

Universitäts-HNO-Klinik, Freiburg (Direktor: Prof. Dr. Chl. Beck)

Der Einfluß einer 6wöchigen Vitamin-A-Mangel-Diät auf die Sinneszellen des Innenohres.*) Eine licht- und elektronenmikroskopische Studie

E. Löhle

Mit 4 Abbildungen und 5 Tabellen

(Eingegangen am 13. Mai 1980)

Erste histologische Untersuchungen am Innenohr von Ratten bei chronischem Vitamin-A-Mangel führte lichtmikroskopisch *Barlow* (1932) durch. Er fand keine Veränderung der Knochenkapsel sowie keine Veränderung der Sinnes- und Nervenzellen. Das gleiche Ergebnis zeigten Untersuchungen von *Codi* (1932). Es folgten Untersuchungen von *Mellanby* bei jungen Hunden und von *Loch* an jungen Ratten. *Mellanby* (1937) fand nach 5monatigem chronischen Vitamin-A-Mangel bei jungen Hunden eine Taubheit sowie histologisch degenerative Veränderungen des 8. Hirnnerven und des Cortischen Organs. Er beschrieb Knochenneubildung in der periostalen Kapsel und im Modiolus. *Loch* (1938) fand nach einer 6wöchigen Vitamin-A-Mangel-Diät bei jungen Ratten eine schichtweise Knochenneubildung der periostalen Labyrinthkapsel, die gegen die Dura hin meist gleichmäßig, im Rosenthalschen Kanal aber umschrieben ausgebildet war. Außerdem sah er in wenigen Fällen eine leichte degenerative Veränderung am Hörnerven. *Covell* (1940) war der nächste, der die Folgen eines chronischen Vitamin-A-Mangels bei jungen Ratten histologisch untersuchte. Er fand nach 52tägiger Vitamin-A-Mangel-Diät Zellveränderungen der äußeren Sulcuszellen, den Zellen der Stria vascularis sowie bei den Spiralgangglienzellen. In 3 von 12 Schnecken fand er Exostosen im inneren Gehörgang. Im Gegensatz zu *Mellanby*, welcher die Nervenzellveränderungen auf den Druck des Knochenwachstums zurückführte, sieht *Covell* dies nicht als alleinige Ursache an.

Lawrence (1941) untersuchte den Einfluß einer 4monatigen A-Hypovitaminose bei erwachsenen Kaninchen und fand keine Veränderung des PRYER-Reflexes sowie der Cochlear microphonics gegenüber den Normaltieren. Histologisch fand er ebenfalls eine Verdickung der Labyrinthkapsel.

Pellmann und *Willard* (1941) untersuchten ebenfalls erwachsene Kaninchen bei chronischem Vitamin-A-Mangel, auch sie fanden Knochenneubildung im inneren Gehörgang sowie in der periostalen Schicht der Labyrinthkapsel. Histologisch fanden sich keine degenerativen Ver-

*) Mit freundlicher Unterstützung durch Herrn Dr. H. Weisser, F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Schweiz

änderungen der Sinneszellen, Stria vascularis, der Scala tympani und der Scala vestibuli. Die Strukturen des Mittelohres waren normal.

In neuerer Zeit unternahm *Chole* nochmals eine standardisierte histologische Untersuchung über den Einfluß einer chronischen Vitamin-A-Mangel-Diät bei jungen und erwachsenen Ratten. Seine Ergebnisse sind in folgender Tabelle aufgeführt:

Tabelle 1. Zusammenfassung der Befunde (nach *Chole* 1978, Experimental studies on the role of vitamin A in the inner ear. Otolaryngol. Head Neck Surg. 86:595).

Dauer des Vitaminmangels	Periostales Knochenwachstum	Haarzell-verlust
2 Wochen	kein	kein
4 Wochen	+2	kein
8 Wochen	+3	kein
12 Wochen	+4	kein

Den ersten Versuch, das Vitamin A im Innenohr nachzuweisen, unternahmen *Ferrari* und *Casorarati* (1960). Es gelang ihnen nicht, Vitamin A mit Hilfe der Methode von *Zobel* und *Snow* im Innenohr nachzuweisen.

Weidauer (1974) konnte ebenfalls kein Vitamin A im Innenohr nachweisen. Er benutzte die Fluoreszenz-Mikroskopie. Erst *Chole* (1978) gelang es mit Hilfe einer Fluoreszenz-mikroskopischen Methode, Vitamin A im Innenohr der Meerschweinchencochlea nachzuweisen. Er fand Vitamin A in einer Konzentration von 21,2 µg/gm, das ist nahezu die zehnfache Konzentration des Serums. Die Konzentration entsprach fast der Vitamin-A-Konzentration in der Leber, dem seit langem bekannten Vitamin-A-Speicher des tierischen Organismus.

Erst klinische Untersuchungen über Vitamin-A-Mangel beim Menschen stammen von *Hume* und *Krebs* (1949), welche an Freiwilligen den Einfluß einer A-Hypovitaminose untersuchten. Sie fanden bei drei von fünf Versuchspersonen eine Minderung der Hörfähigkeit nach 15monatiger Diät. In den 50er Jahren wurden mehrere klinische Studien über den Einfluß von therapeutischen Gaben von Vitamin A bei Presbyakusis, Taubheit, Schallempfindungs- und Schalleitungsschwerhörigkeit sowie Tinnitus und Schwindel durchgeführt. Wir weisen hin auf die Arbeiten von *Lobell* (1951), *Anderson* (1950), *Baron* (1951), *Rüedi* (1954), *Nager* (1954), *Caligaris* (1955) und *Weda* und *Missura* (1959). In allen diesen Untersuchungen wurden teilweise sehr gute Therapieerfolge angegeben.

Aus der Evolutionsforschung ist bekannt, daß alle Sinneszellen der Wirbeltiere einen ähnlichen Zellaufbau haben. Jede Zelle ist bipolar in ihrem Aufbau und enthält Sinneshäare oder Abkömmlinge von Sinneshäaren.

Gerade die Untersuchungen von *Chole* (1978) hatten deutliche Hinweise ergeben, daß Vitamin A eine wichtige Rolle im Innenohr spielen könnte. Wir entschlossen uns daher, eine elektronenmikroskopische Studie am Innenohr der Ratte nach einem 6wöchigen Vitamin-A-Mangel durchzuführen.

Tabelle 2. Vitamin A-free diets for rats.

Ingredients	%
Casein, extracted, vitamin-free	18
Rice starch	54
Coconut oil, heated during eight hours and aerated	13
Dry brewer's yeast	10
Salt mixture***	5
	100

Material und Methode

Im Alter von 14 Tagen und einem durchschnittlichen Gewicht von 34 g erhielten zehn männliche Ratten eine Vitamin-A-freie Diät für sieben Tage. Ab der 2. Versuchwoche erhielten die Tiere eine Minimalzulage von Vitamin A von 0,5–1,0 IE A/Tag. Die sechs Kontrolltiere wurden ad libitum mit einem Standardnormalfutter gefüttert.

Die Tiere erhielten 6 Wochen lang diese Diät. Nach 4 Wochen trat bei den Vitamin-A-Mangeltieren eine Wachstumsverminderung und die bekannte Xerophthalmie auf.

Nach der sechsten Versuchwoche wurde der Versuch beendet. Eines der Vitamin-A-Mangel-Tiere war in der 4. Woche schon verstorben. Nach Äthernarkose wurden die Tiere dekapiert und die Cochlea der Tiere innerhalb von drei Minuten entnommen und nach Eröffnung der Spitzen- und Basalwindung in S-Collidin gepufferten OSO_4 (1,33 %, pH 7,4) fixiert. Nach Entwässerung in der aufsteigenden Alkoholreihe wurden die Schnecken in Spurrmedium eingebettet. Danach wurden die Schnecken mit einer Kreissäge in vertikale Scheiben aufgetrennt. Aus der Scheibe, welche den Modiolus enthielt, wurde das Cortiorgan der 2. und 1. Windung herausgeschnitten und erneut eingebettet. Die Serienultradünnabschnitte wurden mit Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert und elektronenmikroskopisch mit einem Zeiss EM 9 S 2 ausgewertet.

Für die lichtmikroskopische Untersuchung verwendeten wir zwei Schnecken pro Gruppe, welche nach der oben aufgeführten Methode fixiert und eingebettet

Tabelle 3. Salt mixture I for rats.

Salt	%
Sodium chloride	5.000
Calcium lactate · 5 H_2O	35.000
Tricalcium phosphate	15.000
Iron-III citrate	3.210
Potassium iodide	0.090
Copper sulphate · 5 H_2O	0.030
Magnesium sulphate · 3 H_2O	5.500
Potassium phosphate sec.	26.527
Sodium phosphate sec. (water-free)	9.600
Zinc carbonate	0.020
Manganese sulphate	0.020
Sodium fluoride	0.003
Total	100.000

Tabelle 4. Vitamin supply in the feed.

Vitamins	Dosis in I.U. or mg/kg diet	The quel quantity or formulation
Vitamin D ₃	2,000 I.U.	
Vitamin E (-tocopheryl acetate)	10 I.U.	40.0 mg ROVIMIX E 25
Biotin	0.1 mg	10.0 mg ROVIMIX H
Vitamin B ₁ thiamine HCl	10.0 mg	10.0 mg
Vitamin B ₂ riboflavin	10.0 mg	10.0 mg
Vitamin B ₆ pyridoxine HCl	10.0 mg	10.0 mg
Vitamin B ₁₂	40.0 mcg	80.0 mg Mannit mixture 0.05%
Ca-D-pantothenate	20.0 mg	20.0 mg
Nicotinic acid amide	70.0 mg	70.0 mg
p-Aminobenzoic acid	70.0 mg	70.0 mg
Folic acid	1.0 mg	1.0 mg
meso-Inositol	30.0 mg	30.0 mg
Vitamin C (L-ascorbic acid)	70.0 mg	70.0 mg
Synkavit sodium ad 10 g sugar	2.0 mg	2.0 mg

Tabelle 5. Gewichtsverlauf der Versuchstiere.

Datum	Vitamin-A-Mangel	Normaltiere
6. 8. 79	34,4 g	32,6 g
20. 8. 79	69 g	69,1 g
27. 8. 79	80,1 g	90,3 g
3. 9. 79	102 g	110,5 g
13. 9. 79	115 g	139,5
20. 9. 79	125,8 g	158,3 g
26. 9. 79	135,2 g	170,83 g

wurden. Diese Schnecken wurden ebenfalls mit einer Kreissäge in vertikale Scheiben von ca. 100 µm aufgetrennt, und nach Schleifen zwischen zwei aufgerauhten planen Glasplatten erreichten die fertigen Präparate eine Schichtdicke von ca. 50 µm. Diese Präparate wurden dann im Polarisationsmikroskop von Zeiss untersucht. Normale histologische Untersuchungen mit HE-Färbung führten wir nicht durch, da *Loch* (1938) die Vorteile einer Methode mit polarisiertem Licht deutlich hervorhob und eine Reihe von histologischen Untersuchungen mit gleichem Tiermaterial vorlag.

Ergebnisse

A. Preyer-Reflex

Der Preyer-Reflex war bei allen Normaltieren gut auslösbar. Die Vitamin-A-Mangel-Tiere zeigten dagegen alle einen verminderten oder nicht auslösbarer Preyer-Reflex.

B. Lichtmikroskopische Ergebnisse

Unsere Tiere entsprachen in Alter, Gattung und Dauer des chronischen Vitamin-A-Mangels den Versuchstieren von *Loch*, *Covell* und *Chole*, so daß wir nur zwei Schnecken von jeder Gruppe untersuchten. Die Schnecken wurden in oben aufgeführter Weise präpariert und im Polarisationsmikroskop untersucht. Die Normaltiere wiesen keine Auffälligkeiten auf. In den Vitamin-A-Mangel-Schnecken fanden sich wie von den o. g. Autoren schon beschrieben eine mäßige Verdickung der periostalen Labyrinthkapsel gegenüber den Normaltieren. In einem Fall fanden wir auch eine geringe Exostose im *Rosenthalschen* Kanal, so wie sie auch schon *Loch* beschrieben hatte.

Bei weiteren vier Schnecken von Vitamin-A-Mangel-Tieren und vier Schnecken von Normaltieren fertigten wir im Rahmen der elektronenmikroskopischen Präparation Semidünnschnitte an. Nach Färbung mit Toluidinblau wurden diese Schnitte im Zeiss-Lichtmikroskop untersucht. Es fanden sich bei den Vitamin-A-Mangel-Tieren lichtmikroskopisch keine Veränderungen im Bereich der Sinneszellen und Striaeepithelien gegenüber den Normaltieren.

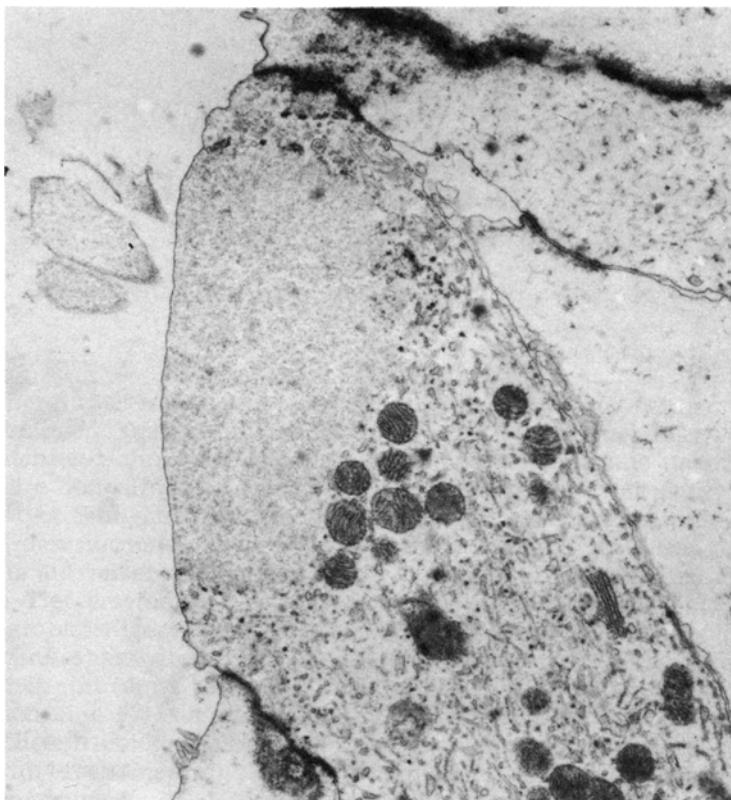


Abb. 1. Apikale Zone einer normalen inneren Haarzelle der Ratte. Vergrößerung 15 000 \times .

C. Elektronenmikroskopische Ergebnisse

1. Normaltiere

Den normalen ultrastrukturellen Aufbau des Cortiorgans der Ratte wurde von *Iurato* (1961) ausführlich beschrieben. Der Aufbau entspricht bei der Ratte im wesentlichen dem Zellaufbau beim Meerschweinchen (*Engström* und *Wersäll* 1958) und bei der Katze (*Spoendlin* 1959). Wir können die Befunde von *Iurato* bestätigen. Eine Wiederholung erübrigt sich dadurch.

2. Vitamin-A-Mangel-Tiere

Bei kleinstter Vergrößerung im Elektronenmikroskop entsprach die Form und der Aufbau der Sinneszellen den Normaltieren. Die normale Gliederung der Sinneszellen von apikal mit Sinneshäaren, Zone der Cuticula, Intermediärzone, Perinuklearzone sowie die Haarzellbasis mit den Nervenendigungen ist zu erkennen.

a) Äußere Haarzellen

Bei genauerer Betrachtung der äußeren Haarzellregion fällt dann auf,

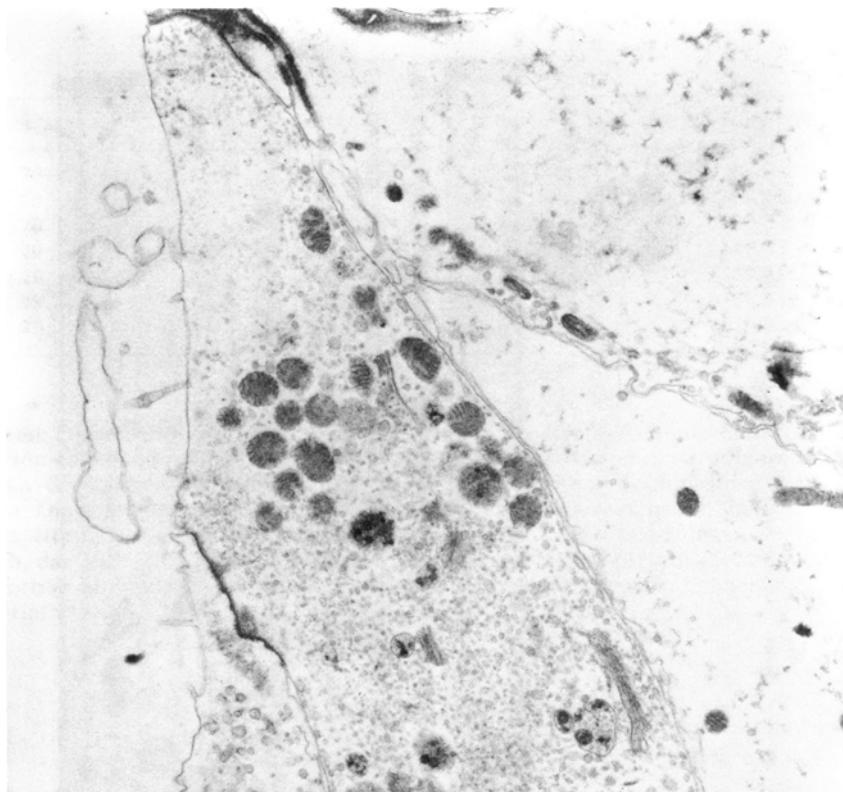


Abb. 2. Apikale Zone einer inneren Haarzelle der Ratte nach sechswöchiger Vitamin-A-Mangel-Diät. Vergrößerung 15 000×.

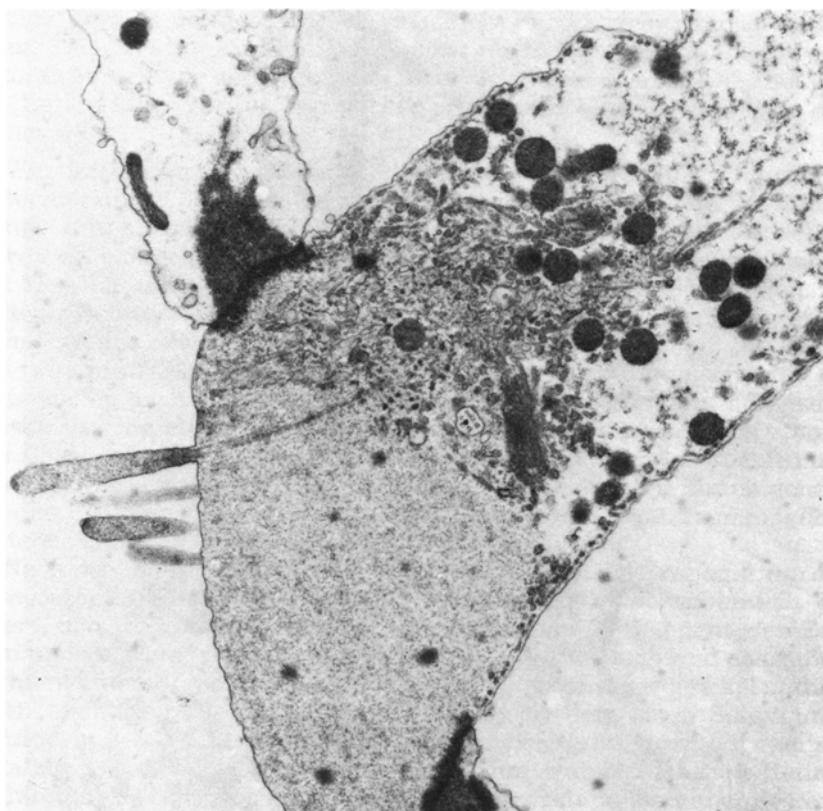


Abb. 3. Apikale Zone der äußeren Haarzelle der normalen Ratte. Vergrößerung 15 000 \times .

daß in den äußeren Haarzellen die Cuticula fehlt. Statt der elektronendichten, homogen, feingranulierten Cuticula findet sich bei drei von vier untersuchten Schnecken in allen äußeren Haarzellen eine nahezu leere cuticulare Zone. Im Gegensatz zu den normalen äußeren Haarzellen findet sich in den Sinneshärcchen keine Haarwurzel. Die Sinneshärcchen selbst, die bei den normalen Tieren dieselbe elektronendichte Füllung wie die Cuticula aufweisen, sind ebenfalls von geringerer Elektronendichte. Im vierten Tier erschien die Cuticula in den äußeren Haarzellen weniger dicht, grobkörniger gegenüber den Normaltieren. Auch hier fand sich keine Sinneshaarwurzel. In der subapikalnen Zone fanden sich vermehrt Lyosomen mit feinen Granulas und lipophilen Einschlüssen. Auffallend war auch eine Fragmentation des retikulären Systems in der apikalen Zone. Die einschichtige Lage der lamellären Strukturen entlang der Zellmembran erscheinen unverändert. Ebenfalls unverändert sind Kern und Mitochondrien. An der Basis der Haarzelle finden wir kaum noch normale afferente Nervenendigungen, dagegen sind die efferenten Nervenendigungen in den meisten Fällen gut erhalten.

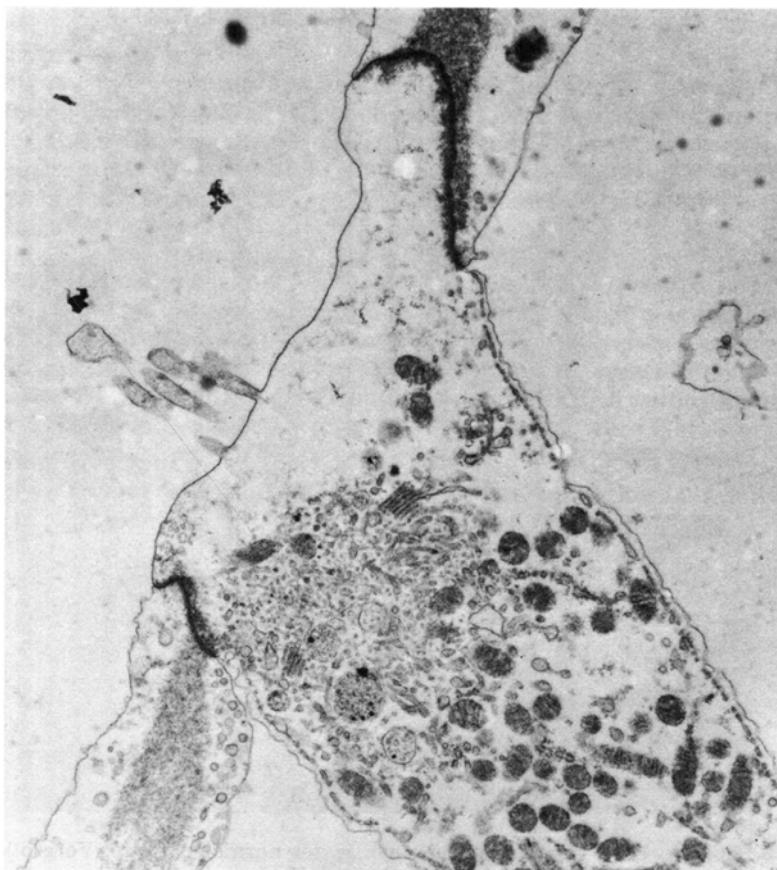


Abb. 4. Apikale Zone der äußeren Haarzelle der Ratte nach sechswöchiger Vitamin-A-Mangel-Diät. Vergrößerung 15 000×.

b) Innere Haarzellen

Auch hier erscheint die Zelle bei kleinerer Vergrößerung im wesentlichen unverändert. Bei stärkerer Vergrößerung finden wir in allen vier Schnecken ebenfalls ein nahezu vollständiges Verschwinden der elektronendichten feingranulierten Cuticula. Beim vierten Tier, welches kaum Veränderungen in der Cuticula der äußeren Haarzelle aufwies, finden wir hier an mehreren inneren Haarzellen eine Protrusion der Cuticula in den Endolymphraum. Auch bei den inneren Haarzellen fällt eine Fragmentation des retikulären Systems auf. Bei den inneren Haarzellen mit Vitamin-A-Mangel finden sich entlang der Zellmembran häufig Ausstülpungen.

Diskussion

Wir konnten in unseren lichtmikroskopischen Untersuchungen die Befunde von *Loch*, *Covell* und *Chole* nach sechs- bzw. achtwöchiger Vitamin-A-Mangel-Diät bei jungen Ratten bestätigen. Es findet sich eine

mäßige Verdickung der periostalen Schicht der Labyrinthkapsel und in einem Fall eine Exostose im Rosenthalschen Kanal. Ebenso wie die o. g. Autoren finden wir nach sechswöchiger Vitamin-A-Mangel-Diät bei jungen Ratten keine histologisch sicher erfaßbaren Veränderungen in den Sinneszellen.

Wir führten, unseres Wissens, die ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen am Corti-Organ der Ratte nach chronischem Vitamin-A-Mangel durch. Als Hauptbefund finden wir in drei von vier untersuchten Tieren ein völliges Fehlen der normalerweise elektronendichten homogenen Masse in der Cuticulazone der äußeren und inneren Haarzellen. Als weiterer Befund fand sich eine Fragmentierung und Auflösung des retikulären Systems der Sinneszellen ähnlich wie es Ward (1968) in der Retina von Vitamin-A-Mangel-Ratten fand. Ähnliche Schädigungsmuster der Sinneszellen nach metabolischen oder toxischen Störungen sind unseres Wissens noch nicht beschrieben worden. Auf Grund des kürzlich erhobenen Befundes einer hohen Vitamin-A-Konzentration in der Cochlea und den Ergebnissen aus der Evolutionsphysiologie haben wir uns eingehend mit den heutigen Vorstellungen der Photorezeption befaßt, um mögliche weitere Parallelen zum akustischen System zu finden.

Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft läuft die Erregung von den Photorezeptorzellen in zwei Stufen ab. Bei den Stäbchen enthält das innere, d. h., das dem einfallenden Licht zugewandte Segment, den Zellkern und zur Energieversorgung die Mitochondrien, während das äußere Segment einen Stapel abgeplatteter, scheibchenförmiger Vesikel enthält, deren Membranprotein fast ausschließlich aus dem roten Sehpigment Rhodopsin besteht. Lichteinfall stereoisomerisiert das thermodynamisch instabile 11-cis-Retinal des Rhodopsins zum stabilen all-trans-Retinal, wodurch die Wechselwirkung mit dem Opsin destabilisiert und die kovalente Bindung hydrolysiert wird. Das rote Sehpigment wird farblos. Diese Reaktion verläuft über mehrere metastabile Zwischenstufen. Nur für die Bildung der ersten Zwischenstufe ist Licht notwendig. Die Reaktionssequenz bis zum Metarhodopsin, das innerhalb einer Millisekunde gebildet wird, ist für die Auslösung des elektrischen Vorgangs verantwortlich. In einer nicht Licht-abhängigen Reaktion wird das Sehpigment regeneriert durch Isomerisierung des all-trans-Retinals zum 11-cis-Isomer durch eine Isomerase. (11-cis-Retinal wird wieder kovalent an Opsin gebunden.) Diese photochemische Veränderung des Sehpigments führt nun durch eine zweite Reaktion zu einer Änderung des Membranpotentials und damit zur Auslösung des elektrischen Signals. Bei den Stäbchen fließen bei Dunkelheit ständig passive Natrium⁺-Ionen in das äußere Segment ein (Dunkelstrom), da dessen Membran bei Dunkelheit für Natrium⁺-Ionen sehr gut permeabel ist. Die Natrium⁺-Ionen diffundieren vermutlich zum inneren Segment, wo sie durch eine Natrium⁺/Kalium⁺-ATPase unter Verbrauch von ATP aus der Zelle gepumpt werden. Bei Lichteinfall führt die photochemische Veränderung des Rhodopsins über eine Konformationsänderung und/oder Lageänderung des Opsinmoleküls in der Vesikelmembran zur Freisetzung von Calcium²⁺, das in den Vesikeln gespeichert ist. Calcium²⁺ gelangt via Diffusion zur Zellmembran, wo es durch Wechselwirkung mit noch unbekannten Membrankomponenten die Natrium⁺-Kanäle „schließt“. Dadurch wird die Innenseite der Membran relativ zur

Außenseite negativ, d. h., sie wird hyperpolarisiert. Licht führt also zur Hyperpolarisation der Membran durch die Senkung der Permeabilität für Natrium⁺ (Reduktion des Dunkelstroms). Zur Aufhebung der Hyperpolarisation wird vermutlich Calcium²⁺ unter ATP-Verbrauch wieder in die Vesikel zurück gepumpt. Die Analogie dieser Calcium²⁺-Hypothese der Photorezeption zur Wirkung von Calcium²⁺ bei der Muskelkontraktion ist auffallend.

Die durch die Absorption eines einzigen Photons ausgelöste Hyperpolarisation der Membran des äußeren Stäbchensegments ist so stark, daß die Freisetzung des Neurotransmitters aus der Nervenendigung der Stäbchenzelle moduliert wird. Die Verstärkerwirkung beruht auf der Freisetzung vieler Calcium²⁺-Ionen durch ein einziges Photon. Über die bipolaren Zellen und die Horizontal- und Amakrin-Zellen, die für die Kontrastierung und Anpassung an verschiedene Lichtintensitäten wichtig sind, gelangt das durch Licht ausgelöste Signal zu den Ganglionzellen, deren Axonen den Nervus opticus bilden. Die Weiterbearbeitung der Signale erfolgt dann im visuellen Cortex des Gehirns.

Kommen wir zurück zum akustischen System. Zur Erklärung der Wandlung der mechanischen Haarauslenkung in chemisch- bzw. elektrische Erregung liegen derzeit vier Hypothesen vor. Nach der Verstärkerhypothese von *Davis* (1959) bewirkt die Haarzellverbiegung eine Widerstandsänderung und damit eine Stromänderung in einem elektrischen Kreis, dessen Energieversorgung (Batterie) von der *Stria vascularis* stammt. *Davis* nimmt an, daß die mechanische Deformation an der Basis der Sinneshaare zu einer Änderung der Zellpermeabilität für Ionen führt und die Sinneszelle depolarisiert. Als Folge davon würden am basalen Ende der Zellen chemische Transmitter freigesetzt werden und ein fortgeleitetes Aktionspotential entstehen.

Eine zweite Hypothese (*Lawrence* 1967), ebenfalls auf dem Gleichspannungspotential der Schnecke beruhend, geht von einer positiven Polarisation der Deckmembran aus. Diese könnte dann ähnlich wie ein Piezokristall direkt als mechanisch-elektrischer Wandler arbeiten. Die so erfolgte Wechselspannung würde dann wie bei der *Davis*-Widerstandshypothese am Übergang zur abführenden Nervenfaser das Aktionspotential auslösen.

Eine weitere von *Ranke* und *Lullies* (1953) formulierte Hypothese geht davon aus, daß durch die Bewegung der Hörhärchen die Sinneszellmembranpermeabilität zunimmt. Durch dieses Undichtwerden der Haarinserationsstelle werden im Takt der Anregungsfrequenz Ionen ausgetauscht. Nach *Ranke* und *Lullies* schließen sich jedoch an diese primäre Umsetzung Stoffwechselvorgänge innerhalb der Sinneszelle an. Zwischengeschaltete Stoffwechselvorgänge erklären zum Teil auch die Verzögerung der Erregung innerhalb der Sinneszellen (ungefähr 0,6 ms) bis zur Auslösung eines Aktionspotentials auf den abführenden Neuronen.

Nach der zytochemischen Theorie (*Vinnikow* und *Titowa* 1961) führt die durch Schall hervorgerufene Bewegung der Basilarmembran und der Tectorialmembran über Scherkräfte zum Auftreten von Azetylcholin im Gebiet der Sinneshärchen. Nach dieser Theorie wirkt das Azetylcholin auf einen Rezeptor in der Membran der Sinneshärchen und wird danach

durch die Azetylcholinesterase gespalten, die nach licht- und elektronenoptischen Befunden in den Stereozilien vorhanden ist.

Die Wirkung von Azetylcholin ruft eine Änderung der Membranpermeabilität der Zelle hervor, es kommt zur Depolarisation. Dies führt an der Haarzellbasis wiederum zu einer Ausschüttung von Azetylcholin in den synaptischen Spalt und führt zu einem Aktionspotential im ersten Neuron.

Zur Erklärung der Wandlung von mechanischer Haarauslenkung in chemische bzw. elektrische Erregung führen alle vier Hypothesen eine Änderung der Ionenpermeabilität an der Haarzellspitze an.

Nach den Untersuchungen von *Tasaki* (1952) und *Davis et al.* (1959) u. a. ist der Ursprung der Mikrophonpotentiale sicher im Bereich der Cuticula oder an der Insertionsstelle der Sinneshärchen zu suchen.

Nakai und *Hilding* (1967) wiesen mit Hilfe einer histochemischen und elektronenoptischen Methode das Enzym Adenosin-Triphosphatase (ATPase) unter anderem an der apikalen Oberfläche von inneren und äußeren Haarzellen sowie an den Sinneshärchen nach.

Ungeklärt ist die Frage, inwieweit die Knochenneubildung in der periostalen Kapsel und im Modiolus zu einer Atrophie des achten Hirnnerven und des Corti-Organs führt (*Mellanby* 1937). Ähnlich wie *Covell* halte ich dies bei den minimalen Veränderungen an der Labyrinthkapsel für unwahrscheinlich. Auch hat *Mellanby* neben der Atrophie des achten Hirnnerven Degenerationszeichen beim N. opticus und N. trigeminus gefunden. Zusätzlich ist seit den Arbeiten von *Wittmaack* (1955), *Saxen* (1937) und in neuerer Zeit durch die Nervendurchtrennungsversuche von *Spoendlin* (1971) bekannt, daß eine Schädigung des achten Hirnnerven nicht notwendigerweise zu einer Atrophie des Corti-Organs führen muß. Auch *Chole* (1978) beschreibt in seiner Arbeit ein histologisch völlig unauffälliges Erscheinungsbild von Corti-Organ und Ganglion spirale cochleae nach zwölf Wochen Vitamin-A-Mangel-Diät und völliger Stenosierung des inneren Gehörganges.

Auf Grund der dargelegten Ergebnisse früherer Untersucher und meiner eigenen Untersuchungen sowie der Kenntnisse über die photochemische Kopplung beim Sehvorgang vermute ich, daß Vitamin A, gebunden an ein Protein, im Corti-Organ eine ähnliche Funktion hat wie in der Retina. Ich vermute, daß Vitamin A, lokalisiert in der Cuticula oder im retikulären System der Intermediärzone der Sinneszellen, durch die mechanische Auslenkung der Sinnshaare eine Transformationsänderung erfährt und Calcium²⁺ freisetzt und dieses Calcium²⁺, übereinstimmend mit *Schacht* (1976), die Kationenpermeabilität der Zellmembran verändert. Als Folge dieser Ionenpermeabilitätsänderung kommt es zu einer Hypo- oder Hyperpolarisation der Membran und dies führt dann zu einer Freisetzung des Neurotransmitters an der Basis der Sinneszelle in den synaptischen Spalt und damit zur Auslösung des Aktionspotentials im N. acusticus.

Weitere Untersuchungen sind nötig, um diese Arbeitshypothese zu bestätigen.

Zusammenfassung

Histologische Untersuchungen über die Auswirkung eines chronischen Vitamin-A-Mangels auf die Strukturen des Innenohres hatten widersprüchliche

Ergebnisse gebracht. Neuere mikrofluorometrische Messungen zeigten, daß Vitamin A in hoher Konzentration im Innenohr von Meerschweinchen vorkommt.

Nach einem sechswöchigen Vitamin-A-Mangel bei jungen Ratten fanden wir in den äußeren Haarzellen ein Fehlen der Cuticula. Auch in den inneren Haarzellen kam es zu Veränderungen der cuticularen Zone. Weiter fand sich eine Fragmentation und Verminderung des retikulären Systems der Intermediärzone. Die Ergebnisse weisen auf eine spezielle Bedeutung des Vitamin A für die Funktionsfähigkeit der Sinneszellen hin.

Summary

Histologic studies of the inner ear in rats with chronic vitamin A deficiency have produced contradicting results. In our own electronmicroscope investigations of the inner ear of young rats after a six week vitamin A deficit diet we found a lacking of the cuticle in the outer hair cells and a subtotaly lacking of the cuticle in the inner hair cells. Furthermore, we found changes in the reticular system of the intermediate zone. These morphologic changes together with the recent findings of high concentrations of vitamin A in the corti organ support the hypothesis that the acoustic sensory receptors contain or functionally depend upon vitamin A.

Anschrift des Verfassers:

Dr. *E. Löhle*, Universitäts-HNO-Klinik Freiburg, 7800 Freiburg