Sitzungsberichte der Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin *123/124(2015), 189–214*

Marlies Knipper und Ulrike Zimmermann

Über Hörstörungen, Stress und Emotionen. Wie unser Ohr Gehirnfunktionen beeinflusst

Einleitung

Unser Hörorgan ist das einzige universale sensorische Organ der Säugetiere. Während die Unfähigkeit zu sehen oder zu riechen im Tierreich auf natürliche Weise vorkommt, gibt es keine Spezies mit natürlich vorkommender Taubheit (Horowitz 2013). Dies zeigt bereits, dass unser Hörorgan möglicherweise eine besondere Stellung unter den sensorischen Systemen einnimmt. Es hat sich als Detektor für Vibrationen sehr früh aus bewegungssensitiven Härchen entwickelt. In der einfachsten Form führen vibrationsinduzierte Auslenkungen der Stereozilien zu einem Einstrom von positiver Ladung in einer primären Sinneszelle, die dann über Botenstoffe (Transmitter, wie z. B. Glutamat) zu einer Reizweiterlenkung ins zentrale Nervensystem führt. Die besondere Fähigkeit unseres Hörorgans liegt in der enormen dynamischen Breite der Lautheitswahrnehmung von 1 : 6.000.000 (0 dB bis 130 dB). D. h. das Hören des Fallens einer Stecknadel und des Lärm eines Düsenjets bedarf der Kodierung eines breiten Lautheitsspektrums. Unser Hörorgan kann eine Informationsübertragungsleistung von bis zu 30 Millionen Bits/Sekunde erreichen (Wang et al. 2006), was dem circa 30-fachen der möglichen Leistung des visuellen Systems entspricht. Darüber hinaus werden im auditorischen System Informationen mit einer Auflösung von 0.1 Millisekunden (ms) übertragen, was immerhin noch fast hundertfach schneller ist als die Auflösung eines Navigationsgerätes (Wang et al. 2006). Insbesondere die zeitliche Auflösung ist essentiell für unser Sprachverständnis, denn 90 % eines jeden Wortes werden offenbar in den ersten 73 ms verstanden (Wang et al. 2006). Diese außergewöhnliche

Leistungsfähigkeit der Informationsübertragung unseres Hörsystems ist darauf zurückzuführen, dass verschiedene sensorische Zellen in unserem Hörorgan synergistisch an der Schallkodierung beteiligt sind und sich auf die dynamische Breite und schnelle Informationsübertragung spezialisiert haben.

Lärmschäden verursachen den Verlust von äußeren Haarzellen

Die drei Reihen äußerer Haarzellen (ÄHZ) (**Abb. 1a**) verstärken durch ihre aktiven Schwingungen am Ort der maximalen Auslenkung der Basilarmembran leise Töne und dämpfen laute Töne (**Abb. 1b**). Durch Lärmexposition können äußere Haarzellen sterben (Abb. 1b, pathologisch; **Abb. 1c**). Dadurch kommt es zum Verlust der messbaren Hörschwelle, die mit den sog. auditorisch-evozierten Hirnstammpotenzialen (**Abb. 2**) in der Klinik oder beim HNO Arzt diagnostiziert werden kann. Durch den Verlust der ÄHZ kann es u. a. auch zu einem Verlust der Dämpfung von lauten Schallintensitäten kommen. Dieses Phänomen, das als „Rekruitment“ bezeichnet wird, hat zur Folge, dass leise Geräusche schlechter und laute Geräusche lauter gehört werden. Rekruitment tritt oft im Alter auf und wird als Cocktailparty-Effekt bezeichnet (McLachlan and Wilson 2010). Da für die Reorganisation kortikaler Projektionen in allen beobachteten Fällen eine Verminderung der Hörschwelle Voraussetzung ist (siehe zur Übersicht: Knipper et al. 2013), kann man davon ausgehen, dass Plastizitätsphänomene im auditorischen Kortex, die mit der Veränderung der tonotopen Frequenzordnung einhergehen, mit Schädigungen der ÄHZ korrelieren.

Schlussfolgerung: Äußere Haarzellen definieren die diagnostizierbare Hörschwelle im Klinikalltag. Ihr Verlust führt zu klinisch messbaren Hörverlust.

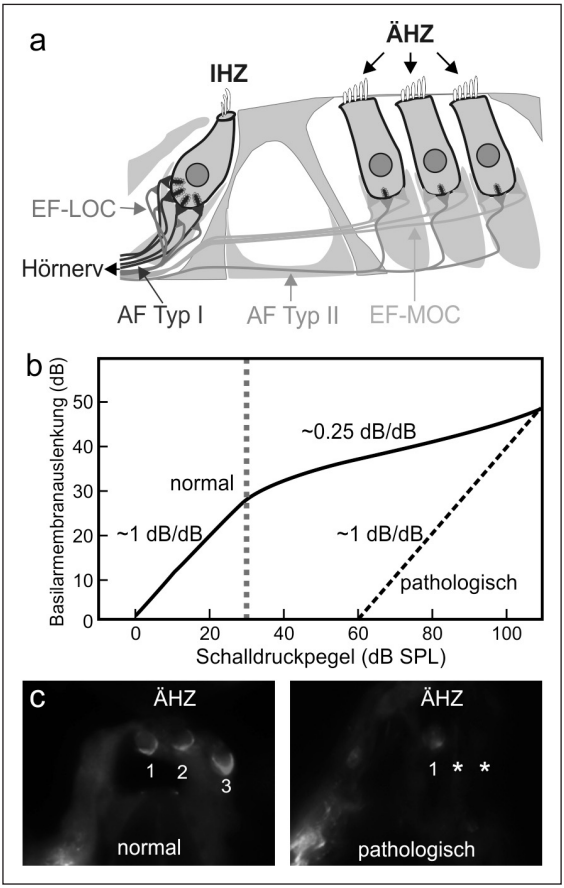

Abb. 1: *Entstehung von Schwerhörigkeit und Rekruitment durch Verlust der äußeren Haarzellen (ÄHZ).* **(a)** *Schematische Darstellung des Innervationsmusters des Cortischen Organs. Afferente (d. h. Signalleitung vom Gehör zum Gehirn) Hörnervenfasern Typ I (AF Typ I) innervieren die innere Haarzelle (IHZ), afferente Typ II Hörnervenfasern (AF Typ II) die äußere Haarzelle (ÄHZ). Efferente Hörnervenfasern (d.h. Signalleitung vom Gehirn zum Gehör), die auf die IHZ projizieren, enden nicht direkt an der Sinneszelle, sondern in der Nähe der IHZ an den afferenten Nervenfasern (EF-LOC). Der Ausgangspunkt für EF-LOC Efferenzen ist die laterale obere Olive im Hirnstamm. EF-MOC Efferenzen aus der medialen oberen Olive projizieren auf die ÄHZ und enden direkt an der Sinneszelle.*
(b) *ÄHZ sind in der Lage ein Schallsignal aktiv zu verstärken oder zu dämpfen. Deshalb kann der normal Hörende leise Töne noch wahrnehmen und sehr laute Töne ertragen. Sind die ÄHZ geschädigt, werden geringe Lautstärken nicht oder sehr schlecht wahrgenommen, starke Lautstärken werden schnell als zu laut, schmerzhaft, verzerrt und unbehaglich empfunden (pathologisch). Diese eingeschränkte Hördynamik wird als Rekruitment bezeichnet.*
(c) *Die Integrität der ÄHZ kann durch Färbung mit einem Markerprotein (rot) dargestellt wurden. Links, intakte ÄHZ (Reihe 1–3); rechts durch Lärmexposition geschädigte und abgestorben ÄHZ (*).*

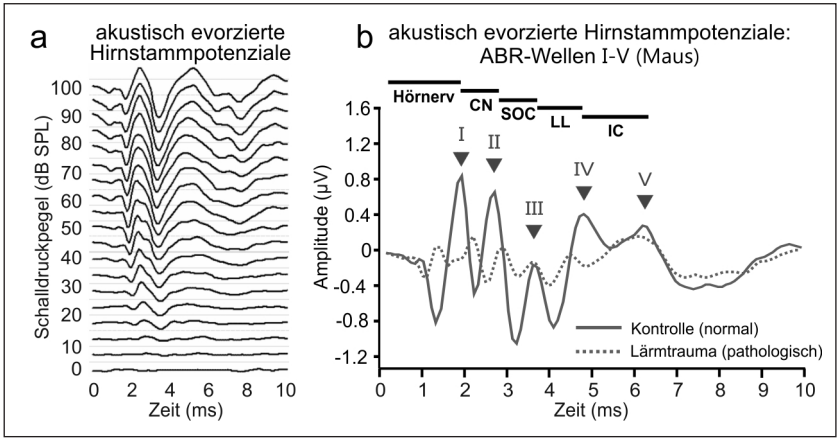

Abb. 2: *Die Hirnstammaudiometrie als HNO-ärztliche Untersuchungsmethode zur Aufdeckung von Hörstörungen.* **(a)** *Akustisch evozierte Hirnstammpotenziale (auditory brainstem respone, ABR) eines normal Hörenden.* **(b)** *Akustisch evozierte ABR-Wellen (I-V) einer Maus vor (graue Linie) und nach (rote Linie) einem Lärmtrauma. Nach einem Lärmtrauma sind die ABR Wellen stark reduziert. Die Wellen lassen sich topographisch verschiedenen Stationen der Hörbahn zuordnen. Die Welle I wird dem Hörnerv und die Welle II dem Nucleus cochlearis (CN) zugeschrieben; die Welle III wird im oberen Olivenkomplex (SOC) und die Welle IV im Lemniscus lateralis (LL) generiert; die Welle V wird dem Colliculus inferior (IC) im Mittelhirnbereich zugeordnet.*

Lärmschäden verursachen den Verlust von Hörnervenfasern

Während der Verlust der ÄHZ seit langer Zeit bekannt ist und über die Reduktion der Auslenkung der Basilarmembran wesentlich zum Verlust der Hörschwelle beiträgt, ist erst kürzlich bekannt geworden, dass unabhängig vom Haarzellverlust auch Hörnervenfasern degenerieren können (**Abb. 1a**). So konnte gezeigt werden, dass Hörnervenfasern sogar bei moderaten Lärmexpositionen, die nicht zu einem Verlust der ÄHZ führen und dadurch nicht diagnostizierbar sind, degenerieren können (Furman et al. 2013; Kujawa and Liberman 2009; Lin et al. 2011). Die Degeneration der Hörnervenfasern findet ausschließlich an der Synapse der inneren Haarzelle (IHZ) (**Abb. 1a**), nicht der ÄHZ, statt. Die IHZ ist anders als die meisten Synapsen des Gehirns, mit mehreren Hörnervenfasern verbunden: im Menschen mit circa 8 und im Nager mit 20–30 (Glowatzki et al. 2008).

Es gibt mindestens zwei Typen von Hörnervenfasern, die sich in ihrer Empfindlichkeit für Lautstärke und in ihrer Entladungsrate (englisch: ***S***pontaneous [Firing] ***R***ate, SR) unterscheiden. Die Hörnervenfasern einer IHZ stehen jeweils 1:1 einer präsynaptisch lokalisierten sog. Bändersynapse (Ribbon) gegenüber. An jedem Ribbon einer IHZ werden über 100 synaptische Vesikel zur unmittelbaren Membranfusion und Transmitterfreisetzung bereitgestellt (**Fig. 3a**). Die Ribbonstrukturen, die gegenüber von empfindlichen bzw. weniger empfindlichen Hörnervenfasern lokalisiert sind, unterscheiden sich in der Wahrscheinlichkeit mit der sie entweder mehrere Vesikel gleichzeitig, d. h. synchronisiert (**Fig. 3b**) oder einzelne Vesikel nacheinander, also sequenziell (**Fig. 3c**) zur Fusion mit der IHZ Membran bringen, siehe zur Übersicht (Glowatzki et al. 2008). Im ersten Fall einer „monophasischen" (synchronisierten) Vesikelfusion sind die Amplituden von akustisch-evozierten exzitatorischen (erregenden) postsynaptischen Potenzialen (EPSP) des Hörnervs steil und groß, im zweiten Fall der „multiphasischen" (sequenziellen) Vesikelfusion sind die Amplituden von akustisch-evozierten EPSP eher kleiner (Glowatzki and Fuchs 2002; Grant et al. 2010).

Man geht zur Zeit davon aus, dass die Hörnervenfasern mit einer hohen und schnellen Entladungsrate und hohen EPSP Amplituden (das sind ungefähr 60% der Hörnervenfasern) schon bei niedrigsten Lautstärken (z. B. das Hören des Fallens einer Stecknadel) feuern und die graduelle Erhöhung der Entladungsrate mit zunehmender Lautstärke bereits 20–30 dB SPL über der Hörschwelle eine Sättigung erreicht (**Fig. 3d**, hohe SR). Die Hörnervenfasern mit niedriger Entladungsrate (das sind ungefähr 40% der Hörnervenfasern) beginnen dagegen erst bei einer moderaten Lautstärke zu feuern und können ihre Entladungsrate bis zu höchsten hörbaren Lautheitsintensitäten (z. B. Hören von Flugzeuglärm) steigern (**Fig. 3d**, niedrige SR) (Yates 1991).

Schlussfolgerung: Wir brauchen also für das Hören des gesamten Lautheitsbereiches das gesamte Spektrum an Hörnervenfasern.

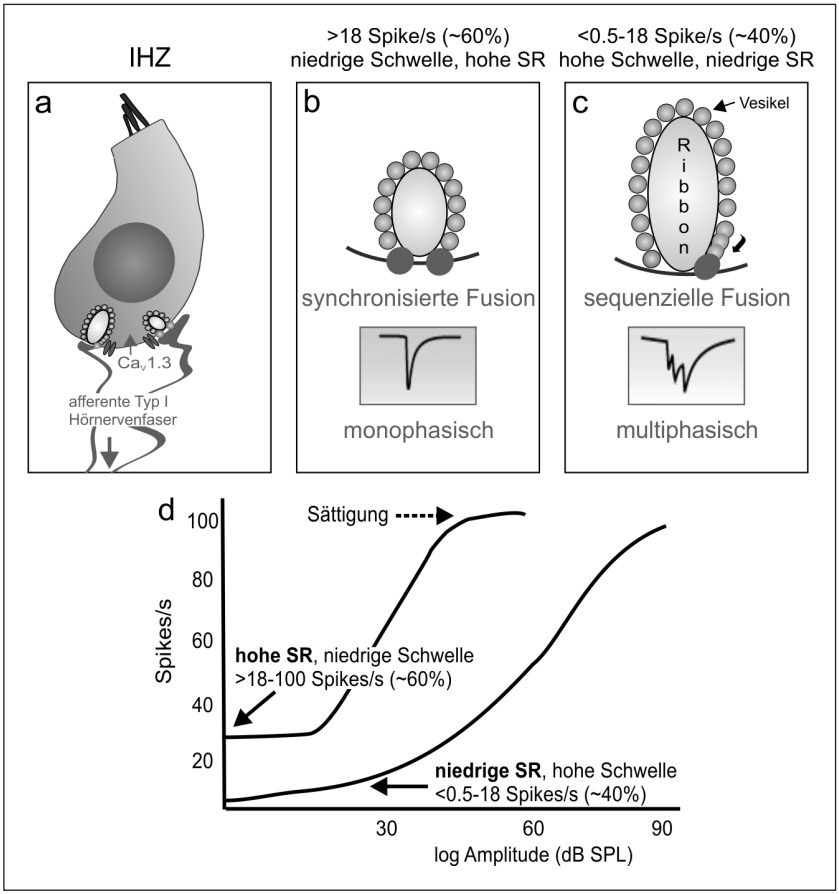

Abb. 3: *Die Struktur der inneren Haarsinneszelle (IHZ).* **(a)** *IHZ verfügen über 8 (Mensch) bzw. 20–30 (Nager) Hörnervenfasern, die gegenüber zwei verschiedenen Typen von Bändersynapsen (Ribbons) lokalisiert sind* **(b, c)**. *Diese präsynaptischen Spezialisierungen definieren mit entsprechenden postsynaptischen Spezialisierungen die Empfindlichkeit (Hörschwelle) und Entladungsrate von mindestens zwei verschiedenen Hörnervenfasertypen.* **(d)** *Afferente Typ I Hörnervenfasern lassen sich nach ihrer Entladungsrate klassifizieren. Ungefähr 60% aller Hörnervenfasern feuern mit einer hohen und schnellen Entladungsrate (hohe SR) und reagieren bereits auf sehr niedrige Lautstärken (z. B. Hören des Fallens einer Stecknadel). Hörnervenfasern mit niedriger Entladungsrate (niedrige SR) beginnen dagegen erst bei moderaten Lautstärken zu feuern und können ihre Entladungsrate bis zu höchsten hörbaren Lautheitsintensitäten steigern (z. B. Hören von Flugzeuglärm).*

Verlust von unempfindlichen Hörnervenfasern mit niedriger Entladungsrate: Hyperakusis oder Verlust von Sprachverständlichkeit im Alter?

Wie oben beschrieben, weisen jüngste Studien darauf hin, dass wir unsere Hörnervenfasern verlieren können und zwar ohne dass ein Hörschaden diagnostizierbar ist. Der Verlust an Hörnervenfasern geht, aus noch nicht endgültig geklärten Ursachen, mit dem Verlust der gegenüberliegenden Bändersynapsen der IHZ einher (**Abb. 4**; Jaumann et al. 2012; Lin et al. 2011; Moser et al. 2013). Die Bändersynapsen definieren die Präzision der Entladungsrate der gegenüberliegenden Hörnervenfasern (Buran et al. 2010). Da die Präzision der Entladungsrate und die Synchronizität der Entladungsrate der Hörnervenfasern letztlich die Größe der Amplitude von akustisch-evozierten auditorischen Stammhirnpotenzialen definieren (englisch: ***A***uditory ***B***rainstem ***R***esponse, ABR; Melcher and Kiang 1996), sollte sich ein Verlust von Bändersynapsen in einer proportional veränderten Maximalamplitude der Hörnervaktivität zeigen. Die sich zentral ausbreitende Hörnervaktivität generiert im Stammhirn und im Colliculus inferior mit definierten Zeitverzögerungen Potenzialänderungen (**Abb. 5**; Melcher and Kiang 1996).

Die Konsequenzen eines Verlustes von Bändersynapsen oder Hörnervenfasern sind trotz intakter äußerer Haarzellen und einem nicht messbaren Hörverlust für die zentralen auditorischen Verarbeitungsprozesse gravierend. So geht man aufgrund jüngster Studien davon aus, dass der Verlust von hochschwelligen Hörnervenfasern mit niedriger Entladungsrate auf Grund der hohen Sensibilität dieses Fasertyps für exzitationsvermittelte Toxizität (z. B. nach Lärm) die häufigste neuropathische Veränderung des Hörorgan ist. So verlieren wir diesen Hörnervenfasertyp offenbar schon nach geringer Lärmexposition (Furman et al. 2013; Kujawa and Liberman 2009) aber auch mit zunehmendem Alter (Sergeyenko et al. 2013), wie in Tiermodellen dokumentiert wurde. Die Schwelle der über das Promontorium messbaren Gesamtaktivität aller Hörnerven (englisch: ***C***ompound ***A***ction ***P***otential, CAP) ändert sich durch den Verlust dieses Fasertyps nicht (Bourien et al. 2014). Auch mit der in der Klinik eingesetzten Hirnstammaudiometrie (englisch: ***B***rainstem ***E***voked ***R***esponse ***A***udiometry, BERA; **Abb. 5a**) würde sich mit bisherigen Messverfahren keine Verän-

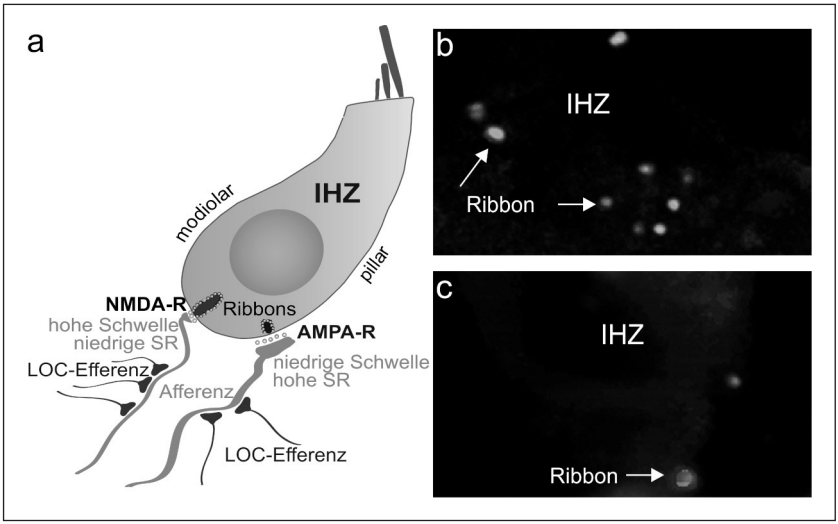

Abb. 4: *Lokalisation und Verlust von Bändersynapsen in inneren Haarzellen (IHZ).* **(a)** *Schematische Darstellung einer inneren Haarzelle (IHZ) und Anordnung der unterschiedlichen Hörnervenfasern. Hörnervenfasern mit einer hohen Entladungsrate (hohe SR) und einer niedrigen Schwelle befinden sich präferentiell an „Pillar" Seite der IHZ. Hier liegen verhältnismäßig kleine Bändersynapsen einem großen postsynaptischen Bereich mit AMPA-Rezeptoren gegenüber. Hörnervenfasern mit einer niedrigen Entladungsrate (niedrige SR) und einer hohen Schwelle befinden sich präferentiell an „modiolaren" Seite der IHZ. Hier liegen verhältnismäßig große Bändersynapsen einem kleinen postsynaptischen Bereich mit NMDA-Rezeptoren gegenüber.* **(b)** *Basaler Teil einer IHZ mit Bändersynapsen (Ribbons).* **(c)** *Verlust Bändersynapsen nach einem Lärmtrauma.*

derung diagnostizieren lassen, wenn wir diese höherschwelligen Hörnervenfasern mit geringer Entladungsrate verlieren. Ein solcher Hörnervenfaserverlust lässt sich zurzeit nur tierexperimentell über Peaks überschwelliger ABR-Amplituden nachweisen, ein Verfahren, das für die klinische Diagnostik im Menschen noch nicht weiterentwickelt wurde. So zeigt sich in Tierexperimenten bei einem Verlust dieses Hörnervenfasertyps eine reduzierte überschwellige Amplitude des Hörnervens (ABR Welle I) auch noch 14 Tage nach einem moderaten akustischen Trauma (10 kHz-Beschallung mit 100 dB SPL von 1 Stunde; **Abb. 5b**, ABR Welle I, graue Linie). Interessanterweise kann

diese peripher reduzierte Aktivität jedoch über eine adaptive Erhöhung der Entladungsrate auditorischer Projektionen zentral kompensiert und sogar überkompensiert werden (**Abb. 5c**, ABR Welle IV, graue Linie).

Ein solches Phänomen von plastischer Anpassung zentraler neuronaler Aktivität an periphere Deprivation könnte über homöostatische Plastizitätsänderungen erklärbar sein (Nelson and Turrigiano 2008; Turrigiano and Nelson 2004). Der molekulare Mechanismus ist über eine Herunterregulation von inhibitorisch wirkenden GABA-Rezeptoren und/oder über eine Hochregulation exzitatorisch wirkender Glutamat-Rezeptoren erklärbar (Jakawich et al. 2010). Im auditorischen System ist zentrale Kompensation nach peripherer Deprivation z. B. über eine Erhöhung der Entladungsrate von Neuronen in vielen Studien beobachtet worden (siehe zur Übersicht Noreña and Farley 2013; Roberts et al. 2010; Salvi et al. 2000). Diese Hyperaktivität wird über eine Desinhibition der Neurone erklärt (Cai et al. 2009; Mulders and Robertson 2009).

Ob eine kompensatorische „Hyperaktivität" mit dem pathologischen Phänomen der Hyperakusis (Geräuschüberempfindlichkeit), einer häufig vorkommenden Lautheitsstörung (Pienkowski et al. 2014), korreliert ist, gilt es in Zukunft zu klären. Man macht diesen häufig vorkommenden Verlust der höherschwelligen Hörnervenfasern mit niedriger Entladungsrate auch für den im Alter vorkommenden Verlust der Sprachverständlichkeit im Hintergrundgeräusch verantwortlich, siehe hierzu als Übersichtsartikel Bharadwaj et al. 2014. So zeigt dieser Hörfasertyp bei niedrigen „Grundgeräuschpegeln" noch kein Antwortverhalten, kann aber bei typischen Geräuschpegeln in denen z. B. Kommunikation stattfindet, den für die Sprache typischen Frequenzmodulationen auf hoch sensibler Weise mit Veränderungen der Entladungsrate folgen (Bharadwaj et al. 2014). Damit ist dieser Hörfasertyp für das Sprachverständnis im Hintergrundgeräusch essentiell. Es bleibt zu klären, ob es wirklich der Verlust dieses Hörnervenfasertyps per se ist, der den Verlust des Sprachverständnisses im Alter verursacht (Bharadwaj et al. 2014). Es könnte auch sein, dass die zentrale Kompensationsfähigkeit mit dem Alter abnimmt, eine Frage, dies es in Zukunft dringend zu klären gilt.

Mit der überschwelligen ABR-Wellenmessung ließe sich ein Verlust von hochschwelligen Hörnervenfasern mit niedriger Entladungsrate auch im Menschen in Zukunft diagnostizieren. Die adäquate Diagnostik ist die Voraussetzung zur Entwicklung erfolgreicher therapeutischer

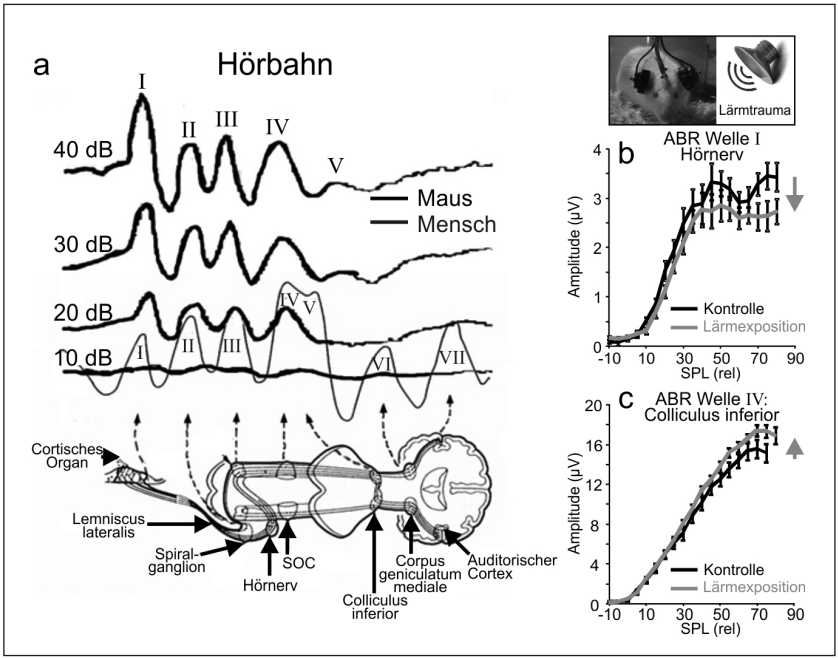

Abb. 5: *Zuordnung akustisch evozierter auditorischer Stammhirnantworten und überschwellige Veränderungen nach Verlust hochschwelliger Hörnervenfasern.* **(a)** *Topographische Zuordnung von ABR-Wellen im Menschen (dünne Linie) und in der Maus (dicke Linie) entlang der Hörbahn.* **(b, c)** *ABR-Welle I* **(b)** *und IV* **(c)** *in der Maus vor und nach einer Lärmexposition. Beachte die Kompensation verringerter Hörnervaktivität im zentralen Antwortverhalten.*

Maßnahmen zur Behandlung von Sprachverständlichkeitsstörungen bzw. Lautheitsempfindungsstörungen im Alter.

Schlussfolgerung: Durch besondere Empfindlichkeit für exzitationsbedingte Toxizität kommt es nach Lärmexposition oder mit dem Alter zum primären Verlust der hochschwelligen Hörnervenfaser mit niedriger Entladungsrate. Der Verlust dieser Hörnervenfasern kann über zentrale Aktivitätssteigerung kompensiert werden. Ob dies auch im Alter geschieht, bleibt zu klären.

Verlust von empfindlichen Hörnervenfasern mit hoher Entladungsrate: Tinnitus? Emotionale Störungen?

Es sind die niedrigschwelligen Hörnervenfasern mit hoher Entladungsrate, die für die Detektionsschwelle leisester Geräusche verantwortlich sind und damit möglicherweise die Schwelle für unser Empfinden von *Stille* determinieren könnten; ein Sachverhalt, den es zu untermauern gilt. Dieser Fasertyp ist bereits in ruhigster Umgebung maximal aktiv (Bharadwaj et al. 2014). Dieser niedrigschwellige Hörfasertyp ist viel unempfindlicher gegenüber erregungsbedingter Toxizität als der höherschwellige Hörfasertyp. Dies ist über einen besseren Abtransport von überschüssigem Transmitter (Glutamat) nach Lärmexposition erklärbar. Der bessere Abtransport von überschüssigem Glutamat wird über eine höhere Dichte an *Gl*utamat-*As*partat-*T*ransporter (GLAST) in unmittelbarer Nachbarschaft dieses Fasertyps realisiert (Furness and Lawton 2003). Auch wird in diesen Fasern über eine höhere Anzahl an Mitochondrien einem verletzungsbedingtem „Energieversorgungsengpass" begegnet (Bharadwaj et al. 2014). Diese besseren Protektionsmechanismen dieses Fasertyps machen Sinn, bedenkt man, dass die Hörschwelle im Frequenzbereich des besten Hörens, dem Best-Frequenzbereich (el Barbary 1991; Ohlemiller and Echteler 1990; Taberner and Liberman 2005), in jeder Spezies über diesen Fasertyp definiert wird. Damit bestimmt dieser Fasertyp innerhalb der individuellen Spezies das über die Kommunikation festgelegte Verhalten.

Jüngste humane und tierexperimentelle Studien zeigten, dass Tinnitus kausal wohl mehr mit einer Deafferenzierung von Hörnerven als mit einem Verlust von ÄHZ, wie zuvor angenommen, korreliert ist (Knipper et al. 2012; Knipper et al. 2013; Knipper et al. 2010; Roberts et al. 2010; Weisz et al. 2006). Bisher wurde die Deafferenzierung insbesondere der unempfindlichen Hörnervenfasern mit niedriger Entladungsrate mit Tinnitus in Zusammenhang gebracht (Noreña 2011; Roberts et al. 2010; Schaette and Kempter 2012). Über eine pathologische Kompensation dieses Faserverlustes in den nachgeschalteten Synapsen im Stammhirn (Nucleus cochlearis) wurde eine pathologische kompensatorische zentrale Hyperaktivität erklärt (Noreña and Farley 2013; Schaette and Kempter 2012). Eine solche zentrale pathologische kompensatorische Hyperaktivität könnte sich entlang der Hörbahn bis zum auditorischen

Kortex ausbreiten und dort zur Perzeption des Phantomgeräusches führen (Noreña and Farley 2013; Schaette and Kempter 2012). Eine kompensatorische Hyperaktivität im Nucleus cochlearis, so zeigten die Berechnungen in einem computergeneriertem Modell (Schaette and Kempter 2009), konnten nämlich nur dann erreicht werden, wenn eine kritische Menge an Hörnervenfasern mit hoher Spontanaktivität erhalten bleibt (Schaette and Kempter 2009). Diese These ließ sich tierexperimentell überprüfen. Eine kompensatorische potenzierende zentrale Hyperaktivität nach einer sensorischen Deprivation kann z. B. über eine Mobilisierung von aktivitätsabhängigen Genen, wie z. B. Arc/Arg3.1, nachgewiesen werden. Diese Mobilisierung von Arc/Arg3.1 geht mit einer langanhaltenden Potenzierung stimulusinduzierter neuronaler Aktivität (englisch: ***L***ong-***T***erm ***P***otentiation, LTP) einher (Beique et al. 2011; Bramham et al. 2010; Korb and Finkbeiner 2011; Tzingounis and Nicoll 2006). Tatsächlich konnte im auditorischen System nach einem Lärmtrauma und den dadurch bedingten Verlust von Hörnervenfasern (**Abb. 6a, b**) eine anhaltende erhöhte Expression des aktivitätsabhängigen Gens Arc/Arg3.1 im auditorischen Kortex (**Abb. 6e**), aber auch im limbischen Aufmerksamkeitssystem (Noreña 2011; Noreña and Farley 2013) wie dem Hippocampus und der Amygdala nachgewiesen werden (**Abb. 6f**, Hippocampus). Anders als in vielen Studien bisher angenommen (Roberts et al. 2010; Schaette and Kempter 2012), zeigten jedoch genau die Tiere mit erfolgreicher zentraler Kompensation, demonstriert durch erfolgreiche Anpassung der ABR-Wellen (**Abb. 6c**, kein Tinnitus) und zunehmend höherer Arc/Arg3.1 Expression, keinen Tinnitus (**Abb. 6e, f**, kein Tinnitus). Überschritt der Verlust an stabilen synaptischen Verbindungen von Hörnervenfasern und IHZ-Synapsen jedoch ein kritisches Ausmaß (**Abb. 6a, b**), scheiterte die zentrale Anpassung. Weder die Amplitude der ABR-Wellen (**Abb. 6c**) konnte sich erholen, noch konnte Arc/Arg3.1 in der aufsteigenden Hörbahn (auditorischer Kortex; **Abb. 6e**) oder auch im Hippocampus mobilisiert werden (**Abb. 6f**). Dieses *Ausbleiben* potenzierender kompensierender Aktivität war im Tier-Verhaltensmodell mit Tinnitus korreliert (**Abb. 6d**). Dieser Befund widersprach bisherigen Beobachtungen und musste daher detaillierter untersucht werden.

Wir erinnerten uns, dass beim Menschen bekannt ist, dass es bei vergleichbarem Hörschaden maximal in 30% der Fälle zum Auftreten

von Tinnitus kommt (Lockwood et al. 1998). Um dieses Phänomen zu simulieren, wurden daher Tiere mit „moderatem“ Lärm exponiert und anschließend jene Tiere, die einen Tinnitus entwickelt hatten mit Hilfe eines Tierverhaltensmodells (Rüttiger et al. 2003) selektiert. Interessanterweise zeigte sich in identisch exponierten Tiergruppen unabhängig von der Lärmexpositionsintensität und der Post-Lärmdauer, dass Tiere, wie beim Menschen beschrieben (Lockwood et al. 1998), nur in circa 30% der Fälle an Tinnitus erkranken (Rüttiger et al. 2013). Die Tinnitusgruppe (**Abb. 7a, b**, Dreieck) unterscheidet sich in der messbaren Hörschwelle nicht von der Nicht-Tinnitusgruppe (**Abb. 7a, b**, Kreis). Beide Tiergruppen (Tinnitus und Nicht-Tinnitus) unterscheiden sich kaum in der überschwelligen ABR-Amplitude des Hörnervens (**Abb. 7a**, ABR Welle I). Jedoch bleibt in der Tinnitusgruppe die ABR-Amplitude, die im Mittelhirn (Colliculus inferior) durch akustischen Schall generiert werden kann, verglichen zur Nicht-Tinnitusgruppe, signifikant reduziert (**Abb. 7b**, ABR Welle IV). Auch bleibt in der Tinnitusgruppe eine Mobilisierung von Arc/Arg3.1 im Hippocampus (**Abb. 7c**) und im auditorischen Kortex (**Abb. 7d**) im peripher geschädigten Frequenzbereich nahezu aus (Singer et al. 2013). D. h., Tiere mit Tinnitus unterscheiden sich von Tieren, die keinen Tinnitus generieren, dadurch dass bei ihnen die zentrale Kompensation der peripheren Deprivation verschlechtert ist. Es zeigte sich darüber hinaus, dass ein kritisches Ausmaß der Schädigung von IHZ Synapsen (Verlust an Bändersynapsen über 50%; Rüttiger et al. 2013; Singer et al. 2013) das Ausbleiben zentraler Kompensationsfähigkeit und das Auftreten von Tinnitus begünstigt. Damit könnte sich der Verlust der niedrigschwelligen Hörnervenfasern (circa 60% aller Hörnervenfasern) als charakteristisches Merkmal für das Entstehen von Tinnitus erweisen (Knipper et al. 2013). Über eine Deafferenzierung von Hörnervenfasern mit größerem Durchmesser, ein typisches Kennzeichen dieser niedrigschwelligen Hörnervenfasern, in Tieren mit Tinnitus (Bauer et al. 2007) fand eine solche Hypothese schon früher Bestätigung. Dieser frühere Befund wurde jedoch in der Fachgesellschaft kaum beachtet.

Schlussfolgerung und Ausblick:

Es lässt sich festhalten, dass das zentrale Nervensystem (ZNS) offenbar über zwei unterschiedliche Mechanismen verfügt auf eine periphere

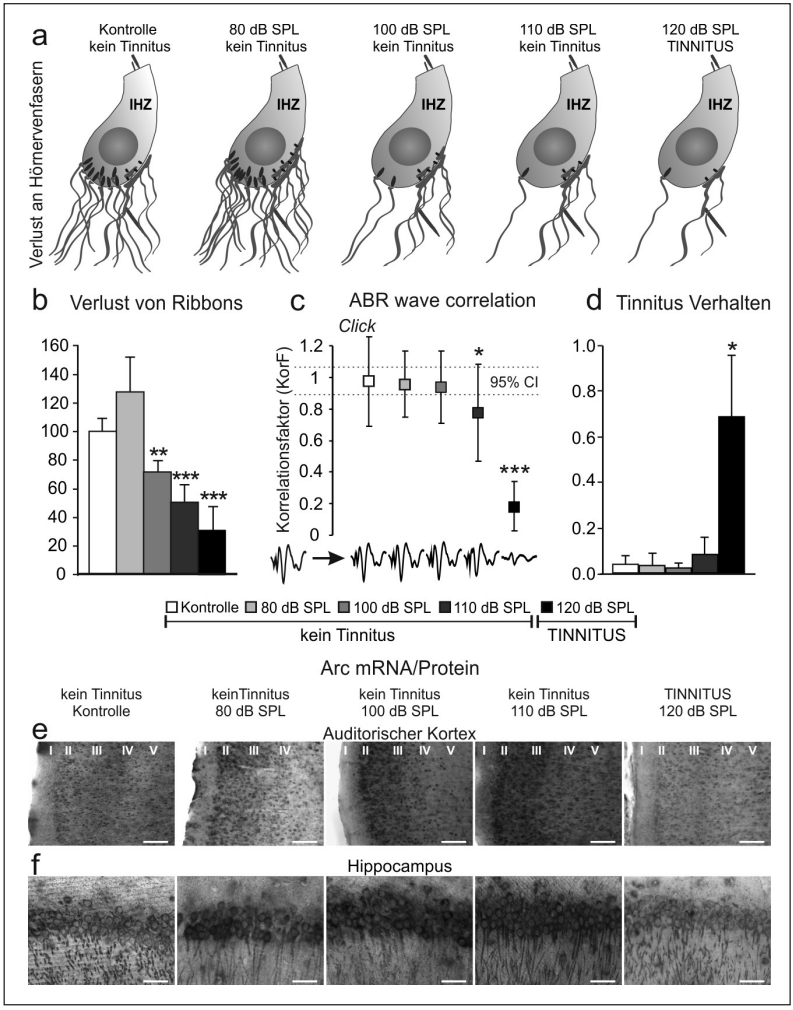

Abb. 6: *Adaptives und nicht-adaptives zentrales Antwortverhalten auf zunehmende Deafferenzierung von inneren Haarzellen (IHZ).* **(a, b)** *Zunehmender Verlust an Bändersynapsen (Ribbons) und Hörnervenfasern nach zunehmendem Lärmtrauma kann bis zu einer kritischen Grenze ohne Entstehung von Tinnitus über höhere zentrale Aktivität, sichtbar in angepassten ABR-Wellen* **(c)** *und zunehmender Arc/Arg3.1 Expression im auditorischem Kortex* **(e)** *und Hippocampus* **(f)** *kompensiert werden (80, 100, 110 dB SPL). Ein kritisches Ausmaß der Deafferenzierung (120 dB SPL) führt zum Ausbleiben der Kompensation und zu Tinnitus* **(d)**.

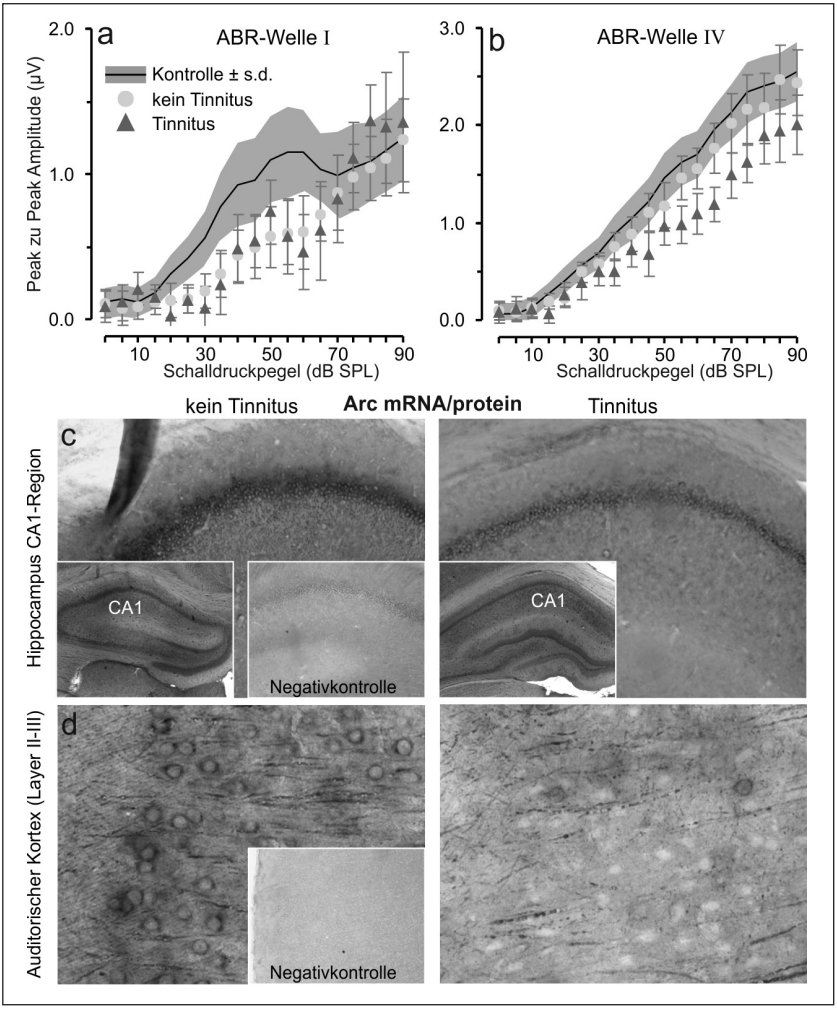

Abb. 7 *Identische Lärmexposition kann zu adaptiven (kein Tinnitus) und nicht-adaptiven (Tinnitus) zentralen Antwortverhalten führen. Wachstumsfunktion der akustisch evozierten auditorischen überschwelligen Amplituden von Stammhirnantworten des Hörnerven* **(a)** *und Colliculus inferior* **(b)** *zeigen signifikant höhere Amplituden in Tieren ohne Tinnitus als in Tieren mit Tinnitus, korreliert mit höheren (kein Tinnitus) und niedrigen (Tinnitus) Arc/Arg3.1-Spiegeln im Hippocampus* **(c)** *und im auditorischen Kortex* **(d)**.

Deprivation zu reagieren. Es kann die reduzierte Eingangsaktivität in der aufsteigenden Hörbahn über eine plastische Anpassung kompensieren, oder es kann die reduzierte Eingangsaktivität in der aufsteigenden Hörbahn *nicht* kompensieren. Es ist der Verlust der zentralen Kompensationsfähigkeit, der tierexperimentell zum Verhalten von Tinnitus führt. Nicht die zentrale potenzierende kompensatorische Hyperaktivität ist Tinnitus (wie bisher angenommen), sondern das Ausbleiben eines solchen kompensatorischen Mechanismus (Knipper et al. 2013). Es bleibt auch hier an dieser Stelle die Dringlichkeit der zeitnahen Etablierung diagnostischer Verfahren zur Erkennung des Hörnervenfaserverlustes im Klinikalltag zu unterstreichen. Über die Peak-Analyse von ABR-Wellen ließe sich eventuell nicht nur Hyperakusis sondern auch Tinnitus frequenzabhängig diagnostizieren und damit differenziell therapieren.

Zwei wesentliche Fragen verbleiben: Wie kann es trotz identischer Lärmexposition in einem Fall zu Hörschäden mit Tinnitus, im anderen Fall zu Hörschäden ohne Tinnitus kommen? Wie entsteht der Tinnituston, wenn, wie oben beschrieben, in der zentralen Hörbahn keine kompensatorische Hyperaktivität entsteht? Wir wollen im Folgenden versuchen mögliche Antworten zu beleuchten.

Warum entsteht trotz identischer Lärmexposition nur in wenigen Fällen Tinnitus?

Seit Jahren wird aus klinischen Beobachtungen Stress als Modulator für Tinnitus diskutiert (Jastreboff 2007; Leaver et al. 2011; Meltser et al. 2009; Møller 2003; Puel and Guitton 2007; Zenner et al. 2006). Auch gilt emotionale Erschöpfung ebenso wie Langzeitstress als Risikofaktor für Tinnitus (Canlon et al. 2013; Hasson et al. 2013; Hasson et al. 2011; Hebert et al. 2012; Jastreboff et al. 1996; Simoens and Hébert 2012; Wagenaar et al. 2010; Wallén et al. 2012). Wie Stress die Entstehung von Tinnitus beeinflusst, ist jedoch nach wie vor unklar. Kürzlich konnten tierexperimentelle Beobachtungen einen möglichen ersten direkten Hinweis darauf geben, dass Stress u. a. über die positive oder negative Beeinflussung der Empfindlichkeit der inneren Haarzellsynapse auf die Entstehung von Tinnitus Einfluss nehmen kann (Knipper et al. 2013; Singer et al. 2013). So zeigte sich im Tiermodell, dass bei einem ho-

hen Stressspiegel (hohe Kortikosteron Konzentration im Urin) während des Lärmtraumas ein signifikant höherer Verlust an Hörnervenfasern zu verzeichnen ist als bei einem moderaten Stressspiegel (Singer et al. 2013); unpublizierte eigene Beobachtungen).

Dieser Befund hat zwei wesentliche und weitreichende Konsequenzen für den klinischen Alltag. (1) Der Wirkungsort und das Wirkungsprofil von Glukokortikoiden, die als entzündungshemmende Medikation bei verschiedenen Indikationen im HNO-Bereich eingesetzt werden (z. B. bei idiopathischem Hörsturz oder Cochlear-Implantation), sollten im Zusammenhang mit möglichen Nebenwirkungen (Synaptopathien) neu betrachtet werden. (2) Der Wirkungsmechanismus von Glukokortikoid-Analoga sollte dabei mögliche differentielle Wirkungen von Glucocorticoid-Rezeptor-Isotypen im Innenohr berücksichtigen, die einen möglichen unterschiedlichen Erhalt von Hörnervenfasern bedingen könnten.

Wie entsteht der Tinnituston? (Verlust von Stille)

Zur Perzeption eines Tinnitustons (auditorische Empfindung ohne akustischen Stimulus) muss man von einer kortikalen Aktivitätserhöhung im primären auditorischen Kortex ausgehen. Wie diese „stimulusunabhängige“ Phantomperzeption entsteht ist unklar.

In Computermodellen werden zurzeit zwei gegensätzliche Meinungen diskutiert. Abnormale spontane Aktivität ohne äußeren Ton entsteht im auditorischen Kortex als Folge pathologischer Erhöhung kompensatorischer Aktivität z. B. nach sensorischer Deprivation durch Lärm (Schaette and Kempter 2012). Wie in **Abb. 6** und **Abb. 7** dargestellt und wie oben ausgeführt, wird diese Theorie tierexperimentell eher nicht unterstützt (Knipper et al. 2013). Ein alternatives computergeneriertes Tinnitusmodell zeigt, dass zentrale Kompensation nach Lärmexposition eher mit Hyperakusis korreliert ist, während Tinnitus auf eine Erhöhung des zentralen Rauschens beruht (Zeng 2013). In diesem Modell bleibt die molekulare Quelle für das zentrale Rauschen jedoch unklar (Zeng 2013). Das Ausbleiben einer Mobilisierung von aktivitätsabhängigen Genen wie Arc/Arg3.1 in der aufsteigenden Hörbahn von Tieren mit Tinnitus wie es kürzlich beobachtet wurde (Knipper et al. 2013; Rüttiger et al. 2013; Singer et al. 2013; **Abb. 6, 7**), könnte hier einen möglichen Erklärungsansatz bieten. So

weisen Studien darauf hin, dass als Folge einer Reduktion von Arc/Arg3.1 eine erhöhte basale Entladungsrate von Neuronen entstehen kann (Gao et al. 2010), die mit einer spontanen synchronen (epileptischen) kortikalen Netzwerkaktivität einhergeht (Peebles et al. 2010; Shepherd et al. 2006). Hohe spontane (epileptische) neuronale Aktivität ist ein beobachtetes neuronales Korrelat von Tinnitus im Tiermodell (Eggermont and Roberts 2004; Noreña et al. 2003). Eine Reduktion von Arc/Arg3.1 in deprivierten frequenzspezifischen Regionen des auditorischen Kortex könnte erklären, warum in Tinnituspatienten der Ton gerade in dem deprivierten Frequenzbereich gehört wird (Noreña et al. 2003; Schecklmann et al. 2012). In diesem Frequenzbereich könnte das Grundrauschen erhöht und „gehört" werden. Neuere Studien weisen darauf hin, dass der niedrigschwellige Hörnervenfasertyp, dessen Verlust mit Tinnitus in Verbindung gebracht wird (Knipper et al. 2013; Rüttiger et al. 2013; Singer et al. 2013), während der Entwicklung, nach Hörfunktionsbeginn die Hörschwelle verbessern könnte (Zuccotti et al. 2012). Ein Verlust dieser Hörnervenfaseraktivität nach Lärmtrauma oder unter hohem Stress kann möglicherweise über den Verlust tonischer Inhibition das „Grundrauschen" (spontane Entladungsrate) im geschädigten Frequenzbereich verursachen. Es kommt zur Verringerung des Signal-Rauschverhältnisses (Knipper et al. 2015). Störungen von Rückkopplungsschleifen, explizit auf diesen niedrigschwelligen Hörnervenfasertyp, sollten bei der Suche nach den Ursachen für Tinnitus mehr Berücksichtigung finden.

Schlussfolgerung und offene Fragen:
Tinnitus und Hyperakusis könnten sich auf Grund neuerer Studien als Krankheitsbilder des auditorischen Systems erweisen, die durch einen differenziellen Verlust von Hörnervenfasertypen mit unterschiedlichen adaptiven bzw. nicht-adaptiven zentralen Antwortverhalten entstehen Wie es letztlich in der aufsteigenden Hörbahn unter Beteiligung des emotionalen Systems zu adaptiven und nicht-adaptiven neuronalen Antworten kommt, muss weiterhin untersucht werden. Insbesondere gilt es hierbei zu klären, welche Rolle die bei Tinnitus offenbar präferenziell betroffenen hochsensiblen Hörnervenfasern mit hoher Entladungsrate spielen.

Ausblick

Wie oben dargestellt, gibt es in tierexperimentellen Studien konkrete Hinweise für einen direkten Zusammenhang zwischen der selektiven Vulnerabilität von Hörnervenfasern mit niedriger Entladungsrate und der Entstehung von Altersschwerhörigkeit. Die Exzitotoxizität der Synapse der inneren Haarzelle und die erhöhte Vulnerabilität von Hörnervenfasern mit niedriger Entladungsrate wird durch die niedrigere Dichte an GLAST Protein in unmittelbarer Nachbarschaft dieses Fasertyps und durch die niedrigere Anzahl an Mitochondrien in diesem Fasertyp erklärt (siehe Kapitel *„Verlust von empfindlichen Hörnervenfasern mit hoher Entladungsrate: Tinnitus? Emotionale Störungen?“*). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die hypothetische Beteiligung von Hörnervenfasern mit hoher Entladungsrate an der Entstehung von Tinnitus. Die Vulnerabilität dieses Hörnervenfasertyps scheint durch die höhere Dichte an GLAST Protein und die höhere Anzahl an Mitochondrien reduziert zu sein und wird möglicherweise auch wie oben ausgeführt durch Stress beeinflusst. Hereditäre Veranlagungen für mitochondriale Funktionsstörungen sowie für Mutationen von Proteinen wie GLAST oder Glukokortikoidrezeptoren, um nur einige Beispiele zu nennen, könnten damit in Zukunft als putative Risikofaktoren von Betroffenen mit Lärmschwerhörigkeit, Altersschwerhörigkeit oder Erkrankungen wie Hyperakusis und Tinnitus in Frage kommen. Schließlich gibt die Beobachtung, dass Stress auf die Vulnerabilität der Synapse der inneren Haarzelle oder auf die Integrität von Hörnervenfasern Einfluss nimmt (siehe Kapitel *„Warum entsteht trotz identischer Lärmexposition nur in wenigen Fällen Tinnitus?“*) auch Anlass Hinweise frühkindlicher epigenetischer Beeinflussung der Stressachse (Hoeijmakers et al. 2014; Staneva et al. 2015; Vaiserman 2015) in Zusammenhang mit einer Risikoerhöhung für verschiedene Hördefizite neu zu bewerten.

Wie im Übersichtsartikel von *Konings* und Kollegen (Konings et al. 2009) und im nachfolgenden Beitrag von *Prof. Johann Gross* ausgeführt, gibt es mittlerweile eine zunehmende Anzahl an Kandidatengenen, die als Risikofaktoren für Lärm und altersbedingte Hörschäden in Frage kommen (Leibniz-Sozietät der Wissenschaften zu Berlin e.V., Sitzungsberichte 2015). Wie von *Prof. Gross* ausgeführt, könnte sich in Zukunft ein Schwerhörigkeitstest in Kombination mit der Be-

stimmung von Einzelnukleotid-Polymorphismen (englisch: ***S***ingle ***N***ucleotide ***P***olymorphism, SNP) bei Personen mit Risikofaktoren und entsprechender Familienanamnese als durchaus sinnvoll erweisen. Auch sollte in Zukunft ein besonderes Augenmerk auf die Erweiterung von Präventionsmaßnahmen zur Vermeidung von Risiken für Lärm- und Altersschwerhörigkeit gelegt werden, insbesondere wenn entsprechende genetische Prädispositionen durch die Familienanamnese vorliegen.

Zusammenfassung

Wechselseitige Verbindungen zwischen dem schallverarbeitenden System, dem stressaktivierenden System und dem emotionalen Aufmerksamkeitssystem beeinflussen unsere tägliche Wahrnehmung von Sprache und Musik. Wir nehmen diese komplexen Verbindungen des emotionalen Aufmerksamkeits- und Hörsystems oft erst wahr, wenn sie gestört sind. Wir fassen hier derzeitiges Wissen um die Grundlagen der Wechselwirkungen von Hören, Emotionen und Stimmungen zusammen und beleuchten die Folgen von frühkindlichen oder neonatalen Störungen für die normale Hörentwicklung. Die zukünftige Perspektive einer Aufklärung dieses faszinierenden neuronalen Schaltkreises für ein besseres Verständnis von gesunder und kranker Hirnfunktion wird beleuchtet.

Literatur

Bauer CA, Brozoski TJ, Myers K (2007) Primary afferent dendrite degeneration as a cause of tinnitus. J Neurosci Res 85: 1489–1498

Beique JC, Na Y, Kuhl D, Worley PF, Huganir RL (2011) Arc-dependent synapse-specific homeostatic plasticity. Proc Natl Acad Sci USA 108: 816–821

Bharadwaj HM, Verhulst S, Shaheen L, Liberman MC, Shinn-Cunningham BG (2014) Cochlear neuropathy and the coding of supra-threshold sound. Front Syst Neurosci 8: 26

Bourien J, Tang Y, Batrel C, Huet A, Lenoir M, Ladrech S, Desmadryl G, Nouvian R, Puel JL, Wang J (2014) Contribution of auditory nerve fibers to compound action potential of the auditory nerve. J Neurophysiol 112: 1025–1039

Bramham CR, Alme MN, Bittins M, Kuipers SD, Nair RR, Pai B, Panja D, Schubert M, Soule J, Tiron A, Wibrand K (2010) The Arc of synaptic memory. Exp Brain Res 200: 125–140

Buran BN, Strenzke N, Neef A, Gundelfinger ED, Moser T, Liberman MC (2010) Onset coding is degraded in auditory nerve fibers from mutant mice lacking synaptic ribbons. J Neurosci 30: 7587–7597

Cai S, Ma WL, Young ED (2009) Encoding intensity in ventral cochlear nucleus following acoustic trauma: implications for loudness recruitment. J Assoc Res Otolaryngol 10: 5–22

Canlon B, Theorell T, Hasson D (2013) Associations between stress and hearing problems in humans. Hear Res 295: 9–15

Eggermont JJ, Roberts LE (2004) The neuroscience of tinnitus. Trends Neurosci 27: 676–682

el Barbary A (1991) Auditory nerve of the normal and jaundiced rat. I. Spontaneous discharge rate and cochlear nerve histology. Hear Res 54: 75–90

Furman AC, Kujawa SG, Liberman MC (2013) Noise-induced cochlear neuropathy is selective for fibers with low spontaneous rates. J Neurophysiol 110: 577–586

Furness DN, Lawton DM (2003) Comparative distribution of glutamate transporters and receptors in relation to afferent innervation density in the mammalian cochlea. J Neurosci 23: 11296–11304

Gao M, Sossa K, Song L, Errington L, Cummings L, Hwang H, Kuhl D, Worley P, Lee HK (2010) A specific requirement of Arc/Arg3.1 for visual experience-induced homeostatic synaptic plasticity in mouse primary visual cortex. J Neurosci 30: 7168–7178

Glowatzki E, Fuchs PA (2002) Transmitter release at the hair cell ribbon synapse. Nat Neurosci 5: 147–154

Glowatzki E, Grant L, Fuchs P (2008) Hair cell afferent synapses. Curr Opin Neurobiol 18: 389–395

Grant L, Yi E, Glowatzki E (2010) Two modes of release shape the postsynaptic response at the inner hair cell ribbon synapse. J Neurosci 30:4210–4220

Hasson D, Theorell T, Bergquist J, Canlon B (2013) Acute stress induces hyperacusis in women with high levels of emotional exhaustion. PLoS One 8: e52945

Hasson D, Theorell T, Wallen MB, Leineweber C, Canlon B (2011) Stress and prevalence of hearing problems in the Swedish working population. BMC Public Health 11: 130

Hebert S, Canlon B, Hasson D (2012) Emotional exhaustion as a predictor of tinnitus. Psychother Psychosom 81: 324–326

Hoeijmakers L, Lucassen PJ, Korosi A (2014) The interplay of early-life stress, nutrition, and immune activation programs adult hippocampal structure and function. Front Mol Neurosci 7: 103

Horowitz SS (2013) The Universal Sense. How hearing shapes the mind. Bloomsbury, New York

Jakawich SK, Nasser HB, Strong MJ, McCartney AJ, Perez AS, Rakesh N, Carruthers CJ, Sutton MA (2010) Local presynaptic activity gates homeostatic changes in presynaptic function driven by dendritic BDNF synthesis. Neuron 68: 1143–1158

Jastreboff PJ (2007) Tinnitus retraining therapy. Prog Brain Res 166:415–423

Jastreboff PJ, Gray WC, Gold SL (1996) Neurophysiological approach to tinnitus patients. Am J Otol 17: 236–240

Jaumann M, Dettling J, Gubelt M, Zimmermann U, Gerling A, Paquet-Durand F, Feil S, Wolpert S, Franz C, Varakina K, Xiong H, Brandt N, Kuhn S, Geisler HS, Rohbock K, Ruth P, Schlossmann J, Hutter J, Sandner P, Feil R, Engel J, Knipper M, Rüttiger L (2012) cGMP-Prkg1 signaling and Pde5 inhibition shelter cochlear hair cells and hearing function. Nat Med 18: 252–259

Knipper M, Müller M, Zimmermann U (2012) Molecular Mechanism of Tinnitus. In: Fay RR, Popper AN, Eggermont JJ (eds) Springer Handbook of Audidory Research: Neural Correlates of Tinnitus. Springer, New York, pp 59–82

Knipper M, Panford-Walsh R, Singer W, Rüttiger L, Zimmermann U (2015) Specific synaptopathies diversify brain responses and hearing disorders. You losse the gain from early live. Cell Tissue Res (In Press)

Knipper M, Van Dijk P, Nunes I, Rüttiger L, Zimmermann U (2013) Advances in the neurobiology of hearing disorders: recent developments regarding the basis of tinnitus and hyperacusis. Prog Neurobiol 111: 17–33

Knipper M, Zimmermann U, Müller M (2010) Molecular aspects of tinnitus. Hear Res 266: 60–69

Konings A, Van Laer L, Van Camp G (2009) Genetic studies on noise-induced hearing loss: a review. Ear Hear 30: 151–159

Korb E, Finkbeiner S (2011) Arc in synaptic plasticity: from gene to behavior. Trends Neurosci 34: 591–598

Kujawa SG, Liberman MC (2009) Adding insult to injury: cochlear nerve degeneration after „temporary“ noise-induced hearing loss. J Neurosci 29: 14077–14085

Leaver AM, Renier L, Chevillet MA, Morgan S, Kim HJ, Rauschecker JP (2011) Dysregulation of limbic and auditory networks in tinnitus. Neuron 69: 33–43

Lin HW, Furman AC, Kujawa SG, Liberman MC (2011) Primary neural degeneration in the Guinea pig cochlea after reversible noise-induced threshold shift. J Assoc Res Otolaryngol 12: 605–616

Lockwood AH, Salvi RJ, Coad ML, Towsley ML, Wack DS, Murphy BW (1998) The functional neuroanatomy of tinnitus: evidence for limbic system links and neural plasticity. Neurology 50: 114–120

McLachlan N, Wilson S (2010) The central role of recognition in auditory perception: a neurobiological model. Psychol Rev 117: 175–196

Melcher JR, Kiang NY (1996) Generators of the brainstem auditory evoked potential in cat. III: Identified cell populations. Hear Res 93: 52–71

Meltser I, Tahera Y, Canlon B (2009) Glucocorticoid receptor and mitogen-activated protein kinases activity after restraint stress and acoustic trauma. J Neurotrauma 26: 1835–1845

Møller AR (2003) Pathophysiology of tinnitus. Otolaryngol Clin North Am 36: 249–266, v–vi

Moser T, Predoehl F, Starr A (2013) Review of hair cell synapse defects in sensorineural hearing impairment. Otol Neurotol 34: 995–1004

Mulders WH, Robertson D (2009) Hyperactivity in the auditory midbrain after acoustic trauma: dependence on cochlear activity. Neuroscience 164: 733–746

Nelson SB, Turrigiano GG (2008) Strength through diversity. Neuron 60: 477–482

Noreña AJ (2011) An integrative model of tinnitus based on a central gain controlling neural sensitivity. Neurosci Biobehav Rev 35: 1089–1109

Noreña AJ, Farley BJ (2013) Tinnitus-related neural activity: theories of generation, propagation, and centralization. Hear Res 295: 161–171

Noreña AJ, Tomita M, Eggermont JJ (2003) Neural changes in cat auditory cortex after a transient pure-tone trauma. J Neurophysiol 90: 2387–2401

Ohlemiller KK, Echteler SM (1990) Functional correlates of characteristic frequency in single cochlear nerve fibers of the Mongolian gerbil. J Comp Physiol A 167: 329–338

Peebles CL, Yoo J, Thwin MT, Palop JJ, Noebels JL, Finkbeiner S (2010) Arc regulates spine morphology and maintains network stability in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A 107: 18173–18178

Pienkowski M, Tyler RS, Roncancio ER, Jun HJ, Brozoski T, Dauman N, Coelho CB, Andersson G, Keiner AJ, Cacace AT, Martin N, Moore BC (2014) A review of hyperacusis and future directions: part II. Measurement, mechanisms, and treatment. Am J Audiol 23: 420–436

Puel JL, Guitton MJ (2007) Salicylate-induced tinnitus: molecular mechanisms and modulation by anxiety. Prog Brain Res 166: 141–146

Roberts LE, Eggermont JJ, Caspary DM, Shore SE, Melcher JR, Kaltenbach JA (2010) Ringing ears: the neuroscience of tinnitus. J Neurosci 30: 14972–14979

Rüttiger L, Ciuffani J, Zenner HP, Knipper M (2003) A behavioral paradigm to judge acute sodium salicylate-induced sound experience in rats: a new approach for an animal model on tinnitus. Hear Res 180: 39–50

Rüttiger L, Singer W, Panford-Walsh R, Matsumoto M, Lee SC, Zuccotti A, Zimmermann U, Jaumann M, Rohbock K, Xiong H, Knipper M (2013) The reduced cochlear output and the failure to adapt the central auditory response causes tinnitus in noise exposed rats. PLoS One 8: e57247

Salvi RJ, Wang J, Ding D (2000) Auditory plasticity and hyperactivity following cochlear damage. Hear Res 147: 261–274

Schaette R, Kempter R (2009) Predicting tinnitus pitch from patients' audiograms with a computational model for the development of neuronal hyperactivity. J Neurophysiol 101: 3042–3052

Schaette R, Kempter R (2012) Computational models of neurophysiological correlates of tinnitus. Front Syst Neurosci 6: 34

Schecklmann M, Vielsmeier V, Steffens T, Landgrebe M, Langguth B, Kleinjung T (2012) Relationship between Audiometric slope and tinnitus pitch in tinnitus patients: insights into the mechanisms of tinnitus generation. PLoS One 7: e34878

Sergeyenko Y, Lall K, Liberman MC, Kujawa SG (2013) Age-related cochlear synaptopathy: an early-onset contributor to auditory functional decline. J Neurosci 33: 13686–13694

Shepherd JD, Rumbaugh G, Wu J, Chowdhury S, Plath N, Kuhl D, Huganir RL, Worley PF (2006) Arc/Arg3.1 mediates homeostatic synaptic scaling of AMPA receptors. Neuron 52: 475–484

Simoens VL, Hébert S (2012) Cortisol suppression and hearing thresholds in tinnitus after low-dose dexamethasone challenge. BMC Ear Nose Throat Disord 12: 4

Singer W, Zuccotti A, Jaumann M, Lee SC, Panford-Walsh R, Xiong H, Zimmermann U, Franz C, Geisler HS, Köpschall I, Rohbock K, Varakina K, Verpoorten S, Reinbothe T, Schimmang T, Rüttiger L, Knipper M (2013) Noise-induced inner hair cell ribbon loss disturbs central arc mobilization: a novel molecular paradigm for understanding tinnitus. Mol Neurobiol 47: 261–279

Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A (2015) The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. Women Birth [Epub ahead of print]

Taberner AM, Liberman MC (2005) Response properties of single auditory nerve fibers in the mouse. J Neurophysiol 93: 557–569

Turrigiano GG, Nelson SB (2004) Homeostatic plasticity in the developing nervous system. Nat Rev Neurosci 5: 97–107

Tzingounis AV, Nicoll RA (2006) Arc/Arg3.1: linking gene expression to synaptic plasticity and memory. Neuron 52: 403–407

Vaiserman AM (2015) Epigenetic programming by early-life stress: Evidence from human populations. Dev Dyn 244: 254–265

Wagenaar O, Wieringa M, Verschuure H (2010) A cognitive model of tinnitus and hyperacusis; a clinical tool for patient information, appeasement and assessment. Int Tinnitus J 16: 66–72

Wallén MB, Hasson D, Theorell T, Canlon B (2012) The correlation between the hyperacusis questionnaire and uncomfortable loudness levels is dependent on emotional exhaustion. Int J Audiol 51: 722–729

Wang H, Holmberg M, Hemmert W (2006) Auditory Information Coding by Cochlear Nucleus Onset Neurons. IEEE ICASSP – International Conference on Acoustics and Signal Processing, vol 5, pp 129–132

Weisz N, Hartmann T, Dohrmann K, Schlee W, Noreña A (2006) High-frequency tinnitus without hearing loss does not mean absence of deafferentation. Hear Res 222: 108–114

Yates GK (1991) Auditory-nerve spontaneous rates vary predictably with threshold. Hear Res 57: 57–62

Zeng FG (2013) An active loudness model suggesting tinnitus as increased central noise and hyperacusis as increased nonlinear gain. Hear Res 295: 172–179

Zenner HP, Pfister M, Birbaumer N (2006) Tinnitus sensitization: Sensory and psychophysiological aspects of a new pathway of acquired centralization of chronic tinnitus. Otol Neurotol 27: 1054–1063

Zuccotti A, Kuhn S, Johnson SL, Franz C, Singer W, Hecker D, Geisler HS, Köpschall I, Rohbock K, Gutsche K, Dlugaiczyk J, Schick B, Marcotti W, Rüttiger L, Schimmang T, Knipper M (2012) Lack of brain-derived neurotrophic factor hampers inner hair cell synapse physiology, but protects against noise-induced hearing loss. J Neurosci 32: 8545–8553

Der Artikel ist eine leicht veränderte Fassung eines Vortrages auf der Leopoldina-Jahresversammlung zum Thema „Wahrnehmen und Steuern. Sensorsysteme in Biologie und Technik“ vom 19. bis 21. September 2014 in Rostock, der als Original-Manuskript in den Nova Acta Leopoldina Bd. 122, Nr. 410 (2015) erscheint. Mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina – Nationale Akademie der Wissenschaften.