

6. Zusammenfassung

Cochlea-Implantate sind in der Lage, das Spektrum der Hörhilfen bei adult ertaubten und kongenital tauben Menschen, denen konventionelle Hörhilfen keine ausreichenden Hörinformationen mehr bieten können, zu erweitern.

Diese elektrischen Reizprothesen, die als Ersatz für das ausgefallene Hörsinnesorgan eingesetzt werden, sind bei vollständig ertaubten Menschen die einzige Möglichkeit der Rehabilitation.

Durch einen rapiden technischen Fortschritt entwickelte sich das Cochlea-Implantat, das zunächst nur eine Lauterkennung und dadurch eine Verbesserung des Lippenlesens ermöglichte, zu einer Hörprothese, die eine Spracherkennung ohne zusätzliche optische Unterstützung durch Lippenlesen gewährleistet.

Obwohl das Cochlea-Implantat zunehmend mit Erfolg eingesetzt wird, weiß man noch zu wenig über die Auswirkung der akustischen Deprivation und der chronischen elektrischen intracochleären Stimulation auf die neuronale Organisation des ausgereiften auditorischen Cortex.

Diese Auswirkungen werden in der vorliegenden Untersuchung anhand einer quantitativen morphologischen Zellzählung im primären, sekundären und anterioren auditorischen Feld dargestellt. Plastische Veränderungen und stimulationsabhängige cortikale Reorganisationsprozesse stehen im Fokus der Beobachtung.

Dabei wurde in dieser Arbeit mit einem an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Medizinischen Hochschule Hannover entwickelten und bereits etablierten Tiermodell gearbeitet.

Um die vollständige Ausreifung des auditorischen Systems zu gewährleisten, wurden 12 normal hörende Tiere mit einem Lebensalter von mindestens 26 Wochen in den Versuch aufgenommen. Diese Tiere sind damit ein Modell für postlingual ertaubte Menschen. Die vollständige Ertaubung erfolgte durch die beidseitige Gabe von 1 ml Kanamycinsulphat-Lösung direkt in die Paukenhöhle, nachdem das Trommelfell perforiert wurde. Der Erfolg der Ertaubung wurde mit Hilfe der Hirnstammaudiometrie nach akustischer Stimulation kontrolliert. Nach drei Monaten wurden die ertaubten Tiere mit einer aus der Humanmedizin stammenden

Innenohrelektrode einseitig intracochlear implantiert. Anschließend wurden sieben Katzen über einen Zeitraum von 58-110 Tagen an fünf Tagen die Woche, täglich für mindestens vier Stunden stimuliert. Zuvor war mit Hilfe der ERA-Meßapparatur die Reizschwelle für die Elektrodenkontakte bestimmt worden.

Die Beschallung erfolgte dabei durch Umgebungsgeräusche. Insbesondere Lautäußerungen von Artgenossen, betreuenden Personen und Geräusche von einem in der Nähe aufgestellten Radiogerät waren entscheidend, damit eine konstante Stimulation aller Elektrodenkombinationen gewährleistet war.

Eine bereits bestehende Kontrollgruppe aus sechs normal hörenden adulten Katzen wurde um drei weitere Tiere erweitert.

Nach dem finalen Versuch wurden die Gehirne entnommen, die einzelnen Gehirnschnitte freipräpariert und für die morphologische Untersuchung aufbereitet. Anschließend wurde der auditorische Cortex im Kryostat geschnitten. 20 µm dünne Schnitte wurden auf sechs Serien verteilt, mit jeweils zwei Schnitten pro Objekträger.

Zwei aufeinanderfolgende Schnittpaare wurden jeweils mit der Thionin-Färbung gefärbt und mit der Acetylcholinesterase dargestellt. Mit Hilfe der AChE-Darstellung konnten die Grenzen des primären auditorischen Feldes bei den hörenden und auch bei den Versuchstieren festgelegt werden. In dem jeweils nachfolgenden Schnitt wurden in einem definierten Zählfenster von 300 × 300 µm innerhalb der Lamina III des primären (AI), des sekundären (AII) und des anterioren auditorischen Feldes (AAF) Zellzählungen vorgenommen. Es wurden jeweils sowohl die Gesamt- als auch die Pyramidenzellzahlen bestimmt.

Zur Korrelationsberechnung wurden der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen, sowie der U-Test von Mann und Whitney verwendet. Als signifikant galten Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p < 0,05$.

Die Ergebnisse bei den adult experimentell ertaubten Tieren zeigten im Vergleich zu den hörenden Tieren im primären auditorischen Cortex einen signifikanten Gesamtzellverlust um 9,2 % und einen signifikanten Pyramidenzellverlust um 33,3 %. Dieser Zellverlust konnte durch die chronische elektrische intracochleäre Stimulation nicht aufgehoben werden. Der Seitenvergleich der beiden Cortexhälften bei den stimulierten Tieren zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Pyramiden- und Gesamtzellanzahl. Im AII-Feld zeigten sich keine signifi-

kanten Abweichungen in der Anzahl der Gesamt- und der Pyramidenzellen bei den adult experimentell ertaubten und den adult experimentell ertaubten, chronisch elektrisch intracochleär stimulierten Tieren im Vergleich zu den hörenden Tieren.

Im AA-Feld fanden sich deprivationsbedingte Zellverluste nur im Bezug auf die Pyramidenzellzahlen. Auch hier konnten die Verluste nicht durch die chronische elektrische intracochleäre Stimulation aufgehoben werden.

Mit diesen Ergebnissen wurde auf cortikaler Ebene eine Zelldegeneration nach einem pharmakologisch induzierten Verlust der inneren Haarzellen und daraus resultierender vollständiger akustischer Deprivation dargestellt

Diesen morphologischen Deprivationseffekten konnte auch durch die hier durchgeführte chronische elektrische intracochleäre Stimulation mit dem Cochlea-Implantat nicht entgegen gewirkt werden

Mit dieser Studie konnte gezeigt werden, daß die Deprivationseffekte in der ausgereiften Hörbahn nicht so ausgeprägt sind, wie in neonatal experimentell ertaubten Tieren.

Außerdem zeigte sich, daß es durch Implantation mit einem Cochlea-Implantat nicht zu Schädigungen in der neuronalen Organisation des auditorischen Cortex kommt. Inwieweit die Auswirkungen der akustischen Deprivation auf die auditorischen Assoziationsgebiete durch eine noch länger andauernde Stimulation verhindert werden können, könnten Langzeitversuche besser zeigen.

7. Summary

*Influence of chronic electric intracochlear stimulation on neuronal plasticity of the mature central auditory pathway in adult pharmacologically deafened cats:
A quantitative morphological study of the auditory cortex*

Sandra Brokbals

Cochlear implants have become the only method for rehabilitating profoundly deaf people. The implant success has progressed rapidly from an auditory prosthesis that obtains sound detection and progresses in speech-reading to one that furnishes enough information to allow speech understanding without the aid of lip-reading.

Although cochlear implants are used successfully in deaf patients, less is known about the consequence of acoustic deprivation and chronic electric intracochlear stimulation on the neuronal organization of the mature auditory system.

These possible effects are examined by means of a quantitative morphologic study of the primary, secondary and anterior auditory field

An animal model already established at the ENT Department of the Medical School Hanover was used in this examination

Twelve normally hearing cats with a minimum age of 26 weeks were used to ensure complete development of the auditory pathway. They were deafened by intrascalar application of Kanamycinsulphat-solution after destroying the eardrum. The result of the deafening was controlled by brainstem audiometry. In seven adult deafened cats multichannel electrodes were implanted into the scala tympani of the cochlea. Subsequently these cats were stimulated with biphasic square-wave pulses over a period of 58-110 days at a level of 2 dB above the electrically-evoked auditory brainstem response (EABR) threshold for four hours per day, five days per week. The stimulation was induced by surrounding noise. Due to noise of other cats, staff people and a radio, a constant stimulation of all electrode combinations was achieved. An already existing control group of six normally hearing cats was extended by another three cats.

After the final experiment the brains of the cats were removed and prepared for the morphological examination. The auditory cortex was cut serially by a kryostat. Two 20 μm thick sections were arranged on one slide. Two successive sections were used. One was stained with thionin and the other was incubated to demonstrate acetylcholinesterase activity.

Acetylcholinesterase activity can define histochemically the boundaries of the primary auditory cortex in adult deafened, and in adult deafened and additionally stimulated cats as well as in normal hearing cats. In the following Nissl- stained slide the total number of cells and the pyramidal cells in particular were counted in a defined area of $300 \times 300 \mu\text{m}$ in the primary, secondary and anterior auditory field. For statistical evaluation the Wilcoxon-test and U-test of Mann und Whitney were used.

The results in the primary auditory cortex in adult deafened cats showed a significant cell loss in the amount of the whole population of neurons of about 9,2 percent, and a loss of pyramidal cells of about 33,3 percent compared to the normal hearing cats. Between the deprived animals and the deafened, chronically stimulated ones, there is no statistical difference in the amount of the pyramidal cells and the whole population of neurons in primary auditory cortex.

A comparison of both sides of the chronically stimulated animals showed that there is no statistically significant difference between the ipsilateral and contralateral side.

The secondary auditory cortex showed no significant cell loss, neither when comparing adult deafened and normal hearing cats, nor in comparison of completely deprived and adult deafened, chronically stimulated cats. In the anterior auditory field we found a decrease in pyramidal cells in totally deprived cats when compared to normal hearing cats. As in the primary auditory cortex there was no evidence of prevention of cell loss by the means of chronic electric intracochlear stimulation.

These results showed a cell loss in auditory cortex after pharmacologically induced deafness and a missing prevention of these cell losses by chronic electric stimulation.

The cell loss seen in this study were not as massive as seen in neonatally deafened kittens (WENKE et al. 1997).

In addition there was no evidence of damaging influence on the neuronal organisation of auditory cortex after stimulation by cochlear implants.

It is maybe necessary to show in subsequent studies, whether a prolonged stimulation can prevent cell loss.