

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
der Medizinischen Hochschule Hannover
und dem Institut für Zoologie
der Tierärztlichen Hochschule Hannover

**Einfluß elektrischer intracochleärer Stimulation auf die Latenzen elektrisch
evozierter auditorischer Hirnstammpotentiale bei der neonatal ertaubten Katze**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
DOCTOR MEDICINAE VETERINARIAE
durch die Tierärztliche Hochschule Hannover

Vorgelegt von
Sven-Michael Cords
aus Lübeck

Hannover 1996

Wissenschaftliche Betreuung: PD Dr. rer. nat. G. Uhr
für die Tierärztliche Hochschule Hannover

Univ. Prof. Dr. med. Th. Lenarz
für die Medizinische Hochschule Hannover

1. Gutachter: PD Dr. rer. nat. G. Uhr

2. Gutachter: Univ. Prof. Dr. M. Schemann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.11.1996

Diese Arbeit wurde durch das
Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt.

(BMFT 01 VJ 9005)

meinen Eltern sowie Maria und Sarah-Maria

gewidmet

Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf folgenden Kongressen vorgestellt:
XIV International Evoked Response Audiometry Study Group, Lyon,
Frankreich (1995)

Conference on implantable auditory prostheses, Asilomar, USA (1995)

12. Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft, Würzburg (1995)

ARO (Association for Research in Otolaryngology) Midwinter Meeting,
Clearwater USA (1996)

1. Kongress der neurowissenschaftlichen Gesellschaft, Berlin (1996)

Arbeitstagung der Arbeitsgemeinschaft Deutschsprachiger Audiologen und
Neurootologen, Dresden (1996)

Asia Pacific Symposium on Cochlear Implant and Related Sciences, Kyoto,
Japan (1996)

Neurobiology Conference, Göttingen (1996)

European Symposium on Paediatric Cochlear Implantation, Hannover (1996)

XXIII International Congress of audiology, Bari, Italien (1996)

Eingereichte Veröffentlichungen:

Cords, S.-M., P. Keller u. G. Reuter:
Einfluß chronischer elektrischer Stimulation auf die Entwicklung der Hörbahn.
Deutsche tierärztliche Wochenschrift

G. Reuter, S.-M. Cords, P. Issing, P. Keller u. Th. Lenarz:
Intracochlear, electrical multichannel stimulation effects on the development of
auditory brainstem response latencies in neonatally deafened kittens.
The American Journal of Otology

G. Reuter, S.-M. Cords, P. Issing, P. Keller u. Th. Lenarz:
Acute and chronic effects of electrical intracochlear multichannel high rate
stimulation on the auditory brainstem response in neonatally deafened kittens.
Advances in Oto-Rhino-Laryngology: Proceedings of the First Asia Pacific
Symposium on Cochlear Implant and Related Sciences, Kyoto (im Druck)

1 EINLEITUNG	11
2 LITERATURÜBERSICHT	12
2.1 Anatomie und Physiologie der aufsteigenden Anteile der Hörbahn	12
2.2 Der Nucleus cochlearis als erstes auditorisches Kerngebiet im Hirnstamm	15
2.3 Die Innenohrprothese bei ertaubten Patienten (Cochlea-Implantat)	16
2.4 Die elektrische Reaktionsaudiometrie zur Messung evozierter Hirnstammpotential	19
2.5 Physiologische Entwicklung der Hörbahn	24
2.6 Auswirkungen akustischer Deprivation	27
2.7 Auswirkungen elektrischer Stimulation auf das auditorische System	29
2.8 Ziele der Untersuchung	34
3 MATERIAL UND METHODE	35
3.1 Material	35
3.1.1 Versuchstiere	35
3.1.2 Sachmaterial	35
3.1.2.1 Pharmaka	35
3.1.2.2 Das Cochlea-Implantat	36
3.1.2.3 Technische Ausstattung für die elektrische Reaktionsaudiometrie	39
3.2 Methode	42
3.2.1 Ertaubung von neugeborenen Katzen und Kontrolle	42
3.2.2 Implantation von intracochleären Elektroden in neonatal ertaubte Katzen	42
3.2.3 Messung von elektrisch evozierten Hirnstammpotentialen	43
3.2.4 Chronische elektrische Stimulation	44
3.2.4.1 Allgemeines Vorgehen	44
3.2.4.2 Die CIS-Strategie	44
3.2.5 Übersicht über die Implantations-, Stimulations- und Meßzeitpunkte	46
3.2.6 Auswertung der elektrisch evozierten Hirnstammpotential	48

3.2.6.1	Ermittlung der Hörschwellen	48
3.2.6.2	Absolutlatenzen vor chronischer elektrischer Stimulation	48
3.2.6.3	Interpotentiallatenzen vor chronischer elektrischer Stimulation	50
3.2.6.4	Absolutlatenzen nach chronischer Stimulation	50
3.2.6.5	Interpotentiallatenzen nach chronischer Stimulation	50
4	ERGEBNISSE	52
4.1	Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale nach Neomycingabe	52
4.2	Elektrisch evozierte Hirnstammpotentiale	52
4.2.1	Allgemeine Charakteristika von elektrisch evozierten Hirnstammpotentialen bei neonatal ertaubten Katzen vor chronischer elektrischer Stimulation	52
4.2.1.1	Beschreibung der Potentiale und Potentialschwellen	52
4.2.1.2	Vergleich der Potentiallatenzen in bezug auf die Parameter Stimulationsort und Elektrodenart	58
4.2.1.3	Abhängigkeit der Interpotentiallatenzen von der Reizstärke	63
4.2.1.4	Vergleich der Interpotentiallatenzen in bezug auf Stimulationsort, Elektrodenart und Lebensalter zum Zeitpunkt der Stimulation	65
4.2.2	Entwicklung der Potentialschwellen nach chronischer elektrischer Stimulation	67
4.2.3	Entwicklung der Potentiallatenzen nach chronischer elektrischer Stimulation	67
4.2.4	Entwicklung der Interpotentiallatenzen nach chronischer elektrischer Stimulation	68
4.2.4.1	Vergleich der Interpotentiallatenzen von stimulierten mit unstimulierten Tieren	71
4.2.4.2	Entwicklung der Interpotentiallatenzen in Abhängigkeit von den Parametern Elektrodentyp und Lebensalter bei Stimulationsbeginn	76
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse	83

5 DISKUSSION	84
5.1 Material und Methode	85
5.2 Charakteristika von elektrisch evozierten Hirnstammpotentialen bei neonatal ertaubten Katzen vor chronischer Stimulation	86
5.2.1 Beschreibung der Potentiale	86
5.2.2 Abhängigkeit der Potentiallatenzen vom Reizpegel	87
5.2.3 Potentiallatenzen bei unterschiedlichen intracochleären Stimulationorten	88
5.2.4 Potentiallatenzen bei unterschiedlichem Elektrodentyp	88
5.2.5 Interpotentiallatenzen vor chronischer elektrischer Stimulation	90
5.3 Einfluß chronischer elektrischer Stimulation auf die FEED	91
5.3.1 Entwicklung der Potentiallatenzen nach chronischer elektrischer Stimulation	91
5.3.2 Entwicklung der Interpotentiallatenzen nach chronischer elektrischer Stimulation	93
5.4 Schlußfolgerungen	96
6 ZUSAMMENFASSUNG	99
7 SUMMARY	101
8 LITERATURVERZEICHNIS	103
9 ANHANG	121
9.1 Einzeldaten der Latenzen vor und nach chronischer elektrischer Stimulation	121
9.1.1 Latenzen von P II bei chronisch elektrisch stimulierten Katzen	121
9.1.2 Latenzen von P IV bei chronisch elektrisch stimulierten Katzen	123
9.1.3 Latenzen von P V bei chronisch elektrisch stimulierten Katzen	125
9.1.4 Latenzen von P VI bei chronisch elektrisch stimulierten Katzen	127
9.2 Einzeldaten der Potentiallatenzen bei unstimulierten Kontrolltieren	129
9.3 Einzeldaten der Interpotentiallatenzen	130

Abkürzungsverzeichnis

AABR	acoustically-evoked auditory brainstem response
A I	primärer auditorischer Cortex
AEP	akustisch evozierte Potentiale
AVNC	anteriorer ventraler Nucleus cochlearis
AVNCa	anteriorer ventraler Nucleus cochlearis (pars anterior)
AVNCp	anteriorer ventraler Nucleus cochlearis (pars posterior)
CI	Colliculus inferior
dB	Dezibel
DNC	dorsaler Nucleus cochlearis
EABR	electrically-evoked auditory brainstem response
EEG	Elektroencephalogramm
ERA	elektrische Reaktionaudiometrie
FAEP	frühe akustisch evozierte Potentiale
FEEP	frühe elektrisch evozierte Potentiale
HL	„hearing level“ (dB über Hörschwelle)
Hz	Hertz
i	ipsilateral
I	Stromstärke
IPL	Interpotentiallatenz
k	kontralateral
kHz	Kilohertz
LL	Lemniscus lateralis
MAEP	mittlere akustisch evozierte Potentiale
MW	Mittelwert
NA	Nervus acusticus
NC	Nucleus cochlearis
P	Potential
Pa	Pascal
PCIT	portabler Cochlea-Implantat Tester
PVNC	posteriorer ventraler Nucleus cochlearis
PVNCa	posteriorer ventraler Nucleus cochlearis (pars anterior)
PVNCp	posteriorer ventraler Nucleus cochlearis (pars posterior)
R ²	Bestimmtheitsmaß
SAEP	späte akustisch evozierte Potentiale
SD	Standarddifferenz, -abweichung
SOC	oberer Olivenkomplex
SP	„Sound pressure“ (Schalldruck)
SPL	„Sound pressure level“ (Schalldruckpegel)
t _x	Potentiallatenz eines Potentials P _x

1 Einleitung

Beidseitig vollständig im Innenohr ertaubte Patienten können durch direkte elektrische Stimulation des Hörnervens nach Implantation einer elektronischen Innenohrprothese wieder Hörsensationen erfahren. Dieses sogenannte Cochlea-Implantat kann einen Höreindruck, der von der Wahrnehmung von Umgebungsgeräuschen bis zu einem offenen Sprachverständnis des Patienten reichen kann, vermitteln.

Seit 1984 wurden in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover annähernd 1000 Cochlea-Implantate bei ertaubten Menschen eingesetzt. Trotz des erfolgreichen Einsatzes des Cochlea-Implantates bei postlingual ertaubten Patienten bestehen teilweise erhebliche Defizite in bezug auf das Wissen um grundsätzliche Auswirkungen chronischer elektrischer Stimulation auf die Funktion und Plastizität der zentralen Hörbahn.

Prälingual ertaubte Kinder sind eine zunehmend wichtiger werdene Patientengruppe. Bei diesen Kindern ist eine möglichst frühzeitige Implantation angezeigt, zum einen aus medizinischer Indikation (Ossifikation der Cochlea), zum anderen zur Ausnutzung hörsensitiver Phasen als Grundlage für eine damit verbundene optimale Sprachentwicklung. Auswirkungen chronischer elektrischer Stimulation auf Funktion, Plastizität und Reifung des auditorischen Systems, welche bei Kindern noch nicht abgeschlossen ist, sind größtenteils unbekannt.

Um Nutzen und Risiken einer frühzeitigen Implantation bei ertaubten Säuglingen und Kleinkindern besser abwägen zu können, ist in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover ein Tiermodell (Katze) entwickelt worden. Dieses Modell soll helfen, den Einfluß chronischer, elektrischer, intracochleärer und mehrkanaliger Stimulation auf Plastizität und Funktion der sich noch entwickelnden zentralen Hörbahn zu untersuchen.

Die Reifung und Funktion der zentralen Hörbahn kann durch die Messung von evozierten Hirnstammpotentialen objektiviert werden. Die Entwicklung der Latenzen von Hirnstammpotentialen ist ein maßgeblicher Indikator für die Entwicklung und den Ausreifungsgrad der zentralen Hörbahn. Deswegen wurden bei neonatal ertaubten Katzen nach einer Cochlea-Implantation vor und nach chronischer elektrischer intracochleärer Stimulation elektrisch evozierte Hirnstammpotentiale gemessen und mit akustisch deprivierten Kontrollen sowie mit Entwicklungsreihen normalhörender Tiere auf stimulationsbedingte Effekte verglichen. Dabei konnten sowohl externe stimulationsabhängige als auch stimulationsunabhängige Entwicklungen der zentralen Hörbahn nach chronischer elektrischer intracochleärer Stimulation nachgewiesen werden.

2 Literaturübersicht

2.1 Anatomie und Physiologie der aufsteigenden Anteile der Hörbahn

Der für den Menschen wahrnehmbare Frequenzbereich liegt zwischen 20 Hz und 16 kHz (bei der Katze bis 60 kHz). Der als dynamische Breite des Ohrs (ZENNER 1994) bezeichnete Intensitätsumfang der Schallwellen, welcher vom Ohr verarbeitet werden kann, ist so groß, daß der Schalldruckpegel (SPL) logarithmisch in Dezibel (dB) angegeben wird. Der zu beschreibende Schalldruck (SP_x) wird in Verhältnis zu einem festgelegten Schalldruck SP_0 (im Bereich der Hörschwelle, $2 \cdot 10^{-5}$ Pa) gesetzt und durch folgende Formel beschrieben:

$$SPL_x \text{ [dB]} = 20 \cdot \log_{10} (SP_x / SP_0)$$

Die dynamische Breite des menschlichen Ohres umfaßt somit ca. 0 - 120 dB SPL.

Schall gelangt durch den äußeren Gehörgang zum Trommelfell. Über die drei Gehörknöchelchen (Malleus, Incus und Stapes) im Mittelohr wird der Schall mechanisch weitergeleitet. Dann erfolgt der Übertritt des Schalls in den flüssigkeitsgefüllten Raum des Innenohrs über das ovale Fenster der Cochlea. Dabei erzeugt die Vibration der Stapesfußplatte eine passive Wanderwelle der Basilarmembran. Auf der Basilarmembran befindet sich das sogenannte Cortische Organ mit den eigentlichen Sinneszellen, den 3 Reihen äußerer und einer Reihe innerer Haarzellen. In Abhängigkeit von der Frequenz des auslösenden Schalls kommt es zu einer maximalen Auslenkung der Wanderwelle an verschiedenen Orten entlang der Basilarmembran (BEKESY 1953). So wird die Basilarmembran bei tiefen Frequenzen am Apex, bei hohen Frequenzen an der Basis maximal ausgelenkt (Tonotopie-Prinzip) (HELMHOLTZ 1875). Ein Schallereignis bewirkt eine Auslenkung der Stereovilli der äußeren Haarzellen durch die darüber liegende Tektorialmembran (Abb. 2.1-1). Diese Ablenkung der Stereovilli der äußeren Haarzellen löst den eigentlichen Transduktionsprozeß der äußeren Haarzellen aus, der einen aktiven Verstärkerprozeß der Wanderwelle in der Cochlea bewirkt. Durch diesen cochleären Verstärker (GOLD 1948) kommt es zu gerichteten Flüssigkeitsströmen zwischen der Oberseite der Haarzellen (Lamina reticularis) und der Tektorialmembran. Dadurch werden die Stereovilli der inneren Haarzellen ausgelenkt und durch Depolarisation der inneren Haarzellen an deren Basis Transmitterstoffe freigesetzt (ZENNER 1994).

Abb. 2.1-1: Cortisches Organ (aus ZENNER 1994)

Die Freisetzung der Transmitterstoffe an der Basis der inneren Haarzellen bewirkt an den Afferenzen des Hörnervens über ein Generatorpotential die Auslösung eines Aktionspotentials, welches bei Mensch und Katze über zum großen Teil (90%) myelinisierte Fasern des Hörnervens (SPOENDLIN 1969) zum ersten auditorischen Kern im Hirnstamm, dem Nucleus cochlearis (NC) weitergeleitet und zum 2. Neuron der Hörbahn umgeschaltet wird. Die anderen 10 % der Nervenfasern sind sogenannte Typ II-Fasern; sie haben einen kleineren Durchmesser als der Großteil der Fasern und sind unmyelinisiert. Sie stehen mit den äußeren Haarzellen in Kontakt (NADOL 1990; KIANG et al. 1982).

Der überwiegende Anteil der afferenten Neurone, die vom NC ausgehen, kreuzt auf die kontralaterale (k) Seite des Hirnstammes über den lateralen Lemniscus (LL) zum oberen Olivenkomplex (SOC) und Colliculus inferior (CI) der Vierhügelplatte; ein kleinerer Teil bleibt auf der ipsilateralen (i) Seite und zieht zum SOC (NIEWENHUYS et al. 1988). Die ipsi- und kontralateral verlaufenden Bahnen im auditorischen System stellen die Grundlage für binaurale Interaktionen in Hirnstamm und Cortex dar. Schon hier werden erste Filtermechanismen bezüglich des Richtungshörens eingesetzt (GLENDEENING et al. 1985). Die 3. afferenten Neurone von SOC und LL ziehen (teilweise wieder kreuzend) zum CI und über das Corpus geniculatum mediale zum primären auditorischen Cortex (A I) (ZENNER 1994; NIEWENHUYS et al. 1988). Dabei wird die tonotope Organisation, welche mit der Frequenzselektivität in der

Cochlea beginnt, über alle Kerngebiete der zentralen Hörbahn (DINSE et al. 1996; VERKINDT et al. 1995; PANTEV et al. 1995; MERZENICH et al. 1975; ROSE et al. 1963; GOLDSTEIN et al. 1970; EVANS u. NELSON 1973; AITKIN et al. 1970) beibehalten. Durch die Aufteilung der Kerngebiete in verschiedene Subdivisionen sind insgesamt 50 Kerne im Hirnstamm an der komplexen Verarbeitung des afferenten Stimulus beteiligt (Abb. 2.1-2).

Abb. 2.1-2: Aufsteigende zentrale Hörbahn (aus NIEWENHUYS et al. 1988)

2.2 Der Nucleus cochlearis als erstes auditorisches Kerngebiet im Hirnstamm

Dieses Kerngebiet, dem als erste Umschaltstation des auditorischen Signals im Hirnstamm besondere Bedeutung zukommt (siehe auch Kap. 2.4), wird in drei große Teile unterteilt (NIEWENHUYS et al. 1988):

1. Dorsaler Nucleus cochlearis (DNC)
2. Anteriorer ventraler Nucleus cochlearis (AVNC)
3. Posteriorer ventraler Nucleus cochlearis (PVNC)

Die Anteile des ventralen Nucleus werden zusätzlich in einen anterioren und posterioren Teil aufgegliedert (AVNCa u. AVNCp, PVNCa u. PVNCp) (MELCHER et al. 1996a,b).

Der überwiegende Anteil der afferenten Neurone, die vom AVNC und PVNC ausgehen, kreuzt auf die kontralaterale Seite des Hirnstammes zum SOC und CI; ein kleinerer Teil bleibt auf der ipsilateralen Seite und zieht zum SOC. Die Afferenzen des DNC ziehen stattdessen jedoch ausschließlich kontralateral zum LL (NIEWENHUYS et al. 1988).

Beim Menschen wie bei der Katze dominieren funktionell zwei Zelltypen den ventralen Teil des cochleären Nucleus: 1. Sphärische und 2. globuläre Zellen (sie sind beim Menschen jedoch geringer ausgeprägt). Die sphärischen Zellen dominieren insbesondere beim Menschen und zeigen gleiche physiologische Eigenschaften wie die afferenten Hörnervenfasern und sind sowohl einfache Übergabestationen des afferenten Signals, als auch Kodierzellen für eine exakte Phasenkopplung der eingehenden Reize (LAVINE 1971). Die sphärischen Zellen projektieren zum SOC beider Seiten (HARRISON u. WARR 1962) und scheinen insbesondere bei niedrigen Frequenzen besonders ansprechbar zu sein. Die globulären Zellen, die beim Menschen untergeordnet, bei der Katze jedoch zu einem gleichen Anteil wie die sphärischen Zellen vorliegen, sind dagegen eher hohen Frequenzen zuzuordnen (GUINAN et al. 1972; BOURK et al. 1981). Sie projizieren zum kontralateralen SOC (NIEWENHUYS et al. 1988).

2.3 Die Innenohrprothese bei ertaubten Patienten (Cochlea-Implantat)

Patienten, bei denen die Funktion der inneren Haarzellen ausgefallen ist, kann durch eine direkte elektrische Stimulation des Hörnervens mit einer Innenohrprothese, dem Cochlea-Implantat, therapeutisch geholfen werden. Dabei wird die Funktion der Haarzellen durch das Cochlea-Implantat übernommen.

Über eine direkte Stimulation des Hörnervens bei einem ertaubten Menschen mit Einführung einer Elektrode in das Innenohr berichtete erstmals Djourno im Jahr 1957 (DJOURNO u. EYRIES 1957).

In der Entwicklungsphase des Cochlea-Implantates bestanden Limitierungen bezüglich des Sprachverständnis beim Patienten. Das liegt insbesondere daran, daß der Informationsgehalt der Sprache (auf akustischem Weg übermittelt) so hoch ist, daß er technisch über eine Innenohrprothese nicht vollständig übermittelt werden kann und somit selektiert angeboten werden muß. Es bestehen allgemein zwei Limitationen bei der Umwandlung akustischer Signale in für den Cochlea-Implantat-Träger adäquate elektrische Impulse:

1. Die Anzahl der Kanäle ist limitiert.
2. Die Höhe der Stimulationsrate ist limitiert.

Je größer die Anzahl der Kanäle des Implantates ist, desto besser ist die räumliche Auflösung der Signale in der Cochlea. Dies wird durch eine modiolusnahe (Modiolus: knöchernende Begrenzung des Hörnervens) Platzierung der Elektroden erreicht. Je höher die Anzahl der vermittelten Signale pro Zeiteinheit ist, desto besser ist die zeitliche Auflösung der übermittelten Information. Beides, hohe Orts- und Zeitauflösung, sind die Voraussetzung für das Verständnis von Sprache. Treffen auf mehreren Kanälen gleichzeitig Signale ein, wird eine Mischinformation vermittelt, die mit der Ursprungsinformation nur noch wenig gemein hat. Deswegen wurden bei analoger Stimulation bis in die 70er Jahre einkanalige Elektroden gegenüber Mehrkanalelektroden bevorzugt (HOUSE u. URBAN 1973). Mehrkanalelektroden wurden extracochleär plaziert und somit das intracochleäre Tonotopieprinzip nur schlecht genutzt (BANFAI et al. 1984). Die Verknüpfung mehrkanaliger intracochleärer Elektroden mit einer erhöhten Stimulationsrate erfolgte durch pulsatile, nicht simultane Reize, die das zeitliche Auflösungsvermögen verbesserten, ohne das Tonotopieprinzip nachteilig zu beeinflussen (CLARK et al. 1977).

Eine weitere Verbesserung der technischen Entwicklung brachte die von Wilson entwickelte „Continuous Interleaved Sampler“ (CIS) -Stimulationsstrategie (WILSON et al. 1991). Die durch hohe Stimulationsraten (>1 kHz) hervorgerufenen Konfusionen bei Patienten (DJOURNO u. EYRIES 1957) durch

Interaktionen (z.B. bei elektrischer Stimulierung während der Refraktärperiode des Hörnervens) von gleichzeitig stimulierten Elektrodenkontakten, konnten durch diese neue Strategie ausgeschlossen werden (siehe auch Kapitel 3.2.4.2). Die hohen Stimulationsraten von 0,8-1,6 kHz und die hohe zeitliche Auflösung sind dabei die Basis für ein offenes Sprachverständnis der implantierten Patienten. Die Fähigkeit zur Kanaltrennung hängt sowohl von der Elektrodenlage (modiolusnah oder -fern) als auch von der Elektrodenkonfiguration (Entfernung der verschiedenen Kontakte) ab. Je dichter die Elektrodenkontakte benachbart und am Modiolus plaziert sind, desto selektiver werden Fasern des Hörnervens stimuliert; je weiter die Elektroden vom Modiolus entfernt sind, desto größer und unspezifischer wird die Anzahl der erregten Fasern. Aus diesen Grundlagen erklären sich unterschiedliche klinische Ergebnisse von Patienten. Patienten mit längerer Ertaubungsdauer bei möglicher erhöhter Degeneration des Hörnervens haben Vorteile in der Spracherkennung, wenn modiolusferne Elektroden mit niedrigen Stimulationsraten implantiert werden. Umgekehrt sind die Ergebnisse Patienten mit kurzer Ertaubungsdauer bei modiolusnaher Platzierung und hohen Stimulationsraten besser (BATTMER, persönliche Mitteilung vom 15.08.1996).

Die heute verwendeten Sprachprozessoren werden am Körper getragen (Taschengeräte) und erhalten die akustischen Signale über ein in der Nähe oder am Ohr befestigtes Mikrofon. Diese Signale werden im Sprachprozessor verarbeitet und transkutan an einen im Schädelknochen hinter dem Mastoid verankerten Implantat-Empfänger übertragen. Von diesem wird der dekodierte elektrische Stimulus an die intracochleär gelegenen Elektrodenkontakte weitergeleitet (Abb. 2.3-1 u. Abb. 2.3-2).

Die Erfahrungen mit den heute erhältlichen Cochlea-Implantaten bei erwachsenen Patienten sind als sehr positiv zu bewerten. Das frühere Ziel, dem Patienten lediglich Umgebungsgeräusche zu vermitteln, ist inzwischen dem Anspruch gewichen, dem Cochlea-Implantat-Träger ein offenes Sprachverständnis, die Benutzung des Telefons und teilweise sogar den Genuß von Musik zu ermöglichen. Trotz dieser ermutigenden Resultate bestehen teilweise erhebliche Defizite in bezug auf das Wissen um grundsätzliche Auswirkungen chronischer elektrischer Stimulation auf die zentrale Hörbahn. Dies trifft insbesondere auf kongenital, perinatal oder neonatal ertaubte Kinder zu, die eine sehr wichtige Patientengruppe darstellen. Insbesondere die Wahl des Implantationszeitpunktes und die adäquate Stimulationsstrategie sind offene, in der Diskussion stehende, Fragen. Die Sprachentwicklung eines Kindes steht in direktem Zusammenhang mit der Funktion und Entwicklung der Hörbahn. Ohne eine Aktivierung der Hörbahn werden Phasen der Sprachentwicklung ausgelassen.

Diese Phasen beginnen bereits im dritten Lebensmonat mit spontanem Vokalisieren, welches ab dem 6. Monat durch kommunikatives Vokalisieren abgelöst wird. Bereits im 9.-12. Monat werden von Kindern Silben gebildet (HAAS 1994). Diese Lebensperioden stellen Zeitfenster dar, in welchen eine Implantation bei ertaubten Kindern bereits erwägt werden muß (STRUTZ 1994). Objektive Meßparameter zur Beurteilung der Entwicklung der zentralen Hörbahn des kongenital tauben oder ertaubten Kindes nach chronischer, elektrischer, mehrkanaliger, intracochleärer Stimulation mit modernen Stimulationsstrategien fehlen derzeit sowohl in der Klinik als auch in der Grundlagenforschung.

Abb. 2.3-1: Elemente des Cochlea-Implantates (aus LEHNHARDT 1989)

Abb. 2.3-2: Lage der Elektrodenspitze in der Cochlea (aus LEHNHARDT 1989)

2.4 Die elektrische Reaktionsaudiometrie zur Messung evozierter Hirnstammpotentiale

Durch die elektrische Reaktionsaudiometrie (ERA) ist es möglich, die Funktion, die Ausreifung und mögliche Funktionsstörungen entlang der Hörbahn zu erfassen. Die akustisch evozierten Potentiale (AEP), die entlang der Kerngebiete und Fasern der Hörbahn durch Auslösung von Aktions- bzw. postsynaptischen Potentialen nach Reizeinwirkung entstehen, werden über Nadel- oder Oberflächenelektroden am Schädel abgeleitet (Abb. 2.4-1) (HOTH u. LENARZ 1994).

Durch geeignete Mittelungstechniken lassen sich die AEP aus dem Hintergrundrauschen des EEG's herausfiltern und in ihrem zeitlichem Verlauf darstellen. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt ihres Auftretens werden die AEP in frühe (FAEP von 0-10 ms), mittlere (MAEP von 10-50 ms) und späte (SAEP von 50-500 ms) Potentiale eingeteilt. Die FAEP erfassen Summenpotentiale aus dem Hörnerven und den Kerngebieten im Hirnstamm. Die MAEP repräsentieren reizkoordinierte Ereignisse im Thalamus und der primären Hörrinde. Die SAEP werden in Arealen der primären und sekundären Hörrinde generiert (HOTH u. LENARZ 1994).

Abb. 2.4-1: Meßaufbau der elektrischen Reaktionsaudiometrie (aus HOTH u. LENARZ 1994)

Abb. 2.4-2: FAEP beim Menschen (aus HOTH u. LENARZ 1994)

Beim Menschen werden 5-7 differenzierbare Potentiale (P I - P VII) in den FAEP beschrieben (Abb. 2.4-2), von denen die ersten 5 routinemäßig ausgewertet werden (HOTH u. LENARZ 1994). Die Zuordnung der Potentiale zu einzelnen Kerngebieten stellt sich als äußerst schwierig dar, da es sich um zum Teil zeitlich überlagernde Summenaktionspotentiale von vielen gleichzeitig aktivierten Neuronen aus mehreren Kerngebieten handelt (JEWETT 1970; HOTH u. LENARZ 1994). Die Zuordnung der Generatoren der FAEP beim Menschen wird zusätzlich dadurch erschwert, daß invasive Studien nur in seltenen Fällen intraoperativ möglich sind. So werden die FAEP nicht zuletzt auch anhand klinischer Fälle (z.B. bei definierten Hirnstammläsionen (VOORDECKER et al. 1988) oder Multipler Sklerose (FURST et al. 1995)) topographisch eingeordnet. Bei der Katze können mindestens 4 Potentiale konstant registriert werden (JEWETT 1970); ein zusätzlicher P V, der in zwei Anteile unterteilt werden kann, tritt bei einer Bandpaßfilterung von 0,1-1,5 kHz auf (KELLER et al. 1996; ACHOR u. STARR 1980). Es gibt zahlreiche invasive tierexperimentelle Studien bei der Katze (Läsionsexperimente, Einzelfaser- bzw. -zellableitung) zur Bestimmung der Generatoren der Hirnstammpotentiale (siehe Tab. 2.4-1).

Es gilt als gesichert, daß P IV der Katze dem P V des Menschen entspricht (WADA u. STARR 1983b; MØLLER u. BURGESS 1986; LEV u. SOHMER 1972; KRAUS et al. 1985; JEWETT 1970; FULLERTON et al. 1987; DOBIE u. BERLIN 1979; BUCHWALD u. HUANG 1975; ALLEN u. STARR 1978; ACHOR u. STARR 1980a; ACHOR u. STARR 1980b). Unterschiede werden bei P III bei Mensch und Katze dokumentiert; teilweise wird der P III dem NC zugeordnet (MELCHER et al. 1996a,b; CAIRD et al. 1985), teilweise dem SOC (WADA u. STARR 1983a; BUCHWALD u. HUANG 1975; ACHOR u. STARR 1980a; ACHOR u. STARR 1980b). Eine Zwischenstellung zwischen dem P III und IV der Katze nimmt das P IV der FAEP beim Menschen ein. Die Potentiale I-II bei Mensch und Katze werden bezüglich ihres Ursprungsortes ebenfalls als gleichwertig angesehen (FULLERTON et al. 1987).

Autor	Spezies	P I	P II	P III	P IV	P V
HOTH u. LENARZ 1994	Mensch	NA	NA, NC	NC	SOC (i), LL	SOC (k), LL, CI
MØLLER u. JHO 1988	Mensch	NA	NC, (NA)			
JEWETT 1970	Katze	NA	NC	SOC, (NC)	LL/CI, (NC)	LL/CI
BUCHWALD u. HUANG 1975	Katze	NA	NC	SOC (k)	VNLL	CI (k)
ACHOR u. STARR 1980a	Katze	NA	NA,NC	SOC (i,k)	SOC (i,k), TK,LL(k)	CI
WADA u. STARR 1983a	Katze			SOC (k), LL (k)		
CAIRD et al. 1985	Katze	NA	NA	NC	SOC	LL, CI
MELCHER et al. 1996a,b	Katze	NA	AVNCp, PVNCa, (AVNCa, DNC, AVNCp)	SOC (k), AVNCa, AVNCp, PVNCa	AVNCa, SOC (k,i)	AVNCa (<10 kHz), SOC (k,i), LL (k,i), (CI)

Tab. 2.4-1: Generatoren der FAEP bei Mensch und Katze

Melcher und Mitarbeiter (MELCHER et al. 1996a,b) folgerten, daß P II und die P IV und V von einander unabhängige Ereignisse sind, die nicht in Serie geschaltet, sondern parallel ablaufen, weil zwischen AVNCp/PVNCa nach AVNCa keine Projektionen bestehen. Ferner können die Generatoren der FAEP der Katze auf zellulärer Ebene eingeteilt werden: P I: Spiralganglion des Hörnervens; P II: globuläre Zellen im NC; P III: Zellen im SOC, die durch globuläre Zellen angesteuert werden und in geringerem Ausmaß sphärische Zellen des NC; P IV: Zellen im SOC, welche durch sphärische Zellen angesteuert werden und Potential V: Zellen des CI, welche durch SOC-Zellen und (oder) Zellen des LL mit einer charakteristischen Frequenz unter 10 kHz innerviert werden (MELCHER u. KIANG 1996).

Wesentlicher Auswertparameter der FAEP sind die Absolutlatenzen (zeitlicher Abstand vom Reizbeginn bis Maximum der Amplitude) der Potential- und Interpotentiallatenzen (zeitlicher Abstand zwischen den Potentialmaxima). Die Potentiallatenzen werden mit $t_1 - t_x$ gemäß der Zuordnung zu den Potentialen bezeichnet; die Interpotentiallatenzen mit IPL und entsprechenden römischen Zahlen (z.B. Interpotentiallatenz zwischen P I und P V: IPL I-V). Die Potentiallatenzen werden in Abhängigkeit von der Zunahme des Reizpegels verkürzt; bei einer SPL-Differenz von 60 dB beträgt die Latenzverkürzung ca. 1,8 ms (HODGES et al. 1994; HOTH u. LENARZ 1994). Im Falle einer Innenohrschwerhörigkeit (z.B. Verlust von äußeren Haarzellen oder Ganglienzelldegeneration) ist bei einer erhöhten Hörschwelle der Dynamikbereich der Latenz verringert, d.h. die Latenz verkürzt sich in einem stärkeren Maß bei steigendem Reizpegel beim Menschen (HOTH u. LENARZ 1994). Dagegen sind die Interpotentiallatenzen weitestgehend (geringe Verkürzung bei steigenden Reizpegeln im niedrigen Schalldruckbereich) unabhängig vom Reizpegel (HOTH u. LENARZ 1994).

Autor	Spezies	Reizpegel [dB]	P I	P II	P III	P IV	P V	P VI
HOTH u. LENARZ 1994	Mensch	70*	1,8	2,9	3,8	5,0	5,8	
VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986	Mensch	o.A.	1,72	2,89	3,84		5,63	
FULLERTON et al. 1987	Mensch	40*	2,48	3,45	4,58	5,78	6,54	8,23
VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986	Katze	o.A.	1,10	1,90	2,51	3,60		
FULLERTON et al. 1987	Katze	40*	1,34	2,18	2,76	4,02	5,29	
KELLER et al. 1996	Katze	100**	1,22	2,19	2,71	3,63	4,58	

Tab. 2.4-2: Potentiallatenzen (in ms) der FAEP bei adulten Menschen und Katzen (o.A.: ohne Angabe, * HL, **SPL)

Binaurale Interaktionen können bei den FAEP beobachtet werden. Dabei treten Latenzunterschiede beim Vergleich binauraler mit monauraler Stimulation auf. Die Latenzen von P IV und V sind bei binauraler Stimulation kürzer als bei ausschließlich monauraler Stimulation. Als Ursache werden exzitatorische und inhibitorische Interaktionen der zum und vom SOC (der binaural innerviert wird) aufsteigenden Neuronen angenommen (DOBIE u. BERLIN 1979).

2.5 Physiologische Entwicklung der Hörbahn

Das äußere und mittlere Ohr sind bei der Katze zum Zeitpunkt der Geburt bezüglich Anatomie und Physiologie unausgereift; der äußere Gehörgang ist während der ersten Lebenswoche geschlossen (AITKIN u. MOORE 1975) und das Mittelohr mit Allantoisflüssigkeit gefüllt (WALSH et al. 1986a). Danach öffnet sich der äußere Gehörgang, die Flüssigkeit im Mittelohr wird resorbiert, und das Trommelfell und die noch wenig kalzifizierten Gehörknöchelchen werden freigelegt (HUANGFU u. SAUNDERS 1983). Das Innenohr bleibt in der 1. Lebenswoche noch unausgereift (PUJOL u. MARTY 1970; KRAUS u. AULBACH-KRAUS 1981) und die Amplituden von abgeleiteten endocochleären Potentialen sind noch sehr klein (FERNANDEZ u. HINOJOSA

1974; BOSHER u. WARREN 1971). Die Amplituden steigen nach der ersten Woche kontinuierlich an; dies geschieht zeitgleich mit der Entwicklung der gefäßversorgenden Stria vascularis (FERNANDEZ u. HINOJOSA 1974). Zudem reifen mechanische Elemente der Cochlea bis zur Mitte der 3. Lebenswoche aus (PUJOL u. MARTY 1970; LINDEMAN et al. 1971) und haben ebenfalls Einfluß auf das Amplitudenwachstum endocochleärer Potentiale (WALSH et al. 1986b).

Zwischen funktioneller und anatomischer Ausreifung besteht ein scheinbarer Gegensatz. Die anatomische Ausreifung in der Cochlea beginnt in der Mitte der basalen Windung (hohe Frequenzen) mit der Differenzierung und der Innervation von Rezeptorzellen und der Ausreifung von unterstützenden Zellen des Cortischen Organs und der Öffnung des Cortischen Tunnels. Danach erst reifen Elemente im apikalen Teil der Cochlea aus (ROMAND 1983; PONTON et al. 1992; FUCHS 1992; EGGERMONT et al. 1991). Trotzdem zeigen Verhaltensexperimente bei der Katze, daß die ersten Reaktionen nach Stimulation mit tiefen Frequenzen (0,5 - 2 kHz) und erst später auch bei höheren Frequenzen hervorgerufen werden können, so daß eine Verhaltensantwort für 20 kHz erst am 15. Lebenstag vorliegt (EHRET u. ROMAND 1981). Dieser scheinbare Widerspruch wird dadurch erklärt, daß die Steifheit der Basalmembran in der Cochlea sich ebenfalls nach Geburt verändert, so daß sich die maximale Sensitivität für tiefe Frequenzen mit Zunahme der Steifheit der Basilarmembran nach apikal verlagert. So konnte bei der Wüstenrennmaus eine Verschiebung der Frequenzen an einem Punkt der Basilarmembran um zwei Oktaven vom 12. Lebenstag bis zum adulten Stadium nachgewiesen werden (HARRIS u. DALLOS 1984).

Diese Verschiebung der charakteristischen Frequenzen als auch morphologische Ausreifungsprozesse können ebenso im Hörnerven (DOLAN et al. 1985) wie in den Kerngebieten der zentralen Hörbahn gezeigt werden. Einzelzelleitungen am AVNC zwischen dem 4.-45. Lebenstag bei der Katze zeigten in der ersten Lebenswoche hohe Schwellenwerte, die sich danach progressiv erniedrigten; zudem konnte ein geschärftes Tuning der Zellen nachgewiesen werden (BRUGGE et al. 1981). Im AVNC konnte zudem auch eine Entwicklung der Kodierung der Phasenverschiebung dokumentiert werden; die endgültige Ausreifung der Phasenkopplung findet nicht vor der 7. Lebenswoche statt und ist somit eine der letzten erworbenen Fähigkeiten des auditorischen Systems (BRUGGE et al. 1978). Für diese Phasenkopplung werden insbesondere die großen sphärischen Zellen verantwortlich gemacht (LAVINE 1971), die sich bis zur 12. Lebenswoche morphologisch verändern (OSEN 1969).

Am CI der Katze konnte gezeigt werden, daß die Repräsentation hoher Frequenzen im CI zwischen dem 10. und 35. Lebenstag ebenfalls einem räumlichen Wandel unterliegt, so daß Regionen, die am Anfang den niedrigen Frequenzen zugeordnet werden können, im ausgereiften Stadium sensitiv auf Stimulation mit hohen Frequenzen reagieren (WEBSTER u. MARTIN 1991). Der CI ist schon am 2. Lebenstag bei der Katze in 3 Anteile gegliedert, die Tuningkurven im CI sind am 6. Lebenstag noch sehr flach und haben Schwellen von 100 dB SPL; sie werden im Verlauf der ersten 4 Lebenswochen schärfer und haben bei 50 dB SPL ihr Optimum. Eine tonotope Organisation im CI ist nach 11 Tagen ausgeprägt (AITKIN u. MOORE 1975).

Diese morphologischen und physiologischen Ausreifungsprozesse können bei Mensch und Katze auch durch die Aufnahme von FAEP nachvollzogen werden. Bei der Katze können erst nach Öffnung des äußeren Gehörganges zwischen dem 9.-11. Tag FAEP registriert werden (KELLER et al. 1996). Die FAEP zeigen beim Menschen bis zum 18. Lebensmonat (EGGERMONT et al. 1991), bei der Katze bis nach der 15. Lebenswoche Ausreifungsprozesse in Form von kontinuierlichen Schwellenerniedrigungen, Amplitudenwachstum und Verkürzungen der Potential- und Interpotentiallatenzen (WALSH et al. 1986a; KELLER et al. 1996; FULLERTON et al. 1987). Die Myelinisierung der Fasern und die Verknüpfung von Synapsen ist ein wesentlicher Grund für die Verkürzung der zentralen Laufzeit in den FAEP. Zum Zeitpunkt der Geburt ist der Grad der Myelinisierung der Fasern des Hörnervens sehr gering (WALSH et al. 1986a; ROMAND et al. 1976; ROMAND u. ROMAND 1982); dies gilt ebenso für synaptische Verknüpfungen des Hörnervens mit dem NC (WU u. OERTEL 1987; WALSH u. McGEE 1987). Mit zunehmender morphologischer und funktioneller Ausreifung verkürzt sich die zentrale Laufzeit der FAEP, was die Objektivierung des Entwicklungszustandes der zentralen Hörbahn bei Kindern ermöglicht (HOTH u. LENARZ 1994; BEGALL u. VON SPECHT 1994). Dabei wird deutlich, daß die späteren Potentiale der FAEP offensichtlich später ausgereift sind als die frühen Potentiale I und II (Tab. 2.5-1).

Somit reift das auditorische System beim Säuger in morphologischer und physiologischer Hinsicht von peripher nach zentral aus (RUBEN u. RAPIN 1980).

	16. Lebenstag	60. Lebenstag	105. Lebenstag
P I	2,58 ± 0,43	1,27 ± 0,21	1,22 ± 0,04
P II	3,50 ± 0,28	2,19 ± 0,13	2,09 ± 0,07
P III	4,37 ± 0,37	2,90 ± 0,19	2,71 ± 0,11
P IV	6,11 ± 0,44	3,81 ± 0,17	3,63 ± 0,04
P V	9,27 ± 0,38	4,90 ± 0,44	4,58 ± 0,13
IPL II-IV	2,66	1,62	1,54
IPL IV-V	3,16	1,09	0,95

Tab. 2.5-1: Entwicklung der Potential- und Interpotentiallatenzen bei normalhörenden Katzen (100 dB SPL, MW ± SD in ms) (KELLER et al. 1996)

2.6 Auswirkungen akustischer Deprivation

Studien über kongenital ertaubte weiße Katzen zeigen, daß es, als Folge eines Ungleichgewichtes der Endolymphflüssigkeit in der Cochlea, zur Kompression des Cortischen Organs, Kollaps der Reißnerschen Membran und nachfolgend zur Atrophie von Tektorialmembran und der versorgenden Stria vascularis kommt (MAIR 1973; BOSHER u. HALLPIKE 1965; BERGSMA u. BROWN 1971). Sekundär degeneriert das Spiralganglion des Hörnervens (MAIR 1973). Bei diesen neonatal bis juvenil ertaubenden Katzen bleibt die morphologische Bahnung der zentralen Hörbahn, trotz reduzierter Zell- und Kerngrößen als Folge des fehlenden auditorischen Inputs, erhalten (HEID et al. 1996). In den Kerngebieten sind jedoch Ausreifungsunterschiede gegenüber normalhörenden Tieren nachweisbar, z.B. sind die Synapsen der sphärischen Zellen im AVNC so unausgereift wie bei neugeborenen Katzen (LARSEN u. KIRCHHOFF 1992).

Experimentell können Auswirkungen akustischer Deprivation an kongenital ertaubten oder durch systemische bzw. lokale Applikation von Aminoglykosiden (insbesondere Neomycinsulfat) ertaubten Tieren untersucht werden. In schallisolierten Räumen gehaltene oder mechanische Ertaubungsmethoden sind unzureichend. Dagegen degeneriert bei der Ertaubungsmethode durch Aminoglykoside (LEAKE-JONES et al. 1982), nach irreversibler Blockade von extra- und intrazellulären Rezeptoren der Haarzellen (ZENNER u. SCHACHT 1986), das Spiralganglion des Hörnervens ebenso sekundär wie bei kongenital ertaubten Tieren.

Nach monauraler oder binauraler Ertaubung treten Unterschiede morphologischer oder physiologischer Art entlang der zentralen Hörbahn gegenüber dem normalhörenden Tier auf. In neonatal ertaubten Katzen verringert sich die

Ganglienzellanzahl um ca. 50 % gegenüber Kontrollen hörender Tiere innerhalb von 6 Monaten. Eine weitere Reduktion der Ganglienzellanzahl bis auf ca. 10 % geschieht innerhalb von 3 Jahren (LEAKE et al. 1991). Im Hörnerven sind bei neonatal ertaubten Katzen im Alter von 6-12 Monaten keine Fasern vom Typ II (Kap. 2.1) nachweisbar (LEAKE et al. 1995). Die neonatale Ertaubung führt zu reduzierten Kerngrößen im NC und SOC; darüber hinaus sind der Differenzierungsgrad der Zellen im AVNC und PVNC, sowie im SOC die Zellgröße, reduziert (LEAKE et al. 1991; KLÜNTER et al. 1996).

Bei der Ratte sind nach Entfernung der Gehörknöchelchen zwischen dem 10.-16. Lebenstag die sphärischen Zellen im AVNC verkleinert (COLEMAN u. O'CONNOR 1979).

Diese morphologischen Veränderungen scheinen in Abhängigkeit sogenannter „sensitiver Phasen“ zu stehen, denn nach der Aufzucht von Mäusen in schallisolierten Räumen während der ersten 20 Lebenstage bleiben die Kerngrößen auch nach späterem Umsetzen in eine akustisch geprägte Umwelt reduziert (WEBSTER u. WEBSTER 1979). Der Verlust binauraler Interaktionen bei der Ratte nach monauraler akustischer Deprivation am 10. Lebenstag, der jedoch nicht nach Deprivation am 30. Lebenstag eintritt (CLOPTON u. SILVERMAN 1977), gibt einen weiteren Hinweis auf das Bestehen sensitiver Phasen bei der Ausreifung des auditorischen Systems. Werden sensitive Phasen im auditorischen System verpaßt, ist die unmittelbar mit dem Hören verbundene Sprachentwicklung gestört bzw. nicht möglich. So zeigen neonatal ertaubte Katzen im Vergleich zu normalhörenden Tieren lautere, tonalere und uniformere Lautäußerungen (ROMAND u. EHRET 1984). Somit haben Rehabilitationsmaßnahmen wie die Cochlea-Implantation bei neonatal ertaubten Kindern nach Beendigung sensibler Phasen nur geringe Aussicht auf einen therapeutischen Erfolg (STRUTZ 1994).

Die Verzögerung bzw. das Ausbleiben der Ausreifung nach akustischer binauraler Deprivation läßt sich durch die Messung von FAEP in Form von verlängerten Potential- und Interpotentiallatenzen darstellen (HOTH u. LENARZ 1994).

Monaurale neonatale Deprivation beim Gerbil durch einseitige intracochleäre Applikation von Neomycinsulfat bewirkt jedoch auf der kontralateralen hörenden Seite einen anderen Effekt. Zum einen ist die Hörschwelle um 5 dB SPL erniedrigt, zum anderen die Interpotentiallatenz IPL II-V gegenüber normalhörenden Tieren signifikant verkürzt. Diese neuronale Plastizität wird mit dem Verlust kontralateraler Einflüsse und axonalem Wachstum begründet (HESSEL et al. 1996).

Auch nach mechanischer monauraler neonataler Ertaubung beim Gerbil (9. Lebenstag) wird das kontralaterale Restgehör funktionell verstärkt aktiviert. Am 27. Lebenstag ist die metabolische Aktivität im kontralateralen auditorischen Cortex des hörenden Ohres im Vergleich zum normalhörenden Tier erhöht (STUERMER u. SCHEICH 1996).

Nach neonataler selektiver Schädigung der basalen Haarzellen in der Cochlea durch systemische Applikation von Amikacin, ist bei Katzen im adultem Alter der Hochtonbereich im A I massiv expandiert. Dieser Bereich des A I zeigt eine maximale Sensitivität bei Stimulation mit tiefen Frequenzen der intakten Bereiche der Cochlea (RAJAN et al. 1993; MOUNT et al. 1991; HARRISON et al. 1993) und ist ein weiterer Beleg für neuronale Plastizität und die Fähigkeit zur Neuorganisation im auditorischen System.

2.7 Auswirkungen elektrischer Stimulation auf das auditorische System

Auswirkungen elektrischer Stimuli auf die zentrale Hörbahn unter Berücksichtigung der Verhältnisse beim Menschen können im Tiermodell am besten mit in der Humanmedizin verwendeten Innenohrelektroden untersucht werden. Die Größenverhältnisse im Innenohr der Katze sind denen des Menschen sehr ähnlich (HATSUSHIKA et al. 1990). Die Insertionstiefe der Elektrodenspitze beträgt je nach Elektrodentyp und Implantationsart (Zugang über das runde Fenster oder einer apikal davon gelegenen Öffnung nach Cochleostomie) zwischen 6-8 mm. Auf diese Weise werden Fasern des Hörnervens elektrisch stimuliert, die dem akustischen Frequenzbereich von 4-25 kHz in der Cochlea entsprechen (LIBERMAN 1982). Stimulation unterschiedlicher Elektrodentkontakte einer Elektrode aktivieren verschiedene Bereiche der Cochlea und somit unterschiedliche Fasern des Hörnervens (VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1987; HARTMANN u. KLINKE 1990; BLACK et al. 1983). Somit bleibt das Tonotopieprinzip sowohl in der Cochlea, in den Kerngebieten des Hirnstammes (BROWN et al. 1992) als auch im primären auditorischen Cortex (GODDE et al. 1996) erhalten. Nach einer Innenohrertaubung mit dem Verlust der mechanoelektrischen Transduktion degeneriert aufgrund eines fehlenden auditorischen Stimulus das Spiralganglion des Hörnervens (Kap. 2.6). Solange Reste des Hörnervens intakt bleiben, ist es auch nach einer Ertaubungszeit über mehrere Jahre bis Jahrzehnte möglich, Hörsensationen durch direkte elektrische Stimulation des Hörnervens hervorzurufen (SCHWARTZ et al. 1993; HARTMANN u. KLINKE 1990; EL KASHLAN et al. 1993). Dabei korreliert die metabolische Aktivität in den Kernen der zentralen Hörbahn jedoch negativ mit der Dauer der Ertaubung (SHIRANE u.

HARRISON 1991; SCHWARTZ et al. 1993; EL KASHLAN et al. 1993). Auch bei der kongenital erblauten adulten weißen Katze weist sowohl der kontralaterale CI (im Hirnstamm) als auch das A I (im auditorischen Cortex) eine tonotope Organisation nach akuter intracochleärer elektrischer Stimulation auf (HARTMANN et al. 1996).

Die Reizantwort nach elektrischer Stimulation korreliert mit der Reizstärke, die dynamische Breite der Reizantwort ist jedoch kleiner als bei akustischer Stimulation (WANG u. SCHEICH 1996; GODDE et al. 1996).

Bleiben die Haarzellen in der Cochlea nach Implantation einer Elektrode intakt, so ist eine ausschließlich elektroneurale Ankopplung nicht gesichert. Stattdessen wird durch eine elektrische Aktivierung intakter Haarzellen eine sogenannte „elektrophonische“ Reizantwort generiert. In diesem Fall ist bei der Messung von frühen elektrisch evozierten Hirnstammpotentialen (FEEP) die Reizantwort nach elektrischer Stimulation bis 20 dB über der Hörschwelle fast ausschließlich elektrophonischen Ursprungs (SHEPHERD et al. 1985; BLACK et al. 1983). Um die Cochlea-Implantat-Situation modellhaft darstellen zu können, muß eine ausschließliche elektroneurale Stimulation des Hörnervens durch die Zerstörung der Haarzellen sichergestellt sein.

Zum Vergleich von akustischer mit elektrischer Stimulation bietet sich der Vergleich von akustisch evozierten (FAEP) mit elektrisch evozierten (FEEP) Hirnstammpotentialen an. Bei der Katze (ohne vorherige Erblautung) können nach intracochleärer elektrischer Stimulation alle Potentiale der FAEP beschrieben werden. Bei einer Bandpaßfilterung von 0,3 - 10 kHz werden jedoch die Potentiale P V und P VI unterdrückt (VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986). Durch die direkte Ankopplung des Reizgebers elektrophonischer oder elektroneuraler Art an den Hörnerven sind die Latenzen der Potentiale P II - V nach elektrischer Stimulation bei Mensch und Katze (Tab. 2.7-1) im Vergleich zur akustischen Stimulation um ca. 1,7 ms (Mensch) (VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986; KASPER et al. 1992) und 0,9 ms bei der Katze verkürzt. Im Gegensatz dazu tritt das erste Potential bei Mensch und Katze lediglich um 0,9 ms (Mensch) bzw. 0,5 ms (Katze) früher auf (VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986).

Autor	Spezies	P I	P II	P III	P IV	P V
KASPER et al. 1992	Mensch		1,38	2,16	3,43	3,94
HODGES et al. 1994	Mensch		1,38	1,93	2,90	3,90
VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986	Mensch	0,83	1,20	2,10	3,29	4,09
VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986	Katze	0,41	0,96	1,61	2,55	

Tab. 2.7-1: FEFP- Latenzen (ms) nach elektrischer Stimulation bei Mensch und Katze

Die Interpotentiallatenzen der FEFP bei Mensch und Katze sind gegenüber denen der FAEP um 0,1 - 0,2 ms verkürzt (siehe Kap. 2.4, Tab. 2.4-2). Folglich müssen die Generatoren der FEFP nicht exakt denen der FAEP entsprechen (VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986; KASPER et al. 1992). FEFP-Latenzwerte von ertaubten Katzen liegen in der Literatur bisher nicht vor. Die Verkürzung der Latenzen der FEFP des Menschen nach einer Verdopplung der Stromstärke (entsprechend 6 dB) beträgt ca. 0,4 ms. Durch den Vergleich der Amplituden der FEFP mit denen der FAEP folgt, daß 0-6 dB elektrischer 60 dB SPL akustischer Stimulation entsprechen (KASPER et al. 1992). Tatsächlich kommt es zu einer Latenzverkürzung von ca. 1,8 ms beim Menschen (0,55 ms bei der Katze (KELLER et al. 1996)) bei einem Schalldruckunterschied von 60 dB. Damit zeigen die Latenzen in den FEFP ebenso eine geringere dynamische Breite nach elektrischer Stimulation (HODGES et al. 1994).

Bei den Latenzen der FEFP von P V des Menschen besteht ein baso-apikaler Gradient (SHALLOP et al. 1990; MILLER et al. 1993). Die Latenzen verkürzen sich bei intracochleärer bipolarer Reizung von basal nach apikal bis zum Ende der 1. Windung. Die Latenz von P V beträgt bei basaler Stimulation von Elektrodenkontakten 4,20 ms, bei apikaler Stimulation 3,82 ms (SHALLOP et al. 1990). Die längere Latenz im basalen Bereich der ersten Windung ist durch eine radiäre Ausdehnung der Basilarmembran und somit einer Verlängerung der Fasern um 0,3 mm in diesem Bereich begründet (SPOENDLIN u. SCHROTT 1989).

Dieser baso-apikale Latenzgradient verdeutlicht, daß die selektive Reizung bestimmter Faseranteile des Hörnervens möglich ist (s.o.) und durch die Messung von FEFP dargestellt werden kann.

Nach akuter elektrischer intracochleärer Stimulation mit hohen Stimulationsraten bei akut und neonatal ertaubten Katzen gibt es bei definierten Stimulationsstärken von 2-6 dB über der FEEP- Hörschwelle (< 1 mA) keine Unterschiede zwischen Stimulationsraten von 250 und 1500 Hz in der Hörschwelle. Ein vollständiger Verlust der FEEP tritt unter diesen Bedingungen in keinem Fall auf (Reuter et al. 1996). Wird jedoch mit hohen Stromstärken (> 1 mA) stimuliert, so können nach zweistündiger intracochleärer elektrischer Stimulation mit einer Stimulationsrate von 1500 Hz keine FEEP dargestellt werden (TYKOCINSKI et al. 1995).

Nach chronischer elektrischer intracochleärer Stimulation (500-2000 Stunden innerhalb von 100 Tagen bei Verwendung von Ringelektroden und Stromstärken von 0,5 - 0,9 mA, biphasische Stimulation, 200 μ s/Phase, Stimulationsfrequenz: 500 Hz) bei neonatal oder juvenil ertaubten Katzen können keine Unterschiede bezüglich der Ganglienzellzahl zwischen der implantierten stimulierten und der implantierten unstimulierten Seite festgestellt werden (SHEPHERD et al. 1994). Ebenfalls können bei diesen Tieren keine Unterschiede bezüglich der Zellgröße im PVNC zwischen der stimulierten und unstimulierten Seite nachgewiesen werden (NI et al. 1993). Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen ist bei neonatal durch systemische Neomycinsulfatgabe ertaubten Katzen nach mehrwöchiger (4 Stunden am Tag) intracochleärer ein-kanaliger Stimulation mit 2 dB über der evaluierten FEEP- Hörschwelle und einer Stimulationsrate von 30 Hz die Ganglienzellzahl der stimulierten Seite im Bereich des Stimulationsortes signifikant um ca 15 % gegenüber der unstimulierten Seite erhöht (LEAKE et al. 1992); dieser Unterschied zwischen stimulierter und unstimulierter Seite ist bei einer Stimulationsstärke von 6 dB nicht vorhanden (HULTCRANTZ et al. 1991). Nach chronischer extracochleärer Stimulation sind auf der stimulierten wie unstimulierten Seite keine Typ II-Fasern des Hörnervens vorhanden (LEAKE et al. 1995). Im ipsilateralen AVNC bei mit 2 dB über FEEP-Hörschwelle stimulierten Katzen sind die Durchmesser der sphärischen Zellen im Vergleich zu denen des unstimulierten contralateralen AVNC signifikant ($p < 0,05$) um 6 % größer (LUSTIG et al. 1994). Einzelzelleitungen bei diesen stimulierten Katzen zeigen, daß die Aktivität im kontralateralen CI sowohl gegenüber akut elektrisch stimulierten chronisch ertaubten und unstimulierten als auch akut ertaubten Tieren erhöht ist (SNYDER et al. 1995).

Pathologisch erweisen sich jedoch Stimulationsmuster, bei denen Gleichstromanteile während der chronischen elektrischen Stimulation von 1-2 μ A auftreten. Elektrische Stimulation des Hörnervens ohne Ladungsausgleich schädigt

Ganglienzellen zu annähernd 100 % auf der stimulierten Seite, während im gleichen Zeitraum auf der unstimulierten Kontrollseite die Ganglienzellen zu 80 % erhalten bleiben. In solchen Fällen ist die Ableitung von FEEP nicht mehr möglich (SHEPHERD et al. 1991).

Bei akut ertaubten Meerschweinchen konnte nach 9 Wochen chronischer intracochleärer einkanaliger elektrischer Stimulation mit einer Stimulationsrate von 1000 Hz gezeigt werden, daß der Ganglienzellerhalt gegenüber der nicht stimulierten Seite signifikant größer war (HARTSHORN et al. 1992). Die metabolische Aktivität im kontralateralen CI war bei den chronisch stimulierten Tieren gegenüber den chronisch ertaubten Tieren signifikant erhöht (SCHWARTZ et al. 1993).

Über Latenzentwicklungen neonatal ertaubter Tiere nach chronischer elektrischer Stimulation existieren weder beim Menschen noch bei Modellsystemen vergleichbare Daten. Alle hier angeführten Untersuchungen mit elektrischer Stimulation unterscheiden sich in mindestens einem der folgenden Kriterien von einem Cochlea-Implantat-Modell neonatal ertaubter Kinder:

1. Neonatale Ertaubung
2. Verwendung mehrkanaliger Elektroden aus der Humanmedizin
3. Hohe Stimulationsraten mit mindestens 1000 Hz
4. Chronische mehrkanalige Stimulation

2.8 Ziele der Untersuchung

Ein Tiermodell für neonatal ertaubte Kinder ist an der Medizinischen Hochschule in Hannover geschaffen worden, um den Nutzen und etwaige Risiken bei einer frühzeitigen Implantation beim Kind besser abwägen zu können.

Nutzen für ertaubte Kinder wird definiert in einer vergleichbaren Reifung der zentralen Hörbahn von ertaubten Kindern wie bei normalhörenden Kindern gleichen Alters als Grundlage für Sprachentwicklung. Hinweise auf den Reifungsgrad im auditorischen System geben Potential- und Interpotentiallatenzen, Hörschwellen und Potentialamplituden evozierter auditorischer Hirnstamm-potentiale. Deswegen sollen Potential- und Interpotentiallatenzen von FEFP bei neonatal ertaubten Katzen ermittelt und mit den FAEP normalhörender Tiere gleichen Alters verglichen werden.

Die Abhängigkeit der Potential- und Interpotentiallatenzen

1. von der Reizstärke
2. vom intracochleären Stimulationsort
3. von dem verwendeten Elektrodentyp und
4. vom Lebensalter zum Stimulationszeitpunkt soll untersucht werden.

Nach chronischer, elektrischer, intracochleärer, mehrkanaliger Stimulation der Tiere mit hohen Stimulationsraten soll die Entwicklung der Potential- und Interpotentiallatenzen auf stimulationsabhängige Unterschiede untersucht werden.

Entwicklungsunterschiede der Interpotentiallatenzen unterschiedlicher Elektrodentypen und unterschiedlichen Alters der Tiere bei Stimulationsbeginn werden miteinander verglichen.

Die Untersuchung der FEFP soll Hinweise auf mögliche morphologische Korrelate im Hirnstamm geben.

3 Material und Methode

3.1 Material

3.1.1 Versuchstiere

Die Versuchstiere stammten aus der Katzenhaltung des Zentralen Tierlaboratoriums der Medizinischen Hochschule Hannover. 16 Hauskatzen (*Felis domestica*) aus Würfen der Jahre 1994-96 wurden ab ihrem Geburtstag in den Versuch aufgenommen. Die Katzenwelpen wurden bis zum Ende des zweiten Lebensmonates vom Muttertier aufgezogen. Die Katzen wurden in Gruppen in 12-24 m² großen Räumen mit jeweils 6-20 Tieren gehalten. Die Lebensbedingungen mit konstant gehaltenen 24° Celsius, 40-60 % relativer Luftfeuchtigkeit und 12-stündiger täglicher Beleuchtung in den fensterlosen Räumen waren für alle Versuchstiere identisch.

3.1.2 Sachmaterial

3.1.2.1 Pharmaka

- a) Neomycinsulphat in 0,9 % NaCl-Lösung (50 mg/ml)
- b) Atropinsulphat in NaCl-Lösung (0,5 mg/ml), Fa. B. Braun Melsungen
- c) Ketaminhydrochlorid (115,34 mg/ml) und Benzethoniumchlorid (100 µg/ml) in NaCl-Lösung, Ketamin 10%[®], Fa. WDT
- d) Pentobarbital-Natrium in NaCl-Lösung (60 mg/ml), Nembutal[®], Fa. WDT
- e) Xylazin-Hydrochlorid (23,32 mg/ml) und p-Hydroxybenzoesäuremethylester (1 mg/ml) in NaCl-Lösung, Rompun[®], Fa. Bayer
- f) Acepromacin, Vetranquil[®], Fa. Vetalar
- g) Tardomyocel[®], Fa. Bayer

Das Neomycinsulphat wurde für die Ertaubung der Tiere verwendet, die Pharmaka der Punkte b-f für die Prämedikation, Sedierung und Narkose bei den operativen Eingriffen und der Ableitung der FEELP. Postoperativ wurden die Tiere antibiotisch mit Tardomyocel[®] versorgt.

3.1.2.2 Das Cochlea-Implantat

Das Cochlea-Implantat bestand aus folgenden Einzelkomponenten:

- a) humane Mehrkanal-Elektroden
- b) Sprachprozessor mit Mikrofon und externem Implantatempfänger
- c) Programmierereinheit

Die Elektroden standen über eine Steckerverbindung mit einem Implantat-Empfänger in Kontakt. Diesem Empfänger wiederum war ein Mikrofon angeschlossen, welches seinerseits über ein Kabel mit dem Sprachprozessor verbunden war.

Die Mehrkanalelektroden

Es wurden die zwei in der Humanmedizin am häufigsten verwendeten Elektrodentypen in die Tiere implantiert, um Versuchsbedingungen zu schaffen, die den humanmedizinischen Anforderungen am nächsten kamen:

a) Der erste Elektrodentyp der Firma Cochlear (Sidney, Australien) hatte eine Länge von 18 cm. Die Elektrodenkontakte bestanden aus 6 bzw. 10 Platinium-Iridium-Ringen an der Elektrodenspitze. Die Kontaktringe und -drähte der Elektrode waren in Silikon eingebettet. Die gerade Elektrodenspitze der Ringelektrode wurde bei der Implantation an die Außenwand der Scala tympani gedrückt und war modiulusfern gelegen. Der Abschluß der Elektrode erfolgte durch einen Steckkontakt (galvanische Kopplung), an den die einzelnen Drähte der Ringelektroden gelötet waren. Die Elektrodenringe wurden von 1 bis 6 bzw. 10 von der Spitze bis zur Basis durchnummeriert (Abb. 3.1.2-1).

b) Beim zweiten verwendeten vorgeformten Elektrodentyp der Firma Advanced Bionics (Sylmar, USA) waren 16 Platinium-Iridium-Bälle paarweise radiär angeordnet. Dieser vorgeformte Elektrodentyp paßte sich im Gegensatz zur Ringelektrode der Form der Cochlea an und lag modiulusnah. Die Elektrodenkontakte wurden im folgenden gemäß ihrer Lage als 1M (medial) bis 8L (lateral) bezeichnet (Abb. 3.1.2-2). Diese Originalelektroden wurden in der Forschungswerkstatt der MHH mit in Silikon umhüllte Drähte auf 22 cm verlängert. Der Steckerabschluß war dem der Ringelektroden (Abb. 3.1.2-1) vergleichbar.

Abb. 3.1.2-1: Ringelektrode (Zahlenangaben in mm)

Abb. 3.1.2-2: Ballelektrode (mit Implantat-Empfänger)

Der Sprachprozessor

Zur Übertragung elektrischer Signale auf die intracochleäre Elektrode wurde ein Sprachprozessor (Fa. Advanced Bionics, Model MMT-5202) verwendet. Dieser wandelte das über ein Mikrophon eingehende akustische Signal in gefilterte und komprimierte elektrische Signale um, welche über einen Implantat-Empfänger dekodiert und an die Mehrkanalelektroden weitergeleitet wurden (Abb. 3.1.2-3). Dieser beim Menschen subkutan retroauriculär verankerte Implantat-Empfänger wurde für die Tierversuche extern in einem Kunststoffgehäuse plaziert. An der Kopfseite des Implantat-Empfängers befanden sich die Ausgänge für die einzelnen Elektroden. Sie wurden über Drähte mit einem Stecker, der an der Außenseite des Kunststoffgehäuses befestigt war, verlötet. Das Mikrophon zur Aufnahme akustischer Signale befand sich im sogenannten Kopfstück integriert, welches mittels eines Magneten an den Implantat-Empfänger angekoppelt wurde. Durch eine zweiteilige Kabelverbindung wurde die Verbindung zum Sprachprozessor hergestellt, in dem die Verarbeitung des akustischen Signals stattfand. Über die gleiche Verbindung konnte anstelle des Sprachprozessors ein sogenannter PCIT (Portabler Cochlea Implantat Tester) zur Funktionskontrolle an das Implantat angeschlossen werden. Auf einer digitalen Anzeige wurden die Impedanzen (Einheit: $k\Omega$) zwischen den einzelnen Elektrodenringen bzw. -bällen angezeigt.

Die Programmereinheit

Abb. 3.1.2-3: Sprachprozessor mit Mikrophon

Für die Programmierung des Sprachprozessors diente ein Interface in einem Personal Computer (386-Prozessor) mit integrierter Software (Fa. Advanced Bionics). Für die Programmierung des Sprachprozessors wurde dieser mit dem Interface direkt verbunden, um von der Rechereinheit angesteuert werden zu können. Das Löschen der eingestellten Parameter erfolgte über eine Ultraviolett-Lichtbrücke des Prozessors.

3.1.2.3 Technische Ausstattung für die elektrische Reaktionsaudiometrie

Akustische Stimulation und Aufzeichnung der FAEP

Die Generierung von akustischen Signalen und die Aufzeichnung von evozierten auditorischen Potentialen entlang der Hörbahn geschah durch eine ERA-Meßapparatur (Modell QS/2) der Fa. Westra. Die Apparatur bestand aus einem Computer mit integriertem Signalgenerator, einem Verstärker, einem Analog/Digital-Wandler und einem Bandpaßfilter. Extern an den Computer angeschlossen waren ein Bildschirm (Fa. Eizo, Modell Flexiscan 9060s), ein Lautsprecher, Ableitelektroden (Fa. Nicolet) zur Ableitung von Potentialdifferenzen, ein Vorverstärker (Fa. Ledu, Modell 222) und ein Drucker (Fa. Hewlett-Packard, Modell HP-DeskJet 500). Die in Abb. 3.1.2-4 gezeigte Meßapparatur wurde derart modifiziert, daß statt der Stromquelle ein Lautsprecher angeschlossen wurde (siehe auch Abb. 2.4-1).

Elektrische Stimulation

Ebenso wie bei der akustischen Stimulation wurden die Potentialdifferenzen nach elektrischer Stimulation durch die genannte ERA-Einheit QS/2 der Fa. Westra gemessen. Die elektrischen Signale wurden durch einen Frequenzgenerator (Fa. Wavetek, Modell 175) und einer medizinisch isolierten Stromquelle mit einer Maximalleistung von 1 mA (Fa. MedEl, Modell IS 2/2) generiert. Der Frequenzgenerator war an den Signalgenerator der ERA-Einheit angeschlossen und wurde durch diesen getriggert. Der Ausgang der Stromquelle wurde über Kabel direkt an die Steckerverbindung der Elektrode am Tier galvanisch verbunden (Abb. 3.1.2-4).

Abb. 3.1.2-4: Meßapparatur für elektrisch evozierte Hirnstammpotentiale

3.2 Methode

Die Katzen wurden nach Geburt ertaubt. Im Alter von 7-15 Wochen fand die intracochleäre Implantation einer humanen Mehrkanalelektrode statt. Nach der Implantation wurden die Hörschwellen für die einzelnen Elektrodenkontakte durch Messung elektrisch evozierter Hirnstammpotentiale bestimmt. Anschließend wurden 10 der 16 Tiere mittels des Sprachprozessors chronisch elektrisch stimuliert. ERA-Kontrollmessungen in definierten Zeitabständen wurden während der chronischen Stimulationsphase durchgeführt.

3.2.1 Ertaubung von neugeborenen Katzen und Kontrolle

Ab dem ersten Lebenstag erfolgte die Ertaubung der neugeborenen Welpen durch die tägliche subkutane Applikation von Neomycinsulphat-Lösung (1 ml/kg*Tag) über 16-20 Tage. Die profunde Taubheit wurde im Alter von 21-28 Tagen durch Hirnstammaudiometrie nach akustischer Stimulation kontrolliert. Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten erfolgte die Untersuchung unter Sedierung mit Rompun[®]. Die Stimulierung des auditorischen Systems über den Lautsprecher, der direkt an den äußeren Gehörgang plaziert war, erfolgte durch Klick-Reize mit einer Länge von 150 µs/Klick und einer Frequenz von 20 Hz. Der Schalldruckpegel betrug 110-130 dB. Die Ableitelektroden waren subkutan am Scheitel (+), am ipsilateralen Mastoid (-) und Nacken (Erdung) plaziert. Mit einer Abtastrate von 25 kHz über einen Zeitraum von 20 ms nach Stimulus wurden die Hirnstammpotentiale aufgenommen, 10000-fach verstärkt, Bandpaß-gefiltert (100 - 1500 Hz) und von einem analogen in ein digitales Signal gewandelt. Jeweils 500 teilgemittelte Einzelaufnahmen auf zwei Aufnahme-kanälen wurden gemittelt, in einen Zwischenspeicher gegeben, und zum gesamtgemittelten Ergebnis aufaddiert (quasisimultane doppelte Mittelung). Bei Resthörvermögen der Versuchstiere wurde Neomycin weitere 4 Tage appliziert und danach die profunde Taubheit erneut kontrolliert.

3.2.2 Implantation von intracochleären Elektroden in neonatal ertaubte Katzen

Die Katzen wurden im Alter von 7-15 Wochen mit einer der beiden Elektroden auf der linken Ohrseite implantiert. Abweichend davon erhielt eine Katze (N502) die Elektrode rechtsseitig eingesetzt. Die Tiere wurden zunächst mit Vetranquil[®] und Atropin prämediziert. Die Einleitung der Narkose erfolgte durch intramuskuläre Injektion von Ketamin, die Erhaltung durch intravenöse Injektion von Nembutal[®]. Danach wurde nach einem halbrunden retro-auriculären Hautschnitt unter Schonung der Glandula parotidea die prominent

liegende Bulla tympanica von ventrolaterocaudal aufgesucht und stumpf eröffnet. Die Elektrode wurde nach Cochleostomie, welche ca. 2 mm apikal des runden Fensters durchgeführt wurde, in die Scala tympani nach apikal eingeführt und mit Bindegewebe an der Insertionsstelle abgedeckt und teilfixiert. An der Innenwand der Bulla tympanica erfolgte die endgültige Fixierung der Elektrode mit Glasionomerkement (Fa. Ionos). Das andere Ende der Elektrode mit der galvanischen Kopplung wurde unter die Mm. sternooccipitalis et cleidocervicalis geführt und auf Höhe des 4. thorakalen Wirbels zwischen den Schulterblättern in der Medianen durch die Haut geführt und subkutan mit Vicryl (3-0, RB-1) befestigt. Der Hautverschluß erfolgte mit Seralon (2-0).

Tardomyocel[®] (0,5 ml) wurde zur antibiotischen Prophylaxe nach Beendigung der Operation subkutan injiziert. Zur Kontrolle der korrekten Lage der Elektrode in der Cochlea wurden Röntgenaufnahmen (latero-lateral, dorsomedial-ventrolateral, nasal-occipital) angefertigt. Die Funktionskontrolle der Elektroden erfolgte postoperativ durch Impedanzmessung mit dem PCIT (Tab. 3.2.5-1). Zum Schutz des Steckkontaktes der Elektrode wurden den Katzen nach der Operation Nylonjacken angezogen.

3.2.3 Messung von elektrisch evozierten Hirnstammpotentialen

6-14 Tage nach der Cochlea-Implantation fand die Bestimmung der Hörschwellen durch Ableitung elektrisch evozierter auditorischer Hirnstammpotentialen statt. Mit der ERA-Einheit (QS/2) wurde das Stimulationssignal generiert (30 Hz) und zum Frequenzgenerator fortgeleitet. Der Stimulus war ein ladungsausgeglichener biphasischer Rechteckimpuls von 75 μ s/ Phase. Dieser Impuls wurde an die isolierte Stromquelle geleitet und in einen entsprechenden Strom umgewandelt und über die zwei Klemmprüfspitzen an die Stecker-Verbindung der Elektrode in dem Versuchstier geleitet. Die Ableitung der Potentialänderungen erfolgte wie unter Kapitel 3.2.1 beschrieben. Abweichend davon wurden die ersten 200-500 μ s der Aufnahme ausgeblendet, um den Stimulusartefakt auszublenden.

Die Wiederholung der Messungen erfolgte in Abständen von 10-46 Tagen.

Von 6 Tieren konnte nur ein Meßergebnis aufgrund defekter Elektroden ermittelt werden. Von diesen Tieren wurden 3 Tiere zu einem späterem Zeitpunkt reimplantiert und der Kontrollgruppe (implantiert, unstimuliert) zugeordnet (Tab. 3.2.5-1).

3.2.4 Chronische elektrische Stimulation

3.2.4.1 Allgemeines Vorgehen

Nach der Bestimmung der Hörschwellen für die jeweilig zu stimulierenden Elektrodenkonfigurationen, wurde der Sprachprozessor mit der Programmierereinheit programmiert. Der Dynamikbereich nach elektrischer Stimulation liegt bei 6-12 dB. Wie im Literaturteil bereits erwähnt, hatten Experimentatoren bei der Verwendung niedriger Stimulationspegel höhere Überlebensraten der Ganglienzellen nach chronischer elektrischer Stimulation als mit hohen Stimulationspegeln erzielt. Der Stimuluswert lag mit jeweils 2 dB über der in der elektrisch evozierten Reaktionsaudiometrie ermittelten Hörschwelle in einem moderaten Bereich. Die Phasenlänge des verwendeten biphasischen Rechteckimpulses betrug wie bei der ERA-Messung 75 μ s. Die Tiere mit einer Ringlektrode wurden im bipolaren Modus, die Tiere mit einer Ballektrode im monopolen Modus stimuliert. Bei bipolarem Modus wurden direkt benachbarte Elektrodenkontakte gegeneinander stimuliert. Monopolarer Modus bedeutet, daß eine Referenzelektrode, möglichst dicht am Ort der Cochleostomie gelegen (4M, 4L oder 5M), gegen die jeweils intracochleär gelegenen Elektroden stimuliert wurde. Maximal 4 Paare der Elektrodenkontakte wurden genutzt, da eine Erhöhung der Anzahl der stimulierten Kontakte eine Veränderung der Stimulationsfrequenz bedeutet hätte. Die Stimulationsfrequenz konnte auf diese Weise mit 1666 Hz bei allen Tieren konstant gehalten werden.

Zur chronischen elektrischen Stimulation wurden die Tiere an fünf Tagen die Woche täglich für mindestens 4 Stunden in separate Käfige verbracht und an den Sprachprozessor mit dem Implantat-Empfänger angeschlossen. Die Beschallung des Mikrophons erfolgte durch Umgebungsgeräusche (insbesondere Lautäußerungen von Artgenossen), zusätzlich war ein Radiogerät in der Nähe positioniert, um eine konstante Stimulation aller Elektrodenkombinationen zu gewährleisten.

3.2.4.2 Die CIS-Strategie

Als Stimulationsstrategie wurde die von Wilson (siehe Kap. 2.3) entwickelte CIS-Strategie (Continuous interleaved sampler) gewählt. Bei dieser Stimulationsart wird das vom Mikrophon eingehende Signal zunächst verstärkt und Hochpaß-gefiltert, um Umgebungsgeräusche zu unterdrücken. Danach findet eine Kompression des Signals statt. Durch einen „Anti-aliasing-Filter“ werden Fehler, die bei der anschließenden Digitalisierung auftreten können, unterdrückt. Nach der Digitalisierung werden die Signale auf vier verschiedene

Frequenzbänder, die den einzelnen Elektrodenpaaren (Kanal 1: 350-730 Hz, Kanal 2: 730-1450 Hz, Kanal 3: 1450-2600 Hz, Kanal 4: 2600-5500 Hz) zugeordnet sind, verteilt. Im Gegensatz zur Analog-Strategie werden die Signale in pulsatile Wellen umgewandelt, die nicht simultan ausgesendet werden, um die Interaktion von verschiedenen Kanälen zu minimieren. Die verwendete Stromstärke für jedes Frequenzband liegt 2 dB über der Hörschwelle. Dies hat zur Folge, daß während eines pulse-trains die Amplitude des Pulses moduliert werden kann. Jedes Signal eines jeden Frequenzbandes läuft danach durch einen Größendetektor, der aus einem Gleichrichter mit einem Tiefpaß-Filter besteht. Für diesen Versuch, bei dem der Ausgabestrom konstant gehalten wurde, ist er ohne Belang. Zuletzt wird das Signal logarithmisch komprimiert, um über die Magnetspule als Radiosignal auf den Implantat-Empfänger übertragen zu werden. Vom Implantatsystem, welches an der Jacke der Katze verankert war, wird das Signal wiederum dekodiert und an die entsprechenden intracochleären Elektroden weitergeleitet.

3.2.5 Übersicht über die Implantations-, Stimulations- und Meßzeitpunkte

Katze	Elektrode	Chronisch stimuliert	1.ERA	2.ERA	3.ERA	4.ERA	5.ERA	6.ERA
N4112	Ball	ja	124	10	49	70		
N4117	Ring	ja	86	18	28	44	66	91
N4118	Ring	nein	86					
N4127	Ring	ja	79	10	26	48	73	90
N502	Ball	nein	92					
N511	Ball	ja	76	17	42	88		
N527*	Ball	nein	77	209				
N528	Ball	ja	75	24	44	78	92	
N530	Ball	nein	56					
N531	Ball	ja	59	44				
N532*	Ball	nein	56	314				
N534	Ball	ja	83	25	45	68	88	
N554*	Ball	nein	80	119				
N601	Ring	ja	56	27	43	65		
N602	Ring	ja	56	27	43	65	85	
N603	Ring	ja	56	27	43			

Tab. 3.2.5-1: Übersicht über Implantations- und Stimulationsdaten

1. ERA: Angabe in Lebenstagen ; 2.-6. ERA: Angabe in Tage nach Stimulationsbeginn;

* Tiere nicht stimuliert, 2. ERA: Tage nach 1. ERA

Die Gruppeneinteilung der Versuchstiere vor chronischer elektrischer Stimulation erfolgte nach:

1. Elektrodentyp (Ball - - Ringelektrode),
2. Lebensalter bei 1. ERA-Messung (< 60 Tage - > 75 Tage) und
3. Stimulationsort in der Cochlea (apikal - basal) (Tab. 3.2.5-2).

Bei der Gruppe der chronisch stimulierten Tiere wurden die Versuchstiere in Abhängigkeit des Meßzeitpunktes in „prae, 10-30, 45, 70 und 90 Tage“ nach Stimulationsbeginn, nach Elektrodentyp und Lebensalter eingeteilt (Tab. 3.2.5-3).

Zusätzlich wurden ERA-Messungen von 3 Tieren einer implantierten unstimulierten Kontrollgruppe direkt nach Implantation und > 90 Tage nach Implantation durchgeführt (Tab. 3.2.5-1).

		Anzahl
Insgesamt		16
Elektrode	<i>Ball</i>	10
	<i>Ring</i>	6
Stimulationsort	<i>apikal</i>	16
	<i>basal</i>	16
Stimulationsalter	< 60	7
	> 75	9

Tab. 3.2.5-2: Gruppeneinteilung der Versuchstiere vor chronischer Stimulation

Stimulationskategorie		prae	10-30	45	70	90
Insgesamt		10	9	10	7	6
Elektrode	<i>Ball</i>	5	5	5	4	3
	<i>Ring</i>	5	4	5	3	3
Stimulationsalter	< 60	4	3	4	2	1
	> 75	6	6	6	5	5

Tab. 3.2.5-3: Gruppeneinteilung der chronisch stimulierten Tiere

3.2.6 Auswertung der elektrisch evozierten Hirnstammpotentiale

3.2.6.1 Ermittlung der Hörschwellen

Als Hörschwelle wurde die Stromstärke bestimmt, bei der sich in der Verlaufskurve mindestens ein Potential noch erkennbar vom EEG-Rauschen abhob. Diese Stromamplitude wurde als 0 dB definiert. Analog der in Kapitel 2.1 erläuterten Formel

$$I_{xx} \text{ [dB]} = 20 \cdot \log_{10} (I_x / I_0)$$

I_{xx} : Stromstärke (I_x in dB)

I_x : Stromstärke (Ampere) für überschwelliges Ereignis

I_0 : Stromstärke (Ampere) für Hörschwelle

wurden die Untersuchungen der Hirnstammpotentiale im Bereich 1-6 dB (mit einer Schrittweite von einem dB) über der oben definierten Hörschwelle durchgeführt. Die Hörschwellen der einzelnen Elektrodenkontakte beider Elektrodenarten wurden gemittelt und in Abhängigkeit zum Stimulationszeitpunkt dargestellt. Ferner wurden die Schwellen der stimulierten mit denen der unstimulierten Tiere miteinander verglichen.

3.2.6.2 Absolutlatenzen vor chronischer elektrischer Stimulation

Die gemittelten über der Hörschwelle liegenden Kurven eines Meßdurchganges wurden zwischen 1-6 dB übereinander dargestellt. Die überschwellig erkennbaren positiven Potentialdifferenzen wurden mit römischen Zahlen in Anlehnung an die Nomenklatur nach van den Honert (siehe Kap. 2.7) und einer Kontrollmessung an einem hörenden Tier (Abb. 3.2.6-1) durchnummeriert. Die prozentualen Häufigkeiten, die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Latenzen der einzelnen Potentiale wurden in Abhängigkeit des überschwelligen Reizpegels dargestellt. Unter der Latenz eines Potentials versteht man den Zeitraum zwischen Potential und dem auslösenden Reiz. Die Latenzen der Potentiale in Abhängigkeit vom Reizpegel (1-6 dB) wurden vor der chronischen elektrischen Stimulation in Abhängigkeit der Lage der Elektrodenkontakte in der Cochlea (apikal-basal) (Wilcoxon-Test für abhängige Variablen) und des Elektrodentyps (Ring-Ball) (Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Variablen) verglichen und auf statistisch signifikante Unterschiede getestet. Als signifikant galten Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$. Im folgenden wird ein Potential mit „P“ und der entsprechenden römischen Zahl dargestellt.

Abb. 3.2.6-1: Vergleich von einem a) akustisch mit einem b) elektrisch evozierten Hirnstammpotential bei einer normalhörenden Katze (Latenzen bei FEEP sind aufgrund der direkten elektroneuralen Ankopplung gegenüber denen der FAEP verkürzt)

3.2.6.3 Interpotentiallatenzen vor chronischer elektrischer Stimulation

Unter einer Interpotentiallatenz versteht man den Zeitraum zwischen den Maxima zweier Potentiale. Im folgenden wird eine Interpotentiallatenz mit „IPL“ und den entsprechenden römischen Zahlen beschrieben.

Zunächst wurden die Interpotentiallatenzen in Abhängigkeit vom Reizpegel (1-6 dB) dargestellt.

Die zwischen 1-6 dB gemittelten Werte und deren Standardabweichungen der Interpotentiallatenzen wurden vor der chronischen elektrischen Stimulation in Abhängigkeit der Lage der Elektroden in der Cochlea (apikal-basal) (Wilcoxon-Test für abhängige Variablen), des Elektrodentyps (Ring-Ball) und des Alters zum Zeitpunkt der Messung (jeweils Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Variablen) verglichen. Als signifikant galten Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$.

3.2.6.4 Absolutlatenzen nach chronischer Stimulation

Die Latenzen der chronisch stimulierten Tiere wurde an den Zeitpunkten gemäß der Gruppeneinteilung (prae, 10-30 Tage, 45 Tage, 70 Tage und 90 Tage nach Stimulationsbeginn) in Abhängigkeit vom Reizpegel (1-6 dB) gemessen, gemittelt und durch den Wilcoxon-Test auf signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) geprüft.

3.2.6.5 Interpotentiallatenzen nach chronischer Stimulation

Aus den Latenzen der einzelnen Potentiale wurden die Interpotentiallatenzen nach chronischer Stimulation 1-6 dB über der Hörschwelle errechnet. Die Interpotentiallatenzen von 1-6 dB wurden auf einen Durchschnittswert gemittelt und durch den Wilcoxon-Test auf signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) geprüft. Die Mittelwerte der Interpotentiallatenzen der drei unstimulierten Tiere (Zeitpunkt Implantation - >90 Tage nach Implantation) wurden ebenfalls miteinander verglichen. Die Werte der stimulierten und unstimulierten Tiere wurden miteinander verglichen und nach Mann-Whitney auf signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) geprüft.

Die Änderung der Interpotentiallatenzen gegenüber der 1. ERA-Messung in Abhängigkeit vom Stimulationszeitpunkt wurde ebenso zwischen allen Gruppen verglichen und auf signifikante Unterschiede durch den Mann-Whitney-U-Test geprüft.

Bei den stimulierten Tieren wurden die Entwicklung der Gruppen Ring-Ball-Elektrode und jung-alt-implantiert miteinander verglichen und durch den Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) getestet.

4 Ergebnisse

4.1 Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale nach Neomycingabe

Die Kontrolle der vollständigen Ertaubung der Tiere durch die Neomycinbehandlung erfolgte durch die Messung akustisch-evozierter Hirnstammpotentiale. Eine profunde Ertaubung, d.h. eine Erhöhung der Hörschwelle auf mindestens 110 dB SPL konnte bei allen Tieren beobachtet werden. Auditorische Potentiale konnten bei 3 Katzen bei über 110 dB SPL festgestellt werden. Nach fortgesetzter Neomycininjektion waren die Restpotentiale verschwunden.

4.2 Elektrisch evozierte Hirnstammpotentiale

4.2.1 Allgemeine Charakteristika von elektrisch evozierten Hirnstammpotentialen bei neonatal ertaubten Katzen vor chronischer elektrischer Stimulation

4.2.1.1 Beschreibung der Potentiale und Potentialschwellen

Bei neonatal ertaubten Katzen konnten fünf voneinander isolierte elektrisch evozierte Hirnstammpotentiale ermittelt werden, welche von P II bis P VI durchnummeriert wurden (Abb. 4.2.1-1). Die Latenzen der Potentiale wurden entsprechend von t_{II} - t_{VI} bezeichnet. Potential I konnte nicht dargestellt werden, da dieses durch den elektrischen Stimulusartefakt überlagert wurde. Während die Potentiale P II, P IV, P V und P VI schon vor der Stimulation mit mindestens 60% (1-6 dB) auftraten, konnte P III vor der chronischen Stimulation nur zu 31% (1 dB) bzw. 58 % (6 dB) ermittelt werden. Seine Amplitude war im Verhältnis zu den FAEP von normalhörenden Tieren sehr klein. Infolgedessen erfolgte keine weitere Auswertung von P III. Die Hörschwellen betragen im Mittel bei den Ringelektroden 225 μ A und 280 μ A bei den Ballelektroden. Die Reizantwortschwellen variierten von 100 -700 μ A und waren an der Spitze der Elektrode im Mittel niedriger als an der Basis. In einem Alter von durchschnittlich 11 Wochen betragen die Latenzen t_{II} $1,19 \pm 0,11$ ms, t_{IV} $2,51 \pm 0,13$ ms, t_V $3,92 \pm 0,19$ ms und t_{VI} $4,60 \pm 0,21$ ms (gemittelter Reizpegel von 1-6 dB) (Tab. 4.2.1-1 u. Abb. 4.2.1-2 - Abb. 4.2.1-5). Die Latenzen der einzelnen Potentiale nahmen mit zunehmender Reizstärke ab (R^2 : 0,87 - 0,97). Diese Latenzverkürzung zwischen 1-6 dB betrug im Mittel bei t_{II} 0,21 ms, t_{IV} 0,19 ms, t_V 0,30 ms und t_{VI} 0,34 ms.

Abb. 4.2.1-1: Darstellung von elektrisch evozierten Hirnstammpotentialen bei einer neonatal ertaubten Katze (t_1 : IPL II-IV; t_2 : IPL IV-V; t_3 : Differenz von t_v zwischen Stimulation mit $360 \mu\text{A}$ und $180 \mu\text{A}$)

Mittelwert				
dB	P II	P IV	P V	P VI
1	1,30 (0,09)	2,62 (0,12)	4,10 (0,17)	4,81 (0,19)
2	1,23 (0,10)	2,58 (0,11)	3,97 (0,15)	4,69 (0,13)
3	1,20 (0,09)	2,52 (0,10)	3,93 (0,17)	4,59 (0,20)
4	1,16 (0,09)	2,47 (0,11)	3,85 (0,18)	4,52 (0,16)
5	1,14 (0,11)	2,46 (0,14)	3,84 (0,15)	4,55 (0,21)
6	1,09 (0,08)	2,42 (0,11)	3,79 (0,12)	4,48 (0,17)
Gesamtergebnis	1,19 (0,11)	2,52 (0,15)	3,92 (0,19)	4,60 (0,21)

Tab. 4.2.1-1: MW (SD) der Latenzen $t_{II} - t_{VI}$ in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation

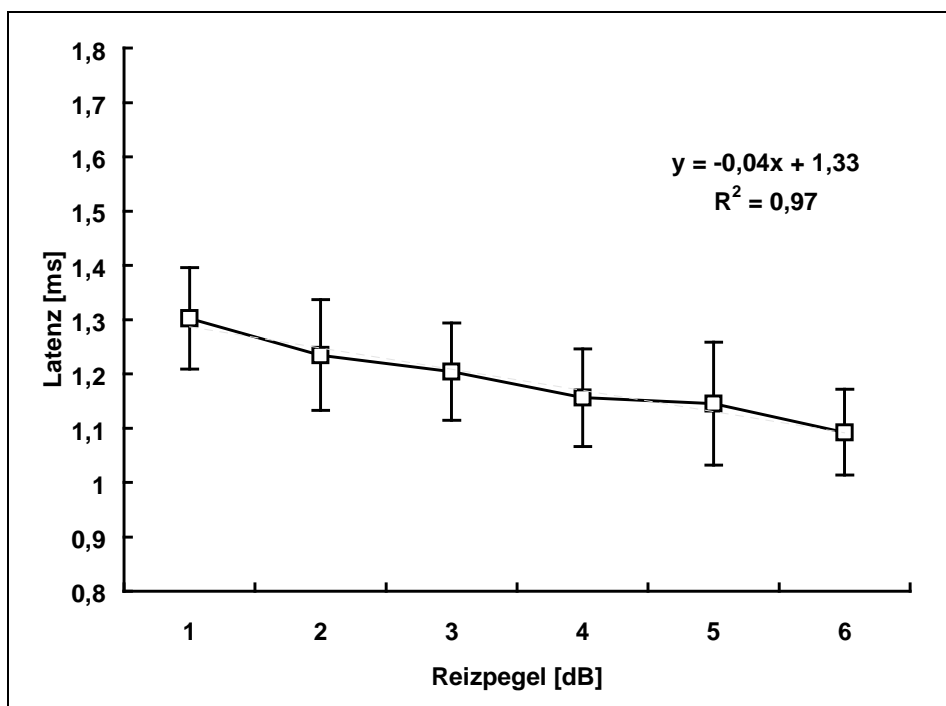


Abb. 4.2.1-2: Latenz t_{II} in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation (MW \pm SD u. Regressionsformel)

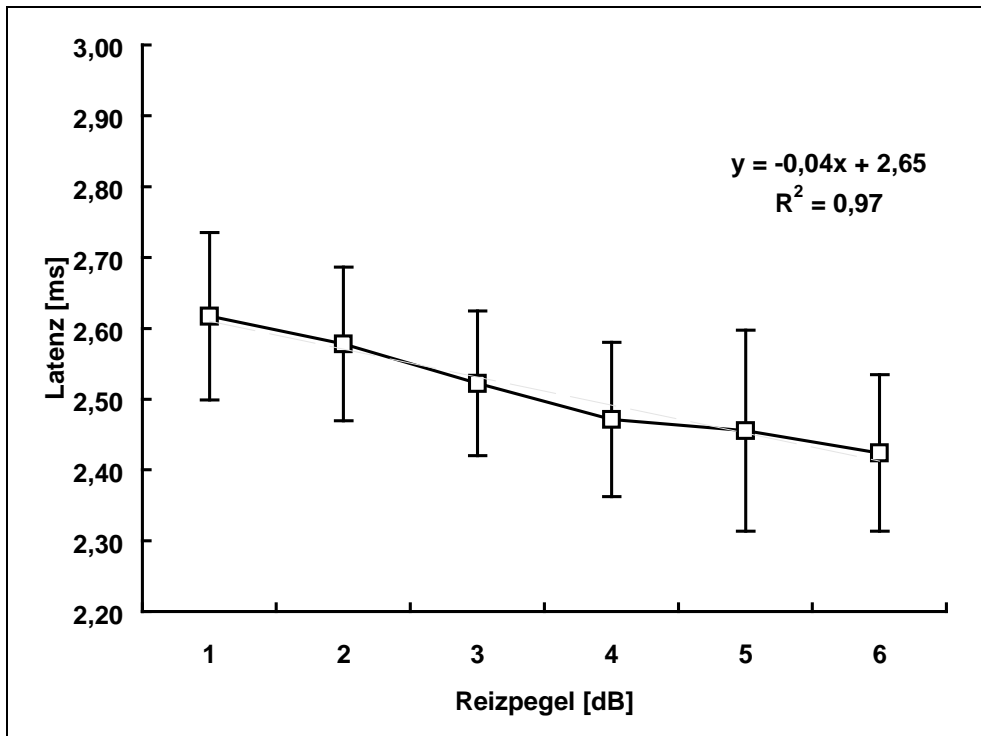


Abb. 4.2.1-3: Latenz t_{IV} in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation (MW \pm SD u. Regressionsformel)

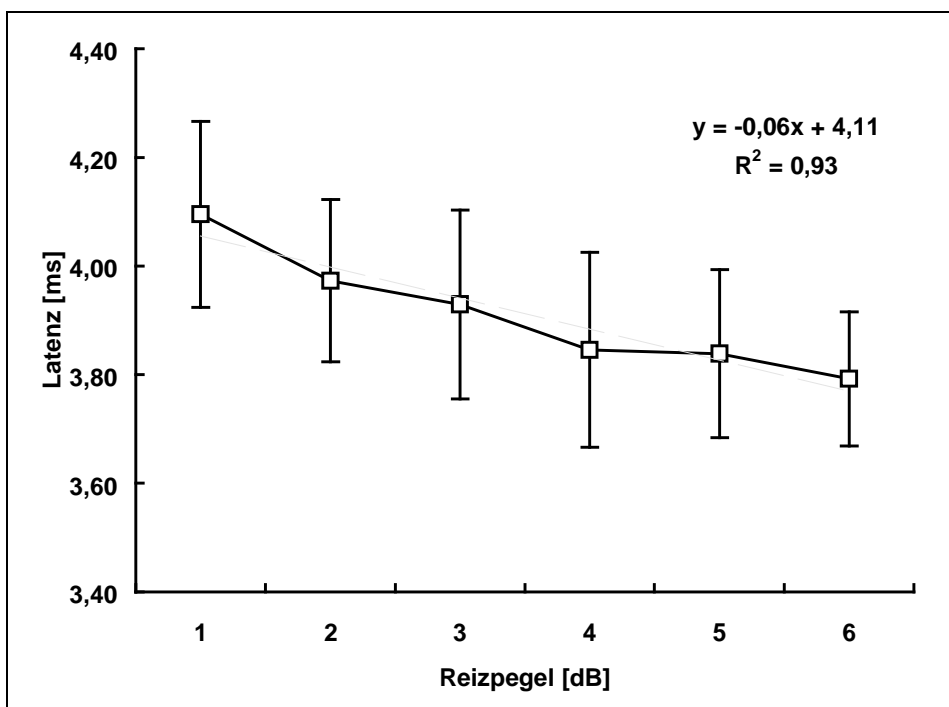


Abb. 4.2.1-4: Latenz t_v in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation (MW \pm SD u. Regressionsformel)

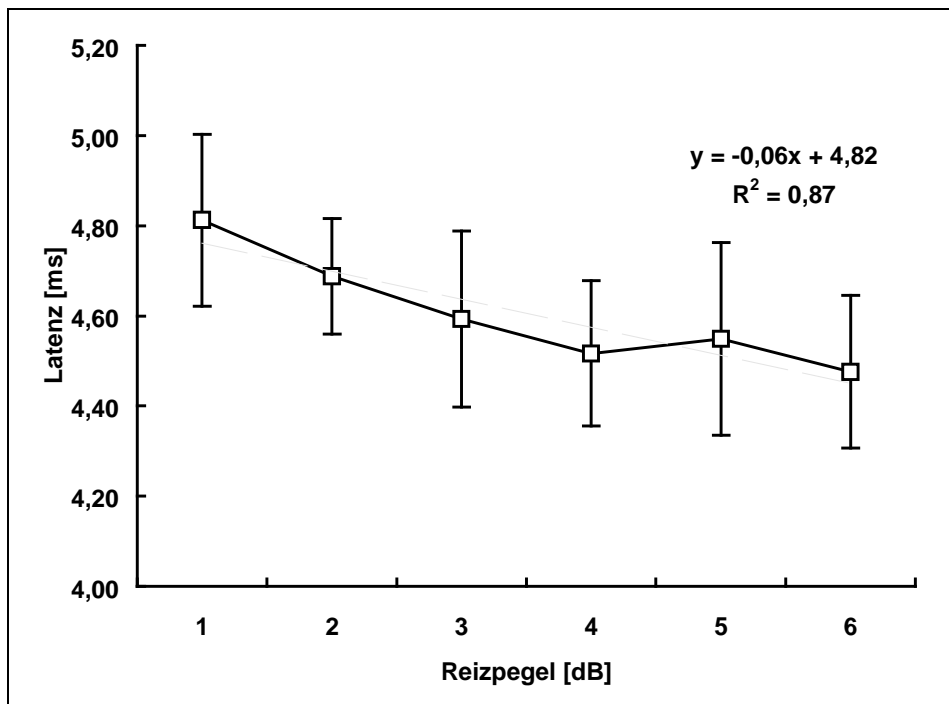


Abb. 4.2.1-5: Latenz t_{VI} in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer

4.2.1.2 Vergleich der Potentiallatenzen in bezug auf die Parameter Stimulationsort und Elektrodenart

Bei allen Potentialen war erkennbar, daß die Latenzen bei Stimulation basaler Anteile der Cochlea bei Reizpegeln von 1-3 dB über der Hörschwelle größer waren als bei Stimulation am apikalen Ende der Elektrode. Bei Reizpegeln von 4-6 dB über der Hörschwelle verringerte sich der Latenzunterschied, und die Latenzen bei $t_{IV} - t_{VI}$ waren bei diesen Reizpegeln fast identisch (Abb. 4.2.1-6 - Abb. 4.2.1-9).

Die Latenzen bei Stimulation mit einer Ringelektrode war bei allen Potentialen gegenüber denen bei Stimulation mit Ballelektroden verlängert. Für t_{IV} waren die Latenzen der beiden Elektrodentypen bei einer Stromstärke von 1-6 dB über der Hörschwelle signifikant unterschiedlich (Abb. 4.2.1-10 - Abb. 4.2.1-13). Der Abstand zwischen den Latenzen der Ring- und Ballelektrode vergrößerte sich von im Mittel 0,06 ms bei t_{II} auf 0,14 ms bei t_{IV} . Ein signifikanter Unterschied der IPL II-IV zwischen den Ring- und Ballelektroden resultierte jedoch nicht daraus (siehe Kap. 4.2.1.4).

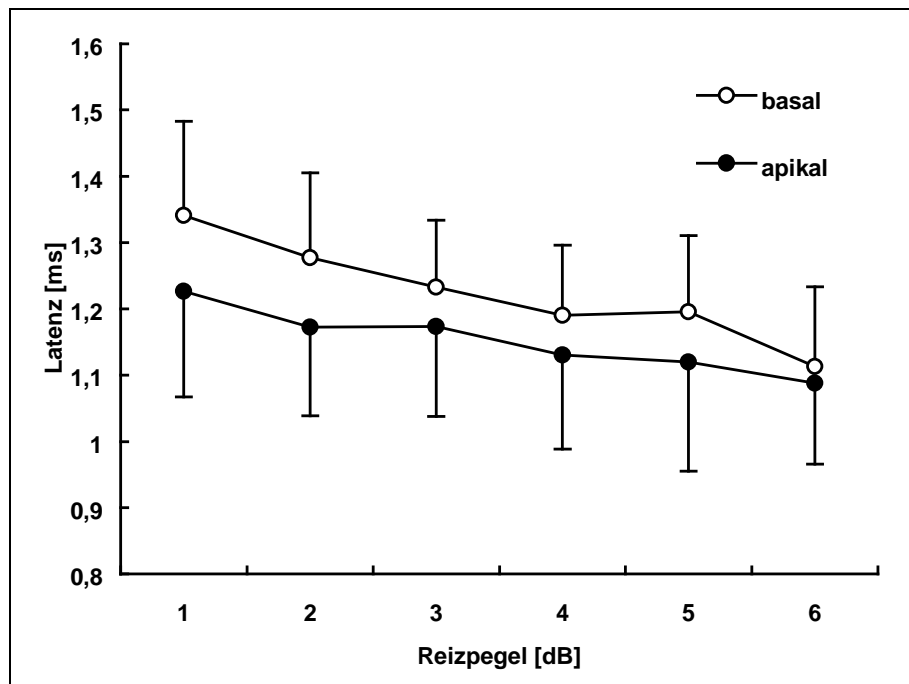


Abb. 4.2.1-6: Latenz t_{II} bei Stimulation unterschiedlicher intracochleärer Orte in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation (MW \pm SD)

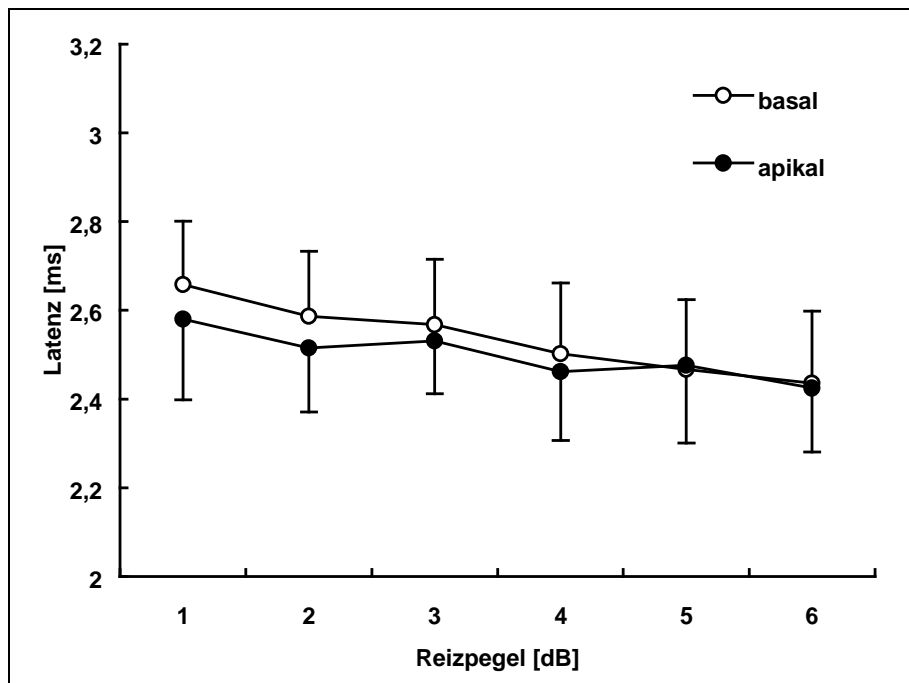


Abb. 4.2.1-7: Latenz t_{IV} bei Stimulation unterschiedlicher intracochleärer Orte in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation (MW \pm SD)

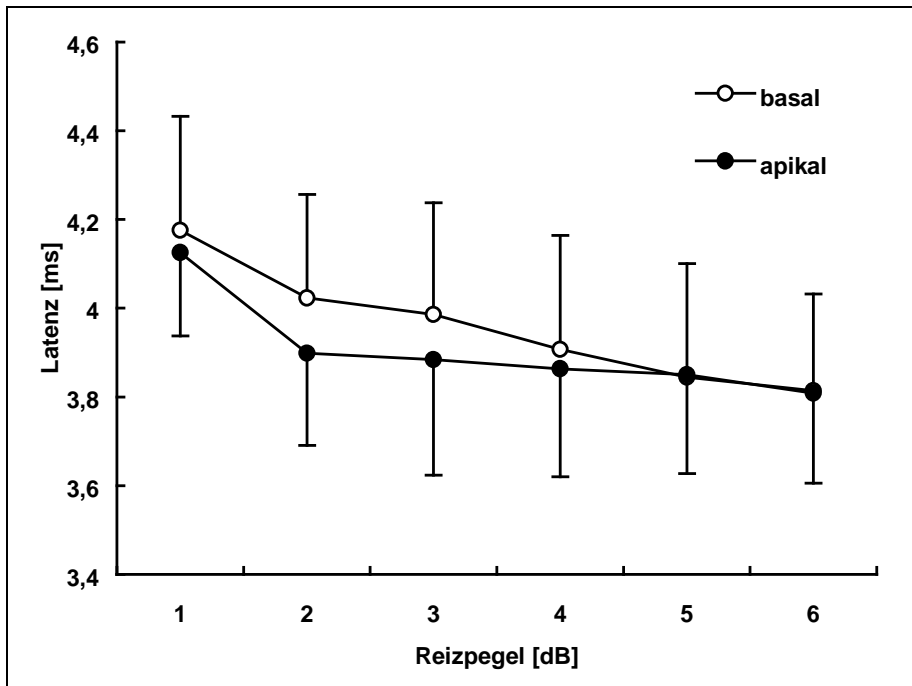


Abb. 4.2.1-8: Latenz t_v bei Stimulation unterschiedlicher intracochleärer Orte in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation (MW \pm SD)

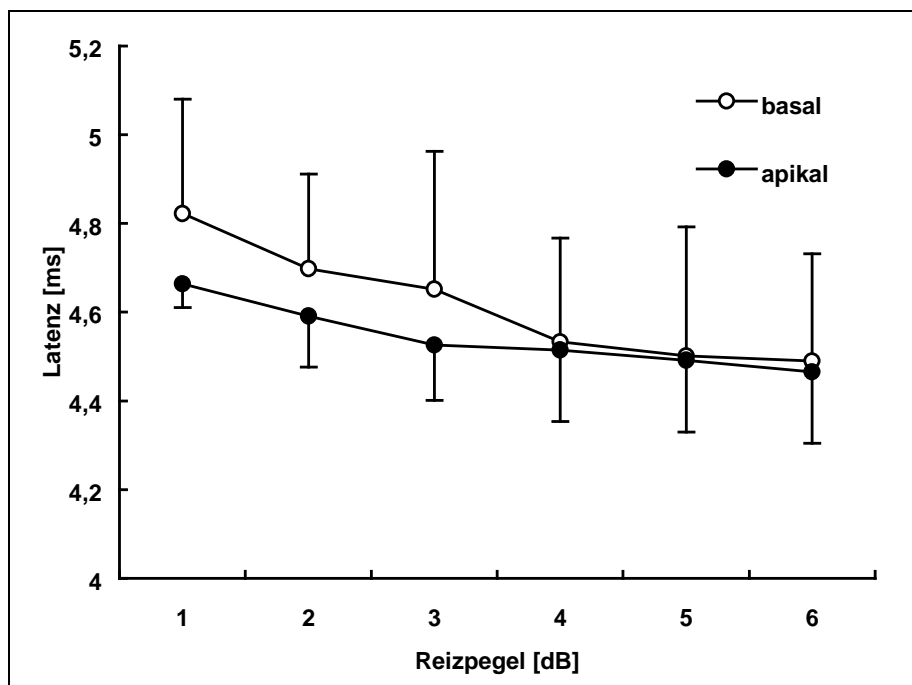


Abb. 4.2.1-9: Latenz t_{vI} bei Stimulation unterschiedlicher intracochleärer Orte in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer

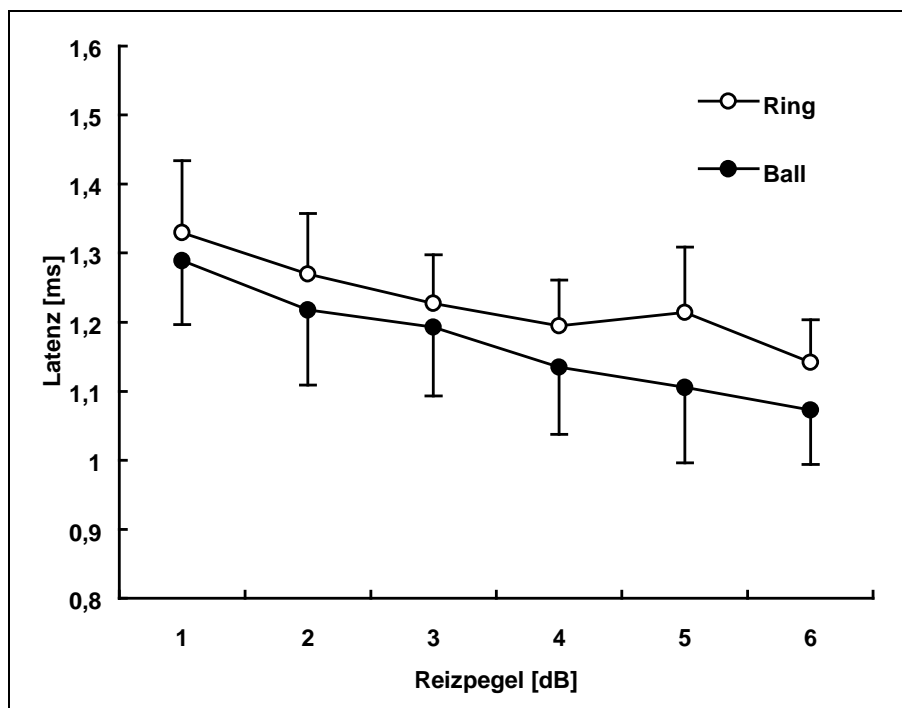


Abb. 4.2.1-10: Latenz t_{II} unterschiedlicher Elektroden in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation ($MW \pm SD$)

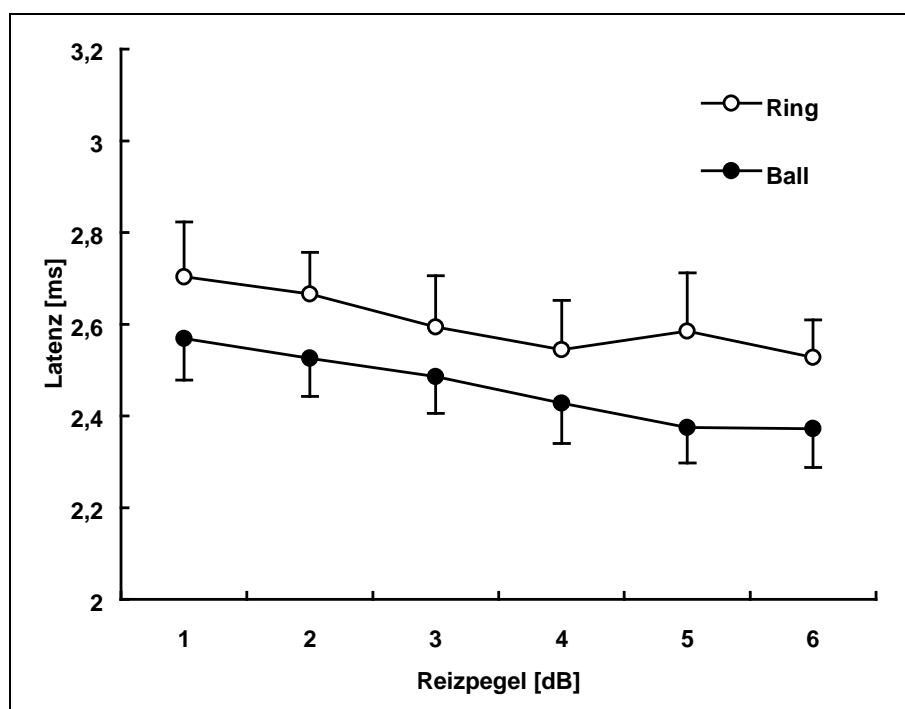


Abb. 4.2.1-11: Latenz t_{IV} unterschiedlicher Elektroden in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation ($MW \pm SD$; alle Werte der Ballelektrode sind signifikant kürzer als die der Ringelektrode)

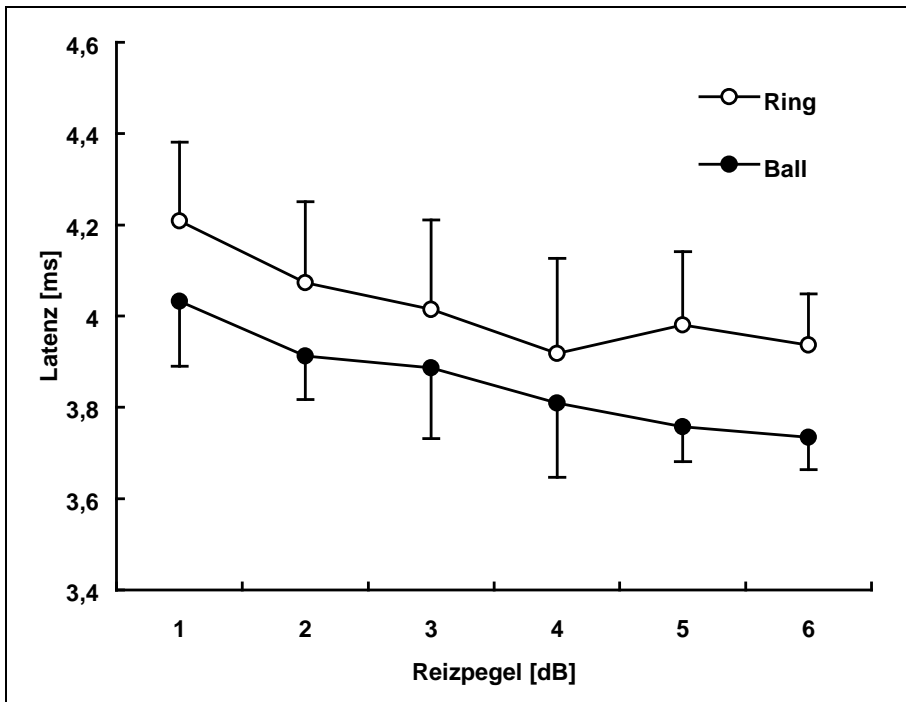


Abb. 4.2.1-12: Latenz t_v unterschiedlicher Elektroden in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation ($MW \pm SD$)

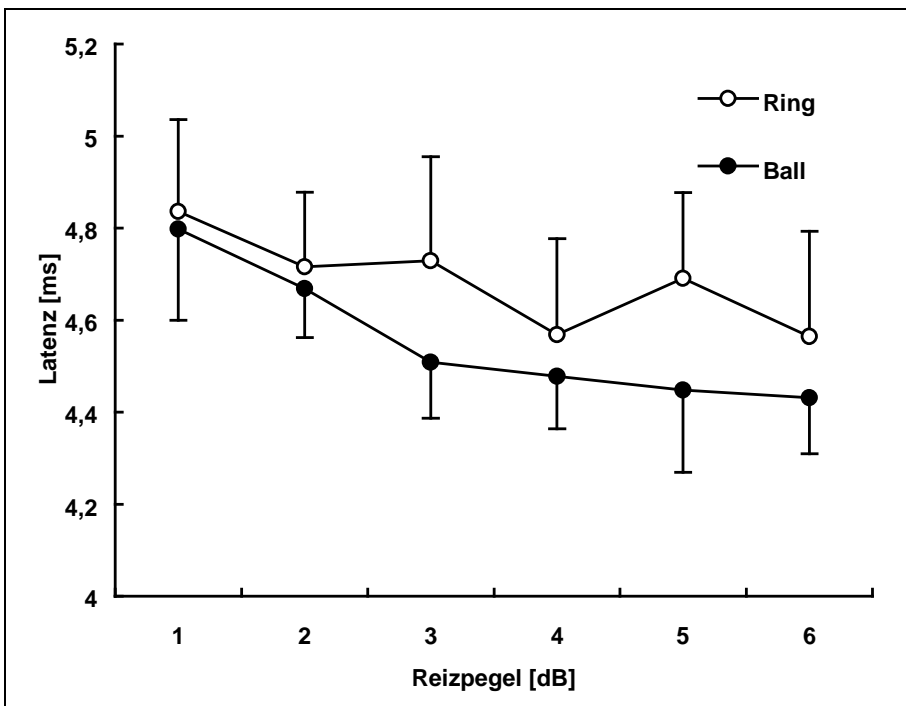


Abb. 4.2.1-13: Latenz t_{v1} unterschiedlicher Elektroden in Abhängigkeit vom

4.2.1.3 Abhängigkeit der Interpotentiallatenzen von der Reizstärke

Wie in den Abbildungen des Kapitel 4.2.1.1 gezeigt, hatten die Latenzen der einzelnen Potentiale in Abhängigkeit von der Reizstärke vergleichbare Steigungen. Dementsprechend ergaben sich fast keine Unterschiede bei den Interpotentiallatenzen in Abhängigkeit von der Reizstärke (R^2 : 0,11-0,67). So betrug die IPL II-IV bei 1 dB $1,32 \pm 0,09$ ms und bei 6 dB nahezu unverändert $1,33 \pm 0,08$ ms; die IPL IV-V betrug bei 1 dB $1,51 \pm 0,11$ ms und bei 6 dB $1,38 \pm 0,10$ ms. Mit $0,68 \pm 0,13$ ms bei 6 dB war die IPL V-VI gegenüber der bei 1 dB mit $0,68 \pm 0,14$ ms identisch (Abb. 4.2.1-14 - Abb. 4.2.1-16).

Aufgrund dieses Ergebnisses wurden die Interpotentiallatenzen im Stimulationsbereich 1-6 dB gemittelt.

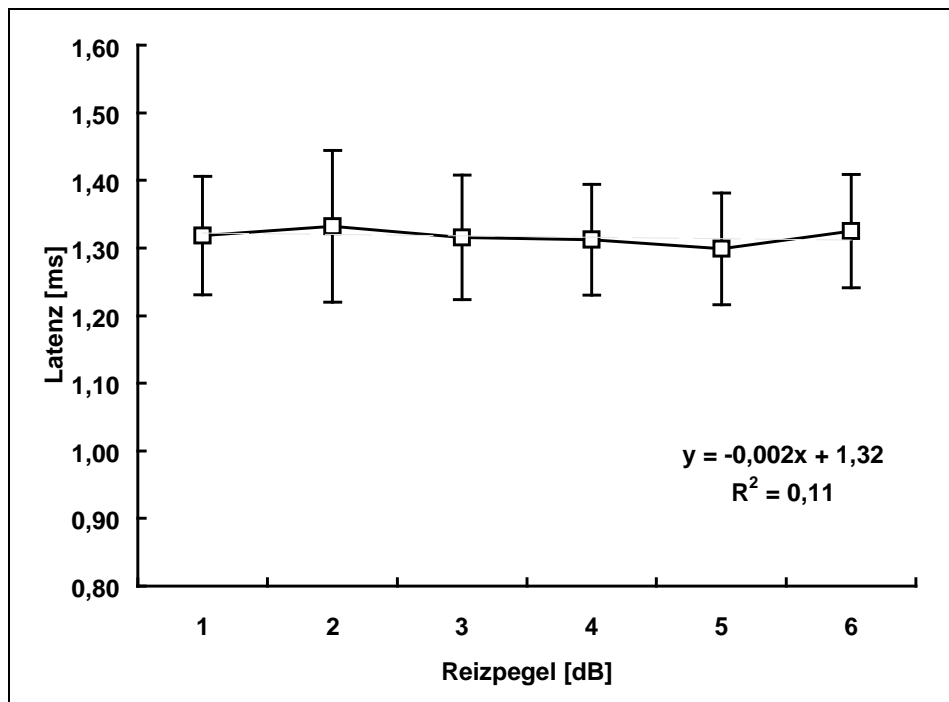


Abb. 4.2.1-14: IPL II-IV in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation (MW \pm SD und Regressionsformel)

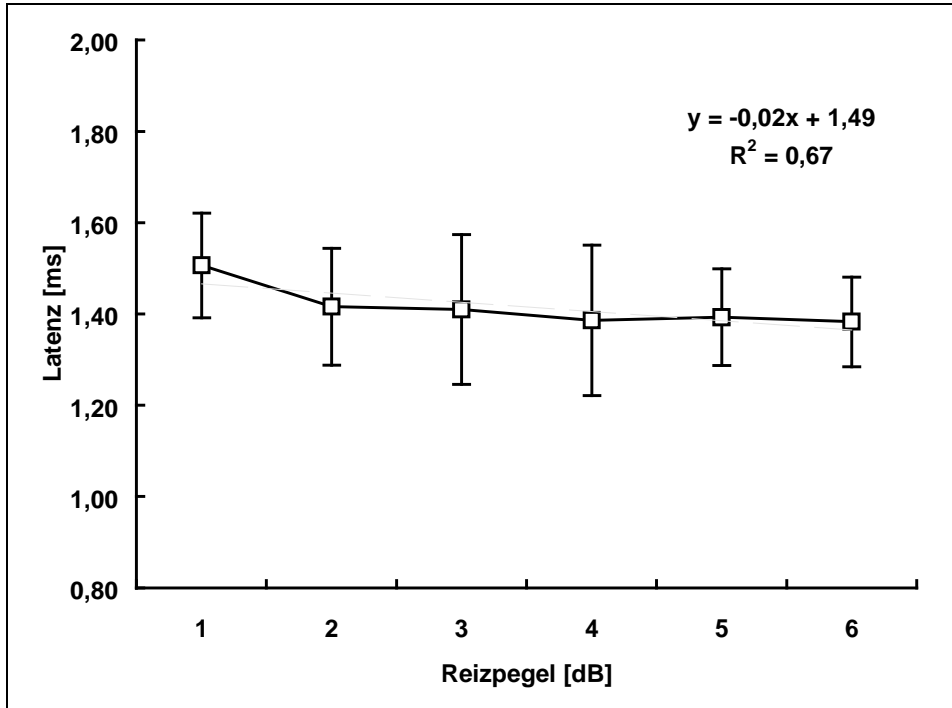


Abb. 4.2.1-15: IPL IV-V in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation (MW \pm SD und Regressionsformel)

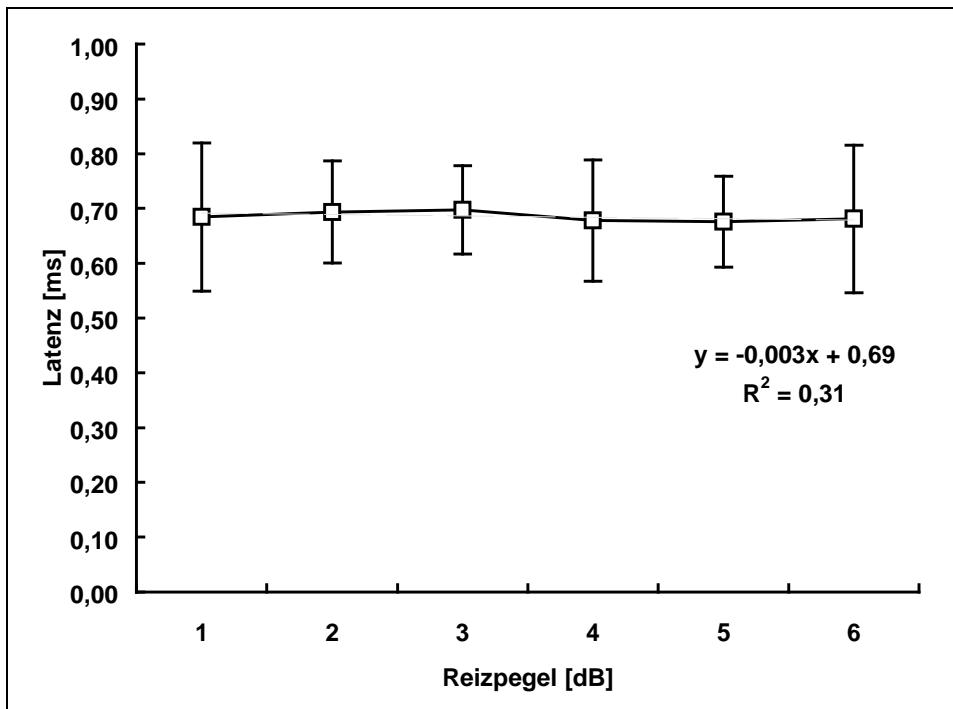


Abb. 4.2.1-16: IPL V-VI in Abhängigkeit vom Reizpegel vor chronischer elektrischer Stimulation (MW \pm SD und Regressionsformel)

4.2.1.4 Vergleich der Interpotentiallatenzen in bezug auf Stimulationsort, Elektrodenart und Lebensalter zum Zeitpunkt der Stimulation

Die Messungen vor der chronischen elektrischen Stimulation ergaben für alle drei im Stimulationsbereich 1-6 dB gemittelten Interpotentiallatenzen IPL II-IV, IPL IV-V und IPL V-VI fast identische Werte bei Stimulation am apikalen Ende wie an der basalen Seite der Elektrode.

Ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bei den Interpotentiallatenzen konnten zwischen den beiden unterschiedlichen Elektrodentypen festgestellt werden.

Die Mittelwerte der IPL II-IV der unter 60 Tage alten Tiere und der über 75 Tage alten Tiere waren gleich (1,33 ms). Bei der IPL IV-V war der Mittelwert der Gruppe der jüngeren Tieren mit 1,36 ms um 0,11 ms niedriger als der Mittelwert der älteren Tiere (nicht signifikant). Die IPL V-VI hatte mit 0,68 ms (junge Gruppe) fast den gleichen Wert wie die der älteren Tiere mit 0,69 ms (Tab. 4.2.1-2).

IPL	Stimulationsort		Elektrodentyp		Lebensalter	
	apikal	basal	Ball	Ring	< 60 Tage	> 75 Tage
IPL II-IV	1,30 (0,09)	1,30 (0,14)	1,30 (0,08)	1,37 (0,09)	1,33 (0,08)	1,33 (0,10)
IPL IV-V	1,41 (0,17)	1,42 (0,18)	1,41 (0,12)	1,39 (0,15)	1,47 (0,07)	1,36 (0,14)
IPL V-VI	0,68 (0,13)	0,69 (0,13)	0,69 (0,10)	0,67 (0,04)	0,68 (0,09)	0,69 (0,14)

Tab. 4.2.1-2: Interpotentiallatenzen in Abhängigkeit verschiedener Parameter (MW (SD); Reizpegel: 1-6 dB)

4.2.2 Entwicklung der Potentialschwellen nach chronischer elektrischer Stimulation

Vergleicht man die Reizantwortschwellen der Potentiale in Abhängigkeit von der Dauer der elektrischen Stimulation, so stiegen die Schwellen zum Teil an, zum Teil blieben sie gleich. Die Schwellen der an der Spitze der Elektrode gelegenen Kontakte blieb konstant, während die der basal gelegenen Elektrodenkontakte um im Mittel $200 \mu\text{A}$ anstiegen. Die Richtung der Veränderung der Reizantwortschwellen variierte, eine eindeutige Gesetzmäßigkeit war im Verlauf der Hörschwellen nicht erkennbar. Die Reizantwortschwellen der unstimulierten Kontrollgruppe blieb nach Reimplantation konstant. Der Vergleich der Potentiallatenzen vor und während der Stimulationsphase im Bereich von 1-6 dB über der Hörschwelle zeigte allgemein eine signifikante Verkürzung nach 45 (alle Potentiale) bzw. 90 Tagen (Potential P V und P VI) chronischer Stimulation (Abb. 4.2.3-1).

4.2.3 Entwicklung der Potentiallatenzen nach chronischer elektrischer Stimulation

Die Latenz von P II verkürzte sich im Mittel um $0,12 \text{ ms}$ ($0,14 \text{ ms}$) nach 45 (90) Tagen von $1,22 \pm 0,11 \text{ ms}$ auf $1,10 \pm 0,08 \text{ ms}$ bzw. $1,08 \pm 0,16 \text{ ms}$ (Abb. 4.2.3-2). Der Mittelwert von P IV vor Stimulation mit $2,52 \pm 0,14 \text{ ms}$ reduzierte sich um $0,15 \text{ ms}$ ($0,17 \text{ ms}$) nach 45 (90) Tagen chronischer elektrischer Stimulation (Abb. 4.2.3-3). Einen um durchschnittlich $0,34 \text{ ms}$ ($0,41 \text{ ms}$) geringeren Mittelwert gegenüber der 1. ERA-Messung ($3,95 \pm 0,20 \text{ ms}$) ergab die Auswertung des Potentials P V nach 45 (90) Tagen (Abb. 4.2.3-4). Das Potential P VI war gegenüber vor der Stimulation um $0,38 \text{ ms}$ nach 45 Tagen auf $4,22 \text{ ms} \pm 0,17 \text{ ms}$ und um $0,49 \text{ ms}$ nach 90 Tagen auf $4,16 \pm 0,22 \text{ ms}$ nach chronischer elektrischer Stimulation reduziert (Abb. 4.2.3-5).

Die Latenzen der unstimulierten Kontrolltiere waren zum Zeitpunkt > 90 Tage nach Implantation für P II und PIV gegenüber den 90 Tage stimulierten Tieren um im Mittel $0,07$ bzw. $0,05 \text{ ms}$ leicht verkürzt. Dagegen waren P V und P VI der unstimulierten Tiere gegenüber denen der stimulierten Tiere um $0,17$ bzw. $0,14 \text{ ms}$ verlängert. Die Auswirkungen der Latenzunterschiede werden im Kapitel 4.2.1 anhand der Interpeaklatenzen verdeutlicht. Die Verkürzung der Latenzen in Abhängigkeit vom Reizpegel bei den unstimulierten Tieren war gegenüber der der stimulierten Tiere um ca. die Hälfte (bei P IV signifikant) verringert. Die Latenzverkürzung von 1-6 dB betrug bei den stimulierten (unstimulierten) Tieren für t_{II} $0,15 \text{ ms}$ ($0,08 \text{ ms}$), t_{IV} $0,26 \text{ ms}$ ($0,12 \text{ ms}$), t_{V} $0,32 \text{ ms}$ ($0,17 \text{ ms}$) und t_{VI} $0,50 \text{ ms}$ ($0,27 \text{ ms}$) (Abb. 4.2.3-2 -Abb. 4.2.3-5).

Abb. 4.2.3-1: FEED (Reizpegel 200 μ A) einer neonatal ertaubten Katze vor und nach 45 bzw. 90 Tagen chronischer elektrischer Stimulation, (gleiche Elektrodenkontakte, Hörschwelle unverändert); Verkürzung von Potentiallatenzen und Interpotentiallatenzen ($t_4 > t_3 > t_2 = t_1$)

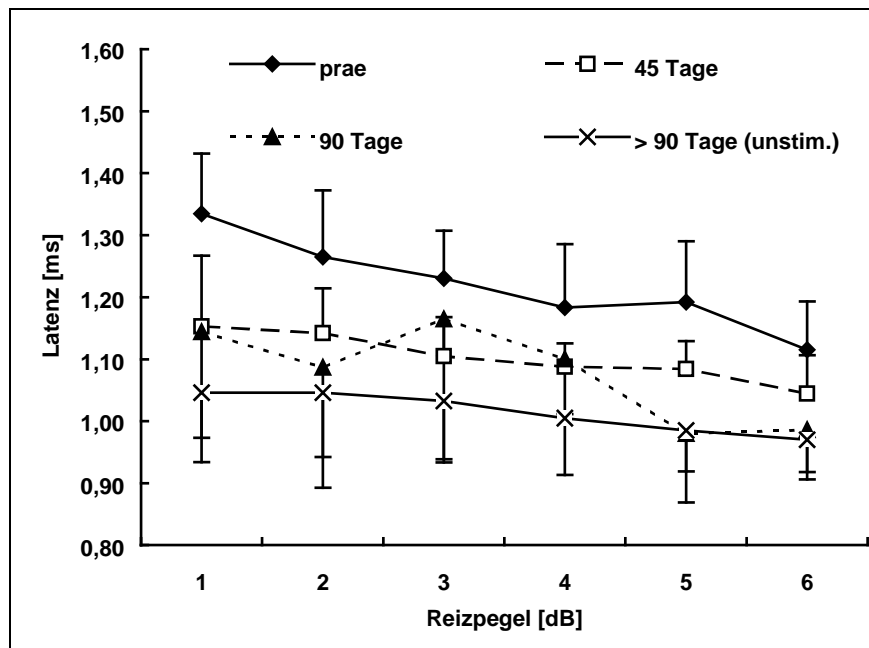


Abb. 4.2.3-2: Entwicklung von t_{II} nach chronischer elektrischer Stimulation in Abhängigkeit vom Reizpegel (MW \pm SD; alle Werte von 1-6 dB sind 45 Tage nach Beginn der Stimulation signifikant gegenüber den Werten vor der Stimulation verkürzt ($p < 0,05$))

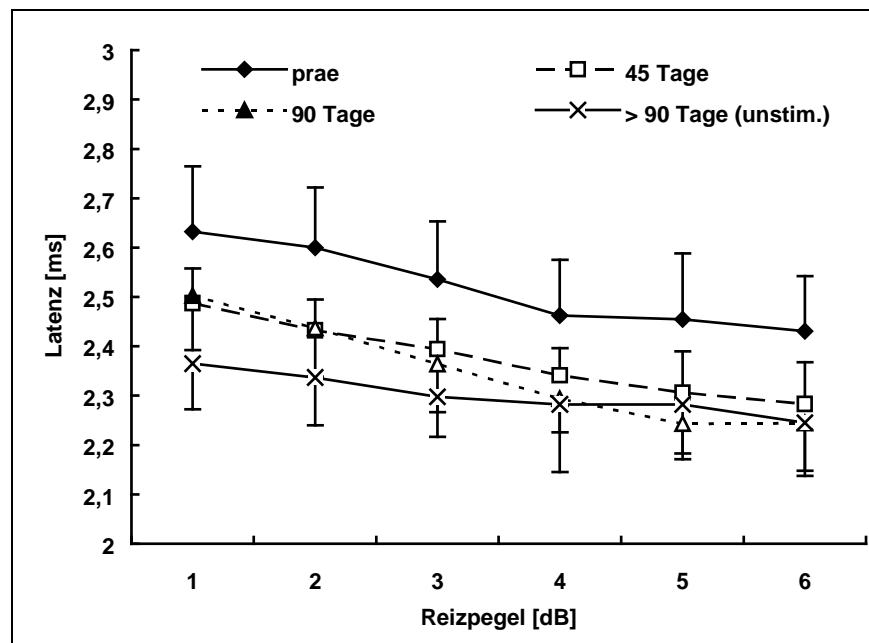


Abb. 4.2.3-3: Entwicklung von t_{IV} nach chronischer elektrischer Stimulation in Abhängigkeit vom Reizpegel (MW \pm SD; alle Werte von 1-6 dB sind 45 Tage nach Beginn der Stimulation signifikant gegenüber den Werten vor der Stimulation verkürzt ($p < 0,05$); dieses gilt auch für alle Werte am 90. Tag mit weißem Hintergrund im Dreieck)

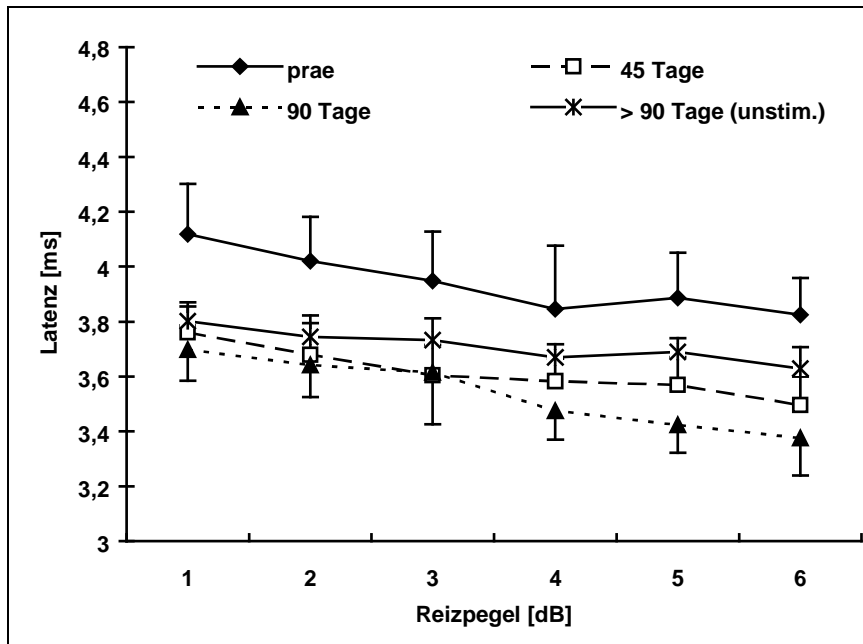


Abb. 4.2.3-4: Entwicklung von t_v nach chronischer elektrischer Stimulation in Abhängigkeit vom Reizpegel (MW \pm SD; alle Werte von 1-6 dB sind 45 und 90 Tage nach Beginn der Stimulation signifikant gegenüber den Werten vor der Stimulation verkürzt ($p < 0,05$))

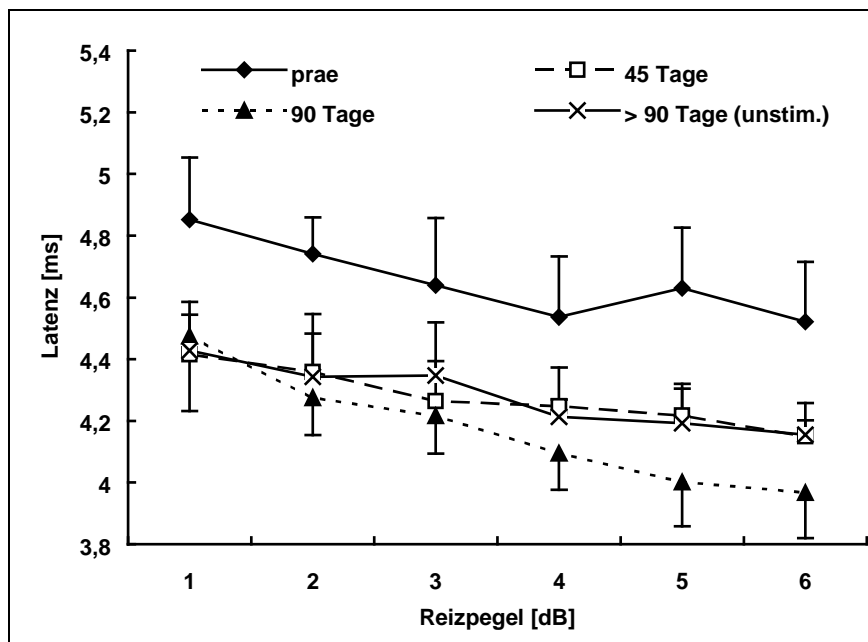


Abb. 4.2.3-5: Entwicklung von t_{vI} nach chronischer elektrischer Stimulation in Abhängigkeit vom Reizpegel (MW \pm SD; alle Werte von 1-6 dB sind 45 und 90 Tage nach Beginn der Stimulation signifikant gegenüber den Werten vor der Stimulation verkürzt ($p < 0,05$))

4.2.4 Entwicklung der Interpotentiallatenzen nach chronischer elektrischer Stimulation

4.2.4.1 Vergleich der Interpotentiallatenzen von stimulierten mit unstimulierten Tieren

Die IPL II-IV blieb bei den chronisch stimulierten Tieren während der gesamten Stimulationperiode bei den 10 Tieren (45 Tage) bzw. den 6 Tieren (90 Tage) auf einem konstanten, geringradig verringerten Niveau (Abb. 4.2.4-1).

Auch die Latenzwerte der drei implantierten unstimulierten Tiere blieben konstant über den Beobachtungszeitraum und unterschieden sich von denen der stimulierten Gruppe nur geringfügig (Abb. 4.2.4-2).

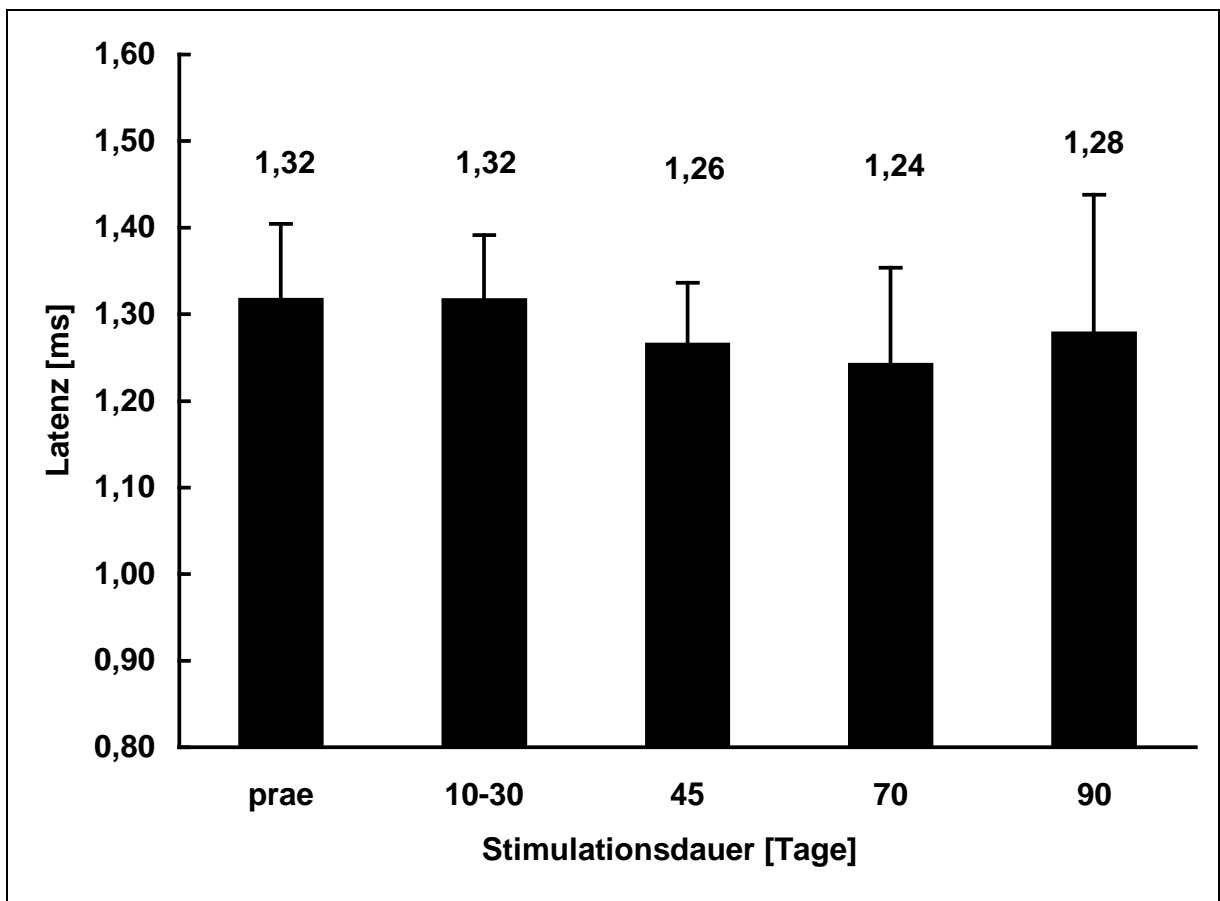


Abb. 4.2.4-1: Entwicklung von IPL II-IV nach chronischer elektrischer Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (MW + SD; Reizpegel: 1-6 dB)

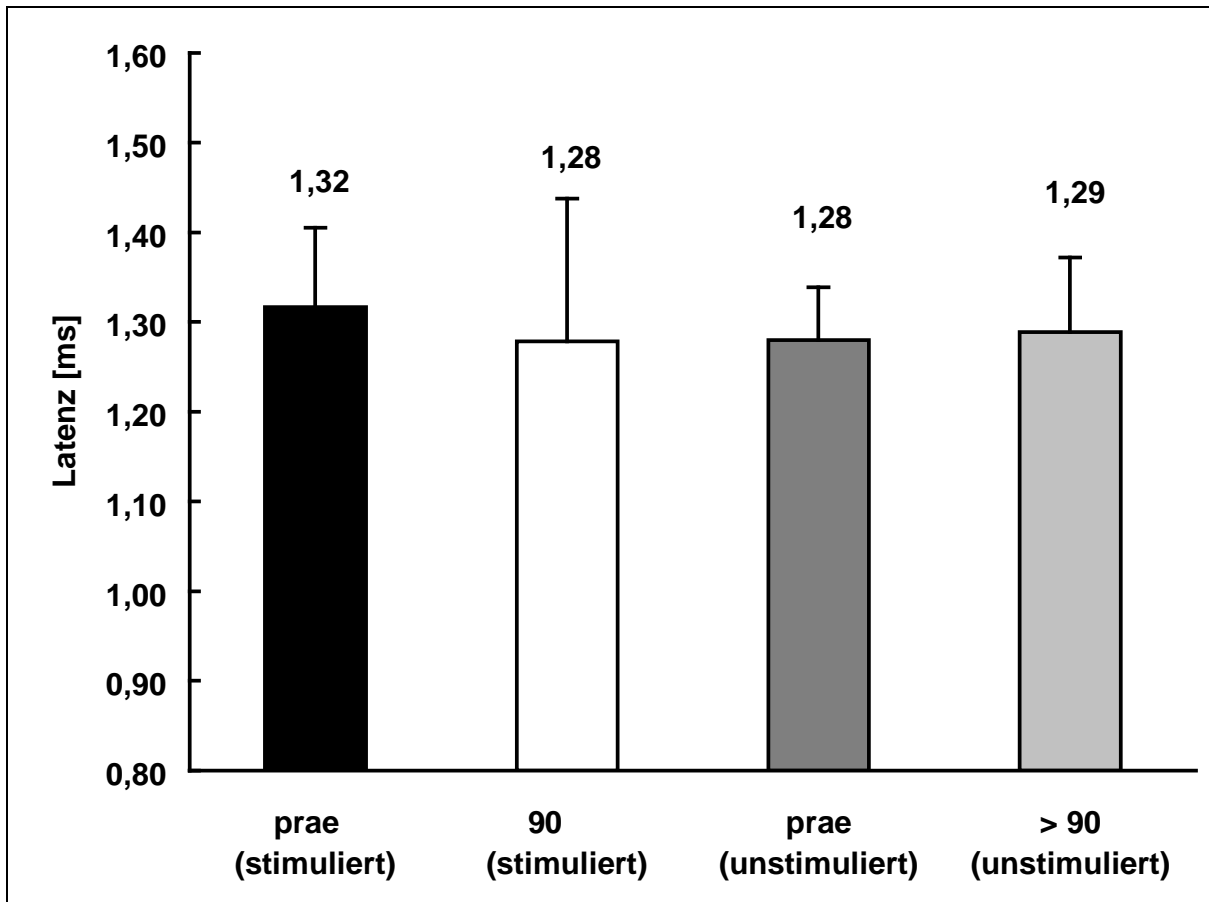


Abb. 4.2.4-2: Entwicklung von IPL II-IV mit und ohne chronischer elektrischer Stimulation (MW + SD; Reizpegel: 1-6 dB)

Demgegenüber verkürzten sich die Werte der IPL IV-V der stimulierten Gruppe signifikant nach 45 Tagen chronischer elektrischer Stimulation. Dieser Prozeß setzte sich im Verlauf der Stimulation fort, und nach 90 Tagen war die IPL IV-V mit im Mittel $1,20 \pm 0,10$ ms um $0,21$ ms (14,9 %) gegenüber dem Wert vor der Stimulationsperiode signifikant verkürzt (Abb. 4.2.4-3).

Dagegen blieb IPL IV-V bei den implantierten unstimulierten Tieren mit $1,41 \pm 0,10$ ms am Ende des Beobachtungszeitraumes im Vergleich zu den $1,44 \pm 0,09$ ms direkt nach Implantation fast unverändert. (Abb. 4.2.4-4).

Ein Vergleich der Änderung von IPL IV-V gegenüber der 1. ERA-Messung verdeutlicht den signifikanten Unterschied der Entwicklung der IPL IV-V bei den beiden Gruppen (Abb. 4.2.4-5).

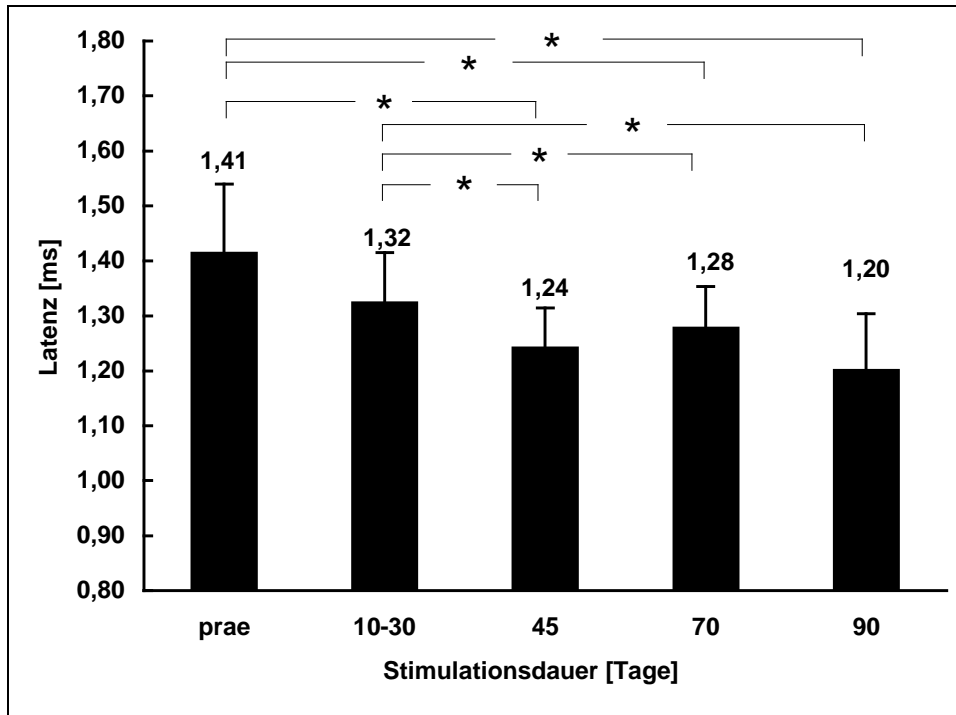


Abb. 4.2.4-3: Entwicklung von IPL IV-V nach chronischer elektrischer Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (MW + SD; Reizpegel:

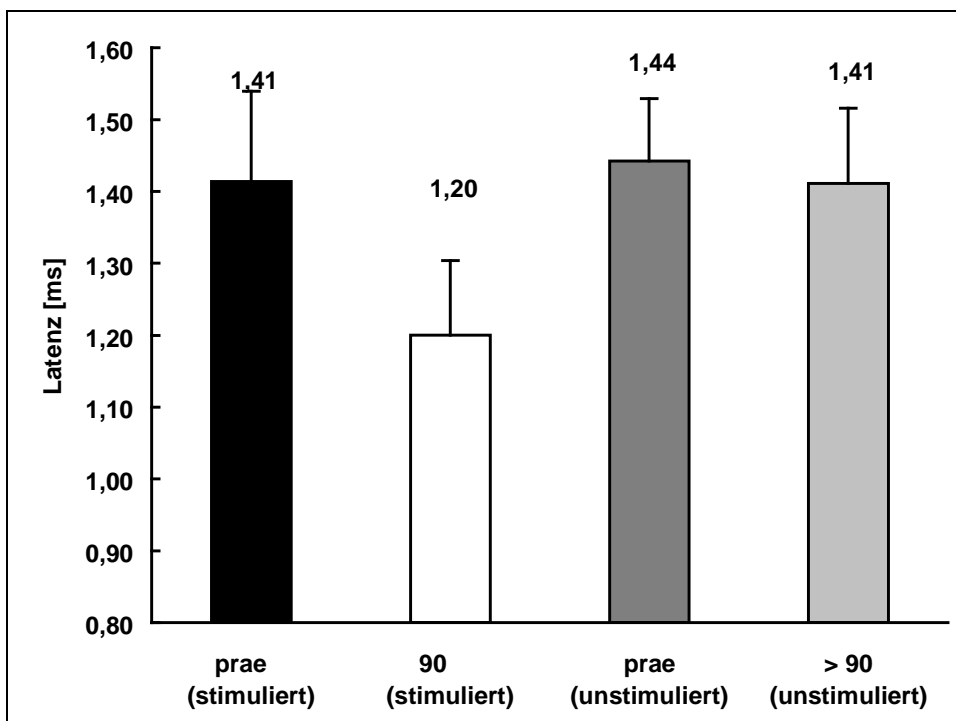


Abb. 4.2.4-4: Entwicklung von IPL IV-V mit und ohne chronischer elektrischer Stimulation (MW + SD; Reizpegel: 1,0 V)

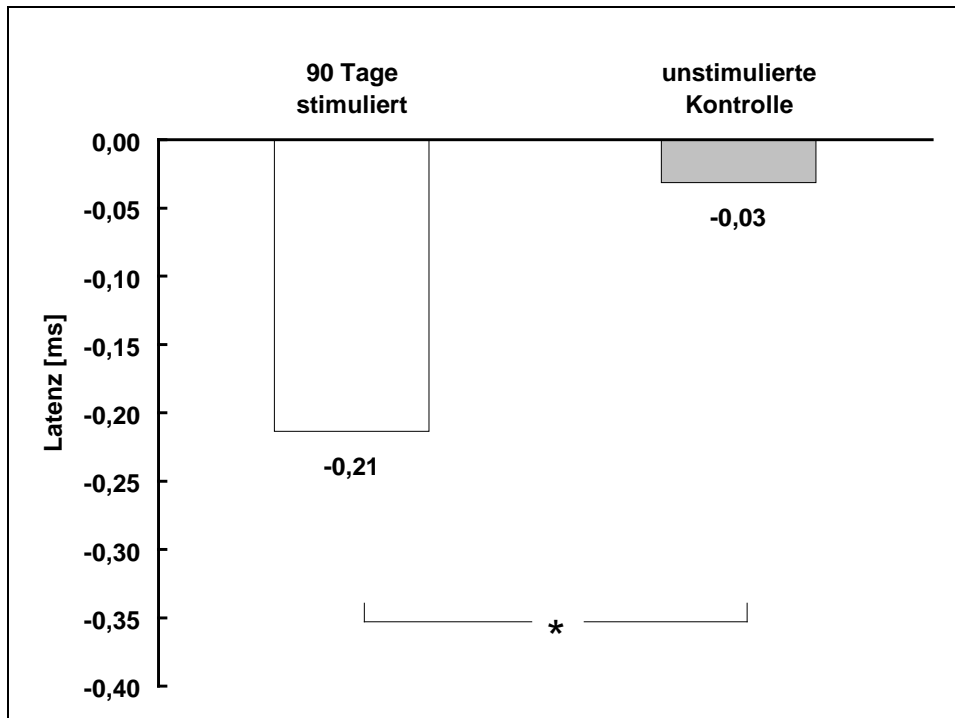


Abb. 4.2.4-5: Änderung von IPL IV-V gegenüber der 1. ERA-Messung bei chronisch elektrisch stimulierten und unstimulierten Tieren (MW+SD; Reizpegel: 1-6 dB; * p<0,05)

Auch die Latenzen der IPL V-VI verkürzten sich zum Teil signifikant während der Stimulationsperiode um insgesamt 0,10 ms auf $0,61 \pm 0,06$ ms (Abb. 4.2.4-6). Im gleichen Maße verkürzten sich bei dieser Interpotentiallatenz die Werte der unstimulierten Gruppe (Abb. 4.2.4-7).

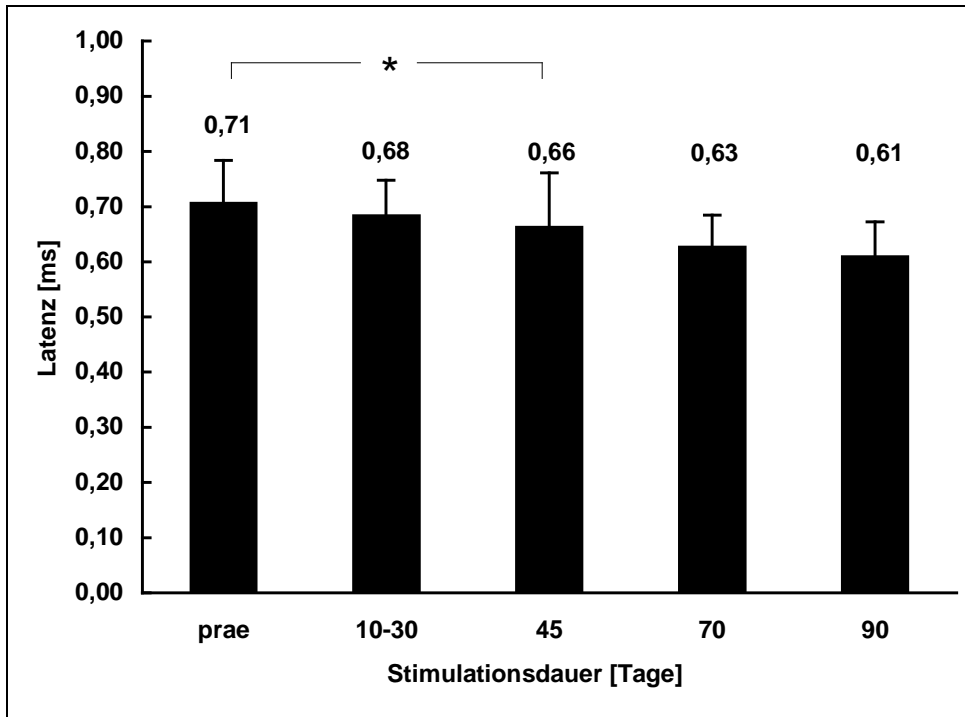


Abb. 4.2.4-6: Entwicklung von IPL V-VI nach chronischer elektrischer Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (MW+SD; Reizpegel: 1-6 dB; * $p < 0,05$)

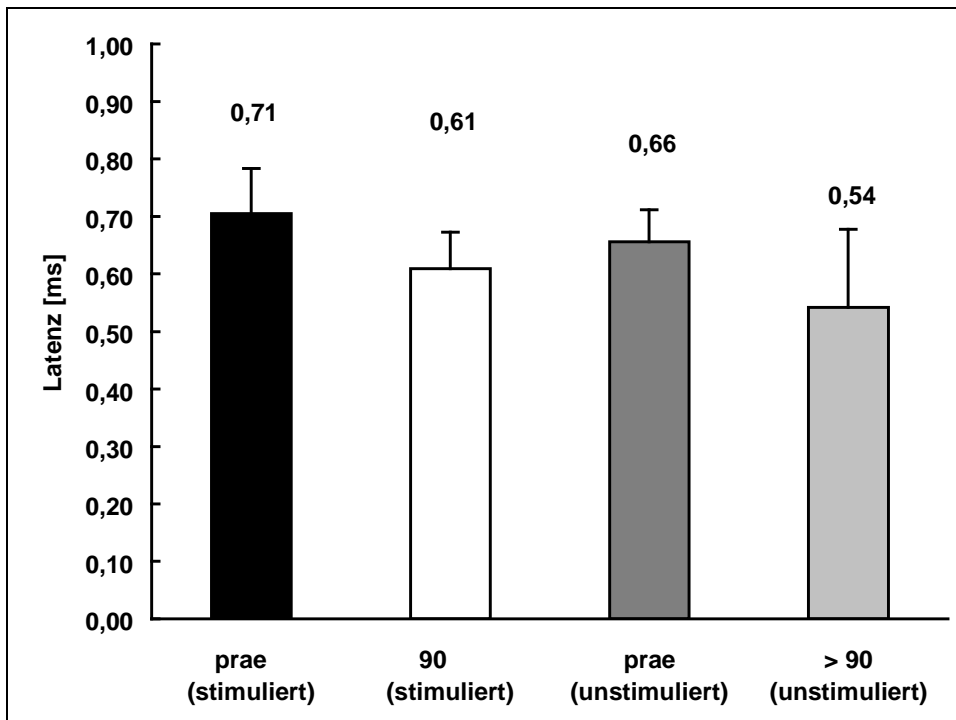


Abb. 4.2.4-7: Entwicklung von IPL V-VI mit und ohne chronischer elektrischer

4.2.4.2 Entwicklung der Interpotentiallatenzen in Abhängigkeit von den Parametern Elektrodentyp und Lebensalter bei Stimulationsbeginn

Bei der stimulierten Gruppe blieben die Latenzen von IPL II-IV bei den Ringelektroden annähernd konstant, während die der Ballelektroden sich reduzierten (Abb. 4.2.4-8). Signifikante Unterschiede traten nicht auf.

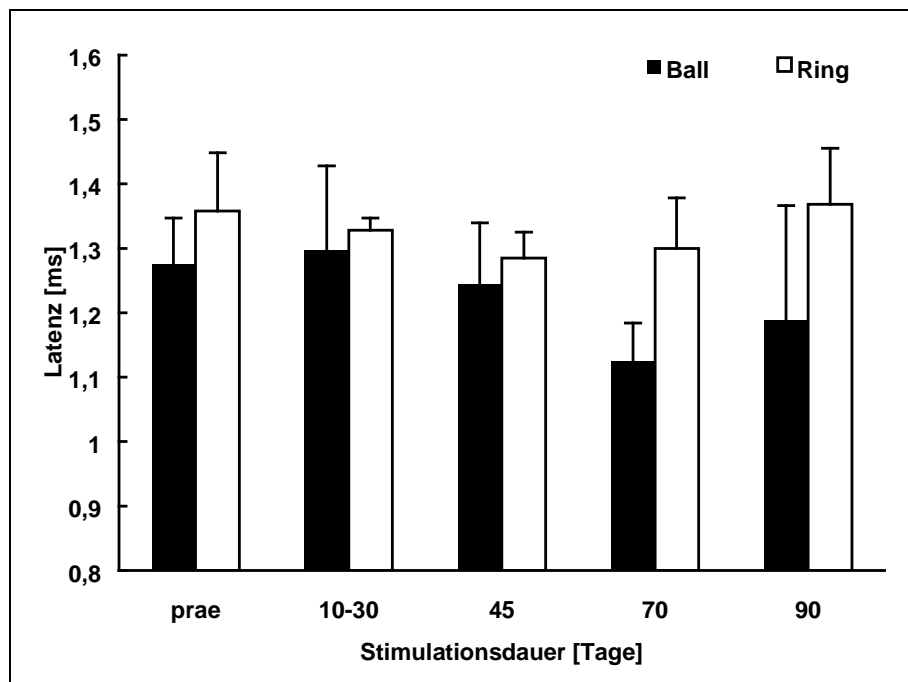


Abb. 4.2.4-8: Entwicklung von IPL II-IV unterschiedlicher Elektroden nach chronischer elektrischer Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (MW + SD; Reizpegel: 1-6 dB)

Gleichmäßig verkürzte sich die IPL IV-V bis zum Zeitpunkt 45 Tage nach Stimulationsbeginn bei beiden Elektrodentypen (in den ersten 30 Stimulations-tagen bei den Ringelektroden stärker als bei den Ballelektroden) (Abb. 4.2.4-10).

Ein signifikanter Unterschied bestand dagegen beim Vergleich der Werte bei der IPL V-VI zum Zeitpunkt 45 Tage nach Stimulationsbeginn, als die IPL V-VI bei Stimulation durch Ringelektroden signifikant gegenüber den Ballelektroden kleiner war. Dieser Unterschied von 0,15 ms war jedoch zum Zeitpunkt nach 90 Tagen chronischer Stimulation aufgehoben (Abb. 4.2.4-9).

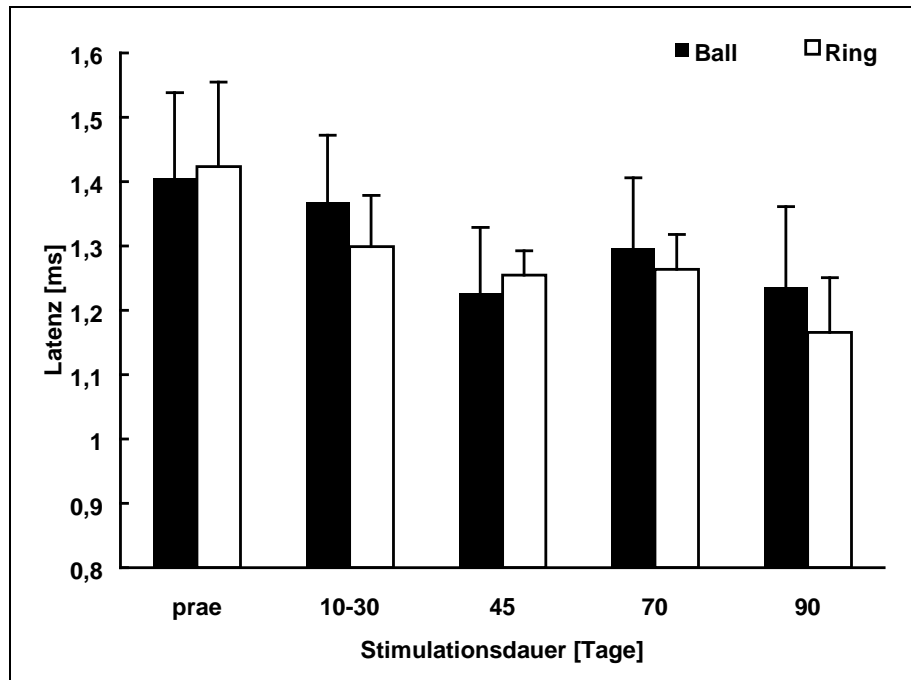


Abb. 4.2.4-10: Entwicklung von IPL IV-V unterschiedlicher Elektroden nach chronischer elektrischer Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (MW + SD; Reizpegel: 1-6 dB)

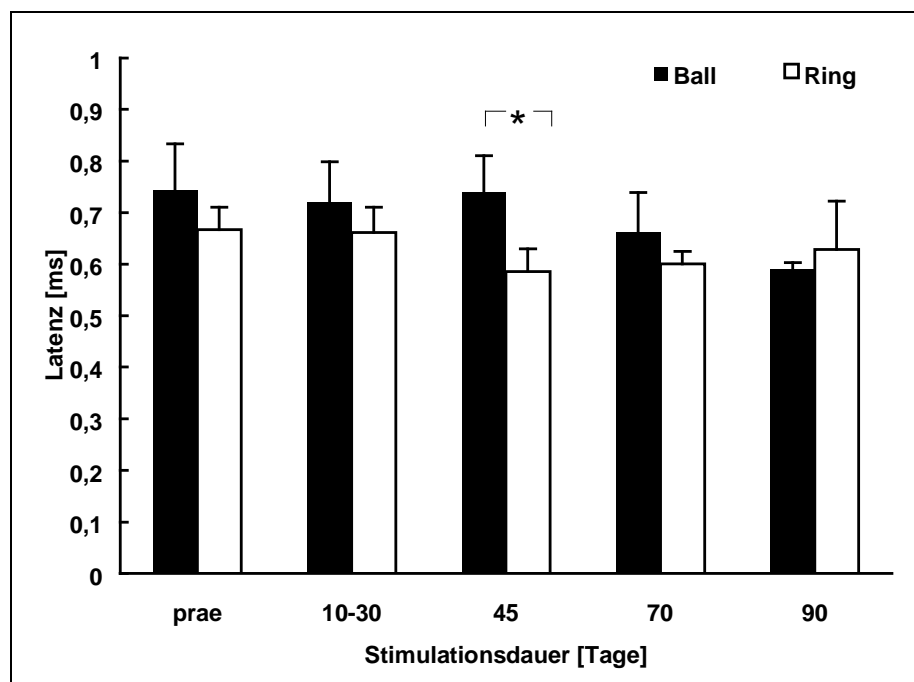


Abb. 4.2.4-9: Entwicklung von IPL V-VI unterschiedlicher Elektroden nach chronischer elektrischer Stimulation in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (MW + SD; Reizpegel: 1-6 dB; * p<0,05)

Die Entwicklung der IPL II-IV verlief bei beiden Altersgruppen annähernd parallel, die Verkürzung war nur gering (Abb. 4.2.4-11).

Die Absolutwerte der Interpotentiallatenz IPL IV-V waren zu Beginn der Stimulationsperiode bei der jüngeren Altersgruppe etwas höher als bei den Tieren der älteren Gruppe. Im Laufe der Stimulationsperiode wurde dieser Unterschied egalisiert (Abb. 4.2.4-12). Die Differenzwerte waren zum Zeitpunkt 10-30 Tage nach Stimulationsbeginn voneinander signifikant unterschiedlich (Abb. 4.2.4-14).

Ebenso zum Zeitpunkt 10-30 Tage nach Stimulationsbeginn waren die Werte der jüngeren Tiere bei der Interpotentiallatenz IPL V-VI signifikant kürzer als die der älteren Tiere. Ansonsten verliefen die Werte parallel und waren nach 90 Tagen bei beiden Gruppen um 0,10 ms verkürzt (Abb. 4.2.4-13).

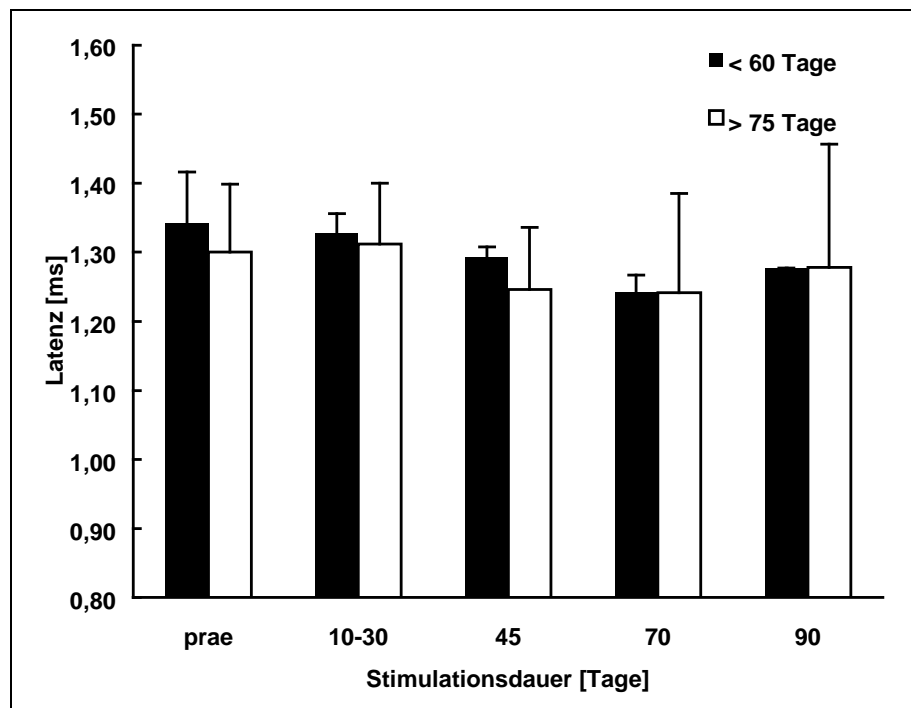


Abb. 4.2.4-11: Entwicklung von IPL II-IV nach chronischer elektrischer Stimulation bei unterschiedlichem Alter der Tiere bei Stimulationsbeginn in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (MW + SD; Reizpegel: 1-6 dB)

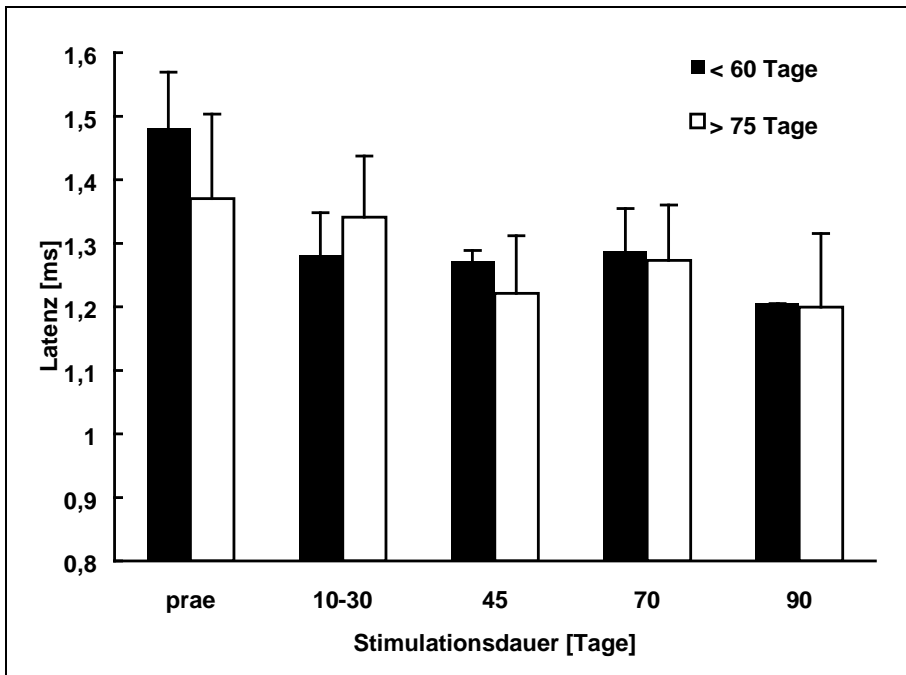


Abb. 4.2.4-12: Entwicklung von IPL IV-V nach chronischer elektrischer Stimulation bei unterschiedlichem Alter der Tiere bei Stimulationsbeginn in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (MW + SD; Reizpegel: 1-6 dB)

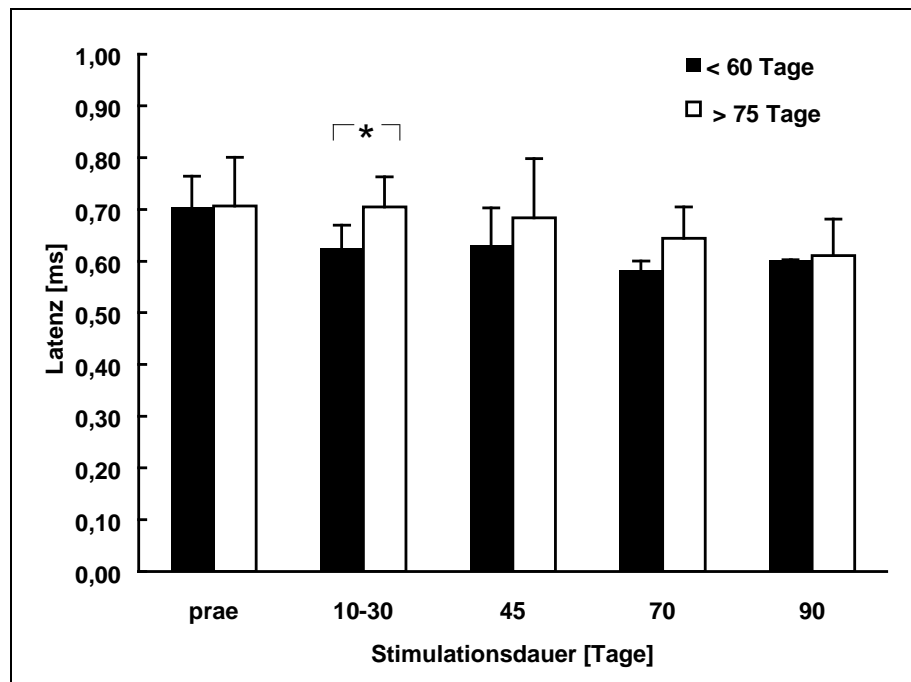


Abb. 4.2.4-13: Entwicklung von IPL V-VI nach chronischer elektrischer Stimulation bei unterschiedlichem Alter der Tiere bei Stimulationsbeginn in Abhängigkeit von der Stimulationsdauer (MW + SD; Reizpegel: 1-6 dB; * $p < 0,05$)

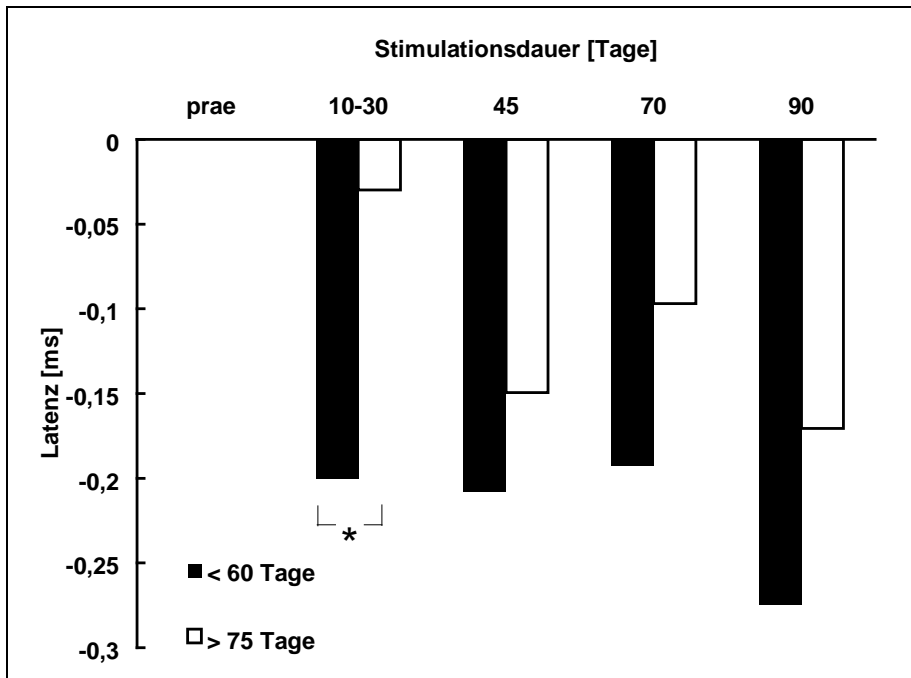


Abb. 4.2.4-14: Änderung von IPL IV-V gegenüber der 1. ERA-Messung bei unterschiedlichem Alter der Tiere bei Stimulationsbeginn in Abhängigkeit

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei neonatal ertaubten Katzen konnte vor chronischer elektrischer Stimulation festgestellt werden, daß die Potentiallatenzen in hohem Maße vom Reizpegel, vom intracochleären Stimulationsort und vom Elektrodentyp abhängig waren.

Die Interpotentiallatenzen waren dagegen von diesen Parametern wie auch vom Implantationsalter weitestgehend unabhängig.

Die Abhängigkeit der Potentiallatenzen vom Reizpegel blieb bei den chronisch elektrisch stimulierten Katzen bestehen, während sie sich bei der unstimulierten Kontrolle abschwächte.

Die Entwicklung der Potential- und Interpotentiallatenzen nach chronischer Stimulation bzw. ohne Stimulation ist in Tab. 4.3-1 aufgelistet. Eine Abhängigkeit der Veränderung der IPL von Elektrodentyp und Implantationszeitpunkt während des gesamten Zeitverlaufes konnte nicht festgestellt werden. Lediglich in der Initialphase der chronischen Stimulation waren die Latenzwerte von den Tieren mit einer Ringelektrode bzw. die der jüngeren Tiere stärker verkürzt (IPL IV-V).

Latenz	prae (n=16)	45 Tage stimuliert (n=10)	90 Tage stimuliert (n=6)	> 90 Tage unstimuliert (n=3)
P II	1,19	1,10	1,08	1,01
P IV	2,52	2,37	2,35	2,30
P V	3,92	3,61	3,54	3,71
P VI	4,60	4,28	4,16	4,30
IPL II-IV	1,32	1,26	1,28	1,29
IPL IV-V	1,41	1,24	1,20	1,41
IPL V-VI	0,71	0,66	0,61	0,54

Tab. 4.3-1: Übersicht von Latenzwerten (Angabe in ms) vor und nach chronischer elektrischer Stimulation bei neonatal ertaubten Katzen in einem Reizpegelbereich von 1-6 dB (geringfügige Abweichungen von den Differenzwerten der Potentiallatenzen und tatsächlichen IPL sind durch unterschiedliche Häufigkeiten des Auftretens der Potentiale erklärbar; eine IPL konnte nur bei Auftreten beider beteiligter Potentiale berechnet werden)

5 Diskussion

Langzeitbeobachtungen der Potential- und Interpotentiallatenzen der frühen elektrisch evozierten Hirnstammpotentiale von neonatal ertaubten Katzen gibt es bisher nicht. Diese Daten können jedoch den Entwicklungsstand der zentralen Hörbahn nach neonataler Ertaubung gut charakterisieren und mit dem normalhörender Tiere verglichen werden. Diese Standardwerte werden desweiteren benötigt, um Veränderungen der Hörbahn nach chronischer elektrischer intracochleärer Stimulation am lebenden Tier dokumentieren und durch Vergleich mit normalhörenden Tieren beurteilen zu können.

In dieser Studie wurden das Auftreten von Potentialen und der Latenzen der einzelnen Potentiale der FEEP neonatal ertaubter Katzen charakterisiert. Die Potential- und Interpotentiallatenzen in Abhängigkeit vom Reizpegel an unterschiedlichen intracochleären Stimulationsorten wurden dokumentiert. Der Einfluß von verschiedenen Elektrodentypen und Implantationsalter auf die Potential- und Interpotentiallatenzen konnte gezeigt werden. Auf diese Weise sind Latenzwerte der FEEP bei neonatal ertaubten Katzen ab einem Alter von 7 Lebenswochen vor chronischer elektrischer Stimulation geschaffen worden. Der Entwicklungszustand der zentralen Hörbahn nach neonataler Ertaubung konnte beschrieben und mit dem Entwicklungszustand von normalhörenden Tieren verglichen werden.

Nach chronischer elektrischer intracochleärer Stimulation wurden die Latenzen mit dem Zeitpunkt vor der Stimulation, sowie die Latenzen der stimulierten Tiere mit denen der unstimulierten Kontrolle verglichen. Desweiteren konnte bei den Potentiallatenzen die Abhängigkeit vom Reizpegel bei den stimulierten und unstimulierten Katzen gezeigt werden. Die wichtigste Beobachtung des untersuchten Teilaspektes ist, daß es stimulusabhängige und stimulusunabhängige Anteile bei der Entwicklung der zentralen Hörbahn gibt. Die stimulusabhängigen Anteile konnten durch externe elektrische Stimulation aktiviert werden. Diese Veränderungen im auditorischen System nach chronischer elektrischer intracochleärer Stimulation verdeutlichen, daß auch nach neonataler Ertaubung die zentrale Hörbahn im Alter von mehreren Lebenswochen nicht nur funktionell aktiviert werden kann, sondern auch das Potential zu neuronaler Plastizität besitzt.

5.1 Material und Methode

Im Rahmen des durch das Bundesforschungsministerium geförderten Verbundprojektes „Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen zur Evaluierung der Möglichkeiten des Cochlea-Implantates bei Kindern“ wurden Fragestellungen hinsichtlich eines optimalen Zeitpunktes für eine Implantation, von Stimulationsstrategien, der Reimplantierbarkeit von Elektroden und des Einflusses elektrischer Stimulation auf die zentrale Hörbahn bei prälingual ertaubten Kindern bearbeitet. Ein Teilaspekt war die Reifung des auditorischen Systems in Abhängigkeit von der Zeit und einem externen Stimulus. Dieser Aspekt wurde durch die Methode der Fernfeldableitung von Hirnstammpotentialen untersucht. Es handelt sich um eine etablierte audiologische Untersuchungsmethode, um Reifung im auditorischen System beschreiben zu können. Sie wurde bisher jedoch nur selten angewandt, um Reifung nach elektrischer Stimulation zu untersuchen.

Hirnstammpotentiale werden definiert durch Potentialschwellen, -amplituden und -latenzen. Bei einer akustischen Messung wird bei jedem Schalldruckpegel nur eine Messung durchgeführt. Dagegen wurden bei den elektrisch evozierten Potentialen an mindestens 4 verschiedenen Kanälen einer Elektrode gemessen. Hauptziel der Untersuchung waren die Entwicklung der Interpotentiallatenzen, weil diese im Gegensatz zu Schwellen und Amplituden von der Elektrodenkonfiguration unabhängig sind. Die Elektroden wurden über mehrere Gelenke der Halswirbelsäule geführt und waren starken, meist ruckartigen Zugbelastungen ausgesetzt. Dies führte zu Teildefekten der Elektroden, so daß die Elektrodenkonfiguration während der chronischen Stimulationsperiode zwischenzeitlich geändert werden mußte. Das Ziel des Versuches, chronische elektrische Stimulation über mehrere Monate mit mehrkanaligen Elektroden unter Beibehaltung einer konstanten Stimulationsrate durchzuführen, konnte trotzdem erfolgreich realisiert werden.

Deswegen wurden in dieser Arbeit insbesondere die Potential- und Interpotentiallatenzen untersucht, um die Aussagekraft der Ergebnisse nach chronischer elektrischer intracochleärer Stimulation im Hinblick auf Entwicklungsmöglichkeiten und Plastizität der neonatal ertaubten zentralen Hörbahn zu erhöhen.

5.2 Charakteristika von elektrisch evozierten Hirnstammpotentialen bei neonatal ertaubten Katzen vor chronischer Stimulation

5.2.1 Beschreibung der Potentiale

Bei neonatal ertaubten Katzen konnte die zentrale Hörbahn auch nach einer Deprivationsphase von 7-15 Wochen elektrisch aktiviert werden. Damit wurden entsprechende Berichte an kongenital und postnatal ertaubten Tieren bestätigt, nach denen die Bahnung und Tonotopie der Hörbahn über einen Ertaubungszeitraum von mehreren Jahren beibehalten bleibt (SCHWARTZ et al. 1993; HARTMANN u. KLINKE 1990; HARTMANN et al. 1996; EL KASHLAN et al. 1993). Bei den FEFP der neonatal ertaubten Katzen sind 5 Potentiale meßbar. Vergleicht man die FAEP von normalhörenden (VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986; KELLER et al. 1996) mit den FEFP der neonatal ertaubten Tiere, so ergeben sich sowohl Gemeinsamkeiten wie auch Unterschiede in der Häufigkeit, der Amplitude und der Latenz der einzelnen Potentiale. Die einzelnen Potentiale der FAEP beim normalhörenden Tier zeigen in ihrer Häufigkeit ihres Auftretens und in ihrer Amplitude kaum Unterschiede. Bei den FEFP der neonatal ertaubten Katze war P I wegen des elektrischen Stimulationsartefaktes nicht meßbar. P IV der FEFP dominiert in Amplitude und Häufigkeit. Insbesondere der P III tritt selten auf, und seine Amplitude ist sehr klein. Dagegen ist beim normalhörenden (nicht akut ertaubten) elektrisch stimulierten Tier P III der FEFP mit dem P III der FAEP normalhörender Tiere vergleichbar (VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986). Diese Tatsache kann dadurch erklärt werden, daß bei funktionsfähigen Haarzellen P III der FEFP durch elektrophonisch evozierte Reizantworten in einem Stimulationsbereich bis 20 dB (elektrisch) über der Hörschwelle generiert werden. Erst über einem Reizpegelbereich von 20 dB kommt es zu einer rein elektroneuralen Ankopplung bei der elektrischen Stimulation (SHEPHERD et al. 1985; BLACK et al. 1983). Dies weist auf eine Beteiligung der afferenten Fasern der äußeren Haarzellen bei P III hin, weil bei chronisch oder akut ertaubten Katzen elektrophonische Effekte in den FEFP fehlen. Eine Verminderung der globulären Zellen im AVNC verkleinert ebenso P III der FAEP bei der Katze (MELCHER u. KIANG 1996). Ein elektroneuraler Reiz kann folglich nur zu einem geringen Anteil (oder überhaupt nicht) über die globulären Zellen im Hirnstamm beim neonatal ertaubten Tieren weitergeleitet werden. Eventuell ist der Verlust von P III auch mit dem Fehlen von Typ II-Fasern des Hörnervens bei neonataler Ertaubung ursächlich verbunden (LEAKE

et al. 1995). Im Gegensatz dazu sind nach chronischer elektrischer Stimulation die Durchmesser der sphärischen Zellen im AVNC signifikant gegenüber unstimulierten Tieren erhöht (LUSTIG et al. 1994). Die Generierung des Potential IV bei den FAEP durch diese Zellen ist nachgewiesen (MELCHER u. KIANG 1996). Die Anzahl und die Funktion der sphärischen Zellen, welche in der exakten Phasenkopplung des Stimulus besteht (LAVINE 1971), erklären die hohe Amplitude des Potentials IV der FEFP. Die Generierung der FEFP im NC scheint somit zu einem großen Teil durch sphärische Zellen zu geschehen. Möglicherweise ist dies eine wichtige Voraussetzung für die Funktionsfähigkeit des Cochlea-Implantates, da der Weg über den AVNC mit den sphärischen Zellen beim Menschen deutlich ausgeprägter ist als der der globulären Zellen (LAVINE 1971).

Die Potentiallatenzen der FEFP der neonatal ertaubten Katzen sind gegenüber den FAEP normalhörender Tiere der gleichen Altersgruppe (KELLER et al. 1996) um 1-1,3 ms verkürzt. Dies ist durch die direkte elektroneurale Ankopplung des elektrischen Signals zu erklären, während die Laufstrecke des akustischen Signals über den äußeren Gehörgang und das Mittelohr bei den normalhörenden Tieren vergleichsweise lang ist. Dabei war P IV stärker verkürzt als P V. Beim Vergleich der FAEP mit den FEFP normalhörender Tiere nach akuter Implantation sind die Potentiale der FEFP jedoch fast gleichmäßig um 1 ms verkürzt (VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986). Dies resultierte in einer verlängerten zentralen Laufzeit von IPL IV-V bei den ertaubten Katzen gegenüber normalhörenden Katzen der gleichen Altersstufe (KELLER et al. 1996).

5.2.2 Abhängigkeit der Potentiallatenzen vom Reizpegel

Die Stimulusantwort im auditorischen System nach elektrischer Stimulation korreliert mit der Größe des auslösenden Stimulus; die dynamische Breite der Reizantwort ist jedoch kleiner als nach akustischer Stimulation (WANG u. SCHEICH 1996; GODDE et al. 1996). Bei Mensch und Katze beträgt der akustische Dynamikbereich ca. 120 dB SPL. Beim Menschen beträgt der Dynamikbereich 6-12 dB bei elektrischer Stimulation. So entsprechen 6 dB elektrischer Stimulation 60 dB akustischer Stimulation (KASPER et al. 1992). Die Latenzverkürzung der FAEP beim Menschen von 1,8 ms (60 dB) und 0,4 ms (6 dB) der FEFP (HODGES et al. 1994) zeigt den eingeschränkten Dynamikbereich nach elektrischer Stimulation. Die Latenzverkürzung in den FEFP bei den neonatal ertaubten Katzen in einem Bereich von 1- 6 dB über der

Hörschwelle betrug für P IV bei elektrischer Stimulation 0,19 ms. Bei akustischen Kontrollen im Bereich von 70-130 dB SPL verkürzte sich die Latenz von P IV um 0,55 ms (KELLER et al. 1996). Damit war der Dynamikbereich bei der Katze nach elektrischer Stimulation ebenfalls eingeschränkt und dokumentiert die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Mensch und Katze.

5.2.3 Potentiallatenzen bei unterschiedlichen intracochleären Stimulationsorten

Stimuliert man apikale Elektrodenkontakte bzw. basale Elektrodenkontakte, werden unterschiedliche Nervenzellen stimuliert (VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1987). Die Latenzen in Abhängigkeit vom Reizpegel (1-6 dB) zeigen bei der Anzahl der ermittelten Werte apikal (nicht signifikante) niedrigere Mittelwerte als bei einem basalen Elektrodenpaar (1-3 dB). Sie gleichen sich bei Reizpegeln von 4-6 dB an (ABB). Latenzen bei apikaler Stimulation sind allgemein kürzer als bei einem basalen Stimulationsort (SHALLOP 1993; MILLER et al. 1993). So beträgt die Latenz von P V beim Menschen in den FEED nach basaler Stimulation 4,20 ms, nach apikaler Stimulation 3,82 ms (SHALLOP et al. 1990). Beim Mensch wie bei der Katze kann dieser baso-apikale Latenzgradient durch die um 0,3 mm größere Faserlänge des Hörnervens im basalen Bereich der ersten Windung gegenüber dem apikalen Bereich der ersten Windung (SPOENDLIN u. SCHROTT 1989) interpretiert werden. Bei Vergleich von Potentiallatenzen bei Cochlea-Implantat-Patienten sollten der Stimulationsort innerhalb der Cochlea mit einbezogen werden und der Reizpegelbereich über 3 dB liegen.

5.2.4 Potentiallatenzen bei unterschiedlichem Elektrodentyp

Die in den Versuchen verwendeten Elektrodentypen unterschieden sich in der Form der Elektrodenkontakte (Bälle und Ringe) und in der Elektrodenform. Die Ballelektroden waren vorgeformt und lagen modiolusnah; die Ringelektroden waren gerade und lagen an der Außenseite der Scala tympani der Cochlea.

Die Latenzen von P II bis P VI der Ballelektroden sind (bei P IV signifikant) im Mittel um 0,2 ms kürzer als die der Ringelektroden. Die zentrale Laufzeit bleibt bis auf eine geringe Verlängerung bei den Ringelektroden der IPL II-IV gegenüber der bei den Ballelektroden gleich. In der Hirnstammaudiometrie bei akustischer Stimulation wird ein solches Phänomen bei gleichzeitigem Anstieg

der Hörschwelle als pantonaler Hörverlust interpretiert (HOTH u. LENARZ 1994). Latenzveränderungen werden unter anderem durch den Grad der Myelinisierung interpretiert. In solchen Fällen ist dies jedoch mit einer Verlängerung der zentralen Laufzeit verbunden. Ein unterschiedlicher Grad der Myelinisierung kann folglich bei den neonatal ertaubten Katzen ausgeschlossen werden.

Aufgrund der unterschiedlichen Elektrodenkontakte (Ball- und Ringelektrode) könnten bei gleicher Stromstärke die elektrische Felddichte der Ballelektrode größer als bei der Ringelektrode sein.

Um ein FEFP zu erzeugen, muß eine bestimmte Anzahl von Ganglienzellen mit einer definierten Stromstärke gereizt werden. Die Darstellung eines Aktionspotential einer einzelnen Hörnervenfaser mittels Fernfeldableitung in der FEFP ist nicht möglich, sondern nur bei Aktivierung einer genügend großen Anzahl von Fasern.

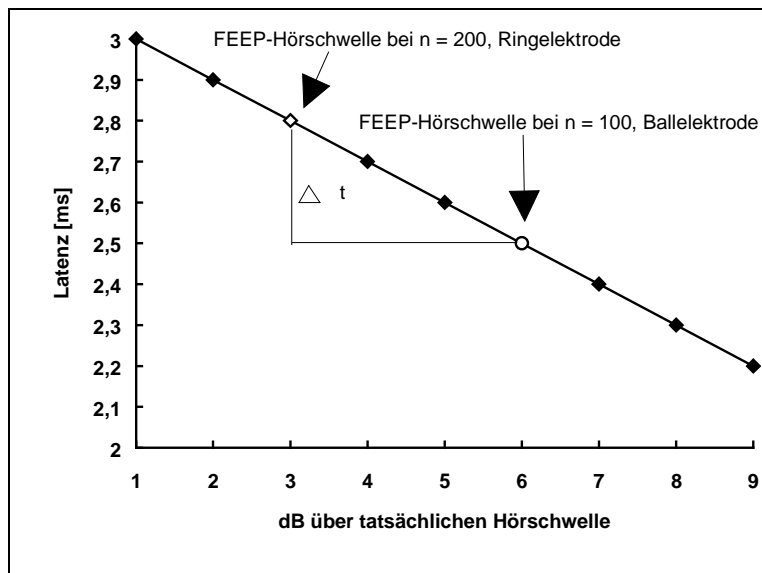


Abb. 5.2-1: Modell eines Vergleiches von tatsächlicher mit FEFP-Hörschwelle

Beispielsweise, eine Ganglienzellanzahl ($n = 100$) mit einer Stromstärke (a) induziert eine Latenz (t) mit einer registrierbaren Amplitude. Wird ein größeres Faserbündel ($n = 200$) erfasst, bleibt die Latenz konstant, die Amplitude des Potentials wird erhöht. Bei einer Reduktion der Stromstärke werden die Potentialamplituden aufgrund der weniger aktivierten Zellen wegen des ungünstigen Signal-Rausch-Verhältnisses im ersten Fall nicht mehr

registriert, im zweiten Fall jedoch immer noch (Abb. 5.2-1.). Die kleinen Ballelektroden scheinen selektiver Ganglienzellpopulationen zu stimulieren. Dies ist zum einen durch die kleine Oberfläche der Elektrodenkontakte, zum anderen durch die Modiolusnähe der vorgeformten Ballelektrode erklärbar.

Eine genauere Abklärung dieses Sachverhaltes ist nur in Verbindung mit dem Vergleich der Hörschwellen möglich. Die Ballelektroden mit $280 \mu\text{A}$ in der Reizantwortschwelle haben einen etwas höheren Mittelwert als die Ringelektroden mit $225 \mu\text{A}$. Das muß jedoch unter Berücksichtigung einzelner

Elektrodenpaare genauer untersucht werden. Es ist denkbar, daß der Unterschied zwischen tatsächlicher und FEED-Hörschwelle bei den Ballelektroden größer ist als bei den Ringelektroden. Je größer dieser Unterschied ist, desto selektiver werden einzelne Fasern des Hörnervens stimuliert. Solche Untersuchungen sind beim Menschen durch den Vergleich zwischen subjektiver und objektiver audiometrischer Messungen möglich; beim Versuchstier ist ein Vergleich zwischen Fernfeld- und Einzelfaserableitung durchführbar.

Die Ergebnisse der Potentiallatenzen bei verschiedenen Elektroden und unterschiedlichen Stimulationsorten in der Cochlea in Abhängigkeit von der jeweiligen Reizstärke verdeutlichen, daß direkte Vergleiche von Meßdaten nur bei direkt vergleichbaren Parametern sinnvoll sind. Somit wurde auf eine Analyse der Potentiallatenzen in Abhängigkeit des Lebensalters bei der 1. FEED-Messung aufgrund zu kleiner Gruppengröße verzichtet.

5.2.5 Interpotentiallatenzen vor chronischer elektrischer Stimulation

In Kapitel 4.2.1.3 konnte gezeigt werden, daß die Interpotentiallatenzen der FEED auch bei sich ändernden Stromstärken annähernd konstant bleiben. Dies ist bei den FAEP ebenso (HOTH u. LENARZ 1994). Somit ist eine Mittelung der IPL über den gemessenen Reizpegelbereich 1-6 dB möglich. Weiterhin sind die Interpotentiallatenzen vom Stimulationsort unabhängig. Annähernd identische Werte bei der Stimulation mit Ball- bzw. Ringelektroden erlauben eine Gruppierung der Meßdaten, zumal diese Parameter offensichtlich keinen Einfluß auf die Interpotentiallatenzen vor chronischer Stimulation hatten. Dadurch ist ein Vergleich der Interpotentiallatenzen der neonatal ertaubten Katzen mit denen der FAEP normalhörender Tiere einfacher möglich, da die Reduktion der Potentiallatenzen durch die elektroneurale Ankopplung bei den FEED um ca. 1 ms vernachlässigt werden kann. Die Interpotentiallatenzen der normalhörenden Tiere werden mit denen der neonatal ertaubten Tiere (vor chronischer elektrischer Stimulation) unter folgenden zwei Annahmen miteinander verglichen:

1. Es werden die Interpotentiallatenzen der FAEP zum Zeitpunkt des Stimulationsbeginns, bei den normalhörenden Katzen in der 2.-3. Lebenswoche mit denen der FEED (60. Tag) vor Stimulationsbeginn verglichen.
2. Es werden vergleichbare Altersgruppen hörender mit den neonatal ertaubten Tieren miteinander verglichen.

Die Interpotentiallatenzen 16 Tage alter Tiere betragen für IPL II-IV 2,66 ms und IPL IV-V 3,16 ms und um den 60. Tag 1,62 ms (IPL II-IV) bzw. 1,09 ms (IPL IV-V) (KELLER et al. 1996) und zeigen eine deutliche Verkürzung in dem Zeitraum zwischen dem 16. und 60. Lebenstag. Die Interpotentiallatenzen neonatal ertaubter elektrisch stimulierter Tiere mit 1,32 ms (IPL II-IV) und 1,41 ms (IPL IV-V) entsprechen den IPL-Werten der normalhörenden Tiere der gleichen Altersgruppe (60. Lebenstag). Verkürzungen der Interpotentiallatenzen werden als Ausreifungsprozesse in der Hörbahn definiert (WALSH et al. 1986a; KELLER et al. 1996; FULLERTON et al. 1987). Diese finden im deprivierten Tier zum Teil auch stimulationsunabhängig statt.

Die Interpotentiallatenzen der FEFP sind allgemein kürzer als die der FAEP (VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986; KASPER et al. 1992). Somit erreichen periphere Anteile des Hirnstamms einen vergleichbaren Reifungsgrad wie die etwas kürzeren Interpotentiallatenzen IPL II-IV der FEFP der neonatal ertaubten im Vergleich zu den normalhörenden Katzen zeigen. Die IPL IV-V der FEFP zeigt dagegen ein eindeutiges Ausreifungsdefizit von etwa 0,35 ms verglichen mit den FAEP 60 Tage alter normalhörender Tiere. Die neonatale Hörbahn ist zum Zeitpunkt der Geburt noch sehr unreif, so ist der Grad der Myelinisierung (ROMAND et al. 1976; ROMAND u. ROMAND 1982) und die Synapsenverknüpfung zwischen Hörnerv und NC (WU u. OERTEL 1987; WALSH u. McGEE 1987) sehr gering. Bei kongenital ertaubten weißen Katzen liegen die Synapsen der sphärischen Zellen im AVNC so unausgereift vor wie bei neugeborenen Katzen (LARSEN u. KIRCHHOFF 1992). Neonatale Ertaubung führt überdies zu einem reduzierten Differenzierungsgrad der Zellen im NC (KLÜNTER et al. 1996) und erklärt das gemessene Ausreifungsdefizit.

5.3 Einfluß chronischer elektrischer Stimulation auf die FEFP

5.3.1 Entwicklung der Potentiallatenzen nach chronischer elektrischer Stimulation

In allen beschriebenen Experimenten wurden die neonatal ertaubten Katzen mit hohen Stimulationsraten (1666 Hz) 2 dB über der Hörschwelle mit klinisch relevanten Stimuli stimuliert. Die Erregbarkeit vom chronisch stimulierten Hörnerv bleibt unter diesen Bedingungen über den Meßzeitraum vergleichbar. Damit konnten Ergebnisse aus Akutversuchen mit noch höheren Stimulationsfrequenzen und 6 dB über der Hörschwelle (REUTER et al. 1996), die ebenfalls keine pathologischen Effekte verursachten, auch in den chronischen Versuchen

bestätigt werden. Ein vollständiger Verlust von evozierbaren Potentialen nach elektrischer Stimulation, allerdings mit unphysiologisch hohen Stimuli wie in anderen Experimenten berichtet (TYKOCINSKI et al. 1995), trat nie ein. Während chronischer intracochleärer elektrischer hochfrequenter Stimulationsphasen führen Gleichstromartefakte zu einem Verlust von FEED und einer totalen Vernichtung der Ganglienzellen im stimulierten Bereich (SHEPHERD et al. 1991). Gleichstromartefakte in Verbindung mit hohen Stimulationsraten und Stromstärken sind mögliche Ursachen eines Verlustes evozierbarer Hirnstammpotentiale.

Die Verkürzung der Potentiallatenzen nach chronischer elektrischer Stimulation kann allgemein als „Reifung“ in Analogie zum normalhörenden Tier interpretiert werden. Dabei reift das späte Potential P VI bei den stimulierten Tieren später aus als das frühe P II. Dies entspricht der Tatsache, daß die Hörbahn allgemein von peripher nach zentral ausreift (RUBEN u. RAPIN 1980). Sowohl bei den normal hörenden Kontrolltieren als auch bei den deprivierten Tieren sind stimulationsabhängige bzw. -unabhängige Abschnitte im Hirnstamm zu finden.

Die Latenzen von P II und P IV verkürzten sich bei stimulierten wie unstimulierten neonatal ertaubten Tieren im gleichen Maß um ca. 0,15 - 0,20 ms. Dagegen waren die Potentiallatenzen von P V und P VI der unstimulierten Tiere gegenüber den der stimulierten Tiere verlängert. Die Verkürzungen nach chronischer elektrischer Stimulation können z.B. durch einen veränderten Myelinisierungsgrad der Nervenfasern begründet sein, welcher zum Zeitpunkt der Geburt noch sehr niedrig ist (ROMAND et al. 1976; ROMAND u. ROMAND 1982); eine genaue Beurteilung der Absolutlatenzen ist nur unter Berücksichtigung der Hörschwellen und der Amplituden möglich. Entscheidender bei der Beurteilung der Potentiallatenzen von stimulierten und unstimulierten Tieren ist die Tatsache, daß der ohnehin eingeschränkte Dynamikbereich bei den neonatal ertaubten Tieren nach andauernder akustischer Deprivation nochmals verkleinert ist. Die Abhängigkeit der Latenzen vom Reizpegel bei den stimulierten Tieren hat sich dagegen stabilisiert. Der eingeschränkte Dynamikbereich bei der unstimulierten Kontrolle ist ein Zeichen für schwerwiegende funktionelle und morphologische Schädigungen der zentralen Hörbahn (HOTH u. LENARZ 1994). Die zunehmende Unabhängigkeit der Latenz vom Reizpegel zeigt, daß ein eingeschränkter Dynamikbereich bei den FEED nicht nur durch den elektrischen Stimulus bedingt ist, was mit einer Abnahme der metabolischen Aktivität entlang der zentralen Hörbahn einhergeht (SHIRANE u. HARRISON 1991; SCHWARTZ et al. 1993; EL KASHLAN et al. 1993).

Zusammen mit einer Auswertung von subjektiver und objektiver Hörschwelle, Potentialamplituden und Ertaubungsdauer des Patienten, könnte die Bestimmung des Dynamikbereiches der Latenzen bei prä- oder intraoperativen Messungen dazu genutzt werden, die Auswahl eines geeigneten Elektrodentyps zu bestimmen. Langzeitertaubte Patienten entwickeln mit Ringelektroden ein gutes Sprachverständnis, kurzzeitertaubte Patienten dagegen bei Verwendung von Ballelektroden (BATTMER, persönliche Mitteilung vom 15.08.1996). Es ist vorstellbar, ertaubte Kinder bei einer Langzeitertaubung, möglicherweise mit einem geringen Dynamikbereich der Potentiallatenzen, mit Ringelektroden, kurzzeitertaubte Kinder mit einer größeren Abhängigkeit der Potentiallatenzen vom Reizpegel mit einer Ballelektrode zu implantieren.

5.3.2 Entwicklung der Interpotentiallatenzen nach chronischer elektrischer Stimulation

Die IPL der neonatal ertaubten Katzen zeigten im Lauf der Versuchsdauer konstante oder verkürzte Werte. Die Verkürzungen waren sowohl stimulationsabhängig als auch - unabhängig.

Der Abschnitt der IPL II-IV bleibt konstant. Die IPL IV-V verkürzt sich bei den chronisch elektrisch stimulierten Katzen. Die Absolutwerte von stimulierten und unstimulierten Tieren interindividuell sind nicht signifikant unterschiedlich, jedoch unterscheiden sich die intraindividuellen Differenzwerte vergleichend zur 1. FEED-Messungen signifikant voneinander. Die Verkürzung der IPL V-VI während der Stimulationsperiode kann dagegen nicht als stimulationsabhängig bezeichnet werden.

Zusammengefaßt stellen sich demzufolge nach chronischer elektrischer Stimulation folgende Prozesse dar:

1. Die Latenzen von IPL II-IV blieben nach chronischer elektrischer Stimulation *konstant*; dieser Vorgang war *stimulationsunabhängig*.
2. Die Latenzen von IPL IV-V waren nach chronischer elektrischer Stimulation *verkürzt*; dieser Vorgang war *stimulationsabhängig*.
3. Die Latenzen von IPL V-VI blieben nach chronischer elektrischer Stimulation *verkürzt*; dieser Vorgang war *stimulationsunabhängig*.

Es gibt viele Hinweise darauf, daß eine Bahnung des auditorischen Systems vom Innenohr über die einzelnen Stationen bis zum primären auditorischen

Cortex nach Ertaubung erhalten bleibt (WANG u. SCHEICH 1996; HEID et al. 1996; HARTMANN et al. 1996; GODDE et al. 1996). Jedoch ist die Anzahl der Ganglienzellen in der Cochlea reduziert, die Volumina einzelner Kerngebiete sind verkleinert, die Zellgröße bzw. Zellanzahl ist kleiner (WEBSTER u. WEBSTER 1979; LEAKE et al. 1991; KLÜNTER et al. 1996; COLEMAN u. O'CONNOR 1979).

Diese beschriebenen Effekte können durch elektrische Stimulation zumindest teilweise aufgehoben werden. In neonatal ertaubten Katzen verringert sich die Ganglienzellanzahl um ca. 50 % gegenüber Kontrollen hörender Tiere innerhalb von 6 Monaten. Eine weitere Reduktion der Ganglienzellanzahl bis auf ca. 10 % geschieht innerhalb von 3 Jahren (LEAKE et al. 1991). Durch chronische elektrische Stimulation kann dieser Effekt um ca. 15 % (Vergleich stimulierte gegen unstimulierte Cochlea) vermindert werden. Diese Untersuchungen wurden jedoch bei niedrigen Stimulationsfrequenzen von 30-80 Hz durchgeführt. Stimulationen mit hohen Frequenzen (1666 Hz) zeigen vergleichbare Effekte (REUTER et al. 1996). Die Volumina einzelner Subdivisionen im cochleären Nucleus von neonatal ertaubten Tieren sind um 30 % reduziert. Dort können auch nach chronischer elektrischer Stimulation keine signifikant größeren Volumina nachgewiesen werden.

Aufgrund der veränderten Zellanzahl und Volumenreduzierung der auditorischen Kerngebiete im Hirnstamm kommt es möglicherweise zu unterschiedlichen Verknüpfungen von Teilen im jeweiligen Kerngebiet, demnach auch zwischen den Kerngebieten.

Zusätzlich, durch elektrische Stimulation aktiviert, wird möglicherweise an den Synapsen, welche bei kongenital ertaubten Katzen teilweise unausgereift vorliegen (LARSEN u. KIRCHHOFF 1992), die Übertragungsgeschwindigkeit bzw. die zeitliche Auflösung erhöht (SNYDER et al. 1995).

Die Tatsache, daß die IPL II-IV konstant bleiben, während die anderen Latenzen sich verkürzen, weist auf verschiedene Ursachen neuronaler Plastizität hin. Die IPL II-IV verändert sich bei neonatal ertaubten Tieren (stimuliert wie unstimuliert) nicht. P II wird bei der Katze insbesondere durch Zellen des AVNCp und PVNCa, P IV durch Zellen des SOC, welche ihr Eingangssignal von den sphärischen Zellen des AVNCa erhalten, generiert. Da keine morphologische Verbindung (MELCHER et al. 1996b) zwischen den sphärischen Zellen des AVNCa mit den Zellen des AVNCp bzw. PVNCa besteht, sind P II und P IV keine seriellen Ereignisse, sondern unabhängig voneinander. Eventuell reifen parallele Ereignisse der FEPP stimulationsunabhängig voneinander aus. Die zentrale Hörbahn reift zudem von peripher nach zentral aus (RUBEN

u. RAPIN 1980). Es ist nicht auszuschließen, daß sensitive Phasen für stimulationsabhängige Entwicklungsprozesse bereits verpaßt sind, wie an anderen Beispielen nach akustischer Deprivation gezeigt wurde (WEBSTER u. WEBSTER 1979; CLOPTON u. SILVERMAN 1977).

Die Verkürzung der Interpotentiallatenz IPL IV-V ist ein stimulationsabhängiges Ereignis. Zwei unterschiedliche Mechanismen könnten diese Latenzverkürzung begründen:

1. Die Latenzverkürzung ist eine analoge Ausreifung eines sich entwickelnden normal hörenden Tieres.

2. Die Latenzverkürzung ist durch das Fehlen kontralateraler inhibitorischer Einflüsse nach monauraler Stimulation denkbar. Diese Begründung wird durch zwei Tatsachen untermauert:

Zum Zeitpunkt der Implantation sind die Latenzen beim neonatal ertaubten Tier gegenüber dem 16. Tage alten normalhörenden Tier verkürzt; sie entsprechen von der Größenordnung vielmehr denen der gleichen Altersgruppe der normalhörenden Tiere (KELLER et al. 1996). Diese Ausreifungsprozesse erfolgen demnach stimulationsunabhängig. Bei neonataler einseitiger Ertaubung einer Wüstenrennmaus verkürzt sich auf der hörenden Seite die IPL II-V stärker als die beim beidseitig hörenden Tier (HESSEL et al. 1996) und wird durch den Wegfall der kontralateralen (hemmenden) Synapsen interpretiert. Die Potentiale IV und V der FAEP und FEPP, welche morphologisch beide SOC zum großen Anteil repräsentieren (MELCHER et al. 1996b; JEWETT 1970; HOTH u. LENARZ 1994; CAIRD et al. 1985; BUCHWALD u. HUANG 1975; ACHOR u. STARR 1980a), unterliegen binauralen Einflüssen (DOBIE u. BERLIN 1979). Eine Kombination beider Annahmen ist nicht auszuschließen.

In der Initialphase der chronischen elektrischen Stimulation verkürzten sich die IPL IV-V bei den jüngeren Tieren stärker als bei den älteren Tieren. Das Entwicklungspotential scheint bei den jüngeren Tieren in der Entwicklungsphase größer zu sein als bei den älteren Tieren, bei denen die Ausreifung dennoch, wenn auch verzögert, möglich ist.

Ebenso ist initial die Verkürzung der IPL IV-V bei der unspezifischen Stimulation durch die Ringelektroden größer als bei der selektiven Stimulation durch die Ballelektroden. Eine Kontrollstudie, bei der initial unspezifisch mit Ringelektroden stimuliert wird, um später durch eine spezifische Stimulation mit Ballelektroden ersetzt zu werden, wäre ein Ansatz, um diese Beobachtungen in einen direkt verknüpften kausalen Zusammenhang setzen zu können. Der Nutzen einer selektiven Reizung mit den Ballelektroden setzt jedoch voraus, daß degenerative Prozesse entlang der Hörbahn noch nicht fortgeschritten sind (siehe Kap. 5.3.1) und erfordert somit eine frühzeitige Implantation.

Die Interpotentiallatenz V-VI verkürzt sich unabhängig von chronischer elektrischer Stimulation. Bezüglich der Generierung des P VI bei der Katze gibt es keine genauen Untersuchungen. Vielmehr wird seine Existenz als eine Erweiterung des P V als P Vb verstanden. Unter der Annahme, daß parallel geschaltete Ereignisse der FEEP stimulationsunabhängig ausreifen, läßt sich P VI der FEEP als ein von P IV und P V unabhängiges Ereignis deuten, daß eventuell mit P II seriell verbunden ist.

Die stimulationsabhängigen Entwicklungsprozesse der zentralen Hörbahn nach chronischer elektrischer Stimulation verdeutlichen das große Potential der Cochlea-Implantate bei neonatal ertaubten Kindern. Anhand dieser Studie ist, wie in anderen Untersuchungen zuvor (STUERMER u. SCHEICH 1996; RAJAN et al. 1993; MOUNT et al. 1991; HARRISON et al. 1993), deutlich geworden, daß die zentrale Hörbahn kein starres System darstellt, sondern die Fähigkeit zu neuronaler Plastizität oder Entwicklung besitzt.

5.4 Schlußfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Tiermodell entwickelt, um Effekte elektrischer Stimulation auf die Entwicklung der zentralen Hörbahn bei neonatal akustisch deprivierten Katzen zu untersuchen. Es ist ein Modellsystem für kongenital, perinatal oder neonatal ertaubte Kinder vom Säugling bis zum Jugendlichen.

Die Stimulationsart war die CIS (continuous interleaved sampler) -Strategie mit hohen Stimulationsraten. Unabhängig vom verwendeten Elektrodentyp ist der Hörnerv ohne erkennbare Schädigung monatelang stimulierbar. In chronischen Experimenten an neonatal ertaubten Katzen, denen humane Elektroden implantiert wurden, konnte die Entwicklung von Latenzen der Potentiale und Interpotentiale der FEEP nach intracochleärer mehrkanaliger elektrischer Stimulation gezeigt werden.

Schon in peripheren Bereichen der zentralen Hörbahn finden stimulationsabhängige Prozesse statt. Ein Fehlen oder eine Verzögerung dieser notwendigen Aktivierung kann mit großer Wahrscheinlichkeit zu irreparablen Defiziten führen, wenn eine „sensitive Phase“ verpaßt wurde. Für Kinder bedeutet dies ein eingeschränkte Möglichkeit von Hörerfahrung und Spracherwerb (STRUTZ 1994).

Aufgrund der Entwicklung der Interpotentiallatenz IPL IV-V ist dieser entscheidende Entwicklungsprozeß im Hirnstamm in den Kerngebieten des oberen Olivenkomplex (SOC) beziehungsweise des Nucleus cochlearis (sphärische

Zellen des AVN(Ca) zu vermuten. Läsionsexperimente mit selektiver Zerstörung einzelner Zellen in diesen Kerngebieten in Kombination mit elektrophysiologischen, morphologischen oder optischen Methoden könnten dies klären helfen.

Grundsätzlich ist der Einsatz der FEED-Messungen auch im klinischen Bereich der Humanmedizin vorstellbar. Allerdings ist der nötige Aufwand für eine klinische Routineuntersuchung sehr groß. Insbesondere Sedation, Mehrfachmessungen und die Fülle der zu beachtenden verschiedenen Parameter stellen hierbei ein großes Hindernis dar. Neben den in dieser Arbeit untersuchten Parametern (Einfluß von Stimulationsstärke, Elektrodenart und intracochleärer Stimulationsort) müssen weitere Parameter wie der Zeitpunkt der Ertaubung, Grad der Sprach- bzw. Hörerfahrung und Ursache der Ertaubung berücksichtigt werden. Dennoch stellt die Messung der FEED ein ideales Bindeglied zwischen klinischen Untersuchungen beim Menschen und der Grundlagenforschung dar. Es gibt viele Parallelen der zentralen Hörbahn bei Mensch und Katze in bezug auf Funktion, Entwicklung (VAN DEN HONERT u. STYPULKOWSKI 1986; FULLERTON et al. 1987), Schäden nach akustischer Deprivation, sowie bei der Sprachentwicklung bzw. Entwicklung von Lautäußerungen (HAAS 1994; EHRET u. ROMAND 1981). Es ist vorstellbar, daß sich die Versuchsergebnisse auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen lassen. Die Studie gibt zumindest keinen Hinweis auf stimulationsbedingte Risiken nach chronischer elektrischer Stimulation. Vielmehr ist der durch elektrische Stimulation anhaltende Entwicklungsprozeß im auditorischen System ein Hinweis auf die Nutzbarkeit sensitiver Phasen durch Innenohrprothesen bei prälingual ertaubten Kindern. Ein Auslassen dieser Phasen könnte zu irreversiblen Reifungsdefiziten führen (STRUTZ 1994). Diese These ist durch entsprechende Kontrollstudien an langzeitertaubten Katzen zu belegen.

6 Zusammenfassung

Bei beidseitig vollständig ertaubten Menschen kann die Funktion der Haarzellen teilweise durch eine elektronische Innenohrprothese, dem Cochlea-Implantat, übernommen werden. Dieses Rehabilitationsverfahren wird erfolgreich bei postlingual ertaubten Erwachsenen und Kleinkindern eingesetzt. In zunehmenden Maße stellen prälingual ertaubte Kleinkinder eine wichtige Patientengruppe dar. Da bei diesen Kindern die Hörbahn unausgereift ist, wird eine möglichst frühzeitige Cochlea-Implantation angestrebt, um sensitive Phasen zum Erwerb von Sprachverständnis und -entwicklung nutzen zu können. Jedoch sind Nutzen und die Risiken chronischer elektrischer intracochleärer Stimulation auf die unausgereifte zentrale Hörbahn größtenteils noch unbekannt.

Funktion und Reifungsprozesse der zentralen Hörbahn können mit Hilfe der elektrischen Reaktionaudiometrie (ERA) objektiviert werden. Durch die Messung früher akustisch evozierter Potentiale (FAEP) wird die Fortleitung eines akustisch ausgelösten Aktionspotentials entlang der zentralen Hörbahn im Hörnerven und der Kerngebiete des Hirnstammes aufgezeichnet. Bei der Normalentwicklung des hörenden Individuums sind Reifungsprozesse der Hörbahn durch die Verkürzung von Potential- und Interpotentiallatenzen mit zunehmendem Lebensalter in den FAEP gut dokumentierbar.

Zur Erforschung der Cochlea-Implantat-Situation des prälingual ertaubten Kindes ist ein Tiermodell (Katze) entwickelt worden. Katzenwelpen wurden ab ihrem Geburtstag durch die tägliche subkutane Injektion von Neomycinsulfat über einen Zeitraum von 2-3 Wochen ertaubt. Bei 16 ertaubten Katzen wurde im Alter von 7-15 Wochen mehrkanalige beim Menschen verwendete Elektroden in die Scala tympani der Cochlea implantiert. Zum Vergleich mit den FAEP normalhörender Tiere vergleichbaren Alters wurden frühe elektrisch evozierte Hirnstammpotentiale (FEPP) bei den implantierten Katzen aufgezeichnet. Es wurden 5 Potentiale (P) (P II-P VI) beschrieben; P I wurde durch den elektrischen Stimulusartefakt überlagert und konnte nicht dargestellt werden. P III war rudimentär vorhanden. Die FEPP wurden durch die Amplitude von P IV dominiert, welches durch sphärische Zellen des Nucleus cochlearis generiert wird.

Die Potentiallatenzen (t) der FEPP waren mit $t_{II} 1,19 \pm 0,11$ ms, $t_{IV} 2,52 \pm 0,15$ ms, $t_V 3,92 \pm 0,19$ ms und $t_{VI} 4,60 \pm 0,21$ ms (Reizpegelbereich 1-6 dB) gegenüber denen der FAEP hörender Tiere aufgrund der direkten elektroneuralen Ankopplung um ca. 1-1,3 ms verkürzt. Die Potentiallatenzen der FEPP verkürzten sich in Abhängigkeit vom Anstieg des Reizpegels; der Dynamikbereich gegenüber den FAEP bei vergleichbarem Reizpegelbereich war deutlich kleiner.

Im Gegensatz zu den Potentiallatenzen waren die Interpotentiallatenzen (IPL) von der Reizstärke, vom intracochleären Stimulationsort und vom Elektrodentyp weitestgehend unabhängig. Die IPL betragen für IPL II-IV 1,32 ms, IPL IV-V 1,41 ms und IPL V-VI 0,71 ms (1-6 dB). Im Vergleich zu normalhörenden Tieren war die IPL IV-V um ca. 0,35 ms verlängert, was als Ausreifungsdefizit der neonatal ertaubten Hörbahn anzusehen ist.

Zehn bzw. 6 Tiere wurden mehrkanalig, über Sprachprozessoren gesteuert, chronisch über 45 bzw. 90 Tage elektrisch stimuliert (Stimulationsrate 1666 Hz), 3 Tiere blieben unstimuliert. Die Potentiallatenzen bei den stimulierten Katzen waren nach 45 bzw. 90 Tagen teilweise signifikant ($p < 0,05$) verkürzt. Der Dynamikbereich, d.h. die Abhängigkeit der Latenzen vom Reizpegel, war bei den unstimulierten Tieren gegenüber der 1. ERA-Messung verringert. Die Studie enthält keinen Hinweis auf stimulationsbedingte Risiken nach chronischer elektrischer Stimulation mit hohen Stimulationsraten.

Nach 45 bzw. 90 Tagen chronischer elektrischer Stimulation war die IPL IV-V mit 1,24 bzw. 1,20 ms signifikant verkürzt; das Ausreifungsdefizit gegenüber normalhörenden Tieren konnte auf 0,2 ms verkürzt werden. Die Entwicklung der IPL nach chronischer elektrischer Stimulation:

1. Die Latenzen von IPL II-IV blieben nach chronischer elektrischer Stimulation *konstant*; dieser Vorgang war *stimulationsunabhängig*.
2. Die Latenzen von IPL IV-V waren nach chronischer elektrischer Stimulation *verkürzt*; dieser Vorgang war *stimulationsabhängig*.
3. Die Latenzen von IPL V-VI waren nach chronischer elektrischer Stimulation *verkürzt*; dieser Vorgang war *stimulationsunabhängig*.

Die stimulationsabhängige Verkürzung der IPL IV-V zeigt die Plastizität der zentralen Hörbahn. Als Ursachen sind der Verlust inhibitorischer Einflüsse der unstimulierten kontralateralen Seite der Hörbahn als auch Reifungsprozesse analog zum normalhörenden Tier möglich.

Unterschiedliche Reifungsgrade bei den Potential- und Interpotentiallatenzen sind auch bei Kleinkindern bekannt. In der Klinik haben Kinder mit kurzer Ertaubungsdauer bis zu einer Cochlea-Implantation deutliche Vorteile bei Sprachverständnis und -entwicklung als ältere Kinder mit einer langen Ertaubungsdauer. Der in dieser Studie beobachtete durch elektrische Stimulation ausgelöste Entwicklungsprozeß im auditorischen System ist ein Hinweis auf die Notwendigkeit eines externen („akustischen“) Stimulus in sensiblen Phasen. Ein Auslassen dieser Phasen führt zu irreversiblen Reifungsdefiziten bei prälingual ertaubten Kindern. Diese These ist durch entsprechende Kontrollstudien an langzeitertaubten Katzen zu belegen.

7 Summary

Influence of electrical intracochlear stimulation on latencies of electrically evoked auditory brainstem-potentials in the neonatally deafened cat

Sven-Michael Cords

In binaural totally deafened people the function of the hair cells can be replaced by an electronic inner ear prosthesis, the cochlear-implant. This rehabilitation-method is used successfully in postlingually deafened adults and children. Increasingly prelingually deafened children are an important group of patients. The auditory pathway in these children is immature, therefore an implantation after onset of deafness is aimed as early as possible, to use sensitive periods of speech perception and speech development.

Unfortunately, benefits and risks of chronical electrical intracochlear stimulation for the central auditory pathway are not fully understood, yet.

Function and development of the central auditory pathway can be monitored by the electric response audiometry (ERA). In the acoustically-evoked auditory brainstem response (AABR) the action-potentials along the central auditory pathway with the acoustic nerve and different brainstem nuclei are documented. In normal hearing individuals the process of maturation of the auditory pathway can be shown in shortening of peak- and interpeaklatencies in the AABR as a function of age.

To investigate the cochlear-implant-situation of the prelingually deafened children an animal model was developed in the cat. Kittens were deafened directly after birth by daily subcutaneous injections of neomycinsulphate over a period of 2-3 weeks. In 16 deafened cats human multichannel electrodes were implanted in the scala tympani of the cochlear at 7-15 weeks of age. Electrically-evoked auditory brainstem responses (EABR) of the implanted cats were recorded and compared with AABRs of normal hearing cats at comparable age. Five peaks (P) (P II- P VI) were described; P I was covered by the electrical stimulus artifact and could not be shown. P III was just present in a rudimental way. The EABR were dominated by the P IV- amplitude which is generated by spherical cells of the cochlear nucleus.

The peak-latencies (t) of the EABR were with $t_{II} 1.19 \pm 0.11$ ms, $t_{IV} 2.52 \pm 0.15$ ms, $t_{V} 3.92 \pm 0.19$ ms and $t_{VI} 4.60 \pm 0.21$ ms (stimulation-level 1-6 dB) 1-1.3 ms shorter than those of the AABR of normal hearing animals because of the direct electroneuronal stimulation. The EABR peak-latencies were

shortened as a function of increasing stimulus-level; but the dynamic range for a comparable stimulation-level was smaller than in the AABR.

In contrast to the peak-latencies the interpeak-latencies (IPL) were mostly independent of the stimulus level, of the intracochlear stimulus-location and the used electrode-type. The IPL were for IPL II-IV 1.32 ms, IPL IV-V 1.41 ms and IPL V-VI 0.71 ms (1-6 dB). In comparison to the normal hearing cats the IPL IV-V was 0.35 ms prolonged. This was explained as a maturational deficit of the neonatally deafened auditory pathway.

Ten (6) animals were chronically electrical multichannel stimulated via speech-processors (stimulation rate: 1666 Hz) over a period of 45 (90) days. Three animals were unstimulated.

Peak-latencies of the stimulated cats were shortened (partly significant; $p < 0.05$) after 45 (90) days. The dynamic range (latency as a function of stimulus level) of the unstimulated animals was reduced compared with the first EABR-measurement. This work contains no indication for stimulus-related risks after chronic electrical stimulation with high stimulation rates.

After 45 (90) days of chronic electrical stimulation the IPL IV-V was with 1.24 ms (1.20 ms) significantly shortened; the maturational deficit in comparison with the normal hearing animals was reduced to 0.2 ms. The development of the IPL after chronic electrical stimulation:

1. The latencies of IPL II-IV were *constant* after chronic electrical stimulation; this was a *stimulation-independent* process.
2. The latencies of IPL IV-V were *reduced* after chronic electrical stimulation; this was a *stimulation-dependent* process.
3. The latencies of IPL V-VI were *reduced* after chronic electrical stimulation; this was a *stimulation-independent* process.

The stimulation-dependent reduction of IPL IV-V demonstrates the plasticity of the central auditory pathway. Possible reasons are the loss of inhibitory influence of the contralateral unstimulated side of the auditory pathway and also maturational processes corresponding to the normal hearing animal.

Different levels of maturation in peak- and interpeaklatencies are known also in young children. In clinical cases children with short duration of deafness have distinct advantages in speech-perception and -development in comparison with older children and long duration of deafness. The demonstrated developmental process in the auditory system, induced by electrical stimulation, is an indication of the usefulness of an external („acoustical“) stimulus in sensitive periods. If these periods are missed, it might lead to irreversible maturational deficits in prelingually deafened children. This thesis has to be proved by control-studies in cats with long duration of deafness.

8 Literaturverzeichnis

ACHOR, L.J., u. A. STARR (1980a):

Auditory brainstem responses in the cat. I. Intracranial and extracranial recordings.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 48, S. 154-173

ACHOR, L.J., u. A. STARR (1980b):

Auditory brainstem responses in the cat. II. Effects of lesions.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 48, S. 174-190

AITKIN, L.M., D.J. ANDERSON u. J.F. BRUGGE (1970):

Tonotopic organization and discharge characteristics of single neurons in nuclei of the lateral lemniscus of the cat.

J. Neurophysiol. 33, S. 421-440

AITKIN, L.M., u. D.R. MOORE (1975):

Inferior colliculus. II. Development of tuning characteristics and tonotopic organization in central nucleus of the neonatal cat.

J. Neurophysiol. 16, S. 1208-1216

ALLEN, A.R., u. A. STARR (1978):

Auditory brainstem potentials in monkey (*M. mulatta*) and man.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 45, S. 53-63

BANFAI, P., S. KUBIK u. G. HORTMANN (1984):

Our extra-scalar operating method of cochlear implantation. Experience with 46 cases.

Acta Otolaryngol. Suppl. Stockh. 411, S. 9-12

BEGALL, K., u. H. VON SPECHT (1994):

Elektrophysiologische Hörprüfmethoden im Kindesalter - eine kritische Betrachtung.

Eur. Arch. Otorhinolaryngol. Suppl. 1, S. 129-148

BEKESY, G.V. (1953):

Description of some mechanical properties of the organ of corti.

J. Acoust. Soc. Am. 25(4), S. 770-785

BERGSMA, D.R., u. K.S. BROWN (1971):

White fur, blue eyes, and deafness in the domestic cat.

Hear. Res. 82, S. 100-108

BLACK, R.C., G.M. CLARK, S.J. O'LEARY u. C. WALTERS (1983):

Intracochlear electrical stimulation of normal and deaf cats investigated using brainstem response audiometry.

Acta Otolaryngol. Suppl. Stockh. 399, S. 5-17

BOSHER, S.K., u. C.S. HALLPIKE (1965):

Observations on the histogenesis of the inner ear degeneration of the deaf white cat and its possible relationship to the aetiology of certain unexplained varieties of human congenital deafness.

Proc. Roy. Soc. B 162, S. 147-170

BOSHER, S.K., u. R.L. WARREN (1971):

A study of the electrochemistry and osmotic relationships of the cochlear fluids in the neonatal rat at the time of the development of the endocochlear potential.

J. Physiol. Lond. 212, S. 739-761

BOURK, T.R., J.P. MIELCARZ u. B.E. NORRIS (1981):

Tonotopic organization of the anteroventral cochlear nucleus of the cat.

Hear. Res. 4, S. 215-241

BROWN, M., R.K. SHEPHERD, W.R. WEBSTER, R.L. MARTIN u. G.M. CLARK (1992):

Cochleotopic selectivity of a multichannel scala tympani electrode array using the 2-deoxyglucose technique.

Hear. Res. 59, S. 224-240

BRUGGE, J.F., E. JAVEL u. L.M. KITZES (1978):

Signs of functional maturation of peripheral auditory system in discharge patterns of neurons in anteroventral cochlear nucleus of kitten.

J. Neurophysiol. 41, S. 1557-1559

- BRUGGE, J.F., L.M. KITZES u. E. JAVEL (1981):
Postnatal development of frequency and intensity sensitivity of neurons in the anteroventral cochlear nucleus of kittens.
Hear. Res. 5, S. 217-229
- BUCHWALD, J.S., u. C. HUANG (1975):
Far-field acoustic response: origins in the cat.
Science 189, S. 382-384
- CAIRD, D., D. SONTHEIMER u. R. KLINKE (1985):
Intra- and extracranially recorded auditory evoked potentials in the cat. I.
Source location and binaural interaction.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 61, S. 50-60
- CLARK, G.M., Y.C. TONG, R.C. BLACK, I.C. FORSTER, J.F. PATRICK u.
D.J. DEWHURST (1977):
A multielectrode cochlear implant.
J. Laryngol. Otol. 91, S. 935-945
- CLOPTON, B.M., u. M.S. SILVERMAN (1977):
Plasticity of binaural interaction. II. Critical period and changes in midline response.
J. Neurophysiol. 40, S. 1275-1280
- COLEMAN, J.R., u. P. O'CONNOR (1979):
Effects of monaural and binaural sound deprivation on cell development in the anteroventral cochlear nucleus of rats.
Exp. Neurol. 64, S. 553-566
- DINSE, H.R., B. GODDE, T. HILGER u. C.E. SCHREINER (1996):
Optical imaging of cat auditory cortex functional topographic organization using intrinsic signals.
in: N. Elsner u. H.U. Schnitzler (Hrsg.): Göttingen Neurobiology Report 1996.
Thieme, Stuttgart, S. 246
- DJOURNO, A., u. C. EYRIES (1957):
Prothese auditive par excitation électrique a distance du nerf sensoriel a l' aide d' un bobinage inclus a demeure.
Presse Med. 35, S. 14-17

- DOBIE, R.A., u. C.I. BERLIN (1979):
Binaural interaction in brainstem-evoked responses.
Arch. Otolaryngol. 105, S. 391-398
- DOLAN, D.F., D.C. TEAS u. J.P. WALTON (1985):
Postnatal development of physiological responses in auditory nerve fibers.
J. Acoust. Soc. Am. 78, S. 544-554
- EGGERMONT, J.J., C.W. PONTON, S.G. COUPLAND u. R. WINKELAAR
(1991):
Frequency dependent maturation of the cochlea and brainstem evoked
potentials.
Acta Otolaryngol. Stockh. 111, S. 220-224
- EHRET, G., u. R. ROMAND (1981):
Postnatal development of absolute auditory thresholds in kittens.
J. Comp. Physiol. Psychol. 95, S. 304-311
- EL KASHLAN, H.K., A.D. NOORILY, J.K. NIPARKO u. J.M. MILLER
(1993):
Metabolic activity of the central auditory structures following prolonged
deafferentation.
Laryngoscope 103, S. 399-405
- EVANS, E.F., u. P.G. NELSON (1973):
The responses of single neurones in the cochlear nucleus of the cat as a function
of their location and the anaesthetic state.
Exp. Brain Res. 17, S. 402-427
- FERNANDEZ, C., u. R. HINOJOSA (1974):
Postnatal development of endocochlear potential and stria vascularis in the cat.
Acta Otolaryngol. Stockh. 78, S. 173-186
- FUCHS, P.A. (1992):
Development of frequency tuning in the auditory periphery.
Curr. Opin. Neurobiol. 2, S. 457-461

FULLERTON, B.C., R.A. LEVINE, H.L. HOSFORD DUNN u. N.Y. KIANG (1987):

Comparison of cat and human brainstem auditory evoked potentials.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 66, S. 547-570

FURST, M., R.A. LEVINE, A.D. KORCZYN, B.C. FULLERTON, R. TADMOR u. D. ALGOM (1995):

Brainstem lesions and click lateralization in patients with multiple sclerosis.
Hear. Res. 82, S. 109-124

GLENDENNING, K.K., K.A. HUTSON, R.J. NUDO u. R.B. MASTERTON (1985):

Acoustic chiasm II: anatomical basis of binaurality in lateral superior olive of cat.

J. Comp. Neurol. 232, S. 261-285

GODDE, B., G. REUTER, T. HILGER, S.-M. CORDS, T. LENARZ, W.V. SEELEN u. H.R. DINSE (1996):

Optical imaging of cat auditory cortical organization following acute electrical stimulation of a multi-channel cochlear implant.

in: N. Elsner u. H.U. Schnitzler (Hrsg.): Göttingen Neurobiology Report 1996. Thieme, Stuttgart, S. 245

GOLD, T. (1948):

Hearing. II. The physical basis of the action of the cochlea.

Proc. R. Soc. Lond. 135, S. 492-498

GOLDSTEIN, M.H., M. ABELES, R.L. DALY u. J. McINTOSH (1970):

Functional architecture in cat primary auditory cortex: Tonotopic organization.

J. Neurophysiol. 33, S. 188-197

GUINAN, J.J., B.E. NORRIS u. S.S. GUINAN (1972):

Single auditory units in the superior olivary complex. II. Locations of unit categories and tonotopic organization.

J. Neurosci. 4, S. 147-166

- HAAS, G.H. (1994):
Körperliche und geistige Entwicklung des Kindes (erläuternde und ergänzende Ausführungen).
Eur. Arch. Otorhinolaryngol. Suppl. 1, S. 121-127
- HARRIS, D.M., u. P. DALLOS (1984):
Ontogenetic changes in frequency mapping of a mammalian ear.
Science 225, S. 741-743
- HARRISON, J.M., u. W.B. WARR (1962):
A study of the cochlear nuclei and ascending auditory pathways of the medulla.
J. Comp. Neurol. 119, S. 341-379
- HARRISON, R.V., S.G. STANTON, D. IBRAHIM, A. NAGASAWA u. R.J. MOUNT (1993):
Neonatal cochlear hearing loss results in developmental abnormalities of the central auditory pathways.
Acta Otolaryngol. Stockh. 113, S. 296-302
- HARTMANN, R., S. HEID u. R. KLINKE (1996):
Neuronal activity in the auditory cortex and inferior colliculus of congenitally deaf white cats evoked by electrical cochlear stimulation.
in: N. Elsner u. H.U. Schnitzler (Hrsg.): Göttingen Neurobiology Report 1996.
Thieme, Stuttgart, S. 460
- HARTMANN, R., u. R. KLINKE (1990):
Response characteristics of nerve fibers to patterned electrical stimulation.
in: J. Miller u. F.A. Spelman (Hrsg.): Cochlear implants.
Springer-Verlag, New York, S. 135-160
- HARTSHORN, D.O., J.M. MILLER u. R.A. ALTSCHULER (1992):
protective effect of electrical stimulation in the deafened guinea pig cochlea.
Otolaryngology - Head and Neck Surgery 104(3), S. 311-319
- HATSUSHIKA, S., R.K. SHEPHERD, Y.C. TONG, G.M. CLARK u. S. FUNASAKA (1990):
Dimensions of the scala tympani in the human and cat with reference to cochlear implants.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 99, S. 871-876

HEID, S., T.K. JÄHN-SIEBERT, R. KLINKE, R. HARTMANN u. G. LANGNER (1996):
Quantitative analysis of the projection from cochlear nucleus to inferior colliculus in congenitally deaf white cats by means of retrograde transport of a fluorescent tracer.
in: N. Elsner u. H.U. Schnitzler (Hrsg.): Göttingen Neurobiology Report 1996. Thieme, Stuttgart, S. 515

HELMHOLTZ, H.L.F. (1875):
On the sensations of tone.
Longmans, London.

HESSEL, H., S. ERNST, A. FOERST, M. WALGER u. W. WALKOWIAK (1996):
Ontogeny and neural plasticity in the auditory system of the gerbil (*Meriones unguiculatus*).
in: N. Elsner u. H.U. Schnitzler (Hrsg.): Göttingen Neurobiology Report 1996. Thieme, Stuttgart, S. 212

HODGES, A.V., R.A. RUTH, P.R. LAMBERT u. T.J. BALKANY (1994):
Electric auditory brainstem responses in nucleus multichannel cochlear implant users.
Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg. 120, S. 1093-1099

HOTH, S., u. T. LENARZ (1994):
Elektrische Reaktionsaudiometrie.
Springer, Berlin.

HOUSE, W.F., u. J. URBAN (1973):
Long term results of electrode implantation and electronic stimulation of the cochlea in man.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 82, S. 504-517

HUANGFU, M., u. J.C. SAUNDERS (1983):
Auditory development in the mouse: structural maturation of the middle ear.
J. Morphol. 176, S. 249-259

HULTCRANTZ, M., R. SNYDER, S. REBSCHER u. P.A. LEAKE (1991):
Effects of neonatal deafening and chronic intracochlear electrical stimulation of
the cochlear nucleus in cats.
Hear Res. 54, S. 272-280

JEWETT, D.L. (1970):
Volume-conducted potentials in response to auditory stimuli as detected by
averaging in the cat.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 28, S. 609-618

KASPER, A., M. PELIZZONE u. P. MONTANDON (1992):
Electrically evoked auditory brainstem responses in cochlear implant patients.
ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec. 54, S. 285-294

KELLER, P., S.-M. CORDS, G. REUTER u. T. LENARZ (1996):
Development of auditory evoked brainstem response latencies and amplitudes
in the kitten.
in: N. Elsner u. H.U. Schnitzler (Hrsg.): Göttingen Neurobiology Report 1996.
Thieme, Stuttgart, S. 243

KIANG, N.Y., J.M. RHO, C.C. NORTHROP, M.C. LIBERMAN u. D.K.
RYUGO (1982):
Hair-cell innervation by spiral ganglion cells in adult cats.
Science 217, S. 175-177

KLÜNTER, H.-D., W. WALKOWIAK, H. HESSEL, S. ERNST, A. FOERST u.
M. WALGER (1996):
Influence of deprivation on the development of the auditory brainstem of the
gerbil (*Meriones unguiculatus*): Histological and immunohistological
investigations.
in: N. Elsner u. H.U. Schnitzler (Hrsg.): Göttingen Neurobiology Report 1996.
Thieme, Stuttgart, S. 213

KRAUS, H.J., u. K. AULBACH-KRAUS (1981):
Morphological changes in the cochlea of the mouse after the onset of hearing.
Hear. Res. 4, S. 89-102

KRAUS, N., D.I. SMITH, N.L. REED, J. WILLOTT u. J. ERWIN (1985):
Auditory brainstem and middle latency responses in non-human primates.
Hear. Res. 17, S. 219-226

LARSEN, S.A., u. T.M. KIRCHHOFF (1992):
Anatomical evidence of synaptic plasticity in the cochlear nuclei of white deaf
cats.
Experimental Neurology 115, S. 151-157

LAVINE, R.A. (1971):
Phase-locking in the response of single neurones in cochlear nuclear complex of
cat to low frequency tonal stimuli.
J. Neurophysiol. 34, S. 467-483

LEAKE-JONES, P.A., M.C. VIVION, B.F. O'REILLY u. M.M. MERZENICH
(1982):
Deaf animal models for studies of a multichannel cochlear prosthesis.
Hear. Res. 8, S. 225-246

LEAKE, P.A., G.T. HRADEK, S.J. REBSCHER u. R.L. SNYDER (1991):
Chronic intracochlear electrical stimulation induces selective survival of spiral
ganglion neurons in neonatally deafened cats.
Hear. Res. 54, S. 251-271

LEAKE, P.A., R.L. SNYDER, G.T. HRADEK u. S.J. REBSCHER (1992):
Chronic intracochlear electrical stimulation in neonatally deafened cats: effects
of intensity and stimulating electrode location.
Hear. Res. 64, S. 99-117

LEAKE, P.A., R.L. SNYDER, G.T. HRADEK u. S.J. REBSCHER (1995):
Consequences of chronic extracochlear electrical stimulation in neonatally
deafened cats.
Hear. Res. 82, S. 65-80

LEHNHARDT, E. (1989):
Das Cochlear Implant.
in: G. Reiss, W. Walkowiak, H.P. Zenner, P.K. Plinkert u. E. Lehnhardt (Hrsg.):
Das stato-akustische Organ.
Duphar, Hannover, S. 86-88

- LEV, A., u. H. SOHMER (1972):
Sources of averaged neural responses recorded in animal and human subjects during cochlear audiometry (electro-cochleogram).
Arch. Klin. Exp. Ohren. Nasen. Kehlkopfheilkd. 201, S. 79-90
- LIBERMAN, M.C. (1982):
The cochlear frequency map for the cat: Labeling auditory-nerve fibers of known characteristic frequency.
J. Acoust. Soc. Am. 72, S. 1441-1449
- LINDEMAN, H.H., H.W. ADES, G. BREDBERG u. H. ENGSTROM (1971):
The sensory hairs and the tectorial membrane in the development of the cat's organ of Corti. A scanning electron microscopic study.
Acta Otolaryngol. Stockh. 72, S. 229-242
- LUSTIG, L.R., P.A. LEAKE, R.L. SNYDER u. S.J. REBSCHER (1994):
Changes in the cat cochlear nucleus following neonatal deafening and chronic intracochlear electrical stimulation.
Hear. Res. 74, S. 29-37
- MAIR, I.W. (1973):
Hereditary deafness in the white cat.
Acta Otolaryngol. Suppl. Stockh. 314, S. 1-48
- MELCHER, J.R., J.J. GUINAN, I.M. KNUDSON u. N.Y. KIANG (1996a):
Generators of the brainstem auditory evoked potential in cat. II. Correlating lesion sites with waveform changes.
Hear. Res. 93, S. 28-51
- MELCHER, J.R., I.M. KNUDSON, B.C. FULLERTON, J.J. GUINAN, B.E. NORRIS u. N.Y. KIANG (1996b):
Generators of the brainstem auditory evoked potential in cat. I. An experimental approach to their identification.
Hear. Res. 93, S. 1-27
- MELCHER, J.R., u. N.Y. KIANG (1996):
Generators of the auditory evoked potential in cat. III: identified cell populations.
Hear. Res. 93, S. 53-71

MERZENICH, M.M., P.L. KNIGHT u. G.L. ROTH (1975):
Representation of cochlea within primary auditory cortex in the cat.
J. Neurophysiol. 38, S. 231-249

MILLER, C.A., P.J. ABBAS u. C.J. BROWN (1993):
Electrically evoked auditory brainstem response to stimulation of different sites
in the cochlea.
Hear. Res. 66, S. 130-142

MØLLER, A.R., u. J. BURGESS (1986):
Neural generators of the brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) in the
rhesus monkey.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 65, S. 361-372

MØLLER, A.R., u. H.D. JHO (1988):
Responses from the brainstem at the entrance of the eighth nerve in human to
contralateral stimulation.
Hear. Res. 37, S. 47-52

MOUNT, R.J., R.V. HARRISON, S.G. STANTON u. A. NAGASAWA (1991):
Correlation of cochlear pathology with auditory brainstem and cortical
responses in cats with frequency hearing loss.
Scanning Microscopy 5(4), S. 1105-1113

NADOL, J.B. (1990):
Synaptic morphology of inner and outer hair cells of the human organ of Corti.
J. Electron. Microsc. Tech. 15, S. 187-196

NI, D., H.L. SELDON, R.K. SHEPHERD u. G.M. CLARK (1993):
Effect of chronic electrical stimulation on cochlear nucleus neuron size in
normal hearing kittens.
Acta Otolaryngol. 113, S. 489-497

NIEWENHUYNS, R., J. VOOGD u. C.V. HUIJZEN (1988):
Das Zentralnervensystem des Menschen.
Springer, Berlin.

OSEN, K.K. (1969):

The intrinsic organization of the cochlear nuclei in the cat.

Acta Otolaryngol Stockh. 67, S. 352-359

PANTEV, C., O. BERTRAND, C. EULITZ, C. VERKINDT, S. HAMPSON, G. SCHUIERER u. T. ELBERT (1995):

Specific tonotopic organizations of different areas of the human auditory cortex revealed by simultaneous magnetic and electric recordings.

Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 94, S. 26-40

PONTON, C.W., J.J. EGGERMONT, S.G. COUPLAND u. R. WINKELAAR (1992):

Frequency-specific maturation of the eighth nerve and brainstem auditory pathway: evidence from derived auditory brainstem responses (ABRs).

J. Acoust. Soc. Am. 91, S. 1576-1586

PUJOL, R., u. R. MARTY (1970):

Postnatal maturation in the cochlea of the cat.

J. Comp. Neurol. 139, S. 115-120

RAJAN, R., D.R.F. IRVINE, L.Z. WISE u. P. HEIL (1993):

Effect of unilateral partial cochlear lesions in adult cats on the representation of lesioned and unlesioned cochleas in primary auditory cortex.

J. Comp. Neurol. 338, S. 17-49

REUTER, G., S.-M. CORDS, P. ISSING u. T. LENARZ (1996):

Acute and chronic effects of electrical intracochlear multichannel high rate stimulation on the auditory brainstem response in neonatally deafened kittens.

Adv. Otorhinolaryngol. (im Druck)

ROMAND, R. (1983):

Development in the frequency selectivity of auditory nerve fibers in the kitten.

Neurosci. Lett. 35, S. 271-276

ROMAND, R., u. G. EHRET (1984):

Development of sound production in normal, isolated, and deafened kittens during the first postnatal months.

Dev. Psychobiol. 17, S. 629-649

ROMAND, R., u. M.R. ROMAND (1982):

Myelination kinetics of spiral ganglion cells in kitten.

J. Comp. Neurol. 204, S. 1-5

ROMAND, R., A. SANS, M.R. ROMAND u. R. MARTY (1976):

The structural maturation of the stato-acoustic nerve in the cat.

J. Comp. Neurol. 170, S. 1-16

ROSE, J.E., D.D. GREENWOOD u. J.M. GOLDBERG (1963):

Some discharge characteristics of single neurons in the inferior colliculus of the cat. I. Tonotopical organization, relation of spike counts to tone intensity, and firing patterns of single element.

J. Neurophysiol. 25, S. 294-320

RUBEN, R.J., u. I. RAPIN (1980):

Plasticity of the developing auditory system.

Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 89, S. 303-311

SCHWARTZ, D.R., J. SCHACHT, J.M. MILLER, K. FREY u. R.A.

ALTSCHULER (1993):

Chronic electrical stimulation reverses deafness-related depression of electrically evoked 2-deoxyglucose activity in the guinea pig inferior colliculus.

Hear. Res. 70, S. 243-249

SHALLOP, J.K., A.L. BEITER, D.W. GOIN u. R.E. MISCHKE (1990):

Electrically evoked auditory brainstem responses (EABR) and middle latency responses (EMLR) obtained from patients with the nucleus multichannel cochlear implant.

Hear. Hear. 11, S. 5-15

SHEPHERD, R.K., G.M. CLARK, B.C. PYMAN, R.L. WEBB, M.T.

MURRAY u. M.E. HOUGHTON (1985):

Histopathology following electrode insertion and chronic electrical stimulation. in: R.A. Schindler u. M.M. Merzenich (Hrsg.): Cochlear Implants.

Raven Press, New York, S. 65-81

SHEPHERD, R.K., J. MATSUSHIMA, R.L. MARTIN u. G.M. CLARK (1994):
Cochlear pathology following chronic electrical stimulation of the auditory
nerve: II Deafened kittens.
Hear. Res. 81, S. 150-166

SHEPHERD, R.K., J. MATSUSHIMA, R.E. MILLARD u. G.M. CLARK
(1991):
Cochlear pathology following chronic electrical stimulation using non charge
balanced stimuli.
Acta Otolaryngol. Stockh. 111, S. 848-860

SHIRANE, M., u. R.V. HARRISON (1991):
The effects of long and short term profound deafness on the responses of
inferior colliculus to electrical stimulation of the cochlea.
Acta Otolaryngol. Suppl. Stockh. 489, S. 32-40

SNYDER, R., P. LEAKE, S. REBSCHER u. R. BEITEL (1995):
Temporal resolution of neurons in cat inferior colliculus to intracochlear
electrical stimulation: effects of neonatal deafening and chronic stimulation.
J. Neurophysiol. 73, S. 449-467

SPOENDLIN, H. (1969):
Innervation patterns in the organ of Corti of the cat.
Acta Otolaryngol. Stockh. 67, S. 239-254

SPOENDLIN, H., u. A. SCHROTT (1989):
Analysis of the human auditory nerve.
Hear. Res. 43, S. 25-38

STRUTZ, J. (1994):
Anatomie und Deprivation der Hörbahn.
in: T. Lenarz, E. Lehnhardt u. B. Bertram (Hrsg.): Cochlear Implant bei
Kindern.
Thieme, Stuttgart, S. 19-31

STUERMER, I.W., u. H. SCHEICH (1996):
Monaural hearing loss from onset of hearing interferes with normal development of auditory cortex in the mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*).
in: N. Elsner u. H.U. Schnitzler (Hrsg.): Göttingen Neurobiology Report 1996. Thieme, Stuttgart, S.203

TYKOCINSKI, M., R.K. SHEPHERD u. G.M. CLARK (1995):
Reduction in excitability of the auditory nerve following electrical stimulation at high stimulus rates.
Hear. Res. 88, S. 124-142

VAN DEN HONERT, C., u. P.H. STYPULKOWSKI (1986):
Characterization of the electrically evoked auditory brainstem response (ABR) in cats and humans.
Hear. Res. 21, S. 109-126

VAN DEN HONERT, C., u. P.H. STYPULKOWSKI (1987):
Single fiber mapping of spatial excitation patterns in the electrically stimulated auditory nerve.
Hear. Res. 29, S. 195-206

VERKINDT, C., O. BERTRAND, F. PERRIN, J.F. ECHALLIER u. J. PERNIER (1995):
Tonotopic organization of the human auditory cortex: N100 topography and multiple dipole model analysis.
Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 96, S. 143-156

VOORDECKER, P., E. BRUNKO u. Z. DE BEYL (1988):
Selective unilateral absence or attenuation of wave V of brainstem auditory evoked potentials with intrinsic brainstem lesions.
Arch. Neurol. 45, S. 1272-1276

WADA, S.I., u. A. STARR (1983a):
Generation of auditory brainstem responses (ABRs). II. Effects of surgical section of the trapezoid body on the ABR in guinea pigs and cat.
Electroencephalogr. Clin Neurophysiol. 56, S. 340-351

WADA, S.I., u. A. STARR (1983b):

Generation of auditory brainstem responses (ABRs). I. Effects of injection of a local anesthetic (procaine HCl) into the trapezoid body of guinea pigs and cat. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 56, S. 326-339

WALSH, E.J., J. McGEE u. E. JAVEL (1986a):

Development of auditory-evoked potentials in the cat. I. Onset of response and development of sensitivity.

J. Acoust. Soc. Am. 79, S. 712-724

WALSH, E.J., J. McGEE u. E. JAVEL (1986b):

Development of auditory-evoked potentials in the cat. III. Wave amplitudes.

J. Acoust. Soc. Am. 79, S. 745-754

WALSH, E.J., u. J.A. McGEE (1987):

Postnatal development of auditory nerve and cochlear nucleus neuronal responses in kittens.

Hear. Res. 28, S. 97-116

WANG, X., u. H. SCHEICH (1996):

Comparison of auditory cortex responses to temporal modulation of acoustical and intracochlear electrical stimulation.

in: N. Elsner u. H.U. Schnitzler (Hrsg.): *Göttingen Neurobiology Report 1996*. Thieme, Stuttgart, S. 208

WEBSTER, D.B., u. M. WEBSTER (1979):

Effects of neonatal conductive hearing loss on brainstem auditory nuclei.

Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 88, S. 684-688

WEBSTER, W.R., u. R.L. MARTIN (1991):

The development of frequency representation in the inferior colliculus of the kitten.

Hear. Res. 55, S. 70-80

WILSON, B.S., C.C. FINLEY, D.T. LAWSON, R.D. WOLFORD, D.K.

EDDINGTON u. W.M. RABINOWITZ (1991):

Better speech recognition with cochlear implants.

Nature 352, S. 236-238

WU, S.H., u. D. OERTEL (1987):

Maturation of synapses and electrical properties of cells in the cochlear nuclei.
Hear. Res. 30, S. 99-110

ZENNER, H.P. (1994):

Physiologische und biochemische Grundlagen des normalen und gestörten Gehörs.

in: H.H. Naumann, J. Helms, C. Herberhold u. E. Kastenbauer (Hrsg.): Oto-Rhino-Laryngologie in Klinik und Praxis.

Thieme, Stuttgart, S. 81-231

ZENNER, H.P., u. J. SCHACHT (1986):

Hörverlust durch Aminoglykosid Antibiotika: Angriff am Membranbaustein PIP_2 in äußeren Haarzellen als Wirkungsmechanismus.

HNO 34, S. 417-423

9 Anhang

9.1 Einzeldaten der Latenzen vor und nach chronischer elektrischer Stimulation

9.1.1 Latenzen von P II bei chronisch elektrisch stimulierten Katzen

Mittelwert - P II						
Ballelektrode		Katze				
Stimulationskategorie	dB	N4112	N511	N528	N531	N534
prae	1		1,26	1,33	1,27	1,49
	2	1,24	1,15	1,28	1,15	1,48
	3	1,22	1,12	1,20	1,26	1,37
	4		1,09	1,13	1,06	1,36
	5			1,11	1,09	1,29
	6	1,12	0,98	1,09	1,05	1,22
10-30 Tage	1	1,12	1,18	1,00		1,32
	2	1,22	1,16	0,95		1,39
	3		1,10	0,89		1,28
	4	1,24	1,03	0,86		1,22
	5		1,04	0,84		1,23
	6	1,22	1,05	0,78		1,14
45 Tage	1		1,10	1,37	1,04	1,23
	2	1,08	1,05	1,28	1,10	1,16
	3		1,04	1,23	1,04	1,11
	4	1,08	1,01	1,10	1,05	1,09
	5		1,02	1,12	1,08	1,08
	6	0,94	0,96	1,12	1,12	1,05
70 Tage	1			1,22		1,17
	2			1,20		1,09
	3			1,16		1,05
	4			1,13		1,04
	5			1,16		1,03
	6			1,16		1,01
90 Tage	1		1,12	0,96		1,32
	2			0,92		1,36
	3					1,40
	4		1,16			1,20
	5			0,92		1,12
	6					1,06

Tab. 9.1.1-1: Latenzen von P II in Abhängigkeit von Reizpegel und Zeitpunkt nach Stimulationsbeginn bei Katzen mit Ballelektroden (MW)

Mittelwert - P II						
Ringlektrode		Katze				
Stimulationskategorie	dB	N4117	N4127	N601	N602	N603
prae	1		1,30	1,48	1,30	1,24
	2	1,40	1,22	1,32	1,20	1,21
	3	1,26	1,24	1,29	1,24	1,11
	4	1,20		1,30	1,18	1,13
	5	1,32		1,27	1,15	1,12
	6		1,12	1,22	1,16	1,07
10-30 Tage	1	1,30	1,04	1,24	1,33	1,11
	2	1,41	1,10	1,29	1,23	1,09
	3	1,30		1,18	1,18	1,08
	4	1,30	1,12	1,18	1,16	1,05
	5	1,20	1,08	1,15	1,11	1,03
	6	1,19	1,06	1,12	1,07	1,00
45 Tage	1	1,16	1,00	1,08	1,24	1,16
	2	1,19	1,09	1,09	1,19	1,20
	3	1,12	1,04	1,08	1,16	1,12
	4	1,12	1,12	1,12	1,12	1,06
	5	1,04	1,16	1,11	1,11	1,04
	6	1,08	1,03	1,06	1,08	1,00
70 Tage	1	1,18	1,14	1,16	1,24	
	2	1,09	0,88	1,14	1,17	
	3	1,02		1,16	1,15	
	4	1,04	0,82	1,14	1,12	
	5	1,00		1,16	1,09	
	6	0,93	0,87	1,14	1,04	
90 Tage	1		1,00		1,32	
	2	0,92	1,02		1,21	
	3	1,24	0,86		1,16	
	4	0,97	1,08		1,09	
	5	0,96	0,84		1,06	
	6	0,90	0,99		1,00	

Tab. 9.1.1-2: Latenzen von P II in Abhängigkeit von Reizpegel und Zeitpunkt nach Stimulationsbeginn bei Katzen mit Ringlektroden (MW)

9.1.2 Latenzen von P IV bei chronisch elektrisch stimulierten Katzen

Mittelwert - P IV						
Ballelektrode		Katze				
Stimulationskategorie	dB	N4112	N511	N528	N531	N534
prae	1	2,56	2,48	2,49	2,53	2,75
	2	2,60	2,49	2,44	2,44	2,67
	3	2,52	2,40	2,37	2,47	2,62
	4	2,36	2,40	2,30	2,39	2,59
	5		2,32	2,25	2,38	2,52
	6	2,49	2,30	2,26	2,34	2,46
10-30 Tage	1	2,42	2,44	2,49		2,65
	2	2,46	2,39	2,44		2,57
	3		2,38	2,41		2,53
	4	2,44	2,30	2,34		2,55
	5		2,35	2,33		2,48
	6	2,50	2,27	2,27		2,44
45 Tage	1		2,56	2,49	2,43	2,40
	2	2,36	2,50	2,40	2,41	2,35
	3		2,46	2,31	2,33	2,33
	4	2,38	2,29	2,25	2,32	2,31
	5		2,21	2,19	2,32	2,27
	6	2,32	2,21	2,16	2,44	2,24
70 Tage	1	2,40		2,41		2,36
	2			2,29		2,29
	3	2,28		2,24		2,21
	4			2,19		2,20
	5	2,20		2,10		2,17
	6	2,18		2,08		2,16
90 Tage	1		2,52	2,44		2,32
	2		2,44	2,36		2,28
	3		2,28	2,32		2,24
	4		2,22	2,22		2,26
	5		2,20	2,16		2,20
	6		2,20			2,14

Tab. 9.1.2-1: Latenzen von P IV in Abhängigkeit von Reizpegel und Zeitpunkt nach Stimulationsbeginn bei Katzen mit Ballelektroden (MW)

Mittelwert - P IV						
Ringelektrode		Katze				
Stimulationskategorie	dB	N4117	N4127	N601	N602	N603
prae	1	2,58	2,82	2,77	2,57	2,78
	2	2,72	2,76	2,71	2,50	2,66
	3	2,50	2,70	2,69	2,46	2,63
	4	2,42	2,56	2,64	2,42	2,54
	5	2,60		2,63	2,43	2,50
	6		2,48	2,62	2,45	2,47
10-30 Tage	1	2,76	2,56	2,61	2,57	2,54
	2	2,73	2,49	2,57	2,55	2,48
	3	2,59	2,44	2,52	2,47	2,44
	4	2,59	2,39	2,48	2,51	2,39
	5	2,59	2,32	2,44	2,44	2,37
	6	2,51	2,42	2,41	2,40	2,35
45 Tage	1	2,43	2,48	2,44	2,58	2,58
	2	2,41	2,42	2,44	2,54	2,50
	3	2,44	2,36	2,43	2,47	2,42
	4	2,33	2,40	2,37	2,43	2,34
	5	2,28	2,44	2,32	2,41	2,32
	6	2,20	2,34	2,28	2,36	2,28
70 Tage	1	2,53	2,46	2,47	2,45	
	2	2,37	2,41	2,43	2,40	
	3	2,42	2,36	2,40	2,36	
	4	2,32	2,28	2,42	2,32	
	5	2,32		2,40	2,29	
	6	2,23	2,18	2,40	2,34	
90 Tage	1	2,52	2,63		2,59	
	2	2,50	2,53		2,51	
	3	2,48	2,44		2,43	
	4	2,34	2,36		2,36	
	5	2,34	2,24		2,32	
	6	2,18	2,31		2,40	

Tab. 9.1.2-2: Latenzen von P IV in Abhängigkeit von Reizpegel und Zeitpunkt nach Stimulationsbeginn bei Katzen mit Ringelektroden (MW)

9.1.3 Latenzen von P V bei chronisch elektrisch stimulierten Katzen

Mittelwert - P V						
Ballelektrode		Katze				
Stimulationskategorie	dB	N4112	N511	N528	N531	N534
prae	1	3,84	4,16	3,88	4,13	4,14
	2	3,83	3,96	3,83	3,89	4,08
	3	3,66	4,08	3,90	3,85	3,92
	4	3,40	4,00	3,82	3,80	3,87
	5			3,76	3,74	3,78
	6	3,76	3,78	3,69	3,73	3,77
10-30 Tage	1	3,74	4,01			3,93
	2	3,76	3,80	3,98		3,85
	3		3,60	3,88		3,73
	4	3,74	3,70	3,79		3,75
	5		3,76	3,79		3,73
	6	3,84	3,60	3,73		3,63
45 Tage	1			3,83	3,72	3,73
	2	3,44	3,60	3,76	3,66	3,57
	3		3,52	3,71	3,59	3,50
	4	3,58	3,42	3,64	3,60	3,45
	5		3,39	3,60	3,58	3,41
	6	3,43	3,29	3,59	3,56	3,39
70 Tage	1	3,58		3,78		3,76
	2			3,80		3,71
	3	3,48		3,67		3,53
	4			3,57		3,39
	5	3,36		3,50		3,32
	6	3,32		3,44		3,32
90 Tage	1		3,72	3,88		3,56
	2		3,68	3,76		3,44
	3		3,60	3,66		3,34
	4		3,40	3,56		3,32
	5		3,40	3,48		3,30
	6		3,32			3,24

Tab. 9.1.3-1: Latenzen von P V in Abhängigkeit von Reizpegel und Zeitpunkt nach Stimulationsbeginn bei Katzen mit Ballelektroden (MW)

Mittelwert - P V						
Ringelektrode		Katze				
Stimulationskategorie	dB	N4117	N4127	N601	N602	N603
prae	1	4,00	4,16	4,32	4,12	4,44
	2	4,12	3,98	4,23	3,99	4,30
	3	3,78	4,00	4,18	3,87	4,24
	4	3,68		4,11	3,78	4,16
	5	4,04		4,10	3,74	4,04
	6			4,07	3,83	3,98
10-30 Tage	1	4,32	3,68	4,02	3,89	3,76
	2	4,21	3,73	3,90	3,86	3,71
	3	3,80	3,56	3,83	3,77	3,63
	4	3,97	3,53	3,81	3,77	3,60
	5	3,91	4,00	3,78	3,69	3,59
	6	3,81	3,80	3,77	3,61	3,56
45 Tage	1	3,64	3,64	3,78	3,90	3,84
	2	3,72	3,70	3,75	3,80	3,80
	3	3,64	3,40	3,66	3,72	3,70
	4	3,56	3,62	3,65	3,66	3,64
	5	3,64	3,68	3,59	3,64	3,60
	6		3,50	3,58	3,59	3,54
70 Tage	1	4,08	3,72	3,83	3,71	
	2	3,67	3,62	3,80	3,65	
	3	3,92	3,64	3,80	3,60	
	4	3,48	3,49	3,73	3,59	
	5	3,76		3,70	3,49	
	6	3,38	3,34	3,66	3,56	
90 Tage	1	3,68	3,60		3,75	
	2	3,72	3,57		3,68	
	3	3,92	3,54		3,63	
	4	3,55	3,44		3,59	
	5	3,48	3,32		3,56	
	6	3,34	3,37		3,60	

Tab. 9.1.3-2: Latenzen von P V in Abhängigkeit von Reizpegel und Zeitpunkt nach Stimulationsbeginn bei Katzen mit Ringelektroden (MW)

9.1.4 Latenzen von P VI bei chronisch elektrisch stimulierten Katzen

Mittelwert - P VI						
Ballelektrode		Katze				
Stimulationskategorie	dB	N4112	N511	N528	N531	N534
prae	1	4,68	5,22	4,70	4,96	4,78
	2	4,69	4,90	4,68	4,69	4,68
	3	4,52		4,70	4,30	4,59
	4	4,36	4,72		4,40	4,51
	5		4,80		4,48	4,43
	6	4,52	4,64	4,28	4,52	4,41
10-30 Tage	1	4,48	4,85	4,72		4,71
	2	4,46	4,63	4,80		4,61
	3		4,47	4,54		4,47
	4	4,45	4,66	4,46		4,37
	5		4,29	4,32		4,35
	6	4,64	4,25	4,34		4,25
45 Tage	1		4,28	4,63	4,48	4,47
	2	4,42	4,19	4,59	4,41	4,41
	3		4,14	4,47	4,28	4,37
	4	4,32	4,05	4,37	4,34	4,27
	5		4,04	4,39	4,28	4,17
	6	4,19	3,96	4,25	4,36	4,11
70 Tage	1	4,44		4,44		4,43
	2			4,54		4,25
	3	4,16		4,29		4,13
	4			4,25		4,03
	5	4,08		4,10		3,91
	6	4,06		4,00		3,85
90 Tage	1			4,80		4,16
	2			4,32		4,06
	3			4,28		4,00
	4		4,04	4,12		3,88
	5		3,92	4,08		3,76
	6		3,96			3,76

Tab. 9.1.4-1: Latenzen von P VI in Abhängigkeit von Reizpegel und Zeitpunkt nach Stimulationsbeginn bei Katzen mit Ballelektroden (MW)

Mittelwert - P VI						
Ringelektrode		Katze				
Stimulationskategorie	dB	N4117	N4127	N601	N602	N603
prae	1	4,56	4,85	5,07	4,73	4,97
	2	4,64	4,64	4,95	4,66	4,88
	3	4,48	4,74	4,97	4,52	4,93
	4	4,44	4,32	4,76	4,45	4,87
	5	4,56		4,84	4,43	4,86
	6		4,24	4,79	4,51	4,78
10-30 Tage	1	5,03		4,68	4,52	4,52
	2	4,87	4,39	4,52	4,46	4,45
	3	4,63	4,20	4,44	4,40	4,33
	4	4,64	4,22	4,37	4,47	4,24
	5	4,67		4,31	4,33	4,20
	6	4,48	4,24	4,30	4,27	4,11
45 Tage	1	4,21	4,30	4,43	4,50	4,44
	2	4,16	4,30	4,35	4,40	4,36
	3	4,08	4,12	4,26	4,32	4,34
	4	4,03	4,40	4,22	4,26	4,22
	5		4,28	4,19	4,23	4,16
	6	4,08	4,11	4,17	4,17	4,10
70 Tage	1	4,60	4,40	4,39	4,29	
	2	4,29	4,26	4,33	4,24	
	3	4,44	4,16	4,26	4,20	
	4	4,11	4,13	4,32	4,16	
	5	4,28		4,32	4,15	
	6	3,98	3,95	4,32	4,12	
90 Tage	1	4,37	4,61		4,43	
	2	4,33	4,35		4,32	
	3	4,28	4,28		4,24	
	4	4,17	4,20		4,16	
	5	4,10	4,00		4,15	
	6	3,92	4,04		4,16	

Tab. 9.1.4-2: Latenzen von P VI in Abhängigkeit von Reizpegel und Zeitpunkt nach Stimulationsbeginn bei Katzen mit Ringelektroden (MW)

9.2 Einzeldaten der Potentiallatenzen bei unstimulierten Kontrolltieren

Ballelektrode	Potential	Stimulationskategorie	dB	Katze (unstimulierte Kontrolle)			
				N527	N532	N554	
Mittelwert P II	prae		1	1,19	1,30	1,23	
			2	1,18	1,25	1,18	
			3	1,14	1,28	1,12	
			4	1,11	1,17	1,11	
			5	1,07	1,17	1,08	
			6	1,05	1,11	1,06	
	> 90 Tage (unstimuliert)			1	1,04	1,01	0,93
				2	1,00	1,01	0,97
				3	1,00	0,98	0,97
				4	0,96	0,94	0,98
				5	0,94	0,94	0,98
				6	0,92	0,93	0,97
Mittelwert P IV	prae		1	2,50	2,57	2,57	
			2	2,46	2,47	2,56	
			3	2,42	2,51	2,49	
			4	2,39	2,40	2,45	
			5	2,33	2,41	2,40	
			6	2,28	2,35	2,37	
	> 90 Tage (unstimuliert)			1	2,24	2,35	2,43
				2	2,23	2,29	2,39
				3	2,18	2,31	2,34
				4	2,08	2,33	2,34
				5	2,14	2,29	2,34
				6	2,12	2,22	2,30
Mittelwert P V	prae		1	4,14	3,84	4,01	
			2	4,04	3,88	3,93	
			3	4,02	4,04	3,89	
			4	3,89	3,86	3,80	
			5	3,82	3,85	3,74	
			6	3,81	3,76	3,71	
	> 90 Tage (unstimuliert)			1	3,80	3,76	3,75
				2	3,72	3,69	3,71
				3	3,72	3,65	3,72
				4	3,64	3,64	3,66
				5	3,72	3,67	3,63
				6	3,70	3,61	3,53
Mittelwert P VI	prae		1		4,71	4,62	
			2		4,64	4,64	
			3		4,58	4,51	
			4		4,50	4,47	
			5	4,24	4,49	4,37	
			6	4,48	4,41	4,24	
	> 90 Tage (unstimuliert)			1	4,20	4,49	4,46
				2	4,08	4,46	4,29
				3	4,12	4,46	4,31
				4		4,25	4,17
				5		4,11	4,15
				6		4,16	4,11

Tab. 9.2-1: Latenzen von P II - P VI in Abhängigkeit vom Reizpegel bei unstimulierten Kontrollen (MW)

9.3 Einzeldaten der Interpotentiallatenzen

IPL (1-6 dB)	Elektrodentyp	Katze	Stimulationskategorie				
			prae	10-30 Tage	45 Tage	70 Tage	90 Tage
IPL II - IV	Ballelektrode	N4112	1,37	1,25	1,31		
		N511	1,31	1,22	1,32		1,17
		N528	1,19	1,49	1,10	1,08	1,37
		N531	1,29		1,30		
		N534	1,23	1,23	1,20	1,17	1,02
	Ringlelektrode	N4117	1,25	1,34	1,22	1,31	1,38
		N4127	1,45	1,32	1,33	1,40	1,45
		N601	1,37	1,31	1,27	1,26	
		N602	1,28	1,31	1,30	1,23	1,28
		N603	1,44	1,36	1,30		
IPL IV - V	Ballelektrode	N4112	1,23	1,33	1,13	1,20	
		N511	1,57	1,43	1,16		1,21
		N528	1,49	1,47	1,39	1,42	1,37
		N531	1,41		1,26		
		N534	1,32	1,24	1,19	1,27	1,13
	Ringlelektrode	N4117	1,35	1,38	1,25	1,27	1,22
		N4127	1,26	1,24	1,19	1,21	1,07
		N601	1,49	1,35	1,29	1,34	
		N602	1,42	1,28	1,25	1,24	1,21
		N603	1,60	1,21	1,28		
IPL V - VI	Ballelektrode	N4112	0,84	0,73	0,78	0,75	
		N511	0,81	0,82	0,62		0,60
		N528	0,65	0,64	0,77	0,64	0,60
		N531	0,77		0,74		
		N534	0,65	0,69	0,79	0,60	0,57
	Ringlelektrode	N4117	0,63	0,71	0,51	0,61	0,55
		N4127	0,66	0,67	0,63	0,63	0,73
		N601	0,74	0,58	0,60	0,57	
		N602	0,67	0,64	0,60	0,60	0,60
		N603	0,64	0,66	0,59		

Tab. 9.3-1: Interpotentiallatenzen vor und nach chronischer elektrischer Stimulation (MW, Reizpegel 1-6 dB)

IPL (1-6 dB)	Katze	Zeitpunkt	
		prae	> 90 Tage
IPL II - IV	N527	1,27	1,22
	N532	1,23	1,33
	N554	1,34	1,38
IPL IV - V	N527	1,54	1,56
	N532	1,42	1,37
	N554	1,37	1,31
IPL V - VI	N527	0,63	0,49
	N532	0,72	0,63
	N554	0,62	0,55

Tab. 9.3.-2: Interpotentiallatenzen bei unstimulierten Kontrollen (MW; 1-6 dB)

Herrn Prof. Dr. Thomas Lenarz danke ich für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit und seine freundliche Betreuung während der Anfertigung der Arbeit.

Herrn PD Dr. Günter Uhr sei für seine freundliche und unkomplizierte Betreuung der Arbeit gedankt.

Herrn Dr. Günter Reuter danke ich ganz herzlich für die freundschaftliche und intensive Betreuung, seine stete Diskussionsbereitschaft und sein Engagement in der Schlußphase der Arbeit.

Dr. med. Rainer Hartrampf und Dr. med. Peter Issing gilt mein Dank für die Durchführung der Implantationen der Cochlea-Implantat-Elektroden.

Herrn Prof. Dr. Hans-Jürgen Hedrich sei für die Bereitstellung der Räumlichkeiten des Zentralen Tierlaboratoriums der Medizinischen Hochschule Hannover für die Operationen und die Messungen der Hirnstammpotentiale gedankt.

Für die kollegiale und freundschaftliche Mitarbeit in allen Phasen der Arbeit möchte ich mich bei Petra Keller bedanken.

Für die Einrichtung des Meßplatzes zur Ableitung elektrisch evozierter Hirnstammpotentiale danke ich Frau Dipl. Ing. Carolin Frohne.

Für die Vorbereitung und Assistenz der Operationen möchte ich mich bei Cornelia, Gabriele, Peter und Silvia bedanken.

Frau Rosemarie Mörstedt sei für ihren nimmermüden Einsatz und die freundschaftliche Atmosphäre in der Katzenhaltung gedankt.

Maria und Sarah-Maria gilt mein liebevoller Dank für ihre Geduld.