

# Zeitliche Pulsinteraktionen durch neuronale Dynamik in Cochlea Implantaten

*Sonja Karg, Christina Lackner, Werner Hemmert*

Technische Universität München, IMETUM, Bioanaloge Informationsverarbeitung

**Schlüsselwörter: elektrisches Hören, auditorische Neurone, unter-schwellige Stimulation**

## Zusammenfassung

Detaillierte Modelle der neuronalen Dynamik von Nervenfasern sagen zeitliche Interaktionen im ms-Bereich vorher. Während das allgemein bekannte Kanalübersprechen Interaktionen auf benachbarten Kanälen erzeugt, gibt es auch bei aufeinander folgenden Pulsen zeitliche Interaktionen. Die Höhe der Interaktion hängt dabei maßgeblich von den Polaritäten der aufeinander folgenden Pulse ab. Um die zeitliche Interaktion von elektrischen Pulsen auch beim Menschen quantitativ zu beschreiben, haben wir den Einfluss eines unter-schweligen Vorpulses auf die Wahrnehmungsschwelle des darauf folgenden Testpulses bestimmt. Dabei ergab sich eine Schwellenabsenkung, die bei einem Pulsabstand von 0.6-1 ms einsetzte. Bei einem Pulsabstand von 20  $\mu$ s und einer Vorpulsamplitude von 80% des Schwellwerts betrug die Reduktion bei anodisch-kathodischer Pulsfolge  $16\% \pm 6\%$  (Median  $\pm$  std). Bei der kathodisch-anodischen Pulsfolge war die Reduzierung des Schwellwertes mit  $35\% \pm 6\%$  gut doppelt so hoch. Die zeitliche Interaktion von aufeinander folgenden Pulsen wurde in früheren Arbeiten an Tieren durch eine „residuale Polarisierung“ des Hörnerven durch den Vorpuls beschrieben. Diese Anschauung wollen wir im Experiment weiter detaillieren, um die Charakteristik der neuronalen Dynamik im Hinblick auf zeitliche Interaktion und Feldverläufen genauer zu erfassen.

## Einführung

Bei elektrischem Hören wie in Cochlea Implantaten ist ein bekanntes Problem die unfokussierte elektrische Feldausbreitung. Ein Effekt davon ist das Kanalübersprechen. Eine Stimulation an einer Elektrode erregt eine Neuronenpopulation, die nicht allein für diese Elektrode spezifisch ist, sondern stark mit den Stimulationsbereichen der Nachbarelektroden überlappt. Die Kanalinteraktion wurde beispielsweise in Arbeiten von Shannon 1983 dargestellt. Wenn die Neuronenpopulationen nicht spezifisch für die Erregungselektrode sind, kann im Folgenden auch keine Diskriminierung des Reizes bezüglich der Frequenz stattfinden. Nur Information, die in getrennt erregten Populationen kodiert wird, kann auch als spezifische Information weiterverarbeitet werden.

Die breite Feldausbreitung kann durch spezielle Stimulationsmodi verbessert werden. Wird z.B. anstelle von monopolar bipolar oder tripolar stimuliert, zeigt sich in (Kral et al. 1998) eine stärkere Fokussierung des Feldes, das in steileren Tuningkurven der Erregung von Neuronen-populationen resultiert. Zusätzlich zur räumlich-tonotopen Dimension besteht eine weitere Dimension der Zeit. Hier ist die Dynamik der neuronalen Erregung von Bedeutung. Bei der Auslösung eines Reizes werden in einer Population des Hörnerv, Aktionspotentiale ausgelöst, die zu Neuronen im Hirnstamm weitergeleitet werden. Einmal erregte Neurone zeigen eine Erholungsfunktion, die von Refraktärzeiten und neuronaler Dynamik abhängt. Bei überschweiliger Stimulation führt dies zu bekannten Maskierungseffekten wie z.B. in (Nelson & Donaldson 2001) der Schwellwert bei Einzelpulsstimulation mit zunehmenden Abstand zum Maskierer exponentiell abnimmt; d.h. die nachfolgende Erregung hängt vom Erholungs-zustand der Neuronenpopulation ab und verändert den Schwellwert des nächsten Pulses .

In heutigen CI-Systemen werden durchwegs hohe Stimulationsraten verwendet (>700-1000 pps). Bei entsprechendem Kanalübersprechen führt dies bei einer Multielektrodenstimulation (z.B. CIS mit verschachtelter Abtastung) zu noch höheren Stimulationsraten als die Einzelkanalraten. Im folgenden soll der Effekt einer unter-schweligen und damit nicht reizauslösenden Stimulation auf den Folgepuls untersucht werden, um zeitliche Interaktionen in Randbereichen der Erregung besser beschreiben zu können. Diese Effekte betreffen nicht die Refraktäreigenschaften sondern vielmehr die neuronale Dynamik bei Verschiebung des Potentials der Neurone, die noch nicht zu einem Aktionspotential geführt hat.

## Methode

Daten wurden von 10 Probanden mit dem Implantat MED-EL PulsarCI100 erhoben. Alle Probanden hatten eine CI-Hörerfahrung größer einem Jahr. Alle Tests wurden in Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt (Ethikvotum Klinikum rechts der Isar Nr. 2126/08).

## Stimuli

Es wurden biphasische Pulse (Phase 40  $\mu$ s, Interphasengap 30  $\mu$ s) verwendet. Die Stimulationsrate betrug 4 Hz. Stimuliert wurde mit Einzelpulsen (Referenz) oder mit Doppelpulsen (siehe Abbildung 1) wobei das Interpulsintervall IPI von 20  $\mu$ s bis 20480  $\mu$ s variierte. Die Amplitude des Vorpulses betrug dabei 80% der ermittelten Hörschwellenamplitude ( $ths_a$ ), um so eine unterschwellige Stimulation zu garantieren. Die Polaritätenfolge der beiden Pulse wurde in allen vier Fällen durchgeführt: anodisch kathodisch (AC), kathodisch anodisch (CA), anodisch anodisch (AA) und kathodisch kathodisch (CC). Die Angabe der Polarität bezieht sich hierbei stets auf die erste Phase eines biphasischen Pulses. Stimuliert wurde auf zwei Elektroden Nr. 1 (apikal) und Nr. 6 (mittig).

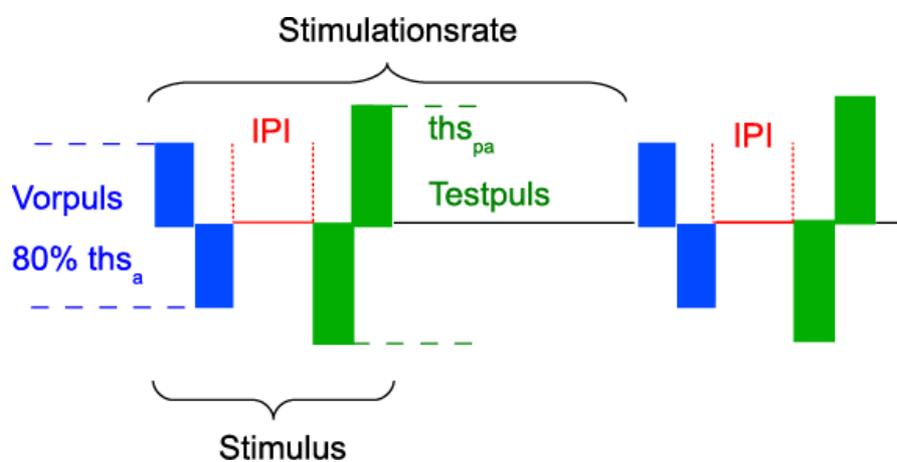


Abb. 1: Doppelpuls Stimulus, Polarität (AC)

## Prozedur

Für alle Messungen wurde die Hörschwelle durch die Veränderung der Testpulsamplitude ( $ths_{pa}$ ), eingeregelt. Bei Doppelpulsen blieb die Vorpulsamplitude fixiert auf 80% der Referenzamplitude an der Hörschwelle. Jeder Messwert wurde fünfmal wiederholt und in randomisierter Reihenfolge dargeboten. Es konnten nicht alle Polaritätenkombinationen bei allen Probanden gemessen werden, daher wurde AC bei 10 Probanden CA bei 9 Probanden und AA sowie CC bei 6 Probanden gemessen. Alle Stimuli wurden über das Research Interface RIB II der Uni Innsbruck direkt in das Implantat übertragen.

## Ergebnisse

Das Ergebnis des Doppelpulssexperiments zeigt eine zeitliche Pulsinteraktion zwischen dem ersten unterschweligen Vorpuls und dem nachfolgenden Testpuls anhand der Schwellwertänderung des Testpulses. In allen Fällen trat eine Schwellwertsenkung ein. Je geringer das Interpulsintervall IPI der beiden Pulse, um so größer war die zeitliche Interaktion und die Schwellwertsenkung. Dabei hing sowohl die Größe und die zeitliche Charakteristik des Interaktionseffektes von der Polarität des Vor- und Testpulses ab. Alle Probanden zeigen einen ähnlichen Verlauf ihrer Schwellwertabsenkung über IPI und Polaritäten, nur die Effektstärke variiert über die einzelnen Probanden. In Abbildung 2 wird ein Beispiel für eine Messung (gemittelt über 5 Wiederholungen mit Standardabweichung) an 6 Probanden auf 2 Elektroden, Apikal (1) und Mitte (6) gezeigt. Hierbei ist ersichtlich, dass bei jedem Probanden eine Schwellwertsenkung für kleine IPIs stattfindet. Ein schwellwertsenkender Einfluss der Interaktion ist bei allen Probanden bis ca. 600  $\mu$ s zu sehen bei manchen auch bis zu 1ms. Die Polaritäten des Vor- und Testpulses haben einen Einfluss auf den schwellwertsenkenden Effekt. In Abbildung 3 werden alle 4 Polaritätenkombinationen des Doppelpulses gezeigt. Die Schwellwertsenkung wird hier prozentual angegeben und ist damit:  $(ths_{pa} - ths_a) / ths_a * 100$  (Differenz der Testpulsamplituden minus Einzelpulsamplitude, normiert auf die Einzelpulsamplitude). Tritt keine Schwellwertsenkung auf, ist dieser Wert Null. Der größte Effekt der Schwellwertsenkung tritt für die Polaritätenfolge (CA) auf mit 35% gefolgt von (AC) mit 16%.

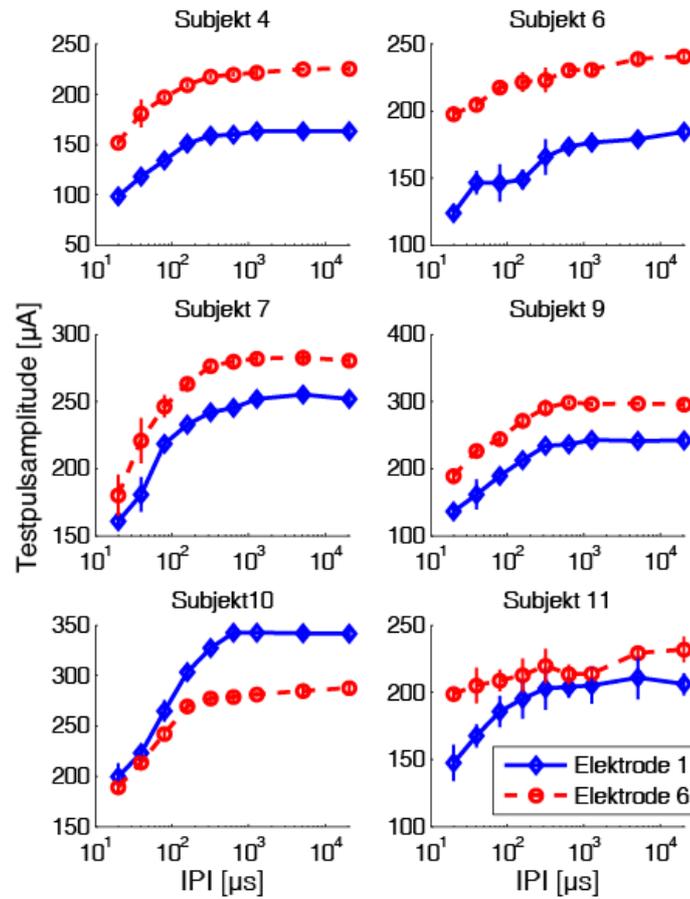


Abb. 2: Für 6 Probanden ist für Elektrode 1 (durchgezogene Linie blau) und 6 (gestrichelte Linie rot) der absolute mittlere Schwellwert des Testpulses in  $\mu\text{A}$  mit Standardabweichung angegeben. Die Amplitudenschwellwerte sind dabei über IPI aufgetragen. Bei IPI = 20 ms ist keine zeitliche Interaktion mehr vorhanden. Bei kleinen IPIs, z.B. bei 20  $\mu\text{s}$  ist der Schwellwert deutlich abgesenkt.

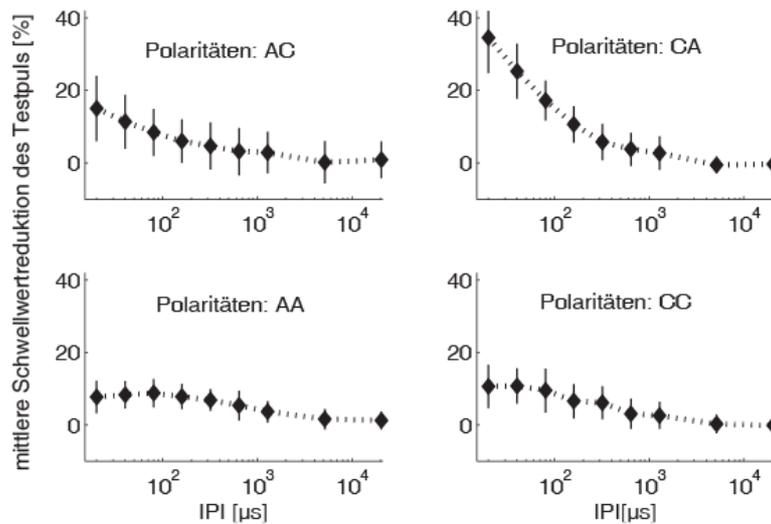


Abb. 3: Dargestellt ist die Schwellwertsenkung in Prozent zum Einzelpuls-schwellwert für alle 4 Polaritätenkombinationen (AC, CA, AA, CC) als Funktion des Interpulsabstandes IPI. Als Schwellwertsenkung ist der Mittelwert über alle Probanden mit Standardabweichung aufgetragen. Die Kurven AC und CA unterscheiden sich in ihrer Verlaufs-Charakteristik von AA und CC.

Die Kurvenform ist abhängig von den Polaritätenfolgen. Für Pulse gleicher Polarität (AA) und (CC) gibt es ein Plateau im Bereich der kleinen IPIs. Für Polaritätenfolgen abwechselnder Polarität (AC) und (CA) dagegen tritt der steilste Abfall der Schwellensenkung für kleine IPIs auf. Generell ist eine Tendenz zu erkennen, dass alle Polaritätenfolgen, die mit einem kathodischen Puls beginnen einen größeren Schwellwertsenkung aufweisen. Der IPI hatte dabei in allen Fällen einen hoch signifikanten Einfluss auf die Schwellwertamplitude des Testpulses: AC ( $F(8,72)=32,5$ ;  $p<0,001$ ), CA ( $F(8,56)=91,1$ ;  $p<0,001$ ), AA ( $F(8,40)=13,2$ ;  $p=0,004$ ), CC ( $F(8,40)=23,0$ ;  $p<0,001$ ).

Die Elektrode hatte keinen signifikante Einfluss auf die Testpulsamplitude. Nur im Fall (CA) hat die Elektrode einen signifikanten Einfluss auf die Schwellwertänderung über IPI ( $F(8,56)=5,8$ ;  $p=0,025$ ).

## Diskussion

Wie im überschwelligem Stimulationsbereich bei Vorwärtsmaskierung durch Refraktärverhalten der Neurone treten im unterschwelligen Stimulationsbereich ebenfalls zeitliche Interaktionen bei pulsatiler Stimulation auf. Dies bedeutet, dass ein unterschwelliger Reiz eine Veränderung hervorruft, die eine zeitliche Ausdehnung und Dynamik hat. Die in unserer Arbeit gefundene Dauer für die zeitliche Pulsinteraktion für IPIs liegt im Bereich von 600  $\mu$ s und bei einigen Probanden bis zu 1 ms. Dieser Wertebereich ist ähnlich zu Einzelfasernervenableitungen in Katzen bei kathodischen monophasischen Pulsen wie in (Dynes 1996) mit einer gemessenen Zeitdauer der Schwellwertreduktion von 1 ms. Mit Ableitungen bei Meerschweinchen im auditorischen Kortex wurden von (Bierer & Middlebrooks 2001) ebenfalls kanalübergreifende Pulsinteraktionen gemessen, die eine unter-schwelliger Erregung im Nachbarkanal bei kathodischen biphasischen Pulsen hervorrufen. Diese zeitliche Interaktion der Pulse reichte bis ca. 500  $\mu$ s IPI. Dies lässt darauf schließen, dass die in unseren Experimenten ermittelte Interaktionszeit schon auf rein neuronaler Ebene im auditorischen Nerv besteht und im auditorische Kortex erhalten bleibt. Deshalb gehen wir davon aus, dass es sich bei der zeitlichen Interaktion um einen Effekt der nichtlinearen neuronalen Dynamik handelt. Die neuronale Dynamik wirkt durch die Potentialverschiebung der Spiral Ganglien Neurone durch unterschwellige Polarisierung. Dadurch wird die Aktivierung der Ionenkanäle der Neurone beeinflusst. Die Verschiebung ist nichtlinear und erreicht relativ lange Zeiten, bis der Ruhezustand wieder erreicht ist. Bei unterschiedlichen Polaritäten ist die Auslenkung aus dem Ruhezustand in unterschiedliche Polarisierungs-richtungen zu erwarten, was die dynamische Rückkehr zum Ruhezustand beeinflusst.

## Fazit

Bei aufeinander folgenden biphasischen Pulsen ist in allen Polaritätenkombinationen eine signifikante Interaktion des Vorpulses und des Testpulses festzustellen. Der Interaktionseffekt setzt bei etwa 600  $\mu$ s ein und steigt mit abnehmendem Interpulsintervall IPI. Die Effektstärke und der charakteristische Verlauf über IPI hängen von der Polarität ab. Diese Interaktionseffekte erklären wir mit der neuronalen Dynamik bei Potentialverschiebung der auditorischen Neurone, die auch nichtlineare Effekte beinhaltet.

Die breite elektrische Stimulation von Neuronen und die einhergehende eingeschränkte Frequenzauflösung bei CIs ist hinreichend bekannt, ebenso die zeitlichen Refraktäreffekte bei überschwelliger Stimulation. In dieser Arbeit ist die zeitliche Interaktion, die durch unterschwellige Stimulation entsteht, genauer quantifiziert worden. Unterschwellige Stimulation führt zu einer Potentialverschiebung. Dieser Effekt entsteht in allen Randbereichen von überschwelliger Stimulation, die beispielsweise bei Kanalübersprechen auftritt. Die zeitliche Interaktion für unterschwellige Stimulation bewirkte in allen vorgestellten Fällen eine Schwellwertsenkung. Dieser Effekt führt zu einer Verbreiterung der angeregten Neuronenpopulation, da bereits vorpolarisierte Neurone mit einem nächsten Puls leichter erregt und evtl. auch mit einem unterschwelligen Übersprechen aus dem Nachbarkanal erregt werden. Diese Verbreiterung führt wiederum zu einer schlechteren Frequenzspezifität. Diesen Interaktionseffekt zu präzisieren und die Schwellwertsenkung positiv zu nutzen wären ein wünschenswertes Szenario für CI-Kodierungsstrategien.

## Danksagung

Wir bedanken uns für die Unterstützung bei: Bernsteinzentrum for Computational Neuroscience München, MED-EL Innsbruck, Inst. für Ionenphysik und Angewandte Physik, Universität Innsbruck und Klinikum rechts der Isar HNO München

## Literatur

- Shannon, R.V. (1983) Multichannel electrical stimulation of the auditory nerve in man. II. Channel interaction. *Hear. Res.*, 12, 1-16.
- Kral, A., Hartmann, R., Mortazavi, D. & Klinke, R. (1998) Spatial resolution of cochlear implants: the electrical field and excitation of auditory afferents. *Hear. Res.*, 121(1-2), 11-28.

- Nelson, D.A. & Donaldson, G.S. (2001) Psychophysical recovery from single-pulse forward masking in electric hearing. *JASA*, 109(6), 2921-2933.
- Dynes, S.C.(1996) Discharge characteristics of auditory nerve fibers for pulsatile electrical stimuli. PhD Thesis, MIT.
- Bierer, J.A. & Middlebrooks, J.C. (2004) Cortical Responses to Cochlear Implant Stimulation: Channel Interactions. *JARO*, 5(1), 32-48.