

Abteilung Experimentelle Otologie

■ Leiter: Prof. Dr. Andrej Kral

Tel.: 0511/532-7272 • www.neuroprotheses.com

■ Keywords: Neuroprothesen, Cochlea Implantat, Neuronale Plastizität, Entwicklung, Lernen

Forschungsprofil

Die Abteilung für experimentelle Otologie fügt sich in den Schwerpunkt Biomedizinische Technik, Implantate und Hörforschung der MHH.

Die Abteilung fokussiert ihre Forschungstätigkeit auf die Gebiete der Neuroprothetik und der Neurowissenschaft. Wir sind Teil des Exzellenzclusters Hearing4All. Im Jahr 2016 konnten wir Arbeiten in einigen renommierten Zeitschriften veröffentlichen, darunter *Lancet Neurol* (IF 24), *Cereb Cortex* (IF 9) und zwei Arbeiten in *J Neurosci* (IF 6), und dies trotz Umzugs in neue Räumlichkeiten.

Entwicklungs-Neurophysiologie und neuronale Plastizität: Der Erfolg einer Cochlea-Implantation basiert auch auf der Fähigkeit des Gehirns die künstliche Reizung interpretieren zu lernen. Die Fragestellung nach „Nature or Nurture“, also nach reizevozierten Entwicklungsschritten des auditorischen Systems, ist wissenschaftlich höchst relevant. Wir untersuchen, worauf die sensiblen Entwicklungsphasen basieren und warum manche davon „kritisch“ (also nicht reversibel) sind. Dazu nutzen wir ein anerkanntes Tiermodell mit angeborener Gehörlosigkeit (Kral & Lomber, 2015). Wir untersuchen, wie sich Neurone in funktionale „Assemblies“ formieren und welche Rolle dabei die Hörerfahrung spielt. Wir konnten nachweisen dass ein komplexes Muster an cortikaler Aktivität, die durch eine Cochlea-Implantation angeregt wird, in Gehörlosigkeit deutlich verändert ist und manche Eigenschaften des elektrischen Reizes gar nicht cortical repräsentiert werden können (Kral et al., 2016b). Die Entwicklung von subcortikalen Strukturen (Hirnstamm) scheint nicht grundsätzlich durch Gehörlosigkeit verändert zu sein, was im Kontrast mit corticalen sensiblen Phasen steht (ibid.). In einer neuen Untersuchung konnten wir nachweisen, dass einseitige Hörerfahrung zur Veränderung der interauralen Zeitanalyse führt (Tillein et al., 2016). Zusätzlich konnten wir zeigen, dass bei kongenitaler einseitiger Gehörlosigkeit keine Anzeichen für ein Tinnitus am gehörlosen Ohr zu finden sind (Eggermont and Kral, 2016).

Auf dem Gebiet der kognitiven Folgen von Gehörlosigkeit konnten wir eine Arbeit im renommierten Blatt *Lancet Neurology* veröffentlichen (Kral et al., 2016a). Diese Arbeit zeigt das gehörlose, mit Cochlea-Implantaten früh ausgestattete Kinder, trotzdem eine höhere Varianz in kognitiven Funktionen zeigen. Dies ist von zentraler Bedeutung, da dies ein Grund für die interindividuelle Variation in dem Erfolg der Cochlea-Implantate sein könnte. Neuronale Fussspuren dieser Effekte kann man mit Hilfe von EEG identifizieren (Finke et al., 2016).

Wir konnten zusätzlich die ersten Ableitungen aus einem visuell übernommenen corticalen Areal präsentieren, und zwar mit visueller, auditorischer und bimodaler Stimulation (Land et al., 2016a). Wir konnten zum ersten mal eindeutig zeigen, dass zwar das untersuchte sekundäre auditive Areal visuelle Aktivität zeigt, aber die auditorisch evozierte Aktivität keinesfalls dadurch wesentlich reduziert ist. Damit haben wir eine Lehrbuchmeinung widerlegt.

Auf dem Bereich des gesunden Alterns haben wir ein eigene Forschungsrichtung mit Unterstützung der Industrie entwickelt. In der ersten vorbereitenden Veröffentlichung konnten wir unsere methodische Ansätze an der Maus erfolgreich etablieren (Land et al., 2016b).

Neuroprothetik: In den letzten Jahren brachte der Einsatz von Cochlea-Implantaten einen beträchtlichen Fortschritt in der Therapie von Gehörlosigkeit. Cochlea-Implantate selbst können weiter verbessert werden: Das elektrische Feld breitet sich (bei homogener Umgebung) kugelförmig im Raum aus, und kann nur rudimentär auf einen Ort gezielt werden. Neuroprothetik erfordert aber häufig eine sehr gezielte Stimulation. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu lösen,

bietet die Stimulation mit kohärentem „Licht“ (Laser). Im Rahmen des EU Projekts (ACTION) wurde die Entwicklung einer neuen Prothese ist, die Laserlicht mit nutzt. Ein weiterer Schwerpunkt auf diesem Gebiet wäre die Entwicklung von neuen objektiven Messmethoden zur Diagnostik des Hörnervzustands. Das könnte helfen, Bereiche der starken Degeneration vom Hörnerv bei der Stimulation zu vermeiden. Dazu wurden Untersuchungen zur Laser-Gewebe Interaktion durchgeführt (Kallweit et al., 2016) und Untersuchungen die unterschiedliche physikalische Phänomene zur Schallerzeugung nutzen. Diese Arbeiten wurde in Zusammenarbeit mit dem Laser Zentrum e.V. durchgeführt.

Im weiteren verbundenen Projekt untersuchten wir, wie elektrische und akustische Stimulation bei Restgehör interagieren (Sato et al., 2016). Diese Daten zeigten zum ersten mal, dass die elektrische Stimulation keinen systematischen Verzerrungseffekt auf die akustischen Rezeptiven Felder der Hörnervfasern hat, und dass die häufigste Interaktion eine gegenseitige Maskierung der beiden Stimuli repräsentiert. Zusätzlich konnten wir in renommierten Zeitschrift Journal of Neuroscience zum ersten mal zeigen, dass elektrische Stimulation eines hörenden Ohres zu Antworten von Haarzellen führt, und zwar an dem Ort welches der dominanten Frequenz der Zeitfunktion des elektrischen Reizes entspricht. Diese Daten erklären, warum die elektrische Stimulation bei resthörigen Patienten keine Störung des akustischen Hörens verursacht. Die Arbeit zeigt auch, wie man die Stimulation gezielt manipulieren muss, im solche Effekte zu generieren, was von grossen Bedeutung für experimentelle Forschung ist.

Ein weiterer Erfolg ist uns in Zusammenarbeit mit dem DHZ gelungen: wir konnten nachweisen, wie sich neuronale Aktivität unterscheidet, die mit Hilfe von zentralen auditorischen Prothesen (Hirnstammimplantat; Mittelhirnimplantat) von der Aktivität unterscheidet, die mit Cochlea-Implantaten erzeugt wird (Schierholz et al., 2017). Diese Arbeit eröffnet ein Fenster in die Erforschung von zentralen Prothesen, die wir als einen neuen Schwerpunkt der Abteilung weiterverfolgen wollen.

Unsere Arbeiten zur Variabilität der menschlichen Cochlea haben wir erfolgreich fortgeführt. Wir konnten nachweisen, dass die cochleäre Form auch Auswirkungen auf die Kräfteprofile während der Insertion eines Cochlea-Implantats hat (Avci et al., 2016). Dadurch konnten wir cochleäre Trauma mit der Variabilität der cochleären Form verknüpfen.

Literatur

Avci E, Nauwelaers T, Hamacher V, Kral A (2016) Three-Dimensional Force Profile During Cochlear Implantation Depends on Individual Geometry and Insertion Trauma. *Ear Hear* (in press)

Eggermont JJ, Kral A (2016) Somatic memory and gain increase as preconditions for tinnitus: Insights from congenital deafness. *Hear Res* 333:37-48.

Finke M, Sandmann P, Bönitz H, Kral A, Büchner A (2016) Consequences of Stimulus Type on Higher-Order Processing in Single-Sided Deaf Cochlear Implant Users. *Audiol Neurootol* 21:305-315.

Kallweit N, Baumhoff P, Krueger A, Tinne N, Kral A, Ripken T, Maier H (2016) Optoacoustic effect is responsible for laser-induced cochlear responses. *Sci Rep* 6:28141.

Kral A, Kronenberger WG, Pisoni DB, O'Donoghue GM (2016a) Neurocognitive factors in sensory restoration of early deafness: a connectome model. *Lancet Neurol* 15:610-621.

Kral A, Yusuf PA, Land R (2016b) Higher-order auditory areas in congenital deafness: Top-down interactions and corticocortical decoupling. *Hear Res* (in press)

Land R, Baumhoff P, Tillein J, Lomber SG, Hubka P, Kral A (2016a) Cross-Modal Plasticity in Higher-Order Auditory Cortex of Congenitally Deaf Cats Does Not Limit Auditory Responsiveness to Cochlear Implants. *J Neurosci* 36:6175-6185.

Land R, Burghard A, Kral A (2016b) The contribution of inferior colliculus activity to the auditory brainstem response (ABR) in mice. *Hear Res* 341:109-118.

Sato M, Baumhoff P, Kral A (2016) Cochlear Implant Stimulation of a Hearing Ear Generates Separate Electrophonic and Electroneural Responses. *J Neurosci* 36:54-64.

Schierholz I, Finke M, Kral A, Büchner A, Rach S, Lenarz T, Dengler R, Sandmann P (2017) Auditory and audio-visual processing in patients

with cochlear, auditory brainstem, and auditory midbrain implants: An EEG study. Hum Brain Mapp (in press)

Tillein J, Hubka P, Kral A (2016) Monaural Congenital Deafness Affects Aural Dominance and Degrades Binaural Processing. Cereb Cortex 26:1762-1777.

Ausgewähltes Forschungsprojekt

Räumliches Hören bei kongenitaler Deprivation

Die auditorischen Areale A1, PAF und DZ dienen der Lokalisation der Schallquelle im Raum. Wir konnten nachweisen, dass die kortikale binaurale Repräsentation durch kongenitale Gehörlosigkeit beeinträchtigt wird. Mit Komplexitätsanalysen der Einzelzellantworten untersuchen wir, ob das naive neuronale Netzwerk bei binauraler Stimulation eine einfachere („zufällig zusammengesetzte“) funktionale Architektur aufweist. Um eine vermutete Entkopplung der höheren Areale vom primären Feld in Gehörlosigkeit (Kral and Eggermont, 2007) nachzuweisen, wird die funktionale Kopplung von PAF und DZ mit A1 unter elektrischer binauraler Stimulation und visuellen/somatosensorischer Stimulation untersucht. Korrelations- und Kausalitätsanalysen der Aktivität sollen die Stärke der funktionalen Kopplung während der binauralen Verarbeitung schichtspezifisch bei hörenden und gehörlosen Tieren vergleichen. Die Daten würden Rückschlüsse über Mechanismen der Defizite bei angeborener Gehörlosigkeit, besonders in Schallquellenlokalisierung, ermöglichen.

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Kooperationspartner: Sharma, Anu (Prof. Dr.), University of Colorado, USA, Tillein, Jochen, Dr., MedEl Comp. Innsbruck, Österreich; Stephen G. Lomber, Univ. of Western Ontario, Canada; Förderung: Exzellenzcluster Hearing4All und DAAD

Weitere Forschungsprojekte (mit Stichtag 01.12.2016)

Presbycusis: zentrale Mechanismen

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: MedEl Comp., Innsbruck, Österreich.

Infrarotstimulation des Innenohres

■ Projektleitung: Kral, Andrej (Prof. Dr. Dr. med.); Förderung: Exzellenzcluster Hearing4All; EU Projekt ACTION; Cochlea-Implantat Industrie (MedEl Comp., Innsbruck, Österreich)

Originalpublikationen

Avci E, Nauwelaers T, Hamacher V, Kral A. Three-Dimensional Force Profile During Cochlear Implantation Depends on Individual Geometry and Insertion Trauma. Ear Hear 2016;DOI: 10.1097/AUD.0000000000000394

Blödow A, Begandt D, Bader A, Becker A, Burghard A, Kühne D, Kral A, Ngezahayo A. ATP-sensitive K(+) channels (Kir6.1/SUR1) regulate gap junctional coupling in cochlear-supporting cells. Pflugers Arch 2016;468(7):1215-1222

Butler BE, Chabot N, Kral A, Lomber SG. Origins of thalamic and cortical projections to the posterior auditory field in congenitally deaf cats. Hear Res 2017;343:118-127

Eggermont JJ, Kral A. Somatic memory and gain increase as preconditions for tinnitus: Insights from congenital deafness. Hear Res 2016;333:37-48

Finke M, Sandmann P, Bönitz H, Kral A, Büchner A. Consequences of Stimulus Type on Higher-Order Processing in Single-Sided Deaf Cochlear Implant Users. Audiol Neurootol 2016;21(5):305-315

Kallweit N, Baumhoff P, Krueger A, Tinne N, Kral A, Ripken T, Maier H. Optoacoustic effect is responsible for laser-induced cochlear responses. Sci Rep 2016;6:28141

Konerding WS, Zimmermann E, Bleich E, Hedrich HJ, Scheumann M. Female cats, but not males, adjust responsiveness to arousal in the voice of kittens. BMC Evol Biol 2016;16(1):157

Kral A. Pathophysiologie des Hörverlusts: Klassifikation und Therapieoptionen. HNO 2016;DOI: 10.1007/s00106-016-0183-1

Kral A, Kronenberger WG, Pisoni DB, O'Donoghue GM. Neurocognitive factors in sensory restoration of early deafness: a connectome model. Lancet Neurol 2016;15(6):610-621

Kral A, Yusuf PA, Land R. Higher-order auditory areas in congenital deafness: Top-down interactions and corticocortical decoupling. *Hear Res* 2017;343:50-63

Land R, Baumhoff P, Tillein J, Lomber SG, Hubka P, Kral A. Cross-Modal Plasticity in Higher-Order Auditory Cortex of Congenitally Deaf Cats Does Not Limit Auditory Responsiveness to Cochlear Implants. *J Neurosci* 2016;36(23):6175-6185

Land R, Burghard A, Kral A. The contribution of inferior colliculus activity to the auditory brainstem response (ABR) in mice. *Hear Res* 2016;341:109-118

Roemer A, Köhl U, Majdani O, Klöß S, Falk C, Haumann S, Lenarz T, Kral A, Warnecke A. Biohybrid cochlear implants in human neurosensory restoration. *Stem Cell Res Ther* 2016;7(1):148

Tillein J, Hubka P, Kral A. Monaural Congenital Deafness Affects Aural Dominance and Degrades Binaural Processing. *Cereb Cortex* 2016;26(4):1762-1777

Abstracts

2016 wurden 8 Abstracts publiziert.