

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten,
plastische und ästhetische Operationen
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Rudolf Hagen

**Einfluss der Form elektrischer Impulse auf die intracochleäre neuronale
Antwort bei Cochlea-Implantat-Trägern: triphasische Pulse mit anodischer
und kathodischer zweiter Phase**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Katharina Kretzer
aus Würzburg

Würzburg, Juni 2020



Referent: Prof. Dr. mult. Dipl.-Phys. Andreas Bahmer

Koreferent: Prof. Dr. rer. nat. Erhard Wischmeyer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 15.07.2022

Die Promovendin ist Zahnärztin

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	
Tabellenverzeichnis	
Abkürzungsverzeichnis	
1 Einleitung	1
1.1 Fragestellung	2
1.2 Hintergrundwissen	3
1.2.1 Anatomie und Physiologie des menschlichen Ohres	3
1.2.1.1 Außenohr	4
1.2.1.2 Mittelohr	4
1.2.1.3 Innenohr	5
1.2.2 Schallempfindungsschwerhörigkeit als Fehlfunktion des Innenohres	8
1.2.3 Cochlea-Implantate	9
1.2.3.1 Entwicklung des Cochlea-Implantats	9
1.2.3.2 Aufbau und Implantation von Cochlea-Implantaten	10
1.2.3.3 Funktionsweise von Cochlea-Implantaten	12
1.2.3.4 Messmöglichkeiten mittels Cochlea-Implantat	17
2 Material und Methoden	20
2.1 Probandenkollektiv	20
2.2 Stimuli	21
2.3 Messverfahren	24
2.3.1 Elektrophysiologische Aufnahmen	24
2.3.1.1 Hardware	25
2.3.1.2 Software	25
2.3.1.3 Artefaktreduktion	27
2.3.2 Psychophysikalisches Testverfahren	29
2.3.2.1 Hardware	30
2.3.2.2 Software	30
2.3.2.3 Weighted-up-down-Methode	32
2.4 Statistische Auswertung	34
3 Ergebnisse	35
3.1 Grafische Darstellung	35
3.2 Elektrophysiologische Aufnahmen	36
3.2.1 Normalisierte Daten	37
3.2.2 Einfluss der Kontaktposition und Polarität	41
3.2.3 N1-Latenz	43
3.3 Psychophysikalische Aufnahmen	47

3.3.1	Normalisierte Daten	47
3.3.2	Einfluss der Kontaktposition und Polarität	50
3.4	Korrelation zwischen Elektrophysiologie und Psychophysik.....	52
3.4.1	Normalisierte Daten	52
3.4.2	Invertierte neuronale Antwort und Hörschwelle	55
4	Diskussion	57
4.1	Diskussion der Methodik.....	57
4.1.1	Auswahl des Probandenkollektivs	57
4.1.2	Auswahl der elektrophysiologischen Artefaktreduktionsmethode.....	57
4.1.3	Auswahl des psychophysikalischen Testverfahrens.....	58
4.2	Interpretation der Ergebnisse.....	60
4.2.1	Einfluss der PAR und der Polarität	60
4.2.2	Polaritätseffekt als Indikator für neuronale Überlebensrate.....	63
4.2.2.1	Degenerationsprozess	63
4.2.2.2	Abhängigkeit des Polaritätseffekts von der Stimulationsamplitude... 66	
4.2.3	N1-Latenz	67
4.2.4	Einfluss der Kontaktposition auf der Elektrode	69
4.2.5	Vergleich zwischen den elektrophysiologischen und psychophysikalischen Ergebnissen	71
5	Zusammenfassung	73
5.1	Ausblick.....	75
6	Literaturverzeichnis	77
	Eigene Publikation	
	Danksagung	
	Anhang	I

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Aufbau des Ohres.	3
Abbildung 2	Aufbau des Innenohres.	6
Abbildung 3	Querschnitt durch den Schneckenkanal der Cochlea.	7
Abbildung 4	CI mit externer und interner Komponente.	10
Abbildung 5	Verschiedene Implantat-Typen der Firma MED-EL.	11
Abbildung 6	Darstellung der elektrischen Stimulationspulse mit anodischer und kathodischer Polarität und der jeweiligen Feldausbreitung.	13
Abbildung 7	Beispielhafter Zeitverlauf eines ECAP.	14
Abbildung 8	Einfluss anodischer und kathodischer Ladung auf das Membranpotential einer Nervenfasern.	16
Abbildung 9	Darstellung von Stimulationsartefakt und neuronaler Antwort.	18
Abbildung 10	Biphasischer Puls.	22
Abbildung 11	Die verschiedenen Polaritäten und PAR der pTP Pulsform.	23
Abbildung 12	Grafische Benutzeroberfläche der Software für die elektrophysiologische Messung.	26
Abbildung 13	Artefaktreduktionstechniken forward-masking und Miller im Vergleich (Stimulationspuls hier pTP).	29
Abbildung 14	Benutzeroberfläche des psychophysikalischen Tests.	31
Abbildung 15	Weighted-up-down-Methode exemplarisch anhand einer Messung des Probanden P8 dargestellt.	33
Abbildung 16	Beispielhafter Boxplot mit Kennzeichnung der Parameter.	35
Abbildung 17	Normalisierte ECAP-Amplitudenverläufe als Funktion der PAR.	38
Abbildung 18	Verteilung der normalisierten ECAP-Amplituden pro PAR.	40
Abbildung 19	Vergleich der Kontaktpositionen (apikal, medial und basal) und Polaritäten.	42
Abbildung 20	N1-Latenz als Funktion der PAR.	44
Abbildung 21	Verteilung der N1-Latenz der PAR 0 und 1 bei verschiedenen Polaritäten.	46
Abbildung 22	Normalisierte Hörschwelle als Funktion der PAR.	48
Abbildung 23	Verteilung der normalisierten Hörschwellen pro PAR.	49
Abbildung 24	Vergleich der normalisierten Hörschwellen als Funktion der PAR zwischen den Kontaktpositionen.	50
Abbildung 25	Normalisierte ECAP-Amplituden als Funktion der PAR des Vergleichsprobandenkollektivs.	53
Abbildung 26	Normalisierte Hörschwellen als Funktion der PAR des Vergleichsprobandenkollektivs.	54
Abbildung 27	Korrelation zwischen den normalisierten invertierten ECAP-Amplituden und den normalisierten Hörschwellen.	55
Abbildung 28	Differenz der normalisierten ECAP-Amplituden als Maß des Polaritätseffekts.	65
Abbildung 29	Poster-Beitrag zur CIAP.	
Abbildung 30	ECAP-Amplitudenverläufe der einzelnen Probanden als Funktion der PAR.	II
Abbildung 31	Verteilung der ECAP-Amplituden pro PAR.	III
Abbildung 32	Hörschwelle als Funktion der PAR.	IV
Abbildung 33	Verteilung der Hörschwellen pro PAR.	V

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Marktführende CI-Hersteller.	10
Tabelle 2	Demografische Daten des Probandenkollektivs.....	21
Tabelle 3	Parameter für die jeweiligen Testverfahren.....	23
Tabelle 4	Getestete Kontaktpositionen und MCL.....	25
Tabelle 5	Friedman-Test der normalisierten ECAP-Amplituden.	41
Tabelle 6	Spearman-Korrelation der normalisierten ECAP-Amplituden in Abhängigkeit der Kontaktposition.	42
Tabelle 7	Friedman Test der N1-Latenz.	45
Tabelle 8	Pulse pTP mit den PAR von 0 und 1 und die entsprechenden biphasischen Pulse.	45
Tabelle 9	Friedman-Test der normalisierten Hörschwellen.....	50
Tabelle 10	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und Spearman-Korrelation der normalisierten Hörschwellen in Abhängigkeit der Kontaktposition.	51
Tabelle 11	Vergleich zwischen den normalisierten Hörschwellen und ECAP- Amplituden anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests und Spearman-Korrelationstests.	56
Tabelle 12	Vergleich der ECAP und Hörschwellen zwischen den beiden Polaritäten anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests und Spearman-Korrelationstests.	56
Tabelle 13	Mittlere ECAP-Amplitude pro Kontaktposition.	70
Tabelle 14	Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung.	I
Tabelle 15	Normalisierte elektrophysiologische Ergebnisse; pTP mit anodischer zweiter Phase.	VI
Tabelle 16	Normalisierte elektrophysiologische Ergebnisse; pTP mit kathodischer zweiter Phase.	VII
Tabelle 17	N1-Latenz; pTP mit anodischer zweiter Phase.	VIII
Tabelle 18	N1-Latenz; pTP mit kathodischer zweiter Phase.	IX
Tabelle 19	Normalisierte psychophysikalische Ergebnisse.	X
Tabelle 20	Vergleichsprobandenkollektiv, normalisierte elektrophysiologische Ergebnisse.	XI
Tabelle 21	Vergleichsprobandenkollektiv, normalisierte psychophysikalische Ergebnisse.	XI

Abkürzungsverzeichnis

CI	Cochlea-Implantat
CR	current range
CU	clinical unit
ECAP	electrically evoked compound action potential / elektrisch evoziertes Summenaktionspotential
IPG	Interphase Gap
IQR	inter quartil range / Interquartilabstand
MCL	most comfortable loudness
MPI / MPI'	Masker-Probe-Intervall
PAR	Phasen-Amplituden-Relation
pTP	präzisions-triphasischer Puls
RAW	Richtigantwort-Wahrscheinlichkeit
Ref. ^{ECAP}	Referenzelektrode für Ableitung
Ref. ^{Stim.}	Referenzelektrode für Stimulation

1 Einleitung

Laut Analyse des statistischen Bundesamts galten 2017 in der Bundesrepublik Deutschland 301.494 Menschen aufgrund von Taubheit bzw. Schwerhörigkeit als schwerbehindert (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018, Tabellenteil 2.1). Als schwerbehindert gelten Menschen mit einem Grad der Behinderung von mindestens 50 % (§ 2 Abs. 2 Sozialgesetzbuch IX).

Man unterscheidet zwei Formen von Schwerhörigkeit, die Schallleitungs- und die Schallempfindungsschwerhörigkeit. Ursächlich für eine Schallleitungsschwerhörigkeit können Störungen im Bereich des äußeren Gehörgangs oder des Mittelohres sein, die die Weiterleitung der Schallwellen verhindern. Bei der Schallempfindungsschwerhörigkeit liegt eine Funktionsstörung des Innenohres vor. Diese Störung kann vielfältiger Natur sein. Betrifft die Störung die Sinneszellen, die maßgeblich an der Übertragung der akustischen Signale auf den Hörnerv beteiligt sind, ist eine seit Jahren erfolgreich durchgeführte Therapieform die Implantation von Cochlea-Implantaten (CI). CI umgehen die beschädigten Strukturen des Innenohres, indem sie die akustischen Signale kodiert in Form von elektrischen Impulsen an den Hörnerv weiterleiten (Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2012).

Jedoch kann auch mit modernen Geräten keine Hörqualität erreicht werden, die dem natürlichen Hören entspricht. Grund dafür ist unter anderem die räumlich nur bedingt fokussierbare Wirkung der elektrischen Pulse auf das filigrane neuronale Gewebe. Dabei dehnt sich das stimulierende elektrische Feld über große Neuronenpopulationen aus und führt somit zu nicht scharf trennbaren auditiven Wahrnehmungen (Clark, 2003). Die Verbesserung dieser neuronalen Ankopplung stellt weiterhin ein Ziel der aktuellen Forschung dar.

Standardmäßig werden elektrische Pulse bestehend aus zwei Phasen umgekehrter Polarität verwendet - sogenannte biphasische Pulse. Für die Patientensicherheit ist die Ladungsneutralität bei der elektrischen Stimulation Grundvoraussetzung. So wird die Entstehung von Neurotoxinen im umliegenden Gewebe des Implantats verhindert (Rowland, Macintyre und Bidder, 1960).

1 Einleitung

Eine bislang nur wenig untersuchte Pulsform stellen triphasische Pulse dar. Sie bestehen aus drei Phasen mit je wechselnder Polarität. Eine ausgeglichene Ladung wird hierbei entweder durch die Anpassung der Phasenlängen oder der -amplituden erreicht. Die triphasische Pulsform, bei der die Phasenamplitudenhöhen variabel einstellbar sind, wird im Folgenden als präzisions-triphasischer Puls (pTP) bezeichnet.

In der Vergangenheit wurden erste Schritte unternommen, um ihre mögliche Eignung zur Verbesserung der CI-Ankopplung zu untersuchen.

In einer Studie von Bahmer und Baumann (2013) wurden pTP mit kathodischer zweiter Phase bezüglich der durch diese Pulsform hervorgerufenen neuronalen Antwort untersucht. Es wurden pTP unterschiedlicher Amplitudenkonstellationen durch objektive und subjektive Testverfahren evaluiert und mit biphasischen Pulsen verglichen. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass biphasische Pulse den Hörnerv effektiver stimulieren als pTP mit kathodischer zweiter Phase.

Ein weiteres, vielversprechendes Forschungsgebiet stellen Untersuchungen zur neuronalen Überlebensrate bei CI-Trägern dar. Es wird vermutet, dass das Ausmaß der unterschiedlichen Nervenfaserverreaktionen auf positive und negative Ladung Rückschlüsse auf den Grad der Degeneration der Nervenfasern zulässt (Hughes, Choi und Glickman, 2018). Ließe sich diese Theorie in weiteren Untersuchungen bestätigen, stünde ein wichtiges diagnostisches Werkzeug bei Nervenfaserdegenerationsprozessen zur Verfügung.

1.1 Fragestellung

Die Motivation vorliegender explorativer Studie bestand darin, offene Fragenstellungen zur präzisions-triphasischen Pulsform zu beantworten. Zum einen sollte überprüft werden, ob die bisherigen Ergebnisse der Studie von Bahmer und Baumann (2013) mit einem größeren Probandengut verifiziert werden können. Zum anderen blieb bisher offen, wie auditive Nervenfasern auf pTP mit anodischer zweiter Phase reagieren.

1 Einleitung

Dadurch, dass beide Polaritäten mit demselben Probandenkollektiv getestet wurden, konnte zudem ein direkter Vergleich zwischen den Polaritäten gezogen werden.

Die Ergebnisse sollten außerdem hinsichtlich der Theorie zur Bestimmung des Nervenfaserverdegenerationsprozesses anhand unterschiedlicher Reaktionen auf die Polaritäten untersucht werden.

1.2 Hintergrundwissen

Für das Verständnis der Versuchsdurchführung und der Interpretation der Ergebnisse wird in den folgenden Unterkapiteln die Anatomie und Physiologie des Außen-, Mittel- und Innenohres sowie die Geschichte, der Aufbau und die Funktionsweise des CI dargestellt. Außerdem wird ein kurzer Einblick in die Testverfahren, die mittels CI möglich sind, gegeben.

1.2.1 Anatomie und Physiologie des menschlichen Ohres

Das Ohr lässt sich in drei Abschnitte unterteilen, das Außenohr (Auris externa) das Mittelohr (Auris media) und das Innenohr (Auris interna). Einen Überblick über den Aufbau des Ohres gibt Abbildung 1.

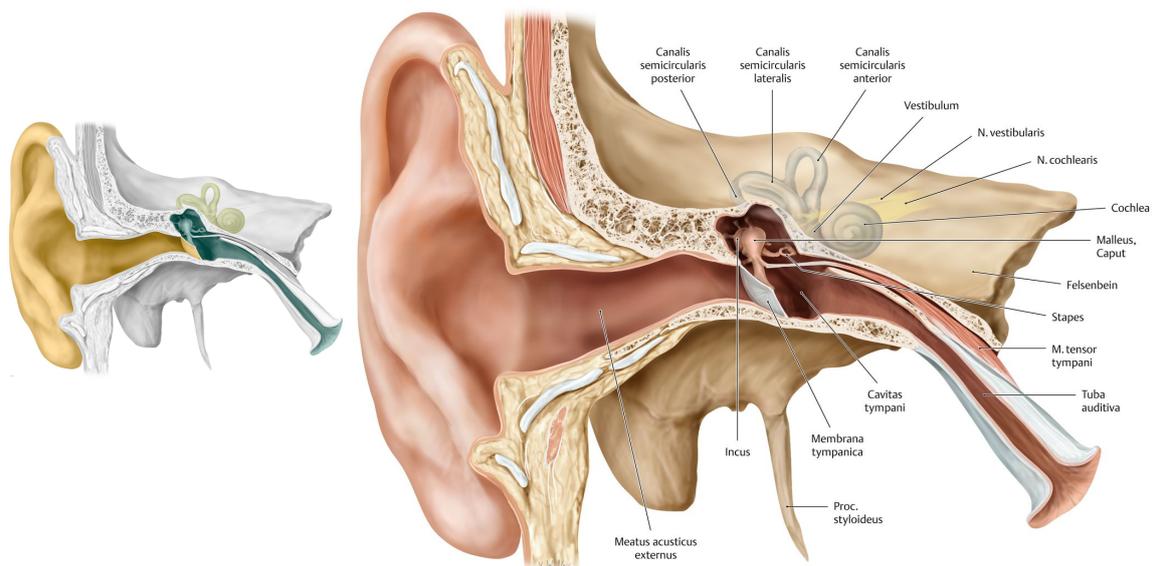


Abbildung 1 Aufbau des Ohres. Linke Abbildung: gelb: Außenohr, türkis: Mittelohr, hellgrün: Innenohr; rechte Abbildung: anatomische Strukturen (Erläuterungen siehe nachfolgende Unterkapitel). [aus Prometheus-Kopf, Hals und Neuroanatomie; Nachdruck genehmigt: Copyright © 2015 Georg Thieme Verlag]

1 Einleitung

1.2.1.1 Außenohr

Die Ohrmuschel, der äußere Gehörgang und das Trommelfell (Membrana tympanica), welches die Grenzfläche zum Mittelohr darstellt, bilden zusammen das äußere Ohr. Es dient zur Aufnahme von Schallwellen und deren Weiterleitung. Das durch die Schallwellen in Schwingung versetzte Trommelfell gibt die Schwingungen an das Mittelohr weiter. Durch die trichterförmige Gestaltung des Ohres kommt es zu einer Lenkung der Schallwellen (Drenckhahn und Waschke, 2014).

1.2.1.2 Mittelohr

Die Paukenhöhle (Cavitas tympani) und -nebenhöhlen bilden zusammen mit der Ohrtrompete (Tuba auditiva) das Mittelohr. In der Paukenhöhle befinden sich die drei Gehörknöchelchen Hammer (Malleus), Amboss (Incus) und Steigbügel (Stapes) mit ihren dazugehörigen Muskeln (vergleiche Abbildung 1). Der Malleus ist in den Stria mallearis genannten Teil des Trommelfells eingelassen und über ein Sattelgelenk mit dem Incus verbunden. Der Incus wiederum steht über ein flaches Kugelgelenk mit dem Stapes in Kontakt. Der Stapes ist über seine Fußplatte beweglich im ovalen Fenster (Fenestra vestibuli) fixiert. Es stellt zusammen mit dem runden Fenster (Fenestra cochleae) die Grenzfläche zum mit Flüssigkeit (Perilymphe) gefüllten Innenohr dar (Drenckhahn und Waschke, 2014). Die bewegliche Gehörknöchelchenkette ermöglicht es, die über den Schallwellendruck hervorgerufenen Auslenkungen des Trommelfells auf das Innenohr zu übertragen. Dadurch wird eine ansonsten fast vollständige Reflektion des Schalles beim Übergang von Luft auf Flüssigkeit verhindert. Durch die Übersetzung der Gehörknöchelchen und dem Größenverhältnis von Trommelfell zu ovalem Fenster kommt es zudem zu einer Schalldruckerhöhung (Drenckhahn und Waschke, 2014).

1 Einleitung

1.2.1.3 Innenohr

Das Innenohr setzt sich aus dem knöchernen und häutigen Labyrinth des Gleichgewichts- (Vestibularorgan) und Hörorgans (Cochlea) zusammen (vgl. Abbildung 2).

Das häutige Labyrinth besteht aus dem vestibulären Labyrinth, mit seinen drei Bogengängen (Ducti semicirculares) und den zwei Makulaorganen (Sacculus und Utriculus), sowie dem Schneckengang (Ductus cochlearis). Es enthält die Endolymphe, eine Flüssigkeit mit niedriger Na^+ - und hoher K^+ -Elektrolytkonzentration. Das häutige Labyrinth ist in das knöcherne Labyrinth, ein Hohlraumssystem im Felsenbein, eingebettet und wird durch einen flüssigkeitsgefüllten Spalt, den Perilymphraum, von diesem getrennt. Die Perilymphe entspricht mit ihrer hohen Na^+ - und niedrigen K^+ -Elektrolytkonzentration etwa der Zusammensetzung der interstitiellen Flüssigkeit. Der Aquaeductus cochlea stellt eine Verbindung zwischen Perilymphe und Subarachnoidalraum her (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019).

Das mit Perilymphe gefüllte Vestibulum schließt sich an das ovale Fenster an und geht in das knöcherne Labyrinth des Vestibularorgans und der Cochlea über. Die vom Stapes auf das ovale Fenster übertragenen Schwingungen werden somit über die Perilymphe weitergeleitet. Die Membran des runden Fensters wird kompensatorisch in die Paukenhöhle hinein ausgebeult.

1 Einleitung

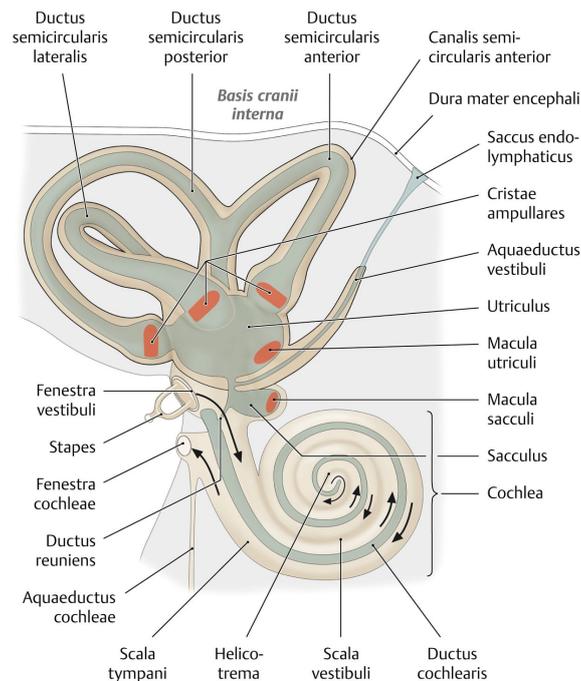


Abbildung 2 Aufbau des Innenohres. Perilymphe: beige dargestellt; Endolymph: blau-grau dargestellt; Pfeile: Weg des Druckausgleichs.[aus Prometheus-Kopf, Hals und Neuroanatomie; Nachdruck genehmigt: Copyright © 2015 Georg Thieme Verlag]

Die drei Bogengänge des Vestibularorgans stehen in einem Winkel von etwa 30 – 45° gegen alle drei Raumebenen und nahezu senkrecht zueinander gekippt. In ihren Cristea ampullares befinden sich die Sensoren für die Drehbeschleunigung. Die Makulaorgane registrieren hingegen die Linearbeschleunigung. Das Vestibularorgan steht über den Ductus reuniens mit der Cochlea in Verbindung (Drenckhahn und Waschke, 2014).

Der knöcherne Schneckenkanal der Cochlea besitzt beim Menschen in der Regel 2 ½ bis 2 ¾ Windungen um die eigene Achse. Diese Achse wird als Modiolus bezeichnet (Drenckhahn und Waschke, 2014; Hardy, 1938). Der Schneckenkanal ist dabei in drei Höhlen unterteilt. Die, jeweils mit Perilymphe gefüllte, untere Scala tympani und obere Scala vestibuli stehen an der Schneckenspitze (Helicotrema/ Apex) miteinander in Verbindung. In der Mitte liegt der mit Endolymph gefüllte Ductus cochlearis, auch bezeichnet als Scala media. In Abbildung 3 ist ein senkrechter Schnitt durch den Schneckenkanal der Cochlea dargestellt. Der Ductus cochlearis stellt sich bei einem Querschnitt

1 Einleitung

durch die Cochlea wie ein Dreieck dar, bei dem eine der Spitzen zum Modiolus hin ausgerichtet ist (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019).

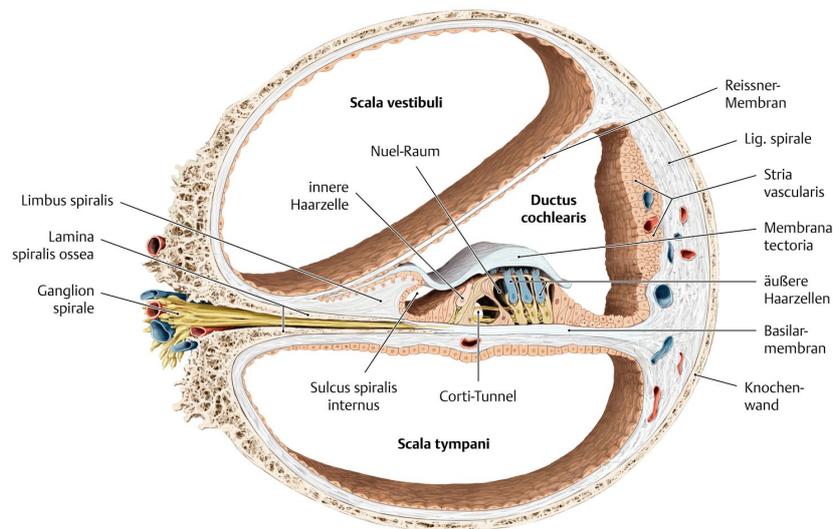


Abbildung 3 Querschnitt durch den Schneckengang der Cochlea. [aus Prometheus-Kopf, Hals und Neuroanatomie; Nachdruck genehmigt: Copyright © 2015 Georg Thieme Verlag]

Das Dach des Dreiecks bildet die Reissner-Membran. Die äußere, dem Modiolus gegenüberliegende Wand besteht aus dem Ligamentum spirale und der Stria vascularis, welche kontinuierlich Endolymphe in den Ductus cochlearis sezerniert. Über den Aquaeductus vestibuli gelangt die Endolymphe in den Sacculus endolymphaticus, wo sie resorbiert wird. Der Boden des Dreiecks wird durch die Lamina spiralis ossea und die Basilarmembran gebildet (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019). Die Basilarmembran ist notwendig, um die unterschiedlichen Elektrolytkonzentrationen zwischen Endo- und Perilymphe zu trennen (Rask-Andersen et al., 2012). Die von der Gehörknöchelchenkette über das ovale Fenster auf die Peri- und Endolymphe übertragenen Schwingungen führen zu Auslenkungen der Basilarmembran. Dabei führen hohe Frequenzen in der Nähe der Basis und tiefe Frequenzen in Richtung des Apex jeweils zu maximalen Auslenkungen. Man bezeichnet diese Frequenzselektivität als Tonotopie (Frings und Müller, 2016). Das von Corti (1851) in Würzburg entdeckte Corti-Organ (Organum spirale) liegt im Ductus cochlearis auf der Basilarmembran (siehe Abbildung 3). Es enthält die Corti-Lymphe, die in ihrer Elektrolyt-Zusammensetzung der Perilymphe ähnelt. Zwischen Endolymphe

1 Einleitung

und Corti-Lymphe bildet sich ein Potential aus. Das Corti-Organ stellt das eigentliche auditive Sinnesorgan dar. Seine Sinneszellen sind die inneren und äußeren Haarzellen. An ihren zur Tektorialmembran ausgerichteten Enden besitzen die Haarzellen büschelartige Fortsätze, die sogenannten Stereozilien. Die Stereozilien der äußeren Haarzellen stehen dabei in direktem Kontakt mit der Tektorialmembran. Sie wirken als Schallverstärker. Die inneren Haarzellen bilden Synapsen mit den peripheren Fortsätzen der afferenten Nervenfasern, die durch die Lamina spiralis ossea zum Corti-Organ verlaufen. Durch Schwingungen der Basilarmembran entsteht eine Scherkraft, die zum Abknicken der Stereozilien vor allem der äußeren Haarzellen führt. Dadurch kommt es nach mehreren Zwischenschritten zur Transmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt zwischen innerer Haarzelle und peripherem Fortsatz der afferenten Nervenfasern (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019; Rask-Andersen et al., 2012). Die Perikaryen der Nervenfasern liegen dabei als Ganglion spirale im Modiolus. Ihre Axone verlaufen gebündelt als Radix cochlearis des Nervus vestibulocochlearis mit weiteren Strukturen durch den inneren Gehörgang, den Meatus acusticus internus, zum Hirnstamm. Die Umwandlung des akustischen Signals durch die Haarzellen in ein Aktionspotential des Hörnervs wird als mechanoelektrische Transduktion bezeichnet (Lüllmann-Rauch und Asan, 2019).

1.2.2 Schallempfindungsschwerhörigkeit als Fehlfunktion des Innenohres

Angeborene oder erworbene Fehlfunktionen des Innenohres, insbesondere der Haarzellen, können dazu führen, dass trotz intakter afferenter Nervenfasern keine Übertragung der akustischen Signale auf den Nervus cochlearis stattfindet. Dies entspricht einer Form der Schallempfindungsschwerhörigkeit. Die Schädigung der äußeren Haarzellen führt dabei aufgrund ihrer fehlenden Verstärkerfunktion zu einer Hörminderung, bei einem Ausfall der inneren Haarzellen kommt es zu einem kompletten Hörverlust. In solchen Fällen kann die Insertion eines CI indiziert sein. Ein solches Implantat ermöglicht es, die beschädigten Haarzellen zu umgehen und das akustische Signal in Form von elektrischen Impulsen zu kodieren und damit den Hörnerv direkt zu stimulieren

1 Einleitung

(Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, 2012). Eine lange Dauer der Gehörlosigkeit vor Cochlea-Implantation könnte einen negativen Einfluss auf den Erfolg der Implantation haben. Nach den Erkenntnissen von Nadol, Young und Glynn (1989) steht die Dauer der Gehörlosigkeit in negativer Korrelation zu der Zelldichte der Spiral-Ganglien.

1.2.3 Cochlea-Implantate

Nachfolgend wird ein Einblick in die Entwicklung von CI, deren Aufbau und Funktionsweise, sowie in die mittels CI möglichen Testverfahren gegeben.

1.2.3.1 Entwicklung des Cochlea-Implantats

Die ersten Versuche, das ertaubte Ohr außerhalb der Cochlea elektrisch zu stimulieren, reichen bis mindestens ins 18. Jahrhundert zurück (Wilson, 1752, S. 202-207). Die Effekte seiner 1748 am Menschen durchgeführten Experimente beschrieb Benjamin Wilson als eine von Ohr zu Ohr verlaufende Wärmeempfindung. Das Gehör seiner Probandin habe sich durch die elektrische Stimulation kurzzeitig verbessert. Dem Versuch, über elektrische Stimulation einen Höreindruck zu erzielen, folgte Alessandro Volta in einem Selbstexperiment. Der hervorgerufene Höreindruck wurde in seinen Ergebnissen (veröffentlicht 1800) als das Geräusch einer kochenden Flüssigkeit und als unangenehm beschrieben (Clark, 2003). In den darauffolgenden Jahren wurden weitere Versuche unternommen den Hörnerv elektrisch zu stimulieren (Brenner, 1868). Einer der ersten Berichte über die direkte, intracochleäre Stimulation der Nervenfasern wurde von Gisselsson (1950) veröffentlicht. Darin wurde die intraoperative Stimulation des Hörnervs durch den Neurochirurgen Lundberg und die daraus resultierende Geräuschempfindung des Patienten beschrieben. 1965 wurden unter Simmons mehrere Elektroden in die Cochlea implantiert (Simmons et al., 1965). Diese Pionierarbeit kann als Vorläufer heutiger CI, die an verschiedenen Orten elektrisch stimulieren, bezeichnet werden.

In den 1970 Jahren gelang es die ersten funktionstüchtigen CI zu implantieren. Maßgeblich daran beteiligt waren zum einen Ingeborg und Erwin Hochmair,

1 Einleitung

spätere Gründer der Firma MED-EL, zum anderen Graeme Clark, der seinerseits die Firma Cochlear gründete (Kapek, 2017; Mudry und Mills, 2013). In den darauffolgenden Jahren wurden die drei, heute marktführenden Unternehmen auf dem Gebiet der CI gegründet (siehe Tabelle 1). Der grundsätzliche Aufbau und die Funktionsweise der Implantate sind firmenübergreifend ähnlich und werden in den folgenden Kapiteln beschrieben.

Tabelle 1 Marktführende CI-Hersteller.

Unternehmen	Gründungsort	Gründungsjahr
Cochlear Ltd.	Melbourne, Australien	1981
MED-EL, GmbH	Innsbruck, Österreich	1990
Advanced Bionics, LLC	Valencia, USA	1993

1.2.3.2 Aufbau und Implantation von Cochlea-Implantaten

Das CI besteht aus einer extern getragenen, abnehmbaren und einer internen, implantierten Komponente (Abbildung 4).

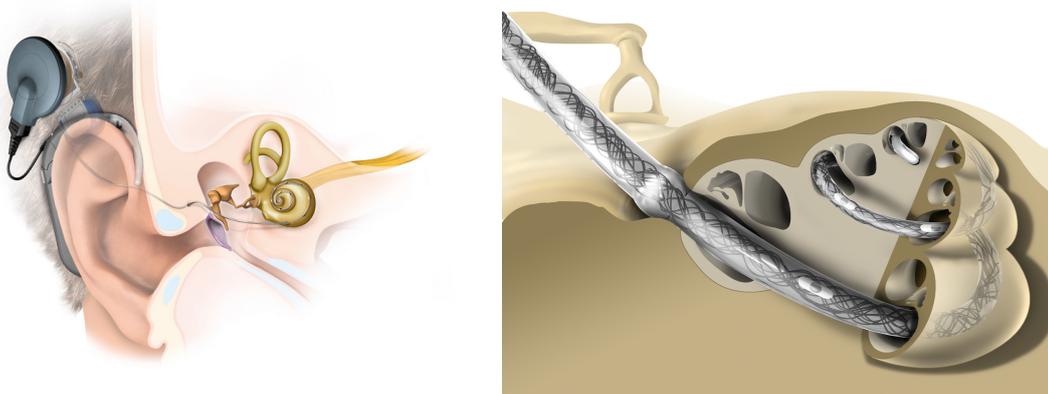


Abbildung 4 CI mit externer und interner Komponente. Links: Illustration eines CI der Firma MED-EL; rechts: in die Scala tympani der Cochlea inserierte Elektrode mit mehreren Stimulationskontakten. [Nachdruck genehmigt: Copyright © MED-EL]

Der externe Bestandteil setzt sich aus einem meist hinter dem Ohr getragenen Audioprozessor und einer Übertragungsspule zusammen. Die Übertragungsspule wird magnetisch transkutan über dem Implantat gehalten. Die interne Komponente, das Implantat an sich, fungiert als Empfänger und Stimulator (siehe Kapitel 1.2.3.3). Sie besteht aus einem, durch ein Gehäuse geschützten Microcomputer, einer Elektrode und je einer Referenzelektrode für Stimulation (Ref.Stim.) und Ableitung (Ref.ECAP).

1 Einleitung

Abbildung 5 stellt den beispielhaften Aufbau der internen Komponente anhand verschiedener Implantate der Firma MED-EL dar.

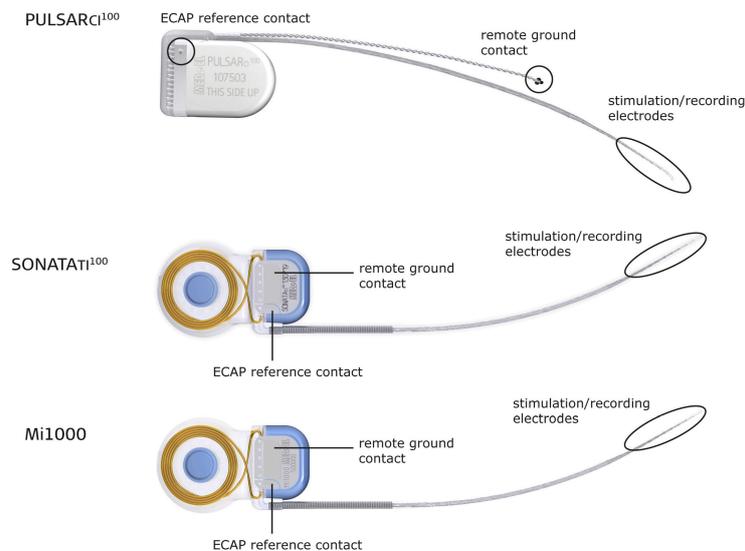


Abbildung 5 Verschiedene Implantat-Typen der Firma MED-EL. [Nachdruck genehmigt: Copyright © MED-EL]

Funktionell gibt es keine erheblichen Unterschiede zwischen den verschiedenen Implantat-Typen. Jedoch liegt die Ref.stim. bei den Implantaten SONATAti100 und CONCERTO (Mi1000) / SYNCHRONY (Mi1200) auf dem Gehäuse (entspricht in Abbildung 5 dem „remote ground contact“). Bei Implantaten der Reihe PULSARci100 wird eine externe Ref.stim. verwendet, die meist unter dem Musculus temporalis platziert wird. Die Ref.ECAP liegt für alle Implantat-Typen auf dem Gehäuse (entspricht in Abbildung 5 dem „ECAP reference contact“).

Das Gehäuse sitzt in einer präparierten Vertiefung des Mastoidknochens. Die Elektrode mit den an ihrem Ende befindlichen Kontakten reicht bis in die Cochlea hinein (Clark, 2003) (vgl. Abbildung 4). Die Anzahl der auf der Elektrode vorhandenen Kontakte variiert je nach Hersteller zwischen 24 (Nurotron Biotechnology Co. Ltd., Hangzhou), 22 (Cochlear), 16 (Advanced Bionics) und 12 (MED-EL). Die einzelnen Kontakte sollen dabei, entsprechend der Tonotopie der Cochlea, für unterschiedliche Frequenzbereiche kodieren. Dies ermöglicht ein grundlegendes Sprachverständnis, das Spektrum des normalen Hörens wird dadurch allerdings nicht erreicht (Clark, 2003).

1 Einleitung

Die Elektroden können entweder bereits vorgeformt oder gerade und dabei flexibel sein. Die vorgeformten, perimodiolaren Elektroden könnten aufgrund ihrer engeren Lagebeziehung zum Ganglion spirale von Vorteil sein (Rask-Andersen et al., 2012). Nachteilig bei dieser perimodiolaren Form ist jedoch das erhöhte Traumarisiko, bedingt durch die geringere Flexibilität der Elektrode bei der Insertion und Revisionen (Dhanasingh und Jolly, 2017; Rask-Andersen et al., 2012).

Laut Fachliteratur kann eine Insertion der Elektrode in die Scala vestibuli zum Zerreißen der Reissner-Membran führen. Dies hätte den Verlust des möglicherweise noch vorhandenen Restgehörs zur Folge (Adunka et al., 2005; Rask-Andersen et al., 2012). Ziel ist es daher, den Elektrodenstrang in die Scala tympani einzuführen (Aschendorff et al., 2007; MED-EL). Der Zugang zur Scala tympani kann dabei über eine Cochleostomie oder über die Eröffnung des runden Fensters erfolgen. Bei der Cochleostomie muss mehr Knochen durch Fräsen entfernt werden, was die Gefahr der Fibrose und Knochenneubildungen durch die dabei vermehrt anfallenden feinen Knochenespäne erhöht (MED-EL; Rask-Andersen et al., 2012).

Einige Studien haben sich außerdem mit der Einbringtiefe der Elektrode auseinandergesetzt. Eine Insertion der Elektrode bis zum Apex der Cochlea ist aufgrund des nach apikal immer schmaler werdenden Schneckenkanals nicht möglich. Da sich das Ganglion spirale innerhalb der Cochlea von basal ausgehend jedoch nur über ca. $1\frac{3}{4}$ Windungen erstreckt, ist dies laut Rask-Andersen et al. (2012) auch nicht zwingend notwendig. Interindividuell herrscht eine große Varianz in der Dimension der Cochlea (Erixon et al., 2009). Aufgrund dessen werden verschiedene Elektroden-Längen und -Durchmesser angeboten. Sie werden je nach den individuellen anatomischen Gegebenheiten ausgewählt.

1.2.3.3 Funktionsweise von Cochlea-Implantaten

Der Audioprozessor nimmt über integrierte Mikrophone akustische Signal auf. Diese werden verarbeitet und kontinuierlich über eine telemetrische Verbindung an das Implantat weitergegeben. Die telemetrische Verbindung besteht

1 Einleitung

zwischen einer Sende- und Empfängerspule. Die Sendespule ist am Audioprozessor angebracht, die Empfängerspule am Gehäuse des Implantats. So wird vermieden, dass ein Kabel durch die Haut tritt. Die Informationen, welche vom Audioprozessor an das Implantat übertragen werden, enthalten Parameter wie bspw. den stimulierenden Elektrodenkontakt, die Stimulationsamplitude und die Phasendauer der zu erzeugenden Pulse. Die Informationen werden von dem Mikrocomputer in elektrische Stimulationspulse übersetzt, welche dann von dem entsprechenden Kontakt auf der Elektrode abgegeben werden. Durch diese Art der Übertragung werden ursprüngliche Informationen wie Tonhöhe, Frequenz und Lautstärke kodiert und übertragen (Clark, 2003).

Die in CI verwendeten elektrischen Stimulationspulse bestehen aus mehreren aufeinander folgenden Phasen, welche anodisch oder kathodisch polarisiert sein können. Die Polarität des elektrischen Feldes, welches sich zwischen dem Kontakt auf der Elektrode und der extracochleären Ref._{stim.} ausbildet, gibt vor, in welche Richtung die dazwischen befindlichen Ladungsträger streben. Per Definition stellt während einer anodischen Phase die Ref._{stim.} den negativ geladenen Pol (Kathode) und der Kontakt auf der Elektrode den positiv geladenen Pol (Anode) dar. Während einer kathodischen Phase verhält es sich genau gegensätzlich (Abbildung 6).

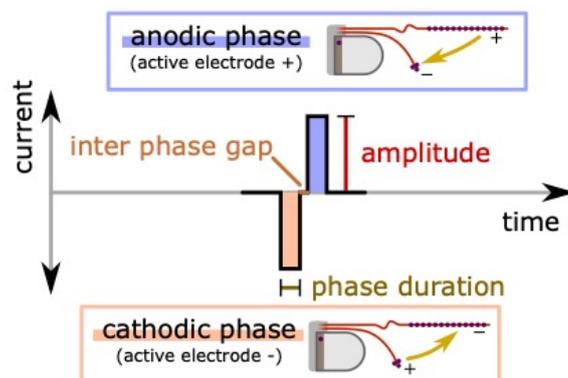


Abbildung 6 Darstellung der elektrischen Stimulationspulse mit anodischer und kathodischer Polarität und der jeweiligen Feldausbreitung. Elektrischer Stimulationspuls mit kathodischer erster Phase; Ausbreitungsrichtung des elektrischen Feldes während kathodischer und anodischer Phase anhand von Pfeilen dargestellt. [Nachdruck genehmigt: Copyright © MED-EL]

1 Einleitung

Durch die vom jeweiligen Elektrodenkontakt abgegebene Ladung kommt es entlang der umliegenden Nervenfasermembranen zu Ionenverschiebungen, die zur Depolarisation und folglich zur Generierung von Aktionspotentialen führen können (Clark, 2003).

Die Summe der durch diese elektrische Stimulation ausgelösten Aktionspotentiale nennt man elektrisch evoziertes Summenaktionspotential (Englisch electrically evoked compound action potential oder kurz ECAP). Ein ECAP kann von modernen Implantaten aufgezeichnet werden. Dabei werden Potentialunterschiede zwischen einem Kontakt auf dem Elektrodenstrang und der Ref._{ECAP}, die auch außerhalb der Cochlea liegt, registriert. Sie können über eine spezielle Software ausgelesen werden (siehe Kapitel 2.3.1.2). In Abbildung 7 ist ein ECAP, das mit einem CI aufgenommen wurde, dargestellt. Das Minimum der ersten negativen Spannungsauslenkung wird als N1, das Maximum der darauffolgenden positiven Auslenkung wird als P2 bezeichnet (Abbas et al., 1999; Brown, Abbas und Gantz, 1990). Die Differenz zwischen N1 und P2 ist als ECAP-Amplitude definiert. Die Dauer zwischen der Stimulation und dem negativen N1-Ausschlag wird im Folgenden als N1-Latenz bezeichnet. Sie liegt beim Menschen durchschnittlich im Bereich zwischen 0,2 und 0,4 ms (Abbas et al., 1999; Brown et al., 1990).

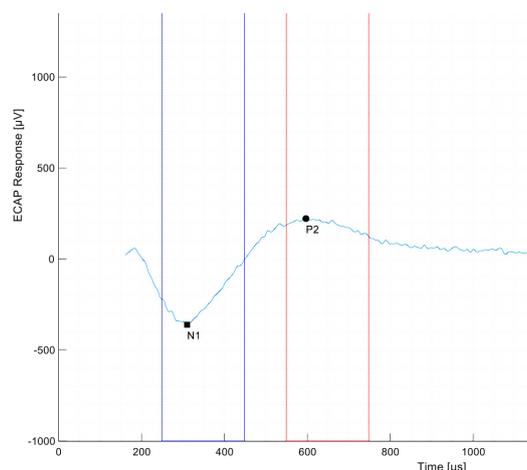


Abbildung 7 Beispielhafter Zeitverlauf eines ECAP. Ordinate: ECAP-Antwortstärke in μV ; Abszisse: Zeit in μs ; N1: Minimum; P2: Maximum.

Nachdem ein Aktionspotential ausgelöst wurde, gehen die entsprechenden Nervenfasern in die Refraktärphase über. Man unterscheidet diese Phase in

1 Einleitung

eine absolute und eine relative Refraktärphase. Während der absoluten Refraktärphase kann kein weiteres Aktionspotential ausgelöst werden. Dieses Zeitintervall besteht üblicherweise bis zu 500 μ s nach der Aktionspotentialauslösung. Daran schließt sich die relative Refraktärphase mit einer Dauer von 3 bis 4 ms nach Aktionspotentialauslösung an. In dieser Phase können wieder Aktionspotentiale ausgelöst werden, jedoch geht sie mit einer höheren Reizschwelle einher (Hey et al., 2017; Morsnowski et al., 2006).

Aktionspotentiale können sowohl durch anodische als auch durch kathodische Stimulation ausgelöst werden. Dies konnte sowohl in Tierversuchen als auch beim Menschen gezeigt werden (Miller et al., 1998; Shepherd und Javel, 1999; Undurraga et al., 2013).

In Simulationen der elektrischen Stimulation von Hörnervenfasern zeigte sich, dass die Entstehung von Aktionspotentialen bei anodischer Polarität zentral auf dem Neuron lokalisiert ist. Kathodische Stimulation hingegen führte zur Aktionspotentialentstehung an den peripheren Fortsätzen (Joshi, Dau und Epp, 2017; Rattay, Leao und Felix, 2001; Resnick, O'Brien und Rubinstein, 2018). Eine Theorie zur Erklärung dieses Phänomens besagt, dass die der Elektrode am nächsten liegende Zellmembran einer Nervenfasern bei kathodischer Ladung depolarisiert wird. Im Gegensatz dazu führt anodische Ladung an nahegelegenen Membranabschnitten zu einer Hyperpolarisation, in entfernteren Abschnitten erfolgt eine kompensatorische Depolarisation (Ranck, 1975). Abbildung 8 stellt dieses vereinfachte Modell grafisch dar. Voraussetzung bei diesem vereinfachten Modell ist eine ideale Lage von Elektrode und Nervenfasern, d.h. die direkte Nachbarschaft der peripheren Fortsätze zu der stimulierenden Elektrode. Jegliche Abweichung davon würde zu unterschiedlichen Strömen führen und könnte nicht mehr so einfach beschrieben werden.

1 Einleitung

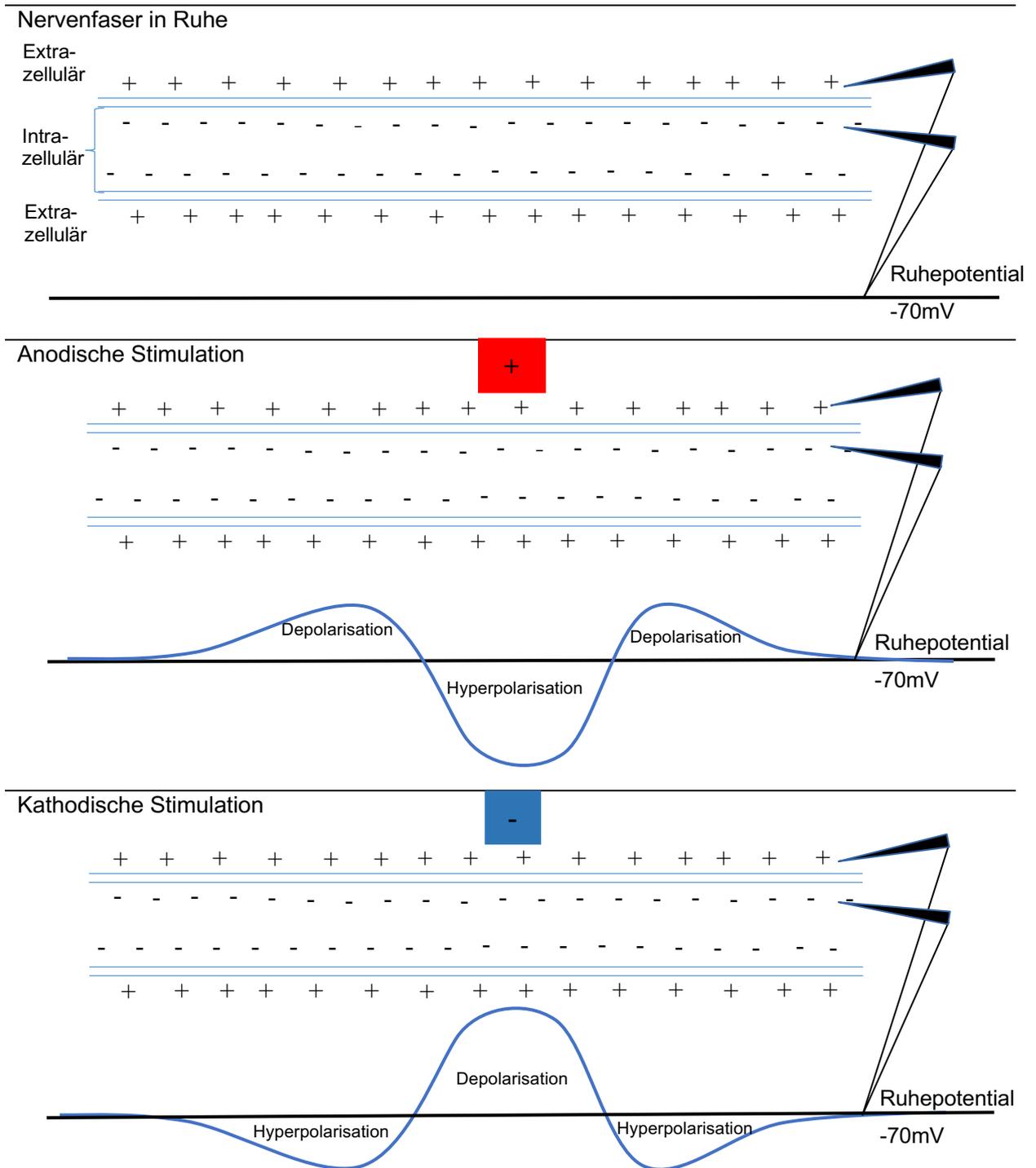


Abbildung 8 Einfluss anodischer und kathodischer Ladung auf das Membranpotential einer Nervenfasern. Pfeile symbolisieren Messsonden, die Potentialdifferenzen zwischen extra- und intrazellulär aufnehmen; obere Zeile: Nervenfasern in Ruhe; mittlere Zeile: Nervenfasern bei anodischer Stimulation; untere Zeile: Nervenfasern bei kathodischer Stimulation.

1 Einleitung

Eine Nervenfaser hat ein Ruhemembranpotential, gemessen zwischen intra- und extrazellulär, von ca. -70mV . Das Zellinnere ist im Vergleich zum Zelläußeren negativ geladen. Wird eine Elektrode mit anodischer Ladung in die Nähe der Nervenfaser gebracht, so verstärkt sich die positive Ladung außerhalb der Zelle. Dies führt zu einer größeren negativen Potentialdifferenz zwischen extra- und intrazellulär, das bedeutet, die Faser hyperpolarisiert. In den benachbarten Abschnitten kommt es durch lokale Ausgleichströmungen zu einer Depolarisation und bei Überschreitung des Schwellenwertes somit zu einer dortigen Aktionspotentialauslösung. Bei kathodischer Ladung kehrt sich das Verhalten um. Die Potentialdifferenz zwischen extra- und intrazellulär verringert sich. Der Membranabschnitt in der Nähe der Elektrode wird depolarisiert und bei Überschreitung des Schwellenwerts wird ein Aktionspotential ausgelöst. Die benachbarten Membranabschnitte werden dagegen durch Ausgleichströmungen hyperpolarisiert. Ein Fortschreiten des Aktionspotentials kann blockiert werden, wenn diese flankierende Hyperpolarisation größer ausfällt als die zentrale Depolarisation. Grundlage für dieses Modell sind Studien von Ranck (1975).

1.2.3.4 Messmöglichkeiten mittels Cochlea-Implantat

Um eine Cochlea-Implantation auf Erfolg zu überprüfen, bzw. um Verlaufskontrollen durchführen zu können, gibt es sowohl elektrophysiologische als auch psychophysikalische Testverfahren. Die Implantate können dabei, im Sinne einer direkten Stimulation, über spezielle Übertragungsspulen von einem Computer aus angesteuert werden. Der Umweg über akustische Signale und ihre Verarbeitung per Audioprozessor wird dabei vermieden.

Durch die elektrophysiologische Messung der ECAP mittels CI erhält man ein objektives Maß der Reaktion einer Neuronenpopulation auf einen elektrischen Reiz. Die neuronale Antwortstärke stellt sich anhand der ECAP-Amplitude in Volt dar.

Durch die elektrische Stimulation kann es bei der Aufzeichnung von ECAP zu sogenannten Stimulationsartefakten kommen. Diese Spannungsspitzen kommen aufgrund der räumlichen und zeitlichen Nähe von Stimulation und Aufnahme zustande (Miller, Abbas und Brown, 2000). Der zeitliche Abstand

1 Einleitung

muss hierbei kurzgehalten werden, um die Reaktion der Nerven aufzeichnen zu können. Dies kann ein Übersprechen des elektrischen Stimulationsartefakts auf die Aufnahme zur Folge haben. Das ECAP hat, wie bereits in Kapitel 1.2.3.3 erwähnt, eine zeitliche Latenz von ca. 0,2 bis 0,4 ms (Abbas et al., 1999; Brown et al., 1990). Die Amplitude des Artefakts (mittlere Grafik Abbildung 9), das durch die elektrische Stimulation hervorgerufen wird, ist um ein vielfaches größer als die der neuronalen Antwort (unterste Grafik Abbildung 9) und kann diese gänzlich überlagern (oberste Grafik Abbildung 9).

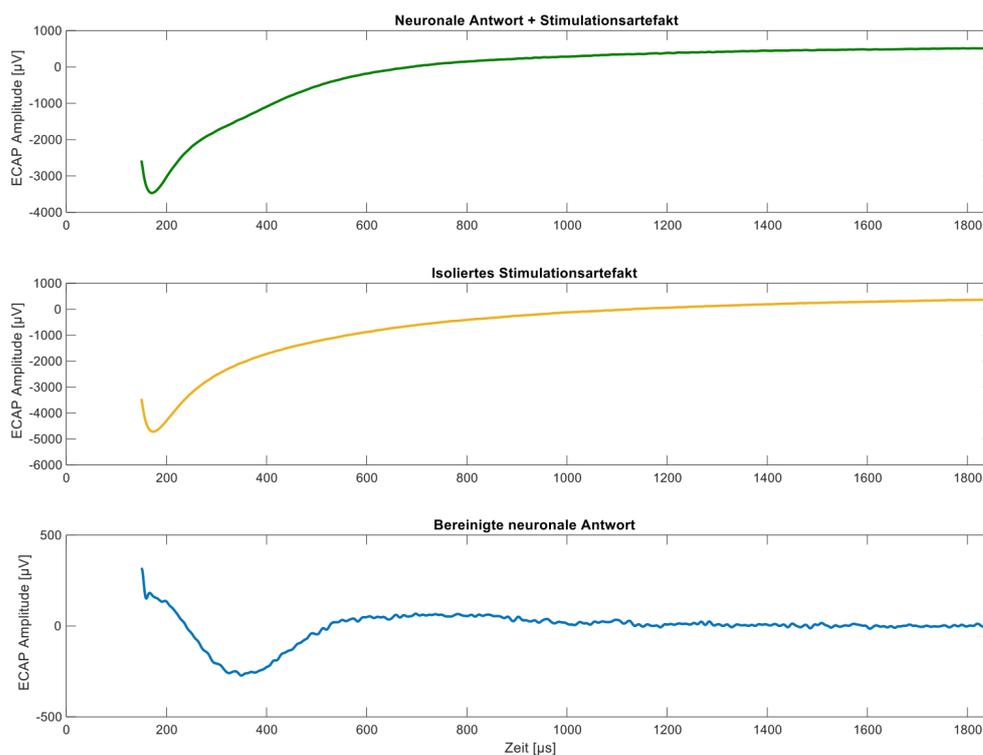


Abbildung 9 Darstellung von Stimulationsartefakt und neuronaler Antwort. Obere Grafik: neuronale Antwort mit Stimulationsartefakt; mittlere Grafik: isoliertes Stimulationsartefakt; untere Grafik: bereinigte neuronale Antwort; ECAP-Amplitude in μV auf der Ordinate; Zeit in μs auf der Abszisse.

Um diese Artefakte zu reduzieren, können verschiedene Methoden angewendet werden. Beispielsweise können die Forward-masking-Methode, die Artefaktreduktionsmethode nach Miller et al. (2000), alternierende Polaritäten der Stimulationspulse und pTP dafür verwendet werden. Im Besonderen wird auf die Artefaktreduktionsmethode nach Miller in Kapitel 2.3.1.3 eingegangen.

1 Einleitung

Über psychophysikalische Testverfahren lässt sich die rein subjektive Wahrnehmung der Patienten untersuchen. Vorteil der direkten Stimulation im Vergleich zum Freifeld ist der Ausschluss von störenden Umgebungseinflüssen, wie bspw. Raumakustik und Schallquellen, auf das Testverfahren.

2 Material und Methoden

Als Grundvoraussetzung für die Durchführung dieser klinischen Studie wurde am Universitätsklinikum Würzburg ein Ethikantrag unter der Antragsnummer AZ-205/16 gestellt und genehmigt. Die Durchführung dieser Arbeit erfolgte entsprechend der Deklaration von Helsinki 1964.

2.1 Probandenkollektiv

Im Rahmen dieser explorativen Studie wurden insgesamt dreizehn Probanden getestet. Davon wurden elf in der Datenauswertung berücksichtigt. Die Probanden P12 und P13 dienten der Pilotmessung. Einbezogen wurden Patientinnen und Patienten des Universitätsklinikums Würzburg, welche im Rahmen ihrer klinischen Routineuntersuchung getestet wurden. In zwei Fällen wurden gesonderte Termine für die Teilnahme an der Studie vereinbart. Es wurden Patientinnen und Patienten untersucht, die mit CI der Firma MED-EL (Innsbruck, Österreich) versorgt waren. Die CI waren Implantate von Typ SONATA_{ti}100, PULSAR_{ci}100 und SYNCHRONY (Mi1200), als Nachfolgemodell des CONCERTO (Mi1000), mit den Elektroden vom Typ Standard, FLEX_{soft} oder FLEX₂₈. Weitere Einschlusskriterien waren die Volljährigkeit der Probanden und eine Zeitspanne von mindestens 12 Monaten seit der Implantation. Das durchschnittliche Alter betrug 52,5 Jahre (Standardabweichung: 18,5 Jahre) und der durchschnittliche Zeitraum seit der Implantation lag bei 55,2 Monaten (Standardabweichung: 51,7 Monate). Die demografischen Daten sind in Tabelle 2 dargestellt.

2 Material und Methoden

Tabelle 2 Demografische Daten des Probandenkollektivs.

Proband	Alter	Geschlecht	Getestete Seite	Implantat	Elektroden-typ	Zeitraum seit Implantation (Monate)	Ätiologie / Befund
P1	32	W	L	SONATAti	FLEXsoft	57	Surditas links; Z.n. Schädelprellung
P2	62	W	L	PULSARci	Standard	168	Surditas beidseits
P3	76	M	L	SYNCHRONY	FLEX28	38	Z.n. Tympanoplastik Typ III mit Gehörgangsrekonstruktion bei ausgedehntem Trommelfeldefekt und Tympanosklerose
P4	58	M	R	SYNCHRONY	FLEXsoft	42	Surditas rechts
P5	71	W	L	PULSARci	Standard	145	an Taubheit grenzendes Restgehör
P6	74	M	R	SYNCHRONY	FLEXsoft	25	Surditas nach Hörsturz
P7	20	W	L	SYNCHRONY	FLEXsoft	32	hochgradige progrediente Schallempfindungsschwerhörigkeit beidseits
P8	38	W	R	SYNCHRONY	FLEXsoft	36	an Taubheit grenzende Schwerhörigkeit
P9	53	M	L	SYNCHRONY	FLEXsoft	34	Otosklerose beidseits; hochgradige Schwerhörigkeit links
P10	46	M	L	SYNCHRONY	Standard	18	Surditas beidseits
P11	37	M	R	SYNCHRONY	FLEX28	12	Surditas rechts nach Infekt und Hörsturz
P12	49	M	L	SONATAti	FLEXsoft	50	Hörverlust durch Schallempfindungsstörung
P13	24	W	R	SONATAti	FLEXsoft	59	Z.n. Meningokokkenmeningitis

2.2 Stimuli

Standardmäßig wird bei der Stimulation von CI der Firma MED-EL als Pulsform ein biphasischer Puls verwendet. Dieser Puls besteht aus zwei Phasen mit wechselnder Polarität (kathodisch-anodisch oder anodisch-kathodisch), gleicher Phasendauer, einer Pause zwischen den beiden Phasen (Interphase Gap, IPG) und gleicher Phasenamplitude (Abbildung 10).

2 Material und Methoden

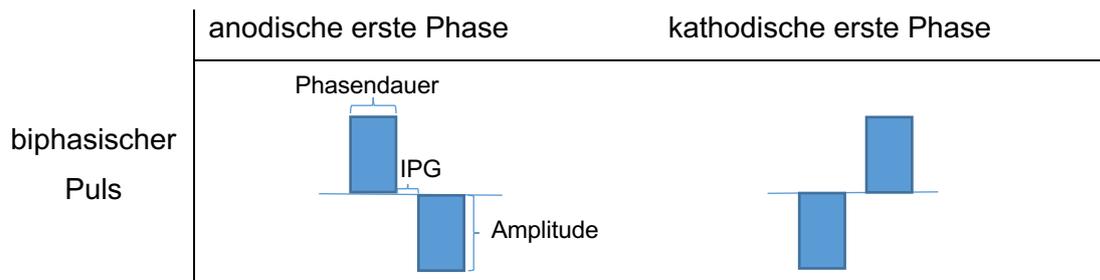


Abbildung 10 Biphasischer Puls. Links: biphasischer Puls mit anodischer erster Phase; rechts: biphasischer Puls mit kathodischer erster Phase; Phasendauer, IPG und Amplitude dargestellt.

Durch diese Konfiguration wird ein Ladungsausgleich hergestellt. Dieser ist notwendig, um eine elektrische Aufladung des umliegenden Gewebes und somit eine Schädigung der Spiralganglienzellen zu verhindern (Araki et al., 1998; Shepherd et al., 1999). Andernfalls kann es an den Elektrodenkontakten zu elektrolytischen Prozessen und folglich zur Produktion von Neurotoxinen kommen (Rowland et al., 1960).

Die Verwendung von pTP ist bei den Implantaten der Firma MED-EL ebenfalls möglich. Diese Pulsform besteht, wie bereits einleitend kurz erwähnt, aus drei Phasen mit wechselnder Polarität (kathodisch-anodisch-kathodisch bzw. anodisch-kathodisch-anodisch), gleicher Phasendauer und gleichlangen IPG zwischen den Phasen. Der Ladungsausgleich bei dieser Pulsform wird dadurch erzielt, dass die Summe der Amplituden der ersten und der dritten Phase mit der Amplitude der zweiten Phase übereinstimmt. Durch die jeweils gegensätzliche Polarität der ersten und dritten Phase gegenüber der zweiten, beläuft sich die Gesamtsumme der angewandten Ladung auf null. Unter Einhaltung dieser Voraussetzung sind unterschiedliche Konstellationen zwischen erster und dritter Phase einstellbar. Entspricht beispielsweise die Amplitude der ersten Phase 20 Prozent der Amplitude der zweiten Phase, so muss die Amplitude der dritten Phase 80 Prozent der Amplitude der zweiten Phase entsprechen. Dieses Verhältnis wird im Folgenden als Phasen-Amplituden-Relation (PAR) bezeichnet. Die Bezeichnung richtet sich hierbei nach dem Verhältnis der ersten zur zweiten Phase. In dem obigen Beispiel entspricht das einer PAR von 0,2. In dieser Arbeit wurden pTP beider Polaritäten untersucht, das heißt sowohl mit anodischer als auch mit

2 Material und Methoden

kathodischer zweite Phase. Zur Veranschaulichung sind in Abbildung 11 die verschiedenen Polaritäten, sowie einige PAR der pTP Pulsformen dargestellt.

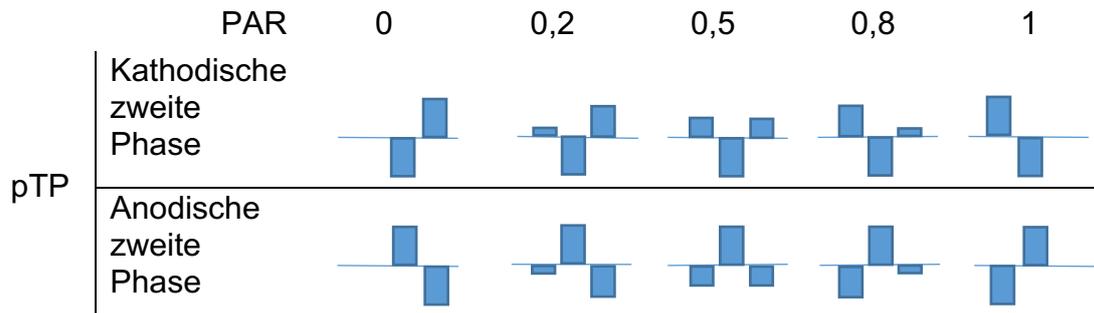


Abbildung 11 Die verschiedenen Polaritäten und PAR der pTP Pulsform.

Mit der in den folgenden Kapiteln 2.3.1.2 und 2.3.2.2 beschriebenen Software sind verschiedene Parameter einstellbar. So sind die Phasendauer, das IPG, die Stimulationsamplitude und die PAR frei wählbar. Außerdem ist das Zeitintervall zwischen dem, für die Reduktion des Stimulationsartefakts notwendigen, Masker-Puls und Probe-Puls einstellbar (genauere Erläuterung siehe Kapitel 2.3.1.3). Dieses Zeitintervall wird Masker-Probe-Intervall (MPI, bzw. MPI') genannt. Das MPI wird vom Ende der letzten Phase des Maskers zum Anfang der ersten Phase der Probe gemessen. Sofern nicht anders angegeben, wurden die Parameter für die elektrophysiologischen und psychophysikalischen Aufnahmen entsprechend Tabelle 3 eingestellt.

Tabelle 3 Parameter für die jeweiligen Testverfahren. (Abkürzungen siehe Text)

	Elektrophysiologie	Psychophysik
IPG	2,1 μ s	2,1 μ s
MPI'	10 ms	/
Phasendauer	30 μ s	30 μ s
MPI	400 μ s	/
PAR	0 / 0,1 / 0,2 / 0,3 / 0,4 / 0,5 / 0,6 / 0,7 / 0,8 / 0,9 / 1	0 / 0,2 / 0,5 / 0,8

2.3 Messverfahren

Alle Tests wurden in den Räumen der Arbeitsgruppe von Prof. Bahmer (AG Bahmer) am Universitätsklinikums Würzburg durchgeführt. Vorab erhielt jeder Proband eine mündliche Aufklärung über Inhalt, Dauer und Risiken der Studie, sowie zusätzlich eine schriftliche Zusammenfassung dieser Informationen. Des Weiteren wurden jeweils eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie und eine Datenschutzerklärung in zweifacher Ausführung unterschrieben.

Für die Durchführung der Tests wurde eine Hard- und Softwarekonfiguration gewählt, die sich an der von Bahmer und Baumann (2013) durchgeführten Versuchsreihe orientiert.

2.3.1 Elektrophysiologische Aufnahmen

Für die elektrophysiologischen Aufnahmen wurden pTP in beiden Polaritäten, das heißt sowohl mit anodischer als auch mit kathodischer zweiter Phase, an einer apikalen, einer medialen und einer basalen Kontaktposition auf der Elektrode stimuliert. Bei Elektroden der Firma MED-EL wird der am apikalen Ende der Elektrode gelegene Kontakt mit der Nummer 1 (Tieftonbereich) und der, der Basis am nächsten liegende Kontakt mit der Nummer 12 (Hochtonbereich) bezeichnet. In dieser Arbeit wurden die Elektrodenkontakte 1 bis 4 als apikal, die Kontakte 5 bis 8 als medial und die Kontakte 9 bis 12 als basal definiert. Bei drei der Probanden wurden ECAP für die PAR von 0 bis 0,9 und für acht Probanden die PAR von 0 bis 1 in Schritten von 0,1 aufgezeichnet. Vor Beginn der Messungen wurde individuell für jede der drei ausgewählten Kontaktpositionen eine Stimulationsamplitude ermittelt, die einer lauten, aber nicht unangenehm lauten Tonwahrnehmung entsprach. Diese Lautstärke wird im Folgenden als most comfortable level (MCL) bezeichnet. Die Anpassung des MCL erfolgte bei einer PAR von 0 und in derjenigen Polarität, die dem Probanden bei gleicher Stimulationsamplitude als lauter erschien. Bei sechs der Probanden war dies bei pTP mit kathodischer zweiter Phase der Fall (vgl. Tabelle 4). Während der Messungen wurde der Audioprozessor des Implantats (bei bilateraler Cochlea-Implantation beide Prozessoren) ausgeschaltet, um

2 Material und Methoden

mögliche Störsignale zu vermeiden. In Tabelle 4 sind die pro Proband getesteten Kontaktpositionen und die jeweils bestimmten MCL tabellarisch aufgelistet.

Tabelle 4 Getestete Kontaktpositionen und MCL.

Proband	Kontaktposition (Nummer)	MCL (PAR = 0) [CU]	Polarität der zweiten Phase des Pulses bei Anpassung
P1	2 – 6 – 11	633 – 709 – 945	kathodisch
P2	3 – 6 – 11	567 – 756 – 1115	kathodisch
P3	2 – 6 – 11	633 – 1134 – 1087	kathodisch
P4	3 – 6 – 11	614 – 756 – 643	anodisch
P5	2 – 6 – 11	1200 – 1200 – 1200	kathodisch
P6	2 – 6 – 11	709 – 992 – 1200	kathodisch
P7	2 – 6 – 11	737 – 1134 – 1134	kathodisch
P8	2 – 6 – 11	614 – 709 – 945	anodisch
P9	2 – 6 – 11	945 – 1200 – 851	anodisch
P10	2 – 6 – 10	1200 – 1200 – 926	anodisch
P11	2 – 6 – 11	1200 – 1200 – 1200	anodisch

2.3.1.1 Hardware

Es wurde ein handelsüblicher Laptop mit einem 2,5 Gigahertz Dual Core Intel CPU und 8 Gigabyte Arbeitsspeicher zur Durchführung der Messung verwendet. Außerdem wurde das von MED-EL bereitgestellte MAX Programming Interface mit den dazugehörigen Übertragungsspulen eingesetzt. Über dieses konnte die Research Interface Box 2 (RIB2) Software (Institut für Ionenphysik und angewandte Physik der Universität Innsbruck, Österreich) verwendet werden. Durch die RIB2 können Informationen, wie die Stimulationsparameter, telemetrisch an das Implantat übertragen werden (Bahmer, Peter und Baumann, 2010). Von diesem werden aus den gegebenen Informationen Stimulationspulse generiert. Die vom Implantat registrierten neuronalen Antworten des Hörnervs auf diese Stimulationspulse können wiederum über die RIB2 ausgelesen werden (Litovsky et al., 2017). Die im nachfolgenden Kapitel beschriebene Software kann diese anschließend grafisch darstellen.

2.3.1.2 Software

In der aktuellen Version der klinischen Anpassungssoftware MAESTRO 7.0.3 von MED-EL ist die Stimulation mit pTP, wie sie in dieser Studie verwendet wurden, zur Aufnahme von ECAP nicht verfügbar.

2 Material und Methoden

Für diesen Zweck wurde daher eine grafische Benutzeroberfläche mit der Software MATLAB R2017b (MathWorks, Natick, USA) erstellt (Abbildung 12). Diese ermöglichte es dem Nutzer, alle notwendigen Stimulations- und Aufnahmeparameter einzustellen (Tabelle 3). Die Software mit der entsprechenden grafischen Oberfläche wurde durch Herrn Ing. David Herrmann, M.Sc. (Mitarbeiter der AG Bahmer) programmiert und zur Verfügung gestellt.

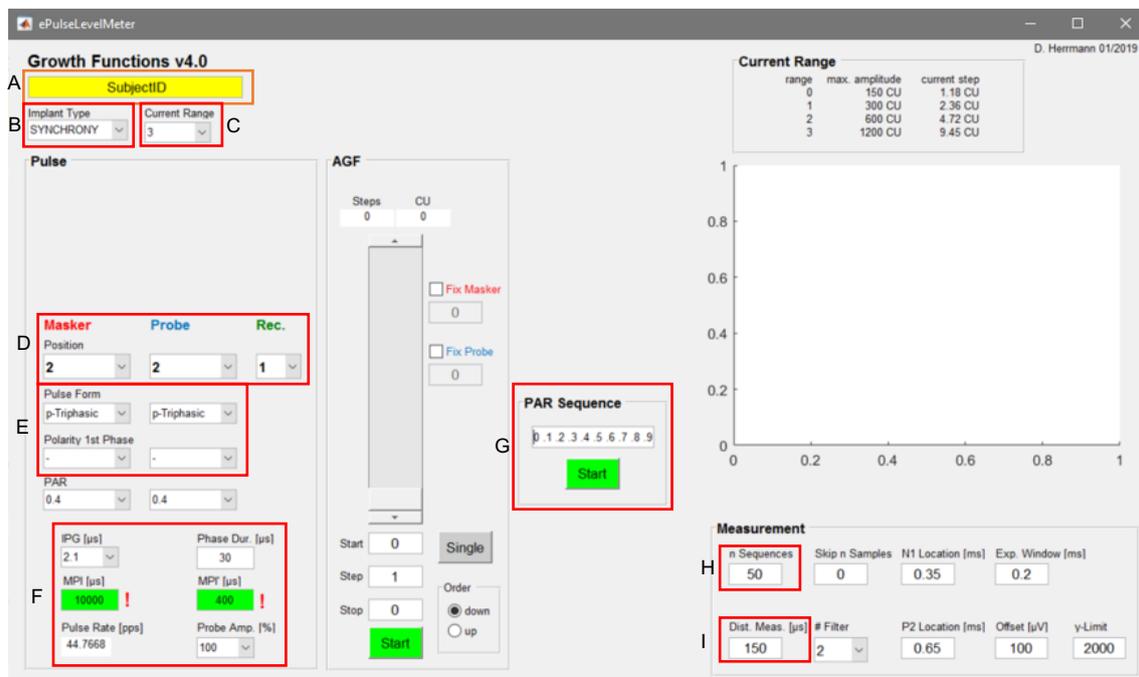


Abbildung 12 Grafische Benutzeroberfläche der Software für die elektrophysiologische Messung. A: Eingabe des Probanden-Pseudonyms; B: Auswahl des Implantattyps; C: Auswahl der CR; D: Auswahl einer apikalen, medialen oder basalen Kontaktposition; E: Auswahlmöglichkeit der präzisions-triphasischen Pulsform und der Polarität der ersten Phase (kathodisch (+) oder anodisch (-)); F: Einstellung der Pulsparameter gemäß Tabelle 3; G: PAR von 0 bis 1 in Schritten von 0,1; H: Anzahl an Wiederholungen pro Messung; I: zeitlicher Beginn der Aufnahme (genauere Ausführungen folgen in Kapitel 2.3.1.3) (siehe auch: Herrmann und Bahmer (2018)).

Die Stromstärke der Stimulation wurde in sogenannten clinical units [CU] skaliert. Ein CU entspricht dabei ca. einem Mikroampere [μ A].

Bei Implantaten der Firma MED-EL stehen vier maximale Stimulations-Spannweiten (Englisch current range oder kurz CR) mit jeweils unterschiedlichem Maximum zur Verfügung (CR 0: 150 CU, CR 1: 300 CU, CR 2: 600 CU, CR 3: 1200 CU).

2 Material und Methoden

Jede der vier maximalen Stimulationsamplituden wird in 128 Schritte unterteilt. Somit entspricht bspw. bei CR 0 die Schrittweite 1.18 CU bei CR 3 die Schrittweite 9.45 CU.

Wie von Litovsky et al. (2017) empfohlen, wurden die Stimulationspulse vor der Anwendung an Probanden an einem Oszilloskop auf Richtigkeit und eine ausgeglichene Ladung überprüft.

2.3.1.3 Artefaktreduktion

Um die in Kapitel 1.2.3.4 beschriebenen Artefakte zu reduzieren, wurde in dieser Forschungsarbeit die Artefaktreduktionstechnik nach Miller et al. (2000) verwendet. Dieses Verfahren basiert auf der von de Sauvage et al. (1983) eingeführten und von Brown et al. (1990) an CI-Trägern angewandten forward-masking-Methode. Der Gedanke hinter dieser Methode ist, ein Muster eines von der physiologischen Antwort isolierten Artefaktes zu messen, um dieses anschließend von der gemessenen Antwort subtrahieren zu können. Das so erhaltene Messergebnis soll dadurch der artefaktfreien neuronalen Antwort entsprechen. Um nur das Artefakt aufzuzeichnen, wird der Nerv durch einen so genannten Maskierungspuls (Masker-Puls) in seine Refraktärphase versetzt. Der zeitliche Abstand zu dem darauffolgenden Stimulationspuls (Probe-Puls), genannt Masker-Probe-Intervall (MPI'), wird so eingestellt, dass sich der Probe-Puls innerhalb der absoluten Refraktärphase befindet. Laut Miller et al. (2000), Hey et al. (2017) und Morsnowski et al. (2006) ist dies der Fall für ein Intervall von 300 μ s bis 500 μ s zwischen Masker- und Probe-Puls. Der Probe-Puls kann somit kein Summenaktionspotential auslösen. Die Aufnahme besteht folglich aus der Antwort auf den Masker-Puls und dem Stimulationsartefakt des Probe-Puls (B). Dieses Artefakt-Muster kann anschließend von der Aufnahme abgezogen werden, bei der nur mit dem Probe-Pulse stimuliert wurde (A). Das Ergebnis enthält jedoch auch die invertierte Antwort auf den Masker-Puls. Um ausschließlich die neuronale Antwort auf den Probe-Puls zu erhalten, muss nach der Subtraktion folglich die Antwort auf eine Stimulation nur mit dem Masker-Puls (C) addiert werden. Bei diesem Verfahren wird davon ausgegangen, dass im Idealfall die neuronale Antwort auf den maskierten Probe-Puls vollständig unterdrückt wird. Grafisch dargestellt ist diese Methode

2 Material und Methoden

auf der linken Seite in Abbildung 13. In dieser Grafik sind sich beide Artefaktreduktionstechniken beispielhaft anhand eines pTP mit anodischer zweiter Phase und einer PAR von 0,2 gegenübergestellt.

Die Artefaktreduktionsmethode nach Miller besteht dagegen aus vier Messungen (siehe rechte Seite Abbildung 13). Anstelle der Antwort auf einen einzelnen Probe-Pulse (A) wird, analog zum forward-masking (B), die Antwort auf ein Pulspaar, bestehend aus Masker- und Probe-Puls, aufgenommen (E). Das MPI wird hierfür jedoch so eingestellt, dass sich der Probe-Puls außerhalb der Refraktärzeit befindet (MPI). Dies kann nach einer Zeitspanne von mindestens 4ms nach dem Masker-Puls angenommen werden (Miller et al., 2000). Ein Summenaktionspotential wird hervorgerufen. Von der aufgezeichneten Antwort auf dieses Pulspaar wird das Pulspaar (B) mit dem MPI innerhalb der absoluten Refraktärphase subtrahiert. Dieses Ergebnis enthält nun die invertierte neuronale Antwort auf den Masker der Messung (B). Messung (C) besteht aus einem Masker-Puls, der zeitlich zur selben Zeit wie der Masker der Messung (B) präsentiert wird, sowie einem Probe-Pulse mit einer Stimulationsamplitude von 0 CU. Das Ergebnis dieser Messung wird hinzuaddiert. Außerdem muss die aufgezeichnete Antwort auf den Masker-Puls der Messung (B) abgezogen werden. Hierfür wird Messung (D) mit Stimulation des Maskers, der zeitlich mit dem Masker von Messung (E) übereinstimmt, und eines Probepulses mit einer Stimulationsamplitude von 0 CU durchgeführt und subtrahiert. Auf diese Weise erhält man im Idealfall die isolierte neuronale Antwort (siehe Formel R' in Abbildung 13).

Der Masker variiert hinsichtlich der Zeit zu der er startet. Der Probe-Puls wird auf der Zeitachse immer zu gleicher Zeit abgegeben. Die Aufnahme startet immer 150 μ s nach der vorgesehen, festen Startzeit des Probe-Pulses.

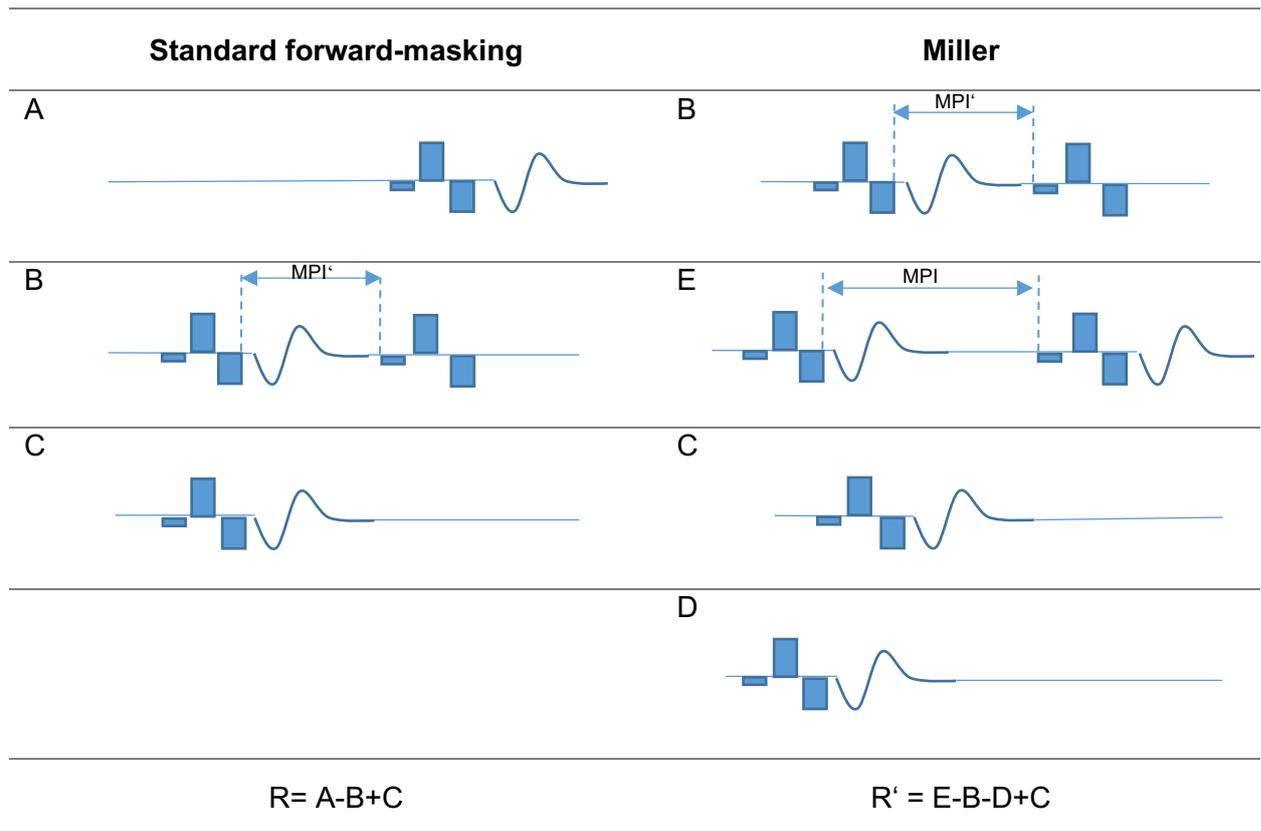


Abbildung 13 Artefaktreduktionstechniken forward-masking und Miller im Vergleich (Stimulationspuls hier pTP).

Die Ergebnisse der vier Messungen wurden in dieser Arbeit über je 50 aufeinanderfolgende Wiederholungen gemittelt. Der zeitliche Abstand zwischen Start des Probe-Pulses zum Start des darauffolgenden Probe-Pulses wurde aufgrund der technischen Limitierung der RIB2 auf 12,338 ms vorgegeben.

Der Masker- und Probe-Puls wurden jeweils auf demselben Elektrodenkontakt an einer apikalen, medialen und basalen Position abgegeben. Die neuronale Antwort wurde anschließend von demjenigen Kontakt, welcher sich eine Position weiter apikal befand, aufgenommen. Würden Stimulation und Aufnahme auf demselben Kontakt erfolgen, so könnte das Artefakt, welches durch die elektrische Stimulation verursacht wird, zur Überlagerung der Messergebnisse führen (Bahmer und Baumann, 2013).

2.3.2 Psychophysikalisches Testverfahren

Ziel des psychophysikalischen Testverfahrens war es, die individuellen, subjektiven Hörschwellen der einzelnen zu untersuchenden Pulskonstellationen und Polaritäten zu bestimmen. Hierfür wurden Messungen an einer apikalen

2 Material und Methoden

und einer medialen Kontaktposition auf der Elektrode durchgeführt. Die Einteilung nach apikal und medial erfolgte analog der Einteilung in Kapitel 2.3.1. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde apikal und medial dieselbe Kontaktposition verwendet, die bereits zu der elektrophysiologischen Messung des jeweiligen Probanden herangezogen wurde (Tabelle 4). Bestimmt wurden jeweils die Hörschwellen für eine PAR von 0, 0,2, 0,5 und 0,8.

2.3.2.1 Hardware

Wie bei der elektrophysiologischen Messung wurde ein handelsüblicher Laptop mit 2,3 Gigahertz Dual Core Intel CPU mit 8 Gigabyte Arbeitsspeicher für das Testverfahren verwendet. Über die Telemetriespule des MAX Programming Interface (MED-EL, Innsbruck, Österreich) wurden die zu testenden Signale an das Implantat übertragen.

2.3.2.2 Software

Die Benutzeroberfläche für das psychophysikalische Testverfahren wurde ebenfalls über die Software MATLAB entwickelt. Dafür wurde die von Martin Hansen am Institut für Hörtechnik und Audiologie der Jade Hochschule in Oldenburg entwickelte, frei zugängliche Skriptsammlung „psylab“ verwendet. Die Stimulationsparameter wurden bei dieser Aufnahme entsprechend der jeweiligen Einstellungen während der elektrophysiologischen Messung übernommen (Tabelle 3). Programmiert und bereitgestellt wurde diese Oberfläche durch Frau Sabrina Pieper, M.Sc. (Mitarbeiterin der AG Bahmer). Im Verlauf des Tests wurde den Probanden auf einem Touchscreendisplay die grafische Benutzeroberfläche mit drei Schaltflächen angezeigt, welche die Probanden per Fingerdruck auf das Display auswählen konnten (Abbildung 14).

2 Material und Methoden

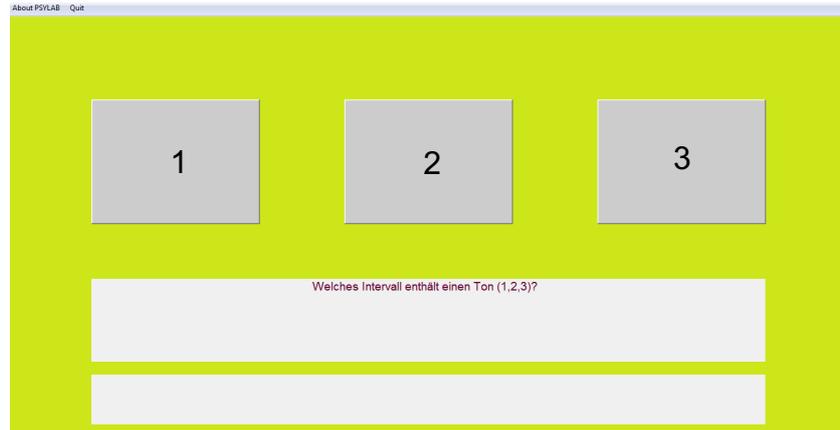


Abbildung 14 Benutzeroberfläche des psychophysikalischen Tests. Auswahlmöglichkeit zwischen den Schaltflächen 1, 2 und 3.

Im Laufe eines Durchgangs wurden den Probanden nacheinander drei Stimulationssequenzen über ihr Implantat präsentiert. Während der Präsentation der jeweiligen Sequenz änderte die entsprechende Schaltfläche die Farbe, um die Verbindung zwischen Akustik und dem Schaltelement zu verdeutlichen. Nur während einer der drei Sequenzen wurden den Probanden Stimulationspulse präsentiert, deren Amplitude mehr als 0 CU betrug. Die zwei verbleibenden Sequenzen enthielten lediglich Pulse mit einer Amplitude von 0 CU. Somit sollte jeweils nur die Sequenz, deren Amplitude sich von 0 CU unterschied, zu einer akustischen Wahrnehmung führen. Die Zeitspanne zwischen Beginn der ersten Phase eines Pulses zu Beginn der ersten Phase des darauffolgenden Pulses wurde auf 12,338 ms festgelegt. Dadurch sollte eine bestmögliche Vergleichbarkeit zur Stimulation der elektrophysiologischen Messung erzielt werden. Jede Sequenz bestand hier ebenfalls aus 50 Wiederholungen des Pulses, was einem Zeitintervall von 0,62 Sekunden entsprach. Die Abspielreihenfolge der drei Sequenzen war randomisiert verteilt. Die Probanden erhielten die Aufgabe, die Schaltfläche auszuwählen, welche simultan zur wahrnehmbaren Stimulationssequenz aufleuchtete.

Diese Methode wird als „three-interval forced choice“ bezeichnet, da sich die Probanden nach jedem Durchgang für eine der drei Schaltflächen entscheiden mussten (Fastl und Zwicker, 2007). Dadurch, dass drei Schaltflächen zur Auswahl standen, verringerte sich die Ratewahrscheinlichkeit auf 33,3 Prozent. Je nachdem, ob korrekt oder falsch geantwortet wurde, erhöhte oder verringerte

2 Material und Methoden

sich die Stimulationsamplitude und somit auch die von den Probanden wahrgenommene Lautheit des Tons.

Ziel dabei war es, die Stimulationsamplitude möglichst genau an die individuelle Hörschwelle anzunähern. Die Annäherung erfolgte über die im nachfolgenden Kapitel erläuterte weighted-up-down-Methode nach Kaernbach (1991).

Um störende Umgebungsgeräusche zu vermeiden, wurden während des Testverfahrens bei bilateraler Cochlea-Implantation beide Audioprozessoren des Probanden ausgeschaltet. Bei kontralateraler Hörgeräte-Versorgung wurde das Hörgerät abgenommen und bei kontralateraler Normalhörigkeit wurden das entsprechende Ohr mit Ohrenstöpseln vertaubt.

2.3.2.3 *Weighted-up-down-Methode*

Die von Kaernbach (1991) eingeführte weighted-up-down-Methode ist eine Abwandlung der 1up-1down-Methode. Bei dem 1up-1down-Verfahren wird nach jeder korrekten Antwort der Stimulationspegel verringert und nach jeder falschen Antwort erhöht. Das Schrittgrößenverhältnis von up zu down bleibt dabei konstant bei 1:1. Somit ergibt sich eine Richtigantwort-Wahrscheinlichkeit (RAW) von 50 Prozent (Levitt, 1971). Bei Kaernbachs modifizierter Variante führt ebenfalls jede gegebene Antwort zu einer Erhöhung bzw. Verringerung der Stimulationspegel. Allerdings sind hierbei das Schrittgrößenverhältnis und somit auch die angestrebte RAW frei wählbar. Es ergibt sich folgende, modifizierte Formel zur Berechnung der RAW nach Kaernbach (1991):

$$S_{up} * (1 - p) = S_{down} * p$$

S_{up} steht für die Schrittgröße, um die bei einer falschen Antwort der Stimulus erhöht wird und S_{down} für die Schrittgröße, um die der Stimulus bei einer richtigen Antwort verringert wird. p entspricht der gewünschten RAW. Bei der vorliegenden Studie wurde die RAW auf $p = 75$ Prozent festgelegt. Daraus resultierte ein Schrittgrößenverhältnis von $\frac{3}{1}$ für $\frac{S_{up}}{S_{down}}$. Dieses Schrittgrößenverhältnis wurde aus obiger Formel folgendermaßen hergeleitet:

2 Material und Methoden

$$\frac{S_{up}}{S_{down}} = \frac{p}{1-p}$$

$$\frac{S_{up}}{S_{down}} = \frac{0,75}{1-0,75}$$

$$\frac{S_{up}}{S_{down}} = \frac{3}{1}$$

Die Schrittgröße wurde beginnend mit $\frac{30}{10}$ über $\frac{15}{5}$, $\frac{7,5}{2,5}$ und $\frac{3,75}{1,25}$ bis hin zu $\frac{3}{1}$ nach jeder falschen Antwort halbiert. Den Punkt, an dem auf eine richtige Antwort eine falsche folgt oder andersherum, bezeichnet man als Wendepunkt. Nachdem die kleinste Schrittgröße erreicht wurde, wurden, wie von Wetherill und Levitt (1965) empfohlen, sechs weitere Wendepunkte (siehe grüne Kreise in Abbildung 15) aufgenommen. Über diese wurde anschließend der Medianwert ermittelt (grünes Kreuz in Abbildung 15 entspricht Startwert der Medianbildung).

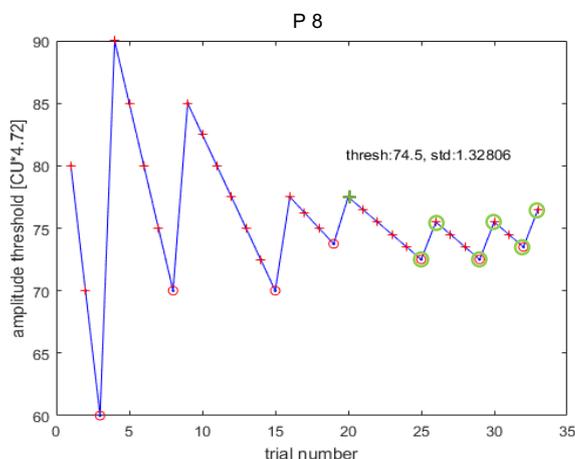


Abbildung 15 Weighted-up-down-Methode exemplarisch anhand einer Messung des Probanden P8 dargestellt. Hörschwelle auf der Ordinate (amplitude threshold); Anzahl der gegebenen Antworten auf der Abszisse (trial number).

Die Stromstärke der Stimulationssequenzen wurde ebenfalls in CU skaliert. Mit Ausnahme des Probanden P5 (CR = 3), wurden die Stimulationen in CR = 2 durchgeführt.

2.4 Statistische Auswertung

Eingangs wurden die Daten mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung untersucht (p-Werte siehe Anhang Tabelle 14). Standardmäßig wird ein Signifikanzniveau von 5% ($\alpha = 0,05$) angenommen. Ist der p-Wert nun kleiner als α , so wird die Hypothese der Normalverteilung abgelehnt (Kohl, 2015). Eine Normalverteilung lässt sich auch anhand der Schiefe (skew) und Wölbung (kurtosis) eines Datensatzes bestätigen oder ablehnen. Bei Normalverteilung liegen die Werte für Schiefe und Wölbung bei 0. Bei einer Schiefe von kleiner 0 (skew < 0) spricht man von einer linksschiefen, bei einem Wert von größer 0 (skew > 0) von einer rechtsschiefen Verteilung. Eine Wölbung kleiner 0 (kurtosis < 0) steht für eine flachgipflige, eine Wölbung größer 0 (kurtosis > 0) für eine spitzgipflige Verteilung (Kohl, 2015). Die Werte für Schiefe und Wölbung sind für die einzelnen Datensätze nach PAR sortiert im Anhang in Tabelle 15 bis Tabelle 21 aufgelistet. Da ein Großteil der Daten keine Normalverteilung aufwies, wurden für die weiteren Analysen nicht-parametrische Testverfahren verwendet.

Die Unterschiede zwischen den Verteilungen der verschiedenen Gruppen wurden auf Signifikanz getestet. Bei drei oder mehr zu vergleichenden Gruppen wurde der Friedman-Test gewählt. Um zwei Gruppen miteinander zu vergleichen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Ein p-Wert kleiner als 0,05 deutet dabei auf einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Datensätzen hin.

Der Spearman-Test wurde verwendet, um die Korrelation zwischen zwei Datensätzen zu untersuchen. Der Korrelationskoeffizient r nimmt hierbei Werte zwischen +1 und -1 an. Ein r -Wert von 0 steht für keine Korrelation zwischen den Stichproben. Bei r -Werten zwischen 0 und +1 spricht man von einer positiven Korrelation, bei r -Werten zwischen 0 und -1 von einer negativen Korrelation. Dabei gilt, je näher sich der Wert an +1 oder -1 annähert, desto größer die Korrelation (Kohl, 2015). Genauer definiert wurde der Korrelationsgrad durch Cohen, der $r = 0,1$ als eine geringe, $r = 0,3$ als eine mittlere und $r = 0,5$ als eine hohe Korrelation einstuft (Cohen, 1988).

3 Ergebnisse

Zur statistischen Auswertung und grafischen Darstellung der Daten wurde die freie Programmiersprache R (Version 3.6.1) und die integrierte Entwicklungsumgebung RStudio (RStudio, Inc; Version 1.1.463) verwendet. Die Dezimaltrennzeichen werden in der RStudio Software als Punkte gekennzeichnet und sind als solche in den folgenden Grafiken zu verstehen.

3.1 Grafische Darstellung

Die Daten wurden sowohl anhand von Liniendiagrammen als auch anhand von Boxplotdiagrammen dargestellt. Mittels der Liniendiagramme ist es möglich, die individuelle Performance der einzelnen Probanden zu verfolgen. Ausreißer können somit leichter identifiziert und zurückverfolgt werden. Boxplotdiagramme hingegen vermitteln einen Überblick über die Gesamtheit der Daten. Die Box entspricht hierbei den mittleren 50 Prozent der Werte. Die obere Grenze der Box wird als 75 Prozent Quartil und die untere Grenze als 25 Prozent Quartil bezeichnet. Der Interquartilabstand (Englisch interquartile range = IQR) lässt sich aus der Differenz dieser beiden Quartile berechnen und entspricht der Höhe der Box. Der Medianwert ist als schwarze Linie innerhalb der Boxen eingezeichnet. Die vertikalen Linien außerhalb der Box (Whiskers) enden bei jeweils den Werten, die um maximal dem eineinhalbfachen des IQR außerhalb der Box liegen. Ausreißer, die einen Abstand von mehr als das eineinhalbfache des IQR zu den Boxgrenzen haben, werden als Punkte gekennzeichnet (Abbildung 16). Die in den nächsten Kapiteln folgenden Boxplotdiagramme wurden alle unter diesen Prämissen erstellt.

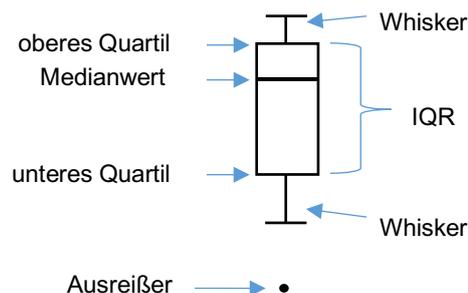


Abbildung 16 Beispielhafter Boxplot mit Kennzeichnung der Parameter.

3.2 Elektrophysiologische Aufnahmen

Bei der Stimulation mittels pTP mit anodischer zweiter Phase zeigten sich bei drei der Studienteilnehmer, sowie bei beiden Pilotmessungen, ausgeprägte Artefakte. Sie konnten trotz der angewandten Artefaktreduktionsmethode nicht ausreichend eliminiert werden und somit waren die neuronalen Antworten nicht eindeutig erkennbar. Eine Rücksprache mit Dr. Spitzer, Dr. Schwarz und Dr. Strahl der Firma MED-EL, sowie mit Dr. Peter vom Institut für Ionenphysik und Angewandte Physik der Universität Innsbruck, Österreich ergab keine Erkenntnisse über mögliche Ursachen für diese Artefakte. In der Dokumentation „source file format.doc“ der RIB2 wurde folgende Aussage gefunden: „Some older implants might return unusable results for E[C]AP measurements after a cathodic (-) pulse phase. There is no danger to implant or implantee, but please check your measurements for plausibility.“ Die Artefakte traten übereinstimmend mit dieser Aussage mit Ausnahme von einem Fall bei den älteren Implantaten vom Typ SONATAti100 und PULSARci100 auf.

Für die Analyse der elektrophysiologischen Aufnahme ergab sich daher ein Datenpool aus acht Probanden.

Ein pTP mit anodischer zweiter Phase und einer PAR von 1 entspricht, wie aus Abbildung 11 ersichtlich, einem biphasischen Puls mit kathodischer erster Phase. Da die Amplitude seiner ersten Phase null beträgt, entspricht ein pTP mit kathodischer zweiter Phase und einer PAR von 0 ebenfalls einem biphasischen Puls mit kathodischer erster Phase (Abbildung 11).

Anhand der Grafiken lässt sich bestätigen, dass die sich entsprechenden Pulsformen eine übereinstimmende neuronale Antwort hervorrufen (vgl. Anhang Abbildung 30: Vergleich der ECAP-Amplitude von PAR = 0, bzw. PAR = 1 mit PAR = 1 bzw. PAR = 0 der umgekehrten Polarität). Rechnerisch ergab sich eine durchschnittliche Amplitudendifferenz von 25 μV . Diese Differenz liegt im Bereich der Messgenauigkeit des internen Messverstärkers der RIB2 und kann daher vernachlässigt werden. Unter den eingeschlossenen acht Probanden befanden sich zwei, bei denen nur die PAR von 0 bis 0,9 getestet wurden. Um die Datensätze dieser beiden Probanden (P1 und P3) vollständig

3 Ergebnisse

auswerten zu können, wurde der fehlende Wert für die PAR von 1, durch den Wert der PAR von 0 der entgegengesetzten Polarität ergänzt.

3.2.1 Normalisierte Daten

Über die in Kapitel 2.3.1.2 beschriebene Benutzeroberfläche ließen sich die Werte von N1, P2 und die darüber errechneten ECAP Amplituden entsprechend der PAR sortiert ausgeben.

Da sich interindividuell starke Unterschiede zwischen den ECAP-Amplituden zeigten, wurden die Daten für die Auswertung normalisiert. Die Rohdaten sind im Anhang sowohl als Linien- (Abbildung 30) als auch als Boxplotdiagramme (Abbildung 31) angefügt. Die Normalisierung erfolgte für jeden Probanden pro Kontaktposition über beide Polaritäten. Auf diese Weise konnten Unterschiede der Amplitudenhöhen zwischen den Polaritäten erhalten werden.

Die normalisierten ECAP-Amplitudenverläufe wurden in Abbildung 17 gegen die getesteten PAR aufgetragen. Pro Polarität und untersuchter Kontaktposition wurden getrennte Grafiken erstellt. Der ECAP-Amplitudenverlauf zeigt bei der Stimulation von pTP mit anodischer zweiter Phase einen eher geradlinigen Verlauf auf, der sich jedoch individuell stark unterscheidet (Abbildung 17 A, C, E). Im Gegensatz dazu führte die Stimulation von pTP mit kathodischer zweiter Phase zu einheitlich „U-förmigen“ Kurvenverläufen (Abbildung 17 B, D, F).

3 Ergebnisse

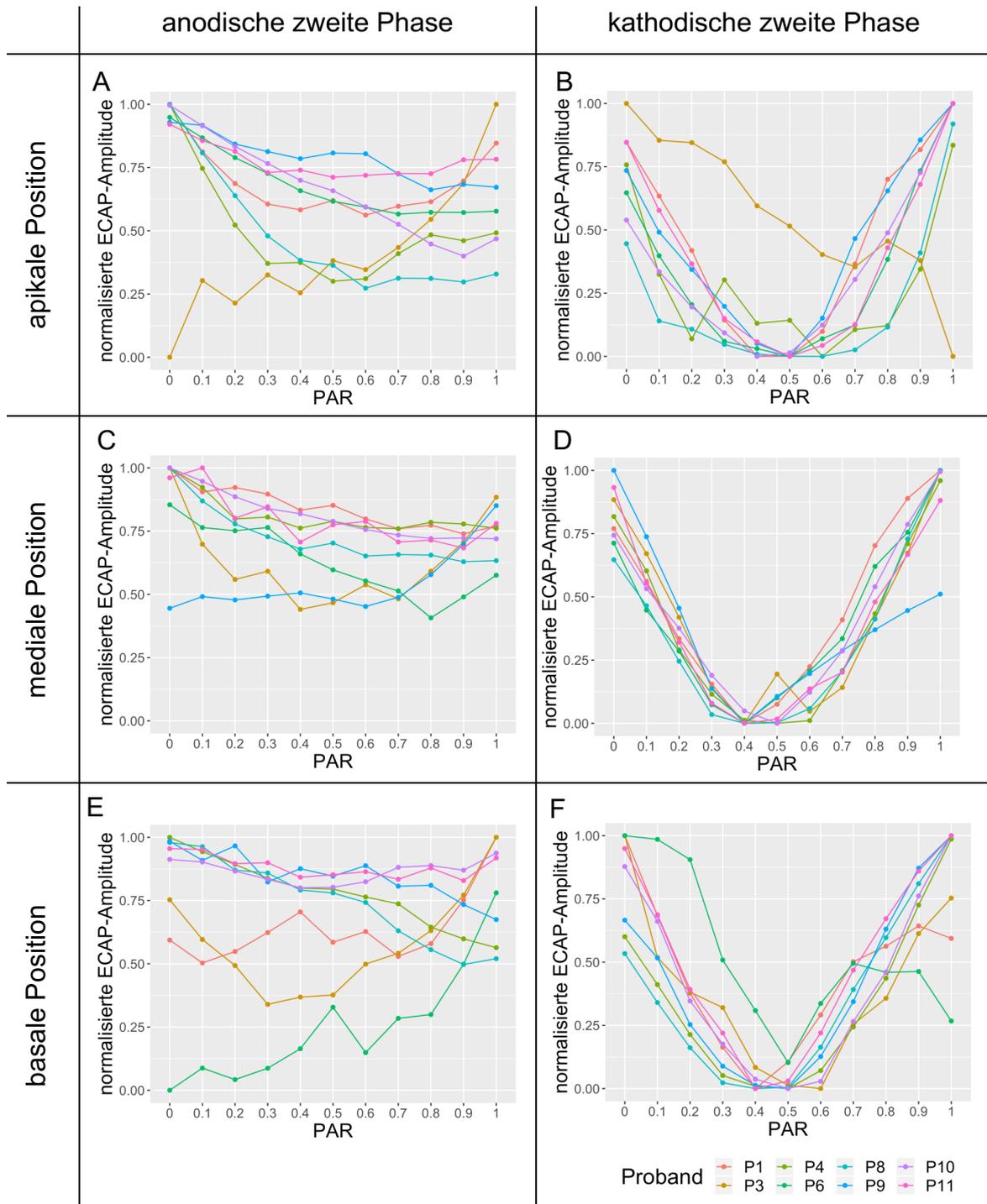


Abbildung 17 Normalisierte ECAP-Amplitudenverläufe als Funktion der PAR. Grafiken nach Kontaktposition (Zeilen) und Polarität (Spalten) geordnet; Legende: Farbkodierung nach Probanden.

3 Ergebnisse

In Abbildung 18 ist die Verteilung dieser Daten in Boxplotdiagrammen dargestellt. Die Beschriftung der Achsen mit der normalisierten ECAP-Amplitude auf der Ordinate und der PAR auf der Abszisse ist mit der Beschriftung der Liniendiagramme in Abbildung 17 identisch. Die rote Linie entspricht dem Mittelwert der Daten. Betrachtet man die Medianwerte, so liegen die Maxima der Pulse mit anodischer zweiter Phase einheitlich für alle Kontaktpositionen bei einer PAR von 0. Das Minimum liegt für diese Pulse bei den PAR 0,7 oder 0,8 (vgl. Anhang Tabelle 15). Die durchschnittliche Differenz zwischen den Maxima und Minima der drei Kontaktpositionen liegt hier bei 0,346 normalisierter ECAP-Amplitude. Für die Pulse mit kathodischer zweiter Phase liegen die Maxima einheitlich bei einer PAR von 1 und die Minima bei den PAR von 0,4 oder 0,5 (vgl. Anhang Tabelle 16). Im Durchschnitt liegt die Differenz zwischen Maxima und Minima hier bei 0,993 normalisierte ECAP-Amplitude. Die Werte, aufgeschlüsselt nach PAR für die jeweiligen Maxima, Minima und Mediane, etc. können dem Anhang aus Tabelle 15 für die pTP mit anodischer zweiter Phase und Tabelle 16 für die pTP mit kathodischer zweiter Phase entnommen werden. Wie bereits in den Liniendiagrammen zu erkennen war, spiegelt sich auch hier in den größeren IQR die höhere Varianz der pTP mit anodischer zweiter Phase im Vergleich zu den Pulsen mit kathodischer zweiter Phase wider.

3 Ergebnisse

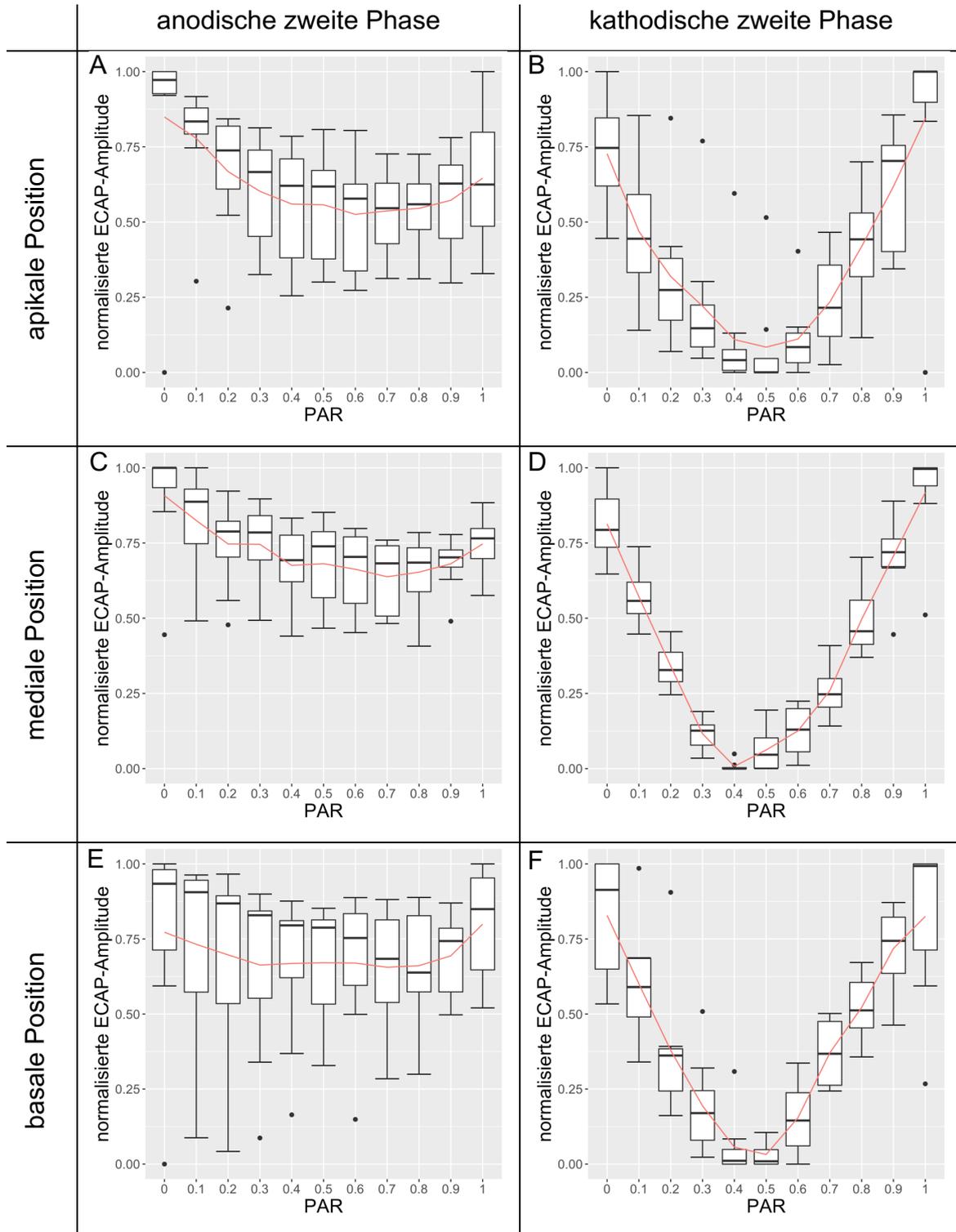


Abbildung 18 Verteilung der normalisierten ECAP-Amplituden pro PAR. Grafiken nach Kontaktposition (Zeilen) und Polarität (Spalten) geordnet; rote Linie entspricht Mittelwert.

3 Ergebnisse

Um einen möglichen Unterschied in den neuronalen Antwortstärken zwischen den getesteten PAR für die einzelnen Kontaktpositionen und Polaritäten feststellen zu können, wurde der Friedman-Test durchgeführt.

Bis auf die basale Kontaktposition für pTP mit anodischer zweiter Phase wiesen alle Positionen einen statistisch signifikanten Unterschied in ihren ECAP-Amplituden zwischen den einzelnen PAR auf. Die p-Werte sind in Tabelle 5 aufgelistet. Fett gedruckte Werte entsprechen hier und in allen nachfolgenden Tabellen statistisch signifikanten Ergebnissen.

Tabelle 5 Friedman-Test der normalisierten ECAP-Amplituden. Signifikanz zwischen den einzelnen PAR der jeweiligen Polarität.

Kontaktposition	pTP anodische zweite Phase	pTP kathodische zweite Phase
apikal	p < 0,001	p < 0,001
medial	p < 0,001	p < 0,001
basal	p = 0,29	p < 0,001

3.2.2 Einfluss der Kontaktposition und Polarität

Abbildung 19 bildet den Verlauf der Medianwerte aus Abbildung 18 je Kontaktposition in Abhängigkeit der PAR (Abszisse) ab. Für die beiden getesteten Polaritäten sind getrennte Grafiken erstellt worden (anodische zweite Phase Abbildung 19 A, kathodische zweite Phase Abbildung 19 B). Die Normalisierung erfolgte analog der Beschreibung in Kapitel 3.2.1. Jede farbige Linie entspricht dem Median des normalisierten ECAP-Amplitudenverlaufes einer Kontaktposition (siehe Legende Abbildung 19). Auch hier spiegelt sich der beobachtete Trend von flachen (pTP mit anodischer zweiter Phase) versus U-förmigen (pTP mit kathodischer zweiter Phase) Kurvenverläufen wider.

3 Ergebnisse

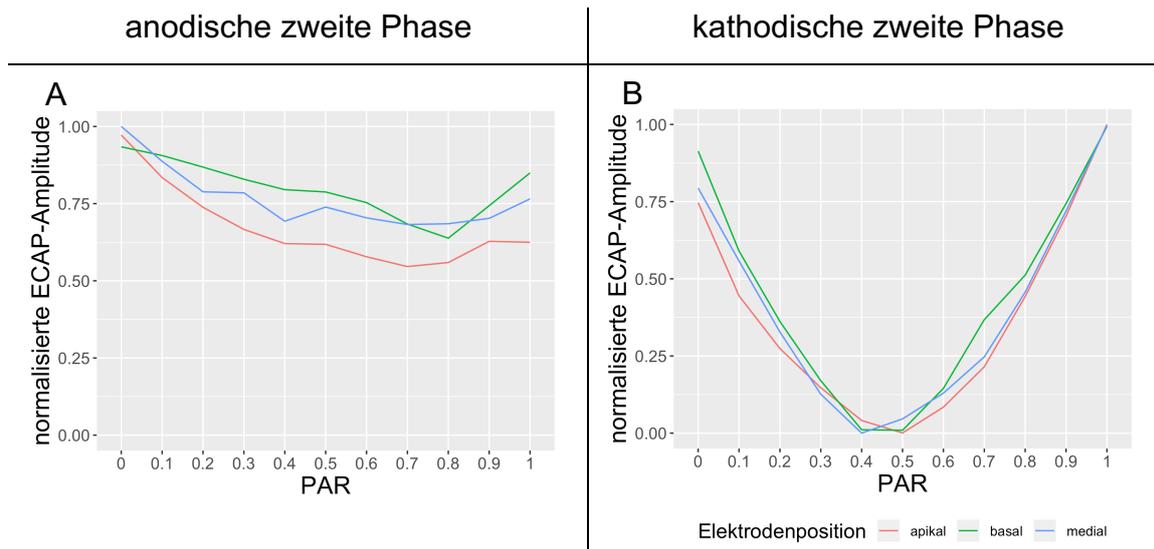


Abbildung 19 Vergleich der Kontaktpositionen (apikal, medial und basal) und Polaritäten. Grafiken nach Polarität (Spalten) geordnet; Legende: Farbkodierung nach Kontaktpositionen.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde durchgeführt, um die ECAP-Amplitudenverläufe zwischen den beiden Polaritäten pro Kontaktposition auf einen Unterschied hin zu untersuchen. Es ergab sich für alle drei Kontaktpositionen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Polaritäten ($p < 0,001$).

Zusätzlich wurde der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (r) zwischen den normalisierten ECAP-Amplituden der einzelnen Kontaktposition berechnet. Anhand des Korrelationskoeffizienten sollte untersucht werden, ob die normalisierten ECAP-Amplitudenverläufe zwischen den einzelnen Kontaktpositionen voneinander abweichen. Es ergab sich in beiden Polaritäten eine positive Korrelation (r -Werte siehe Tabelle 6) zwischen allen drei Kontaktpositionen.

Tabelle 6 Spearman-Korrelation der normalisierten ECAP-Amplituden in Abhängigkeit der Kontaktposition.

Polarität der zweiten Phase	apikal - basal	apikal - medial	medial - basal
anodisch	$r = 0,47$	$r = 0,34$	$r = 0,30$
kathodisch	$r = 0,69$	$r = 0,75$	$r = 0,85$

3.2.3 N1-Latenz

Bei der Aufzeichnung von ECAP wird unter der N1-Latenz die Dauer, die zwischen Pulsbeginn und dem Minimum des ersten negativen Amplitudenausschlags (N1) vergeht, verstanden (vergleiche Abbildung 7 und Kapitel 1.2.3.3). Im Folgenden wurden die N1-Latenzzeiten der Probanden als Rohdaten dargestellt.

In Abbildung 20 wurden die N1-Latenzzeiten (Ordinate) als Funktionen der PAR (Abszisse) in kombinierten Linien- und Boxplotdiagrammen dargestellt. Hierbei entspricht jede farbige Linie den N1-Latenzzeiten eines Probanden (siehe Legende Abbildung 20). Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde für beide Polaritäten jeweils die apikale, mediale und basale Kontaktposition in getrennten Grafiken dargestellt. Die kürzeste aufgezeichnete N1-Latenz lag bei 180 μs , die längste bei 398 μs . Im Durchschnitt lag die N1-Latenz bei 281 μs mit einer Standardabweichung von 25,6 μs .

3 Ergebnisse

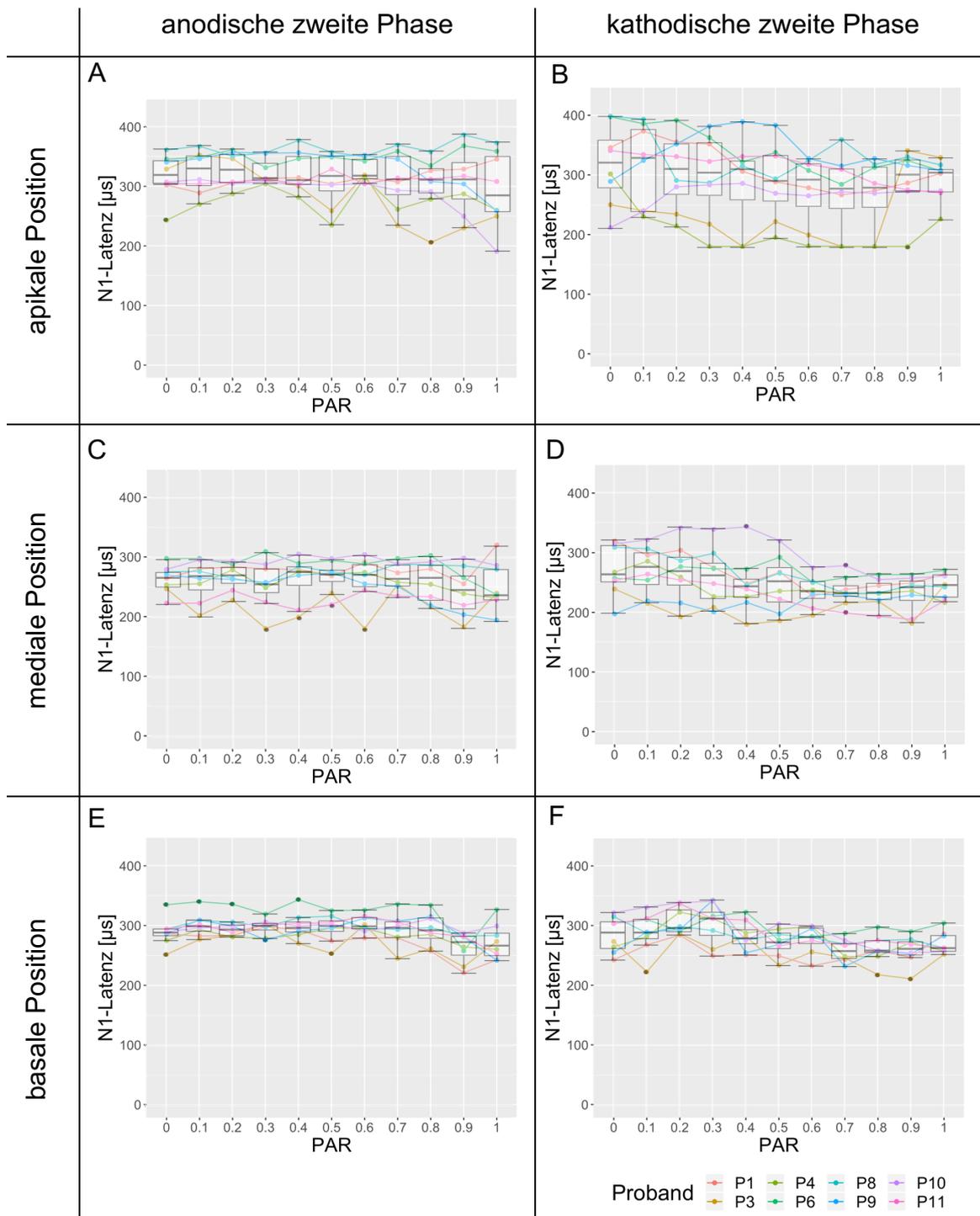


Abbildung 20 N1-Latenz als Funktion der PAR. Grafiken nach Kontaktposition (Zeilen) und Polarität (Spalten) geordnet; Legende: Farbkodierung nach Probanden.

Der Friedman-Test ergab für beide Polaritäten an der apikalen und medialen Kontaktposition keinen statistisch signifikanten Unterschied in der N1-Latenz zwischen den PAR. An der basalen Kontaktposition wurde hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt (p-Werte siehe Tabelle 7).

3 Ergebnisse

Tabelle 7 Friedman Test der N1-Latenz. Signifikanz zwischen den einzelnen PAR der jeweiligen Polarität.

Kontaktposition	pTP anodische zweite Phase	pTP kathodische zweite Phase
apikal	p = 0,87	p = 0,05
medial	p = 0,54	p = 0,11
basal	p < 0,001	p < 0,001

Zusätzlich wurden die Ergebnisse der pTP mit den PAR von 0 und 1, welche theoretisch einer biphasischen Pulsform entsprechen, miteinander verglichen. Bei dieser Pulskonstellation ist in der Theorie der größte Effekt bzw. Unterschied in der N1-Latenz zwischen anodischer und kathodischer Polarität zu erwarten. Da bei einem pTP mit einer PAR von 0 die Amplitude der ersten Phase 0 beträgt, stimuliert effektiv erst die zweite Phase. Umgekehrt ist bei einem pTP mit einer PAR von 1 die erste Phase bereits effektiv. Um eine gleiche zeitliche Distanz zwischen Beginn der ersten effektiven Pulsphase und dem Beginn der ECAP-Aufzeichnung zu gewährleisten, werden folgend nur pTP gleicher PAR miteinander verglichen. Tabelle 8 soll diese Zusammenhänge nochmals verdeutlichen.

Tabelle 8 Pulse pTP mit den PAR von 0 und 1 und die entsprechenden biphasischen Pulse.

pTP kathodische zweite Phase PAR =0	≐	Biphasisch kathodisch erste Phase	
pTP anodische zweite Phase PAR =0	≐	Biphasisch anodisch erste Phase	
pTP kathodische zweite Phase PAR =1	≐	Biphasisch anodisch erste Phase	
pTP anodische zweite Phase PAR =1	≐	Biphasisch kathodisch erste Phase	

Abbildung 21 stellt die N1-Latenz auf der Ordinate und die Polaritäten auf der Abszisse dar. Als anodisch wurden in dieser Abbildung diejenigen pTP bezeichnet, die einem biphasischen Puls mit anodischer erster Phase gleichen. Als kathodisch folglich diejenigen pTP, die einem biphasischen Puls mit

3 Ergebnisse

kathodischer erster Phase entsprechen. Für die pTP mit den PAR von 0 und 1 wurden getrennte Grafiken erstellt (Abbildung 21 A und B). Der Medianwert in Abbildung 21 A liegt für die anodische Polarität bei 288 μs und für die kathodische Polarität bei 295 μs . In Abbildung 21 B liegt der Medianwert der anodischen Polarität bei 263 μs und der kathodischen Polarität bei 260 μs .

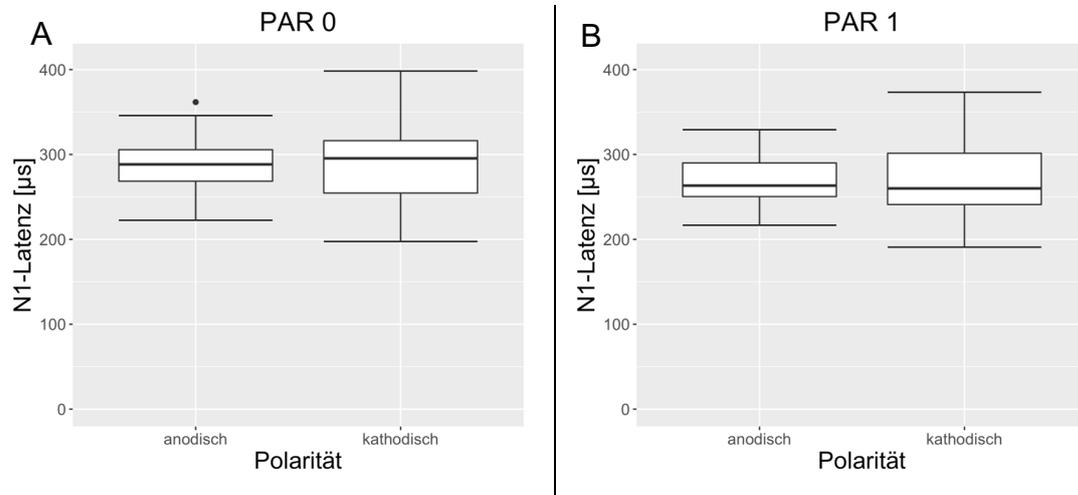


Abbildung 21 Verteilung der N1-Latenz der PAR 0 und 1 bei verschiedenen Polaritäten. Apikale, mediale, basale Kontaktposition in einem Boxplot zusammengefasst.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ergab weder für die pTP mit der PAR von 0 ($p = 0,80$), noch für die pTP mit der PAR von 1 ($p = 0,49$) einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Polaritäten.

3.3 Psychophysikalische Aufnahmen

Da Proband P6 Schwierigkeiten bei der Durchführung des Tests zeigte, wurden für die Datenauswertung lediglich die Ergebnisse von zehn Testpersonen herangezogen. Um die Studiendurchführung auf eine Dauer zu beschränken, die die Konzentration der Probanden nicht überforderte, wurden die getesteten PAR und Kontaktpositionen im Vergleich zu der elektrophysiologischen Messung reduziert. Daher wurden die psychophysikalischen Hörschwellen, wie bereits in Kapitel 2.3.2 beschrieben, jeweils bei einer PAR von 0, 0,2, 0,5 und 0,8 für beiden Polaritäten und an einer apikalen und medialen Kontaktposition ermittelt.

Analog zur elektrophysiologischen Messung, wurden die Messwerte der PAR von 1 durch die Ergebnisse der PAR von 0 der jeweils entgegengesetzten Polarität ergänzt.

3.3.1 Normalisierte Daten

Die Daten der Psychophysik zeigten interindividuell große Unterschiede in den Hörschwellen. Die Normalisierung erfolgte, analog zu der Normalisierung der elektrophysiologischen Daten, pro Proband über beide Kontaktpositionen und beide Polaritäten. Die höchste Hörschwelle erhielt dabei ebenfalls den Wert 1 und die niedrigste den Wert 0. Die normalisierten Hörschwellen sind in Abbildung 22 als Funktion der PAR grafisch dargestellt. Für beide Polaritäten wurden die Ergebnisse der apikalen und medialen Kontaktposition in getrennten Grafiken dargestellt. In allen vier Grafiken ist im Mittel ein Anstieg der Hörschwelle bis zu der PAR von 0,5 und ein anschließender Abfall bis zu der PAR von 1 zu beobachten.

3 Ergebnisse

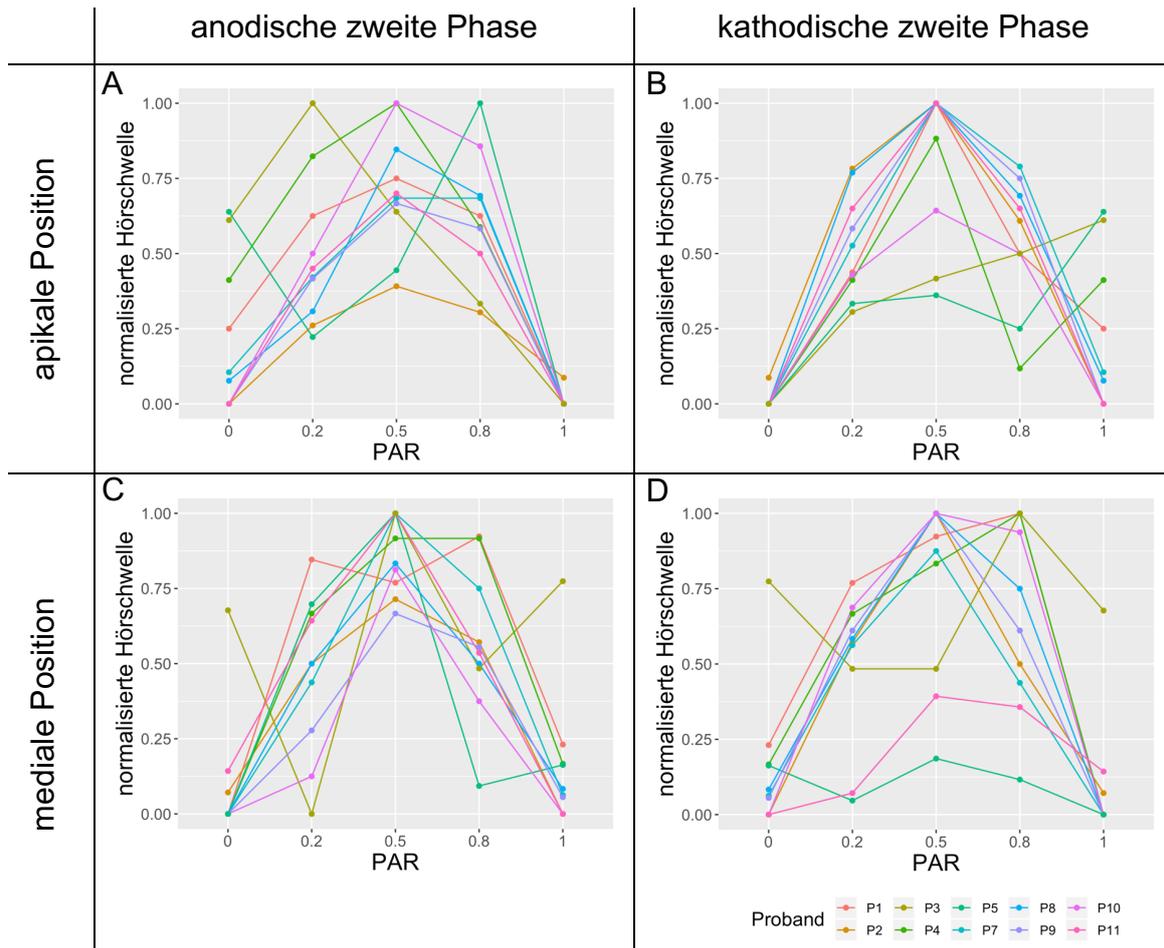


Abbildung 22 Normalisierte Hörschwelle als Funktion der PAR. Grafiken nach Kontaktposition (Zeilen) und Polarität (Spalten) geordnet; Legende: Farbkodierung nach Probanden.

Zudem wurde die Verteilung der normalisierten Hörschwellen (Ordinate) für die einzelnen PAR (Abszisse) in Form von Boxplots wiedergespiegelt (Abbildung 23). Die rote Linie entspricht dem Mittelwert aller Probanden. Betrachtet man die Mediane, so liegt das Maximum beider Polaritäten und Kontaktpositionen bei der PAR von 0,5 (vgl. Anhang Tabelle 19). Das Minimum liegt sowohl für die Pulse mit anodischer zweiter Phase und apikaler Kontaktposition als auch für die Pulse mit kathodischer zweiter Phase und medialer Kontaktposition bei einer PAR von 1. Die pTP mit anodischer zweiter Phase und medialer Kontaktposition sowie die pTP mit kathodischer zweiter Phase und apikaler Kontaktposition weisen ihr Minimum bei einer PAR von 0 auf (vgl. Anhang Tabelle 19). Im Durchschnitt lag die Differenz zwischen Maximum und Minimum bei den pTP mit anodischer zweiter Phase bei 0,784 normalisierter Hörschwelle und für die pTP mit kathodischer zweiter Phase bei 0,950 normalisierter Hör-

3 Ergebnisse

schwelle. Im Anhang in der Tabelle 19 finden sich die Maximal-, Minimal-, Medianwerte, etc. für die einzelnen PAR sortiert nach Polarität und Kontaktposition tabellarisch aufgelistet.

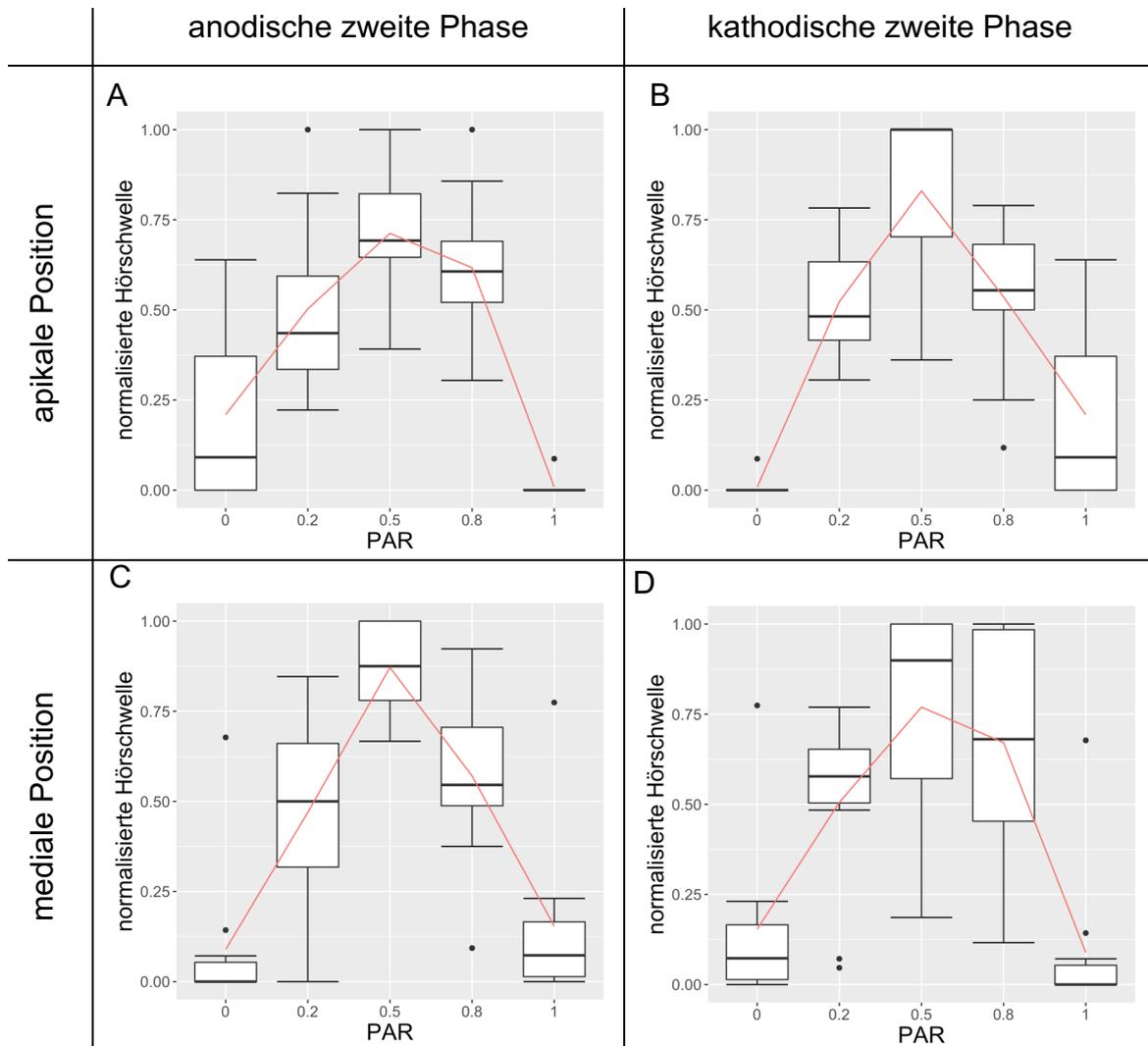


Abbildung 23 Verteilung der normalisierten Hörschwellen pro PAR. Grafiken nach Kontaktposition (Zeilen) und Polarität (Spalten) geordnet; rote Linie entspricht Mittelwert.

Der Friedman-Test wurde durchgeführt, um mögliche Unterschiede in den normalisierten Werten der Hörschwellen zwischen den PAR identifizieren zu können. Die normalisierten Hörschwellen zeigten für beide Polaritäten und Kontaktpositionen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den getesteten PAR (siehe Tabelle 9).

3 Ergebnisse

Tabelle 9 Friedman-Test der normalisierten Hörschwellen. Signifikanz zwischen den einzelnen PAR der jeweiligen Polarität.

Kontaktposition	pTP anodische zweite Phase	pTP kathodische zweite Phase
apikal	p < 0,001	p < 0,001
medial	p < 0,001	p < 0,001

3.3.2 Einfluss der Kontaktposition und Polarität

Der jeweilige Verlauf des Medianwerts der normalisierten Hörschwellen (Ordinate) der beiden Kontaktpositionen in Abhängigkeit der PAR (Abszisse) ist in Abbildung 24 zu sehen. Diese Medianwerte entsprechen den Medianwerten der Boxplots in Abbildung 23. Die beiden getesteten Polaritäten wurden in getrennten Grafiken dargestellt (anodische zweite Phase Abbildung 24 A, kathodische zweite Phase Abbildung 24 B). Die Normalisierung erfolgte wie in Kapitel 3.2.1 beschrieben. Jede farbige Linie entspricht dem normalisierten Hörschwellenverlauf einer Kontaktposition (siehe Legende Abbildung 24 A, B). Die Kurvenverläufe erscheinen sowohl zwischen den Kontaktpositionen als auch zwischen den Polaritäten sehr ähnlich.

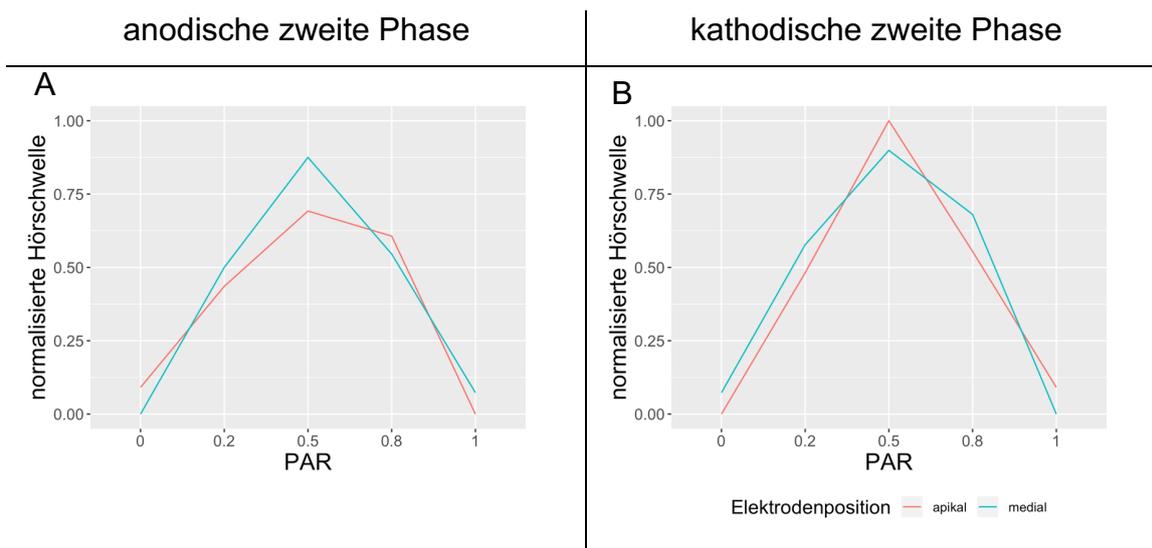


Abbildung 24 Vergleich der normalisierten Hörschwellen als Funktion der PAR zwischen den Kontaktpositionen. Grafiken nach Polarität (Spalten) geordnet; apikale und mediale Kontaktposition anhand des pro Kontaktposition ermittelten Medianwertes in einer Grafik dargestellt; Legende: Farbkodierung nach Kontaktpositionen.

3 Ergebnisse

An der apikalen Kontaktposition ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied in den Hörschwellenverläufen zwischen den pTP mit anodischer zweiter Phase und den pTP mit kathodischer zweiter Phase (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: $p = 0,62$). Auch an der medialen Kontaktposition konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Polaritäten festgestellt werden (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test: $p = 0,52$).

Zudem ergab der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für beide Polaritäten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den normalisierten Hörschwellen in Abhängigkeit der getesteten Kontaktpositionen (linke Spalte Tabelle 10). Der Spearman'sche Korrelationstest zeigte in beiden Polaritäten eine positive Korrelation der normalisierten Hörschwellen zwischen beiden Kontaktpositionen (rechte Spalte Tabelle 10).

Tabelle 10 Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und Spearman-Korrelation der normalisierten Hörschwellen in Abhängigkeit der Kontaktposition.

Polarität der zweiten Phase	apikal – medial	apikal – medial
	Wilcoxon	Spearman
anodisch	$p = 0,24$	$r = 0,54$
kathodisch	$p = 0,92$	$r = 0,61$

3.4 Korrelation zwischen Elektrophysiologie und Psychophysik

Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen den beiden Testverfahren wurden in diese Analyse nur die Daten derjenigen Probanden miteinbezogen, deren Datensätze sowohl für die Elektrophysiologie als auch für die Psychophysik vollständig und verwertbar waren. Dies war bei sieben Probanden, im Folgenden als Vergleichsprobandenkollektiv bezeichnet, der Fall. Die Daten der Elektrophysiologie wurden auf die bei der Psychophysik gemessenen PAR und Kontaktpositionen reduziert. Folglich wurden die PAR 0, 0,2, 0,5, 0,8 und 1, sowie die apikale und mediale Position betrachtet. Für den kompletten normalisierten Datensatz der Elektrophysiologie siehe Kapitel 3.2.

3.4.1 Normalisierte Daten

Für die Daten des Vergleichsprobandenkollektivs wurden kombinierte Linien- und Boxplotdiagramme in normalisierter Form für die Elektrophysiologie (Abbildung 25) und Psychophysik (Abbildung 26) erstellt. Die Normalisierung erfolgte über beide Polaritäten gemeinsam, die größte ECAP-Amplitude bzw. die höchste Hörschwelle erhielt dabei den Wert 1, die niedrigste den Wert 0. Analog der Legenden in Abbildung 25 und Abbildung 26 entspricht jede farbige Linie den Ergebnissen eines Probanden. Die Ordinate bildet die normalisierte ECAP-Amplitude (Abbildung 25), beziehungsweise die normalisierte Hörschwelle (Abbildung 26) ab. Die Abszisse entspricht in beiden Abbildungen der PAR. Je Polarität erhielten die apikale und mediale Kontaktposition separate Grafiken.

3 Ergebnisse

Betrachtet man die Medianwerte der Abbildung 25, so zeigt sich der Minimalwert für die Pulse mit anodischer zweiter Phase in beiden Kontaktpositionen bei einer PAR von 0,8. Die Maxima liegen für diese Pulse bei einer PAR von 0. Für Pulse mit kathodischer zweiter Phase liegen die Minima bei einer PAR von 0,5. Den maximalen Wert weisen diese Pulse bei einer PAR von 1 auf (vgl. Anhang Tabelle 20).

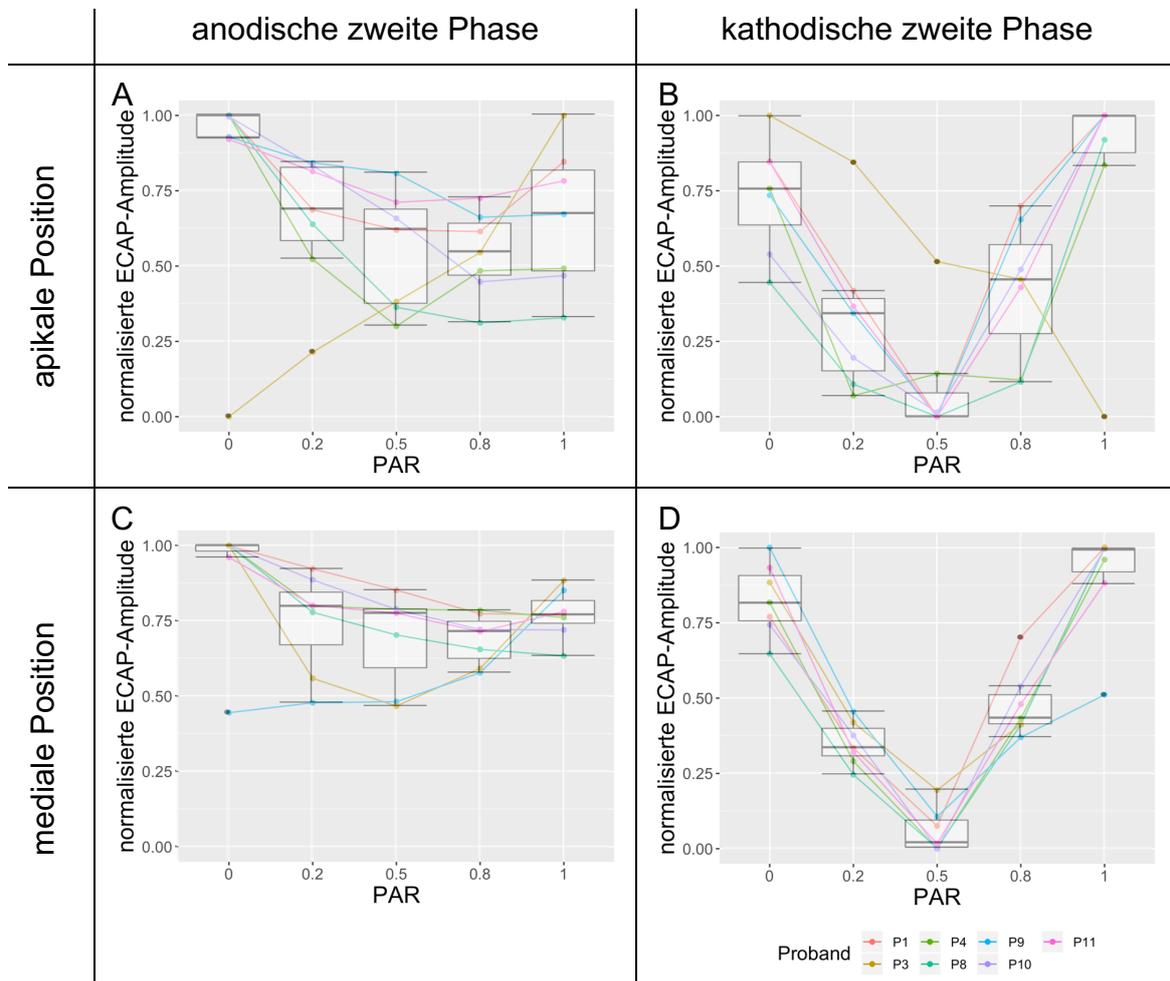


Abbildung 25 Normalisierte ECAP-Amplituden als Funktion der PAR des Vergleichsprobandenkollektivs. Grafiken nach Kontaktposition (Zeilen) und Polarität (Spalten) geordnet. Legende: Farbkodierung nach Probanden; Kombination aus Teilen der Daten aus Abbildung 17 und Abbildung 18.

3 Ergebnisse

In Abbildung 26 sind bei der Betrachtung der Mediane die Maxima für die pTP mit anodischer zweiter Phase in beiden Kontaktpositionen bei einer PAR von 0,5 zu finden. Für die Pulse mit kathodischer zweiter Phase liegt das Maximum für die apikale Position bei einer PAR von 0,5 sowie bei 0,8 für die mediale Kontaktposition. Pulse mit anodischer zweiter Phase erzielten ihre Minima bei einer PAR von 1 (apikale Position) und 0 (mediale Position). Die Minima der pTP mit kathodischer zweiter Phase lagen hingegen für die apikalen Position bei einer PAR von 0 und bei der medialen Position bei einer PAR von 1 (vgl. Anhang Tabelle 21).

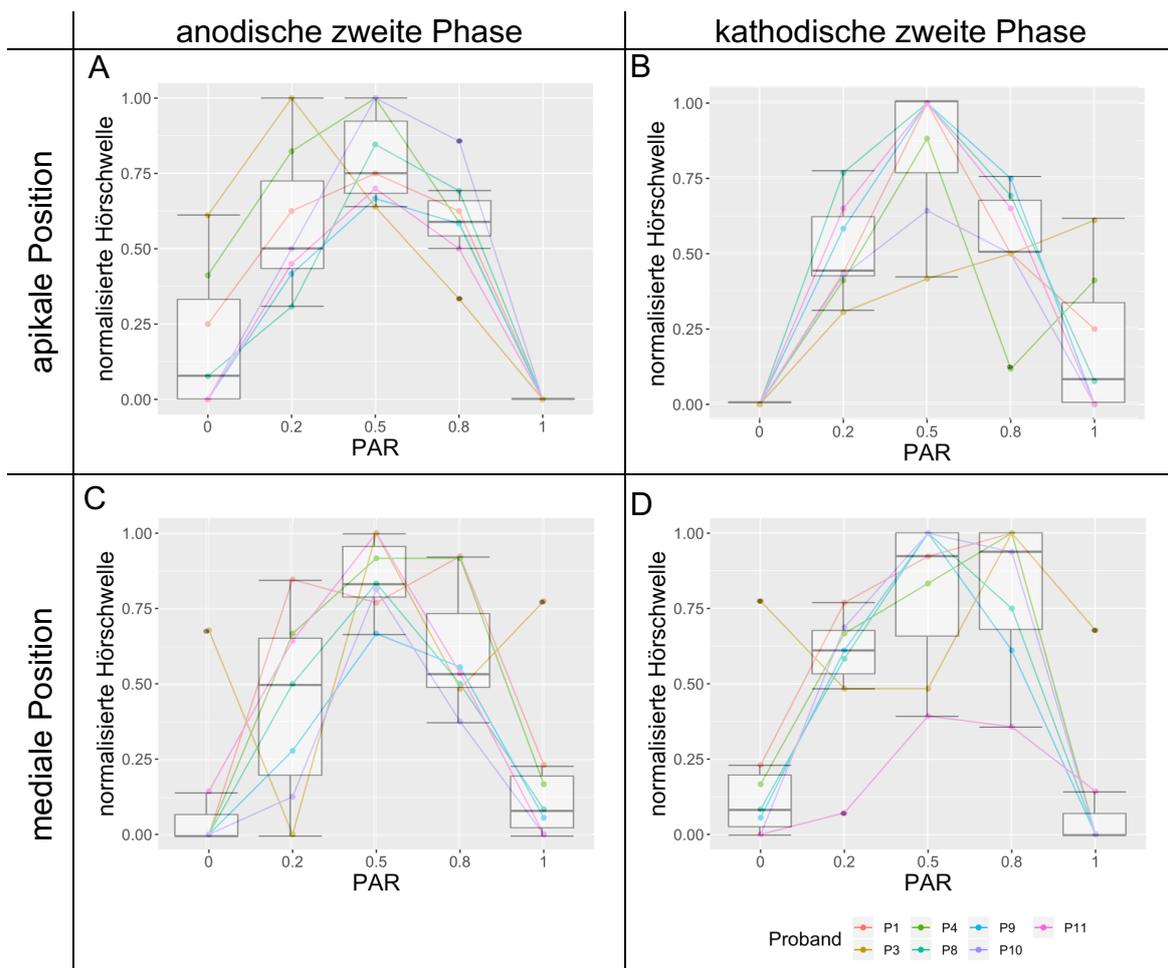


Abbildung 26 Normalisierte Hörschwellen als Funktion der PAR des Vergleichsprobandenkollektivs. Grafiken nach Kontaktposition (Zeilen) und Polarität (Spalten) geordnet. Legende: Farbkodierung nach Probanden; Kombination aus Teilen der Daten aus Abbildung 22 und Abbildung 23.

3 Ergebnisse

3.4.2 Invertierte neuronale Antwort und Hörschwelle

Das Maximum in den Kurvenverläufen der Hörschwellen stellt den Punkt der geringsten Sensitivität dar. Im Gegensatz dazu stellt bei den ECAP-Amplitudenverläufen das Minimum den Punkt der geringsten Sensitivität, d.h. der geringsten neuronalen Erregbarkeit dar. Um eine vergleichbare Darstellung zu erzielen, wurden deshalb die ECAP-Amplitudenverläufe invertiert.

Es wurde für beide Polaritäten je ein Liniendiagramm erstellt, in welchem die Kurvenverläufe von Elektrophysiologie (rote Linie) und Psychophysik (gestrichelte schwarze Linie) direkt miteinander verglichen werden können (Abbildung 27). Dafür wurden die normalisierten Daten herangezogen. Es wurde der Mittelwert je Polarität über das Vergleichsprobandenkollektiv und die beiden Kontaktpositionen gebildet. Die normalisierte Hörschwelle und die invertierte normalisierte ECAP-Amplitude wurden auf den Ordinaten, die PAR auf der Abszisse aufgetragen.

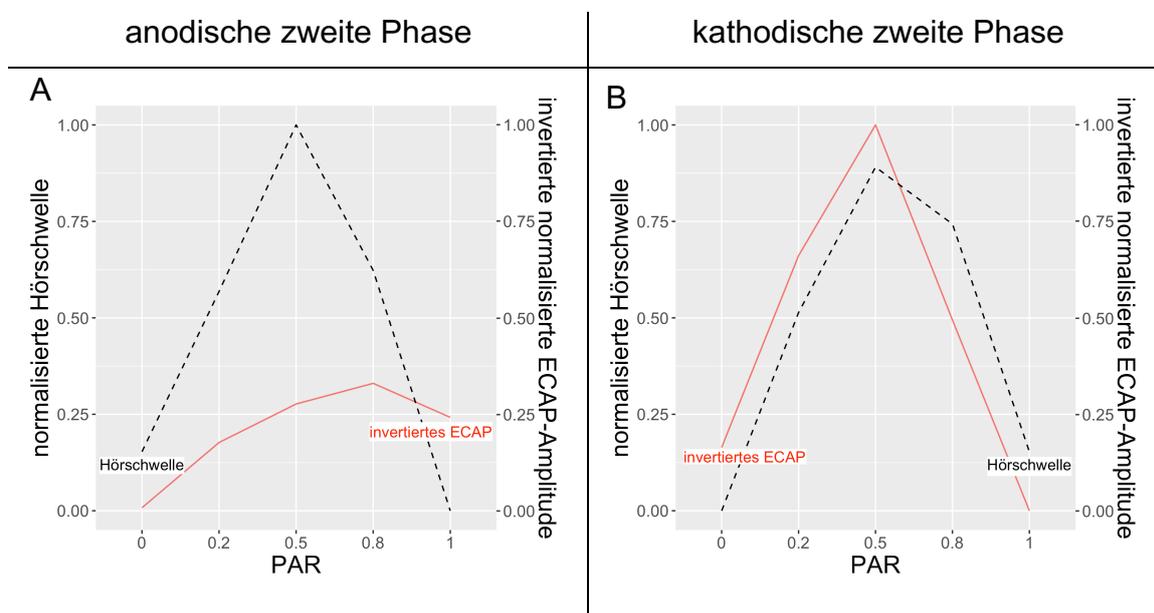


Abbildung 27 Korrelation zwischen den normalisierten invertierten ECAP-Amplituden und den normalisierten Hörschwellen. Grafiken nach Polarität (Spalten) geordnet; rote Linie: invertierte normalisierte ECAP-Amplitude (gemittelt über Probanden und Kontaktpositionen); gestrichelte schwarze Linie: normalisierte Hörschwelle (gemittelt über Probanden und Kontaktpositionen).

Die Kurvenverläufe wurden sowohl innerhalb einer Polarität als auch zwischen den Polaritäten auf Unterschiede und Korrelation untersucht. Dafür wurden der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und der Spearman-Korrelationstest verwendet.

3 Ergebnisse

Innerhalb der Polaritäten ergab der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zwischen den Kurvenverläufen der normalisierten Hörschwellen und der invertierten normalisierten ECAP-Amplituden einen statistisch signifikanten Unterschied (p-Werte siehe linke Spalte Tabelle 11). Zudem ergab der Spearman-Korrelationstest in diesem Vergleich eine positive Korrelation für beide Polaritäten, die für die pTP mit kathodischer zweiter Phase jedoch deutlich ausgeprägter war (rechte Spalte Tabelle 11).

Tabelle 11 Vergleich zwischen den normalisierten Hörschwellen und ECAP-Amplituden anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests und Spearman-Korrelationstests.

Polarität der zweiten Phase	Normalisierte Hörschwelle – invertiertes normalisiertes ECAP	Normalisierte Hörschwelle – invertiertes normalisiertes ECAP
	Wilcoxon	Spearman
anodisch	p = 0,002	r = 0,32
kathodisch	p = 0,04	r = 0,67

Zwischen den Polaritäten ergab der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zwischen den Kurvenverläufen der invertierten normalisierten ECAP-Amplituden einen statistisch signifikanten Unterschied. Im Gegensatz dazu stellte sich der Unterschied zwischen den Kurvenverläufen der normalisierten Hörschwellen als nicht signifikant dar (p-Werte siehe linke Spalte Tabelle 12). Anhand des Spearman-Korrelationskoeffizienten wurde außerdem die Korrelation zwischen den invertierten normalisierten ECAP-Amplituden- und den normalisierten Hörschwellenverläufen beider Polaritäten betrachtet. Dieser ergab in beiden Fällen eine positive Korrelation, die sich für die normalisierten Hörschwellen als ausgeprägter darstellte (rechte Spalte Tabelle 12).

Tabelle 12 Vergleich der ECAP und Hörschwellen zwischen den beiden Polaritäten anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests und Spearman-Korrelationstests.

Vergleich anodische zweite Phase vs. kathodische zweite Phase	Wilcoxon	Spearman
Invertiertes normalisiertes ECAP	p < 0,001	r = 0,15
Normalisierte Hörschwelle	p = 0,47	r = 0,65

4 Diskussion

In den nachfolgenden Unterkapiteln soll zunächst auf die Gründe für die Auswahl der verwendeten Methodik eingegangen werden. Anschließend werden die gemessenen Ergebnisse analysiert und interpretiert.

4.1 Diskussion der Methodik

Sowohl die Auswahl eines geeigneten Probandenkollektivs als auch die Auswahl der verwendeten Testverfahren ist essentiell wichtig, um die Reliabilität der Ergebnisse sicherstellen zu können.

4.1.1 Auswahl des Probandenkollektivs

Psychophysikalische Testverfahren setzen ein gewisses Aufgabenverständnis sowie Konzentrationsvermögen der Probanden voraus. Die in Kapitel 3.3 dargestellten Ergebnisse zeigen auf, dass trotz sorgfältiger Auswahl der Probanden diese Kriterien nicht immer eingehalten werden konnten. Die Hörschwellenverläufe der Probanden P3 und P5 wichen zum Teil stark von denen der restlichen Probanden ab. Die stellenweise erhöhten Standardabweichungen dieser beiden Probanden lassen auf eine mangelhafte Konzentration während der Versuchsdurchführung schließen.

4.1.2 Auswahl der elektrophysiologischen Artefaktreduktionsmethode

Um Artefakte durch die elektrische Stimulation innerhalb der elektrophysiologischen Messdaten zu reduzieren, wurde in dieser Studie die Artefaktreduktionsmethode nach Miller et al. (2000) verwendet. Diese relativ zeitaufwendige Methode wurde bereits in Kapitel 2.3.1.3 der Forward-masking-Methode gegenübergestellt. Neben diesen Paradigmen gibt es weitere Methoden, Stimulationsartefakte zu reduzieren. Diese sollen in diesem Kapitel knapp beschrieben werden.

Artefakte lassen sich auch durch die Stimulation mit Pulsen alternierender Polarität reduzieren. Hierbei folgt beispielsweise auf einen biphasischen Puls mit anodischer erster Phase ein biphasischer Puls mit kathodischer erster Phase. Geht man davon aus, dass Pulse mit alternierender Polarität zu symmetrischen, aber in ihrer Polarität entgegengesetzten Artefakten führen, so

4 Diskussion

kann man durch Mittelwertbildung eine Aufhebung des Artefakts erreichen (Bahmer et al., 2010). Das aufgezeichnete ECAP ist dabei nicht polaritätsabhängig und bleibt als Endergebnis übrig. Allerdings sind weder die Amplitude der neuronalen Antwort noch deren Latenz für anodische und kathodische Pulse vollständig gleich (vgl. nachfolgende Kapitel 4.2.1 und 4.2.3). Auf diese Weise bestimmte ECAP stellen somit eine Mittelung aus beiden Polaritäten dar und sind für Messungen kleiner Effekte wenig geeignet (Bahmer et al., 2010).

Eine weitere Möglichkeit besteht darin, das Stimulationsartefakt eines unterschwelligen Reizes aufzuzeichnen. Bei einem unterschwelligen Reiz wird kein Aktionspotential ausgelöst, das Stimulationsartefakt ist jedoch messbar. Anschließend kann das Artefakt in seiner Amplitude auf die Amplitude des zu untersuchenden, überschwelligen Reizes hochskaliert werden (Miller et al., 2000). Bei dieser Methode geht man davon aus, dass sich das Stimulationsartefakt linear zur Stimulationsamplitude verhält. Die Schwierigkeit dieser Methode besteht darin, bei einem unterschwelligen Reiz das Ausbleiben von selbst geringgradigen neuronalen Antworten sicherzustellen. Außerdem steht nicht fest, ob sich das Stimulationsartefakt tatsächlich linear zur Stimulationsamplitude verhält.

Der pTP wurde ursprünglich als eine zusätzliche Alternative zu den etablierten Stimulationsartefaktreduktionsmethoden eingeführt. Dabei sollte eine frühzeitige Aufhebung des Stimulationsartefakts durch seine individuell einstellbare Amplitudenrelation der einzelnen Phasen zueinander erfolgen (Bahmer und Baumann, 2012). Eine optimale Artefaktreduktion wird bei dieser Methode nur bei einer geringen Anzahl an PAR erreicht. Folglich kann diese Methode nicht für eine Untersuchung des Einflusses aller PAR auf die neuronale Antwort herangezogen werden.

4.1.3 Auswahl des psychophysikalischen Testverfahrens

Die für den psychophysikalischen Test verwendete weighted-up-down-Methode nach Kaernbach (1991) gehört zu den adaptiven Testverfahren. Das bedeutet, dass die Größe des Stimulus nicht von vornherein festgelegt ist, sondern von den bereits gegebenen Antworten des Probanden abhängig ist. Zu diesen

4 Diskussion

Verfahren gehören ebenfalls die 1up-1down-Methode und die modifizierte 1up-2down- (1up-3down-, 2up-1down-, usw.) Methode. Wie bereits in Kapitel 2.3.2.3 erwähnt, hat bei der 1up-1down-Methode jede richtige Antwort eine Verringerung des Stimulationspegels und jede falsche Antwort eine Erhöhung zur Folge (Levitt, 1971). Dies ermöglicht es eine Unterscheidung zwischen den zu testenden Stimulussequenzen zu erleichtern bzw. zu erschweren, um auf diese Weise einen Schwellenwert zu ermitteln. Nachteilig bei dieser Methode ist die relativ geringe RAW von 50 %. Im Gegensatz dazu kommt es bei den modifizierten Methoden (1up-2down, 1up-3down, usw.) nur bei einer bestimmten Abfolge der Antworten zu einer Änderung des Stimuluspegels. Beispielsweise führen bei den 1up-2down-Verfahren nur zwei direkt aufeinander folgende korrekte Antworten zu einer Verringerung des Stimulationspegels. Eine falsche Antwort, beziehungsweise eine richtige, gefolgt von einer falschen Antwort führen zu einer Erhöhung des Stimulationspegels. Daraus resultiert eine RAW von 70,7%. Je mehr korrekte Antworten aufeinander folgen müssen, um eine Verringerung des Stimulationspegels zu erreichen, desto weiter erhöht sich die RAW. Bei der 1up-3down-Methode wird bspw. eine RAW von 79,4% erreicht (Levitt, 1971). Dadurch, dass bei der weighted-up-down-Methode nach Kaernbach jede gegebene Antwort direkt zu einer Anpassung des Stimulationslevels führt, kann die Dauer eines Durchgangs deutlich reduziert werden. Dies kann gerade bei einer großen Anzahl an durchzuführenden Durchgängen von Vorteil sein. Nachteilig ist die, im Vergleich zur 1up-3down-Methode, etwas geringer ausfallende RAW.

Eine Alternative zu diesen adaptiven Verfahren, stellt die sogenannte „method of adjustment“ dar. Dabei erhält der Proband einen Regler, über den er den Stimuluspegel selbst regulieren kann. Möchte man nun beispielsweise die Hörschwelle für einen bestimmten Stimulus bestimmen, erhält der Proband die Aufgabe über den Regler jeweils die Lautheit einzustellen, bei der er den Stimulus gerade noch wahrnehmen kann (Fastl und Zwicker, 2007).

Schlussfolgernd hat diese Methode den Vorteil, dass ein Testdurchgang beendet ist, sobald der Proband die gewünschte Lautheit eingestellt hat, was

eine deutliche Zeitersparnis mit sich bringen kann. Allerdings kann im Gegensatz zu den adaptiven Testverfahren keine feste RAW eingestellt werden. Die Ergebnisse sind somit nicht sicher auf Richtigkeit überprüfbar. Außerdem besteht die Gefahr, dass die Testergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen der adaptiven Testverfahren weniger gut reproduzierbar bzw. ungenauer sind.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Zunächst werden die Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses der PAR und der Polarität untersucht. Daran anschließend wird ein möglicher Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen Reaktion auf die Polaritäten und der neuronalen Überlebensrate diskutiert. Es werden zudem die Latenzzeiten der Polaritäten miteinander verglichen. Außerdem wird der Einfluss der getesteten Kontaktpositionen auf den Elektroden auf die neuronale Antwort untersucht. Abschließend wird ein Vergleich zwischen den elektrophysiologischen und psychophysikalischen Testergebnissen gezogen.

4.2.1 Einfluss der PAR und der Polarität

Um die Funktion der CI hinsichtlich der Energieeffizienz zu optimieren, wurden bereits unterschiedliche Pulsformen evaluiert. Neben dem standardmäßig angewandten biphasischen Puls wurden unter anderem auch triphasische Pulsformen getestet.

Diese erzielten im Vergleich zu biphasischen Pulsen sowohl in Tierversuchen, als auch in Studien am Menschen höhere Hörschwellen und geringere ECAP-Amplituden (Bahmer und Baumann, 2013; Coste und Pfingst, 1996; Shepherd und Javel, 1999).

Die Ergebnisse vorliegender Studie stützen diese Beobachtung. Die Medianwerte der elektrophysiologischen Daten wiesen in beiden Polaritäten und bei allen drei untersuchten Kontaktpositionen die größten Werte bei einer PAR von 0 bzw. von 1 auf (normalisiert: Abbildung 18; Rohdaten: Anhang Abbildung 31). Wie bereits erwähnt, entsprechen pTP mit einer PAR von 0 bzw. 1 biphasischen Pulsen. Diejenigen pTP, die einem biphasischen Puls mit anodischer erster Phase gleichen, stimulierten die Nervenfasern dabei am

4 Diskussion

effektivsten. Der Unterschied in den normalisierten ECAP-Amplituden zwischen den getesteten PAR stellte sich mit Ausnahme der pTP anodischer zweiter Phase an der basalen Kontaktposition für beide Polaritäten und an allen Kontaktpositionen als statistisch signifikant dar (vgl. Tabelle 5). Dies verdeutlicht nochmals das Ausmaß der unterschiedlichen Effektivität der verschiedenen Pulskonstellationen. Auch die Medianwerte der psychophysikalischen Daten wiesen die niedrigsten Hörschwellen bei einer PAR von 0 bzw. 1 auf. Dies galt für beide Polaritäten und war unabhängig von der Kontaktposition (normalisiert: Abbildung 23; Rohdaten: Anhang Abbildung 33). Es zeigten sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen den getesteten PAR in den normalisierten Hörschwellen (vgl. Tabelle 9). Einen möglichen Erklärungsansatz für dieses Verhalten lieferten van Wieringen et al. (2008). Sie vermuteten, dass sich durch den zweimaligen Polaritätswechsel bei triphasischen Pulsen der stimulierende Effekt der einzelnen Phasen reduziert.

In den Grundlagen wurde bereits die neuronale Erregbarkeit durch sowohl anodische als auch kathodische Polarität beschrieben (vgl. Kapitel 1.2.3.3). Welche dieser beiden Polaritäten bei der Stimulation des Hörnervs effektiver ist, wurde in verschiedenen Studien untersucht. Miller et al. (1998) sah bei Katzen eine höhere Sensitivität gegenüber kathodischer Ladung, bei Meerschweinchen war es der umgekehrte Fall. Beim Menschen wurde eine größere Effektivität der anodischen, positiven Ladung gegenüber der kathodischen Ladung festgestellt (Hughes, Goehring und Baudhuin, 2017; Macherey et al., 2008; Undurraga et al., 2010). Die Unterschiede zwischen den Spezies könnten zum einen an der jeweiligen Anatomie, zum anderen an dem spezifischen Aufbau der Nervenfasern liegen (Miller et al., 1998; Nadol, 1988; Rattay, Lutter und Felix, 2001). Beispielsweise besitzen die Zellkörper menschlicher Spiralganglienzellen, im Gegensatz zu denen der meisten Tieren, keine Myelinscheide (Ota und Kimura, 1980).

Phasen, von denen ausgegangen wird, dass sie für die Generierung eines Aktionspotentials ausschlaggebend sind, werden im Folgenden als dominante Phasen bezeichnet. Geht man davon aus, dass bei biphasischen Pulsen die erste und bei pTP die zweite Phase (Phase mit der höchsten Amplitude)

4 Diskussion

dominant ist, so spiegeln die Ergebnisse dieser Studie eine größere Sensitivität gegenüber anodischer Ladung wider.

Da die Normalisierung der Ergebnisse pro Kontaktposition über beide Polaritäten gemeinsam durchgeführt wurde, blieben die Verhältnisse in den ECAP-Amplituden bzw. Hörschwellen zwischen anodischer und kathodischer Polarität erhalten. Betrachtet man die elektrophysiologischen Ergebnisse (Kapitel 3.2), so zeigen Pulse mit dominant anodischer Polarität durchweg höhere ECAP-Amplituden als Pulse mit dominant kathodischer Polarität. Dieser Unterschied in den neuronalen Antwortstärken zwischen den Polaritäten stellte sich an allen drei getesteten Kontaktpositionen als statistisch signifikant dar (Kapitel 3.2.2).

Die Kurvenverläufe der Pulse mit kathodischer zweiter Phase zeigen eine ausgeprägte Abhängigkeit der ECAP-Amplitude von der PAR (entsprechend des U-förmigen Kurvenverlaufs in Abbildung 17). Im Gegensatz dazu erscheinen die pTP mit anodischer zweiter Phase durch im Mittel flache Kurvenverläufe unabhängig von der PAR (vgl. Abbildung 17).

Eben diese unterschiedliche Reaktion auf die Polaritäten ließe sich durch eine größere Sensitivität gegenüber positiver Ladung erklären. Bei pTP mit anodischer zweiter Phase, bleibt die Amplitude der anodischen Phase stets konstant und in Relation zur ersten und dritten Phase am höchsten. Ähnlich konstant bleiben die Werte der ECAP-Amplituden dieser Pulse. Bei pTP konstanter kathodischer zweiter Phase variieren die Amplituden der anodischen Phasen. Diese Variation spiegelt sich in den stimulierten ECAP-Amplituden wider. Die ECAP-Amplituden zeigen eine Verringerung ihrer Werte bis zu einer PAR von 0,4 oder 0,5 und einen anschließenden Anstieg bis zu einer PAR von 1. Bei der PAR von 0,5 erreichen die erste und die dritte Phase die Hälfte der Amplitudenhöhe der zweiten Phase. Es wird angenommen, dass in dieser Konstellation die anodische Polarität die geringste Effektivität besitzt. Dass bei dieser Konstellation die niedrigsten ECAP-Amplituden erzielt werden, unterstützt wiederum die Theorie der größeren Sensitivität der Nervenfasern gegenüber anodischer Ladung.

4.2.2 Polaritätseffekt als Indikator für neuronale Überlebensrate

Die Frage, ob eine unterschiedliche Sensitivität der Nervenfasern gegenüber kathodischer und anodischer Ladung auf die neuronale Überlebensrate innerhalb der Cochlea schließen lässt, ist Gegenstand aktueller Forschung (Carlyon et al., 2018; Hughes et al., 2018; Jahn und Arenberg, 2019a; Macherey et al., 2017). Im Folgenden wird dieser Sensitivitätsunterschied als Polaritätseffekt bezeichnet. Die Ausprägung des Polaritätseffekts könnte zum einem vom Degenerationsgrad der Nervenfasern, zum anderen vom Stimulationslevel abhängig sein. Diese beiden Möglichkeiten sollen in den folgenden Unterkapiteln diskutiert werden.

4.2.2.1 Degenerationsprozess

Beobachtungen von Nadol et al. (1989) zeigten unter anderem eine negative Korrelation zwischen Dauer der Gehörlosigkeit und der Zelldichte der Spiral-Ganglien. Außerdem stellte sich der Zusammenhang zwischen Polaritätseffekt und Dauer der Gehörlosigkeit in einer Studie von Jahn und Arenberg (2019a) als signifikant dar. Es wird angenommen, dass der Degenerationsprozess, der zu einer Reduktion der Zelldichte führt, an den peripheren Neuronen-Fortsätzen beginnt und Richtung Zentrum fortschreitet (Johnsson, 1974). Wie bereits in Kapitel 1.2.3.3 erwähnt, geht man von unterschiedlichen Orten der Aktionspotentialentstehung entlang der Nervenfasern aus. Mehrere Studien zeigten, dass anodische Ladung zu einer Depolarisation des zentralen Axons führt, wohingegen kathodische Ladung die peripheren Fortsätze depolarisierte (Joshi et al., 2017; Rattay, Leao, et al., 2001; Resnick et al., 2018). Den Zusammenhang zwischen Entstehungsort der Aktionspotentiale, Ausmaß der Degeneration und des Polaritätseffektes stellten Rattay, Leao, et al. (2001) in einem Modellversuch her. Im Vergleich zu gesunden Nervenfasern führte die Stimulation mit kathodisch dominanter Polarität an degenerierten Neuronen zu einer Erhöhung des Schwellenwerts um ca. das sechsfache. Bei der Stimulation mit anodisch dominanter Polarität führte die Faserdegeneration zu keiner signifikanten Erhöhung des Schwellenwerts. Dies steht in Einklang mit der theoretischen Auslösung des Aktionspotentials durch kathodische Ladung auf den peripheren Fortsätzen der Nervenfasern. Sind die peripheren Fortsätze

4 Diskussion

durch längere Gehörlosigkeit degeneriert, kann ein Aktionspotential durch kathodische Ladung nur noch bei höheren Stimulationsamplituden ausgelöst werden. Auf die Aktionspotentialauslösung bei Stimulation mit dominant anodischer Polarität hat die Degeneration der peripheren Fortsätze jedoch nur einen geringen Einfluss.

In Anbetracht dieses Hintergrundes liegt die Schlussfolgerung nahe, dass geringere ECAP-Amplituden nach der Stimulation durch Pulse mit dominant kathodischer Polarität (biphasisch mit kathodischer erster Phase, pTP mit kathodischer zweiter Phase) im Vergleich zu Pulsen mit dominant anodischer Polarität einen Hinweis auf einen vorausgegangenen Degenerationsprozess geben könnten.

In Abbildung 17 können die normalisierten ECAP-Amplitudenverläufe der einzelnen Probanden nachverfolgt werden. Dabei erzielten die pTP mit anodischer zweiter Phase im Mittel höhere ECAP-Amplitudenwerte. Das Ausmaß des Polaritätseffekts zeigte interindividuelle Unterschiede. Ein stärker ausgeprägter Unterschied im ECAP-Amplitudenverlauf zwischen den pTP mit anodischer zweiter Phase und denen mit kathodischer zweiter Phase würde dieser Argumentation nach einen weiter fortgeschrittenen Degenerationsprozess bedeuten.

Weitere Studien führten histologische Untersuchungen am Os temporale von Patienten, die zu Lebzeiten an sensorineuronalem Hörverlust litten, bzw. mit CI versorgt waren, durch. Es zeigten sich an der Basis der Cochlea geringere ECAP-Amplitudenwerte und höhere Hörschwellen im Vergleich zum Apex (Fayad und Linthicum, 2006; Nadol, 1997). Diese Ergebnisse wurden als ein basal weiter fortgeschrittener Degenerationsprozess interpretiert.

Nach obiger Interpretation würde sich ein von basal nach apikal fortschreitender Degenerationsprozess durch einen nach apikal abfallenden Polaritätseffekt äußern. In Abbildung 28 sind die Polaritätseffekte vorliegender Arbeit aufgeschlüsselt nach PAR und Kontaktposition grafisch dargestellt. Die Differenzen der normalisierten ECAP-Amplitudenwerte zwischen den Polaritäten wurden gebildet und auf der Ordinate aufgetragen (pTP anodischer zweiter Phase – pTP kathodischer zweiter Phase).

4 Diskussion

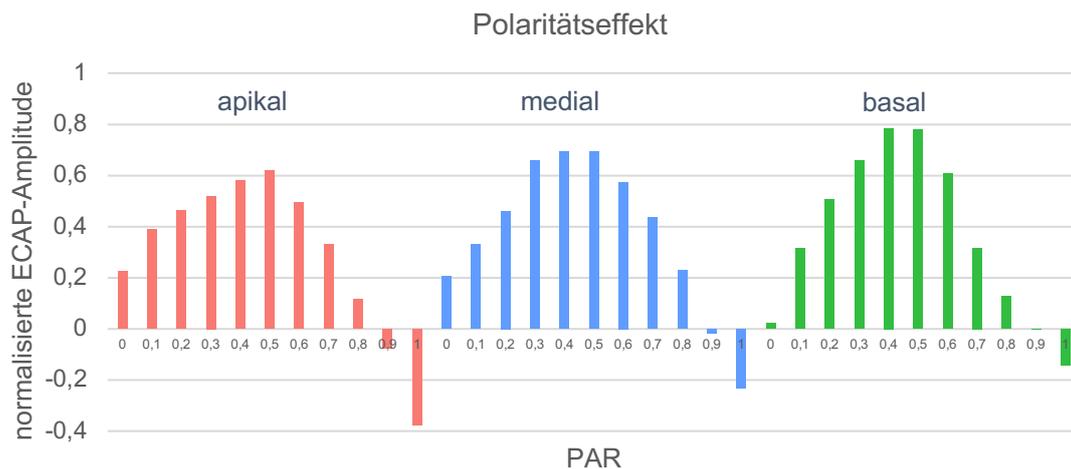


Abbildung 28 Differenz der normalisierten ECAP-Amplituden als Maß des Polaritätseffekts. Apikale Kontaktposition: rot; mediale Kontaktposition: blau; basale Kontaktposition: grün.

Im Mittel über alle PAR ergab sich für die basale Kontaktposition eine Differenz von 0,361 normalisierter ECAP-Amplitude, für die mediale Position eine Differenz von 0,366 normalisierter ECAP-Amplitude und für die apikale Position eine Differenz von 0,299 normalisierter ECAP-Amplitude. Die Beobachtungen von Fayad und Linthicum (2006) und Nadol (1997) können folglich nur insofern bestätigt werden, als dass eine Reduktion des Polaritätseffekts zwischen basaler und apikaler, sowie zwischen medialer und apikaler Kontaktposition beobachtet werden konnte. Für die mediale und basale Kontaktposition wurde ein Polaritätseffekt gleichen Ausmaßes beobachtet. Da anhand der erhobenen Daten der vorliegenden Studie keine Aussage über das tatsächliche Ausmaß der Nervenfaserdegeneration der inkludierten Probanden getroffen werden kann, können bezüglich der Korrelation zwischen Polaritätseffekt und Degenerationsprozess allerdings nur Vermutungen geäußert werden.

Bei Betrachtung von Abbildung 28 fällt auf, dass der Polaritätseffekt für die PAR von 0 und 1 (diejenigen pTP, die morphologisch einem biphasischen Puls gleichen) apikal am stärksten ausgebildet ist. Gerade bei dieser Pulskonstellation wurden vergleichbare Ergebnisse mit denen der oben genannten Studien erwartet, da in diesen Studien biphasische Pulsformen verwendet wurden. In diesen Studien fiel der Polaritätseffekt jedoch apikal am geringsten aus. Dieses gegensätzliche Verhalten könnte darauf hinweisen,

4 Diskussion

dass pTP mit den PAR von 0 und 1 trotz morphologisch vergleichbarer Pulsform zu biphasischen Pulsen zu teilweise anderen Nervenfaserverreaktionen führen.

4.2.2.2 Abhängigkeit des Polaritätseffekts von der Stimulationsamplitude

Die Frage, ob sich der Polaritätseffekt nur bei Stimulationsamplituden oberhalb der Hörschwelle zeigt, führte zu unterschiedlichen Studienergebnissen. Bei den psychophysikalischen Testverfahren von Macherey et al. (2006) konnten Polaritätseffekte nur bei Pegeln oberhalb der Hörschwelle festgestellt werden. Undurraga et al. (2010) nahmen auf die Ergebnisse von Rattay und Macherey Bezug und interpretierten den unterschiedlichen Effekt der Polarität bei hohen und niedrigen Stimulationspegeln folgendermaßen: „At low current levels anodic and cathodic polarities will stimulate the remaining healthy AN [AN = auditory nerve] fibers rather than degenerated ones, which are mainly sensitive to the anodic polarity and present higher thresholds than healthy AN fibers. When the current amplitude increases the cathodic polarity will stimulate the healthy AN fibers and not the degenerated ones, whereas the anodic polarity will stimulate both types of AN fibers, healthy and degenerated.“ (Undurraga et al., 2010, S. 159). Sie kamen folglich zu dem Fazit, dass degenerierte Nervenfasern zusätzlich zu ihrer unterschiedlichen Sensitivität gegenüber den Polaritäten nur bei hohen Stimulationspegeln erregt werden können. Durch elektrophysiologische Messergebnisse kamen Hughes et al. (2017) zu dem gleichen Schluss. Auch Bahmer und Baumann (2013) untersuchten im Rahmen ihrer Studie an pTP mit kathodischer zweiter Phase unter anderem die unterschiedliche Effektivität der Polaritäten. Dafür verglichen sie die über elektrophysiologische Messungen erhaltenen ECAP-Amplituden und die über psychophysikalische Testverfahren ermittelten Hörschwellen der PAR von 0 und 1 miteinander. Sie fanden für die bei MCL gemessenen ECAP-Amplituden eine durchschnittliche Amplitudendifferenz von 100 μ V. Dabei erzielten die pTP mit der PAR von 1 (entspricht biphasisch anodisch erste Phase) die höheren Amplituden. Die Ergebnisse der Hörschwellenbestimmung lieferten keinen Unterschied zwischen den Pulsen mit anodisch und kathodisch dominanter Phase. Im Gegensatz dazu beobachteten Jahn und Arenberg (2019b),

4 Diskussion

Macherey et al. (2017) und Carlyon et al. (2018), wenn auch nicht stark ausgeprägt, sowohl intra- als auch interindividuelle variierende Polaritätseffekte bei Pegeln an der Hörschwelle.

Wie bereits ausführlich in Kapitel 4.2.1 diskutiert, wurde für die erhobenen Daten der elektrophysiologischen Messungen Polaritätseffekte gefunden. Die elektrophysiologischen Messungen fanden bei MCL, d.h. einer Stimulationsamplitude weit oberhalb der Hörschwelle, statt. Werden analog der Untersuchung von Bahmer und Baumann (2013) nur die pTP mit den PAR von 0 und 1 verglichen, ergibt sich eine durchschnittliche Amplitudendifferenz von ca. 70 μV zwischen den Pulsen mit anodisch und kathodisch dominanter Phase (Anhang Abbildung 31). Auch hier wurden die höheren Amplituden von den Pulsen mit anodisch dominanter Phase erzielt. In Kapitel 3.3 sind die normalisierten Ergebnisse der psychophysikalischen Hörschwellenbestimmung dargestellt. Abbildung 24 ermöglicht einen direkten Vergleich des pro Kontaktposition ermittelten Verlaufs der Medianwerte zwischen den Polaritäten. Es konnte sowohl für die apikale als auch für die mediale Kontaktposition kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Hörschwellenverläufen der beiden Polaritäten festgestellt werden. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Beobachtungen von Macherey et al. (2006), Hughes et al. (2017) und Bahmer und Baumann (2013).

In Abbildung 22 kann die individuelle Performanz der einzelnen Probanden nachvollzogen werden. Vergleicht man optisch anhand der Polaritäten die Hörschwellenverläufe der einzelnen Probanden, lassen sich jedoch unterschiedlich stark ausgeprägte Polaritätseffekte beobachten. Man kann also, trotz statistisch nicht signifikantem Unterschied, die Ergebnisse dieser Studie im Einklang mit denen von Jahn und Arenberg (2019b), Macherey et al. (2017) und Carlyon et al. (2018) sehen.

4.2.3 N1-Latenz

Wie bereits zuvor in Kapitel 1.2.3.3 erwähnt, versteht man unter der N1-Latenz das Zeitintervall, welches zwischen Beginn der Stimulation und dem gemessenen Minimum des negativen Amplitudenausschlag vergeht (Abbildung

4 Diskussion

7). Im Durchschnitt liegt diese zwischen 200 und 400 μs (Abbas et al., 1999; Brown et al., 1990).

Die in vorliegender Studie gemessenen N1-Latenz steht mit diesen Beobachtungen in Einklang. Es wurden minimale N1-Latenzzeiten von 180 μs und maximale von 398 μs aufgezeichnet (vgl. Kapitel 3.2.3).

Ob es für Pulse mit anodisch, beziehungsweise kathodisch dominanter Polarität Unterschiede in der N1-Latenz gibt, wurde bereits in Studien, sowohl an Tieren als auch am Menschen, untersucht (Macherey et al., 2008; Shepherd und Javel, 1999; Undurraga et al., 2010). Pulse mit anodisch dominanter Polarität erzielten kürzere N1-Latenzzeiten als Stimuli mit kathodischer Polarität. Für dieses Phänomen gibt es nun zwei unterschiedliche Erklärungsansätze.

Zum einen könnte der N1-Latenzunterschied durch den bei kathodischer und anodischer Ladung abweichenden Entstehungsort der Aktionspotentiale zustande kommen (vergleiche Kapitel 1.2.3.3). Unter Verwendung der an Katzen gemessenen N1-Latenzunterschiede, kamen Shepherd und Javel (1999) rechnerisch auf eine räumliche Distanz von annähernd einem Millimeter zwischen den Entstehungsorten bei monophasischer anodischer und kathodischer Stimulation. Grundlage für ihre Berechnung bildeten die von Rushton (1951) angenommenen Werte für die Leitungsgeschwindigkeit und dem Durchmesser myelinisierter Nervenfasern.

Zum anderen ließe sich der Unterschied in der N1-Latenz zwischen den beiden Polaritäten durch die höhere Sensitivität auditiver Nervenfasern gegenüber anodischer Ladung erklären (vergleiche Kapitel 4.2.1). Geht man davon aus, dass bei einem biphasischen Puls die anodische Phase das Summenaktionspotential auslöst, kommt es bei Pulsen mit kathodischer erster Phase zu längeren N1-Latenzzeiten (Macherey et al., 2008).

Einen Konsens zu diesem Thema gibt es bislang nicht, möglicherweise kommt das Phänomen auch durch eine Kombination beider Erklärungsansätze zustande.

Es wurde in dieser Studie überprüft, ob die pTP mit dominant anodischer Polarität ebenfalls kürzere N1-Latenzzeiten erzielten als pTP mit dominant kathodischer Polarität. Um eine Vergleichbarkeit zu den oben genannten

4 Diskussion

Studien zu erreichen, wurden diejenigen pTP miteinander verglichen, welche morphologisch einem biphasischen Puls entsprechen (Abbildung 21). Es konnte weder ein statistisch signifikanter Unterschied der N1-Latenz zwischen den Polaritäten bei den pTP mit einer PAR von 0, noch bei den pTP mit einer PAR von 1 festgestellt werden.

Bei der Betrachtung der N1-Latenzverläufe der einzelnen Probanden in Abbildung 20 fällt auf, dass sich kein einheitliches Verhalten erkennen lässt. Durch die teilweise gegensätzlichen Kurvenverläufe heben sich die unterschiedlichen Effekte im Mittel auf. Ausgenommen der basalen Kontaktposition, ergab sich für die N1-Latenz kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den getesteten PAR pro Kontaktposition und Polarität (vergleiche Tabelle 7). An der basalen Kontaktposition ist anhand der IQR eine, im Vergleich zur apikalen und medialen Kontaktposition, geringe Varianz der Kurvenverläufe erkennbar. Einzelne Ausreißer führen folglich bei dieser Kontaktposition schneller zu einem statistisch signifikanten Unterschied.

Die Ergebnisse der oben genannten Studien konnten somit weder reproduziert und bestätigt noch widerlegt werden.

Dies unterstützt die Vermutung aus Kapitel 4.2.2.1, nach der pTP mit den PAR von 0 und 1 trotz morphologisch vergleichbarer Pulsform mit biphasischen Pulsen zu abweichenden Nervenfaservereaktionen führen.

4.2.4 Einfluss der Kontaktposition auf der Elektrode

Im Rahmen dieser Studie wurde außerdem der Einfluss der pTP-Stimulation an verschiedenen Kontaktpositionen auf der Elektrode innerhalb der Cochlea auf die neuronale Antwort (ECAP-Amplitude) untersucht. Brill et al. (2009) beschäftigten sich ebenfalls im Rahmen elektrophysiologischer Messungen mit dem Einfluss der Kontaktposition auf das ECAP. Sie sahen von basal nach apikal ansteigende ECAP-Amplituden. Als mögliche Ursache für dieses Verhalten diskutierten sie unter anderem die höhere Nervenfaserverlebensrate bzw. -dichte in Richtung Apex der Cochlea.

Da die Normalisierung vorliegender Arbeit pro Kontaktposition über beide Polaritäten zusammen erfolgte, blieben mögliche Unterschiede zwischen den Kontaktpositionen nicht erhalten. Um wie in Brill et al. (2009) die ECAP-

4 Diskussion

Amplituden der einzelnen Kontaktpositionen miteinander vergleichen zu können, müssen folglich die Rohdaten betrachtet werden (vgl. Anhang Abbildung 31). Brill et al. (2009) verwendeten biphasische Pulse mit alternierender Polarität zur Artefaktreduktion. Das heißt ihre Ergebnisse entsprechen dem Mittelwert aus anodischer und kathodischer Polarität. Für den Vergleich vorliegender Ergebnisse mit denen von Brill et al. (2009) wurden folglich nur die Ergebnisse der elektrophysiologischen Methode und die Medianwerte der ECAP-Amplituden der pTP, die morphologisch einem biphasischen Puls entsprechen, betrachtet. Zusätzlich wurden die ECAP-Amplituden beider Polaritäten gemittelt (Tabelle 13).

Tabelle 13 Mittlere ECAP-Amplitude pro Kontaktposition. Gebildet aus den Medianwerten der pTP, die morphologisch einem biphasischen Puls entsprechen (PAR 0 und 1).

	Kontaktposition		
	apikal	medial	basal
ECAP-Amplitude	396,789 μ V	341,63 μ V	393,013 μ V

Im Gegensatz zu den Ergebnissen von Brill et al. (2009) konnten keine eindeutig von basal nach apikal ansteigenden ECAP-Amplituden festgestellt werden. Vielmehr fanden sich die niedrigsten ECAP-Amplituden an der medialen Kontaktposition. Die apikale und basale Kontaktposition erzielte einander ähnliche Mittelwerte (Tabelle 13). Rein optisch betrachtet kann man im Anhang unter Abbildung 30 jedoch sehr wohl eine Reduktion in den Werten der ECAP-Amplituden von apikal nach basal erkennen. Durch die Bildung des Median fallen jedoch die Extrema heraus, was bei einer kleinen Stichprobenanzahl einen größeren Einfluss hat.

Auch Bahmer und Baumann untersuchten Unterschiede zwischen den Kontaktpositionen bei Stimulation mit triphasischen Pulsen kathodischer zweiter Phase (Bahmer und Baumann, 2013). Sie verglichen dabei die normalisierten Hörschwellen und kamen zu dem Ergebnis, dass sich die auditiven Nervenfasern in Relation unabhängig von der Kontaktposition aber abhängig von der PAR verhalten. Die Ergebnisse vorliegender Studie spiegeln bei

Betrachtung der normalisierten Hörschwellenverläufe sowohl für pTP mit anodischer als auch mit kathodischer zweiter Phase ebenfalls eine hohe Korrelation zwischen den getesteten Kontaktpositionen wider (Tabelle 10). Die Kurvenverläufe scheinen folglich unabhängig von der getesteten Kontaktposition zu sein. Bei den elektrophysiologischen Messungen ergab sich eine hohe Korrelation zwischen den Kurvenverläufen der normalisierten ECAP-Amplituden für die pTP mit kathodischer zweiter Phase. Auch hier scheint die Nervenfaserverreaktion von der getesteten Kontaktposition unabhängig (Tabelle 6). Die Ergebnisse der pTP mit anodischer zweiter Phase hingegen zeigten bei diesem Vergleich nur eine mittelgradige Korrelation zwischen den getesteten Kontaktpunkten auf den Elektroden (Tabelle 6). Eine geringere Korrelation zwischen den Kurvenverläufen könnte Rückschluss auf unterschiedliche Stadien der Nervenfaserdegeneration der einzelnen Probanden geben. Allerdings wäre nach den Theorien aus Kapitel 4.2.2 eine geringere Korrelation für pTP mit kathodischer zweiter Phase zu erwarten. Nachdem Nervenfaserdegeneration hauptsächlich Einfluss auf die kathodische Polarität hat, sollte es bei dieser Polarität je nach Degenerationsgrad zu unterschiedlichen Kurvenverläufen kommen.

4.2.5 Vergleich zwischen den elektrophysiologischen und psychophysikalischen Ergebnissen

Abschließend wurde die Korrelation der elektrophysiologischen und psychophysikalischen Resultate anhand des Vergleichsprobandenkollektivs aus Kapitel 3.4 untersucht. Vorab sei zu erwähnen, dass die Vergleichbarkeit der Daten der beiden Testverfahren nur bedingt gegeben ist. Es liegen unterschiedliche Verarbeitungsschritte zwischen ihnen vor. Die Lautheitswahrnehmung spiegelt möglicherweise nicht unbedingt die Stärke der neuronalen Antwort wider (Bahmer und Baumann, 2013).

Analog der Vorgehensweise von Bahmer und Baumann (2013) wurden die Ergebnisse der beiden Testverfahren in Abbildung 27 gegenübergestellt. Die elektrophysiologischen Daten wurden dafür, wie bereits erwähnt, invertiert.

Zuerst sollen die pTP mit kathodischer zweiter Phase betrachtet werden (Abbildung 27 B). Übereinstimmend mit den Resultaten von Bahmer und

4 Diskussion

Baumann (2013) ergab sich eine hohe Korrelation zwischen den Kurvenverläufen der elektrophysiologischen und psychophysikalischen Testergebnissen (Tabelle 11). Für die pTP mit anodischer zweiter Phase (Abbildung 27 A) stellt sich hingegen nur eine mittelgradige Korrelation zwischen den Ergebnissen der beiden Methoden heraus (Tabelle 11).

Zwischen den Polaritäten ergab sich wie bereits ausführlich in Kapitel 4.2.2.2 diskutiert auch für das Vergleichsprobandenkollektiv eine hohe Korrelation und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Hörschwellenverläufen (Tabelle 12). Bei dem Vergleich der elektrophysiologischen Testergebnisse des Vergleichsprobandenkollektivs ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied und eine geringe Korrelation zwischen den Polaritäten (Tabelle 12).

Es stellte sich nun die Frage, warum sich nur bei den pTP mit anodischer zweiter Phase ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden verwendeten Testverfahren zeigte. Bei geringen Stimulationsamplituden, wie sie bspw. bei der Hörschwellenbestimmung verwendet wurden, werden nach Undurragas Theorie (vgl. Kapitel 4.2.2.2) nur gesunde Nervenfasern stimuliert. Somit kommt es bei anodischer und kathodischer Stimulation zu ähnlichen Hörschwellen. Da degenerierte Nervenfasern durch kathodische Ladung nur schwer zu erregen sind, hat auch ein höheres Stimulationslevel, wie bspw. bei MCL, kaum Einfluss auf die neuronale Antwort (vgl. Kapitel 4.2.2.1). Deshalb ist zwischen den Werten der Hörschwellen und der MCL bei den Pulsen mit kathodischer zweiter Phase eine hohe Korrelation feststellbar. Wie bereits in Kapitel 4.2.2.1 diskutiert, hat nach Rattay, Leao, et al. (2001) Nervenfaserdegeneration jedoch keinen Einfluss auf anodische Stimulation. Auf Grund dessen zeigt sich bei den Pulsen mit anodischer zweiter Phase bei höheren Stimulationsamplituden, wie bspw. bei MCL, ein Effekt in Form von höheren ECAP-Amplitudenwerten.

Es liegt folglich die Vermutung nahe, dass sich der Unterschied in den Kurvenverläufen zwischen den Testverfahren bei den Pulsen mit anodischer zweiter Phase durch die unterschiedlichen Stimulationsamplituden und nicht durch die Testverfahren an sich ergab.

5 Zusammenfassung

Vorliegende Arbeit beschäftigte sich zur Verbesserung von Defiziten der CI mit alternativen Pulsformen der elektrischen Stimulation. Dabei wurde untersucht, wie sich deren Form auf die Effektivität der elektrophysiologischen und psychophysikalischen Stimulation auswirkt. In Anbetracht aktueller Studien von Carlyon et al. (2018) und Hughes et al. (2018), welche einen Zusammenhang zwischen der neuronalen Überlebensrate und der unterschiedlichen Effektivität von anodischer und kathodischer Ladung herstellten, ist auch dieser Gesichtspunkt beleuchtet worden. Es wurden präzisions-triphasische Pulse (pTP) mit anodischer und kathodischer zweiter Phase anhand der Daten von elf Probanden untersucht. Dabei wurden pTP mit den PAR zwischen 0 und 1 untersucht, wobei die pTP mit den PAR von 0 und 1 morphologisch biphasischen Pulsen entsprechen.

Im Rahmen der objektiven elektrophysiologischen Messung wurden pTP an drei unterschiedlichen Kontaktpositionen auf den Elektroden stimuliert und die entstehenden ECAP-Antworten aufgezeichnet. Die Messungen fanden bei MCL, einer Stimulationsamplitude oberhalb der Hörschwelle, statt. Durch die elektrische Stimulation auftretende Artefakte wurden mittels der Artefaktreduktionsmethode nach Miller reduziert.

Der psychophysikalische, subjektive Test diente dazu, die Hörschwellen zu bestimmen und wurde an zwei unterschiedlichen Kontakten auf den Elektroden durchgeführt. Es wurde die weighted-up-down-Methode nach Kaernbach angewandt, um sich möglichst genau der individuellen Hörschwellen anzunähern.

In diversen Studien wurde bereits die geringere Effektivität von triphasischen im Vergleich zu biphasischen Pulsformen beschrieben (Bahmer und Baumann, 2013; Coste und Pfingst, 1996; Shepherd und Javel, 1999). Auch in vorliegender Studie erzielten die pTP geringere ECAP-Amplituden und höhere Hörschwellen. Diejenigen pTP die biphasischen Pulsen mit anodischer erster Phase glichen, verzeichneten dabei die höchsten ECAP-Amplituden und niedrigsten Hörschwellen. Dies steht in Einklang mit der unter anderem von Macherey et al. (2008) vermuteten höheren Sensitivität menschlicher auditiver

5 Zusammenfassung

Nervenfasern gegenüber anodischer Ladung. Einfluss auf das Ausmaß dieses sogenannten Polaritätseffekts könnte dabei zum einen der Grad der Nervenfaserverdegeneration zum anderen das Niveau der Stimulationsamplitude haben.

Angesichts genannter aktueller Studienergebnisse ließe sich folgende Schlussfolgerung ziehen: Je größer der Polaritätseffekt, desto weiter fortgeschritten die Nervenfaserverdegeneration. Auch in vorliegender Studie ließen sich unterschiedlich stark ausgeprägten Polaritätseffekte unter den Probanden beobachten.

Die Kurvenverläufe der Hörschwellenbestimmung stellten sich als durchaus unabhängig von der verwendeten Polarität dar, hingegen nahm die neuronale Antwort abhängig von der verwendeten Polarität unterschiedliche Kurvenverläufe an. Es stellt sich die Frage, ob dieser unterschiedlich stark ausgeprägte Polaritätseffekt auf das Testverfahren oder aber auf die verwendete Stimulationsamplitude zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse der elektrophysiologischen Messung wurden zudem hinsichtlich ihrer N1-Latenz untersucht. Die kürzeste gemessene N1-Latenz lag bei 180 μ s, die längste bei 398 μ s. Dies steht in Einklang mit vorherigen Studienergebnissen (Abbas et al., 1999; Brown et al., 1990). Mit Ausnahme der basalen Kontaktposition wurde zwischen den einzelnen PAR und Kontaktpositionen dabei kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden.

Nachdem mittels pTP innerhalb der Cochlea an verschiedenen Kontaktpositionen stimuliert wurde, konnte ein Vergleich zwischen diesen Stimulationsorten gezogen werden. Der erwartete Anstieg der ECAP-Amplituden von basal nach apikal konnte nicht nachgewiesen werden. Die Ergebnisse von Bahmer und Baumann (2013), nach denen sich die Kurvenverläufe der pTP mit kathodischer zweiter Phase in Relation unabhängig von dem getesteten Elektrodenkontaktpunkt darstellten, konnten jedoch bestätigt werden.

Abschließend wurde anhand des Vergleichsprobandenkollektivs ein direkter Vergleich zwischen den verwendeten Testverfahren gezogen. Für die pTP mit kathodischer zweiter Phase wurde eine hohe Korrelation in den Kurven-

verläufen der elektrophysiologischen und psychophysikalischen Ergebnisse festgestellt. Die pTP mit anodischer zweiter Phase hingegen zeigten kaum eine Korrelation auf. Auch bei diesem Vergleich stellte sich die Frage, warum es zwischen den Polaritäten zu unterschiedlich stark ausgeprägten Korrelationen kommt. Im Hinblick auf die unterschiedlich stark ausgeprägten Polaritätseffekte bei den elektrophysiologischen und psychophysikalischen Testverfahren geht die Vermutung schließlich in Richtung einer Abhängigkeit von den verschiedenen Stimulationsamplituden der Testverfahren (MCL vs. Hörschwelle) als von den verwendeten Testverfahren selbst.

5.1 Ausblick

In manchen Fällen kommt es bei CI-Trägern zu einer simultanen Stimulierung des Nervus facialis, welcher die mimische Muskulatur innerviert. Dieser unerwünschte Nebeneffekt äußert sich beispielsweise durch Zucken des Augen- oder Mundwinkels (Bahmer, Adel und Baumann, 2017; Berrettini et al., 2011). Um diesen unerwünschten Effekt zu reduzieren, wurde die Anwendung von triphasischen statt biphasischen Pulsen untersucht (Bahmer et al., 2017; Bahmer und Baumann, 2016). Es konnte eine signifikante Reduzierung der Facialisstimulierung nachgewiesen werden. Sie stellen in der klinischen Routine nun eine erfolgreiche Möglichkeit zur Therapie der Facialisstimulierung dar.

Eine weniger gut untersuchte Unterform der triphasischen Pulse stellte bisher der präzisions-triphasische Puls dar. Vorliegende Studie konnte bereits einige grundlegende Fragestellungen bezüglich dieser Pulsform beantworten. Um sie in die klinische Routine miteinbeziehen zu können, sollten jedoch weitere Untersuchungen durchgeführt werden.

Interessant wäre dabei der Vergleich zwischen elektrophysiologischen Messungen an der Stimulationsschwelle der neuronalen Erregung und psychophysikalischen Tests beim Hörschwellen-Level. Umgekehrt sollte mittels des psychophysikalischen Testverfahrens das MCL-Level ermittelt werden, um potentielle subjektive Polaritätseffekte oberhalb der Hörschwelle zu untersuchen. Anhand dieser Ergebnisse könnte differenziert werden, ob das

5 Zusammenfassung

Ausmaß des Polaritätseffekts, wie vermutet, von der Stimulationsamplitude abhängig, oder aber auf die verwendeten Testverfahren zurückzuführen ist.

6 Literaturverzeichnis

- Abbas, P. J., Brown, C. J., Shallop, J. K., Firszt, J. B., Hughes, M. L., Hong, S. H., & Staller, S. J. (1999). Summary of results using the nucleus CI24M implant to record the electrically evoked compound action potential. *Ear Hear*, *20*(1), 45-59. doi:10.1097/00003446-199902000-00005
- Adunka, O., Kiefer, J., Unkelbach, M. H., Radeloff, A., & Gstoettner, W. (2005). Evaluating cochlear implant trauma to the scala vestibuli. *Clin Otolaryngol*, *30*(2), 121-127. doi:10.1111/j.1365-2273.2004.00935.x
- Araki, S., Kawano, A., Seldon, L., Shepherd, R. K., Funasaka, S., & Clark, G. M. (1998). Effects of chronic electrical stimulation on spiral ganglion neuron survival and size in deafened kittens. *Laryngoscope*, *108*(5), 687-695. doi:10.1097/00005537-199805000-00012
- Aschendorff, A., Kromeier, J., Klenzner, T., & Laszig, R. (2007). Quality control after insertion of the nucleus contour and contour advance electrode in adults. *Ear Hear*, *28*(2 Suppl), 75s-79s. doi:10.1097/AUD.0b013e318031542e
- Bahmer, A., Adel, Y., & Baumann, U. (2017). Preventing Facial Nerve Stimulation by Triphasic Pulse Stimulation in Cochlear Implant Users: Intraoperative Recordings. *Otol Neurotol*, *38*(10), e438-e444. doi:10.1097/MAO.0000000000001603
- Bahmer, A., & Baumann, U. (2012). Application of triphasic pulses with adjustable phase amplitude ratio (PAR) for cochlear ECAP recording: I. amplitude growth functions. *J Neurosci Methods*, *205*(1), 202-211. doi:10.1016/j.jneumeth.2011.12.005
- Bahmer, A., & Baumann, U. (2013). Effects of electrical pulse polarity shape on intra cochlear neural responses in humans: triphasic pulses with cathodic second phase. *Hear Res*, *306*, 123-130. doi:10.1016/j.heares.2013.10.001
- Bahmer, A., & Baumann, U. (2016). The Underlying Mechanism of Preventing Facial Nerve Stimulation by Triphasic Pulse Stimulation in Cochlear Implant Users Assessed With Objective Measure. *Otol Neurotol*, *37*(9), 1231-1237. doi:10.1097/mao.0000000000001156
- Bahmer, A., Peter, O., & Baumann, U. (2010). Recording and analysis of electrically evoked compound action potentials (ECAPs) with MED-EL cochlear implants and different artifact reduction strategies in Matlab. *J Neurosci Methods*, *191*(1), 66-74. doi:10.1016/j.jneumeth.2010.06.008
- Berrettini, S., Vito de, A., Bruschini, L., Passeti, S., & Forli, F. (2011). Facial nerve stimulation after cochlear implantation: our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, *31*(1), 11-16.
- Brenner, R. (1868). *Untersuchungen und Beobachtungen auf dem Gebiete der Elektrotherapie* (Vol. 1). Leipzig: Giesecke & Devrient
- Brill, S., Muller, J., Hagen, R., Moltner, A., Brockmeier, S. J., Stark, T., Helbig, S., Maurer, J., Zahnert, T., Zierhofer, C., Nopp, P., Anderson, I., & Strahl, S. (2009). Site of cochlear stimulation and its effect on electrically evoked compound action potentials using the MED-EL standard electrode array. *Biomed Eng Online*, *8*, 40. doi:10.1186/1475-925x-8-40

- Brown, C. J., Abbas, P. J., & Gantz, B. (1990). Electrically evoked whole-nerve action potentials: data from human cochlear implant users. *J Acoust Soc Am*, 88(3), 1385-1391. doi:10.1121/1.399716
- Carlyon, R. P., Cosentino, S., Deeks, J. M., Parkinson, W., & Arenberg, J. G. (2018). Effect of Stimulus Polarity on Detection Thresholds in Cochlear Implant Users: Relationships with Average Threshold, Gap Detection, and Rate Discrimination. *J Assoc Res Otolaryngol*, 19(5), 559-567. doi:10.1007/s10162-018-0677-5
- Clark, G. (2003). *Cochlear Implants: Fundamentals and Application*. Springer-Verlag New York. 0-387-95583-6
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* (2 ed.): Lawrence Erlbaum Associates ISBN 0-8058-0283-5
- Corti, A. (1851). Recherches sur l'organe de l'ouïe des mammifères. *Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie von Siebold und Kölliker*, 3, 63.
- Coste, R. L., & Pflugst, B. E. (1996). Stimulus features affecting psychophysical detection thresholds for electrical stimulation of the cochlea. III. Pulse polarity. *J Acoust Soc Am*, 99(5), 3099-3108. doi:10.1121/1.414796
- de Sauvage, R. C., Cazals, Y., Erre, J. P., & Aran, J. M. (1983). Acoustically derived auditory nerve action potential evoked by electrical stimulation: an estimation of the waveform of single unit contribution. *J Acoust Soc Am*, 73(2), 616-627.
- Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (2012). Cochlea-Implantat Versorgung und zentral-auditorische Implantate. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-071l_S2k_Cochlea_Implant_Versorgung_2012-05-abgelaufen.pdf 30.09.2019
- Dhanasingh, A., & Jolly, C. (2017). An overview of cochlear implant electrode array designs. *Hear Res*, 356, 93-103. doi:10.1016/j.heares.2017.10.005
- Drenckhahn, D., & Waschke, J. (2014). *Taschenbuch Anatomie* (Vol. 2). München: Elsevier GmbH, Urban und Fischer. 978-3-437-41195-3
- Erixon, E., Hogstorp, H., Wadin, K., & Rask-Andersen, H. (2009). Variational anatomy of the human cochlea: implications for cochlear implantation. *Otol Neurotol*, 30(1), 14-22. doi:10.1097/MAO.0b013e31818a08e8
- Fastl, H., & Zwicker, E. (2007). *Psychoacoustics Facts and Models* (Vol. 3). Berlin Heidelberg: Springer Verlag. 10-2-540-65063-6
- Fayad, J. N., & Linthicum, F. H., Jr. (2006). Multichannel cochlear implants: relation of histopathology to performance. *Laryngoscope*, 116(8), 1310-1320. doi:10.1097/01.mlg.0000227176.09500.28
- Frings, S., & Müller, F. (2016). Duale Reihe Physiologie. In (3 ed.): Georg Thieme Verlag KG. 978-3-13-138413-3 Auditorisches System, Stimme und Sprache
- Gisselsson, L. (1950). Evidence favouring a possible humoral transmission in the inner ear theories of hearing. *Acta Oto-Laryngologica Suppl.*, 38, 9-23.
- Hardy, M. (1938). The length of the organ of Corti in man *American Journal of Anatomy*, 62(2), 291-311.

- Herrmann, D., & Bahmer, A. (2018). *Test Setup for Measuring the Spread of Excitation in MED-EL Cochlear Implants Using Triphasic Pulses*. Poster präsentiert auf der 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Audiologie e.V., Halle
- Hey, M., Muller-Deile, J., Hessel, H., & Killian, M. (2017). Facilitation and refractoriness of the electrically evoked compound action potential. *Hear Res*, 355, 14-22. doi:10.1016/j.heares.2017.09.001
- Hughes, M. L., Choi, S., & Glickman, E. (2018). What can stimulus polarity and interphase gap tell us about auditory nerve function in cochlear-implant recipients? *Hear Res*, 359, 50-63. doi:10.1016/j.heares.2017.12.015
- Hughes, M. L., Goehring, J. L., & Baudhuin, J. L. (2017). Effects of Stimulus Polarity and Artifact Reduction Method on the Electrically Evoked Compound Action Potential. *Ear Hear*, 38(3), 332-343. doi:10.1097/aud.0000000000000392
- Jahn, K. N., & Arenberg, J. G. (2019a). Evaluating Psychophysical Polarity Sensitivity as an Indirect Estimate of Neural Status in Cochlear Implant Listeners. *J Assoc Res Otolaryngol*, 20(4), 415-430. doi:10.1007/s10162-019-00718-2
- Jahn, K. N., & Arenberg, J. G. (2019b). Polarity Sensitivity in Pediatric and Adult Cochlear Implant Listeners. *Trends Hear*, 23, 2331216519862987. doi:10.1177/2331216519862987
- Johnsson, L. G. (1974). Sequence of degeneration of Corti's organ and its first-order neurons. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 83(3), 294-303. doi:10.1177/000348947408300303
- Joshi, S. N., Dau, T., & Epp, B. (2017). A Model of Electrically Stimulated Auditory Nerve Fiber Responses with Peripheral and Central Sites of Spike Generation. *J Assoc Res Otolaryngol*, 18(2), 323-342. doi:10.1007/s10162-016-0608-2
- Kaernbach, C. (1991). Simple adaptive testing with the weighted up-down method. *Percept Psychophys*, 49(3), 227-229.
- Kapek, C. (2017). Die Geschichte des Cochlea-Implantats. <https://www.mta-dialog.de/artikel/die-geschichte-des-cochlea-implantats.html> 08.04.2020
- Kohl, M. (2015). *Einführung in die statistische Datenanalyse mit R* (Vol. 1. Auflage): Ventus Publishing ApS. 978-87-403-1156-3
- Levitt, H. (1971). Transformed up-down methods in psychoacoustics. *J Acoust Soc Am*, 49(2), Suppl 2:467+.
- Litovsky, R. Y., Goupell, M. J., Kan, A., & Landsberger, D. M. (2017). Use of Research Interfaces for Psychophysical Studies With Cochlear-Implant Users. *Trends Hear*, 21, 2331216517736464. doi:10.1177/2331216517736464
- Lüllmann-Rauch, R., & Asan, E. (2019). *Taschenlehrbuch Histologie* (Vol. 6). Stuttgart: Thieme. 978-3-13-242529-3
- Macherey, O., Carlyon, R. P., Chatron, J., & Roman, S. (2017). Effect of Pulse Polarity on Thresholds and on Non-monotonic Loudness Growth in Cochlear Implant Users. *J Assoc Res Otolaryngol*, 18(3), 513-527. doi:10.1007/s10162-016-0614-4
- Macherey, O., Carlyon, R. P., van Wieringen, A., Deeks, J. M., & Wouters, J. (2008). Higher sensitivity of human auditory nerve fibers to positive

- electrical currents. *J Assoc Res Otolaryngol*, 9(2), 241-251.
doi:10.1007/s10162-008-0112-4
- Macherey, O., van Wieringen, A., Carlyon, R. P., Deeks, J. M., & Wouters, J. (2006). Asymmetric pulses in cochlear implants: effects of pulse shape, polarity, and rate. *J Assoc Res Otolaryngol*, 7(3), 253-266.
doi:10.1007/s10162-006-0040-0
- MED-EL Electrode Arrays - Designed for Atraumatic Implantation Providing Superior Hearing Performance <https://www.medel.com/technology-atraumatic-electrodes/> 29.08.2019
- Miller, C. A., Abbas, P. J., & Brown, C. J. (2000). An improved method of reducing stimulus artifact in the electrically evoked whole-nerve potential. *Ear Hear*, 21(4), 280-290.
- Miller, C. A., Abbas, P. J., Rubinstein, J. T., Robinson, B. K., Matsuoka, A. J., & Woodworth, G. (1998). Electrically evoked compound action potentials of guinea pig and cat: responses to monopolar, monophasic stimulation. *Hear Res*, 119(1-2), 142-154. doi:10.1016/s0378-5955(98)00046-x
- Morsnowski, A., Charasse, B., Collet, L., Killian, M., & Muller-Deile, J. (2006). Measuring the refractoriness of the electrically stimulated auditory nerve. *Audiol Neurootol*, 11(6), 389-402. doi:10.1159/000095966
- Mudry, A., & Mills, M. (2013). The early history of the cochlear implant: a retrospective. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 139(5), 446-453.
doi:10.1001/jamaoto.2013.293
- Nadol, J. B., Jr. (1988). Comparative anatomy of the cochlea and auditory nerve in mammals. *Hear Res*, 34(3), 253-266. doi:10.1016/0378-5955(88)90006-8
- Nadol, J. B., Jr. (1997). Patterns of neural degeneration in the human cochlea and auditory nerve: implications for cochlear implantation. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 117(3 Pt 1), 220-228.
- Nadol, J. B., Jr., Young, Y. S., & Glynn, R. J. (1989). Survival of spiral ganglion cells in profound sensorineural hearing loss: implications for cochlear implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 98(6), 411-416.
doi:10.1177/000348948909800602
- Ota, C. Y., & Kimura, R. S. (1980). Ultrastructural study of the human spiral ganglion. *Acta Otolaryngol*, 89(1-2), 53-62.
doi:10.3109/00016488009127108
- Ranck, J. B., Jr. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res*, 98(3), 417-440.
doi:10.1016/0006-8993(75)90364-9
- Rask-Andersen, H., Liu, W., Erixon, E., Kinnefors, A., Pfaller, K., Schrott-Fischer, A., & Glueckert, R. (2012). Human cochlea: anatomical characteristics and their relevance for cochlear implantation. *Anat Rec (Hoboken)*, 295(11), 1791-1811. doi:10.1002/ar.22599
- Rattay, F., Leao, R. N., & Felix, H. (2001). A model of the electrically excited human cochlear neuron. II. Influence of the three-dimensional cochlear structure on neural excitability. *Hear Res*, 153(1-2), 64-79.
- Rattay, F., Lutter, P., & Felix, H. (2001). A model of the electrically excited human cochlear neuron. I. Contribution of neural substructures to the generation and propagation of spikes. *Hear Res*, 153(1-2), 43-63.

- Resnick, J. M., O'Brien, G. E., & Rubinstein, J. T. (2018). Simulated auditory nerve axon demyelination alters sensitivity and response timing to extracellular stimulation. *Hear Res*, 361, 121-137. doi:10.1016/j.heares.2018.01.014
- Rowland, V., Macintyre, W. J., & Bidder, T. G. (1960). The production of brain lesions with electric currents. II. Bidirectional currents. *J Neurosurg*, 17, 55-69. doi:10.3171/jns.1960.17.1.0055
- Rushton, W. A. (1951). A theory of the effects of fibre size in medullated nerve. *J Physiol*, 115(1), 101-122. doi:10.1113/jphysiol.1951.sp004655
- Shepherd, R. K., & Javel, E. (1999). Electrical stimulation of the auditory nerve: II. Effect of stimulus waveshape on single fibre response properties. *Hear Res*, 130(1-2), 171-188.
- Shepherd, R. K., Linahan, N., Xu, J., Clark, G. M., & Araki, S. (1999). Chronic electrical stimulation of the auditory nerve using non-charge-balanced stimuli. *Acta Otolaryngol*, 119(6), 674-684.
- Simmons, F. B., Epley, J. M., Lummis, R. C., Guttman, N., Frishkopf, L. S., Harmon, L. D., & Zwicker, E. (1965). AUDITORY NERVE: ELECTRICAL STIMULATION IN MAN. *Science*, 148(3666), 104-106.
- Statistischen Bundesamt (Destatis). (2018). Statistik der schwerbehinderten Menschen 2017. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Behinderte-Menschen/Publikationen/Downloads-Behinderte-Menschen/sozial-schwerbehinderte-kb-5227101179004.pdf?__blob=publicationFile 24.11.2019
- Undurraga, J. A., Carlyon, R. P., Wouters, J., & van Wieringen, A. (2013). The polarity sensitivity of the electrically stimulated human auditory nerve measured at the level of the brainstem. *J Assoc Res Otolaryngol*, 14(3), 359-377. doi:10.1007/s10162-013-0377-0
- Undurraga, J. A., van Wieringen, A., Carlyon, R. P., Macherey, O., & Wouters, J. (2010). Polarity effects on neural responses of the electrically stimulated auditory nerve at different cochlear sites. *Hear Res*, 269(1-2), 146-161. doi:10.1016/j.heares.2010.06.017
- van Wieringen, A., Macherey, O., Carlyon, R. P., Deeks, J. M., & Wouters, J. (2008). Alternative pulse shapes in electrical hearing. *Hear Res*, 242(1-2), 154-163. doi:10.1016/j.heares.2008.03.005
- Wetherill, G. B., & Levitt, H. (1965). SEQUENTIAL ESTIMATION OF POINTS ON A PSYCHOMETRIC FUNCTION. *Br J Math Stat Psychol*, 18, 1-10.
- Wilson, B. (1752). *A treatise on electricity. The second edition. By Benjamin Wilson, F.R.S.* (Vol. 2): London : printed and sold by C. Davis, and R. Dodsley, 1752.

Eigene Publikation

Die vorläufigen Ergebnisse vorliegender Arbeit wurden auf der Conference on Implantable Auditory Prostheses (CIAP, Lake Tahoe, California) im Zeitraum vom 14. bis 19. Juli 2019 vorgestellt. Das präsentierte Poster ist in Abbildung 29 dargestellt.



Universitätsklinikum Würzburg
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten,
plastische und ästhetische Operationen
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Hagen



comprehensive
hearing center
wuerzburg

Effects of electrical pulse polarity shape on ECAP and psychophysical response: triphasic pulses with anodic and cathodic second phase
Katharina V. A. Kretzer, David P. Herrmann, Sabrina H. Pieper, Andreas Bahmer
University Hospital Würzburg, Comprehensive Hearing Center

Introduction

Bahmer and Baumann [1] showed that

- electrical compound action potential (ECAP) responses to precision-triphasic pulses (pTP) with *cathodic* 2nd phase are smaller than to biphasic pulses.
- psychophysical threshold levels are higher for pTP with *cathodic* 2nd phase compared to biphasic pulses.
- between pTP with *cathodic* 2nd phase and various phase amplitude ratios (PAR) both ECAP and psychophysical responses varied.

Motivation

- Same measurements as in Bahmer and Baumann [1] but additionally with pTP with *anodic* 2nd phase.

Methods

- Subjects**
 - 11 CI users (P1-P11) with SonataT1100, PulsarCI100 or SYNCHRONY (MED-EL, Innsbruck)
 - Mean age 52 ± 19 years, recruited from clinical routine
- Setup**
 - Hardware: standard PC, Research Interface Box 2 (University of Innsbruck)
 - Software: MATLAB R2017b (The MathWorks, Inc., Natick), set of modified scripts 'PSYLAB' (Martin Hansen, Institute for Hearing Technology and Audiology, Jade University of Applied Sciences, Oldenburg)
- Stimulation**
 - Monopolar mode, pTP with anodic and cathodic second phase, PAR ranging from 0 to 1 (Fig. 1), phase duration 30 µs, interphase gap 2.1 µs

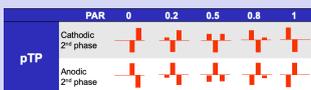


Figure 1: pTP in both polarities with increasing PAR.

- ECAP recordings**
 - Miller method was used to reduce stimulation artifact [2].
 - Masker and probe pulses were delivered from the same electrode contact, while recording electrode was set one contact position apical to masker and probe.
 - Masker probe intervals were set to 10 ms (sequence B) and 400 µs (sequence E).
 - ECAP were recorded at an apical, medial and basal electrode position at most comfortable loudness (MCL) and averaged over 50 repetitions.
 - ECAP amplitudes defined as difference between N1 and P2.
- Psychophysical measurement**
 - Thresholds were determined for an apical and medial electrode position.
 - A three-interval forced choice adaptive test (3IFC) [3] and weighted up-down method introduced by Kaernbach [4] was used (Fig. 2).
 - Thresholds were estimated by taking the median of the last six reversals (green circles Fig. 2).

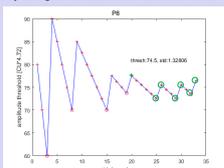


Figure 2: Example for test course with weighted up-down method.

Results

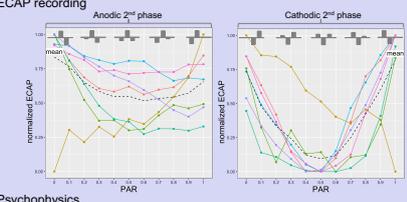
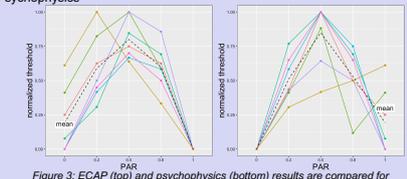
- ECAP recording**

- Psychophysics**


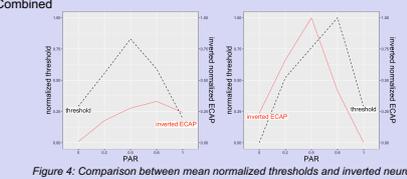
Figure 3: ECAP (top) and psychophysics (bottom) results are compared for stimulation with anodic (left) and cathodic (right) 2nd phase (results are normalized for both polarities for apical position, medial position similar results, basal position not enough results for comparison). Each colored line corresponds to a subject.
- Combined**


Figure 4: Comparison between mean normalized thresholds and inverted ECAP for anodic (left) and cathodic (right) 2nd phase (normalization for both polarities and apical and medial electrode contact positions, ECAP at MCL).

Discussion and Conclusion

- ECAP recordings show differences among polarities.
 - ECAP response progression depending on PAR are different between cathodic and anodic 2nd phase pTP stimuli (Fig. 3).
 - If the anodic phase varies, the ECAP response varies more than for varying cathodic phase.
 - The anodic phase seems to govern the ECAP response.
- In contrast, psychophysical responses show only small difference between cathodic and anodic 2nd phase pulse stimulation.
- Comparison of psychophysical thresholds and ECAP amplitudes (Fig. 4) match for cathodic 2nd phase and are not consistent for anodic 2nd phase.
- Differences between polarities might reflect neural survival [5, 6].
- Future studies should investigate psychophysics at MCL and/or determine ECAP thresholds for pTP of both polarities.

References

[1] Bahmer, A., & Baumann, U. (2013). Effects of electrical pulse polarity shape on intra cochlear neural responses in humans: triphasic pulses with cathodic second phase. *Hear Res*, 306, 123-130

[2] Miller, C. A., Abbas, P. J., & Brown, C. J. (2000). An improved method of reducing stimulus artifact in the electrically evoked whole-nerve potential. *Ear Hear*, 21(4), 288-290

[3] Fastl, H., & Zwicker, E. (2007). *Psychoacoustics Facts and Models* (Vol. 3). Springer Verlag: Springer Verlag

[4] Kaernbach, C. (1991). Simple adaptive testing with the weighted up-down method. *Percept Psychophys*, 49(3), 227-229

[5] Hughes, M. L., Choi, S., & Glickman, E. (2018). What can stimulus polarity and interphase gap tell us about auditory nerve function in cochlear-implant recipients? *Hear Res*, 359, 50-63. doi:10.1016/j.heares.2017.12.015

[6] Undurraga, J. A., van Wieringen, A., Carlyon, R. P., Macherey, O., & Wouters, J. (2010). Polarity effects on neural responses of the electrically stimulated auditory nerve at different cochlear sites. *Hear Res*, 269(1-2), 146-161. doi:10.1016/j.heares.2010.06.017

Contact

Katharina V. A. Kretzer
E-Mail: katharina.kretzer@stud-mail.uni-wuerzburg.de



Abbildung 29 Poster-Beitrag zur CIAP.

Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlichst bei Herrn Prof. Dr. Andreas Bahmer für die Möglichkeit bedanken, meine Dissertation in diesem interessanten Fachgebiet zu verfassen. Prof. Bahmers fachliche Kompetenz, außerordentliche Hilfsbereitschaft und seine konstruktiven Ratschläge haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Frau Sabrina Pieper und Herrn David Herrmann für die freundliche Aufnahme in die AG Bahmer und die angenehme Arbeitsatmosphäre. Vor allem aber für die großzügige Bereitstellung, sowie die Einweisung in die Anwendung der Software-Programme und den kompetenten Austausch. Vielen Dank insbesondere auch an Herrn Herrmann für die fachkundige Betreuung und die vielen Stunden gemeinsamer wissenschaftlicher Arbeit.

Vielen Dank an alle Mitarbeiter des Comprehensive Hearing Centers der Klinik und Poliklinik für Hals- Nasen- und Ohrenkrankheiten Würzburg für die Unterstützung bei der Probandenakquirierung.

Für ihr Engagement möchte ich mich herzlich bei Frau Prof. Dr. Wafaa Shehata-Dieler bedanken.

Ebenfalls ein großes Dankeschön an Frau Prof. Dr. Kathleen Wermke für ihre Betreuung, insbesondere für die methodische und fachliche Beratung und Unterstützung bei der Beachtung der notwendigen formalen Kriterien.

Herrn Prof. Dr. Erhard Wischmeyer möchte ich für die Übernahme des Zweitgutachtens danken.

Vielen Dank an die Firma MED-EL, insbesondere an die Mitarbeiter Herrn Dr. Spitzer, Herrn Dr. Schwarz, Herrn Dr. Strahl und Frau Haas, und das Institut für Ionenphysik und Angewandte Physik der Universität Innsbruck, speziell an Herrn Dr. Peter, für ihre ständige Verfügbarkeit bei Fragen, sowie für die Bereitstellung der für die Versuchsdurchführung notwendigen Hardware. Herzlichen Dank auch für die einmalige Chance meine vorläufigen Forschungsergebnisse bei der Conference on Implantable Auditory Prosthesis vorstellen zu dürfen.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Dr. Cornelia Fiessler für die statistische Beratung am Lehrstuhl für klinische Epidemiologie und Biometrie der medizinischen Fakultät.

Abschließend möchte ich mich noch bei meinen Eltern und meinen Freunden für die große Unterstützung, Motivation und Geduld bedanken.

Anhang

Tabelle 14 Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung.
p-Wert < 0,05: keine Normalverteilung.

Rohdaten Elektrophysiologie		
pTP mit anodischer zweiter Phase	apikal	p < 0,001
	medial	p < 0,001
	basal	p < 0,001
pTP mit kathodischer zweiter Phase	apikal	p < 0,001
	medial	p < 0,001
	basal	p < 0,001
Rohdaten Psychophysik		
pTP mit anodischer zweiter Phase	apikal	p < 0,001
	medial	p < 0,001
pTP mit kathodischer zweiter Phase	apikal	p = 0,01
	medial	p = 0,04
Normalisierte Daten Elektrophysiologie		
pTP mit anodischer zweiter Phase	apikal	p = 0,08
	medial	p = 0,02
	basal	p < 0,001
pTP mit kathodischer zweiter Phase	apikal	p < 0,001
	medial	p < 0,001
	basal	p < 0,001
Normalisierte Daten Psychophysik		
pTP mit anodischer zweiter Phase	apikal	p < 0,001
	medial	p < 0,001
pTP mit kathodischer zweiter Phase	apikal	p < 0,001
	medial	p < 0,001

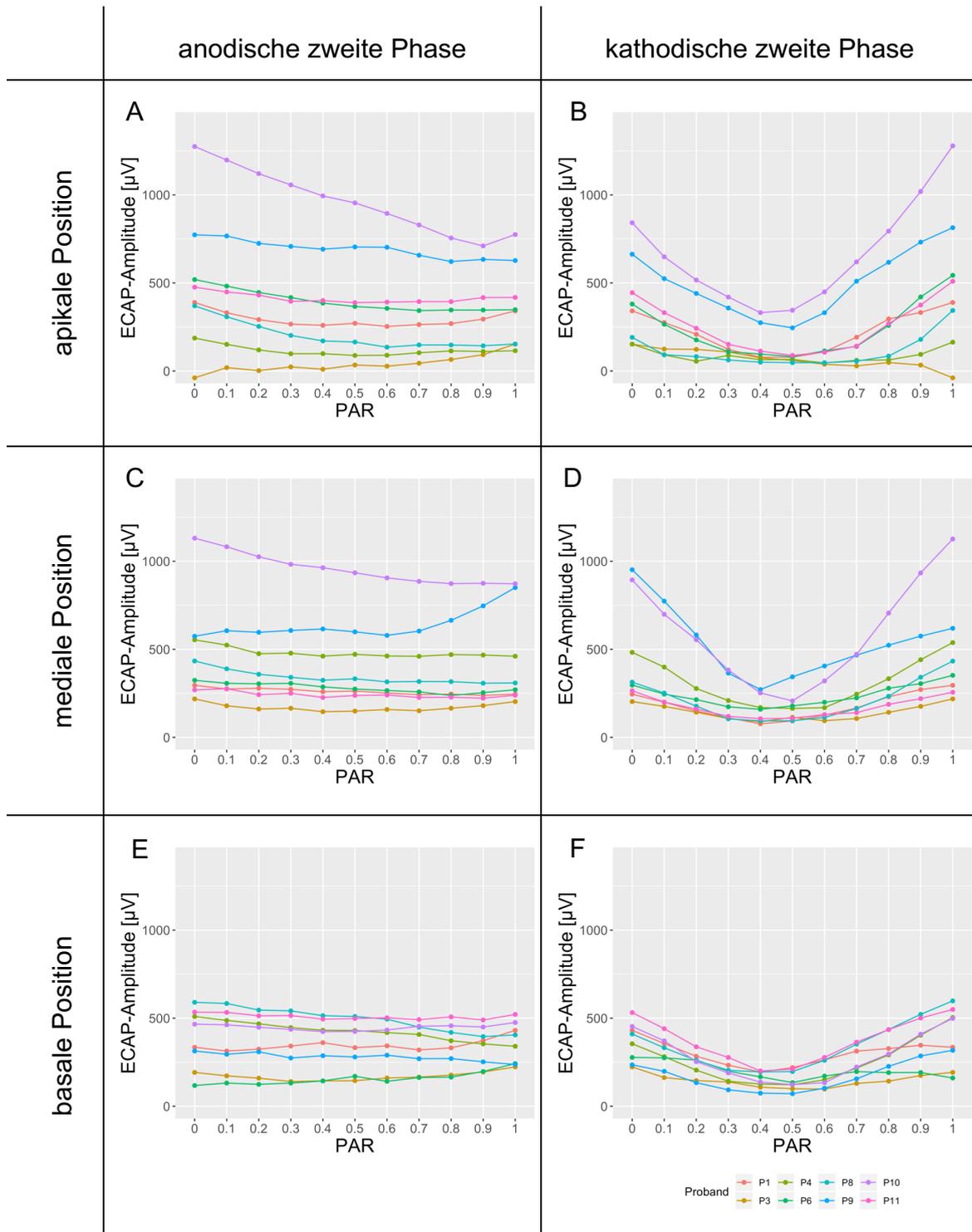


Abbildung 30 ECAP-Amplitudenverläufe der einzelnen Probanden als Funktion der PAR. A, C, E: pTP mit anodischer zweite Phase; B, D, F: pTP mit kathodischer zweite Phase; A, B: apikale Kontaktposition; C, D: mediale Kontaktposition; E, F: basale Kontaktposition; Legende: Farbkodierung nach Probanden.

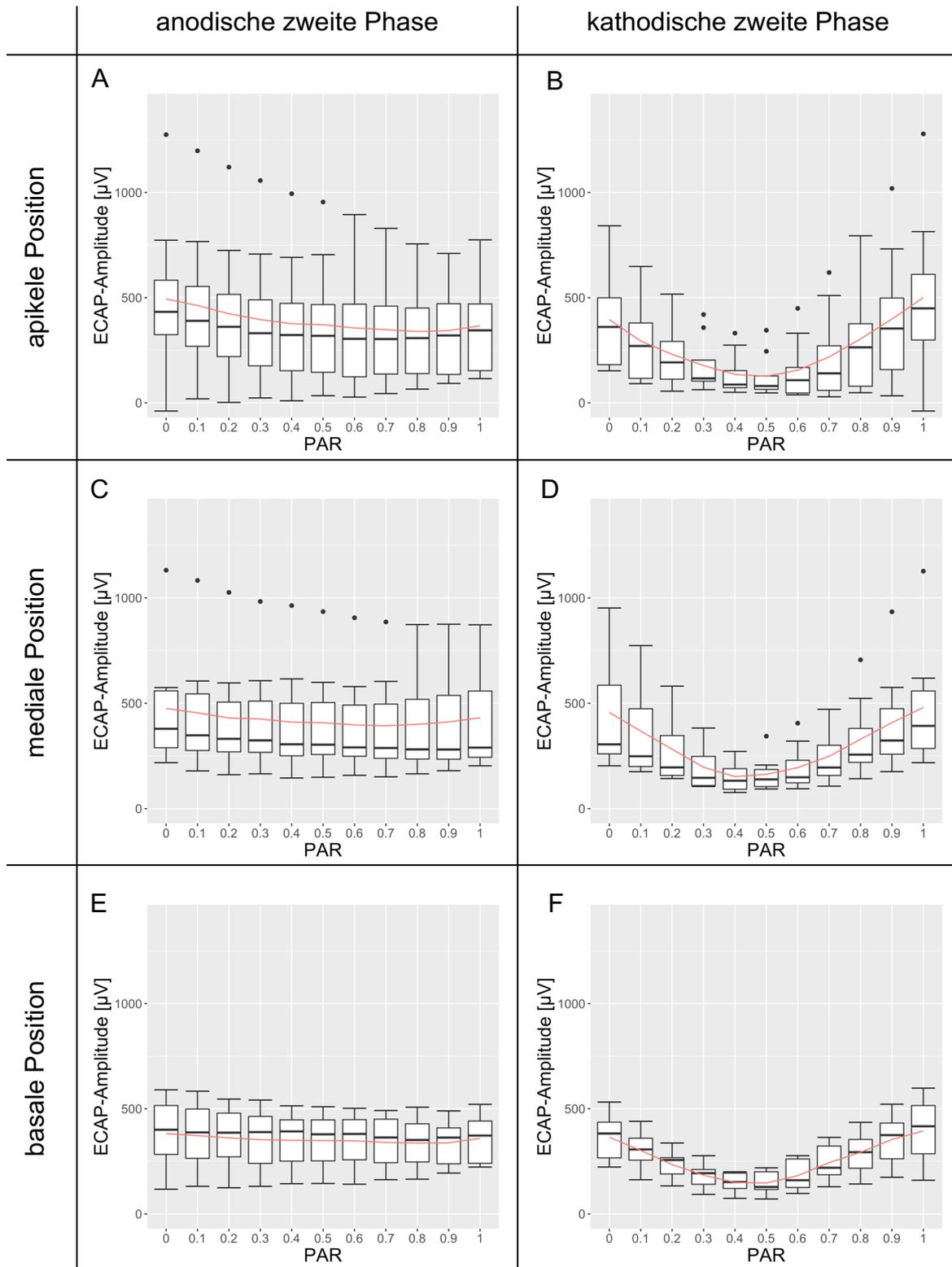


Abbildung 31 Verteilung der ECAP-Amplituden pro PAR. A, C, E: pTP mit anodischer zweiter Phase; B, D, F: pTP mit kathodischer zweiter Phase; A, B: apikale Kontaktposition; C, D: mediale Kontaktposition; E, F: basale Kontaktposition; rote Linie entspricht Mittelwert.

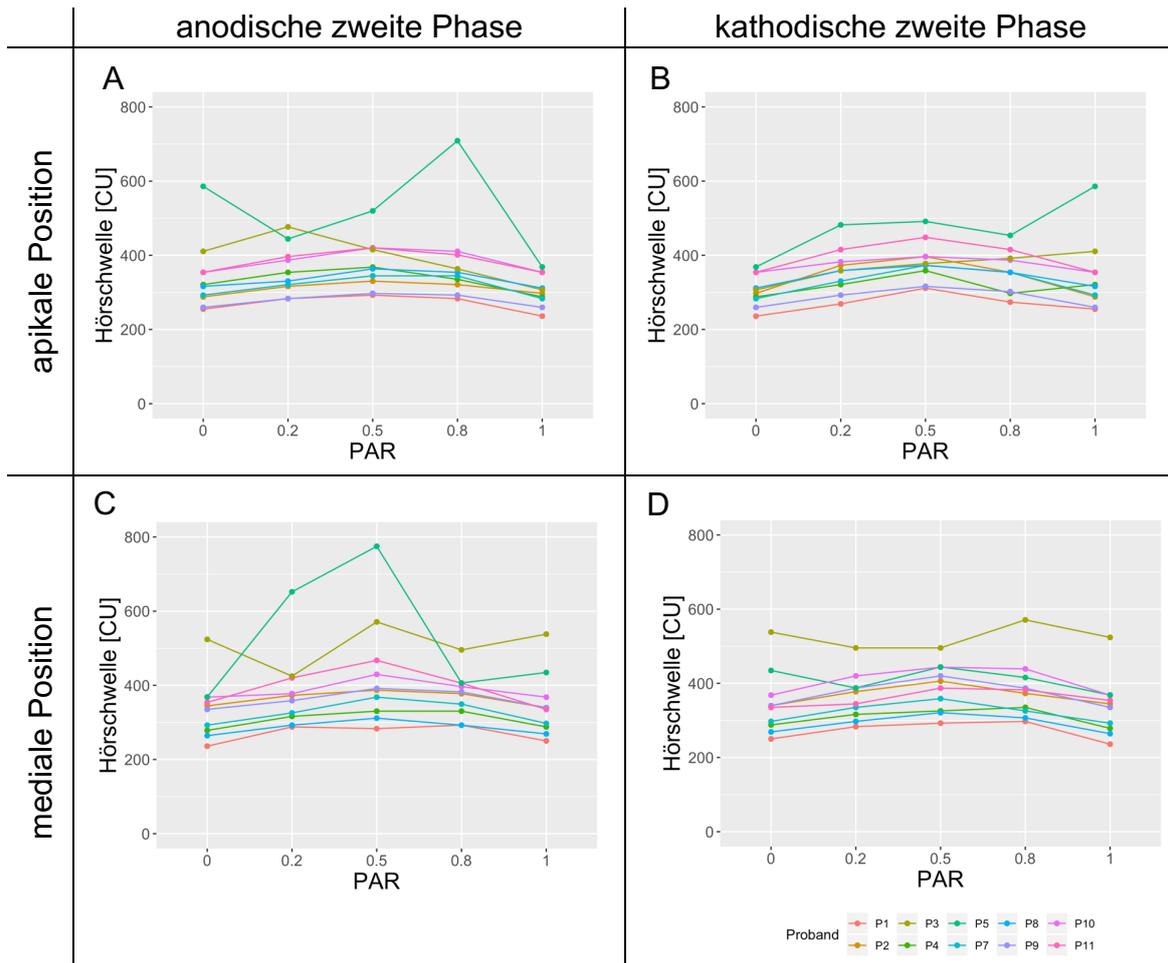


Abbildung 32 Hörschwelle als Funktion der PAR. A, C: pTP mit anodischer zweiter Phase; B, D: pTP mit kathodischer zweiter Phase; A, B: apikale Kontaktposition; C, D: mediale Kontaktposition; Legende: Farbkodierung nach Probanden.

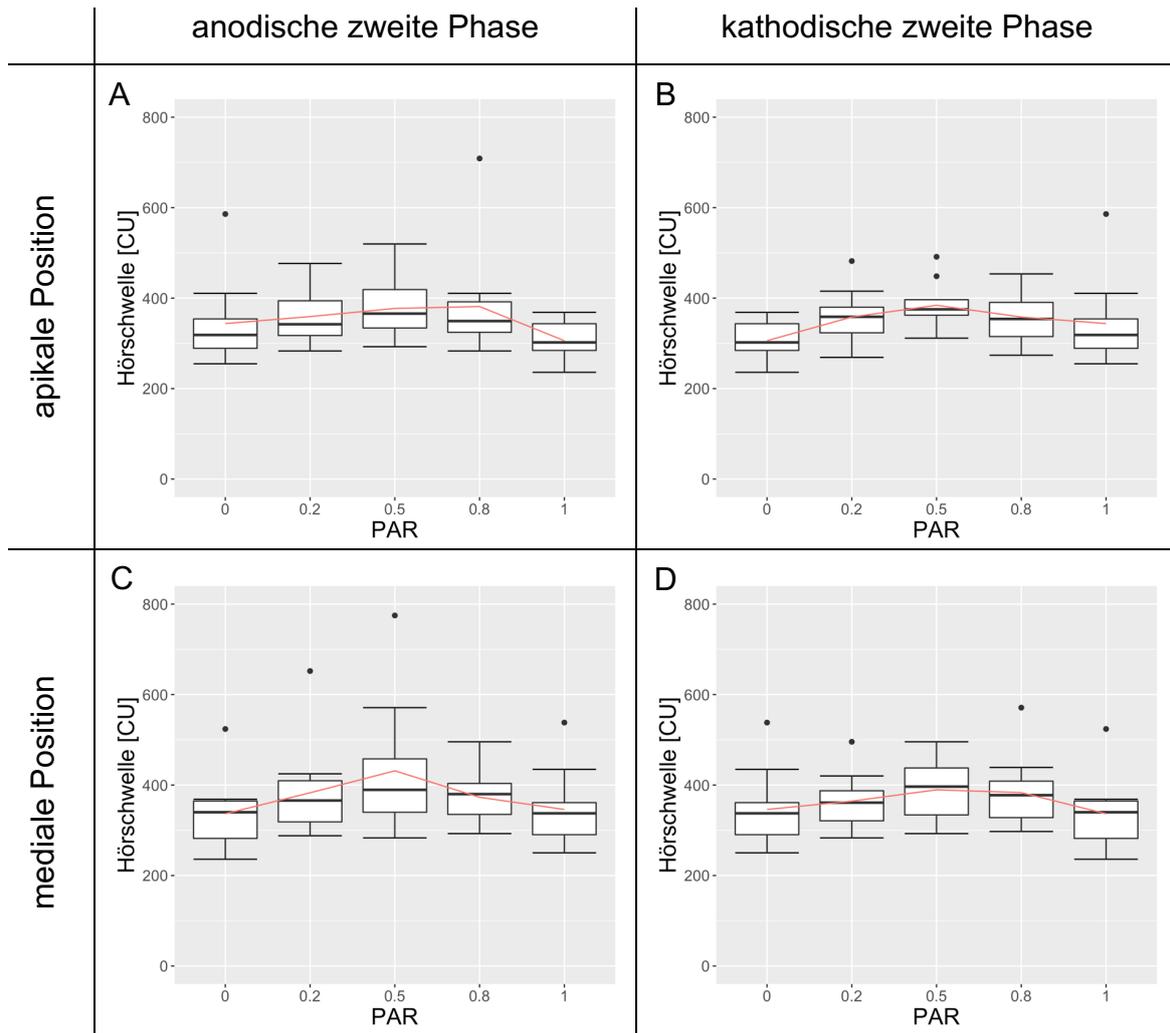


Abbildung 33 Verteilung der Hörschwellen pro PAR. A, C: pTP mit anodischer zweiter Phase; B, D: pTP mit kathodischer zweiter Phase; A, B: apikale Kontaktposition; C, D: mediale Kontaktposition; rote Linie entspricht Mittelwert.

Tabelle 15 Normalisierte elektrophysiologische Ergebnisse; pTP mit anodischer zweiter Phase.

anodische zweite Phase-apikale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	0,849278	0,344813	0,972293	0	1	1	-1,8211	1,619421
0,1	8	0,778269	0,200266	0,834369	0,303241	0,917168	0,613927	-1,56769	1,021115
0,2	8	0,667751	0,214609	0,738044	0,214114	0,842984	0,62887	-1,03173	-0,33848
0,3	8	0,602176	0,188411	0,666342	0,325457	0,813082	0,487625	-0,32989	-1,7923
0,4	8	0,559845	0,196965	0,620575	0,254888	0,785132	0,530244	-0,31468	-1,76179
0,5	8	0,557422	0,184548	0,618091	0,300487	0,80758	0,507093	-0,17667	-1,77789
0,6	8	0,525529	0,19576	0,577812	0,272885	0,804451	0,531566	-0,03536	-1,74468
0,7	8	0,537105	0,147855	0,546021	0,312457	0,726448	0,41399	-0,03252	-1,56983
0,8	8	0,545533	0,130775	0,559125	0,311466	0,725759	0,414293	-0,34655	-1,13254
0,9	8	0,572305	0,169857	0,627848	0,297645	0,780678	0,483034	-0,34111	-1,62182
1	8	0,645919	0,222164	0,624748	0,328664	1	0,671336	0,153884	-1,49201
anodische zweite Phase-mediale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	0,90750984	0,19356881	1	0,44507295	1	0,55492705	-1,6361814	1,10572982
0,1	8	0,82479467	0,1668068	0,8871909	0,4911626	1	0,5088374	-0,8245196	-0,7451423
0,2	8	0,7467907	0,15327886	0,78825006	0,47789548	0,92252491	0,44462943	-0,6117966	-1,2292678
0,3	8	0,74552717	0,13807868	0,78499573	0,49307259	0,89647134	0,40339875	-0,6767824	-1,1641964
0,4	8	0,67563994	0,14037323	0,6929027	0,44055406	0,83284578	0,39229172	-0,4708632	-1,3997402
0,5	8	0,68137233	0,14837587	0,73886001	0,46687187	0,85195173	0,38507986	-0,3917874	-1,7247783
0,6	8	0,66273549	0,13375615	0,7038169	0,45216931	0,7981991	0,34602979	-0,3273543	-1,781003
0,7	8	0,63777291	0,12313301	0,68227921	0,48241631	0,75975159	0,27733528	-0,2786877	-1,982395
0,8	8	0,65313961	0,12544868	0,68484226	0,40713509	0,78484911	0,37771402	-0,6957261	-0,8527316
0,9	8	0,68088732	0,08845626	0,70220598	0,48992906	0,77822829	0,28829923	-1,0630098	-0,0556287
1	8	0,74688539	0,1031064	0,76539047	0,57567442	0,88395537	0,30828095	-0,313535	-1,3433266
anodische zweite Phase-basale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	0,77238205	0,34265672	0,93402854	0	1	1	-1,3277675	0,30943685
0,1	8	0,73218849	0,31461926	0,90582061	0,08762693	0,96313638	0,87550945	-0,9609893	-0,6439189
0,2	8	0,69698935	0,31661239	0,86838824	0,04218378	0,96617259	0,92398881	-0,9747894	-0,5607948
0,3	8	0,66310237	0,29717829	0,82897952	0,08700013	0,89968249	0,81268236	-0,9042212	-0,9456967
0,4	8	0,66843197	0,25873913	0,79525915	0,16428482	0,87622335	0,71193853	-0,9703648	-0,8716389
0,5	8	0,67089264	0,21373398	0,7877893	0,3283816	0,85219829	0,52381669	-0,6321407	-1,560757
0,6	8	0,6697534	0,24658262	0,75326332	0,14892817	0,88783756	0,73890939	-1,0316007	-0,3356406
0,7	8	0,65565319	0,19994138	0,68388528	0,28431741	0,88138793	0,59707052	-0,5245051	-1,1527437
0,8	8	0,6610722	0,19682199	0,63806372	0,29929798	0,88843393	0,58913595	-0,3879754	-1,1076738
0,9	8	0,69391417	0,14444648	0,74317031	0,49728725	0,86992821	0,37264096	-0,3009452	-1,7457556
1	8	0,7994608	0,19381535	0,84950196	0,52037656	1	0,47962344	-0,2799529	-1,831768

Tabelle 16 Normalisierte elektrophysiologische Ergebnisse; pTP mit kathodischer zweiter Phase.

kathodisch zweite Phase-apikale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	0,72710833	0,17928037	0,74637409	0,44570809	1	0,55429191	-0,1243745	-1,3640594
0,1	8	0,46924853	0,22041993	0,44461071	0,14013015	0,85436487	0,71423472	0,2494037	-1,1255524
0,2	8	0,31887058	0,24632198	0,27409572	0,06957689	0,84521694	0,77564005	0,99257052	-0,1782542
0,3	8	0,22046176	0,23644423	0,14694647	0,04731949	0,76936749	0,72204799	1,45357188	0,70798209
0,4	8	0,10931473	0,20095203	0,04103131	0	0,59513853	0,59513853	1,69802836	1,30431063
0,5	8	0,08412134	0,18097759	0,00047582	0	0,51505489	0,51505489	1,62228424	1,051482
0,6	8	0,11124434	0,12983508	0,0843561	0	0,40282279	0,40282279	1,2401799	0,32607157
0,7	8	0,23404515	0,15757183	0,2150972	0,02599938	0,46594944	0,43995006	0,10047666	-1,8144293
0,8	8	0,4186963	0,21456891	0,44253731	0,11574218	0,7001093	0,58436712	-0,2309873	-1,4915328
0,9	8	0,6183683	0,20725807	0,70314753	0,34449389	0,85592237	0,51142848	-0,266369	-1,9241598
1	8	0,84425424	0,34635892	1	0	1	1	-1,7522111	1,43845687
kathodisch zweite Phase-mediale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	0,81335366	0,11871742	0,79368292	0,6469188	1	0,3530812	0,18591793	-1,5287407
0,1	8	0,57138552	0,09803458	0,55757797	0,44731528	0,73780174	0,29048646	0,32395518	-1,3295378
0,2	8	0,34088962	0,07135922	0,32770601	0,24552587	0,45526938	0,20974351	0,29038754	-1,5086828
0,3	8	0,11584387	0,05047809	0,12614719	0,03467631	0,1898337	0,15515739	-0,1606501	-1,4341847
0,4	8	0,00765918	0,01724182	0	0	0,04898131	0,04898131	1,65739687	1,15376508
0,5	8	0,0620589	0,070215	0,04625126	0	0,19453636	0,19453636	0,60993185	-1,144748
0,6	8	0,12560606	0,08045471	0,12969324	0,01093205	0,22419782	0,21326578	-0,1000368	-1,8227681
0,7	8	0,25930766	0,08646437	0,2470815	0,14159292	0,40908675	0,26749383	0,3329181	-1,3111184
0,8	8	0,49638131	0,11588884	0,45663005	0,36992198	0,70257793	0,33265595	0,58555616	-1,3255212
0,9	8	0,70710512	0,12716473	0,71945212	0,44605733	0,88929518	0,44323785	-0,6819959	-0,2299359
1	8	0,91810657	0,16952745	0,99642413	0,51102655	1	0,48897345	-1,6632228	1,1884918
kathodisch zweite Phase-basale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	0,828411	0,196608	0,913588	0,53368	1	0,46632	-0,40626	-1,84866
0,1	8	0,600546	0,201321	0,589813	0,34022	0,985333	0,645112	0,503181	-0,86802
0,2	8	0,378884	0,229451	0,36169	0,1616	0,90529	0,74369	1,335983	0,608015
0,3	8	0,193913	0,159142	0,169832	0,02299	0,508462	0,485472	0,746822	-0,77248
0,4	8	0,056407	0,105762	0,01097	0	0,308387	0,308387	1,615128	1,067287
0,5	8	0,03211	0,045586	0,009354	0	0,105297	0,105297	0,821799	-1,32838
0,6	8	0,154742	0,121666	0,145155	0	0,336593	0,336593	0,174775	-1,66906
0,7	8	0,370477	0,109699	0,367635	0,243487	0,50167	0,258183	0,033803	-1,96739
0,8	8	0,522007	0,109259	0,51208	0,357086	0,671673	0,314587	-0,04473	-1,68687
0,9	8	0,718454	0,139319	0,743763	0,463019	0,871513	0,408494	-0,50942	-1,19617
1	8	0,825053	0,272071	0,993158	0,267394	1	0,732606	-0,99669	-0,62676

Tabelle 17 N1-Latenz; pTP mit anodischer zweiter Phase.

anodische zweite Phase-apikale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	316,9788	36,67292	318,335	243,33	361,67	118,34	-0,70058	-0,61427
0,1	8	323,8563	34,90022	329,17	270	367,5	97,5	-0,21364	-1,73487
0,2	8	327,8125	29,1656	327,085	287,5	361,67	74,17	-0,06303	-1,9957
0,3	8	324,0625	21,44812	312,915	304,17	356,67	52,5	0,631429	-1,55851
0,4	8	323,23	33,09925	309,585	281,67	377,5	95,83	0,385128	-1,56747
0,5	8	310,9388	44,90783	316,67	235	357,5	122,5	-0,48474	-1,46564
0,6	8	325,3138	19,89932	317,085	304,17	352,5	48,33	0,311964	-1,88141
0,7	8	310,73	47,33576	310,835	234,17	370	135,83	-0,24393	-1,51598
0,8	8	302,0825	46,19306	310,415	205,83	358,33	152,5	-0,8578	-0,31709
0,9	8	309,1675	53,77082	310,835	230	386,67	156,67	-0,02607	-1,50092
1	8	293,3325	63,67068	284,165	190,83	373,33	182,5	-0,14037	-1,60124
anodische zweite Phase-mediale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	263,5425	22,81654	267,085	222,5	297,5	75	-0,31841	-0,99935
0,1	8	261,4588	34,05005	270	201,67	297,5	95,83	-0,56745	-1,30778
0,2	8	267,6038	22,72619	271,25	227,5	293,33	65,83	-0,50601	-1,33263
0,3	8	255,2088	40,07407	256,25	180	309,17	129,17	-0,48478	-0,92225
0,4	8	263,96	38,03979	277,085	199,17	305	105,83	-0,73473	-1,26483
0,5	8	267,3963	26,12705	272,5	220	297,5	77,5	-0,57302	-1,11654
0,6	8	263,3338	38,89828	272,085	180	304,17	124,17	-1,01998	-0,15402
0,7	8	268,02	22,25203	265,415	234,17	297,5	63,33	-0,05855	-1,70213
0,8	8	260,3125	34,54273	267,085	215,83	302,5	86,67	-0,15173	-1,91828
0,9	8	243,3325	40,13577	246,665	182,5	298,33	115,83	-0,10228	-1,60311
1	8	251,7713	40,10455	237,92	194,17	320	125,83	0,308255	-1,30105
anodische zweite Phase-basale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	289,0638	23,22385	288,335	251,67	335	83,33	0,41996	-0,22902
0,1	8	300,9375	19,49964	298,75	276,67	340	63,33	0,664822	-0,5772
0,2	8	296,8725	18,13624	293,33	280,83	335,83	55	1,050632	-0,17087
0,3	8	297,2913	14,23324	299,585	275,83	319,17	43,34	-0,23328	-1,24274
0,4	8	299,79	21,77869	296,25	270	343,33	73,33	0,658351	-0,51571
0,5	8	295,9363	22,84976	299,165	253,33	325	71,67	-0,56793	-0,98309
0,6	8	302,1863	15,07758	298,75	279,17	325,83	46,66	0,097855	-1,40605
0,7	8	293,3325	26,43034	296,25	245	335,83	90,83	-0,24342	-0,73322
0,8	8	293,5425	26,53316	292,085	257,5	334,17	76,67	0,001707	-1,51606
0,9	8	263,2288	25,33038	272,5	220,83	287,5	66,67	-0,59401	-1,47243
1	8	272,3963	29,6896	266,665	241,67	326,67	85	0,548615	-1,21822

Tabelle 18 N1-Latenz; pTP mit katholischer zweiter Phase.

kathodische zweite Phase-apikale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	316,875	66,64046	321,25	211,67	398,33	186,66	-0,16292	-1,53935
0,1	8	315	69,28887	329,17	230	393,33	163,33	-0,16151	-1,96179
0,2	8	306,0425	62,03805	310,83	214,17	391,67	177,5	-0,16361	-1,62739
0,3	8	298,23	71,10258	304,585	180	381,67	201,67	-0,40697	-1,47424
0,4	8	288,5413	73,27124	310,415	180	389,17	209,17	-0,44578	-1,32981
0,5	8	290	61,92724	290,83	195	383,33	188,33	-0,10155	-1,40709
0,6	8	275	57,02845	292,915	180,83	327,5	146,67	-0,60483	-1,46914
0,7	8	270,7313	63,15623	277,92	180	359,17	179,17	-0,32561	-1,40689
0,8	8	268,2288	58,31689	279,58	180	327,5	147,5	-0,6009	-1,45056
0,9	8	290,625	51,62735	301,25	180	340,83	160,83	-1,01948	-0,17845
1	8	291,4588	33,30513	304,585	225,83	329,17	103,34	-0,74392	-0,8226
kathodische zweite Phase-mediale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	269,8963	42,60505	262,5	197,5	320	122,5	-0,22112	-1,43394
0,1	8	270,3138	39,32417	275	215	321,67	106,67	-0,21296	-1,66928
0,2	8	266,3563	47,55276	267,92	192,5	341,67	149,17	-0,05033	-1,27177
0,3	8	258,8538	47,22637	260,83	200,83	339,17	138,34	0,275379	-1,40931
0,4	8	246,5625	47,53172	242,5	180	343,33	163,33	0,691059	-0,33743
0,5	8	248,4363	46,40598	250,83	185,83	320	134,17	0,084126	-1,57702
0,6	8	234,2713	25,58213	234,165	195	275	80	-0,03875	-1,28806
0,7	8	235,2075	24,3377	231,25	199,17	278,33	79,16	0,330845	-1,01433
0,8	8	232,4988	22,31253	232,085	193,33	263,33	70	-0,24613	-1,18596
0,9	8	231,3538	30,65339	240,83	181,67	263,33	81,66	-0,62036	-1,41749
1	8	243,4375	20,94159	244,585	216,67	270,83	54,16	-0,03746	-1,8622
kathodische zweite Phase-basale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	8	284,7913	29,7433	288,33	242,5	321,67	79,17	-0,10398	-1,86546
0,1	8	287,605	33,01432	288,335	222,5	330,83	108,33	-0,61958	-0,66319
0,2	8	306,3538	22,54143	295,83	284,17	338,33	54,16	0,433892	-1,81797
0,3	8	302,9175	34,18707	311,67	249,17	342,5	93,33	-0,36206	-1,50712
0,4	8	282,0838	24,6168	278,75	250,83	322,5	71,67	0,277959	-1,37541
0,5	8	271,77	22,90702	272,08	233,33	302,5	69,17	-0,26989	-1,35655
0,6	8	277,1875	23,09429	280,835	232,5	299,17	66,67	-0,7424	-0,92129
0,7	8	258,2288	18,67972	257,5	231,67	286,67	55	0,08513	-1,63558
0,8	8	260,9363	23,31004	258,33	217,5	297,5	80	-0,29198	-0,69223
0,9	8	258,855	24,07902	261,25	210,83	290	79,17	-0,66357	-0,61268
1	8	270,4175	18,34379	262,5	251,67	304,17	52,5	0,638742	-1,26618

Tabelle 19 Normalisierte psychophysikalische Ergebnisse.

anodische zweite Phase -apikale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	10	0,20939509	0,25651953	0,09109312	0	0,63888889	0,63888889	0,66488533	-1,3864694
0,2	10	0,50270328	0,24882534	0,43552632	0,22222222	1	0,77777778	0,73272911	-0,8311433
0,5	10	0,71216687	0,20223124	0,69210526	0,39130435	1	0,60869565	-0,031216	-1,217015
0,8	10	0,61679109	0,21304086	0,60661765	0,30434783	1	0,69565217	0,16512612	-1,003388
1	10	0,00869565	0,02749807	0	0	0,08695652	0,08695652	2,27683992	3,57
anodische zweite Phase -mediale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	10	0,08917051	0,21210411	0	0	0,67741935	0,67741935	2,08277145	2,93855214
0,2	10	0,46936299	0,26700214	0,5	0	0,84615385	0,84615385	-0,3832357	-1,2440984
0,5	10	0,87126832	0,12916751	0,875	0,66666667	1	0,33333333	-0,2378907	-1,7121645
0,8	10	0,57043362	0,2486576	0,54563492	0,09302326	0,92307692	0,83005367	-0,1702159	-0,7932681
1	10	0,1535809	0,23213379	0,07291667	0	0,77419355	0,77419355	1,81141819	2,17401174
kathodische zweite phase-apikale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	10	0,00869565	0,02749807	0	0	0,08695652	0,08695652	2,27683992	3,57
0,2	10	0,52282136	0,16985676	0,48190789	0,30555556	0,7826087	0,47705314	0,30374435	-1,5201836
0,5	10	0,83029879	0,25859957	1	0,36111111	1	0,63888889	-0,874179	-1,1227925
0,8	10	0,53581241	0,21433631	0,55434783	0,11764706	0,78947368	0,67182663	-0,6575894	-0,9010732
1	10	0,20939509	0,25651953	0,09109312	0	0,63888889	0,63888889	0,66488533	-1,3864694
kathodische zweite phase-mediale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	10	0,153581	0,232134	0,072917	0	0,774194	0,774194	1,811418	2,174012
0,2	10	0,505358	0,247883	0,577381	0,046512	0,769231	0,722719	-0,9689	-0,70635
0,5	10	0,769418	0,300957	0,899038	0,186047	1	0,813953	-0,81114	-1,11575
0,8	10	0,670953	0,315446	0,680556	0,116279	1	0,883721	-0,29685	-1,50077
1	10	0,089171	0,212104	0	0	0,677419	0,677419	2,082771	2,938552

Tabelle 20 Vergleichsprobandenkollektiv, normalisierte elektrophysiologische Ergebnisse.

anodische zweite Phase-apikale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	7	0,83511455	0,36991862	0,99616741	0	1	1	-1,5898568	0,73379623
0,2	7	0,65039291	0,22565699	0,68683297	0,21411396	0,84298421	0,62887026	-0,8383178	-0,8120306
0,5	7	0,54898221	0,19765949	0,61967983	0,30048739	0,80758007	0,50709268	-0,0582754	-1,9591062
0,8	7	0,54157479	0,14073473	0,54500784	0,31146576	0,72575894	0,41429319	-0,2465245	-1,4407642
1	7	0,65572514	0,23808702	0,67222164	0,32866439	1	0,67133561	0,04033009	-1,7097647
anodische zweite Phase-mediale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	7	0,91511195	0,20778427	1	0,44507295	1	0,55492705	-1,6035192	0,76122218
0,2	7	0,74613066	0,16554781	0,79819339	0,47789548	0,92252491	0,44462943	-0,5447284	-1,5215324
0,5	7	0,69343189	0,15597197	0,77487832	0,46687187	0,85195173	0,38507986	-0,5621045	-1,6756337
0,8	7	0,68828311	0,08266188	0,71436111	0,5776413	0,78484911	0,2072078	-0,1838004	-1,8384211
1	7	0,7713441	0,08257896	0,76995155	0,63331276	0,88395537	0,2506426	-0,2118992	-1,2460494
kathodisch zweite Phase-apikale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	7	0,73856856	0,19045353	0,75764639	0,44570809	1	0,55429191	-0,2628378	-1,4918403
0,2	7	0,33516847	0,26135762	0,34340611	0,06957689	0,84521694	0,77564005	0,80092506	-0,6805992
0,5	7	0,09613867	0,19199952	0,00061078	0	0,51505489	0,51505489	1,40354177	0,2783236
0,8	7	0,42367504	0,23126125	0,45593309	0,11574218	0,7001093	0,58436712	-0,2657295	-1,7020079
1	7	0,82200485	0,36788347	1	0	1	1	-1,5262931	0,59289921
kathodisch zweite Phase-mediale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	7	0,82775772	0,12044229	0,81741429	0,6469188	1	0,3530812	-0,021943	-1,5462598
0,2	7	0,34883099	0,07315885	0,33435415	0,24552587	0,45526938	0,20974351	0,09024426	-1,6047962
0,5	7	0,05653741	0,07394114	0,01694716	0	0,19453636	0,19453636	0,76893607	-1,0855664
0,8	7	0,47869975	0,11291874	0,43322726	0,36992198	0,70257793	0,33265595	0,94177441	-0,6199181
1	7	0,90640751	0,17958855	0,99502288	0,51102655	1	0,48897345	-1,4446765	0,39651017

Tabelle 21 Vergleichsprobandenkollektiv, normalisierte psychophysikalische Ergebnisse.

anodische zweite Phase-apikale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	7	0,19282841	0,24191753	0,07692308	0	0,61111111	0,61111111	0,61345719	-1,4464311
0,2	7	0,58898406	0,24538943	0,5	0,30769231	1	0,69230769	0,4990678	-1,4577508
0,5	7	0,8002442	0,15185757	0,75	0,63888889	1	0,36111111	0,33938903	-1,8469239
0,8	7	0,59705036	0,16162433	0,58823529	0,33333333	0,85714286	0,52380952	-0,0262921	-0,9934323
1	7	0	0	0	0	0	0	0	/
anodische zweite Phase-mediale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	7	0,11718236	0,25271302	0	0	0,67741935	0,67741935	1,48538162	0,48351095
0,2	7	0,4369222	0,31095672	0,5	0	0,84615385	0,84615385	-0,1337122	-1,7899166
0,5	7	0,85691392	0,12310472	0,83333333	0,66666667	1	0,33333333	-0,1216253	-1,6163801
0,8	7	0,61284063	0,21745544	0,53571429	0,375	0,92307692	0,54807692	0,55880464	-1,6283526
1	7	0,1872169	0,27236236	0,08333333	0	0,77419355	0,77419355	1,31362066	0,15645433
kathodisch zweite Phase-apikale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	7	0	0	0	0	0	0	0	/
0,2	7	0,5122794	0,16097441	0,4375	0,30555556	0,76923077	0,46367521	0,31101396	-1,5632601
0,5	7	0,84883954	0,23156109	1	0,41666667	1	0,58333333	-0,8698678	-1,0734425
0,8	7	0,52999354	0,20891734	0,5	0,11764706	0,75	0,63235294	-0,838774	-0,5885547
1	7	0,19282841	0,24191753	0,07692308	0	0,61111111	0,61111111	0,61345719	-1,4464311
kathodisch zweite Phase-mediale Position									
PAR	n	mean	sd	median	min	max	range	skew	kurtosis
0	7	0,1872169	0,27236236	0,08333333	0	0,77419355	0,77419355	1,31362066	0,15645433
0,2	7	0,55330592	0,23048945	0,61111111	0,07142857	0,76923077	0,6978022	-1,1441403	-0,1341615
0,5	7	0,80473405	0,25878081	0,92307692	0,39285714	1	0,60714286	-0,6503141	-1,6004256
0,8	7	0,80796485	0,24925343	0,9375	0,35714286	1	0,64285714	-0,7013922	-1,253756
1	7	0,11718236	0,25271302	0	0	0,67741935	0,67741935	1,48538162	0,48351095