

Aus der Abteilung für Experimentelle Audiologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Einfluss der individuellen EEG-Amplitude auf die Qualität klinischer FAEP-Registrierungen

D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung des Doktorgrades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Vorgelegt von Valerie Knaus
aus Starnberg
Magdeburg 2021

Bibliographische Beschreibung:

Knaus, Valerie:

Einfluss der individuellen EEG-Amplitude auf die Qualität klinischer FAEP-Registrierungen –
2021 – 45 Bl., 30 Abb., 1 Tab.

Kurzreferat:

In der pädaudiologischen Diagnostik nehmen Hörschwellenmessung mittels früher akustisch evozierter Potenziale (FAEP) einen wichtigen Platz ein. Besonders das Follow-up im Rahmen des Neugeborenen-Hörscreenings verlangt präzise bestimmte FAEP-Schwellen. Die Reststörung beschreibt die trotz optimaler Verarbeitung (Filterung, Mittelung) des an der Kopfhaut registrierten Signals übrigbleibende Störung. Sie hängt von der EEG-Amplitude und der Mittelungszahl ab. In der klinischen Routine werden Schlaf, Sedierung und Narkose eingesetzt, um die EEG-Amplitude während der FAEP-Messung zu reduzieren. Da es bisher keine quantitativen Vergleichsdaten für die wichtigsten klinisch verwendeten Ruhigstellungsarten gibt, war es das Ziel dieser Arbeit, den Einfluss verschiedener Ruhigstellungsarten (natürlicher Schlaf, Melatonin, Chloralhydrat und Intubationsnarkose) auf die EEG-Amplitude bei FAEP-Messungen quantitativ zu erfassen. Dafür wurde eine retrospektive Analyse von FAEP-Schwellenmessungen an Kindern (80) und von topodiagnostischen FAEP-Messungen an Erwachsenen (94) durchgeführt. Dabei wurde für jede FAEP-Registrierung die EEG-Amplitude aus Reststörung und Mittelungszahl geschätzt. Die Analyse der Schwellenmessungen ergab einen signifikanten Unterschied der EEG-Amplitude zwischen wachen und sedierten Kindern, jedoch wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Sedierungsarten gefunden. Für die klinische Praxis ergeben sich aus dieser Arbeit zwei wichtige Schlussfolgerungen: (1) Hörschwellenmessungen mit FAEP an wachen Kindern führen oft zu unverhältnismäßig langen Messzeiten. (2) Da es keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der Ruhigstellungsart bei Kindern gibt, kann diese vom Arzt anhand des Alters und der Indikation gewählt werden.

Inhaltsverzeichnis

1. Einführung.....	1
1.1 Objektive Audiometrie mit evozierten Potenzialen	1
1.2 Trennung von Signal und Störung bei FAEP-Registrierungen.....	6
1.3 Zusammenhang zwischen EEG-Amplitude, Reststörung und Mittelungs-zahl	10
1.4 Methoden zur Beeinflussung von Spontan-EEG und Muskelaktivität.....	12
1.5 Fragestellungen und Hypothesen.....	14
2. Material und Methoden.....	15
2.1 Datenquellen der retrospektiven Studie	16
2.2 Technischer Aufbau des Messplatzes.....	17
2.3 Messdurchführung	19
2.3.1 Reizantwortschwellenbestimmung bei Kindern mittels FAEP	19
2.3.2 FAEP-Messungen zur Topodiagnostik von Hörstörungen bei Erwach-senen.....	20
2.4 Methoden zur Ruhigstellung bei FAEP-Registrierungen	21
2.4.1 Nicht-pharmakologische Ruhigstellung von Erwachsenen und Kindern.....	22
2.4.2 Pharmakologische Ruhigstellung von Kindern.....	22
2.5 Datenanalyse.....	23
2.6 Statistik.....	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Einfluss der Ruhigstellung auf EEG-Amplitude und Messzeit bei Kindern	25
3.2 Patientenstatus und EEG-Amplitude bei erwachsenen Patienten	28
3.3 Abbruchkriterien Reststörung und Mittelungszahl in der klinischen Rou-tine.....	31
4. Diskussion	35
4.1 Variabilität der EEG-Amplitude	35
4.2 Absenkung der EEG-Amplitude durch Ruhigstellungsmaßnahmen	36
4.3 Reststörung, Abbruchkriterien und theoretische Messzeit	38
5. Zusammenfassung	41
6. Literaturverzeichnis	42
7. Danksagung.....	44
8. Ehrenerklärung	45
9. Darstellung des Bildungsweges.....	46

Abkürzungen

AEP	akustisch evozierte Potenziale
BERA	<i>brainstem evoked response audiometry</i>
CERA	<i>cortical evoked response audiometry</i>
CR	<i>clear response</i>
ECochG	Elektrocochleographie
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
ERA	<i>evoked response audiometry</i>
FAEP	Frühe akustisch evozierte Potenziale
GABA	Gamma-Aminobuttersäure (engl. <i>gamma-aminobutyric acid</i>)
IQR	Interquartilsabstand (engl. <i>interquartile range</i>)
ITN	Intubationsnarkose
KG	Körpergewicht
MAEP	Mittlere akustisch evozierte Potenziale
MEP	motorisch evozierte Potenziale
MLRA	<i>middle latency response audiometry</i>
MT1/2	Melatoninrezeptoren
nHL	normaler Hörpegel (engl. <i>normal hearing level</i>)
RA	<i>response absent</i>
RN	Reststörung (engl. <i>residual noise</i>)
SAEP	Späte akustisch evozierte Potenziale
SEP	somatosensibel evozierte Potenziale
VEP	visuell evozierte Potenziale
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>)
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einführung

1.1 Objektive Audiometrie mit evozierten Potenzialen

Im Methodeninventar der audiologischen Diagnostik nehmen neben subjektiven Untersuchungsmethoden objektive Methoden einen wichtigen Platz ein. Diese Methoden der objektiven Audiometrie liefern Messergebnisse ohne aktive Mitarbeit des Patienten. Neben der Impedanzmessung und der Registrierung otoakustischer Emissionen nimmt die Registrierung akustisch evozierter Potenziale (AEP) des Hörsystems einen zentralen Platz in diesem Methodeninventar ein. Besonders das in den letzten Jahren erfolgreich etablierte System des Neugeborenen-Hörscreenings stützt sich ganz wesentlich auf die Registrierung von AEP (Hoth et al. 2012).

Specht und Kraak charakterisieren evozierte Potenziale als „volumengeleitete, extrazellulär registrierte elektrische Signale (...), die nach adäquater oder auch inadäquater Reizung erregbaren Gewebes entstehen. Die Registrierung ist sowohl in unmittelbarer Umgebung der Potentialgeneratoren (Nahfeldtechnik) als auch in größerer Entfernung, beispielsweise mit Oberflächenelektroden von der Kopfhaut (Fernfeldtechnik), möglich. Während die Nahfeldtechnik ihre besondere Bedeutung in der tierexperimentellen neurophysiologischen Forschung hat, bietet sich die nichtinvasive Fernfeldtechnik besonders für die klinische Diagnostik an“ (Specht und Kraak 1990).

Evozierte Potenziale können prinzipiell für alle Sinnesmodalitäten abgeleitet werden, wobei somatosensibel (SEP), visuell (VEP), akustisch (AEP) und motorisch evozierte Potenziale (MEP) eine besondere Bedeutung für die medizinische Diagnostik haben.

AEP stellen sich in einem Zeitbereich von 500 ms nach dem Reizeinsatz als charakteristische Wellen dar (Abb. 1). Wegen dieses großen Zeitbereichs ist es sinnvoll, sie im Zeitbereich nach der Latenz der Wellen zu klassifizieren. Die frühen akustisch evozierten Potenziale (FAEP) werden im Zeitbereich bis 20 ms gemessen. Die fünf prominenten Wellengipfel der FAEP werden historisch nach Jewett mit J1 bis J5 bezeichnet (Walger et al. 2014). Mit einer Latenz von 20 bis 50 ms nach dem akustischen Reiz lassen sich die mittleren AEP (MAEP) ableiten. Späte akustisch evozierte Potenziale (SAEP) treten mit einer Latenz von 50 bis 500 ms auf.

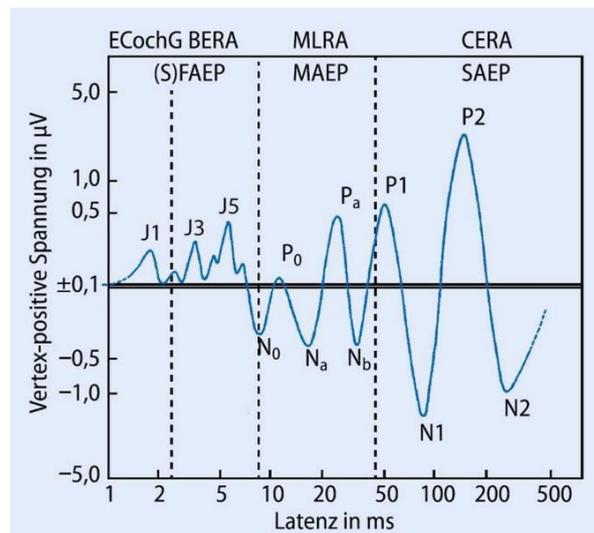


Abbildung 1: Klassifikation der akustisch evozierten Potenziale und ihrer Nachweismethoden bezüglich der poststimulatorischen Latenz. Abszisse und Ordinate sind logarithmisch geteilt (modifiziert nach (Hoth und Lenarz T. 1994)).

Alternativ zur Terminologie nach dem Zeitbereich kann man die akustisch evozierten Potenziale nach ihren Generatoren einteilen (Abb. 2). Frühe akustisch evozierte Potenziale werden im Nervus cochlearis und Hirnstamm erzeugt. Welle I entsteht durch das Summenaktionspotential der Nervenfasern des Nervus cochlearis im Ganglion spirale, Welle II am Kleinhirnbrückenwinkel und Welle III im ipsilateralen Nucleus cochlearis. Die Wellen IV und V werden von mehreren anatomischen Strukturen (Nucleus olivaris superior, Lemniscus lateralis, Colliculus inferior) erzeugt. Daher können sie nicht mehr einer einzelnen Struktur der Hörbahn zugeordnet werden (Steffens 2019b). MAEP entstammen dem Thalamus und primären auditorischen Cortex, SAEP den primären und sekundären auditorischen Cortices (Radeloff et al. 2014). Eine exakte topoanatomische Zuordnung ist aufgrund von Überlagerungspotenzialen und einer großen räumlichen Ableitdistanz zu den Potenzialgeneratoren nicht möglich. Aus der Terminologie nach den Generatoren leiten sich zwei Messmethoden ab: BERA (brainstem evoked response audiometry) und CERA (cortical evoked response audiometry) (Hoth und Lenarz T. 1994).

Gegenstand dieser Arbeit sind die frühen akustisch evozierten Potenziale (FAEP), die einen bedeutenden Platz im Methodeninventar der Audiologie und Pädaudiologie einnehmen. Deshalb beziehen sich die folgenden Ausführungen, soweit nicht anders benannt, ausschließlich auf FAEP.

Neben der Wellenform, das heißt der unterschiedlich starken Ausprägung der einzelnen Wellen der FAEP, liefern die Latenz und die Amplitude der Wellen die wichtigsten diagnostischen Informationen. Wellenform, Amplitude und Latenz der FAEP hängen von technischen und biologischen Faktoren ab.

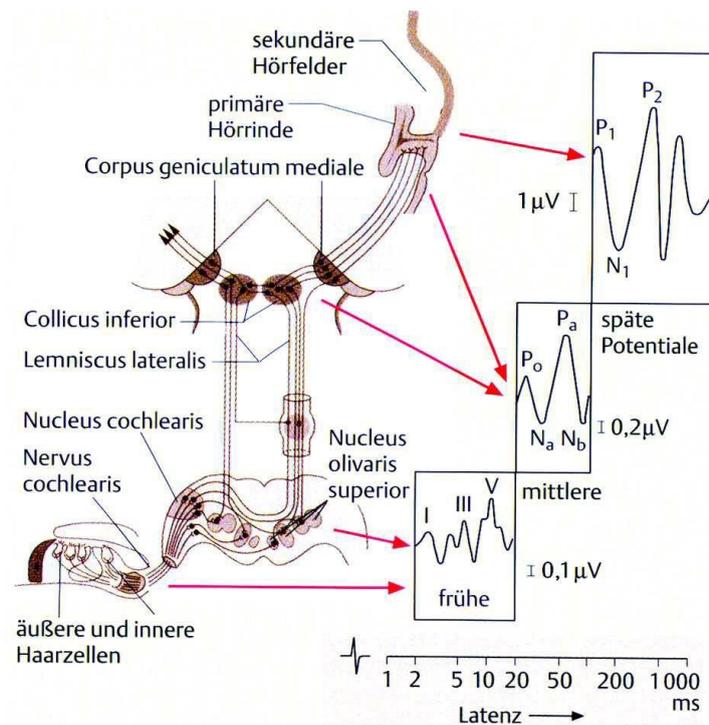


Abbildung 2: Zuordnung der AEP zu den Stationen der Hörbahn (modifiziert nach (Laszig und Lehnhardt 2009)).

Biologische Einflussfaktoren sind Alter, Geschlecht und Pathologien der Hörbahn. Bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zum Alter von 18 Monaten ist die von peripher nach zentral laufende Myelinisierung der neuronalen Bahnen noch nicht abgeschlossen. Die Kerngebiete der Hörbahn eines Neugeborenen werden dadurch später und weniger synchron erregt und im AEP als verzögerte und verbreiterte Reizantworten abgebildet (Mühler und Hoth 2014). Im hohen Lebensalter kommt es aufgrund von Altersschwerhörigkeit (Presbyakusis) zu einer Verlängerung der Latenzen (Specht und Kraak 1990).

Technische Einflussfaktoren sind Reizparameter wie Reizrate, Reizform und Reizpegel. Der Reizpegel hat unter diesen den größten Einfluss auf die evozierten Potenziale. Mit zunehmendem Reizpegel werden die Amplituden der FAEP größer und die Latenzen verkürzen sich (Specht und Kraak 1990). Diese Pegelabhängigkeit kann zur Abschätzung der individuellen Hörschwelle genutzt werden.

Für FAEP gibt es zwei wesentliche Anwendungsbereiche in der audiologischen Diagnostik. Sie werden zur Diagnostik und Quantifizierung von Hörverlusten als auch zur Topodiagnostik von Hörstörungen entlang der Hörbahn genutzt. Dabei können FAEP-Messungen an Patienten jeden Alters durchgeführt werden. Durch die Vigilanzunabhängigkeit der Potenziale werden FAEP-Messungen insbesondere an nicht kommunikationsfähigen Patienten (Neugeborene, Kleinkinder,

mentalretardierte Menschen) angewandt. Für neurologische Fragestellungen wird die Morphologie und Latenz der Wellengipfel beurteilt, während für die Bestimmung der Hörschwelle der Reizpegel gesucht wird, bei dem gerade noch eine Reizantwort erkennbar ist (Abb. 3) (Hoth 2009).

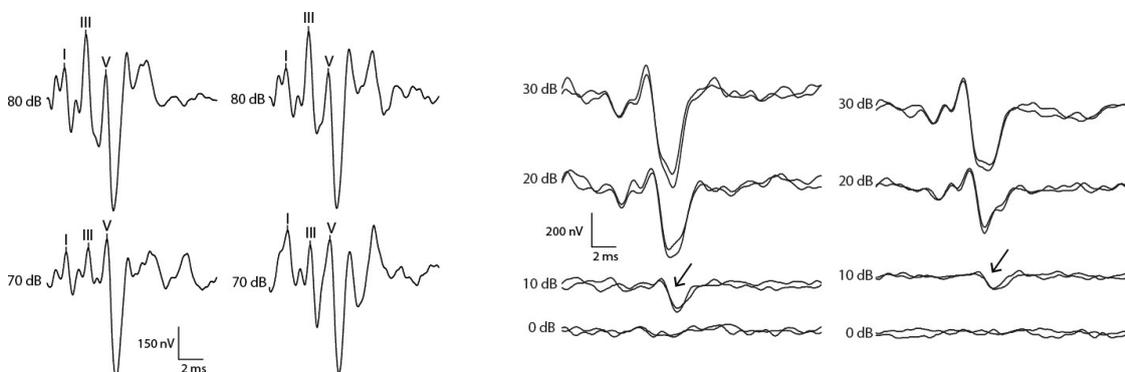


Abbildung 3: Wellenform der FAEP zur topodiagnostischen Messung (links) und Reizantwortschwellenmessung (rechts): Während bei der FAEP-Messung zur Topodiagnostik von Hörstörungen die Form und Latenz aller drei Wellen I, III, V bewertet werden, interessiert den Untersucher bei Schwellenmessungen ausschließlich der niedrigste Reizpegel, der noch eine Welle V auslöst (modifiziert nach (Mühler und Hoth 2014)).

Zur **Topodiagnostik** von Hörstörungen werden sowohl Diagramme der FAEP-Wellen als auch ein Pegel-Latenz-Diagramm erzeugt. Die Topodiagnostik wird bei überschwelligem Reizpegel durchgeführt, um große und präzise Wellen zu erhalten. Dadurch kann die Latenz der einzelnen Wellen sehr genau bestimmt werden und in einem Pegel-Latenz-Diagramm bewertet werden. Unterschiedliche neuronale Pathologien erzeugen Latenzverlängerungen von unterschiedlichen FAEP-Wellen. Dabei wird anhand der Kurvenveränderung im Pegel-Latenz-Diagramm zwischen den einzelnen neuronalen Hörstörungen unterschieden und eine topodiagnostische Zuordnung vorgenommen. Sowohl Absolutlatenzen als auch Interwellenlatenzen werden dabei im Verhältnis zu Normwerten betrachtet. Die Abbildungen 4 und 5 zeigen das Beispiel eines Normalbefundes mit Latenzkurven in den Normbereichen und das Beispiel eines pathologischen Kurvenverlaufs bei einseitigem Akustikusneurinom, bei dem sich die Raumforderung im inneren Gehörgang oder im Kleinhirnbrückenwinkel durch eine veränderte Morphologie und verlängerte Interwellenlatenz t_{1-5} manifestiert.

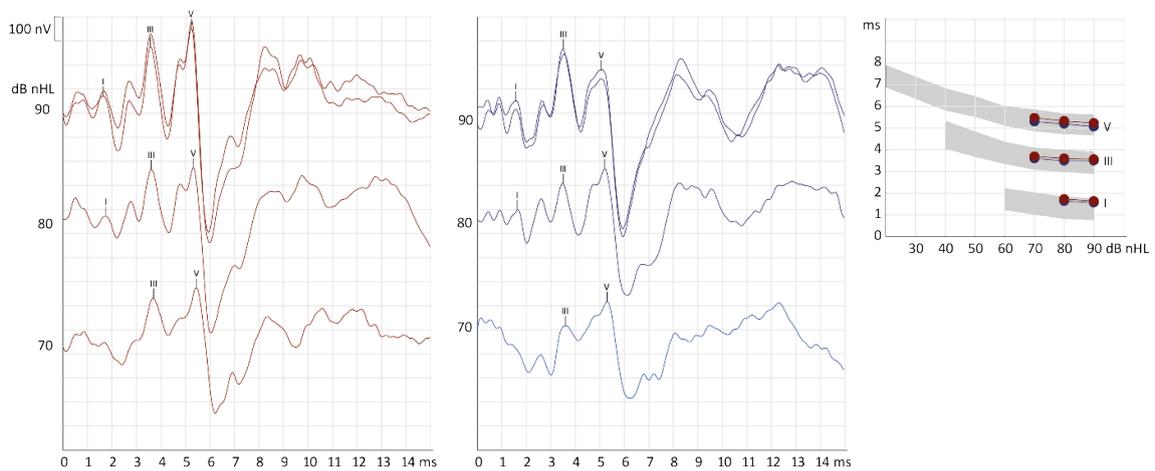


Abbildung 4: Normalbefund einer topodiagnostischen FAEP-Registrierung: Die Latenzen der Wellen I, III und V und die Latenzdifferenzen liegen im Normbereich.

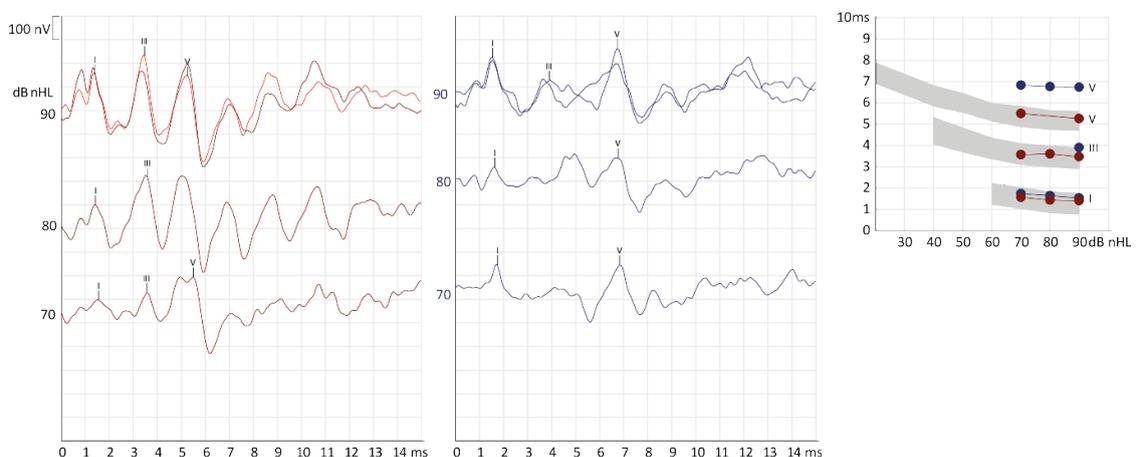


Abbildung 5: Pathologische FAEP-Registrierung an einem Patienten mit Akustikusneurinom links. Die FAEP-Kurven des linken Ohrs weisen Formstörungen auf. Die Latenzen der Wellen V und die Interwellenlatenz t_{1-5} ist pathologisch verlängert.

In der Pädaudiologie werden FAEP insbesondere zur **Hörschwellenbestimmung** genutzt. Dabei wird die Abhängigkeit der Potenzialamplitude vom Reizpegel genutzt. Als elektrophysiologische Schwelle wird der niedrigste Reizpegel bezeichnet, bei dem gerade noch eine Reizantwort in Form einer Welle V nachweisbar ist. Die Hörschwelle des Patienten liegt niedriger als diese Reizantwortschwelle (Walger et al. 2014). Bei der subjektiven Bestimmung der Reizantwortschwelle sollte ein Untersucher die FAEP-Kurven in eine von drei Kategorien einordnen: Potenzial sicher erkannt (clear response - CR), kein Potenzial zu erkennen (response absent - RA) oder keine Aussage wegen schlechter Qualität der Kurve (Abb. 6) (Sutton G. und Lightfoot G. (Co-editors) 2013).

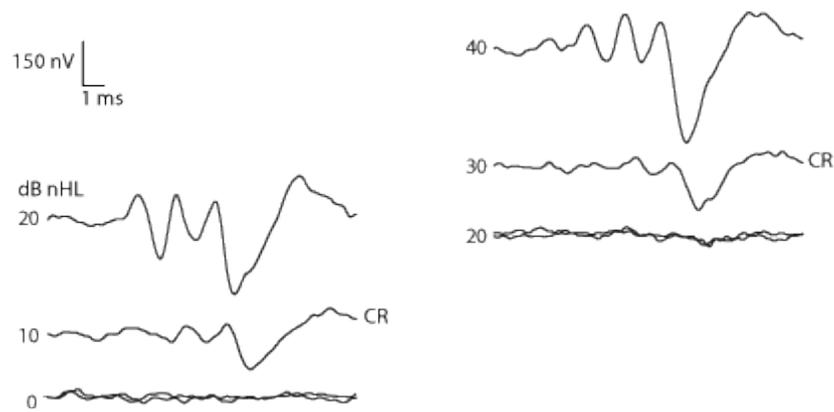


Abbildung 6: FAEP-Reizantwortschwellemessung an einem dreijährigen Mädchen in Narkose. Die FAEP-Schwelle ist jeweils mit CR (clear response) markiert und liegt rechts bei 10 dB und links bei 30 dB nHL (modifiziert nach (Mühler und Hoth 2014)).

1.2 Trennung von Signal und Störung bei FAEP-Registrierungen

Die durch einen akustischen Reiz ausgelösten frühen akustisch evozierten Potenziale sind nur ein kleiner Teil der elektrischen Aktivität, die durch Elektroden auf der Kopfhaut registriert wird. Vielmehr wird die Reizantwort durch das Spontan-EEG und die elektrische Muskelaktivität überlagert.

Als Spontan-EEG wird hier die elektrische Aktivität bezeichnet, die ohne Reizauslösung abläuft und deren Amplitude bei wachen Patienten im Bereich von 5 bis 100 μ V liegt. In der Elektrophysiologie wird das Spontan-EEG nach der Frequenz aufgeteilt in δ -, θ -, α -, β - und γ -Wellen. δ - und θ -Wellen treten während des Schlafs auf, während α -, β - und γ -Wellen im Wachzustand vorkommen. Die von den Elektroden erfasste elektrische Muskelaktivität entsteht durch willkürliche und unwillkürliche Anspannung der Muskulatur im Kopf- und Halsbereich.

Eine wichtige Grundannahme bei der mathematischen Beschreibung der Registrierung der FAEP ist die statistische Unabhängigkeit von evoziertem Potenzial auf der einen Seite und EEG und Muskelaktivität auf der anderen Seite (Rahne und Plontke 2012). Das erlaubt eine Unterteilung der an der Kopfhaut registrierten elektrischen Spannung in „Signal“ und „Störung“.

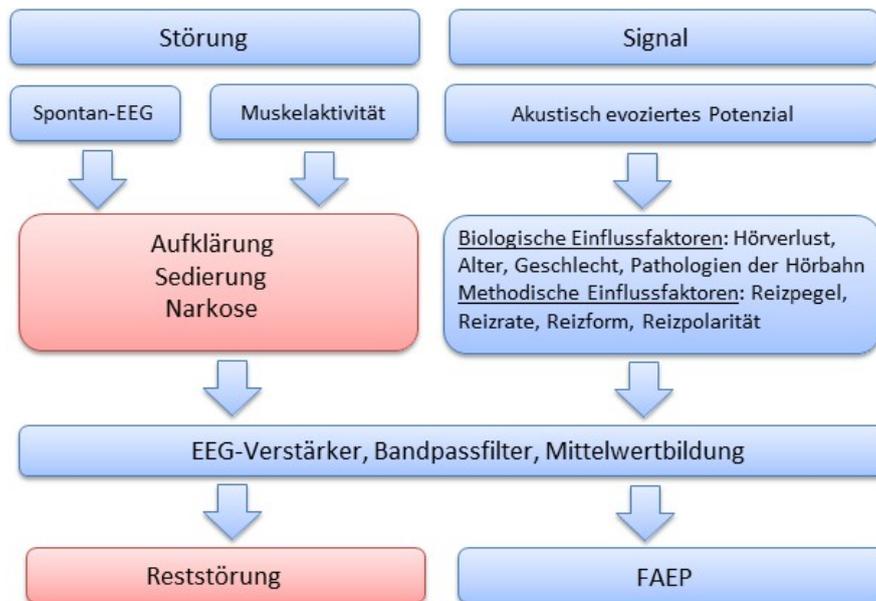


Abbildung 7: Schematische Einteilung der bei FAEP-Registrierungen in der Kopfhaut gemessenen Spannung in Signal und Störung. Der Gegenstand dieser Arbeit, die Reduktion der Störung durch Ruhigstellungsmaßnahmen, ist rot markiert.

Abbildung 7 verdeutlicht diese Unterteilung schematisch. Während das evozierte Potenzial von bestimmten biologischen und technischen Einflussfaktoren abhängt, laufen EEG und Muskelaktivität unabhängig davon parallel ab. Da die hier betrachteten FAEP im Hirnstamm generiert werden, ist diese Unabhängigkeit von Signal und Störung besonders gut erfüllt. In Abbildung 7 ist auch der Gegenstand dieser Arbeit schematisch abgegrenzt: Die Beeinflussung der Störung, also des Spontan-EEGs und der Muskelaktivität durch Aufklärung, Sedierung oder Narkose.

Nachdem alle elektrischen Aktivitäten über Oberflächenelektroden registriert wurden, wird versucht, das akustisch evozierte Potenzial mittels verschiedener technischer Methoden zu extrahieren. Ein EEG-Verstärker, ein spezieller Differenzverstärker, erhöht die Potenzialunterschiede zwischen aktiver Elektrode und Referenzelektrode. Potenziale, die auf beiden Elektroden zeitgleich und identisch registriert werden, werden nicht verstärkt (Steffens 2019b). Damit reduziert man den Einfluss externer elektrischer Störungen, die zum Beispiel besonders im OP-Saal auftreten.

Filter sorgen dafür, dass nur solche Frequenzen ausgewertet werden, die für die Registrierung der FAEP relevant sind. Frequenzen, in denen das durch den akustischen Reiz evozierte Potenzial wenig oder keine Energie hat, werden ausgeschlossen (Don und Elberling 1994). Wesentlich ist dabei die Unterdrückung der „klassischen“ EEG-Bänder durch Hochpassfilter. Die Grenzfrequenzen der Hochpass- und Tiefpassfilter werden der konkreten Messaufgabe angepasst und liegen deshalb bei Schwellenmessungen in einem anderen Frequenzbereich als bei topodiagnostischen FAEP-Messungen (Walger et al. 2014).

Letzter und entscheidender Schritt der technischen Aufbereitung der elektrischen Potenziale ist die reizsynchrone Mittelung einzelner EEG-Abschnitte (*sweeps*) zu einer Kurve. Durch die Mittelungstechnik wird die Reizantwort von der überlagerten, reizunabhängigen Störung getrennt. Die Reduktion der Störung folgt dabei im Idealfall einem einfachen mathematischen Zusammenhang.¹

$$U_{RN} = \frac{U_{EEG}}{\sqrt{N}} \quad (1)$$

Die hier mit U_{EEG} bezeichnete Störung wird mit der Quadratwurzel aus der Mittelungszahl N reduziert und überlagert als Reststörung U_{RN} (RN – *residual noise*) das evozierte Potenzial (Mühler und Hoth 2014). Für die Gültigkeit dieser Formel müssen zwei Voraussetzungen gegeben sein:

1. Die Störung muss stationär sein.
2. Signal (FAEP) und Störung (EEG, EMG) müssen statistisch unabhängig sein.

Um die Voraussetzung der Stationarität zu erfüllen, werden elektrische Aktivitäten mit überdurchschnittlich großen Amplituden vom Mittelungsprozess ausgeschlossen. Dazu wird eine Artefaktschwelle eingesetzt. Elektrische Potenziale oberhalb der Artefaktschwelle entstehen meist durch willkürliche oder unwillkürliche Muskelaktivität (Specht und Kraak 1990). Die zweite Voraussetzung wird für FAEP durch die Lage der Generatoren im oder unterhalb des Hirnstamms gut erfüllt. Formel (1) zeigt, dass auch mit sehr vielen Mittelungsschritten die Störung nur reduziert, aber nie vollständig ausgelöscht werden kann. Die Kurven, die dem Audiologen zur Bewertung vorliegen, sind also immer eine Überlagerung des „wahren“ evozierten Potenzials und der „Reststörung“.

Die Messung der akustisch evozierten Potenziale stellt ein objektives Untersuchungsverfahren dar. Um klinische Aussagekraft zu gewährleisten, müssen Qualitätskriterien definiert und eingehalten werden (Abb. 8, 9, 10). Ein qualitatives Qualitätskriterium wurde bereits bei der Einführung der FAEP in die klinische Diagnostik vor über 40 Jahren definiert. Es beruht auf der Annahme, dass zwei FAEP-Registrierungen mit identischen Reizparametern (Pegel, Reizrate) im Idealfall zu identischen Kurven führen.

¹ Da es sich beim EEG um einen stochastischen Spannungsverlauf handelt, wird in dieser Arbeit die Amplitude durch den quadratischen Mittelwert (RMS-Wert - root mean square) beschrieben.

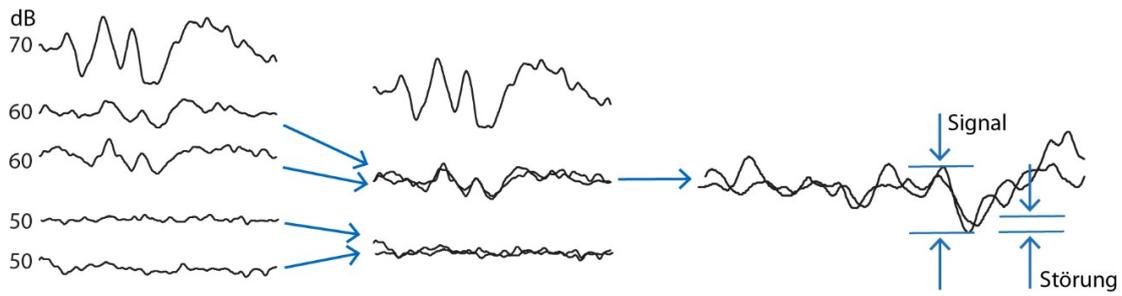


Abbildung 8: Beurteilung der Qualität von FAEP-Kurven durch Überlagerung von Kurven mit gleichen Messparametern (modifiziert nach (Mühler und Hoth 2014)).

Die Reproduzierbarkeit von Kurven mit gleichen Messparametern spiegelt auf einfachste Weise die Qualität der FAEP-Registrierung wider. Der Untersucher leitet die evozierten Potenziale zweimal bei gleichem Reizpegel ab, so dass zwei FAEP-Kurven entstehen, die visuell miteinander verglichen werden (Abb. 9, 10).

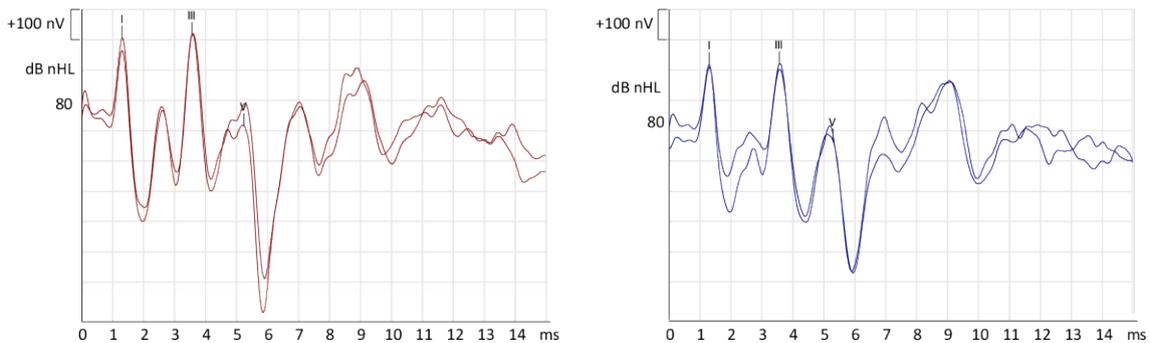


Abbildung 9: Qualitätskriterium Reproduzierbarkeit: Die FAEP wurden bei diesem Patienten sowohl am rechten (rot) als auch am linken Ohr (blau) bei 80 dB zweimal hintereinander gemessen, um die Reproduzierbarkeit festzustellen.

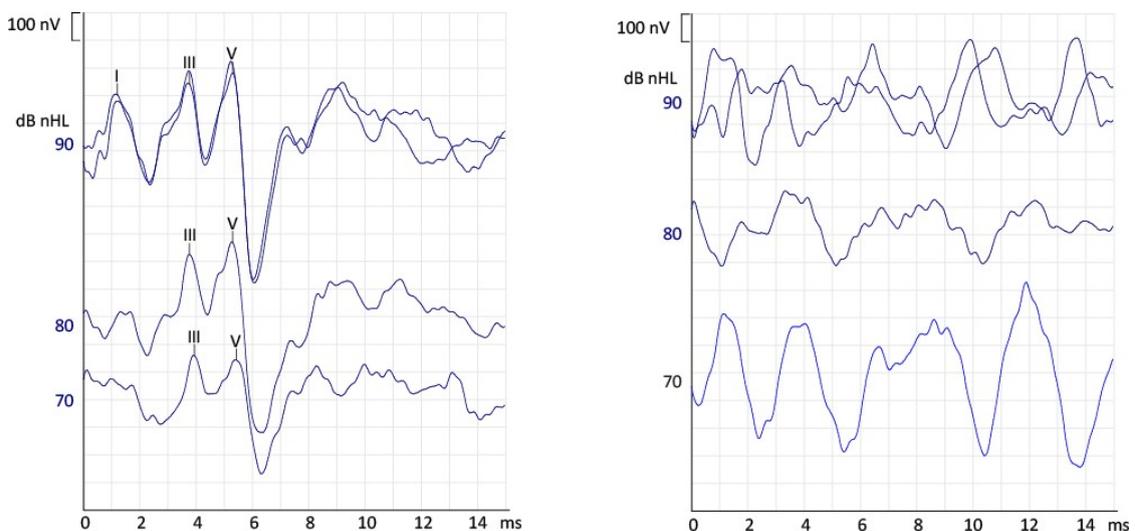


Abbildung 10: Visuelle Qualitätsabschätzung: Die linke FAEP-Messung mit hoher Qualität lässt sich deutlich von der rechten, schwer interpretierbaren Messung unterscheiden.

Elberling und Don sowie Don et al. beschreiben eine quantitative Methode zur Bestimmung der FAEP-Qualität, die auf einer Abschätzung der Reststörung beruht (Elberling und Don 1984; Don et al. 1984). Die Angabe der Reststörung in Nanovolt (nV) erlaubt einen direkten Vergleich mit den ebenfalls in Nanovolt skalierten FAEP-Kurven. Moderne BERA-Systeme können die Reststörung bereits während der Messung für den Untersucher anzeigen.

Die Bedeutung der Reststörung für die in dieser Arbeit betrachteten zwei Anwendungen der FAEP (Hörschwellenbestimmung und Topodiagnostik) ist sehr unterschiedlich. Hoth zeigte bereits 1986, dass der Fehler der Messung bei der Bestimmung der Latenz von FAEP-Wellen proportional zur Wurzel aus der Reststörung ist (Hoth 1986).

Für FAEP-Messungen zur Hörschwellenbestimmung ist die Reststörung ebenfalls von großer Bedeutung. Für die oben beschriebene Zuordnung der FAEP-Kurven zu einer der drei Klassen „Potenzial sicher erkannt“, „kein Potenzial zu erkennen“ oder „keine Aussage möglich“ ist die Qualität der Kurven von entscheidender Bedeutung. Eine Aussage „kein Potenzial zu erkennen“ ist nur dann sinnvoll, wenn die Messunsicherheit, in diesem Fall die Reststörung, mit angegeben wird.

1.3 Zusammenhang zwischen EEG-Amplitude, Reststörung und Mittelungszahl

Bei Erfüllung aller Voraussetzungen hängt die Reststörung einer FAEP-Registrierung von zwei Faktoren ab: Von der EEG-Amplitude U_{EEG} und von der Mittelungszahl N (Formel 1). Während die Reduktion der Störung mit der Quadratwurzel der Mittelungszahl allgemein bekannt ist, wurde der Einfluss der EEG-Amplitude in der Literatur bisher wenig beachtet. In verschiedenen neueren Arbeiten wird aber darauf hingewiesen, dass die Reststörung nicht nur von der Mittelungszahl, sondern in erster Linie von der EEG-Amplitude abhängt. Die EEG-Amplitude sollte also bereits zu Beginn der Messung in einem niedrigen Bereich sein, so dass durch Mittelungstechnik die Reststörung in einer für die Untersuchung realistischen Zeit auf den Zielwert reduziert wird (Hoth et al. 2014; Mühler und Hoth 2014).

Mühler und Hoth weisen darauf hin, dass die in zahlreichen Einrichtungen immer noch anzutreffende Praxis, FAEP mit einer festen Mittelungszahl von $N=2000$ zu registrieren, zu großen Qualitätsschwankungen führt (Mühler und Hoth 2014). Abbildung 11 verdeutlicht das an zwei Beispielen. Während die Messung bei kleiner EEG-Amplitude nach 2000 Mittelungen eine kleine Reststörung aufweist, ist die Reststörung bei großer EEG-Amplitude nach ebenfalls 2000 Mittelungen fast dreimal so groß.

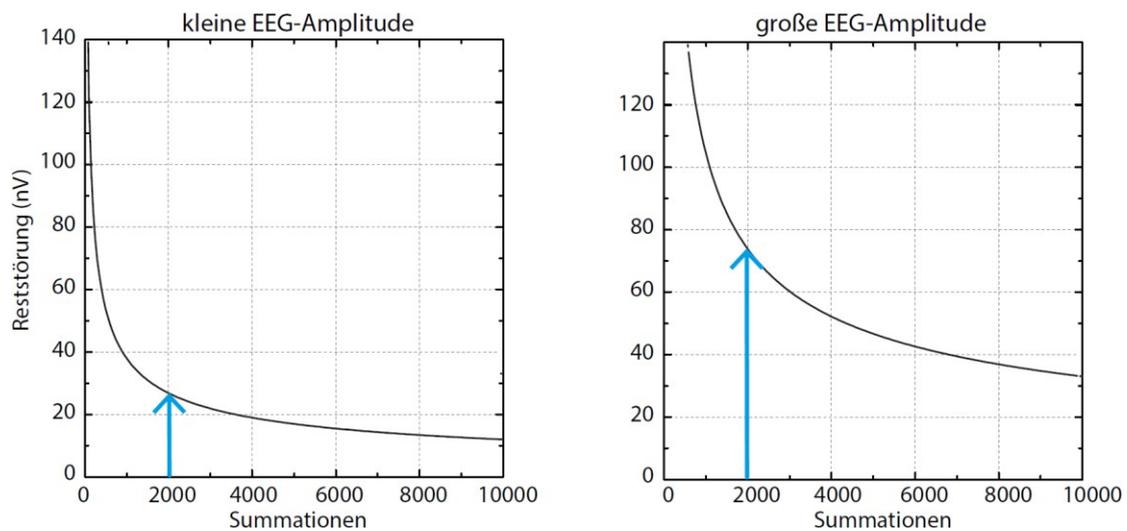


Abbildung 11: Einfluss der EEG-Amplitude auf die Qualität der FAEP-Kurven bei konstanter Mittelungszahl: Die Graphiken zeigen den theoretischen Abfall der Reststörung bei kleiner und großer EEG-Amplitude. Während bei kleiner EEG-Amplitude die Reststörung nach 2000 Registrierungen um 28 nV liegt, zeigt die rechte Graphik bei großer EEG-Amplitude nach 2000 Mittelungen noch 75 nV Reststörung (modifiziert nach (Mühler und Hoth 2014)).

Don und Elberling schlagen bereits 1996 vor, diesen Mangel durch ein Stoppkriterium zu beheben. Dabei wird die Messung so lange fortgesetzt, bis ein vorher festgelegter Wert der Reststörung erreicht wird (Don und Elberling 1996). Abbildung 12 verdeutlicht dieses Prinzip für die gleichen Daten wie in Abbildung 11. Eine Reststörung von 40 nV wird bei kleiner EEG-Amplitude bereits nach 800 Mittelungen erreicht. In der Messung mit großer EEG-Amplitude wären fast 7000 Mittelungen für das Erreichen der gleichen Reststörung notwendig.

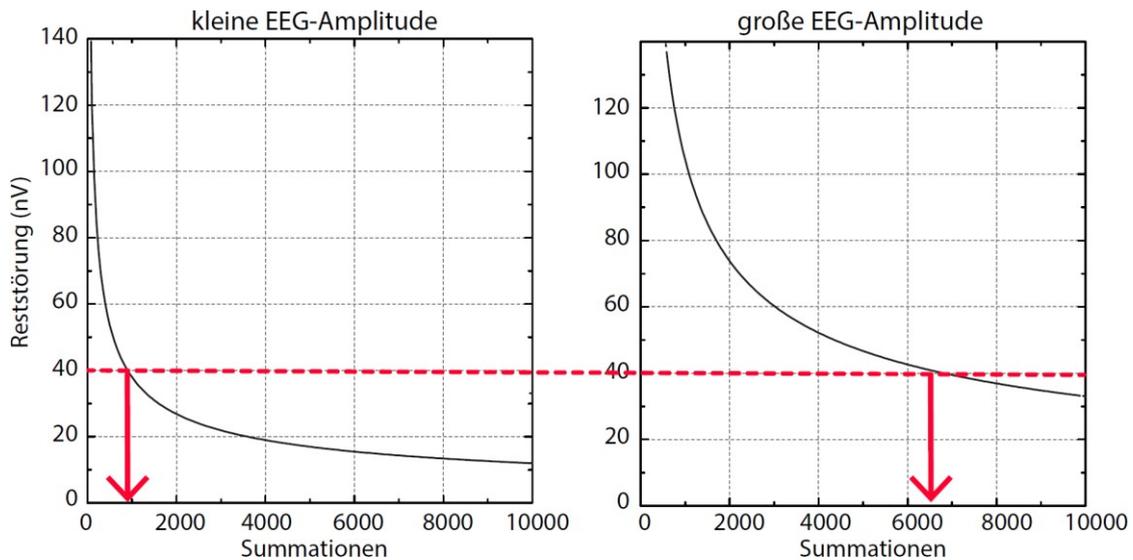


Abbildung 12: Abbruchkriterium Reststörung: Wird bei kleiner EEG-Amplitude (links) die FAEP-Registrierung gestartet, sinkt die Reststörung innerhalb weniger hundert Messungen auf die Ziel-Reststörung von 40 nV. Wird dagegen mit hoher EEG-Amplitude angefangen, so kann die Reststörung durch Mittelung erst nach einigen Tausend Summationen den Zielwert von 40nV erreichen (modifiziert nach (Mühler und Hoth 2014)).

Wegen der großen Bedeutung dieses Zusammenhanges zwischen EEG-Amplitude, Mittelungszahl und Reststörung für klinische FAEP-Messungen, hat sich diese Arbeit das Ziel gesetzt, zum ersten Mal eine quantitative Beschreibung der EEG-Amplitude für ein größeres Patientenkollektiv zu liefern. Das FAEP-Messsystem listet nach beendeter FAEP-Messung neben verschiedenen anderen Werten die Reststörung und die Mittelungszahl auf. EEG-Amplitude, Reststörung und Mittelungszahl stehen in einem einfachen Zusammenhang, über den sich retrospektiv die EEG-Amplitude aus Reststörung und Mittelungszahl rekonstruieren lässt (Mühler und Specht 1999).

1.4 Methoden zur Beeinflussung von Spontan-EEG und Muskelaktivität

Im vorigen Kapitel wurde beschrieben, weshalb die individuelle EEG-Amplitude der Patienten bei FAEP-Messungen in einem niedrigen Bereich liegen sollte. Um dies zu erreichen, werden in der klinischen Praxis verschiedene pharmakologische und nicht pharmakologische Maßnahmen angewandt.

Zu den nicht pharmakologischen Maßnahmen zählt die Aufklärung der Patienten bzw. deren Eltern. Neben der Aufklärung über den Untersuchungsablauf, werden hilfreiche Verhaltensweisen für die Zeit vor, während und nach der FAEP-Messung vermittelt.

Erwachsenen Patienten wird empfohlen, während der Messungen möglichst ruhig und entspannt zu liegen, um muskuläre Störpotenziale gering zu halten (Steffens 2019a). Ein frühes

Aufstehen und ein Untersuchungszeitpunkt nach dem Mittagessen begünstigen den Eintritt des Spontanschlafs. Das Schaffen einer angenehmen Einschlafatmosphäre (ruhiger, schallabgeschirmter Raum) ist ebenfalls eine nicht pharmakologische Ruhigstellungsmaßnahme.

Kinder werden mittels pharmakologischer und nicht pharmakologischer Maßnahmen sediert bzw. zu Ruhe gebracht. Die pharmakologischen Maßnahmen kommen nur bei Säuglingen und Kleinkindern zur Anwendung, ältere Kinder werden wie Erwachsene behandelt. Zur pharmakologischen Ruhigstellung werden Melatonin, Chloralhydrat und Propofol als Intubationsnarkose verwendet. Voraussetzung der Anwendung einer Ruhigstellung ist, dass durch Schlaf die frühen evozierten Potenziale unverändert bleiben. Durch den Einsatz von Sedativa oder Narkotika wird eine muskelrelaxierende Wirkung erzielt und dadurch das Signal-Stör-Verhältnis verbessert (Specht und Kraak 1990).

Bei Säuglingen werden die Ableitelektroden bereits vor dem Einschlafen befestigt, um eine spätere Manipulation am Kopf und dadurch eine Störung des Schlafs zu verhindern. Sobald die FAEP-Messung einer Seite beendet ist, wird der Kopf des Patienten gedreht und die zweite Seite mit Elektroden beklebt und gemessen.

Für den **natürlichen Schlaf**, der zu den nicht pharmakologischen Maßnahmen gehört, ist ein Schlafentzug vor der Untersuchung vorteilhaft. Die Patienten werden vor Untersuchungsbeginn gefüttert, so dass sie einschlafen und die Messung begonnen werden kann.

Melatonin ist ein körpereigenes Hormon, das in der Epiphyse aus Serotonin produziert wird. Die Sekretion des Melatonins ist tagesrhythmisch gesteuert. Während Tageslicht hemmt, stimuliert Dunkelheit die Synthese und Sekretion des Melatonins. Die Helligkeitsunterschiede werden von den lichtempfindlichen Photorezeptoren der Retina wahrgenommen und weitergeleitet. Das sekretierte Melatonin bindet an MT1- und MT2-Rezeptoren im Nucleus suprachiasmaticus und der Retina. Der Nucleus suprachiasmaticus befindet sich im Dienzephalon und reguliert über seine eigene Oszillation den circadianen Schlaf-Wach-Rhythmus. In der Retina bewirkt Melatonin zusammen mit seinem Gegenspieler Dopamin die tageszeitliche Adaptation der Retina (Kunst 2016). Extern zugeführtes Melatonin, das nebenbei nebenwirkungsarm ist, induziert also Schläfrigkeit. Die Wirkung des verabreichten Melatonins hält mit einer Wirkdauer von circa 30 Minuten ausreichend lange für die FAEP-Registrierungen an (Behrman et al. 2020).

Chloralhydrat ist ein pharmakologisches Prodrug und wird in der Leber in seinen aktiven Metaboliten Trichlorethanol umgewandelt. Die Wirkweise ist nicht abschließend geklärt, es wird aber von einer GABA-vermittelten Sedierung im ZNS ausgegangen. Häufige Nebenwirkungen sind zentrale und psychische Störungen, Herzrhythmus- und gastrointestinale Störungen. Aufgrund der Nebenwirkungen und der langen Halbwertszeit von Trichlorethanol (8h) müssen die Kinder

nach der Untersuchung überwacht werden (Avlonitou et al. 2011). Eine Kontraindikation ist für Patienten angezeigt, die an chronischen Erkrankungen leiden, wie Herzrhythmusstörungen, Gastritis, Überempfindlichkeitsreaktionen und Asthma bronchiale (Valenzuela et al. 2016). Um Nebenwirkungen der Sedierung schnell zu erkennen, werden die Eltern der Patienten ausführlich über die Verwendung des Chloralhydrats aufgeklärt und bleiben mit ihren Kindern einige Stunden nach Untersuchungsende noch in der Klinik.

Patienten, die eine **Narkose** erhalten, werden vom Team der Anästhesie betreut und nach Beendigung der Narkose überwacht. Die Narkose wird durch verschiedene analgesierende, muskelrelaxierende und hypnotische Pharmaka induziert und aufrechterhalten. Propofol, ein hypnotisches Arzneimittel wirkt GABA-vermittelt hemmend auf das zentrale Nervensystem. Unerwünschte Nebenwirkungen können Blutdruckabfall, Erregung mit Myoklonien, Atemdepression, das Propofol-Infusions-Syndrom und Injektionsschmerz sein. Das nicht-depolarisierende Muskelrelaxans Mivacurium hat eine kurze Anschlagzeit und eine kurze Wirkdauer. Es wird über Esterhydrolyse im Blut eliminiert und gilt daher als gut steuerbar. Die Opiode Piritramid, Fentanyl und Remifentanyl sind hoch potente Opioid-Analgetika (WHO Klasse III) und wirken über Opioid-Rezeptoren im zentralvenösen antinozizeptiven System. Sie können Atemdepression, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Hypotonie hervorrufen. Sevofluran ist ein geruchsmildes Inhalationsanästhetikum, das vor allem hypnotisch wirkt und bei Kindern verwendet wird. Es induziert im Vergleich zu anderen Inhalationsanästhetika keine bzw. nur geringe Atemwegsirritationen.

1.5 Fragestellungen und Hypothesen

Für einen erfolgreichen Einsatz früher akustisch evozierter Potenziale in der klinischen Diagnostik ist eine hohe und gleichmäßige Qualität dieser Messungen erforderlich. Da in letzter Zeit verschiedene Autoren die besondere Rolle der EEG-Amplitude als wesentliche Komponente der Störung im Messprozess betont haben, wird in dieser Arbeit versucht, belastbare klinische Daten für diese Größe zu gewinnen. Wegen der besonderen Bedeutung der FAEP bei objektiven Hörschwellenmessungen an Kindern liegt der Schwerpunkt der Datenerhebung bei dieser Patientengruppe. Eine Analyse von FAEP-Daten erwachsener Patienten soll eine Bewertung dieser Daten unterstützen.

Es sollen sowohl die Variabilität der EEG-Amplitude als auch die Zusammenhänge zwischen Mittelungszahl, Reststörung und EEG-Amplitude im klinischen Gebrauch aufgezeigt werden.

In der klinischen Routine wird versucht, die Vigilanz von Kindern und Erwachsenen vor und während einer FAEP-Messung mittels verschiedener pharmakologischer und nicht

pharmakologischer Methoden zu beeinflussen. Es wird vermutet, dass Ruhigstellungsmaßnahmen die individuelle EEG-Amplitude des Patienten absenken und somit eine schnelle Messung von guter Qualität erzielt werden kann. Deshalb soll in dieser Arbeit die Verwendung von Narkose und anderen Ruhigstellungsmaßnahmen analysiert und erstmals quantifiziert werden.

Des Weiteren soll über den Zusammenhang zwischen Mittelungszahl und Messzeit die theoretisch nötige Messzeit bis zum Erreichen einer definierten Qualität errechnet werden. Damit könnte man bereits zu Beginn einer Messung abklären, ob bei gleichbleibender EEG-Amplitude des Patienten überhaupt eine akzeptable Qualität der FAEP-Messung in klinisch verantwortbarer Zeit erreicht werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 Datenquellen der retrospektiven Studie

Diese Studie wurde als retrospektive Analyse klinischer Daten konzipiert. Verwendet wurden Daten, die über den Zeitraum von einem Jahr in der Funktionsdiagnostik der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie in Magdeburg erhoben wurden. Die Daten entstammen zwei Patientengruppen: Reizantwortschwellenmessungen an Kindern mittels Chirp-FAEP und topodiagnostischen Messungen von Hörstörungen an Erwachsenen mittels Klick-FAEP.

Die Stichprobe der Reizantwortschwellenuntersuchungen (Abb. 13) bestand aus 80 Patienten im Alter von einem bis 83 Monaten (Altersmedian: 27 Monate). Die größte Gruppe stellten die unter Einjährigen dar. Dies ist begründet durch die frühe Abklärung von Hörstörungen im Rahmen der pädaudiologischen Konfirmationsdiagnostik (Follow-up) nach nicht bestandenem Neugeborenen-Hörscreening (Hoth et al. 2012). 36 Patienten waren weiblich, 44 männlich.

Die Stichprobe der an Erwachsenen erhobenen Klick-evozierten FAEP-Messungen (Abb. 14) bestand aus 94 Patienten im Alter von 25 bis 85 Jahren (Altersmedian: 55 Jahre, 49 weiblich, 45 männlich).

Die retrospektive Datenerhebung erfolgte nach Konsultation der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unter Beachtung von §16(5) der Allgemeinen Vertragsbedingungen (AVB) für das Universitätsklinikum Magdeburg.

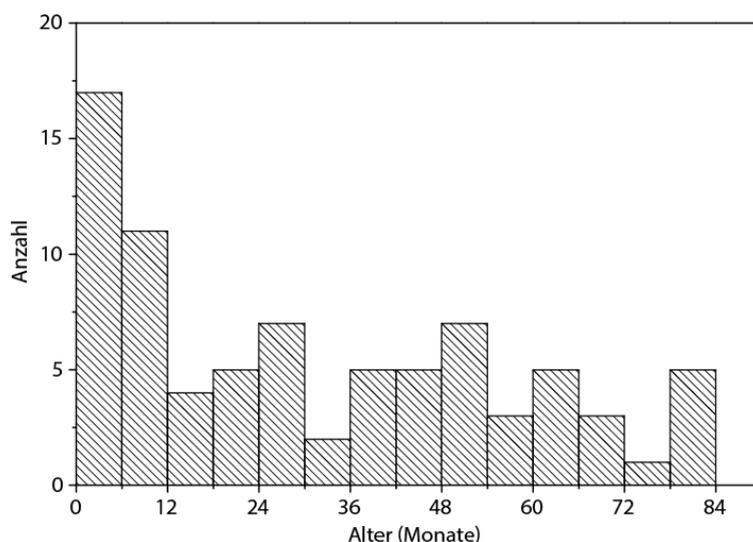


Abbildung 13: Altersverteilung der in die Studie eingeschlossenen Kinder: Das Alter der Kinder ist auf Monate abgerundet angegeben.

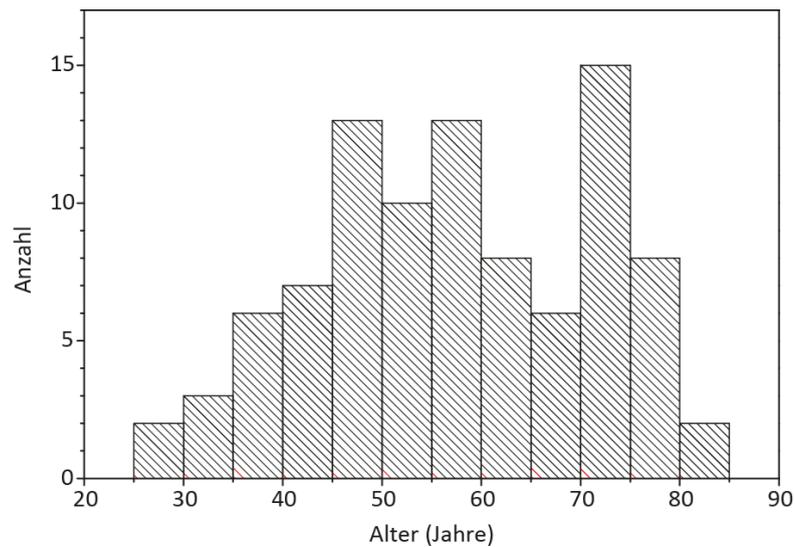


Abbildung 14: Altersverteilung der in die Studie eingeschlossenen Erwachsenen: Die Altersangaben entsprechen den vollständig vollendeten Lebensjahren.

2.2 Technischer Aufbau des Messplatzes

Die FAEP-Messungen wurden mit dem ERA-Messsystem *Eclipse* (Fa. Interacoustics) in einer akustisch abgeschirmten und abgedunkelten Kabine durchgeführt. Schwellenmessungen an Kindern in Intubationsnarkose (N=19) wurden im Operationssaal vorgenommen. Die EEG-Aktivität an der Kopfhaut wurde mit Ag/AgCl-Elektroden abgeleitet. Die Erdungselektrode war auf der Stirn, die positive Elektrode auf dem Vertex, die Referenzelektrode auf dem ipsilateralen Mastoid oder am ipsilateralen Ohrläppchen befestigt.

Für die Auslösung der FAEP wurde entweder ein Klickreiz (Topodiagnostik) oder ein CE-Chirp (Schwellenmessung) verwendet. Zeitverlauf und Spektrum des CE-Chirps sind in Abbildung 15 dargestellt.

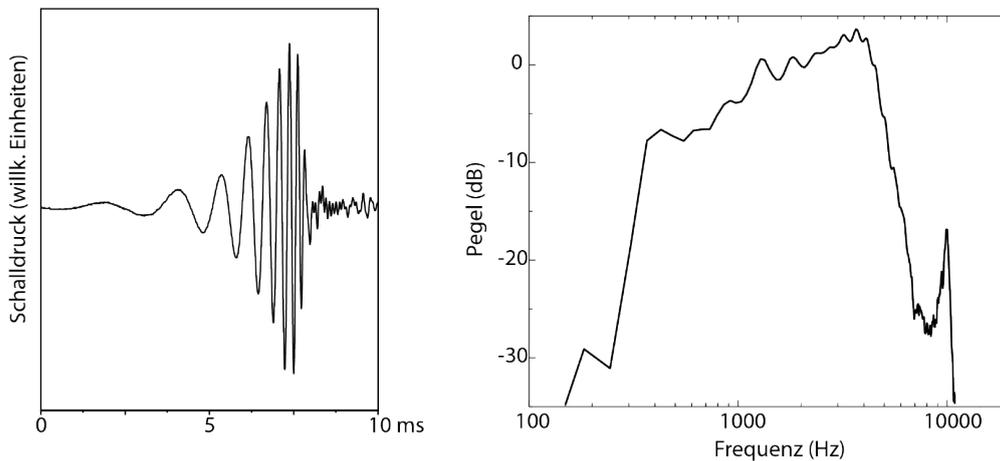


Abbildung 15: Zeitverlauf (links) und Spektrum des elektrischen Signals am Hörereingang (rechts) für den zur Hörschwellenbestimmung benutzten CE-Chirp (modifiziert nach (Mühler et al. 2013)).

Beide Reize erlauben eine breitbandige Anregung des Hörsystems. Dabei kompensiert der Chirp-Reiz die Laufzeit der Wanderwelle auf der Basilarmembran zur Optimierung der Reizantwortschwellenbestimmung. Die Reizübertragung erfolgte über Einsteckhörer ER-3A. Eine detaillierte Zusammenstellung aller Registrierparameter ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Messparameter

	Schwelle	Topodiagnostik
Stimulus	CE-Chirp	100µs-Klick
Reizrate	39,1 Hz	18,7 Hz
Polarität	Sog	
Hörer	Einsteckhörer ER-3A	
Elektroden	Ag/AgCl-Klebelektroden	
Ableitposition	+ Vertex, - Mastoid, Erde: Stirn	
Bandpassfilter	100 - 1000 Hz	150 - 3000 Hz
Zeitfenster	0 - 22 ms	0 - 15 ms
Abbruchkriterium		
Mittelungszahl	8000	4000
Reststörung	35 nV	40 nV
Artefaktschwelle	40 µV	

2.3 Messdurchführung

2.3.1 Reizantwortschwellenbestimmung bei Kindern mittels FAEP

Die FAEP-Messung mittels Chirp dient der objektiven Bestimmung der Reizantwortschwelle. Dabei folgt der Messablauf einem festen Schema, das eine gute Vergleichbarkeit der Messungen sichert.

Um die Reizantwortschwelle zu bestimmen, wird der kleinste Pegel, bei dem gerade noch eine Reizantwort nachweisbar ist, gesucht. Dabei ist lediglich das Vorhandensein oder Fehlen der Welle V relevant. Die Schwellenmessung wird bei einer Intensität begonnen, die oberhalb der aufgrund von Voruntersuchungen vermuteten Reizantwortschwelle des Patienten liegt. Wenn keine Potenzialantwort nachweisbar ist, wird der Reizpegel erhöht. Ist eine Welle V vorhanden, wird der Reizpegel um 10 dB abgesenkt und eine weitere Kurve registriert. Diese Annäherung von oben an die Hörschwelle erfolgt in 10 dB-Schritten so lange, bis keine Welle V mehr nachweisbar ist. Der Pegel mit der letzten identifizierten Reizantwort kann nur als *Hörschwelle* definiert werden, wenn bei einem um 10 dB geringeren Reizpegel eine Registrierung ohne Reizantwort durchgeführt wurde. Die letzte vorhandene Welle V wird mit CR (Clear Response) markiert.

Zur Sicherung einer definierten Qualität aller Registrierungen wird die Reststörung während der Registrierung nach dem von Don und Elberling 1994 beschriebenen Verfahren abgeschätzt (Don und Elberling 1994). Die Registrierung wird automatisch beendet, wenn ein Reststörungsgrenzwert von 35 nV erreicht ist und mindestens 800 Mittelungen durchgeführt wurden. Wurde der Reststörungsgrenzwert nicht erreicht, wurden maximal 8000 Mittelungen registriert.

Abbildung 16 zeigt eine typische FAEP-Messung zur Bestimmung der Reizantwortschwelle bei einem Kind in Intubationsnarkose. Die erste Registrierung erfolgte an beiden Ohren bei 70 dB. Da beidseits eine Reizantwort sichtbar war, wurde der Reizpegel um 10 dB gesenkt, bis keine Antwort mehr nachweisbar war. Es wurde also eine Registrierung oberhalb, unterhalb und an der Schwelle vorgenommen. Zur Absicherung der Schwelle wurde die Registrierung unterhalb der Reizantwortschwelle wiederholt. Die Reizantwortschwelle wurde rechts bei 60 dB nHL und links bei 50 dB nHL gefunden.

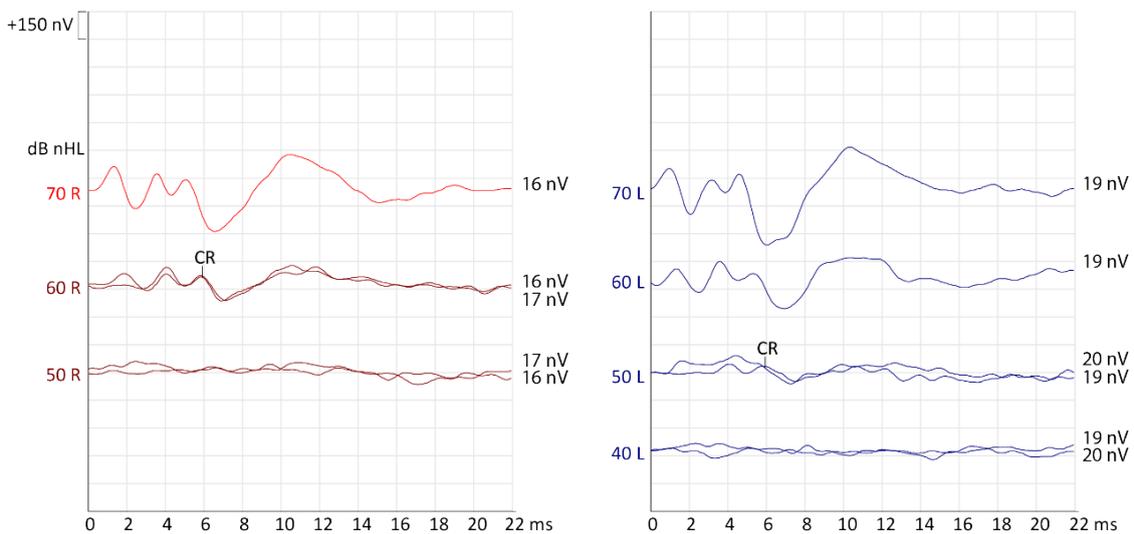


Abbildung 16: Typische Schwellenmessung bei einem Kind in ITN: Die Reizantwortschwelle liegt rechts (rot) bei 60 dB, links (blau) bei 50 dB. Die Reststörungen stehen rechts neben den jeweiligen Kurven.

2.3.2 FAEP-Messungen zur Topodiagnostik von Hörstörungen bei Erwachsenen

Die FAEP-Messungen mittels Klick-Reiz dienen zur Topodiagnostik von Hörstörungen. Um eine gute Vergleichbarkeit der Messungen zu erzielen, folgt auch hier der Messablauf einem festen Schema. Topodiagnostische FAEP-Messungen werden bei Intensitäten durchgeführt, die deutlich oberhalb der Hörschwelle des jeweiligen Patienten liegen. Die Amplituden der FAEP-Wellen sind größer und die Wellen I - III deutlicher ausgeprägt als bei Hörschwellenmessungen. Um die Messungen ausreichend bewerten zu können, sollte mindestens eine Kurve registriert werden, bei der alle drei wichtigen Latenzen t_1 , t_3 , t_5 bestimmt werden können. Es ist für die Auswertung von Vorteil, wenn bei weiteren Kurven alle drei Wellen vorhanden sind, so dass die Veränderung der Latenzen in Abhängigkeit vom Intensitätspegel beurteilt werden kann.

Zur Sicherung einer definierten Qualität aller Registrierungen wird auch bei diesen Messungen die Reststörung während der Registrierung abgeschätzt. Die Registrierung wird automatisch beendet, wenn ein Reststörungsgrenzwert von 40 nV erreicht ist. Wurde dieser Grenzwert nicht erreicht, wurden maximal 4000 Mittelungen registriert.

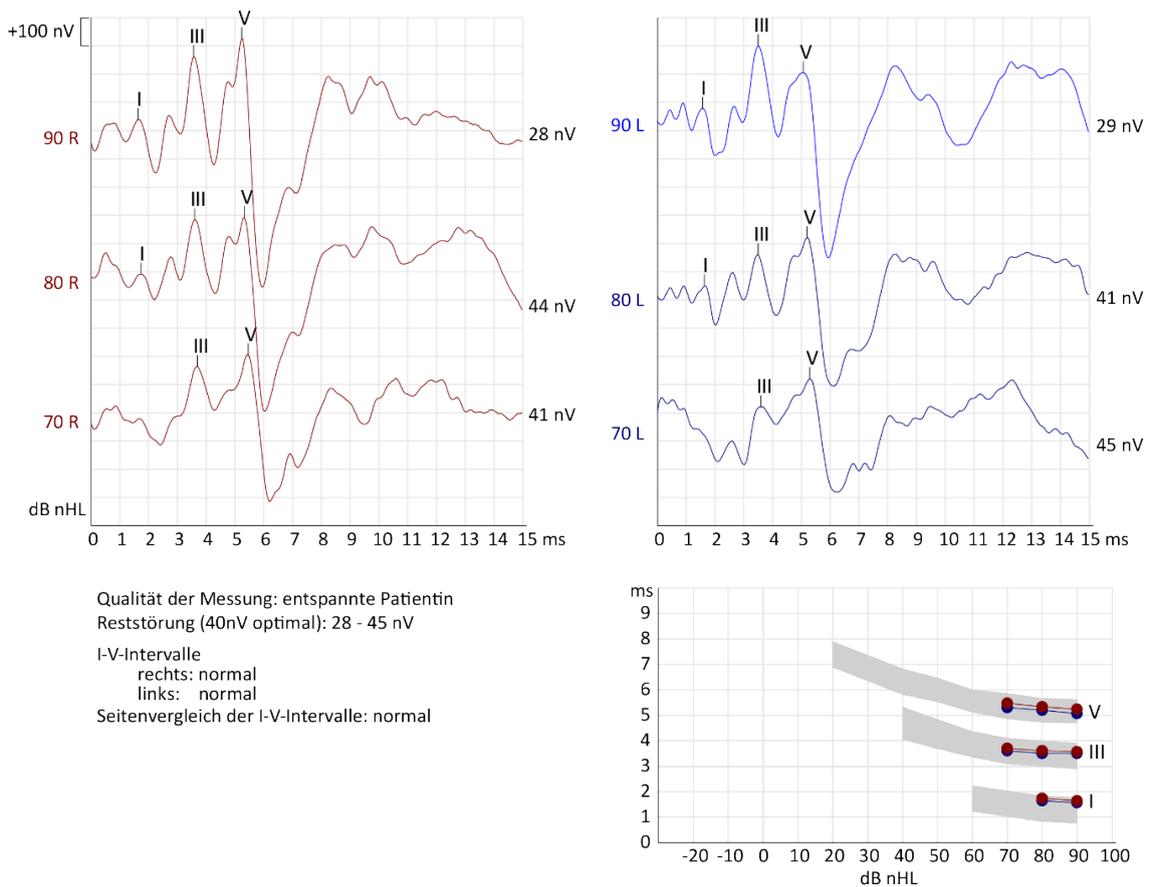


Abbildung 17: Typische FAEP-Messung zur Topodiagnostik von Hörstörungen: Die Reststörungen sind rechts neben den jeweiligen Kurven angegeben.

Abbildung 17 zeigt eine Messung zur Topodiagnostik von Hörstörungen. Das Messprotokoll enthält nicht nur die FAEP-Kurven beider Ohren (oben), sondern auch ein Latenzdiagramm (rechts unten). Der graue Bereich im Latenzdiagramm markiert die Latenznormbereiche. Diese Patientin zeigt sowohl deutlich ausgeprägte FAEP-Wellen bei Stimulation des rechten und linken Ohrs als auch normgerechte Latenzen beidseits.

2.4 Methoden zur Ruhigstellung bei FAEP-Registrierungen

Da Hirnstammpotenziale im Gegensatz zu kortikalen Potenzialen nicht von der Vigilanz des Patienten abhängen und nicht von Sedierung und Narkose beeinflusst werden, kann man verschiedene Ruhigstellungsmethoden anwenden (Hoth 2009). Generell wird in dieser Arbeit zwischen nicht-pharmakologischen und pharmakologischen Maßnahmen unterschieden. Letzte werden insbesondere bei Kleinkindern und Säuglingen eingesetzt.

2.4.1 Nicht-pharmakologische Ruhigstellung von Erwachsenen und Kindern

Erwachsene Patienten werden vor der Untersuchung ausführlich aufgeklärt. Insbesondere werden sie aufgefordert, sich möglichst gut zu entspannen und willkürliche Bewegungen im Kopfbereich (Kauen, Schlucken, Augenbewegungen) zu vermeiden. Sie werden darauf hingewiesen, dass es die Untersuchung nicht beeinträchtigt, wenn sie einschlafen. Entspannung und Einschlafen wird durch gedämpftes Licht in der Untersuchungskabine unterstützt. Den Vigilanzzustand vermerkt der Untersucher im Untersuchungsprotokoll, indem er den Patienten subjektiv entweder als „ruhig“ oder als „unruhig“ bewertet. Diese Einschätzung erfolgt zum einen durch eine Beobachtung des Patienten selbst, zum anderen durch eine Einschätzung des vom Messsystem angezeigten Zeitverlaufs des EEG.

Sofern die Patienten noch sehr jung sind, kommt der natürliche Schlaf zur Ruhigstellung in Betracht. Voraussetzung dafür sind Schlafentzug und Hunger bis kurz vor Beginn der FAEP-Registrierungen. Nachdem die Elektroden geklebt sind, wird das Kind von der Mutter gestillt oder mit dem Fläschchen gefüttert, sodass zeitnah nach der Nahrungsgabe der Schlaf einsetzt und die Messungen vorgenommen werden können.

Die Ableitpunkte der Elektroden werden bereits vor jeglichen Ruhigstellungsmaßnahmen gereinigt und die Elektroden auch beidseits geklebt, um die Patienten nicht durch die Manipulation am Kopf aus ihrem Schlaf zu wecken. Des Weiteren finden die Untersuchungen in einer abgedunkelten Kabine auf einer Liege statt. Eine Bezugsperson darf die Kinder in die Kabine begleiten.

Ältere Kinder werden wie erwachsene Patienten angewiesen, während der Messungen möglichst ruhig zu liegen. Bei Bedarf können diese Kinder während der Messung einen portablen DVD-Player mit einem stummen Trickfilm nutzen.

2.4.2 Pharmakologische Ruhigstellung von Kindern

Melatonin wird als erste Wahl der pharmakologischen Maßnahmen bei Säuglingen und Kleinkindern im Alter von zwei bis zwölf Monaten eingesetzt, da es weder eine toxische Dosis noch gravierende Nebenwirkungen zeigt. Melatonin wird sublingual als Sprühstoß verabreicht. Patienten im ersten Lebensjahr erhalten 70 µg Melatonin, dies entspricht einem Sprühstoß, im Alter von 13 bis 24 Monaten bekommen sie 140 µg und im Alter von zwei bis drei Jahren 210 µg Melatonin. Der Wirkeintritt dauert 15 bis 30 Minuten. Um optimale Bedingungen für den Einsatz des Melatonins zu schaffen, erfährt das Kind bis Untersuchungsbeginn Schlafentzug.

Die Applikation von **Chloralhydrat** erfolgt im off-label-use per os als Sirup. Die Dosis des Chloralhydrats liegt bei 50 mg/kg Körpergewicht. 1000 mg ist die Maximaldosis des Chloralhydrats. Die

Wirkung setzt in der Regel nach 30 min ein und hält das Kind 30 bis 60 Minuten im Schlaf. Aufgrund der Aspirationsgefahr muss das Kind mindestens zwei Stunden vor Verabreichung nüchtern sein. Eine Dienstanweisung gibt die Handlungsabläufe im Falle eines Auftretens von Nebenwirkungen vor.

Die Messung früher akustisch evozierter Potenziale unter **Intubationsnarkose (ITN)** wird bei Patienten angewandt, die nicht kooperativ sind (z.B. Behinderung), ein Cochleaimplantat erhalten sollen oder für die aufgrund einer Operation im Nasen-Rachen-Raum oder Mittelohr bereits eine Narkose geplant ist, so dass die Messungen direkt im Anschluss an die Operation im Operationsaal ausgeführt werden können.

Wird eine Ruhigstellung mittels Intubationsnarkose angestrebt, so erhalten die Patienten als Prämedikation Midazolamsaft. Die Narkose bei diesen Messungen wird bei Kindern in der Regel mittels Propofol (4 mg/kg KG), Mivacurium (0,2 mg/kg KG) und Piritramid (0,1 mg/kg KG bei Adenektomie) oder Fentanyl (2 µg/kg KG bei Tonsillektomie) eingeleitet.

Um eine Bradykardie zu vermeiden, wird gegebenenfalls Atropin (0,01-0,02 mg/kg KG) appliziert. Ist das Kind sehr agitiert, oder bestehen Schwierigkeiten, einen venösen Zugang zu legen, wird die Induktion mithilfe des Inhalationsnarkotikums Sevofluran durchgeführt. Die Narkose wird aufrechterhalten durch Propofol (8 mg/kg KG) und Remifentanyl (0,35 µg/kg/min). Während der Narkose werden die Kreislaufparameter überwacht (EKG, Blutdruck, Sauerstoffsättigung, endexpiratorischer Kohlenstoffdioxid-Partialdruck).

2.5 Datenanalyse

Das FAEP-Messsystem „Eclipse“ speichert Messparameter und Ergebnisse in einer Datenbank. Aus den Datensätzen dieser Datenbank wurden folgende Parameter ausgelesen: Alter, Geschlecht, Summationszahl und Reststörung. Bei Kindern wurde zusätzlich die Art der Ruhigstellung (wach, natürlicher Schlaf, Melatonin, Chloralhydrat, ITN), bei Erwachsenen die Vigilanzklasse (ruhig, unruhig) erfasst.

Für jede einzelne Registrierung wurde aus Mittelungszahl N und Reststörung U_N die EEG-Amplitude U_{EEG} berechnet (Formel 2).

$$U_{EEG} = U_{RN} \cdot \sqrt{N} \quad (2)$$

Um den Zusammenhang zwischen der Art der Ruhigstellung und der EEG-Amplitude darzustellen, wurden die EEG-Amplituden der einzelnen Registrierungen einer Messung gemittelt. Diese mittlere EEG-Amplitude $\overline{U_{EEG}}$ wurde zur Charakterisierung der gesamten Messung benutzt.

Um bei den Schwellenmessungen abzuschätzen, welche Messzeit für eine konstante Reststörung von U_N von 35 nV theoretisch nötig wäre, wurde für alle Messungen aus mittlerer EEG-Amplitude und Reststörung die theoretische Mittelungszahl N_{th} berechnet.

$$N_{th} = \left(\frac{U_{EEG}}{U_N} \right)^2 \quad (3)$$

Die Division dieser theoretischen Mittelungszahl durch die Reizrate (hier 39,1 Hz) liefert die theoretische Messzeit.

Formel 3 wurde ebenfalls auf die topodiagnostischen Messungen angewandt, um die theoretisch nötige Messzeit für die Vigilanzklasse *ruhig* und *unruhig* zu ermitteln. Dabei wurden als Reststörung 40 nV und als Reizrate 18,7 Hz verrechnet.

2.6 Statistik

EEG-Amplitude und Mittelungszahl der Schwellenmessungen an Kindern wurden auf Normalverteilung nach Kolmogoroff-Smirnow getestet. EEG-Amplitude und Mittelungszahl sind nicht normalverteilt ($p < 0,05$). Die Nullhypothese *kein Unterschied der EEG-Amplituden jeweils zwischen den Gruppen Melatonin, Chloralhydrat, Intubationsnarkose, natürlicher Schlaf und keine Sedierung* wurde mittels Kruskal-Wallis-Test und anschließenden Post-Hoc-Tests (Bonferroni-korrigiert) getestet. Da Mittelungszahl bzw. Messzeit in einem quadratischen Verhältnis zur EEG-Amplitude stehen, ist die Testung der Mittelungszahl hinsichtlich der Ruhigstellungsgruppen nicht notwendig.

Eine Normalverteilung der EEG-Amplitude und der Mittelungszahl bei den Latenzmessungen wurde nach Kolmogoroff-Smirnow abgelehnt ($p < 0,05$). Die Nullhypothese *kein Unterschied der EEG-Amplituden zwischen den Gruppen ruhig und unruhig* wurde mittels Mann-Whitney-U-Test überprüft. Ebenso wurde die Abhängigkeit der EEG-Amplitude von der Ohrseite und Geschlecht des Patienten hinsichtlich *keines Unterschiedes* getestet.

Für statistische Analysen wurde IBM SPSS 24.0 genutzt. Für die Konzipierung der statistischen Analyse wurde die vom Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der medizinischen Fakultät (Prof. Kropf) angebotene biometrische und datentechnische Unterstützung in Anspruch genommen.

3. Ergebnisse

3.1 Einfluss der Ruhigstellung auf EEG-Amplitude und Messzeit bei Kindern

In Abbildung 18 ist die Altersverteilung für die Ruhigstellungsarten aufgetragen. Von den 80 Kindern wurden 19 in Intubationsnarkose mit Propofol, 15 nach Sedierung mit Chloralhydrat, 7 nach Sedierung mit Melatonin und 8 im natürlichen Schlaf untersucht. Bei 31 Kindern erfolgte die FAEP-Messung im Wachzustand.

FAEP-Messungen im natürlichen Schlaf wurden ausschließlich bei sehr jungen Kindern (Interquartilsbereich IQR 2...5 Monate) durchgeführt. Die Verwendung von Melatonin erfolgte nur bis zu einem Alter von 12 Monaten (IQR 3...11 Monate), Chloralhydrat wurde hauptsächlich bei Kindern zwischen 5 und 27 Monaten eingesetzt. Kinder in Narkose waren dagegen deutlich älter (IQR 18...27 Monate) und wiesen eine breite Altersverteilung auf. Wache Kinder, die ohne Durchführung einer Ruhigstellungsmaßnahme untersucht wurden, waren weit älter als solche mit Intervention (Median 52 Monate) und bezüglich ihres Alters die inhomogenste Gruppe.

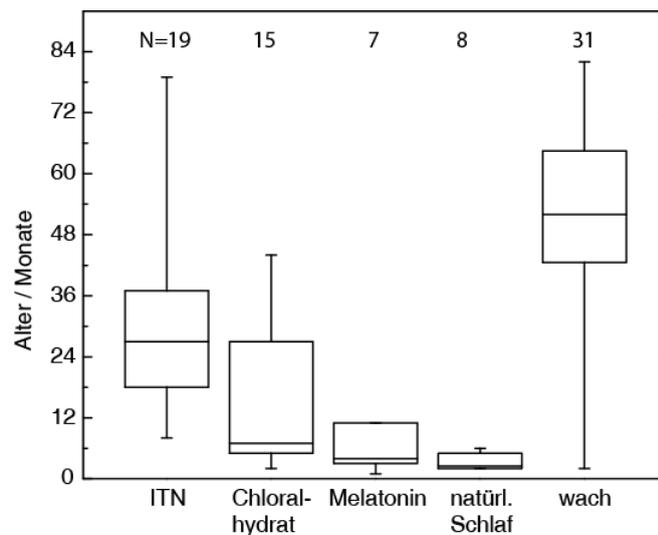


Abbildung 18: Altersverteilung der Ruhigstellungsmaßnahmen: Die Boxplots zeigen jeweils die 25%- und die 75%-Quartile mit dem Median, sowie Maximum und Minimum. In der oberen Zeile sind die jeweiligen Fallzahlen angegeben (modifiziert nach (Knaus et al. 2019)).

Bereits bei der visuellen Inspektion der Datensätze fallen deutliche Unterschiede zwischen der Qualität der FAEP-Registrierungen im Wachzustand und in Sedierung oder Narkose auf. Abbildung 19 zeigt jeweils ein typisches Beispiel für eine Registrierung in ITN und im Wachzustand. Bei der Messung im Wachzustand fällt besonders die mangelnde Reproduzierbarkeit der Kurven gleichen Reizpegels auf.

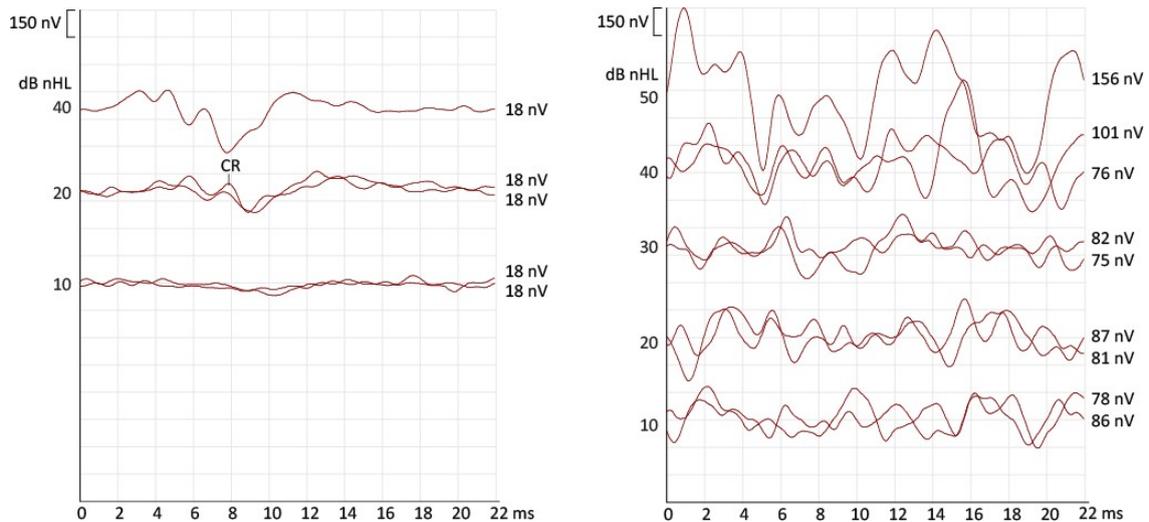


Abb. 19: Hörschwellenbestimmung durch Registrierung von FAEP bei einem vierjährigen Kind in ITN (links) und bei einem zwei Monate alten wachen Säugling (rechts). Neben den Kurven sind jeweils die Reststörungen in Nanovolt aufgetragen (modifiziert nach (Knaus et al. 2019)).

Abbildung 20 zeigt die individuellen EEG-Amplituden in Abhängigkeit von den verschiedenen Ruhigstellungsarten. Es präsentiert sich ein gravierender Unterschied zwischen den wachen Kindern und denen mit pharmakologischer oder nicht-pharmakologischer Ruhigstellungsmethode.

Unter den Ruhigstellungsmaßnahmen zeigt die Intubationsnarkose (Median 0,64 μV) die niedrigste EEG-Amplitude, während im natürlichen Schlaf (Median 1,06 μV) diese bereits deutlich größer ist. Die EEG-Amplituden im Wachzustand (Median 2,94 μV) sind durchschnittlich mehr als viermal so groß wie in Intubationsnarkose und 2,5-mal so groß wie im natürlichen Schlaf. Die Intubationsnarkose nimmt unter den pharmakologischen Sedierungsmaßnahmen eine Sonderstellung ein, da der Interquartilsabstand (IQR 0,22 μV) besonders klein ist.

Die EEG-Amplituden von Chloralhydrat (Median 0,96 μV) und Melatonin (Median 1,02 μV) befinden sich zwischen denen der Narkose und des natürlichen Schlafs. Die Spannweite bei Melatonin ist im Vergleich zu den anderen Ruhigstellungsarten deutlich vergrößert.

Der Interquartilsabstand bei wachen Kindern (IQR 1,39 μV) ragt deutlich hervor, besonders im direkten Vergleich mit der Intubationsnarkose (IQR 0,22 μV).

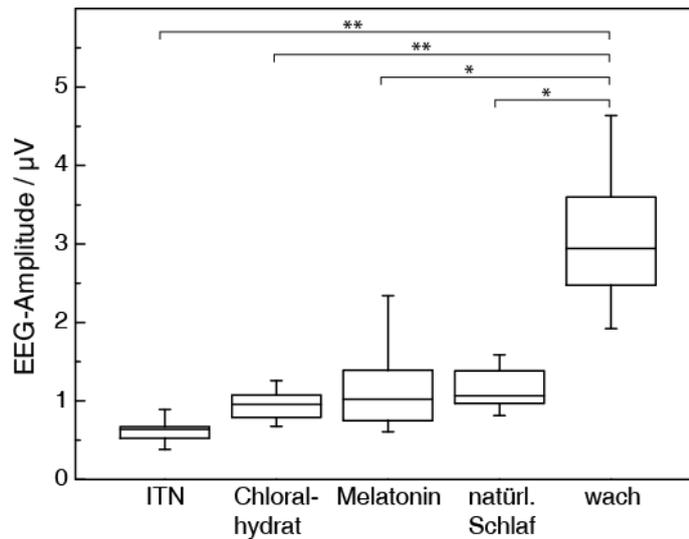


Abbildung 20: Abhängigkeit der mittleren EEG-Amplituden von der Art der Ruhigstellung (Signifikanzniveaus: ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$) (modifiziert nach (Knaus et al. 2019)).

Der Kruskal-Wallis-Test bestätigt einen signifikanten Einfluss der Art der Ruhigstellung auf die mittlere EEG-Amplitude ($p < 0,01$). Die anschließend durchgeführten Post-Hoc-Tests (Bonferroni-korrigiert) zeigen, dass sich die Gruppen ITN ($p < 0,01$), Chloralhydrat ($p < 0,01$), Melatonin ($p < 0,05$) und natürlicher Schlaf ($p < 0,05$) jeweils signifikant von der Gruppe der wachen Kinder unterscheiden. Ein signifikanter Unterschied der EEG-Amplitude zwischen den vier Ruhigstellungsarten Intubationsnarkose, Chloralhydrat, Melatonin und natürlicher Schlaf wurde nicht gefunden.

Abbildung 21 zeigt den Einfluss verschiedener Ruhigstellungsmaßnahmen auf die Messzeit, die theoretisch nötig wäre, um eine Reststörung von 35 nV zu erhalten. Durch den in Formel 2 beschriebenen quadratischen Zusammenhang zeigt sich in dieser Abbildung der Effekt der Ruhigstellungsmaßnahmen im Vergleich miteinander und mit der wachen Gruppe noch deutlicher. Die theoretische Messzeit im Wachzustand (Median 176 s) ist zehnmal größer als bei den durch Chloralhydrat sedierten Kindern (Median 18 s).

Besonders ausgeprägt ist die Spannweite bei Melatonin (Range 103 s) und bei den wachen Kindern (Range 372 s). Die Untersuchungen in Intubationsnarkose benötigten weniger Zeit zum Messen als die drei anderen Ruhigstellungsmethoden, in der statistischen Berechnung ist dieser Effekt jedoch nicht signifikant.

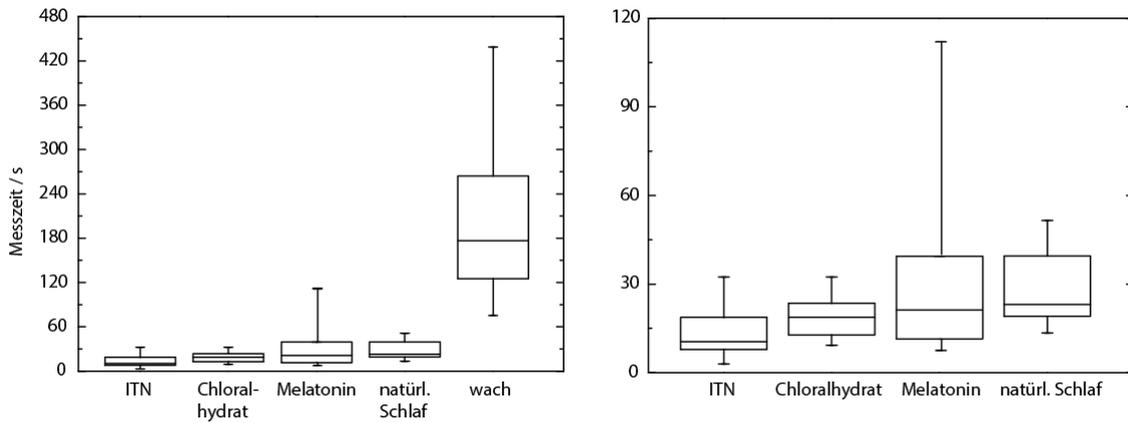
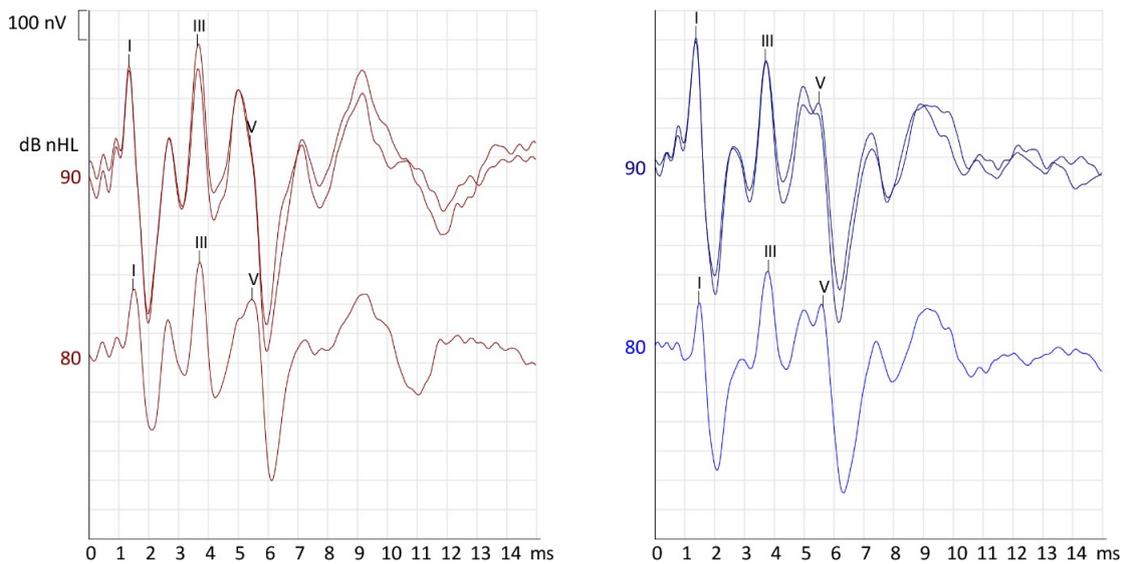


Abbildung 21: Einfluss der Ruhigstellungsart auf die Messzeit, die theoretisch nötig wäre, um eine Reststörung von 35 nV zu erreichen. In der linken Graphik werden die Ruhigstellungsmaßnahmen mit wachen Messungen verglichen, während rechts die Ruhigstellungsarten in vergrößertem Maßstab dargestellt sind.

3.2 Patientenstatus und EEG-Amplitude bei erwachsenen Patienten

Bei der visuellen Betrachtung der insgesamt 94 Datensätze der Topodiagnostik von Hörstörungen an Erwachsenen waren, wie schon bei den Schwellenmessungen bei Kindern, deutliche Unterschiede in der FAEP-Kurven-Qualität erkennbar. Die in Abbildung 22 gezeigten typischen Beispiele für entspannte und unruhige Erwachsene zeigen, dass der Vigilanzstatus die Qualität der FAEP-Kurven grundlegend bestimmt.



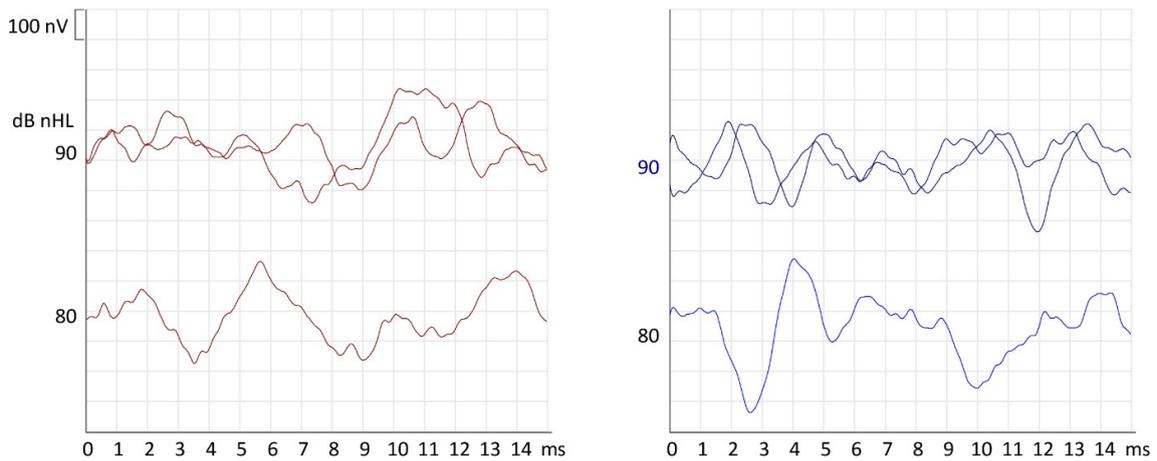


Abbildung 22: Beispiele für die Auswirkung des Vigilanzstatus auf die Qualität überschwelliger FAEP-Registrierungen eines entspannten Erwachsenen (oberes Bildpaar) und eines sehr unruhigen Erwachsenen (unteres Bildpaar).

Ein Mann-Whitney-U-Test zeigt signifikante Unterschiede der mittleren EEG-Amplitude zwischen den Gruppen *ruhig* und *unruhig* ($p < 0,05$). Die EEG-Amplitude ist gemäß eines Mann-Whitney-U-Tests weder von der Ohrseite ($p < 0,05$) noch von dem Geschlecht ($p < 0,05$) der Patienten abhängig.

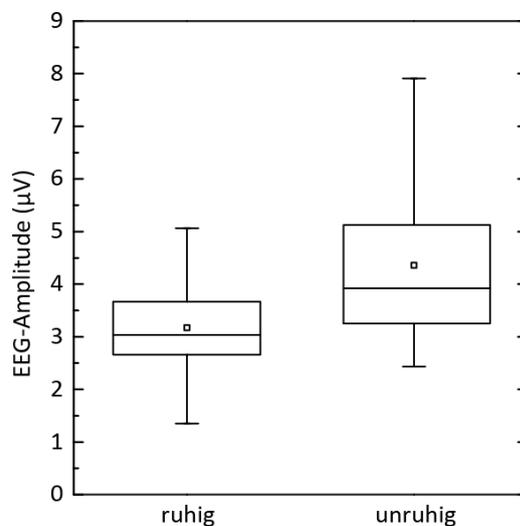


Abbildung 23: Abhängigkeit der EEG-Amplitude vom der Vigilanzstatus bei erwachsenen Patienten: Die Boxplots zeigen jeweils die 25%- und die 75%-Quartile mit dem Median, sowie Maximum und Minimum.

In Abbildung 23 werden die EEG-Amplituden während FAEP-Topodiagnostik-Messungen von ruhigen mit unruhigen Patienten anhand von Boxplots verglichen. Dem Vigilanzstatus *ruhig* waren 71 Patienten zugeordnet, der *unruhigen* Gruppe 23 Patienten. Der Median der EEG-Amplituden bei ruhigen Patienten (3,04 µV) ist signifikant niedriger als in der unruhigen Gruppe (3,92 µV).

Des Weiteren sind sowohl die Spannweite (Range 3,71 μV) als auch der Interquartilsbereich (IQR 1,01 μV) kleiner bei ruhigen als bei unruhigen Patienten (Range 5,48 μV ; IQR 1,87 μV). Besonders in Anbetracht der Tatsache, dass die Fallzahl der unruhigen Patienten deutlich kleiner ist als die der ruhigen, ist es bemerkenswert, dass die ruhige Gruppe dennoch homogener erscheint.

In Abbildung 24 sind die EEG-Amplituden der Kinder im direkten Vergleich mit denen der Erwachsenen aufgetragen. Seditierten und wachen Kindern sind ruhige und unruhige Erwachsene gegenübergestellt. Sehr deutlich ist zu sehen, dass die EEG-Amplituden der wachen Kinder und der ruhigen Erwachsenen eine sehr ähnliche Verteilung aufweisen. Davon abzugrenzen sind die EEG-Amplituden der sedierten Kinder (Melatonin, Chloralhydrat, natürlicher Schlaf, ITN). Der Median der mittleren EEG-Amplituden dieser Gruppe liegt bei 0,84 μV . Mehr als 75 % der sedierten Kindern haben eine niedrigere EEG-Amplitude als die ruhigen Erwachsenen mit der geringsten EEG-Amplitude. Der Patient der Gruppe sediert/ITN mit der größten EEG-Amplitude befindet sich unterhalb der 25% - Quartile der anderen drei Gruppen.

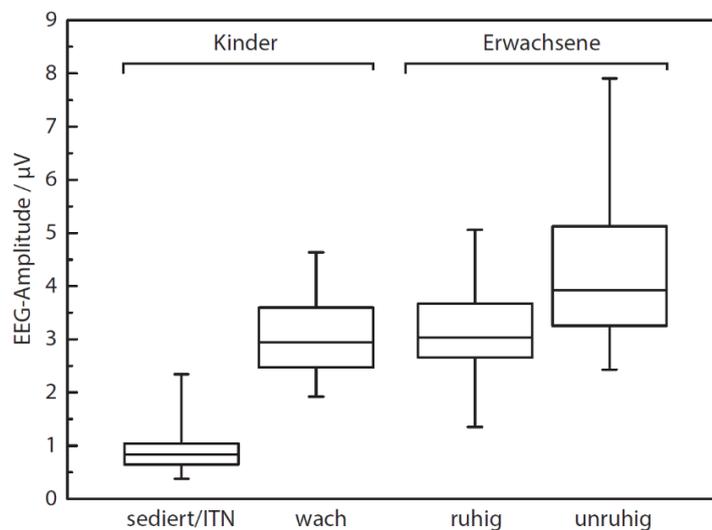


Abbildung 24: Patientenstatus und EEG-Amplitude: Die Abbildung vergleicht die mittleren EEG-Amplituden bei sedierten (Melatonin, Chloralhydrat, natürlicher Schlaf, Intubationsnarkose) und wachen Kindern mit denen von erwachsenen Patienten (ruhig und unruhig).

Genau wie bei der Analyse der Schwellenmessungen bei Kindern wurde auch für die Erwachsenen die Messzeit geschätzt, die für das Erreichen einer Reststörung von 40 nV theoretisch nötig wäre. Abbildung 25 zeigt für die Vigilanzgruppen *ruhig* und *unruhig* diese theoretisch nötigen Messzeiten. Die Spannweite und der Interquartilbereich sind bei den unruhigen Patienten deutlich größer als bei den ruhigen Patienten. Der Median liegt bei ruhigen Erwachsenen knapp über 308 Sekunden, während bei den unruhigen Erwachsenen bereits 513 Sekunden erforderlich wären. Die maximalen theoretischen Messzeiten einiger als „unruhig“ klassifizierter Patienten erreichen klinisch völlig unrealistische Werte von über 30 Minuten pro FAEP-Kurve.

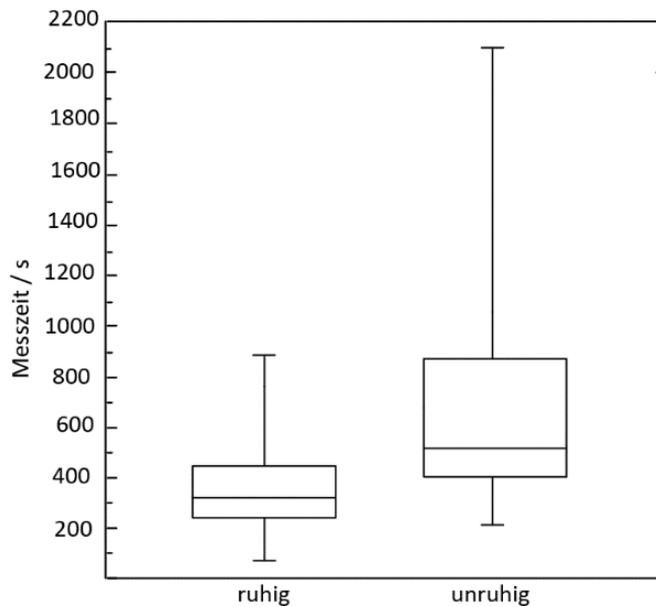


Abbildung 25: Einfluss des Vigilanzstatus von erwachsenen Patienten auf die Messzeit: Theoretisch nötige Messzeiten bis zum Erreichen einer Reststörung von 40 nV.

3.3 Abbruchkriterien Reststörung und Mittelungszahl in der klinischen Routine

Eine mittlerweile in der Literatur etablierte Methode, eine konstante und zwischen verschiedenen Einrichtungen vergleichbare Qualität von FAEP-Messungen zu erreichen, ist die Nutzung von Abbruchkriterien für definierte Reststörungen. Die in dieser Studie benutzten Abbruchkriterien von 35 nV für Schwellenmessungen an Kindern und von 40 nV für topodiagnostische Messungen an Erwachsenen gründen sich auf langjährige Erfahrungen bei FAEP-Messungen in der Funktionsdiagnostik der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie in Magdeburg (Hoth et al. 2014; Mühler und Hoth 2014).

In Abbildung 26 ist die Reststörungsverteilung aller topodiagnostischen FAEP-Registrierungen an Erwachsenen dargestellt. 44 Registrierungen wurden unterhalb der 40 nV - Abbruchreststörung beendet. Die kleinste erreichte Reststörung betrug 37 nV, das Maximum lag bei 140 nV. Die Wirksamkeit des Abbruchkriteriums spiegelt sich im Maximum der Verteilung um 40 nV wider.

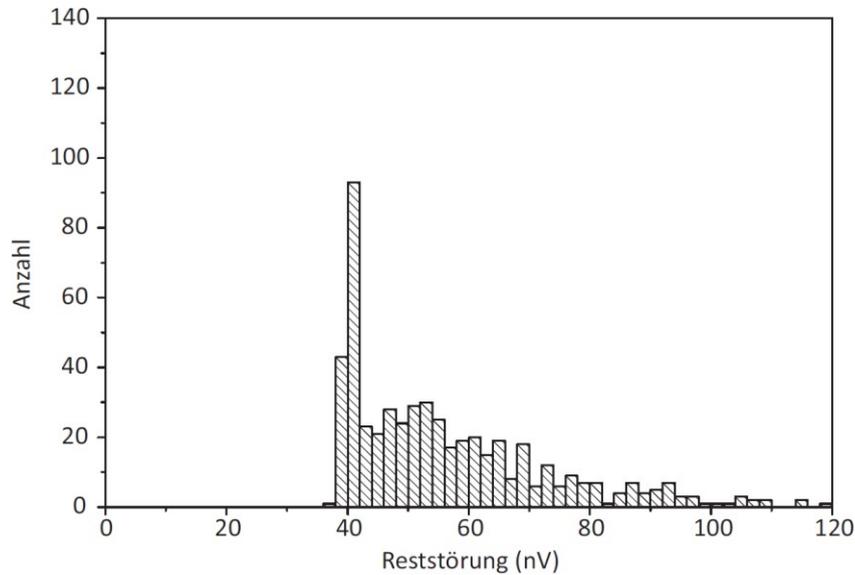


Abbildung 26: Verteilung der Reststörung bei topodiagnostischen Messungen

Abbildung 27 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Reststörungen bei Schwellenmessungen. Im Gegensatz zu den FAEP-Registrierungen an Erwachsenen zeigt diese Verteilung ein anderes Verhalten. Entgegen den Erwartungen weist eine große Anzahl von Registrierungen Reststörungen unterhalb des Abbruchkriteriums von 35 nV auf. Die Ursache für dieses Verhalten liegt in der Eigenschaft des FAEP-Messgerätes, erst nach mindestens 800 Summationen einen Abbruch der Messung zuzulassen. Innerhalb der 80 FAEP-Schwellenmessungen an Kindern mit ihren 782 Einzelregistrierungen konnte viermal eine minimale Reststörung von 12 nV erreicht werden. Das Maximum lag bei 219 nV. Die Spannweite ist hier mit 207 nV deutlich größer als bei den topodiagnostischen Messungen an Erwachsenen mit 103 nV.

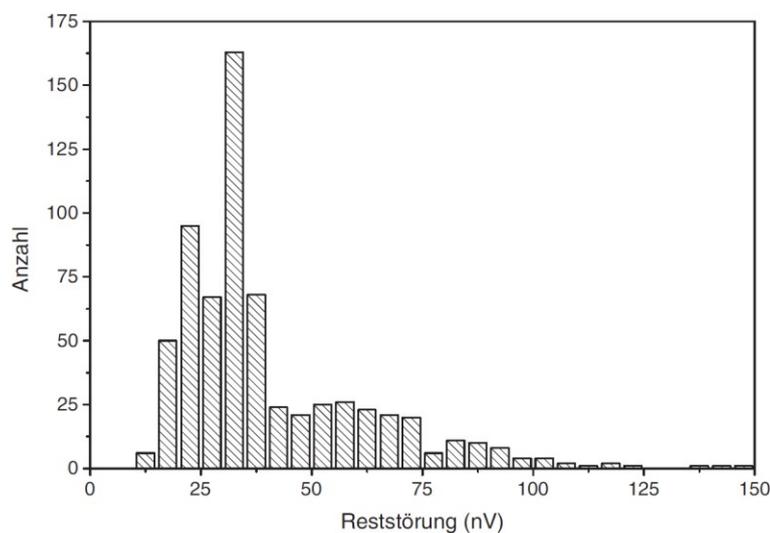


Abbildung 27: Verteilung der Reststörung bei Schwellenmessungen.

Wurde der Grenzwert der Reststörung nicht erreicht, wurde die Registrierung bei 8000 Mittelungen für die Schwellenmessungen und bei 4000 Mittelungen für die topodiagnostischen Messungen abgebrochen. In den Abbildungen 28 und 29 sind die tatsächlichen Mittelungszahlen für diese Messungen abgebildet. Abbildung 28 zeigt, dass die meisten FAEP-Registrierungen im Rahmen von Schwellenmessungen zwischen 800 und 2000 Mittelungen beendet wurden. 800 Summationen wurden nur bei 4 Messungen unterschritten. 247 Registrierungen wurden bei 800 Mittelungen abgebrochen. Im Histogramm ist außerdem zu sehen, dass die Registrierung gehäuft nach vollen Tausendern abgebrochen wurde.

Während die Mittelungszahlen der Schwellenmessungen in Abbildung 28 ein deutliches Maximum bei 800 Mittelungen aufweisen, zeigt das Histogramm der Mittelungszahlen bei topodiagnostischen Messungen in Abbildung 29 ein anderes Verhalten. Ein Großteil der Messungen (284 von 532) wurde bei 4000 Mittelungen beendet. Das bedeutet, dass bei der Mehrzahl der Registrierungen der angestrebte Grenzwert der Reststörung von 40 nV auch mit 4000 Mittelungen nicht realisiert werden konnte.

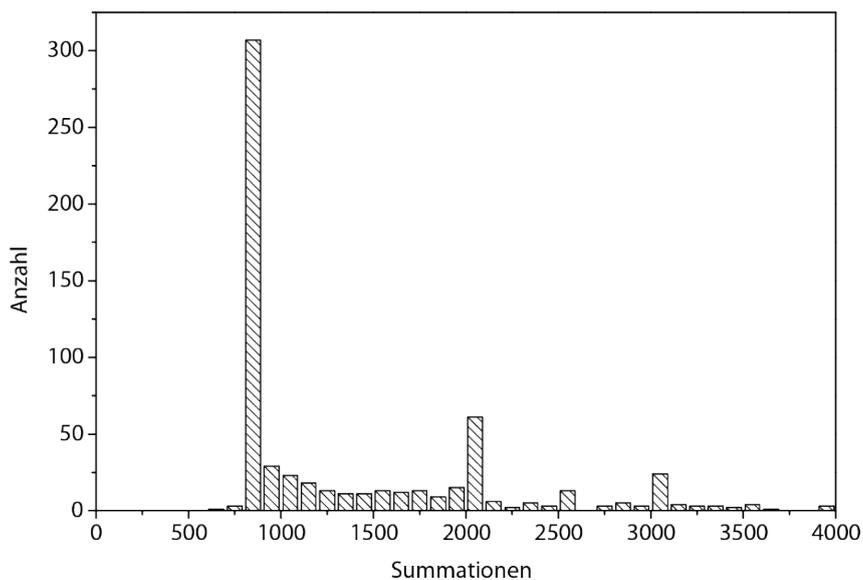


Abbildung 28: Verteilung der Mittelungszahlen bei Schwellenmessungen an Kindern: In die Graphik eingefasst sind 782 Registrierungen im Rahmen von 80 Schwellenmessungen.

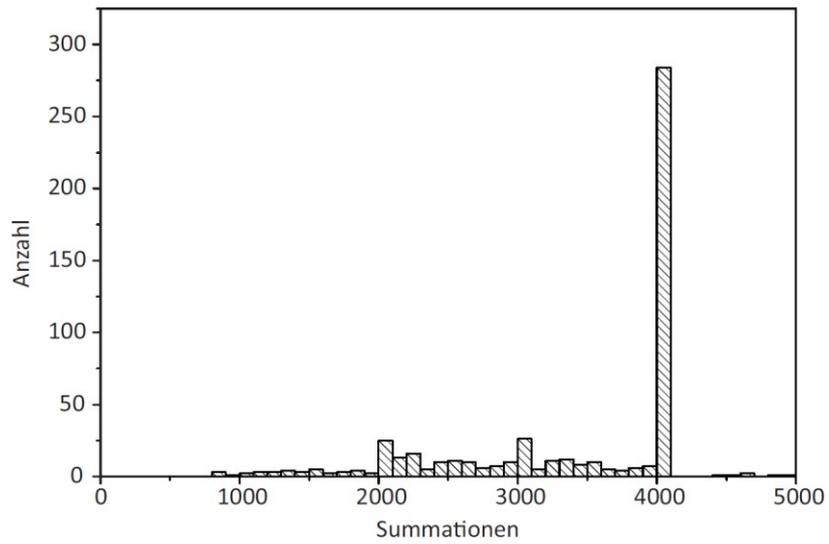


Abbildung 29: Verteilung der Mittelungszahlen bei topodiagnostischen Messungen an Erwachsenen: Untersucht wurden 532 Registrierungen von 94 FAEP-Messungen.

4. Diskussion

In dieser Arbeit wird der Einfluss von Ruhigstellungsmaßnahmen auf die Qualität von FAEP-Messungen untersucht. Dazu wurde für eine repräsentative Stichprobe von klinischen FAEP-Messungen zunächst die mittlere EEG-Amplitude bestimmt. Anhand dieser Daten wurde der Einfluss von pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Maßnahmen zur Ruhigstellung ermittelt. Schließlich wurde gezeigt, wie durch eine innovative Qualitätssteuerung von FAEP-Messungen in Zukunft bereits zu Anfang einer Registrierung abgeschätzt werden kann, ob in einer klinisch relevanten Messzeit FAEP-Messungen von guter Qualität zu erzielen sind.

4.1 Variabilität der EEG-Amplitude

Das in dieser Arbeit benutzte Verfahren, die EEG-Amplitude aus der Reststörung und der Mittelungszahl zu schätzen, wurde bereits von Don und Elberling beschrieben (Don und Elberling 1994, 1996). Sie konnten damals zeigen, dass zwischen dem theoretischen Verlauf der Reststörung nach dem Wurzel-N-Gesetz (Formel 1) und dem tatsächlichen Verlauf nur geringe Abweichungen bestehen. Voraussetzung dafür ist ein stationäres EEG. Don und Elberling zeigen, dass durch Anwendung einer Artefaktschranke ein stationärer EEG-Verlauf erzeugt werden kann (Don und Elberling 1994).

Sowohl die hier analysierten Schwellenmessungen an Kindern als auch die topodiagnostischen FAEP-Messungen an Erwachsenen zeigen eine große Spannweite der mittleren EEG-Amplitude. Während die EEG-Amplitude bei narkotisierten Kindern bei $0,64 \mu\text{V}$ liegt, ist sie bei wachen Kindern viermal so groß ($2,94 \mu\text{V}$). Die größten mittleren EEG-Amplituden weisen die unruhigen Erwachsenen auf ($3,92 \mu\text{V}$). Hier wurde eine sechsfach größere EEG-Amplitude als in der Narkose-Gruppe gemessen. Auch innerhalb der einzelnen Gruppen variiert die mittleren EEG-Amplitude stark. Die topodiagnostischen Messungen wiesen mittlere EEG-Amplituden von $2,43 \mu\text{V}$ bis $7,91 \mu\text{V}$ auf. Ein Vergleich dieser Daten mit Werten anderer Autoren fällt schwer, weil die Amplitude der EEG-Aktivität nur selten Gegenstand von Untersuchungen war.

Mühler et al. analysierten den Einfluss von Filterparametern auf die EEG-Amplitude bei 1033 FAEP-Registrierungen an 251 Patienten. Sie berichten über eine große inter- und intraindividuelle Variabilität der EEG-Amplitude. Der von ihnen berichtete Mittelwert hängt wesentlich von der Steilheit des Hochpassfilters ab und liegt mit $4,2 \mu\text{V}$ (6 dB/oct.) im Bereich des in dieser Studie gefundenen Werts für unruhige Erwachsene (Mühler et al. 1998).

Mühler und Specht untersuchten die Abhängigkeit der EEG-Amplitude bei FAEP-Messungen an

wachen und schlafenden Kindern. Dabei zeigen die Mediane der EEG-Amplituden (wach: 3,9 μV ; schlafend: 2,44 μV) ähnliche Werte wie bei den in dieser Studie untersuchten Kindern (Mühler und Specht 1999).

Beim Vergleich von EEG-Amplituden unterschiedlicher Studien muss aber beachtet werden, dass durch die Verwendung unterschiedlicher Messparameter, insbesondere der Filtereinstellungen, die EEG-Amplituden-Werte aus unterschiedlichen Studien nicht direkt vergleichbar sind. So berichten Mühler und Specht von einer starken Abhängigkeit der EEG-Amplitude von der Steilheit des Hochpassfilters (Mühler et al. 1998). Auch die von Mühler und Rahne gezeigten Daten für drei Stichproben (erwachsene Routinepatienten, sedierte Kinder und Probanden) unterstreichen diesen Vorbehalt. Hier liegen die EEG-Amplituden deutlich unter denen vergleichbarer Stichproben in dieser Arbeit (Mühler und Rahne 2009).

4.2 Absenkung der EEG-Amplitude durch Ruhigstellungsmaßnahmen

Die Ergebnisse der Untersuchungen zum Einfluss von Sedierung und Narkose auf die individuelle EEG-Amplitude zeigen, dass – unabhängig davon, ob durch Sedierung, Narkose oder natürlichem Schlaf – schlafende Kinder eine signifikant niedrigere EEG-Amplitude aufweisen als wache Kinder. Daraus ist abzuleiten, dass Reizantwortschwellenmessungen mittels FAEP an Kindern möglichst in schlafendem Zustand durchzuführen sind. Da zwischen den einzelnen Ruhigstellungsarten kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden wurde, kann die Methode der Ruhigstellung nach medizinischen Gesichtspunkten gewählt werden (Indikation, Kontraindikation, Alter, elterlichem Wunsch). Bei der Wahl der Ruhigstellungsart ist zu beachten, dass es, je nach Ruhigstellungsart, einen gewissen Prozentsatz an erfolglosen Durchführungen gibt. In der Literatur wird dieser Prozentsatz an erfolglosen Sedierungen mit 4 - 25% bei Melatoninsedierung und 0,3 - 4,1 % bei Chloralhydratsedierungen angegeben (Valenzuela et al. 2016; Avlonitou et al. 2011; Schmidt et al. 2007).

Die in dieser Studie analysierten Datensätze wurden in einem Zeitraum von einem Jahr erhoben. Die Fallzahlen der Ruhigstellungsarten bilden damit die Relevanz der einzelnen pharmakologischen (Chloralhydrat, Melatonin und Narkose) und nicht-pharmakologischen Sedierungen in der klinischen Routine ab. Die Daten bilden zum Beispiel die Alterspräferenz beim Einsatz von Melatonin sehr gut ab.

Reich und Wiatrak befragten FAEP-Labore zu ihren Daten bezüglich Sedierungsarten von FAEP-Patienten. 27 von 75 Einrichtungen gaben an, dass bei ihnen Sedierungen zur FAEP-Messung nicht regelmäßig durchgeführt werden. 25 Labore sedierten Patienten jünger als 21 Jahre, 23 Labore

verwendeten Sedierungen nur bei Kindern bis 5 Jahren. Zur Sedierung wurde dabei insbesondere Chloralhydrat verwendet (46 von 48 Laboren) (Reich und Wiatrak 1996).

Die Daten von Reich und Wiatrak zeigen, dass die Verwendung von Ruhigstellungsmaßnahmen bereits eine lange Zeit existiert und eng mit der Messung von FAEP an Kindern verknüpft ist (Reich und Wiatrak 1996). Auch aktuelle Studien zeigen beim Einsatz von Melatonin und Chloralhydrat bei Kindern positive Auswirkungen auf die Qualität und Erfolgsrate der FAEP-Messungen (Casteil et al. 2017; Avlonitou et al. 2011). Während Casteil et al. und Avlonitou et al. lediglich qualitative Aussagen über die Sedierungsauswirkung auf die EEG-Amplitude geben können, wird in vorliegender Arbeit zum ersten Mal der Einfluss des gesamten Spektrums von Ruhigstellungsmaßnahmen auf die individuelle EEG-Amplitude quantitativ beschrieben.

Mühler und Specht stellten die signifikante Auswirkung einer Ruhigstellung durch Sedierung oder Schlaf auf die EEG-Amplitude fest. In ihrer Studie untersuchten sie FAEP-Registrierungen von 171 Kinder, wovon 69 während der Untersuchungen schliefen (nach Sedierung mit Chloralhydrat bzw. im natürlichen Schlaf). Die EEG-Amplitude variierte in dieser Studie von 2,44 μV (schlafend) bis 3,9 μV (wach) (Mühler und Specht 1999).

2009 zeigten Mühler und Rahne in einer Studie an 125 Patienten den signifikanten Vorteil von Sedierung und Aufklärung auf die EEG-Amplitude bei der Registrierung von stationären Potenzialen. Erfahren die Patienten weder eine Aufklärung noch eine Ruhigstellung, so weisen die EEG-Amplituden eineinhalb bis dreifach so hohe Werte im Vergleich zu denen der Sedierungs- bzw. Aufklärungspatienten auf (Mühler und Rahne 2009).

Auch wenn ein direkter Vergleich der EEG-Amplituden von Mühler und von Specht oder Mühler und Rahne aufgrund von abweichenden Registrierparametern (Filter) nicht möglich ist, bestätigen diese beiden Studien die Ergebnisse der vorliegenden Studie.

Während die Daten zum Einsatz pharmakologischer Methoden zur Ruhigstellung deren starken Einfluss auf die Vigilanz belegen, zeigen sowohl die Daten der wachen Kinder als auch die an Erwachsenen erhobenen Daten einen schwachen Einfluss von nicht-pharmakologischen Methoden. So ist der Unterschied der EEG-Amplitude zwischen ruhigen und unruhigen Erwachsenen zwar statistisch signifikant, aber mit etwa 20% gering im Vergleich zu dem großen Effekt einer pharmakologischen Ruhigstellung bei Kindern.

Dass Aufklärungsmaßnahmen vor FAEP-Messungen trotz ihres offensichtlich geringen Effekts sehr wichtig sind, zeigen ganz aktuell die von Madsen et al. erhobenen Daten. Probanden wurde hier aufgefordert, bei FAEP-Registrierungen entweder still zu liegen, beziehungsweise zu schlafen oder sich bewusst zu bewegen. Madsen et al. finden dabei einen großen Unterschied der EEG-Varianz zwischen den Aufzeichnungen in Ruhe und mit Bewegung (Madsen et al. 2018). In

diesem Kontext ist auch der von Mühler und Rahne beschriebene Effekt von besonders geringen EEG-Amplituden bei Probanden aus dem unmittelbaren Laborumfeld zu sehen. Offenbar begünstigt ein tieferes Verständnis der Messprozesse eine zielgerichtete Entspannung (Mühler und Rahne 2009).

Die Einbeziehung von Kindern und Erwachsenen in die Analyse der EEG-Amplitude in dieser Studie macht zum ersten Mal einen direkten Vergleich beider Gruppen möglich. Die Gegenüberstellung in Abbildung 24 zeigt, dass sich wache Kinder und ruhige Erwachsene hinsichtlich ihrer durch die EEG-Amplitude charakterisierte Vigilanz sehr ähnlich verhalten.

4.3 Reststörung, Abbruchkriterien und theoretische Messzeit

In dieser Arbeit wird die **Reststörung** als Qualitätsmaß für FAEP-Registrierungen verwendet. Von Don und Elberling ausführlich beschrieben, wird die Reststörung in der Literatur in zahlreichen Studien als Qualitätsmaß verwendet und erlaubt dadurch Vergleiche zwischen diesen Studien (Don und Elberling 1994). Hoth zeigte bereits 1986 die Wichtigkeit der Reststörung für die Qualität von topodiagnostischen FAEP-Messungen. Mit seiner Formel zur Berechnung des Latenzfehlers zeigte er, dass dieser Fehler im Wesentlichen von zwei Faktoren, der Reststörung und der Krümmung des Wellengipfels, abhängig ist. Dabei ist der Fehler umso größer, je größer die Reststörung bzw. je kleiner die Krümmung ist (Hoth 1986).

Im Gegensatz zu anderen Qualitätsmaßen für FAEP-Registrierungen (Korrelationskoeffizient, Signal-Rausch-Verhältnis) ist die Reststörung unabhängig von der Amplitude des evozierten Potentials und kann auch bestimmt werden, wenn gar keine Reizantwort vorliegt. Des Weiteren erlaubt der einfache theoretische Zusammenhang zwischen EEG-Amplitude, Mittelungszahl und Reststörung (Formel 1) eine einfache Betrachtung des Einflusses dieser beiden Faktoren auf die Reststörung. Wie in der Einleitung erläutert, kann die Reststörung zwar durch Vergrößerung der Mittelungszahl reduziert werden, entscheidend für die Höhe der Reststörung nach einer bestimmten Mittelungszahl ist jedoch die EEG- Amplitude (Mühler und Hoth 2014).

Don und Elberling schlugen vor, die Reststörung auch zur Steuerung des Messprozesses der FAEP zu benutzen. Um eine einheitliche Qualität der FAEP zu gewährleisten, sollte jede Messung bei einem vorher definierten Grenzwert der Reststörung abgebrochen werden – dem **Abbruchkriterium** (Don und Elberling 1996). In der Literatur werden Reststörungswerte zwischen 20 nV und 40 nV verwendet (Ferm et al. 2013; Nielsen 2015). Der National Health Service Professionals (NHSP) empfiehlt 25 nV, während Ferm et al. 32 nV Reststörung festlegen (Sutton G. und Lightfoot G. (Co-editors) 2013; Ferm et al. 2013). Madsen et al. legten 30 nV Reststörung als

Abbruchwert fest (Madsen et al. 2018). Hoth empfiehlt für die topodiagnostische Messung von Hörstörungen 30 - 40 nV Reststörung, während er für Reizantwortschwellenmessungen 20 - 30 nV Reststörung für eine qualitätsvolle Messung vorschlägt (Walger et al. 2014).

Bei den in dieser Arbeit untersuchten klinischen FAEP-Daten wurde die Reststörung in Echtzeit während der FAEP-Registrierung abgeschätzt und die Registrierung bei Werten von 35 nV (Schwelle) und 40 nV (Topodiagnostik) beendet. Diese Werte wurden seit vielen Jahren in der Funktionsdiagnostik der Universitätsklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie in Magdeburg als Kompromiss zwischen optimaler Qualität und Messzeit benutzt. Wurden diese Abbruchkriterien nicht erreicht, so wurden Schwellenmessungen bei 8000 und topodiagnostische Messungen bei 4000 Mittelungen beendet.

Abbildung 27 zeigt, dass viele der Registrierungen (385 von 782 Registrierungen) unterhalb von 35 nV beendet wurden. Abbildung 28 zeigt, worin die Ursache für dieses unerwartete Verhalten zu suchen ist: Die Software des FAEP-Messsystems lässt einen Abbruch der Messung nur nach mindestens 800 Mittelungen zu. Zahlreiche Messungen, besonders in Intubationsnarkose, erreichen aber bei 800 Mittelungen bereits Reststörungen von weniger als 35 nV.

Bei den topodiagnostischen FAEP-Messungen (Abbildung 26 und 29) wurden die meisten FAEP-Registrierungen beendet, obwohl die Abbruchreststörung von 40 nV nicht erreicht wurde. Die Ursache für dieses Verhalten liegt in der vergleichsweise großen mittleren EEG-Amplitude sowohl bei ruhigen als auch bei unruhigen Erwachsenen. Für topodiagnostische Messungen von Hörstörungen ist eine geringe Reststörung jedoch von geringerer Relevanz, da durch die stark überschwelligen Reizpegel FAEP-Wellen mit hohen Amplituden erzeugt werden.

Bereits 1996 leiteten Don und Elberling aus dem Zusammenhang zwischen Reststörung, Mittelungszahl und EEG-Amplitude eine Methode ab, um die für eine definierte Reststörung notwendige **theoretische Messzeit** zu berechnen (Don und Elberling 1996). Mühler und Rahne ermittelten für stationäre Potenziale die theoretisch nötige Messzeit für unterschiedliche Patientengruppen und zeigten, dass große mittlere EEG-Amplituden zu klinisch nicht realisierbaren Messzeiten führen würden (Mühler und Rahne 2009).

Auch in dieser Studie wurde aus der mittleren EEG-Amplitude die zur Erreichung der Abbruchreststörung theoretisch nötige Messzeit berechnet. Die Abbildungen 21 und 25 zeigen, dass bei einer nicht zu vernachlässigenden Zahl von wachen Kindern und unruhigen Erwachsenen die durch die Reststörung vorgegebenen Qualitätskriterien nur mit unrealistisch hohen Messzeiten zu erreichen sind. Um diesen Widerspruch aufzulösen, könnte bereits zu Beginn eines Registrierungsprozesses durch eine Schätzung der EEG-Amplitude prognostiziert werden, wie viel Zeit die FAEP-Registrierung benötigt, um den Ziel-Qualitätsbereich zu erreichen. Messungen an Patienten

mit sehr hohen EEG-Amplituden und damit unrealistischen Messzeiten könnten über diesen Mechanismus frühzeitig abgebrochen werden.

5. Zusammenfassung

In der pädaudiologischen Diagnostik nehmen Hörschwellenmessung mittels früher akustisch evozierter Potenziale (FAEP) einen wichtigen Platz ein. Besonders das Follow-up im Rahmen des Neugeborenen-Hörscreenings verlangt präzise bestimmte FAEP-Schwellen. Auch bei topodiagnostischen Fragestellungen werden FAEP-Registrierungen regelmäßig genutzt.

Bereits seit 30 Jahren ist die Reststörung als quantitatives Qualitätsmaß zur Bewertung von FAEP bekannt. Sie beschreibt die trotz optimaler Verarbeitung (Filterung, Mittelung) des an der Kopfhaut registrierten Signals übrigbleibende Störung. In der klinischen Praxis wurde die Bedeutung der EEG-Amplitude für den Messprozess der FAEP und für die Reststörung lange unterschätzt, obwohl bekannt ist, dass durch den quadratischen Zusammenhang zwischen EEG-Amplitude und Messzeit eine Messung bei doppelter EEG-Amplitude viermal so lange dauert.

In der klinischen Routine werden Schlaf, Sedierung und Narkose eingesetzt, um die EEG-Amplitude während der Messung der FAEP zu reduzieren. Bisher gibt es aber keine quantitativen Vergleichsdaten für die wichtigsten klinisch verwendeten Ruhigstellungsarten. Das Ziel dieser Arbeit war es deshalb, den Einfluss verschiedener Ruhigstellungsarten (natürlicher Schlaf, Melatonin, Chloralhydrat und Intubationsnarkose) auf die EEG-Amplitude bei FAEP-Messungen quantitativ zu erfassen.

Dafür wurde eine retrospektive Analyse einer repräsentativen Stichprobe von FAEP-Schwellenmessungen an Kindern (80) und topodiagnostischen FAEP-Messungen an Erwachsenen (94) durchgeführt und die im Laufe eines Jahres in der Funktionsdiagnostik der Universitäts-HNO-Klinik Magdeburg erhobenen Daten analysiert. Dafür wurde für jede FAEP-Registrierung die EEG-Amplitude aus Reststörung und Mittelungszahl geschätzt. Die Schwellenmessungen wurden anhand der Ruhigstellungsart, die topodiagnostischen Messungen anhand einer subjektiven Bewertung der Vigilanz („ruhig“/„unruhig“) klassifiziert.

Die Analyse der Schwellenmessungen ergab eine deutliche Altersabhängigkeit der bei Kindern verwendeten Ruhigstellungsart. Bezüglich der EEG-Amplitude zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen wachen und sedierten Kindern, jedoch wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Sedierungsarten gefunden. Durch den quadratischen Zusammenhang zwischen EEG-Amplitude und Messzeit hat eine hohe EEG-Amplitude große Auswirkungen auf die Messzeit und damit auf klinische Abläufe. Wache Kinder benötigen im Vergleich zu mit Chloralhydrat sedierten Kindern im Mittel eine zehnfache Messzeit.

Für die klinische Praxis ergeben sich aus dieser Arbeit zwei wichtige Schlussfolgerungen: (1) Hörschwellenmessungen mit FAEP an wachen Kindern führen oft zu unverhältnismäßig langen Messzeiten. (2) Da es keine signifikanten Unterschiede in der Effektivität der Ruhigstellungsart bei Kindern gibt, kann diese vom Arzt anhand des Alters und der Indikation gewählt werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Avlonitou E, Balatsouras DG, Margaritis E, Giannakopoulos P, Douniadakis D, Tsakanikos M (2011): Use of chloral hydrate as a sedative for auditory brainstem response testing in a pediatric population. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.* 75, 760–763
2. Behrman DB, Bishop JL, Godsell J, Shirley B, Storey S, Carroll WW, Prosser JD (2020): Efficacy of melatonin for auditory brainstem response testing in children: A systematic review. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.* 131, 109861
3. Casteil L, Viquesnel A, Favier V, Guignard N, Blanchet C, Mondain M (2017): Study of the efficacy of melatonin for auditory brainstem response (ABR) testing in children. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 134, 373–375
4. Don M, Elberling C (1994): Evaluating residual background noise in human auditory brainstem responses. *J Acoust Soc Am* 96, 2746–2757
5. Don M, Elberling C (1996): Use of quantitative measures of auditory brain-stem response peak amplitude and residual background noise in the decision to stop averaging. *J Acoust Soc Am* 99, 491–499
6. Don M, Elberling C, Waring M (1984): Objective Detection of Averaged Auditory Brainstem Responses. *Scandinavian Audiology* 13, 219–228
7. Elberling C, Don M (1984): Quality Estimation of Averaged Auditory Brainstem Responses. *Scandinavian Audiology* 13, 187–197
8. Ferm I, Lightfoot G, Stevens J (2013): Comparison of ABR response amplitude, test time, and estimation of hearing threshold using frequency specific chirp and tone pip stimuli in newborns. *Int.J.Audiol.* 52, 419–423
9. Hoth S (1986): Reliability of Latency and Amplitude Values of Auditory-Evoked Potentials. *Audiology*, 248–257
10. Hoth S (2009): Objektive audiologische Diagnostik. *Sprache Stimme Gehör* 33, 130–140
11. Hoth S, Janssen T, Mühler R, Walger M, Wiesner T (2012): Empfehlungen der AGERA zum Einsatz objektiver Hörprüfmethoden im Rahmen der pädaudiologischen Konfirmationsdiagnostik (Follow-up) nach nicht bestandenem Neugeborenen-Hörscreening. *HNO* 60, 1100–1102
12. Hoth S, Lenarz T.: *Elektrische Reaktionsaudiometrie*; Springer 1994
13. Hoth, S., Mühler, R., Neumann, K., Walger, M. (Hrsg.) (2014): *Objektive Audiometrie im Kindesalter*; Springer, Heidelberg 2014
14. Knaus V, Mühler R, Verhey JL (2019): Hörschwellenbestimmungen bei Kindern mittels früher akustisch evozierter Potenziale. *HNO*
15. Kunst SA: *Die tageszeitliche Regulation der Genexpression in Retina und Fotorezeptorzelle* Johannes Gutenberg-Universität Mainz 2016
16. Laszig R, Lehnhardt E: *Praxis der Audiometrie*, 9., vollständig überarbeitete Auflage; THIEME, s.l. 2009

17. Madsen SMK, Harte JM, Elberling C, Dau T (2018): Accuracy of averaged auditory brainstem response amplitude and latency estimates. *Int.J.Audiol.* 57, 345–353
18. Mühler R, Hoth S (2014): Objektive audiologische Diagnostik im Kindesalter. *HNO* 62, 702–717
19. Mühler R, Rahne T (2009): Hörschwellenbestimmungen mittels Auditory Steady-State Responses. Einfluss von EEG-Amplitude und Messzeit auf die Qualität. *HNO* 57, 44–50
20. Mühler R, Rahne T, Verhey JL (2013): Auditory brainstem responses to broad-band chirps: Amplitude growth functions in sedated and anaesthetised infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 77, 49–53
21. Mühler R, Specht H von (1999): Zur objektiven Abschätzung der Hörschwelle bei Kindern mittels FAEP: Retrospektive Analyse von Schwellenkriterien im Zeitbereich. *Z.Audiol.* 38, 36–43
22. Mühler R, Specht H. von, Pethe J. (1998): Vergleich von Verfahren zur Reduktion der Reststörung bei überschwelligem FAEP-Registrierungen. *Laryngo-Rhino-Otologie* 77, 382–387
23. Nielsen LB: Eclipse Additional Information, Middelfart, Dänemark 2015
24. Radeloff A, Cebulla M, Shehata-Dieler W (2014): Auditory evoked potentials: Basics and clinical applications. *Laryngo- Rhino- Otologie* 93, 625–637
25. Rahne T, Plontke S (2012): Objektive audiologische Diagnostik. *Laryngo- Rhino- Otologie* 91, 649-64, quiz 665-6
26. Reich DS, Wiatrak BJ (1996): Methods of sedation for auditory brainstem response testing. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.* 38, 131–141
27. Schmidt CM, Knief A, Deuster D, Matulat P, Am Zehnhoff-Dinnesen AG (2007): Melatonin is a useful alternative to sedation in children undergoing brainstem audiometry with an age dependent success rate - A field report of 250 investigations. *Neuropediatrics* 38, 2–4
28. Specht H von, Kraak W: Akustisch evozierte Potentiale; In: *Angewandte Akustik*; hrsg. v. Kraak W, 1. Aufl.: Verl. Technik. Berlin 1990, 75–102
29. Steffens T (2019a): Akustische Stimulation und Interpretation der Potentialschwellen. *HNO Nachrichten* 49, 28–31
30. Steffens T (2019b): Physiologische und methodische Grundlagen der Potenzialmessung. *HNO Nachrichten* 49, 22–25
31. Sutton G., Lightfoot G. (Co-editors): *Guidance for Auditory Brainstem Response testing in babies. Newborn Hearing Screening and Assessment*, British Society of Audiology 2013
32. Valenzuela DG, Kumar DS, Atkins CL, Beers A, Kozak FK, Chadha NK (2016): Chloral hydrate sedation for auditory brainstem response (ABR) testing in children: Safety and effectiveness. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.* 83, 175–178
33. Walger M, Mühler R, Hoth S: Akustisch evozierte Potenziale (AEP); In: *Objektive Audiometrie im Kindesalter*; hrsg. v. Hoth S, Mühler R, Neumann K, Walger M: Springer. Heidelberg 2014, 99–181

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben, meinen großen Dank aussprechen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr. rer. nat. Roland Mühler für die Themenfindung und vor allem seine herausragende Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit. Vielen Dank für Deine unendliche Geduld, Deine freundschaftlichen Ratschläge und Deine ständige Bereitschaft, meine Fragen jederzeit zu beantworten.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern der Abteilung für Experimentelle Audiometrie des Uniklinikums Magdeburg und dem Team der Audiologischen Funktionsdiagnostik. Hervorzuheben sind insbesondere Prof. Dr. rer. nat. Jesko Verhey und Katrin Jarzombek. Für seine Unterstützung bei der Datenanalyse bedanke ich mich herzlich bei apl. Prof. em. Dr. rer. nat. Siegfried Kropf vom Institut für Biometrie und medizinische Informatik. Ebenfalls bedanke ich mich bei Dr. med. Cornelia Schwemmler, die ich zur ärztlichen Entscheidungsfindung hinsichtlich der Sedierung befragen durfte.

Ganz besonders danke ich meinen Eltern, die mich schon immer in all meinen Träumen bestärkt und mir sowohl finanziell als auch mit lieben Worten und elterlichen Ratschlägen durch mein Studium geholfen haben. In gleicher Weise danke ich meiner Schwester, die immer ein Vorbild war und mich anspornte, das Beste aus mir rauszuholen.

Meinen Freunden und meinem Partner danke ich für ihre Ermutigungen während des Schreibens an dieser Doktorarbeit. Ohne Euch wäre ich heute nicht dort, wo ich bin.

8. Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Einfluss der individuellen EEG-Amplitude auf die Qualität klinischer FAEP-Registrierungen

in der Abteilung für Experimentelle Audiologie

mit Unterstützung durch Dr. rer. nat. Roland Mühler

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht.

Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 04.02.2021

Valerie Knaus

9. Darstellung des Bildungsweges

Persönliche Daten:

Geburtsdatum	10.03.1996
Geburtsort	Starnberg
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulische und universitäre Ausbildung:

2006 bis 2014	Gymnasium Starnberg (Abschluss: Allgemeine Hochschulreife)
2014 bis 2020	Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Dez. 2020	Ärztliche Approbation

Klinisch-praktische Ausbildung:

März '17	4-wöchige Famulatur in der Inneren Medizin, Klinikum Starnberg
September '17	4-wöchige Famulatur in einer orthopädischen Praxis, Starnberg
Februar '18	2-wöchige Famulatur in einer Hausarztpraxis, Magdeburg
März '18	2-wöchige Famulatur in einer Hausarztpraxis, Starnberg
September '18	2-wöchige Famulatur in der Gynäkologie/Geburtshilfe, Rotkreuzklinikum München
September '18	2-wöchige Famulatur in der Unfallchirurgie, Klinikum der Universität München
November '19 bis März '20	1. PJ-Tertial in der Inneren Medizin (Kardiologie, Gastroenterologie), Uniklinikum Magdeburg
März bis Juni '20	2. PJ-Tertial in der Chirurgie, Hôpital Pourtalès, Neuchâtel, Schweiz
Juni bis Oktober '20	3. PJ-Tertial in der Gynäkologie/Geburtshilfe, Rotkreuzklinikum München

Wissenschaftliche Vorleistung:

Publikation:

Knaus V, Mühler R, Verhey JL (2019): Hörschwellenbestimmungen bei Kindern mittels früherakustisch evozierter Potenziale. HNO