

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Universität zu Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. med. h. c. K.-B. Hüttenbrink

**Diagnostik- und Therapiekonzepte bei peripherer
Fazialisparese**

**Peripheral facial nerve palsy: the diagnostic and
therapeutic workflow**

Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
an der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Dr. med. Maria Grosheva
aus Kaliningrad, Russland

Köln 2014

Danksagung

Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. K.-B. Hüttenbrink, meinem Klinikdirektor und Lehrer, danke ich für die kontinuierliche Förderung und Unterstützung, sowie für die Möglichkeit, diese Arbeit an der von ihm geleiteten Klinik durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. D. N. Angelov für seine intensive wissenschaftliche Unterstützung, endloses persönliches Engagement und seine Ideen, die unsere Forschungsgruppe nach wie vor vorantreiben.

Meinen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen, insbesondere Herrn Professor Dr. med. D. Beutner und Herrn Universitätsprofessor Dr. med. O. Guntinas-Lichius, danke ich für ihre Ermutigung und wertvolle Ratschläge.

Mein größter Dank gilt meiner Familie, die mich über die gesamte Dauer meines wissenschaftlichen Werdeganges begleitet hat und in jeder Situation hinter mir steht.

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

<i>Kapitel</i>	<i>Seite</i>
<i>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</i>	<i>5</i>
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	<i>7</i>
<i>Englischsprachige Zusammenfassung / Summery</i>	<i>8</i>
<i>Liste der Originalarbeiten</i>	<i>14</i>
<i>1 Einleitung</i>	<i>15</i>
<i>2 Klinische Grundlagen</i>	<i>16</i>
2.1 <i>Anatomie des Nervus facialis</i>	<i>16</i>
2.2 <i>Ätiologie einer peripheren Fazialisparese</i>	<i>20</i>
2.3 <i>Klinik einer peripheren Fazialisparese</i>	<i>23</i>
2.4 <i>Verlauf einer Fazialisparese</i>	<i>25</i>
2.5 <i>Diagnostische Möglichkeiten einer peripheren Fazialisparese</i>	<i>29</i>
2.6 <i>Prognosevorhersage</i>	<i>30</i>
2.7 <i>Aktuelle Therapieansätze einer Fazialisparese</i>	<i>39</i>
<i>3 Zusammenfassung der eigenen Arbeiten zur Diagnostik und Therapie bei peripherer Fazialisparese</i>	<i>44</i>
<i>3.1 Prognostische Wertigkeit von Elektromyographie und Elektroneurographie bei peripherer Fazialisparese (Studie I + II)</i>	<i>44</i>
3.1.1 <i>Fragestellung</i>	<i>44</i>
3.1.2 <i>Material und Methoden</i>	<i>45</i>
3.1.3 <i>Ergebnisse</i>	<i>49</i>
3.1.4 <i>Diskussion</i>	<i>55</i>
3.1.5 <i>Schlussfolgerung</i>	<i>57</i>
<i>3.2 Einfluss des kontinuierlichen intraoperativen elektromyographischen Fazialis-Monitorings während Parotidektomie auf die postoperative Funktion des N. facialis (Studie III)</i>	<i>58</i>

Kapitel	Seite
3.2.1 Fragestellung	58
3.2.2 Material und Methoden	59
3.2.3 Ergebnisse	61
3.2.4 Diskussion	63
3.2.5 Schlussfolgerung	65
3.3 Hypoglossus-Fazialis-Jump-Anastomose ohne Nerveninterponat	66
3.3.1 Fragestellung	66
3.3.2 Material und Methoden	67
3.3.3 Ergebnisse	70
3.3.4 Diskussion	71
3.3.5 Schlussfolgerung	74
3.4 Mechanische Stimulation des Vibrissen-Muskels adulter Ratte nach Läsion des peripheren N. facialis führt zu vollständiger Wiederherstellung der Funktion	76
3.4.1 Fragestellung	76
3.4.2 Material und Methoden	78
3.4.3 Ergebnisse	87
3.4.4 Diskussion	91
3.4.5 Schlussfolgerung	93
3.5 Mechanische Stimulation des Vibrissen-Muskels der Ratte nach peripherer Fazialisläsion führt, im Gegensatz zu Elektrostimulation, zu einer funktionellen Verbesserung der Vibrissenbewegung	94
3.5.1 Fragestellung	94
3.5.2 Material und Methoden	95
3.5.3 Ergebnisse	98
3.5.4 Diskussion	104
3.5.5 Schlussfolgerung	107
4 Literaturverzeichnis	108

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<u>Abbildungen</u>	<u>Seite</u>
Abbildung 1. Verlauf des Nervus facialis	18
Abbildung 2. Klinisches Bild einer peripheren Fazialisparese mit typischen Bell-Phänomen	24
Abbildung 3. Schematische Darstellung der Nerven-Schädigungsgrade nach H. Seddon (25)	26
Abbildung 4. Klinisches Bild einer Defektheilung	28
Abbildung 5. Schematische Darstellung der Elektroneurographie	33
Abbildung 6. Elektromyographie	38
Abbildung 7. Schematische Darstellung der klassischen Hypoglossus-Fazialis- und der Hypoglossus-Fazialis-Jump-Anastomose	67
Abbildung 8. Intraoperativer Situs der Fazialis-Dissektion bei modifiziertem HFJA-Zugang	69
Abbildung 9. Mechanische Stimulation der Ratte auf der OP-Seite, der Gegenseite und Placebo-Stimulation	81
Abbildung 10. Video-Bewegungsanalyse (a, b). Anatomische Darstellung der Fazialis-Hauptäste der Ratte und ihrer Farbmarkierung (c, d)	82
Abbildung 11. Mikroskopische Darstellung des Nucleus n. facialis im Hirnstamm nach Fluoreszenzmikroskopie. (a) Nicht-operierte Tiere, (b, c, d) nach FFA	86
Abbildung 12. Mikroskopische immunhistochemische Darstellung der Motor-Endplatten im Vibrissenmuskel (M. levator labii superioris)	86

Tabellen	Seite
Tabelle 1. Gradeinteilung der Fazialisparese bei 494 Patienten	50
Tabelle 2. EMG-Erstbefund im Vergleich zum EMG-Verlaufsbefund	51
Tabelle 3. Vorhersage der Defektheilung und Ausheilung im ENG und EMG	54
Tabelle 4. Sensitivität, Spezifität, Präzision, der positive und negative Vorhersagewert der ENG und EMG	55
Tabelle 5. Postoperative Fazialisfunktion in der Kontroll- und EMG-Monitoringgruppe, abhängig von der Operationsmethode	62
Tabelle 6. HFJA-Patientencharakteristika	75
Tabelle 7. Tiergruppeneinteilung und Studiendesign (Studie V)	79
Tabelle 8. Ergebnisse der Bewegungsanalyse bei intakten Tieren und nach FFA, in Abhängigkeit von der postoperativen Behandlung	89
Tabelle 9. Ergebnisse der immunhistochemischen Analyse des M. levator labii superioris rechts: Anzahl der mono- und polyinnervierten Endplatten in Abhängigkeit von der postoperativen Behandlung	90
Tabelle 10. Ergebnisse der Bewegungsanalyse bei intakten Tieren, sowie nach Placebo-, Elektro- und manueller Stimulation	101
Tabelle 11. Ergebnisse des fluoreszenten retrograden Tracings des N. facialis in intakten Tieren, sowie nach nach Placebo-, Elektro- und manueller Stimulation	102
Tabelle 12. Ergebnisse der immunhistochemischen Analyse des M. levator labii superioris: Anzahl der mono- und polyinnervierten Endplatten in Abhängigkeit von der postoperativen Stimulationsart	103

Abkürzungen (alphabetisch)

Abb.	Abbildung	M.	Muskel
AK	Antikörper	mA	Milliampere
Bzw.	beziehungsweise	MAP	Muskelaktionspotential
Ca.	circa	Max.	maximal
Cm	Zentimeter	Min	Minute
CT	Computertomographie	Mm	Millimeter
EMG	Elektromyographie	MRT	Magnetresonanztomographie
ENG	Elektroneurographie	MS	mechanische Stimulation
ES	Elektrostimulation	Ms.	Millisekunde
FFA	Fazialis-Fazialis-Naht	N.	Nerv
Ggl.	Ganglion	NET	Nerve excitability test
Ggl.	gelegentlich	NPV	negativer prädiktiver Wert
Gl.	Glandula	OP	Operation
g	Gramm	PPV	positiver prädiktiver Wert
HB	House Brackmann Score	R.	Ramus
HFA	Hypoglossus-Fazialis-Anastomose	SAP	Summenaktionspotential
HFJA	Hypoglossus-Fazialis-Jump-Anastomose	Sec	Sekunde
HNO	Hals-Nasen- und Ohren-Heilkunde	SD	Standarddeviation
Hz	Herz	Sog.	sogenannte(r)
HZV	Herpes Zoster Virus	Sup.	superior (is)
I.d.R.	in der Regel	Vs.	versus
IFP	idiopathische Fazialisparese	Tab.	Tabelle
JH	Jahrhundert	TMS	transkranielle Magnetstimulation
KHBW	Klein-Hirn-Brücken-Winkel	Usw.	und so weiter
KG	Körpergewicht	V.	Vena
Kg	Kilogramm	VZV	Varizella Zoster Virus
LLS	M. levator labii superioris	Z.B.	zum Beispiel

Englischsprachige Zusammenfassung / Summary

The peripheral facial nerve palsy is one of the most common peripheral nerve lesions. Despite its high incidence, the standardized diagnostic and therapeutic workflow is more or less inconsistent. Over 100 causes of the palsy were described in the literature, whereas the etiology in the most cases remains unknown (so called idiopathic or Bell's palsy). Therefore, the usual diagnostic procedures are applied for exclusion of severe infectious diseases or tumors. But, once the etiology is "clear" and the first therapeutic steps are initiated, the course and prognosis of the palsy become the most important issue. The role of electrodiagnostics for outcome prediction was described before; but its use in the clinical routine is still controversial. We proved the significance of electromyography (EMG) and electroneurography (ENMG) to evaluate facial function and to predict the paresis outcome after an acute facial palsy. Furthermore, we analyzed the significance of the EMG-monitoring to minimize risk of iatrogenic facial nerve injury during a standard parotidectomy.

To evaluate the ***significance of electromyography to predict and evaluate facial function outcome after acute facial palsy*** we retrospectively analyzed the EMG reports of 494 patients, treated from 1995 to 2005 in our clinic. In all patients the initial and final facial function was assessed by the House Brackmann (HB) scale. Additionally, serial EMG was performed until complete recovery or defective healing. The initial and final EMG examinations were correlated to the final facial outcome. In 294 patients an idiopathic palsy was present. There were 86 iatrogenic and 52 traumatic lesions; Herpes zoster infection was detected in 37 patients. The initial EMG revealed neurapraxia in 300, axonotmesis/neurotmesis in 95 patients, and mixed lesion in 23 cases. The final EMG revealed a full recovery in 160 patients,

whereas 219 patients showed signs of defective healing. In 155 patients, the final outcome could not be classified by EMG. The final facial nerve function was normal (HB I) in 323 patients; 115 patients showed a residual paresis with a HB II–IV. And, 46 patients still had a complete paralysis with HB V–VI. The mean time for complete restitutio ad intergrum was 2.3 months and for defective healing 4.3 months. The predictive EMG value for defective healing was 77–86% and for recovery 53%. Thus, the EMG shows a high predictive value for unfavorable outcome and allows the detection of defective healing more accurately than clinical facial evaluation.

Using the same database, we retrospectively analyzed the ENG results of the patients with an acute facial palsy and compared the **prognostic values of ENG and needle-EMG**. 201 patients with complete EMG and ENG examinations were included. Initial and final facial function was estimated clinically by the House-Brackmann scale. ENG results were classified into “amplitude loss” < 75% to predict complete recovery and “amplitude loss” ≥ 75% for defective healing. Initial and follow-up EMG results were classified into neurapraxia, axonotmesis/neurotmesis or mixed lesions. The results predicted by definition complete recovery or defective healing. Initial HB score was II-IV in 154 patients and V-VI in 47 cases. The etiology was idiopathic palsy in 139, iatrogenic lesion in 29, traumatic in 18, and Herpes zoster in 15 patients. Finally, 134 patients (67%) showed a full recovery. 67 patients (33%) showed signs of defective healing. The ENG presented a sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value (PPV; to predict defective healing) and negative predictive value (NPV) of 60%, 79%, 73%, 59%, and 80%, respectively. The values for the initial EMG were 66%, 98%, 89%, 91%, and 89%, respectively. The best results showed the follow-up EMG with specificity of 100%, PPV of 100%, and NPV of 96%. Repeated EMG results were not classifiable in 16%. In conclusion,

EMG showed higher prognostication values than ENG, especially when repeated during the time-course of the palsy. However, ENG might reveal additional information, if the EMG result is not classifiable.

To analyze the ***significance of electromyographic facial nerve monitoring during parotidectomy for benign lesions*** we conducted a prospective controlled clinical two-center trial. The postoperative facial function and postoperative complications after a parotidectomy with additional EMG-monitoring were compared to visual facial intraoperative observation only. One hundred parotidectomies for benign tumors in 96 patients were performed using an operation microscope in a standardized manner: 50 procedures with a continuous EMG monitoring plus visual facial observation (EMG group), and 50 procedures with only visual facial control (control group). The rate of postoperative facial weakness was detected. Patients with postoperative facial paralysis were followed up until total recovery or defective healing by repeated EMG examinations was present. Overall, 79 superficial and 21 total parotidectomies were performed. Histological analysis found pleomorphic adenoma in 38, cystadenolymphoma in 39, and chronic parotitis in 18 patients. Immediate postoperative facial palsy was evident in 41 patients. Six patients had a permanent paralysis; in this group definitive defective healing was detected by EMG in five cases. Intraoperative EMG monitoring had no significant effect on immediate postoperative or definitive facial outcome. The duration of superficial, but not of a total parotidectomy, was significantly diminished in the EMG-group. This result was independent of the specimen's histology. In conclusion, the EMG monitoring in parotid surgery in addition to visual facial observation did not diminish either the incidence of postoperative facial paralysis or the final facial outcome.

Therapy of the facial nerve paralysis

For the therapy of a long-standing facial nerve paresis a variety of surgical reanimation procedures were described. There is a common disagreement regarding the time-period to the surgery, the type of surgery, use of nerve grafts and essential preoperative diagnostic procedures and the postoperative treatment. Besides an accurate indication for surgery, the postoperative treatment as physiotherapy and / or electrostimulation apparently impacts the nerve regeneration. In this manuscript we present a modified method of facial nerve reanimation in human and discuss the possible pre- and postoperative treatment setting. Additionally, we use our facial-nerve-transection-model in the rat to evaluate the significance of physiotherapy and electrostimulation on recovery of facial nerve function after its peripheral lesion and suture.

Hypoglossal-facial-jump-anastomosis without an interposition nerve graft.

The hypoglossal-facial-anastomosis is the most often applied procedure for the reanimation of a long lasting peripheral facial nerve paralysis. The use of an interposition graft and its end-to-side anastomosis to the hypoglossal nerve allows the preservation of the tongue function, but also requires two anastomosis sites and a free second donor nerve. We described a modified technique of the hypoglossal-facial-jump-anastomosis without an interposition and presented the retrospective data analysis of our patients. The modified facial nerve reconstruction was performed during the last 3 years in five patients. The indication for the surgery was a long-standing facial paralysis with preserved portion distal to geniculate ganglion, absent voluntary activity in the needle EMG, and an intact bilateral hypoglossal nerve. Following mastoidectomy, the facial nerve was mobilized in the fallopian canal down to its bifurcation in the parotid gland and cut in its tympanic segment distal to the lesion. Afterwards, a tensionless end-to-side suture to the hypoglossal nerve was

performed. The facial function was monitored up to 16 months postoperatively. The reconstruction technique succeeded in all patients: The facial function improved within the average time period of 10 months to the House Brackmann Score 3. We conclude that this modified technique of the hypoglossal-facial reanimation is a valid method with good clinical results, especially in cases of a preserved intramastoidal facial nerve.

Mechanical stimulation of paralyzed vibrissal muscles following facial nerve injury in adult rat promotes full recovery of whisking.

The benefit of any postoperative supplementary treatment, as physiotherapy or electrostimulation after facial reinnervation procedures is still controversial. We used the rat facial nerve transection and -suture model to quantify the effects of mechanical stimulation on the paralyzed whisker musculature. We compared the effect of manual stimulation to the “environmental” stimulation, which included the rat handling in specially designed cages. The right facial nerve in 146 rats was transected and sutured; 16 rats were not operated. For manual stimulation, 32 animals received 5 min daily rhythmic stroking of the whisker pads (from day 1 after surgery for 2 months, MS-group). 16 rats were held in specially designed cages, 16 became an additional MS. In 6 animals a placebo-stimulation and in other 6 the manual stimulation of the left side was applied. The facial nerve recovery was measured 2 months after surgery using the video-based motion analysis of whisking. Additionally, we analyzed the degree of collateral axonal branching at the lesion site, by counting motoneuronal perikarya after triple retrograde labeling, and estimated the quality of motor end-plate reinnervation in the target musculature. We observed a significant improvement of whisking after 2 months of daily manual, but not environmental, stimulation. Furthermore, polyneuronal reinnervation of the motor

endplates was reduced in manually stimulated groups, but not the misdirected axonal regrowth on lesion site. Our findings indicate the potential of use-specific training to enhance appropriate functional outcome after peripheral nerve injury. This may be useful in a clinical rehabilitation setting.

Manual stimulation, but not acute electrical stimulation prior to reconstructive surgery, improves function recovery after facial nerve injury in rats.

The aim of this study was to prove, whether electrostimulation improves the functional recovery after transection and repair of a purely motor facial nerve. We analyzed the effect of electrical stimulation after transection and suture of the facial nerve in rat and compared the functional outcome (vibrissal movement) to the manually stimulated rats. In the electrostimulation-group, the proximal nerve stump of the transected facial nerve was electrically stimulated (20 Hz) for 1 hour prior to end-to-end suture. For manual stimulation, animals received 5min daily rhythmic stroking of the whisker pads after a facial nerve transection and suture. Restoration of vibrissal motor performance following electrical or manual stimulation was evaluated using video-based motion analysis. We also assessed the degree of collateral axonal branching at the lesion site by counting motoneuronal perikarya after triple retrograde labeling, and estimated the quality of motor end-plate reinnervation in the target musculature. Postoperative outcomes at 4 months were compared to animals receiving sham (placebo) or manual stimulation. Neither protocol reduced the degree of collateral sprouting. Electrical stimulation did not improve functional outcome and failed to reduce the proportion of polyinnervated motor end-plates. By contrast, manual stimulation restored normal whisking function and reduced polyinnervation. Whereas acute electrostimulation is not beneficial for facial nerve repair, manual stimulation provides long-term functional benefits.

Liste der Originalarbeiten

Die Habilitationsschrift setzt sich aus den folgenden Originalarbeiten zusammen:

I. **Grosheva M**, Guntinas-Lichius O. *Significance of electromyography to predict and evaluate facial function outcome after acute peripheral facial palsy. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Dec;264(12):1491-5.*

II. **Grosheva M**, Wittekindt C, Guntinas-Lichius O. *Prognostic value of electroneurography and electromyography in facial palsy. Laryngoscope. 2008 Mar;118(3):394-7.*

III. **Grosheva M**, Klussmann JP, Grimminger C, Wittekindt C, Beutner D, Pantel M, Volk GF, Guntinas-Lichius O. *Electromyographic facial nerve monitoring during parotidectomy for benign lesions does not improve the outcome of postoperative facial nerve function: a prospective two-center trial. Laryngoscope. 2009 Dec;119(12):2299-305.*

IV. Beutner D, Luers JC, **Grosheva M**. *Hypoglossal-Facial-Jump-Anastomosis without an Interposition Nerve Graft. Laryngoscope. 2013 Oct;123:2392-6.*

V. Angelov DN, Ceynowa M, Gutinas-Lichius O, Streppel M, **Grosheva M**, Kiryakova SI, Skouras E, Maegele M, Irintchev A, Neiss WF, Sinis N, Alvanou A, Dunlop SA. *Mechanical stimulation of paralyzed vibrissal muscles following facial nerve injury in adult rat promotes full recovery of whisking. Neurol Dis 2007; 26(1):221-242.*

VI. Skouras E, Merkel D, **Grosheva M**, Angelova SK, Schiffer G, Thelen U, Kaidoglou K, Sinis N, Igelmund P, Dunlop SA, Pavlov S, Irintchev A, Angelov DN. *Manual stimulation, but not acute electrical stimulation prior to reconstructive surgery, improves function recovery after facial nerve injury in rats. Restor Neurol Neurosci. 2009; 27:237-251.*

1 Einleitung

„Das Gesicht ist der Spiegel der Seele“, so verdeutlichte Cicero vor 2000 Jahren die Bedeutung der non-verbalen zwischenmenschlichen Kommunikation, die im Wesentlichen durch den Gebrauch unserer mimischen Muskeln bestimmt wird. Es ist daher verständlich, dass eine Gesichtsnervenlähmung mit einer „Stigmatisierung“ einer Person gleich gesetzt wird und nicht selten zu einem Rückzug aus der Gesellschaft führt. Die Prognose und Verlauf der Erkrankung ist für den Patienten von größter Wichtigkeit. Häufig viel wichtiger, als die Suche nach der Ursache.

In der HNO-Heilkunde stellt die Fazialisparese ein häufiges Krankheitsbild dar. Aufgrund der vielfältigen Ätiologie kommt ein HNO-Arzt regelmäßig mit Parese-Patienten in Kontakt. Zur Diagnostik der Fazialisparese stehen uns dabei multiple Möglichkeiten zur Verfügung.

Die prognostische Aussage über den Verlauf einer Fazialisparese basiert nicht nur auf klinischer Erfahrung, dem Erscheinungsbild und der Ätiologie. Die Wertigkeit der elektrophysiologischen Untersuchungen wurde in der Vergangenheit häufig betont: viele diagnostische und therapeutische Konzepte stützen sich heutzutage auf die elektrophysiologischen Befunde. Des Weiteren finden immer neuere Konzepte der Rekonstruktion Anwendung und versprechen ein besseres funktionelles Ergebnis.

Ziel dieser Arbeit ist es, die aktuell existente Diagnostik und Therapie der peripheren Fazialisparese in Hinsicht auf die Wertigkeit und prognostische Aussagekraft zu evaluieren und ein einheitliches Therapiekonzept auszuarbeiten.

2 Klinische Grundlagen

2.1 Anatomie des peripheren Nervus facialis

Der Nervus facialis, der VII. Hirnnerv, zeichnet sich durch seine Komplexität aus. Er besteht aus mehreren Anteilen, vereinigt in sich mehrere Faserqualitäten und weist einen äußerst komplexen Verlauf auf (1-5). Im Wesentlichen besteht der Nerv aus zwei Anteilen (2): Den „eigentlichen“ N. facialis, der motorische Fasern enthält, und den N. intermedius, der präganglionäre parasympathische Fasern zum Ganglion (Ggl.) submandibulare und Ggl. pterygopalatinum, sowie sensorische Geschmacksfasern trägt (3-5).

Der motorische Kern des N. facialis ist im Pons lokalisiert (2, 5). Die motorischen Afferenzen vom Großhirnkortex gliedern den Fazialiskern in zwei Teile (2): einen Teil zur Innervation der Lidschluß- und Stirnmuskulatur und den anderen zur Innervation der übrigen mimischen Muskulatur. Über gesonderte Bahnen werden auch die emotional ausgelösten mimischen Bewegungen zum Nucleus n. facialis geleitet (2). Die parasympathischen Fasern des N. intermedius laufen zum Nucleus salivatorius superior im Hirnstamm und die sensorischen Fasern zu dem Nucleus tractus solitarii, einem Kernkomplex in der Medulla oblongata (2, 3, 5).

Die motorischen Fasern des N. facialis ziehen, nach Verlassen des Nucleus n. facialis, nach dorsal um den Kern des N. abducens und bilden somit am Boden der Rautengrube das sog. „innere Fazialisknie“ (Colliculus facialis, 3, 5). Hiernach tritt der N. facialis aus dem inferioren Anteil des Pons aus (5). Hierbei verläuft der Nerv zusammen mit seinem zweiten Anteil, N. intermedius, und mit den Nervi cochlearis, vestibularis inferior und superior durch den Kleinhirnbrückenwinkel (KHBW). Die Nerven treten zusammen durch den Porus acusticus internus in den inneren

Gehörgang (Meatus acusticus internus) des Felsenbeins. Hier ist der Nerv von Arachnoidea umgeben und weist bis zum Ganglion (Ggl.) geniculi keine faszikuläre Struktur ohne Epi- oder Perineurium auf (5, 6). Beim Verlassen der Schädelbasis ändert der N. facialis scharf seine Richtung (bildet das sog. „äußere Fazialisknie“) und zieht, zunächst das Ggl. geniculi bildend, durch das Felsenbein und das Mastoid hindurch (Abb. 1). Am Ggl. geniculi verlässt den N. facialis der N. petrosus major (2, 5). In der unmittelbaren Nähe zum Ggl. geniculi verlassen den N. facialis des Weiteren der N. petrosus minor und der N. petrosus externus (5; Abb. 1). Die präganglionären parasymphatischen Fasern des N. petrosus major laufen zusammen mit dem N. petrosus profundus durch den Canalis pterygoideus zum Ggl. pterygopalatinum (5). Die postganglionären Fasern laufen anschließend mit dem N. zygomaticus (aus N. maxillaris) zur Tränendrüse, (Gl. lacrimalis (5).

Im Mastoid verlässt den N. facialis der N. stapedius, der motorisch den Musculus (M.) stapedius innerviert, und die Chorda tympani. Die Chorda tympani trägt präganglionäre parasymphatische Fasern zu dem Ggl. submandibulare, die die basale Sekretion der Gl. submandibularis, Gl. sublingualis und der kleinen Speicheldrüsen gewährleisten (4, 5). Des Weiteren trägt Chorda tympani sensorische (Geschmacks-) Fasern zu der vorderen 2/3 der Zunge (5).

Der N. facialis verlässt den Schädel durch das Foramen stylomastoideum, umhüllt in festes Bindegewebe (5). Hier zweigt sich der Nerv in seine extrakraniellen Äste auf. Vor dem Eintritt in die Gl. parotidea gibt der N. facialis motorische Fasern zur Versorgung des M. auricularis posterior und des Venter occipitalis des M. occipitofrontalis (als N. auricularis posterior), des M. stylohyoideus und des hinteren Bauchs des M. digastricus ab (3, 4, 5). Neben den motorischen Fasern trägt der N. auricularis posterior wenige somatosensible afferente Fasern aus dem

Trigeminuskern zur Versorgung kleiner Hautareale retroaurikulär, der Ohrmuschel selbst und des hinteren häutigen Gehörgangs (2, 3, 5). Die sensible Innervation durch den N. facialis ist bis jetzt nicht vollständig geklärt (3).

In der Gl. parotidea bilden die Fazialis-Endäste den sogenannten (sog.) Plexus intraparotideus, der die mimische Gesichtsmuskulatur und das Platysma versorgt (Abb. 1; 1-3).

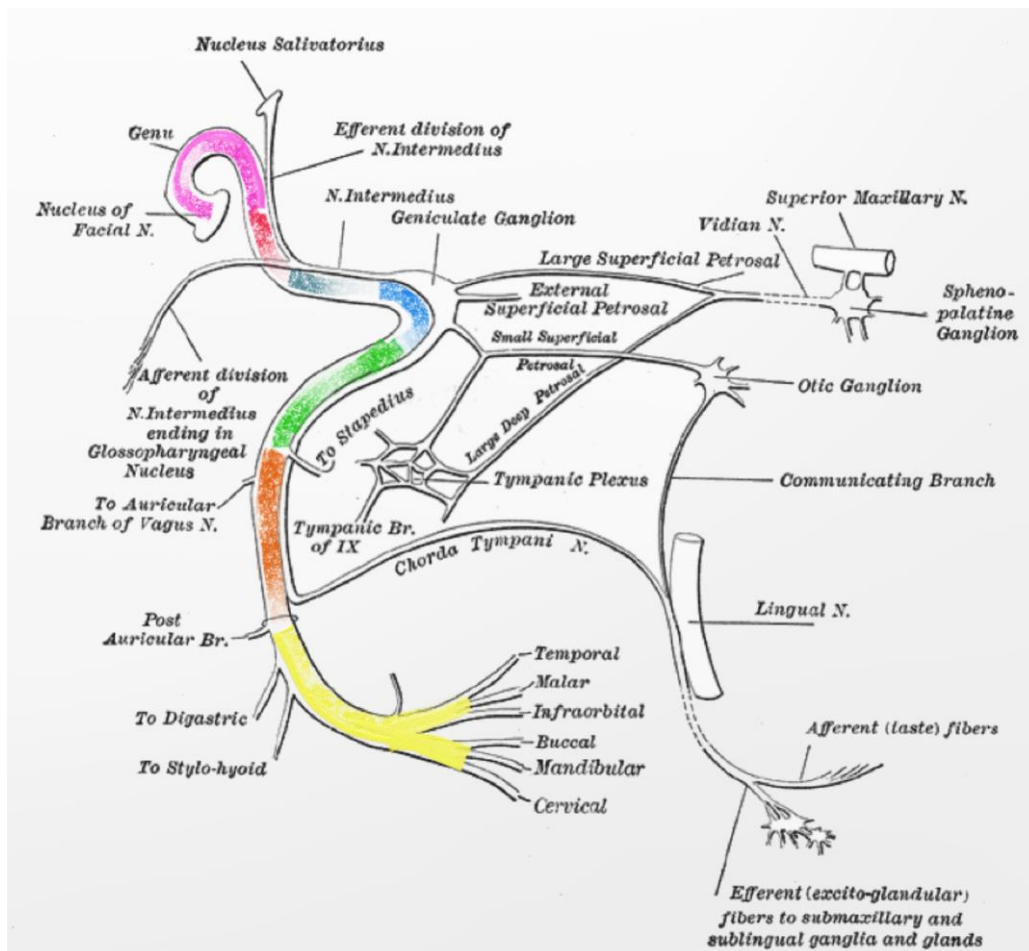


Abbildung 1. Verlauf des Nervus facialis (Aus Gray's Anatomy of the Human Body, 20. Edition, 1918). Das medulläre Segment ist violett, zisternale rot, meatale und labyrinthäre grau, ganglionäre blau, tympanale grün, mastoidale orange und das extratemporale gelb abgebildet.

Nicht nur der lange und meist intrakranielle Verlauf des N. facialis erschwert die direkte Diagnostik einer peripheren Fazialisparese. Der Nerv vereinigt auch mehrere Faserqualitäten in sich. Den Hauptanteil des Nervs bilden also die motorischen Nervenfasern für die Versorgung der mimischen Gesichtsmuskulatur und des Platysmas (1-4), sowie zur Versorgung des M. stylohyoideus, hinteren Bauchs des M. digastricus, des M. auricularis posterior und des Venter occipitalis des M. occipitofrontalis (3, 4). Neben diesen enthält der N. facialis wenige motorische Fasern zur Innervation des M. stapedius (1-5). Der N. intermedius führt dagegen parasymphatische sekretorische Fasern und sensorische (speziell viszerosensible) Geschmacksfasern (2, 3). Ein Teil der Intermedius-Fasern versorgt über Chorda tympani sensorisch die vorderen 2/3 der Zunge und führt präganglionäre parasymphatische Fasern zu den Gll. submandibularis, sublingualis und kleinen Speicheldrüsen (5). Als N. petrosus major steuert der zweite Intermedius-Anteil, der überwiegend präganglionäre parasymphatische sekretorische Fasern enthält, die Sekretion der Tränendrüse und der mukösen nasalen Drüsen (5).

Zur genauen Differenzierung des Schädigungsortes ist bei einer Fazialisparese die Kenntnis des Nervenverlaufs und der topographischen Anatomie unabdingbar. Daher wird der N. facialis in seinem Verlauf in mehrere Segmente unterteilt (1, 2, 5; Abb 1.):

Das medulläre Segment umfasst die Axone des aus dem Nucleus n. facialis entspringenden N. facialis (2). Hier bilden die motorischen Axone um den Kern des N. abducens das sog. „innere Fazialisknie“ (2, 5). Die Fasern vereinigen sich mit dem N. intermedius, der sensorische Fasern aus den Nuclei tractus solitarii und parasymphatische Fasern aus dem Ggl. salivatorius superior mitbringt, und treten am kaudalen Pons aus. Der N. facialis läuft zusammen mit den Nn. cochlearis, vestibularis inferior und superior durch den Kleinhirnbrückenwinkel und bildet vor

dem Eintritt in den knöchernen inneren Gehörgang das *zisternale Segment* (5). Das *meatale Segment*, das ca. 1,5 cm lang ist, bezeichnet den Nervenabschnitt vom Porus acusticus internus bis zum Beginn des Fallopischen Kanals; das *labyrinthäre Segment* den Abschnitt des N. facialis vom Beginn des Fallopischen Kanals im Fundus des inneren Gehörganges und dem Ganglion geniculi (5). Im *ganglionären Segment* in der Region des Ggl. geniculi bildet der Nerv das zweite Fazialisknie. Hier verlässt der N. petrosus major den Nerven (Abb.1). Im *tympanalen Segment* verläuft der N. facialis entlang der medialen Wand des Epitympanons vom Ggl. geniculi bis zur Eminentia pyramidalis in enger Nachbarschaft zum lateralen Bogengang (5). Das *mastoidale Segment* verläuft vertikal intraossär von der Eminentia pyramidalis zum Foramen stylomastoideum. Hier verlässt im vorderen Drittel der N. stapedius, der motorisch den M. stapedius innerviert, den Nerven und zwischen dem mittleren und hinteren Segment-Drittel die Chorda tympani (Abb. 1). Am Foramen stylomastoideum verlässt der Hauptstamm des N. facialis den Schädel. Hier gibt der Nerv motorische extrakranielle Äste zur Versorgung der M. auricularis posterior, Venter occipitalis des M. occipitofrontalis (4), M. stylohyoideus, zum Venter posterior des M. digastricus und zweigt sich intraparotideal in seine Endäste auf, die motorisch die mimischen Muskeln des Gesichtes und das Platysma innervieren (1-5).

2.2 Ätiologie einer peripheren Fazialisparese

In der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde ist das klinische Bild einer *peripheren* Fazialisparese eine häufig gestellte Diagnose. Im Unterschied zu einer *zentralen* Parese ist hier der Schädigungsort im oder distal des Nucleus n. facialis lokalisiert.

Die Inzidenz einer peripheren Fazialisparese beträgt 10-50 Fälle pro 100000 Einwohner (7, 8). Mehr als 100 mögliche Ätiologien werden beschrieben (9, 10). Die häufigsten Ursachen sind Herpes-zoster-Infektionen, iatrogene Verletzungen und Traumata (9-12). Die idiopathische Fazialisparese (sog. Bell-Lähmung) wird jedoch nach wie vor am häufigsten (50-66 % der Fälle) diagnostiziert (4, 11-13).

Bei *Herpes zoster* handelt es sich um eine Infektion mit dem Varizella zoster Virus (VZV; 13, 14). Meist imponiert die Erkrankung als Herpes zoster oticus (13). Hierbei geht die Fazialisparese mit weiteren Hirnnervenausfällen (N. vestibulocochlearis) und somit mit einer Hörminderung und einer Gleichgewichtsstörung einher. Typischerweise treten hierbei Effloreszenzen im Gehörgang und / oder im Bereich der Ohrmuschel auf (9, 12, 13). Die Erkrankung wurde erstmalig im Jahre 1907 durch J. Ramsay Hunt beschrieben. Das Ramsay-Hunt-Syndrom bezeichnet heute ausschließlich eine Fazialisparese bei VZV-Reinfektion (12, 13).

Der Gesichtsnerv kann, aufgrund seines komplexen Verlaufs, bei einer Mehrzahl von *Verletzungen* geschädigt werden (15). Häufig handelt es sich dabei um *iatrogene Schädigungen* und, im Fall eines Traumas, um Schädelbasis-Frakturen (16, 17). In der Mehrzahl der traumatischen Lähmungen ist der Nerv an sich nicht beteiligt, sondern es kommt nach Verletzung der umgebenden Strukturen zu einem lokalen Ödem, Blutung, Entzündung oder Ischämie des umgebenden Gewebes (16-19). Die Art der Läsion ist oft pathognomonisch für eine bestimmte Fazialisverletzung: z.B. geht eine Felsenbeinfraktur 3mal häufiger als eine andere Schädelbasisfraktur mit einer peripheren Fazialisparese einher (18). Aufgrund der Topographie des Nervens gehen auch chirurgische Eingriffe am Mittelohr, KHBW, Kiefergelenk und an der Ohrspeicheldrüse mit dem Risiko der Gesichtsnervenlähmung einher. Nicht zu vernachlässigen sind immer häufiger durchgeführte kosmetische Eingriffe im

Gesichtsbereich, die heutzutage für ca. $\frac{1}{4}$ der iatrogenen Lähmungen ursächlich sind (20). Seit Beginn der Parotis- und Ohrchirurgie wurde die Operationstechnik durch den Einsatz von Mikroskopen und Mikroinstrumentariums verfeinert (21). Während in den 60-er Jahren des letzten Jahrhundert über eine 25%ige Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Fazialisparese nach einer Parotidektomie einer gutartigen Raumforderung berichtet wurde, so liegt das Lähmungsrisiko heute bei $< 5\%$ (21, 22). Revisionseingriffe und Chirurgie maligner Läsionen gehen nach wie vor mit einem generell erhöhten Risiko eine Gesichtsnervenlähmung einher (21-23).

Die häufigste periphere Fazialisparese ist die sog. *idiopathische Fazialisparese* (IFP). Sie ist mit einer Inzidenz von 7-32 : 200 000 pro Jahr in der westlichen Welt die häufigste Hirnnerven- und periphere Nervenläsion (7, 9-11, 13). Die IFP weist keine Präferenz zu bestimmten Altersgruppen, Geschlecht oder Jahreszeiten auf (10, 11, 13). Das Erkrankungsrisiko während der Schwangerschaft ist erhöht (sog. Mona-Lisa Syndrom). In ca. 4-7% tritt eine IFP sogar wiederholt auf (10, 13).

Die Ursache einer idiopathischen Parese ist unklar. Seit dem 18. Jh. wird eine Neuritis innerhalb des Fallopischen Kanals vermutet (13). Biopsien aus dem N. facialis während einer Dekompressionschirurgie wiesen ein Epineuralödem auf (11, 18). Die Hypothese, dass dieses Ödem an engster Stelle im Fazialisverlauf zur Nerven- und Gefäßkompression und hiermit zur Parese führte, hielt sich über Jahre hartnäckig (19, 24). Aus diesem Grund fand die infratemporale Dekompression des Nervens ca. 1cm proximal des Meatus acusticus internus statt (19, 24). Diese „Kompressionstheorie“ konnte wiederholt experimentell widerlegt werden (18, 24). Bis heute bildet die Theorie eines viral-entzündlichen (immun) Geschehens die Grundlage für die aktuellen Therapiekonzepte mit Prednisolon und antiviralen Substanzen (11, 25-28).

2.3 Klinik einer Fazialisparese

Je nach Ort der Läsion unterscheidet man eine zentrale und periphere Fazialisparese. Bei Schädigungen oberhalb des Nucleus n. facialis imponiert klinisch eine *zentrale* Parese (2, 5), die sich markant von einer Lähmung infolge einer nukleären Läsion oder einer Schädigung des peripheren Nervs unterscheidet (2, 5). Die zentrale Parese tritt meist unilateral, jedoch kontralateral zum zentralen Läsionsort auf (29). Sie geht klassisch mit einer Parese des unteren Gesichtes einher, betrifft nicht die emotional gesteuerte Mimik (5) und ist von kurzer Dauer (29). Bei Läsion des *peripheren* N. facialis resultiert eine komplette oder inkomplette Lähmung der mimischen Muskulatur. Bei Kenntnis der topographischen Anatomie können zum Beispiel Läsionen infolge Frakturen relativ genau lokalisiert werden (Abb. 1; 16, 17). Schwieriger ist die Diagnostik einer entzündlichen oder einer idiopathischen Fazialisparese (11, 13, 24; s. auch Abschnitt **Diagnostik**). Als häufige Begleitsymptome werden Schmeckverlust (ca. 59%) und Gefühlsstörung der Zunge (11%) beschrieben, die möglicherweise auf die Beteiligung der Chorda tympani hinweisen, jedoch keine genauere Lokalisation des Schädigungsortes erlauben (7, 11, 13). Bei einer idiopathischen Parese wird die Lähmung häufig von einem retro- oder periaurikulären Schmerz (63%), oder von subjektiven Gefühlsstörungen im Gesicht (40%) begleitet (9-11). Zwar handelt es sich um unspezifische Prodromi unklarer Genese, jedoch sind diese für eine IFP pathognomonisch. Eine Progredienz der inkompletten zu kompletten Parese innerhalb weniger Tage kann auch häufig beobachtet werden (7, 10-11). Typisch für eine komplette periphere Fazialisparese ist das sog. Bellsche Phänomen: Bei Versuch des Augenlidschlusses wird die kraniale Bewegung des Bulbus sichtbar (Abb. 2*). Durch den inkompletten Augenschluss können die Patienten bereits bei Erstvorstellung eine



Abbildung 2. *Klinisches Bild einer peripheren inkompletten Fazialisparese mit dem typischen Bell-Phänomen: Bei Versuch des Augenlidschlusses wird die kraniale Bewegung des Bulbus sichtbar (*).*

Keratokonjunktivitis aufweisen. Bei höhergradiger Lähmung der unteren Gesichtshälfte kann eine Dysphagie und Dysarthrie im Vordergrund stehen (7).

Zur Dokumentation der Schwere der Lähmung existieren mehrere Grading-Systeme (30-32). Die international am weitesten verbreiteten sind der *House-Brackmann Score* und *Sunnybrook Scale* (30-32). Deutschlandweit ist der *Stennert-Pareseindex* und im asiatischen Raum der *Yanagihara Facial Grading Scale* verbreitet (30, 32,

33). Der House Brackmann Score erlaubt eine subjektive Einordnung der klinisch sichtbaren Gesichtsnervfunktion in Graden I bis VI, wobei man mit Grad I eine normale Funktion ohne Synkinesien und mit Grad VI eine komplette Paralyse ohne Bewegung der mimischen Muskulatur bezeichnet (31).

Es existiert bislang kein einheitlicher internationaler Standard (30, 32). Dies liegt im Wesentlichen an der Beobachter-abhängigen niedrigen Reliabilität der verschiedenen Systeme, genauso wie an fehlender Konvertierungsmöglichkeit unterschiedlicher Scores miteinander (30). Daher ist eine Video- bzw. eine Fotodokumentation, ergänzend zur Dokumentation des Paresegrades, erforderlich (11, 30, 32).

Bei einer *lang bestehenden Fazialisparese* ohne Reinnervation imponiert je nach Hautspannung, eine Augenbrauenptosis (Abb.2). Die Patienten berichten häufig über Sehstörungen und Störung des Sichtfeldes. Eine lang bestehende Asymmetrie der Gesichtsmuskulatur kann zur Subluxation des Nasenseptums und konsekutiv zu einer Nasenatmungsbehinderung durch das relative Überwiegen der gesunden Gesichtshälfte führen, sowie durch Änderung der Kaubelastung zur einseitigen Kiefergelenksdysfunktion und nicht selten zur funktionellen Störung des muskuloskeletalen Systems des Kopfes und des Halses. Des Weiteren treten eine Trinkschwäche und Dysphagie auf (1, 7).

2.4. Verlauf einer Fazialisparese

Der Verlauf einer akuten peripheren Fazialisparese ist abhängig von ihrer Ätiologie und dem Schweregrad. Hier ist die Kenntnis der unterschiedlichen Schädigungsgrade eines Nervs notwendig.

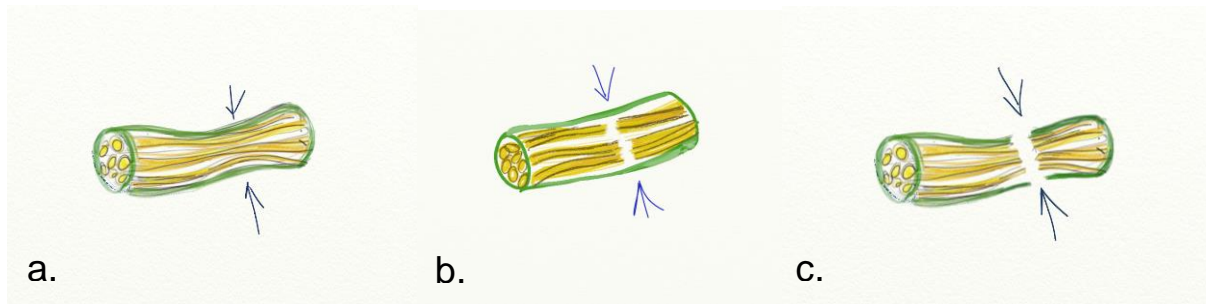


Abbildung 3. Schematische Darstellung der Schädigungsgrade nach H. Seddon (34): (a) bei Neurapraxie sind Peri- und Epineurium (grün), sowie die Myelinscheiden (braun) und Axone (gelb) intakt. Bei Axonotmesis (b) sind bei intaktem Peri- und Epineurium die Myelinscheiden und Axone beschädigt. Bei (c) Neurotmesis liegt eine komplette Nervdurchtrennung vor. Pfeile markieren die Läsionsstelle

Herbert Seddon definierte drei Schädigungsformen des myelinisierten peripheren Nerven (34; Abb. 3): Bei einer *Neurapraxie* liegt eine Art „Nerv-Quetschung“ vor, wobei die Axone, ihre Myelinscheide und das Epi- und Perineurium intakt sind. Es findet keine Wallersche Degeneration statt (35). Eine Neurapraxie sollte nach Definition mit einer kompletten Ausheilung, einer *Restitutio ad integrum*, einhergehen. Bei einer *Axonotmesis* sind die Axone und die Myelinscheiden anteilig oder sogar komplett unterbrochen. Es findet Wallersche Degeneration statt. Das Epi- und Perineurium ist jedoch erhalten. Diese Schädigungsart führt per Definitionem zu einer Defektheilung (34). Als eine *Neurotmesis* wird eine komplette Durchtrennung aller Axone und des Epi- und Perineuriums bezeichnet (34).

Trotz der Definition tritt bei 15-20% (11, 28) aller Patienten mit *Neurapraxie* klinisch nicht eine Ausheilung, sondern eine sogenannte Defektheilung auf. Per definitionem kann eine Fazialisparese dann mit einem Defekt ausheilen, wenn Axone zumindest anteilig beschädigt sind (also nach einer Axonotmesis) und eine Reinnervation

auftritt. Jedoch gehen hier die Theorie und Praxis auseinander: auch nach einer Neurapraxie können, ohne dass eine Reinnervation im engeren Sinne stattgefunden hat, Defektheilungszustände beobachtet werden.

Eine Reinnervation geht also immer mit einer Defektheilung (Abb. 4) einher. Zum einen liegt der Defektheilung eine überschießende Bildung von mehreren axonalen Fasern zugrunde (Sprouting und Branching), die unkoordiniert die mimische Muskulatur wieder versorgen. Zum anderen werden die Endplatten der Zielmuskeln durch das ungerichtete terminale Sprouting der Fasern mehrfach angesteuert (36). Des Weiteren finden auf Hirnstammniveau im Bereich des N. facialis und kortikal mehrere Reorganisationsvorgänge statt (36, 37). Es resultieren unwillkürliche Muskelbewegungen, Dyskinesie, Hypertonus und Synkinesien. Zudem bilden sich Hyperkinese der ehemaligen gelähmten Gesichtsseite und Kontrakturen aus (38, Abb. 4). Die Defektheilung wird oft durch sekretorische Überfunktion der Gl. lacrimalis (Krokodilstränen) oder Glandulae nasalis begleitet (4, 38). Bei einer Reinnervation treten Defektheilungszustände auf, ohne dass eine komplette Wiederherstellung der mimischen Gesichtsfunktion eingetreten ist. Stennert beschrieb diesen Zustand als das sog. „autoparalytische Syndrom“. Es handelt sich hierbei um eine funktionelle Parese, bei der die sekundäre Defektheilung und „Überaktivierung“ parallel zu der partiellen residualen Parese auftreten (Abb. 4; 38). Durch diverse Reinnervationsvorgänge werden teils antagonistisch wirkende Muskeln gleichzeitig innerviert und arbeiten somit bei Willküraktivierung gegeneinander („Autoparalyse“, Abb. 4, 38).

Dagegen tritt eine atonische, also komplette schlaffe Parese dann auf, wenn keine oder eine unvollständige Reinnervation des Nervs vorliegt. Dies führt zu einem Funktionsverlust von mimischen Muskeln (39). Ohne Rekonstruktion und ohne



Abbildung 4. Defektheilungszustand rechts des ehemals gelähmten Gesichtes: es kommt zu einer inkompletten Ausheilung mit gleichzeitiger Willkürinnervation unterschiedlich wirkender Muskeln (z.B. schließt sich das Auge beim Mundspitzen).

peripheren muskulären Reiz findet direkt nach Läsion der Umbau der Axone und der muskulären Endplatten statt (36, 39). Nach einer lang bestehenden Parese tritt zu dem eine irreversible Veränderung des Fazialiskerns im Hirnstamm und der kortikalen Bahnen auf. In der Peripherie beobachtet man eine Atrophie der mimischen Muskulatur (36, 40).

2.5 Diagnostische Möglichkeiten bei einer peripheren Fazialisparese

Sind ein Trauma, ein Unfall oder ein unmittelbar zuvor durchgeführter chirurgischer Eingriff nicht ersichtlich, so müssen alle anderen Ursachen einer peripheren Fazialisparese ausgeschlossen werden. Ca. 8% aller Paresen werden als eine idiopathische Gesichtsnervenlähmung mißdiagnostiziert; in 2,7% verursacht ein Malignom die Lähmung (9, 11). Eine hno-ärztliche und neurologische Untersuchung, sowie die radiologische Diagnostik haben daher den höchsten Stellenwert. Ein klinischer Hinweis für eine andersartige symptomatische Fazialisparese ist zum Beispiel die Beteiligung anderer Hirnnerven oder Hirnstammsyndrome mit Dysmetrie, Sprachstörungen, Nystagmus oder Hörminderung (9, 29). Die klinische Anamnese kann zusätzliche diagnostische Anhaltspunkte über den Zeitrahmen, Beginn und Verlauf der Parese liefern. Bei Erhebung des HNO-Status kann bereits durch die Ohrmikroskopie eine otogene Ätiologie wie bakterielle oder virale (Ramsay-Hunt-Syndrom) Entzündungen oder ein maligner Prozesses weitgehend ausgeschlossen werden. Deformitäten können zusätzlich Hinweise auf eine kongenitale Fehlbildung liefern. Der Malignomausschluß steht immer im Vordergrund (11). Die Sonographie der Gl. parotis bietet hierbei in der klinischen Routine ein schnelles und ein zuverlässiges Verfahren zum Tumorausschluss (9). Zum Ausschluss eines intrakraniellen Prozesses gelingt mit dem Magnetresonanztomogramm (MRT) eine detaillierte Darstellung des Hirnparenchyms, der hinteren Schädelgrube, des KHBW und des N. facialis in seinem intrakraniellen Verlauf (15, 41). Zum Beispiel sind Kontrastmittel-Anreicherungen im Fundus des inneren Gehörgangs, im labyrinthären Segment und im Ggl. geniculi (sog. „bottleneck“- Zeichen) charakteristisch für eine entzündliche Fazialisparese (15, 41). Zum Trauma-, sowie zum Ausschluss ossär-

destruierender Mittelohr-Erkrankungen und zur weiteren Topodiagnostik eignet sich ein hochauflösendes Felsenbein-Computertomogramm (CT; 15). Bei der Diagnostik eines Fazialisschwannoms ist häufig eine Korrelation beider radiologischen Verfahren (MRT und CT) notwendig (14, 42).

Die serologische und Immundiagnostik bietet eine Möglichkeit zum Ausschluss viraler und bakterieller Erkrankungen (9, 13). Sie ist jedoch nicht richtungsgebend für den Lähmungsverlauf oder die Prognose (43). Bestehen Hinweise auf das Vorliegen einer Lyme-Borreliose, ist ein serologischer Antikörper (AK)-Nachweis oft nicht spezifisch (50% im symptomatischen Stadium I beim Erwachsenen; 44). Auch bei bis zu 25% der Gesunden persistiert der AK-Titer. Während in 80% der Borreliose des Erwachsenen ein Erythema migrans (Stadium I) das Erstsymptom darstellt, wird die Borreliose im Kindesalter oft erst durch eine periphere Fazialisparese oder eine lymphozytäre Meningitis (also Stadium II) symptomatisch (44). Hier sollte eine Lumbalfunktion durchgeführt werden, da die spezifischen AK im Liquor häufiger als im Serum (bei ausbleibender Serokonversion) nachgewiesen werden können (45).

2.6 Prognosevorhersage

Eine prognostische Aussage zum Verlauf der Fazialisparese bildet das Schlüsselkriterium für die Patienten. Bereits das klinische Erscheinungsbild, die Ätiologie und Paresedauer können einen prognostischen Hinweis geben. Eine komplette idiopathische Parese heilt zum Beispiel häufiger mit einem Defekt aus, als eine inkomplette (11, 28).

Die Kenntnis der **Ätiologie der Parese** wird im klinischen Alltag häufig zur Vorhersage des Verlaufs genutzt. Es ist bekannt, dass eine VZV-induzierte Parese

mit einem längeren Krankheitszeitraum einhergeht und eine komplette Ausheilung nur bei 10-21% (13, 28, 46) der Patienten eintritt. Dagegen heilt eine idiopathische Fazialisparese bei bis zu 80% der Patienten innerhalb von 4 Monaten aus (46, 47). Nach Traumen und Operationen bestimmt oft das Ausmaß der Verletzung den Nervenzustand (17, 34, 35). Jedoch wird oft beobachtet, dass selbst bei einer intraoperativen vollständigen Fazialis-erhaltenden Präparation eine Gesichtsnervenlähmung auftreten kann und diese mit einem Defekt ausheilt (39, 46).

Klinische topodiagnostische Tests (Schirmer- und Schmecktest und Tonaudiogramm) sind heutzutage ausschließlich von akademischem Interesse (48, 50): Eine zuverlässige prognostische Aussage zum Verlauf der Parese lässt sich hiermit nicht treffen.

Den wichtigsten Stellenwert in der Diagnostik und Prognosevorhersage hat die **Elektrophysiologie**. Dazu gehören neben der Nadel- und Oberflächen-Elektromyographie (EMG) die Neurographie (ENG), die transkranielle Magnetstimulation (TMS), sowie die Blinkreflex-Messung (48-50).

Elektroneurographie (ENG), nerve excitability test (NET)

Seit den 1960er Jahren wurde die Wertigkeit verschiedener elektrophysiologischer Tests diskutiert. Als die simple Methode wurde zunächst der *NET (nerve excitability test)* beschrieben. Hierbei stimuliert man mit einem Handstimulator den Hauptstamm am Foramen stylomastoideum und beobachtet die Kontraktionen der ipsilateralen Gesichtsmuskulatur bei zunehmender Stromstärke. Die zur Stimulation benötigte Reizschwelle wurde mit der Reizschwelle der gesunden Seite verglichen. Eine Differenz von >2 mA galt als prognostisch ungünstig (50). 1977 beschrieb Esslen eine objektivierbare Technik, die er als *Neuronographie (ENG)* bezeichnete (50).

Hierbei wurde der Hauptstamm des N. facialis am Foramen stylomastoideum supramaximal stimuliert. Die Reizantwort, das sog. Summenaktionspotential (SAP) leitete man mit Oberflächenelektroden in der Nasolabialfalte ab (Abb. 5a; 50). Die Potentialdarstellung an einem Oszillographen ermöglichte die Messung von Latenz und Amplitude. Die Messungen wurden im Vergleich zur gesunden Seite ausgewertet. Die Schlußfolgerungen waren folgende: (a) die mittlere Differenz zwischen rechts und links betrug bei gesunden Probanden unter 3 %. (b) Bei einer peripheren Fazialisparese spiegelt die Amplitudendifferenz zwischen der paretischen und gesunden Seite den Anteil der übriggebliebenen Neurone wieder; und (c) eine Amplitude des SAP auf der gelähmten Seite $< 10\%$, gemessen am 4. Tag nach Paresebeginn liefert eine schlechte Prognose (50).

Mehrere nachfolgende klinische Studien widerlegten die behauptete hohe Reliabilität der ENG (48, 50). Es folgten weitere Studien, die zeigen konnten, dass beim gleichen Probanden die wiederholten Messungen von SAP-Amplitudendifferenzen auf ein und derselben Seite bis zu 80% betrogen. Unterschiedliche Elektrodenart, Elektrodenabstand, Hautwiderstand und Körpertemperatur wurden als mögliche Einflussgrößen ermittelt. Somit kann die ENG nicht als einziges elektrophysiologisches diagnostisches Kriterium, insbesondere nicht zur Therapieentscheidung, angewendet werden (50). Nichts desto trotz wird die ENG, nicht zuletzt wegen der einfachen Durchführung und der fehlenden Invasivität, weltweit immer noch am häufigsten in der Diagnostik einer peripheren Fazialisparese angewendet (48).

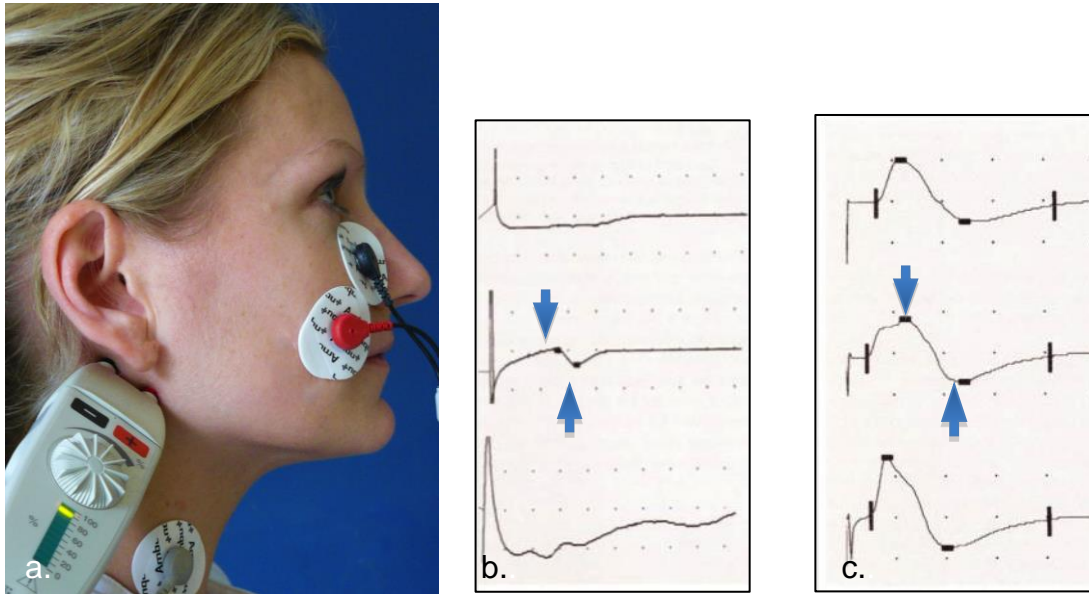


Abbildung 5. Elektroneurographie: bei Stimulation des Hauptstamms des N. facialis leitet man den SAP an der Nasolabialfalte ab. In (b) deutliche Reduktion der SAP-Amplitude im Vergleich zu (c) Normbefund der Gegenseite. Die Pfeile markieren die SAP-Amplitude.

Blinkreflex (Orbicularis oculi-Reflex)

Bei einer drohenden Gefahr für das Auge wird ein Schutzreflex (sog. Cornealreflex) aktiviert, der zum Augenschluß durch die Aktivierung des M. orbicularis oculi führt. Der Reflexbogen wurde bereits im 19.Jh beschrieben (49). Dieser „Reflex“ kann neben der Cornea-Reizung auch durch die elektrische Stimulation der Stirn und Glabella ausgelöst werden. Der Reiz wird durch eine Elektrode am N. ophthalmicus aus dem N. trigeminus an der Mitte der Augenbraue generiert. Die Oberflächenelektroden am M. orbicularis oculi unterhalb des Unterlides dienen der Ableitung der Reflexantwort. Die erste Komponente der Reizantwort (R1) tritt i.d.R 10-14ms ipsilateral nach dem Reiz auf, die zweite ipsilaterale Antwort, R2, nach 40ms und nach ca. 41ms kann die kontralaterale R2 Komponente abgeleitet werden. Eine Latenzverzögerung weist auf eine Hirnstammeteiligung hin. Jedoch nimmt die Reflexantwort bei wiederholter Reizung im Verlauf deutlich ab. Des Weiteren

beeinflussen die Lage der Oberflächen- und die Lokalisation der Stimulationselektrode die Reizantwort und führen häufig zu Artefakten. Lange Zeit wurde der Vorteil der Reflexmessung darin gesehen, dass eine Reizung proximal einer intracraniellen oder infratemporalen Läsion des N. facialis möglich war. Jedoch konnte im Weiteren gezeigt werden, dass der Blinkreflex bereits bei geringfügigen Fazialisschädigungen nicht mehr nachweisbar sein kann. Einige Krankheitsbilder, wie der Blepharospasmus, gehen mit einer Habituationsminderung einher. Trotz der Vermutung einer günstigen Prognose bei erhaltenem Blinkreflex, ist das Herleiten einer Prognose anhand der Reflexmessung nicht möglich (48, 49).

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Mit TMS fand man die einzige elektrophysiologische Methode, mit der eine Stimulation *proximal der (vermuteten) Läsionsstelle* des Nervs, vor allem am bewusstlosen Patienten, möglich war (50). Für die Stimulation generiert man ein magnetisches Feld mit einer Stärke bis zu 2 Tesla für eine kurze Zeitdauer von 2-3 Millisekunden. Das magnetische Feld wird nahezu ohne Energieverlust übertragen und induziert die periphere Nervdepolarisation. Die Methode ist weitgehend schmerzfrei (50). Der N. facialis wird somit in seinem zisternalen Verlauf unterhalb der Schwelle des motorischen Cortex gereizt. Die Magnetspule wird hinter dem ipsilateralen Ohr positioniert und generiert wiederholt eine Reiz-Reihe (min. 4 Reize). Die Muskelantworten in Form von motorisch evozierten Potentialen (MEP) können mithilfe von Oberflächenelektroden am M. mentalis oder M. nasalis abgeleitet werden. Trotz der Schmerzfreiheit und der Einfachheit der Methode konnte sich die TMS in der klinischen Routine nicht durchsetzen (50). Da sich das Magnetfeld nicht genau fokussieren lässt, bleibt der genaue Stimulationsort des N. facialis unklar. In der Regel wird die Stimulation des Nervs an seinem Eintrittsort in den Fallopischen

Kanal angenommen (50). Weiter ist jedoch auch die kontralaterale Stimulation möglich. Auch ist die Interpretation der Ergebnisse schwierig: bei fehlender Reproduzierbarkeit der Messwerte und bei einziger Möglichkeit zu einer Ja-Nein-Antwort ist eine Einordnung bzw. die Differenzierung der Läsion nicht möglich. Die TMS eignet sich somit nicht zur Routinediagnostik einer Fazialisparese, steht jedoch bei speziellen Fragestellungen, z.B. bei unklarem Zeitpunkt der Fazialisläsion bei Felsenbeinfrakturen (sofortig bzw. zweizeitig aufgetretene Parese), zur Verfügung (50).

Elektromyographie (EMG)

Die Elektromyographie wurde durch die Stimulationsversuche von Duchenne 1872 bekannt (49). Die ersten Untersuchungen am Menschen mithilfe von Nadelelektroden führte Wedell durch. Die EMG ermöglicht heute die Differenzierung der Lähmungsschweregrade, und somit eine prognostische Aussage hinsichtlich des Lähmungsverlaufs (46, 49, 50). Weltweit werden unterschiedliche Nadelelektroden zur direkten Ableitung des Muskelaktionspotentials (MAP) am Zielmuskel angewendet (52). In Europa verwendet man in der Regel bipolare Nadelelektroden, die transkutan in den Zielmuskel eingestochen werden (50-52). Das MAP-Muster wird in Ruhe und bei Willküraktivierung des Muskels abgeleitet (51, 52). Hierbei werden die MAP-Amplitude, Latenz, Dauer, Frequenz und Muster charakterisiert, so dass in Abhängigkeit vom Schädigungsmuster der axonalen Fasern die unterschiedlichen Willküraktivitätsmuster entstehen (Null-Linien-EMG, Einzelentladungen, Einzelentladungsmuster, Übergangsmuster, gelichtete Interferenz, normales Interferenzmuster; 52). Wird der Muskel zunehmend willkürlich innerviert, resultiert eine zunehmende „Rekrutierung“ weiterer motorischer Einheiten; dieses Bild wird auch elektromyographisch durch ein dichteres Interferenzmuster

deutlich (Abb. 6a). Findet diese sog. Rekrutierung nicht statt, liegt eine Neurapraxie, eine Rekrutierungsstörung (Abb. 6b; 51) vor. Im ruhenden, gesunden, nicht denervierten Muskel leitet man eine elektrische Ruhe ab. Entwickelt sich nach einer Nervendurchtrennung oder einer höhergradigen Verletzung eine Wallersche Degeneration, kann man Zeichen dieser degenerativen Umbauprozesse im Endmuskel als Entladungspotentiale elektrophysiologisch ableiten (51). In der von Hirnnerven versorgten Muskulatur dauert es in der Regel 10-14 Tage, bis die charakteristischen „Spontanpotentiale“ abgeleitet werden können (Abb. 6c; 51). Die Spontanpotentiale sind ein Ausdruck von spontan feuernenden Endplatten und gelten als Zeichen axonaler Degenerationsprozesse. Im ruhenden Muskel muss die Spontanaktivität immer von „physiologischen“ Endplatten-Entladungen differenziert werden (51). Anhand der Aktivität im ruhenden und im aktiven Muskel kann der Schädigungsgrad der Neurone, wie durch Seddon beschrieben, bestimmt werden (34, 51). Man geht von einer Neurapraxie (geringgradiger Schädigung) aus, wenn man keine Spontanaktivität, jedoch gelichtete oder rarifizierte Willküraktivität ableiten kann (51). Finden sich im EMG Spontanaktivität 10-14 Tage nach Lähmungsbeginn, ist es, unabhängig vom Erscheinungsbild der Willküraktivität, von einer Degeneration (Axonotmesis, schwergradigen Schädigung) auszugehen (51).

Elektromyographisch kann jedoch eine komplette Nervendurchtrennung (Neurotmesis) von einer schwergradigen Schädigung (Axonotmesis) nicht differenziert werden (51).

Eine leichtgradige Schädigung (Neurapraxie) geht definitionsgemäß (34) mit einer Restitutio ad integrum einher; eine höhergradige Schädigung (Axonotmesis) dagegen mit einer Defektheilung. Die prognostische Aussage der EMG ist hiermit klar definiert. Jedoch ist eine standardmäßige Anwendung dieser Methode zur

Diagnostik einer Fazialisparese keineswegs klinischer Alltag (48). Die Verfechter der weit verbreiteten Methoden wie ENG kritisieren die Invasivität der Methode. Ihre gute Vorhersagekraft erhält die Nadel-EMG durch die Detektion von Spontanpotentialen im ruhenden Muskel (48, 51, 52). Die Nadeln müssen jedoch in die Gesichtsmuskeln aktiv eingestochen werden. Somit muss eine gute Mitarbeit der Patienten (auch der Kinder) vorausgesetzt werden. Viele elektrophysiologische Methoden, inklusive ENG, sind nicht-invasiv und ergeben auch am nicht-wachen Patienten suffiziente Ergebnisse (48). Des Weiteren ist die Detektion der Spontanpotentiale in der durch die Hirnnerven versorgten Muskulatur erst 10-14 Tage nach Läsionsbeginn möglich. Diese Tatsache ist nicht EMG-spezifisch und basiert auf die Physiologie der Nervendegeneration: Entwickelt sich nach der schwergradigen Schädigung der Axone die Wallersche Degeneration des proximalen und des distalen Stumpfes, so bedarf es Zeit (am Beispiel des N. facialis bis zu 2 Wochen), bis die Veränderungen am Endmuskel zu detektieren sind (51, 53). Somit kann eine Indikation zur chirurgischen Therapie (zum Beispiel nach einer Felsenbeinfraktur) mithilfe der EMG erst mehrere Tage nach Läsionsbeginn gestellt werden (48).

Im Gegensatz zu den 1970er Jahren wurden einige chirurgische Ansätze in der Therapie einer Fazialisparese vollständig verlassen (18, 19). Eine Dekompression bei einer idiopathischen Fazialisparese ist heutzutage obsolet, somit rückt die Notwendigkeit der frühestmöglichen Vorhersage in den Hintergrund (11, 18). Bei komplexen Frakturen der Schädelbasis bedient man sich heute zusätzlich einer hoch auflösenden bildgebenden Diagnostik wie einer CT (15, 41). Einen klaren Vorteil der Elektromyographie findet man in der präoperativen Diagnostik von Malignomen, z.B. bei Parotis-eigenen Tumoren. Besteht ein Verdacht auf eine Perineuralinfiltration, kann die Spontanaktivität sogar bei klinisch noch intaktem Nerv durch ein Nadel-

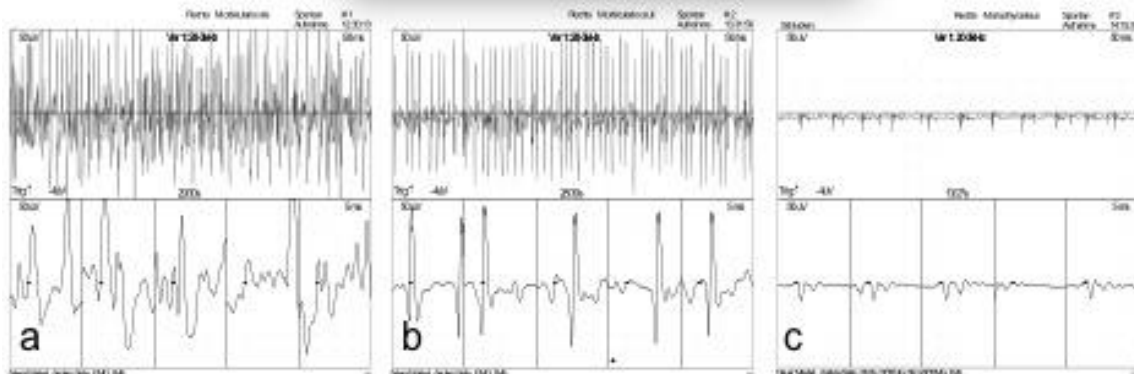
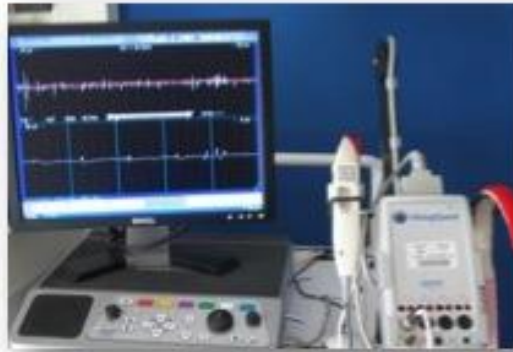


Abbildung 6. Elektromyographie: (a) normales Interferenzmuster (Normbefund), (b) Rekrutierungsstörung mit gelichteter Interferenz und (c) Spontanpotentiale.

EMG präoperativ abgeleitet werden (54). Somit kann die Operationsplanung maßgeschneidert individualisiert angepasst werden Die EMG ersetzt natürlich nicht eine intraoperative Schnellschnitt-Histologie (54). Nur zwei der elektrophysiologischen Methoden, die EMG und ENG, können uns nähere Informationen über die Läsionsart und Umfang liefern und somit die Einordnung der Parese in leicht- (Neurapraxie) und schwergradig (Axonotmesis) ermöglichen. Wie oben erwähnt, sind die beiden Untersuchungen nicht gleichwertig und besitzen sowohl Vor- als auch Nachteile. Während die ENG als einfachere und billigere Methode nach wie vor weltweit führend in der Diagnostik der Fazialisparese ist, existiert Kritik an der EMG infolge der Invasivität und beruft sich auf einen komplexeren Ablauf.

2.7 Aktuelle Therapieansätze einer Fazialisparese

Der therapeutische Ansatz und der Therapiezeitpunkt einer peripheren Fazialisparese richten sich nach der Pareseursache und dem Schädigungsgrad.

Die Kenntnis der Ätiologie ist entscheidend: eine iatrogene oder traumatische Schädigung des Nervs bedarf einer baldigen Rekonstruktion. Bei einer traumatischen Parese unterscheidet man eine Sofortparese von einer Spätparese. Das Auftreten einer Sofortparese deutet auf eine Neurotmesis hin, während man bei einer verzögert aufgetretenen Lähmung von einer (schwellungsbedingten) Neurapraxie ausgeht. Bei einem bewusstlosen Patienten ist oft die Diagnose einer „Sofortparese“ schwierig. Somit ist das Hinzuziehen weiterer Diagnostika wie CT zur Darstellung der Fraktur und der Elektrophysiologie unabdingbar (11, 15, 41, 48).

Bei einer klaren Neurotmesis bietet die besten funktionellen Ergebnisse eine sofortige End-zu-End Nervennaht (Fazialis-Fazialis-Anastomose, FFA; 39, 53). Bei langstreckigen Defekten oder bei Defekten des peripheren Fazialisfächers liefert eine Rekonstruktion mit einem oder mehreren Spendernerven, wie dem N. suralis oder dem N. auricularis magnus, gute funktionelle Ergebnisse (39, 55, 56). Entscheidet man sich gegen eine zeitnahe Rekonstruktion bei unklarem Nervenschädigungsmuster, kommen Kreuz-Nervennaht-Techniken zum Einsatz. Die Hypoglossus-Fazialis-Jump-End-zu-Seit-Anastomose (HFJA) stellt heutzutage die Methode der ersten Wahl dar (56-58). Diese Reanimationsmaßnahme stellt eine Modifikation der „klassischen“, von Conley 1979 beschriebenen Hypoglossus-Fazialis-End-zu-End-Anastomose (HFA) dar (57). Im Gegensatz zu der klassischen HFA wird der periphere Fazialisstamm über einen Spendernerven (z.B. N. auricularis magnus) End-zu-Seit an den inzidierten N. hypoglossus anastomosiert (58). Hierbei kann die Zungenbeweglichkeit, im Unterschied zu der ursprünglichen HFA-Technik,

meistens erhalten werden. Zur Durchführung der HFJA wird ein Zeitfenster von 2,5 bis zu 3 Jahren eingeräumt (39, 55, 56). Das funktionelle Ergebnis einer Kreuz-Nervennaht wird unter anderen durch die Atrophie der mimischen Muskulatur nach einer länger bestehenden Denervierung beeinflusst (55, 56). Bis jetzt fehlen jedoch valide Methoden zur Bestimmung des Vitalitätsgrades der Gesichtsmuskeln. Eine fehlende Einstichaktivität in der EMG könnte jedoch Hinweise hierfür liefern. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass auch später durchgeführte Fazialis-Rekonstruktionen zu erfolgreichen Reanimation der mimischen Muskulatur führen kann (39).

Zur Rekonstruktion komplexer Nerven-Defekte des peripheren intraparotidealen Fazialisfächers z.B. nach Entfernung eines Parotismalignoms, wurde der sog. „combined approach“ durch Stennert beschrieben (59). Resultiert nach einer Malignomentfernung ein Nervdefekt ohne peripheren Fazialishauptstamm bzw. Bifurkation, jedoch mit mehreren intakten peripheren Ästen, so lässt sich die Nervkontinuität der kranio-fazialen Äste über einen Nerveninterponat wiederherstellen. Hierbei wird der proximale mastoide N. facialis über ein Interponat mit 2-3 peripheren Nervenästen verbunden. Die Rekonstruktion der kaudo-zervikalen Fazialisanteils erfolgt über eine klassische Hypoglossus-Fazialis-Anastomose. Diese kombinierte Wiederaufbau-Methode wurde zuletzt 2011, indem die Rekonstruktion des unteren peripheren Fazialisfächers durch über eine Hypoglossus-Fazialis-Jump-End-zu-Seit-Anastomose ersetzt wurde, modifiziert (60). Durch diesen „kombinierten Aufbau“ soll die Ausbildung von Synkinesien minimiert werden.

Liegt der Paresebeginn deutlich länger zurück, stehen komplexe Nerven- und Muskel-Transfer-Techniken (u.a. Cross-face; freier Muskeltransfer usw.; 61, 62) oder

auch dynamische oder statische Techniken zur Reanimation zur Verfügung. Die dynamische Rekonstruktion mit Spender-Muskeln wie M. temporalis oder M. masseter stellen eine gewisse Symmetrie bei Willkürbewegungen wieder her. Hierbei wird ein gestielter Muskellappen mit eigener Gefäß- und Nervenversorgung an den gelähmten mimischen Muskel, z.B. den M. levator anguli oris oder M. depressor anguli oris „angeschlossen“. Somit wird die ursprüngliche Zugrichtung bzw. Bewegung des einzelnen gelähmten Muskels imitiert (62). Durch die erhaltene Innervation der Muskelstiels durch den N. trigeminus kann der reanimierte mimische Muskel dynamisch, unterstützt durch Kaubewegung, willkürlich aktiviert werden (61, 62). Dagegen stellt die statische Zügelplastik nur die Ruhesymmetrie des Gesichtes wieder her. Hierbei wird der gelähmte Muskel am Os zygomaticum mit Eigen- oder Spenderfaszie fixiert. Meistens werden die dynamischen Muskeltranspositionsplastiken und statische Zügelplastiken zur Reanimation des unteren Gesichts (v.a. des Mundes) angewendet (61). Des Weiteren stehen mehrere minimalinvasive chirurgische Techniken zur Wiederherstellung der Symmetrie des Mundes zur Verfügung (62, 63)

Therapie einer idiopathischen Fazialisparese

Die häufigste akute periphere Fazialisparese, die IFP, weist die beste Prognose auf: sie heilt bei 70-85% der Patienten ohne Therapie innerhalb von 4 Monaten nach Paresebeginn komplett aus (7, 10, 11, 13). Bei den restlichen 15-30% der Patienten findet sich eine Defektheilung (Abb. 4) mit Synkinesien, Hyperlakrimation, Hyperkinese und dauerhafter Dyskinesie des ehemals gelähmten Gesichtes.

Die Behandlungsoptionen der IFP reichten in der Vergangenheit von „therapeutischem Nihilismus“ (8) bis zur Dekompression (19). Aufgrund aktueller Studien mit hohem Evidenzgrad und mit Nachweis der Effektivität der

medikamentösen Therapie verbietet es sich nunmehr, die Patienten nicht zu behandeln. Da es für die operative Dekompression keinen Wirkungsnachweis ausreichender Evidenz gibt, ist dieses Vorgehen als ein Therapiestandard ebenso nicht zu empfehlen (11, 13, 18).

Cortison ist derzeit der einzige Evidenz-basierte Therapiebestandteil der IFP (27, 28). Seit den 50er Jahren wurden signifikant höhere Ausheilungsraten und deutlich verringerte Defektheilungszustände unter Cortisontherapie beobachtet (25). Anhand aktueller Studien ist eine Prednisolon-Therapie mit 50-60 mg täglich für 5-10 Tage ausreichend wirksam (26-28). Es fehlt weiterhin der Nachweis höherer Effektivität intravenöser Therapieform (z.B. von antiphlogistisch-rheologischer Therapie, die neben Prednisolon das niedermolekulare Dextran und Pentoxyphyllin enthielt, 26). Bei hochgradiger IFP (House Brackmann Score \geq V) oder bei höherem Risiko einer symptomatischen Viruserkrankung (Immunsuppression) ist eine Kombinationstherapie mit einem Virustatikum empfohlen (28). Bei sicherem Nachweis von VZV ist eine adäquate virustatische Therapie indiziert (14, 28).

Supportive Maßnahmen

In der Akutphase einer Fazialisparese ist eine symptomatische Therapie zur Prophylaxe der Keratokonjunktivitis sinnvoll. Breit angewendete Methoden sind Hornhautschutz durch Gele und Salben, Anwendung von künstlichen Tränen und das Tragen eines Uhrglasverbandes zur Nacht bei inkomplettem Lidschluss (11).

Bleibt eine Ausheilung aus, können bei abgeschlossener Defektheilung plastische Korrekturingriffe (z.B. Implantation von Goldgewicht in das Oberlid, sowie Lidkorrektur usw.; 61) oder andere kosmetische Maßnahmen in Betracht gezogen werden (z.B. Injektion von Botulinumtoxin A; 64). Die Indikation zu irreversiblen

chirurgischen Methoden, wie Myotomien, ist jedoch bei einer Defektheilung sehr streng zu stellen (63). Hier bietet die Botulinumtoxin-A-Therapie eine gut steuerbare Alternative der gezielten Muskulaturdenervierung bei stark ausgebildeten Synkinesien dar (64, 65). Hierdurch werden gezielt einzelne synkinetisch (mit-) reinnervierte Muskeln reversibel „ausgeschaltet“, ohne dass ein Funktionsverlust oder Lähmung des mimischen Muskels auftritt (65).

Die Bedeutung von Physiotherapie und Elektrostimulation in der Akutphase und bei ausgebildeter Defektheilung ist weiterhin unklar. Weltweit wurden mehrere physiotherapeutische und logopädische Therapieansätze beschrieben, die jedoch bis jetzt kaum in Studien am Patienten randomisiert und kontrolliert untersucht wurden (66). Die aktuellen Beobachtungsstudien liefern lediglich Hinweise, dass ausgebildete Synkinesien bei einer lang-bestehenden Fazialisparese durch solche Therapie gemildert werden können (66, 67). Es fehlt jedoch auch an Evidenz der Wirksamkeit von Elektrostimulation auf die Regeneration einer akuten oder einer lang-bestehenden Fazialisparese. Durch Beobachtungen erhielt man Hinweise, dass die Anwendung von Elektrostimulation bei einer akuten Fazialisparese eine synkinetische Defektheilung fördert (67). Da diese irreversible Mitinnervation unterschiedlich wirkender Muskelgruppen zu einem partiellen Funktionsverlust der koordinierten Gesichtsbewegung führt und somit mit Hyperkinese, Hypertonus sowie einer verstärkten Asymmetrie des Gesichtes einher geht, kann die Anwendung von Elektrostimulation bei akuten Fazialisparese nicht empfohlen werden.

3 Zusammenfassung der eigenen Arbeiten zur Diagnostik und Therapie bei peripherer Fazialisparese

3.1 Prognostische Wertigkeit von Elektromyographie und Elektroneurographie bei peripherer Fazialisparese

Referenzen (46, 47):

*I. **Grosheva M**, Guntinas-Lichius O. Significance of electromyography to predict and evaluate facial function outcome after acute peripheral facial palsy. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Dec;264(12):1491-5.*

*II. **Grosheva M**, Wittekindt C, Guntinas-Lichius O. Prognostic value of electroneurography and electromyography in facial palsy. Laryngoscope. 2008 Mar;118(3):394-7.*

3.1.1 Fragestellung

Nur zwei elektrophysiologische Methoden, die EMG und ENG, können uns per Definition nähere Informationen über den Läsionsumfang liefern und somit die Einordnung der Parese in eine leicht- (Neurapraxie) und schwergradige (Axonotmesis bzw. Neurotmesis) ermöglichen. Die beiden elektrophysiologischen Untersuchungen sind nicht gleichwertig. Während die ENG nach wie vor *weltweit* führend in der Diagnostik der Fazialisparese ist, wird bei der EMG die Invasivität kritisiert (48). Zusätzlich beruft man sich auf eine komplexere Durchführung und

Interpretation der EMG. In den folgenden Studien prüften wir die prognostische Wertigkeit der EMG und ENG bei Patienten mit einer peripheren Fazialisparese.

3.1.2 Material und Methoden

Studiendesign

In einer retrospektiven Studie wurde die Datenbank der EMG-Sprechstunde der HNO Uniklinik Köln ausgewertet. Die Datenbank umfasste alle EMG- und ENG-Befunde von 1143 Patienten mit einer akuten peripheren Fazialisparese, unabhängig von der Ätiologie in den Jahren 1995 bis 2005.

Die Einschlusskriterien waren:

- Mindestens 2 durchgeführte EMG-Untersuchungen, davon eine ≥ 14 Tage nach Paresebeginn.
- Mindestens eine ENG Untersuchung
- Bekannter endgültiger Heilungszustand der Parese
- Zentrale Fazialisparese ausgeschlossen

Die Datenbank umfasste neben den EMG-Befunden die demographischen Daten aller Patienten.

Klinische Untersuchung

Die Fazialisfunktion bei Paresebeginn und im Verlauf wurde anhand des House-Brackmann (HB) Scores klinisch eingeordnet (23) und fotodokumentiert.

Elektromyographie (EMG)

Bei jedem Patienten wurde innerhalb von 14 Tagen nach seiner Erstvorstellung ein Nadel-EMG durchgeführt. Wenn das erste EMG innerhalb der ersten 2 Wochen (also vor dem 14. Tag) nach Paresebeginn stattfand, wurde ein zweites EMG im Verlauf, jedoch frühestens 14 Tage nach Paresebeginn durchgeführt. Bis zur Ausheilung bzw. Defektheilung wurden alle Patienten in unserer Klinik in regelmäßigen Abständen klinisch und elektromyographisch nachuntersucht. Die Nachuntersuchungen wurden beendet, sobald eine Ausheilung (sog. Restitutio ad integrum) oder Defektheilung (Reinnervation) klinisch und elektromyographisch evident war.

Alle EMG-Untersuchungen wurden mit dem Gerät Neuroscreen plus System (Jäger Toennies, Inc., Höchberg, Deutschland) durchgeführt. Untersucht wurden die mimischen Muskeln der gelähmten Seite: M. frontalis, M. orbicularis oculi, M. nasalis, M. orbicularis oris und M. depressor anguli oris. Mit einer konzentrischen Nadelelektrode wurde die Einstichaktivität (Muskelaktionspotential, sog. MAP), bei Elektrodeneinstich in den Muskel, die Spontanaktivität in Ruhe (Aktionspotentiale im ruhenden Muskel) und die Willküraktivität bei Muskelbetätigung (MAP-Muster) in den o.g. Muskeln abgeleitet. Die Willküraktivität wurde quantitativ (Nulllinien-EMG, Einzelentladungen, Einzelentladungsmuster, Übergangsmuster, gelichtete Interferenz, normale Interferenz) und qualitativ (Reinnervation, Synkinesie, Ausheilung) ausgewertet (34, 51-52).

Eine „Neurapraxie“ wurde elektromyographisch definiert durch fehlende Spontanaktivität im ruhenden Muskel und eine quantitativ veränderte Willküraktivität (Abb. 6b, 52). Eine „Axonotmesis / Neurotmesis“ lag dann vor, wenn Spontanaktivität in mehr als einem ruhenden o.g. Muskel abgeleitet werden konnte bei verändertem Muster der Willküraktivität (Abb. 6c; 52). Da die Spontanaktivität als

Denervierungszeichen erst 10-14 Tage nach Läsionsbeginn abzuleiten ist (51), war die Durchführung eines 2. EMG zwei Wochen nach Läsionsbeginn notwendig. Zeigte ein oder mehrere Muskeln ein neuropraktisches, jedoch ein anderer ein axonotmetisches Schädigungsmuster, wurde die Läsion als „Mischlähmung“ einem Misch-Schädigungstyp zugeordnet. Da die Unterscheidung einer Axonotmesis von einer Neurotmesis elektromyographisch nicht möglich ist, wurden alle EMG-Befunde die einer schwergradigen Schädigung entsprachen als „Axonotmesis / Neurotmesis“ zusammengefasst. Per definitionem ist eine Restitutio ad integrum nach einer Neurapraxie zu erwarten. Eine schwergradige Schädigung geht dagegen mit einer Defektheilung einher (34). Die Qualität der Einstichaktivität war für die Bewertung nicht relevant.

Electroneurographie (ENG)

Die erste ENG Untersuchung wurde innerhalb von 24 Stunden nach Erstvorstellung des Patienten in der HNO-Uniklinik Köln durchgeführt. Alle ENG-Messungen erfolgten mit dem Gerät Neuroscreen plus System (Jäger Toennies, Inc., Höchberg, Deutschland). Mit einer bipolaren Stimulationselektrode wurde zunächst auf der *gesunden* Seite die optimale Stimulationsposition über dem Foramen stylomastoideum aufgesucht und ein Summenaktionspotential (SAP) über die Oberflächenelektroden an der Nasolabialfalte abgeleitet (51, Abb. 5). Ein supramaximale Stimulations-Intensität wurde auf der gesunden Seite ermittelt: eine Impuls-Intensität (0,2ms, Frequenz 1Hz) wurde so lange gesteigert, bis keine SAP-Amplitudenänderung auftrat. Die Stimulationsintensität für die gelähmte Seite wurde als „supramaximal“ festgelegt, in dem man die errechnete Intensität um 10% erhöhte. Die supramaximale Stimulationsintensität betrug 9 bis 21mA. Mit dem Neuroscreen

plus System wurde der gesunden und gelähmten Seite eine „peak-to-peak“ Amplitude des SAP errechnet:

prozentueller Amplitudenverlust =

100 x (1- (SAP-Amplitude der gelähmten Seite / SAP-Amplitude der gesunden Seite)

Die Amplitudendifferenz < 75% galt als prognostisch günstig für eine Ausheilung (Restitutio ad integrum). Die Amplitudendifferenz ≥ 75% sagte eine Defektheilung voraus.

Therapie

Die Therapie orientierte sich an die Ätiologie der akuten peripheren Fazialisparese. Bei IFP wurde eine antiphlogistische-rheologische Infusionstherapie nach dem Stennert-Schema (sog. ARIT; 26) verabreicht. Bei Nachweis von VZV erfolgte eine zusätzliche virustatische Therapie mit Aciclovir (26). Bei traumatischer oder postoperativer Fazialisparese wurde die Therapieentscheidung in Abhängigkeit von Paresebeginn, Dauer, Klinik und EMG-Befund getroffen.

Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS-Programm (SPSS, Chicago, IL; USA). Alle Daten sind als Mittelwert mit einer Standardabweichung (\pm SD) angegeben. Die Spezifität, Sensitivität, die Test-Genauigkeit, sowie die positiven und negativen Vorhersagewerte für EMG und ENG wurden errechnet.

Der positive Vorhersagewert (PPV) und der negative Vorhersagewert (NPV) wurden wie folgt definiert:

- „Neurapraxie“ = negativer Test
- „Axonotmesis / Mischlähmung“ = positiver Test

- Positiver Vorhersagewert (PPV) = $N (\text{Defektheilung} + \text{positiver Test}) / N (\text{alle Patienten mit positivem Test})$
- Negativer Vorhersagewert (NPV) = $N (\text{Ausheilung} + \text{negativer Test}) / N (\text{alle mit negativen Test})$
- Test-Genauigkeit (engl. accuracy) = $(N (\text{Defektheilung} + \text{positiver Test}) + N (\text{Ausheilung} + \text{negativer Test})) / \text{alle Patienten}$

In Abhängigkeit von der Daten-Verteilung wurden folgende Tests zur statistischen Auswertung verwendet:

- Chi-Quadrat nach Pearson (Vorhersagekraft des EMGs und ENG in Anhängigkeit von Ätiologie)
- Kappa-Koeffizient (EMG- ENG-Übereinstimmung)
- Kruskal-Wallis-Test (Regenerationsdauer der Fazisliaparese in Abhängigkeit von Ätiologie)
- Mann-Whitney U Test (Paresedauer in Abhängigkeit von Parese-Art im EMG; Amplitudenverlust im ENG bei Defektheilung vs. Ausheilung)
- McNemar Test (Prognostische Vorhersage des EMG vs .ENG)

Das Signifikanzlevel wurde als $p < 0,05$ definiert.

3.1.3 Ergebnisse

3.1.3. I. Grosheva M, Guntinas-Lichius O. Significance of electromyography to predict and evaluate facial function outcome after acute peripheral facial palsy. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2007 Dec;264(12):1491-5.

Patienten

Bei 494 (204 weiblich, 290 männlich) von 1143 Patienten lagen vollständige Daten vor. Zur Evaluation der EMG-Wertigkeit flossen 494 Patienten in die statistische Auswertung ein. Das mediane Alter betrug 46 Jahre. Bei 294 Patienten bestand eine IFP. Die weiteren Ätiologien verteilten sich wie folgt: iatrogen (86 Patienten), traumatisch (52 Patienten), VZV-Infektion (37 Patienten) und andere (25 Patienten).

Fazialisfunktion

Bei der Erstvorstellung zeigten 318 von 494 Patienten eine schwergradige periphere Fazialisparese mit einem HB Score \geq IV (Tab.1). Am Ende der Evaluation zeigte sich eine komplette Ausheilung bei 323 Patienten (HB Score I). Bei 41 Patienten bestand nach wie vor eine komplette schlaaffe periphere Faziaisparese (HB Score VI).

Initialer House Brackmann Score	N (%)	Endgültiger House Brackmann Score	N (%)
I	0 (0)	I	323 (66)
II	106 (22)	II	58 (12)
III	70 (14)	III	38 (8)
IV	145 (29)	IV	19 (4)
V	21 (4)	V	15 (3)
VI	152 (31)	VI	41 (8)

Table 1. Gradeinteilung der Fazialisparese nach House Brackmann bei 494 Patienten.

EMG-Befunde

Die EMG-Untersuchungen wurden innerhalb einer medianen Zeitspanne von 1,4 Monaten durchgeführt (0,3-264 Monate). Ein EMG wurde bis zu 7 mal wiederholt. Die EMG-Auswertungen zu Paresebeginn und im Verlauf sind in der Tab. 2

	Verlaufs-EMG-Befund				Summe
	Neurapraxie (%)	Axonotmesis (%)	Gemischte Läsion (%)	nicht einzuordnen (%)	
EMG-Erstbefund					
Neurapraxie	231 (80)	27	9	23	290
Axonotmesis	12	42 (55)	4	18	76
Gemischte Läsion	8	5	5 (23)	4	22
nicht einzuordnen	49	21	5	31 (30)	106
Summe	300	95	23	76	494

Tabelle 2. EMG-Erstbefund im Vergleich zu den Verlaufs-EMG-Befunden in 494 Patienten.

aufgeführt. Durch die Verlaufsuntersuchungen konnte die Anzahl der nicht-einzuordnenden Befunde von 22 auf 15% reduziert werden. In 160 Patienten trat eine Restitutio ad integrum auf; eine Defektheilung in 219 Patienten. In 115 Patienten konnte der definitive Heilungszustand elektrophysiologisch nicht eindeutig definiert werden. Jedoch zeigte sich hier klinisch in 21 Patienten eine komplette Ausheilung und in 94 Patienten klinisch eine Defektheilung.

Wir berechneten anhand der Daten die prognostischen Vorhersagewerte der EMG: Basierend auf das einmalig durchgeführte EMG zeigte sich ein positiver prädiktiver Wert (PPV) für eine Defektheilung von 70% und für die „Mischlähmung“ 68%. Der negative prädiktive Vorhersagewert (NPV) für Neurapraxie betrug 44%. Nach wiederholtem EMG betragen der PPV für Defektheilung 86% (für Mischläsion 77%) und der NPV für die Vorhersage der Neurapraxie 53%.

Die Regenerationszeit bis zur Ausheilung betrug $2,34 \pm 6,1$ Monate und bis zur Defektheilung $4,26 \pm 10,3$ Monate ($P = 0,005$).

Die Ätiologie beeinflusste signifikant das Risiko einer Defektheilung: im Vergleich zur IFP gingen alle anderen Parese-Ursachen mit einem erhöhten Risiko einer Defektheilung ($P < 0,005$) einher. Auch spiegelte sich der Einfluss der Ätiologie in der unterschiedlichen Regenerationszeit der jeweiligen Lähmung wieder. Der definitive Heilungszustand war bei einer idiopathischen Parese nach $3,22 \pm 7,4$ Monaten erreicht; bei einer iatrogenen Läsion nach $10,47 \pm 31,3$ und bei einer traumatischen Lähmung nach $3,48 \pm 5,1$ Monaten, nach Herpes Zoster nach $4,02 \pm 4,0$ Monaten ($P = 0,005$). Keinen Einfluss auf die Regeneration hatte das Patientenalter oder das Geschlecht ($P = 0,05$).

3.1.3. II. Grosheva M, Wittekindt C, Guntinas-Lichius O. Prognostic value of electroneurography and electromyography in facial palsy. Laryngoscope. 2008 Mar;118(3):394-7.

Patienten

Bei 201 Patienten (69 weiblich und 132 männlich) von 1143 Patienten lagen vollständige Daten inklusive EMG und ENG-Befunde vor. Das mittlere Alter betrug 51 Jahre (18-90 Jahre). Bei 106 Patienten bestand eine rechtsseitige, bei 95 Patienten eine linksseitige Fazialisparese. Die Ätiologie der Parese waren: idiopathische Parese in 139 Patienten, iatrogene Parese in 29 Patienten, Trauma in 18 Patienten, VZV-Infektion in 15 Patienten. Die Zeit bis zur Durchführung des ENG und des ersten EMG betrug 13 ± 18 Tage.

Fazialisfunktion

Bei der Erstvorstellung zeigten 37 Patienten eine periphere Fazialisparese mit dem HB Score II, 27 Patienten den HB Score III, 90 Patienten den HB Score IV, 15 HB

Score V und 29 Patienten den HB Score VI. In drei Fällen fehlte die klinische Einteilung.

Bei 134 Patienten (67%) heilte die Parese komplett aus; bei 67 Patienten (33%) trat eine Defektheilung auf. Von den 67 Patienten zeigten 39 klinisch einen House Brackmann Score II, 13 den HB Score III, 8 Patienten den HB Score IV, 5 Patienten den HB Score V und bei 2 Patienten bestand eine komplette Paralyse mit dem HB Score VI.

ENG- und EMG-Befunde

Nach der supramaximalen Stimulation betrug das Summenaktionspotential (SAP) des ENG, das in der Nasolabialfalte abgeleitet wurde, $2,1 \pm 1,6$ mV auf der gesunden und $0,9 \pm 1,0$ mV auf der gelähmten Seite. Bei Patienten mit zukünftiger Ausheilung betrug das SAP $1,1 \pm 1,0$ mV, bei der zukünftigen Defektheilung $0,7 \pm 1,9$ mV. Das entsprach einem Amplitudenverlust von 47% bzw. 71% ($p < 0,0001$).

133 Patienten wiesen einen $< 75\%$ igen Amplitudenverlust auf, 68 der Patienten einen Amplitudenverlust von $> 75\%$ auf. Somit wäre bei 133 Patienten eine Restitutio ad integrum und bei 68 Patienten eine Defektheilung zu erwarten. Nach Erreichen des definitiven Heilungszustandes konnte eine korrekte ENG-Prognose bei 146 Patienten (73%) bestätigt werden (Tab. 3).

Elektromyographisch konnte zu Paresebeginn bei 137 Patienten eine Neurapraxie detektiert werden. Eine Axonotmesis lag bei 24 Patienten vor, eine Mischläsion bei 8 Patienten. In 32 Patienten konnte das EMG-Ergebnis nicht näher eingeordnet werden. Die initiale Vorhersage des EMG (Ausheilung in 137 Patienten, Defektheilung in 32 Patienten) war korrekt in 151 Fällen (89%). Im Verlaufs-EMG konnte das korrekte Ergebnis in 163 Patienten (97%) vorhergesagt werden (Tab. 3).

Wir errechneten die Sensitivität, die Spezifität, die Test-Genauigkeit, PPV und NPV von EMG und ENG. Die höchste Vorhersagekraft wies das Verlaufs-EMG, die niedrigste das ENG auf. Die Übereinstimmung der einzelnen Untersuchungen war gering (Tab. 4).

Methode	Klinischer endgültiger Befund (N)		Genauigkeit (%)
	Ausheilung	Defektheilung	
ENG (Amplitudendifferenz \dot{x} = 47%)	106	27	73
ENG (Amplitudendifferenz \dot{x} = 71%)	28	40	
Initiales EMG (Prognose "Ausheilung")	122	15	89
Initiales EMG (Prognose "Defektheilung")	3	29	
Verlaufs-EMG (Prognose "Ausheilung")	128	6	97
Verlaufs-EMG (Prognose "Defektheilung")	0	35	

Tabelle 3. Test-Genauigkeit (in %) bei Vorhersage von Defektheilung und Ausheilung in der Elektroneurographie, der einmalig durchgeführten Elektromyographie (EMG) und der wiederholt durchgeführten EMG (Verlaufs-EMG).

	ENG (in%)	Initiales EMG (in%)	Verlaufs-EMG (in%)
Sensitivität	60	66	85
Spezifität	79	98	100
Test-Genauigkeit	73	89	97
PPV	59	91	100
NPV	80	89	96

Tabelle 4. Sensitivität, Spezifität, Test-Genauigkeit, positiver und negativer prädiktiver Wert von Elektroneurographie, der einmalig durchgeführten Elektromyographie (Initiales EMG) und der wiederholt durchgeführten EMG (Verlaufs-EMG).

3.1.4 Diskussion

In beiden klinischen Studien konnten wir anhand eines großen repräsentativen Patientenkollektivs die Wertigkeit der beiden wichtigsten elektrophysiologischen Methoden zur Verlaufsvorhersage einer akuten peripheren Fazialisparese prüfen. Eine hohe Patientenzahl ermöglichte den Einschluss eines homogenen Kollektivs. Die Nachuntersuchungs-Zeitspanne von 10 Jahren erlaubte uns eine ausreichende Nachuntersuchungsdauer. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns beider Untersuchungen konnten jedoch die fehlenden Daten nicht nachträglich erhoben werden, so dass eine hohe Anzahl der Probanden ausgeschlossen wurde: Bei 43% aller Patienten lagen vollständige EMG- und nur bei 17,5% vollständige EMG- und ENG-Daten vor.

Unsere Untersuchung bestätigt den hohen Anteil der idiopathischen Paresen (IFP; 59,5 % bzw. 69,2 %) im Gesamt-Patientenkollektiv mit peripherer Fazialisparese. Die übrige Ätiologie-Verteilung entspricht den Daten aus internationaler Literatur (10,

11). In unserer Untersuchung stand der Pareseverlauf im direkten Zusammenhang mit der Ätiologie: die IFP heilte nicht nur schneller aus (3,2 Monate), sondern wies signifikant seltener Zeichen einer Defektheilung auf. Unser Patientenkollektiv wies eine hohe Defektheilungsrate von bis zu 44,3% auf. Zum einen erlaubte die lange Nachsorgezeit eine genaue klinische Differenzierung. Des Weiteren konnten die subklinischen Defektheilungszustände, insbesondere diskrete Synkinesien, genauer durch das Nadel-EMG erkannt werden. Schaute man sich den endgültigen klinischen Zustand der Patienten an, so zeigten 78% einen endgültigen Heilungszustand mit dem House Brackmann Score I-II trotz der hohen Defektheilungsrate.

In mehreren retrospektiven Studien konnte ein hoher prädiktiver Wert von ENG für Ausheilung einer akuten peripheren Fazialisparese gezeigt werden (48, 69). Die Sensitivität und die Spezifität wurden hier zum Teil hoch mit 82% bzw. mit 100% bestimmt (69). In unserem Patientenkollektiv betrug der prädiktive Wert der ENG für Ausheilung 80% (EMG im gleichen Patientenkollektiv im Vergleich: 89-96%). Da jedoch die Verlaufsdagnostik bei einem ungünstigen Testbefund (schwergradige Parese als Ausgangsbefund bzw. untypischer Verlauf bei Initialdiagnose einer Neurapraxie) im Vordergrund steht, könnte eine derartige Statistik schnell missinterpretiert werden. Der prädiktive Wert des ENG für Vorhersage der Defektheilung lag sowohl in der Studie von Chow et al., als auch in unserer Studie bei 65 bzw. bei 59%. Dagegen konnten wir in beiden Studien einen signifikant höheren prädiktiven Wert des EMG feststellen (91-100%). Durch die Wiederholung des EMG im Pareseverlauf konnte die Genauigkeit der Vorhersage erhöht werden. Statistisch signifikant war auch die höhere Spezifität und Genauigkeit des EMG im Vergleich zu ENG.

Einen weiteren Vorteil sehen wir in der eigentlichen EMG-Methodik. Durch die Nadel-Elektrode ist es möglich, Degenerations- und Reinnervationsvorgänge an der motorischen Endplatte gezielt abzuleiten (48, 51). Somit können subklinische Veränderungen wie Denervierung, Reinnervation oder Synkinesien schneller detektiert werden (48).

Jedoch ist die hohe Anzahl der nicht klassifizierten EMG-Befunde nicht zu vernachlässigen. Durch ein wiederholtes EMG kann diese Zahl verringert werden (21,5 % auf 15,4%). Zur Diagnostik der peripheren Fazialisparese ist das Hinzuziehen weiterer Untersuchungen, zusätzlich zum EMG, in Abhängigkeit von der Ätiologie unbedingt notwendig.

3.1.5. Schlussfolgerung

Die Elektromyographie besitzt die höchste Vorhersagekraft und sollte bei einer peripheren Fazialisparese spätestens 2 Wochen nach Lähmungsbeginn durchgeführt werden. Erst dann besitzt die Untersuchung den höchsten prädiktiven Wert zur Vorhersage einer Defektheilung. Die Elektroneurographie kann zwar auch eine Aussage über den Schädigungsgrad der Axone liefern, es fehlt jedoch die Möglichkeit der Ableitung von Spontanpotentialen, die als typisches Zeichen einer Denervierung gelten. Des Weiteren ist die ENG dem wiederholt durchgeführten EMG durch eine geringere Test-Genauigkeit, Spezifität und Sensitivität signifikant unterlegen.

3.2 Einfluss des kontinuierlichen intraoperativen elektromyographischen Fazialis-Monitorings während einer Parotidektomie auf die postoperative Funktion des N. facialis

Referenz (69):

III. Grosheva M, Klusmann JP, Grimminger C, Wittekindt C, Beutner D, Pantel M, Volk GF, Guntinas-Lichius O. Electromyographic facial nerve monitoring during parotidectomy for benign lesions does not improve the outcome of postoperative facial nerve function: a prospective two-center trial. Laryngoscope. 2009 Dec;119(12):2299-305.

3.2.1 Fragestellung

Seit Beginn der Parotis- und Ohrchirurgie wurde die Operationstechnik der Parotidektomie (Ohrspeicheldrüsenentfernung) durch den Einsatz von Mikroskopen und Mikroinstrumentariums verfeinert. Während vor 40-50 Jahren eine über 25%ige Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Fazialisparese nach einer Parotidektomie einer gutartigen Raumforderung berichtet wurde, so liegt das Lähmungsrisiko heute bei < 5% (21-23). Die Revisionseingriffe und Chirurgie maligner Läsionen gehen nach wie vor mit einem generell erhöhten Risiko einer Gesichtsnervenlähmung einher (54). Durch den zusätzlichen Einsatz der elektromyographischen und optischen Monitoring während der Speicheldrüseneingriffe besteht die Möglichkeit, das postoperative Risiko einer Fazialisparese signifikant zu senken (70-71).

3.2.2 Material und Methoden

In einer prospektiven, bi-zentrischen Beobachtungsstudie wurden 96 Patienten eingeschlossen. Zwischen 2007 und 2008 wurde eine Parotidektomie bei einer gutartigen Raumforderung der Ohrspeicheldrüse durchgeführt. Die Operationen wurden entweder in der HNO-Universitätsklinik Köln (ohne EMG-Monitoring, nur unter optischem Fazialismonitoring, sog. „Kontrollgruppe“) oder in der HNO-Klinik der Friedrich-Schiller-Universität Jena (mit EMG- und optischem Fazialismonitoring, „EMG-Monitoringgruppe“) durchgeführt. Eingeschlossen wurden nur Erstoperationen bei gutartigen Parotistumoren. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Revisionseingriffen, präoperativer Fazialisparese oder malignen Raumforderungen. Neben allgemeinen Patientendaten wurden die Aufenthaltsdauer, Operationsmethode und -Zeit, Präparat-Histologie, -Volumen, sowie die postoperative Fazialisfunktion dokumentiert. Der Nachuntersuchungs-Zeitraum betrug ein Jahr.

Chirurgie

Alle Parotidektomien wurden in standardisierter Technik in Allgemeinanästhesie unter optischen Fazialismonitoring durch einen qualifizierten HNO-Chirurgen durchgeführt (21). Die Nerv- und Parotispräparation erfolgten unter dem Operationsmikroskop. Das optische Fazialismonitoring wurde durch einen HNO-Arzt während der gesamten OP-Dauer gewährleistet. In der EMG-Monitoring-Gruppe wurde zusätzlich ein 2-Kanal-EMG-Monitoring System (Neurosign 100, Inomed GmbH, Teningen, Deutschland) angeschlossen: zwei monopolare Subdermal-Elektroden wurden in die Musculi orbiculares oris und oculi eingestochen und garantierten die Ableitung der Muskelaktionspotentiale (MAP) im Fall einer Manipulation am Nerven.

Nachuntersuchung

Die Funktion des N. facialis wurde anhand des House Brackmann Score (31) und des Stennert-Index (33) präoperativ, am 1. postoperativen Tag, bei Entlassung und während der gesamten Nachuntersuchungsdauer, maximal bis zu 12 Monate postoperativ, dokumentiert. Zur Analyse wurden die klinische Evaluation durch einen nicht an der Studie teilnehmenden HNO-Arzt und die Fotodokumentation herangezogen. Bei einer postoperativen Fazialisparese mit HB Score \geq II wurde zusätzlich ein Nadel-EMG durchgeführt und der Lähmungsgrad (Neurapraxie oder Axonotmesis; 34, 51) dokumentiert. Die klinischen und EMG-Nachuntersuchungen wurden alle 3 Monate bis zum Erreichen des endgültigen Heilungszustandes (Ausheilung vs. Defektheilung) wiederholt. Des Weiteren erfolgte die Dokumentation der postoperativen Früh- und Spätkomplikationen (Speichelfistel, Nachblutung, Wundheilungsstörung, Schmerz usw.).

Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit der SPSS-Software Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL; USA). Alle Daten sind als Mittelwert mit einer Standardabweichung (\pm SD) angegeben. Bei fehlender Normalverteilung der Daten wurden nicht-parametrische Test wie Mann-Whitney U und Kuskal-Wallis Tests angewendet. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$.

3.2.3 Ergebnisse

Patientencharakteristika und Operation

Sechshundneunzig (96) Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Lebensalter betrug 52,4 Jahre. Insgesamt wurde eine laterale Parotidektomie in 79 Patienten durchgeführt, eine totale Parotidektomie in 21 Patienten. Bei 38 Fällen fand sich intraparotideal ein pleomorphes Adenom, in 39 Fällen ein Zystadenolymphom (sog. Warthintumor). Bei 18 Patienten lag eine chronische Parotitis vor. In 5 Fällen fanden sich andere histologische Befunde wie eine Zyste oder eine reaktive Lymphadenopathie. Das mittlere Präparatevolumen, errechnet anhand des pathologischen Befundes, betrug $44,4 \text{ cm}^3$.

Wir verglichen die Operationsdauer bei einer lateralen und totalen Parotidektomie in beiden Gruppen. Die laterale Parotidektomie wurde in der EMG-Monitoring-Gruppe signifikant schneller durchgeführt ($115,3 \pm 37,4$ versus $141,2 \pm 53,9$), als in der Kontrollgruppe. Die Operationszeit für die totale Parotidektomie war in beiden Gruppen vergleichbar.

Peri- und postoperative Komplikationen

Direkte postoperative Komplikationen traten bei 15 Patienten (5 in der EMG- und 10 in der Kontrollgruppe) auf: es waren Wundheilungsstörungen in 9 Fällen, Nachblutung und Speichelfisteln in jeweils 3 Fällen. Über Schmerzen und Missempfindungen klagten 3 weitere Patienten. Die Komplikationen traten unabhängig von Gebrauch des EMG-Monitoring (EMG-Monitoring- bzw. Kontroll-Gruppe) und Operations-Art (laterale bzw. totale Parotidektomie) auf.

In 41 Patienten trat eine direkte postoperative Fazialisparese auf (19 in der EMG- und 22 in der Kontroll-Gruppe, $P = 0,21$). Es handelte sich dabei um eine inkomplette

Parese mit einem mittleren House Brackmann Score 2,15 (2,32 in der EMG-Gruppe, 2,0 in der Kontrollgruppe; $P = 0,25$). Die postoperative Fazialisparese nach einer lateralen und totalen Parotidektomie trat gleich oft ohne signifikanten Unterschied in der EMG- und in der Kontrollgruppe auf (Tab. 5).

	Postoperative Fazialisfunktion (N, % ^A)				Summe	
	Normale Funktion		Fazialisparese			
Operations-Technik	EMG-Gruppe	Kontrollgruppe	EMG-Gruppe	Kontrollgruppe		
Laterale Parotidektomie	29 (71)	22 (58)	12 (29)	16 (42)	79	$p = 0.23$
Totale Parotidektomie	2 (22)	6 (50)	7 (78)	6 (50)	21	$p = 0.21$
Summe	31	28	19	22	100	

Mann-Whitney U -Test; $p < 0,05$
^A % : Prozent pro Gruppe (EMG- vs. Kontrollgruppe)

Tabelle 5. Postoperative Fazialisfunktion in der Kontroll- und der EMG-Monitoringgruppe, in Abhängigkeit von der Operationsmethode.

Bei 41 Patienten wurde die Fazialisfunktion bis zur Ausheilung nachuntersucht. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $3,4 \pm 2,2$ Monate. Das maximale Follow-up betrug 7,9 Monate. Vier Patienten in der EMG- und zwei in der Kontrollgruppe zeigten klinisch Zeichen einer Defektheilung. Bei 5 Patienten konnten Reinnervationspotentiale elektromyographisch nachgewiesen werden. Ein Befund konnte nicht eindeutig definiert werden. Das mittlere HB Score betrug 1,67 (1,74 in der EMG-, 1,50 in der Kontroll-Gruppe; $p = 0,8$). Die endgültige Fazialisfunktion nach maximaler Nachuntersuchungszeit in der EMG- und Kontrollgruppe unterschieden sich nicht signifikant. Weder der Operationsumfang (laterale vs. totale Parotidektomie), noch die Tumorphistologie hatte hier einen signifikanten Einfluss auf

die postoperative Fazialisfunktion. Die Regenerationsdauer, unabhängig von der intraoperativen Monitoring-Art, betrug bis zur Restitutio ad integrum 3,9 und bis zur Defektheilung 6,2 Monate.

3.2.4 Diskussion

Der Nutzen und standardmäßige Gebrauch eines intraoperativem EMG-Monitoring während einer Standard-Parotidektomie wird weltweit kontrovers diskutiert. Einige Studiengruppen konnten zeigen, dass die Zahl der peri- und postoperativen Risiken, insbesondere das Risiko der iatrogenen Fazialisparese während der Parotidektomie gesenkt werden konnte (70). Im Gegensatz hierzu stehen Studien, welche eine verlängerte Operationszeit durch das Handling des Monitoring und seine Kosten unterstreichen (71).

Häufig fallen diese Untersuchungen durch die Inhomogenität des Patientenkollektivs und ihre retrospektiven Design auf. In unserer Studie konnten wir durch den prospektiven fortlaufenden Patienteneinschluß diese Faktoren umgehen. Die EMG- und die Kontrollgruppen bestanden aus einem vergleichbaren Patientenkollektiv mit homogener Geschlechter-, Alter- und Histologie-Verteilung.

Eine direkt postoperative Fazialisparese trat in unserem Patientenkollektiv bei 41 Patienten auf. Bei insgesamt 6 (6%) Patienten fanden wir nach einer max. Nachuntersuchungsdauer von 7,9 Monaten eine bleibende Fazialisparese. Die Anwendung des EMG-Monitorings hatte keinen signifikanten Einfluß weder auf die direkte postoperative, noch auf die Langzeit-Fazialisfunktion ($p = 0,21$ bzw. $p = 0,8$). Im Fall einer bleibenden Parese handelte es sich um eine minimale Gesichtsymmetrie bei Maximalwillkür mit einem Stennert-Index von 0,3 / 2,0 (HB

II). Das elektromyographische Ergebnis bei einer bleibenden Parese war vergleichbar in beiden Gruppen. Die Paresedauer bis zur kompletten Ausheilung bzw. bis zur Defektheilung (klinischer und elektrophysiologischer Nachweis) unterschied sich nicht signifikant in beiden Gruppen (Restitutio ad integrum nach $3,9 \pm 1,7$ Monaten, $p = 0,30$; Defektheilung nach $6,2 \pm 1,1$ Monaten; $p = 1,0$).

Die Dauer der lateralen Parotidektomie war signifikant kürzer in der EMG-Gruppe, im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Ob die Schnelligkeit der Präparation auf die unterschiedliche Erfahrung des Operateurs zurückzuführen war, wird in unseren nächsten Studien geprüft.

Es wird spekuliert, dass weitere Faktoren außer chirurgische Erfahrung das postoperative Ergebnis nach Parotidektomie signifikant beeinflussen (Histologie, Tumorgröße usw.; 22, 70, 71). Durch unsere Daten konnten wir diesen Zusammenhang nicht sicher bestätigen: Die postoperative Fazialisfunktion war in beiden Gruppen unabhängig von der Wahl der Operationsmethode (laterale vs. totale Parotidektomie) und unabhängig vom Gebrauch des EMG-Monitorings. Auch die Tumorgröße und –Histologie zeigten keinen Einfluss auf die postoperative Fazialisparese. Die postoperative Komplikationsrate war vergleichbar in beiden Gruppen und unabhängig vom EMG-Monitoring.

Die EMG- und die Kontrollgruppe umfasste eine unterschiedliche Fallzahl an Patienten mit chronischer Parotitis (14 vs. 4 in der EMG- und Kontrollgruppe), so dass alle Patienten mit der Diagnose der chronischen Parotitis aus der Auswertung nachträglich ausgeschlossen wurden. In die Studie wurden nur Patienten mit gutartigen Tumoren eingeschlossen, so dass wir keine Aussage zur Wertigkeit des EMG-Monitorings während der Chirurgie bösartiger Ohrspeicheldrüsentumoren treffen konnten.

Durch die Standardisierung der Operationsmethode und einen hohen Ausbildungslevel in beiden Universitätskliniken konnte die niedrige Rate der Komplikationen und der postoperativen Fazialisparese erklärt werden. Das mikroskopische Operieren spielt, unserer Meinung nach, eine Schlüsselrolle bei der Parotischirurgie und sollte nicht nur aus medikolegalen Gründen als „internationaler Standard“ angesehen werden (14). Des Weiteren erfordert die Parotischirurgie operative Erfahrung, so dass Eingriffe dieser Art nicht für Anfänger geeignet sind.

Der Nutzen des EMG-Monitoring könnte jedoch bei Revisionseingriffen oder in besonders anspruchsvollen Situationen (z.B. bei Fehlbildungen) höher sein. Diese Aspekte sollten in weiteren Untersuchungen validiert werden.

3.2.5. Schlussfolgerung

In unserer Studie konnten wir keinen signifikanten Einfluss des intraoperativen EMG-Monitorings, angewendet zusätzlich zum optischen Monitoring, auf die postoperative Fazialisfunktion oder die Komplikationsrate während einer Standard-Parotidektomie feststellen. Die Dauer der lateralen Parotidektomie war in der EMG-Monitoringgruppe signifikant kürzer. Die Gesamt-Operationsdauer war jedoch unabhängig von dem Gebrauch des zusätzlichen EMG-Monitorings.

3.3 Hypoglossus-Fazialis-Jump-Anastomose ohne Nerveninterponat

Referenz (72):

IV. Beutner D, Luers JC, Grosheva M. Hypoglossal-Facial-Jump-Anastomosis without an Interposition Nerve Graft. Laryngoscope. 2013 Oct;123:2392-6.

3.3.1 Fragestellung

Die Hypoglossus-Fazialis-Anastomose (HFA) stellt heutzutage eine der meist angewendeten Methoden zur Reanimation einer länger bestehenden peripheren Fazialisparese dar (39, 55, 56). Bei der HFA werden die Axone des N. hypoglossus zur Reinnervation des distalen Stumpfes des N. facialis genutzt. Bei der klassischen HFA-Methode wurde der N. hypoglossus komplett durchgetrennt und End-zu-End mit dem distalen Stumpf des N. facialis anastomosiert (Abb. 7a). Hierbei ging die Innervation der jeweiligen Zungenhälfte verloren und führte zur Dysfunktion und – Atrophie des Zungenkörpers (57). Seit 1991 konnte die klassische Methode durch May et al. modifiziert werden: bei der Hypoglossus-Fazialis-Jump-Anastomose (HFJA) wurde N. hypoglossus zu 1/3 inzidiert und über einen Spendenerven-Interponat (i.d.R. vom N. auricularis magnus oder N. suralis) mit dem distalen N. facialis End-zu-Seit anastomosiert (58, Abb. 7b). Bei dieser Technik umging man den Funktionsverlust der Zungenmuskulatur. Jedoch nahm man einen erhöhten operativen Aufwand durch die Durchführung von 2 Anastomosen und die Präparation der Nerveninterponate in Kauf. Des Weiteren führte die Entnahme des Spendenerven zu einem Sensibilitätsverlust im jeweiligen Versorgungsgebiet.

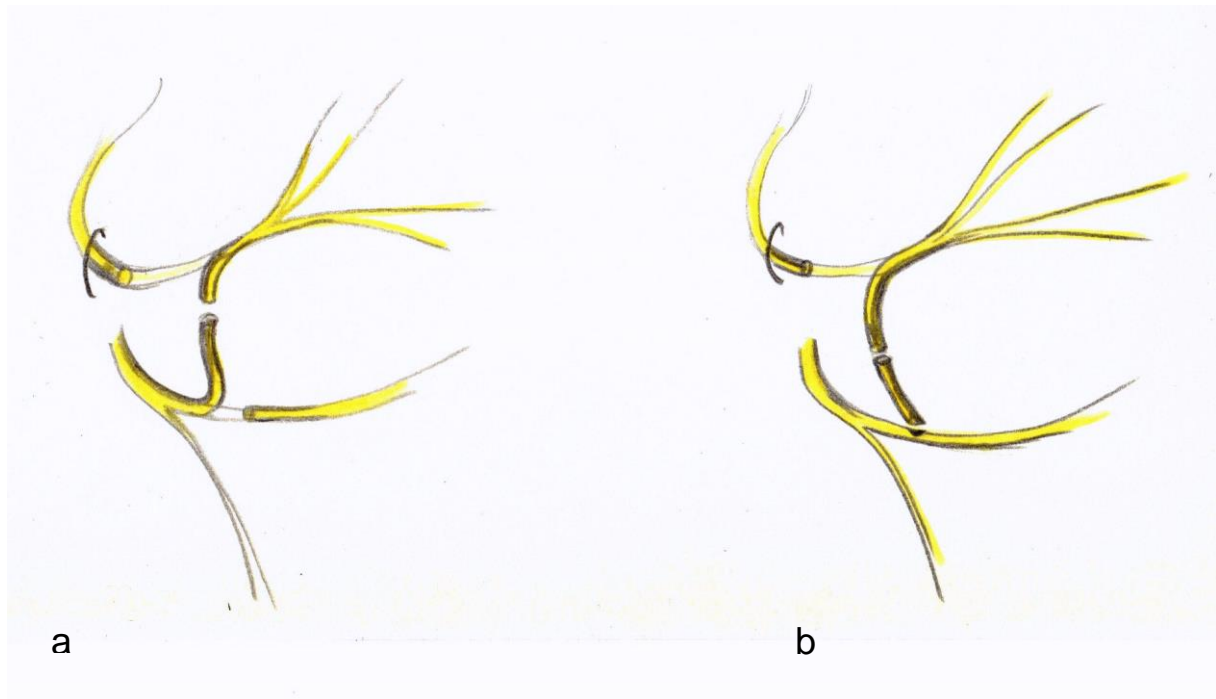


Abbildung 7. Schematische Abbildung der klassischen Hypoglossus-Fazialis-(End-zu-End) Anastomose (a) und der Hypoglossus-Fazialis-Jump-Anastomose mit einem Nerveninterponat (b).

Im Folgenden beschreiben wir eine modifizierte HFJA Methode, bei welcher der distalen Stumpf des N. facialis direkt End-zu-Seit an den N. hypoglossus ohne einen Nerveninterponat angeschlossen wird und stellen die retrospektiven Ergebnisse vor.

3.3.2 Material und Methoden

Indikation

Die im Folgenden durchgeführte Fazialis-Reanimationstechnik wurde bei Patienten mit einer lang-bestehenden peripheren Fazialisparese und einem beiderseitig intakten N. hypoglossus durchgeführt. Die Indikation zur Fazialisrekonstruktion wurde

gestellt, wenn die Dauer der Fazialisläsion unter 2 Jahren lag und der Läsionsort proximal des Ggl. geniculi lokalisiert war (Abb. 1). Bei allen Patienten wurde vor der Rekonstruktion eine erfolgreiche spontane Fazialisreinnervation im wiederholten Nadel-EMG ausgeschlossen. Bei einem Patienten wurde die Operationsindikation 30 Monate nach Paresebeginn auf seinen Wunsch gestellt. Bei allen Patienten wurde die Hörfunktion mit einem Tonaudiogramm präoperativ dokumentiert.

Operationsmethode

Es wurde ein Y-geformter Hautschnitt durchgeführt: die Blair-Inzision (21) wurde hiermit durch den Schnitt zur Mastoidektomie erweitert. Während der Mastoidektomie wurde der N. facialis in seinem tympanalen und mastoidalen Segment dargestellt und bis zum Ggl. geniculi mobilisiert. Hierbei wurden Incus und Stapes über eine posteriore Tympanotomie dargestellt und in situ belassen (Abb. 8b). Nach Dissektion des N. facialis aus dem Fallopischen Kanal und aus dem Foramen stylomastoideum wurde der Nerv unmittelbar am Ggl. geniculi abgesetzt (Abb. 8a,b). Hiernach erfolgte die Darstellung des extratemporalen Anteils des N. facialis, wobei der Nerv ca. 1 cm über die Bifurkation hinaus in die Gl. parotis neurolysiert wurde. Nach Identifizierung des N. hypoglossus und der Ansa cervicalis konnte die spannungsfreie HFJA in üblicher Technik durchgeführt werden: Hierzu wurde der N. hypoglossus distal des Austritts von Ansa cervicalis zu 1/3 inzidiert und End-zu-Seit mit dem proximalen Stumpf des N. facialis mittels epineural gesetzten Einzelknopfnähten (Ethicon, Johnson&Johnson Medical GmbH, Nordstedt, Deutschland) anastomosiert (Abb. 8c). Bei insuffizientem Lidschluß bei Lähmung des M. orbicularis oculi wurde intraoperativ ein Goldgewicht (sog. Gold weight) zur Prävention einer Keratokonjunktivitis implantiert. Am Ende der Operation erfolgte nach Einlage einer Redon-Drainage der mehrschichtige Wundverschluß.

Postoperatives Vorgehen und Follow-up

Nach Entfernung der Wunddrainage am 2. postoperativen Tag wurde eine allgemeine körperliche Schonung für eine Woche und Vermeiden von raschen und exzessiven Hals- und Kopfbewegungen für 4 bis 6 Wochen empfohlen.

Die erste Nachuntersuchung erfolgte frühestens 8 Wochen, spätestens 3 Monate postoperativ. Während der Nachuntersuchungen wurden Fazialisfunktion, Lidschluss und die postoperativen Wundverhältnisse beurteilt. Der Ausmaß der Fazialisparese wurde mit dem House Brackmann Score und Stennert Index evaluiert (31, 33); mit einem Nadel-EMG wurde der Ausmaß der Reinnervation der mimischen Muskulatur beurteilt (51).

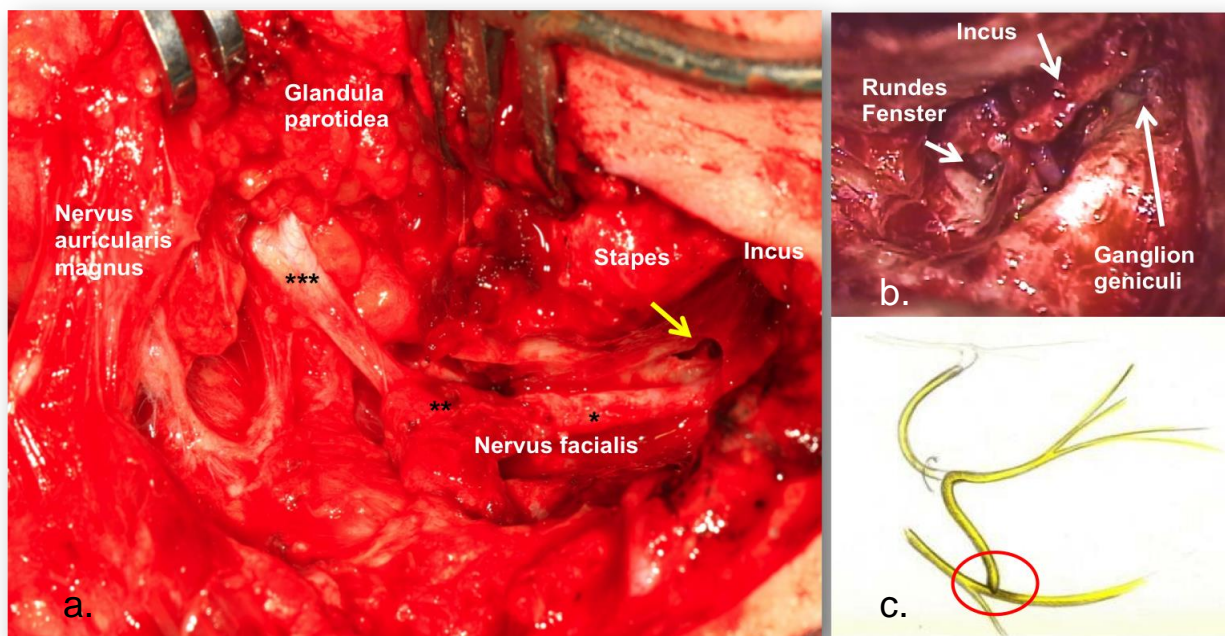


Abbildung 8. Intraoperativer mikroskopischer Situs links: (a) der N. facialis ist in seinem tympanalen, mastoidalen (*) und extratemporalen (***) Segment dargestellt. Der Nerv wurde aus dem Foramen stylomastoideum (**) frei präpariert. In (b) ist das tympanale Segment dargestellt. In (c) schematische Darstellung der modifizierten HFJA-Methode.

3.3.3 Ergebnisse

Die modifizierte HFJA wurde in fünf Patienten in einem Zeitraum von 3 Jahren durchgeführt. Bei 2 Patienten bestand die periphere Fazialisparese aufgrund eines sich in den inneren Gehörgang ausdehnenden Cholesteatoms, bei 2 weiteren Patienten nach Entfernung eines KHBW-Tumors und bei einem weiteren nach einer Laterobasis-Fraktur. Die mittlere Paresedauer bis zur Fazialisrekonstruktion betrug 19,5 Monate (Tab. 6). Präoperativ bestand bei allen Patienten eine komplette periphere Fazialisparese mit dem HB Score 5 bis 6. Im EMG konnten keine Willkürpotentiale detektiert werden. Alle Patienten waren auf der OP-Seite als Folge der Grunderkrankung ertaubt.

In 5 Patienten wurde die modifizierte HFJA komplikationslos durchgeführt. In 3 Patienten wurde zusätzlich ein Oberlidgewicht (sog. gold weight) implantiert (Tab. 6).

Die erste Nachuntersuchung fand durchschnittlich nach 4,3 Monaten statt. Die Patienten 3,4 und 5 wiesen bereits zu diesem Zeitpunkt eine verbesserte mimische Funktion aufgrund des kompletten Lidschlusses auf. Bei Patienten 1 und 2 konnten keine signifikanten Veränderungen der Fazialisfunktion klinisch und elektromyographisch detektiert werden. Jedoch fiel bei allen Patienten ein erhöhter Ruhetonus der Gesichtsmuskulatur auf. Eine Atrophie oder eine Bewegungseinschränkung der Zungenmuskulatur konnte nicht beobachtet werden. Sobald die ersten Reinnervationspotentiale im EMG zu detektieren waren, begannen alle Patienten mit Physiotherapie.

Bei der zweiten Wiedervorstellung, die durchschnittlich 10,0 Monate postoperativ stattfand, zeigte sich bei allen Patienten eine signifikante Verbesserung der Fazialisfunktion (HB Score 3). In allen Patienten konnten im Nadel-EMG

Reinnervationspotentiale in allen getesteten mimischen Muskeln abgeleitet werden. Eine Physiotherapie in Form von Fazialis-Retraining-Therapie und „mime therapy“ (66, 67), unterstützt durch milde Gesichtsmassage wurden durchgeführt.

3.3.4 Diskussion

In dieser Arbeit beschreiben wir eine modifizierte Technik der HFJA ohne einen Spendenerven-Interponat. Durch die zusätzlich durchgeführte Mastoidektomie konnten wir den N. facialis in seinem intratympanalen und mastoidalen Segment gewinnen. Nach Absetzen des Nervs direkt am Ggl. geniculi konnte eine direkte End-zu-Seit-Anastomose mit N. hypoglossus ohne zusätzlichen Nerveninterponat durchgeführt werden.

Bei allen Patienten wurde die Fazialis-Reanimation erfolgreich durchgeführt: nach einem durchschnittlichen Zeitraum von 10 Monaten verbesserte sich die Fazialisfunktion auf House Brackmann Score 3. Neben der Verbesserung des Ruhetonus und der Ruhesymmetrie konnte sogar das „spontane“ Lächeln wieder hergestellt werden.

Der operative Zugang wurde durch die zusätzliche Mastoidektomie erweitert. Die zusätzliche retroaurikuläre Schnitfführung beeinflusste das kosmetische Ergebnis nicht. Es traten keine peri- oder postoperativen Komplikationen auf. Die Zungenmobilität war nicht eingeschränkt.

Bei dieser modifizierten Technik verzichteten wir bewusst auf ein Interponat und eine zusätzliche Nervennaht. Zum einen wird hierbei die „Suche“ nach dem geeigneten Spendenerven überflüssig. Zum Beispiel steht der N. auricularis magnus bei vielen

Revisionseingriffen oder nach bereits erfolgter Parotidektomie nicht mehr zur Verfügung. In diesen Fällen muss häufig der N. suralis als Interponat in einem zusätzlichen Operationsschritt gewonnen werden (56, 58). Zum anderen umgehen wir die zweite Anastomosestelle. Guntinas-Lichius et al. berichteten zwar über eine vergleichbare Qualität und Dauer der Nervenregeneration bei der HFA und HFJA (39, 55), jedoch ist ein direkter Transfer der axonalen Fasern des N. hypoglossus zum N. facialis in mehrerer Hinsicht einer Jump-Anastomose vorzuziehen (53, 56). Während der Regeneration peripherer Nerven wird häufig ein schwannomähnliches Wachstum von Schwannzellen an den Anastomose-Stellen beobachtet; somit kann durch die zusätzliche Naht exzessives axonales Sprouting induziert werden (53). Des Weiteren kann die zweite Anastomose-Stelle als eine zusätzliche Fehlerquelle bei chirurgischem Misserfolg fundieren.

Der empfohlene Zeitraum für die Durchführung einer Nervenkreuznaht wird mit 2 Jahren nach Paresebeginn angegeben (39, 56, 59). Wir führten die modifizierte Fazialis-Reanimation in einem unserer Patienten selbst 30 Monate nach Paresebeginn noch erfolgreich durch. Seine postoperative Fazialisfunktion war vergleichbar mit der der anderen vier Patienten. Auch wenn die aktuellen Publikationen eine Verlängerung der Paresedauer bis zur Rekonstruktion zulassen (39), ist eine frühere Rekonstruktion einer späten vorzuziehen. Derzeitig fehlen die Erkenntnisse über die zentralen und peripheren Veränderungen (der neuronalen Plastizität bzw. der mimischen Muskulatur) bei einer lang-bestehenden Fazialisparese (40).

Alle Patienten wurden nach der Rekonstruktion physiotherapeutisch betreut. Die passive und aktive Fazialis-Rehabilitation (66, 67) wurde durch unsere Logopädinnen den Patienten erläutert und angewendet. Mit der aktiven Phase wurde begonnen,

sobald eine Reinnervation im EMG nachweisbar war. Obgleich der Effekt der Physiotherapie nach Nervenrekonstruktion bis dato kontrovers diskutiert wird, gibt es evidenzbasierte Berichte über ihre Vorteile. Der positive Effekt der Physiotherapie setzt sich unserer Meinung nach aus mehreren Bausteinen zusammen: Durch die passive Stimulation (z.B. durch Massage) der mimischen Muskulatur kann die Muskelatrophie verringert werden (36, 67). Des Weiteren wird durch die passive sensorische und sensible Stimulation des N. trigeminus die Fazialisreinnervation günstig beeinflusst (73-76). Zudem nimmt der / die Patient/in sein / ihr Gesicht durch die täglichen Übungen besser wahr, so dass er / sie bei zunehmender mimischer Reinnervierung die willkürliche Aktivierung präziser „steuern“ und somit die Synkinesien mildern kann. In der ersten Linie aber zielt die Physiotherapie auf die Aktivierung der Zungenmuskulatur und der Hypoglossus-Axone zur Reinnervierung der mimischen Muskulatur ab. Auch wenn zu Beginn der Reinnervation die Zungenaktivierung benötigt wird, erlaubt die Gehirnplastizität (durch den sog. „synaptic cross-talk“ der Motoneurone des N. hypoglossus und des N. facialis im Hirnstamm) eine spätere automatische Fazialisansteuerung während Willküraktivierung der mimischen Muskulatur (77).

Zur Reanimation des distalen N. facialis wurden mehrere Methoden beschrieben: neben dem Einsatz von Nn. accessorius, phrenicus, trigeminus oder Ansa cervicalis profunda bleibt jedoch der N. hypoglossus der optimale Axondonor zur mimischen Reinnervation (39, 55, 61, 62). Die mögliche Erweiterung der klassischen HFJA durch die Mastoidektomie wurde anlehnend an die Methode von Hüttenbrink et al. (nicht publiziert) durchgeführt und in dieser Arbeit zum ersten Mal detailliert beschrieben.

Es sind jedoch auch mögliche Nachteile der oben dargestellten Transfer-Technik vorhanden. Der modifizierte Zugang profitiert durch die Mastoidektomie. Allerdings wird hierdurch die Operationszeit verlängert. Des Weiteren müssen die Risiken einer Mittelohr-Operation in Kauf genommen werden: z. B. die Incus- oder Stapes-Dislokation durch die Dissektion des intratympanalen und mastoidalen Fazialissegmentes. Daher ist eine strenge präoperative Aufklärung über das mögliche Risiko einer postoperativen Hörminderung bis zur Ertaubung zu empfehlen. Alle unsere Patienten waren vor Beginn der Fazialisrekonstruktion bereits ertaubt. In unserer Studie konnten die Mittelohrstrukturen, incl. Incus, intraoperativ geschont und erhalten werden (Abb. 8b).

3.3.5 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit beschreiben wir detailliert die modifizierte HFJA-Technik, bei der eine direkte Hypoglossus-Fazialis-End-zu-Seit-Anastomose ohne ein Spendenerven-Interponat erfolgreich durchgeführt werden kann. Diese Methode sollte insbesondere in den Fällen erwogen werden, wenn ein intakter intramastoidaler N. facialis distal des Ggl. geniculi zur Verfügung steht. Hierbei stellt die modifizierte Methode eine vergleichbare Alternative zu der klassischen HFJA dar. Sie profitiert von der direkten End-zu-Seit Anastomose, dem Erhalt des N. auricularis magnus und umgeht die Dissektion eines Spendenerven-Interponats sowie eine zweite Anastomosestelle.

Patient	Geschlecht	Seite	Ätiologie	Alter	Paresedauer (in Monaten)	präop. HB Score	Gold weight	1. Follow-up (Monate postop.)	2. Follow-up (Monate postop.)	HB-Score bei 2. WV	EMG bei 2. Follow-up
1	männlich	rechts	Trauma	36	22	V	nein	6	16	III	Reinnervation
2	weiblich	rechts	KHBW-Tumor	6	14	V	nein	5	11	III	Reinnervation
3	männlich	rechts	Cholesteatom	45	30	V	ja	4	10	III	Reinnervation
4	weiblich	links	Cholesteatom	68	12	VI	ja	2	7	III	Reinnervation
5	männlich	links	KHBW-Tumor	25	25	V	ja	3	8	III	Reinnervation

Legende:
EMG: EMG-Befund bei der 2. Wiedervorstellung
HB Score: House Brackmann Score (I "normale Fazialisfunktion" bis zu VI "komplette schlaffe periphere Fazialisparese")
Präop: präoperativ; postop. : postoperativ

Tabelle 6. Patienten-Charakteristika.

3.4 Mechanische Stimulation des Vibrissen-Muskels der adulten Ratte nach Läsion des peripheren N. facialis führt zu einer vollständigen Wiederherstellung der Funktion.

Referenz (78):

*V. Angelov DN, Ceynowa M, Gutinas-Lichius O, Streppel M, **Grosheva M**, Kiryakova SI, Skouras E, Maegele M, Irintchev A, Neiss WF, Sinis N, Alvanou A, Dunlop SA. Mechanical stimulation of paralyzed vibrilla muscles following facial nerve injury in adult rat promotes full recovery of whisking. Neurobiol Dis 2007; 26(1):221-242.*

3.4.1 Fragestellung

Nach einer peripheren Läsion des N. facialis kommt es zu einer Reihe morphologischer Veränderungen an der Läsionsstelle, im Hirnstammkern und an der peripheren muskulären Synapse (35, 53). Zum einen beobachtet man ein überschüssiges Sprouting an der Läsionsstelle, das einer Verzweigung und Mehraussprossung der Axone entspricht, sowie eine Re-Organisation der Nervenfaserbündel (36, 53). Des Weiteren entsendet jedes geschädigte Axon bis zu 25 Kollateralen. Dies führt zu einer exzessiven „Überversorgung“ der Zielmuskulatur (in diesem Fall der mimischen Muskulatur). Zum anderen kommt es zu einer Reinnervation teils antagonistisch wirkenden Muskeln (sog. „autoparalytisches Syndrom“, 38). Zentral, im Hirnstammkern, führt solche Reorganisation zum Verlust der myotopischen Anordnung der Perikarya (36, 53). Zudem beobachtet man peripher, an der terminalen Synapse, ein intramuskuläres, also terminales Sprouting: Die Axone verzweigen sich präsynaptisch und formen größere motorische Einheiten, so dass eine deutlich größere Anzahl der Muskelfasern von einer Axon-Endigung

innerviert wird. Diese synaptische „Polyinnervation“ führt zum Funktionsverlust aufgrund der De-Synchronisation (53).

In der Vergangenheit konnten wir in mehreren Tierversuchsmodellen zeigen, dass eine Sprouting-Reduktion an der Läsionsstelle zum Beispiel durch Applikation von neutralisierenden Antikörpern oder durch Mikrotubuli-Stabilisierung, erreicht werden kann (36, 53, 79). Jedoch führten die Maßnahmen nicht zu einer signifikanten Funktionsverbesserung der Vibrissenbewegung der Ratte. In Tieren, bei welchen eine Funktionsverbesserung auftrat, konnten wir jedoch eine Reduktion der polyinnervierten muskulären Endplatten im Zielmuskel nachweisen (36, 53).

Im klinischen Alltag existieren mehrere therapeutische Ansätze zur Behandlung denervierter Muskulatur. Die wichtigsten Methoden sind die Elektrostimulation (ES) des denervierten Muskels bzw. des geschädigten Nerven und die manuelle Physiotherapie („manuelle Stimulation“; MS; 67, 80). Diese Therapieformen werden derzeit nichtstandardisiert angewendet und in der klinischen Praxis kontrovers diskutiert. Es fehlen die notwendigen validen kontrollierten Studien zum sicheren Nachweis der Wirksamkeit. Jedoch konnte ein positiver Effekt der ES durch die Reduktion der polyinnervierten Endplatten am denervierten M. soleus nachgewiesen werden (77, 80). Auf der anderen Seite wurde eine induzierte Muskelatrophie und Fibrose durch die Elektrostimulation beschrieben (80). Die manuelle Physiotherapie, die aus milder Massage, Wärme oder Kälteanwendungen und isolierten submaximalen Muskelbewegungen besteht, findet bereits weltweit Anwendung zur supportiven Therapie einer Fazialisparese am Menschen (66, 67, 74). Es existieren jedoch nur evidenzbasierte Erfolgsberichte über die Reduktion der Defektheilungsrate und Synkinesien (66).

Ziel unserer Arbeit war es, die Auswirkung der mechanischen Stimulation (MS) nach Läsion des N. facialis am Tiermodell zu untersuchen. Evaluiert wurden zum einen die

morphologischen Veränderungen an der muskulären Endplatte des Vibrissenmuskels, zum anderen die funktionelle Erholung der Vibrissenbeweglichkeit.

3.4.2 Material und Methoden

Alle Tierexperimente wurden nach der entsprechenden Tierversuchsgenehmigung (AZ 50.203.2 - K35, 6/06 vom 04.04.2006 und AZ 9.93.2.10.31.07.299 vom 28.12.2011) durchgeführt.

Das Tiermodell und Gruppeneinteilung

Für den Versuch wurden 108 erwachsene Wistar Ratten (strain HsdCpb:WU, Harlan-Winkelmann, Borcheln, Deutschland) mit einem Gewicht von 175-200g in standardisierter Umgebung mit einem Tag/Nach-Zyklus von jeweils 12 Stunden unter Laborbedingungen gehalten.

Es wurden 7 Gruppen gebildet, wobei die Gruppe 1 aus 16 nicht-operierten Tieren (sog. Kontrollgruppe) bestand. In Gruppen 2 bis 7 wurde eine einseitige Fazialisläsion (Fazialis-Durchtrennung und End-zu-End-Naht, FFA) durchgeführt (s. unten). Die Tiere aller Gruppen wurden 2 Monate nach Versuchsbeginn (entspricht dem OP-Tag) video-analysiert (s. *Funktionsanalyse*) und 11 Tage danach mit 4%igem Formaldehyd in 0,1M Bi-Phosphat-Puffer (pH 7,4) perfundiert. Zur morphologischen Analyse wurde in 8 Tieren pro Gruppe eine retrograde Markierung der Neurone durchgeführt und der Ausmaß des axonalen Sprouting analysiert (s. *retrogrades Tracing*). In weiteren 8 Tieren der jeweiligen Gruppe wurde der rechtsseitige Vibrissenmuskel, M. levator labii superioris (LLS) hinsichtlich der Polyinnervation der Motor-Endplatten direkt nach der Perfusion histologisch aufgearbeitet und immunhistochemisch untersucht (s. *Zielmuskel-Analyse*).

Die Gruppeneinteilung wird in der Tab. 7 dargestellt. Neben der FFA wurden die Tiere, je nach Gruppe, manueller Stimulation des ipsilateralen oder kontralateralen

LLS, dem Bewegung- und Propriozeption-förderndem postoperativen „Training“ oder einer „Placebo-Stimulation“ (s. „*Placebo-Stimulation*“) unterzogen.

Fazialisläsion und Naht

Alle Tiere der Gruppen 2 bis 7 wurden unter intraperitoneal applizierter Vollnarkose mit Ketamin und Xylazin (100mg Ketanest®, Perker-Davis / Pfitzer, Karlsruhe, Deutschland und 5mg Rompun®, Bayer, Leverkusen, Deutschland; per kg/KG) rechtsseitig durch einen HNO-Chirurgen (M. Grosheva) operiert. In mikrochirurgischer Technik wurde der N. facialis peripher des Foramen stylomastoideum identifiziert und distal des N. auricularis posterior komplett durchgetrennt. Hiernach erfolgte eine direkte End-zu-End Naht (FFA) mit zwei 11-0 Ethilon-Nähten (Ethicon, Nordstedt, Deutschland).

Nr. (Gruppe)	Behandlung	Gruppen- größe (Anzahl der Ratten)	Video- Bewegungs analyse	Retrogrades Tracing	LLS- Analyse
1	Intakt	16	16	8	8
2	FFA rechts	16	16	8	8
3	FFA rechts + Spezialkäfig	16	16	8	8
4	FFA rechts + MS rechts	32*	32	8**	8**
5	FFA rechts + Spezialkäfig + MS rechts	16	16	8	8
6	FFA rechts + MS links	6	6	6***	6
7	FFA rechts + Placebo- MS	6	6	6***	6

Legende:

FFA: Fazialis-Fazialis-Anastomose

MS: manuelle Stimulation

LLS: M. levatos labii superioris

* Gruppe 4: Subgruppen a-d mit manueller Stimulation (MS) für eine (4a), 2 (4b), 5 (4c) und 10 min (4d) täglich.

** 8 Tiere der jeweiligen Subgruppe wurden sowohl des retrograden Tracing, als auch der Zielmuskelanalyse unterzogen.

*** In der Gruppen 6 und 7 wurde das retrograde Tracing und die Zielmuskelanalyse an allen 6 Tieren durchgeführt.

Tabelle 7. Gruppeneinteilung und Studiendesign

Standard- versus Spezialunterbringung

Direkt postoperativ erholten sich die Tiere der Gruppen 2 bis 7 in individuellen Käfigen für 24 Stunden. Hiernach wurden Tiere der Gruppen 2, 4, 6 und 7 in Standard-Käfigen zu zweit untergebracht (Größe 425 mm x 266 mm x 185 mm; Techniplast, Buguggiate, Italien). 16 Tiere der Gruppe 3 wurden in drei speziell angefertigten Käfigen gehalten. Die Käfige waren untereinander durch Polykarbonat-Tunnel verbunden (Techniplast, Buguggiate, Italien) und enthielten horizontale und ansteigende Plattformen, sowie Brücken, herabhängende Seile, Kletterleiter und Bälle, die innerhalb der 2 Monate in zufälliger Reihenfolge ausgetauscht und umgestellt wurden, um die tägliche Beweglichkeit, sowie Orientierung der Tiere zu fördern (81). Die Tiere der 5. Gruppe erhielten zusätzliche manuelle Stimulation (s. unten).

Manuelle Stimulation

Die mechanische Stimulation wurde am 1. postoperativen Tag in Gruppen 4, 5 und 6 begonnen. Die Wange und der Vibrissenmuskel (LLS) rechts (Gruppen 4+5) und links (Gruppe 6) wurden täglich, 5 Tage pro Woche, mit nach vorn gerichteten Bewegungen durch ein und die gleiche Person massiert (Abb. 9). In Gruppen 5 und 6 wurde die MS für 5 min täglich durchgeführt. In Gruppe 4 wurde die MS für jeweils eine (4a), 2 (4b), 5 (4c) und 10 min (4d) täglich durchgeführt. Die Stimulationsart ahmte die natürliche Vibrissen-Bewegung nach (aktive Vorwärtsbewegung, „protraction“, und passive Rückwärtsbewegung, „retraction“, 82). Innerhalb der 2-3 Tage postoperativ gewöhnten sich alle Tiere an MS und zeigte keine Gegenwehr.

Placebo-Stimulation

In Gruppe 7 wurden die Tiere ab dem 1. postoperativen Tag täglich 5 Tage pro Woche für 5 Minuten aus dem Käfig herausgenommen und in den Händen gehalten, ohne den LLS mechanisch zu stimulieren (Abb. 9c).

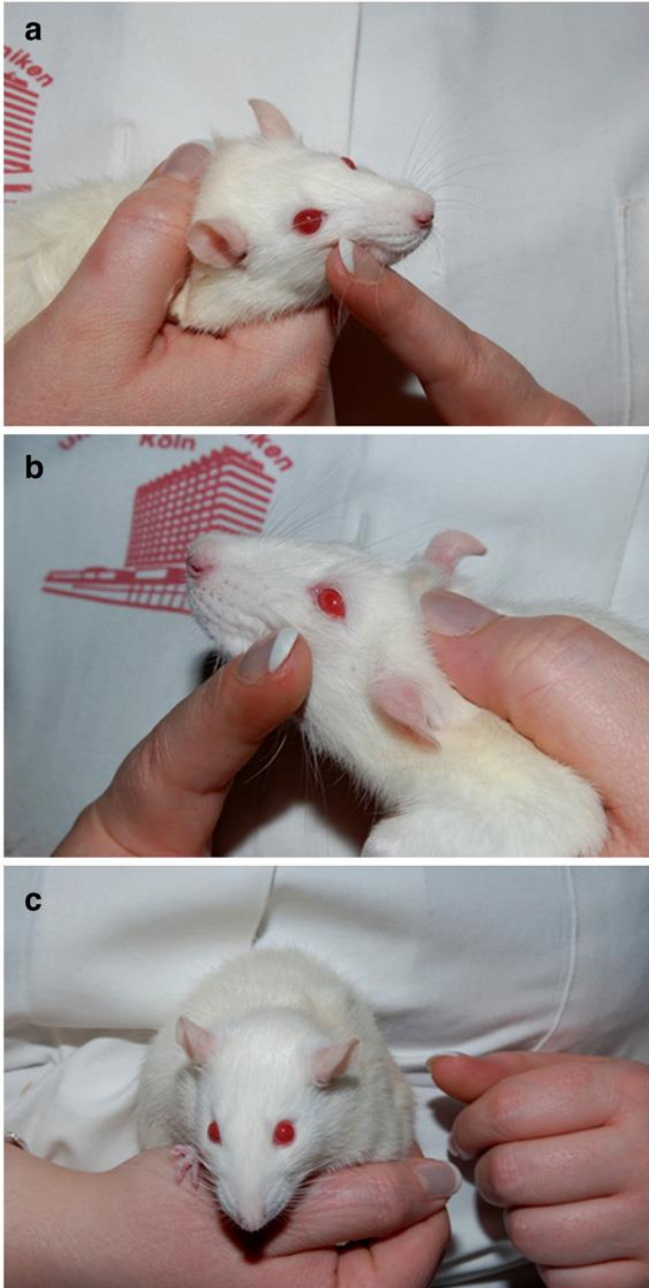


Abbildung 9. *Mechanische Stimulation der operierten, rechten Seite (a), der kontralateralen Seite (b) und die Placebo-Stimulation (c).*

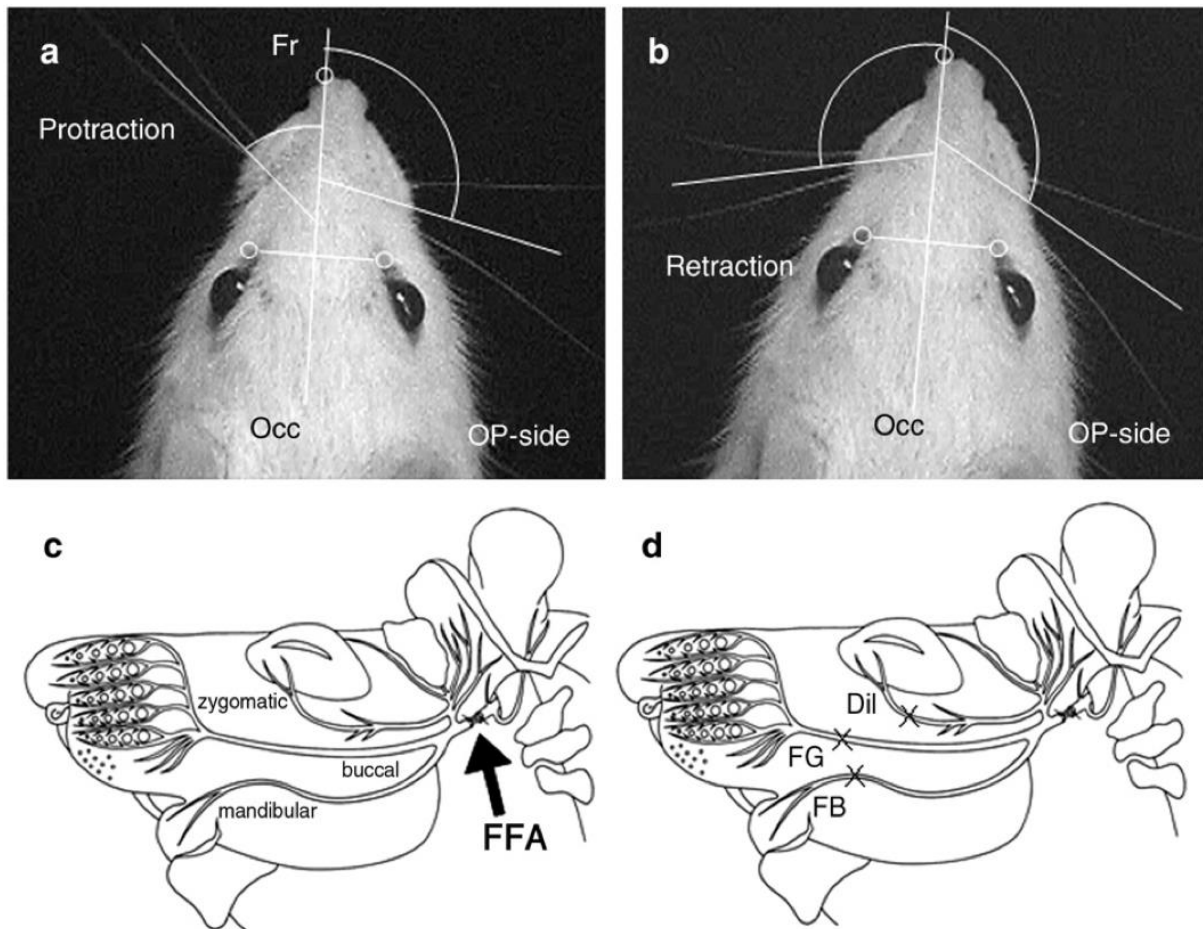


Abbildung 10. Video-Bewegungsanalyse (a, b): Evaluation der Vorwärts- und Rückwärtsbewegung der Vibrissenhaare. Schematische Darstellung des Prinzips des retrograden Tracings: (c) Anatomische Aufteilung der Hauptäste des N. facialis in Rami zygomaticus, buccalis und mandibularis. (d) die Markierung der jeweiligen Fazialis-Äste mit Farbstoffen Dil, Fluoro Gold (FG) und Fast Blue (FB).

Video-gestützte Bewegungsanalyse

Der Vibrissenmuskel (LLS) der Ratte wird durch den R. buccalis des N. facialis innerviert (Abb. 10). Somit lässt sich die Funktionserholung nach einer Fazialisläsion anhand der Wiederherstellung der Vibrissenbewegung feststellen (36, 53, 83). Für die biometrische Analyse der Vibrissenbewegung wurden alle Barthaare bis auf zwei

pro Seite unter Äther-Narkose gekürzt (eine vordere und eine hintere Vibrisse wurden belassen; Abb. 10a, b). Während der Schnüffelbewegung wurde die Tierschnauze mit einer Videokamera (Panasonic NV DX-110 EG) für 3-5 Minuten gefilmt. Für die Computer-assistierte Analyse wurde bei jedem Tier eine geeignete 1,5 sek. Sequenz ausgesucht (36). Alle Markierungen erfolgten durch 3 verblindete Beobachter. Hierbei dienten die Nasenspitze und der mediale Augenwinkel als Referenzpunkte. Zur Analyse wurden die Vibrissenbasis und –Spitze markiert. Die Vorwärts- und Rückwärtsbewegung („protraction“ bzw. „retraction“ , in Winkelgrad pro sec.), die Amplitude (Differenz zwischen der maximalen Vor- und Rückwärtsbewegung in Winkelgrad), Winkelgeschwindigkeit und Winkelbeschleunigung während der Vorwärtsbewegung (Winkelgrad pro sec.) wurden computer-assistiert berechnet (36, 53).

Retrogrades Tracing

Nach einer peripheren Durchtrennung des N. facialis kommt es aufgrund von axonalem Sprouting zu einer Reorganisation des Fazialis-Kerngebiets im Hirnstamm (Abb. 11a). Appliziert man einen fluoreszierten Tracer (Dil (1,1-Dioctadecyl-3,3,3',3'-Tetramethylindocarbocyanin Perchlorat, Molecular Probes, Leiden, Niederlande; Fluoro-Gold (FG, Fluorochrome Inc., Denver, Colorado, USA) bzw. Fast Blue, (FB, EMD-Chemie GmbH, Großumstadt, Deutschland) in den jeweiligen Nervenast, so wird dieser innerhalb von 10 Tagen retrograd in das Perikaryon transportiert (s. unten; Abb. 10d; 36, 53, 84). Somit kann die Reorganisation der Perikarya im Hirnstammkern des N. facialis sichtbar gemacht werden (36, 53). Werden die Perikarya doppelt oder gar dreifach gefärbt, entspricht dieses einem peripher stattgefundenen axonalen Sprouting. Im Hirnstammkern des intakten N. facialis der Ratte wird dagegen kein axonales Branching beobachtet (0%; 36, 53).

Einen Tag nach erfolgter Video-Bewegungsanalyse wurden alle Tiere erneut in Vollnarkose (s.o.) operiert: nach bukkaler Inzision rechtsseitig wurden die Hauptäste des N. facialis identifiziert (R. zygomaticus, R. buccalis und R. mandibularis; Abb. 10d) und mit fluoreszenten Farbstoffen (*Dil* (1,1-Dioctadecyl-3,3,3',3'-Tetramethylindocarbocyanin Perchlorat, Molecular Probes, Leiden, Niederlande; *Fluoro-Gold* (FG, Fluorochrome Inc., Denver, Colorado, USA) bzw. *Fast Blue*, (FB, EMD-Chemie GmbH, Großumstadt, Deutschland) markiert. Der jeweilige Farbstoff wurde für 30 min. in situ belassen, hiernach mit 0,9%igem NaCl heraus gespült und die Wunde verschlossen. Nach 10 Tagen wurden die anästhesierten Tiere in 4%igem Formaldehyd in 0,1M Bi-Phosphat-Puffer (pH 7,4) perfundiert. Nachdem der Hirnstamm der Ratte heraus präpariert wurde, erfolgen Vibratom-Schnitte (50 µ), die seriell auf die Objektträger aufgezogen und getrocknet wurden (36, 53).

Fluoreszenzmikroskopie

Unter einem Fluoreszenzmikroskop (Zeiss, Oberkochen, Deutschland) und unter Verwendung von Filter-Serien (AHF Analysetechnik, Tübingen, Deutschland) konnten die Perikarya im Fazialishirnstammkern identifiziert und dem jeweiligen peripheren Ast nach entsprechender Farbmarkierung zugeordnet werden (Abb. 12). Wir verwendeten ein CCD Videokamera-System (Optronics DIE-470, Goleta, CA, USA) in Kombination mit einer Bildanalyse-Software Optimas 6,5 (Optimas Cooperation, Bothell, Washington, USA). Hiermit konnten auf den Hirnstammschnitten die jeweiligen Dil-, FB-, und FG-Masken erstellt werden, die wiederum übereinandergelegt, doppelt-markierte Perikarya kennzeichneten (Abb. 11b-d; 36, 84).

Die Zellen wurde durch einen verblindeten Beobachter manuell ausgewertet (84). Auf jedem 3. Schnitt wurden unter Verwendung des jeweiligen Dil-, FG- oder FB-Filter

die markierten Zellen gezählt. Unter Verwendung des Dil+FG und des Dil+FB-Filtern wurde die Anzahl der doppelmarkierten Neurone bestimmt (36, 37).

Zielmuskel-Analyse

Für die immunhistochemische Analyse der Veränderungen an der muskulären Endplatte wurde der Vibrissenmuskel (LLS) heraus präpariert, im flüssigen Stickstoff tiefgefroren und in 30 µ-dicke Schnitte mithilfe eines Kryostats geschnitten. Es erfolgte eine immunhistochemische Markierung mit polyklonalen Kaninchen-Antikörper (AK) gegen neuronalen Klasse-III-Tubulin (Covance, Richmond, CA, USA, No. PRB-435P, 1:1000) und Cy3-konjugierten Anti-Kaninchen IgG (1:400, Sigma). Zur Darstellung der motorischen Endplatten erfolgte die Schnittelefärbung mit Alexa Fluor 488- konjugiertem Bungarotoxin (Molecular Probes, Leiden Niederlande; 1:1000). Die Beta-Tubulin-Färbung stellte die axonalen Aufzweigungen dar, wobei die Färbung der Acetylcholin-Rezeptoren mit Alpha-Bungarotoxin die Identifizierung der Endplatten erlaubte (Abb. 12; 36). Somit konnten wir die Anzahl der terminalen axonalen Aufzweigungen, die eine Endplatte erreichten, identifizieren (Abb.12a). Erreichten 2 oder mehr Axone eine Endplatte, wurde diese als „polyinnerviert“ bezeichnet (Abb. 12b; 36, 77). Die Anzahl der Endplatten wurde unter einem Mikroskop (40fache Vergrößerung) durch einen verblindeten Untersucher ausgezählt.

Statistische Evaluation

Die statistische Analyse erfolgte mit der Statistica 6.0 Software (StatSoft, Tulsa., OK, USA). Eine One-way-ANOVA Analyse mit post hoc Turkey Test wurden verwendet. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$

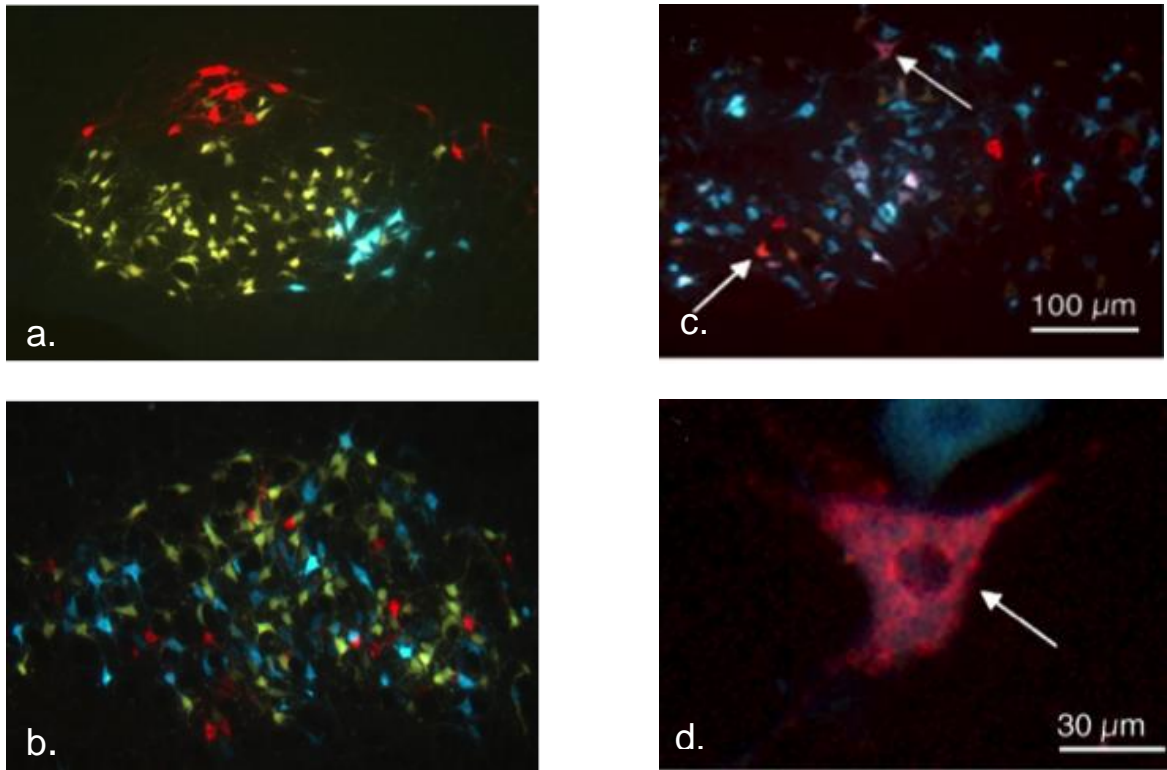


Abbildung 11. Mikroskopische Darstellung des Fazialis-Hirnstammkerns mit entsprechender Farbmarkierung. (a) Myotopische Anordnung der Subnuklei: Ramus (r.) zygomaticus in rot (Dil), R. buccalis in gelb (FluoroGold, FG) und R. marginalis mandibulae in blau (FastBlue, FB). (b) Verlust der Myotopie im Nucleus nach Fazialisläsion mit (c) doppeltmarkierten Neuronen (FB + Dil) oder (d) FG + Dil.

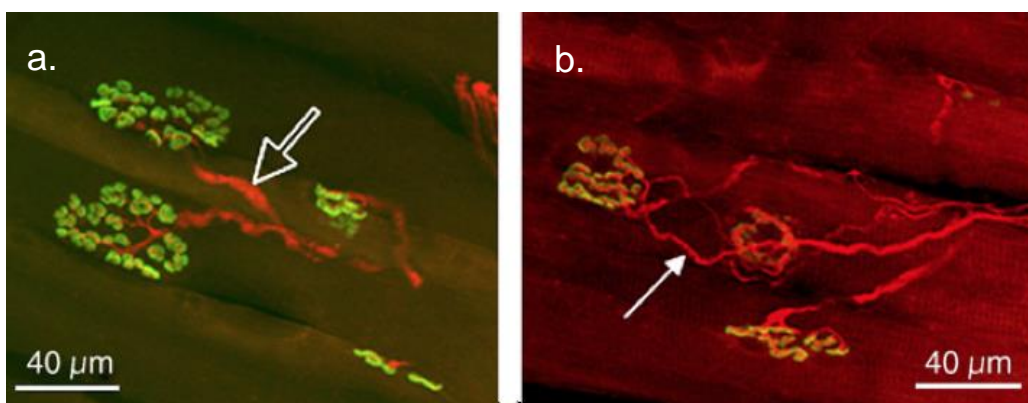


Abbildung 12. Immunhistochemische Darstellung der motorischen Endplatten im Vibrissenmuskel (LLS). (a) Monoinnervierte Endplatten, die durch ein einzelnes Axon versorgt werden. In (b) sind die terminalen axonalen Aufzweigungen deutlich dargestellt.

3.4.3 Ergebnisse

Vibrissenfunktion

Durch die mechanische Stimulation für 5 bis zu 10 min. täglich konnte die Vibrissenfunktion nach FFA signifikant verbessert werden (Tab. 8): die Bewegungsamplitude und –Geschwindigkeit näherte sich den Parametern der gesunden Tieren an und unterschied sich signifikant von den Parametern der nur-operierten bzw. anders stimulierten Tiere.

Nach alleiniger FFA sank die Bewegungsamplitude der Vibrissen bis auf 23% des Normwertes. Auch die Stimulation der Tiere durch Bewegung und kontralaterale mechanische Stimulation bzw. kurzzeitige oder Placebostimulation verbesserten die Bewegungsparameter nicht-signifikant (Tab. 8).

Axonales Sprouting

Der Nucleus n. facialis der Ratte weist eine exakte Myotopie auf: die Neurone des R. zygomaticus sind im dorsalen, des R. buccalis im lateralen und des R. mandibularis im intermediärem Subnukleus lokalisiert (Abb. 11a; 83). Die intakten Axone weisen weder Branching noch Sprouting auf. Somit sind keine doppeltmarkierten Neurone nach retrogradem Tracing im Hirnstamm-Nukleus nachweisbar. Nach einer peripheren Fazialisläsion geht die myotopische Organisation im Nukleus verloren (Abb. 12b; 53). In unserer Arbeit konnten wir in allen Tiergruppen diese Reorganisation beobachten. Die Myotopie konnte nicht durch die mechanische Stimulation wiederhergestellt werden. In allen Versuchsgruppen beobachteten wir ein hohes Ausmaß an axonalem Sprouting: ca. 70% aller Axone waren doppelt-markiert (Abb. 11c). Die zusätzliche mechanische Stimulation, genauso wie alle anderen Therapieregime, hatte keinen signifikanten Einfluss auf das axonale Sprouting.

Polyinnervation der Endplatten des Vibrissenmuskels

Der LLS der intakten Tiere wies nur mono-innervierte Motor-Endplatten auf. Nach Fazialisläsion und FFA waren 53% der Endplatten polyinnerviert. Durch die manuelle Stimulation des LLS konnte die Anzahl der polyinnervierten Endplatten auf 22% gesenkt werden. Die Kombination der manuellen Stimulation mit dem Bewegungstraining (FFA+MS+Spezialkäfighaltung) führte auch zu einer signifikanten Verbesserung der Monoinnervation (Anteil der polyinnervierten Endplatten sank auf 31%; Tab. 9).

Nr. (Gruppe)	Behandlung	Frequenz (in Hz)	Winkel der max. Vorwärtsbe- wegung (Winkel)	Bewegungsamplitude (in Winkel)	Winkel- geschwindigkeit (Winkel/Sec) ¹
1	Intakt	7,0 ± 0,8	62,0 ± 13,2 *	57 ± 13*	1238 ± 503*
2	FFA rechts	6,3 ± 0,5	91 ± 12 #	19 ± 6 #	135 ± 54 #
3	FFA rechts + Spezialkäfig	6,8 ± 0,9	76 ± 6 #	26 ± 5 #	490 ± 187 #
4a	FFA rechts + MS rechts (1min)	6,5 ± 0,5	89 ± 6,2	13 ± 4	175 ± 68
4b	FFA rechts + MS rechts (2min)	6,8 ± 0,9	91 ± 10	14 ± 7	159 ± 127
4c	FFA rechts + MS rechts (5min)	6,6 ± 0,5	66 ± 15*	51 ± 19*	1019 ± 408*
4d	FFA rechts + MS rechts (10min)	6,8 ± 0,8	17 ± 11*	36 ± 18*	781 ± 329*
5	FFA rechts + Spezialkäfig + MS rechts	7,8 ± 2,3	65 ± 16*	55 ± 20*	1124 ± 358*
6	FFA rechts + MS links	6,7 ± 1,0	94 ± 9,5 #	20 ± 9,5 #	368 ± 118 #
7	FFA rechts + Placebo-MS	6,7 ± 0,8	104 ± 10,1 #	18 ± 3,4 #	316 ± 71 #

Legende:

FFA: Fazialis-Fazialis-Naht; MS: mechanische Stimulation

Alle Werte gezeigt ± SD (Standardabweichung)

¹ Winkelgeschwindigkeit bei Vorwärtsbewegung der Vibrissen gemessen in Winkel/sec.

Statistische Signifikanz (ANOVA und post hoc Turkey's Test, p < 0,05):

* statistisch signifikant im Vergleich zur der FFA-Gruppe

statistisch signifikant im Vergleich zu Gruppe der intakten Tiere, FFA + MS und FFA-MS + Spezialkäfighaltung

Tabelle 8. Ergebnisse der Bewegungsanalyse bei intakten und operierten Tieren.

Nr (Gruppe)	Behandlung	Monoinnervierte Endplatten (in %)	Polyinnervierte Endplatten (in %)	Endplatten ohne Innervation (in %)	Endplatten, Gesamt
1	Intakt	100 ± 0,0	0	0	1543 ± 132
2	FFA rechts	45 ± 9,6	53 ± 10,0	2,6 ± 1,8	1326 ± 413
3	FFA rechts + Spezialkäfig	50 ± 15,0	41 ± 15,0	8,9 ± 5,0*	1411 ± 441
4	FFA rechts + MS rechts	69 ± 7,9 *#	22 ± 5,1*#	9,6 ± 3,9*	1640 ± 338
5	FFA rechts + Spezialkäfig + MS rechts	66 ± 11,0*	31 ± 10,0*	2,7 ± 2,0'	1345 ± 319
6	FFA rechts + MS links	38 ± 7,0	60 ± 13,0	2,0 ± 1,6	1237 ± 249
7	FFA rechts + Placebo-MS	39 ± 6,0	57 ± 12,0	5,0 ± 2,1	1402 ± 235

Legende:

FFA: Fazialis-Fazialis-Naht; MS: mechanische Stimulation

Alle Werte gezeigt ± SD (Standardabweichung)

Statistische Signifikanz (ANOVA und post hoc Turkey's Test, $p < 0,05$):

(*) statistisch signifikant im Vergleich zur der FFA-Gruppe;

(#) statistisch signifikant im Vergleich zu Gruppe FFA + Spezialkäfighaltung;

(X') statistisch signifikant im Vergleich zu den Gruppen FFA + Spezialkäfighaltung und FFA + MS.

Tabelle 9. Ergebnisse der immunhistochemischen Analyse des Zielmuskels (*M. levator labii superioris*, LLS): Anzahl der mono- und polyinnervierten Endplatten im Abhängigkeit von der postoperativen Behandlung.

3.4.4 Diskussion

In unserer tier-experimentellen kontrollierten Studie konnten wir zum ersten Mal zeigen, dass die manuelle (mechanische) Stimulation des Zielmuskels zu einer signifikanten Verbesserung der Reinnervation nach einer Läsion der N. facialis führt. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass die erfolgreiche Reinnervation u.a. von der Monoinnervation der motorischen Endplatte abhängt. In unsere Studie konnte die Vibrissenbewegung der Ratte zwei Monate nach Läsion und Naht des peripheren N. facialis durch die tägliche 5- bis 10-minütige Stimulation des M. levator labii superioris (LLS) wieder hergestellt werden. Die „mechanische Stimulation“, die am ersten Tag nach der Fazialisläsion begann, umfasste eine milde Massage und „Streichen“ des LLS in die Bewegungsrichtung der Vibrissen.

Die Wiederherstellung der koordinierten Bewegung der mimischen Muskulatur ist das primäre Ziel nach einer Fazialisparese, unabhängig von Ihrer Ätiologie. Die Reinnervationsqualität (insbesondere durch Minderung der Defektheilungszustände) steht hier im Vordergrund. In einigen klinischen Studien wurde bereits auf den positiven Effekt der sog. „retraining therapy“ oder anderen Physiotherapieformen hingewiesen (66, 67, 74). Unser Tiermodell eignete sich sehr gut zur Evaluation der Bewegungsfunktion bei der Ratte. Die verbesserte Vibrissenfunktion ist hierbei nur auf die isolierte Reinnervation des LLS durch den R. buccalis des N. facialis zurück zu führen (36, 85). Jedoch können hieraus keine Rückschlüsse auf die Fazialisreinnervation beim Menschen gezogen werden. Die menschliche Haut mit sich darin befindlichen Härchen wird z.B. unabhängig vom N. facialis versorgt: zum einen werden die Mm. arrectores pili noradrenergisch sympathisch innerviert. Zum anderen werden die Sensibilität und die Propriozeption der Gesichtshaut durch trigeminale Afferenzen vermittelt (2, 3). Somit ist unklar, in wie weit durch die Physiotherapie tatsächlich die mimische Muskulatur oder nur die trigeminus-

versorgten Hautrezeptoren oder beide stimuliert werden. In der Gruppe 3 wurde durch die Bewegungsanregung die Sensorik der Tiere postoperativ stimuliert. Diese hatte jedoch keinen Effekt auf die motorische Regeneration (Tab. 8 und 9).

In tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Verlust der N. trigeminus-Funktion (z.B. bei simultaner Läsion der afferenten Fasern des N. trigeminus) eine deutlich schlechtere Fazialisregeneration zu erwarten ist (53, 76). Dieser Zusammenhang ist bis jetzt nicht vollständig geklärt. Man vermutet eine zentrale (d.h. kortikale) Re-Adaptation oder –Organisation, die durch den trigemino-fazialen Reflex vermittelt wird (36, 75, 86). Des Weiteren wird ein direkter Einfluss afferenter Axone durch die Ausschüttung von wachstumsfördernden Faktoren, die zu einer Stimulation von Dendritenwachstum und Synapsenmodulation führen, vermutet (87).

Ein weiterer Aspekt einer erfolgreichen Fazialisregeneration basiert auf kortikaler Plastizität und verschiedenen zentral vermittelten Lernvorgängen: zum Beispiel können synkinetisch reinnervierte Muskeln nach einer schwergradige Parese durch eine (EMG-) Feedback-Therapie kontrolliert werden (67). In einer tierexperimentellen Arbeit konnte Tomov et al. eine deutliche Verbesserung der Vibrissenfunktion bei blind-geborenen Ratten nach einer Fazialisläsion feststellen (86).

Bis jetzt existieren mehrere Theorien zu erfolgreicher Regeneration geschädigter motorischer Nerven. Nach einer Fazialisdurchtrennung sind mehrere Vorgänge zu beobachten (36, 53, 85, 87): zum einen kommt es zu einer exzessiven Mehraussprossung der Axone (Sprouting), die sich in sich verzweigen (Branching) und unkontrolliert mehrere Zielmuskeln ansteuern. Dementsprechend finden eine Re-Organisation im Fazialisnukleus im Hirnstamm statt: die myotopische Neuron-Anordnung geht verloren. Des Weiteren findet man am Endmuskel polyinnervierte muskuläre Endplatten durch Verzweigung und multiple Querverbindungen der

präsynaptischen Fasern (78). Durch die voraus gegangene Arbeiten (36, 53, 84) konnten wir eine minimale Verbesserung der Vibrissenfunktion durch die Reduktion des axonalen Sproutings an der Läsionsstelle erreichen. Aktuell konnten wir zusätzlich eine signifikante Funktionsverbesserung durch die Verbesserung der Monoinnervation der Endplatten beobachten. Dies widerlegt nicht nur die Schlüsselrolle des axonalen Sprouting für die erfolgreiche Regeneration (36), sondern bildet eine Grundlage für die zukünftigen Therapieansätze am Zielmuskel (z.B. am mimischen Muskel).

Ob die Elektrostimulation einen gleichwertigen Effekt wie die manuelle Stimulation auf die Fazialisregeneration hat, muss in weiteren Studien geprüft werden.

3.4.5 Schlussfolgerung

In unserer tierexperimenteller Studie konnten wir zeigen, dass nach einer peripheren Fazialisdurchtrennung eine funktionelle Erholung des Vibrissenmuskels durch mehrminutige (>5 min.), regelmäßige tägliche passive manuelle Stimulation des Vibrissenmuskels erreicht werden kann. Eine ungerichtete Förderung des Vibrisseneinsatzes im Spezialkäfig hatte keinen Einfluss auf die Regeneration.

Dies belegt, dass die Verbesserung der Regeneration des N. facialis zwangsläufig mit einer Reduktion der Polyinnervation der motorischen Endplatte einhergeht und diese Vorgänge durch gezielte passive mechanische Stimulation stimuliert werden können. Die aktuellen Ergebnisse spiegeln die im klinischen Alltag angewendete manuelle Physiotherapie wieder und unterstützen ihren positiven Effekt.

3.5 Mechanische Stimulation des Vibrissen-Muskels der Ratte nach peripherer Fazialisläsion führt, im Gegensatz zu Elektrostimulation, zu einer funktionellen Verbesserung der Vibrissenbewegung.

Referenz (88):

*Vi. Skouras E, Merkel D, **Grosheva M**, Angelova SK, Schiffer G, Thelen U, Kaidoglou K, Sinis N, Igelmund P, Dunlop SA, Pavlov S, Irintchev A, Angelov DN. Manual stimulation, but not acute electrical stimulation prior to reconstructive surgery, improves function recovery after facial nerve injury in rats. Restor Neurol Neurosci. 2009; 27:237-251*

3.5.1 Fragestellung

Wie in der vorherigen Arbeit erläutert, existieren im klinischen Alltag mehrere therapeutische Ansätze zur Behandlung denervierter Muskulatur. Die Wirksamkeit der manuell angewendeten Physiotherapie neben der Elektrostimulation konnte bis jetzt nicht methodisch standardisiert beim Menschen geprüft werden (66, 74). Die eine oder andere Methode wird durch den Therapeuten nur basierend auf die klinische Einzelbeobachtungen und eigene Erfahrung favorisiert.

In unserer tierexperimentellen Arbeit konnten wir zeigen, dass nach einer peripheren N. facialis-Läsion bei der Ratte, die Fazialisfunktion durch mechanische Stimulation (MS) signifikant verbessert werden kann (78). Ziel dieser Studie war es, den Effekt von Elektrostimulation des N. facialis auf die funktionelle Erholung der mimischen Muskulatur der Ratte nach einer Fazialis-Durchtrennung und –Naht zu prüfen. Evaluiert wurden die morphologischen Veränderungen an der muskulären Endplatte des Vibrissenmuskels und die Vibrissenfunktion.

3.5.2 Material und Methoden

Alle Tierexperimente wurden nach der entsprechenden Tierversuchsgenehmigung (AZ 50.203.2 - K35, 6/06 vom 04.04.2006 und AZ 9.93.2.10.31.07.299 vom 28.12.2011) durchgeführt.

Gruppeneinteilung und Versuchsaufbau

Für den Versuch werden 64 erwachsene Wistar Ratten (strain HsdCpb:WU, Harlan-Winkelmann, Borcheln, Deutschland) mit einem Gewicht von 175-200g in standardisierter Umgebung mit einem Tag/Nach-Zyklus von jeweils 12 Stunden unter Laborbedingungen gehalten.

Es wurden 4 Gruppen á 16 Tiere gebildet: die Gruppe 1 enthielt 16 nicht-operierte Ratten. In den Gruppen 2 bis 4 erfolgte eine einseitige Fazialis-Durchtrennung und die anschließende End-zu-End-Naht, FFA (s. *Fazialisläsion und -Naht*). In Gruppe 2 wurde zusätzlich eine Placebo-Elektrostimulation und in Gruppe 3 eine echte Elektrostimulation des N. facialis durchgeführt (s. *Elektrostimulation*). Die Tiere der Gruppe 4 wurden nach der FFA einer manuellen Stimulation (MS) unterzogen (s. *Manuelle Stimulation*).

Die Videoanalyse der Vibrissen-Bewegung wurde in Gruppen 2 und 3 ein, zwei, drei und 4 Monate postoperativ durchgeführt. In der Gruppe 4 erfolgte die Video-Bewegungsanalyse 2 und 4 Monate postoperativ. In allen Gruppen wurde die immunhistochemische und fluoreszenzmikroskopische Analyse des axonalen Sproutings und der LLS-Endplatten-Reinnervation an jeweils 8 Tieren pro Gruppe vier Monate postoperativ durchgeführt (s. *Zielmuskel-Analyse*).

Fazialisläsion und -Naht

Alle Tiere den Gruppen 2 bis 4 wurden unter intraperitoneal applizierter Vollnarkose mit Ketamin und Xylazin (100mg Ketanest®, Perker-Davis / Pfitzer, Karlsruhe,

Deutschland und 5mg Rompun®, Bayer, Leverkusen, Deutschland; per kg/KG) rechtsseitig durch einen HNO-Chirurgen (Dr. M. Grosheva) operiert. In mikrochirurgischer Technik wurde der N. facialis peripher des Foramen stylomastoideum identifiziert und distal des N. auricularis posterior komplett durchgetrennt. Hiernach erfolgte in der Gruppe 4 eine direkte End-zu-End Naht (Fazialis-Fazialis-Anastomose, FFA) mit zwei 11-0 Ethilon-Nähten (Ethicon, Nordstedt, Deutschland).

In der Gruppen 2 und 3 wurde der proximale Fazialisstumpf für eine Stunde elektrisch (placebo-) stimuliert (s.u.). Nach Entfernung der Stimulationselektroden erfolgte die FFA rechtsseitig wie oben beschrieben. Der Wundverschluss wurde in Gruppen 2 bis 4 mit 6-0 Ethilon Nähten (Ethicon, Nordstedt, Deutschland) durchgeführt.

Intraoperative elektrische Stimulation und Placebo-Stimulation

Die Elektrostimulation wurde anlehnend an die Methode von Ahlborn et al. (89) angewendet. Vor seiner Durchtrennung wurde der N. facialis mit einem Teflonbeschichteten Draht einmal umschlungen (Diameter 50 µm). Eine zweite Elektrode, die Anode, wurde in die Halsmuskulatur eingestochen. In allen elektrisch stimulierten Tieren wurde die supramaximale Stimulationsamplitude anhand des sichtbar kontrahierten LLS ermittelt (Frequenz 20Hz, 0,1ms Puls, 3-4 V; Master-8, A.M.P.I.; Jerusalem, Israel). Nach sicherer Positionierung der Stimulationselektrode wurde der N. facialis-Hauptstamm 2mm distal der Elektrode komplett durchgetrennt und für eine Stunde mit den o.g. Parametern stimuliert. In Gruppe 2 erfolgte die Placebo-Stimulation: nach der Fazialisdurchtrennung wurde die Stimulationselektrode für eine Stunde in situ belassen ohne den Nerven zu stimulieren.

Manuelle Stimulation

Die mechanische Stimulation wurde am ersten postoperativen Tag in Gruppe 4

begonnen. Die Wange und der Vibrissenmuskel (LLS) rechts wurden täglich 5 Tage pro Woche für 5 min mit nach vorn gerichteten Bewegungen durch ein und die gleiche Person massiert (Abb. 9a). Die MS-Gesamtdauer betrug 4 Monate. Die Stimulationsart ahmte die natürliche Vibrissen-Bewegung nach (aktive Vorwärtsbewegung, „protraction“, und passive Rückwärtsbewegung, „retraction“, 82). Innerhalb der 2-3 Tage postoperativ gewöhnten sich alle Tiere an die MS und zeigte keine Gegenwehr.

Video-gestützte Bewegungsanalyse

Die Bewegungsanalyse des LLS erfolgte in Gruppen 2 und 3 ein, zwei, drei und 4 Monate postoperativ und in der Gruppe 4 zwei und 4 Monate postoperativ.

Die Methode wurde wie in der Studie IV beschrieben (Kapitel 3.4.2, Abb. 10a, b) an allen 16 Tieren pro Gruppe durchgeführt.

Retrogrades Tracing und Fluoreszenzmikroskopie

In 8 Tieren pro Gruppe wurde 4 Monate postoperativ das retrograde fluoreszente Tracing durchgeführt. Die Methode ist im Kapitel 3.4.2. erläutert.

Zielmuskel-Analyse

Weitere 8 Tiere pro Gruppe wurden der immunhistochemischen Analyse des LLS unterzogen. Hierzu wurde der rechte LLS heraus präpariert, im flüssigen Stickstoff tiefgefroren und in 30 µ-dicke Schnitte mithilfe eines Kryostats geschnitten. Die immunhistologische Verarbeitung erfolgte wie vorbeschrieben (Kapitel 3.4.2; Abb. 12a). Die Anzahl der polyinnervierten Endplatten wurde unter dem Mikroskop (40-fache Vergrößerung) durch einen verblindeten Untersucher ausgezählt.

Statistische Evaluation

Die statistische Analyse erfolgte mit der Statistica 6.0 Software (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Eine One-way-ANOVA Analyse mit post hoc Turkey Test wurden verwendet. Das Signifikanzniveau betrug $p < 0,05$.

3.5.3 Ergebnisse

Elektrostimulation des proximalen Fazialisstumpfes führt zu keiner signifikanten Verbesserung der Vibrissenfunktion.

Der Vibrissenmuskel der Ratte, M. levator labii superioris (LLS), wird durch den R. buccalis des N. facialis innerviert (83). Die Wiederherstellung bzw. Verbesserung der Vibrissen-Bewegung korreliert somit mit der N. facialis-Regeneration (83, 85). Bei gesunder Ratte unterscheidet man eine Vibrissenaktivierung mit hoher und niedriger Amplitude. Bei der „explorativen“ Vibrissenbewegung bewegen sich die Vibrissen mit einer Amplitude von 5-11 Hz. Beim „Fühlen“ werden die Vibrissen mit höherer Amplitude von 15 bis 25 Hz bewegt (90). Der maximale Winkel zwischen sich max. vor- und rückwärts bewegender Vibrissen beträgt bei einer gesunden Ratte ca. 50°. Hierbei entspricht die Vorwärtsbewegung der durch LLS aktiv vermittelten Aktion. Nach Denervierung und während der Regeneration konnten wir Video-assistiert die Frequenz der Vibrissenbeweglichkeit, den Winkel bei max. Vorwärtsbewegung, die Bewegungsamplitude und die Winkelgeschwindigkeit bei Vorwärtsbewegung ermitteln.

Im Vergleich zu den nicht-operierten Tieren verschlechterte sich die Vibrissenbeweglichkeit in der Gruppe 2 (FFA+Placebo-ES) signifikant. Die Bewegungsamplitude und Winkelgeschwindigkeit der Vibrissenbewegung sank auf

25-33% bzw. 9-12% (Tab. 10). Der Ausmaß der Vorwärtsbewegung der Vibrissen verringerte sich um > 50%. Die Placebo-ES verbesserte die funktionelle Reinnervation des LLS nicht. Die Bewegungsanalyse veränderte sich innerhalb der vier Untersuchungsmonate nicht.

In der Gruppe 3 (FFA+ES) beobachteten wir die verminderte Bewegungsamplitude und den Winkel der maximalen Vorwärtsbewegung. Die Parameter unterschieden sich nicht signifikant im Vergleich zu Placebo-ES. Jedoch zeigte sich bis zum 3. Nachuntersuchungsmonat eine signifikant höhere Winkelgeschwindigkeit bei Vibrissen-Vorwärtsbewegung. Zum Zeitpunkt der Endmessung (4 Monate postoperativ) sank die Winkelgeschwindigkeit auf das Niveau der Placebo-stimulierten Tiere (Tab. 10).

Bei mechanisch stimulierten Tieren (FFA+MS) konnten wir innerhalb der 2 Monate postoperativ eine signifikante Verbesserung der Vibrissenfunktion feststellen. Die Parameter blieben konstant über 4 postoperative Monate (Tab. 10).

Die Elektrostimulation beeinflusst nicht das axonale Sprouting.

In je 8 Tieren pro Gruppe konnten wir durch die retrograde Markierung und anschließende Fluoreszenzmikroskopie der Hirnstammkern-Schnitte des N. facialis das Ausmaß der axonalen Mehraufzweigung (Branching) und die Aussprossung (Sprouting) analysieren. Eine nicht-operierte Ratte weist eine strenge myotopische Organisation im Hirnstammkern des N. facialis auf (Abb. 11a): die Motoneurone des R. zygomaticus sind im dorsalen Subnukleus, des R. buccalis im lateralen und des R. mandibularis im intermediären Subnukleus lokalisiert. Die jeweilige Motoneurone sind nicht verzweigt (Branching und Sprouting 0%) und versorgen nur einen entsprechenden mimischen Muskel. Nach retrograder Markierung der peripheren Axone weist der Hirnstammkern keine mehrfach markierten Motoneurone auf

(Tab.11). Des Weiteren weisen die jeweiligen Subnuklei eine konstante Anzahl der Neurone auf.

Nach FFA und ES, Placebo-Stimulation und manueller Stimulation beobachteten wir den Verlust der myotopischen Organisation im Fazialis-Kern. Unabhängig von der angewendeten Stimulationsmethode konnten doppelt- und dreifach markierte Neurone beobachtet werden (Tab. 11). Das Ausmaß des axonalen Sproutings und Branchings konnte weder durch die ES noch MS beeinflusst werden. Des Weiteren wies der Nucleus n. facialis der operierten Tiere *scheinbar* eine signifikant höhere Gesamtzahl der Motoneurone auf (Tab. 11). Dieses Phänomen basiert zum einen auf die mehrfachen Axonverzweigungen an sich (d.h. mehrere Muskeln werden durch einen „Mutteraxon“ innerviert). Zum anderen führt die Ausbildung der Kollateralen zwischen benachbarten Axonen zu einer *scheinbaren* Erhöhung der Neuronenzahl. Der weitere mögliche Grund der signifikant höheren Neuronen-Anzahl liegt darin, dass die Axone der Rami auricularis posterior und colli nicht in unsere Auswertung einfließen. Diese Fazialisäste sind nach einer Fazialis-Naht genauso von den Sprouting und Branching betroffen, wie die Hauptäste. Somit werden auch hier nach retrogradem Tracing der Rami zygomaticus, buccalis und mandibularis die entsprechenden Neurone der Rami auricularis posterior und colli im Hirnstammkern fluoreszent angefärbt. Somit erhöht sich tatsächlich die Neuronenzahl nach einer FFA.

Nr (Gruppe)	Behandlung	Frequenz (in Hz)	Winkel der max. Vorwärtsbewegung	Bewegungsamplitude (in Winkel)	Winkelgeschwindigkeit (Winkel/Sec) ¹
1	Intakt	7,0 ± 0,8	62,0 ± 13,2	57 ± 13	1238 ± 503
2	FFA rechts + Placebo-ES				
2a	1 Monat postoperativ	5,8 ± 0,8	102 ± 8,9 #	15 ± 2,4 #	107 ± 26 #
2b	2 Monate postoperativ	6,3 ± 0,5	91 ± 12 #	19 ± 6,1 #	135 ± 54 #
2c	3 Monate postoperativ	6,1 ± 0,8	101 ± 15 #	16 ± 4,2 #	154 ± 38 #
2d	4 Monate postoperativ	6,4 ± 0,9	111 ± 11#	14 ± 3,1 #	114 ± 22 #
3	FFA rechts + ES				
3a	1 Monat postoperativ	6,1 ± 1,1	99 ± 10 #	13 ± 4,2 #	250 ± 114 *#
3b	2 Monate postoperativ	6,3 ± 1,2	80 ± 13 #	17 ± 9,2 #	235 ± 74 *#
3c	3 Monate postoperativ	6,6 ± 1,1	93 ± 38	18 ± 13 #	235 ± 53 *#
3d	4 Monate postoperativ	6,4 ± 0,9	96 ± 11 #	11 ± 6,1 #	136 ± 48 #
4	FFA rechts + MS				
4a	2 Monate postoperativ	6,1 ± 1,4	78 ± 23	41 ± 21 **	606 ± 208 **#
4b	4 Monate postoperativ	6,3 ± 1,1	94 ± 16 #	43 ± 9 **	505 ± 101 **#

Legende:

FFA: Fazialis-Fazialis-Naht; Placebo-ES: Placebo-Elektrostimulation; ES: Elektrostimulation

Alle Werte gezeigt ± SD (Standardabweichung)

¹ Winkelgeschwindigkeit bei Vorwärtsbewegung der Vibrissen gemessen in Winkel/sec.

Statistische Signifikanz (ANOVA und post hoc Turkey's Test, p < 0,05):

* statistisch signifikant im Vergleich zu Gruppe 2

** statistisch signifikant im Vergleich zu den Gruppen 2 und 3

statistisch signifikant im Vergleich zu Gruppe 1

Tabelle 10. Ergebnisse der Bewegungsanalyse bei intakten und operierten Tieren, in Abhängigkeit von Stimulationsart.

Nr (Gruppe)	Behandlung	Ramus zygomaticus (Dil)	Rami zygomaticus + buccalis (Dil+FG)	Rami zygomaticus + marginalis mand. (Dil+FB)	Dil + (Dil+FB) + (Dil+FG)	Ramus buccalis (FG)	Ramus manginalis mand. (FB)	alle einzelmarkierte Neurone (Dil + FG+ FB)
1	Intakt ¹	364 ± 47 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	364 ± 47 (100%)	1441 ± 101	379 ± 94	2184 ± 242
2	FFA rechts + Placebo-ES (4 Monate postoperativ)	222 ± 35 # (31%)	240 ± 29 # (33%)	258 ± 56 # (36%)	720 ± 120 # (100%)	1911 ± 281#	1489 ± 356#	3622 ± 672 #
3	FFA rechts + ES (4 Monate postoperativ)	278 ± 114 (45%)	161 ± 66 # (26%)	181 ± 66 # (29%)	619 ± 182 # (100%)	1440 ± 709#	1515 ± 446#	3233 ± 1269 #
4	FFA rechts + MS1 (2 Monate postoperativ)	276 ± 219 (36%)	268 ± 149 # (35%)	211 ± 105 # (29%)	756 ± 251 # (100%)	3162 ± 342#	2014 ± 184 #	5452 ± 745 #

Legende:

FFA: Fazialis-Fazialis-Anastomose; Placebo-ES: Placebo-Elektrostimulation; ES: Elektrostimulation

Dil, FluoroGold (FG) und FastBlue (FB): Fluoreszenz-Farbstoffe zum retrograden Tracing der Hirnstammneurone

¹ adaptiert aus Angelov DN et al. (78)

signifikant im Vergleich zu Gruppe 1

Tabelle 11. Ergebnisse des fluoreszenten retrograden Tracings der Hauptäste des N. facialis (R. zygomaticus, R. buccalis und R. marginalis mandibulae).

Nr (Gruppe)	Behandlung	Monoinnervierte Endplatten (in %)	Polyinnervierte Endplatten (in %)	Endplatten ohne Innervation (in %)	Endplatten, Gesamt
1	Intakt ¹	100 ± 0,0	0	0	1543 ± 132
2	FFA rechts + Placebo-ES (4 Monate postoperativ)	46 ± 9,5 #	51 ± 10,0 #	2,7 ± 1,8 #	1362 ± 134
3	FFA rechts + ES (4 Monate postoperativ)	38 ± 7,1 #	42 ± 4,1 #	20 ± 4,2 #	1179 ± 240
4	FFA rechts + MS (4 Monate postoperativ)	91 ± 9,4*#	6,2 ± 1,1*#	2,8 ± 0,6 #	1461 ± 246

Legende:

FFA: Fazialis-Fazialis-Naht; Placebo-ES: Placebo-Elektrostimulation; ES: Elektrostimulation

Alle Werte gezeigt ± SD (Standardabweichung)

Statistische Signifikanz (ANOVA und post hoc Turkey's Test, p < 0,05):

¹ adaptiert aus Angelov DN et al. (78)

statistisch signifikant im Vergleich zu Gruppe 1

* statistisch signifikant im Vergleich zu den Gruppen 2 und 3

Tabelle 12. . Ergebnisse der immunhistochemischen Analyse des Zielmuskels (*M. levator labii superioris*, LLS): Anzahl der mono- und polyinnervierten Endplatten im Abhängigkeit von der postoperativen Stimulationsart.

Elektrostimulation beeinflusst nicht signifikant die Polyinnervation der muskulären Endplatten des LLS.

Alle muskulären Endplatten des LLS einer nicht-operierten Ratte sind mono-innerviert (0%; 78). Nach einer Fazialisläsion und Placebo-ES stieg die Anzahl der polyinnervierten Endplatten auf 51%, nach Elektrostimulation auf 42%. In Gruppe 3 konnte ein hoher Anteil der nicht-innervierten Endplatten 4 Monate postoperativ beobachtet werden (20%, Tab. 12).

Die Gesamtzahl der motorischen Endplatten war vergleichbar in allen Tiergruppen, unabhängig von der postoperativen Stimulationsart.

In Gruppe 4 (FFA+MS) waren nur 22% aller motorischen Endplatten des LLS zwei Monate postoperativ polyinnerviert (Daten nicht tabellarisch erfasst). Vier Monate postoperativ verringerte sich der Anteil der polyinnervierten Endplatten auf 6,2%. Der Anteil der nicht- innervierten Endplatten blieb vergleichsweise gering bei 2,8%.

3.5.4 Diskussion

In der aktuellen Arbeit konnten wir den Effekt von Elektrostimulation (ES) des proximalen Fazialistumpfes vor seiner chirurgischen Rekonstruktion auf die Fazialis-Reinnervation prüfen. Vergleichbar zur Placebo-ES, führte echte ES zu keiner signifikanten Verbesserung der Vibrissenfunktion und verbesserte nicht die Monoinnervation der motorischen Endplatte des Vibrissenmuskels (LLS). In der Video-Bewegungsanalyse der Vibrissen zeigten alle Ratten nach Placebo- und echter ES eine signifikante Minderung der Bewegungsamplitude. Vier Monate postoperativ zeigten beide Gruppen, im Vergleich zu nicht-operierten und zu manuell stimulierten Tieren, eine signifikant niedrigere Winkelgeschwindigkeit der aktiven Vibrissenbewegung (Tab. 10). Innerhalb der ersten drei postoperativen Monate

beobachteten wir eine Zunahme der Winkelgeschwindigkeit bei elektrostimulierten Tieren. Aufgrund des Versuchsaufbaus konnten wir jedoch diese temporäre Funktionsverbesserung nicht mit entsprechenden Veränderungen im Zielmuskel korrelieren.

In der immunhistochemischen Analyse des LLS konnte nach einer Nervendurchtrennung und –Naht (FFA) ein präsynaptisches terminales Sprouting beobachtet werden (78). Die Zunahme der Endplatten-Polyinnervation war in jeder FFA-Gruppe evident (Tab. 12). Durch die ES konnte der Anteil der polyinnervierten Endplatten im LLS nicht-signifikant verringert werden (Tab. 12; Gruppe 2 vs. 3). Jedoch konnte ein hoch-signifikanter Anstieg der nicht-innervierten Endplatten gesichert werden (20% vs. 2,7% nach FFA-Placebo-ES und 2,8% nach FFA+MS; Tab. 12). Durch die tägliche 5-minütige mechanische Stimulation konnte der Anteil der monoinnervierten Endplatten im LLS signifikant erhöht werden. Vier Monate postoperativ waren 91% aller motorischen Endplatten unter mechanischer Stimulation monoinnerviert. Diese immunhistochemische Veränderung im LLS korrelierte mit der Erholung der Vibrissenfunktion in der FFA+MS-Gruppe.

Der Benefit der Elektrostimulation des geschädigten Nerven und / oder des denervierten Muskels wird seit über 40 Jahren kontrovers diskutiert. Durch die Elektrostimulation des denervierten M. soleus der Ratte konnte eine Reduktion des intramuskulären Sproutings und Verringerung der Polyinnervation erreicht werden (91). Das Ergebnis wurde damit begründet, dass die Elektrostimulation eines komplett denervierten Muskels die Produktion und Ausschüttung von chemischen Mediatoren hemmt (80). Somit sollte die Spontan-Muskelaktivität, die infolge der Wallerschen Degeneration auftritt, reduziert und damit das Signal zum Sprouting unterbrochen werden (92, 93). Allerdings könnte die Elektrostimulation auch eine

Willküraktivierung des Muskels simulieren und somit, insbesondere bei inkomplett denerviertem Muskel, eine Reinnervation durch die Hemmung der Mediatorenfreisetzung verringern (94).

In der aktuellen Studie konnten wir eine Zunahme des axonalen Sproutings und des kollateralen inter-axonalen Branchings beobachten. Diese Vorgänge waren jedoch in allen drei OP-Gruppen in gleichem Ausmaß evident (Tab. 11) und konnten durch die zusätzliche Elektrostimulation nicht signifikant beeinflusst werden.

Unsere Arbeit konnte den Einfluss der direkten supramaximalen Muskel-Elektrostimulation nicht prüfen, da der Zielmuskel, M. levator labii superioris, nicht peripher stimuliert wurde. Die Elektrostimulation des N. facialis-Stumpfes führte jedoch zu einer partiellen Muskeldenergie vier Monate postoperativ: der Anteil der nicht-innervierten Endplatten lag in der FFA+ES-Gruppe bei 20%. Eine Stimulationsweiterleitung auf den distalen Fazialisstumpf und hiermit auch eine indirekte sub-maximale Muskelstimulation wären bei der engen Lagebeziehung beider Fazialistümpfe denkbar. Jedoch kann diese Frage nur im direkten Vergleich der Elektrostimulation des Nerven und des Zielmuskels der Ratte in einer weiteren Studie geklärt werden.

Die Wirkung der Elektrostimulation erscheint nicht nur abhängig vom Stimulationsort. Im N. femoralis, der neben motorischen auch sensible Faserqualitäten enthält, konnte eine schnellere motorische Erholung und ein schnelleres axonales Wachstum gezeigt werden (89, 95). Die Abhängigkeit der intakten Sensorik bei der Regeneration motorischer Nerven ist bekannt (76, 96). Deshalb wäre auch denkbar, dass die Elektrostimulation über die sensorische Erholung zu einer gewissen Verbesserung der motorischen Funktion führt. Die Elektrostimulation hatte in unserer

Arbeit keinen Einfluss auf die funktionelle Regeneration des rein motorischen N. facialis.

Beim N. facialis erfolgt das sensorische Feedback über den N. trigeminus. Zum einen existiert ein sog. trigemino-fazialer Reflex-Bogen. Zum anderen kommunizieren die Hirnstammkerne beider Nerven über direkte ipsilaterale Verbindungen miteinander (37, 73, 96). Durch die mechanische Stimulation des LLS konnte eine signifikante Verbesserung der Fazialisreinnervation der Ratte erreicht werden (78). Nach einer simultanen Fazialis- und Trigemini-Läsion konnten wir durch die postoperative manuelle Stimulation des LLS auch den Verlust des afferenten synaptischen Inputs (ermittelt anhand der Synaptophysin-Immunhistochemie) entgegenwirken (76). Eine komplette Funktionswiederherstellung der Vibrissen konnte jedoch nur bei intakter N. trigeminus-Funktion erreicht werden. Ob durch eine isolierte Elektrostimulation der sensorischen Afferenzen die muskuläre Reinnervation erreicht werden kann, muss jedoch in weiteren Studien geprüft werden.

3.5.5 Schlussfolgerung

Mechanische Stimulation führt, im Vergleich zu Elektrostimulation des proximalen Fazialistumpfes vor chirurgischer Rekonstruktion, zu einer signifikanten Erholung der Vibrissenfunktion und verringert signifikant die unerwünschte Polyinnervation der muskulären Endplatte im Zielmuskel. Die Elektrostimulation hatte keinen signifikanten Effekt auf die funktionelle Fazialisreinnervation nach Nervdurchtrennung und -Naht. Am Zielmuskel konnte sogar eine Abnahme der innervierten Endplatten beobachtet werden.

4 Literaturverzeichnis

1. Geeraedts LMG. The facial nerve: its morphology, topography and activity. In: Beurskens CHG, van Gelder RA, Heymanns PG et al. (eds.) *The Facial Palsies*. Lemma Publishers, Utrecht, 2005;S17-38
2. Trepel M. (eds.) *Neuroanatomie. Struktur und Funktion*. 4., überarbeitete Auflage. Urban & Fischer, München Jena, 2008;S72-76
3. Williams PL, Bannister LH. (eds.) In: *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery*. 38th edition. Churchill Livingstone, London, 1995;S1244
4. Valls-Sóle J. Chapter 20: Facial nerve palsy and hemifacial spasm. In: Said G, Krarup C. (eds.). *Peripheral Nerve Disorders: Handbook of Clinical Neurology. Vol. 115 (3rd series)*. Elsevier, Edinburgh London, 2013;S367-380
5. Kesser BW. Anatomy of the facial nerve and associated structures. In: Slattery WH, Azizzadeh B. *The Facial Nerve*. Thieme, New York Stuttgart, 2014;S1-11
6. Captier G, Canovas F, Bonnel F, Seignarbieux F. Organization and microscopic anatomy of the adult human facial nerve: anatomical and histological basis for surgery. *Plast Reconstr Surg* 2005;115(6):1457-1465
7. Devriese PP, Schumacher T, Scheide A, de Jongh RH, Houtkooper JM. Incidence, prognosis and recovery of Bell's palsy. A survey of about 1000 patients (1974-1983). *Clin Otolaryngol* 1990;15:15-27
8. Sittel C, Stennert E. Prognostic value of electromyography in acute peripheral facial nerve palsy. *Otol Neurotol* 2001;22:100-104
9. Schaitkin BM, May M, Podvinec M et al. Idiopathic (Bell's) palsy, herpes zoster cephalicus, and other facial nerve disorders of viral origin. In: May M, Schaitkin BM (eds.) *The Facial Nerve*. Thieme, New York Stuttgart, 2000;S319-335
10. Peitersen E. Bell's palsy: the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol Suppl* 2002;4-10
11. Grosheva M, Beutner D, Volk GF, Wittekindt C, Guntinas-Lichius O. [Idiopathic facial nerve palsy]. *HNO*. 2010; 58(5):419-425

12. Gilden DH. Clinical practice. Bell's palsy. *N Engl J Med.* 2004; 351:1323–1331
13. Murakami S. Bell Palsy and Ramsay Hunt Syndrome. In: Slattery WH, Azizzadeh B. *The Facial Nerve.* Thieme, New York Stuttgart, 2014;S70-80
14. Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay Hunt Syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001; 71:149-154
15. Jaeger L, Reiser M. CT and MR imaging o the normal and pathologic conditions of the facial nerve. *Eur J Radiol.* 2001;40:133-146
16. Bonnet RM. Causes of facial palsies. In: Beurskens CHG, van Gelder RA, Heymanns PG et al. (eds.) *The Facial Palsies.* Lemma Publishers, Utrecht, 2005;S109-116
17. Kutz Jr JW, Isaacson B, Roland PS. Traumatic facial nerve management. In: Slattery WH, Azizzadeh B. *The Facial Nerve.* Thieme, New York Stuttgart, 2014;S98-105
18. Adour KK. Decompression for Bell's palsy: why I don't do it. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2002;259:40-47
19. Fisch U. Surgery for Bell's palsy. *Arch Otolaryngol* 1981;107:1-11
20. Lydiatt DD. Medical malpractice and facial nerve paralysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129:50-53
21. Guntinas-Lichius O, Klußmann JP, Wittekindt C, Stennert E. Parotidectomy for benign parotid disease at university teaching hospital: outcome of 963 operations. *Laryngoscope* 2006;116:534-540
22. Guntinas-Lichius O, Gabriel B, Klußmann JP. Risk of facial palsy and severe Frey's syndrome after conservative parotidectomy for benign disease: analysis of 610 operations. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:1104-1109
23. Guntinas-Lichius O, Kick C, Klußmann JP, Jungehuelssing M, Stennert E. Pleomorphic adenoma of the parotid gland: a 13-year experience of consequent management by superficial or total parotidectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261:143-146
24. Mowry SE, Gantz BJ. Surgical treatment of Bell palsy. In: Slattery WH, Azizzadeh B. *The Facial Nerve.* Thieme, New York Stuttgart, 2014;S89-97

25. Adour KK, Ruboyianes JM, Von Doersten PGV, Byl FM, Trent CS, Quesenberry CP, Hitchcock T. Bell's palsy treatment with acyclovir and prednisone compared with prednisone alone: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:371-378
26. Sittel C, Stennert E. [Antiphlogistic-rheologic infusion therapy of acute idiopathic facial paralysis. Experiences and results of 344 cases] *HNO* 2000;48:573-582
27. Sullivan FM, Swan IRC, Donnan PT, Morrison JM, Smith BH, McKinstry B, Davenport RJ, Vale LD, Clarkson JE, Hammersley V, Hayavi S, McAteer A, Stewart K, Daly F. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007;357:1598-1607
28. Hato N, Yamada H, Kohno H, Matsumoto S, Honda N, Gyo K, Fukuda S, Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H, Aoyagi M, Inamura H, Nakashima T, Nakata S, Murakami S, Kiguchi J, Yamano K, Takeda T, Hamada M, Yamakawa K. Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy: a multicenter, randomized, placebo-controlled study. *Otol Neurotol* 2008;28:408-413
29. Neely JG. Central causes of the facial paralysis. In: Slattery WH, Azizzadeh B. *The Facial Nerve*. Thieme, New York Stuttgart, 2014;S129-36
30. Guntinas-Lichius O. The facial nerve grading systems. In: Beurskens CHG, van Gelder RA, Heymanns PG et al., eds. *The Facial Palsies*. Lemma Publishers, Utrecht, 2005; S51-68
31. House JW. Facial nerve grading systems. *Laryngoscope* 1983; 93:1053-1069
32. Fattah AY, Gavilan J, Hadlock TA, Marcus JR, Marres H, Nduka C, Slattery WH, Snyder-Warwick AK. Survey of methods of facial palsy documentation in use by members of the Sir Charles Bell Society. *Laryngoscope* 2014 Feb 4. Epub ahead of print
33. Stennert E. Facial nerve paralysis scoring system. In: Fisch U, ed. *Facial Nerve Surgery*. Birmingham, AL: Aesculapius Publishing; 1977: 543-547
34. Seddon H. Three types of nerve injury. *Brain* 1943; 66:237-288
35. Santos F, Slattery WH. Physiology of the facial nerve. In: Slattery WH, Azizzadeh B. *The*

- Facial Nerve*. Thieme, New York Stuttgart, 2014;S12-16
36. Guntinas-Lichius O, Irintchev A, Streppel M, Lenzen M, Grosheva M, Wewetzer C, Neiss WF, Angelov DN. Factors limiting motor recovery after facial nerve transaction in the rat: combined structural and functional analysis. *Eur J Neurosci* 2005; 21:391-402
 37. Neiss WF, Guntinas-Lichius O, Angelov DN, Gunkel A, Stennert E. The hypoglossal-facial anastomosis as model of neuronal plasticity in the rat. *Ann Anat* 1992;174:419-433
 38. Stennert E. Synkinesis and the autoparalytic syndrome. In: Beursgens CHG, van Gelder RS, Heymans PG, Manni JJ, Nikolai JPA, eds. *The Facial Palsies*. Utrecht: Lemma Publishers; 2005:117-133
 39. Guntinas-Lichius O, Streppel M, Stennert E. Postoperative functional evaluation of different reanimation techniques for facial nerve repair. *Am L Surg* 2006;191:61-67
 40. Bitter T, Sorger B, Hesselmann V, Krug B, Lackner K, Guntinas-Lichius O. Cortical representation sites of mimic movements after facial nerve reconstruction: a functional magnetic resonance imaging study. *Laryngoscope* 2011;121:699-706
 41. Burmeister HP, Baltzer PA, Klingner CM, Pantel M, Kaiser WA. [CT and MR imaging of the facial nerve]. *HNO* 2010;58(5):433-442
 42. Hoa M, Wilkinson EP, Brackmann DE. Facial nerve tumors. In: Slattery WH, Azizzadeh B. *The Facial Nerve*. Thieme, New York Stuttgart, 2014;S116-124
 43. Adour KK, Bell DN, Hilsinger RL. Herpes simplex virus in idiopathic facial paralysis (Bell's palsy). *JAMA* 1975;233:527-530
 44. Nau R, Christen HJ, Eiffert H. Lyme-Disease: current state of knowledge. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:72-82
 45. Kanerva M, Mannonen L, Piiparinen H, Peltomaa M, Vaheri A, Pitkäranta A. Search for Herpes viruses in cerebrospinal fluid of facial palsy patients by PCR. *Acta Otolaryngol* 2007;127:775-779
 46. Grosheva M, Guntinas-Lichius O. Significance of electromyography to predict and evaluate facial function outcome after acute peripheral facial palsy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(12):1491-1495

47. Grosheva M, Wittekindt C, Guntinas-Lichius O. Prognostic value of electroneurography and electromyography in facial palsy. *Laryngoscope* 2008;118:394-397
48. Azizzadeh B, Kulbersch JS, O'Connell BP. Facial nerve paralysis examination. In: Slattery WH, Azizzadeh B. *The Facial Nerve*. Thieme, New York Stuttgart, 2014; S23-40
49. Zwarts MJ, van Weerden TW. Electrodiagnostics of the facial nerve. In: Beurskens CHG, van Gelder RA, Heymanns PG et al. (eds) *The Facial Palsies*. Lemma Publishers, Utrecht, 2005;S69-78
50. Sittel C. The significance of electrophysiological tests in facial palsy. In: Beurskens CHG, van Gelder RA, Heymanns PG et al. (eds.) *The Facial Palsies*. Lemma Publishers, Utrecht, 2005;S79-88
51. Vogel P (eds.) *Kursbuch Klinische Neurophysiologie: EMG-ENG-Evozierte Potentiale*. 2., aktualisierte Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 2006
52. Volk GF, Hagen R, Pototschnig C, Friedrich G, Nawka T, Arens C, Mueller A, Foerster G, Finkensieper M, Lang-Roth R, Sittel C, Storck C; Grosheva M, Kotby MN, Klingner CM, Guntinas-Lichius O. Laryngeal electromyography: a proposal for guidelines of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012; 269 (19):2227-2245
53. Angelov DN. Physical Rehabilitation of paralyzed facial muscles: functional and morphological correlates. *Adv Anat Embryol CellBiol*. 2011;210:1-140
54. Guntinas-Lichius O, Klusmann JP, Schroeder U, Quante G, Jungehuelsing M, Stennert E. Primary parotid malignoma surgery in patient with normal preoperative facial nerve function: outcome and long-term postoperative nerve function. *Laryngoscope*. 2004;114:949-956
55. Guntinas-Lichius O, Straesser A, Streppel M. Quality of life after facial nerve repair. *Laryngoscope*. 2007;117(3):421-426
56. Manni JJ. Reanimation of the hemiparalyzed face with the hypoglossal-facial nerve interpositional graft anastomosis. In: Beursgens CHG, van Gelder RS, Heymans PG, Manni JJ, Nikolai JPA, eds. *The Facial Palsies*. Utrecht: Lemma Publishers; 2005:S177-185

57. Conley J., Baker D. Hypoglossal-facial nerve anastomosis for reinnervation of the paralyzed face. *Plast Reconst Surg* 1979; 63:63-72
58. May M., Sobol SM, Mester SJ. Hypoglossal-facial nerve interpositional graft for facial reanimation without a tongue atrophy. *Orolaryngol Head Neck Surg* 1991;104:818-825
59. Stennert E. I. Hypoglossal facial anastomosis: its significance for modern facial surgery. II Combined approach in extratemporal facial nerve reconstruction. *Clin Plast Surg.* 1979;6(3):471-486
60. Volk GF, Pantel M, Streppel M, Guntinas-Lichius O. Reconstruction of complex peripheral facial nerve defects by a combined approach using facial nerve interpositional graft and hypoglossal-facial jump nerve suture. *Laryngoscope* 2011;121(11):2405-2407
61. May M, Schaitkin BM, eds. *Facial Paralysis: rehabilitation techniques*. Thieme, New York Stuttgart, 2003
62. Azizzadeh B, Lee KJ. Lower face reanimation. In: Slattery WH, Azizzadeh B. *The Facial Nerve*. Thieme, New York Stuttgart, 2014:S192-204
63. Lindsay RW, Edwards C, Smitson C, Cheney ML, Hadlock TA. A systemic algorithm for the management of lower lip asymmetry. *Am J Otolaryngol.* 2011;32(1):1-7
64. Laskawi R, Rohrbach S. Botulinum toxin treatment in facial dyskinesia. In: Beurskens CHG, van Gelder RS, Heymans PG, Manni JJ, Nikolai JPA, eds. *The Facial Palsies*. Utrecht: Lemma Publishers, 2005:S171-176
65. Laskawi R, Niemczewska A, Schneider S, Winterhoff J, Beutner C, Rohrbach S. [Changes in dose and injection pattern in the botulinumtoxin long-term therapy of facial dyskinesia]. *Laryngo-Rhino-Otol* 2014;93:186-192
66. Beurskens CH, Heymans PG. Physiotherapy in patients with facial nerve paresis: description of outcomes. *Am J Otolaryngol.* 2004;25(6):394-400
67. Diels J.. Current concepts in non-surgical facial nerve rehabilitation. In: Beurskens CHG, van Gelder RS, Heymans PG, Manni JJ, Nikolai JPA, eds. *The Facial Palsies*. Utrecht: Lemma Publishers; 2005: S275-283

68. Chow LC, Tam R, Li MF. Use of electroneurography as a prognostic indicator of Bell's palsy in Chinese patients. *Otol Neurotol* 2002;23:598-601
69. Grosheva M, Klussmann JP, Grimminger C, Wittekindt C, Beutner D, Pantel M, Volk GF, Guntinas-Lichius O. Electromyographic facial nerve monitoring during parotidectomy for benign lesions does not improve the outcome of postoperative facial nerve function: a prospective two-center trial. *Laryngoscope*. 2009;119(12):2299-305
70. Dulguerov P, Marchal F, Lehmann W. Postparotidectomy facial nerve paralysis: possible etiologic factors and results with routine facial nerve monitoring. *Laryngoscope* 1999;109:754-762
71. Meier JD, Wenig BL; Manders EC, Nenonene EK. Continuous intraoperative facial nerve monitoring in predicting postoperative injury during parotidectomy. *Laryngoscope* 2006;116:1569-1572
72. Beutner D, Luers JC, Grosheva M. Hypoglossal-Facial-Jump-Anastomosis without an interposition nerve graft. *Laryngoscope*. 2013;123:2392-2396
73. Streppel M, Popratiloff A, Angelov DN, Guntinas-Lichius O, Hilgers RD, Stennert E. Significance of trigeminal sensory input on regrowth of hypoglossal and facial motoneurons after hypoglossal facial anastomosis in rats. *Acta Otolaryngol* 1998;118:790-796
74. Van Swearingen JM, Brach JS. Changes in facial movement and synkinesis with neuromuscular reeducation. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111:2370-2375
75. Gruart A, Streppel M, Guntinas-Lichius O, Angelov DN, Neiss WF, Delgado-García JM. Gradient of adaptability in four different motor systems performing the same learned motor task in cats. *Eur J Neurosci*. 2003;18:2813-2824
76. Pavlov SP, Grosheva M, Streppel M, Guntinas-Lichius O, Irintchev A, Skouras E, Angelova SK, Kuerten S, Sinis N, Dunlop SA, Angelov DN. Manually stimulated recovery of motor function after facial nerve injury requires intact sensory input. *Exp Neurol*. 2008;211:292-300

77. Brown MC, Holland RL, Ironton R. Nodal and terminal sprouting from motor nerves. *J Physiol* 1980;493-510
78. Angelov DN, Ceynowa M, Guntinas-Lichius O, Streppel M, Grosheva M, Kiryakova SI, Skouras E, Maegele M, Irintchev A, Neiss WF, Sinis N, Alvanou A, Dunlop SA. Mechanical stimulation of paralyzed vibrissal muscles following facial nerve injury in adult rat promotes full recovery of whisking. *Neurobiol Dis.* 2007;26(1):221-242
79. Grosheva M, Guntinas-Lichius O, Angelova SK, Kuerten S, Alvanou A, Streppel M, Skouras E, Sinis N, Pavlov S, Angelov DN. Local stabilization of microtubule assembly improves recovery of facial nerve function after repair. *Exp Neurol.* 2008;209:131-144
80. Stennert E, Bösch C, Gunkel A, Goebel HH. Effects of electrostimulation therapy: enzyme-histological and myometric changes in the denervated musculature. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl.* 1992;37-41
81. Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Neural consequences of enriched environment. *Nat Rev Neurosci* 2000;1:191-198
82. Welker WI. Analysis of sniffing of the albino rat. *Behaviour* 1964;22:223-244
83. Dörfel J. The innervation of the mystacial region of the white mouse. A topographical study. *J Anat* 1985;142:173-184
84. Dohm S, Streppel M, Guntinas-Lichius O, Pesheva P, Probstmeister R, Walter M, Neiss WF, Stennert E, Angelov DN. Local application of extracellular matrix proteins fail to reduce the number of axonal branches after varying reconstructive surgery on rat facial nerve. *Restor Neurol Neurosci* 2000;16:117-126
85. Henstrom D, Hadlock T, Lindsay R, Knox CJ, Malo J, Vakharia KT, Heaton JT. The convergence of facial nerve branches providing whisker pad motor supply in rats: implications for facial reanimation study. *Muscle Nerve* 2012;45(5):692-697
86. Tomov TL, Guntinas-Lichius O, Grosheva M, Streppel M, Schraermeyer U, Neiss WF, Angelov DN. An example of neural plasticity evoked by putative behavioral demand and early use of vibrissal hairs after facial nerve transection. *Exp Neurol.* 2002; 178:207-218

87. Pearse DD, Pereira FC, Marcillo AE, Bates ML, Berrocal YA, Filbin MT, Bunge MB. cAMP und Schwann cells promote axonal regrowth and functional recovery after spinal cord surgery. *Nat Med* 2004; 10:610-616
88. Skouras E, Merkel D, Grosheva M, Angelova SK, Schiffer G, Thelen U, Kaidoglou K, Sinis N, Igelmund P, Dunlop SA, Pavlov S, Irintchev A, Angelov DN. Manual stimulation, but not acute electrical stimulation prior to reconstructive surgery, improves function recovery after facial nerve injury in rats. *Restor Neurol Neurosci*. 2009; 27:237-251
89. Ahlborn P, Schachner M, Irintchev A. One hour electrical stimulation accelerates functional recovery after femoral nerve repair. *Exp Neurol* 2007; 208:137-144
90. Semba K, Komisaruk BR. Neural substrates of two different vibrissal movements in the rat. *Neurosci* 1984,12:761-774
91. Love FM, Son YI, Thompson WJ. Activity alters muscle reinnervation and terminal sprouting by reducing the number of Schwann cell pathways that grow to link synaptic sites. *J Neurobiol* 2003; 54:566-576
92. Brown MC, Holland RL. A central role for denervated tissue in causing nerve sprouting. *Nature* 1979; 282:724-726
93. Cohan CS, Kater SB, Suppression of neurite elongation and growth cone motility by electrical activity. *Science* 1986; 232:1638-1640
94. Diels HJ. New concepts in nonsurgical facial nerve rehabilitation. In: Myers E, Bluestone C. (eds.) *Advances in Otolaryngology, Head- und Neck Surgery*. Mosby-Year Book Inc., Chicago, 1995;S289-313
95. Al-Majed AA, Brushart TM, Gordon T. Electrical stimulation accelerates and increases expression of BDNF and trkB mRNA in regenerating rat femoral motoneurons. *Eur J Neurosci* 2000; 12:4381-4390
96. Stennert E, Limberg CH. Central connections between fifth, seventh and twelfth cranial nerves and their clinical significance. In: Graham MD, House WF (eds.) *Disorders of the Facial Nerve*. Raven Press, New York, 1982;S57-65