

**Aus der
Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. R.-I. Ernestus**

**Auditorisches Hirnstamm-Implantat bei
Neurofibromatose Typ 2:
Charakteristika der elektrisch evozierten
auditorischen Potentiale und deren Bedeutung für
den Hörerfolg**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Laura Zeller

aus Bad Windsheim

Würzburg, März 2022

Referent bzw. Referentin: Prof. Dr. med. Cordula Matthies

Korreferent bzw. Korreferentin: Prof. Dr. med. Wafaa Shehata-Dieler

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2023

Die Promovendin ist Ärztin.

Die in der Dissertation gewählte männliche Form bezieht sich grundsätzlich zugleich auf weibliche, männliche sowie anderweitige Geschlechtsidentitäten.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Neurofibromatose Typ 2	2
1.1.1	Definition, Ätiologie, Epidemiologie und Genetik	2
1.1.2	Klinisches Bild und Diagnostik	3
1.1.3	Therapieoptionen bei rezidivierenden Vestibularisschwannomen bei NF2	4
1.2	Hirnstammhörprothesen.....	5
1.2.1	Historische Entwicklung der prothetischen Rehabilitation des auditorischen Systems	6
1.3	Ablauf und kritische Punkte der ABI - Versorgung	8
1.3.1.1	Neuromonitoring, Zugang und Lagerung	8
1.3.1.2	Implantat-Positionierung.....	9
1.3.2	Elektrophysiologische Grundlagen der EABR Ableitung	10
1.3.2.1	Frühe akustisch evozierte Potentiale	10
1.3.2.1.1	Definition	10
1.3.2.1.2	Hirnstammgeneratoren	12
1.3.2.1.3	Charakteristika und Wellenmorphologie.....	13
1.3.2.1.4	Auswertung von FAEP.....	14
1.3.2.2	Elektrisch evozierte Hirnstammpotentiale (EABR)	15
1.3.2.2.1	Definition	15
1.3.3	Technische Anpassungen und Nachsorge	16
1.4	Fragestellung und Ziele der Studie	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Untersuchungsmaterial	19
2.1.1	Studiendesign und Studienpopulation	19

2.1.2	Datenerhebung, Datenschutz und Ethikvotum	19
2.1.3	Implantate	20
2.2	Methoden.....	21
2.2.1	Präoperative Diagnostik und Befunde.....	21
2.2.1.1	Hörfunktion	21
2.2.1.2	Bestimmung der Tumorausdehnung.....	21
2.2.2	Elektrisch evozierte auditorische Hirnstammpotentiale (EABR)	22
2.2.2.1	Methodik der Ableitung	22
2.2.2.2	Analyse der EABR	25
2.2.2.3	Würzburger EABR-Klassifikation.....	25
2.2.3	Postoperative Nachsorge und Evaluation des Hörerfolges	28
2.2.3.1	Elektrodenkontakte mit auditorischem Sinneseindruck	28
2.2.3.2	Evaluation des Hörerfolges mittels der Würzburger Skala für Implantat- Hören	
2.2.3.2.1	MTP Test.....	28
2.2.3.2.2	Klinischer Test der Kommunikationsfähigkeit im Alltag	29
2.2.3.2.3	Würzburger Skala für Implantat-Hören	30
2.3	Statistik.....	31
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Stichprobenbeschreibung	32
3.2	Präoperativer Status.....	32
3.2.1	Tumorausdehnung	32
3.2.2	Präoperatives Hörvermögen	33
3.3	Analyse der intraoperativen elektrophysiologischen Messungen des Implantats in finaler Position.....	34

3.3.1	Anzahl getesteter Elektroden	34
3.3.2	Anzahl der aufgetretenen Wellen	34
3.3.3	Latenz	35
3.3.4	Würzburger EABR Klassifikation	36
3.3.4.1	Einordnung der EABR in die Würzburger Klassifikation	36
3.3.4.2	Verteilung der EABR-Klassen	36
3.4	Postoperative Ergebnisse	37
3.4.1	Postoperativer Elektrodenstatus.....	37
3.4.2	Hörergebnis.....	38
3.4.2.1	Ergebnis im MTP Test	38
3.4.2.2	Hörergebnis in der klinischen Testung	39
3.4.2.3	Hörerfolg gemäß der Würzburger Skala für Implantat Hören.....	39
3.4.2.3.1	Patienten mit divergenter Kategorie im MTP-Test und klinischer Bewertung.....	39
3.4.2.3.2	Finale Einordnung in die Würzburger Skala für Implantat Hören.	40
3.5	Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen	41
3.5.1	Korrelation von Tumorausdehnung und Latenz der EABR-Peaks.....	41
3.5.2	Präsenz intraoperativer EABR als Prädiktor für postoperatives Hörvermögen	42
3.5.3	Zusammenhang von Morphologie des intraoperativen EABR und postoperativem Hörvermögen	42
3.5.4	Korrelation aktiver Elektroden mit dem Hörergebnis	43
3.5.5	Korrelation von EABR und aktiver Elektrodenanzahl bei Erstaktivierung ..	44
3.5.5.1	Relative Anteile der EABR-Klasse und Anzahl aktiver Elektroden bei Erstaktivierung	44

3.5.5.2	Korrelation zwischen intraoperativem EABR Signal und postoperativem Elektrodenstatus einer Elektrode	46
4	Diskussion	47
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	47
4.2	Diskussion der Methoden	48
4.2.1	Diskussion des Patientenkollektivs.....	48
4.2.1.1	Studiendesign und Patientenselektion.....	48
4.2.1.2	Verwendete Implantate	48
4.2.1.3	Präoperativer Hörstatus und Tumorausdehnung.....	50
4.2.1.3.1	<i>Evaluation der Hörfunktion</i>	50
4.2.1.3.2	<i>Bestimmung der Tumorausdehnung</i>	50
4.2.1.4	Ausschluss weiterer Nervenfunktionen.....	50
4.2.2	EABR.....	51
4.2.2.1	Ablauf der Messungen.....	51
4.2.2.1.1	<i>Positionierung der Ableitelektroden</i>	51
4.2.2.1.2	<i>Technischer Wandel der Ableitmöglichkeiten</i>	51
4.2.2.1.3	<i>Art und Weise der Stimulation</i>	52
4.2.2.2	Analyse der EABR	52
4.2.3	Postoperative Evaluation	53
4.2.3.1	Elektroden mit akustischen Signalen.....	53
4.2.3.2	Hörvermögen	53
4.2.3.2.1	<i>Sprachtests</i>	53
4.2.3.2.2	<i>Würzburger Skala für Implantat-Hören</i>	54
4.3	Kritische Betrachtung der Ergebnisse.....	55
4.3.1	Studienpopulation	55

4.3.2	Soziodemographische Daten und präoperative Ergebnisse	55
4.3.3	Analyse und Klassifikation der EABR	56
4.3.3.1	Anzahl getesteter Elektroden	56
4.3.3.2	Morphologie und Anzahl der Wellen	57
4.3.3.3	Zuordnung der Peaks zu Jewett-Wellen	58
4.3.3.4	Latenz, Inter-Peak Latenz und Amplitude	59
4.3.3.5	Würzburger EABR-Klassifikation.....	61
4.3.4	Postoperative Ergebnisse	61
4.3.4.1	Elektrodenstatus	61
4.3.4.2	Ergebnisse beim Hörvermögen	61
4.3.5	Korrelation Tumorstadium nach Hannover-Klassifikation und Latenz	
4.3.6	Korrelation EABR und Hörvermögen.....	62
4.3.6.1	Präsenz intraoperativer EABRs als Prädiktor für postoperatives Hörvermögen	62
4.3.6.2	Korrelation der Morphologie der intraoperativen EABR gemäß der Würzburger EABR-Klassifikation und des postoperativen Hörvermögens.....	62
4.3.7	Zusammenfassung der Korrelation von EABR und postoperativer Hörfunktion.....	63
4.3.8	Korrelation aktiver Elektroden mit dem Hörvermögen.....	63
4.3.9	Korrelation von EABR und aktiven Elektroden	64
4.4	Einschränkungen der Studie.....	65
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick	67
5	Zusammenfassung	68
6	Literaturverzeichnis	69

Appendix	
I. Klassifikationen und Übersichtstabelle	
II. Begriffsdefinitionen und Abkürzungen	
III. Abbildungsverzeichnis	
IV. Tabellenverzeichnis	
V. Danksagung.....	
VI. Lebenslauf.....	
VII. Veröffentlichung und Kongressteilnahme.....	

1 Einleitung

Seit 1979 stellen auditorische Hirnstammimplantate (engl. Auditory Brainstem Implant, ABI) eine Möglichkeit der Hörrehabilitation bei retrocochleärer Ertaubung dar. Hier ist die Schallempfindung durch eine Pathologie zwischen den Synapsen der inneren Haarzellen der Cochlea bis zum Hirnstamm aufgrund eines Funktionsverlusts des Hörnervs (N. cochlearis des N. vestibulocochlearis) (Maltby 2016) oder eines kombinierten Ausfalls von Cochlea und Hörnerv erloschen.

Die häufigste Indikation für eine ABI Implantation ist eine bilaterale, irreversible, retrocochleäre Hörstörung bei beidseitigen Vestibularisschwanommen (VS) im Rahmen einer Neurofibromatose Typ 2 (NF2) (Hitselberger et al. 1984; Otto et al. 2002; Colletti, Shannon, and Colletti 2012; Behr et al. 2014; Wong et al. 2019). Eine Versorgung mit einem Cochlea Implantat (CI) ist in diesem Fall nicht sinnvoll, da bei der Stimulation mittels CI eine erhaltene Funktion des Hörnervs notwendig ist.

Die Qualität der Hörfunktion nach Rehabilitation mit ABI bei NF2-Patienten reicht von einem Wahrnehmen von Geräuschen über eine Hilfestellung beim Lippenlesen und in seltenen Fällen bis hin zum freien Verstehen von Sprache und somit der Möglichkeit einer weitgehend autonomen Lebensführung (Hitselberger et al. 1984; Laszig et al. 1999; Nevison et al. 2002; Schwartz et al. 2008; Sanna et al. 2012; Matthies et al. 2014; Behr et al. 2014; Nakatomi et al. 2016; Lundin et al. 2016; Ramsden et al. 2016; Deep and Roland 2020).

Klinische und intraoperative Faktoren wie die Dauer der Ertaubung, eine vorausgegangene Bestrahlung, die Ausdehnung der Läsion, die funktionelle Hirnstammanatomie sowie Operationstechniken werden neben psychosozialen Faktoren und der Lokalisation der Stimulationselektrode am Hirnstamm als bedeutsam für das Outcome diskutiert (Matthies et al. 2000; Behr et al. 2014; Wong et al. 2019). Diese Arbeit untersucht die Charakteristika der intraoperativ abgeleiteten elektrischen Aktivierungssignale (engl. electrical evoked auditory brainstem responses, EABR) bei ABI Implantation bei NF2 und deren potenzielle Bedeutung für den postoperativen Hörerfolg mit einem Auditory Brainstem Implant.

1.1 Neurofibromatose Typ 2

1.1.1 Definition, Ätiologie, Epidemiologie und Genetik

Neurofibromatose Typ 2 (NF2) ist eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung, welche mit einer Inzidenz von 1 : 35 000 – 1 : 40 000 Geburten auftritt. Die Prävalenz liegt bei etwa 1 : 60 000 (Evans 2009). Eine Mutation auf Chromosom 22q12 führt zu einer defizitären, fehlerhaften oder komplett fehlenden Produktion des Proteins und Tumorsuppressorgens Merlin. Durch seinen Funktionsverlust kommt es zu einer unkontrollierten Proliferation, welche zu einer Neigung der Entwicklung multipler gutartiger Nerventumoren (intrakranielle, spinale und periphere Schwannome, Meningeome, Ependymome, Astrozytome), peripherer Neuropathien sowie ophthalmologischer und kutaner Läsionen führt (Evans et al. 1992). Hauptmanifestation ist das Auftreten von (bilateralen) Vestibularisschwannomen (VS) (s. Abb. 2).

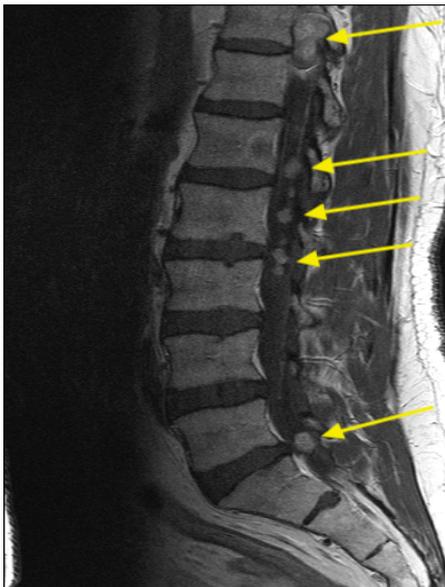


Abbildung 1: Multiple intraspinale Schwannome und Meningeome im T1 gewichteten KM-MRT (Quelle: Patientenarchiv UKW, Patient ID 4 der Studie)

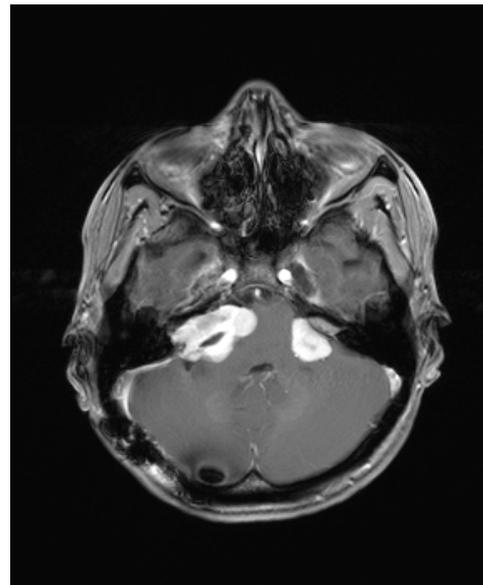


Abbildung 2: Bilaterale VS im T1 gewichteten KM-MRT (Quelle: Patientenarchiv UKW, Patient ID 19 der Studie)

VS entstehen aus den Schwann'schen Zellen des N. vestibulocochlearis und führen im sog. natürlichen Verlauf zum kompletten Ausfall der Vestibularisfunktion und der Hörfunktion der betreffenden Seite. Sie verursachen eine Kompression und Ausdünnung der betroffenen Nerven und führen mit zunehmender Größe zu einer Kompression und Funktionsstörungen des Hirnstamms, Kleinhirns sowie der benachbarten Hirnnerven (Sughrue, Yang, et al. 2011; Evans 2015).

1.1.2 Klinisches Bild und Diagnostik

Die Mehrzahl der NF2-Patienten bemerken vor dem 35. Lebensjahr erste Symptome, darunter am allerhäufigsten zwischen dem 15. und 25. Lebensjahr (Gugel et al. 2020). Die Erstmanifestation bei Erwachsenen zeigt sich häufig durch typische klinische Symptome eines VS (initial oftmals unilateral) wie schleichende oder akute Hörminderung (sog. Hörsturz), Tinnitus und Gleichgewichtsstörungen (Evans 2015). Funktionsstörungen weiterer Nerven des Kleinhirnbrückenwinkels treten bei entsprechender Größenausdehnung mit Hirnstammkompression auf. Hier sind insbesondere die Fazialisparese (VII. Hirnnerv) und die Trigemminusneuropathie (V. Hirnnerv) zu nennen (Mantei 2012). Bei Kindern zeigen sich zu Beginn häufiger Symptome anderer nicht intrakranieller oder spinaler Tumoren; Hörverlust und Tinnitus treten hier initial nur in etwa 15 - 30 % der Fälle auf (Nunes and MacCollin 2003; Lloyd and Evans 2013). Die Diagnose erfolgt primär, und gelingt meist klinisch, aufgrund der Consensus-Kriterien für NF2 (e.g. positive Familienanamnese, Auftreten von erkrankungstypischen Tumoren, juveniler Katarakt), eine genetische Diagnostik der konstitutionellen Mutation wird meist ergänzend und bestätigend eingesetzt (Evans et al. 2019). Zur Diagnosesicherung der VS gilt das MRT als die bildgebende Methode der Wahl. VS stellen sich in T1-gewichteten Aufnahmen typischerweise hyperintens bei deutlicher Kontrastmittelanreicherung dar (s. Abb. 1 und 2) (Samii and Matthies 1995; Mantei 2012).

Auch wenn die Geschwindigkeit des Fortschreitens und das Ausmaß der Erkrankung sehr variabel sind, zählt das Ertauben durch einen Funktionsverlust des Hörnerven aufgrund rezidivierender VS zu einem charakteristischen Krankheitsverlauf (Sughrue, Kane, et al. 2011). 80% der Patienten entwickeln zahlreiche spinale Tumoren und werden früher oder später rollstuhlpflichtig. Für eine adäquate Versorgung der Patienten wird ein multidisziplinäres Team aus Genetik, Neurochirurgie, HNO, Augenheilkunde, Neurologie, Radiologie, und Pathologie benötigt (Lloyd and Evans 2013). NF2-Erkrankte haben eine reduzierte Lebenserwartung, insbesondere bei frühem Erkrankungsalter während der Pubertät und beim Auftreten intrakranieller Meningeome (Asthagiri et al. 2009).

1.1.3 Therapieoptionen bei rezidivierenden Vestibularisschwannomen bei NF2

Konservative Strategien unterteilen sich in reine Beobachtung, Radiochirurgie oder temporäre Antikörpertherapie. Unter reiner Beobachtung konnten sowohl erstaunlich stabile Verläufe mit nützlichem Hören über viele Jahre als auch chronisch progrediente oder akute Hörverluste beobachtet werden (Masuda et al. 2004; Sughrue, Kane, et al. 2011). Im Langzeitverlauf von sieben bis 14 Jahren kommt es jedoch in fast allen Fällen zu einer Ertaubung auf dem Tumor-tragenden Ohr (Sughrue, Kane, et al. 2011). Die Radiochirurgie führt im frühen Verlauf von sechs bis 12 Monaten zu ähnlichen Resultaten wie hörerhaltende Operationen, jedoch zeigt sich in der Folge eine kontinuierliche Abnahme der Hörqualität (Mallory et al. 2014; Chung et al. 2017) bis hin zur kompletten Ertaubung innerhalb von Monaten bis über drei Jahre. Auch aufgrund einer beobachteten Korrelation mit malignen Entartungen bleibt die Radiochirurgie stark umstritten (Baser et al. 2000; Carlson et al. 2010). Weiterhin kann eine fehlgeschlagene Radiotherapie eine nachfolgende Operation erschweren (Pollock et al. 1998; Shuto et al. 2008). Erfahrene Zentren sehen bei Tumoren mit Progression die besten Aussichten einer Hörerhaltung in einer Tumoroperation (Lloyd and Evans 2013; Zanoletti et al. 2018; Lloyd and Evans 2018; Zanoletti, Mazzoni, and d'Avella 2019).

Mit Bevacizumab (Avastin®) konnte immerhin bei zwei Drittel der Patienten eine Tumorkontrolle und teilweise eine Hörerholung für einige Monate erreicht werden (Hanemann 2008; Plotkin et al. 2009; Mautner et al. 2010; Blakeley et al. 2016). Aktuell bietet jedoch keine dieser Substanzen eine Aussicht auf dauerhaften Stopp der Tumorprogression. Letztlich droht der Mehrzahl der an NF2 erkrankten Patienten früher oder später die retrocochleäre Ertaubung aufgrund des Funktionsverlustes des N. vestibulocochlearis.

1.2 Hirnstammhörprothesen

Auditorische Hirnstammimplantate (engl. Auditory brainstem implant, ABI) stellen als bio-elektronische Neuroprothesen eine Möglichkeit der Hörrehabilitation bei Hörverlust infolge eines Funktionsverlust des Hörnervs dar. Eine Versorgung mit einem Cochlea-Implantat ist in diesem Fall aufgrund der fehlenden Übertragung von der Cochlea zum Hirnstamm nicht möglich. Ein ABI besteht aus einem externen, hinter dem Ohr getragenen Gerät und einem internen Empfänger-Stimulator-Implantat. Das externe Gehäuse besteht aus einem digitalen Sprachprozessor; dieser beinhaltet zwei Mikrofone, eine Batterie- oder Akkuquelle sowie eine Sendespule und einen Magneten (s. Abb. 3 und 4). Das interne System besteht aus einem chirurgisch platzierten Titan-Implantat, der Übertragungsspule, in der ein Magnet befestigt ist, und einem Elektroden-Array (MED-EL 2018; Wong et al. 2019; Deep, Choudhury, and Roland 2019).



Abbildung 3: Aktuelles ABI der Firma MED-EL Modell Synchrony
(Quelle: Abdruck aus „Expanded Candidacy: Auditory Brainstem Implants“, MED-EL 2018 mit Genehmigung von MED-EL)

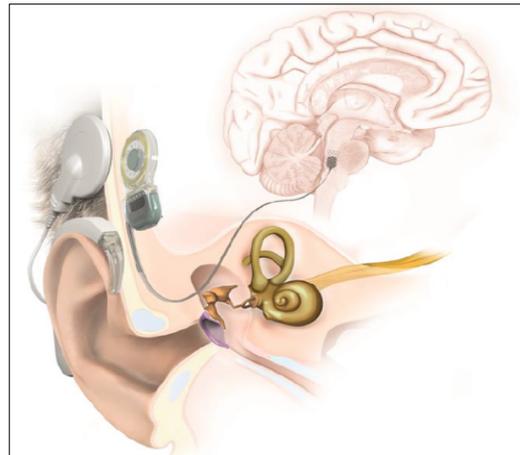


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines implantierten Auditory Brainstem Implants
(Quelle: Abdruck aus „Chapter 11: ABI Engineering and intraoperative Monitoring: MED-EL“, Polak 2021 mit Genehmigung des Autors und von © Georg Thieme Verlag KG)

Ein ABI ist technologisch ebenso konzipiert wie ein CI; wegen des Ausfalls der Verbindung zum Hirnstamm, muss eine direkte Stimulation des zentralen Neurons der Hörbahn am Hörnervenkern (Ncl. cochlearis) erfolgen, unter Umgehung von Hörschnecke und Hörnerv. Ein ABI soll dem Nutzer eine Geräuschwahrnehmung ermöglichen, idealerweise wieder eine Kommunikation mit seinem sozialen Umfeld. Größtes Einsatzgebiet bleibt bis dato die Rehabilitation der Hörfunktion bei NF2 (Behr et al. 2014; Wong et al. 2019; Deep, Choudhury, and Roland 2019).

1.2.1 Historische Entwicklung der prothetischen Rehabilitation des auditorischen Systems

Der Beginn der elektrischen Stimulation des auditorischen Systems war bereits im 19. Jahrhundert durch die Versuche elektrischer Aktivierung am Mittelohr von Alessandro Volta markiert (Volta 1800). Im Jahr 1964 berichteten Simmons und Kollegen erstmals eine Stimulation der zentralen Hörbahn mit Hörsignalen (Simmons et al. 1964). Die weltweit erste Implantation einer Hirnstamm-Hörprothese am Nucleus cochlearis erfolgte 1979 am House Ear Institute (HEI) in Los Angeles bei einer 51-jährigen an Neurofibromatose erlaubten Patientin (Hitselberger et al. 1984). Nach einer etwa dreistündigen Resektion eines Vestibularisschwannoms wurde die Platzierung eines Implantats „unter sanftem Druck durch das Ependym über dem Nucleus cochlearis“ vorgenommen (Edgerton, House, and Hitselberger 1982; Rosahl 2004). Dieses bestand im Wesentlichen aus einem modifizierten CI, dessen Elektrode einen durch Silikon isolierten Platindraht mit zwei Kugelelektroden beinhaltete (s. Abb. 5). Die Positionierung erfolgte rein nach anatomischen Kenntnissen und dauerte nur etwa 10 Minuten. Der initiale postoperative Hörerfolg der Patientin beinhaltete das Erkennen von Umweltgeräuschen und ein verbessertes Lippenablesen, jedoch kam es nach zwei Monaten zum Erlöschen der akustischen Sensationen bei zunehmenden Nebeneffekten (Eisenberg et al. 1987) infolge einer Migration der Elektrode und einem Bruch eines Zuleitungskabels, sodass die Stimulation ausgeschaltet wurde (Edgerton, House, and Hitselberger 1982). In den folgenden 18 Monaten wurde ein neuer Prototyp einer Elektrode konstruiert, der aufgrund eines Dacron-Netzes positionsstabilere Eigenschaften aufweisen sollte und der Patientin schließlich in einer Revisionsoperation implantiert wurde. Hierrüber empfängt die Patientin auch drei Jahrzehnte später noch gleichbleibend und komplikationsfrei Höreindrücke bei einer Nutzungsdauer von zehn bis zwölf Stunden täglich (Rosahl 2004).

Dies war nur der Anfang einer kontinuierlichen Optimierung des Implantat-Designs und technologischer Weiterentwicklung mit dem Ziel der physiologischen Platzierung der Elektrodenplatte und eines möglichst natürlichen Hörergebnisses. 1985 wurden erstmals Magnetspulen zur transkutanen Übertragung eingesetzt, hierdurch konnten

Infektionen und Brüche im Bereich des Steckers an der Haut ausgeschlossen werden (Rosahl 2004). Bis 1991 wurden am HEI 21 Einkanalsysteme implantiert. Die Hörergebnisse waren vielversprechend, dem Großteil der Patienten war das Wahrnehmen von Umweltgeräuschen, bei subjektivem auditivem Nutzen, möglich (Wong et al. 2019). Mit der parallelen Entwicklung der Cochlea-Implantate (CI) regten Laszig et al. 1991 die Entwicklung der ersten Mehrkanalsysteme an, wodurch verschiedene akustische Frequenzen basierend auf Veränderungen der Elektrodenaktivierung verschlüsselt werden konnten und somit eine Erweiterung der Programmierung ermöglicht wurde (s. Abb. 5) (Laszig et al. 1991).

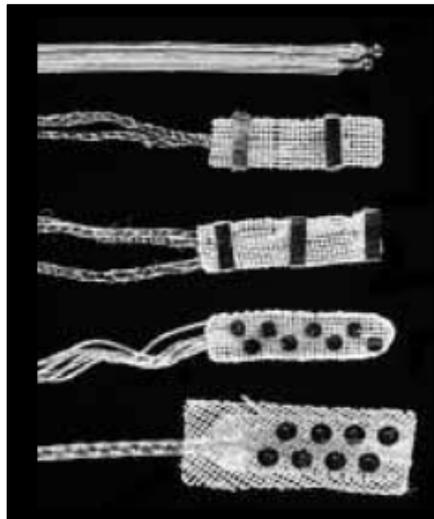


Abbildung 5: Historische ABI-Elektroden
(Quelle: Abdruck aus „Auditory brainstem implant: I. Issues in surgical implantation“, Brackmann et al. 1993 mit Genehmigung von SAGE Publications)

Ein weiterer Meilenstein war die Applikation des bereits für die hörerhaltende Chirurgie etablierten intraoperativen elektrophysiologischen Monitorings auf die Implantat-Chirurgie 1992 (Waring 1995a). In Anlehnung an die Ableitung der auditorisch evozierten Hirnstammpotentiale (auditory brainstem responses, ABR) mittels Registrierung von Fernfeld-Potentialen über EEG-Elektroden wurde die Erfassung elektrisch evozierter Hirnstammpotentiale (EABR) versucht. Dies ist technisch und biologisch noch deutlich schwieriger als die bereits anspruchsvolle Registrierung der klassischen ABR, da die EABR durch die elektrischen Stimulationsartefakte weitaus störanfälliger sind. Das Konzept, typische Potentiale des Hörnervenkerns und der

folgenden Teile der Hörbahn zu detektieren und sowohl zur exakteren intraoperativen Positionierung der Elektrode als auch zu deren Lagekontrolle während des chirurgischen Verschlusses zu nutzen, entwickelt sich aktuell zu einem international akzeptierten Standard.

Das neuste ABI-Modell ist im Februar 2016 erschienen, im Vergleich zu den älteren Modellen ist es mit einem neueren Implantat mit herausnehmbarem Magnet ausgestattet, was die Durchführung von MRT bis 3 Tesla ermöglicht (Wong et al. 2019).

1.3 Ablauf und kritische Punkte der ABI - Versorgung

Bei zunehmender klinischer Symptomatik und / oder fortschreitender Tumorgroße ist die operative Versorgung eines VS bei NF2 indiziert. Bestehen in der präoperativen audiologischen Untersuchung bereits große Hördefizite bzw. ist bereits eine komplette Ertaubung oder hochgradige Hypakusis eingetreten oder angesichts der Tumorausdehnung ein operativer Funktionserhalt nicht realistisch, wird im selben Eingriff die Implantation eines ABI geplant.

1.3.1.1 Neuromonitoring, Zugang und Lagerung

Vor Operationsbeginn wird ein multimodales Neuromonitoring installiert. Zur Überwachung der Funktion der langen sensiblen Bahnen dient die Ableitung von SSEPs, die motorischen Bahnen und Hirnnerven werden mittels MEPs und dem EMG erfasst. Das Monitoring der Hörbahn erfolgt mittels Ableitung von auditorisch evozierten Hirnstammantworten ABR (Samii and Matthies 1995). Hier kann die Elektrodenmontage der klassischen ABR für die Registrierung der elektrisch vermittelten EABR dienen (Matthies et al. 2014).

Der Zugang bei ABI-Implantation kann über eine retrosigmoidale (subokzipitale) ca. 3 - 4 cm große Kraniotomie in den Grenzen des Sinus transversus und Sinus sigmoideus (Samii and Matthies 1997) oder auch über translabyrinthären Zugang erfolgen. Der Patient wird hierfür in halbsitzender Position oder liegend mit Kopfrotation gelagert. Oberhalb und anterior der Kraniotomie wird eine knöcherne Mulde in das Os temporoparietale gefräst, wo im späteren Verlauf die ABI-Spule platziert werden kann (Colletti et al. 2000). Zunächst erfolgt in den meisten Fällen die Tumorsektion des VS.

1.3.1.2 Implantat-Positionierung

Im Anschluss wird das Areal um den Nucleus cochlearis bestehend aus dem ventralen (VCN, Nucleus cochlearis ventralis) und dorsalen Anteil (DCN, Nucleus cochlearis dorsalis) durch Exposition des Recessus lateralis des IV. Ventrikel mikrochirurgisch freigelegt. Als Landmarken werden die Ein- und Austrittszonen des VII., VIII. und IX. Hirnnerven (HN) genutzt. Topographisch ist der Nucleus cochlearis Komplex in der Rautengrube am pontomedullären Übergang, medial des Eintritts des VIII. HN zu finden (s. Abb. 6), er schmiegt sich an die laterale Oberfläche des Pedunculus cerebellaris inferior (Moore and Osen 1979).

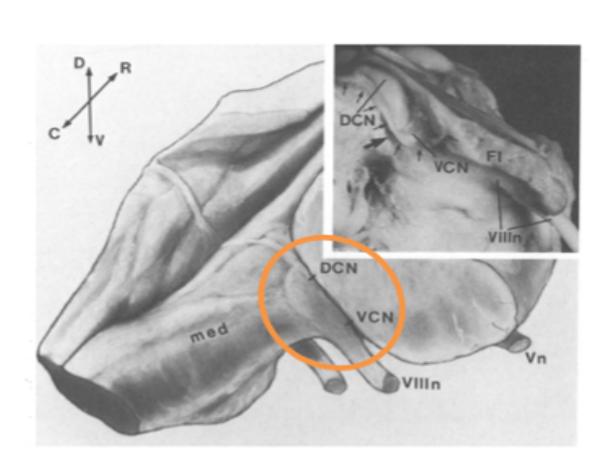


Abbildung 6: Halbschematische Darstellung der dorsolateralen Ansicht des Hirnstammes mit Darstellung des Hörkernkomplexes im vergrößerten Ausschnitt: Region des cochleären Kerngebietes mit dorsalen (DCN) und ventralen (VCN) Kerngebieten, wobei der große Pfeil die außerhalb des Recessus lateralis liegende Oberfläche markiert. Flocculus (FI), N. vestibulocochlearis (VIIIIn), N. trigeminus (Vn) und Medulla oblongata (med). Die Pfeile zeigen die dorsale (d), ventrale (V), caudale (C), und rostrale (R) Richtung an (Quelle: modifiziert aus „Surface topography of the cochlear nuclei in humans: two- and three-dimensional analysis“ , Terr and Edgerton 1985 mit Genehmigung von Elsevier)

Die ungefähre Größe der freiliegenden Oberfläche des Nucleus cochlearis (CN) liegt laut Literatur beim gesunden Menschen in einem Bereich von 10 x 8 x 3 mm (Länge x Höhe x Breite) (Quester and Schroder 1999; Rosahl et al. 2000). Eine exakte Begrenzung des CN-Komplexes ist optisch mikroskopisch nicht erkennbar. Stattdessen findet der Operateur Wülste, Venen, Oberflächenfarbe, und benachbarte Nervengruppen als Hinweise der CN-Region (Kuroki and Moller 1995). Eine exakte Lokalisation der zu stimulierenden Strukturen im Nucleus cochlearis Komplex rein durch anatomische Kenntnisse ist selbst für erfahrene Chirurgen kaum möglich. Die durch Tumordruck und durch Verlagerung des Hirnstammes verzerrte Anatomie verursacht erhebliche anatomische Variationen. Eine elektrophysiologische Ableitung akustisch evozierter

Potentiale mittels EABR kann diese Probleme verringern (Frohne et al. 2000; Nevison 2006; Behr et al. 2007).

Während der Positionierung der Testelektrode soll die Aktivierung der Hörbahn durch Registrierung der EABRs bestätigt und die optimale Position in cranio-caudalen und medio-lateralen Richtungen identifiziert werden. So kann die elektrophysiologische Führung zum Beispiel eine optimale Platzierung bestätigen, während in anderen Situationen die Ergebnisse der EABR-Messungen zeigen können, dass das Elektrodenarray eine etwas andere Ausrichtung (diskrete Positionsänderung nach lateral, medial oder Rotationsbewegungen) oder Insertionstiefe in den lateralen Recessus des vierten Ventrikels benötigt (Nevison 2006).

Zunächst werden EABR-Potentiale über eine Testelektrode abgeleitet. Zeigt sich hier eine Stimulierbarkeit der aufsteigenden Hörbahn, wird die finale Elektrodenplatte eingebracht. Die Elektrodenposition wird meist mehrmals leicht verändert, um die Anzahl der Elektroden(paare) zu optimieren, die mit der Stimulation der Hörbahn konsistente Reaktionen hervorrufen. Ziel ist es die potenzielle Anzahl der Elektroden, die Hörempfindungen hervorrufen, zu erhöhen. Sobald die finale Position feststeht, wird das Implantat fixiert, ebenso die Spule in der vorbereiteten subperiostalen Tasche (Puram et al. 2015). EABRs werden auf die Stabilität der Registrierung während des Verschlusses überwacht.

1.3.2 Elektrophysiologische Grundlagen der EABR Ableitung

1.3.2.1 Frühe akustisch evozierte Potentiale

1.3.2.1.1 Definition

Frühe akustisch evozierte Potentiale (FAEP) sind eine Untergruppe der akustisch evozierten Potentiale (engl. Brainstem Auditory Evoked Potentials, BAEP bzw. Auditory brainstem response, ABR). Nach akustischer Stimulation lassen sich neben den präsynaptischen Summations- und Mikروفonpotentialen im Wesentlichen 15 postsynaptische Komponenten ableiten, von welchen die ersten sechs (Kompis 2016) bis acht (Konrad Maurer 1982) Wellen mit einer Latenz < 10 ms den frühen akustisch evozierten Potentialen zugeordnet werden. Sie werden durch einen sehr kurzen Reiz

(100 bis 200 μ sec, Klick-Reiz) erzeugt und entsprechen der elektrischen Antwort der Cochlea, des Hörnervs, des Hirnstamms und des Mittelhirns auf akustische Stimulation. Die Ableitung kann als sogenannte Fernfeldtechnik von der Kopfhaut an standardisierten EEG-Punkten (A1, A2, Cz und mittels frontaler Erdung Fz) oder mittels Elektrokochleographie als Nahfeld-Technik mit über den äußeren Gehörgang eingeführten Elektroden am Promontorium erfolgen (Kompis 2016; Buettner 2005). Voraussetzung zur Erkennung der sehr kleinen Potentialantworten im Nanovoltbereich ist die Aufsummierung und folgende Mittelung von mehreren hundert Einzelantworten, um sie von den übrigen Hirnsignalen und Umweltartefakten abgrenzen zu können (Konrad Maurer 1982).

FAEP sind weitgehend unempfindlich gegenüber Faktoren wie aktiver Mitarbeit, Vigilanz und Medikamenteneinnahme (Buettner 2005) und können ebenfalls im Schlaf oder unter Narkose gemessen werden. Diagnostische Indikationen zur Ableitung dieser Potentiale sind der Verdacht auf Erkrankungen der Cochlea, des Hörnervs und des Hirnstamms, insbesondere zur Differenzierung zwischen einer cochleären und einer retrocochleären Hörstörung. FAEPs ermöglichen eine objektive Audiometrie bereits bei Kleinkindern, sowie bei Kindern und Erwachsenen (Buettner 2005).

Im englischen Sprachgebrauch werden für FAEPs synonym die Begriffe „brainstem auditory evoked potentials“ (BAEP), „brainstem acoustic evoked response“ (BAER), „brainstem evoked response“ (BER) und „auditory brainstem (evoked) potentials“ (ABP bzw. ABEP) verwendet; in der anglo-amerikanischen Fachsprache gilt der Begriff ABR, „auditory brainstem response“ als Standardbezeichnung dieser Potentiale. Im Deutschen werden die Begriffe akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (AEHP) und FAEPs synonym verwendet (Buettner 2005).

1.3.2.1.2 Hirnstammgeneratoren

Am Menschen wurden FAEPs insbesondere durch Jewett und Williston (1970 und 1971) entdeckt, analysiert und Hirnstammgeneratoren zugeordnet; nach Ihnen werden die auftretenden Wellen heute mit aufsteigender Latenz mit den römischen Ziffern I bis VII bezeichnet. Während für die Wellen I bis V heute eine weitgehende Zuordnung und Einigkeit über die Entstehungsorte / -bereiche entlang der Hörbahn besteht, gelingt für die Wellen VI und VII bisher keine Zuordnung zu Kerngebieten (s. Tabelle 1) (Konrad Maurer 1982; Moller et al. 1995; Buettner 2005; Eggermont 2019). Da Fernfeld-Potentiale oft in Faserbündeln entstehen, tragen vermutlich verschiedene Strukturen zu einer Potentialkomponente bei (Buettner 2005).

Tabelle 1: Zuordnung der Wellen der ABR / FAEP zu Hirnstrukturen mit Literaturangaben

POTENZIALE HIRNSTRUKTUREN / REGIONEN

I	N. cochlearis (Konrad Maurer 1982; Moller et al. 1995; Buettner 2005)
II	N. cochlearis (hirnstammnah) (Moller et al. 1995; Buettner 2005) / Nucleus cochlearis (Konrad Maurer 1982)
III	Cochleäres Kerngebiet (Moller et al. 1995; Buettner 2005; Eggermont 2019)
IV	Obere Olive (Moller et al. 1995; Buettner 2005) / Nucleus lemniscus lateralis (Konrad Maurer 1982)
V	Colliculus inferior (Konrad Maurer 1982; Buettner 2005) / contralaterale Hirnstammanteile (Moller et al. 1995) / kontralateraler lateraler Lemniscus (Eggermont 2019)
VI, VII	Keine exakten Angaben erhältlich

1.3.2.1.3 Charakteristika und Wellenmorphologie

Im Folgenden werden die Charakteristika der einzelnen Wellen der FAEP ausführlich beschrieben. Abbildung 7 zeigt ein Beispiel einer FAEP-Ableitung.

Welle I: Welle I stellt in der Regel den ersten Gipfel nach akustischer Reizapplikation dar. Sie gilt als abhängig von der Reizintensität und belegt die Funktionalität der peripheren Haarzellen und der Cochlea.

Welle II: Verglichen mit den Wellen I und III ist Welle II in Ihrer Amplitude deutlich niedriger und nur inkonstant auftretend. Das Heranziehen der kontralateralen Ableitung kann zur besseren Identifizierung helfen. Zu ihrer Generation ist ein intakter Nervus cochlearis notwendig.

Welle III: Welle III zeigt sich häufig als die zweit-größte Welle der FAEP. Eine Normvariante mit zweigipfligem Auftreten wurde von Chiappa et al. beschrieben (Chiappa, Gladstone, and Young 1979). In der kontralateralen Ableitung kann diese Welle mit etwas niedrigerer Amplitude imponieren. Sie entsteht innerhalb des Hirnstamms, entweder im Nucleus cochlearis oder in der Verschaltung zwischen Nucleus cochlearis und Olive.

Welle IV: Eine Welle IV lässt sich nicht regelmäßig nachweisen. Sehr häufig ist eine Komplexbildung mit Welle V zu beobachten. Chiappa et al. beschäftigten sich 1979 ausführlich mit dem Phänomen des IV-V Komplexes und konnten folgende Normvarianten beobachten:

- (A) Vorhandensein einer einzelnen Welle, deren Latenz in den Bereich der Welle V fiel
- (B) Vorhandensein von zwei Wellen mit einer abgrenzbaren Welle IV mit niedrigerem positivem Peak als Welle V
- (C) Vorhandensein von zwei Wellen mit einer abgrenzbaren Welle IV mit höherem positivem Peak als Welle V
- (D) Bzw. IV/V Komplex bei dem sich eine Welle schulterförmig auf die andere aufbaut
- (E) Welle IV und V mit gleicher Höhe

Eine klinische Relevanz für diese Varianten konnte bisher nicht herausgestellt werden. Ebenso konnten bei wiederholter Messung von FAEPs bei einzelnen Patienten in zeitlichem Abstand unterschiedliche Varianten des IV/V Komplexes ohne klinisches Korrelat nachgewiesen werden. Eine Welle IV wird häufiger unter Stimulation mit Sogreizen möglich und wird bisher der Aktivität des Lemniscus zugeordnet.

Welle V: Welle V gilt als die größte und prägnanteste Welle der FAEP, welche häufig mit einer breiten Basis erscheint. Sie ist auch bei niedrigen Reizpegeln gut reproduzierbar und wird dem Colliculus inferior zugeordnet.

Welle VI und VII: Beide Wellen sind nur inkonstant getrennt nachweisbar und erscheinen verglichen mit der vorangehenden Welle V mit deutlich niedrigerer Amplitude (Gistel 2004).

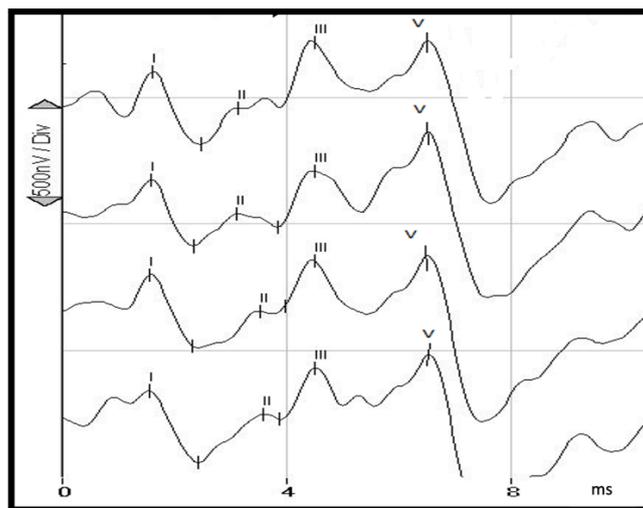


Abbildung 7: Beispiel einer Ableitung von FAEP mit Markierung der Wellen I, II, III und V (Quelle: Patientenarchiv UKW)

1.3.2.1.4 Auswertung von FAEP

Beurteilt werden Morphologie (Wellenform), Amplitude, Latenz der einzelnen Wellen und die zeitlichen Abstände zwischen zwei Amplitudenmaxima (Inter-Peak-Latenz, IPL) insbesondere der Wellen I, III und V. Beim gesunden Erwachsenen treten die Wellen in Zeitabständen von ca. 1 bis 1,5 ms Abstand auf (Konrad Maurer 1982; Kompis 2016). Grundsätzlich gelten die Wellen I – III als relativ stabil, während für die Wellen IV und V schon früh von Chiappa (1977) und Maurer (1981) Varianten beschrieben wurden. Hier zeigte sich in den meisten Fällen eine gemeinsame Welle IV und V mit einem Tal, das

nicht bis zur Grundlinie reichte und nur in wenigen Fällen eine vollständige Trennung der beiden Wellen. Falls möglich sollten Welle IV und V getrennt ausgewertet werden. Eine Welle gilt dann als pathologisch, wenn die Latenzverzögerung bzw. die Amplitudenreduktion größer als 2,5 Standardabweichungen ist (Konrad Maurer 1982) im Vergleich zur gesunden Gegenseite bzw. zur altersentsprechenden Normalpopulation.

Abweichungen und Veränderungen dienen als Diagnostikum verschiedener Pathologien und werden im Rahmen des intraoperativen Neuromonitorings in der hörerhaltenden Chirurgie der Vestibularisschwannome sowie anderer Tumoren dem Operationsteam gemeldet (Matthies and Samii 1997; Buettner 2005; Nakamura et al. 2005; Hummel et al. 2016; Eggermont 2019; Yamakami and Higuchi 2020).

1.3.2.2 Elektrisch evozierte Hirnstammpotentiale (EABR)

1.3.2.2.1 Definition

Während bei den klassischen AABR eine akustische Stimulation der gesamten Hörbahn vorliegt, erfolgt durch ein ABI die direkte elektrische Stimulation des Nucleus cochlearis (CN) Komplexes. Die entstehenden Potentiale werden entsprechend den EABR (electrically evoked auditory brainstem response) zugeordnet. Die intraoperativ abgeleiteten EABR während ABI-Implantation bei NF2 unterscheiden sich in folgenden Punkten von den klassischen aABR:

(1) Die Strukturen des äußeren und mittleren Ohres, die Cochlea sowie der Hörnerv werden umgangen, folglich treten die Peaks früher auf als bei akustischer Stimulation oder elektrischer Stimulation mittels CI.

(2) Während bei akustischer Stimulation der Cochlea die tonotop zugeordneten Hörnerven-Axone bestimmen, welche Zellen des CN Komplexes reagieren, werden bei elektrischer Stimulation des CN Komplexes die den stimulierenden Elektroden nächsten Zellen aktiviert; dies kann zur Stimulation verschiedener auditorischer Pfade oder bei einer Lage der Elektrode außerhalb des CN-Komplex ebenso zu einer Stimulation umliegender Strukturen, insbesondere der Hirnnerven VIII, IX und X führen (Waring 1998).

(3) Die direkte elektrische Stimulation des CN-Komplexes kann ein ausgeprägtes Stimulus-Artefakt erzeugen, welches die Wellenmorphologie der entstehenden Wellen beeinträchtigen kann; die Stimulation mit alternierender Polarität war hier ein bedeutender Schritt zur Minderung des Stimulus-Artefakts und Verbesserung der Ableitungsbedingungen.

(4) Bei ABI-Implantation bei NF2-Patienten liegt per se eine pathologische Situation durch eine oft vorliegende Kompression des Hirnstamms bei fortgeschrittenen Vestibularisschwannomen vor, weshalb ein pathologisches Bild zu erwarten ist.

1.3.3 Technische Anpassungen und Nachsorge

Nach erfolgreicher chirurgischer Implantation eines ABI stellen die Nachsorge und die technischen Anpassungen essenzielle Grundsteine für den Hörerfolg mit dem Implantat dar. Die Nachsorge beinhaltet neben den regelmäßigen neurochirurgisch-klinischen und neuroradiologischen Kontrollen die regelmäßigen technischen Anpassungen des Sprachprozessors und Testungen der Hörschwellen, Frequenzen und Sprachperzeption. Über 90% der ABI-Träger erfahren Nebenwirkungen, wie bei psychophysischen Tests zur Erstellung ihres Hörprogramms festgestellt wurde (Nevison et al. 2002). Häufig beobachtet werden Tinnitus oder Ohrensausen, sensorische Missempfindungen wie bspw. Parästhesien, Schwindel, oder Unwohlsein, oder eine gemischte Wahrnehmung aus akustischer und nicht akustischer Empfindung.

Ein optimales Programm soll unerwünschte Nebeneffekte ausschließen und gleichzeitig nützliche akustische Perzeptionen ermöglichen (Matthies et al. 2013). Die technischen Anpassungen und Erstellung der Hörprogramme können durch erfahrene Audiologen oder Elektroingenieure erfolgen. Im Folgenden werden die Abläufe des standardisiertem Kontrollprogrammes für Hirnstammhörprothesen des Comprehensive Hearing Centers Würzburg erläutert.

Die Erstaktivierung des Implantats mit anschließender Erstanpassung eines ersten Hörprogrammes finden in der Regel 6 – 8 Wochen postoperativ statt. Sie ist wegweisend und dient zur Überprüfung der intakten Funktion des Implantates sowie der Konnektivität der Elektroden zu den adressierten Hirnstrukturen. Diese initiale Testung

stellt die Basis für jegliche weitere Programmkonstruktionen dar und ist zugleich die Referenz zur Identifikation späterer technischer Defekte oder auch zum Erkennen einer Implantat-Dislokation. Wird bei dieser Untersuchung eine unzureichende Integrität bzw. Funktion des Implantates festgestellt, kann dies die Indikation einer chirurgischen Revision oder Explantation darstellen (Matthies, Kurz, and Shehata-Dieler 2021).

Alle Anpassungen erfordern die aktive Mitarbeit des Patienten. Das generierte Programm wird initial mittels einfacher Tests zur Geräuschwahrnehmung überprüft. Die Wahrnehmung niedriger Frequenzen wird beispielsweise durch Klopfen auf einen Tisch getestet, zur Testung hoher Frequenzen dient das Klingeln einer Glocke, die Fähigkeit einer Geräuschklassifizierung kann durch zweifaches / mehrfaches Klopfen bzw. Erkennung der Silbenanzahl geprüft werden. Sobald möglich erfolgen regelmäßige Sprachtests, um eine objektive Evaluation des Sprachverständnisses zu erlangen. Weiterhin zählen die Durchführung der Würzburger Hörfeldskalierung WHF – eine Lautheitsskalierung in den Frequenzen 500, 1,2,4 kHz, - ein individuelles Patientenfeedback sowie ein technischer Check-up des Sprachprozessors zum Standardprozedere. Bei Unzufriedenheit seitens des Patienten, dem Auftreten von unerwünschten Sensationen oder durch den Anpasser festgestelltem Verbesserungspotential bspw. bei Auffälligkeiten im durchgeführten Sprachtest kann eine erneute Anpassung eines bestehenden Programmes erfolgen, bzw. die Erstellung eines neuen Programmes.

1.4 Fragestellung und Ziele der Studie

Die bisher noch ungeklärte Streuung des Hör-Erfolges nach ABI-Implantation bei NF2 Patienten mit einerseits hervorragendem Sprachverstehen bei schwer erkrankten Patienten und andererseits nur orientierend nutzbaren Geräuscheindrücken bei einzelnen Behandelten bedarf der Identifizierung der positiv oder negativ wirksamen Einflussfaktoren.

Während umfangreiche Beobachtungen und Interpretationen von Morphologie, Latenz und Inter-Peak-Latenzen der akustischen ABR zur Detektion von Pathologien und in der Vestibularisschwannom-Chirurgie vorliegen, gelten weder für die Frage des Einsatzes an sich, noch für die Methodik oder die Analyse und Bewertung der EABR in der ABI-Chirurgie einheitliche Konzepte. Ziel dieser Studie ist die detaillierte Analyse der intraoperativ registrierten EABR während ABI-Implantation bei NF2-Patienten. Mit der hier vorgestellten Würzburger EABR-Klassifikation soll erstmals die Möglichkeit geschaffen werden, die intraoperativ abgeleiteten Signale während der ABI-Implantation rasch zu charakterisieren und zu evaluieren.

Die Beurteilung der Hörfunktion mit ABI bei NF2-Patienten stellt aufgrund oftmals begleitender Symptomatik der Grunderkrankung eine besondere Herausforderung dar. Sprachtests allein spiegeln die Hörfunktion in dieser Patientengruppe nicht immer umfassend wider. Die in dieser Studie angewendete Würzburger Skala für Implantat-Hören soll dieser Problematik gerecht werden, indem Ergebnisse eines etablierten Sprachtests mit der klinischen Kommunikationsfähigkeit kombiniert werden.

Die Morphologie der intraoperativen EABR, der postoperative Elektrodenstatus und der postoperative Hörerfolg sollen auf eine mögliche Korrelation untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchungsmaterial

2.1.1 Studiendesign und Studienpopulation

Bei dieser Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive nicht-randomisierte Kontroll-Studie, bei der standardisiert prospektiv gesammelte Daten retrospektiv analysiert wurden. In die Studie eingeschlossen wurden an Neurofibromatose Typ 2 erkrankte Patienten, die zwischen Februar 2005 und Dezember 2019 in der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Würzburg im Rahmen einer Läsion im Kleinhirnbrückenwinkel und/oder Felsenbein (Vestibularisschwannom) mit einhergehender Taubheit oder drohender Ertaubung eine Implantation eines auditorischen Hirnstammimplantats ABI erhielten. Ausschlusskriterien beinhalteten ein Lebensalter unter 15 Jahren, eine Schwangerschaft sowie eine mangelnde Compliance wie bspw. schwere Demenz.

2.1.2 Datenerhebung, Datenschutz und Ethikvotum

Ein Antrag zur Durchführung der Studie (AZ-Nummer: AZ 7/19-me) wurde bei der zuständigen Ethik-Kommission eingereicht und bewilligt.

Die Studie wurde in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen des Universitätsklinikums Würzburg und dem zugehörigen Hörzentrum Comprehensive Hearing Center CHC durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte aus den Archiven der beteiligten Kliniken und aus dem elektronischen Dokumentationssystem der Klinik (SAP). Eine gesonderte Patienteneinwilligung für die Verwendung der in der klinischen Routine erhobenen Daten zur retrospektiven Analyse war nicht notwendig.

Alle Daten / Angaben werden streng vertraulich behandelt, Veröffentlichungen finden ausschließlich in pseudonymisierter Form statt. Die elektronischen Dokumente der Datenerfassung werden 10 Jahre in der Neurochirurgischen Klinik der Universität Würzburg aufbewahrt.

2.1.3 Implantate

Alle implantierten auditorischen Hirnstammimplantate dieser Studie stammen von der Firma MED-EL©. Implantiert wurden zwei Modelle: das PULSARci100 und das Nachfolgemodell Mi1200 Synchrony. Materialien des 3 x 5 mm großen, ovalen Elektrodenarrays sind: Drähte aus Platiniridium (90/10) und ein in medizinisch reines Silikon eingebettetes Polyestergerüst. Weiterhin stehen 12 Elektrodenkontakte (0,55 mm) und ein zentraler Referenzkontakt (0,75 mm), welcher zur bipolaren intraoperativen Stimulation dient, aus Platin zur Verfügung (s. Abb. 8). Diese können im monopolaren Modus über 24 unabhängige Stromquellen stimuliert werden.

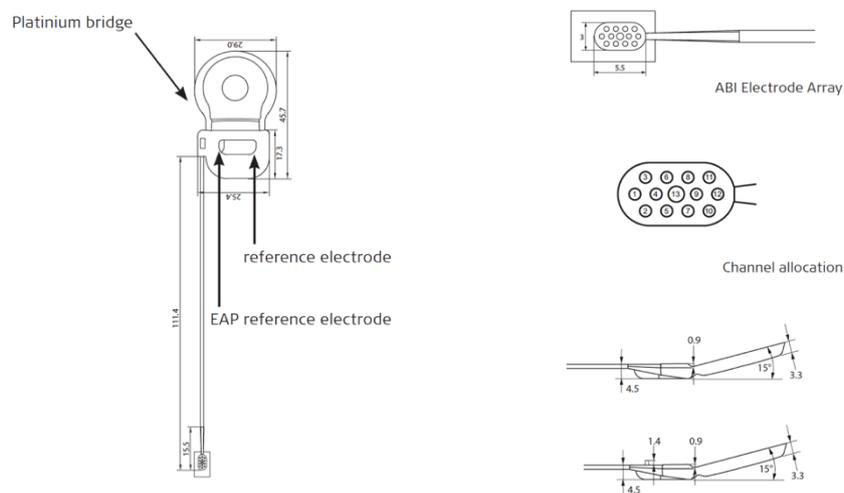


Abbildung 8: Schematische Darstellung eines SYNCHRONY ABI (Quelle: Abdruck aus „Surgical Guideline Mi1200 SYNCHRONY ABI Mi1200 SYNCHRONY PIN ABI“ mit Genehmigung von MED-EL)

Die Implantate verfügen über zwei verschiedene Modi; den Stimulations- und den Telemetrie-Modus, wobei in letzterem eine Funktionsprüfung des technischen Status des Implantats (inkl. Kommunikation über die Haut, Beurteilung der Elektroden-Impedanzen, Aufzeichnung elektrisch evozierter Potentiale) möglich ist. Stimulationsfolgen biphasischer und triphasischer Pulse können sequenziell oder gleichzeitig an zwei oder mehr Kanälen erfolgen. Die maximale Stromamplitude eines Stimulationssignals an einem 1 kOhm Widerstand beträgt im Mittel 1250 μ A (+- 500 μ A) bei einer maximalen Pulsbreite im Mittel von 203,8 μ s (+- 8,2 μ s).

2.2 Methoden

2.2.1 Präoperative Diagnostik und Befunde

2.2.1.1 Hörfunktion

Die Indikation zur ABI-Implantation bei NF2-Patienten ist eine vollständige Ertaubung bzw. ein nur minimales, wenig funktionales Resthören, e.g. rudimentäre Geräuschwahrnehmung im Sinne einer funktionellen Taubheit bei großenprogredientem Tumor. Zur Evaluation der Hörfunktion der Gegenseite wurden neben Anamnese und klinischem Befund die Testung in der Tonaudiometrie genutzt. Es ergaben sich die in Tabelle 2 ersichtlichen fünf Kategorien der Hörfunktion

Tabelle 2: Kategorisierung der Hörfunktion

<i>Kategorie</i>	<i>Beschreibung</i>
1	Normales natürliches Hören
2	Eingeschränktes natürliches Hören mit Sprachverständnis
3	Sprachverständnis mit Hörgerät
4	Geräuschwahrnehmung
5	Taubheit

2.2.1.2 Bestimmung der Tumorausdehnung

Die Tumorgroße bzw. -ausdehnung wurde in der präoperativen MRT-Bildgebung bestimmt. Hierfür wurden die Sequenzen der Kontrastmittel-gestützten T1-Wichtung oder falls vorhanden der 3D CISS (constructive interference in steady state) verwendet. Zur Bestimmung der Tumorgroße wurde der Tumordurchmesser in der axialen Schichtung entlang der Nervenachse (von der lateralen Tumorgrenze intrameatal bis zur medialen Grenze im Kleinhirnbrückenwinkel) gemessen und ferner in rechtwinkligen Achsen hierzu die antero-posteriore und die cranio-caudale Tumorausdehnung.

Die Einordnung der Tumorausdehnung wurde nach der erweiterten Hannover Klassifikation für Vestibularisschwannome - initial nach Matthies und Samii 1997a - vorgenommen, welche VS anhand ihrer intrakraniellen Ausdehnung vom Fundus des inneren Gehörgangs bis zum Hirnstamm und Kleinhirn klassifiziert (Zanoletti et al. 2019)

Tabelle 3: Hannover Klassifikation der Tumorausdehnung

Klasse	Tumorausdehnung
T1	rein intrameatal
T2	beginnendes extrameatales Wachstum
T3	Ausdehnung in den Kleinhirnbrückenwinkel
T3a	ohne Hirnstammkontakt
T3b	mit Hirnstammkontakt
T4	Hirnstammkompression
T4a	leichte Dislokation des Hirnstamms
T4b	starke Dislokation des Hirnstamms mit Kompression des IV. Ventrikels
T5	Tumorausdehnung über die Mittellinie

2.2.2 Elektrisch evozierte auditorische Hirnstammpotentiale (EABR)

2.2.2.1 Methodik der Ableitung

Zur Prüfung der Elektrodenräger-Position wurden in Narkose, nach Abklingen der Relaxierung, elektrische Stimulationsserien im bipolaren Modus mit steigenden Stimulationsamplituden mittels des Systems Maestro Med-El (Innsbruck, Österreich) appliziert. Dabei wurden 150 bis maximal 900 current units (cu) angewendet; Stimulationsfrequenz und Stimulationsdauer wurden in der Regel stabil belassen. Die Registrierung der elektrisch evozierten auditorischen Hirnstammpotentiale (EABR) erfolgte mittels der Neuromonitoring-Geräte der Firma Nicolet (Nicolet Viking, Version 4.1, Nicolet Viking Select mit Software Version 12.1.0.).

Die Ableitung erfolgte standardisiert mittels des ABR-Settings über subdermale Nadelelektroden mit negativen Elektroden am Mastoid bds. (A1/A2), der positiven Elektrode am Scheitel (Cz), einer Erdung frontal (Fz). Zur Optimierung der Artefakt-Abschirmung wurden geflochtene Elektrodenkabel verwendet.

Der Beginn der Aufzeichnung eines Potentials wurde durch einen externen Trigger mit der Stimulation synchronisiert. Da die Amplituden der ABRs typischerweise im Microvolt-Bereich liegen, muss eine große Anzahl an Messungen (ca. 700 - 800) aufsummiert und gemittelt werden (Averaging). Die Anzahl an gemittelten Messungen wird als „Sweeps“ bezeichnet.

Weitere verwendete Parameter waren:

- Hoch- und Tiefpassfilter bei 30 Hz bis 3 kHz,
- Zeitbasis 0 – 20 ms, Beginn der Aufzeichnung 2 ms vor Stimulusbeginn,
- Artefakt-Unterdrückung: 50 μ V,
- Stimuli: biphasisch, alternierend mit Pulsbreiten von 26,7 bis 80 μ A,
- Trigger-Rate: 13 – 34 Hz.

Der Aufbau des Settings zur intraoperativen Ableitung von EABR nach Stimulation mit ABI mit den einzelnen Verschaltungen wird in der folgenden Abbildung dargestellt.

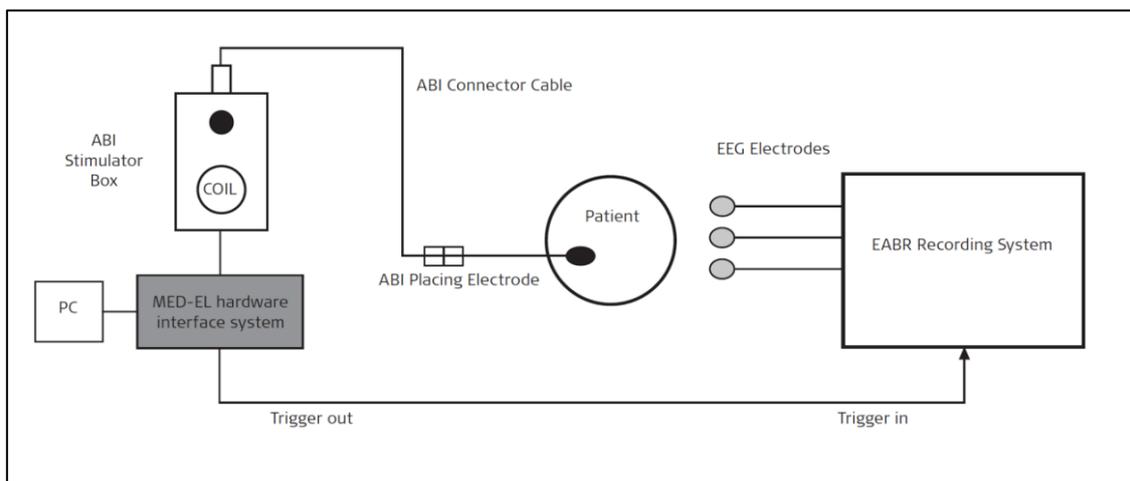


Abbildung 9: Schematische Darstellung des Settings zur Ableitung intraoperativer eABR. Die ABI Testelektrode (Placing Electrode) wird auf dem Ncl. cochlearis platziert und über das ABI Connector Cable mit der ABI Stimulator Box verbunden. Über das MED-EL Stimulationssystem, welches mit einem PC und dem EABR-Recording System (Nicolet) verbunden wird. So können Stimulus und Aufzeichnung getriggert synchronisiert werden (Quelle: Abdruck aus „Surgical Guideline Mi1200 SYNCHRONY ABI Mi1200 SYNCHRONY PIN ABI“ mit Genehmigung von MED-EL)

Stimulation über die Lokalisationssonde (ABI Testelektrode)

Um die optimale Lokalisation auf dem Nucleus Cochlearis-Komplex zu finden, erfolgte zunächst die bipolare Stimulation über vier Elektrodenkontakte der ABI-Testelektrode (s. Abb. 10). Die Position der Testelektrode wurde ggf. modifiziert und Ableitungen wurden wiederholt, bis bestmögliche Antworten aller Elektrodenkombinationen erreicht wurden (vor allem obere und untere Reihen, spitzennah und kabelnah).

Stimulation über das Implantat

Im Anschluss erfolgte die Stimulation über das definitive Elektrodenarray des Implantats. Hier wurde im bipolaren Modus jeweils ein Elektrodenkontakt (1 bis 12) mit der zentralen Elektrode (Nr. 13) (s. Abb. 11). getestet, es ergaben sich also die Stimulationsmuster 13 – 1; 13 – 2; 13 – 3 usw.. Dies wird in Abbildung 11 rechts exemplarisch an dem Beispiel 13 – 3 dargestellt.

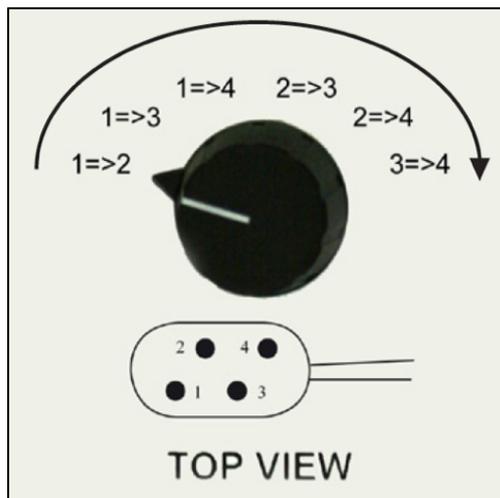


Abbildung 10: Stimmbox der ABI-Testelektrode (Quelle: Abdruck aus „Surgical Guideline Mi1200 SYNCHRONY ABI Mi1200 SYNCHRONY PIN ABI“ mit Genehmigung von MED-EL)

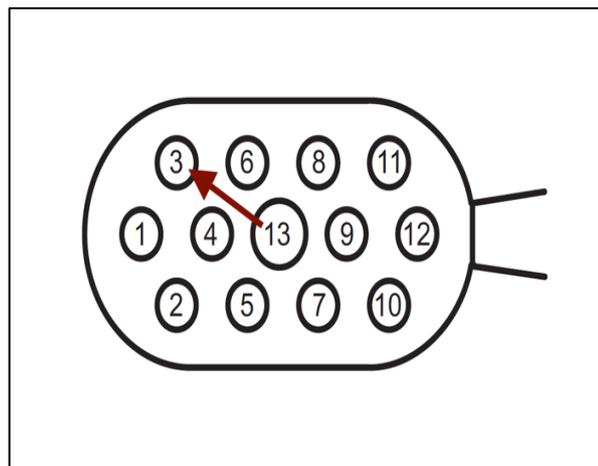


Abbildung 11: Graphische Darstellung des Elektrodenarrays eines MED-EL ABI. Beispielhaft wird die bipolare Stimulation der Elektrode 3 mit der zentralen Elektrode 13 dargestellt (Quelle: modifiziert aus „Surgical Guideline Mi1200 SYNCHRONY ABI Mi1200 SYNCHRONY PIN ABI“ mit Genehmigung von MED-EL)

Positionsänderungen des Elektrodenarrays („nach cranial“, „nach caudal“, „nach medial“, „nach lateral“) zwischen zwei Stimulationstests wurden schriftlich festgehalten, ebenso wurden Veränderungen der technischen Einstellungen, insbesondere die angewendete Stimulationsintensität und der Nachweis oder das Ausbleiben einer Signalantwort dokumentiert.

2.2.2.2 Analyse der EABR

Für die Analyse der EABR wurden die Stimulationsversuche des Implantats in finaler Position verwendet. Ausschließlich reproduzierbare EABR wurden in die Analysen einbezogen. Es wurden die am besten differenzierten EABR unabhängig der Seite (ipsi-, contralateral) ausgewertet.

Die auftretenden positiven Wellengipfel (Peaks) wurden als P1, P2 und P3 markiert. Weiterhin wurde der erste negative Peak (N1) standardisiert im Protokoll erfasst. In Fällen, in welchen der zweite Peak nicht klar abgrenzbar war und deutlich verbreitert erschien, wurde der Punkt unmittelbar nach dem aufsteigenden Ast der Welle als P2 und derjenige, welcher die endgültige negative Bewegung einleitete als P3 markiert.

Auf Grundlage der erwarteten Latenzzeiten wurden ausschließlich Wellen innerhalb eines Zeitfensters von 4 ms, welche graphisch deutlich abgrenzbar von der Morphologie des Grundrauschens waren, markiert. Wellen jenseits dieser Latenz wurden nicht-auditorischen Nebeneffekten zugeordnet und nicht mit in die Auswertung einbezogen. Zur Abgrenzung vom Stimulusartefakt (SA) wurde eine minimale Latenz von 0,2 ms festgelegt.

Bereits während der intraoperativen Messungen wurden die Peaks innerhalb des Audiologie-Teams und interdisziplinär mit der Operateurin erörtert und im System markiert. Postoperativ erfolgten die Re-Evaluation und Diskussion im Experten-Team.

2.2.2.3 Würzburger EABR-Klassifikation

Zur Bewertung der intraoperativ abgeleiteten EABR-Potentiale während ABI-Implantationen fehlen bisher einheitliche Kriterien. In Anlehnung an die modifizierte Hannover Klassifikation der ABR (Matthies and Samii 1997; Nakamura et al. 2005) und basierend auf der Analyse einer Vielzahl intraoperativer EABR des interdisziplinären Teams sowie ausführlicher Literaturrecherche wurde die Würzburger Klassifikation der EABR erstellt. Sie erlaubt aufgrund der Morphologie der abgeleiteten Potenziale eine Zuordnung in die Klassen A bis E (s. Tabelle 4):

Ein EABR der Klasse A zeigt eindeutig identifizierbare und sicher reproduzierbare Wellen (P1, P2 und P3). Bei der EABR-Klasse B sind zwei eindeutig abgrenzbare Wellen

vorhanden, wobei die zweite Welle unmittelbar aus dem negativen Abschnitt der ersten Welle als große schmale Welle hervorgeht (P1, P2). Spezifisch für die EABR-Klasse C ist ebenfalls das Auftreten von zwei Wellen; P1 sowie eine deutlich verbreiterte zweite Welle, welche als P2/P3 Komplex bezeichnet wird. Ein EABR der Klasse D zeigt nur einen, eindeutig vom Stimulus-Artefakt abgrenzbaren Peak (P1). Die Klasse E weist keine vom Stimulus-Artefakt abgrenzbare und keine reproduzierbare Welle auf.

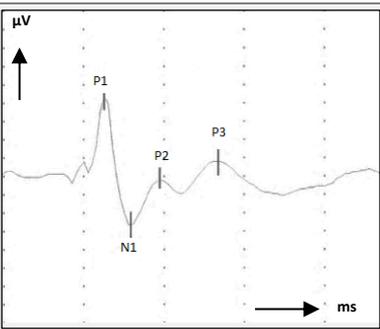
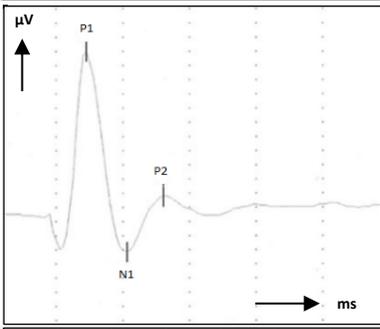
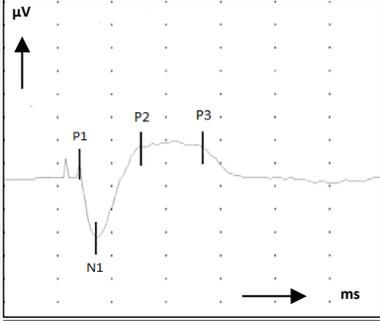
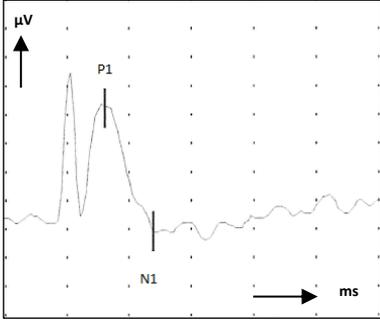
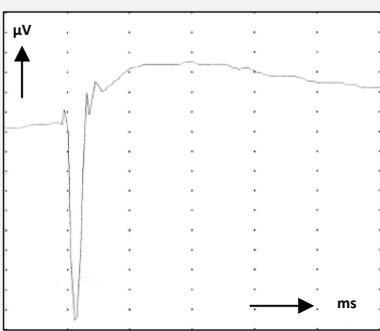
A	Präsenz von drei eindeutigen Peaks (P1, P2, P3).	
B	Präsenz von zwei eindeutigen Peaks (P1, P2).	
C	Präsenz von zwei Peaks, P1 sowie einem P2/P3 Komplex.	
D	Präsenz von 1 eindeutigen Peak (P1) mit sicherer Abgrenzbarkeit zum Stimulus-Artefakt.	
E	Keine reproduzierbaren Wellen identifizierbar, nur Stimulus-Artefakt.	

Tabelle 4: Würzburger EABR-Klassifikation (X-Achse ms, Y-Achse μ Volt)

2.2.3 Postoperative Nachsorge und Evaluation des Hörerfolges

2.2.3.1 Elektrodenkontakte mit auditorischem Sinneseindruck

Der Aktivitätszustand für jede der 12 Elektroden des ABI-Arrays wurde zu drei Zeitpunkten, bei der Erstaktivierung, beim 6-Monatstermin und beim 12-Monatstermin erfasst. Als „aktiviert“ wurden die eingeschalteten, als „deaktiviert“ alle abgeschalteten Elektroden bezeichnet. Gründe für die Deaktivierung können das Fehlen auditorischer Sensationen oder als unangenehm empfundene Nebeneffekte sein.

2.2.3.2 Evaluation des Hörerfolges mittels der Würzburger Skala für Implantat-Hören

Die Evaluation des Hörvermögens nach ABI-Implantation wird international mit verschiedenen, sonst bei Cochlea Implantaten zur Anwendung kommenden Testverfahren dokumentiert; speziell für die elektrische, hirstammnahe Hörbahnaktivierung konzipierte Verfahren und eine Berücksichtigung der NF2 gibt es bisher nicht. Eine bestehende NF2-Erkrankung kann aufgrund zusätzlicher neurologischer Störungen und eingeschränkter körperlicher und psychischer Leistungsfähigkeit das punktuelle Ergebnis am Untersuchungstag jedoch erheblich beeinflussen. Daher wurde die Würzburger Skala für Implantat-Hören auf der Basis von zwei Test-Verfahren entwickelt, dem MTP-Test und dem klinischen Test zum Verständnisfluss/ Kommunikationsfluss.

Im hiesigen Hörzentrum besteht große Erfahrung mit dem MTP-Test (Monosyllabic-Trochee-Polysyllabic Test), einem Ein- und Mehr-Silben-Verfahren, das nach sechs bzw. zwölf Monaten gepaart mit der anamnestischen und klinischen Hörfunktion im Alltag herangezogen wurde. Dieser stellt als international akzeptierter, objektiver Test eine Hauptkomponente der Würzburger Skala für Implantat-Hören dar. Die Sprachtests wurden vorzugsweise von einer weiblichen Stimme bei 65 ± 5 dB SPL, sofern möglich in der Muttersprache des Patienten, gesprochen.

2.2.3.2.1 MTP Test

Der Monosyllabic-Trochee-Polysyllabic (MTP) Test basiert auf dem von Erber und Alencewicz erarbeiteten MTS-Test (Monosyllabic-Trochee-Spondee) und gilt als einfach

zu praktizierender Sprachtest, welcher sich für die meisten Kinder über fünf Jahre als geeignet erwiesen hat, unabhängig von ihrem Hörverlust. Zur Testung wird die Implantat-Einstellung im „maximum comfort level“ (MCL) verwendet, dies entspricht dem Programm, in welchem der Patient einen angenehmen Lautheitseindruck empfindet. Zwölf Bildkarten, die jeweils vier Substantive in den Betonungskategorien einsilbig, trochäisch (ein Wort, das aus einer betonten und einer unbetonten Silbe besteht), polysyllabisch (mehrsilbig) darstellen, werden in drei Spalten vor der Testperson platziert. Während des Tests werden dann die Reizwörter / Stimuli jeweils zweimal in zufälliger Reihenfolge (insgesamt 24 Präsentationen) vorgesprochen. Aufgabe der Testperson ist es jeweils, auf das entsprechende Bild zu zeigen. Die Identifikationsreaktionen werden auf einer Verwirrungsmatrix aufgezeichnet, die sowohl die korrekten Identifikationen als auch die Fehler anzeigt. Die Antworten können auf zwei Arten bewertet werden: Prozentwörter, die richtig erkannt wurden, und Prozentwörter, die nach Betonungsmuster richtig kategorisiert wurden. Selbst wenn der Patient diese Wörter nicht verstehen kann, kann so seine Fähigkeit, Wortmuster wahrzunehmen, bewertet werden (Erber and Alencewicz 1976).

2.2.3.2.2 Klinischer Test der Kommunikationsfähigkeit im Alltag

Für das reale Sprachverstehen wurden die Anamnese zum Verstehen im persönlichen Umfeld und die klinische Evaluation der Gesprächsführung mit den Patienten herangezogen; das Hauptaugenmerk lag dabei auf der möglichen Kontinuität eines Gesprächs und der fehlenden oder vorhandenen Notwendigkeit einer zusätzlichen schriftlichen Dokumentation:

Kategorie 1 bedeutet „Hören mit sehr nützlichem Sprachverstehen ohne oder mit seltenem Lippenablesen, ohne Notwendigkeit einer schriftlichen Dokumentation (evtl. Kurztelefonat möglich)“ als beste Kategorie,

Kategorie 2 „Hören mit gewissem Sprachverstehen (Lippenablesen nötig, jedoch wenig Schriftdokumentation nötig)“,

Kategorie 3 „Hören ohne Sprachverstehen / mit Detektion von Umweltgeräuschen“ und schließlich die Kategorie 4 „kein Hören“. Die Kombination beider Evaluationsmethoden ergibt die Kategorie der Würzburger Skala für Implantat Hören.

2.2.3.2.3 Würzburger Skala für Implantat-Hören

Die Würzburger Skala für Implantat Hören berücksichtigt das Ergebnis im MTP-Test nach 6 bis 12 Monaten ($\geq 80\%$ (Kategorie 1), $\geq 40\%$ und $\leq 80\%$ (Kategorie 2), $\leq 40\%$ (Kategorie 3) und 0% (Kategorie 4) und die Kommunikationsfähigkeit im Alltag. Bei Patienten, bei denen z.B. aufgrund einer Sprachbarriere keine Sprachtestung möglich war, wurde rein die anamnestische und die klinische Evaluation verwendet. Insgesamt wurden vier Ergebnisgruppen des Hörvermögens erstellt (s. Tabelle 5).

Tabelle 5: Würzburger Skala für Implantat-Hören

<i>Kategorie</i>	<i>Beschreibung</i>	<i>Charakteristik</i>
1	Star Performer	Verständnis $\geq 80\%$ im MTP Test ohne Mundbild UND / ODER sehr nützliches Sprachverstehen (kein oder selten Lippenablesen im Gespräch bei ruhiger Umgebung, Kurztelefonat möglich), keine Schriftdokumentation notwendig.
2	Medium Performer	Verständnis $\geq 40\%$ bis $\leq 80\%$ im MTP Test ohne Mundbild ODER nützliches Sprachverstehen mit Lippenablesen (wenig Schriftdokumentation notwendig).
3	Low Performer	Verständnis $\leq 40\%$ im MTP Test ohne Mundbild UND / ODER Hören partielles Silben- oder Wörterverstehen mit vertrauten Personen / Detektion von Umweltgeräuschen.
4	No Performance	0 % Silben- oder Wörter-Verständnis im MTP Test UND Kein Hören mit ABI

2.3 Statistik

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics Subscription Version 11-2018 für Mac und Microsoft® Excel für Mac Version 16.45. An insgesamt zwei Terminen wurde die statistische Beratung für Promovierende der Medizinischen Fakultät durch die Klinik für Epidemiologie und Biometrie wahrgenommen.

Die **deskriptiven Daten** wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung dargestellt. Zur Testung auf Normalverteilung kam der Kolmogorov-Smirnov-Test und der Shapiro-Wilk-Test zum Einsatz.

Für **explorative Analysen** wurden zur Testung der Gleichheit zweier Stichproben der t-Test oder der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Bivariate Zusammenhänge verschiedener Variablen, insbesondere zu möglichen Korrelationen der EABR-Befunde mit den Hörergebnissen wurden mittels Pearson / Spearman und Kendalls-Tau b untersucht und mittels Kreuztabellen dargestellt.

3 Ergebnisse

Die Übersichtstabelle im Appendix gibt einen Überblick über soziodemographische, präoperative, intraoperative und postoperative Daten der Patienten. Alle Ergebnisse werden im Folgenden ausführlich beschrieben.

3.1 Stichprobenbeschreibung

Bei 22 von den 30 in die Studie aufgenommenen Patienten waren sowohl technisch einwandfreie intraoperative EABR-Messungen, der Elektrodenstatus nach 6 bzw. 12 Monaten als auch eine Hörevaluation zum gleichen Zeitpunkt vorhanden. Diese werden im Folgenden charakterisiert und analysiert.

Die analysierten 22 Patienten (12 weiblich, 10 männlich) waren zum Zeitpunkt der Operation zwischen 15 und 64 Jahre alt, durchschnittlich 37 Jahre \pm 14 Jahre. Alle Patienten der Studie waren an Neurofibromatose Typ 2 erkrankt. Bei 5 (22,7%) Patienten handelte es sich um die erste Intervention auf der zu operierenden Seite, bei 13 (59,1%) Patienten um die erste Rezidiv-Operation, bei 2 (9,1%) Patienten handelte es sich bereits mindestens um die zweite Rezidiv-Operation, in 2 Fällen (9,1%) lagen nach auswärtigen Vorbehandlungen keine Informationen vor. Bei 14 Patienten (63,6%) wurde ein Modell der Reihe „Pulsar“ und bei 8 Patienten (36,4%) ein Modell der Reihe „Synchrony“ implantiert. Die Implantation des ABI erfolgte bei 10 Patienten (45,5 %) auf der linken und bei 12 Patienten (54,5 %) auf der rechten Seite.

3.2 Präoperativer Status

3.2.1 Tumorausdehnung

In 21 Fällen (95,5%) wurde die Tumorresektion eines VS direkt vor ABI-Implantation in derselben Sitzung vorgenommen bzw. maximal einen Monat vorher. Bei einem Fall (4,5%) bestand ein Abstand zur Tumoroperation von mehreren Monaten. Bei der Analyse der Tumorausdehnung nach Hannover Klassifikation lagen somit Daten von 21 Patienten vor, es ergab sich folgende Verteilung: Bei einem Patienten lag das Tumorstadium T2 vor. Alle anderen Patienten hatten Tumoren der Klasse T3 oder höher, – dies bedeutet eine wesentliche Tumorausdehnung des VS in den Kleinhirnbrückenwinkel – der Großteil der Patienten zeigte bereits die Klasse 4. In Klasse

T3a war ein Patient (4,5%), vier (18,2%) in Klasse 3b. In Klasse T4a der Tumorausdehnung nach Hannover Klassifikation lagen sechs Patienten (27,3%). Ab dieser Klasse besteht eine Kompression des Hirnstamms. Weitere 6 Patienten (27,3%) wiesen Klasse T4b auf und 3 Patienten (13,6 %) fielen in Klasse 5 (s. Abb. 12). Somit bestand bei 19 Patienten eine Beteiligung des Hirnstamms, bei 15 Patienten eine Hirnstammkompression.

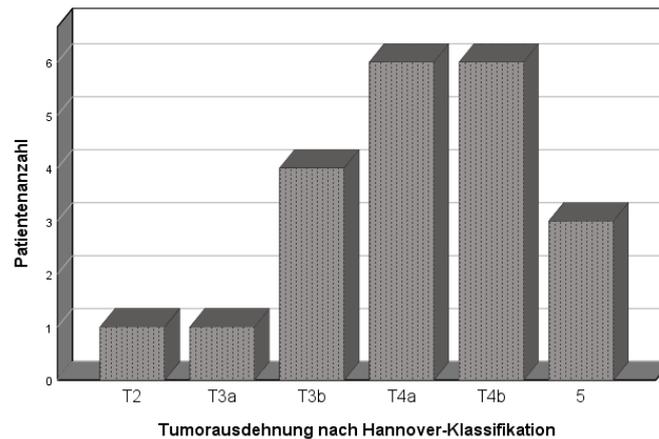


Abbildung 12: Tumorausdehnung nach erweiterter Hannover Klassifikation

3.2.2 Präoperatives Hörvermögen

Die präoperative Hörfunktion auf der Implantat-Seite entsprach in 18 Fällen (81,8 %) einer Taubheit, in vier Fällen (18,2 %) war ein minimales Resthören in Form einer Wahrnehmung von Geräuschen vorhanden. Eine normale Hörfunktion auf der OP-Seite, ggf. auch mithilfe eines Hörgerätes, war in keinem Fall nachweisbar. Fast zwei Drittel der Patienten (n = 14, 63,6%) war auch auf der Gegenseite bereits ertaubt, in zwei Fällen lagen keine Informationen vor.

Tabelle 6: Präoperatives Hörvermögen der OP-Seite und der Gegenseite

Präoperatives Hörvermögen	OP-Seite	Gegenseite
Normal	0	0
Sprachverständnis vorhanden	0	2
Sprachverständnis mit Hörgerät	0	2
Wahrnehmung von Umweltgeräuschen	4	2
Taubheit	18	14

3.3 Analyse der intraoperativen elektrophysiologischen Messungen des Implantats in finaler Position

3.3.1 Anzahl getesteter Elektroden

Die Anzahl der intraoperativen Teststimulationen variierte zwischen den Patienten. Standardmäßig wurden die EABR der Stimulationstests in finaler Position ausgewertet. Die niedrigste Anzahl der getesteten Elektroden war eine Elektrode, die höchste Anzahl 12 Elektroden, im Mittel wurden 7 Elektroden getestet ($SD \pm 3$) (s. Abb. 13).

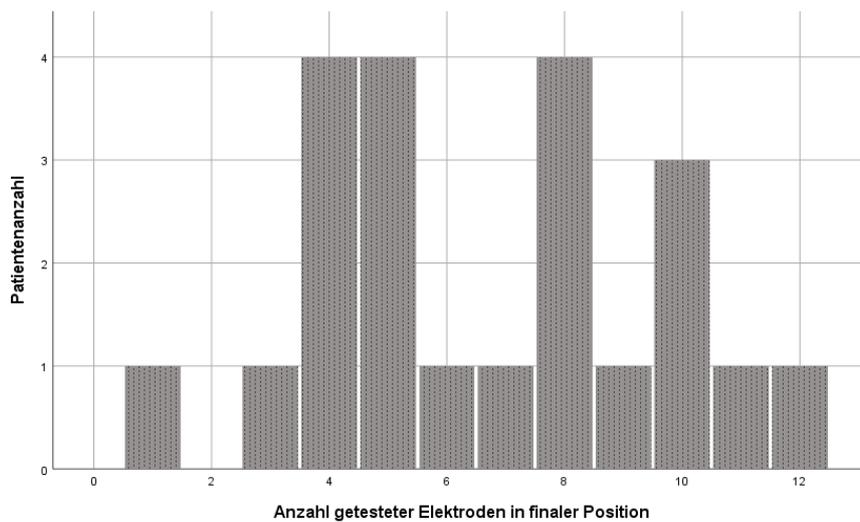


Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Anzahl getesteter Elektroden in finaler Position

3.3.2 Anzahl der aufgetretenen Wellen

Bei 146 ausgewerteten Stimulationssets wurden in 7 Fällen EABR der Klasse A mit drei Peaks bei 115 wurden zwei Peaks, Klasse B oder C, identifiziert. In 13 Fällen war ein einzelner abgrenzbarer Peak vorhanden (Klasse D) und 11-mal zeigte sich keine eindeutige Antwort (Klasse E) nach elektrischem Stimulationsversuch.

Tabelle 7: Anzahl der aufgetretenen EABR-Peaks beim Stimulationstest

	3 Peaks	2 Peaks	1 Peak	Kein Peak
EABR in finaler Position (n = 146)	7 4,8%	115 78,8%	13 8,9%	11 7,5%

3.3.3 Latenz

Die Latenzen der Peaks 1 bis 3 nach Stimulation betragen zwischen 0,23 und 2,95 ms. Bei der Betrachtung der Latenzzeiten der verschiedenen Wellen wurden Mittelwert, Standard-Abweichung, Varianz sowie die Streubereiche bestimmt (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Deskriptive Statistik der aufgetretenen EABR-Wellen und deren Latenzen in finaler Position. ¹ Differenz aus maximaler Latenz und minimaler Latenz.

Welle	N	Streubereich ¹ (ms)	Minimum (ms)	Maximum (ms)	Mittelwert (ms)	Standard- Abweichung	Varianz
P1	135	0,41	0,23	0,64	0,42	0,096	0,009
N1	129	0,85	0,42	1,27	0,82	0,138	0,019
P2	118	1,22	0,90	2,12	1,43	0,240	0,058
P3	32	1,31	1,64	2,95	2,40	0,329	0,109

Für P1 wurden n = 135 Markierungen ausgewertet, die Latenz lag im Mittel bei 0,42 ms (0,23 bis 0,64 ms, SD ± 0,096 ms). Für N1 wurden n = 129 Markierungen ausgewertet, die Latenz lag im Mittel bei 0,82 ms (0,42 bis 1,27 ms, SD ± 0,138 ms). P2 (n = 118) wurde zwischen 0,90 und 2,12 ms (Mittelwert 1,43 ms, SD ± 0,240) markiert. P3 trat bei 32 Analysen bei einer Latenz von 1,64 – 2,95 ms (Mittelwert 2,40 ms, SD ± 0,329) auf.

Innerhalb eines einzelnen Patienten zeigten die Peak-Latenzen nur geringe Streuungen; dies wird graphisch in Abbildung 14 am Beispiel von Patient-ID 17 gezeigt wird.

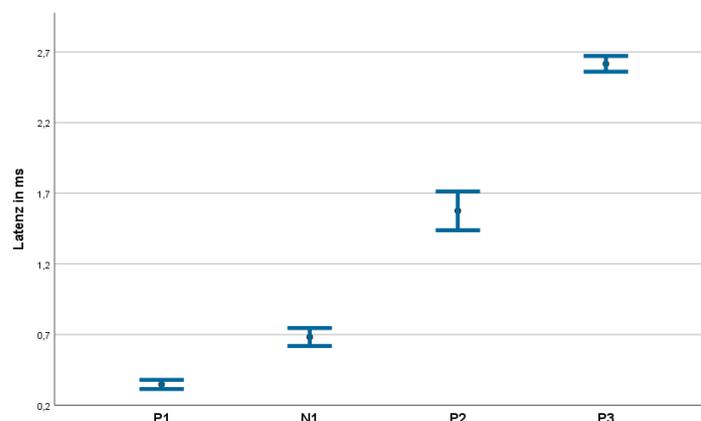


Abbildung 14: Streuung der Latenzzeiten der einzelnen EABR-Wellen bei Patient ID 17

3.3.4 Würzburger EABR Klassifikation

3.3.4.1 Einordnung der EABR in die Würzburger Klassifikation

Alle EABR in finaler Position konnten mit der Würzburger EABR Klassifikation eingeordnet werden. Insgesamt wurden 146 Messungen analysiert. Hiervon entsprachen mehr als die Hälfte (n = 91, 62,3%) der EABRs der Klasse B. Sieben EABRs (4,8%) wurden der Klasse A zugeordnet und 24 (16,4%) der Klasse C. In Klasse D wurden 13 (8,9%) Messungen und in Klasse E elf (7,5%) Messungen eingestuft.

3.3.4.2 Verteilung der EABR-Klassen

Betrachtet man die Verteilung der Potentiale einzelner EABR-Klassen auf die einzelnen Patienten ergibt sich folgendes Bild.

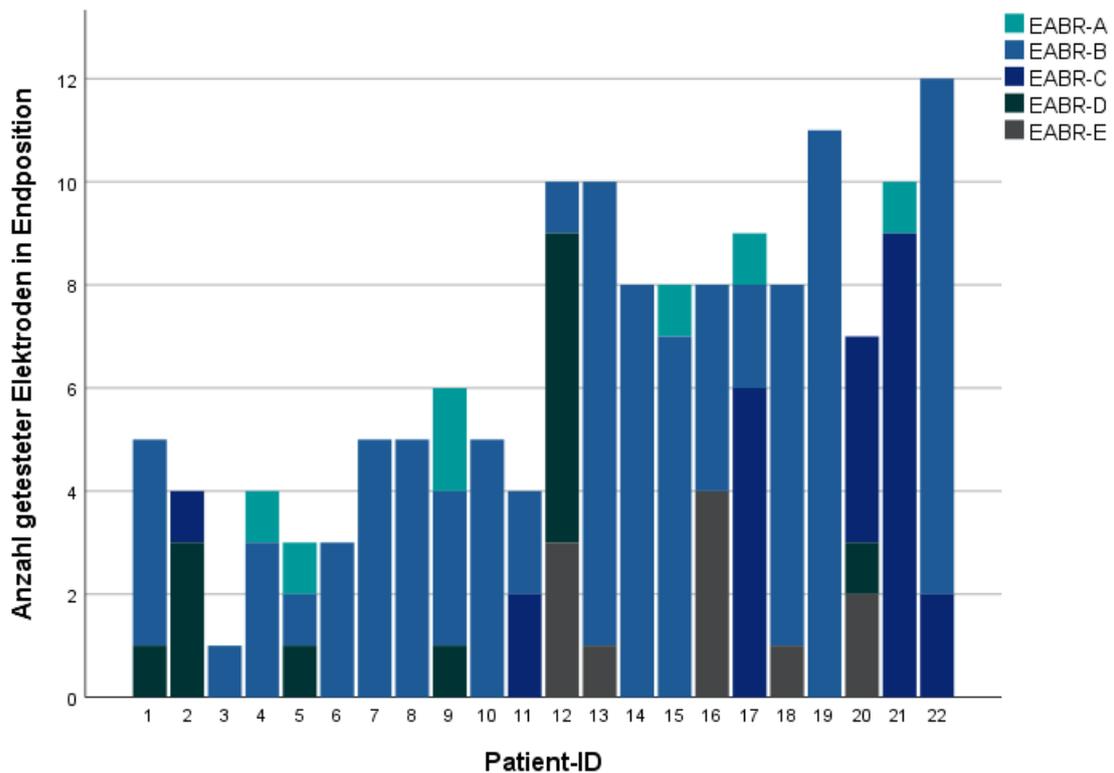


Abbildung 15: Anzahl der EABR-getesteten und klassifizierten Elektroden in Endposition

In Abbildung 15 werden mehrere wichtige Aspekte deutlich:

- (1) Die Anzahl der in Endposition getesteten Elektroden variierte zwischen den Patienten.

- (2) Beim selben Patienten können bei der Stimulation verschiedener Elektroden unterschiedliche Wellenformen/ - konfigurationen der EABR vorkommen.
- (3) Die EABR-Klassen A, D und E verteilen sich in dieser Studie auf nur wenige Patienten.
- (4) Bei 19 Patienten wurde die EABR-Klasse B nachgewiesen; nur drei Patienten (ID 2, 20 und 21) zeigten an keiner getesteten Elektrode eine EABR-Klasse B.

3.4 Postoperative Ergebnisse

3.4.1 Postoperativer Elektrodenstatus

In allen untersuchten Fällen konnten bei Erstaktivierung (EA) Elektroden mit subjektiv auditorischem Eindruck aktiviert werden. Sechs bis 12 Monate später betrug die minimale Anzahl aktiver Elektroden null, maximal waren alle 12 Elektroden aktiviert. Mittels t-Test und Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test konnte eine Gleichheit zwischen den Stichproben „aktivierte Elektroden 6 Monate nach EA“ und „aktivierte Elektroden 12 Monate nach EA“ gezeigt werden. Auf dieser Grundlage wurden die beiden Stichproben für weitere Analysen gepaart.

Bei EA konnten im Mittel 8,45 Elektroden aktiviert werden ($SD \pm 3,019$), bei 5 Patienten (22,7%) wurden alle 12 Elektroden aktiviert (s. Abb. 16)

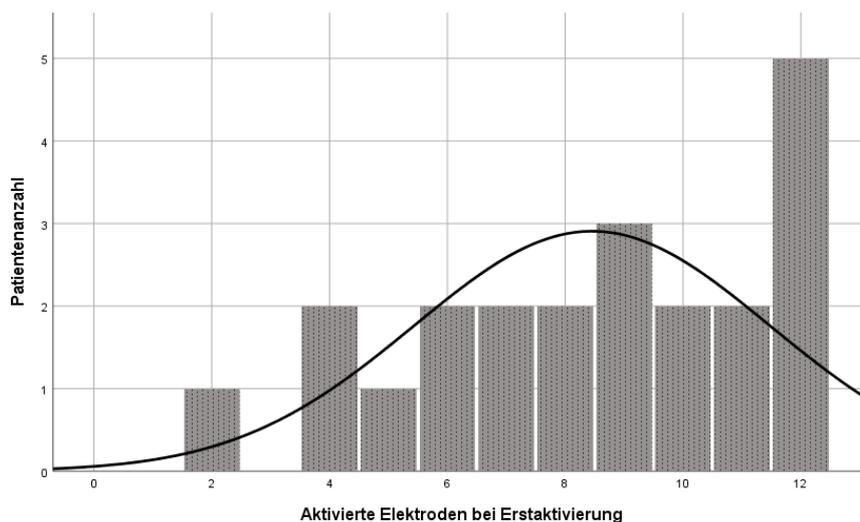


Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der aktivierten Elektroden bei Erstaktivierung

Sechs bzw. 12 Monate später waren im Mittel 7,68 Elektroden aktiviert ($SD \pm 2,868$). Dies entspricht im t-Test einem signifikanten Unterschied ($< 0,05$) verglichen mit der Anzahl bei EA. Bei 17 ABI-Trägern (77,2%) waren 6 oder mehr Elektroden aktiviert, in 2 Fällen (9,1%) erreichten alle 12 Elektroden einen auditorischen Eindruck, in einem Fall (4,5%) mussten alle Elektroden deaktiviert werden. Am häufigsten konnten 7 bzw. 8 (jeweils 18,2 %) Elektroden für Höreindrücke genutzt werden (s. Abb. 17).

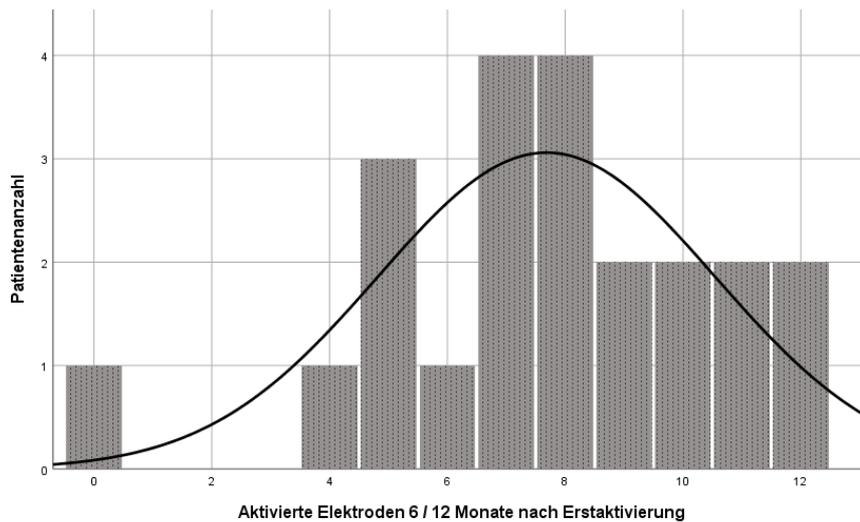


Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der aktivierten Elektroden 6 / 12 Monate nach Erstaktivierung

3.4.2 Hörergebnis

Die Bewertung des Hörergebnisses erfolgte mit Hilfe der Würzburger Skala für Implantat-Hören (s. Abschnitt 2.2.3.2.3 und Tabelle 5). Zunächst wurden die Ergebnisse des MTP-Silben-Tests und die klinische Kommunikationsfähigkeit geprüft und anschließend in die jeweiligen Kategorien der Würzburger Skala für Implantat-Hören eingeordnet.

3.4.2.1 Ergebnis im MTP Test

Ein Teilverstehen im MTP Test ohne Mundbild nach 6 oder 12 Monaten war bei 17 Patienten vorhanden. Bei fünf Patienten war ein anderer Sprachtest erfolgt oder eine Sprachtestung war aufgrund einer Sprachbarriere nicht möglich.

Der Mittelwert des MTP für Silben- und Worterkennung ohne Mundbild betrug im vorhandenen Patientenkollektiv 68,41% ($SD \pm 35,98\%$). Der Median betrug 85,4 %. Zehn Patienten (45,5 %) erreichten ein Ergebnis von über 80 %, bei vier Patienten (18,2 %) lag

das Ergebnis zwischen 40 und 80 %, drei Patienten (13,6 %) hatten kein messbares Silbenverstehen.

3.4.2.2 Hörergebnis in der klinischen Testung

Gemäß der klinischen Einordnung der Kommunikationsfähigkeit erreichten nach 12 Monaten sieben Patienten (31,8 %) Kategorie 1, acht Patienten (36,4 %) Kategorie 2, sechs Patienten (27,3 %) Kategorie drei und ein Patient (4,5 %) Kategorie 4.

3.4.2.3 Hörerfolg gemäß der Würzburger Skala für Implantat Hören

In sieben Fällen unterschied sich die Zuordnung zu einer Kategorie nach den beiden Methoden um einen Rang, zwei davon lagen in Kategorie 4 nach MTP-Test. Diese Fälle und deren finale Gruppierung werden im Folgenden dargestellt.

3.4.2.3.1 Patienten mit divergenter Kategorie im MTP-Test und klinischer Bewertung

Patient-ID 3:

Dieser Fall wurde nach MTP-Test in Kategorie 1 eingeordnet, nach klinischer Bewertung in Kategorie 2. Da die Patientin auch im HSM-Satztest ein Sprachverständnis ohne Mundbild von > 30% erzielen konnte, wurde sie in Kategorie 1 der Würzburger Skala für Implantat-Hören eingeordnet.

Patient-ID 5:

Hier bestand nach MTP-Test die Kategorie 1, nach klinischer Bewertung die Kategorie 2. Das Ergebnis im MTP-Test ohne Mundbild nach 6 Monaten lag hier bei 75 %, nach 12 Monaten bei 83,3%. Das beste Ergebnis im rein akustischen HSM-Test lag < 20%. In Zusammenschau mit dem klinischen Befund wurde der Patient in Kategorie 2 der Würzburger Skala für Implantat-Hören eingestuft.

Patient-ID 6:

Auch dieser Fall wurde nach MTP-Test in Kategorie 1 eingeordnet, nach klinischer Prüfung in Kategorie 2-3. Im HSM-Test ohne Mundbild lag das Ergebnis bei 5,7%, klinisch wurde kein offenes Sprachverstehen dokumentiert, deshalb wurde der Patient in Kategorie 2 der Würzburger Skala für Implantat-Hören eingestuft.

Patient-ID 8:

Dieser Fall wurde ebenfalls nach MTP-Test in Kategorie 1 eingeordnet, nach klinischer Prüfung in Kategorie 2. Der Patient erreichte im HSM-Test ohne Mundbild nach 12 Monaten 38,7%, weshalb er in Kategorie 1 der Würzburger Skala für Implantat-Hören eingestuft wurde.

Patient ID 10:

Im MTP-Test lag ein Ergebnis mit 66,7% vor. Klinisch anamnestisch war Erkennen von Umweltgeräuschen möglich, jedoch keinerlei Sprachverstehen. Somit erfolgte die Einordnung zur Kategorie 3.

Patient-ID 13:

Nach MTP-Test wurde dieser Patient Kategorie 4 zugeordnet, da ein MTP-Test ohne Mundbild nach 12 Monaten nicht durchführbar war. Klinisch zeigte sich jedoch, dass das ABI täglich benutzt wird und eine Detektion von Umweltgeräuschen möglich ist. Das Lippenablesen wird unterstützt, eine Sprachkommunikation sei auch in ruhigen Dialogsituationen schwierig, jedoch mit vertrauten Personen möglich. Im MTP-Test mit Mundbild erreichte der Patient 83,3%. Der Patient wurde demnach in Kategorie 3 der Würzburger Skala für Implantat-Hören zugeordnet.

Patient-ID 15:

Auch dieser Patient wurde nach MTP-Test in Kategorie 4 eingestuft. Klinisch / anamnestisch zeigte sich jedoch, dass hohe und tiefe Geräusche mit dem ABI wahrgenommen werden, weshalb der Patient in Kategorie 3 der Würzburger Skala für Implantat-Hören eingestuft wurde

3.4.2.3.2 Finale Einordnung in die Würzburger Skala für Implantat Hören

Alle Patienten konnten in die Würzburger Skala für Implantat-Hören eingeordnet werden. 95,5% der Fälle konnten in eine Kategorie mit nutzbarem Höreindruck (Kategorie 1 – 3) eingeordnet werden, in einem Fall konnte kein nützliches Hören mit ABI (Kategorie 4) erzeugt werden. 15 Patienten (68,2%) erzielten Sprachverständnis (Kategorie 1 und 2), davon waren 6 „Medium Performer“ mit einem gewissen

Sprachverstehen und 9 „Star Performer“. Bei Letzteren war durch das ABI ein sehr nützliches Sprachverstehen, z.B. ein Kurztelefonat, möglich (s. Abb. 18)

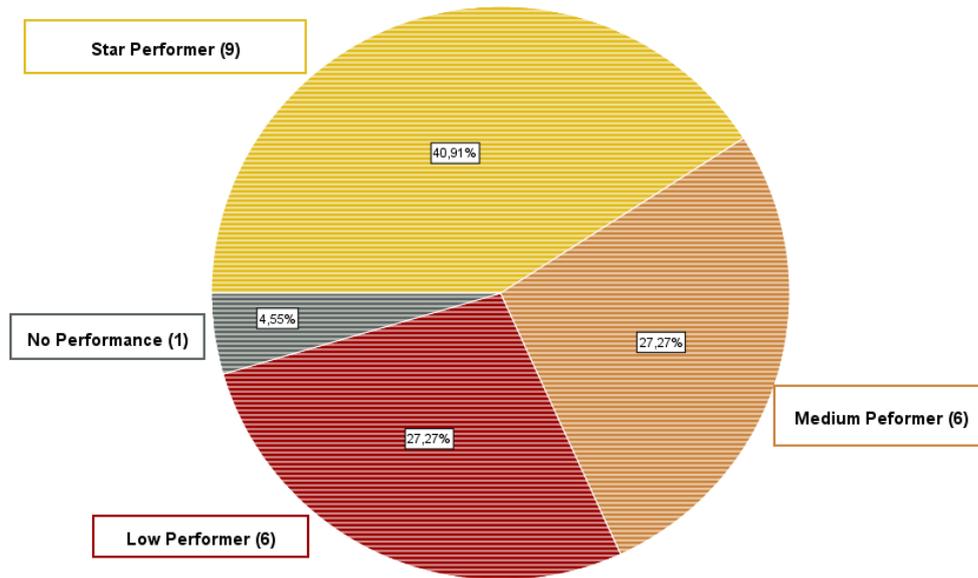


Abbildung 18: Hörvermögen der Studienpopulation nach Würzburg Skala. Die Zahlen in Klammern entsprechen jeweils der Anzahl der Patienten der jeweiligen Kategorie

3.5 Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen

Nun wurden das präoperative Tumorstadium, die Morphologie und die Latenz der intraoperativen EABR, der postoperative Elektrodenstatus und das Hörvermögen auf mögliche Zusammenhänge untersucht.

3.5.1 Korrelation von Tumorausdehnung und Latenz der EABR-Peaks

Die Korrelationsprüfung der präoperativen Tumorausdehnung und der Latenz der EABR-Peaks zeigte das Koeffizient nach Kendall-Tau-b eine signifikante ($p < 0,005$) positive Korrelation zwischen zunehmendem Tumorstadium nach Hannover Klassifikation und der Latenz von Peak 2 (Kendall-Tau-b = 0,332). Der Zusammenhang wird in Abbildung 19 veranschaulicht.

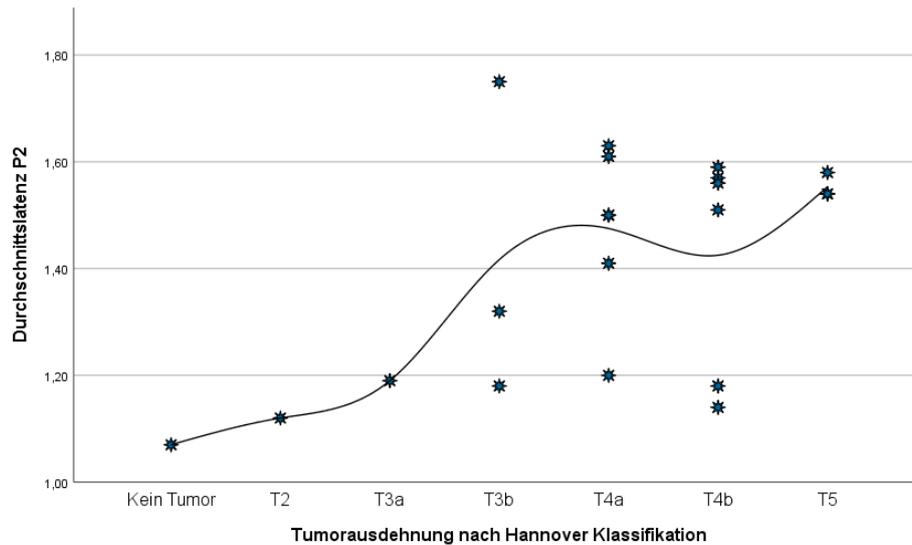


Abbildung 19: Streudiagramm des Zusammenhangs zwischen der präoperativen Tumorausdehnung nach Hannover Klassifikation und der zugehörigen P2-Latenz; ein Markierungspunkt (*) entspricht einem Patienten

3.5.2 Präsenz intraoperativer EABR als Prädiktor für postoperatives Hörvermögen

EABR Potentiale der Klassen A – D konnten bei allen untersuchten Patienten erzeugt werden. Bei Erstaktivierung gaben subjektiv ebenfalls alle Patienten für mindestens eine Elektrode ein auditorisches Korrelat an. Nutzbares Hörvermögen, entsprechend der Klassen 1 – 3 der Würzburger Skala für Implantat Hören zeigte sich nach 6 bzw. 12 Monaten in 95,5 % (n = 21) der Fälle. Die Ableitung positiver intraoperativer EABRs korrelierte in rund 95 % mit postoperativem Hörvermögen, war jedoch in rund 4,5 % falsch positiv.

3.5.3 Zusammenhang von Morphologie des intraoperativen EABR und postoperativem Hörvermögen

Die intraoperativen EABR-Klassen A – E wurden auf eine mögliche Korrelation mit dem postoperativen Hörvermögen nach Würzburger Skala untersucht.

Abbildung 15 in Abschnitt 3.3.4.2 macht deutlich, dass die Anzahl der getesteten Elektroden zwischen den Patienten variierte, und zeigt, dass sich die selten vorkommenden EABR-Klassen A, D und E auf nur wenige Patienten verteilen. Aus diesem Grund wurden für Korrelationen die relativen Anteile der EABR-Klassen bezogen auf die gesamt getesteten Elektroden eines Patienten verwendet.

Für die relativen Anteile einer EABR-Klasse an der Gesamtzahl der getesteten Elektroden in finaler Position zeigt sich für keine Klasse ein signifikanter Zusammenhang mit dem Hörvermögen ($p < 0,05$). Die Korrelationskoeffizienten für die Klassen A, B, C und E liegen hier jeweils $< 0,14$ (s. Tabelle 9).

Tabelle 9: Kendall-Tau-b für Klasse Würzburger Hörvermögen * Relative Anzahl EABR - Klasse an n getesteten Elektroden in finaler Position

	Klasse A	Klasse B	Klasse C	Klasse D	Klasse E
Kendall-Tau-b	-0,007	0,065	0,140	-0,325	0,030

Zu berücksichtigen gilt es, dass für die Klassen A, C, D und E nur sehr niedrige Anzahlen ausgewertet werden konnten. Diese verteilten sich auf nur wenige Patienten. Zum Beispiel lagen nur 13 EABRs in Klasse D; sechs dieser EABRs zeigten sich bei Patient-ID 12. Dies entsprach 60% der vorhandenen Signale in Endposition. Patient-ID 12 fand sich später in Klasse 2 im Hörvermögen. Weitere 3 EABRs der Klasse D zeigten sich in Patient-ID 2. Hier entsprach dies sogar 75% der vorhandenen Signale in Endposition, bei einer späteren Klasse 1 im Hörvermögen. So lässt sich der verhältnismäßige hohe negative Koeffizient der Klasse D erklären. Gleichzeitig zeigen diese Beispiele auch, dass zumindest in diesen Einzelfällen bei einer überwiegenden Anzahl an Klasse D Potentialen ein sehr gutes Hörvermögen erzielt werden konnte.

3.5.4 Korrelation aktiver Elektroden mit dem Hörergebnis

Der Kendall-Tau-b Rangkoeffizient für den Zusammenhang der aktiven Elektroden nach 6 oder 12 Monaten und dem Hörvermögen nach Würzburg Skala liegt bei -0,128. Die Anzahl aktiver Elektroden sinkt also tendenziell leicht mit steigender Kategorie der Würzburger Klassifikation für Hörvermögen. Wie in Abbildung 20 ersichtlich wird eine Kategorie mit Hörvermögen erst ab mindestens vier aktiven Elektroden erreicht.

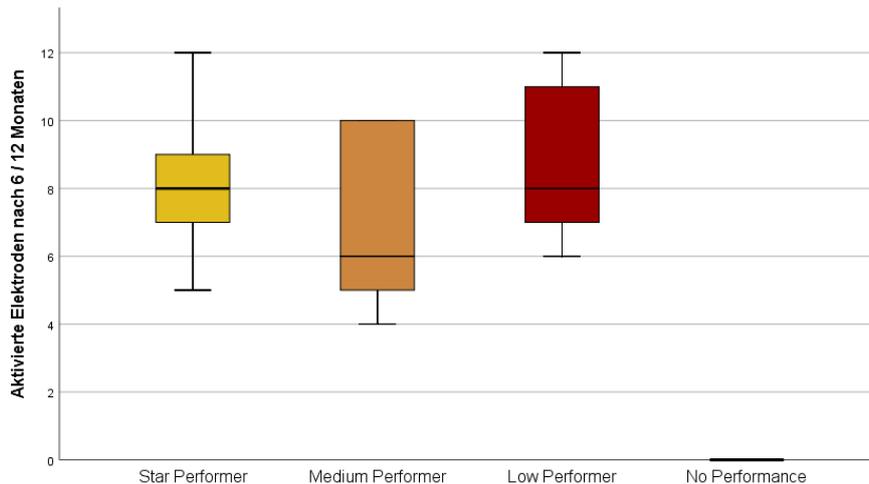


Abbildung 20: Verteilung der Anzahl aktiver Elektroden nach 6 / 12 Monaten in den jeweiligen Kategorien des Hörvermögens nach Würzburg Klassifikation für Implantat Hören

3.5.5 Korrelation von EABR und aktiver Elektrodenanzahl bei Erstaktivierung

Hier werden die relativen Anteile der vorkommenden EABR-Klassen mit der Anzahl aktiver Elektroden bei Erstaktivierung korreliert. Das intraoperative EABR Signal einer Elektrode wird schließlich mit dem postoperativem Aktivitätsstatus dieser Elektrode korreliert.

3.5.5.1 Relative Anteile der EABR-Klasse und Anzahl aktiver Elektroden bei Erstaktivierung

Hier wurden die relativen Anteile der einzelnen EABR-Klassen mit der Anzahl der aktiven Elektroden in einer Tabelle dargestellt. Die relativen Anteile der EABR-Klassen wurden hier zur Übersichtlichkeit in sechs Kategorien gruppiert. Die Betrachtung der Klasse B zeigt, dass sowohl mit niedrigen als auch mit hohen Anteilen dieser Klasse postoperativ eine hohe Anzahl aktiver Elektroden möglich war, wobei ein Anteil von über 80% in 7 von 10 Fällen mit mindestens 7 aktiven Elektroden einher ging. In einem einzelnen Fall mit einem hohen Anteil dieser Klasse intraoperativ waren postoperativ bei Erstaktivierung nur 2 – 3 Elektroden auditorisch.

Tabelle 10: Tabellarische Darstellung des Zusammenhangs zwischen den akustisch aktiven Elektroden bei Erstaktivierung und EABR-Klasse

EABR - Klasse	Anteil EABR – Klasse / n getestete Elektroden	Aktive Elektroden Erstaktivierung					
		10-12	7-9	6	4-5	2-3	0
A	0%	8	6	0	1	1	0
	1-20%	2	0	1	0	0	0
	21-40%	0	1	1	1	0	0
	41-60%	0	0	0	0	0	0
	61-80%	0	0	0	0	0	0
	81-100%	0	0	0	0	0	0
	B	0%	2	1	0	0	0
1-20%		1	0	0	0	0	0
21-40%		1	0	0	1	0	0
41-60%		2	1	0	0	0	0
61-80%		1	0	1	1	0	0
81-100%		2	5	1	1	1	0
C	0%	5	6	2	2	1	0
	1-20%	0	0	0	1	0	0
	21-40%	0	1	0	0	0	0
	41-60%	2	0	0	0	0	0
	61-80%	1	0	0	0	0	0
	81-100%	1	0	0	0	0	0
D	0%	7	5	2	1	1	0
	1-20%	2	1	0	0	0	0
	21-40%	0	0	0	1	0	0
	41-60%	1	0	0	0	0	0
	61-80%	0	1	0	0	0	0
	81-100%	0	0	0	0	0	0
E	0%	6	7	2	2	0	0
	1-20%	1	0	0	0	1	0
	21-40%	2	0	0	0	0	0
	41-60%	1	0	0	0	0	0
	61-80%	0	0	0	0	0	0
	81-100%	0	0	0	0	0	0

3.5.5.2 Korrelation zwischen intraoperativem EABR Signal und postoperativem Elektrodenstatus einer Elektrode

Zur differenzierten Analyse eines möglichen Zusammenhanges zwischen EABR-Qualität und Elektrodenstatus wurde anschließend das Ergebnis der intraoperativen Stimulation einer einzelnen Elektrode (e.g. „1“) mit ihrem Status („aktiv“, „inaktiv“) bei Erstaktivierung dargestellt. Hier konnten nur Patienten bei denen Messungen mit dem finalen Implantat (keine Messungen der Testelektrode in finaler Position) vorlagen einbezogen werden. Die meisten Potentiale konnten auch hier für Klasse B ausgewertet werden. In allen Klassen waren über 64% der Elektroden „akustisch“ und somit aktivierbar.

Tabelle 11: Zusammenhang zwischen intraoperativer Würzburger EABR-Klasse einer Elektrode und deren Elektrodenstatus bei Erstaktivierung

		<i>Elektrodenstatus EA</i>		
		n	aktiv	deaktiviert
<i>Intraoperative EABR-Klasse (n = 105)</i>	A	3	2 (66,7%)	1 (33,3%)
	B	59	38 (64,4%)	21 (35,6%)
	C	22	18 (81,9%)	4 (18,1%)
	D	10	10 (100%)	0 (0,0%)
	E	11	10 (90,9%)	1 (9,1%)

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Nach intraoperativer Stimulation mittels ABI zeigten sich EABR-Antworten mit null bis 3 Vertex-positiven Peaks (P1, P2, P3), welche in dieser Kohorte im Mittel nach 0,42 ms (P1), 1,43 ms (P2) bzw. 2,40 ms (P3) auftraten. Eine 2-Peak Wellenform war in dieser Studie die am häufigsten beobachtete Morphologie (78,8%). Bei der Stimulation unterschiedlicher Elektrodenkontakte zeigten sich Unterschiede in der EABR-Wellenmorphologie. Alle Antworten konnten in eine der fünf Kategorien der Würzburger EABR-Klassifikation eingeordnet werden.

Für die Latenz von P2 konnte eine statistisch signifikante Korrelation mit der Tumorausdehnung nach Hannover Klassifikation gezeigt werden.

Die Einstufung des Hörergebnisses mit ABI in NF2 nach Ergebnis im MTP-Test und nach Kommunikationsfähigkeit im Alltag unterschied sich in 7 von 22 Fällen (31,2%) um eine Kategorie. Bei der Einordnung in die Würzburger Skala für Implantat-Hören zeigte sich nach Diskussion der divergenten Fälle in 2 Fällen die Kategorisierung zugunsten des Ergebnisses im MTP-Test und in 5 Fällen zugunsten des Ergebnisses der Kommunikationsfähigkeit im Alltag.

Nützliches Hören mit ABI konnte in 95,5% der Patienten gezeigt werden, davon erzielten 68,2% Sprachverständnis.

Die Auslösbarkeit reproduzierbarer intraoperativer EABRs konnte in 95,5% Hörvermögen vorhersagen.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Diskussion des Patientenkollektivs

4.2.1.1 Studiendesign und Patientenselektion

In dieser Studie wurden ausschließlich an NF2 erkrankte Patienten untersucht. Sie stellen bis dato die größte Gruppe der ABI-Empfänger dar.

Eine Zulassung für ABI-Implantationen bestand in der EU lange Zeit nur bei Taubheit oder drohender Ertaubung im Rahmen einer NF2-Erkrankung, weiterhin ab einem Lebensalter von mindestens 15 Jahren. Das MED-EL ABI erhielt 2018 eine weitergehende Zulassung mit CE-Kennzeichnung (CE = Communauté Européenne), welche die Indikationen deutlich erweiterte. So können seither Patienten ab einem Alter von 12 Monaten, welche nicht von einem CI profitieren, unabhängig von der Ätiologie mit einem ABI versorgt werden.

Im Vergleich mehrerer Studien scheinen Patienten, bei welchen eine ABI-Implantation nicht aufgrund eines durch einen Tumor verursachten Hörverlust erfolgt, im Hörergebnis mit ABI wesentlich besser abzuschneiden (Colletti et al. 2005; Moller 2006; Colletti et al. 2009). Colletti und Kollegen fanden beispielweise 2005 59 % offenes Sprachverstehen bei non-NF2 vs. 10 % bei NF2. Dies suggeriert, dass bei der Analyse der Ergebnisse und Identifikation möglicher Prädiktoren, eine isolierte Betrachtung der beiden Patientengruppen sinnvoll ist. Ob Erkenntnisse aus der NF2-Gruppe auf alle ABI-Träger übertragbar sein können, bedarf weiterer Analysen.

Die Erwartungshaltung, Compliance, individuelle Motivation und Einstellung eines Patienten bzgl. des ABI sind essenzielle Basisfaktoren für die subjektiv empfundene Nützlichkeit des Implantats (Lenarz et al. 2002; Otto et al. 2002). Patienten mit einer Demenz oder Depression stellen aus diesem Grund keine geeigneten Kandidaten für ein ABI dar.

4.2.1.2 Verwendete Implantate

Alle Patienten des untersuchten Kollektivs wurden mit Implantaten der Firma MED-EL (PULSARci100 und Mi12000 Synchrony) versorgt, welche aus einem „12 + 1“-

Elektrodenarray bestehen; dieses beinhaltet 12 Stimulationskontakte und eine Referenz.

Bisher eingesetzte Implantate mit Marktanteilen über 20% stammen von den Herstellern MXM digisonic Frankreich, MED-EL, Starnberg und Innsbruck, und Cochlear Nucleus (Kießling 2018). Die Anzahl der Elektroden der verfügbaren ABI-Systeme reicht von 8 bis 21 Elektrodenkanälen. Der Unterschied der Elektrodenverteilung und -anzahl ist historisch begründet aufgrund von zeitlich parallelen Entwicklungen von Mehr-Kanal-Systemen. Initial entwickelte sich in Kooperation mit der Firma Cochlear ein europäisches Model (Nucleus multichannel ABI device) mit 21 Elektroden welches erstmals in Verona, Italien implantiert wurde und ein nordamerikanisches mit acht Elektroden, erstmals implantiert am HEI (Laszig et al. 1999; Wong et al. 2019). Für beide Modelle konnten schon früh gleichwertige Ergebnisse im Hörvermögen bestätigt werden (Otto and Staller 1995; Otto et al. 2002; Nevison et al. 2002).

Grundsätzlich werden bei ABI-Implantation die neuesten Technologien von Cochlea-Implantaten und dieselben Sprachprozessoren wie bei den CIs mit einem modifizierten, an den Hörkernkomplex adaptierten Elektrodenarray verwendet. Dass eine elektrophysiologisch auf den Hörkernkomplex spezialisierte Technologie dessen Stimulation und die der aufsteigenden Hörbahnen optimieren kann, ist durchaus denkbar, bleibt jedoch Gegenstand zukünftiger Forschungen.

Der Einsatz von penetrierenden Elektroden (PABI) mit dem Vorteil des gezielteren Nutzens der Tonotopie des Hörkernes konnte sich nach initial positiven Ergebnissen i.S. von niedrigeren Schwellenwerten und einer höheren Selektivität der elektrischen Stimulation (Colletti et al. 2009) nach Ergebnissen weiterer Studien, welche eine verminderte Anzahl an akustischen Ereignissen im Vergleich zu Standardimplantaten (25% penetrierende Elektrode vs. 60% oberflächliche Elektroden) aufzeigten, nicht etablieren (Otto et al. 2008).

Für MED-EL ABI Systeme belegen unabhängige Studien unterschiedlicher Zentren sehr gute Ergebnisse (Jackson et al. 2002; Matthies et al. 2013; Behr et al. 2014; Nakatomi et al. 2016). Ob ein Implantat-Produkt bessere Ergebnisse erzielt, ist aufgrund der geringen

Fallzahlen und der großen Variabilität der Patientenbefunde (Tumorgröße, Hirnstammveränderungen, Dauer der Läsionen ipsi- und kontralateral) nicht verlässlich prüfbar. Hinzu kommt, dass eine Vergleichbarkeit einzelner Studien aufgrund der unterschiedlichen Methoden bei der Evaluation des Outcomes sehr schwierig ist.

4.2.1.3 Präoperativer Hörstatus und Tumorausdehnung

4.2.1.3.1 Evaluation der Hörfunktion

Die präoperative Hörfunktion wurde in dieser Studie aufgrund klinischer Evaluation bestimmt, zumal die Mehrzahl der Patienten bereits ertaubt war. Aufgrund des oft fortgeschrittenen Tumorleidens sind Funktionstests wie die Ton- und Sprachaudiometrie in dieser Patientengruppe nur in seltenen Fällen und nur mit temporärer Konzentration durchführbar. Daher war ein Vorgehen nach funktionalen Kriterien sinnvoll. Eine Wahl von fünf deskriptiven Kategorien erlaubt bei diesem Patientengut eine reproduzierbare Einschätzung des Hörvermögens.

Präoperativ zentrale Verarbeitungsstörungen des Hörsystems aufgrund der Läsion des Hörnervs und des Hirnstamms, Hemisphären-Dominanz, Chronizität von Tinnitus und/oder Schwindel sind wichtige vorbestehende Merkmale, die Einfluss auf die subjektive Hörbeeinträchtigung nehmen (Rückriegel et al. 2016). Aus diesem Grund wurde auch die Hörfunktion der Gegenseite betrachtet.

4.2.1.3.2 Bestimmung der Tumorausdehnung

Die Klassifizierung der Tumorausdehnung erfolgte in dieser Studie nach der Hannover Klassifikation für VS, welche eine deskriptive Information der Ausbreitung des Tumors in Relation zu den angrenzenden Hirnstrukturen gibt und somit auch die Größe der Tumoren in gewissem Maße widerspiegelt. Die exakten Tumolvolumina, welche durchaus einen Effekt auf das Verhalten des Gewebes postoperativ haben könnten, wurden nicht betrachtet, was eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien teilweise einschränkt, jedoch ist dies nicht der Fokus der Studie.

4.2.1.4 Ausschluss weiterer Nervenfunktionen

Auf das Miteinbeziehen von Funktionen weiterer Nerven, insbesondere der N. facialis Funktion, wurde in dieser Studie verzichtet. Der klinische Zustand eines NF2-Patienten

ist sicherlich ein wichtiger Faktor für den langfristigen Hörerfolg mit ABI (Otto et al. 2002). In dieser Studie sollten vorrangig die intraoperativen EABR – Messungen sowie deren Korrelation mit dem kurz- und mittelfristigen Hörerfolg innerhalb eines halben bis eines Jahres ausgewertet und analysiert werden. Aus diesem Grund wurde zunächst auf ein Miteinbeziehen weiterer Patientenfaktoren verzichtet. Unsere Ergebnisse bieten jedoch eine Grundlage für weiterführende Analysen möglicher Co-Effekte.

4.2.2 EABR

4.2.2.1 Ablauf der Messungen

4.2.2.1.1 Positionierung der Ableitelektroden

Die Elektroden-Montage der EABR-Messungen unterscheidet sich von der bei CI und regulären ABR-Messungen. Die traditionelle Anordnung würde ein größeres Stimulus-Artefakt erzeugen. Die Montage der EEG-Elektroden erfolgte beim untersuchten Patientenkollektiv nach folgendem Schema: positive Elektrode am Scheitel (Cz) bzw. zentral an der Stirn/Haar-Grenze, negative Elektroden jeweils am ipsi- und kontralateralen Mastoid, Erdungselektrode frontal.

Eine weitere häufig praktizierte Anordnung wird von Waring und Kollegen 1996 beschrieben und positioniert die positive Elektrode am Scheitel (Cz), die Erdungselektrode an der Nackenhaarlinie (auf der Mittellinie) und die negative Elektrode auf Höhe des Wirbelkörpers C7 (Mittellinie) (Nevison 2006; O'Driscoll, El-Deredy, and Ramsden 2011; Herrmann et al. 2015). Ein Unterschied im Outcome dieser beiden Varianten ist uns nicht bekannt.

4.2.2.1.2 Technischer Wandel der Ableitmöglichkeiten

Zur intraoperativen Aufzeichnung wurden verschiedene Folgemodelle der Firma Nicolet sowie jeweils die aktuelle Version der Software Maestro der Firma MED-EL verwendet.

Insbesondere die Qualität der abgeleiteten Potentiale hat sich durch die stetigen Fortschritte der Technik und Verbesserung der Hard- und Software im letzten Jahrzehnt deutlich verbessert. Hervorzuheben ist die Möglichkeit der Verwendung biphasischer Pulse alternierender Polarität. So wurde insbesondere die Signalqualität der Messungen durch eine Verringerung der Reizartefakte mit der finalen Elektrode deutlich verbessert.

Erst ab 2011 (ab Patient ID 12) konnten deshalb kontinuierlich die Daten des finalen Elektrodenarrays genutzt werden. Vorher mussten oftmals die Messungen der Testelektrode in der Lage der Endposition für die Auswertungen verwendet werden. Dies zeigt sich auch in der absoluten Anzahl der auswertbaren Signale in finaler Position. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die visuelle Evaluation der Potentiale später operierter Patienten bedingt durch die Qualität der Ableitungen tendenziell einfacher und klarer möglich war.

4.2.2.1.3 Art und Weise der Stimulation

Diese Studie verwendete in der Mehrheit die bipolare Stimulation einzelner Elektroden mit der zentralen Referenzelektrode 13. Wie in Abb. 11 Kapitel 2.2.2.1 ersichtlich, variieren somit die Abstände der stimulierten Elektroden, was Auswirkung auf die Qualität und insbesondere die Amplitude der Wellen haben kann. Eine größere Amplitude bei größerem Abstand der Stimulation ist beschrieben (Waring 1996). Jedoch wären auch bei einer Stimulation benachbarter Elektroden nicht immer exakt gleiche Abstände möglich.

Für die Fälle, in welchen die Ergebnisse der Testelektrode verwendet wurden, ergeben sich weniger Möglichkeiten der Stimulation. Die Testelektrode weist jedoch die gleiche Größe auf wie die finale Elektrode, wodurch ebenso das gesamte Areal in den Messungen erfasst wird.

4.2.2.2 Analyse der EABR

Für die Analyse wurden jeweils die klarsten Registrierungen und reproduzierbaren intraoperativen EABR unabhängig von der abgeleiteten Seite (links, rechts) in finaler Position verwendet. Sie entsprechen der Position des Elektrodenarrays, in welcher es final platziert wurde, nachdem Operateur/in und Team der Elektrophysiologie hier für verschiedene Elektroden die stabilsten Hörbahn-Antworten reproduzieren konnten. Die Anzahl der nutzbaren Messungen innerhalb des Patientenkollektivs variierte aufgrund der in Abschnitt 4.2.2.1.2 geschilderten technischen Errungenschaften. Dadurch wird die Aussagekraft der Ergebnisse der Korrelationen eingeschränkt. Ziel der Studie war die

Morphologie und Charakteristika der EABR nach Stimulation mittels ABI zu beschreiben. Zu diesem Zweck scheint eine Betrachtung möglichst vieler Studienteilnehmer sinnvoll.

Eine rein visuelle Analyse von Hirnstammantworten bleibt immer partiell subjektiv. Jedoch erlauben die hoch individuellen Konstellationen bisher keine maschinelle Analyse. Für EABR bei ABI fehlen bisher einheitliche Kriterien für die Identifizierung der Wellen und Bestimmung von Latenz-Zeiten. Die mehrfachen Korrekturen und deren Diskussion im Experten-Team in zeitlichem Abstand sollten den bestehenden Bias der rein visuellen Analyse reduzieren.

Die Herangehensweise der Markierung einzelner Wellen, sowie die Würzburger EABR Klassifikation werden zusammen mit den Ergebnissen in den Abschnitten 4.3 und Folgenden ausführlich diskutiert.

4.2.3 Postoperative Evaluation

4.2.3.1 Elektroden mit akustischen Signalen

Als Zeitpunkte für die Analyse der Elektroden mit akustischen Signalen wurden der Zeitpunkt der Erstaktivierung sowie eine Verlaufskontrolle zwischen 6 und 12 Monaten gewählt.

In vorherigen Studien blieb die Anzahl der Elektroden, die nach drei Monaten akustische Qualitäten aufwiesen, im Langzeitverlauf bei den meisten Patienten stabil. Bei Schwankungen handelt es sich meist nur um eine Elektrode mehr oder weniger (Kuchta et al. 2004). Der Elektrodenstatus nach 6 bzw. 12 Monaten stellt somit einen geeigneten Zeitpunkt dar. Vor der Paarung der beiden Zeitpunkte wurde die Gleichheit der beiden Datensätze im untersuchten Kollektiv mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rangtest geprüft.

4.2.3.2 Hörvermögen

4.2.3.2.1 Sprachtests

Eine Bewertung des Hörergebnisses erfolgte in dieser Studie zunächst nach dem Ergebnis im auditiven („ohne Mundbild“) Test. So wird das reine Hörergebnis des Patienten evaluiert, Wahrnehmungen durch Lippenlesen werden umgangen. Der MTP (engl. MTS-Test) ist ein gängiger Sprachtest zur Überprüfung des Wort- und

Silbenverständnisses nach ABI-Implantation (Kuchta et al. 2004; Matthies et al. 2013). Das Zufallsergebnis liegt für diesen Test bei 8 %, dies bedeutet ein Wert über 8% kann nicht mehr einem zufälligen Ergebnis zugeordnet werden und entspricht damit einem tatsächlich auf Hörvermögen basierenden Ergebnis (Kuchta et al. 2004). Matthies und Kollegen konnten für das Ergebnis im MTP Test nach drei Monaten und dem Ergebnis im HSM Test nach 24 Monaten, einem Test welcher offenes Sprachverstehen prüft, eine starke Korrelation zeigen (Matthies et al. 2013).

In vergleichbaren Studien wird oft eine Verbesserung des audio-visuellen Ergebnisses („mit Mundbild“) im Vergleich zum rein visuellen Ergebnis („Lippenlesen“) zur Bewertung des Hörerfolges gewertet. Kritisch zu bewerten ist, dass ein Hören jenseits vom Verstehen von Wörtern, beispielsweise das Wahrnehmen von Umweltgeräuschen, wie ein Klingeln oder Motorgeräusche eines heranfahrenden Autos, welche im Alltag selbstverständlich von großer Relevanz sind, nicht zuverlässig abgebildet werden. Hierbei hilft das Hinzuziehen der Kommunikationsfähigkeit im Alltag für eine realistische Einschätzung des funktionellen Hörvermögens.

4.2.3.2.2 Würzburger Skala für Implantat-Hören

In dieser Studie kam erstmals die Würzburger Skala für Implantat-Hören zum Einsatz. Die einzelnen Kategorien des Hörvermögens werden durch das objektive auditive MTP Test-Ergebnis kombiniert mit anamnestischen und klinischen Befunden der Hör- und Sprach-Kommunikation definiert. Die Ergebnisse der Verteilung der Studienpopulation in die einzelnen Klassen wird in Abschnitt 4.3.4.2 diskutiert.

Bei NF2 beeinflussen mehrere Faktoren, insbesondere die Krankheitsschwere, die ABI Leistung und dessen Nutzen das Ergebnis (Otto et al. 2002). Die Grunderkrankung führt zu tagesformabhängigen Schwankungen der Konzentration und Mitwirkungsfähigkeit bei Tests und ebenfalls bei der Mehrzahl der Betroffenen durch zusätzliche Sehbehinderung zu reduzierten Möglichkeiten des Hörtrainings mit ABI. Bei einzelnen Patienten kommt eine Sprachbarriere erschwerend hinzu.

Das tatsächliche Outcome wird durch die audiometrischen Testergebnisse allein nicht erfasst. Die divergenten Beispiele nach getrennter Betrachtung der

Evaluationsmethoden bestätigen, dass in Fällen ohne messbares Ergebnis im rein auditiven MTP-Test dennoch ein nützlicher Höreindruck vorhanden sein kann. Diese Beobachtung zeigt die Notwendigkeit einer international vergleichbaren Skala auf, die eine ganzheitliche Einordnung des Hörerfolges eines Patienten ermöglichen sollte. Ein etabliertes Beispiel einer Herangehensweise der Performance Evaluation ist der „Categories of Auditory Performance“-Score (s. Appendix), welcher bei Neugeborenen zum Einsatz kommt (Archbold, Lutman, and Marshall 1995; Choi et al. 2011).

Bisher ist aufgrund internationaler Unterschiede verwendeter Sprachtests und Mittel der Hörevaluation ein Vergleich der Ergebnisse verschiedener Studien oft nur bedingt möglich, was die Durchführung multizentrischer Studien beschränkt. Insbesondere bei dem formulierten Ziel eine international nutzbare Skala zu schaffen, ist die Einbeziehung lediglich eines Sprachtests jedoch kritisch zu betrachten.

4.3 Kritische Betrachtung der Ergebnisse

4.3.1 Studienpopulation

Bei einer Stichprobengröße von 22 Patienten handelt es sich um eine kleine Teilnehmerzahl. Eine ABI-Implantation ist ein generell sehr selten und auch bei NF2 nicht bei jedem betroffenen Patienten durchgeführter Eingriff. Verglichen mit den Fallzahlen weiterer Studien, welche sich mit der Bedeutung von EABR bei ABI bei NF2 beschäftigen, weist diese Studie eine hohe Fallzahl auf. Die Vergleichsliteratur berichtet von Fallserien mit 1 bis 9 bis maximal 29 Patienten (Waring 1996; Nevison 2006; Herrmann et al. 2015; Anwar et al. 2017; O'Driscoll, El-Deredy, and Ramsden 2011; Lachowska et al. 2020).

4.3.2 Soziodemographische Daten und präoperative Ergebnisse

Eine multifaktorielle Analyse möglicher Prädiktoren des Hörerfolges oder die Identifizierung möglicher Einflussfaktoren der EABR war nicht der Fokus dieser Studie. Die bisherigen Erkenntnisse aus vorherigen Studien werden hier deshalb nur kurz zusammengefasst.

Die Parameter Geschlecht, Alter und Tumorgröße erwiesen sich bisher nicht als signifikante Einflussfaktoren auf das Hörvermögen (Behr et al. 2014). Ein Nachteil eines zweizeitigen Vorgehens bei ABI-Implantation ist uns ebenso wenig bekannt.

Bezüglich einer möglichen Auswirkung der EABR-Messungen auf die ABI-Implantationen von NF2 Patienten liegen keine systematischen Daten vor. Die Tatsache, dass alle Patienten dieser Studie an NF2 erkrankt waren, kann auch die Funktion des ZNS und damit die erzeugte elektrische Aktivität beeinflussen (Nevison 2006).

4.3.3 Analyse und Klassifikation der EABR

4.3.3.1 Anzahl getesteter Elektroden

Die niedrigste Anzahl der getesteten Elektroden bzw. ausgewerteten Potentiale war eine Elektrode, in einem Fall wurden alle 12 Elektrodenkontakte in finaler Position getestet. Im Mittel erfolgten sieben auswertbare Stimulationsversuche ($SD \pm 3$).

Wie in Abschnitt 4.2.2.1.2 beschrieben hat sich die Qualität der abgeleiteten Potentiale durch stetige Fortschritte der Technik und Verbesserung der Hard- und Software im letzten Jahrzehnt verbessert. So konnten insbesondere Artefakte und Signalstörungen deutlich reduziert werden. Dies zeigt sich in der absoluten Anzahl der abgeleiteten und auswertbaren Signale in finaler Position. Während für Patienten, welche bis einschließlich dem Jahr 2010 mit einem ABI versorgt wurden, eine maximale Anzahl von sechs Stimulationsversuchen ausgewertet werden konnte, lag die Anzahl der ausgewerteten Signale in Endposition ab diesem Zeitpunkt meist zwischen zehn und zwölf und betrug mindestens sieben ausgewertete Stimulationsversuche (s. 3.3.4.2, Abb. 15).

Ob eine höhere Anzahl an ausgewerteten Messungen die Gesamtqualität der Signale – bezogen auf die Aktivierung der Hörbahn – besser repräsentiert, ist ungewiss. Durchaus wurden bei einzelnen Operationen angesichts der sehr klaren positiven anatomischen und elektrophysiologischen Befunde nur wenige Messungen durchgeführt, während bei Zweifeln mehr Elektroden geprüft wurden. Da die Operationsdauer bereits durch aufwendige Tumorentfernung sehr lang sein konnte, musste auch dies berücksichtigt werden und ein Kompromiss zwischen gutem Platzierungsergebnis und Operationsdauer gesucht werden. Diese Faktoren schränken die Aussagekraft der EABR-Test-Anzahl und der Ergebnisse der Korrelationen sehr wahrscheinlich ein.

4.3.3.2 *Morphologie und Anzahl der Wellen*

Bei den EABR des vorhandenen Patientenkollektivs konnte das Auftreten von null bis drei Vertex-positiven Wellen innerhalb eines 4 Millisekunden-Zeitfensters beobachtet werden. In den 146 ausgewerteten EABRs zeigte sich in rund 80% eine Antwort mit 2 Peaks. Eine eindeutige Identifikation von 3 Peaks war in 4,8% möglich, 1 Peak war in 8,9% der Antworten zu sehen, lediglich 7,5% der analysierten EABRs zeigten keinen eindeutigen Peak.

Unsere EABR-Befunde decken sich mit den Erkenntnissen von Waring und Kollegen 1996, welche bei 8 ihrer Probanden eine häufiger vorkommende „2-Wellen-Antwort“ und eine „3-Wellen-Antwort“ beschreiben und diese beiden als die Hörbahn aktivierende Formationen konstatierten (Waring 1996). Behr et al. (2014) beschreiben bei einer multizentrischen Analyse von 19 Patienten ebenfalls EABR mit zwei Wellen als die am häufigsten vorkommende Morphologie.

Andere Studien beschreiben eine „1 Peak Antwort“ als die häufigste Wellenformation. (Nevison et al. 2002; Nevison 2006; O'Driscoll, El-Deredy, and Ramsden 2011; Anwar et al. 2017; Herrmann et al. 2015). In diesen Analysen wurde eine Inversion der Polarität des Stromreizes zur eindeutigen Abgrenzung der neuralen Antwort vom SA durchgeführt (Waring 1995a; Nevison 2006; O'Driscoll, El-Deredy, and Ramsden 2011; Herrmann et al. 2015). Da P1 oft mit dem SA verschmilzt (Waring 1995a) und somit bei der Inversion des Reizes mit umkehrt, wurde P1 nur selten markiert. In der vorliegenden Studie konnte aufgrund ihres retrospektiven Charakters eine Inversion nicht einheitlich erfolgen, was durchaus als Schwäche gewertet werden kann. Um den Einfluss des SA bei der Beurteilung von P1 auszuschließen, wurde in dieser Studie das Kriterium einer Latenzzeit $> 0,2$ ms festgelegt, zusätzlich wurde die Evaluation des auf P1 folgenden negativen Peaks (N1) berücksichtigt. Stellte sich dieser (N1) im Vergleich zum spitzen SA deutlich als biologische Antwort mit weichem und rundem Gipfel dar, erfolgte die Markierung von P1. Dies erklärt die häufigere Markierung von P1. Unserer Ansicht nach kann P1 auch dann markiert werden, wenn der aufsteigende Teil der Welle mit dem SA zu verschmelzen scheint, sofern die Welle mit einer Latenz $> 0,2$ ms erscheint und

weiterhin der darauffolgende negative Peak morphologisch einer neuronalen Aktivität entspricht. Ob dies auch elektrophysiologisch gerechtfertigt ist, bleibt zu diskutieren.

4.3.3.3 Zuordnung der Peaks zu Jewett-Wellen

Versucht man die EABR-Peaks bestimmten Jewett-Wellen der akustischen ABR (aABR) zuzuordnen, löst die direkte Stimulation des Hörkernkomplexes sehr wahrscheinlich einen Peak (P1) aus, welcher der Welle III der aABR entspricht. Diese Assoziation wird in der bisherigen Literatur einheitlich beschrieben (Waring 1998; Nevison 2006; O'Driscoll, El-Deredy, and Ramsden 2011; Herrmann et al. 2015; Anwar et al. 2017). Bei Antworten mit drei eindeutig identifizierbaren Peaks wird die Zuordnung zu den Wellen III, IV und V angenommen (Nevison, 2006; Waring, 1998).

Die Zuordnung von P2 in „2-Wellen-Antworten“, welche in unserer Kohorte die häufigste Antwort darstellte, ist weniger eindeutig. In vorherigen Arbeiten wird der zweite Peak teilweise wie von Waring publiziert mit Welle IV des akustischen ABRs gleich gesetzt (Nevison 2006; Herrmann et al. 2015; Anwar et al. 2017; O'Driscoll, El-Deredy, and Ramsden 2011). In dieser Arbeit wird der Ansatz gewählt, dass der zweite Peak des EABRs - sofern kein weiterer dritter Peak vorhanden ist - der Welle IV oder der Welle V zugeordnet werden kann. Diese Zuordnung entsprach am besten den gemessenen Latenzen der EABR.

Die Grundlage dieses Ansatzes liegt in der Bewertung der ABRs in der Vestibularisschwannom-Chirurgie. Akustische ABR-Signale werden hier nach ihrer Morphologie und unter Berücksichtigung von Latenzen in die Hannover Nordstadt Klassifikation (s. Appendix) zur Bewertung ihrer Qualität eingeordnet. Zur graphischen Einordnung dienen hier die Wellen I, III und V, welche typischerweise die größten Amplituden aufweisen (Matthies and Samii 1997; Nakamura et al. 2005; Hummel et al. 2016). Welle V wird dem Colliculus inferior zugeordnet, der eine überragende integrative Rolle der frühen Hörbahnkomponenten einnimmt, dabei deutlich stabiler und häufiger identifizierbar ist als die weniger konstant auftretende Welle IV. Diese stellt sich generell in ihrer Amplitude deutlich kleiner dar und erscheint oft an Welle V angekoppelt (s. Abb. 7 in Abschnitt 1.3.2.1.3)

Bei rein visueller Inspektion erinnert die zweite Welle des ABI-EABRs insbesondere aufgrund ihrer großen Amplitude in einigen Fällen stark an die Morphologie der Welle V des aABRs.

Das „Verschwinden“ der Wellen IV oder V bzw. die Fusion der beiden Wellen könnte unserer Ansicht nach der Tatsache geschuldet sein, dass in der NF2 Population durchweg sehr große, häufig stark komprimierende Tumoren – mit möglichem Effekt auf den Lemniscus und den Colliculus inferior) - vorliegen. Die Tatsache das die EABR Klasse C ausschließlich bei Patienten mit einem Tumorstadium 3b oder höher beobachtet wurde, unterstützt diese These. Eine sekundäre Veränderung der Potentiale im postoperativen Verlauf ist unserer Erfahrung nach bekannt (Hummel et al. 2016).

4.3.3.4 Latenz der Wellen

In dieser Studie wurde die Latenz der auftretenden Wellen bei 146 EABRs von 22 Patienten bestimmt. Die Markierung der Latenz einer Welle wurde jeweils am Gipfel vor der endgültigen Negativbewegung einer Welle gesetzt. Die Wellen traten zwischen 0,23 und 2,95 ms auf. P1 zeigte sich durchschnittlich bei 0,42 ms. Hier wurden insgesamt 135 Werte berechnet. N1 lag in den 129 ausgewerteten Messungen durchschnittlich bei 0,82 ms. P2 wurde 118-mal markiert mit einer durchschnittlichen Latenz von 1,43 ms und P3 32-mal, hier lag die Latenz im Mittel bei 2,40 ms.

Im Gegensatz zur Latenz ist die Amplitude einer Hirnstammantwort stark abhängig von der Stimulationsstärke (Behr et al. 2007; Wang et al. 2015). Weiterhin kann die Amplitude insbesondere bei sehr großem Stimulationsartefakt stark verzerrt werden (Waring 1996). Zudem bestehen für die Amplituden noch ungeklärte starke individuelle Unterschiede, eine Beeinflussung durch die Änderung der Elektrodenmontage ist ebenfalls denkbar (Waring 1996). So wurde die Auswertung von Amplituden in dieser Studie zunächst nicht angestrebt. Möglicherweise könnten durch gezielte Forschung in Zukunft auch die Amplituden in die Bewertung der EABR-Potentiale miteinbezogen werden.

Die Durchschnittlatenz für P1 deckt sich mit den frühen Ergebnissen von Waring und Kollegen der 90er Jahre und liegt im Vergleich späterer Studien durchschnittlich etwas

niedriger (Waring 1995b; Nevison 2006; O'Driscoll, El-Deredy, and Ramsden 2011; Herrmann et al. 2015). Eine Erklärung hierfür wird in Abschnitt 4.3.3.2 geliefert; unsere Herangehensweise markiert P1 deutlich häufiger und könnte deshalb repräsentativer sein. In allen Studien liegt die Latenz für P1 < 1 ms (s. Tabelle 12).

Die Latenz von N1 ist mit 0,82 im Vergleich zu 0,84 vergleichbar mit den Ergebnissen von Waring et al. (1995, 1996, 1998). In anderen Studien wurde dieser Wert nicht standardmäßig ausgewertet.

Der Streubereich für P2 ist in unserer Kohorte größer als in anderen Studien, während der Mittelwert von P2 mit den Ergebnissen anderer Gruppen vergleichbar ist. Wie in den Abschnitten 4.3.3.3 und 4.3.5 erläutert, kann eine mögliche Erklärung in der großen Anzahl hochkomprimierender Tumoren in unserer Studiengruppe liegen.

Minimal- und Maximalwerte für P3 unterscheiden sich in allen Studien meist um mehr als 1 ms (der Wert von Waring et. al. 1995 wird hier nicht berücksichtigt, da in deren Studie P3 nur bei zwei Patienten untersucht wurde), während für P1 die Differenz meist < 0,5 ms beträgt.

Tabelle 12: Literaturangaben der Latenzen der auftretenden EABR-Peaks bei ABI bei NF2; MW = Mittelwert

	<i>P1 (ms)</i>		<i>N1 (ms)</i>		<i>P2 (ms)</i>		<i>P3 (ms)</i>		<i>P4</i>
	Bereich	MW	Bereich	MW	Bereich	MW	Bereich	MW	Bereich
<i>Unsere Ergebnisse</i>	0,23 – 0,64	0,42	0,42 – 1,27	0,82	0,90 – 2,12	1,43	1,64 – 2,95	2,40	
<i>Waring et. al., 1996</i>	0,30 – 0,50	0,40	0,65 – 1,15	0,84	1,20 – 1,75	1,41	2,1 – 2,3	2,2	
<i>Frohne et al., 2000</i>	< 1						< 4		
<i>Nevison et al., 2006</i>	0,4 – 0,9	0,6			1,2 – 1,9	1,5	2,1 – 3,4	2,7	3,4 – 4,0
<i>O'Driscoll et. al., 2011</i>	0,6 – 0,9	0,76			1,2 – 1,88	1,53	2,04 – 3,00	2,51	3,36 -4,05
<i>Anwar et. al., 2017</i>	0,26 - ?	0,51			1,33		? – 2,84	2,3	
<i>Polak et al., 2021</i>	0,4 – 0,9				1 -2,5		1,7 – 4,5		3.5-5.0

4.3.3.5 Würzburger EABR-Klassifikation

Die Zuordnung der Hirnstammantworten zu einer Klasse der Würzburger EABR-Klassifikation erfolgte primär nach morphologischen Kriterien. Grundsätzlich bestimmte zunächst die Anzahl der vorhandenen Wellen die Einordnung. Für die Kategorien B und C erfolgte eine weitere Differenzierung nach Betrachtung der Morphologie.

Die Würzburger EABR-Klassifikation soll zunächst eine rasche Evaluation intraoperativer Potentiale ermöglichen und so eine Erleichterung der intraoperativen Kommunikation bezüglich der Qualität der EABR darstellen. Für zukünftige Analysen können auf dieser Grundlage Schritt für Schritt zusätzliche Kriterien (e.g. Latenz, Inter-Peak Latenz) hinzugefügt werden, um die Bedeutung der einzelnen Klassen detaillierter zu erforschen.

4.3.4 Postoperative Ergebnisse

4.3.4.1 Elektrodenstatus

Bei Erstaktivierung konnten zwischen zwei und 12, im Mittel rund acht Elektroden aktiviert werden. Für den Zeitpunkt nach 6 / 12 Monaten reichte die Anzahl aktiver Elektroden zwischen null und 12 aktiven Elektroden, im Mittel waren ebenso acht Elektroden aktiv.

Diese Ergebnisse decken sich mit bisherigen Studien, welche 12 Kanal-Systeme der Firma MED-EL (Matthies et al. 2013) untersuchen; ein direkter Vergleich mit Implantaten anderer Hersteller ist aufgrund der unterschiedlichen Elektrodenanzahlen nicht möglich.

4.3.4.2 Ergebnisse beim Hörvermögen

Knapp die Hälfte der Patienten erreichte ein Ergebnis von > 80% im MTP Test. Dies entspricht verglichen mit weiteren Studien einem sehr guten Outcome (Kuchta et al. 2004; Ebinger et al. 2000; Matthies et al. 2013). Entsprechend ist die Verteilung unseres Patientenkollektivs in die einzelnen Kategorien des Hörvermögens nach der Würzburger Klassifikation für Implantat-Hören sehr heterogen. Während in die Kategorien 1, 2 und neun bzw. sechs Patienten gruppiert werden konnten, fand sich in Kategorie 4 nur ein Patient.

Die Ergebnisse der folgenden Korrelationen können somit Tendenzen des untersuchten Patientenkollektivs aufzeigen, generalisierte Interpretationen sind nicht möglich. Die Anwendung der Methode in weiteren Patientenkollektiven kann in Zukunft interessante Ergebnisse liefern.

4.3.5 Korrelation von Tumorausdehnung und Latenz der EABR-Peaks

In unserer Kohorte zeigte sich eine positive Korrelation zwischen zunehmendem Tumorstadium nach Hannover-Klassifikation und Latenz von P2.

Die Tumorgröße und die damit verbundene Hirnstammkompression ist neben weiteren Patientenfaktoren ein potenzieller Einflussfaktor auf die Latenzzeiten der EABR-Wellen. In unserer Kohorte lag bei 70 % der Patienten das Tumorstadium 4 oder höher nach Hannover-Klassifikation vor. Ab diesem Stadium liegt eine Kompression des Hirnstamms und somit auch des Lemniscus und des Colliculus inferior durch den Tumor vor. Eine Verlängerung der Latenzzeit der Wellen P2 u. ggf. auch P3 durch stark-komprimierende Tumoren ist physiologisch plausibel und erklärbar.

4.3.6 Korrelation EABR und Hörvermögen

4.3.6.1 Präsenz intraoperativer EABRs als Prädiktor für postoperatives Hörvermögen

In allen Fällen konnten intraoperativ in finaler Position des Implantats EABR erzeugt werden. In 95,5 % zeigte sich nach 6 bzw. 12 Monaten nutzbares Hörvermögen. Im untersuchten Patientenkollektiv war die intraoperative Evozierbarkeit von Hirnstammantworten somit ein sehr guter Prädiktor für nutzbares Hörvermögen. Dies konnte auch in vorherigen Studien gezeigt werden (Frohne et al. 2000; O'Driscoll, El-Deredy, and Ramsden 2011; Anwar et al. 2017).

4.3.6.2 Korrelation der Morphologie der intraoperativen EABR gemäß der Würzburger EABR-Klassifikation und des postoperativen Hörvermögens

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte kein Zusammenhang zwischen dem relativen Anteil einzelner EABR-Klassen und dem postoperativen Hörvermögen nachgewiesen werden. Da sowohl die Verteilungen in den Kategorien des Hörvermögens (range 1 – 9 Patienten pro Gruppe) als auch das Auftreten der einzelnen EABR-Klassen (range 7 – 91

zwischen den Klassen) sehr heterogen sind, werden statistische Analysen sehr anfällig für Ausreißer. Zusätzlich konnte aufgrund der retrospektiven Datenanalyse keine standardisierte Stimulation bestimmter Elektroden erfolgen. Eine Identifikation von Tendenzen innerhalb des Patientenkollektiv ist jedoch möglich. Ein häufiges Auftreten der Potentiale der Klasse B zeigte in dieser Studie keinen Effekt auf das postoperative Hörvermögen.

Aufschlussreiche Erkenntnisse, insbesondere bei großer Diskrepanz der intraoperativen Messungen zum postoperativem Hörerfolg, könnte die Betrachtung der exakten Lokalisation der deaktivierten Elektroden auf dem Elektrodenarray liefern.

4.3.7 Zusammenfassung der Korrelation von EABR und postoperativer Hörfunktion

Eine auf intraoperativem EABR basierende Prädiktion scheint nicht gemäß des „Alles oder nichts-Prinzips“ zu funktionieren; somit können vereinzelt Fälle mit falsch positivem EABR und folgender persistierender Taubheit eintreten. Das Vorhandensein von intraoperativen EABR gibt jedoch Anhaltspunkte für das Ausmaß der intraoperativen Hörbahn-Aktivierung. Die Anwendung und Erweiterung der Klassifikation in weiteren Studien kann hier zukünftig interessante Ergebnisse liefern. Das Ziel eine Wellenformation mit drei abgrenzbaren Wellen durch mehrmalige Positionsänderungen und Veränderungen der Stimulation zu erzeugen, scheint kein realistischer und erstrebenswerter Ansatz. Vielmehr könnte eine bestimmte Wellenformation für die individuelle Weiterleitung in einem Patienten stehen.

4.3.8 Korrelation aktiver Elektroden mit dem Hörvermögen

Die Ergebnisse der bivariaten Korrelation der Anzahl aktiver Elektroden mit der Klasse des Hörvermögens zeigte eine leichte Tendenz der Zunahme aktiver Elektroden mit besserer Klasse im Hörvermögen (Kendall Tau-b 0,128). Ein Unterschied in der Anzahl aktiver Elektroden zeigte sich insbesondere zwischen den Kategorien mit Hörvermögen (1 – 3), in welchen mindestens vier Elektroden aktiv waren und der Kategorie ohne Hörvermögen, in welcher keine Elektroden aktiviert werden konnte. Bei den Star Performern waren mindestens fünf Elektroden aktiv, durchschnittlich 8. Bei der

inhaltlichen Interpretation ist zu beachten, dass für die Kategorie 4 des Hörvermögens nur wenige Fälle analysiert werden konnten.

Unsere Ergebnisse decken sich mit denen vorheriger Publikationen, in welchen sich abhängig von der Elektrodenanzahl des verwendeten Implantats eine gewisse Mindestanzahl aktiver Elektroden zum Wahrnehmen von Höreindrücken als notwendig herausstellte. Ab diesem Wert war dann jedoch keine lineare Korrelation zu beobachten (Otto et al. 2002; Kuchta et al. 2004; Behr et al. 2007; Colletti, Shannon, and Colletti 2012). Ein Anteil von 60 – 75 % aktiver Elektroden wurde mit gutem Hörerfolg assoziiert (Otto et al. 2008; Grayeli et al. 2008; Matthies et al. 2013). Brill und Kollegen zeigten, dass die optimale Anzahl aktiver Elektroden nicht zwingend der maximalen Anzahl nutzbarer Elektroden entspricht (Brill et al. 1997).

4.3.8.1 Korrelation von EABR und aktiven Elektroden

Bei Erstaktivierung zeigten sich bei 95,5% der Patienten des untersuchten Patientenkollektivs mindestens zwei Elektroden mit auditorischem Korrelat. Patienten ohne EABR wurden nicht untersucht. Ergebnisse weiterer Studien fanden ähnliche Tendenzen, das Fehlen einer EABR Antwort intraoperativ zeigte hier keinen sicheren prädiktiven Wert für ein Fehlen akustischer Elektroden (O'Driscoll, El-Deredy, and Ramsden 2011); dabei ist unklar, inwieweit hier die Technik der angewandten EABR-Registrierung eine Rolle spielte.

In den Kreuztabellen, welche die vorkommenden EABR – Klassen und die Anzahl aktiver Elektroden bei Erstaktivierung untersuchten, ließen sich keine klaren Tendenzen erkennen.

Die Anzahl der ausgewerteten Potentiale in den einzelnen EABR-Klassen war sehr heterogen (range 7 – 91). Für die Klassen A und E lagen jeweils maximal 11 ausgewertete EABR vor. Eine inhaltliche Interpretation erscheint aufgrund starker Effekte von „Ausreißern“ für diese Gruppen nicht sinnvoll.

Betrachtet man die Klasse B, in welcher die meisten Potentiale ausgewertet wurden, zeigt sich, dass sowohl bei Patienten mit niedrigen Anteilen dieser Klasse als auch bei denen mit hohen Anteilen eine hohe Anzahl an postoperativ aktiven Elektroden möglich

war, wobei ein Anteil von über 80% in 7 von 10 Fällen mit mindestens 7 aktiven Elektroden einher ging. Ebenso zeigten sich in einem Fall mit einem hohen Anteil dieser Klasse intraoperativ, postoperativ bei EA nur 2 aktive Elektroden. In der Literatur wird das Vorhandensein von mindestens zwei Wellen, als positiver, jedoch nicht definitiver Hinweis für postoperative auditorische Elektroden beschrieben (Waring 1995b; Nevison 2006; O'Driscoll, El-Deredy, and Ramsden 2011). Aufgrund der nicht einheitlichen Herangehensweise der Wellenmarkierungen sind diese Studien nur bedingt mit unseren Ergebnissen vergleichbar.

Beim direkten Vergleich der EABR-Klasse mit dem Elektrodenstatus bei Erstaktivierung zeigte sich in dieser Studie für alle Klassen ein Anteil von mindestens 66% aktiven Elektroden. Auch hier ist bei der Interpretation die Heterogenität der Anzahl in den einzelnen Klassen sehr relevant. So kann insbesondere für die Klassen A, D und E keine Aussagekraft angenommen werden. In den untersuchten Fällen kann die Qualität des intraoperativen EABR nach Würzburger EABR-Klassifikation keine Vorhersage über den postoperativen Elektrodenstatus des entsprechenden Kontakts liefern.

4.4 Einschränkungen der Studie

Limitationen dieser Studie sind die retrospektive Analyse und eine niedrige Anzahl von Patienten mit fehlenden Höreindruck postoperativ. Zudem ist visuelle EABR-Analyse partiell subjektiv. Technische Fortschritte der Aufzeichnung der EABRs seit Beginn der Studie könnten die Ableitbarkeit der Potentiale generell, sowie deren Qualität beeinflusst haben.

Weiterhin gilt es zu berücksichtigen, dass die Korrelation intraoperativer EABR mit dem Elektrodenstatus 6 – 8 Wochen später durch multiple Faktoren beeinflusst werden kann. Ein möglicher Störfaktor kann durch den Einfluss der Regeneration des Hirnstammes entstehen. Nach einer Entlastung der vorhergehenden chronischen Tumorkompression kann es zu einem „Umsiedeln“ des Hirnstammes kommen (Waring, Ponton, and Don 1999; Nevison 2006; O'Driscoll et al. 2011), einer strukturellen und funktionellen Veränderung. Geschieht dies vor einer ausreichenden Einheilung des Elektrodenarrays,

besteht ein hohes Risiko der Elektrodenmigration (Nevison et al. 2002). Dies kann eine Erklärung für falsch positive EABR Befunde sein.

Anwar und Kollegen konnten 2017 im Vergleich intraoperativer EABR und EABR zum Zeitpunkt der Erstaktivierung bei acht nicht NF2-betroffenen ABI-Kindern stabile Potentiale beobachten. Für NF2 sind solche Vergleiche bisher nicht bekannt.

Vergleiche intraoperativ abgeleiteter EABR mit postoperativen EABR zum Zeitpunkt der Erstaktivierung können in Zukunft Hinweise liefern, ob die postoperative Geweberegeneration oder Vernarbungen die intraoperativen EABR verändern und in welchem Ausmaß. Herrmann und Kollegen konnten in der postoperativen Ableitung von EABR bei vier Patienten zeigen, dass ein vorhandener Peak 3 mit einer auditorischen Komponente bei monopolarer Stimulation einhergeht, während das Vorhandensein von N1 oder P2 oder einer positiven Welle nach 4 ms keinen prädiktiven Wert hatte (Herrmann et al. 2015). Lachowska et al. untersuchten EABR einzelner Elektroden intraoperativ und postoperativ bei einer NF2-Patientin; einige Elektroden mit positivem intraoperativen EABR mussten postoperativ aufgrund von Schwindel und Übelkeit deaktiviert werden. Die Kollegen mutmaßen hier eine Stimulation vestibulärer Kerne (Lachowska et al. 2020).

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ableitung intraoperativer EABR zur Identifikation der optimalen Lokalisation des Elektrodenarrays während ABI-Implantationen ist eine sichere Methode. Die intraoperative Evozierbarkeit von EABR-Signalen kann mit hoher Wahrscheinlichkeit postoperative Höreindrücke vorhersagen, jedoch ist nach aktuellem Kenntnisstand eine Vorhersage über die Hörqualität rein durch die morphologische Analyse der Wellenformationen nicht möglich.

Während für die Zuordnung von P1 eine Zuordnung zu der Jewett-Welle III sowohl anatomisch als auch elektrophysiologisch plausibel scheint, ist eine sichere Zuordnung der Peaks 2 und 3 zu einzelnen Jewett-Wellen derzeit spekulativ. Eine mögliche Erklärung der inter-individuellen Unterschiede in der Morphologie bietet die präoperative Tumorausdehnung.

Die alleinige Evaluation des Hörvermögens mit ABI durch den MTP-Test spiegelt die Hörqualität im Alltag nicht immer korrekt wider; durch die Kombination der Modalitäten „Sprachtest“ und „Kommunikationsfähigkeit im Alltag“ in der Würzburger Klassifikation für Implantat-Hören entsteht eine umfassendere Evaluation des Höroutcomes mit ABI bei NF2-Patienten.

Die vergleichsweise geringen Fallzahlen implantierter ABI-Systeme einzelner Zentren stellen gepaart mit der unzureichenden Erforschung der Bedeutung der EABR und der international wenig standardisierten Evaluation des Hörerfolgs erhebliche Hürden für multizentrische Vergleiche dar.

Die Implementierung der Würzburger EABR-Klassifikation und der Würzburger Klassifikation für Implantat-Hören könnten die Vergleichbarkeit und somit auch Nutzbarkeit internationaler Analysen erheblich erleichtern und eine Grundlage zukünftiger Forschungen darstellen.

5 Zusammenfassung

In der hier vorgestellten Studie wurden die intraoperativ elektrisch ausgelösten Hirnstammpotentiale (EABR = Electric Auditory Brainstem Response) des mikrochirurgischen Implantat-Mappings während ABI-Implantation bei NF2 Patienten elektrophysiologisch charakterisiert, analysiert und mit der postoperativen Hörfunktion und dem Ausmaß der erreichten Aktivierung in Form aktiver auditorischer Elektroden korreliert. Dabei kamen erstmals die Würzburger EABR-Klassifikation und die Würzburger Skala für Implantat-Hören zum Einsatz.

Nach der intraoperativen Stimulation mittels ABI bei NF2-Patienten ist eine EABR-Antwort mit ein bis zu drei Vertex-positiven Wellen zu erwarten. Rein nach morphologischen Kriterien können mittels der Würzburger EABR-Klassifikation fünf unterschiedliche Klassen (A – E) dieser Potentiale unterscheiden werden. Am häufigsten konnte eine Morphologie mit zwei eindeutig auftretenden EABR-Wellen beobachtet werden. Die Tumorgröße gemäß Hannover-Klassifikation korrelierte im untersuchten Kollektiv positiv mit der Latenz von P2.

Das Vorhandensein intraoperativer EABR kann mit hoher Wahrscheinlichkeit (95,5%) positive postoperative Höreindrücke vorhersagen, jedoch können vereinzelt Fälle mit falsch positivem EABR und persistierender Taubheit eintreten.

Das Hören mit ABI war in der untersuchten Kohorte in 95,5% nützlich und konnte nach der Würzburger Skala für Implantat-Hören klassifiziert werden.

Eine Vorhersage der postoperativen akustischen Elektrodenanzahl oder des Hörerfolgs ist auf der Basis der fünf Kategorien der Würzburger EABR-Klassifikation bisher nicht möglich. Die kleine Patientenzahl sowie der retrospektive Charakter der Studie sind bei der Interpretation dieser Ergebnisse zu berücksichtigen.

Der Zusammenhang zwischen der Anzahl der akustisch aktiven Elektroden und der Hörqualität ist nicht linear, jedoch zeigt sich zwischen den Gruppen „Kein Hören“ und „Hörvermögen unabhängig der Qualität“ ein Unterschied mit mindestens vier aktiven Elektroden.

6 Literaturverzeichnis

- Anwar, A., A. Singleton, Y. Fang, B. Wang, W. Shapiro, J. T. Roland, Jr., and S. B. Waltzman. 2017. 'The value of intraoperative EABRs in auditory brainstem implantation', *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 101: 158-63.
- Archbold, S., M. E. Lutman, and D. H. Marshall. 1995. 'Categories of Auditory Performance', *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 166: 312-4.
- Asthagiri, A. R., D. M. Parry, J. A. Butman, H. J. Kim, E. T. Tsilou, Z. Zhuang, and R. R. Lonser. 2009. 'Neurofibromatosis type 2', *Lancet*, 373: 1974-86.
- Baser, M. E., D. G. Evans, R. K. Jackler, E. Sujansky, and A. Rubenstein. 2000. 'Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours', *Br J Cancer*, 82: 998.
- Behr, R., V. Colletti, C. Matthies, A. Morita, H. Nakatomi, L. Dominique, V. Darrouzet, S. Brill, W. Shehata-Dieler, A. Lorens, and H. Skarzynski. 2014. 'New outcomes with auditory brainstem implants in NF2 patients', *Otol Neurotol*, 35: 1844-51.
- Behr, R., J. Muller, W. Shehata-Dieler, H. P. Schlake, J. Helms, K. Roosen, N. Klug, B. Holper, and A. Lorens. 2007. 'The High Rate CIS Auditory Brainstem Implant for Restoration of Hearing in NF-2 Patients', *Skull Base*, 17: 91-107.
- Blakeley, J. O., X. Ye, D. G. Duda, C. F. Halpin, A. L. Bergner, A. Muzikansky, V. L. Merker, E. R. Gerstner, L. M. Fayad, S. Ahlawat, M. A. Jacobs, R. K. Jain, C. Zalewski, E. Dombi, B. C. Widemann, and S. R. Plotkin. 2016. 'Efficacy and Biomarker Study of Bevacizumab for Hearing Loss Resulting From Neurofibromatosis Type 2-Associated Vestibular Schwannomas', *J Clin Oncol*, 34: 1669-75.
- Brackmann, D. E., W. E. Hitselberger, R. A. Nelson, J. Moore, M. D. Waring, F. Portillo, R. V. Shannon, and F. F. Telischi. 1993. 'Auditory brainstem implant: I. Issues in surgical implantation', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 108: 624-33.
- Brill, S. M., W. Gstottner, J. Helms, C. von Ilberg, W. Baumgartner, J. Muller, and J. Kiefer. 1997. 'Optimization of channel number and stimulation rate for the fast continuous interleaved sampling strategy in the COMBI 40+', *Am J Otol*, 18: S104-6.
- Buettner, Ulrich W. 2005. 'Akustisch evozierte Potentiale.' in Springer Medizin Verlag Heidelberg (ed.), *Evozierte Potentiale, SEP-VEP-AEP-EKP-MEP*.
- Carlson, M. L., D. Babovic-Vuksanovic, L. Messiaen, B. W. Scheithauer, B. A. Neff, and M. J. Link. 2010. 'Radiation-induced rhabdomyosarcoma of the brainstem in a patient with neurofibromatosis type 2', *J Neurosurg*, 112: 81-7.
- Chiappa, K. H., K. J. Gladstone, and R. R. Young. 1979. 'Brain stem auditory evoked responses: studies of waveform variations in 50 normal human subjects', *Arch Neurol*, 36: 81-7.
- Choi, J. Y., M. H. Song, J. H. Jeon, W. S. Lee, and J. W. Chang. 2011. 'Early surgical results of auditory brainstem implantation in nontumor patients', *Laryngoscope*, 121: 2610-8.
- Chung, L. K., I. Mathur, C. Lagman, T. T. Bui, S. J. Lee, B. L. Voth, C. H. Chen, N. E. Barnette, M. Spasic, N. Pouratian, P. Lee, M. Selch, R. Chin, T. Kaprealian, Q. Gopen, and I. Yang. 2017. 'Stereotactic radiosurgery versus fractionated stereotactic radiotherapy in benign meningioma', *J Clin Neurosci*, 36: 1-5.
- Colletti, L., R. Shannon, and V. Colletti. 2012. 'Auditory brainstem implants for neurofibromatosis type 2', *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 20: 353-7.
- Colletti, V., M. Carner, V. Miorelli, M. Guida, L. Colletti, and F. Fiorino. 2005. 'Auditory brainstem implant (ABI): new frontiers in adults and children', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 133: 126-38.
- Colletti, V., F. G. Fiorino, M. Carner, N. Giarbini, L. Sacchetto, and G. Cumer. 2000. 'Advantages of the retrosigmoid approach in auditory brain stem implantation', *Skull Base Surg*, 10: 165-70.

- Colletti, V., R. Shannon, M. Carner, S. Veronese, and L. Colletti. 2009. 'Outcomes in nontumor adults fitted with the auditory brainstem implant: 10 years' experience', *Otol Neurotol*, 30: 614-8.
- Deep, N. L., B. Choudhury, and J. T. Roland, Jr. 2019. 'Auditory Brainstem Implantation: An Overview', *J Neurol Surg B Skull Base*, 80: 203-08.
- Deep, N. L., and J. T. Roland, Jr. 2020. 'Auditory Brainstem Implantation: Candidacy Evaluation, Operative Technique, and Outcomes', *Otolaryngol Clin North Am*, 53: 103-13.
- Ebinger, K., S. Otto, J. Arcaroli, S. Staller, and P. Arndt. 2000. 'Multichannel auditory brainstem implant: US clinical trial results', *J Laryngol Otol Suppl*: 50-3.
- Edgerton, B. J., W. F. House, and W. Hitselberger. 1982. 'Hearing by cochlear nucleus stimulation in humans', *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 91: 117-24.
- Eggermont, J. J. 2019. 'Auditory brainstem response', *Handb Clin Neurol*, 160: 451-64.
- Eisenberg, L. S., A. A. Maltan, F. Portillo, J. P. Mobley, and W. F. House. 1987. 'Electrical stimulation of the auditory brain stem structure in deafened adults', *J Rehabil Res Dev*, 24: 9-22.
- Erber, N. P., and C. M. Alencewicz. 1976. 'Audiologic evaluation of deaf children', *J Speech Hear Disord*, 41: 256-67.
- Evans, D. G. 2009. 'Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review', *Orphanet J Rare Dis*, 4: 16.
- . 2015. 'Neurofibromatosis type 2', *Handb Clin Neurol*, 132: 87-96.
- Evans, D. G., S. M. Huson, D. Donnai, W. Neary, V. Blair, V. Newton, and R. Harris. 1992. 'A clinical study of type 2 neurofibromatosis', *Q J Med*, 84: 603-18.
- Evans, D. G., A. T. King, N. L. Bowers, S. Tobi, A. J. Wallace, M. Perry, R. Anup, S. K. L. Lloyd, S. A. Rutherford, C. Hammerbeck-Ward, O. N. Pathmanaban, E. Stapleton, S. R. Freeman, M. Kellett, D. Halliday, A. Parry, J. J. Gair, P. Axon, R. Laitt, O. Thomas, S. Afridi, R. E. Ferner, E. F. Harkness, M. J. Smith, and N. F. Research Group English Specialist. 2019. 'Identifying the deficiencies of current diagnostic criteria for neurofibromatosis 2 using databases of 2777 individuals with molecular testing', *Genet Med*, 21: 1525-33.
- Frohne, C., C. Matthies, A. Lesinski-Schiedat, R. D. Battmer, M. Samii, and T. Lenarz. 2000. 'Extensive monitoring during auditory brainstem implant surgery', *J Laryngol Otol Suppl*: 11-4.
- Gistel, Michael. 2004. 'Frühe akustisch evozierte Potentiale bei intracraniell erhöhtem Druck bei Kindern', Ludwig-Maximilians-Universität zu München.
- Grayeli, A. B., M. Kalamarides, D. Bouccara, E. Ambert-Dahan, and O. Sterkers. 2008. 'Auditory brainstem implant in neurofibromatosis type 2 and non-neurofibromatosis type 2 patients', *Otol Neurotol*, 29: 1140-6.
- Gugel, I., F. Grimm, C. Teuber, J. Zipfel, M. Tatagiba, V. F. Mautner, M. U. Schuhmann, and L. Kluwe. 2020. 'Presenting symptoms in children with neurofibromatosis type 2', *Childs Nerv Syst*, 36: 2463-70.
- Hanemann, C. O. 2008. 'Magic but treatable? Tumours due to loss of merlin', *Brain*, 131: 606-15.
- Herrmann, B. S., M. C. Brown, D. K. Eddington, K. E. Hancock, and D. J. Lee. 2015. 'Auditory brainstem implant: electrophysiologic responses and subject perception', *Ear Hear*, 36: 368-76.
- Hitselberger, W. E., W. F. House, B. J. Edgerton, and S. Whitaker. 1984. 'Cochlear nucleus implants', *Otolaryngol Head Neck Surg*, 92: 52-4.
- Hummel, M., J. Perez, R. Hagen, G. Gelbrich, R. I. Ernestus, and C. Matthies. 2016. 'Auditory Monitoring in Vestibular Schwannoma Surgery: Intraoperative Development and Outcome', *World Neurosurg*, 96: 444-53.

- Jackson, K. B., G. Mark, J. Helms, J. Mueller, and R. Behr. 2002. 'An auditory brainstem implant system', *Am J Audiol*, 11: 128-33.
- Kießling, Jürgen; Kollmeier Birger; Baumann, Uwe. 2018. *Versorgung mit Hörgeräten und Hörimplantaten*.
- Kompis, Martin. 2016. 'Kapitel 11.1 Frühe auditorisch evozierte Potentiale (Seite 153 - 157).' in, *Audiologie* (Hogrefe).
- Konrad Maurer, Harald Leitner, Ernst Schäfer. 1982. *Akustisch Evozierte Potentiale (AEP) Methode und klinische Anwendung*.
- Kuchta, J., S. R. Otto, R. V. Shannon, W. E. Hitselberger, and D. E. Brackmann. 2004. 'The multichannel auditory brainstem implant: how many electrodes make sense?', *J Neurosurg*, 100: 16-23.
- Kuroki, A., and A. R. Moller. 1995. 'Microsurgical anatomy around the foramen of Luschka in relation to intraoperative recording of auditory evoked potentials from the cochlear nuclei', *J Neurosurg*, 82: 933-9.
- Lachowska, M., A. Pastuszka, L. Mikolajewska, P. Kunert, and K. Niemczyk. 2020. 'Detailed insight in intraoperative eABR measurements to assist auditory brainstem implantation in a patient with neurofibromatosis type 2', *Acta Neurol Belg*, 120: 1371-78.
- Laszig, R., J. Kuzma, V. Seifert, and E. Lehnhardt. 1991. 'The Hannover auditory brainstem implant: a multiple-electrode prosthesis', *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 248: 420-1.
- Laszig, R., N. Marangos, W. P. Sollmann, and R. T. Ramsden. 1999. 'Central electrical stimulation of the auditory pathway in neurofibromatosis type 2', *Ear Nose Throat J*, 78: 110-1, 15-7.
- Lenarz, M., C. Matthies, A. Lesinski-Schiedat, C. Frohne, U. Rost, A. Illg, R. D. Battmer, M. Samii, and T. Lenarz. 2002. 'Auditory brainstem implant part II: subjective assessment of functional outcome', *Otol Neurotol*, 23: 694-7.
- Lloyd, S. K., and D. G. Evans. 2013. 'Neurofibromatosis type 2 (NF2): diagnosis and management', *Handb Clin Neurol*, 115: 957-67.
- . 2018. 'Neurofibromatosis type 2 service delivery in England', *Neurochirurgie*, 64: 375-80.
- Lundin, K., F. Stillesjo, G. Nyberg, and H. Rask-Andersen. 2016. 'Self-reported benefit, sound perception, and quality-of-life in patients with auditory brainstem implants (ABIs)', *Acta Otolaryngol*, 136: 62-7.
- Mallory, G. W., B. E. Pollock, R. L. Foote, M. L. Carlson, C. L. Driscoll, and M. J. Link. 2014. 'Stereotactic radiosurgery for neurofibromatosis 2-associated vestibular schwannomas: toward dose optimization for tumor control and functional outcomes', *Neurosurgery*, 74: 292-300; discussion 00-1.
- Maltby, Maryanne. 2016. "A Dictionary of Audiology (2 ed.)." In.: Oxford University Press.
- Mantei, T.; Yves Brand, Ursin Fischer, Luigi Mariani, Daniel Bodmer. 2012. "Retrococleäre Hörstörungen." In *Schweiz Med Forum*, 382 - 85.
- Masuda, A., L. M. Fisher, M. L. Oppenheimer, Z. Iqbal, W. H. Slattery, and Consortium Natural History. 2004. 'Hearing changes after diagnosis in neurofibromatosis type 2', *Otol Neurotol*, 25: 150-4.
- Matthies, C., S. Brill, K. Kaga, A. Morita, K. Kumakawa, H. Skarzynski, A. Claassen, Y. Hui, C. Chiong, J. Muller, and R. Behr. 2013. 'Auditory brainstem implantation improves speech recognition in neurofibromatosis type II patients', *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 75: 282-95.
- Matthies, C., S. Brill, C. Varallyay, L. Solymosi, G. Gelbrich, K. Roosen, R. I. Ernestus, J. Helms, R. Hagen, R. Mlynski, W. Shehata-Dieler, and J. Muller. 2014. 'Auditory brainstem implants in neurofibromatosis Type 2: is open speech perception feasible?', *J Neurosurg*, 120: 546-58.

- Matthies, C., A. Kurz, and W. Shehata-Dieler. 2021. 'Chapter 13: "Programming, Rehabilitation, and Outcome Assessment for Adults II".' in Schwartz Wilkinson (ed.), *Auditory Brainstem Implants* (Georg Thieme Verlag KG).
- Matthies, C., and M. Samii. 1997. 'Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): the value of neurophysiology for intraoperative monitoring of auditory function in 200 cases', *Neurosurgery*, 40: 459-66; discussion 66-8.
- Matthies, C., S. Thomas, M. Moshrefi, A. Lesinski-Schiedat, C. Frohne, R. D. Battmer, T. Lenarz, and M. Samii. 2000. 'Auditory brainstem implants: current neurosurgical experiences and perspective', *J Laryngol Otol Suppl*: 32-6.
- Mautner, V. F., R. Nguyen, R. Knecht, and C. Bokemeyer. 2010. 'Radiographic regression of vestibular schwannomas induced by bevacizumab treatment: sustain under continuous drug application and rebound after drug discontinuation', *Ann Oncol*, 21: 2294-95.
- MED-EL. 2018. 'Expanded Candidacy: Auditory Brainstem Implants'. <https://blog.medel.pro/candidacy-auditory-brainstem-implants/>.
- Moller, A. R. 2006. 'Physiological basis for cochlear and auditory brainstem implants', *Adv Otorhinolaryngol*, 64: 206-23.
- Moller, A. R., H. D. Jho, M. Yokota, and P. J. Jannetta. 1995. 'Contribution from crossed and uncrossed brainstem structures to the brainstem auditory evoked potentials: a study in humans', *Laryngoscope*, 105: 596-605.
- Moore, J. K., and K. K. Osen. 1979. 'The cochlear nuclei in man', *Am J Anat*, 154: 393-418.
- Nakamura, M., F. Roser, M. Dormiani, M. Samii, and C. Matthies. 2005. 'Intraoperative auditory brainstem responses in patients with cerebellopontine angle meningiomas involving the inner auditory canal: analysis of the predictive value of the responses', *J Neurosurg*, 102: 637-42.
- Nakatomi, H., S. Miyawaki, T. Kin, and N. Saito. 2016. 'Hearing Restoration with Auditory Brainstem Implant', *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 56: 597-604.
- Nevison, B. 2006. 'A guide to the positioning of brainstem implants using intraoperative electrical auditory brainstem responses', *Adv Otorhinolaryngol*, 64: 154-66.
- Nevison, B., R. Laszig, W. P. Sollmann, T. Lenarz, O. Sterkers, R. Ramsden, B. Fraysse, M. Manrique, H. Rask-Andersen, E. Garcia-Ibanez, V. Colletti, and E. von Wallenberg. 2002. 'Results from a European clinical investigation of the Nucleus multichannel auditory brainstem implant', *Ear Hear*, 23: 170-83.
- Nunes, F., and M. MacCollin. 2003. 'Neurofibromatosis 2 in the pediatric population', *J Child Neurol*, 18: 718-24.
- O'Driscoll, M., W. El-Deredy, A. Atas, G. Sennaroglu, L. Sennaroglu, and R. T. Ramsden. 2011. 'Brain stem responses evoked by stimulation with an auditory brain stem implant in children with cochlear nerve aplasia or hypoplasia', *Ear Hear*, 32: 300-12.
- O'Driscoll, M., W. El-Deredy, and R. T. Ramsden. 2011. 'Brain stem responses evoked by stimulation of the mature cochlear nucleus with an auditory brain stem implant', *Ear Hear*, 32: 286-99.
- Otto, S. R., D. E. Brackmann, W. E. Hitselberger, R. V. Shannon, and J. Kuchta. 2002. 'Multichannel auditory brainstem implant: update on performance in 61 patients', *J Neurosurg*, 96: 1063-71.
- Otto, S. R., R. V. Shannon, E. P. Wilkinson, W. E. Hitselberger, D. B. McCreery, J. K. Moore, and D. E. Brackmann. 2008. 'Audiologic outcomes with the penetrating electrode auditory brainstem implant', *Otol Neurotol*, 29: 1147-54.
- Otto, S., and S. Staller. 1995. 'Multichannel auditory brain stem implant: case studies comparing fitting strategies and results', *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 166: 36-9.

- Plotkin, S. R., A. O. Stemmer-Rachamimov, F. G. Barker, 2nd, C. Halpin, T. P. Padera, A. Tyrrell, A. G. Sorensen, R. K. Jain, and E. di Tomaso. 2009. 'Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2', *N Engl J Med*, 361: 358-67.
- Polak, M. 2021. 'Chapter 11: ABI Engineering and Intraoperative Monitoring: MED-EL.' in Eric P. Wilkinson and Marc S. Schwartz (eds.), *Auditory brainstem Implants* (Georg Thieme Verlag KG).
- Pollock, B. E., L. D. Lunsford, D. Kondziolka, R. Sekula, B. R. Subach, R. L. Foote, and J. C. Flickinger. 1998. 'Vestibular schwannoma management. Part II. Failed radiosurgery and the role of delayed microsurgery', *J Neurosurg*, 89: 949-55.
- Puram, S. V., B. Herrmann, F. G. Barker, 2nd, and D. J. Lee. 2015. 'Retrosigmoid Craniotomy for Auditory Brainstem Implantation in Adult Patients with Neurofibromatosis Type 2', *J Neurol Surg B Skull Base*, 76: 440-50.
- Quester, R., and R. Schroder. 1999. 'Topographic anatomy of the cochlear nuclear region at the floor of the fourth ventricle in humans', *J Neurosurg*, 91: 466-76.
- Ramsden, R. T., S. R. Freeman, S. K. Lloyd, A. T. King, X. Shi, C. L. Ward, S. M. Huson, D. J. Mawman, M. P. O'Driscoll, D. G. Evans, S. A. Rutherford, and Service Manchester Neurofibromatosis Type. 2016. 'Auditory Brainstem Implantation in Neurofibromatosis Type 2: Experience From the Manchester Programme', *Otol Neurotol*, 37: 1267-74.
- Rosahl, S. K., S. Rosahl, G. F. Walter, S. Hussein, C. Matthies, and M. Samii. 2000. 'Cochlear region of the brainstem', *J Neurosurg*, 93: 724-9.
- Rosahl, Steffen; Lenarz, Thomas; Matthies, Cordula; Samii, Madjid; Sollmann, Wolf-Peter; Laszig, Roland. 2004. 'Hirnstammimplantate zur Wiederherstellung des Hörvermögens: Entwicklung und Perspektiven', *Dtsch Arztebl* 2004; 101(4): A-180 / B-155 / C-154.
- Samii, M., and C. Matthies. 1995. 'Hearing preservation in acoustic tumour surgery', *Adv Tech Stand Neurosurg*, 22: 343-73.
- . 1997. 'Management of 1000 vestibular schwannomas (acoustic neuromas): surgical management and results with an emphasis on complications and how to avoid them', *Neurosurgery*, 40: 11-21; discussion 21-3.
- Sanna, M., F. Di Lella, M. Guida, and P. Merkus. 2012. 'Auditory brainstem implants in NF2 patients: results and review of the literature', *Otol Neurotol*, 33: 154-64.
- Schwartz, M. S., S. R. Otto, R. V. Shannon, W. E. Hitselberger, and D. E. Brackmann. 2008. 'Auditory brainstem implants', *Neurotherapeutics*, 5: 128-36.
- Shuto, T., S. Matsunaga, S. Inomori, and H. Fujino. 2008. 'Efficacy of gamma knife surgery for control of peritumoral oedema associated with metastatic brain tumours', *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79: 1061-5.
- Simmons, F. B., C. J. Mongeon, W. R. Lewis, and D. A. Huntington. 1964. 'Electrical Stimulation of Acoustical Nerve and Inferior Colliculus', *Arch Otolaryngol*, 79: 559-68.
- Sughrue, M. E., A. J. Kane, R. Kaur, J. J. Barry, M. J. Rutkowski, L. H. Pitts, S. W. Cheung, and A. T. Parsa. 2011. 'A prospective study of hearing preservation in untreated vestibular schwannomas', *J Neurosurg*, 114: 381-5.
- Sughrue, M. E., I. Yang, D. Aranda, M. J. Rutkowski, S. Fang, S. W. Cheung, and A. T. Parsa. 2011. 'Beyond audiofacial morbidity after vestibular schwannoma surgery', *J Neurosurg*, 114: 367-74.
- Terr, L. I., and B. J. Edgerton. 1985. 'Surface topography of the cochlear nuclei in humans: two- and three-dimensional analysis', *Hear Res*, 17: 51-9.
- Wang, Z. M., Z. J. Yang, F. Zhao, B. Wang, X. C. Wang, P. R. Qu, and P. N. Liu. 2015. 'Auditory Rehabilitation in Rhesus Macaque Monkeys (*Macaca mulatta*) with Auditory Brainstem Implants', *Chin Med J (Engl)*, 128: 1363-9.
- Waring, M. D. 1995a. 'Auditory brain-stem responses evoked by electrical stimulation of the cochlear nucleus in human subjects', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 96: 338-47.

- . 1995b. 'Intraoperative electrophysiologic monitoring to assist placement of auditory brain stem implant', *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 166: 33-6.
- . 1996. 'Properties of auditory brainstem responses evoked by intra-operative electrical stimulation of the cochlear nucleus in human subjects', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 100: 538-48.
- . 1998. 'Refractory properties of auditory brain-stem responses evoked by electrical stimulation of human cochlear nucleus: evidence of neural generators', *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 108: 331-44.
- Waring, M. D., C. W. Ponton, and M. Don. 1999. 'Activating separate ascending auditory pathways produces different human thalamic/cortical responses', *Hear Res*, 130: 219-29.
- Wong, K., E. D. Kozin, V. V. Kanumuri, N. Vachicouras, J. Miller, S. Lacour, M. C. Brown, and D. J. Lee. 2019. 'Auditory Brainstem Implants: Recent Progress and Future Perspectives', *Front Neurosci*, 13: 10.
- Yamakami, I., and Y. Higuchi. 2020. 'Curative Removal of Small Vestibular Schwannoma with Functional Preservation', *World Neurosurg*, 139: 309.
- Zanoletti, E., D. Cazzador, C. Faccioli, S. Gallo, L. Denaro, D. D'Avella, A. Martini, and A. Mazzoni. 2018. 'Multi-option therapy vs observation for small acoustic neuroma: hearing-focused management', *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 38: 384-92.
- Zanoletti, E., A. Mazzoni, and D. d'Avella. 2019. 'Hearing preservation in small acoustic neuroma: observation or active therapy? Literature review and institutional experience', *Acta Neurochir (Wien)*, 161: 79-83.
- Zanoletti, E., A. Mazzoni, A. Martini, R. V. Abbritti, R. Albertini, E. Alexandre, V. Baro, S. Bartolini, D. Bernardeschi, R. Bivona, M. Bonali, I. Borghesi, D. Borsetto, R. Bovo, M. Breun, F. Calbucci, M. L. Carlson, A. Caruso, P. Caye-Thomasen, D. Cazzador, P. O. Champagne, R. Colangeli, G. Conte, D. D'Avella, G. Danesi, L. Deantonio, L. Denaro, F. Di Berardino, R. Draghi, F. H. Ebner, N. Favaretto, G. Ferri, A. Fioravanti, S. Froelich, A. Giannuzzi, L. Girasoli, B. R. Grossardt, M. Guidi, R. Hagen, S. Hanakita, D. G. Hardy, V. C. Iglesias, S. Jefferies, H. Jia, M. Kalamarides, I. N. Kanaan, M. Krengli, A. Landi, L. Lauda, D. Lepera, S. Lieber, S. L. K. Lloyd, A. Lovato, F. Maccarrone, R. Macfarlane, J. Magnan, L. Magnoni, D. Marchioni, J. P. Marinelli, G. Marioni, V. Mastronardi, C. Matthies, D. A. Moffat, S. Munari, M. Nardone, R. Pareschi, C. Pavone, E. Piccirillo, G. Piras, L. Presutti, G. Restivo, M. Reznitsky, E. Roca, A. Russo, M. Sanna, L. Sartori, M. Scheich, W. Shehata-Dieler, D. Soloperto, F. Sorrentino, O. Sterkers, A. Taibah, M. Tatagiba, G. Tealdo, D. Vlad, H. Wu, and D. Zanetti. 2019. 'Surgery of the lateral skull base: a 50-year endeavour', *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 39: S1-S146.

Appendix

I. Klassifikationen und Übersichtstabelle

Categories of auditory performance

Categorie	Description
0	no awareness of environmental sound
1	awareness of environmental sounds
2	responds to speech sounds
3	recognizes environmental sounds
4	discriminates at least two speech sounds
5	understands common phrases without lipreading
6	understands conversation without lipreading with a familiar talker
7	can use the telephone with a familiar talker

Hannover Nordstadt Klassifikation zur ABR- / EcochG-Qualität

ABR / EcochG Klasse	Wellenkonfiguration
1	Welle I, III und V vorhanden
2	Leichte Latenzverzögerung (I-III > 2,66 ms)
3	Verlust Welle III, nur Welle I und V vorhanden
4	Nur Welle I (oder V) vorhanden
5	Verlust aller Wellen

Übersichtstabelle der Studiendaten

Tabelle 13: Übersichtstabelle der Studiendaten; ¹ 0 = kein Tumor, ² Evaluation der Hörfunktion: 5 = Taubheit, 4 = Wahrnehmung von Umweltgeräuschen, 3 = Sprachverständnis mit Hörgerät, 2 = Sprachverständnis vorhanden, 1 = Normale Hörfunktion; (a) = rein auditorisch

Pat.-ID	Prä-operativer Status					Intraoperative EABR in finaler Position										Post-operativer Status / Hörvermögen			
	OP-Seite	Geschlecht	Alter bei OP	Implantat	Tumorstadium (H.K.)	Hören ² OP-Seite	Hören ² Gg-seite	Durchschn. Stim. (cu)	Getestete Elektroden	Elektr. mit Signalen	P1 (ms)	N1 (ms)	P2 (ms)	P3 (ms)	Aktive Elektroden EA	Aktive Elektroden 6 / 12 MT	MTP (a) 6 / 12 Monate	Hörvermögen Würzburg Skala	
1	L	W	27	Pulsar	4a	5	3	500	5	5	0,38	0,70	1,20		10	9	95,80%	1	
2	R	W	19	Pulsar	4b	5	2	300	4	4	0,41	0,75	1,18	2,18	9	9	87,50%	1	
3	L	W	43	Pulsar	3b	5	5	800	1	1	0,56	0,92		2,28	7	7	88,00%	1	
4	R	M	42	Pulsar	4a	4	5	700	4	4	0,57	0,84	1,63	2,34	6	5	91,70%	1	
5	L	M	31	Pulsar	4a	5	5	700	3	3	0,46	0,88	1,41	1,66	5	5	83,30%	2	
6	R	M	42	Pulsar	5	4	5	500	4	3	0,51	0,97	1,54		4	4	95,80%	2	
7	R	M	33	Pulsar	2	5	5	800	5	5	0,35	0,65	1,12		9	5	66,70%	2	
8	L	M	26	Pulsar	4b	5	5	580	5	5	0,45	0,74	1,14		7	7	87,50%	1	
9	R	W	25	Pulsar	3b	5	5	500	6	6	0,40	0,79	1,18	1,66	8	8	95,80%	1	
10	R	W	15	Pulsar	4a	5	5	500	5	5	0,50	0,88	1,50		12	11	66,70%	3	
11	L	W	47	Pulsar	3b	5	5	700	4	4	0,51	0,91	1,75	2,24	12	8		3	
12	L	W	34	Pulsar	4a	4	5	600	10	7	0,48	0,85	1,50		12	10	54,20%	2	
13	R	M	52	Pulsar	5	4	5	600	10	9	0,37	0,87	1,54		12	12	0,00%	3	
14	L	W	46	Pulsar	4b	5	5	400	8	8	0,27	0,76	1,59		9	7	50,00%	2	
15	R	M	47	Synchrony	3a	5	2	1050	8	8	0,47	0,74	1,19	1,90	6	7	0,00%	3	
16	R	M	17	Synchrony	4b	5	5	650	8	4	0,54	1,06	1,57		11	11		1	
17	R	W	64	Synchrony	5	5		900	9	9	0,35	0,69	1,58	2,62	10	10		2	
18	L	M	62	Synchrony	0 ¹	5	5	800	8	7	0,47	0,68	1,07		2	0	0,00%	4	
19	R	W	22	Synchrony	4b	5		900	11	11	0,44	1,01	1,56		8	8	100,00%	1	
20	R	M	55	Synchrony	3b	5	4	710	7	5	0,25	0,70	1,32	2,23	12	12	100,00%	1	
21	L	W	25	Synchrony	4a	5	4	525	10	10	0,34	0,91	1,61	2,61	11	8	95,80%	3	
22	L	W	30	Synchrony	4a	5	3	500	5	12	0,48	0,89	1,51	2,67	4	6	87,50%	3	

II. Begriffsdefinitionen und Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ABI	Auditory brainstem implant
ABR	Auditory brainstem response
AEP	Akustisch evozierte Potenziale
Click	sehr kurzer Rechteckimpuls (0,1 ms)
ECoG	Electrocochleographie
EMG	Elektromyographie
H.K.	Hannover Klassifikation
KHBW	Kleinhirnbrückenwinkel
Latenz	Zeitintervall zwischen akustischem Reiz und Auftreten eine Welle als Reizantwort
L	Links
M	Männlich
MEP	Motorisch evozierte Potenziale
MRT	Magnet Resonanz Tomografie
NF	Neurofibromatose
OP	Operation
Peak	synonym: Gipfel, Welle bezeichnet das Summenaktionspotential, die als Gipfel erscheinende Reizantwort vom Hirnstamm. Die ersten fünf Peaks stellen die relevanten und anatomisch korrelierten Potentiale der FAEP dar
R	Rechts
SSEP	Somatosensibel evozierte Potenziale
VN	Ncl. ventralis cochlearis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UKW	Universitätsklinikum Würzburg
W	Weiblich

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Multiple intraspinale Schwannome und Meningeome im T1 gewichteten KM-MRT (Quelle: Patientenarchiv UKW, Patient ID 4 der Studie).....	2
Abbildung 2: Bilaterale VS im T1 gewichteten KM-MRT (Quelle: Patientenarchiv UKW, Patient ID 19 der Studie).....	2
Abbildung 3: Aktuelles ABI der Firma MED-EL Modell Synchrony (Quelle: Abdruck aus „Expanded Candidacy: Auditory Brainstem Implants“, MED-EL 2018 mit Genehmigung von MED-EL)	5
Abbildung 4: Schematische Darstellung eines implantierten Auditory Brainstem Implants (Quelle: Abdruck aus „Chapter 11: ABI Engineering and intraoperative Monitoring: MED-EL“, Polak 2021) mit Genehmigung des Autors und von © Georg Thieme Verlag KG).....	5
Abbildung 5: Historische ABI-Elektroden (Quelle: Abdruck aus „Auditory brainstem implant: I. Issues in surgical implantation“, Brackmann et al. 1993 mit Genehmigung von SAGE Publications).....	7
Abbildung 6: Halbschematische Darstellung der dorsolateralen Ansicht des Hirnstammes mit Darstellung des Hörkernkomplexes im vergrößerten Ausschnitt: Region des cochleären Kerngebietes mit dorsalen (DCN) und ventralen (VCN) Kerngebieten, wobei der große Pfeil die außerhalb des Recessus lateralis liegende Oberfläche markiert. Flocculus (Fl), N. vestibulocochlearis (VIII), N. trigeminus (Vn) und Medulla oblongata (med). Die Pfeile zeigen die dorsale (d), ventrale (V), caudale (C), und rostrale (R) Richtung an (Quelle: modifiziert aus „Surface topography of the cochlear nuclei in humans: two- and three-dimensional analysis“ , Terr and Edgerton 1985 mit Genehmigung von Elsevier).....	9
Abbildung 7: Beispiel einer Ableitung von FAEP mit Markierung der Wellen I, II, III und V (Quelle: Patientenarchiv UKW)	14
Abbildung 8: Schematische Darstellung eines SYNCHRONY ABI (Quelle: Abdruck aus „Surgical Guideline Mi1200 SYNCHRONY ABI Mi1200 SYNCHRONY PIN ABI“ mit Genehmigung von MED-EL)	20
Abbildung 9: Schematische Darstellung des Settings zur Ableitung intraoperativer eABR.....	23
Abbildung 10: Stimulationsbox der ABI-Testelektrode (Quelle: Abdruck aus „Surgical Guideline Mi1200 SYNCHRONY ABI Mi1200 SYNCHRONY PIN ABI“ mit Genehmigung von MED-EL).....	24
Abbildung 11: Graphische Darstellung des Elektrodenarrays eines MED-EL ABI.	24
Abbildung 12: Tumorausdehnung nach erweiterter Hannover Klassifikation.....	33
Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Anzahl getesteter Elektroden in finaler Position	34

<i>Abbildung 14: Streuung der Latenzzeiten der einzelnen EABR-Wellen bei Patient ID 17.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 15: Anzahl der EABR-getesteten und klassifizierten Elektroden in Endposition.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung der aktivierten Elektroden bei Erstaktivierung</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung der aktivierten Elektroden 6 / 12 Monate nach Erstaktivierung</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 18: Hörvermögen der Studienpopulation nach Würzburg Skala. Die Zahlen in Klammern entsprechen jeweils der Anzahl der Patienten der jeweiligen Kategorie</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung 19: Streudiagramm des Zusammenhangs zwischen der präoperativen Tumorausdehnung nach Hannover Klassifikation und der zugehörigen P2-Latenz; ein Markierungspunkt (*) entspricht einem Patienten</i>	<i>42</i>
<i>Abbildung 20: Verteilung der Anzahl aktiver Elektroden nach 6 / 12 Monaten in den jeweiligen Kategorien des Hörvermögens nach Würzburg Klassifikation für Implantat Hören</i>	<i>44</i>

IV. Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Zuordnung der Wellen der ABR / FAEP zu Hirnstrukturen mit Literaturangaben</i>	12
<i>Tabelle 2: Kategorisierung der Hörfunktion</i>	21
<i>Tabelle 3: Hannover Klassifikation der Tumorausdehnung</i>	22
<i>Tabelle 4: Würzburger EABR-Klassifikation (X-Achse ms, Y-Achse μVolt)</i>	27
<i>Tabelle 5: Würzburger Skala für Implantat-Hören</i>	30
<i>Tabelle 6: Präoperatives Hörvermögen der OP-Seite und der Gegenseite</i>	33
<i>Tabelle 7: Anzahl der aufgetretenen EABR-Peaks beim Stimulationstest</i>	34
<i>Tabelle 8: Deskriptive Statistik der aufgetretenen EABR-Wellen und deren Latenzen in finaler Position. ¹ Differenz aus maximaler Latenz und minimaler Latenz.</i>	35
<i>Tabelle 9: Kendall-Tau-b für Klasse Würzburger Hörvermögen * Relative Anzahl EABR - Klasse an n getesteten Elektroden in finaler Position</i>	43
<i>Tabelle 10: Tabellarische Darstellung des Zusammenhangs zwischen den akustisch aktiven Elektroden bei Erstaktivierung und EABR-Klasse</i>	45
<i>Tabelle 11: Zusammenhang zwischen intraoperativer Würzburger EABR-Klasse einer Elektrode und deren Elektrodenstatus bei Erstaktivierung</i>	46
<i>Tabelle 12: Literaturangaben der Latenzen der auftretenden EABR-Peaks bei ABI bei NF2; MW = Mittelwert</i>	60
<i>Tabelle 13: Übersichtstabelle der Studiendaten; ¹ 0 = kein Tumor, ² Evaluation der Hörfunktion: 5 = Taubheit, 4 = Wahrnehmung von Umweltgeräuschen, 3 = Sprachverständnis mit Hörgerät, 2 = Sprachverständnis vorhanden, 1 = Normale Hörfunktion; (a) = rein auditorisch</i>	2

V. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Cordula Matthies für die Bereitstellung des Themas und die freundlichen sowie konstruktiven Gespräche und Rückmeldungen im Verlauf der Promotion mit wertvollen wissenschaftlichen Hinweisen.

Ein großes Dankeschön richtet sich weiterhin an Frau Prof. Dr. med. Wafaa Shehata-Dieler und Frau Dr. Anja Kurz (PhD M.A.). Ihre wissenschaftliche und persönliche Betreuung während der gesamten Promotionsdauer, verlässliche konstruktive und Korrekturvorschläge, sowie die Unterstützung bei der Ausarbeitung einer Publikation waren mir eine außerordentliche Hilfe.

Ein herzliches Dankeschön möchte ich auch allen teilnehmenden Patienten/ -innen und den Mitarbeitern/ -innen der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie sowie des Comprehensive Cancer Centers für die Unterstützung bei der Umsetzung der Studie aussprechen. Weiterhin danke ich auch Herrn Dr. med. Robert Nickl und Frau Dr. med. Maria Breun für Ihre Hilfe.

Schließlich gilt mein Dank meiner Familie, meiner Schwester und Tilman, die mich zu jederzeit unterstützt und ermutigt haben und mir mit ganzer Kraft zur Seite standen. Insbesondere danke ich meinen Eltern, die mir Studium und wissenschaftliches Arbeiten ermöglicht und mich dabei stets bedingungslos unterstützt haben.