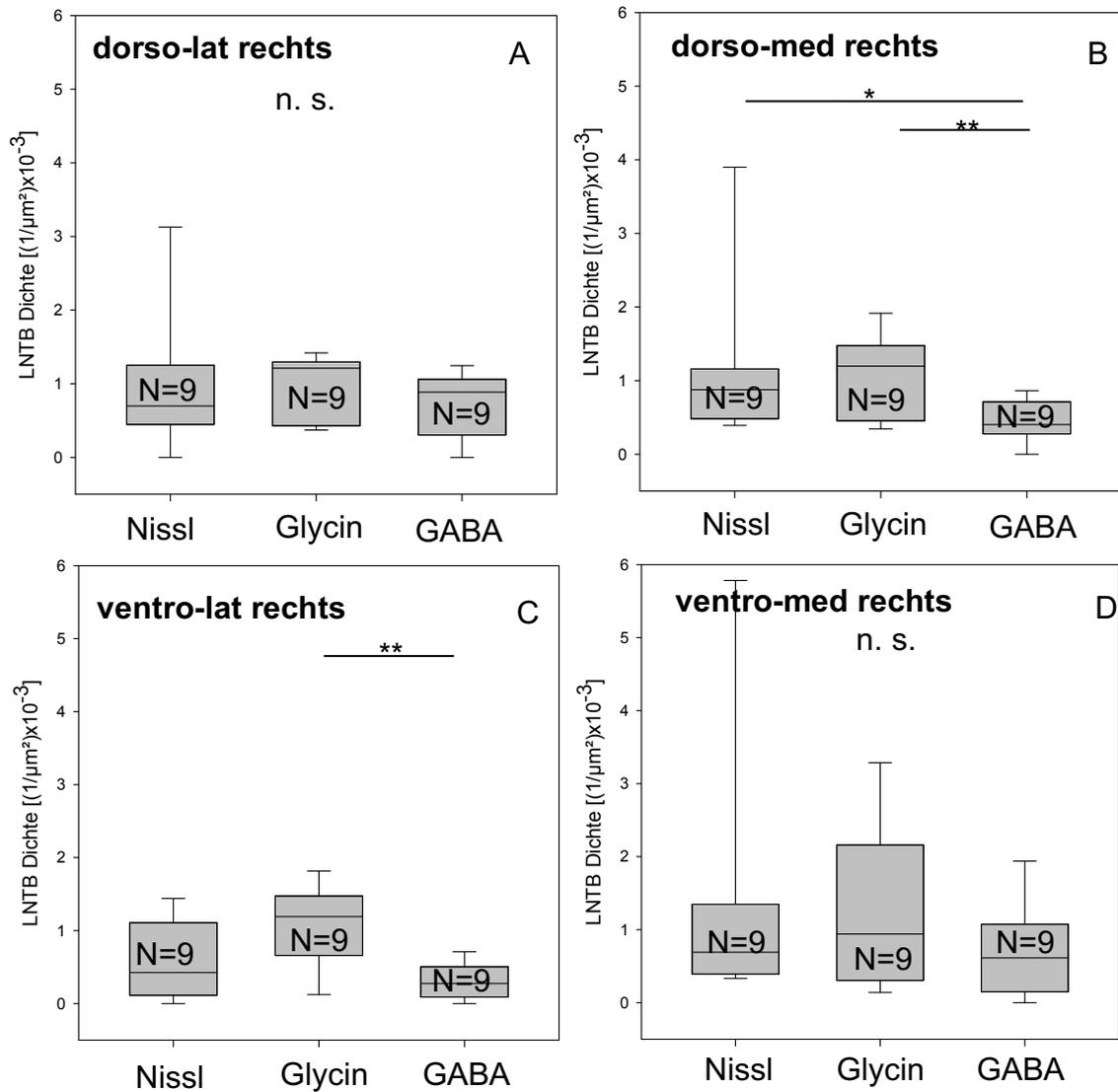


Abb. 157: Statistische Vergleiche der LNTB-Zellichten der rechten Bezirke der DKB-Tiere zwischen den drei verschiedenen Färbungen. Es wurden Friedman- mit nachfolgenden post-hoc-Wilcoxon-Tests durchgeführt. * steht für eine Signifikanz von $p < 0,05$. ** steht für eine Signifikanz von $p < 0,01$.

4 Diskussion

4.1 Asymmetrie

Schon lange ist bekannt, dass in verschiedenen Bereichen der beiden Gehirnhälften morphologische Seitenunterschiede vorhanden sind (vonEconomo und Horn, 1930; Penhune et al., 1996). Amaral et al. (2016) führten Untersuchungen zur Neuroplastizität bei beidseits kongenital tauben Menschen zur Verarbeitung bzw. Umleitung von visuellen Informationen zu subkortikalen auditiven Kernen durch. Hierbei fanden sie heraus, dass bei tauben Individuen der rechte Thalamus, der rechte laterale Kniehöcker (Corpus geniculatum laterale) sowie der rechte IC größer sind als dieselben Kerne der linken Seite. Auch funktionelle Unterschiede zwischen den beiden Seiten wurden bereits beschrieben. Pardo et al. (1991) zeigten beispielsweise, dass die Verarbeitung sensorischer Reize, die für die Verarbeitung der menschlichen Aufmerksamkeit zuständig sind, hauptsächlich in der rechten Hemisphäre stattfindet. Weiterhin ist die rechte Seite laut Santosa und Hong (2013) für die Verarbeitung von Musik zuständig, wohingegen die linke Seite für die Verarbeitung der Sprache verantwortlich ist.

Insofern sind morphologische und funktionelle Asymmetrien auch in anderen Bereichen der aufsteigenden und absteigenden Hörbahn denkbar. Um zu überprüfen, ob die beiden Kerne MNTB und LNTB einem asymmetrischen Aufbau unterliegen, wurden in der vorliegenden Arbeit die Schnitte der rechten Hirnhälften mit den Schnitten der linken Hirnhälften verglichen.

Die Querschnittsflächen des MNTB sowie des LNTB wiesen sowohl bei den Tieren der Kontrollgruppe als auch bei den ertaubten Tieren keine signifikanten Unterschiede zwischen der rechten und der linken Gehirnhälfte auf (vgl. Kapitel 3.1, 3.5.1, 3.5.2 und 3.5.3; Abb. 12, 45, 48, 51). Diese Ergebnisse sind im Einklang mit früheren Studien. So fand Dalles (2009) in Untersuchungen zu den Querschnittsflächen des LNTB keine Hinweise auf eine Asymmetrie. Gleich und

Diskussion

Strutz (2002) untersuchte die rostro-kaudale Extension des MNTB in Bezug auf Seitenunterschiede. Auch hier konnte keine Asymmetrie bestätigt werden.

Diese Ergebnisse führen zu dem Schluss, dass die Gesamtquerschnittsfläche des MNTB sowie des LNTB keiner Asymmetrie unterliegen und somit unabhängig von der Seite annähernd gleich groß sind. Insgesamt war die Varianz der Gesamtquerschnittsflächen der beiden Kerne allerdings groß. So gab es Tiere mit verhältnismäßig großen MNTB- und LNTB-Querschnittsflächen, aber auch Tiere mit kleinen Querschnittsflächen. Ein Grund hierfür könnte eine geringfügige Varianz in den Schnittebenen sein.

Beim Vergleich der Zellgrößen über den gesamten MNTB war die Querschnittsfläche der Neuronen der Kontrollgruppe auf der rechten Seite signifikant größer als die Neuronengröße der linken Seite (s. Kapitel 3.2.1; Abb. 15). Die signifikanten Unterschiede zwischen der rechten und der linken Seite waren bei weiteren Untersuchungen in den ventro-medialen und dorso-medialen Bereichen des MNTB zu finden (vgl. Kapitel 3.2.2; Abb. 19). Im medialen Bereich des MNTB findet die Verarbeitung hochfrequenter Reize statt (Kopp-Scheinflug et al., 2003). Das Ergebnis unserer Untersuchung muss kritisch beurteilt werden. In einer Studie von Gleich und Strutz (2002) konnte bezüglich der Zellgrößen des MNTB keine Seitenunterschiede bestätigt werden, obwohl bei dieser Studie die gleichen Methoden zur Auswertung angewendet wurden wie in unseren Untersuchungen. Möglicherweise unterscheiden sich die Ergebnisse der beiden Studien aufgrund der unterschiedlichen Herkunft der Gerbils (s. Kapitel 4.3.2). Auch Amaral et al. (2016) konnte eine hemisphärische Asymmetrie subkortikaler Strukturen nur bei beidseitig tauben, nicht aber bei hörenden Menschen nachweisen. Dennoch war auch bei den ertaubten Tieren unserer Studie in keinem der verschiedenen Bezirke ein signifikanter Seitenunterschied nachzuweisen.

Betrachtet man die Ergebnisse der Untersuchungen zur Asymmetrie der Zellgrößen über den gesamten LNTB, so konnten in allen drei Färbungen weder für die Kontrolltiere noch für die ertaubten Tiere signifikante Unterschiede zwischen den beiden Seiten festgestellt werden (vgl. Kapitel 3.6.1, 3.6.4, 3.6.7;

Diskussion

Abb. 55, 64, 73). Auch Dalles (2009) konnte für die Zellgrößen des LNTB keine Hinweise auf eine Asymmetrie finden. Da bei den Untersuchungen zu den Zellgrößen des LNTB nur eine geringe Stichprobenanzahl sicher abgrenzbarer und ausmessbarer Zellen für die Auswertung zur Verfügung stand, müssen die Ergebnisse mit einem gewissen Vorbehalt für die finale Interpretation betrachtet werden.

Während es in den vorliegenden Studien in allen drei Färbungen (Nissl, Glycin, GABA) keine signifikanten Unterschiede in der MNTB- und LNTB-Zellzahl zwischen der rechten und der linken Seite gab (siehe Kapitel 3.3.1, 3.3.2, 3.7.1, 3.7.4 und 3.7.7; Abb. 27, 30, 31, 89, 98, 107), konnte Dalles (2009) bei Untersuchungen zur Asymmetrie des LNTB linksseitig eine geringfügig aber signifikant größere Anzahl an glycinergen Zellen nachweisen. Für GABAerge Zellen konnte diese Arbeitsgruppe ebenfalls keine Seitenunterschiede feststellen.

Bei den Untersuchungen zur Anzahl der Zellen pro Fläche, also der Zelldichte, waren im MNTB keine signifikanten Seitenunterschiede in der Nissl-Färbung nachzuweisen. Zwischen der rechten und der linken Seite liegt weder bei den Kontrolltieren noch bei den ertaubten Tieren eine Asymmetrie vor (Kapitel 3.4.1 und 3.4.2; Abb. 36, 39, 40).

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Zelldichte des LNTB in der Nissl-Färbung war ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Seiten der ertaubten Tiere vorhanden. Die Zelldichte der DKB-Tiere war rechts signifikant kleiner als links. Die Zelldichte der Kontrolltiere in der Nissl-Färbung war auf beiden Seiten nahezu identisch (Kapitel 3.8.1; Abb. 119). Bei den Untersuchungen zur Zelldichte des LNTB in der Glycin-Färbung sowie in der GABA-Färbung waren weder bei den Kontrolltieren noch bei den ertaubten Tieren signifikante Seitenunterschiede zu dokumentieren (Kapitel 3.8.4, 3.8.7; Abb. 131, 140). Aufgrund der geringen Anzahl an auswertbaren LNTB-Neuronen erlauben die Ergebnisse für keine der durchgeführten Färbungen, weder für die normalhörenden Kontrolltiere noch für die ertaubten Tiere, eine

Diskussion

abschließende Beurteilung zu möglichen Asymmetrien in der Zelldichte im LNTB.

Betrachtet man diese Ergebnisse, stellt man sich die Frage, ob und wie eine Asymmetrie im Bereich der aufsteigenden Hörbahn für das Individuum von Nutzen sein könnte. Unser Hörsystem verfügt über die Möglichkeit, die Richtung einer Schallquelle durch präzise Verarbeitung des Signals zu ermitteln. Hierfür werden die Signale, die am rechten Ohr eintreffen, mit den am linken Ohr eintreffenden Signalen verrechnet. Da im Alltag und in der Natur die Schallsignale aus allen Richtungen stammen können und eher im Ausnahmefall exakt von einer Seite eintreffen, kann die Vermutung geäußert werden, dass ein symmetrischer Aufbau der Hörkerne bzw. der Hörbahn insbesondere auf Hirnstammebene sinnvoller erscheint als ein asymmetrischer Aufbau. Würde der Schall immer nur aus einer Richtung auf das Ohr treffen, würde dieses Ohr womöglich besser spezialisiert sein als das andere Ohr. Dann wäre ein asymmetrischer Aufbau denkbar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit können eine Asymmetrie nicht eindeutig bestätigen. Bei den Kontrolltieren waren lediglich die (hochfrequenten) MNTB-Neuronen der rechten Gehirnhälfte signifikant größer als die Neurone der linken Gehirnhälfte, was auf eine dominante rechte Gehirnhälfte hinweisen kann. Die Ergebnisse der meisten anderen Untersuchungen zu den Rechts-/Linksunterschieden waren jedoch nicht signifikant, weshalb von keiner systematischen Asymmetrie im MNTB ausgegangen werden sollte. Auch im LNTB der Kontrolltiere ließen sich in den Nissl-Färbungen keine Unterschiede zwischen beiden Seiten nachweisen. Lediglich die ertaubten Tiere lassen rechtsseitig eine ertaubungsbedingte Abnahme der Zelldichte in den Nissl-Färbungen annehmen. Wie bereits beschrieben untersuchte Dalles (2009) in früheren Studien ebenfalls die Asymmetrie des LNTB im Gerbil. Hierbei wurde rechtsseitig eine signifikant höhere Anzahl von glycinergen Zellen sowohl bei normalhörenden als auch bei altersschwerhörigen Gerbils (Mittelwert beider Altersgruppen rechts: 26,1; Mittelwert beider Altersgruppen links: 24,2)

festgestellt. Ein solcher Unterschied konnte in unseren Untersuchungen zum LNTB nicht bestätigt werden. Obwohl die gleichen Methoden zur immunhistologischen Färbung angewendet wurden, lagen in unseren Untersuchungen bei den Schnitten in der Glycin-Färbung teilweise nur sehr wenige auswertbare Zellen vor (im Mittel 8,50 – 19,10). Folglich bedarf es weiterer Untersuchungen, um eindeutige Unterschiede zwischen den beiden Gehirnhälften im Bereich des LNTB abschließend beurteilen zu können.

4.2 Nachweis struktureller Unterschiede entlang tonotoper Gradienten in MNTB und LNTB

Der Begriff „Tonotopie“ beschreibt die frequenzabhängige räumliche Anordnung von auditorischen Neuronen. Man spricht auch von einer Cluster-Bildung bzw. Aggregation von Neuronen mit vergleichbaren Best-Frequenzen innerhalb einer beschränkten Region. Tonotope Organisationen können bei hörenden Individuen auf allen Ebenen der zentralen Hörbahn beobachtet werden (Ryan et al., 1982). Laut Fallon et al. (2014) und Raggio und Schreiner (2003) kann die Tonotopie im auditorischen Cortex bei frühzeitig bzw. neonatal ertaubten Katzen nicht korrekt oder nur rudimentär ausgebildet werden, da die Entwicklung dieser abhängig von der akustischen Aktivität ist. Im Gegensatz hierzu konnten Vollmer et al. (2007) bei Untersuchungen des ICs von Katzen Hinweise auf eine regelrechte Tonotopie trotz Ertaubung finden.

In diesem Abschnitt geht es um den Nachweis struktureller Unterschiede entlang tonotoper Gradienten in MNTB und LNTB, die sich eventuell auch in den entsprechenden Projektionskernen nachweisen lassen. Bei der Lokalisation einer Schallquelle in der Horizontalebene spielen ITDs bei niedrigen Frequenzen eine entscheidende Rolle, wohingegen ILDs bei der Lokalisation hoher Frequenzen bedeutsam sind (Rayleigh, 1907; Grothe et al., 2010). Morphologische Veränderungen durch Ertaubung würden spezifische Funktionseinbußen in diesen Bereichen vermuten lassen.

Diskussion

Bei Untersuchungen des MNTB an Ratten (Sommer et al., 1993) und Katzen (Guinan et al., 1972) lagen Frequenzgradienten vor. Es zeigte sich, dass in medialen Bereichen des MNTB hohe Frequenzen verarbeitet werden, wohingegen in lateralen Bereichen des MNTB niedrige Frequenzen verarbeitet werden (Sonntag et al., 2009). Pasic et al. (1994) und Kopp-Scheinpflug et al. (2003) bestätigten diese tonotope Gradienten innerhalb des MNTB auch für Gerbils. Axonale Projektionen der Neuronen des MNTB in die LSO unterliegen ebenfalls einer tonotopen Organisation. Des Weiteren weisen die tieffrequenten Neuronen des MNTB große Querschnittsflächen auf, die hochfrequenten Neurone weisen im Gegensatz hierzu kleine Querschnittsflächen auf (Gleich und Strutz, 2002). Um zu untersuchen, ob die Neurone der Kerne MNTB und LNTB strukturelle Unterschiede entlang der beschriebenen Gradienten aufweisen und ob die strukturellen Eigenschaften der Neurone durch die Ertaubung in ihrer räumlichen Anordnung bzw. Organisation beeinflusst werden, wurden die Kerne sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den ertaubten Tieren in einen dorso-lateralen, einen dorso-medialen, einen ventro-lateralen und einen ventro-medialen Bezirk unterteilt (siehe Kapitel 2.4.4).

Auch in unseren Untersuchungen zu den Zellquerschnittsflächen des MNTB in der Nissl-Färbung lagen bezirksspezifische Unterschiede vor (siehe Kapitel 3.2.3, Abb. 26). Bei den Kontrolltieren waren die ventro-lateralen Zellen signifikant größer als die dorso-lateralen und dorso-medialen Zellen. Bei den ertaubten Tieren waren die ventro-lateralen Zellen und die dorso-lateralen Zellen signifikant größer als die dorso-medialen Zellen. In Übereinstimmung mit früheren Studien von Gleich und Strutz (2002) zeigen diese Ergebnisse insbesondere bei den ertaubten Tieren und schwächer ausgeprägt bei den Kontrolltieren einen Gradienten der Zellgrößen mit großen Zellen in den lateralen, tieffrequenten Bereichen und kleinen Zellen in den medialen, hochfrequenten Bereichen des MNTB. Dies lässt vermuten, dass die Anordnung der Zellgrößen entlang der tonotopen Gradienten selbst nach frühzeitiger Ertaubung erhalten bleibt.

Diskussion

Es folgten Untersuchungen zu den Zellzahlen des MNTB in der Nissl-Färbung (s. Kapitel 3.3.3, Abb. 35). Hier waren die Ergebnisse der ertaubten Tiere und der Kontrolltiere einheitlich. Dorso-medial waren signifikant mehr Zellen vorhanden als in den anderen drei Bezirken, wohingegen in ventro-medialen Bezirken signifikant die geringste Anzahl an Zellen relativ zu den anderen drei Bezirken vorhanden waren. Diese Ergebnisse stehen in keinem strikten Zusammenhang mit der tonotopen Anordnung der Zellen.

Auch beim LNTB scheinen tiefe Frequenzen lateral und hohe Frequenzen medial repräsentiert zu sein, wie Tsuchitani (1977) sowie Spirou und Berrebi (1996) beim LNTB der Katze zeigten. Die C-fos immunozytochemische Untersuchung an Sprague-Dawley-Ratten von Friauf (1995) ergab hingegen, dass der LNTB nicht tonotop organisiert ist. Um zu prüfen, ob der LNTB auch in unseren Untersuchungen strukturelle Unterschiede entlang tonotoper Gradienten aufweist, wurde der LNTB zunächst ebenfalls in einen ventro-lateralen, einen ventro-medialen, einen dorso-lateralen und einen dorso-medialen Bereich unterteilt. Die Begrenzung der Zellen war jedoch teilweise sehr schlecht zu erkennen. Für eine aussagekräftige Analyse der Zellquerschnittsfläche und der Zellzahl waren somit meist zu wenig auswertbare Zellen in einem Bezirk vorhanden, sodass die ventro-lateralen und dorso-lateralen Bezirke zu einem lateralen Bereich kombiniert wurden. Analog hierzu wurde mit den medialen Bezirken vorgegangen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Anordnung der Zellen des LNTB nach Zellgröße in den Färbungen Nissl, GABA und Glycin untersucht (siehe Kapitel 3.6.3, 3.6.6, 3.6.9). Es waren in keiner der drei Färbungen, weder bei den Kontrolltieren noch bei den ertaubten Tieren, signifikante Unterschiede bezüglich der Zellquerschnittsflächen zwischen den lateralen und medialen Bereichen festzustellen.

Dalles (2009) führte ebenfalls immunhistochemische Untersuchungen zur Bestimmung der Zellquerschnittsflächen im LNTB von Gerbils durch. Hier waren sowohl bei normalhörenden als auch bei altersschwerhörigen Gerbils die glycinergen Zellen im dorsalen Bereich signifikant kleiner als die medial und

Diskussion

ventral gelegenen Zellen. In dieser Studie waren die Bezirke des LNTB anders definiert. Der dorsale Bereich von Dalles (2009) entspricht in etwa unserem lateralen Bereich. Der ventrale Bereich entspricht somit ungefähr unserem medialen Bereich. Die Unterschiede zwischen den Resultaten von Dalles (2009) und der vorliegenden Studie sind möglicherweise auf die geringe Anzahl an auswertbaren Zellen in den einzelnen Bezirken in unserer Untersuchung zurückzuführen. Bei den Schnitten in der Glycin-Färbung waren z. B. lediglich zwischen rund vier bis sechs Zellen in den einzelnen Bezirken nachzuweisen. Da für die Auswertung der Zellquerschnittsflächen nur die eindeutig erkennbaren Zellen umrandet wurden, standen hierfür noch weniger Zellen zur Verfügung. Aufgrund der geringen Anzahl an auswertbaren LNTB-Neuronen erlauben die Ergebnisse keine abschließende Beurteilung zu einem möglichen Gradienten der Zellgröße im LNTB.

Außerdem wurden die Zellzahlen des LNTB auf eine strukturelle Anordnung entlang der tonotopen Achse geprüft (s. Kapitel 3.7.3, 3.7.6, 3.7.9; Abb. 97, 106, 115). Weder bei den normalhörenden Tieren noch bei den ertaubten Tieren waren signifikante Unterschiede bei den Färbungen Nissl und GABA festzustellen. Lediglich bei den OG-Tieren in der Glycin-Färbung waren signifikante Unterschiede zwischen der Anzahl der Zellen der unterschiedlichen Bezirke nachzuweisen. Im dorso-lateralen Bezirk waren signifikant mehr Zellen vorhanden als im dorso-medialen Bezirk. Wie bereits oben erwähnt, wurden die Bezirke auch zu medialen und lateralen Bezirken aufgrund des Verlaufs der Tonotopie und der geringen Anzahl an Zellen zusammengefasst. Hierbei waren sowohl bei den OG-Tieren als auch bei den DKB-Tieren in keiner der drei Färbungen signifikante Unterschiede zwischen medialen und lateralen Bezirken zu vermerken.

Auf Grund der teilweise sehr geringen Anzahl an immunhistochemisch angefärbten sowie Nissl-gefärbten LNTB-Zellen, die für die Analyse verwendet werden konnten, benötigt es weiterer Untersuchungen, um die tonotope Anordnung der Zellzahlen sowohl bei OG-Tieren als auch bei DKB-Tieren abschließend beurteilen zu können.

4.3 Ertaubungsbedingte Veränderungen

Die Entwicklung der auditiven Strukturen hängt wesentlich vom auditorischen Input ab. Während dieser Entwicklung treten sensitive Phasen auf, in denen die Fähigkeit des Hörsystems, sich veränderten Voraussetzungen und Anforderungen anzupassen, besonders ausgeprägt ist. Man spricht hierbei von Neuroplastizität. Allerdings ist auch in diesen Phasen die Vulnerabilität des Hörsystems gegenüber früher Manipulation der auditorischen Erfahrung besonders hoch. Ein in diesem Zeitraum fehlender Input kann die Funktion verschiedener Bereiche im Hörsystem in großem Maße beeinflussen (Sharma et al., 2015). Die sensitiven Phasen werden deshalb auch als kritische Perioden bezeichnet. Die Arbeitsgruppe um Polley et al. (2013) und Popescu und Polley (2010) führte Untersuchungen zu Plastizitätseffekten am IC und am Cortex von Ratten und Mäusen durch. Sie fanden heraus, dass eine monaurale Deprivation während der Entwicklung die ILD-Verarbeitung in diesen Bereichen einschränkt, was zu Degradierungen im Richtungshören beitragen kann. Die funktionellen Auswirkungen von monauraler Hörminderung waren im auditorischen Cortex stärker ausgeprägt als im IC. Mit der Hilfe von kortikal evozierten Potentialen beschreiben Sharma et al. (2015) in Humanstudien, dass sowohl Degenerations- als auch Plastizitätseffekte für die kortikale Verarbeitung auditorischer Signale wesentlich von der Hörerfahrung während kritischer Perioden abhängig sind.

Neben dem Alter bei Beginn der Hörminderung hat auch die Dauer der Hörminderung einen Einfluss auf die Funktion des Hörsystems. In den Studien von Vollmer et al. (2005; 2007) wurden die Effekte einer langen bilateralen Taubheitsdauer (>2,5 Jahre) auf die Funktion des ICs von neonatal ertaubten Katzen untersucht. Sie konnten zeigen, dass im Vergleich zu normalhörenden Katzen und zu Katzen mit relativ kurzer Ertaubungsdauer (ca. sechs bis 14 Monate) eine langanhaltende auditive Deprivation im Bereich des auditorischen Mittelhirns zu einer signifikanten und eventuell irreversiblen Verschlechterung der Ansprechschwellen und der räumlichen Selektivität für intracochleäre elektrische Stimulation führen kann (Vollmer et al., 2007). Auch führte die

Diskussion

frühzeitige Hörminderung zu einer hochgradigen Verschlechterung der zeitlichen Verarbeitung auditorischer Signale (Vollmer et al., 2005).

In den verschiedenen Gebieten der aufsteigenden Hörbahn kann es durch ein eingeschränktes Hörvermögen bzw. durch Ertaubung zudem zu strukturellen Veränderungen kommen. Die strukturellen Veränderungen können unter anderem neuronale Projektionen, die Querschnittsflächen eines Kerns oder auch die Zellgröße der Neuronen sowie deren Anzahl betreffen. Das Ausmaß der Veränderungen ist ebenfalls von verschiedenen Faktoren wie z. B. das Alter des Tieres zum Zeitpunkt der Ertaubung, der Methode der Ertaubung, der Taubheitsdauer, dem Ausmaß der Hörminderung sowie der Tierspezies abhängig. Untersuchungen an Gerbils haben gezeigt, dass die Verfeinerung inhibitorischer Eingänge auf MSO-Neuronen erfahrungsabhängig ist und während der Entwicklung stattfindet (Kapfer et al., 2002). Dies konnte an Katzen auch für Projektionen vom Spiralganglion zum CN bestätigt werden (Jones et al., 2007). Mit Einschränkungen der Fähigkeit des Richtungshörens ist bei früher Manipulation der Hörerfahrung somit zu rechnen.

Wie bereits in Kapitel 2.1 beschrieben sind Gerbils erst ab dem 12. Tag postnatal fähig zu hören. Die auditorischen Hirnstammkerne wachsen innerhalb der ersten zwei Lebenswochen nur auf ca. zwei Drittel des endgültigen Volumens, die darin enthaltenen Neuronen haben jedoch schon am 12. postnatalen Tag ihre maximale Größe erreicht (Rübsamen et al., 1994). Die Anzahl der Neuronen auditiver Kerne ist laut derselben Arbeitsgruppe schon bei der Geburt komplett. Es kommt zu keiner weiteren Zunahme der Zellzahlen postnatal. Die Tiere der vorliegenden Arbeit wurden zwischen dem 13. und 20. Tag nach deren Geburt ertaubt. Auditorischer Input wurde somit weitgehend vermieden. Hierdurch konnten mit großer Wahrscheinlichkeit die auditorische Hörbahn und damit auch die auditorischen Hirnstammkerne nicht vollständig entwickelt werden. Da die Zellzahl und die Somagröße der Zellen bei wachsendem Kernvolumen gleich bleiben, wird vermutet, dass das letzte Drittel der Volumenzunahme der auditorischen Kerne auf die Ausbildung von Dendriten und terminalen Verzweigungen afferenter Fasern zurückzuführen ist

Diskussion

Rübsamen et al., 1994). Die Tiere der vorliegenden Arbeit lassen aufgrund der frühen Manipulation der Hörerfahrung während kritischer Perioden in der Entwicklung und der langen Taubheitsdauer von ca. drei Monaten deutliche Degradierungen bezüglich der untersuchten Parameter erwarten. Auch die Tatsache, dass unsere Tiere dem größten Ausmaß einer Hörbeeinträchtigung, der vollständigen Ertaubung, und nicht nur einer partiellen Hörminderung unterzogen wurden, lässt ausgeprägte Veränderungen der untersuchten morphologischen Parameter erwarten.

4.3.1 Querschnittsfläche des MNTB und LNTB

Der CN ist der erste Kern der aufsteigenden Hörbahn und ist somit nachfolgenden Kernen vorgeschaltet. Veränderungen durch Hörminderung im CN können deshalb auch Folgen für weitere Kerne haben. Der CN wurde in mehreren Studien auf strukturelle Veränderungen durch Hörminderung oder Ertaubung untersucht.

Eine Abnahme der Querschnittsfläche des CN konnten Tierney et al. (1997) bei frühzeitiger Ertaubung von Gerbils nachweisen. Hier wurde die Abnahme des CN-Volumens bei frühzeitiger Ertaubung (3. bis 11. Tag postnatal, P3 und P11) mit der Abnahme des Volumens bei später Ertaubung (93. Tag postnatal, P93) nach insgesamt dreimonatiger Taubheitsdauer verglichen. Die Volumenreduktion um 76 % war bei den frühzeitig ertaubten Tieren (P3) am stärksten, wohingegen zwischen der Ertaubung an P11 (Reduktion um 33 %) und P93 kein signifikanter Unterschied bestand. Ab P11 war das Kernvolumen des CNs nach Cochlea-Entfernung immer um ca. ein Drittel im Vergleich zum intakten CN reduziert.

Stehle (2010) untersuchte den CN auf altersbedingte Veränderungen bei Gerbils. Der CN wurde in dieser Studie unterteilt in AVCN, PVCN und DCN (Pickles, 2015). Es konnte gezeigt werden, dass es bei alten Gerbils zu einer signifikanten Abnahme der Querschnittsfläche des AVCN um im Mittel 12 % kommt. Die Unterkerne PVCN und DCN wurden von morphologischen Veränderungen nicht beeinflusst. Schon in früheren Untersuchungen wurde

Diskussion

gezeigt, dass der AVCN deutlich sensibler auf die Hörminderung reagiert als der PVCN und der DCN (Gleich et al., 1998). Insgesamt war somit die Reduktion des CN-Volumens durch frühzeitige vollständige Ertaubung wie bei Tierney et al. (1997) größer als die Abnahme der AVCN-Querschnittsflächen bei nur teilweiser Hörminderung im Alter (Stehle, 2010).

Die beschriebene Abnahme der CN-Volumina bzw. der AVCN-Querschnittsflächen durch Hörminderung oder Ertaubung könnte dazu führen, dass nachfolgende Kerne wie der MNTB, der LNTB, die MSO beider Seiten sowie die ipsilaterale LSO ein verändertes Signal erhalten und somit auch diese Kerne in ihrer Struktur und subsequent in ihrer Funktion beeinträchtigt sind.

Die Neuronen des MNTB stehen über inhibitorische glycinerge Projektionen mit den Hörkernen LSO und MSO in engem Kontakt. Da LSO und MSO für die Verarbeitung von ILDs und ITDs und so für die Lokalisation einer Schallquelle verantwortlich sind, kann auch dem MNTB eine große Rolle bezüglich des Richtungshörens zugeschrieben werden (Tollin und Yin, 2002; Tollin et al., 2008; Kotak und Sanes, 2014).

Unsere Untersuchungen haben gezeigt, dass eine frühzeitige komplette Ertaubung keinen signifikanten Einfluss auf die Querschnittsflächen des MNTB hat (vgl. Kapitel 3.1, Abb. 14). Andere Studien, die ebenfalls die Auswirkungen einer langen Taubheitsdauer mit frühzeitiger kompletter Ertaubung auf die MNTB-Querschnittsfläche untersuchen, liegen nicht vor. Allerdings konnten auch Untersuchungen zur altersbedingten Hörminderung keine Effekte auf die Querschnittsflächen des MNTB von Gerbils nachweisen (Gleich und Strutz, 2002).

Auch der LNTB gilt auf Grund vieler Verbindungen zu weiteren Kernen der Hörbahn als wichtige Umschaltstation für eintreffende Informationen (Spirou und Berrebi, 1997). Da er unter anderem an der inhibitorischen Projektion zur MSO beteiligt ist (Cant und Hyson, 1992; Kuwabara und Zook, 1992), könnten ertaubungsbedingte Veränderungen des LNTB auch hier einen Einfluss auf die Verarbeitung von ITDs und somit auf das Richtungshören nehmen. Untersuchungen von Dalles (2009) zur Presbyakusis bei Gerbils ergaben keine

Diskussion

signifikanten Veränderungen der Querschnittsflächen. In der vorliegenden Arbeit hatte auch die frühzeitige komplette Ertaubung in keiner der drei Färbungen Nissl, Glycin und GABA einen Einfluss auf die Querschnittsflächen des LNTB (vgl. Kapitel 3.5.1, 3.5.2, 3.5.3; Abb. 47, 50, 53).

Beim Gerbil scheinen die Querschnittsflächen des MNTB und des LNTB sowohl gegenüber altersbedingter Hörminderung wie auch gegenüber vollständiger frühzeitiger Ertaubung gleichermaßen stabil zu sein. Zudem scheint diese Stabilität der Querschnittsflächen gegenüber Ertaubung und Hörminderung im MNTB und LNTB stärker ausgeprägt zu sein als im CN.

Für verschiedene dem MNTB und dem LNTB nachgeschaltete Kerne des oberen Olivenkomplexes, so z. B. für die LSO, wurden allerdings ertaubungsbedingte Veränderungen der Querschnittsfläche beschrieben. Moore (1992) untersuchte die LSO von Frettchen nach einseitiger Ertaubung durch Entfernung der Cochlea. Die Tiere wurden am fünften postnatalen Tag ertaubt und waren mindestens drei Monate taub. Die ipsilaterale LSO unterlag in diesen Untersuchungen einer signifikanten Reduktion der Querschnittsfläche sowie der Anzahl der darin enthaltenen Neuronen. Solche Veränderungen könnten eventuell eine verminderte Leistungsfähigkeit des Kerns zur Folge haben und somit die Verarbeitung des Schalls bzw. elektrischer Stimuli via Cochlea-Implantat zur Lokalisation von Geräuschen beeinflussen. Dem gegenüber standen Ergebnisse aus den Untersuchungen zur LSO von Gleich et al. (2004) zur Presbyakusis. Diese Arbeitsgruppe untersuchte die LSO von Gerbils und konnte keine signifikante altersabhängige Veränderung der Querschnittsfläche des LSO nachweisen. Hier zeigte sich die LSO als relativ widerstandsfähiger Kern. Die unterschiedlichen Ergebnisse der beiden LSO-Studien sind möglicherweise auf die verschiedenen Grade des Hörverlusts sowie den unterschiedlichen Zeitpunkt des Beginns der Ertaubung bzw. Hörminderung zurückzuführen. Während Moore (1992) die Tiere einem frühzeitigen vollständigen Hörverlust aussetzte, waren die Tiere bei Gleich et al.

Diskussion

(2004) im Alter lediglich teilweise in ihrem Hörvermögen eingeschränkt. Auch können speziesspezifische Unterschiede nicht ausgeschlossen werden.

Während Moore (1992) ertaubungsbedingte Reduktionen der Querschnittsfläche in der LSO des Frettchens beschreibt, konnten in der vorliegenden Studie keine ertaubungsbedingten Flächenänderungen in den vorgeschalteten MNTB und LNTB des Gerbils nachgewiesen werden. Obwohl die Hirnstammkerne beim Gerbil innerhalb der ersten zwei Lebenswochen erst ca. zwei Drittel der endgültigen Größe erreicht haben (Rübsamen et al., 1994), ist es neben speziesspezifischen Unterschieden nicht sicher auszuschließen, dass das spätere Ertaubungsalter in der vorliegenden Studie (P13-P20 statt P5) zu der fehlenden Größenreduktion beigetragen hat. Zudem kann die Art der Ertaubung eine Rolle spielen. Bei einer frühzeitigen mechanischen Cochleaablation kommt es zu einem vollständigen und abrupten Funktionsverlust der Haarzellen, während bei Aminoglykosidertaubung ein Teil der Haarzellen möglicherweise über einen längeren Zeitraum zu Spontanaktivität des Hörnervens beitragen und damit zu einer Aktivierung auditorischer Kerne und der aufsteigenden Hörbahn führen können (Parkins, 1989; Shepherd und Javel, 1997; Leake et al., 2006). Als Resultat könnte es bei der Aminoglykosidertaubung, im Gegensatz zu einer Ablation, zur weiteren Größenentwicklung oder zum Größenerhalt der Hirnstammkerne beitragen.

Mittels eines Friedman-Tests wurde ferner untersucht, ob zwischen den LNTB-Querschnittsflächen der drei verschiedenen Färbungen Unterschiede vorliegen. Bei nachfolgenden paarweisen Wilcoxon-Tests konnte belegt werden, dass die Querschnittsfläche der Kontrolltiere in der Nissl-Färbung signifikant kleiner war als die Querschnittsflächen der beiden immunhistologischen Färbungen GABA und Glycin. Zwischen den Querschnittsflächen in GABA und in Glycin waren keine Unterschiede vorzuweisen.

Die Zellen des LNTB exprimieren Glycin und/oder GABA, weshalb die Färbungen einzeln durchgeführt wurden. Die Nissl-Färbung diente als „Kontrollfärbung“, bei der alle, sowohl GABAerge als auch glycinerge Zellen eines auditorischen Kerns angefärbt wurden. Hierbei färben sich nur die

Diskussion

Zellkörper, da die Farbstoffe nur an basophile Verbindungen wie die RNA (Ribonukleinsäure) und DNA (Desoxyribonukleinsäure) binden (Scott und Willett, 1966; Kadar et al., 2009). Die Neurotransmitter GABA und Glycin hingegen befinden sich auch in den Endknöpfchen der Axone. Bei den immunhistologischen Färbungen werden also auch weiter entfernte neuronale Strukturen gefärbt. Dies könnte ein möglicher Grund für die größeren Querschnittsflächen der GABA- und der Glycin-Färbung sein.

4.3.2 Zellgrößen der Neurone des MNTB und ihre Verteilung innerhalb des Kerns

Die Untersuchungen zu den ertaubungsbedingten Veränderungen der Zellgrößen der MNTB-Neurone in der Nissl-Färbung bestätigten eine signifikante Abnahme der Zellquerschnittsfläche bei ertaubten Tieren. Die mittlere Querschnittsfläche der Neuronen nahm von $115,21 \pm 8,23$ (Q) μm^2 bei den Kontrolltieren auf $102,15 \pm 8,52$ (Q) μm^2 bei den ertaubten Tieren über den gesamten MNTB ab (siehe Kapitel 3.2.1; Abb. 18). Dies entspricht einer ertaubungsbedingten Abnahme der Zellgröße um ca. 11 %. Da die Neurone des MNTB hauptsächlich glycinerg sind (Moore und Caspary, 1983; Wenthold et al., 1987; Bledsoe et al., 1990), könnte eine solche Abnahme der Zellgröße die Verfügbarkeit von Glycin beeinflussen. Da der MNTB für den glycinergen Input in MSO, LSO und LNTB eine große Rolle spielt, wäre als Folge eine Beeinträchtigung der Verarbeitung der ITDs und ILDs und somit der Schalllokalisierung denkbar.

In Untersuchungen von Pasic et al. (1994) an Gerbils gab es ebenfalls Hinweise auf eine Verringerung der Zellgröße der Neurone des kontralateralen MNTB durch unilaterale Ertaubung. Diese erfolgte im Alter von vier bis sechs Wochen durch Entfernung der Cochlea bzw. durch Blockierung der auditorischen Nervaktivität mit Tetrodotoxin. Die Tiere waren lediglich 24 oder 48 Stunden taub. Dieses Ergebnis konnte in den Untersuchungen an Sprague-Dawley-Ratten von Buras et al. (2006) nicht eindeutig bestätigt werden. In dieser Studie

Diskussion

wurden die Tiere bilateral durch die intraskalare Injektion von Neomycin ertaubt. Zum Zeitpunkt der Ertaubung waren die Tiere mindestens zwei Monate alt. Die Taubheitsdauer betrug 14 Tage. Hier lag lediglich ein Trend zur Größenabnahme der MNTB-Neurone vor. Gleich und Strutz (2002) untersuchten auch die Zellgrößen der Neurone des MNTB von Gerbils, jedoch hinsichtlich altersbedingten Veränderungen. Der MNTB wurde auch hier in vier Bezirke unterteilt, in denen es zu einer gleichmäßigen Abnahme der Zellquerschnittsflächen um im Mittel 15-20 % kam. Trotz spät (adult) einsetzendem und inkomplettem Hörverlust ist diese Reduktion der MNTB-Zellgrößen stärker ausgeprägt als in der vorliegenden Studie mit frühertaubten Gerbils (11 % Reduktion). Dieser Unterschied kann zumindest partiell auf die generell kleineren Ausgangszellgrößen der Kontrolltiere in der vorliegenden Studie zurückgeführt werden (s. Ende Kapitel 4.3.3).

Auch im CN wurde die Neuronengröße nach Ertaubung durch Cochleaablation bei Gerbils untersucht (Tierney et al., 1997). Die Tiere waren hier insgesamt, wie in unseren Untersuchungen, drei Monate taub. Die unilaterale Ablation erfolgte zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Geburt der Tiere. Bei spät ertaubten Tieren (93 Tage postnatal) war die Reduktion der Zellgröße ipsilateral signifikant weniger ausgeprägt als bei frühzeitig ertaubten Tieren (3. bis 11. Tag postnatal, P3 und P11). Bei allen ertaubten Tieren der Studie war aber eine Abnahme der ipsilateralen Zellgröße gegenüber normalhörenden Vergleichstieren zu vermerken. Wie bereits beschrieben und hier verdeutlicht wird, ist das Hörsystem besonders bei früher Manipulation verletzlich. Auch die CN-Zellgröße von Gerbils in Untersuchungen von Hashisaki und Rubel (1989) nahm nach einseitiger Ertaubung ipsilateral ab. Diese fand zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt: eine Woche, acht Wochen oder 20 Wochen postnatal. Insgesamt waren die Tiere entweder zwei Tage, zwei Wochen oder neun Wochen taub. Eine Abnahme der Zellquerschnittsfläche fand bei allen ertaubten Tieren in unterschiedlichem Ausmaß statt. Bei den Tieren, die nach nur einer Woche ertaubt wurden, nahm die Zellgröße am stärksten ab (25 % nach zwei Tagen, 38 % nach zwei Wochen). Neun Wochen nach der Ertaubung wurden keine weiteren Veränderungen zu verzeichnen. Lustig et al. (1994) untersuchten im CN neonatal ertaubter Katzen

Diskussion

ebenfalls die Zellgröße der Zellen des AVCN, das Volumen des gesamten CNS sowie die Zelldichte im AVCN. Ein Teil der Tiere wurde nach einer langen Taubheitsdauer von neun bis 19 Wochen untersucht. Die Abnahme der Zelldichte betrug 57 % und das CN-Volumen sank um 42 %. Auch die Zellgröße nahm bei den ertaubten Tieren um 38 % ab. Der andere Teil der ertaubten Tiere wurde nach acht bis 16 Wochen chronisch intracochleär elektrisch stimuliert. Sie waren zum Zeitpunkt ihres Todes 26-32 Wochen alt. Bei diesen Tieren kam es ebenfalls zu einer ertaubungsbedingten Abnahme der Zelldichte (36-42 %), des Volumens des CNS (35-36 %) sowie der Zellgröße (20-26 %). Die ertaubungsbedingte Schrumpfung der Zellen wurde durch die chronische elektrische Stimulation leicht abgemildert. Die anderen ertaubungsinduzierten Auswirkungen auf die Zelldichte und das Volumen des CN konnten durch die elektrische Stimulation allerdings nicht verhindert oder rückgängig gemacht werden.

Außerdem untersuchten Gleich et al. (2004) die Auswirkungen altersbedingter Veränderungen auf die LSO. Hier kam es im hochfrequenten medialen Bereich bei den immunhistochemischen Färbungen GABA und Glycin zu einer signifikanten Abnahme der Zellgröße älterer Tiere. Über die gesamte LSO betrachtet war die Abnahme jedoch sowohl in der Glycin-Färbung als auch in der GABA-Färbung nicht signifikant. Dalles (2009) untersuchte die Folgen altersbedingter Hörminderung in der MSO. Es kam zu einer signifikanten Abnahme der Zellgröße bei alten Tieren.

Lediglich das Ergebnis der Studie an adult ertaubten Ratten mit vierzehntägiger Taubheitsdauer von Buras et al. (2006) wich von den Ergebnissen der anderen Studien und auch von unserem Ergebnis ab. Die Zellgröße der MNTB-Neuronen war hier nach Ertaubung nur unwesentlich geringer. Diese Abweichung kann mit dem späten Ertaubungsbeginn (adult) und der kurzen Ertaubungsdauer erklärt werden. Gegebenenfalls tragen auch speziesspezifische Unterschiede (Ratte vs. Gerbil) zu den Diskrepanzen in den Ergebnissen bei.

Bei unseren Untersuchungen der Zellquerschnittsflächen der beiden Gehirnhälften waren die MNTB-Zellgrößen der rechten Gehirnhälfte bei den

Diskussion

erlaubten Tieren signifikant kleiner als die Zellgrößen der rechten Gehirnhälfte der Kontrolltiere (vgl. Kapitel 3.2.1, 3.2.2; Abb. 17 und 24). Wie bereits in Kapitel 4.1 beschrieben, ist ein Hinweis auf eine Asymmetrie im Bereich der Hirnstammebene kritisch zu beurteilen. Eine unilaterale Abnahme der Zellgröße auf Hirnstammebene durch Ertaubung könnte das Richtungshören stark beeinflussen. Im Bereich des MNTB konnte von Gleich und Strutz (2002) nach Presbyakusis keine Asymmetrie der Zellgrößen zwischen rechter und linker Gehirnhälfte nachgewiesen werden, obwohl bei dieser Studie die gleichen Methoden zur Auswertung angewendet wurden wie in unseren Untersuchungen. Auch bei Untersuchungen von Dalles (2009) zum LNTB konnten keine Hinweise auf eine Asymmetrie gefunden werden. Unterschiede zwischen den Ergebnissen von Gleich und Strutz (2002), Dalles (2009) und unserer Studie können durch die unterschiedliche Herkunft bzw. Tierstämme der Gerbils erklärt werden (s. unten).

Die vier Bezirke des MNTB wurden auf ertaubungsbedingte Unterschiede bezüglich der Zellquerschnittsflächen einzeln untersucht (s. Kapitel 3.2.2; Abb. 25). Lediglich in den beiden ventralen Bezirken, ventro-lateral und ventro-medial, waren die Zellquerschnittsflächen der erlaubten Tiere signifikant kleiner als die der Kontrolltiere. Es zeigte sich in früheren Untersuchungen des MNTB [Ratten: Sommer et al. (1993), Katzen: Guinan et al. (1972)], dass in medialen Bereichen des MNTB hohe Frequenzen verarbeitet werden, wohingegen in lateralen Bereichen des MNTB die niedrige Frequenzen verarbeitet werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung lassen die Vermutung zu, dass die Neurone unabhängig von der zu verarbeitenden Frequenz von ertaubungsbedingten Veränderungen betroffen sind. Während in unseren Untersuchungen lediglich die Zellgrößen in den ventralen Bezirken durch die Ertaubung abnahmen, nahmen die Zellgrößen in Untersuchungen zur altersbedingten Hörminderung von Gleich und Strutz (2002) gleichmäßig über den gesamten MNTB ab. Da bei beiden Studien die gleichen Methoden zur Auswertung angewendet wurden, können diese Unterschiede durch die verschiedene Herkunft der Tiere (s. unten) erklärt werden.

Diskussion

Weiterhin ist zu erwähnen, dass die Zellgrößen des MNTB in den eigenen Auswertungen geringer als die Zellgrößen in den Untersuchungen zur Altersschwerhörigkeit von Gleich und Strutz (2002), obwohl bei beiden Studien Gerbils verwendet wurden. Die Zellen der ertaubten Tiere in unseren Untersuchungen waren im Median lediglich $102,15 \mu\text{m}^2$ groß, die der adulten Kontrolltiere $115,21 \mu\text{m}^2$. Die Zellen in den Untersuchungen von Gleich und Strutz (2002) waren bei jungen Tieren (Alter <1 Jahr; Mittelwert $154,70 \mu\text{m}^2$) und bei alten Tieren (Alter >3 Jahre; Mittelwert $129,80 \mu\text{m}^2$) deutlich größer. Bei einem Vergleich von Tieren, die bereits längere Zeit im Labor gezüchtet wurden, mit Tieren, die in der Mongolei gefangen wurden und erst ein bis zwei Generationen in Gefangenschaft lebten, konnte Gleich et al. (2000) Volumenunterschiede im CN zwischen den beiden Linien nachweisen. Die Olivenkerne wurden in der Arbeit von derselben Arbeitsgruppe nicht untersucht. Die Tiere der vorliegenden Arbeit stammen aus der hauseigenen Zucht der Universitätsklinik Würzburg, wohingegen die Tiere von Gleich und Strutz (2002) und von Dalles (2009) aus den Tierställen der Universitätsklinik Regensburg entstammen. Die Unterschiede sind somit womöglich auf die verschiedene Herkunft der Tierstämme zurückzuführen.

4.3.3 Zellgrößen der Neurone des LNTB und ihre Verteilung innerhalb des Kerns

Da die Neurone des LNTB die inhibitorischen Transmitter GABA und/ oder Glycin exprimieren, wurde dieser Kern in den drei Färbungen Nissl, GABA und Glycin untersucht (Roberts und Ribak, 1987; Spirou und Berrebi, 1997). Zwischen den Zellquerschnittsflächen der Kontrolltiere und der ertaubten Tiere waren in allen drei Färbungen keine signifikanten Unterschiede über den gesamten LNTB festzustellen (siehe Kapitel 3.6.1, 3.6.4, 3.6.7; Abb. 57, 66, 75). Studien von Dalles (2009) zu altersbedingten Veränderungen der Zellgröße des LNTB zeigten dagegen eine Abnahme der Zellgrößen. Hier waren die Unterschiede zwischen den jungen und alten Tiere in der GABA- und Glycin-

Diskussion

Färbung signifikant. Die Nissl-Färbung wurde von dieser Arbeitsgruppe in diesem Bezug nicht untersucht. Auch Zettel et al. (2007) konnten bei Mäusen in einer immunhistologischen Untersuchung mit einem Anti-Kv3.1b Antikörper eine signifikante Abnahme der Zellgrößen des LNTB im Alter nachweisen. Diese Ergebnisse widersprechen unserer Hypothese. Aufgrund der in unserer Arbeit vollständigen Ertaubung, dem frühzeitigen Taubheitsbeginn und der langen Ertaubungsdauer hatten wir ausgeprägtere strukturelle Degradierungen unter anderem bezüglich der Zellgrößen des LNTB erwartet als bei Presbyakusis.

Die Zellquerschnittsflächen der Kontrolltiere und der ertaubten Tiere wurden für die medialen und die lateralen Bezirke des LNTB einzeln untersucht. Bedingt durch die teilweise sehr geringe Stichprobenanzahl der GABA- und Glycin-positiven LNTB-Zellen haben die statistischen Tests zu den Untersuchungen der Zellgrößen in den Immunfärbungen GABA und Glycin nur eine beschränkte Aussagekraft. Es bedarf weiterer Untersuchungen, um eindeutige Aussagen über ertaubungsbedingte Veränderungen der Zellgrößen im LNTB treffen zu können.

In der Nissl-Färbung sowie in der GABA-Färbung waren die Unterschiede nicht signifikant (vgl. Kapitel 3.6.2, 3.6.5, 3.6.8; Abb. 62, 71, 82). Lediglich bei den Zellgrößen des LNTB in der Glycin-Färbung konnte im lateralen Bereich ein signifikanter Unterschied zwischen den Zellgrößen der Kontrolltiere und der ertaubten Tiere festgestellt werden. Die Zellgrößen der ertaubten Tiere waren hier signifikant kleiner als die Zellgrößen der Kontrolltiere. Im medialen Bereich war jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den ertaubten Tieren vorzuweisen. Diese Ergebnisse könnten darauf hindeuten, dass durch die Ertaubung die Querschnittsflächen glycinerner Zellen im lateralen tieffrequenten Bereich stärker abnehmen als die Querschnittsflächen glycinerner Zellen im medialen hochfrequenten Bereich. Dennoch muss erneut auf die geringe Stichprobenanzahl des LNTB in dieser Untersuchung und auf die dementsprechend geringe Aussagekraft dieses Tests hingewiesen werden.

Diskussion

Dalles (2009) untersuchte die einzelnen Bezirke des LNTB auf Veränderungen durch Presbyakusis. Hier wurde der LNTB in jeweils drei Abschnitte aufgeteilt, in einen dorsalen, medialen und ventralen Bereich. Grob entspricht der dorsale Bereich unserem lateralen Bereich, der ventrale Bereich entspricht ungefähr unserem medialen Bereich. Es konnte eine Abnahme der Zellgröße GABAerger Zellen im dorsalen und im medialen Bereich nachgewiesen werden. Die Abnahme der Zellgröße glycinерger Zellen war im medialen und im ventralen Bereich signifikant. Die Ergebnisse von Dalles (2009) und unserer Untersuchung unterscheiden sich hinsichtlich der Bereiche, in denen es zu einer signifikanten Abnahme der Zellgröße glycinерger Zellen kommt. Da die Bereiche bei Dalles (2009) anders definiert waren als die Bereiche in unserer Studie, ist ein Vergleich der Ergebnisse nur bedingt möglich. Außerdem waren die Zellgrößen des LNTB in unseren Untersuchungen insgesamt relativ gering (siehe unten). Veränderungen durch die Ertaubung wären somit weniger offensichtlich. Eine tatsächliche Abnahme der Zellgröße glycinерger LNTB-Neurone könnte jedoch zu einer geringeren Verfügbarkeit des inhibitorischen Neurotransmitters Glycin führen. Dies wiederum könnte funktionelle Auswirkungen auf die Schalllokalisation vermuten lassen.

Außerdem wurden die Zellgrößen bezüglich der unterschiedlichen Färbungen miteinander verglichen (vgl. Kapitel 3.6.10). Beim Vergleich aller Zellgrößen aus rechter und linker Seite über den gesamten LNTB waren sowohl bei den ertaubten Tieren als auch bei den Kontrolltieren keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Färbungen nachzuweisen (Abb. 84).

Ähnlich dem MNTB (siehe Kapitel 4.3.2) waren die Zellgrößen des LNTB in den eigenen Auswertungen insgesamt deutlich geringer als die Zellgrößen in bisherigen Untersuchungen (Zettel et al., 2007; Dalles, 2009). Die GABAergen Zellen der Kontrolltiere in unseren Untersuchungen waren im Median lediglich $104,91 \mu\text{m}^2$ groß, die der ertaubten Tiere $94,37 \mu\text{m}^2$. Die Querschnittsfläche der glycinерgen Zellen der Kontrolltiere betrug im Median $79,81 \mu\text{m}^2$. Die Querschnittsfläche der glycinерgen Zellen der ertaubten Tiere war mit im

Diskussion

Median $60,40 \mu\text{m}^2$ noch geringer. Bei Dalles (2009) waren die GABAergen Zellen von jungen und alten Gerbils im Mittel $151,30 \mu\text{m}^2$ groß, die glycinergen Zellen waren hier im Mittel $148,00 \mu\text{m}^2$ groß. Bei weiteren Untersuchungen, z. B. von Zettel et al. (2007), waren die Zellen im Mittel sowohl bei jungen ($173 \mu\text{m}^2$) als auch bei alten Tieren ($147 \mu\text{m}^2$) ebenfalls deutlich größer als die Zellgrößen der vorliegenden Arbeit. Bei diesen beiden Untersuchungen wurde der LNTB auf altersbedingte Veränderungen untersucht. Die generell geringeren LNTB-Zellgrößen bei den Kontrolltieren in der vorliegenden Arbeit haben möglicherweise dazu beigetragen, dass Veränderungen der Zellgrößen nach Ertaubung keine Signifikanz erlangten. In unseren Untersuchungen wurden die gleichen Methoden wie bei Dalles (2009) angewendet. Unterschiede können deshalb durch die verschiedene Herkunft der Tiere (s. Kapitel 4.3.2) erklärt werden.

4.3.4 Anzahl und Dichte der Neurone des MNTB und LNTB

Gleich und Strutz (2002) konnten beim MNTB des Gerbils zeigen, dass die Anzahl der glycinergen Neuronen durch das Altern nicht beeinflusst wird. Eine frühere Untersuchung des MNTB in Thionin-Färbung (Casey, 1990) zum altersabhängigen Zellverlust von Fischer-334-Ratten konnte eine signifikante Abnahme von Zellen (10 %) nachweisen. Bei einer anderen Rattengruppe (Sprague-Dawley) war der Verlust von Zellen mit 34 % sogar weitaus größer. Da beide Studien die Effekte altersabhängiger Hörminderung untersuchten, können die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Untersuchungen möglicherweise auf die verschiedenen Tierarten zurückgeführt werden.

Da die Zellen des MNTB als vorwiegend glycinerg gelten (Bledsoe et al., 1990), wurden in unserer Arbeit die MNTB-Schnitte ausschließlich in der histologisch besser auswertbaren Nissl-Färbung ausgewertet. In der vorliegenden Studie an Gerbils hatte selbst die frühzeitige und komplette Ertaubung keinen Einfluss auf die Zellzahlen in der Nissl-Färbung über den gesamten MNTB sowie über die einzelnen Bezirke (vgl. Kapitel 3.3.1, 3.3.2; Abb. 29, 34).

Diskussion

Der LNTB gilt als einer der am wenigsten untersuchten Kerne der aufsteigenden Hörbahn. Dalles (2009) führte Untersuchungen an Gerbils in den Färbungen Nissl, Glycin und GABA zu altersabhängigen Veränderungen auch zu den Zellzahlen dieses Kerns durch. Es gab hierbei keine Hinweise auf einen Verlust der Zellen. Auch in der vorliegenden Arbeit wurde die Anzahl der Neurone des LNTB untersucht. Sowohl in der Nissl-Färbung als auch in der GABA- und der Glycin-Färbung waren keine signifikanten Abnahmen der Zellzahlen durch die Ertaubung festzustellen. Dies betrifft die Untersuchungen zur Gesamtzellzahl des LNTB und die Untersuchungen zu den Zellzahlen der einzelnen Bezirke (vgl. Kapitel 3.7). Zusammenfassend hatte eine frühzeitige Ertaubung keinen Einfluss auf die Zellzahlen im MNTB und LNTB. Stärkere Auswirkungen von frühzeitiger Ertaubung gegenüber Presbyakusis ließen sich hinsichtlich der Zellzahl somit nicht nachweisen.

Andere Kerne des Hörsystems, wie der CN, wurden ebenfalls auf ertaubungsbedingte Effekte bezüglich der Anzahl der Neurone untersucht. Tierney et al. (1997) untersuchte auch hier die Effekte der Cochleaentfernung bei Gerbils. Die Tiere wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten (3. postnataler Tag bis 93. postnataler Tag) einseitig ertaubt und waren insgesamt drei Monate taub. Die CN-Zellzahl nahm ipsilateral bei Tieren, die in der ersten postnatalen Woche ertaubt wurden, massiv ab. Bei späterer Ertaubung (ab dem 9. postnatalen Tag) war kein Zellverlust mehr zu verzeichnen. In unserer Untersuchung wurden die Tiere erst 13 bis 20 Tage postnatal ertaubt. Dieser spätere Ertaubungsbeginn kann möglicherweise die unveränderte Zellzahl im MNTB und LNTB erklären. Es ist allerdings auch möglich, dass die Zellzahlen in MNTB und LNTB robuster gegenüber Hörminderung und Ertaubung sind als im CN. Auch kann die vollständige Entfernung der Cochlea eine umfangreichere und sofortige Wirkung auf die Haarzellen haben als die Ertaubung durch Aminoglykosidgabe (Parkins, 1989; Shepherd und Javel, 1997; Leake et al., 2006). So kann bei Cochleaablation die Spontanaktivität des Hörnervens

Diskussion

frühzeitig und vollständig eliminiert werden, was eine Aktivierung nachgeschalteter Kerne verhindert.

Die Auswirkungen der Ertaubung bzw. Hörminderung auf die Zellzahl sind neben dem Ertaubungszeitpunkt auch von der Taubheitsdauer abhängig, wie Hashisaki und Rubel (1989) zeigten. Sie untersuchten die Zellzahl von Gerbils, bei denen die Cochlea eine Woche postnatal oder 20 Wochen postnatal entfernt wurde. Insgesamt waren die Tiere entweder zwei Tage, zwei Wochen oder neun Wochen taub. Bei Tieren, die frühzeitig (nach einer Woche) ertaubt wurden, sank die Anzahl der AVCN-Zellen nach zweitägiger Taubheitsdauer um etwa 35 %. Bei längerer Ertaubungsdauer nahm die Zellzahl stärker ab. Nach zwei Wochen Taubheit sank die Anzahl der AVCN-Zellen bei ebenfalls nach einer Woche ertaubten Tieren sogar um 58 %. Nach neun Wochen Taubheitsdauer konnte bei gleichem Ertaubungsbeginn eine Reduktion um 59 % vermerkt werden. Die längere Taubheitsdauer von neun Wochen hatte im Wesentlichen keinen stärkeren Effekt auf die Zellzahl als die kürzere Taubheitsdauer von zwei Wochen. Bei Tieren, die 20 Wochen nach der Geburt ertaubt wurden, waren keine Zellverluste zu vermerken. In unseren Untersuchungen wurden die Gerbils zwei bis drei Wochen postnatal (P13-P20) ertaubt (Ertaubungsdauer 3-4 Monate). Bei diesen Tieren blieb die Zellzahl des MNTB und des LNTB unverändert im Vergleich zu normalhörenden Kontrolltieren. Der fehlende Nachweis von ertaubungsbedingten Veränderungen in MNTB- und LNTB-Zellzahl kann zum einen auf einem zu späten Ertaubungsbeginn in der vorliegenden Studie (P13-P20) beruhen. Zum anderen ist es möglich, dass der CN anfälliger für Veränderungen durch Hörminderung ist als die beiden hier untersuchten Kerne des SOC. Um herauszufinden, ob MNTB und LNTB bezüglich deren Zellzahl tatsächlich stabiler gegenüber Ertaubung sind, als die Neurone anderer Kerne der Hörbahn wie beispielsweise der CN, bedarf es letztendlich aber weiteren Untersuchungen mit möglichst vergleichbaren Ertaubungsparametern (Beginn der Ertaubung, Taubheitsdauer, Ertaubungsmethode) und Spezies.

Diskussion

Auch in den MNTB und LNTB nachgeschalteten Kernen wurden Untersuchungen zu den Auswirkungen von Hörverlust durchgeführt. Moore (1992) untersuchte die LSO von ertaubten Frettchen. Die Ertaubung fand frühzeitig am fünften postnatalen Tag (P5) durch Entfernung der Cochlea statt. Insgesamt waren die Tiere mindestens drei Monate lang taub. In dieser Studie konnte eine Abnahme der Neuronenzahl des LSO um ca. 32 % verglichen zu den Kontrolltieren nachgewiesen werden. Die LSO konnte hingegen in Untersuchungen zur Presbyakusis von Gleich et al. (2004) bezüglich der Zellzahl als stabil beschrieben werden. Dalles (2009) untersuchte die Folgen altersbedingter Hörminderung bei der MSO. Auch hierbei konnte gezeigt werden, dass sich die Anzahl der Neurone unabhängig vom Alter verhielt. Mögliche Gründe für die Unterschiede zwischen den Untersuchungen von Moore (1992) und von Gleich et al. (2004) und Dalles (2009) sind der unterschiedliche Taubheitsbeginn (frühzeitig oder im Alter) sowie das unterschiedliche Ausmaß der Hörminderung. Während bei der Presbyakusis die Hörminderung nicht komplett ist, ist die Ertaubung bei der Entfernung der Cochlea vollständig. Außerdem können die unterschiedlichen Ergebnisse möglicherweise auch auf die verschiedenen Spezies (Frettchen vs. Gerbil) zurückgeführt werden.

Sowohl über den gesamten LNTB als auch über die einzelnen Bezirke gab es zwischen den Färbungen Nissl, GABA und Glycin hinsichtlich der Zellzahlen keine Unterschiede (siehe Kapitel 3.7.10; Abb. 116, 117, 118). Bei den immunogefärbten Zellen in GABA- und Glycin-Färbung war die Stichprobenanzahl gering, so dass weitere Untersuchungen notwendig sind, um abschließende Aussagen treffen zu können.

Die Anzahl der Zellen pro Fläche (Zelldichte) des gesamten MNTB unterlag ebenfalls keinen Veränderungen durch die Ertaubung. Wie bereits in Kapitel 4.3.1 erwähnt, ist kein signifikanter Unterschied zwischen der Querschnittsfläche des gesamten MNTB der ertaubten Tiere und der Kontrolltiere nachzuweisen. Ebenso ist die Anzahl der Zellen des gesamten

Diskussion

MNTB nach Ertaubung unverändert. Wurden die Bezirke allerdings einzeln bezüglich Veränderungen der Zelldichte untersucht, war im dorso-medialen hochfrequenten Bezirk ein signifikanter Unterschied zwischen der Zelldichte der ertaubten Tiere und der Kontrolltiere vorhanden. Die Zelldichte der ertaubten Tiere war signifikant größer als die der Kontrolltiere. Ursache für dieses Testergebnis ist eine in diesem Bezirk unveränderte Anzahl der Zellen bei den ertaubten Tieren und eine geringfügige, jedoch nicht signifikante Verringerung der Gesamtfläche des MNTB (siehe Kapitel 4.3.1).

Bei den Zelldichten des gesamten LNTB in der Nissl-Färbung sowie in den immunhistologischen Färbungen GABA und Glycin war kein signifikanter Unterschied zwischen den Kontrolltieren und den ertaubten Tieren festzustellen. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zur Zelldichte des LNTB sind jedoch auf Grund einer teilweisen sehr geringen Stichprobenanzahl vor allem bei Schnitten in der GABA- und Glycin-Färbung kritisch zu betrachten. Um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, bedarf es weiterer Untersuchungen.

Lustig et al. (1994) untersuchte die Zelldichte im CN bei Katzen. Sowohl bei den an P2 ertaubten Tieren, die nach 8-16 Wochen mit Hilfe eines Cochlea-Implantats elektrisch stimuliert wurden (insgesamt 26-32 Wochen taub), als auch bei den an P2 ertaubten Tieren ohne weitere Stimulation (insgesamt 66-133 Wochen taub) kam es zu einer Abnahme der Zelldichte. Die Abnahme bei den chronisch stimulierten Tieren war jedoch deutlich geringer. Wieder scheint der CN anfälliger gegenüber Veränderungen durch Hörminderung zu sein als die Kerne MNTB und LNTB.

Zusammenfassend zeigen unsere Studien, dass die Auswirkungen der kompletten frühzeitigen Ertaubung mit langer Taubheitsdauer auf den MNTB und den LNTB entgegen unserer Arbeitshypothese recht gelinde sind. Lediglich die Zellgröße der Neurone des MNTB zeigte eine Abnahme nach Ertaubung. Frühzeitige Ertaubung hatte allerdings keinen Einfluss auf die Kernquerschnittsfläche, Zellzahlen oder Zelldichte in MNTB und LNTB. Mit Ausnahme reduzierter LNTB-Zellgrößen bei den Untersuchungen von Dalles

Diskussion

(2009) sind die Auswirkungen vollständiger und frühzeitiger Ertaubung im Wesentlichen vergleichbar mit den Auswirkungen eines partiellen Hörverlusts im Alter (Presbyakusis). Während bei vielen Studien zu ertaubungsbedingten Veränderungen im CN deutliche Effekte nachzuweisen waren, zeigten sich die Kerne MNTB und LNTB meist als recht stabile und robuste Kerne. Weiterhin wiesen häufig die Studienergebnisse nach Cochleaablation stärkere Effekte auf. Womöglich war auch der Ertaubungszeitpunkt in unserer Studie (P13-P20) zu spät gewählt, um stärkere und somit aussagekräftigere Ergebnisse zu erlangen, obwohl die Gesamtquerschnittsflächen dieser beiden auditorischen Hirnstammkerne zu diesem Zeitpunkt erst zu zwei Drittel entwickelt waren (Rübsamen et al., 1994). Die Neuronengröße hat jedoch laut derselben Arbeitsgruppe schon ab dem 12. postnatalen Tag ihr Maximum erreicht. Es kann nicht sicher ausgeschlossen werden, dass in unserer Studie eine kurze Phase der Hörerfahrung stattgefunden hat. Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass bei der Ertaubungsmethode mit Aminoglykosiden ein Teil der Haarzellen persistieren und zur Spontanaktivität des Hörnervens beitragen können. Dies kann zu einer Aktivierung auditorischer Kerne und der aufsteigenden Hörbahn führen und folglich zur weiteren Größenentwicklung und anschließendem Größenerhalt der Hirnstammkerne beitragen. Dennoch ist es möglich, dass selbst die (wenigen) beobachteten Veränderungen in der MNTB-Zellgröße Degradierungen in der Funktion hervorrufen.

Da in bisherigen Studien die Auswirkungen vieler unterschiedlicher Parameter (verschiedene Spezies, Kerne, Ertaubungsmethoden, Beginn der Ertaubung, Taubheitsdauer) untersucht wurden, können die Ergebnisse der Studien teilweise nur erschwert miteinander verglichen werden. Weitere Studien mit standardisierten Parameter sind deshalb hilfreich zur Klärung der Effekte von Ertaubung. Zudem können unsere Parameter keine Information geben über Veränderungen z. B. auf intrazellulärer, molekularbiologischer oder auch vaskulärer Ebene, die zur Funktionstüchtigkeit der Zellen und ihrer Verbindungen untereinander beitragen können.

Diskussion

Zukünftige Studien sollten die Korrelation von strukturellen Veränderungen und funktionellen Auswirkungen untersuchen. Weiterhin sollte untersucht werden, inwieweit pathologische Veränderungen bei Hörminderung oder Ertaubung vermieden bzw. reduziert werden können und welche Möglichkeiten es für eine Reorganisation und Renormalisierung von Struktur und Funktion z. B. durch elektrische Stimulation mit einem Cochlea-Implantat gibt.

5 Zusammenfassung

Hörverluste können von einer geringen Schwerhörigkeit bis hin zur kompletten Ertaubung reichen. Zur vollständigen Ertaubung kommt es beispielsweise durch Zerstörung intracochleärer Strukturen, während es häufig im Alter zu verschiedenen Ausmaßen der Schwerhörigkeit kommt. Man spricht hierbei von Presbyakusis. Der Verlust des Hörvermögens kann im auditorischen System auf vielen verschiedenen Ebenen zu morphologischen und funktionellen Veränderungen führen.

Eine wichtige Rolle im komplexen Hörsystem spielen verschiedene Hörkerne im Bereich der aufsteigenden und absteigenden Hörbahn wie z. B. die Kerne des oberen Olivenkomplexes. Zu dieser Ansammlung von Kernen gehören der mediale (MNTB) und der laterale Kern (LNTB) des Trapezkörpers. Zum oberen Olivenkomplex werden außerdem die MSO, die LSO sowie diverse kleinere Kerne gezählt. Die MSO ist für die Verarbeitung von interauralen Laufzeitdifferenzen (interaural time delays, ITD) zuständig, wohingegen die LSO vor allem für die Verarbeitung von interauralen Pegelunterschieden (interaural level delays, ILD) verantwortlich ist. Da die Neurone des MNTB vom CN kommenden exzitatorischen Input in inhibitorischen Output umwandeln und die glycinergen inhibitorischen Projektionen an die LSO und die MSO weitergeleitet werden, spielt auch der MNTB für die Verarbeitung von ILDs und ITDs eine große Rolle. Deshalb gilt der MNTB als eine bedeutende Umschaltstation der aufsteigenden Hörbahn. Die Neurone des LNTB sind für afferente inhibitorische Projektionen zur MSO und LSO, zum IC, und retrograd zum CN sowie zur ipsilateralen Cochlea verantwortlich. Auch heute noch gilt der LNTB bezüglich Morphologie, Vernetzung und Physiologie als wenig erforscht. Fest steht aber, dass auch dieser Kern auf Grund seiner Zwischenschaltung zu ITD- und ILD- verarbeitenden Kernen für die Schalllokalisation bedeutsam ist. Morphologische Veränderungen innerhalb dieser Kerne können somit zu

Zusammenfassung

funktionellen Einbußen in Richtungshören und Sprachverständnis im Rauschen führen.

Bislang liegen nur wenige Studien zu den morphologischen Veränderungen im MNTB bei Hörminderung oder Ertaubung vor. Unseres Wissens nach gibt es keine Studien zu den morphologischen Veränderungen nach Ertaubung im LNTB.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher in einem Tiermodell für prälinguale Ertaubung die morphologischen Auswirkungen frühzeitiger und kompletter Langzeitertaubung im MNTB und LNTB untersucht.

Es wurden hierfür 23 mongolische Wüstenrennmäuse für die histologischen Auswertungen herangezogen. Zwölf der Versuchstiere wurden im Alter von 13 bis 20 Tagen durch die Gabe einer ototoxischen Lösung, bestehend aus dem Aminoglykosid Kanamycin und dem Schleifendiuretikum Bumetanid, ertaubt. Die Versuchstiere wurden nach einer Ertaubungsdauer von 16 bis 20 Wochen untersucht. Nach Abschluss der Ertaubung wurden frontale Hirnschnitte durchgeführt. Elf normalhörende adulte Tiere dienten als Kontrollgruppe. Die Neurone des MNTB sind hauptsächlich glycinerg. Zur Darstellung aller Zellen wurde der MNTB daher lediglich mit Nissl angefärbt. Die Neurone des LNTB können sowohl GABA als auch Glycin exprimieren. Für die Histologie des LNTB wurden daher immunhistochemische Färbungen der inhibitorischen Neurotransmitter GABA und Glycin sowie in Nissl durchgeführt, um mögliche ertaubungsbedingte Unterschiede in der Zellzahl, Zellgröße und Zelldichte inhibitorischer Neurone evaluieren zu können.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zum MNTB zeigten bei ertaubten Tieren weder eine Abnahme der Querschnittsfläche, noch eine Abnahme der Zellzahl oder der Zelldichte. Es wurde lediglich eine signifikante Abnahme der Größe glycinergener Neurone bei ertaubten Tieren über den gesamten MNTB festgestellt. Die Abnahme der Neuronengröße könnte die Verfügbarkeit von Glycin beeinflussen und somit die Balance zwischen Exzitation und Inhibition stören. Nachfolgende Kerne wie MSO, LSO und LNTB können hierdurch in ihrer

Zusammenfassung

Funktion, der Schalllokalisation und dem Sprachverständnis im Rauschen, beeinträchtigt werden.

Unsere Ergebnisse zum LNTB zeigten bezüglich Kernquerschnittsfläche, Zellzahl und Zelldichte, entsprechend dem MNTB, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tieren der Kontrollgruppe und den ertaubten Tieren. Im Gegensatz zum MNTB konnte allerdings eine ertaubungsbedingte Abnahme der Zellgröße im gesamten LNTB nicht nachgewiesen werden. Dalles (2009) konnte im LNTB eine altersbedingte signifikante Abnahme der Zellgröße beschreiben. Hier nahmen sowohl die Zellgrößen GABAerger Neuronen als auch glycinerger Neuronen über den gesamten LNTB signifikant ab. Eindeutige Gradienten bezüglich Zellgröße und Zellzahl lagen im LNTB nicht vor. Es ist allerdings anzuführen, dass unsere Ergebnisse zur LNTB-Zellgröße und Zellzahl aufgrund der kleinen Anzahl verwertbarer Zellen in den Schnitten der immunhistochemischen Färbungen Glycin und GABA nur bedingt aussagekräftig sind.

Es ist bekannt, dass der Beginn, die Dauer und das Ausmaß der Hörminderung einen Einfluss haben auf die Effekte, die durch Einschränkungen des Hörvermögens entstehen. In der vorliegenden Studie sind wir daher davon ausgegangen, dass der frühzeitige und komplette Hörverlust zu stärkeren Veränderungen bezüglich der untersuchten Parameter Kernquerschnittsfläche, Zellgröße, -zahl sowie -dichte führt als die Presbyakusis. Diese Hypothese konnten wir nicht bestätigen. Unsere Ergebnisse zeigten, dass eine frühzeitige, während der kritischen Phase der Entwicklung einsetzende, komplette Ertaubung mit einer langen Taubheitsdauer im Wesentlichen ähnliche Effekte auf die Neuronengröße, -zahl und -dichte sowie die Gesamtfläche der Kerne MNTB und LNTB hat als eine spät bzw. adult einsetzende Hörminderung mit Resthörvermögen (Gleich und Strutz, 2002; Dalles, 2009). Die Kerne MNTB und LNTB erwiesen sich gegenüber früher Manipulation der Hörfähigkeit damit als recht robust. Andere Studien konnten umfangreichere strukturelle Veränderungen bei Hörminderung in den MNTB und LNTB vor- und

Zusammenfassung

nachgeschalteten Kernen zeigen. Die Untersuchungen wurden aber größtenteils in anderen Spezies und unter anderen Ertaubungsbedingungen und -methoden durchgeführt, was eine direkte Vergleichbarkeit letztendlich schwierig macht. So lässt sich nicht mit Sicherheit feststellen, ob der Zeitpunkt der Ertaubung in unserer Studie zu spät gewählt war oder ob MNTB und LNTB tatsächlich robuster als andere Kerne gegenüber Ertaubung sind. Weitere Studien mit standardisierten Parameter sind deshalb wichtig zur Klärung der Effekte von Ertaubung entlang der Hörbahn.

Trotz der in unseren Untersuchungen relativ gelinden Ausprägung der ertaubungsbedingten Veränderungen ist es möglich, dass die beobachtete Verkleinerung der Zellgrößen im MNTB bereits ausreicht, um funktionelle Defizite hervorzurufen, wie z. B. eine Verschlechterung der Fähigkeit der Schalllokalisation und dem Sprachverständnis bei Lärm und Hintergrundgeräuschen.

In Zukunft gilt zu überprüfen, inwieweit hier eine Korrelation zwischen morphologischen Veränderungen und funktionellen Defiziten, gerade bei binauraler Signalverarbeitung, vorliegt. Es sollte in Zukunft evaluiert werden, inwieweit frühzeitige elektrische Stimulation oder auch die Gabe von Neurotrophen und Wachstumsfaktoren (Glueckert et al., 2008; Kandathil et al., 2016) protektiv wirken können, das heißt strukturelle und funktionelle Veränderungen vermieden werden können und welche Stimulationsparameter maximal effektiv hierfür sind. Weiterhin sollte untersucht werden, ob bereits bestehende morphologische und assoziierte funktionelle Veränderungen durch therapeutische Interventionen, wie beispielsweise durch elektrische Stimulationen der Cochlea, reversibel sind.

6 Anhang

6.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2: Übersicht über die verwendeten Tiere mit Angaben zu Geschlecht, Geburtsdatum, Datum der Ertaubung, Alter bei Ertaubung in Tagen [d], Todestag sowie Alter zum Zeitpunkt des Todes in [d]; M= männlich, F= weiblich; NA= genaue Angaben zu den Tieren liegen nicht vor							
Tier	Sex	Geburtsdatum	Tag der Ertaubung	Alter bei Ertaubung	Todestag	Alter zum Todeszeitpunkt	Taubheitsdauer
DKB07	M	07.05.2010	27.05.2010	20	23.08.2010	108	88
DKB14	F	01.07.2010	19.07.2010	18	09.11.2010	131	113
DKB18	M	28.12.2010	14.01.2011	17	18.04.2011	111	94
DKB19	M	28.12.2010	14.01.2011	17	02.05.2011	125	108
DKB24	M	01.07.2011	20.07.2011	19	25.10.2011	116	97
DKB25	F	01.07.2011	20.07.2011	19	31.10.2011	122	103
DKB26	F	29.08.2011	15.09.2011	17	10.01.2012	134	117
DKB27	M	28.09.2011	17.10.2011	19	17.01.2012	111	92
DKB28	M	28.09.2011	17.10.2011	19	23.01.2012	117	98
DKB30	M	28.09.2011	17.10.2011	19	06.02.2012	131	112
DKB32	M	25.01.2012	07.02.2012	13	21.05.2012	117	104
DKB33	M	25.01.2012	07.02.2012	13	11.06.2012	138	125
OG04	NA	NA	-	-	NA	NA	-
OG05	NA	NA	-	-	NA	NA	-
OG08	NA	NA	-	-	NA	NA	-
OG11	NA	NA	-	-	NA	NA	-
OG12	NA	NA	-	-	NA	NA	-
OG14	M	30.11.2011	-	-	27.03.2012	118	-
OG15	M	30.11.2011	-	-	16.04.2012	138	-
OG16	NA	NA	-	-	15.05.2012	NA	-
OG17	F	20.05.2012	-	-	10.09.2012	113	-
OG19	F	20.05.2012	-	-	17.09.2012	120	-
OG21	F	20.05.2012	-	-	24.09.2012	127	-

Anhang

Tabelle 3:

Details zur Ertaubung der DKB-Tiere; Angaben zu den Mengen sowie Konzentrationen von Kanamycin und Burinex, zum Zeitpunkt der Überprüfung der Ertaubung mittels ABR und zur Zeitspanne zwischen Ertaubung und ABR

NA= genaue Angaben zu den Tieren liegen nicht vor

Tier	Kanamycin [ml]	Burinex [ml]	Kanamycin [ml/g KG]	Burinex [ml/g KG]	ABR	Tage zw. Ertaubung und ABR
DKB07	0,34	2	0,017	0,1	11.06.2010	15
DKB14	0,26	1,1	0,017	0,075	17.08.2010	29
DKB18	0,2	0,9	0,017	0,075	03.03.2011	48
DKB19	0,2	0,9	0,017	0,075	03.03.2011	48
DKB24	0,357	1,575	0,017	0,075	24.08.2011	35
DKB25	0,357	1,575	0,017	0,075	24.08.2011	36
DKB26	0,3	1,35	0,017	0,075	03.11.2011	49
DKB27	NA	NA	0,017	0,075	03.11.2011	17
DKB28	NA	NA	0,017	0,075	03.11.2011	17
DKB30	NA	NA	0,017	0,075	03.11.2011	17
DKB32	0,24	1,05	0,017	0,075	21.02.2012	14
DKB33	0,255	1,125	0,017	0,075	NA	NA

Anhang

Tabelle 4:
Übersicht über die MNTB-Querschnittsflächen [μm^2] der jeweils linken und rechten Gehirnhälften in Nissl-Färbung.

Tier	links	rechts
OG04	55617,19	35479,46
OG05	36795,29	81432,66
OG08	71879,58	47823,33
OG11	52439,77	63740,44
OG12	72058,36	87455,94
OG14	74363,61	80092,28
OG15	109273,38	90196,30
OG16	86632,37	
OG17	61100,25	74104,55
OG19	60181,15	28619,95
OG21	66261,05	65124,78
DKB07	56188,14	71470,44
DKB14	77583,30	47825,01
DKB18	55491,16	78099,60
DKB19	65504,18	66564,83
DKB24		80298,33
DKB25	64093,73	51598,88
DKB26	73609,97	43730,94
DKB27	83481,96	83333,56
DKB28	62448,91	49458,19
DKB30	60912,81	73758,50
DKB32	55101,15	38651,46
DKB33	50314,72	58395,05

Anhang

Tabelle 5: Übersicht über die gemittelten MNTB-Zellquerschnittsflächen [μm^2] der jeweils linken und rechten Bezirke in der Nissl-Färbung.								
Tier	vl links	dl links	vm links	dm links	vl rechts	dl rechts	vm rechts	dm rechts
OG04	158,89	130,27	117,72	126,37	118,14	99,20	123,39	111,58
OG05	89,07	84,79	84,02	79,17	120,80	111,19	137,90	103,11
OG08	103,89	121,81	102,34	104,66	132,03	113,13	111,19	125,33
OG11	123,67	108,93	113,57	80,19	145,17	131,16	147,69	118,03
OG12	136,13	96,55	110,16	71,13	138,07	124,26	121,29	104,53
OG14	149,71	129,77	121,21	96,78	169,26	140,63	164,39	126,57
OG15	141,14	127,21	111,59	99,73	138,42	109,05		98,89
OG16	90,10	95,71	96,58	102,31				
OG17	118,16	121,57	101,86	115,04	143,29	144,39	157,97	149,56
OG19	99,62	112,91	93,69	96,32	143,55	145,04	171,41	129,20
OG21	155,89	137,58	121,90	119,39	120,30	107,59	116,04	109,06
DKB07	105,64	105,10	115,70	83,11	93,75	74,70	75,51	71,08
DKB14	112,64	99,23	69,42	88,92	121,89	92,60	106,94	84,38
DKB18	129,66	112,57	106,91	113,19	103,54	92,91	79,63	101,64
DKB19	103,86	79,48	79,74	89,71	99,37	121,37	81,37	90,74
DKB24	109,15	102,19	98,76	96,16	131,57	102,49		88,26
DKB25	127,94	113,21	114,97	102,96	128,87	126,39		111,62
DKB26	140,21	134,39	151,31	120,24	114,38	112,68	134,01	124,05
DKB27	107,51	107,40	93,98	108,91	133,00	99,44	108,79	113,77
DKB28	106,12	108,13	88,47	104,75	114,39	113,38	131,98	113,82
DKB30	111,39	92,86	87,83	87,36	125,59	105,70	104,49	97,79
DKB32		130,21	134,58	132,58	71,56	67,78	63,37	61,34
DKB33	82,16	66,16	78,14	66,97	73,52	70,08	73,84	60,26

Anhang

Tabelle 6:
Übersicht über die MNTB-Zellzahlen der jeweils linken und rechten Bezirke in Nissl-Färbung.

Tier	vl links	dl links	vm links	dm links	vl rechts	dl rechts	vm rechts	dm rechts
OG04	10	17	11	24	9	11	17	9
OG05	19	9	10	13	17	13	4	34
OG08	10	7	20	11	13	11	9	12
OG11	7	16	7	14	8	3	4	17
OG12	23	11	7	38	11	25	7	17
OG14	20	17	10	21	25	10	7	18
OG15	17	16	13	27	23	24	0	35
OG17	34	9	1	21	21	20	8	26
OG19	21	16	10	17	10	2	1	18
OG21	17	10	2	28	14	15	6	22
DKB07	10	10	12	19	21	22	9	27
DKB14	23	20	1	45	14	10	12	24
DKB18	17	16	18	20	22	18	3	16
DKB19	15	15	18	12	8	17	5	15
DKB24	35	24	11	43	23	27	0	27
DKB25	18	11	13	25	18	11	0	20
DKB26	15	18	8	13	7	13	9	28
DKB27	14	15	2	33	21	21	13	33
DKB28	23	11	14	19	10	11	3	17
DKB30	10	8	12	20	17	18	6	30
DKB32	0	15	8	15	21	4	6	22
DKB33	25	14	2	33	17	10	18	24

Anhang

Tabelle 7: Übersicht über die berechneten Werte der MNTB-Zelldichten $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$ der jeweils linken und rechten Bezirke in Nissl-Färbung.								
Tier	vl links	dl links	vm links	dm links	vl rechts	dl rechts	vm rechts	dm rechts
OG04	0,63	1,17	1,20	1,51	1,23	0,97	1,59	1,44
OG05	1,57	1,30	1,59	1,11	0,61	0,92	0,47	1,10
OG08	0,49	0,73	0,89	0,58	0,88	1,15	0,80	0,97
OG11	1,04	0,84	0,68	0,86	0,37	0,35	0,31	0,82
OG12	1,26	0,68	0,65	1,40	0,60	0,79	0,57	0,67
OG14	0,71	0,88	1,38	1,08	0,84	0,91	0,56	0,66
OG15	0,74	0,98	0,32	0,89	0,61	1,21	0	1,10
OG17	1,33	1,08	0,50	0,82	0,80	1,51	0,99	0,97
OG19	1,18	1,25	1,47	0,75	0,88	0,45	0,54	1,62
OG21	0,77	0,67	0,83	1,03	0,81	0,84	0,75	0,99
DKB07	0,92	0,60	0,96	1,18	1,36	1,18	0,50	1,38
DKB14	0,87	0,97	0,55	1,56	0,98	1,00	1,22	1,78
DKB18	1,13	1,07	1,23	1,76	0,74	0,78	0,59	0,78
DKB19	1,02	0,93	1,01	0,71	0,50	1,11	0,31	0,77
DKB24	0,80	0,72	0,44	0,91	0,98	1,04	0	0,99
DKB25	1,11	0,66	0,86	1,56	0,98	0,88	0	1,05
DKB26	0,81	1,00	0,52	0,59	1,28	0,97	0,75	2,16
DKB27	0,59	0,75	0,26	1,04	0,86	1,25	0,87	1,22
DKB28	1,25	0,97	0,83	1,18	0,68	0,94	0,38	1,13
DKB30	0,57	0,85	0,79	1,08	0,69	1,15	0,62	1,26
DKB32	0	0,94	0,47	0,94	1,53	0,91	0,79	1,71
DKB33	1,34	1,21	0,80	1,80	1,03	0,68	1,64	1,45

Anhang

Tabelle 8:
Übersicht über die LNTB-Querschnittsflächen [μm^2] der jeweils linken und rechten Gehirnhälften in der Nissl-Färbung.

Tier	links	rechts
OG04	22900,72	16178,10
OG05		
OG08	11448,16	18783,77
OG11	16262,64	16321,85
OG12	9961,44	24278,59
OG14	14672,25	8926,39
OG15	21095,74	15525,17
OG16	18095,54	
OG17	23769,40	13951,58
OG19	23204,76	16782,30
OG21	12606,15	
DKB07	16009,79	11764,22
DKB14	15270,38	22379,90
DKB18	23810,12	10757,09
DKB19	14180,77	28848,63
DKB24	24679,58	14036,77
DKB25	16039,14	28596,04
DKB26	15718,16	19214,49
DKB27	15289,77	13819,72
DKB28	15762,89	22040,56
DKB30	17633,28	19104,49
DKB32	10269,62	
DKB33	14734,95	

Anhang

Tabelle 9: Übersicht über LNTB-Querschnittsflächen [μm^2] der jeweils linken und rechten Gehirnhälften in der Glycin-Färbung.		
Tier	links	rechts
OG04	21959,64	27550,64
OG05	20096,62	
OG08	15339,54	
OG11	17768,88	19089,36
OG12	27500,74	33042,88
OG14	44252,41	24611,20
OG15	53387,05	25808,62
OG16		
OG17	37607,10	28297,56
OG19	20954,71	35767,35
OG21	22724,27	31193,17
DKB07	21939,61	30768,53
DKB14	20939,45	
DKB18		25328,25
DKB19	15450,97	16105,45
DKB24	15627,93	21020,25
DKB25		20115,88
DKB26		21891,52
DKB27		19694,21
DKB28	20240,89	33355,06
DKB30		19439,94
DKB32	22179,92	21428,74
DKB33		

Anhang

Tabelle 10:
Übersicht über LNTB-Querschnittsflächen [μm^2] der jeweils linken und rechten Gehirnhälften in der GABA-Färbung.

Tier	links	rechts
OG04	15294,03	21116,94
OG05	20839,27	21873,16
OG08	18689,40	17895,95
OG11	19931,68	37021,64
OG12		
OG14	41418,84	
OG15		32019,98
OG16		
OG17	20130,36	
OG19	29477,78	32783,70
OG21	19693,95	18208,91
DKB07	26405,32	25929,10
DKB14	12318,14	21957,57
DKB18		
DKB19	16208,61	14306,16
DKB24	28324,06	20180,26
DKB25	15004,60	10868,65
DKB26	33126,65	29110,78
DKB27		17387,54
DKB28		20718,92
DKB30	24817,26	37615,11
DKB32		22586,21
DKB33		

Anhang

Tabelle 12: Übersicht über die gemittelten LNTB-Zellquerschnittsflächen [μm^2] der jeweils linken und rechten Bezirke in der Nissl-Färbung.				
Tier	lateral links	medial links	lateral rechts	medial rechts
OG04	109,23	126,23	111,72	126,98
OG08	110,42	83,70	115,26	123,03
OG11	94,74	79,29	116,99	88,52
OG12	92,98	85,99	113,03	137,26
OG14	125,55	100,44	113,85	80,41
OG15	112,40	84,39	111,43	114,24
OG16	62,42	83,09		
OG17	129,01	125,34	99,58	110,52
OG19	106,14	95,16	75,48	89,77
OG21	78,10	72,16	103,80	53,73
DKB07	89,55	64,25	53,43	53,69
DKB14	77,14	80,94	97,99	135,55
DKB18	94,31	90,43	87,00	95,69
DKB19	85,96	65,18	107,77	138,83
DKB24	83,17	88,61	83,64	96,69
DKB25	84,21	82,95	183,35	110,95
DKB26	125,06	111,79	111,43	105,97
DKB27	106,49	99,68	142,16	118,20
DKB28	139,74	97,30	92,69	125,91
DKB30	81,84	92,44	92,27	90,07
DKB32	71,11	64,23	37,49	50,06
DKB33	70,32	63,57		

Anhang

Tabelle 13:
Übersicht über die gemittelten LNTB-Zellquerschnittsflächen [μm^2] der jeweils linken und rechten Bezirke in der Glycin-Färbung.

Tier	lateral links	medial links	lateral rechts	medial rechts
OG04	83,82	78,30	67,50	71,08
OG05	67,14	62,34		62,44
OG08	94,62	79,94		
OG11	73,88	97,34	93,06	88,68
OG12	86,61	108,65	92,50	102,64
OG14	99,47	90,62		86,78
OG15	81,47	80,86	77,97	79,44
OG17	84,26	57,90	75,25	74,87
OG19	69,13	86,22	70,82	107,75
OG21	82,25	69,47	70,34	90,15
DKB07	77,10	57,78	85,06	102,06
DKB14	70,45	93,33		
DKB18			58,07	82,24
DKB19	74,74		86,85	97,08
DKB24	74,44	64,65	53,91	51,25
DKB25			55,08	53,72
DKB26			103,21	91,78
DKB27			78,51	77,06
DKB28	43,79	55,09	57,41	71,42
DKB30			56,85	53,87
DKB32	58,45	60,37	57,92	54,62

Anhang

Tabelle 14:
Übersicht über die gemittelten LNTB-Zellquerschnittsflächen [μm^2] der jeweils linken und rechten Bezirke in der GABA-Färbung.

Tier	lateral links	medial links	lateral rechts	medial rechts
OG04	71,87	89,02	67,35	104,37
OG05	122,58	65,54	141,87	134,25
OG08	100,38	122,55	111,30	104,19
OG11	87,84		125,16	77,56
OG14	122,37	111,95		
OG15			89,58	108,71
OG17	61,82	94,11		
OG19	111,87	101,94	97,04	101,57
OG21	78,85	67,48	84,02	88,39
DKB07	82,47	101,09	97,86	131,38
DKB14	95,79	111,17	88,42	115,44
DKB19	90,83	79,63	103,74	99,71
DKB24	124,81	70,49	70,98	81,28
DKB25	67,74	74,07	161,07	75,49
DKB26	96,31	70,68	98,44	87,77
DKB27			85,77	
DKB28			75,88	61,01
DKB30	104,41	101,94	108,05	106,24
DKB32			75,60	89,99

Anhang

Tabelle 15:
Übersicht über die LNTB-Zellzahlen der jeweils linken und rechten Bezirke in der Nissl-Färbung.

Tier	vl links	dl links	vm links	dm links	vl rechts	dl rechts	vm rechts	dm rechts
OG04	1	2	4	5	2	4	3	4
OG08	2	4	1	1	4	5	5	4
OG11	6	2	8	1	4	5	8	3
OG12	3	4	3	3	2	3	3	3
OG14	5	3	6	6	4	6	2	2
OG15	6	2	8	5	2	4	6	4
OG16	1	7	6	4				
OG17	4	3	5	3	1	5	1	2
OG19	6	3	4	3	9	7	5	10
OG21	3	4	2	3	1	1	2	1
DKB07	7	5	6	7	0	4	1	3
DKB14	5	3	5	4	1	3	5	5
DKB18	6	7	6	8	3	0	2	4
DKB19	3	3	1	3	2	5	5	10
DKB24	7	6	11	7	5	0	1	4
DKB25	7	7	8	2	3	2	3	4
DKB26	4	4	7	4	4	6	4	2
DKB27	3	3	5	4	4	2	4	2
DKB28	2	3	5	2	5	4	3	5
DKB30	5	5	9	2	1	3	9	2
DKB32	7	7	4	7				
DKB33	5	4	6	2				

Anhang

Tabelle 16:
Übersicht über die LNTB-Zellzahlen der jeweils linken und rechten Bezirke in der Glycin-Färbung.

Tier	vl links	dl links	vm links	dm links	vl rechts	dl rechts	vm rechts	dm rechts
OG04	3	9	4	5	8	4	6	3
OG05	2	8	7	3	1	1	0	1
OG08	6	4	6	5				
OG11	0	3	1	0	5	8	1	0
OG12	4	4	6	2	4	10	4	2
OG14	5	7	6	3	0	1	3	3
OG15	1	6	3	11	2	6	7	3
OG17	11	11	12	9	8	6	5	3
OG19	3	2	1	0	9	2	6	4
OG21	5	3	7	6	8	13	10	5
DKB07	3	7	3	5	1	3	1	4
DKB14	3	3	3	4				
DKB18					8	7	7	10
DKB19	4	2	0	0	3	6	3	6
DKB24	3	6	7	10	3	4	6	12
DKB25					8	7	14	5
DKB26					7	2	1	2
DKB27					6	6	3	7
DKB28	8	6	4	2	8	4	3	3
DKB30					8	7	12	5
DKB32	0	6	9	5	10	7	6	8

Anhang

Tabelle 17: Übersicht über die LNTB-Zellzahlen der jeweils linken und rechten Bezirke in der GABA-Färbung.								
Tier	vl links	dl links	vm links	dm links	vl rechts	dl rechts	vm rechts	dm rechts
OG04	2	0	2	1	0	2	3	2
OG05	2	4	3	0	1	3	1	2
OG08	4	6	0	3	1	2	0	1
OG11	1	2	0	1	1	4	1	1
OG14	4	5	1	1				
OG15					1	5	0	1
OG17	2	4	2	0				
OG19	4	2	4	7	3	3	6	0
OG21	4	2	1	1	2	3	3	1
DKB07	5	2	1	1	0	5	4	2
DKB14	4	2	3	3	1	3	0	1
DKB19	2	4	0	4	1	3	3	3
DKB24	2	1	5	5	4	6	3	2
DKB25	1	1	2	1	1	0	5	1
DKB26	5	1	1	4	2	1	2	2
DKB27					0	5	0	0
DKB28					1	5	0	4
DKB30	5	4	6	4	4	5	4	3
DKB32					3	5	7	4

Anhang

Tabelle 19: Übersicht über die berechneten Werte der LNTB-Zelldichten $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$ der jeweils linken und rechten Bezirke in der Nissl-Färbung.								
Tier	vl links	dl links	vm links	dm links	vl rechts	dl rechts	vm rechts	dm rechts
OG04	0,16	0,34	0,73	0,84	0,50	1,11	0,67	0,91
OG08	0,65	1,49	0,32	0,36	0,80	1,00	1,09	0,94
OG11	1,43	0,53	1,94	0,23	0,93	1,31	2,23	0,66
OG12	1,11	1,79	1,20	1,13	0,32	0,51	0,52	0,48
OG14	1,49	0,96	1,36	1,50	1,35	2,43	1,06	1,06
OG15	1,06	0,43	1,42	0,93	0,51	1,03	1,51	0,96
OG16	0,21	1,60	1,33	0,88				
OG17	0,65	0,54	0,79	0,55	0,26	1,33	0,33	0,58
OG19	0,90	0,59	0,74	0,48	2,11	1,73	1,27	2,23
OG21	0,88	1,16	0,67	1,06	0,80	0,82	1,51	0,72
DKB07	1,56	1,22	1,69	1,79	0	1,35	0,35	1,08
DKB14	1,23	0,74	1,41	1,02	0,20	0,61	0,86	0,78
DKB18	0,98	1,12	1,10	1,31	1,09	0	0,71	1,58
DKB19	0,76	0,88	0,34	0,81	0,29	0,75	0,69	1,24
DKB24	1,26	1,01	1,45	1,09	1,44	0	0,33	1,03
DKB25	1,69	1,59	1,91	0,57	0,42	0,26	0,43	0,55
DKB26	1,01	1,08	1,62	1,07	0,85	1,16	0,87	0,42
DKB27	0,83	0,82	1,21	1,03	1,28	0,63	1,08	0,54
DKB28	0,50	0,79	1,27	0,49	0,94	0,66	0,57	0,88
DKB30	1,16	1,23	1,75	0,47	0,24	0,70	1,61	0,39
DKB32	2,65	2,63	1,46	3,05	0	3,13	5,78	3,90
DKB33	1,21	1,13	1,64	0,60				

Anhang

Tabelle 20:
Übersicht über die berechneten Werte der LNTB-Zelldichten $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$ der jeweils linken und rechten Bezirke in der Glycin-Färbung.

Tier	vl links	dl links	vm links	dm links	vl rechts	dl rechts	vm rechts	dm rechts
OG04	0,47	1,49	0,90	0,98	1,03	0,64	0,94	0,44
OG05	0,42	1,66	1,31	0,55	0,37	0,43	0	0,43
OG08	1,31	0,94	1,80	1,42				
OG11	0	0,76	0,19	0	1,02	1,73	0,23	0
OG12	0,52	0,67	0,90	0,28	0,48	1,17	0,54	0,23
OG14	0,43	0,70	0,45	0,30	0	0,21	0,44	0,40
OG15	0,08	0,49	0,21	0,79	0,30	0,91	1,06	0,47
OG17	1,12	1,20	1,33	0,96	1,05	0,84	0,81	0,42
OG19	0,55	0,37	0,19	0	0,99	0,26	0,72	0,38
OG21	0,85	0,60	1,14	1,04	1,24	1,94	1,24	0,54
DKB07	0,58	1,33	0,49	0,91	0,12	0,37	0,14	0,55
DKB14	0,59	0,59	0,54	0,76				
DKB18					1,31	1,16	1,10	1,51
DKB19	1,00	0,53	0	0	0,66	1,42	0,94	1,42
DKB24	0,79	1,51	1,64	2,67	0,65	0,81	1,14	1,92
DKB25					1,55	1,31	3,29	0,99
DKB26					1,19	0,38	0,21	0,34
DKB27					1,21	1,21	0,62	1,41
DKB28	1,47	1,14	0,88	0,40	0,92	0,47	0,40	0,35
DKB30					1,40	1,28	3,15	1,20
DKB32	0	1,10	1,53	0,95	1,82	1,29	1,17	1,53

Anhang

Tabelle 21: Übersicht über die berechneten Werte der LNTB-Zelldichten $[(1/\mu\text{m}) \times 10^{-3}]$ der jeweils linken und rechten Bezirke in der GABA-Färbung.								
Tier	vl links	dl links	vm links	dm links	vl rechts	dl rechts	vm rechts	dm rechts
OG04	0,53	0	0,48	0,24	0	0,39	0,57	0,38
OG05	0,35	0,76	0,60	0	0,17	0,48	0,24	0,38
OG08	0,76	1,29	0	0,60	0,24	0,48	0	0,19
OG11	0,19	0,39	0	0,22	0,10	0,41	0,12	0,10
OG14	0,32	0,55	0,09	0,10				
OG15					0,12	0,62	0	0,12
OG17	0,34	0,76	0,45	0				
OG19	0,57	0,31	0,49	0,86	0,34	0,38	0,96	0
OG21	0,72	0,47	0,20	0,19	0,43	0,70	0,76	0,18
DKB07	0,68	0,31	0,14	0,17	0	0,78	0,66	0,29
DKB14	1,21	0,63	1,01	1,05	0,18	0,60	0	0,16
DKB19	0,43	0,95	0	1,15	0,27	0,89	0,84	0,86
DKB24	0,28	0,14	0,67	0,75	0,71	1,25	0,61	0,40
DKB25	0,26	0,29	0,44	0,28	0,36	0	1,94	0,41
DKB26	0,56	0,12	0,12	0,53	0,28	0,13	0,30	0,26
DKB27					0	1,13	0	0
DKB28					0,18	0,99	0	0,76
DKB30	0,76	0,69	1,02	0,62	0,47	0,47	0,42	0,33
DKB32					0,54	0,92	1,31	0,67

6.2 Literaturverzeichnis

- Abbas, L., Rivolta, M. N. (2015): "Aminoglycoside ototoxicity and hair cell ablation in the adult gerbil: A simple model to study hair cell loss and regeneration." Hear Res **325**: 12-26, DOI 10.1016/j.heares.2015.03.002.
- Albrecht, O., Dondzillo, A., Mayer, F., Thompson, J. A., Klug, A. (2014): Inhibitory projections from the ventral nucleus of the trapezoid body to the medial nucleus of the trapezoid body in the mouse. Front Neural Circuits **8**, 83 DOI: 10.3389/fncir.2014.00083
- Alharazneh, A., Luk, L., Huth, M., Monfared, A., Steyger, P. S., Cheng, A. G., Ricci, A. J. (2011): Functional hair cell mechanotransducer channels are required for aminoglycoside ototoxicity. PLoS One **6**, e22347 DOI: DOI 10.1371/journal.pone.0022347
- Alvarado, J. C., Fuentes-Santamaria, V., Henkel, C. K. (2009): "Rapid modifications in calretinin immunostaining in the deep layers of the superior colliculus after unilateral cochlear ablation." Hear Res **247**(1): 78-86, 10.1016/j.heares.2008.10.005.
- Amaral, L., Ganho-Avila, A., Osorio, A., Soares, M. J., He, D., Chen, Q., Mahon, B. Z., Goncalves, O. F., Sampaio, A., Fang, F., Bi, Y., Almeida, J. (2016): "Hemispheric asymmetries in subcortical visual and auditory relay structures in congenital deafness." Eur J Neurosci **44**(6): 2334-2339, DOI 10.1111/ejn.13340.
- Avraham, K. B. (2003): "Mouse models for deafness: lessons for the human inner ear and hearing loss." Ear Hear **24**(4): 332-341, 10.1097/01.aud.0000079840.96472.db.
- Baydyuk, M., Xu, J., Wu, L. G. (2016): "The calyx of Held in the auditory system: Structure, function, and development." Hear Res **338**: 22-31, DOI 10.1016/j.heares.2016.03.009.
- Birkenhäger, R., Aschendorff, A., Schipper, J., Laszig, R. (2007): "Nicht-syndromale hereditäre Schwerhörigkeiten." Laryngo Rhino Otol **86**(4): 299-313, 10.1055/s-2007-966309.
- Bledsoe, S. C., Jr., Nagase, S., Miller, J. M., Altschuler, R. A. (1995): "Deafness-induced plasticity in the mature central auditory system." Neuroreport **7**(1): 225-229
- Bledsoe, S. C., Snead, C. R., Helfert, R. H., Prasad, V., Wenthold, R. J., Altschuler, R. A. (1990): "Immunocytochemical and lesion studies support the hypothesis that the projection from the medial nucleus of the trapezoid body to the lateral superior olive is glycinergic." Brain Res **517**(1-2): 189-194

Anhang

- Bootz, F., Behrendt, W. (2005): Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde. Pädiatrie. C. P. Speer, M. Gehr (Ed.). Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 1023-1042.
- Brand, A., Behrend, O., Marquardt, T., McAlpine, D., Grothe, B. (2002): "Precise inhibition is essential for microsecond interaural time difference coding." Nature **417**(6888): 543-547, 10.1038/417543a.
- Brummett, R. E., Bendrick, T., Himes, D. (1981): "Comparative ototoxicity of bumetanide and furosemide when used in combination with kanamycin." J Clin Pharmacol **21**(11-12 Pt 2): 628-636
- Buras, E. D., Holt, A. G., Griffith, R. D., Asako, M., Altschuler, R. A. (2006): "Changes in glycine immunoreactivity in the rat superior olivary complex following deafness." J Comp Neurol **494**(1): 179-189, 10.1002/cne.20795.
- Butler, B. E., Lomber, S. G. (2013): "Functional and structural changes throughout the auditory system following congenital and early-onset deafness: implications for hearing restoration." Front Syst Neurosci **7**: 92
- Cant, N. B., Hyson, R. L. (1992): "Projections from the lateral nucleus of the trapezoid body to the medial superior olivary nucleus in the gerbil." Hear Res **58**(1): 26-34
- Casey, M. A. (1990): "The effects of aging on neuron number in the rat superior olivary complex." Neurobiol Aging **11**(4): 391-394
- Cheal, M. L. (1986): "The gerbil: a unique model for research on aging." Exp Aging Res **12**(1): 3-21, 10.1080/03610738608259430.
- Ciesla, K., Lewandowska, M., Skarzynski, H. (2016): "Health-related quality of life and mental distress in patients with partial deafness: preliminary findings." Eur Arch Otorhinolaryngol **273**(3): 767-776, 10.1007/s00405-015-3713-7.
- Clements, M., Kelly, J. B. (1978): "Auditory spatial responses of young guinea pigs (*Cavia porcellus*) during and after ear blocking." J Comp Physiol Psychol **92**(1): 34-44
- Dalles, C. (2009): Dissertation: "Der laterale Kern des Trapezkörpers (LNTB) und die mediale obere Olive (MSO): Altersbedingte Veränderungen bei der Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*)." Medizinische Fakultät der Universität Regensburg,
- Denoyelle, F., Marlin, S., Weil, D., Moatti, L., Chauvin, P., Garabedian, E. N., Petit, C. (1999): "Clinical features of the prevalent form of childhood

Anhang

- deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling." Lancet **353**(9161): 1298-1303, 10.1016/s0140-6736(98)11071-1.
- Dondzillo, A., Thompson, J. A., Klug, A. (2016): "Recurrent Inhibition to the Medial Nucleus of the Trapezoid Body in the Mongolian Gerbil (*Meriones Unguiculatus*)." PLoS One **11**(8): e0160241, 10.1371/journal.pone.0160241.
- Durante-Mangoni, E., Grammatikos, A., Utili, R., Falagas, M. E. (2009): "Do we still need the aminoglycosides?" Int J Antimicrob Agents **33**(3): 201-205, 10.1016/j.ijantimicag.2008.09.001.
- Fallon, J. B., Shepherd, R. K., Irvine, D. R. (2014): "Effects of chronic cochlear electrical stimulation after an extended period of profound deafness on primary auditory cortex organization in cats." Eur J Neurosci **39**(5): 811-820, 10.1111/ejn.12445.
- Fellinger, J., Holzinger, D., Pollard, R. (2012): "Mental health of deaf people." Lancet **379**(9820): 1037-1044, 10.1016/s0140-6736(11)61143-4.
- Forge, A., Schacht, J. (2000): "Aminoglycoside antibiotics." Audiol Neurootol **5**(1): 3-22, 13861.
- Franken, T. P., Smith, P. H., Joris, P. X. (2016): In vivo Whole-Cell Recordings Combined with Electron Microscopy Reveal Unexpected Morphological and Physiological Properties in the Lateral Nucleus of the Trapezoid Body in the Auditory Brainstem. Front Neural Circuits **10**, 69 DOI: 10.3389/fncir.2016.00069
- Friauf, E. (1995): "C-fos immunocytochemical evidence for acoustic pathway mapping in rats." Behav Brain Res **66**(1-2): 217-224
- Ghorayer, B., Sarwat, A., Linthicum, F. H., Jr. (1980): "Viable spiral ganglion cells in congenital and acquired profound hearing loss." J Laryngol Otol **94**(4): 367-376
- Gleich, O., Kadow, C., Strutz, J. (1998): "The postnatal growth of cochlear nucleus subdivisions and neuronal somata of the anteroventral cochlear nucleus in the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*)." Audiol Neurootol **3**(1): 1-20, DOI 10.1159/000013775.
- Gleich, O., Schafer, B., Kadow, C., Stuermer, I. W., Strutz, J. (2000): "Domestication differentially affects cochlear nucleus subdivisions in the gerbil." J Comp Neurol **428**(4): 609-615
- Gleich, O., Strutz, J. (2002): "Age dependent changes in the medial nucleus of the trapezoid body in gerbils." Hear Res **164**: 166-178

Anhang

- Gleich, O., Strutz, J. (2012): The Mongolian Gerbil as a Model for the Analysis of Peripheral and Central Age-Dependent Hearing Loss. Hearing Loss. S. Naz (Ed.). Rijeka, Croatia, InTech Europe.
- Gleich, O., Weiss, M., Strutz, J. (2004): "Age-dependent changes in the lateral superior olive of the gerbil (*Meriones unguiculatus*)." Hear Res **194**(1-2): 47-59
- Glendenning, K. K., Masterton, R. B. (1998): "Comparative morphometry of mammalian central auditory systems: variation in nuclei and form of the ascending system." Brain Behav Evol **51**(2): 59-89
- Glueckert, R., Bitsche, M., Miller, J. M., Zhu, Y., Prieskorn, D. M., Altschuler, R. A., Schrott-Fischer, A. (2008): "Deafferentation-associated changes in afferent and efferent processes in the guinea pig cochlea and afferent regeneration with chronic intrascalar brain-derived neurotrophic factor and acidic fibroblast growth factor." J Comp Neurol **507**(4): 1602-1621, 10.1002/cne.21619.
- Grothe, B. (2000): "The evolution of temporal processing in the medial superior olive, an auditory brainstem structure." Prog Neurobiol **61**(6): 581-610
- Grothe, B., Pecka, M. (2014): The natural history of sound localization in mammals - a story of neuronal inhibition. Front Neural Circuits **8**, 116 DOI: 10.3389/fncir.2014.00116
- Grothe, B., Pecka, M., McAlpine, D. (2010): "Mechanisms of sound localization in mammals." Physiol Rev **90**(3): 983-1012, 10.1152/physrev.00026.2009.
- Guinan, J. J., Norris, B. E., Guinan, S. S. (1972): "Single Auditory Units in the Superior Olivary Complex: II: Locations of Unit Categories and Tonotopic Organization." International Journal of Neuroscience **4**(4): 147-166, DOI 10.3109/00207457209164756.
- Harris, D. M., Dallos, P. (1984): "Ontogenetic changes in frequency mapping of a mammalian ear." Science **225**(4663): 741-743
- Hashino, E., Shero, M. (1995): "Endocytosis of aminoglycoside antibiotics in sensory hair cells." Brain Res **704**(1): 135-140
- Hashisaki, G. T., Rubel, E. W. (1989): "Effects of unilateral cochlea removal on anteroventral cochlear nucleus neurons in developing gerbils." J Comp Neurol **283**(4): 5-73
- Heffner, H. E., Heffner, R. S., Contos, C., Ott, T. (1994): "Audiogram of the hooded Norway rat." Hear Res **73**(2): 244-247

Anhang

- Heger, D., Holube, I. (2010): "Wie viele Menschen sind schwerhörig?" Z Audiol **49**(2): 61-70
- Helfert, R. H., Bonneau, J. M., Wenthold, R. J., Altschuler, R. A. (1989): "GABA and glycine immunoreactivity in the guinea pig superior olivary complex." Brain Res **501**(2): 269-286
- Henley, C. M., Rybak, L. P. (1995): "Ototoxicity in developing mammals." Brain Res Rev **20**(1): 68-90
- Hesse, G., Laubert, A. (2005): "Hörminderung im Alter - Ausprägung und Lokalisation." Dtsch Arztebl **102**: 2864-2868
- Hessel, H., Walger, M., Ernst, S., Foerst, A., Wedel, H., von Klünter, H., Walkowiak, W. (1998): "A Method for the Induction of a Cochlea Specific Auditory Deprivation in the Gerbil (*Meriones unguiculatus*)." ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec **60**: 61-66
- Huth, M. E., Ricci, A. J., Cheng, A. G. (2011): "Mechanisms of aminoglycoside ototoxicity and targets of hair cell protection." Int J Otolaryngol **2011**: 937861, 10.1155/2011/937861.
- ISO226:2003 (2003): "Acoustics -- Normal equal-loudness-level contours." International Organization for Standardization
- Joint Committee on Infant Hearing (2000): "Year 2000 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs." Am J Audiol **9**(1): 9-29, DOI 10.1044/1059-0889(2000/005).
- Jones, T. A., Leake, P. A., Snyder, R. L., Stakhovskaya, O., Bonham, B. (2007): "Spontaneous discharge patterns in cochlear spiral ganglion cells before the onset of hearing in cats." J Neurophysiol **98**(4): 1898-1908, 10.1152/jn.00472.2007.
- Kadar, A., Wittmann, G., Liposits, Z., Fekete, C. (2009): "Improved method for combination of immunocytochemistry and Nissl staining." J Neurosci Methods **184**(1): 115-118, DOI 10.1016/j.jneumeth.2009.07.010.
- Kandathil, C. K., Stakhovskaya, O., Leake, P. A. (2016): "Effects of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on the cochlear nucleus in cats deafened as neonates." Hear Res **342**: 134-143, 10.1016/j.heares.2016.10.011.
- Kandler, K., Clause, A., Noh, J. (2009): "Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits." Nat Neurosci **12**(6): 711-717, 10.1038/nn.2332.

Anhang

- Kapfer, C., Seidl, A. H., Schweizer, H., Grothe, B. (2002): "Experience-dependent refinement of inhibitory inputs to auditory coincidence-detector neurons." Nat Neurosci **5**(3): 247-253, 10.1038/nn810.
- Kong, W. J., Yin, Z. D., Fan, G. R., Li, D., Huang, X. (2010): "Time sequence of auditory nerve and spiral ganglion cell degeneration following chronic kanamycin-induced deafness in the guinea pig." Brain Res **1331**: 28-38, 10.1016/j.brainres.2010.02.058.
- Kopp-Scheinpflug, C., Lippe, W. R., Dorrscheidt, G. J., Rubsamen, R. (2003): "The medial nucleus of the trapezoid body in the gerbil is more than a relay: comparison of pre- and postsynaptic activity." J Assoc Res Otolaryngol **4**(1): 1-23, 10.1007/s10162-002-2010-5.
- Kotak, V. C., Sanes, D. H. (2014): "Developmental expression of inhibitory synaptic long-term potentiation in the lateral superior olive." Front Neural Circuits **8**: 67, 10.3389/fncir.2014.00067.
- Kulesza, R. J., Jr., Grothe, B. (2015): "Yes, there is a medial nucleus of the trapezoid body in humans." Front Neuroanat **9**: 35, DOI 10.3389/fnana.2015.00035.
- Kuwabara, N., DiCaprio, R. A., Zook, J. M. (1991): "Afferents to the medial nucleus of the trapezoid body and their collateral projections." J Comp Neurol **314**(4): 684-706, 10.1002/cne.903140405.
- Kuwabara, N., Zook, J. M. (1992): "Projections to the medial superior olive from the medial and lateral nuclei of the trapezoid body in rodents and bats." J Comp Neurol **324**(4): 522-538, 10.1002/cne.903240406.
- Leake, P. A., Hradek, G. T. (1988): "Cochlear pathology of long term neomycin induced deafness in cats." Hear Res **33**(1): 11-33
- Leake, P. A., Hradek, G. T., Chair, L., Snyder, R. L. (2006): "Neonatal deafness results in degraded topographic specificity of auditory nerve projections to the cochlear nucleus in cats." J Comp Neurol **497**(1): 13-31, 10.1002/cne.20968.
- Leake, P. A., Kuntz, A. L., Moore, C. M., Chambers, P. L. (1997): "Cochlear pathology induced by aminoglycoside ototoxicity during postnatal maturation in cats." Hear Res **113**(1-2): 117-132
- Leake-Jones, P. A., Vivion, M. C., O'Reilly, B. F., Merzenich, M. M. (1982): "Deaf animal models for studies of a multichannel cochlear prosthesis." Hear Res **8**(2): 225-246
- Lenarz, T., Boenninghaus, H. G. (2012): HNO. 14. Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg.

Anhang

- Lustig, L. R., Leake, P. A., Snyder, R. L., Rebscher, S. J. (1994): "Changes in the cat cochlear nucleus following neonatal deafening and chronic intracochlear electrical stimulation." Hear Res **74**(1-2): 29-37
- Magnusson, A. K., Kapfer, C., Grothe, B., Koch, U. (2005): "Maturation of glycinergic inhibition in the gerbil medial superior olive after hearing onset." J Physiol **568**(Pt 2): 497-512, 10.1113/jphysiol.2005.094763.
- Marcotti, W., van Netten, S. M., Kros, C. J. (2005): "The aminoglycoside antibiotic dihydrostreptomycin rapidly enters mouse outer hair cells through the mechano-electrical transducer channels." J Physiol **567**(Pt 2): 505-521, 10.1113/jphysiol.2005.085951.
- McGinn, M. D., Faddis, B. T. (1998): "Neuronal degeneration in the gerbil brainstem is associated with spongiform lesions." Microsc Res Tech **41**(3): 187-204
- Moeller, M. P. (2007): "Current state of knowledge: psychosocial development in children with hearing impairment." Ear Hear **28**(6): 729-739, 10.1097/AUD.0b013e318157f033.
- Moore, D. R. (1992): "Trophic influences of excitatory and inhibitory synapses on neurones in the auditory brain stem." Neuroreport **3**(3): 269-272
- Moore, M. J., Caspary, D. M. (1983): "Strychnine blocks binaural inhibition in lateral superior olivary neurons." J Neurosci **3**(1): 237-242
- Morton, C. C., Nance, W. E. (2006): "Newborn hearing screening--a silent revolution." N Engl J Med **354**(20): 2151-2164, 10.1056/NEJMra050700.
- Pardo, J. V., Fox, P. T., Raichle, M. E. (1991): "Localization of a human system for sustained attention by positron emission tomography." Nature **349**(6304): 61-64, DOI 10.1038/349061a0.
- Parkins, C. W. (1989): "Temporal response patterns of auditory nerve fibers to electrical stimulation in deafened squirrel monkeys." Hear Res **41**(2-3): 137-168
- Pasic, T. R., Moore, D. R., Rubel, E. W. (1994): "Effect of altered neuronal activity on cell size in the medial nucleus of the trapezoid body and ventral cochlear nucleus of the gerbil." J Comp Neurol **348**(1): 111-120, 10.1002/cne.903480106.
- Penhune, V. B., Zatorre, R. J., MacDonald, J. D., Evans, A. C. (1996): "Interhemispheric anatomical differences in human primary auditory cortex: probabilistic mapping and volume measurement from magnetic resonance scans." Cereb Cortex **6**(5): 661-672

Anhang

- Pickles, J. O. (2015): Auditory pathways: anatomy and physiology. Handbook of Clinical Neurology - The Human Auditory System, Fundamental Organization and Clinical Disorders. G. Celesia, G. Hickok, Elsevier. **129**: 3-25.
- Plauska, A., Borst, J. G., van der Heijden, M. (2016): "Predicting binaural responses from monaural responses in the gerbil medial superior olive." J Neurophysiol **115**(6): 2950-2963, 10.1152/jn.01146.2015.
- Polley, D. B., Thompson, J. H., Guo, W. (2013): "Brief hearing loss disrupts binaural integration during two early critical periods of auditory cortex development." Nat Commun **4**: 2547, 10.1038/ncomms3547.
- Popescu, M. V., Polley, D. B. (2010): "Monaural deprivation disrupts development of binaural selectivity in auditory midbrain and cortex." Neuron **65**(5): 718-731, 10.1016/j.neuron.2010.02.019.
- Radtke-Schuller, S., Schuller, G., Angenstein, F., Grosser, O., Goldschmidt, J., Budinger, E. (2016): "Brain atlas of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) in CT/MRI-aided stereotaxic coordinates." Brain Struct Funct. **221**(Suppl 1): 1-272, 10.1007/s00429-016-1259-0.
- Raggio, M. W., Schreiner, C. E. (2003): "Neuronal responses in cat primary auditory cortex to electrical cochlear stimulation: IV. Activation pattern for sinusoidal stimulation." J Neurophysiol **89**(6): 3190-3204, 10.1152/jn.00341.2002.
- Rayleigh, L. (1907): "On our Perception of Sound Direction." Philosophical Magazine **13**: 214
- Resendes, B. L., Williamson, R. E., Morton, C. C. (2001): "At the speed of sound: gene discovery in the auditory system." Am J Hum Genet **69**(5): 923-935, 10.1086/324122.
- Rizzi, M. D., Hirose, K. (2007): "Aminoglycoside ototoxicity." Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg **15**(5): 352-357, 10.1097/MOO.0b013e3282ef772d.
- Roberts, M. T., Seeman, S. C., Golding, N. L. (2014): The relative contributions of MNTB and LNTB neurons to inhibition in the medial superior olive assessed through single and paired recordings. Front Neural Circuits **8**, 49 DOI: DOI 10.3389/fncir.2014.00049
- Roberts, R. C., Ribak, C. E. (1987): "GABAergic neurons and axon terminals in the brainstem auditory nuclei of the gerbil." J Comp Neurol **258**(2): 267-280, DOI 10.1002/cne.902580207.

Anhang

- Rodriguez-Contreras, A., de Lange, R. P., Lucassen, P. J., Borst, J. G. (2006): "Branching of calyceal afferents during postnatal development in the rat auditory brainstem." J Comp Neurol **496**(2): 214-228, 10.1002/cne.20918.
- Rosowski, J. J., Ravicz, M. E., Teoh, S. W., Flandermeyer, D. (1999): "Measurements of middle-ear function in the Mongolian gerbil, a specialized mammalian ear." Audiol Neurootol **4**(3-4): 129-136
- Rübsamen, R., Gutowski, M., Langkau, J., Dorrscheidt, G. J. (1994): "Growth of central nervous system auditory and visual nuclei in the postnatal gerbil (*Meriones unguiculatus*)." J Comp Neurol **346**(2): 289-305, DOI 10.1002/cne.903460208.
- Russell, F. A., Moore, D. R. (1999): "Effects of unilateral cochlear removal on dendrites in the gerbil medial superior olivary nucleus." Eur J Neurosci **11**(4): 1379-1390
- Ryan, A. F. (1976): "Hearing sensitivity of the mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*." J Acoust Soc Am **59**(5): 1222-1226
- Ryan, A. F., Woolf, N. K., Sharp, F. R. (1982): "Tonotopic organization in the central auditory pathway of the Mongolian gerbil: a 2-deoxyglucose study." J Comp Neurol **207**(4): 369-380, 10.1002/cne.902070408.
- Santosa, H., Hong, K. S. (2013): "Asymmetry brain function in auditory cortex: a functional near-infrared spectroscopy study." Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc **2013**: 1784-1786, DOI 10.1109/embc.2013.6609867.
- Scott, J. E., Willett, I. H. (1966): "Binding of cationic dyes to nucleic acids and their biological polyanions." Nature **209**(5027): 985-987
- Sharma, A., Campbell, J., Cardon, G. (2015): "Developmental and cross-modal plasticity in deafness: evidence from the P1 and N1 event related potentials in cochlear implanted children." Int J Psychophysiol **95**(2): 135-144, DOI 10.1016/j.ijpsycho.2014.04.007.
- Shepherd, R. K., Javel, E. (1997): "Electrical stimulation of the auditory nerve. I. Correlation of physiological responses with cochlear status." Hear Res **108**(1-2): 112-144
- Sitka, U., Rehm, K., Rasinski, C. (1998): "Hörscreening Neugeborener mit einem Risiko für perinatale Hörschäden." Klin Padiatr **210**(2): 70-76, 10.1055/s-2008-1043853.
- Smith, M. E., Groves, A. K., Coffin, A. B. (2016): Editorial: Sensory Hair Cell Death and Regeneration. Front Cell Neurosci **10**, DOI: 10.3389/fncel.2016.00208

Anhang

- Smith, R. J., Bale, J. F., Jr., White, K. R. (2005): "Sensorineural hearing loss in children." Lancet **365**(9462): 879-890, 10.1016/s0140-6736(05)71047-3.
- Sommer, I., Lingenhohl, K., Friauf, E. (1993): "Principal cells of the rat medial nucleus of the trapezoid body: an intracellular in vivo study of their physiology and morphology." Exp Brain Res **95**(2): 223-239
- Sonntag, M., Englitz, B., Kopp-Scheinpflug, C., Rubsamen, R. (2009): "Early postnatal development of spontaneous and acoustically evoked discharge activity of principal cells of the medial nucleus of the trapezoid body: an in vivo study in mice." J Neurosci **29**(30): 9510-9520, 10.1523/jneurosci.1377-09.2009.
- Spangler, K. M., Warr, W. B. (1991): The descending auditory system. Neurobiology of Hearing: The Central Auditory System. R. A. Altschuler, R. B. Bobbin, B. M. Clopton, D. W. Hoffman (Ed.). New York, Raven Press: 27–46.
- Spirou, G. A., Berrebi, A. S. (1996): "Organization of ventrolateral periolivary cells of the cat superior olive as revealed by PEP-19 immunocytochemistry and Nissl stain." J Comp Neurol **368**(1): 100-120, 10.1002/(SICI)1096-9861(19960422)368:1<100::AID-CNE7>3.0.CO;2-7.
- Spirou, G. A., Berrebi, A. S. (1997): "Glycine immunoreactivity in the lateral nucleus of the trapezoid body of the cat." J Comp Neurol **383**(4): 473-488
- Spormann-Lagodzinski, M. E., Nubel, K., König, O., Gross, M. (2003): Ätiologie und Prävalenz permanenter kindlicher Hörstörungen in Deutschland. Wissenschaftliche Jahrestagung der DGPP, Rostock.
- Stakhovskaya, O., Hradek, G. T., Snyder, R. L., Leake, P. A. (2008): "Effects of age at onset of deafness and electrical stimulation on the developing cochlear nucleus in cats." Hear Res **243**(1-2): 69-77, 10.1016/j.heares.2008.05.007.
- Stehle, K. (2010): Dissertation: "Altersbedingte Veränderungen des inhibitorischen Systems im Nucleus Cochlearis der Mongolischen Wüstenrennmaus (*Meriones unguiculatus*).". Medizinische Fakultät der Universität Regensburg,
- Sullivan, J. M., Cohen, M. A., Pandit, S. R., Sahota, R. S., Borecki, A. A., Oleskevich, S. (2011): "Effect of epithelial stem cell transplantation on noise-induced hearing loss in adult mice." Neurobiol Dis **41**(2): 552-559, 10.1016/j.nbd.2010.11.001.

Anhang

- Sutton, G. J., Rowe, S. J. (1997): "Risk factors for childhood sensorineural hearing loss in the Oxford region." Br J Audiol **31**(1): 39-54
- Taylor, R. R., Nevill, G., Forge, A. (2008): "Rapid hair cell loss: a mouse model for cochlear lesions." J Assoc Res Otolaryngol **9**(1): 44-64, 10.1007/s10162-007-0105-8.
- Tierney, T. S., Russell, F. A., Moore, D. R. (1997): "Susceptibility of developing cochlear nucleus neurons to deafferentation-induced death abruptly ends just before the onset of hearing." J Comp Neurol **378**(2): 295-306
- Tollin, D. J., Koka, K., Tsai, J. J. (2008): "Interaural level difference discrimination thresholds for single neurons in the lateral superior olive." J Neurosci **28**(19): 4848-4860, 10.1523/jneurosci.5421-07.2008.
- Tollin, D. J., Yin, T. C. (2002): "The coding of spatial location by single units in the lateral superior olive of the cat. I. Spatial receptive fields in azimuth." J Neurosci **22**(4): 1454-1467
- Trattner, B., Gravot, C. M., Grothe, B., Kunz, L. (2013): Metabolic Maturation of Auditory Neurones in the Superior Olivary Complex. PLoS One **8**, e67351 DOI: doi: 10.1371/journal.pone.0067351
- Trune, D. R. (1982): "Influence of neonatal cochlear removal on the development of mouse cochlear nucleus: I. Number, size, and density of its neurons." J Comp Neurol **209**(4): 409-424, 10.1002/cne.902090410.
- Tsuchitani, C. (1977): "Functional organization of lateral cell groups of cat superior olivary complex." J Neurophysiol **40**(2): 296-318
- Vollmer, M., Beitel, R. E., Snyder, R. L., Leake, P. A. (2007): "Spatial selectivity to intracochlear electrical stimulation in the inferior colliculus is degraded after long-term deafness in cats." J Neurophysiol **98**(5): 2588-2603, 10.1152/jn.00011.2007.
- Vollmer, M., Leake, P. A., Beitel, R. E., Rebscher, S. J., Snyder, R. L. (2005): "Degradation of temporal resolution in the auditory midbrain after prolonged deafness is reversed by electrical stimulation of the cochlea." J Neurophysiol **93**(6): 3339-3355, 10.1152/jn.00900.2004.
- vonEconomo, C., Horn, L. (1930): "Über Windungsrelief, Maße und Rindenarchitektonik der Supratemporalfläche, ihre individuellen und ihre Seitenunterschiede." Z Neurol Psychiat **130**: 678-757
- Waguespack, J. R., Ricci, A. J. (2005): "Aminoglycoside ototoxicity: permeant drugs cause permanent hair cell loss." J Physiol **567**(Pt 2): 359-360, 10.1113/jphysiol.2005.094474.

Anhang

- Weatherstone, J. H., Kopp-Scheinpflug, C., Pilati, N., Wang, Y., Forsythe, I. D., Rubel, E. W., Tempel, B. L. (2017): "Maintenance of neuronal size gradient in MNTB requires sound-evoked activity." J Neurophysiol **117**(2): 756-766, 10.1152/jn.00528.2016.
- Webster, M., Webster, D. B. (1981): "Spiral ganglion neuron loss following organ of Corti loss: a quantitative study." Brain Res **212**(1): 17-30
- Wenthold, R. J., Huie, D., Altschuler, R. A., Reeks, K. A. (1987): "Glycine immunoreactivity localized in the cochlear nucleus and superior olivary complex." Neuroscience **22**(3): 897-912
- Wiegner, A. (2016): Dissertation: "Auswirkungen der gepaarten Stimulation des Hörnerven und des Nervus vagus auf die spektrale Plastizität im auditorischen Kortex der mongolischen Wüstenrennmaus." Graduate School of Life Sciences, Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- Wolf, N. K., Ryan, A. F. (1984): "The development of auditory function in the cochlea of the mongolian gerbil." Hear Res **13**(3): 277-283
- Xu, S. A., Shepherd, R. K., Chen, Y., Clark, G. M. (1993): "Profound hearing loss in the cat following the single co-administration of kanamycin and ethacrynic acid." Hear Res **70**(2): 205-215
- Youssoufian, M., Oleskevich, S., Walmsley, B. (2005): "Development of a robust central auditory synapse in congenital deafness." J Neurophysiol **94**(5): 3168-3180, 10.1152/jn.00342.2005.
- Zappia, J. J., Altschuler, R. A. (1989): "Evaluation of the effect of ototopical neomycin on spiral ganglion cell density in the guinea pig." Hear Res **40**(1-2): 29-37
- Zettel, M. L., Zhu, X., O'Neill, W. E., Frisina, R. D. (2007): "Age-related decline in Kv3.1b expression in the mouse auditory brainstem correlates with functional deficits in the medial olivocochlear efferent system." J Assoc Res Otolaryngol **8**(2): 280-293, DOI 10.1007/s10162-007-0075-x.

6.3 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Schematische Darstellung der afferenten Hörbahn S. 9
Bild der originalen Abbildung entnommen und modifiziert;
Verwendungserlaubnis von Verlag Elsevier erteilt am 08.03.2018.
Pickles, J. O. (2015): "Auditory pathways: anatomy and physiology. Handbook of Clinical Neurology - The Human Auditory System, Fundamental Organization and Clinical Disorders. G. Celesia, G. Hickok, Elsevier. **129**: 3-25.
- Abb. 2: Projektionsmuster der MSO S. 11
Bild der originalen Abbildung entnommen; Verwendungserlaubnis von Verlag Elsevier erteilt am 08.03.2018.
Grothe, B. (2000): "The evolution of temporal processing in the medial superior olive, an auditory brainstem structure." Prog Neurobiol **61**(6): 581-610
- Abb. 3: Projektionsmuster der LSO S. 12
Bild der originalen Abbildung entnommen; Verwendungserlaubnis von Verlag Elsevier erteilt am 08.03.2018.
Grothe, B. (2000): "The evolution of temporal processing in the medial superior olive, an auditory brainstem structure." Prog Neurobiol **61**(6): 581-610
- Abb. 4: Schematische Darstellung der Projektionen vom CN zu den Kernen MNTB, LNTB und MSO S. 14
- Abb. 5: Vergleich der Hörbereiche von Mensch, Gerbil und Ratte S. 22
Grafik der originalen Abbildung entnommen; Lizenz CC-BY-NC-ND 3.0 DE; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/de/legalcode>; 08.03.2018
Wiegner, A. (2016): Dissertation: "Auswirkungen der gepaarten Stimulation des Hörnerven und des Nervus vagus auf die spektrale Plastizität im auditorischen Kortex der mongolischen Wüstenrennmaus." Graduate School of Life Sciences, Julius-Maximilians-Universität Würzburg
https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/opus4-wuerzburg/frontdoor/deliver/index/docId/13588/file/Dissertation_Wiegner_Armin.pdf

Anhang

- Abb. 6: Foto eines frei präparierten Gerbil-Gehirns S. 24
Bild der originalen Abbildung entnommen und modifiziert; Lizenz
CC BY 4.0;
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode;>
08.03.2018
Radtke-Schuller, S., Schuller, G., Angenstein, F., Grosser, O.,
Goldschmidt, J., Budinger, E. (2016): "Brain atlas of the Mongolian
gerbil (*Meriones unguiculatus*) in CT/MRI-aided stereotaxic
coordinates." Brain Struct Funct. **221(Suppl 1)**: 1-272,
10.1007/s00429-016-1259-0.
- Abb. 7: Frontaler Schnitt durch das Gehirn eines Gerbils S. 31
Bild der originalen Abbildung entnommen und modifiziert; Lizenz
CC BY 4.0;
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode;>
08.03.2018
Radtke-Schuller, S., Schuller, G., Angenstein, F., Grosser, O.,
Goldschmidt, J., Budinger, E. (2016): "Brain atlas of the Mongolian
gerbil (*Meriones unguiculatus*) in CT/MRI-aided stereotaxic
coordinates." Brain Struct Funct. **221(Suppl 1)**: 1-272,
10.1007/s00429-016-1259-0.
- Abb. 8: Linker oberer Olivenkomplex des Tieres DKB18 mit Umrandungen
der Olivenkerne, Nissl S. 31
- Abb. 9a: Rechter Schnitt des Tieres OG08, Nissl S. 34
- Abb. 9b: Rechter Schnitt des Tieres OG08 mit Flächenbegrenzungen der
Kerne, Nissl S. 35
- Abb. 10: Linker Schnitt des Tieres DKB24 mit Bezirks-Unterteilung, Nissl
S. 36
- Abb. 11: Ausschnitt des linken MNTB von Tier DKB18, Nissl S. 39
- Abb. 12-157: Diagramme zu den Ergebnissen S. 43-265

Alle hier nicht eigens aufgeführten Abbildungen stammen von der Autorin.

6.4 Abkürzungsverzeichnis

ABC	Avidin-Biotin-Komplex
ABR	Auditory brainstem response
AG	Arbeitsgruppe
AVCN	Anteroventral cochlear nucleus, antero-ventraler Nucleus cochlearis
CN	Cochlear Nucleus, Nucleus cochlearis
DAB	Diaminobenzidin
dB	Dezibel
DCN	Dorsal cochlear nucleus, dorsaler Nucleus cochlearis
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DNLL	Dorsal nucleus of lateral lemniscus, dorsaler Nucleus des Lemniscus lateralis
GABA	Gamma-aminobutyric acid, Gamma-Aminobuttersäure
GAD	Glutamic-Acid-Decarboxylase
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
Hz	Hertz
IC	Inferior colliculus, Colliculus inferior
ILD	interaural level difference, interaurale Pegelunterschiede
ITD	interaural time delay, interaurale Laufzeitdifferenzen
KG	Körpergewicht
KSH	Kombinierte Schwerhörigkeit
LNTB	Lateral nucleus of the trapezoid body, lateraler Kern des Trapezkörpers
LSO	Lateral superior olive, laterale obere Olive
MGB	Medial geniculate body, Corpus geniculatum mediale
MNTB	Medial nucleus of the trapezoid body, medialer Kern des Trapezkörpers
MSO	Medial superior olive, mediale obere Olive
MTA	Medizinisch-technischer Assistent
MWU	Mann-Whitney-U-Test
NA	not available, nicht verfügbar

Anhang

NaCl	Natriumchlorid
NDS	Normal-Donkey-Serum, Normalserum Esel
PB	Phosphat-Puffer
PBS	Phosphate buffered saline, phosphatgepufferte Salzlösung
PBST	Phosphate buffered saline with Triton® X-100, phosphatgepufferte Salzlösung mit Triton® X-100
PVCN	Posteroventral cochlear nucleus, postero-ventraler Nucleus cochlearis
RNA	Ribonukleinsäure
ROI	Region Of Interest
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SES	Schallempfindungsstörung
SLS	Schallleitungsstörung
SOC	superiorer Olivenkomplex
SPL	Schalldruckpegel
VNLL	Ventral nucleus of lateral lemniscus, ventraler Nucleus des Lemniscus lateralis
VNTB	Ventral nucleus of the trapezoid body, ventraler Kern des Trapezkörpers
vs.	versus
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

7 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h. c. Rudolf Hagen danke ich herzlich für die Bereitstellung der räumlichen und finanziellen Mittel und die Möglichkeit, an seinem Lehrstuhl zu promovieren.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Maike Vollmer, die diese Arbeit mit höchster fachlicher Kompetenz betreut hat und mich immer wieder motiviert hat. Ohne ihre wiederholten und ausführlichen Korrekturen hätte diese Arbeit nie fertiggestellt werden können.

Ein weiteres großes Dankeschön geht an Herrn Prof. Dr. rer. nat. Otto Gleich für die Digitalisierung der Schnitte sowie die ausführlichen und wertvollen Tipps bzw. Korrekturen, ohne die ich manchmal nicht weiter gekommen wäre.

Unserer MTA, Frau Barbara Kellner, möchte ich danken für die Durchführung der histologischen Arbeiten, aber auch für die aufbauenden Worte und die Hilfe bei allen Fragen rund ums Mikroskopieren.

Die vorliegende Arbeit entstand im Rahmen des DFG-Projekts VO 640/2-2. Der Deutschen Forschungsgemeinschaft gilt daher mein Dank für die Unterstützung.

Meinem Bruder Dr. rer. nat. Timo Eninger, der mich in allen Lebenslagen unterstützt und mir auch bei der Dissertation beigestanden hat, möchte ich herzlichst danken.

Meinen Eltern Margarethe und Reinhold Eninger möchte ich von tiefstem Herzen danken. Ich danke euch für die Ermöglichung meines Studiums und dafür, dass ihr immer an mich geglaubt habt. Ohne euch wäre ich nie so weit gekommen.

Ich danke meinem Freund Daniel Ostermeier, der mich immer wieder zum Lachen bringt. Danke für dein Verständnis und die Unterstützung während des Studiums, der Dissertation sowie in allen anderen Lebenslagen.

8 Lebenslauf

SCHULBILDUNG

09/1997 – 07/2001	Berta-Hummel-Schule, Bad Saulgau
09/2001 – 06/2010	Störck-Gymnasium, Bad Saulgau
2010	Allgemeine Hochschulreife

STUDIUM

05/2011 – 02/2016	Studium der Zahnmedizin Julius-Maximilians-Universität Würzburg
03/2012	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
10/2013	Zahnärztliche Vorprüfung
02/2016 – 06/2016	Staatsexamen
07/2016	Approbation

BERUF

10/2016 – 09/2018	Vorbereitungsassistentin
seit 10/2018	angestellte Zahnärztin

