

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin
(Direktor: Prof. Dr. med. S. Burdach)
und der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
(Direktor: Prof. Dr. med. A. Berghaus)
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg



Hirnstammaudiometrie bei reifen Neugeborenen mit und ohne Hyperbilirubinämie

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Karin Meusel
geboren am 10.03.1970 in Sömmerda

Betreuer: Prof. Dr. med. U. Sitka

Gutachter: 1. Prof Dr. med. U.Sitka
2. PD Dr. sc. nat. E. J. Haberland
3. Prof. Dr. med. Ch. Vogtmann (Leipzig)

verteidigt am 06. Mai 2003

urn:nbn:de:gbv:3-000005093

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005093>]

Referat und bibliographische Beschreibung

In der vorliegenden Arbeit wurden klinisch gesunde ikterische Neugeborene (SSW 37-41) hirnstammaudiometrisch untersucht, um eventuelle Schädigungen des Hörnerven oder/und der zentralen Hörbahnstrukturen durch das vermehrt anfallende Bilirubin über absolute Latenzen und Interpeaklatenzen nachzuweisen.

Bei 26 Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie (Serumbilirubinkonzentration 250-436 $\mu\text{mol/l}$ - 15-26 mg/dl), 25 gesunden, nicht ikterischen Neugeborenen sowie 20 Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie im Verlauf (zwei oder drei Tage) erfolgten ein oder mehrere Ableitungen der evozierten Hirnstammpotentiale.

Der Vergleich der Meßwerte von Latenz V und der Interpeaklatenz I-V (zentrale Leitungszeit) erbrachte keine signifikanten Unterschiede der Latenzlänge zwischen den ikterischen Neugeborenen und den nicht ikterischen Neugeborenen.

Auch die Verlaufsuntersuchung der ikterischen Kinder am Tag des ansteigenden, des hohen und teilweise des abfallenden Bilirubinwertes zeigte keine signifikanten Verlängerungen der Latenz V und der Interpeaklatenz I-V am Tag mit hohem Bilirubinwert im Vergleich zu dem vorhergehenden oder nachfolgenden Tag.

Diese Ergebnisse lassen schlußfolgern, daß die Studienkinder mit den oben angegebenen Serumbilirubinkonzentrationen nicht unter retrocochleären, durch Bilirubin verursachten Hörschäden, leiden.

Die Ergebnisse dieser Studie stützen damit die auf einem höheren Serumbilirubinspiegel basierenden neuen Leitlinien der American Academy of Pediatrics und der Deutsch - Österreichischen Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin für die Phototherapie bei reifen gesunden Neugeborenen.

Neugeborene müssen somit nicht unnötig Therapienebenwirkungen ausgesetzt werden, eine frühere Entlassung aus dem Krankenhaus wird möglich und die Therapiekosten sinken.

Die Hirnstammaudiometrie eignet sich sehr gut für audiologische Untersuchungen an Neugeborenen. Sie ist nichtinvasiv, kann in der postprandialen Ruhephase ohne Sedierung durchgeführt werden und zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus.

Meusel, Karin: Hirnstammaudiometrie bei reifen Neugeborenen mit und ohne Hyperbilirubinämie.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss. 78 Seiten, 2002

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
ACN	Acusticusneurinom
AEP	Akustisch Evozierte Potentiale
BERA	Brainstem Evoked Response Audiometry – Hirnstammaudiometrie
CERA	Cortikal Electric Response Audiometry
EcochG	Elektrocochleographie
EEG	Elektroencephalogramm
EP	Evozierte Potentiale
ERA	Electric Response Audiometry
FAEP	Frühe Akustisch Evozierte Potentiale
ges.	gesamt
HL	Hearing level
I	Schalldruckpegel
IPL	Interpeaklatenz
li.	links
OAE	Otoakustische Emissionen
re.	rechts
SBK	Serumbilirubinkonzentration
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SL	Sensations Level
SPL	Sound Pressure Level
SSW	Schwangerschaftswoche
STABW	Standartabweichung
Tab.	Tabelle
TEOAE	Transitorisch Evozierte Otoakustische Emissionen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Entwicklung der Strukturen der zentralen Hörbahn	3
1.2 Anatomie und Physiologie des Hörnerves und der zentralen Hörbahn	4
1.3 Pathologie und Pathophysiologie des Hörens im Kindesalter	6
1.4 Physikalische Grundlagen - Akustik	9
1.5 Hördiagnostik in der Kinderheilkunde	12
1.5.1 Pädaudiometrie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern	12
1.6 Postnatale Hyperbilirubinämie	18
2 Zielstellung der Arbeit	23
3 Material und Methodik	24
3.1 Patientenkollektiv der Studie	24
3.1.1 Neugeborene mit Hyperbilirubinämie	24
3.1.2 Kontrollgruppe – Neugeborene ohne Hyperbilirubinämie	25
3.1.3 Verlaufsuntersuchungen an Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie	25
3.2. Elektrische Reaktionsaudiometrie – Electric Response Audiometry	26
3.2.1 Historie dieser Untersuchungsmethode	27
3.2.2 Klinische Anwendung	28
3.2.3 Frühe akustisch evozierte Potentiale	28
3.3 Technik und Technologie der Messungen	33
3.3.1 Apparative Voraussetzungen	33
3.3.2 Fehler und Grenzen der Methode	38
3.3.3 Vorgehensweise bei der Auswertung der Meßergebnisse	38
3.3.4 Ablauf der Messungen	39
4 Ergebnisse	43
4.1 Statistische Methoden	43
4.2 Auswertung des Datenmaterials	43
4.2.1 Einfachmessungen der Hirnstammpotentiale bei Neugeborenen mit und ohne Hyperbilirubinämie	45
4.2.2 Zweifachmessungen der Hirnstammpotentiale bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie	51
4.2.3 Dreifachmessungen der Hirnstammpotentiale bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie	54
5 Diskussion	57
5.1 Zur Methode	57

5.2	Zu den Patienten	58
5.3	Zu den Ergebnissen	59
5.4	Schlußfolgerung	62
6	Zusammenfassung	64
7	Literaturverzeichnis	68
8	Anhang	75
9	Thesen	77
	Lebenslauf	
	Erklärung	
	Danksagung	

1 Einleitung

"Das Ohr ist psychologisch gesehen das wichtigste Sinnesorgan des Menschen; dient es doch der sprachlichen Kommunikation, ohne die ein Mensch aus der Gesellschaft ausgeschlossen sein kann. ... Andererseits stellt z.B. die Musikwahrnehmung für manche Menschen eine wichtige Quelle der geistig-seelischer Befriedung dar." [14]

So zieht das Hören als einer der fünf Sinne des Menschen bei Schädigung verschiedenartige Störungen auf geistiger, seelischer und sozialer Ebene nach sich. Die Entwicklung des Individuums kann nachhaltig gestört werden, wenn eine Hörstörung nicht frühzeitig (in den ersten Lebenswochen) diagnostiziert und behandelt wird.

Eine differenzierte auditive Perzeption bildet z.B. die Voraussetzung für eine normale Sprachentwicklung. Die Störung dieser Perzeption läßt eine Beeinträchtigung des Spracherwerbs erwarten [83].

Die Prävalenz der angeborenen Hörstörungen beim primär gesunden Neugeborenen liegt laut Literaturangaben bei 0,05 - 0,2% [62, 67], beim Neugeborenen mit Risikofaktoren im Sinne einer Hörstörung bei 0,2 - 0,5 % [67]. Hinzu kommen die in den ersten Lebenstagen erworbenen Hörstörungen.

Eine der Ursachen einer frühzeitig erworbenen Hörstörung kann eine schwere Hyperbilirubinämie sein. So besteht die Möglichkeit, daß ein Kernikterus eine hochgradige Schädigung des Hörapparates bis hin zur Taubheit induziert. SBK-Werte unterhalb der Kernikterusgrenze rufen, wie in der Literatur angegeben, leichtere reversible Hörstörungen hervor [1, 54, 84].

Auch deshalb diskutieren Neonatologen schon seit längerem über die Therapiegrenzen der Hyperbilirubinämie bei reifen, gesunden Neugeborenen:

Ab wann sollte therapiert werden ?

Ist auf Grund der in der Literatur beschriebenen leichten bis mittelschweren meist reversiblen Schädigung der auditiven Strukturen (s. o.) eine abwartende Haltung zu befürworten?

Können so die Neugeborenen vor Therapiefolgen geschützt werden und Therapiekosten gesenkt werden?.

Die frühzeitig auftretende Störung der Hörfunktion durch hohe SBK bietet eine gute Möglichkeit, Grenzwerte dieser Konzentration für eine notwendige Behandlung einer Hyperbilirubinämie zu bestimmen.

Die im Folgenden dargestellte Studie greift diese Fragen auf und versucht mit Hilfe der frühen Hirnstamm Potentiale - Potentiale Neugeborener mit Hyperbilirubinämie im Vergleich zu postnatal gleichaltrigen Neugeborenen mit vergleichbarem Gestationsalter ohne Hyperbilirubinämie aufzudecken in wie weit die SBK bis über die, von Fischer [21] beschriebene Kernikterusgrenze von 20 mg/dl sich auf die Nervenleitgeschwindigkeit im Hirnstamm auswirkt.

Die BERA, eine objektive, nichtinvasive Audiometriemethode, die am schlafenden Neugeborenen ohne Sedierung eingesetzt werden kann, zeichnet sich durch eine sehr hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität aus. Die Dauer der Latenzwelle V und der zentrale Leitungszeit - IPL I - V der frühen Hirnstamm - Potentiale sind hierbei gute Parameter zur Beschreibung der Nervenleitgeschwindigkeit und werden deshalb in dieser Arbeit näher untersucht.

1.1 Entwicklung der Strukturen der zentralen Hörbahn

Die Entwicklung des Ganglion spirale (1. Neuron) hängt eng mit dem Werden des Corti - Organs zusammen.

Das ZNS stammt vom Ektoderm ab. In der 3. SSW entsteht die Neuralplatte, welche sich zum Neuralrohr schließt. Dann entwickelt sich aus drei Erweiterungen des Neuralrohres, den sogenannten Gehirnbläschen (Rhomb-, Mes- und Prosencephalon) das Gehirn.

Die Hirnstammkerne entstehen ca. in der 6.-7. Embryonalwoche.

Im Mesenzephalon (Mittelhirn) formiert sich im weiteren Entwicklungsverlauf die Vierhügelplatte, deren hinterer Bereich einen Teil der zentralen Hörbahn bildet.

Aus dem mittleren Abschnitt des Prosencephalons geht das Diencephalon (Zwischenhirn) hervor. Am Boden dieses Hirnabschnittes wölbt sich der Thalamus in die Lichtung vor. Dort werden dann unter anderem sensorische Impulse des Hörens vor Erreichen der Hirnrinde umgeschaltet [41].

Im Corpus geniculatum mediale findet man im 6. Fetalmonat von Fasern umschlossene Zellgruppen [46].

Etwa im 8. Monat der Schwangerschaft kommt es zum Abschluß der Nervenzellteilung in den Strukturen der zentralen Hörbahn [in 65].

Die folgende Ausreifung der Strukturen der Hörbahn ist hauptsächlich das Ergebnis von wachsender Myelinisierung, zunehmender Synapsendichte und Synapseneffektivität [20].

Myelinisierung, Synaptogenese und Verschaltung der zentralen Hörbahn benötigen akustische Reize aus der Umwelt (Hörreize) [90]. So zeigen pränatale Myelinisierungsprozesse der Hörbahnaxone, daß das Ungeborene bereits im Uterus adäquate Reize zur Ausreifung des akustischen Systems rezipiert (z.B. Organgeräusche der Mutter, Stimme der Mutter) [50].

Die Myelinisierung der afferenten Hörbahn bis zum Colliculus inferior ist im neunten Fetalmonat abgeschlossen. Ab der 30. SSW können bereits evozierte Hirnstamm-potentiale bei hohen Klickintensitäten abgeleitet werden [90, 80]. Die Ausreifung der Hörstrahlung zur Hirnrinde erfolgt im ersten Jahr nach der Geburt. Dieser Zeitraum wird als sensible Phase bezeichnet [50, 59].

Gegen Ende des ersten Lebensjahres entspricht die Hirnstammantwort ungefähr der eines Erwachsenen [34].

Zu Beginn des 3. Lebensjahres finden die auditiven Reifungsprozesse ihren Abschluß [7].

1.2 Anatomie und Physiologie des Hörnerves und der zentralen Hörbahn

Kenntnisse über Zusammensetzung und Funktion der Hörbahn sind Grundvoraussetzung für das Verständnis der funktionellen Zusammenhänge und deren pathologischen Veränderungen.

- Der Hörnerv

Anatomische Einheit	Funktion
Pars cochlearis des Nervus vestibulocochlearis (VIII. Hirnnerv) Bildung durch zentrale Fortsätze des Ganglion spirale cochleae [70]	Verschlüsselung der Information des akustischen Reizes in der Aktionspotentialfolge Eingang der akustischen Informationen in das ZNS [14]

- Die Hörbahn (s. Abb. 1.1)

Anatomische Einheit	Funktion
1. Neuron - Ganglion spirale N. cochlearis Nucleus cochlearis ventralis und dorsalis	Verbindung vom peripheren Hörorgan zum akustischen Hirnrindenfeld akustische Informationsverarbeitung Erregungsleitung zum Cochleariskern
2. Neuron zum Nucleus colliculi inferior und Nucleus olivarius superior oliviochleäres Bündel	Aufteilung der Bahn nach contra- lateral und weiter ipsilateral (nur wenige Fasern) schnelle, synapsenarme Verbindung nach contralateral erster Seitenvergleich der Information Initiation eines Richtungseindrucks [14]
3. Neuron Lemniscus lateralis zum Nucleus lemnisci lateralis	langsame, synapsenreiche Verbindung (überwiegender Teil der Hörbahnfasern) funktionelle Verbindung zur Sehbahn, Regulation der Innervation der Mittel- ohrmuskeln – Hören der eigenen Sprache

4. Neuron zum
Corpus geniculatum mediale
(Thalamus)

wahrscheinliche Aufgabe – Tonhöhen-
empfindung und Musterextraktion
[7]

5. Neuron (Hörstrahlung) zur
Heschlschen Querwindung
(Hörrinde im Temporallappen
primär akustischer Kortex)
[70]

Laut- und Geräuschempfindung,
Klang- und Wortverständnis,
Speicherung von Wort-, Musik, und
Sprachinhalten [56]
enge Verbindung zu sekundären und
tertiären Rindenfeldern, sowie
Projektion in sensorisches und
motorisches Sprachzentrum [14]

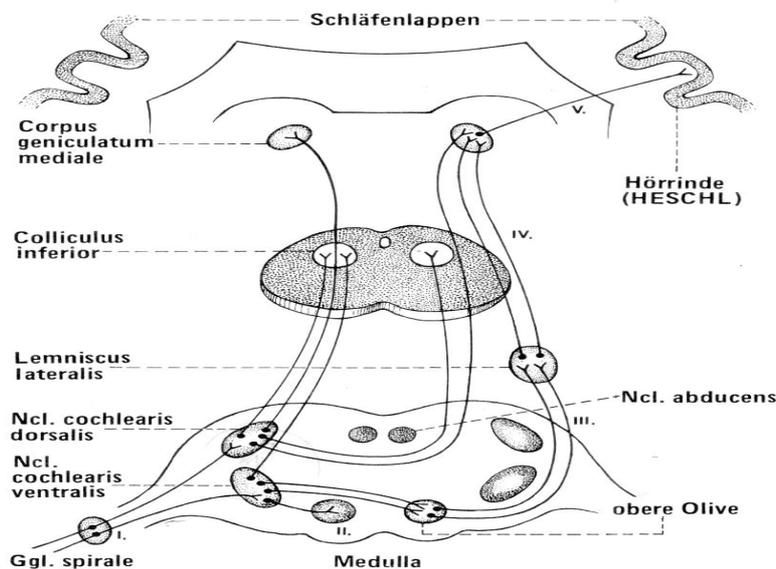


Abb. 1.1 Zentrale Hörbahn [89]

- Hörvorgang

Luftschall trifft auf den Kopf, wird von der Ohrmuschel je nach Einfallswinkel auf den Gehörgang reflektiert (Luftleitung) oder regt das Schläfenbein direkt zu Schwingungen an (Knochenleitung), erreicht so das Trommelfell und versetzt dieses in Schwingung, die sich auf die Gehörknöchelchenkette überträgt und über die Perilymphe ein adäquaten Reiz auf die Haarzellen des Corti-Organs ausübt. Hierbei kommt es zur Änderung des Membranpotentials, welche in Form von Aktionspotentialen vom Hörnerv an Hörbahn und Hörrinde weitergeleitet werden [14, 89].

1.3 Pathologie und Pathophysiologie des Hörens im Kindesalter

Schon im Uterus beginnt der Fetus, seine Umgebung akustisch wahrzunehmen. Da er von Fruchtwasser umgeben wird und äußeres Ohr und Mittelohr mit Fruchtwasser gefüllt sind, geschieht dies hauptsächlich über den Körperschall der Mutter.

Die postnatale Adaptation des Hörens an die Bedingungen der Außenwelt dauert 2 – 4 Tage hauptsächlich auf Grund von noch vorhandenem Fruchtwasser in Gehörgang und Mittelohr, welches nur langsam abfließt oder resorbiert wird.

Bei der Geburt existieren noch keine Myelinscheiden um die Nervenfasern der Hörbahn, was zu einer langsamen Nervenleitgeschwindigkeit beiträgt. Die Hörbahnreifung vollzieht sich in den ersten beiden Lebensjahren [90].

Physiologische Unterschiede zum Ohr eines Erwachsenen, z. B. Nervenleitgeschwindigkeit der Hörbahn (s.o.), Richtungshören, ... liegen in der Unreife des Nervensystems begründet.

Das Ohr eines Kindes unterscheidet sich aber auch in einigen anatomischen Strukturen von dem eines Erwachsenen.

Der Ohrmuschelknorpel ist weicher und elastischer, beim Neugeborenen hat der enge Gehörgang eine Tiefe von 12-14mm (adult 30-35mm) und eine Verlegung durch Rückstände von Fruchtwasser und Käseschmiere ist möglich [90].

Die Paukenhöhle enthält postnatal Fruchtwasser, welches während der ersten zwei Lebenstage resorbiert wird oder über die Tube abläuft, außerdem erfolgt die Pneumatisierung des bei der Geburt noch kompakten Mastoids in den ersten Lebensjahren. Die Tuba auditiva zeigt im Verhältnis zu ihrer Länge ein relativ weites Lumen und verläuft flacher.

Die Cochlea ist bei Geburt voll ausgebildet (2 ½ Windungen, 30-35mm) [90].

Die Einteilung von Hörstörungen erfolgt nach Lokalisation, Ätiologie und Schweregrad. Da Hörschädigungen bei verschiedener Lokalisation und Ätiologie den gleichen Schweregrad aufweisen können, eignet sich dieser nicht zu einer Systematik.

Hier soll auf den Veränderungen am Hörapparat, deren Lokalisation, Ursachen der Entstehung und daraus resultierenden Folgen das Hauptaugenmerk liegen.

- Schalleitungsschwerhörigkeit

Durch die Minderung der Bewegung oder Beweglichkeit der Gehörknöchelchenkette tritt eine Störung des Schalltransportes von der Luft bis zum Innenohr auf. Die

Ursache dafür kann im äußeren Ohr oder im Mittelohr lokalisiert sein. Dies führt zu einem Hörverlust, da die Knochenleitung mit geringerer Effizienz den Schall auf die Perilymphe überträgt [15].

Als Ursache für diese Störung kommen vor allem in Frage:

- Verlegung des Gehörganges durch Cerumen oder Fremdkörper,
- eine Gehörgangsatresie oder –stenose,
- Fehlbildung und Beeinträchtigungen von Außen- und Mittelohr (häufig bei Syndromen z.B. Escher-Hirt-Syndrom)
- akute oder chronische Entzündungen oder Narben des Trommelfels
- ein Paukenerguß meist in Folge einer Tubenbelüftungsstörung
- traumatische Veränderungen (Trommelfellperforation, Felsenbeinlängsfraktur) otosklerotische Veränderungen

Seltener beruhen sie auf isoliert, angeborenen oder erworbenen Erkrankungen der Gehörknöchelchenkette.

Sehr häufig wird bei Kleinkindern diese Art der Schwerhörigkeit diagnostiziert [90].

- Schallempfindungsschwerhörigkeit

Auf Grund einer Schädigung der Rezeptoren und den nachfolgenden Neuronen in Cochlea und Hörnerv ist die Reizaufnahme und –verarbeitung gestört. Luft- und Knochenleitung unterliegen gleichermaßen einer Abschwächung.

Eine primär bestehende, isolierte Innenohrschwerhörigkeit verursacht obligat durch Störung der Hörbahnreifung (fehlende akustische Stimulation) eine zentrale Schwerhörigkeit [90].

Verantwortlich für diese Innenohrschwerhörigkeit sind verschiedene Veränderungen im Bereich der Cochlea. Dazu zählen angeborene Fehlbildungen, entzündliche oder traumatische Veränderungen der ganzen Cochlea oder einzelner Strukturen, sowie isolierte Funktionsstörungen einzelner Cochleabestandteile. Eine Einteilung erfolgt nach angeboren hereditär (a), angeboren erworben (b) und postnatal erworben (c) [90].

- (a) isolierte Innenohrschwerhörigkeit ohne weitere Fehlbildungen
Syndrome mit Innenohrschwerhörigkeit (klinisch bedeutend Alport-,Pendred- und Usher Syndrom)
- (b) angeboren erworbene
Schwangerschaftsinfektionen (z.B. Röteln, Masern, Toxoplasmose)
teratogene Noxen (z.B. Thalidomid, Alkohol)
Geburtstraumen mit Hirnblutungen und Einblutung in die Cochlea
- (c) Infektionen (bakterielle Meningitis, Grippeotitis, Mumps, Masern)

ototoxische Substanzen (Antibiotika, Chemotherapeutika)

Traumen (Felsenbeinquerfraktur, SHT, Knall- und Explosionstraumen)

Hörsturz (beim Kind selten)

Tumoren sekundär durch Druck auf cochleaversorgende Gefäße

Diese Art der Hörstörung findet sich beim Kind selten. Hauptsächlich Neugeborene leiden unter Schallempfindungsstörungen.

- Schallwahrnehmungsstörung - Retrocochleäre und zentrale (zerebrale) Schwerhörigkeit

Bedingt durch eine Reifungsstörung der Hörbahn oder Läsion der zentral gelegenen Neurone kommt es zu dieser Form der Schwerhörigkeit. Sie wird als Störung der Lautheitswahrnehmung sowie der zeitlich, spektralen und räumlichen Hörwahrnehmung definiert [6]. Bei intaktem, peripherem Gehör zeigen die Kinder erst bei übernormalen Schallpegeln eine Reaktion.

Eine einseitige Läsion führt zu keiner Einschränkung der Hörfähigkeit, da jedes Ohr zwar hauptsächlich auf der kontralateralen Hirnhälfte, aber auch ipsilateral repräsentiert ist. [15].

Schädigungen des Nervus cochlearis und der Cochleariskerne führen zur Einschränkung oder Fehlen der Sprachdiskrimination. Ausfälle im Olivengebiet beeinträchtigen die binaurale Reizverarbeitung und somit das Richtungshören.

Störungen der primären oder sekundären Hörrinde der dominanten Seite (bei Rechtshändern meist links) haben Einschränkungen des Sprachverständnisses und der akustischen Wahrnehmung bis hin zur akustischen Agnosie zur Folge.

Neben der Reifungsstörung können entzündliche, vaskuläre, traumatische oder metabolische Störungen eine derartige Schwerhörigkeit verursachen. Die exakte Genese kann nur selten eruiert werden. Hinweise auf die Genese geben eine stattgehabte Asphyxie, eine perinatale Hyperbilirubinämie mit Werten über 20mg/dl (s.u.) ,Nikotin-, Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus in der Schwangerschaft, Frühgeburt oder Übertragung, schwere Ernährungsstörung des Kindes mit Toxikose und rezidivierende Mittelohrentzündungen. Tumoren (z.B. Akustikusneurinom) finden sich im Kindesalter selten als Ursache einer retrocochleären Hörstörung [61, 90].

Eine Fehlhörigkeit ist eine zentrale Hörstörung bei normalem Schwellenaudiogramm. Diese äußert sich in Sprachentwicklungsverzögerungen, Legasthenie, allgemeinen Sprachverständigungsschwierigkeiten sowie sekundären psychischen Auswirkungen [7].

1.4 Physikalische Grundlagen - Akustik

Die Akustik, ein Teilgebiet der Physik, wird auch als Lehre vom Schall bezeichnet. Der Schall ist adäquater Reiz für das Hörorgan.

- Schwingungen

Von einer Schwingung spricht man im Fall eines aus dem stabilen Gleichgewicht (Ruhelage) gebrachten Systems, welches daraufhin, nach nicht zu großer Störung, zur Ruhelage zurück strebt. Dabei bewegt sie sich um die Gleichgewichtslage, bis die Schwingung durch von außen einwirkende Kräfte endet und das System den Ausgangszustand wieder erlangt hat [26].

In der allgemeinen Definition ist die Schwingung ein Vorgang, deren Ausgangsparameter (s. u.) sich im zeitlichen Ablauf stark verändern.

Man unterscheidet periodische und aperiodische Schwingungen. Bei der periodischen Schwingung wiederholt sich der Ablauf einer Periode (Zeitabschnitt der Schwingung) in regelmäßiger Folge. Als Schwingungsamplitude wird die größte Auslenkung in der Periode bezeichnet. Die aperiodische Schwingung ist dagegen ein einmaliger Vorgang, wobei nur eine „mittleren Amplitude“ angegeben werden kann [90].

- Der Schall

Schallwellen sind elastische Druckwellen in der Luft (Schwingung der Luftmoleküle). Die Angabe der Frequenz des Schalls erfolgt in Hertz (Hz) = Schwingung/Sekunde [26].

Die Schallausbreitung erfolgt über die Schwingung der Partikel des Mediums und die Weiterleitung dieser Schwingung an die Umgebung der Partikel. Dies geschieht entweder parallel (longitudinal) oder senkrecht (transversal) zur Ausbreitungsrichtung der Schallwelle. In Gasen und Flüssigkeiten pflanzt sich der Schall nur in Form einer Longitudinalwelle fort [90].

Die Beschreibung des Schalls erfolgt über die Parameter Schalldruck p (an bestimmten Ort messbarer Wechseldruck) und Schallschnelle v (Geschwindigkeit des Partikels am bestimmten Ort) [26].

Wellengleichung: $(d/dx)^2 p = 1/c^2 (d/dt)^2 p$ bei Ausbreitung in x-Richtung

c bezeichnet hierbei die von den Eigenschaften des Mediums abhängige Schallgeschwindigkeit. In Luft beträgt sie bei 20° C 344 m/s, in Wasser bei 20° C 1500 m/s, in festen Körpern z.B. Eisen 5170 m/s [26,90].

Weiterhin zu berücksichtigen ist der Wellenwiderstand oder die Kennimpedanz eines Mediums $Z = \rho c$, d.h. bei hoher Kennimpedanz muß ein hoher Schalldruck aufgewendet werden um eine bestimmte Schallschnelle zu erzeugen und umgekehrt. Dadurch kann der Schall an Grenzflächen zwischen zwei unterschiedlichen Medien (Z_1 und Z_2) nicht ungehindert übertreten. Ein Teil des auftreffenden Schalls wird reflektiert, der Rest weitergeleitet. Der reflektierte Anteil wächst mit Zunahme des Impedanzunterschiedes, so daß bei „schallhartem“ Übergang ($Z_1 \gg Z_2$ z.B. Luft/Wasser) und bei „schallweichem“ Übergang ($Z_1 \ll Z_2$ z.B. Wasser/Luft) fast die gesamte Schallenergie reflektiert wird.[90]

Um vom Ohr wahrgenommen zu werden (Schallwahrnehmung), muß der Schall eine gewisse Stärke (Schalldruck s.o.) aufweisen und in einem bestimmten Frequenzbereich liegen. Auf die Stärke des Schalls bezogen, existiert eine untere Hörschwelle oder Reizschwelle, der minimale Schalldruck, um eine Hörempfindung auszulösen und eine obere Hörschwelle oder Schmerzschwelle, da durch hohe Schallenergie eine Schmerzempfindung im Ohr induziert wird. Der Schalldruckumfang, den das menschliche Ohr verarbeiten kann, wird als dynamischer Bereich des Ohres bezeichnet. Dieser Bereich ist weit z.B. bei 1000 Hz – $3,2 \cdot 10^{-5}$ Pa Reizschwelle – Anstieg bis zur Schmerzschwelle auf 63 Pa [94].

In Abhängigkeit von der Frequenz werden die untere Hörgrenze, minimale Frequenz und die obere Hörgrenze, maximale Frequenz, die noch zu einer Schallwahrnehmung führen, unterschieden. So entsteht der Hörbereich oder die Hörfläche in deren Mitte sich der Hauptsprachbereich zwischen 200 – 6000 Hz auf der Isophone 60 Phon (Frequenzen und Lautstärken der Sprache) befindet s. Abb. 1.2

Die Hörschwelle stellt auch eine Isophone dar und ist zwischen 2000 – 5000 Hz am niedrigsten. In der klinischen Diagnostik wird statt der gekrümmten Hörschwellenkurve (Abb. 1.2) eine bei einem Durchschnitt gesunder Jugendlicher für alle Frequenzen ermittelte Hörschwelle als 0 dB Hörverlust (dargestellt in Form einer Geraden auf den Audiogrammauswertungsbögen) verwendet [95].

Ein Ton ist eine reine Sinusschwingung, tritt aber so im alltäglichen Leben selten auf. Man spricht von Klängen, die neben einem Grundton aus mehreren Obertönen (Frequenz= Vielfaches der Grundfrequenz) bestehen und Geräuschen, die praktisch alle Frequenzen des Hörbereiches enthalten. Er wird charakterisiert durch die Tonhöhe, die sich proportional der Schwingungsfrequenz verhält und der Tonstärke, welche dem Quadrat der Amplitude der Schwingung proportional ist [26].

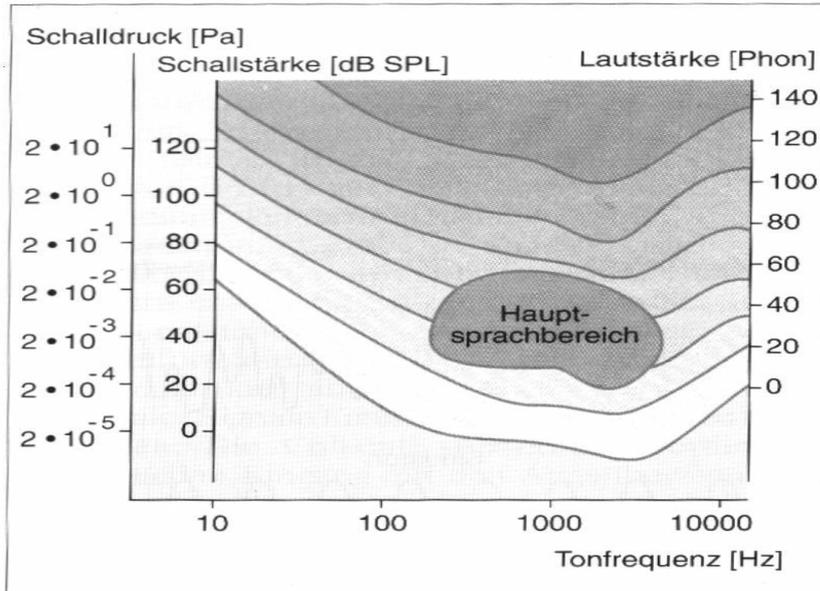


Abb. 1.2 Hörbereich des menschlichen Ohres mit Hauptsprachbereich [14]

- Pegel und Lautheit

Der weite dynamische Bereich des Ohres (s.o.) führt bei der Angabe des Schalldrucks zu Zahlenangaben über sechs Größenordnungen. Um dies in der Praxis zu umgehen, verwendet man nicht die absolute Größe des Schalldrucks sondern den Schalldruckpegel L . Der Schalldruckpegel gibt den Logarithmus des Schalldruck – Verhältnisses an und wird in Dezibel (dB) angegeben.

Definition Schalldruckpegel L : $L = 20 \lg P_x/P_o$ [dB SPL].
mit P_o (Bezugsschalldruck) = $2 \cdot 10^{-5}$ Pa
und P_x (gemessener Schalldruck)

Bei der Angabe des Schalldruckpegels stehen wenige Dezibel für eine Vervielfachung des physikalischen Schalldrucks. So stellen 20 dB eine Verzehnfachung des Schalldruckes dar und 80 dB eine Steigerung um den Faktor 10000, d.h. ein Patient mit einem Hörverlust von 20 dB benötigt einen zehnfach höheren Schalldruck als ein Hörgesunder, um einen bestimmten Ton wahrzunehmen [95].

Der auf die frequenzabhängige Ruhehörschwelle eines mittleren Normalhörenden bezogene Schalldruck wird mit dB HL bezeichnet, im Gegensatz dazu der auf die Ruhehörschwelle eines individuellen Patienten bezogene Schalldruck mit dB SL.

Bei reinen Sinustönen beschreibt man die empfundene Lautstärke durch die Phonskala [Phon] = [dB SPL] bei 1 kHz. Die Phonskala kann für natürliche meist breitbandige Geräusche nicht ohne weiteres angewendet werden [90].

1.5 Hördiagnostik in der Kinderheilkunde

Der Begriff Pädaudiologie umfaßt den ganzen Komplex der audiometrischen Methoden, die Ursachensuche, Behandlung sowie medizinische Betreuung, Hörgeräteversorgung und sprachfördernde Maßnahmen von hörgeschädigten Kindern.

Die begleitend notwendige Diagnostik wie Neuropädiatrie, Psychologie, Humangenetik und Augenheilkunde schließt sich nach Diagnose einer Hörstörung an.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich hauptsächlich mit den audiometrischen Untersuchungsmethoden.

1.5.1 Pädaudiometrie bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern

Das Ziel der audiometrischen Untersuchungen bei Kindern besteht wie bei Erwachsenen in der Feststellung bzw. dem Ausschluß einer Schwerhörigkeit, sowie Lokalisation dieser, Ursachensuche, Abgrenzung des Ausmaßes und Finden von Kompensationsmöglichkeiten.

So basiert die Hördiagnostik bei Kindern auf bei Erwachsenen erprobten audiologischen Methoden. Dabei können aber die Erkenntnisse aus der Erwachsenenaudiometrie nicht ohne Vorbehalt auf die Pädaudiometrie übertragen werden (z.B. subjektive Hörschwellenbestimmung).

Vielmehr unterliegt diese Methodik einer Anpassung an die Gesamtentwicklung des Kindes.

Die subjektiven Verfahren stützen sich auf die aktive Mitarbeit des Patienten, was bei Kindern in großem Maße von der mentalen Entwicklung abhängig ist und viel Geduld und geschultes Personal erfordert. Im Gegensatz dazu werden die objektiven Verfahren am passiven Patienten durchgeführt, sind aber in der Auswertung von den Kenntnissen und der Erfahrung des Untersuchers abhängig, also geht die Subjektivität auf den Untersucher über.

Die einzelnen Verfahren dienen in unterschiedlichem Maße der Erkennung von Schalleitungsstörungen, Schallempfindungsstörungen oder retrocochleären Schäden (s.1.3).

Demzufolge besteht eine umfassende kinderaudiometrische Untersuchung aus verschiedenen Verfahren, welche nebeneinander und hintereinander eingesetzt werden können. So ist z.B. eine Abklärung von Störungen in einem subjektiven Verfahren durch ein objektives Verfahren immer ratsam [8].

Bei Kindern ist der Einsatz psychophysischer Verfahren vom Entwicklungsstand abhängig. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter muß daher auf derartige Verfahren weitgehend verzichtet werden. Deshalb erlangen in dieser Altersgruppe die objektiven Verfahren eine große Bedeutung. Nach P. Biesalski ist eine gesicherte reproduzierbare audiologische Diagnose erst ab dem 3. Lebensmonat möglich [7].

- Subjektive Hörprüfverfahren

Antworten auf akustische Reize fallen unterschiedlich aus und sind in ihrer Entstehung abhängig von der tatsächlichen Hörfähigkeit, Umgebungssituation, Art des Testsignals, Entwicklungsstand des Patienten und ggf. vorangegangenen Lernprozessen.

Man unterscheidet vier Formen der Reizantwort :

- unbedingte Reflexe
- bedingte Reflexe
- unbewußte Reaktionen
- bewußte Reaktionen

So werden bei Neugeborenen die unbedingten Reflexe und unbewußten Reaktionen, bei Säuglingen ab dem 10. Lebensmonat zusätzlich die bedingten Reflexe und beim Kleinkind über 2 Jahre auch bewußte Reaktionen in der Hörprüfung eingesetzt [27].

Im Säuglings- und Kleinkindalter (6-24 Monate) befindet sich die Hörschwelle (absolute Schwelle) bis einschließlich 10 kHz bei höheren Lautstärkepegeln (s. Tab. 1.1) als bei Erwachsenen. Ab 19 kHz ergeben sich keine signifikanten Unterschiede mehr. Aber die Bestimmung der absoluten Schwelle gestaltet sich in diesem Alter schwierig [7].

Zu den subjektiven Hörprüfverfahren zählen die Reflexaudiometrie (a), die Verhaltensaudiometrie (b) und die Spielaudiometrie (c).

(a) Zu den schon bei Neugeborenen in der Reflexaudiometrie durch akustische Reize > 70 dB auslösbaren unbedingten Reflexen gehören: der Moro-Reflex –

bilateraler Bewegungsreflex der Extremitäten bis ca. 3. Lebensmonat, der Aupalpebralreflex - ein- oder beidseitiger kurzzeitiger Lidschluß, der Kochleo-pupillar-Reflex – Miosis mit nachfolgender Mydriasis, der Atmungsreflex – vertiefter Atemzug mit Anhalten des Atems, der Überraschungsreflex – schreiender Säugling hört plötzlich auf zu schreien, der Weckreflex – Atmung flacher und schneller, Bewegung dann Erwachen.

Tab.1.1 Reaktionsschwelle bei Normalhörigkeit aus Biesalski [7]

Neugeborenes		etwa 40dB (Knochenleitung)
		etwa 80 dB (freies Schallfeld)
Säugling ³	3 Monate	etwa 60dB (freies Schallfeld)
	6 Monate	etwa 40-50 dB (freies Schallfeld)
	12 Monate	etwa 30-40 dB (freies Schallfeld)
Kleinkind	2 Jahre	etwa 20 dB (mit Kopfhörer)
	4 Jahre	etwa 10 dB (mit Kopfhörer)

Die Aussage mit diesen erst bei Pegeln über 70 dB auslösbaren Reflexen, die die Hörschwelle betreffen, ist beschränkt. Somit bedeutet das Vorhandensein der Reflexe nicht Normalhörigkeit.

Außerdem hängt die Reaktionsbereitschaft eines Neugeborenen oder Säuglings von Schlaf-, Wach- und Fütterungszustand ab [8].

Methoden der Reflexaudiometrie: Multichannel infant reflex audiometry (MIRA) im 1. Lebensjahr, Crib-o-gram bei Neugeborenen, Babybett (nach Biesalski) ab 3. Lebensmonat [8]

Eine Prüfung über Knochenleitung, bei der den Kindern der Knochenleitungshörer auf das Mastoid gelegt wird, führt zu besseren Ergebnissen bei der Reaktionsschwellenbestimmung und einer besseren Reproduzierbarkeit. Verwendung finden bei diesen Tests über Luft- und Knochenleitung hauptsächlich Sinus- oder Wobbeltöne [8].

(b) Bei fehlender aktiver Mitarbeit des Kindes muß das Verhalten des kleinen Patienten in der Verhaltensaudiometrie auf akustische Reize hin genau beobachtet werden. Diese Methode findet Anwendung ab dem 6. Lebensmonat bis ca. 2 ½ Jahre und bei geistig retardierten Kindern jeden Alters.

Hier kommen zwei verschiedene Verfahren zur Anwendung, das informelle, in Form des Ablenkttest und ein quantitativ auswertbares in Form der Freifeldaudiometrie mit Konditionierung.

Der *Ablenkttest* erfolgt mit einem Kleinstaudiometer im freien Schallfeld. Somit lassen sich keine Hörschwellen im Sinne der Tonschwellenaudiometrie bestimmen. Das Kind wird mit einem Spielzeug oder Bilderbuch beschäftigt. Der Untersucher beschallt das Kind von hinten seitlich (abwechselnd rechts und links) mit einem Prüftönen und beobachtet dabei die Reaktion des Probanden. Das Kind sollte nicht durch weitere visuelle Reize abgelenkt werden.

Beispiele für den Ablenkttest sind der BOEL-Test und die „Elternaudiometrie“ [8]

Bei der *Freifeldaudiometrie* kommt es durch die Verbindung eines akustischen Reizes und eines visuellen Reizes zur Ausbildung des konditionierten (bedingten) Orientierungsreflexes.

Auf einen akustischen Reiz hin wird das Suchverhalten des Kindes mit einer optischen Erscheinung (z.B. Dia-Positiv) belohnt. Das wiederholte Anbieten der Reizkombination führt zur Konditionierung in der Form, daß das Kind beim Erklingen des Tones sein Blick sofort in die Richtung des zu erwartenden Bildes wendet.

Mit diesem Verfahren ist es unter entsprechenden Untersuchungsbedingungen möglich, die beidohrige Hörschwelle im freien Schallfeld zu bestimmen [8]

(c) Die Spielaudiometrie wird nach entsprechender Konditionierung bei normal geistig entwickelten Kindern frühestens ab dem 2. Lebensjahr eingesetzt.

Notwendigerweise muß das Kind aktiv mitarbeiten, da die Hörschwellenbestimmung über eine altersentsprechende Spielhandlung erfolgt. Im Idealfall werden Kopf- oder Knochenleitungshörer verwendet.

Auch hier steht vor dem eigentlichen Test eine Konditionierung des Patienten. Das Kind lernt auf einen akustischen Reiz mit einer bestimmten, einfachen Spielhandlung zu antworten, entweder nach gehörtem Ton oder bei nicht mehr gehörtem Ton oder nur während der Ton erklingt [8].

Methoden der Spielaudiometrie sind die Blockkastenmethode und die Peep show audiometry

Weiterführende audiometrische Untersuchungen wie z.B. Hörschwellenaudiometrie oder Kindersprachaudiometrie sind noch in größerem Maße vom Entwicklungsstand abhängig und dadurch erst bei Kindern ab dem 4. oder 5. Lebensjahr einsetzbar [8].

Fehlerquellen der subjektiven Methoden

- Fehleinschätzung des Untersuchers
- Fehlende Mitarbeit des Kindes
- Fehlerhafte Technik

- Unzulängliche äußere Bedingungen (z.B. Ablenkung, fehlende Bezugsperson...)

- Objektive Hörprüfverfahren

Durch den Einsatz spezieller Technik können die objektiven Verfahren Auskunft geben über akustische Eigenschaften von Gehörgang und Mittelohr, Funktion der äußeren Haarzellen und elektrophysiologische Eigenschaften von Innenohr, Hörbahn und Hörrinde.

Zu den objektiven Hörprüfverfahren zählen unter anderem die evozierten otoakustischen Emissionen (a), die Elektrocochleographie (b) und die akustisch evozierten Hirnstammpotentiale, auf die ein eigenständiges Kapitel dieser Arbeit genauer eingeht, da es sich um die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegende Methode handelt [85].

(a) 1977 entdeckte Kemp, daß das Innenohr unter bestimmten Bedingungen eigene Schallenergie aussendet, die im Gehörgang meßbar ist – die evozierten otoakustischen Emissionen. Die Quelle dieser Schallenergie sind die äußeren Haarzellen, somit stellt die Methode einen Funktionstest der äußeren Haarzellen dar [85, 90].

Folgende Formen werden unterschieden:

- | | |
|---|-------|
| - Spontane otoakustische Emissionen | SOAE |
| - Evozierte otoakustische Emissionen | EOAE |
| Transitorisch | TEOAE |
| Distorsionsprodukt | DPOAE |
| - Stimulusfrequenz evozierte otoakustische Emissionen | SFOAE |

Zur Früherkennung kindlicher Schwerhörigkeit haben sich die EOAE, im besonderen die TEOAE, bewährt. Diese EOAE sind bei ca. 95% der Normalhörigen vorhanden, sicher ab dem 2.Lebenstag ableitbar, einfach, schnell, nicht invasiv zu messen, und fallen durch eine hohe Sensitivität (zuverlässige Diagnostik einer Schwerhörigkeit von ≥ 30 dB HL) auf.

Deshalb eignet sich die Messung der EOAE sehr gut als Screening - Untersuchung von Neugeborenen und Säuglingen (s.u.).

(b) Eine Messung der cochleären Funktion und der Hörnervfunktion erfolgt mit Hilfe der Elektrocochleographie. Hierzu müssen Elektroden, nach erfolgter Parazentese, auf dem Promotorium nahe des Innenohres plaziert werden.

Diese Invasivmaßnahme kann bei Kindern nur in Narkose durchgeführt werden und kommt dadurch bei Kindern nur bei mit nichtinvasiven Methoden nicht abklärbaren Fragestellungen oder vor Kochleaimplantatversorgung (auch selten) zum Einsatz, bei Neugeborenen demzufolge nicht. [90].

- Screening - Untersuchungen (Sieb- oder Suchtest):

Um so früh wie möglich manifeste Hörstörungen zu entdecken, sollte eine Screening - Untersuchung des Gehörs schon im Neugeborenenalter durchgeführt werden, dann fortlaufend in verschiedenen Alterstufen [3].

Das Ziel einer derartigen Untersuchung besteht darin aus den zu untersuchenden Kindern diejenigen heraus zu filtern, die eine Hörstörung aufweisen, unabhängig von Grad und Lokalisation dieser Störung und sie einer präziseren Diagnostik, mit nachfolgender Therapie zu zuführen.

Die vorbeschriebenen subjektiven und objektiven audiometrischen Verfahren eignen sich nicht alle zur Durchführung eines solchen Tests.

Zu fordernde Kriterien:

- Durchführbarkeit bereits in der 1. Lebenswoche
- Hohe *Sensitivität* und *Spezifität*
- Keine Invasivität
- Keine falsch negativen Ergebnisse
- Schnelle und einfache Durchführung
- Wirtschaftlichkeit

Nach diesen Kriterien geprüft, weist ein Neugeborenenenscreening mittels TEOAE die beste Eignung auf. Des weiteren eignet sich auch die automatische Hirnstammaudiometrie [8].

So stellt die Messung der OAE nach Stevensen et al. ein gut geeignetes Screening - Verfahren dar. An einen negativen oder unklaren OAE – Befund sollte sich die Ableitung einer BERA anschließen [81].

Eine neuere, multizentrische Studie zur Evaluation zweier neuer Screening – BERA-Geräte erbrachte gute Ergebnisse in Bezug auf kurze Meß- und Untersuchungszeiten und Validität, so daß diese BERA - Geräte ebenso zu Hörscreening - Untersuchungen eingesetzt werden können [55].

Ein derartiges Screening sollte bei allen in einer Klinik zur Welt gekommenen Neugeborenen unter Berücksichtigung von Risikofaktoren für die Entstehung von Hörstörungen durchgeführt werden. Als einer dieser Risikofaktoren gilt ein pathologischer Ikterus (s. 1.6).

1.6 Postnatale Hyperbilirubinämie

Ätiologie ,Verlauf, Auswirkungen Grenzwerte und Therapiemöglichkeiten

Der Gallenfarbstoff Bilirubin entsteht durch den Abbau des Blutfarbstoffes Hämoglobin, welcher in der Leber, in den Makrophagen des RES, im Knochenmark und in der Milz stattfindet. Die Enzyme des Hämoglobin Abbaus sind aber überall im Organismus vorhanden [9].

Der Hämoglobinabbau verläuft in mehreren Schritten (s. Abb. 1.3). Es entsteht das grüne Biliverdin nach der Häm - Oxygenasen gesteuerten Spaltung des Hämoglobins neben der Globinkomponente und Eisen. Durch enzymatische Hydrierung wird das Biliverdin in Bilirubin umgewandelt. Extrahepatisch entstandenes Bilirubin gelangt dann in den Blutkreislauf, bindet sich dort an Serumalbumin und wird so carriervermittelt in die Leberzelle aufgenommen. Innerhalb der Leberzelle bildet sich, gesteuert von einer UDP-Glucuronsäure-Glykosyl-Transferase (Glucuronyltransferase), das Bilirubin-Diglucuronid. Dadurch wird das Bilirubin wasserlöslich und ausscheidungsfähig. Über einen aktiven Transport wird das Bilirubin-Diglucuronid in die Gallenkanälchen ausgeschieden. Nach Ausscheidung mit der Galle in den Darm vollzieht sich, unter Wirkung der reduzierenden Bakterienflora und der beta-Glucuronidase, die Umwandlung in Uro- oder Stercobilinogen. Am Ende der Reaktionsfolge stehen Uro- und Stercobilin. Ein enterohepatischer Kreislauf schließt sich an. Die Gallenfarbstoffe mit ihren Umwandlungsprodukten werden teilweise aus dem Darm wieder resorbiert, gelangen ins Blut und erneut in die Leber und werden mit dem Stuhl oder über die Niere ausgeschieden.

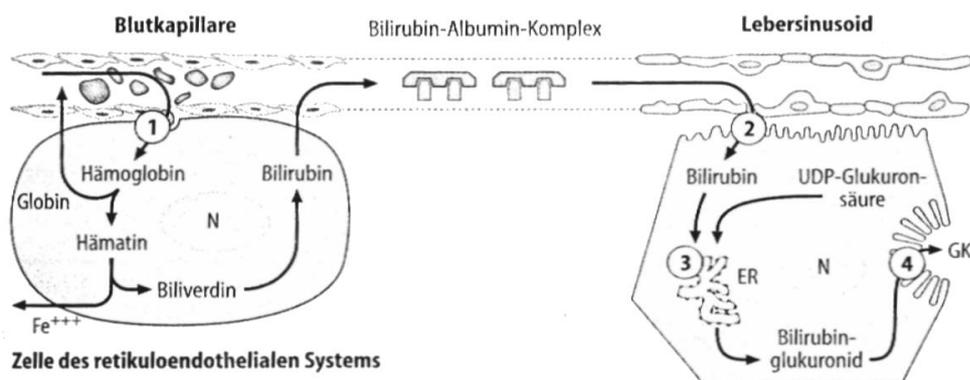


Abb. 1.3 Schematische Darstellung des Bilirubin-Stoffwechsels (ER endoplasmatisches Retikulum, GK Gallenkapillare) [nach 78]

Gemäß dieses Stoffwechsels werden verschiedene Bilirubinformen unterschieden: direktes konjugiertes Bilirubin (wasserlöslich), indirektes Bilirubin (an Albumin gebunden) und freies Bilirubin, welches die eigentliche Noxe darstellt, da das Bilirubin nur in dieser Form in die Zelle einzudringen vermag [78].

Der Bilirubinstoffwechsel eines Neugeborenen weist gegenüber dem eines Erwachsenen einige Besonderheiten auf. Dazu zählen u. a. die erhöhte Erythrozytenzahl und Hämoglobinkonzentration, die geringere Überlebenszeit der Erythrozyten (70-90d), eine verminderte Aktivität der Glucuronyltransferase und ein gesteigerter entero - hepatischer Kreislauf durch Fehlen der Darmflora und erhöhte beta-Glucuronidase - Aktivität [78, 92].

Aufgrund einer relativen Defizienz der hepatischen Transportproteine sowie der Glucuronyltransferaseaktivität kommt es zu einer vermehrten Produktion von indirekt reagierendem Bilirubin. Das anfallende unkonjugierte Bilirubin kann nicht sofort eliminiert werden, es entsteht der physiologische Neugeborenenikterus (Anstieg des indirekten Bilirubin von 1,5 mg/dl (25,5 µmol/l) in der Nabelschnur auf > 3 mg/dl (51 µmol/l)), der am 4.-5. Lebenstag seinen Höhepunkt erreicht und dann langsam abklingt. Dieser betrifft mehr als 50% aller gesunden Reifgeborenen und 80% aller Frühgeborenen. Ca. 7% aller Neugeborenen erreichen Werte um 13 mg/dl (221 µmol/l) und 3% 15mg/dl (255 µmol/l). Eine SBK von über 10 mg/dl (170 µmol/l) am 2. Lebenstag, von über 14 mg/dl (238 µmol/l) am 3. Lebenstag und über 289 µmol/l am 4. und 5. Lebenstag wird von Seidman et al. (1999) als Definition für die Hyperbilirubinämie angegeben [74]. Eine sichtbare Gelbfärbung der Haut beobachtet man ab 5mg/dl (85 µmol/l). Nach 10-14 Tagen erreicht der Bilirubinspiegel Erwachsenenwerte [16, 24, 78].

Die Messung des Bilirubinwertes kann auf zwei Wegen erfolgen, einmal nichtinvasiv über die Reflektanctensitometrie (Messung des Gelbgrades der Haut) mit einem Bilirubinometer und invasiv über die laborchemische Bestimmung der SBK. Bei der erstgenannten Methode nutzt man die Bilirubinometrie (Koeffizient 15%) als ein gutes Screening - Verfahren zur Feststellung der Notwendigkeit einer laborchemischen Untersuchung [13].

Als Therapie der Wahl wird für gesunde Reifgeborene bei Bilirubinwerten ≥ 15 mg/dl (255 µmol/l) nach 25 - 48 h, ≥ 18 mg/dl (306µmol/l) nach 49 - 72 h und ≥ 20 mg/dl (340 µmol/l) nach ≥ 72 h die Phototherapie empfohlen [2,78].

Blaues Licht ($\lambda = 410 - 530$ nm) wandelt das wasserunlösliche, nicht polare Bilirubinmolekül in der Haut in ein nichttoxisches, polares, wasserlösliches Bilirubinisomer, das so genannte Fotobilirubin um. Dieses kann über Leber und Niere ausgeschieden werden. Die Wirksamkeit ist abhängig von der Höhe des

Bilirubinspiegels (je höher desto wirksamer) der Lichtstärke und dem Abstand des Kindes von der Lampe [78, 82].

Steigt der indirekte Bilirubinwert trotz Phototherapie auf mehr als 25 mg/dl (425 µmol/l) am 2. Lebenstag oder mehr als 30 mg/dl (510 µmol/l) am 3. und 4. Lebenstag ist wegen der Gefahr der Entstehung von freiem Bilirubin infolge Erschöpfung der Albumin- Bindungskapazität die Austauschtransfusion indiziert [2]. Auf Grund von Nebenwirkungen der Phototherapie (Diarrhö, gesteigerter Flüssigkeitsverlust -> Dehydratation, Beeinträchtigung der biologischen Rhythmizität, Trinkschwäche, reversible Hautausschläge und Problemen durch Trennung von der Mutter .z.B. Stillschwierigkeiten, Störung der Beziehung Eltern – Neugeborenes) sollte diese Therapie nur bei indizierten Einzelfällen Anwendung finden.

Ikterische Kinder reagieren am stärksten auf leicht störende Reize [16,36,73]. Nach einer Studie von Schedle et al. weisen Kinder mit Hyperbilirubinämie eine reversibel schlaffe Motorik mit schlaffem Körpertonus auf [68].

Pathologische Bilirubinwerte treten auf unter gesteigerter Hämolyse bei Rh- oder ABO- Inkompatibilität (Morbus haemolyticus neonatorum), neonataler Infektion oder genetisch bedingter Anämie (z.B. Enzymdefekte, Membrandefekte u. a.) [78].

Toxisch wirkende Bilirubinspiegel entstehen sehr selten bei Reifgeborenen ohne Hämolyse, so daß eine Behandlung erst bei relativ hohen Werten angezeigt ist, mit dem Ziel den Wert unter 400 - 500 µmol/l (23,4 - 29,2 mg/dl) zu halten. Neugeborene mit Hämolyse sollten Werte unter 300 - 400 mol/l (17,5 - 23,4 mg/dl) behalten [57].

Die Behandlung von klinisch sonst gesunden Reifgeborenen mit Hyperbilirubinämie ist teuer und potentiell schädlich [57].

- Kernikterus (Bilirubiencephalopathie)

Unkonjugiertes, nicht an Albumin gebundenes Bilirubin ist auf Grund besonderer lipophiler Eigenschaften bluthirnschrankengängig, gelangt so ins Gehirn und hemmt dort den neuronalen Metabolismus und führt zu irreversiblen Schäden des Basalganglienbereiches, des Globus pallidus, des Nucleus caudatus, des Hypothalamus, einiger Hirnnervenkernegebiete, der Großhirnrinde [78] und des Kleinhirns [24, 73]. Schwoebel diskutiert als Ursache dieser Störungen eine veränderte Membranpermeabilität, veränderte Membrantransportmechanismen oder einen Eingriff in die Regulationsmechanismen.

Des Weiteren wird vermutet, daß das Bilirubin die Mitochondrienfunktion negativ beeinflusst. Die Hemmung der oxydativen Phosphorylierung stört die Energiebereitstellung (hauptsächlich in den Stammganglien) [92].

Die Frage nach Ursache und Wirkung ist ungeklärt - diskutiert werden:

- die besondere Affinität des Bilirubins zum ZNS, zunächst dringt Bilirubin in die Zelle ein und schädigt sekundär deren Strukturen
- ein Circulus vitiosus - Bilirubin schädigt die Nervenzelle, diese speichert sekundär vermehrt Bilirubin und wird dadurch um so mehr geschädigt

Vorgeschädigte Zellen werden durch Bilirubin besonders alteriert [92].

Die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines Kernikterus korreliert mit der Höhe des Bilirubinwertes. Als untere Grenze des Gefahrenbereiches werden bei gesunden Reifgeborenen 20 mg/dl (340 µmol/l) angenommen [22]. Cashore geht etwas höher und setzt den Gefahrenbereich zwischen 24 - 30 mg/dl (408 – 510 µmol/l) an [10]. Folgende Faktoren begünstigen die Entstehung eines Kernikterus: Lebensalter und Reifegrad des Neugeborenen (die Bilirubinempfindlichkeit des Gehirns nimmt mit zunehmenden Lebensalter ab), Überschreitung der Albuminbindungskapazität, Hypalbuminämie, Hypoglykämie, Medikamente und Schäden der Blut-Hirn-Schranke durch Asphyxie, Hypoxie, Acidose oder Sepsis [12, 22, 56, 78]. Auch eine frühzeitige Entlassung aus dem Krankenhaus und die daraus resultierende ungenügende Überwachung der Neugeborenen zählt zu den Risikofaktoren [10, 25]. Die Entwicklung eines Kernikterus scheint zum Teil abhängig von der SBK und der Dauer der Bilirubinwirkung zu sein [73, 92].

Symptomatisch zeigt der Kernikterus anfänglich Apathie, Wechsel von Hypotonie und Hypertonie, Trinkschwäche, Erbrechen, abgeschwächte Reflexe und schrilles Schreien und/oder eine reversible Verlängerung der Latenzen in der BERA [13, 24, 78, 82]. Im Verlauf treten eine Vorwölbung der Fontanelle, Fieber, ein Opisthotonus mit muskulärer Hypertonie, und Krampfanfälle auf [13, 24, 78]. Die Erkrankung führt entweder zum Tod in der Akutphase oder hinterläßt irreversible Hirnschäden - von minimaler cerebraler Dysfunktion bis zur schwersten Cerebralparese [24, 73, 92]. Überlebende Kinder weisen eine beidseitige Taubheit (Hochton-Hörverlust [24, 35]), mentale Retardierung mit Verhaltensauffälligkeiten; choreoathoide Bewegungsmuster, Augenbewegungsstörung (Aufwärtsblick) sowie eine asymmetrische Spastik auf [12, 13, 22, 35, 78].

Eine adäquate Therapie existiert nicht.

Unter heutigem Forschungsstand und Therapiemöglichkeiten der Hyperbilirubinämie sollte diese Komplikation nicht mehr auftreten.

Eine prospektive Beobachtungs-Kohortenstudie von 1985/86 zeigte, daß Bilirubin unter Phototherapie die cerebrale Entwicklung nicht stört, auch Werte von > 20mg/dl (340 µmol/l) führten nicht zu neurotoxischen Residuen [66].

- Bilirubinwirkung auf Hörnerv und Hörbahn

Untersuchungen der OAE bei ikterischen Neugeborenen ließen bei Bilirubinwerten bis 20 mg/dl (340 µmol/l) keine kochleäre Schädigung im untersuchten Frequenzbereich von 1 - 5 kHz erkennen. Selbst bei Patienten mit einer Bilirubincephalopathie ließen sich otoakustische Emissionen nachweisen [76].

Wie oben beschrieben, gelangt Bilirubin jedoch über die Blut-Hirn-Schranke in das Gehirn und kann dort u. a. im Bereich des Hörnervs und der Hörbahn Schäden verursachen, welche aber, wie viele Autoren berichten ganz oder teilweise reversibel sind [6, 17, 24, 32, 37,73]. Die Anteile der zentralen Hörbahn gehören zu den ersten Gebieten im Gehirn, die vom Bilirubin angegriffen werden, was sich nach Schwoebel in unnormalen Wellenmustern der BERA widerspiegelt [73].

Auf die toxische Wirkung des Bilirubins gegen die Hirnstrukturen reagieren die Bestandteile der Hörbahn besonders sensibel [38].

Aber erst bei sehr hohen Werten >>20 mg/dl (340 µmol/l) kommt es zu beidseitiger irreversibler Taubheit [79].

2 Zielstellung

Frage:

In welchem Maße wird die Nervenleitgeschwindigkeit im Nervus cochlearis und der Hörbahn im Stammhirnbereich durch die Höhe der Serumbilirubinkonzentration (SBK) ikterischer Neugeborener beeinflusst?

Basis dieser Fragestellung sind Diskussionen in der Neonatologie über die Höhe eines zu therapierenden Bilirubinspiegels bei reifen Neugeborenen und Literatur über Latenzverlängerungen in der BERA bei reifen Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie.

So entdeckten Wennberg et al., daß bei postikterischen Neugeborenen (vorherige Serumbilirubinwerte 5,2 – 17,7 mg/dl (88,4 – 309 µmol/l) die BERA entweder keine Antwort oder nur bei 65 – 75 dB eine Antwort erbringt [91].

Untersuchungen von Nakamura et al. wiesen bei Kindern mit Bilirubinwerten > 15 mg/dl (255 µmol/l) eine Verlängerung der Latenzen I und V, aber keine signifikante Änderung der Interpeaklatenz I - V bei 85 db HL auf. Messungen nach Austauschtransfusion ergaben eine Verkürzung der zuvor verlängerten Latenzen. Somit postulierte er eine reversible Schädigung des Hörnervs [54].

Zu ähnliche Ergebnissen kamen Tan et al. Sie beschreiben Latenzverlängerungen der Welle V und der Interpeaklatenzen I - V und III - V vor der Phototherapie. Während und nach der Phototherapie kommt es zu einer signifikanten Verbesserung [84].

Auch Perlman et al. fanden bei der Untersuchung von Kindern mit Hyperbilirubinämie (SBK zwischen 255 – 425 µmol/l) signifikante Verlängerungen der Latenzen verschiedener Wellen u.a. der Welle V [58].

Die Beantwortung dieser Frage sollte durch die Registrierung und Auswertung der Latenz V und der Interpeaklatenzen I - V in der ACN – BERA und in der Standard-BERA erfolgen. Dazu wurden die frühen Hirnstammpotentiale mit dem Gerät Evoselect über einen Reizpegel von 80 dB registriert und ausgewertet.

3 Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv der Studie

Das Studienpatientenkollektiv setzt sich zusammen aus Reifgeborenen mit Hyperbilirubinämie und Reifgeborenen ohne Hyperbilirubinämie (Kontrollgruppe). Laut Definition der Neonatalmedizin spricht man von reifen Neugeborenen bei einem Gestationsalter von 260 - 293 Tagen (Ende der 37. - Ende der 41. SSW) [78].

Nach Seidman et al. wird eine Hyperbilirubinämie diagnostiziert wenn: die SBK am 2. Lebenstag > 10 mg/dl (170 µmol/l), am 3. Lebenstag > 14 mg/dl (238 µmol/l) und > 17mg/dl (289 µmol/l) am 4. und 5. Lebenstag beträgt(s. auch 1.6) [74].

3.1.1 Neugeborene mit Hyperbilirubinämie

Im Zeitraum von April 1995 bis Februar 2001 erfolgte, bei 26, in der Frauenklinik der Martin-Luther-Universität Halle, in peripheren Kliniken, im Geburtshaus oder zu hause geborenen, Reifgeborenen mit postnataler Hyperbilirubinämie die Ableitung der Hirnstammaudiometrie über beide Ohren (bei den drei letztgenannten Orten erfolgte auf Grund hoher SBK die Verlegung bzw. Einweisung in die Universitätskinderklinik).

Das Gestationsalter lag zwischen 37. und 41. SSW (Mittelwert 39,1), das Gewicht zwischen 2520 und 4960 g (Mittelwert 3449,4 g), die Größe zwischen 44 und 56 cm (Mittelwert 50,8 cm) und der Nabelschnurblut-pH-Wert zwischen 7,065 und 7,41 (Mittelwert 7,3).

Die Untersuchungen wurden zwischen dem 2. und 5. Lebenstag (Mittelwert 3,8), bei Bilirubinwerten >250 µmol/l durchgeführt. Die primäre Auswahl der Kinder erfolgte durch eine Messung des Gelbgrades der Haut mit Hilfe des Bilirubinometers. Die blutig gemessenen SBK, bei Bilirubinometerwert > 15, lagen zwischen 250 und 436 µmol/l (Mittelwert 309,7 µmol/l).

Die Neugeborenen dieser Gruppe wiesen außer der Hyperbilirubinämie keine weiteren Risiken für eine Hörstörung nach dem Risikokatalog des Joint Committee on Infant Hearing der American Academy of Pediatrics (Tab 3.1) auf.

Tab. 3.1 Risikofaktoren für Hörschädigungen nach der American Academy of Pediatrics 1994 [2]

**III. INDICATORS ASSOCIATED WITH
SENSORINEURAL AND/OR CONDUCTIVE
HEARING LOSS:**

A. For use with neonates (birth through age 28 days) when universal screening is not available.

1. Family history of hereditary childhood sensorineural hearing loss.
2. In utero infection, such as cytomegalovirus, rubella, toxoplasmosis, and syphilis.
5. Hyperbilirubinemia at a serum level requiring exchange transfusion.
6. Ototoxic medications, including but not limited to the aminoglycosides, used in multiple courses or in combination with loop diuretics.
7. Bacterial meningitis.
8. Apgar scores of 0 to 4 at 1 minute or 0 to 6 at 5 minutes.
9. Mechanical ventilation lasting 5 days or longer.
10. Stigmata or other findings associated with a syndrome known to include a sensorineural and/or conductive hearing loss.

3.1.2 Kontrollgruppe

Im gleichen Zeitraum (s.o.) wurden bei 25 nicht ikterischen klinisch gesunden, in der Frauenklinik der Martin-Luther-Universität geborenen Reifgeborenen über beide Ohren die Hirnstammpotentiale abgeleitet.

Das Gestationsalter bewegte sich zwischen der 37. und 42. SSW (Mittelwert 39,3), das Geburtsgewicht zwischen 2035 und 4200 g (Mittelwert 3341 g), die Größe zwischen 44 -52 cm (Mittelwert 50,2 cm) und der Nabelschnurblut-pH-Wert zwischen 7,199 und 7,417 (Mittelwert 7,32). Die Messungen erfolgten am 2. bis 6. (10.) Lebensstag

Die Neugeborenen der Kontrollgruppe boten keine Risikofaktoren im Sinne einer Hörstörung nach dem Risikokatalog des Joint Committee on Infant Hearing der American Academy of Pediatrics (Tab. 3.1).

3.1.3 Verlaufsuntersuchungen

In dieser Gruppe wurden alle Kinder erfaßt, die auch im obengenannten Zeitraum in der Frauenklinik der Martin-Luther-Universität Halle geboren wurden und die zwei- oder dreimal eine Hirnstammaudiometrie - Untersuchung erhielten. Die erste Messung erfolgte am Tag mit niedriger SBK, die zweite Messung nach Anstieg der SBK am Tag mit der höchsten SBK und abschließend die dritte Messung nach

Abfall der SBK. Bei Zweifachmessung wurden nur am Tag mit der höchsten SBK und nach Abfall der SBK die Hirnstammaudiometrie durchgeführt.

Es wurden 8 Reifgeborene mit Hyperbilirubinämie dreimal, und 20 Kinder zweimal abgeleitet. Hier lag das Gestationsalter zwischen 37 und 41 SSW (Mittelwert 39,2), das Gewicht zwischen 2520 und 4545 g (Mittelwert 3395,6 g), die Größe zwischen 44 und 54 cm (Mittelwert 50,5 cm) und der Nabelschnurblut-pH-Wert zwischen 7,065 und 7,402 (Mittelwert 7,3).

Die SBK und die Lebenstage waren wie folgt verteilt:

Messungsnummer	Lebenstag	SBK [$\mu\text{mol/l}$]
Dreifachmessung		
	Grenzen (Mittelwert)	Grenzen (Mittelwert)
1	2-4 (3)	210-305 (251,5)
2	3-6 (4,5)	273 -436 (325,3)
3	4-11 (6,5)	135-245 (203,8)
Zweifachmessung		
1	2-6 (4,1)	250-436 (306,6)
2	4-11 (6,1)	148-251 (206,9)

3.2. Electric response Audiometry - Elektrische Reaktionsaudiometrie

Als akustisch evozierte Potentiale (AEP) bezeichnet man cortikale und subcorticale elektrische Spannungsdifferenzen, welche in zeitlicher Relation zu einer externen akustischen Stimulation stehen und durch elektronische Signalverarbeitung aus dem EEG herausgefiltert werden können. Aufgezeichnet wird die elektrische Aktivität in der Cochlea (Rezeption), dem Nervus acusticus und zentral- nervösen Abschnitten wie dem Hirnstamm, der Hörstrahlung und der Hörrinde

Es lassen sich prä- und postsynaptische Potentiale auslösen. Zu den präsynaptischen AEP zählen die Summations- und Mikrofonpotentiale. Die Einteilung der postsynaptischen AEP erfolgt auf Grund verschiedener Latenzen in frühe, mittlere und späte AEP. Hierbei bestehen die frühen Potentiale aus prä- und postsynaptischen Komponenten und die mittleren und späten Potentiale nur aus postsynaptischen Komponenten. Die Ableitung der elektrische Aktivität, welche ihren Ursprung im Hörnerv und Hirnstamm hat, bezeichnet man als Hirnstammaudiometrie (Brainstem Evoked Response Audiometry - BERA) [49].

Bei der Ableitung der AEP werden neben diesen im ZNS außerdem Antworten der Muskulatur (z.B. Stapediusreflex) und elektrodermale Aktivitäten nach akustischer Stimulation erfaßt. Die meisten ERA – Antworten produziert aber das ZNS.

In der BERA werden unterschieden:

FAEP frühe akustisch evozierte Potentiale

MAEP mittlere akustisch evozierte Potentiale

SAEP späte akustisch evozierte Potentiale [51]

3.2.1 Historie dieser Untersuchungsmethode [in 51]

Bereits im 19. Jahrhundert (1875) entdeckte Richard Caton eine elektrische Hirnaktivität bei Tieren und leitete motorische und durch Sinnesreize ausgelöste Potentiale mit einem Saitengalvanometer ab. Zwei Jahre später beschrieb Danilevsky zusätzlich Potentialänderungen nach akustischer Reizung am Tierhirn. Die weitere Erforschung dieser Potentiale vollzog sich auf Grund des technischen Entwicklungsstandes langsam, so konnten erst 1927 von Forbes et al. Aktionsströme am Ohr der Katze nach akustischer Stimulierung gemessen werden. 1929 beschrieb Berger ein „Elektroencephalogramm“, welches er von der intakten Kopfhaut des Menschen abgeleitet hatte.

In weiteren Untersuchungen am Tier fand Derbyshire 1936 ein evoziertes Potential, das in konstant zeitlichem Zusammenhang zum Reiz auftrat.

Derartige durch akustische Stimulation hervorgerufenen Veränderungen im EEG des Menschen wurden 1938 erstmals von Loomis et al. veröffentlicht.

Erste Schritte in Richtung einer objektiven Audiometrie mit Hilfe des EEG gingen unter Anwendung der On–Off-Antwort als elektroencephalographische Audiometrie in die Geschichte ein - Marcus et al. 1949, Derbyshire et al. 1956 und Theissing 1964. Sie verwendeten diese Methode zum ersten Mal zur quantitativen Hörprüfung. Durch die Entwicklung der Superpositionsmethode durch Galambos und Davis 1943 und Dawson 1947 konnten durch Übereinanderphotographieren von EEG-Abschnitten kleinamplitudige Schwankungen nach akustischem Reiz besser dargestellt werden.

Keidel 1962 und Davis H.1964,1966 und 1968 erarbeiteten unabhängig von einander weitere Methoden zur Ableitung bioelektrischer Potentiale, wobei Davis erstmals eine Vertxelektrode benutzte. Beide erkannten die Möglichkeit der Nutzung dieser Potentiale für die klinische Audiometrie und standen somit am Beginn

des diagnostischen Einsatzes der ERA, was Burian et al. 1968/69 in die Praxis umsetzte.

Die Entdeckung einer Methode der Fernfeldtechnik mit Elektroden am Mastoid und am Vertex durch Sohmer und Feinmesser 1967, Jewett 1970 und Jewett und Williston 1971 wurde zum Meilenstein in der Entwicklung der ERA. Zusätzlich fanden sie noch 4 Wellen, die Jewett mit römischen Ziffern bezeichnete. Diese Bezeichnung ist heute die geläufigste.

Auch in Deutschland folgte man dieser Entwicklung. 1970 setzte Theissing die Methode zur Hörprüfung bei Kindern ein (Latenzen 10-27 ms). Gerull fand 1972 ein akustisch evoziertes Potential mit einer Latenz von 6-10 ms am gesamten Schädel (Welle Jewett V). Zwei Jahre später gelang es Strecker fünf frühe Wellen (Jewett I-V) mit guter Reproduzierbarkeit abzuleiten.

Die erste Publikation über die systematische Anwendung der FAEP in der Neurootologie veröffentlichten Sohmer et al. 1974 mit Ergebnissen bei cochleären und retrocochleären Störungen .

3.2.2 Klinische Anwendung

Voraussetzung: Da Muskelaktivität des Probanden die evozierten Potentiale stört (Artefakte), erfordert die Untersuchung motorische Ruhe und Entspannung – bei Neugeborenen und Säuglingen ist oft natürlicher Schlaf ausreichend, bei älteren Kindern dagegen wird eine Sedierung oder Narkose notwendig.

Des Weiteren wird ein intakter Schalleitungsweg gefordert, um sichere Ergebnisse zu erzielen [46].

Die AEP gliedern sich nach der Zeitdauer ihres Auftretens nach erfolgtem Reiz in sehr frühe- (EcochG, Hörnervpotentiale), frühe-, mittlere- und späte AEP (s. u).

In der vorliegenden Arbeit wurde mit den FAEP gearbeitet und aus diesem Grund sollen nur diese nähere Erläuterung finden.

3.2.3 Frühe akustisch evozierte Potentiale

Zu den FAEP zählt man vor allem die Jewett - Wellen I – VII (s. Abb. 3.1), welche sich durch eine gute Reproduzierbarkeit auszeichnen und die sich in der Frühphase des EEGs (2-12ms) darstellen. Aber auch die EcochG gehört dazu [46]. Diese frühen Potentiale resultieren aus postsynaptischen Hörnerv- und Hirnstammreaktionen auf kurze Reize wie z.B. Clicks und werden deshalb als Hirnstammpotentiale bezeichnet - der Messvorgang wird als Hirnstammaudiometrie

bezeichnet. Klinisch wichtig sind die Wellen I – V. Die Welle V kann an der Hörschwelle als einzige abgeleitet werden [43]. Zur Hörschwellenbestimmung liefert sie dadurch einen wichtigen Beitrag.

Die einzelnen Wellen können annähernd bestimmten Strukturen des Hirnstammes zugeordnet werden.

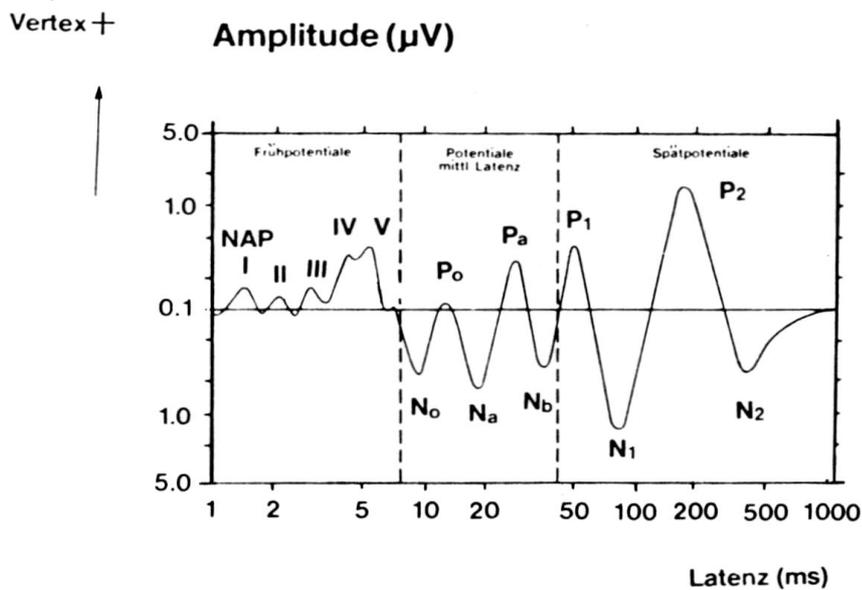


Abb.3.1 Doppelt-logarithmische Darstellung der postsynaptischen akustisch evozierten Potentiale [Picton, Hillyard, Krausz, Galambos, 1974 in : Maurer et al.] [51]

Welle	I	Nervus acusticus	(I, II)
	II	Nucleus cochlearis	(III)
	III	obere Olive	(IV)
	IV	Lemniscus lateralis	(V)
	V	Colliculus inferior	(VI, VII)

[nach Buchwald und Huang 1975 in 51.], ([49])

Auch die Interpeaklatenzen – IPL kennzeichnen ungefähr einen Abschnitt der neuronalen Verlaufsstrecke.

IPL	I – II	Nervus acusticus
	I – III	auditive Leitung bis Olivenkomplex (Nervenleitzeit)
	I – V	auditive Leitung bis zur unteren Vierhügelplatte (zentrale Leitzeit)
	III – V	auditive Leitung Olivenkomplex bis Vierhügelplatte (intracerebrale Überleitzeit) [43]

Eine präzise Zuordnung ist nicht genau erwiesen [49], da die Messung mit Oberflächenelektroden die Potentiale nicht am Ort ihrer Entstehung erfasst und so geringfügige Zeitverschiebungen entstehen.

Für die Ableitung kommt häufig die Fernfeldtechnik zum Einsatz mit den Elektrodenpositionen Vertex und Ohrnähe (Ohr läppchen oder Mastoid) und der Bezugs- oder Differenzelektrode auf der Stirn.

Die verwendeten Reize sollten von kurzer Dauer sein (<1ms). Hier eignen sich die bereits beschriebenen Click - Reize, Ton - Pip oder Ton - Burst. Sehr häufig setzt man bei klinischen Fragestellungen die Click - Reize mit alternierender Polarität (Sog und Druck) zur Artefaktunterdrückung ein.

Das vorgegebene Signal/Rausch-Verhältnis bestimmt die Anzahl der erforderlichen Mittelungen.

Da auch die Kopfhörereigenschaften auf die exakte Reizübertragung großen Einfluß haben, setzt man bevorzugt elektrisch-dynamische Kopfhörer ein.

Die Reizung erfolgt monaural mit kontralateraler Vertäubung [51].

- Störfaktoren:

Außer den Abweichungen bei pathologischen Veränderungen können auch physiologische, pharmakologisch / toxische und technische Faktoren Latenzen und Amplituden beeinflussen.

Physiologische Faktoren:

- Körpertemperatur bei Hypothermie (< 35°C) reversible Zunahme der Latenzen in Verbindung mit einem Amplitudenwachstum [in 34]
- Alter bei Neugeborenen und Kleinkindern bis 3. Lebensjahr Latenzverzögerung und Amplitudenreduktion (s. Abb 3.2)
Keine signifikante Latenzverschiebung bei Personen > 60 Jahre [51]
- Geschlecht die weibliche Bevölkerung zeigt signifikant kürzere Latenzen im Vergleich zur männlichen (nicht so bei gesunden Neugeborenen) [34]

längerungen und Amplitudenverminderungen der Wellen [69].

Auch eine Hilfe bei der Bestimmung des Konzeptionsalters von Neugeborenen kann die Messung der FAEP erbringen [in 51].

Da, wie schon beschrieben, die Durchführung subjektiver audiologischer Verfahren bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern erschwert ist und eine Abklärung durch eine objektive Methode immer angeraten ist, kommen schon in diesen Altersgruppen hauptsächlich die FAEPs zum Einsatz – so bei:

- Erblicher Vorbelastung
- Prä- und postnatalen Auffälligkeiten und Störungen

Die Messung der Hirnstammpotentiale wird als hochsensitives und zuverlässiges Testverfahren zur Früherkennung von Hörstörungen im ersten Lebensjahr eingesetzt. Das Verfahren zeichnet sich durch eine sehr geringe Merkmals- Test- und Untersuchervariabilität aus. Auf Grund des hohen apparativen, personellen und zeitlichen Aufwandes ist es wenig geeignet als Screening - Verfahren [45,67]. Ausnahmen bilden vollautomatisch arbeitende Kleinstgeräte mit den Optionen „fail oder pass“ [55]. Mandal et al dagegen halten die BERA für ein zuverlässiges Screening - Verfahren bei Neugeborenen [48].

Die Hirnstammaudiometrie ist die einzige Untersuchungsmethode für den qualitativen und quantitativen Nachweis einer Schwerhörigkeit im Kindesalter [72].

Außerdem bilden verhaltensgestörte und mehrfachbehinderte Kinder ein weiteres Klientel für die Anwendung der FAEP.

Zu beachten gilt:

- Verlängerung der absoluten und der Interpeaklatenzen bei Neugeborenen [29].
- im Vergleich zum Erwachsenen Halbierung der Amplitude der Welle V aber ca. zweimal höhere Amplitude der Welle I [80]
- bei Säuglingen unter acht Monaten Verlängerung der Latenz der Welle V um mehr als 1ms bei Reizratenerhöhung um 70/s und der Latenz der Welle I um 0,4 ms [29].

Die BERA Schwelle für gesunde Reifgeborene (37. Woche post menstruationem) kann bei einem 30 dB Click-Stimulus erwartet werden [91].

- Vorzüge und Grenzen

Mit den FAEP können Störungen im Bereich der Hörbahn, noch vor einer radiologischen oder neurologischen Diagnose, mit hoher Sensitivität erkannt werden [8]. Entdeckt werden congenitale Fehlbildungen des peripheren und zentralen auditorischen Systems, somit kann so zeitig wie möglich die Behandlung beginnen [34].

Bei der Click-BERA erhält man Potentiale mit einem Frequenzspektrum von 1 - 3 kHz. Frequenzspezifische Potentiale können so nicht erzielt werden und somit ist eine Beurteilung des Hörschwellenverlaufes nicht möglich. Hier findet das Notched-Noise Verfahren Anwendung. Mit diesem Verfahren werden frequenzspezifische Potentiale erzeugt und es entsteht ein objektiv gemessenes Audiogramm über 4 verschiedene Frequenzen [69].

Nachteilig wirkt sich aus, daß die BERA sehr zeitaufwendig sein kann, besonders wenn die Messbedingungen nicht ideal sind [49]

3.3 Technik und Technologien der Messungen

3.3.1 Apparative Voraussetzungen

Um AEP auszulösen und zu registrieren, bedarf es einer gewissen Grundausstattung an technischem Gerät, mit der durch Änderung von Parametern z.B. Reizform, Verstärkerfaktor, Lautstärkepegel u.a. evozierte Potentiale abgeleitet werden können. Eine einfache Grundausstattung zeigt das Blockschaltbild – Abb. 3.3

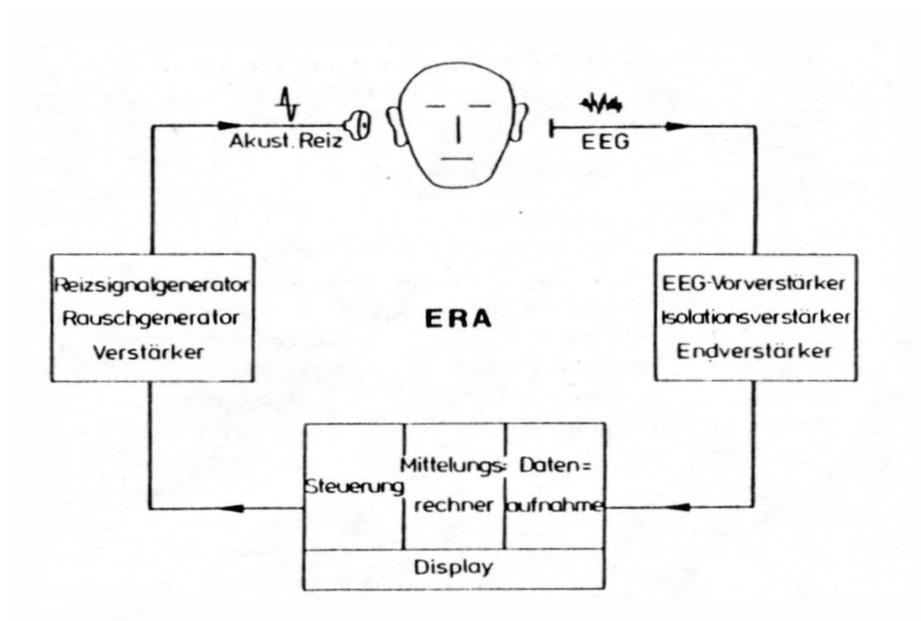


Abb. 3.3 Blockschaltbild extrem vereinfacht [43]

Im folgenden sollen die einzelnen Komponenten eine kurze Erläuterung finden.

Elektroden:

Man unterscheidet Oberflächen-, Haut- und Nadelelektroden. Diese Elektroden dienen der Registrierung der durch die Stimulation hervorgerufenen Spannungsschwankungen im interessierenden Bereich.

In der Pädaudiologie kommen hauptsächlich die nichtinvasiven Oberflächen-elektroden zur Anwendung (wie auch in dieser Studie), welche entweder aus einem Edelmetall oder aus einem Metall / Metallchlorid-Gemisch bestehen. Sie besitzen einen zentralen Hohlraum, der Platz für ein Elektrodengel bietet. Das gut leitende Gel sollte möglichst in die oberen Hautschichten eindringen, so eine Senkung des Hautwiderstandes herbeiführen und eine besser Ableitung der Potentialschwankungen ermöglichen ($d = 2 - 10 \text{ mm}$). Der Haut- oder Elektroden-übergangswiderstand sollte $5 \text{ k}\Omega$ nicht überschreiten [69].

Für die AEP - Ableitung bewährten sich die Elektrodenapplikationsstellen am Vertex und dem Mastoid, da ein weites Auseinanderliegen der Elektroden für die Darstellung aller Wellen notwendig ist (sog. Fernfeldtechnik) [51].

Verstärkung – Differenzverstärker :

Da neben dem bioelektrischen Signal (Reiz) viele dieses Signal überlagernde Störsignale, hauptsächlich die durch das Stromnetz verursachte 50 Hz -Schwingungen (Netzrauschen), existieren, kommt es zum Einsatz von Verstärkern, um diese störenden Einflüsse weitgehend zu unterdrücken.

Die vom EEG bekannte Differenzbildung, Verstärkung der Spannungsdifferenz zwischen den beiden Ableitelektroden, findet hierbei Verwendung. An einem indifferenten Punkt (meist auf Stirn) wird eine dritte Elektrode, die Differenzelektrode, befestigt. Störspannungen wirken symmetrisch auf die Differenzelektrode ein und erfahren als Gleichtaktspannung eine Unterdrückung (Gleichtaktunterdrückung von 120 dB bei 100 Hz) [46].

Filter:

Der Einsatz von Filtern bewirkt eine deutliche Verbesserung des Signal / Rauschverhältnisses. Durch Verwendung eines Tiefpassfilters (Eckfrequenz 3 kHz) wird das Meßfrequenzband nach oben begrenzt und so zusätzlich hochfrequente Rauschspannung gesenkt. Ein Hochpassfilter (100 Hz) wird eingesetzt im Bereich der niedrigen Frequenzen zur Dämpfung der hohen Amplituden des Biosignals am

Verstärkereingang und zur Beseitigung von Gleichspannungen. Zur Verhinderung überlagernder Störsignale (z.B. 50 Hz Netzrauschen) eignen sich Bandsperrfilter.

Hochpass- und Bandsperrfilter verzerren das Biosignal jedoch bei zeitlich schnell veränderlichen Signalen. Deshalb sollte ein Bandsperrfilter bei der Ableitung der FAEP möglichst nicht eingesetzt werden.

Bei der Ergebnisinterpretation muß in jedem Fall der Einfluß auf das Meßsignal berücksichtigt werden [51]

Monitoring:

Die Überwachung des laufenden Biosignals erfolgt über eine Signaldarstellung und ermöglicht die Erkennung von Störungen durch Bewegung, Vigilanzänderungen u.a. Diese Darstellung und Speicherung der Daten übernimmt kompakt ein dafür ausgerüsteter – programmierter Computer (s. auch Steuereinheit – Abb 3.3).

Artefaktunterdrückung:

Diese arbeitet mit alternierenden Reizphasen (Sog und Druck).

Für die klinische Anwendung fand man zur Erkennung und Eliminierung von gestörten EEG-Abschnitten (durch z.B. Muskelaktivität), zur besseren diagnostischen Verwertbarkeit der Daten ein Verfahren, welches eine Ableitung erst verwirft, wenn eine bestimmte Anzahl von Amplitudengrenzwertüberschreitungen registriert wurden [47].

Steuereinheit - Synchronisationssystem:

Über diese Einheit läuft die exakte zeitliche Abstimmung von Datenaufnahme, Artefaktunterdrückung, statistische Auswertung, Stimuluserzeugung und Dokumentation. Eine optimale Lösung stellen programmierbare Steuergruppen dar, die durch interaktive Dialogbedienung einen unkomplizierten und fehlerlosen Ablauf der Untersuchung ermöglichen [46].

Mittelungstechnik:

Diese Technik beruht auf der Errechnung des arithmetischen Mittels aus der Anzahl der Messungsmittelungen. Mit zunehmender Zahl addierter Signalabschnitte wird die Mittelwertbildung immer unrentabler. Da sich die Mittelwertbildung mit der Wurzel der Summe der Mittelungen verbessert, ergibt jede Verdopplung der Anzahl der Mittelungen eine Verbesserung der Messung, um den gleichen Faktor. Eine

Verdopplung der Mittelungen von z.B. 4 auf 8 hat prozentual den gleichen Effekt auf die Messung wie eine Verdoppelung von 1000 auf 2000.

In diesem Sinne erreicht man mit 2000 Mittelungen eine optimale Zahl an Mittelungen [69].

Reizerzeugung:

Der definierte Reiz, der in der Cochlea eine synchronisierte elektrische Aktivität auslöst, wird von einem Stimulusgenerator erzeugt und von der Steuereinheit getriggert. Dazu gehört außerdem eine Rauschvertäubung des nicht untersuchten Ohres.

Es werden zwei verschiedene Reizformen unterschieden – der Klick-Reiz (a) und der Ton - Burst oder Pip (b). Des weiteren findet man Unterschiede in der Reizpolarität, d.h. Auslenkung der Kopfhörermembran und dementsprechend des Trommelfells – Auswärtsbewegung = Sog, Einwärtsbewegung = Druck (in Bezug auf das Zentralorgan).

- (a) der elektrische Stimulus stellt sich als Rechteckimpuls, mit einem steilen Anstieg, einem kurzen Plateau und einem steilen Abfall, dar. Maurer et al. ermittelten durch Messungen des Schalldruckverlaufes im Gehörgang des Menschen die optimale Dauer des Klicks von 150 - 250 ms, dabei entstand ein gaussförmiger Impulsablauf ohne Knoten und mit wenig Nachschwankungen [47]. Lippert gibt eine Impulsbreite von 50 – 100 ms und ein Interstimulusintervall zwischen 10 – 1000 ms an. Sehr kurze elektrische Stimuli zeigen im akustischen Bild ein dem elektrischen Bild ähnliches Muster.
- (b) es handelt sich elektrisch um einen sinusförmigen Stimulus, bestehend aus einer vollständigen Sinusschwingung (Ton - Pip) oder einem Zyklus von Sinusschwingungen (Ton - Burst) – eine Sinushalbwellen, mit veränderbarem Anstieg und Abfall, entspricht einem Click.

Einen optimalen akustischen Reiz, mit steilem Anstieg, Auslenkung der Kopfhörermembran nur in eine Richtung und geringen Nachschwankungen kann ein programmierbaren Audiostimulator erzeugen [51].

Elektroakustische Wandler:

Diese Wandler dienen der Umwandlung von elektrischer Energie in Schallenergie – durch Anregung einer Membran zu erzwungenen Schwingungen (elektromagnetisch, -dynamisch, -statisch oder piezoelektrisch), unter Verwendung von Kopf- oder Ohrhörern. Nach Messungen an normalhörigen Menschen durch Maurer

et al ergaben sich bei 80 dB HL für elektrodynamische Kopfhörer 0,5 ms als Dauer der Schalleitungszeit im äußeren Gehörgang (Zeit von Signalerzeugung bis Eintreffen am Trommelfell). Für elektrostatische Kopfhörer liegt der Wert bei 0,4 ms [51].

Lautstärkekalibrierung:

Zur Kontrolle des Reizes auf Trommelfelleben ist unter Berücksichtigung der Kopfhöreeigenschaften und des individuellen Einflusses des Gehörgangs eine Regulation des Reizes über die gesamte Meßdauer nötig [46].

Datenerfassung :

Sie dient der Aufnahme, Weiterverarbeitung, Darstellung und Speicherung der Meßsignale im Rechnersystem sowie der reizsynchronen Addition der Meßdaten über die Mittelungstechnik und dem Aufbau eines charakteristischen Potentialmusters bei adäquater Reaktion des Hörsystems der Versuchsperson.

Akustisch und elektrisch abgeschirmte Meßkabine:

Hier wird der Patient von Umgebungseinflüssen wie Geräuschen oder elektrischen Signalen abgeschirmt.

3.3.2 Fehler und Grenzen der Methode

Die Ableitung von EP innerhalb des EEG ist von mehreren Faktoren abhängig, von der Motivation (außer Neugeborene und Säuglinge) und Aufmerksamkeit der Versuchsperson, vom Auftreten synchroner Aktivitäten wie Muskelpotentiale und von durch das Gehirn neben der Reizsituation ausgeführten Überwachungs- und Koordinationsaufgaben. Als äußere Störfaktoren kommen das Netzrauschen, Änderungen der Elektrodenauflagefläche, vermehrtes Schwitzen der Versuchsperson sowie akustische Einflüsse aus der Umgebung hinzu.

Die dadurch induzierten Latenzschwankungen, EP-Amplituden- und EP-Formänderungen verursachen mit wachsender Mittelungsdauer in größerer Zahl (10-20%) eine Verkleinerung des EP und damit eine erschwerte Identifizierung dieses.

Durch Erhöhung der Mittelungsanzahl und statistische Bewertung der EP-Parameter können Artefakte besser erkannt und beurteilt werden[51].

3.3.3 Vorgehensweise zur Auswertung der Meßergebnisse

Zur FAEP – Auswertung werden zum einen die Laufzeiten der einzelnen Wellen (*Latenzen*) und zum anderen die Amplituden herangezogen. Die Latenz bezeichnet die Zeit in ms vom Reizbeginn bis zum Potentialmaximum (Peak) der Welle. In der Klinik nutzt man zur Beurteilung der Hirnstammfunktion hauptsächlich die Latenzen, da die Amplituden in ihrem Wert sehr schwanken und somit keine diagnostische Aussage erlauben [69].

Neben den Absolutlatenzen werden in der Klinik auch die IPL diagnostisch eingesetzt. Die IPL steht für den zeitlichen Abstand zwischen zwei Potentialmaxima. Hauptsächlich wird, da sie in ihrem Wert relativ konstant ist, die IPL I – V (zentrale Leitzeit) genutzt [3]. Nach Jewett werden durch Verbindung der Vertexleitung mit dem Pluspol des Vorverstärkers und der Mastoidleitung mit dem Minuspol die Vertexpositiven Wellen nach oben abgetragen, d.h. ein auf das Mastoid bezogene positives Signal am Vertex erscheint als Auslenkung nach oben auf dem Bildschirm [51].

Die Latenzen lassen sich entweder direkt am Bildschirm (Auswertverfahren dieser Studie), durch Ausmessen nach Ausdruck einer Graphik oder automatisch mit Hilfe eines Rechners ermitteln. Zu berücksichtigen ist dabei, daß verschiedene Potentialvarianten auftreten können. Während die Wellen I – III sich relativ stabil darstellen, kommt es bei den Wellen IV und V zu Variationen – meistens besteht eine gemeinsame Basis beider Wellen, selten kommt es zur vollständigen Trennung oder es treten Wellenkomplexe IV / V auf [11,51]. Derartige Variationen waren in unserer Studie zu beobachten. Die Potentialmaxima der Welle I und V waren aber immer eindeutig zu bestimmen.

Die Wellen I und V entwickeln sich in frühem Alter und sind leicht zu identifizieren [34].

Auf Grund fehlender Auswertungsstandards unterliegt die Auswertung der subjektiven Beurteilung des Untersuchers.

Untersuchungen an Normalkollektiven (Erwachsene männlich und weiblich) erbrachten mit einem Reizpegel von 80 dB HL für die Welle V eine Latenz von 5,55 ms und für die IPL I-V einen Wert von 4,15 ms [51].

Für Neugeborene am 3. Lebenstag mit einer SBK von < 12 mg/dl (204 µmol/l) wurden bei 90 dB HL für die Welle I eine Latenz von 1,69 ms und für die Welle V eine Latenz von 6,86 ms von Roll et al. ermittelt [64].

Eine gewisse Messgerätabhängigkeit der ermittelten Normwerte muß hierbei Beachtung finden.

Die Ergebnisse sind bei Berücksichtigung aller Randbedingungen gut reproduzierbar und zuverlässig [46].

3.3.4 Ablauf der Messungen

Zur Durchführung der BERA wurde das Hirnstammaudiometer "evoselect" der Firma Pilot Blankenfeld in den Versionen 1.1C, 2.1, 2.4.1, 3.1.0 genutzt.

Dieses Audiometer bietet neben der Click-BERA (Standard- und Acusticusneurinom (ACN)-BERA) und CERA über Sinus - Burst, auch die Notched – Noise - BERA.

Zur Anwendung kam die Click - BERA mit einer Reizintensität von 50 - 20 dB in Abstufung von je 10 dB zur Feststellung der intakten Hörfunktion (Welle V vorhanden ab welcher Intensität?) und 80 dB zur Bestimmung der Latenz V und Interpeaklatenz I - V.

Als Reize kamen Rechteckimpulse, sogenannte Clicks mit einer Reizfolge von 20/s über eine Gehörgangssonde verabfolgt, zur Anwendung. Insgesamt 2000 Durchläufe wurden pro Messung gemittelt. Eine Beendigung der Messung war vorzeitig bei gutem Kurvenbild nach mindestens 800 Mittelungen möglich. Die Artefaktschwelle war mit 20 μ V festgelegt und nach 10-20% (200 - 400) Artefakten erfolgte der Abbruch der Messung.

Über vier Klebeelektroden wurde die Reizantwort in der Fernfeldtechnik abgeleitet. Die drei Meßelektroden befanden sich an Vertex, Mastoid rechts und links und die Differenzelektrode auf der Stirn. Die Elektroden mußten exakt angebracht sein. Erst bei Elektrodenübergangswiderständen von < 5 kOhm und einer Widerstandswertedifferenz zwischen den Elektroden von < 1 kOhm erfolgte die Messung, welche mit der vom "evoselect" Hersteller vorgegebenen Standardeinstellung der Reizpolarität "Sog" und einer Vertäubung des nicht untersuchten Ohres mit 30 dB unter dem Pegel des Clickreizes lief.



Abb. 3.4 Studienmeßplatz

Nachdem die Eltern ihre Zustimmung zur Untersuchung gegeben hatten, konnte die Messung in einem ausgeschalteten, doppelwandigen Inkubator zur Lärmisolation, unter Ausnutzung der postprandialen Schlafphase durchgeführt werden. Eine Sedierung war in keinem Fall nötig.

Initial erfolgte eine Inspektion der Gehörgänge und gegebenenfalls eine vorsichtige Reinigung. Darauf begann die Erfassung der TEOAE über das ILO 88/92 - Programm mit breitbandigem Clickreiz von 80 μ s Dauer, einer Lautstärke von 75 dB SPL und einer Stimulusanzahl von 260 Clickreizen zum Ausschluß einer cochleären Hörstörung. Nur die Neugeborenen, bei denen TEOAE nachgewiesen werden konnten, d. h. mit Korrelationskoeffizienten (Reproduzierbarkeit der Wellenform der TEOAE) von mehr als 60 % (Mindestforderung für den Nachweis der TEOAE - Existenz nach Hauser et al.) [59], nahmen an der Studie teil.

Die Gehörgangssonden wurden dann beidseits in die Gehörgänge eingeführt und mit Pflasterstreifen fixiert. Die Gehörgangssonden waren durch Gummiaufsätze vor

Verunreinigung geschützt. Gleichzeitig dienten diese Aufsätze einer besseren Anpassung an die engen Gehörgangsverhältnisse eines Neugeborenen und dichteten die Gehörgänge gegen Umweltstörgeräusche etwas ab.

Für das effektive Anbringen der Oberflächenelektroden mußte die Haut trocken und relativ fettfrei sein, deshalb erfolgte eine Reinigung mit Brasivil medium (Hautabrasivgel). Danach konnten die mit Elektrodengel gefüllten Elektroden an Vertex, Stirn und beiden Mastoiden ebenfalls mit Pflasterstreifen befestigt werden. Hierbei bestand die Schwierigkeit darin die Elektrodenübergangswiderstände, durch guten Haut – Gel - Elektrodenkontakt, so klein wie möglich zu halten. Um möglichst gute Antwortpotentiale zu erzielen, war ein exaktes Anbringen der Elektroden über den Ableitpunkten notwendig.

Nach dem Start der Messung lief diese mit oben beschriebenen Parametern bei möglichst schlafendem Kind, beginnend mit Reizseite rechts, ab.

Der Rechner überwachte die Messparameter. Auf dem Monitor (s. Abb. 3.5) lief, zur Kontrolle der Messung, das Biosignal zwischen den Artefaktschwellen mit. Des Weiteren konnte die aktuelle Mittelungszahl und die Anzahl der Amplitudengrenzüberschreitungen durch Artefakte abgelesen werden. Stieg die Zahl der Amplituden $> 25\mu\text{V}$ auf über 200 Artefakte verursacht durch z.B. Unruhe des Kindes, wurde die laufende Messung von Hand abgebrochen und wenige Minuten später nach Beruhigung des Kindes wiederholt.

Nach Durchlauf der 2000 Mittelungen beendete der Rechner automatisch die Messung und setzte die Messfolge ebenfalls automatisch unter Absenkung der Reizintensität in 10 dB Stufen (s.o.) fort. Nach Durchlauf der Messungen zwischen den Reizintensitäten 50 – 20 dB und 80 dB erfolgte manuell über den rechts/links Button der Wechsel der Reizseite und ein erneuter Durchlauf der jeweils 2000 Mittelungen wurde gestartet.

Für die Studie kamen dann nur noch die Hyperbilirubinämiekinder und Vergleichskinder in Frage, die auch bei 30 dB, der erwarteten Hörschwelle von Neugeborenen, beidseits eine Welle V aufwiesen.

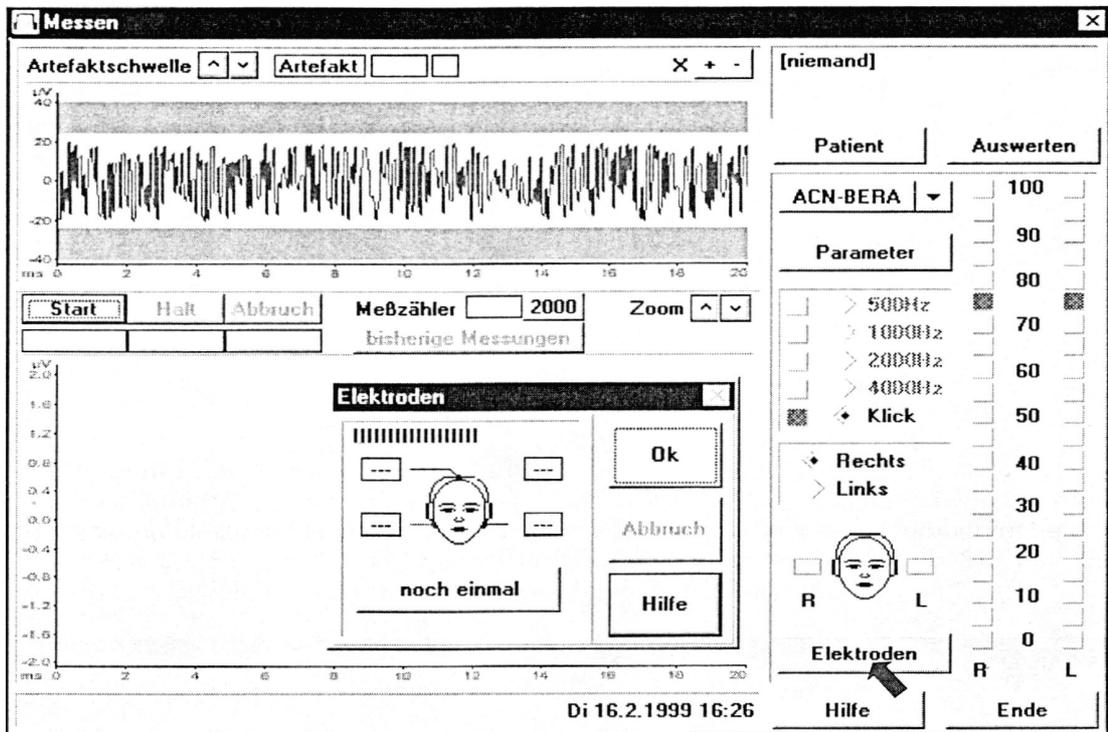


Abb. 3.5 Monitorbild während der Messung

4 Ergebnisse

Es werden die Ergebnisse der BERA (Latenz V und IPL I – V) der 26 Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie (52 Ohren) im Vergleich zu den 25 gesunden Neugeborenen ohne Hyperbilirubinämie (50 Ohren) und die Verlaufsuntersuchungen an 20 ikterischen Neugeborenen (40 Ohren) mit Zweifachmessung und 8 ikterischen Neugeborenen (16 Ohren) mit Dreifachmessung dargestellt.

Dies geschieht einmal für das rechte Ohr und das linke Ohr gemeinsam und einmal für jedes Ohr einzeln (nur bei Vergleichsmessung).

4.1 Statistische Methoden

Ausgewertet wurden die Daten auf Grund der fraglichen mittleren Unterschiede zwischen den Latenzen der Welle V sowie den IPL Welle I – Welle V in Bezug auf die SBK - Höhe mit Hilfe der Varianzanalyse unter Vergleich zwischen den Kindern mit erhöhter SBK und den Kindern der Vergleichsgruppe. Zusätzlich erfolgt die Darstellung und Bewertung des Korrelationskoeffizienten r mit der linearen Korrelation. Der Mittelwertvergleich für abhängige Stichproben mit Bonferoni-Korrektur wurde für die Auswertung der Meßwerte der Verlaufsmessungen eingesetzt.

Die Auswertung erfolgte mit Hilfe des „SPSS for Windows“-Statistikprogramms und des Microsoft Excel - Programms.

Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 (5%) ist als Grenzwert für signifikante Effekte (Signifikanzniveau) angenommen worden, d.h. alle p -Werte $>0,05$ zeigen demzufolge nicht signifikante Effekt an – ein Zusammenhang besteht mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht und ist als zufällig zu betrachten [71].

4.2 Auswertung des Datenmaterials

Vorab eine kurze Beschreibung von Meßergebnissen zweier Neugeborener, bei denen vor Beginn der Studie eine Bilirubinecephalopathie diagnostiziert wurde. Sie bildeten gemeinsam mit der Frage nach den Therapiegrenzwerten einer Hyperbilirubinämie die Grundlage der vorliegenden Studie.

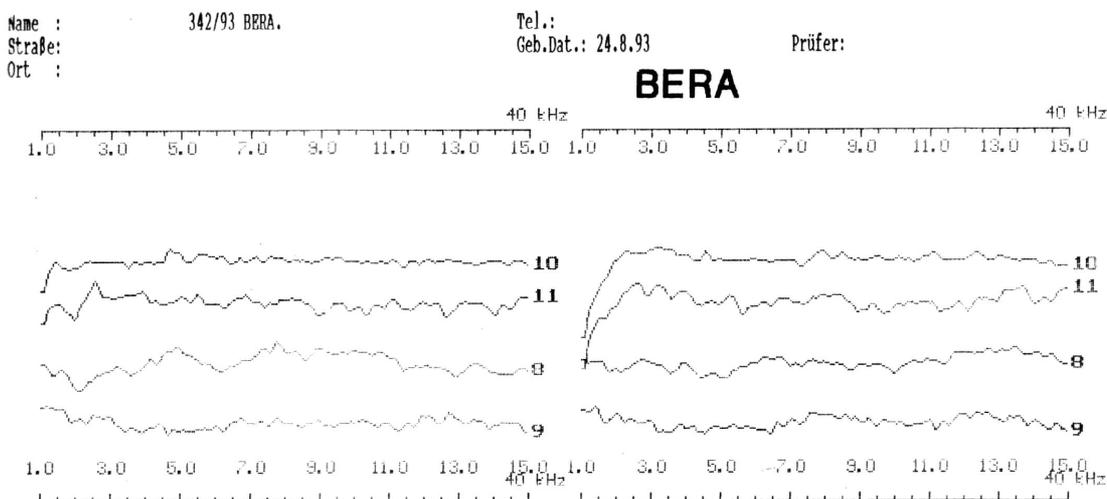
Bei diesen beiden reifen Neugeborenen, die unter der Diagnose Bilirubinecephalopathie in die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Halle aufgenommen wurden, zeigte sich in einem Fall eine retrocochleär bedingte Taubheit und im anderen Fall eine deutliche retrocochleäre Hörstörung.

Es handelt sich hierbei um ein reifes Neugeborenes (1) mit 3260 g bei 50 cm, welches am 3. Lebenstag eine SBK von 888 µmol/l (52,2mg/dl) aufwies und ein Neugeborenes (2) mit 1910 g bei 45 cm, 37. SSW, welches am 3. Lebenstag eine SBK von 567 µmol/l (33,3 mg/dl) aufwies.

Zum Nachweis der Unversehrtheit der Cochlea durchgeführte TEOAE-Messungen erbrachten für beide Patienten einen Korrelationskoeffizienten von mehr als 60 % für beide Ohren.

Kind (1) erhielt drei Wochen nach der Geburt und nach drei und vier Jahren, zu diesem Zeitpunkt schwerst mehrfach behindert, eine BERA in der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten Halle. Alle Messungen zeigten bei 90 dB keine Wellenaktivität (s. Abb. 4.1).

Bei Kind (2) wurde postnatal am 14. und 17. Lebenstag die BERA abgeleitet. Hier bei moderaterer SBK im Vergleich zu Kind (1) kam es zu einer Latenzverlängerung der Welle V (rechts 9,40 ms; links 9,20 ms) bei 75 dB in der 1. Messung (s. Abb. 4.2), welche leicht rückläufig, aber immer noch verlängert war unter der 2. Messung (V = rechts 8,72; links 8,97).



Nr	Sum	Art	Abschwächung	ArtGrenze	Filter	SamplFrequenz	SampleStart	Seite	Pegel	Reiz	Datum	Teiler	Glt
8	2000	11	6.0 dB	±35.2 µV	FAEP	40 kHz	1.0000 ms	Links	90 dB	Click Rect 18 Sog F	16.9.1993	x 1	0
9	1039	0	6.0 dB	±35.2 µV	FAEP	40 kHz	1.0000 ms	Links	90 dB	Click Rect 18 Sog F	16.9.1993	/ 1	0
10	2000	0	6.0 dB	±35.2 µV	FAEP	40 kHz	1.0000 ms	Rechts	90 dB	Click Rect 18 Sog F	16.9.1993	/ 1	0
11	1101	0	6.0 dB	±35.2 µV	FAEP	40 kHz	1.0000 ms	Rechts	90 dB	Click Rect 18 Sog F	16.9.1993	/ 1	0

Abb. 4.1 BERA von Kind 1 am 16.09.1993

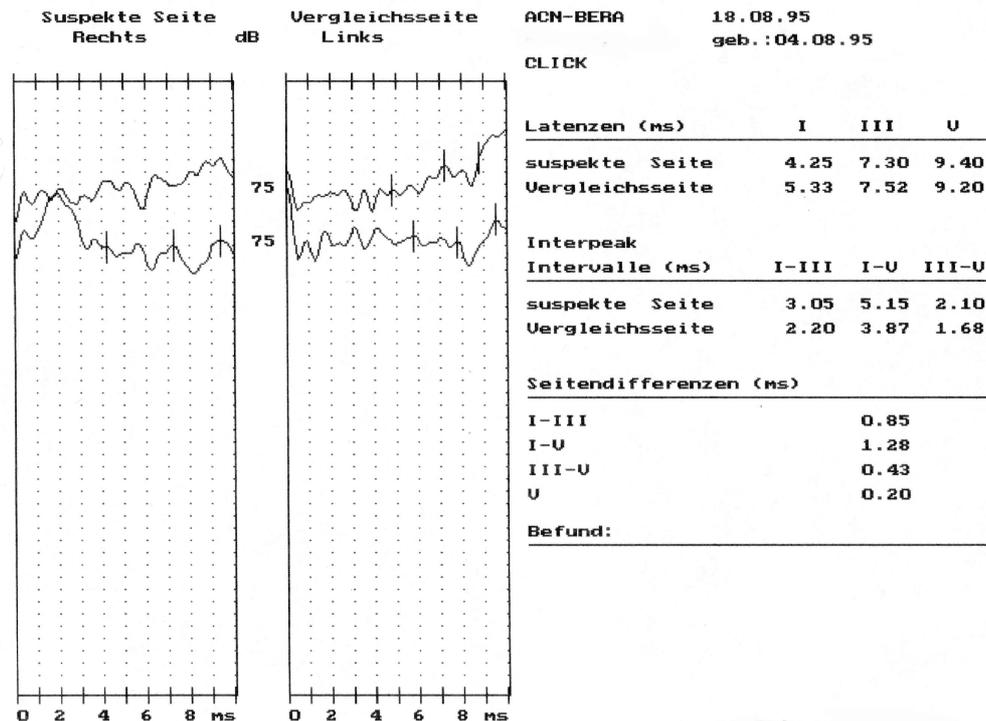


Abb. 4.2 BERA von Kind 2 am 18.08.1995

Die statistische Auswertung erfolgte getrennt nach Einfachmessungen, Zweifachmessung und Dreifachmessung.

4.2.1 Einfachmessungen

Der Vergleich zwischen den Neugeborenen mit deutlicher Hyperbilirubinämie und den Neugeborenen ohne Ikterus erbrachte zwischen den beiden gemessenen Werten, Latenz V und IPL I – V, keine signifikanten Unterschiede (Latenz V $p=0,616$, IPL I - V $p=0,629$). Auch die getrennte Betrachtung der rechten und der linken Seiten führte zu diesem Ergebnis (Latenz V-re $p=0,698$, Latenz V-li $p=0,753$, IPL-re $p=0,712$, IPL-li $p=0,795$).

In Tab. 3.2. sind die Daten aufgeführt.

Die graphischen Darstellungen (Abb. 4.3 bis Abb. 4.8) mittels Boxplots bestätigen diese statistisch ermittelten Ergebnisse. Mit den Boxen wird der Hauptbereich der Latenz- oder IPL - Ergebnisse dargestellt. Die Box kennzeichnet den Häufespielraum (mittlere 50%) der Werte. Stärker abweichende Einzelwerte sind als Kreuze im Diagramm enthalten. Besonders an den durch die schwarze waagerechte Linie dargestellten Medianwerten der einzelnen Wertegruppen kann man ablesen, daß die Unterschiede innerhalb der Latenz- und IPL-Werte für beide Gruppen nur geringfügig sind. Die Meßwerte Latenz V rechts für die Neugeborenen ohne

Hyperbilirubinämie zeigen entgegen der Vermutung sogar leicht längere Latenzwerte als die der Neugeborenen mit erhöhter SBK. (Abb. 4.3 – Abb. 4.8)
 (Tabellen der Meßwerte im Anhang S. 65ff)

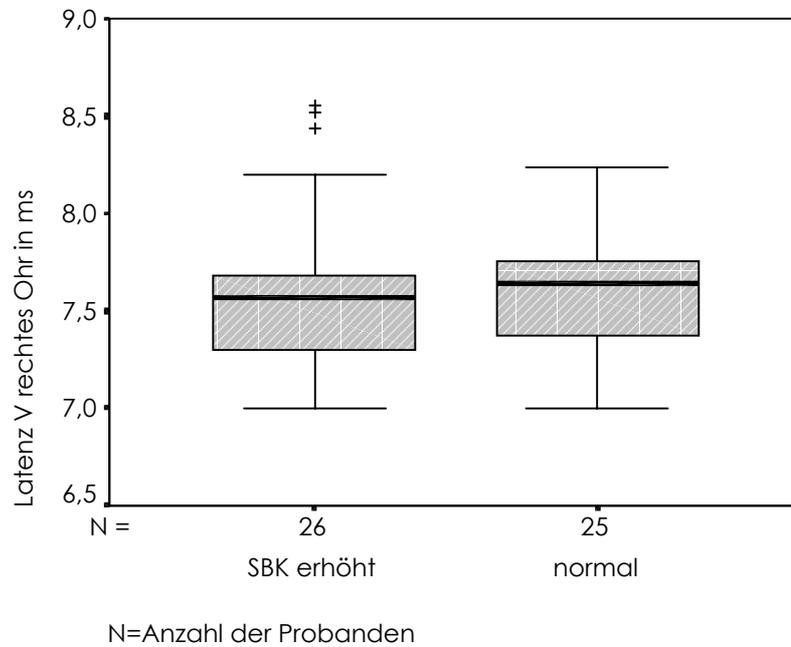


Abb. 4.3 Boxplot für Latenz V rechts für die Einfachmessungen im Vergleich

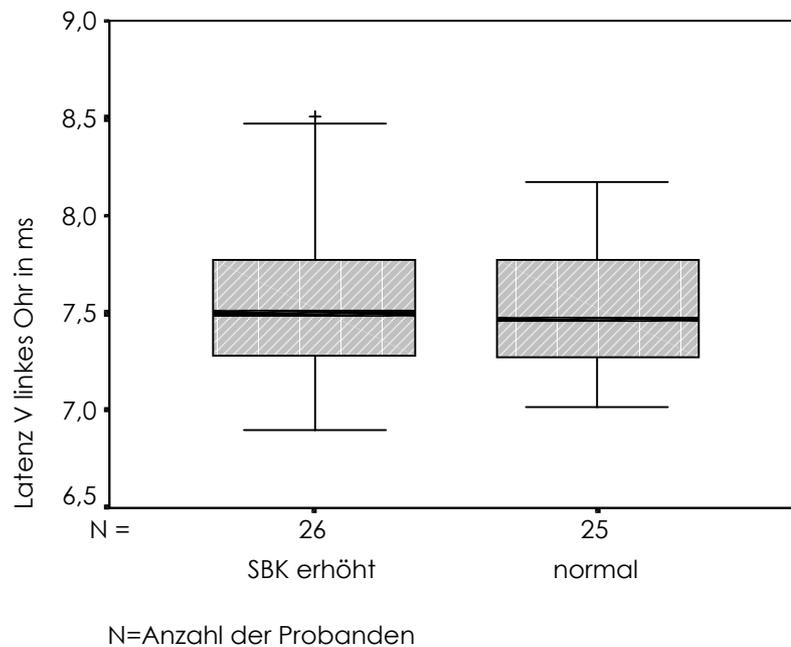


Abb. 4.4 Boxplot der Latenz V links für die Einfachmessungen im Vergleich

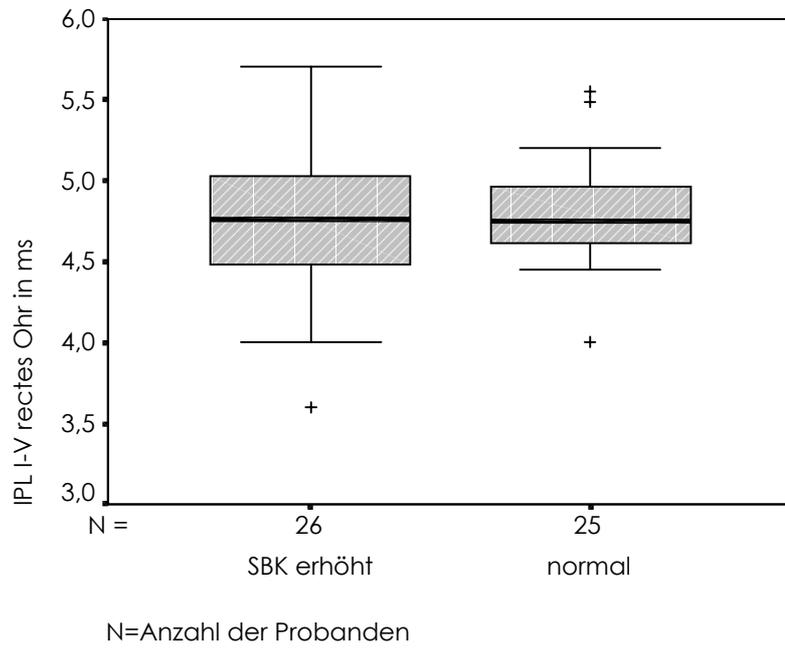


Abb. 4.5 Boxplot IPL I - V rechts für die Einfachmessung im Vergleich

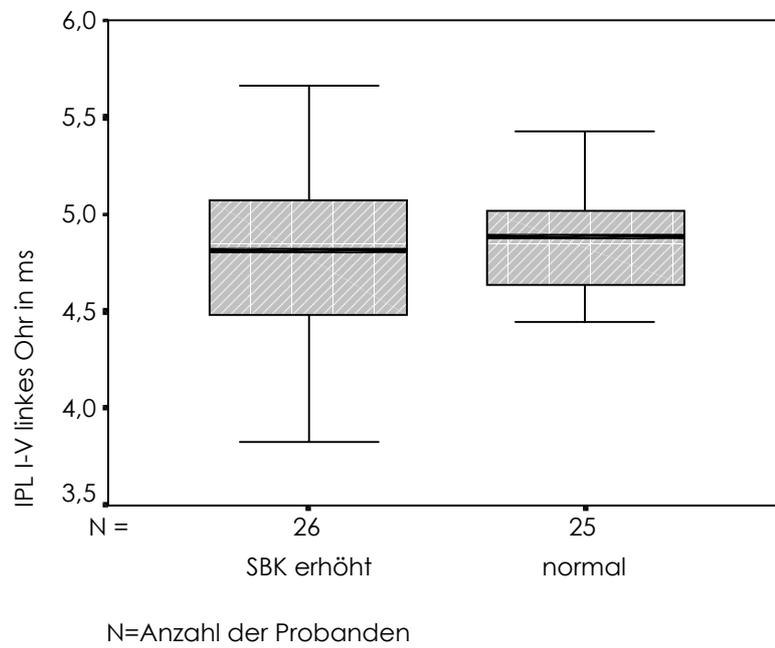


Abb. 4.6 Boxplot IPL I - V links für die Einfachmessung im Vergleich

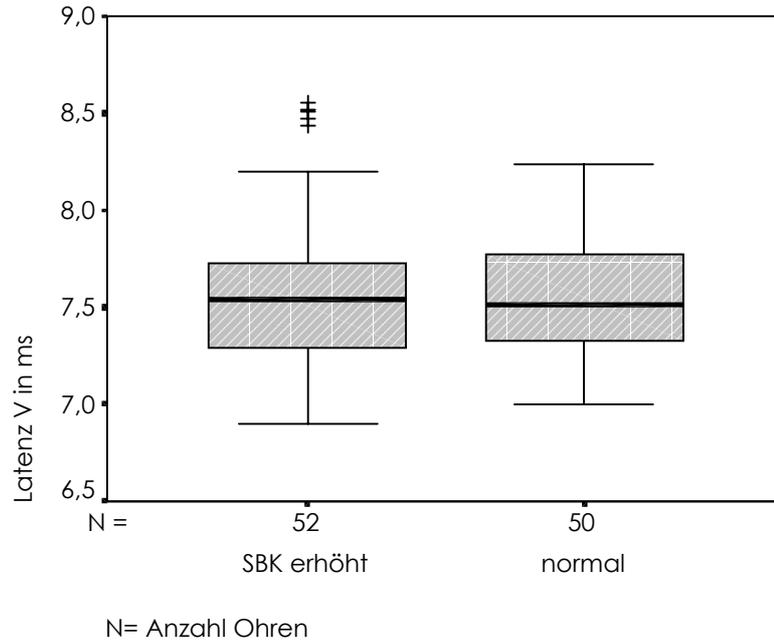


Abb. 4.7 Boxplot Latenz V beide Ohren für die Einfachmessung im Vergleich

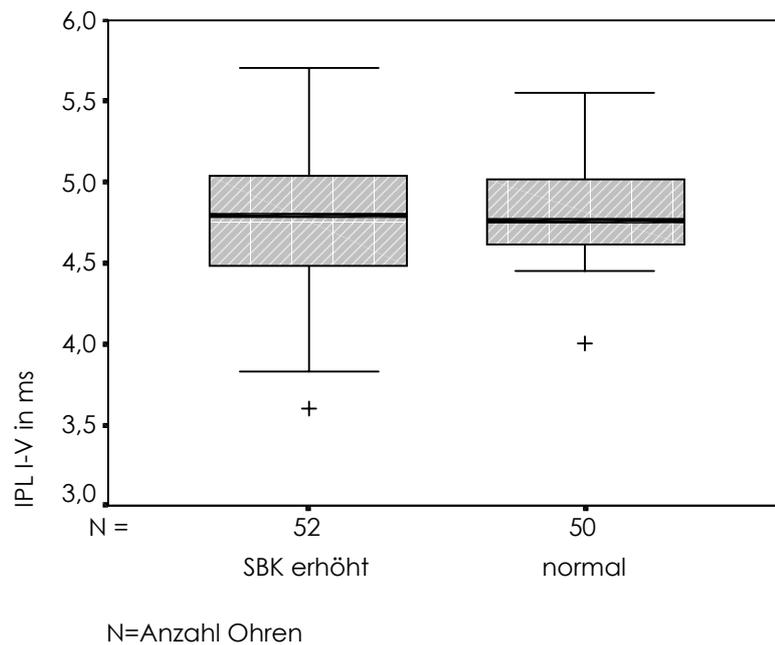


Abb. 4.8 Boxplot IPL I-V beide Ohren für die Einfachmessung im Vergleich

Ebenso zeigt die lineare Korrelation der Latenz- und IPL - Werte beider Ohren zusammen bezugnehmend auf die SBK (nur für Hyperbilirubinämiekinder) keine signifikanten Korrelationswerte (Abb. 4.9 und Abb. 4.10).

Aus diesem Grund kann man davon ausgehen, daß es sich bei den einzelnen hohen Latenzwerten bei hohen SBK um zufällig erhöhte Meßergebnisse handelt.

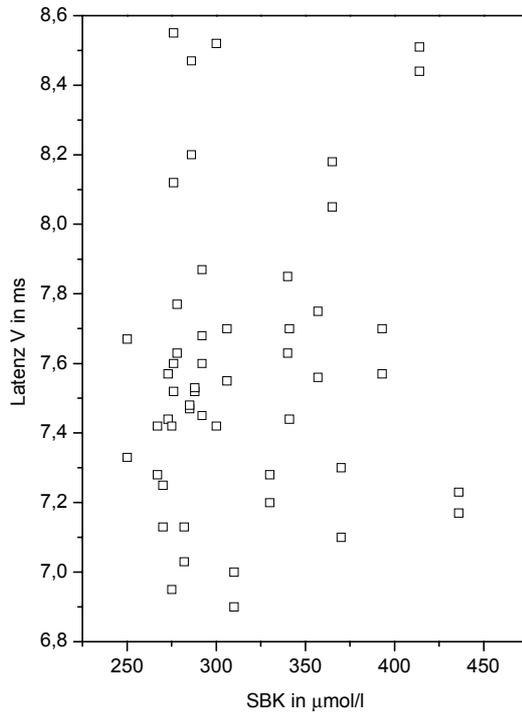


Abb. 4.9 Lineare Korrelation aller 52 Latenzen V (nur Hyperbilirubinämiekinder)
($r = 0,13$ $p = 0,36$)

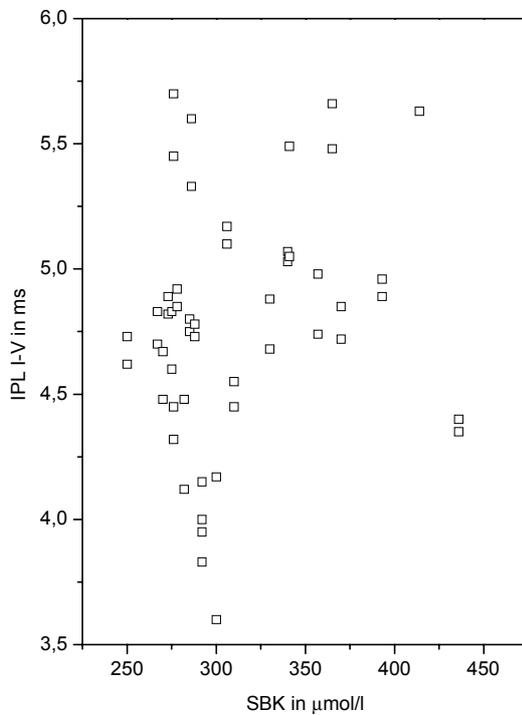


Abb: 4.10 Lineare Korrelation aller 52 IPL I - V (nur Hyperbilirubinämiekinder)
($r = 0,25$ $p = 0,073$)

Tab. 4.1 Meß- und Statistikwerte Reifgeborener mit und ohne Hyperbilirubinämie

**Latenzen der Welle V und der Interpeaklatenzen I-V
bei reifen Neugeborenen mit und ohne Hyperbilirubinämie**

		Latenz Welle V (ms)		Interpeaklatenz I-V (ms)	
		Ohr rechts	Ohr links	Ohr rechts	Ohr links
Reifgeborene mit Hyperbilirubinämie n=26 Bilirubinspiegel Mittel 310±94 µmol	Mittel	7,62±0,84	7,57±0,84	4,76±0,98	4,81±0,99
Median 292 (250-436)	Median	7,57 (7,0-8,55)	7,50 (6,95-8,51)	4,77 (3,6-5,7)	4,82 (3,83-5,66)
Untersuchungstag Mittel 3,9 Median 4(2-5)					
Reifgeborene ohne Hyperbilirubinämie n=25	Mittel	7,58±0,6	7,54±0,62	4,79±0,64	4,85±0,56
	Median	7,64 (7,0-8,24)	7,47 (7,0-8,17)	4,75 (4,0-5,55)	4,89 (4,45-5,43)
Untersuchungstag Mittel 3,9 Median 4 (2-6)					

± = 2 x Standardabweichung beschreiben den mittleren 95%-Bereich der Meßwerte. in Klammern min-max

4.2.2 Zweifachmessungen der Hirnstammpotentiale bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie

Durch den Vergleich der Meßtage 1 und 2, an denen die Neugeborenen verschieden hohe SBK aufwiesen, können eventuelle Einflüsse der SBK auf die Latenz der Welle V und der IPL I – V (bei ein und demselben Kind) nachgewiesen werden.

Die statistische Auswertung zeigte auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen den Meßtagen, d.h. am Tag mit der höheren SBK (> 250 µmol/l) waren keine signifikant verlängerten Latenz- oder IPL - Werte (Latenz V ges. p= 0,608, IPL I - V ges. p= 0,266) nachweisbar.

Die gemessenen Werte sind in Tabelle 4.2 wiedergegeben.

Auch die Boxplotdiagramme für Latenz V gesamt und IPL I - V gesamt weisen in die Richtung diese Ergebnisse(Abb. 4.11 und Abb. 4.12)

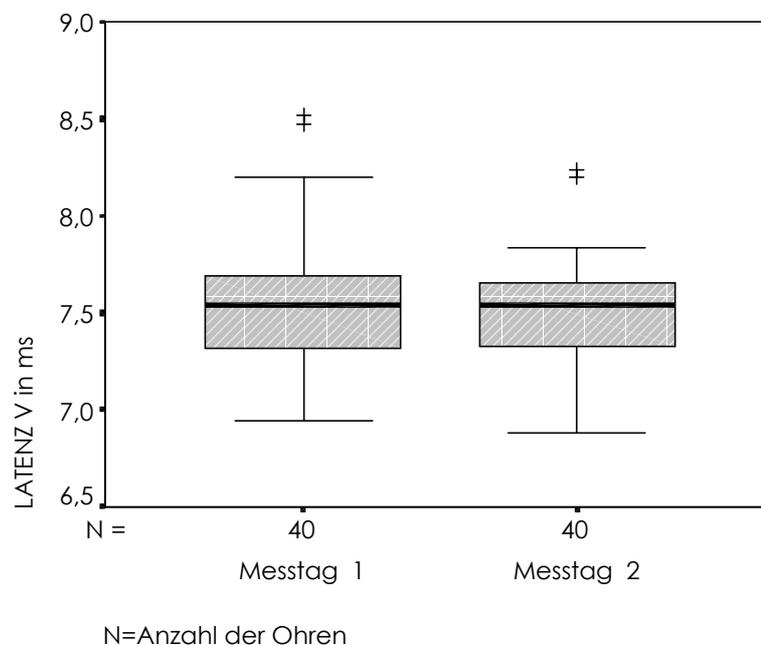


Abb. 4.11 Boxplot der Latenz V gesamt über 2 Meßtage

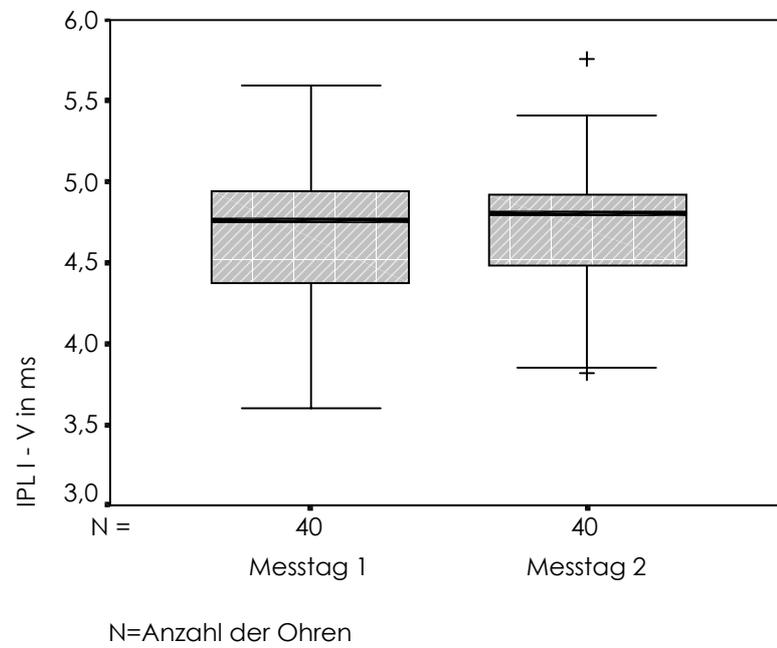


Abb. 4.12 Boxplot der IPL I - V gesamt über 2 Meßtage

Tab. 4.2 Meß- und Statistikwerte Reifgeborener mit Hyperbilirubinämie im Verlauf (2 Tage)

**Latenzen der Welle V und der Interpeaklatenzen I-V
bei reifen Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie im Verlauf (2 Tage)**

		Latenz Welle V (ms)		Interpeaklatenz I-V (ms)	
		Ohr rechts	Ohr links	Ohr rechts	Ohr links
Reifgeborene mit Hyperbilirubinämie n=20 Bilirubinspiegel in µmol/l Mittel 307±88	Mittel	7,57±0,64	7,52±0,7	4,76±0,84	4,73±0,9
Median 292 (250-436)	Median	7,57 (7,13-8,52)	7,49 (6,95-8,47)	4,66 (6,6-5,33)	4,78 (3,83-5,3)
Untersuchungstag 1 Mittel 4,1 Median 4(2-6)					
Reifgeborene mit Hyperbilirubinämie n=20 Bilirubinspiegel in µmol/l Mittel 207±60	Mittel	7,54±0,54	7,49±0,64	4,77±0,9	4,72±0,7
Median 205 (135-251)	Median	7,57 (7,0-8,24)	7,54 (6,88-8,2)	4,81 (3,85-5,76)	4,77 (3,82-5,3)
Untersuchungstag 2 Mittel 6,1 Median 6 (4-11)					

± = 2 x Standardabweichung beschreiben den mittleren 95%-Bereich der Meßwerte. in Klammern min-max

4.2.3 Dreifachmessungen der Hirnstammpotentiale bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie

Das Vorgehen bei der statistischen Auswertung dieser Meßwerte entspricht dem der Zweifachmessungen. Der Vergleich erfolgte zwischen Meßtag 1 und Meßtag 2 sowie zwischen Meßtag 2 und Meßtag 3. Die Ergebnisse zeigen, daß für den Meßtag 2 mit hoher SBK gegenüber dem 1. und 3. Meßtag mit niedrigerer SBK keine signifikante Latenz - oder IPL - Verlängerung existieren (Meßtag 1 zu Meßtag 2: Latenz V ges. $p= 0,847$, IPL I - V ges. $p= 0,124$; Meßtag 3 zu Meßtag 2: Latenz V ges. $p= 0,43$, IPL I - V ges. $p= 0,124$).

Die Daten sind in Tab. 4.3 dargelegt.

Die Boxplotdiagramme weisen auch hier auf für die oben aufgeführten Ergebnisse hin (Abb 4.13 – 4.14).

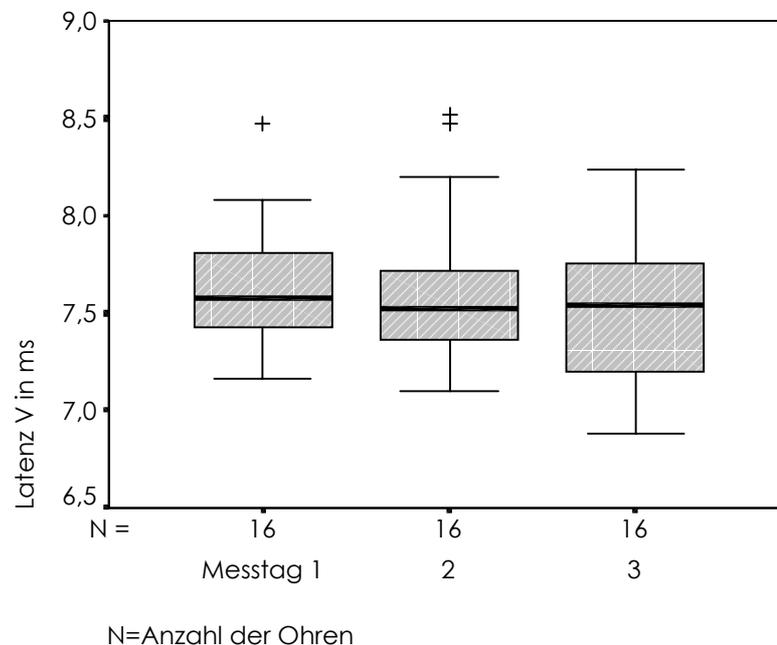


Abb. 4.13 Boxplot Latenz V gesamt über 3 Meßtage

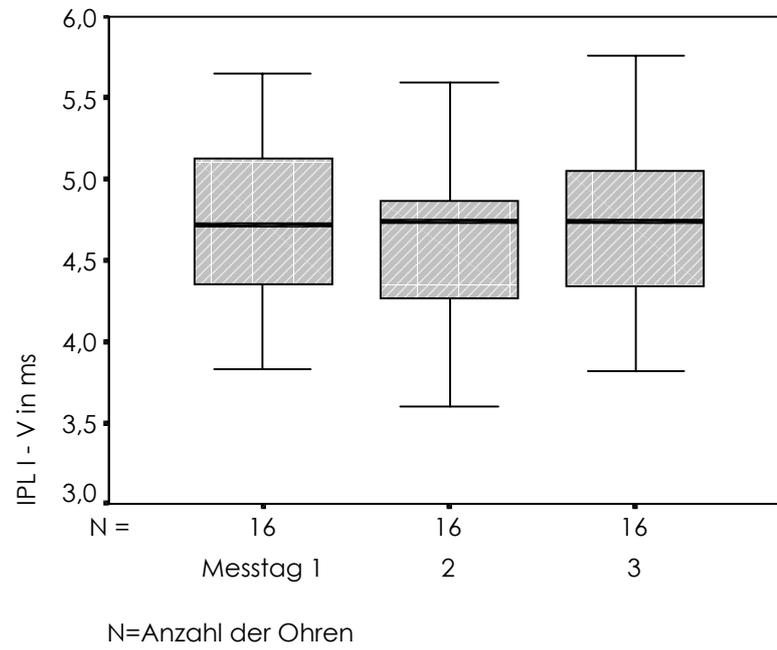


Abb. 4.14 Boxplot der IPL I - V gesamt über 3 Meßtage

Tab. 4.3 Meß- und Statistikwerte Reifgeborener mit Hyperbilirubinämie im Verlauf (3 Tage)

**Latenzen der Welle V und der Interpeaklatenzen I-V
bei reifen Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie im Verlauf (3 Tage)**

		Latenz Welle V (ms)		Interpeaklatenz I-V (ms)	
		Ohr rechts	Ohr links	Ohr rechts	Ohr links
Reifgeborene mit Hyperbilirubinämie n=8 Bilirubinspiegel in µmol/l Mittel 252±78 Median 236 (210-305) Untersuchungstag 1 Mittel 3 Median 3 (2-4)	Mittel	7,59±0,56	7,66±0,82	4,73±0,92	4,70±1,18
	Median	7,53 (7,17-8,08)	7,60 (7,16-8,47)	4,71 (4,25-5,65)	4,85 (3,83-5,31)
Reifgeborene mit Hyperbilirubinämie n=8 Bilirubinspiegel in µmol/l Mittel 325±114 Median 296 (273-436) Untersuchungstag 2 Mittel 4,5 Median 5 (3-6)	Mittel	7,70±0,88	7,54±0,86	4,57±1,10	4,66±0,98
	Median	7,57 (7,23-8,52)	7,45 (7,10-8,47)	4,76 (3,6-5,33)	4,73 (3,83-5,60)
Reifgeborene mit Hyperbilirubinämie n=8 Bilirubinspiegel in µmol/l Mittel 204±76 Median 205 (135-245) Untersuchungstag 3 Mittel 6,5 Median 6,5 (4-11)	Mittel	7,56±0,78	7,48±0,86	4,75±1,32	4,61±0,90
	Median	7,56 (7,00-8,24)	7,54 (6,88-8,20)	4,75 (3,85-5,76)	4,66 (3,82-5,23)

± = 2 x Standardabweichung beschreiben den mittleren 95%-Bereich der Meßwerte. in Klammern min-max

5 Diskussion

5.1 Zur Methode

Die BERA als objektives Audiometrieverfahren weist Vorzüge ebenso wie Grenzen auf. Sie zeichnet sich hauptsächlich aus durch eine sehr hohe Sensitivität (> 99 %) und eine hohe Spezifität (96-98%). Im Vergleich mit den OAE erzielte die BERA innerhalb der Fehlerrate bei einer Untersuchung von Kennedy et al. ein besseres Ergebnis [39].

Mit den FAEP können Störungen im Bereich der Hörbahn mit hoher Sensitivität, noch vor einer radiologischen oder neurologischen Diagnose, erkannt werden [8].

Congenitale Fehlbildungen des peripheren und zentralen auditorischen Systems, können aufgedeckt werden mit der Option einer frühest möglichen Behandlung [34].

Außerdem erlaubt die BERA, die quantitative Hörentwicklung des Kindes unter Einbeziehung der Bewertung der Umwelteffekte und congenitaler Faktoren während der kritischen Periode nach der Geburt zu überwachen.

Nachteilig wirkt sich aus, daß die BERA sehr zeitaufwendig sein kann, besonders wenn die Messbedingungen nicht ideal sind [49].

Positiv für diese Studie war, daß das nichtinvasive Verfahren in der postprandialen Phase ohne Sedierung der Neugeborenen angewendet werden konnte.

Das Meßprogramm zeigte sich aber störanfällig, so daß Meßdurchläufe wiederholt werden mußten und so die Zeit für eine Messung teilweise recht lang war (bis zu einer Stunde für unruhige Kinder). Eine komplizierte Platzierung und Befestigung von Gehörgangssonden und Elektroden trug zusätzlich zu längeren Meßzeiten bei.

Ein weiteres Problem stellt die subjektive Auswertung der Daten dar. Die vom Rechner vorgegebenen Wellenpositionsmarken waren häufig korrekturbedürftig, so daß oft per Hand (über Computertastatur) die Meßmarke verschoben werden mußte.

Die Auswahl der Latenz V als Markerlatenz für eine Latenzverlängerung und der Latenz I erfolgte auf Grund der guten Reproduzierbarkeit, des zeitigen Vorhandenseins in den ersten Lebenstagen und der leichten Identifikation [34]. Deshalb kam auch die zentrale Leitungszeit (IPL I – V) zur Auswertung. Von der Verwendung der Welle III wurde auf Grund beschriebener Latenzschwankungen bei

Messungswiederholung an ein und dem selben adulten Patienten Abstand genommen [4].

5.2 Zu den Patienten

Bei den Neugeborenen dieser Studie (mit und ohne Hyperbilirubinämie) erfolgte im Lebensalter von 2 - 11 Tagen die Ableitung der akustisch evozierten Potentiale. Entgegen der Annahme, daß ein Neugeborenes noch bis zum 3. Lebenstag Fruchtwasserreste in den Gehörgängen aufweist, was im Sinne einer Schalleitungsstörung die Latenzen beeinflusst (s. Abschnitt 1.3), lagen die Meßergebnisse der Kinder dieser Arbeit schon am 2. Lebenstag im Bereich der älteren Kinder (\geq 3. Lebenstag). Aufgrund des erfolgten eindeutigen Nachweises der TEOAE konnte zudem eine Schalleitungsstörung bei den Neugeborenen am 2. Lebenstag ausgeschlossen werden.

Die Entwicklungs- und Ausreifungsprozesse des zentralen Hörorgans sind erst 6 bis 10 Jahre nach der Geburt abgeschlossen [50], was auch bei der Ableitung und Auswertung der BERA von Neugeborenen berücksichtigt werden muß.

Eigene vororientierende Verlaufsmessungen an gesunden Reifgeborenen und Literaturangaben zeigten jedoch keine entwicklungsbedingten Latenzänderungen in den ersten Lebenstagen. Nach Hyde beträgt die lineare Abnahme der Latenz der Welle V 0,1 ms pro Monat zwischen dem 2. und 6. Lebensmonat [33].

Heß fand bei Reifgeborenen pro Woche Gestationsalter eine Latenzverkürzung für die Frequenzen 4000, 2000 und 1000 Hz von $< 0,1$ ms für die Latenz V. Demzufolge waren derartige Latenzveränderungen innerhalb der Verlaufsmessungen der vorliegenden Studie zu vernachlässigen [30].

Da die Gestationsalter in den Patienten- und Vergleichsgruppen sich in ähnlichen Grenzen bewegen, sind keine gestationsaltersabhängigen Unterschiede der Latenzen zu erwarten.

Mandal et al. erzielten folgende Werte bei 80 dB gemessen an gesunden Reifgeborenen:

Latenz V	7,09 ms \pm 0,13 ms
IPL I - V	5,03 ms \pm 0,13 ms [48]

In dieser Studie erhielten wir für die Vergleichsgruppe mit gesunden Reifgeborenen:

Latenz V	7,56 ms \pm 0,60 ms
IPL I-V	4,82 ms \pm 0,60 ms

Weiterhin stellten Mandal et al. fest, daß sich die Latenz um 0,012 ms/dB mit steigender Stimulusintensität verkürzt, die IPL blieben fast konstant [48].

Während der Untersuchungen mußten wir die Erfahrung machen, daß einige Kinder bei einem Lautstärkepegel von 80 dB initial mit Unruhe reagierten.

Limitierend auf die Anzahl der Neugeborenen, die in diese Studie aufgenommen werden konnten, wirkten sich mehrere Faktoren aus. Zum einen lagen die Geburtenzahlen für den Meßzeitraum im Vergleich zu den Jahren vor 1990 sehr niedrig, was auch eine geringere Anzahl von Neugeborenen mit einem beträchtlichen Ikterus bedeutete. Physiologischer Weise entwickeln nur ca. 3% aller reifen Neugeborenen einen Bilirubinspiegel von mehr als 15 mg/dl (255 µmol/l) [78]. Für die Verlaufsmessungen mußte mehrfach das Einverständnis der Eltern eingeholt werden, welches besonders im Fall gesunder Vergleichskinder zu selten gegeben wurde und somit eine aussagefähige Vergleichsgruppe nicht zustande kam. Ein früher Entlassungszeitpunkt vor dem 5. Lebenstag, teilweise schon am 3. Lebenstag, verhinderte oft Mehrfachmessungen auch bei den ikterischen Neugeborenen. Mit den neuen, höheren SBK - Wertgrenzen für eine nötige Intervention ist die frühe Entlassung aus der Klinik unter anderem zu erklären.

5.3 Zu den Ergebnissen

Mit den in diese Arbeit eingegangen Meßergebnissen der Latenz V und der IPL I–V der BERA kann, eine statistisch signifikante Korrelation zwischen erhöhter SBK (250 bis 436 µmol/l) bei reifen Neugeborenen vom 2. bis 5. Lebenstag und der Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus cochlearis und des Hirnstammes nicht nachgewiesen werden. Die auf Grund der beschriebenen Schwerhörigkeit bzw. Taubheit bei an Kernikterus erkrankten Kindern vermuteten Latenz- und / oder IPL-Verlängerungen finden sich bei den Messungen an o.g. Neugeborenen nicht. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß wegen der geringen Anzahl von Neugeborenen mit SBK - Werten deutlich über 340 µmol/l (20 mg/dl) eine definitive Aussage in diesem Bereich nicht zu machen ist.

Ebenso konnte bei den Verlaufsmessungen – Zwei- und Dreifachmessungen mit unterschiedlichen SBK an den verschiedenen Tagen über mit der SBK ansteigende und wieder abfallende absoluten Latenz- und / oder IPL- Werte kein Nachweis geführt werden. Signifikante Latenz und / oder IPL – Unterschiede zwischen den Meßtagen existieren nicht.

Somit wiesen die Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie, die in der Studie gemessen wurden, keine durch vermehrt anfallendes Bilirubin hervorgerufene zentrale Hörstörung auf. Das legt die Vermutung nahe, daß es zur Überschreitung und Schädigung der Blut - Hirn - Schranke durch das unkonjugierte Bilirubin relativ hoher SBK bedarf.

Oder, wenn das unkonjugierte Bilirubin auf Grund seiner lipophilen Eigenschaft die Blut - Hirn - Schranke überwindet, es erst dann zur Störung der Membranpermeabilität, der Membrantransportmechanismen, der Regulationsmechanismen der Nervenzelle [79], zur Hemmung der Mitochondrienfunktion oder zum Circulus vitiosus nach Wiese [92] (s. Abschnitt. 1.5) und damit zur verlängerten Nervenleitgeschwindigkeit kommt, wenn eine gewisse Konzentration des unkonjugierten Bilirubins sich in den Strukturen des Gehirns ansammelt.

Die Ergebnisse dieser Studie untermauern so die Empfehlung von Newman und Maisels, Neugeborene mit einer Hyperbilirubinämie ohne Hämolyse erst bei Werten zwischen 300 und 375 $\mu\text{mol/l}$ zu bestrahlen [57]. Entsprechend den neuen Richtlinien der American Academy of Pediatrics [2] wurde 1997 auch von der Deutschen Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrischen Intensivmedizin eine Leitlinie zur Phototherapie der Hyperbilirubinämie bei reifen Neugeborenen veröffentlicht [16].

Nach dieser Richtlinie ergibt sich für reife Neugeborene älter als 72 Stunden eine Indikation für eine Fototherapie ab einer SBK von $\geq 340 \mu\text{mol/l}$ (20 mg/dl).

Chasore hatte Grenzwerte zwischen 408 und 510 $\mu\text{mol/l}$ (24 und 30 mg/dl) postuliert [8].

Die von Newman und Maisels durchgeführte Metaanalyse zur Frage der Beziehung zwischen Serumbilirubinspiegel und sensori-neuralen Hörstörungen ergab keine Hörverluste auch bei SBK $> 300 \mu\text{mol/l}$ (18 mg/dl) [56].

Unsere Einzelbeobachtungen zeigten, daß bei SBK über 500 $\mu\text{mol/l}$ (29 mg/dl) doch mit Hörstörungen zu rechnen ist. Bei dem Kind (2) mit einer Bilirubinenzephalopathie und einer SBK von 567 $\mu\text{mol/l}$ waren bei einer mittel- bis hochgradigen Schwerhörigkeit (Hörschwelle rechts 60 dB , links 50 dB) auch erhebliche Latenzveränderungen der Welle V und der Interpeaklatenz I-V nachweisbar (s.S. 45).

Bei Kindern mit einer manifesten Bilirubinenzephalopathie werden in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung eindeutige Befunde einer Schädigung des auditiven Systems beschrieben, die von Latenzverlängerung und Hörschwellenerhöhung bis zum Verlust jeglicher Potentiale, d.h. Taubheit reichen.

So fand Kaga eine Erhöhung der Hörschwelle, verlängerte Latenzen der Welle I und V sowie auch vollständiges Fehlen einer Hirnstammantwort bei Kindern im Alter zwischen 11 Monaten und 5 Jahren mit Kernikterus [37].

Wennberg et al. konnten zeigen, daß bei postikterischen Patienten (SBK 14,7 – 17,7 mg/dl (250 – 301 µmol/l)) die BERA keine Antwort bei 80 dB erbringt [91].

Eine Hörschwellenerhöhung und Verzögerung der Welle I, sowie eine Verlängerung der zentralen Leitzeit bei Kernikteruspatienten beobachtete Hung (1989) [32].

Bei niedrigen SBK finden sich differente Literaturangaben.

Während Roll et al. bei Neugeborenen mit SBK bis max. 15,7 mg/dl keine Veränderungen der Latenzzeiten der Welle V nachweisen konnten [64], finden sich in der Literatur andererseits auch Berichte über Latenzverlängerungen in der Hirnstammaudiometrie bei SBK unterhalb der Fototherapiegrenze.

Untersuchungen von Nakamura et al. wiesen bei Kindern mit Bilirubinwerten > 15 mg/dl (255 µmol/l) eine Verlängerung der Latenzen I und V, aber keine signifikante Änderung der Interpeaklatenz I - V bei 85 dB HL auf. Messungen nach Austauschtransfusion ergaben eine Verkürzung der zuvor verlängerten Latenzen. Somit postulierte er eine reversible Schädigung des Hörnervs [54].

Zu ähnliche Ergebnissen kamen Tan et al. Sie beschreiben Latenzverlängerungen der Welle V und der Interpeaklatenzen I - V und III - V vor der Phototherapie. Während und nach der Phototherapie kommt es zu einer signifikanten Verbesserung [84].

Vohr et al. konnten mittels einer Korrelationsanalyse nach BERA - Messungen an Neugeborenen mit einer SBK von 10 – 20 mg/dl (170 – 340 µmol/l) eine signifikante Beziehung zwischen Bilirubinkonzentration und Hirnstammleitzeit nachweisen [88].

Auch Agrawal et al. kommen in einer prospektiven Kohorten Studie zu dem Ergebnis, daß Neugeborene mit Hyperbilirubinämie (SBK > 15 mg/dl) Unregelmäßigkeiten in der BERA, wie Schwellenerhöhung der Welle V, Fehlen der Welle V und Verlängerung der Latenzen und IPL aufweisen. 17 von 30 Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie zeigten Veränderungen. Nach Therapie sind bei der Mehrzahl der untersuchten Neugeborenen die Störungen reversibel, bei 3 Kinder der Versuchsgruppe persistieren die BERA - Veränderungen auch nach dem 1. Lebensjahr [1].

Hauptsächlich bei Neugeborenen mit einer SBK von über 22 mg/dl (374 µmol/l) beschreiben Deorari et al. die Verlängerung der Latenz von Welle I und V sowie der IPL I-V. Die Kinder mit auffälligen BERA - Befunden waren Austauschtransfusionspflichtig [17].

Auch Perlmann et al., welche die BERA bei Kindern mit Hyperbilirubinämie (SBK-Werte zwischen 255 - 425 $\mu\text{mol/l}$ (15 – 25 mg/dl)) durchführten, ermittelten Verlängerungen der Latenzen verschiedener Wellen u.a. der Welle V. Sie fanden aber keine Bestätigung der Neurotoxizität des Bilirubins innerhalb der gemessenen SBK, schließen jedoch leichte Schäden an Hörbahn oder anderen Leitungsbahnen im Gehirn nicht aus [58].

Bhandari et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, daß ikterische Neugeborene verlängerte Latenzen und IPL aufweisen mit einer Tendenz zur Verbesserung. Sie diskutieren die Abhängigkeit der Hörbahnschädigung von der Höhe der Bilirubinmenge im Gehirn, welche nicht mit der totalen SBK, der Zeit der BERA - Untersuchung und dem mittleren Bilirubinwert korreliert [6].

So erbrachte eine Langzeitstudie über das Hören von Kindern im Alter von der Geburt bis zum 9. Lebensmonaten mit vorübergehender Hyperbilirubinämie von Thoma et al. ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen SBK und BERA – Schwelle oder Latenz. Die Zytotoxizität des Bilirubins ist abhängig von der Konzentration der fettlöslichen Substanzen im Blut. Somit kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, daß bei Hyperbilirubinämiekindern mit Werten unter der kritischen Grenze von 20 mg/dl (340 $\mu\text{mol/L}$) keine Bilirubinaufnahme in die Zelle erfolgt [87].

5.4 Schlußfolgerungen

Die mit Recht in der Neonatologie in den letzten Jahren oft diskutierte Frage über die Therapienotwendigkeit einer Hyperbilirubinämie bei gesunden reifen Neugeborenen erwächst aus der Erkenntnis, daß Schädigungen der Hirnstrukturen durch unkonjugiertes Bilirubin bei diesen Kindern extrem selten auftreten, meist erst bei SBK die den kritischen Wert für einen Kernikterus überschritten haben. Störungen, die bei niedrigeren Werten auftreten sind oft ganz reversibel (s. Abschnitt 1.5). Die vorliegende Arbeit griff diese Frage auf und konzentrierte sich auf eine der bilirubinempfindlichste Hirnstruktur - die Hörbahn.

Die Ergebnisse wurden mit Hilfe der BERA erstellt. Dieses Verfahren zeichnet sich aus durch Nichtinvasivität, Objektivität, gute Einsatzmöglichkeiten bei Neugeborenen schon in der ersten Lebenswoche auch ohne Sedierung, hohe Sensitivität und Spezifität (s. Kap. 4). Neue Screening-BERA-Geräte mit kurzen Meßzeiten (< 4 min), somit kurzen Untersuchungszeiten und einer hohen Validität erlauben jetzt auch einen Einsatz der BERA zu Hörscreeninguntersuchungen von Neugeborenen.

Aus den Meßergebnissen und deren statistische Auswertung kann geschlossen werden, daß eine Therapie der Neugeborenenhyperbilirubinämie von sonst gesunden Reifgeborenen nicht bei Werten unter 340 µmol/l erfolgen muß, wenn als Kriterium einer Schädigung eine Verlängerung der Nervenleitgeschwindigkeit innerhalb der Hörbahn herangezogen wird. Gesicherte Aussagen über Latenzzeitveränderungen bei Serumbilirubinkonzentrationen über 340 µmol/l können auf Grund zu geringen diesbezüglichen Patientenzahlen nicht gemacht werden.

Die Forderung von Newman und Maisel [57] eine Therapie nur zu beginnen, wenn die SBK- Werte über 375 µmol/l (22 mg/dl) für ikterische Reifgeborene ohne Hämolyse liegen, kann aber unterstützt werden.

Bei den in dieser Studie untersuchten ikterischen Neugeborenen handelt es sich ausnahmslos um einen nicht durch Hämolyse verursachten Ikterus.

Auch die derzeitig empfohlene Therapiegrenze für die Phototherapie von der American Academy of Pediatrics (20 mg/dl (340 µmol/l) nach 72h) wird durch die Ergebnisse der Studie bestätigt. So kann im Interesse der erkrankten Neugeborenen bei SBK unter 340 µmol/l (20 mg/l) abgewartet werden, müssen die kleinen Patienten nicht den bekannten Nebenwirkungen einer Phototherapie (s. Abschnitt 1.5) ausgesetzt werden und es kommt dadurch außerdem zur Therapiekosteneinsparung. Problematisch dabei ist, daß eine abwartende Beobachtung bei hohen Bilirubinkonzentrationen die Aufenthaltsdauer der Kinder im Krankenhaus verlängert, so daß aus diesem Grund auch einmal eher eine Phototherapie erfolgt.

6 Zusammenfassung

Die Höhe der zu therapierenden Serumbilirubinkonzentration bei reifen Neugeborenen führt in der Neonatologie häufig zu Diskussionen. Ab welcher Serumbilirubinkonzentration ist es wirklich nötig ein Reifgeborenes der Phototherapie mit all ihren Nachteilen und Nebenwirkungen auszusetzen?

Mit der vorliegenden Arbeit sollte die Frage der Auswirkung des Serumbilirubins auf die Nervenleitgeschwindigkeit im Hirnstammes, mit Hilfe der Hirnstammaudiometrie untersucht werden. Die Hirnstammaudiometrie leitet corticale und subcorticale elektrische Spannungsdifferenzen im Bereich der Hörbahn, welche in zeitlicher Relation zu einem externen akustischen Stimulus stehen und durch elektronisches Averaging aus dem Elektroencephalogramm herausgefiltert werden, ab.

Es wurden mit dem Gerät Evoselect die frühen akustisch evozierten Potentiale bei 20 - 50 dB Reizpegel zur Bestimmung der Hörschwelle und 80 dB zur Beobachtung eventuell auftretender Latenzveränderungen bei Reifgeborenen während der postprandialen Ruhephase in einem doppelwandigen Inkubator abgeleitet. Als frühe akustisch evozierte Potentiale werden die ersten sieben Wellen (2 - 12 ms) der Hirnstammaudiometrie bezeichnet. Wegen ihres frühzeitigen Auftretens in den ersten Lebenstagen, guter Reproduzierbarkeit und relativ sicherer Identifizierbarkeit kamen die Latenz der Welle V und die zentrale Leitungszeit I - V zur Auswertung.

Im Zeitraum von April 1995 bis Februar 2001 erfolgte die Durchführung der Hirnstammaudiometrie bei 26 reifen Neugeborenen (52 Ohren) mit einer Hyperbilirubinämie (Serumbilirubinkonzentration 250 - 436 $\mu\text{mol/l}$) und 25 reifen, klinisch gesunden nichtikterischen Neugeborene (50 Ohren) als Kontrollgruppe. Bei 20 ikterischen Neugeborenen (40 Ohren) erfolgten Verlaufsmessungen an 2 Tagen bei verschiedenen Serumbilirubinkonzentrationen und bei 8 Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie Verlaufsmessungen an 3 Tagen. Das Lebensalter bewegte sich zwischen dem 2. und 11. Lebenstag. Alle Kinder wiesen keine weiteren Risikofaktoren im Sinne einer Hörstörung nach dem Katalog der American Academy of Pediatrics auf (s. Abschnitt 1.3).

Ein Einfluß der hohen Serumbilirubinkonzentration zwischen 250 und 436 $\mu\text{mol/l}$, wie bei den Neugeborenen dieser Studie aufgetreten, auf die Nervenleitgeschwindigkeit im Stammhirn konnte nicht nachgewiesen werden. Wobei aufgrund

geringer Patientenzahlen mit Bilirubinkonzentrationen über 340 µmol/l Aussagen in diesem Bereich mit Vorbehalt zu treffen sind.

Hohe Serumbilirubinkonzentration hatten nicht notwendiger Weise verlängerte Latenzen der Welle V oder Interpeaklatenzen der Wellen I - V zur Folge. Eine Korrelation zwischen Serumbilirubinkonzentration und Latenz V und Interpeaklatenz I -V bestand nicht. Die Werte für Latenz V und Interpeaklatenz I - V der ikterischen Neugeborenen lagen im Vergleich zu den Werten der gleichaltrigen Kontrollgruppenkinder im gleichen Bereich. Es fanden sich keine signifikanten Abweichungen.

Ebenso ließ sich bei den Verlaufsmessungen kein Zusammenhang zwischen Serumbilirubinkonzentration und Latenz V und Interpeaklatenz I - V nachweisen. Die ansteigende Serumbilirubinkonzentration zog keine signifikant erhöhten Werte für die Latenz V und die Interpeaklatenz I - V nach sich.

Unter der Annahme, daß neurotoxisch wirksame Bilirubinspiegel Verlängerungen der Nervenleitgeschwindigkeit bedingen, unterstützt diese Arbeit die derzeitigen von der American Academy of Pediatrics empfohlenen Grenzwerte von 20 mg/dl (340 µmol/l) nach 72 h für den Einsatz der Phototherapie. Diese Grenzwerte wurden auch in die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin aufgenommen.

Der fehlende Nachweis von Verlängerungen der Nervenleitgeschwindigkeit als neurotoxischer Marker bei Serumbilirubinkonzentrationen mit Werten um 340 µmol/l (20 mg/dl) untermauert so die Anhebung der Phototherapiegrenzwerte bei reifen gesunden Neugeborenen.

7 Literaturverzeichnis

- [1] Agrawal VK, Rakesh Shukla PK, Kapoor RK, Malik GK.: Brainstem auditory evoked response in newborns with hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr* 35 (1998) 512-518
- [2] American Academy of Pediatrics: Practical parameter management of hyperbilirubinaemia, in the healthy term newborn. *Pediatrics* 94 (1994) 558-565
- [3] American Academy of Pediatrics: Joint committee on infant hearing 1994 - position statement. *Pediatrics* 95 (1995) 152 - 156
- [4] Anft D: Persönliche Mitteilung 2000.
- [5] Begall K, Pethe J: Systematische Hördiagnostik bei Frühgeborenen - Das Magdeburger Modell. *HNO* 40 (1992) 392-395
- [6] Bhandari V, Narang A, Mann SBS, Raghunathan M, Bhakoo ON.: Brainstem electric response audiometry in neonates with hyperbilirubinemia. *Indian J Pediatr.* 60 (1993) 409-413.
- [7] Biesalski P, Frank F, Spreng M: Phoniatrie und Pädaudiologie. Band 2 2. Aufl. Thieme, Stuttgart, 1994
- [8] Böhme G, Welzl-Müller K: Audiometrie. Hörprüfung im Erwachsenen- und Kindesalter. Huber, Wien, 1984
- [9] Buddecke E: Grundriß der Biochemie. 8. Aufl. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1989, S. 249-256
- [10] Cashore WJ: Neonatal hyperbilirubinemia. *N Y State J med.* 91 (1991) 476-477
- [11] Chiappa KH, Gladstone KJ, Young RR: Brainstem auditory evoked responses. studies of waveform variations in 50 normal human subjects. *Arch. Neurol.* 36 (1979) 81-87
- [12] Connolly AM, Volpe JJ: Clinical feature of bilirubin encephalopathy. *Clin Perinatol* 17 (1990) 371-379
- [13] Dai J, Parry DM, Krahn J: Transcutaneous bilirubinometry: its role in the assessment of neonatal jaundice. *Clin - Biochem* 30 (1997) 1-9
- [14] David E: Auditorisches System. In Deetjen P, Speckmann EJ (Hrsg): Physiologie. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimor, 1992, S. 110-121
- [15] Delank HW: Neurologie. 7. Aufl., Enke, Stuttgart 1994
- [16] Deutsch-Österreichische Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin: Hyperbilirubinämie - Phototherapie bei reifen gesunden Neugeborenen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 145 (1997) 180-185

- [17] Deorari AK, Singh M, Ahuja GK, Bisht MS, Verma A, Paul VK, Tandon DA: One year outcome of babies with severe neonatal hyperbilirubinaemia and reversible abnormality in brainstem auditory evoked responses. *Indian-Pediatr.* 31 (1994) 915-921
- [18] Doyl KJ, Burggraf B, Fujikawa S, Kim J: Newborn hearing screening by otoacoustic emissions and automated auditory brainstem response. *Int-J-Pediatr-Otorhinolaryngol.* 41 (1997) 111-119
- [19] Echeverria E, Gonzalez L, Fischer M, Ribalta G, Fernandez P: Normative parameter characterization for the auditory brainstem response of the normal newborn. *Rev-Med-Chil.* 120 (1992) 375-382
- [20] Eggermont JJ: Development of auditory evoked potentials. *Acta-Otolaryngo.* Stockh. 112(2) (1992) 197-200
- [21] Fischer K, Schellong G: Hyperbilirubinämie, Blutgruppeninkompatibilität. In Reinhardt D (Hrsg): *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter.* 6. Aufl., Springer, New York, Berlin, Heidelberg, 1996, S.16-26
- [22] Fischer K: Neugeborenenikterus und Hyperbilirubinämie. In *Pädiatrische Praxis*, Band 1, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1991, S.136-143
- [23] Galambos R, Despland RA: The auditory brainstem response (ABR) evaluates risk factor for hearing loss in the newborn. *Pediatr. Res.* 14 (1980) 159-163
- [24] Gartner LM: Neonatal jaundice. *Pediatr. Rev.* 15 (1994) 422-432.
- [25] Gourley GR: Bilirubin metabolism and kernikterus. *Adv-Pediatr.* 44 (1997) 173-229
- [26] Grimsehl E: *Lehrbuch der Physik.* Band 1, 24. Aufl., BSB B. G. Teubner, Leipzig, 1985 S. 201-275
- [27] Groß M: Methoden der Kinderaudiometrie. In Heinemann M (Hrsg): *Subjektive Audiometrie bei Kindern und akustisch evozierte Potentiale.*, Gross, 1990
- [28] Heinemann M.: *Pädaudiologische Diagnostik und Therapie von Hörstörungen im Kindesalter.* *Monatschrift Kinderheilkunde* 139 (1991) 789 - 802.
- [29] Hecox K, Galambos R: Brainstem auditory evoked responses in human infants and adults. *Arch Otolaryngol* 99 (1974) 30-33
- [30] Heß S: *Frequenzspezifische Hirnstammaudiometrie bei gesunden Früh- und Neugeborenen.* Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 2002
- [31] Hoth S: Die Kategorisierung von Hörstörungen anhand der Latenzabweichung in der BERA. *Laryng. Rhinol. Otol.* 66 (1987) 655-660

- [32] Hung KL: Auditory brainstem responses in patients with neonatal hyperbilirubin encephalopathy. *Brain Dev* 11 (1989) 297-301
- [33] Hyde ML, Matsumo N, Alberti PW: The normative basis of click and frequency specific BERA in high-risk-infants. *Acta Otolaryngol* 103 (1987) 602-611
- [34] Jacobson JT: Normative aspects fo the pediatric auditory brainstem response. *J otolaryngol Suppl.* 14 (1985) 7-11
- [35] Johnson L: Yet another expert opinion on bilirubin toxicity! *Pediatrics.* 89 (1992) 829-831
- [36] Joseph PR: Hyperbilirubinemia in the term infant. *N Y State J Med.* 92 (1992) 221-222
- [37] Kaga K, Kitazumi E, Kodama K: Auditory brain-stem responses of kernicteric infants. *Int. J Pediatr Otorhinolaryngol* 1 (1979) 255-264
- [38] Katona G, Farkas Z, Revai K, Szabo M: Fallow-up study of patients with neonatal icterus using acoustic evoked potential audiometry. *Orv Hetil.* 130 (1989) 1001-1004.
- [39] Kennedy CR, Kimm L, Dees DC, Evans PI, Hunter M., Lenton S., Thoton RD: Otoacoustic emission and auditory brainstem responses in the newborn. *Arch Dis Child* 66 (1991) 1124-1129
- [40] Lang F: *Pathophysiologie, Pathobiochemie.* 4. Aufl., Enke, Stuttgart, 1990 S.234-36
- [41] Langman J: *Medizinische Embryologie.* 8. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1989
- [42] Largo RH: Wachstum und Entwicklung. In Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (Hrsg): *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis.* Springer, Berlin, Heidelberg, New York usw., 2001
- [43] Lehnhardt E: *Praxis der Audiometrie.* 7.Aufl., Thieme, Stuttgart, 1996
- [44] Lenarz T: ERA bei retrocochleären Hörstörungen. *Laryng. Rhinol. Otol.* 67 (1988) 123-128
- [45] Levi H, Tell L, Feinmesser M, Gafni M, Sohmer H: Early detection of hearing loss in infants by auditory nerve and brainstem responses. *Audiology* 22 (1983) 181-188
- [46] Lippert KL: Frühe AEP mit Click- Schallreizen. Subjektive Audiometrie und akustisch evozierte Potentiale. R. Groß, Bingen
- [47] Löwe A, Hildmann A: Hörmessungen bei Kindern - Eine Einführung für die klinische, pädagogische und pädiatrische Praxis sowie für die Arbeit in Kinderhörzentren. *Heidelberger Sonderpädagogische Schriften, Band 16,* 3.Aufl., Edition Schindele, 1994

- [48] Mandal AK, Mehra IN, Narcung A, Raghunathan M, Watia BN: Brainstem evoked response audiometry in neonates. *Indian Pediatr* 26 (1989) 566-70
- [49] Mason S: The auditory brainstem response (ABR). *Arch Dis Child* 63 (1988) 465-467
- [50] Matschke RG: Untersuchung zur Reifung der menschlichen Hörbahn. Thieme, Stuttgart, 1993
- [51] Maurer K, Leitner H, Schäfer E: Akustisch evozierte Potentiale (AEP). Methode und klinische Anwendung. Enke, Stuttgart, 1982
- [52] Meyer C, Witte J, Hildmann A, Hennecke KH, Schunck KU, Maul K, Franke U, Fahnenstich H, Rabe H, Rossi R, Hartmann S, Gortner L: Neonatal screening for hearing disorders in infants at risk: incidence, risk factors and follow up. *Pediatrics* 104 (1999) 900-904
- [53] Moor EJ: Bases of Auditory Brainstem Evoked Responses. Grune & Stratton, New York 1983
- [54] Nakamura H, Takada S, Shimabuku R, Matsuo M, Matsuo T, Negishi H: Nerve and brainstem responses in newborn infants with Hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 75 (1985) 703-708
- [55] Neumann K, Gall V, Berger R.: Neugeborenen screening in Hessen, Deutschland – ein Pilotprojekt. *International Pediatrics* 16 (2001)
- [56] Newman TB, Maisels MJ.: Does hyperbilirubinemia damage the brain of healthy fullterm infants? *Clin Perinatol* 17 (1990) 331-358
- [57] Newman TB, Maisels MJ: Evaluation and treatment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. *Pediatrics* 89 (1992) 808-816
- [58] Perlman M, Fainmesser P, Sohmer H, Tamaris H, Wax Y, Pevsmer B: Auditory nervbrainstem evoked responses in hyperbilirubinemic neonates. *Pediatrics* 72 (1983) 658-664
- [59] Plath P: Das Hörorgan und seine Funktion - Einführung in die Audiometrie. 5. Aufl., Edition Marhold im Wissenschaftsverlag V. Spiess, 1992
- [60] Plath P: Frühdiagnostik und Therapie von Hörstörungen bei Kindern in den ersten Lebensmonaten. *Laryngol Rhino Otologie* 63 (1984) 133-135
- [61] Ptok M: Das schwerhörige Kind. *Dt. Ärztebl.* 94 (1997) 1558-1563
- [62] Radü HJ: Screening-Untersuchung im Kindesalter - Hörscreening-Eine Notwendigkeit?. *Laryngo Rhino Otologie* 67 (1988) 304-306
- [63] Raymond T: Probable mechanisms underlying kernicteric hearing loss. *Acta Otolaryngologica Suppl* 221 6-41
- [64] Roll C, Burau A, Rödel R, Hanssler L: Frühe akustisch evozierte Hirnstammpotentiale bei reifen Neugeborenen. *Perinatal Medizin* 314 (1993) 100

- [65] Röpke E.; Untersuchungen zum Hörvermögen Frühgeborener mittels transitorisch evozierter otoakustischer Emissionen. Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 1998
- [66] Schaub B, Ohrt B, Wolke D, Riegel K: Multizentrische prospektive Beobachtungs - Kohortenstudie im Dr. von Haunerschen Kinderspital der Univ. München 1985/86
- [67] Schauseil – Zipf U, von Wedel H: Hörscreening mittels akustisch evozierter Hirnstammpotentiale bei Neugeborenen und Säuglingen. Klin. Pädiat. 200 (1988) 324-329
- [68] Schedle A, Diethelm K.: The effect of hyperbilirubinemia and phototherapie on the behavior organization of newborn infants. Klin Psychol Psychopathol Psychother. 3 (1988) 34-45
- [69] Scherer AJ: Frequenzspezifische Hirnstammaudiometrie (Notched – Noise - BERA) - Eine Validitätsstudie. Inagural-Dissertation, Frankfurt am Main, 1995
- [70] Schiebler TH, Schmidt W (Hrsg): Anatomie – Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen. 5. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1991 S. 723-36
- [71] Schmid C: Statistische Datenanalyse (Vorlesung im SS 00) Universität Ulm <http://www.uni-ulm.de/~cschmid/v2000s/>
- [72] Schorn K: Die Früherfassung der kindlichen Schwerhörigkeit. Dt. Ärztebl. 90, (1993) 1999-2006
- [73] Schwoebel A: Hyperbilirubinemia: new approaches to an old problem. J Perinat Neonatal Nurs.11 (1997) 78-79.
- [74] Seidman DS, Ergaz Z, Paz I, Laos A, Revel –Vilk S, Stevenson DK, Gale R: Predicting the risk of jaundice in fullterm healthy newborns: a prospective population-based study. J Perinatol 19 (1999) 564-567
- [75] Sininger YS, Abdala C, Cone-Wesson B: Auditory threshold sensitivity of the human neonate as measured by the auditory brainstem response. Hearres 104 (1997) 27-38
- [76] Sitka U, Rasinski C, Gall V: Kontrolle der Kochleafunktion ikterischer Neugeborener mittels transitorisch evozierter otoakustischer Emissionen. Perinatal Medizin 8 (1996) 48-52
- [77] Sitka U, Rehm K, Rasinski C:Hörscreening neugeborener Kinder mit Risikofaktoren für eine Hörstörung. Klin. Pädiatr. 210 (1998) 70-76

- [78] Speer CP: Icterus neonatorum und Hyperbilirubinämie. In Lentze MJ, Schaub J.,Schulte FJ, Spranger J. (Hrsg): Pädiatrie: Grundlagen undPraxis. Springer Berlin, Heidelberg, New York usw, 2001, S. 424-428
- [79] Speer CP. Grundlagen der Neonatologie.In Lentze MJ, Schaub J.,Schulte FJ, Spranger J. (Hrsg): Pädiatrie: Grundlagen undPraxis. Springer, Berlin, Heidelberg, New York usw, 2001, 388-394
- [80] Starr A, Amilie R, Martin W, Sander S: Development of auditory function in newborn infants revealed by auditory brainstem potentials. Pediatrics 60 (1977) 831-839
- [81] Stevens JC, Webb HD, Hutchison J, Connell J, Smith MF, Buffin JT: Click evoked otoacoustic emission compared with brainstem electric respons. Arch Dis Child. 64 (1989) 1105-1111
- [82] Stockhausen v. HB: Indikation zur Therapie eines Icterus neonatorum Pädiat. Prax. 45 (1993) 385-392
- [83] Suchodoletz v. W, Wolfram I: Frühe akustisch evozierte Potentiale (FAEP) bei Kindern mit Sprachentwicklungsstörungen. Klin Pädiatr. 208 (1996) 290-293
- [84] Tan KL, Skurr BA, Yip YY: Photptherapie and the brain-stem auditory evoked response in neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 1992 306-308
- [85] Thieme K: Hörscreening mittels otoakustischer Emmissionen bei gesunden Neugeborenen. Halle, Univ., Med. Fak., Diss. 1996
- [86] Thivierge J, Cote R: Brainstem auditory evoked response : Normative study in children and adults. Electrencephalogr. Clin Neurophysiol 77 (1990) 479-484
- [87] Thoma J, Gerull G, Mrowinski D: A long - term study of hearing in children following neonatal hyperbilirubinemia. Arch Otorhinolaryngol. 243 (1986) 133-137
- [88] Vohr BR, Lester B, Rapisardi G, O'Dea C, Brown L, Peuckert M, Cashore W: : Abnormal brainstem function correlates with acoustic cry features in term infants with hyperbilirubinemia. Pediatrics 115 (1989) 303-307
- [89] Weerda H: Hals – Nasen - Ohrenheilkunde. 2.Aufl., Enke, Stuttgart, 1994, S. 1-12
- [90] Wendler J, Seidner W, Kittel G, Eysholdt U: Lehrbuch der Phoniatrie und Pädaudiologie. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart, 1996
- [91] Wennberg RP, Ahlfors CE, Bickers R, McMurtry CA, Shettler JL: Abnormal auditory brainstem responses in a newborn infant with hyperbilirubinemia: improvment with exchange transfusion. J Pediatr 100 (1982) 624-626

- [92] Wiese: Neonatale Hyperbilirubinämie. Monatsschrift Kinderheilkunde 131 (1983) 193-203
- [93] Witt G: Diagnostik von Hörstörungen im Kindesalter. pais, (1993) 125 - 128
- [94] Zenner HP, Hildmann H: Frühdiagnostik und Therapie von Hörstörungen beim Säugling und Kleinkind. Dt Ärztebl. 94 (1997) 1016–1019
- [95] Zenner H:, Die Kommunikation des Menschen: Hören und Sprechen. In Schmidt RT, Thews G. (Hrsg.): Physiologie des Menschen mit 100 Tabellen. 27. Auflage, Springer, Berlin, 1997, S. 259-77

8 Anhang

Meßwerte

Neugeborene mit Hyperbilirubinämie - Einfachmessung

Nummer	Lebenstag	SBK in µmol/l	Latenz		IPL I - V	
			rechts	links	rechts	links
1	3	288	7,52	7,53	4,78	4,73
2	5	300	8,52	7,42	3,60	4,17
3	4	292	7,68	7,45	4,00	3,83
4	4	275	7,42	6,95	4,60	4,83
5	3	292	7,60	7,87	4,15	3,95
6	3	250	7,67	7,33	4,73	4,62
7	4	276	7,60	7,52	4,45	4,32
8	2	267	7,28	7,42	4,83	4,70
9	5	282	7,13	7,03	4,12	4,48
10	3	278	7,63	7,77	4,92	4,85
11	5	340	7,63	7,85	5,03	5,07
12	4	306	7,55	7,70	5,10	5,17
13	5	330	7,20	7,28	4,68	4,88
14	5	310	7,00	6,90	4,55	4,45
15	3	276	8,55	8,12	5,70	5,45
16	3	285	7,47	7,48	4,75	4,80
17	3	270	7,13	7,25	4,48	4,67
18	4	365	8,05	8,18	5,48	5,66
19	5	436	7,23	7,17	4,40	4,35
20	4	370	7,30	7,10	4,85	4,72
21	5	357	7,56	7,75	4,74	4,98
22	5	286	8,20	8,47	5,33	5,60
23	3	273	7,57	7,44	4,82	4,89
24	4	293	7,70	7,57	4,96	4,89
25	4	341	7,44	7,70	5,05	5,49
26	4	414	8,44	8,51	5,63	5,63

Neugeborene ohne Hyperbilirubinämie

Num- mer	Meß- tag	Lebenstag	SBK in µmol/l	Latenz		IPL I - V	
				rechts	links	rechts	links
1		4		8,02	7,97	5,55	5,43
2		4		7,85	7,67	5,05	5,02
3		4		7,34	7,25	4,77	4,90
4		5		7,45	7,17	4,75	4,52
5		4		8,00	7,47	4,55	5,15
6		4		7,75	7,32	4,00	4,47
7		4		7,00	7,20	4,58	4,73
8		3		7,27	7,27	4,72	4,60
9		4		7,07	7,10	4,50	4,53
10		2		7,20	7,02	4,45	4,45
11		3		7,48	7,70	4,62	4,90
12		2		7,37	7,52	5,20	4,85
13		3		7,33	7,44	4,52	4,64
14		5		7,43	7,37	4,62	4,76
15		3		7,64	7,77	4,76	4,89
16		3		7,70	7,40	4,71	4,72
17		3		7,77	7,97	5,02	5,36
18		4		7,70	7,84	4,82	4,89
19		3		7,90	7,70	4,69	4,69
20		10		7,50	7,37	4,96	4,92
21		4		7,43	7,84	4,72	5,09
22		3		7,67	7,90	5,49	5,16
23		4		7,64	7,77	4,82	5,02
24		4		7,70	7,26	4,85	4,45
25		6		8,24	8,17	5,02	5,09

Neugeborene mit Hyperbilirubinämie – Zweifachmessung

1	1	3	288	7,52	7,53	4,78	4,73
2	1	5	300	8,52	7,42	3,60	4,17
3	1	4	292	7,68	7,45	4,00	3,83

Num- mer	Meß- tag	Lebenstag	SBK in µmol/l	Latenz		IPL I - V	
				rechts	links	rechts	links
4	1	5	436	7,23	7,17	4,40	4,35
5	1	6	370	7,30	7,10	4,85	4,72
6	1	5	357	7,56	7,75	4,74	4,98
7	1	5	286	8,20	8,47	5,33	5,60
8	1	3	273	7,57	7,44	4,82	4,89
9	1	4	275	7,42	6,95	4,60	4,83
10	1	3	292	7,60	7,87	4,15	3,95
11	1	3	250	7,67	7,33	4,73	4,62
12	1	4	276	7,60	7,52	4,45	4,32
13	1	2	267	7,28	7,42	4,83	4,70
14	1	5	282	7,13	7,03	4,12	4,48
15	1	3	278	7,63	7,77	4,92	4,85
16	1	5	340	7,63	7,85	5,03	5,07
17	1	4	306	7,55	7,70	5,10	5,17
18	1	5	330	7,20	7,28	4,68	4,88
19	1	4	293	7,70	7,57	4,96	4,89
20	1	4	341	7,44	7,70	5,05	5,49
1	2	4	180	7,45	7,53	4,80	4,82
2	2	7	210	7,00	6,88	3,85	4,33
3	2	5	200	7,60	7,55	4,02	3,82
4	2	11	135	7,17	7,60	4,35	4,85
5	2	7	241	7,84	7,23	5,76	4,35
6	2	6	245	7,51	7,80	4,69	5,02
7	2	8	181	8,24	8,20	5,36	5,23
8	2	4	238	7,70	7,03	5,09	4,49
9	2	6	215	7,22	7,03	4,42	4,48
10	2	6	202	7,67	7,82	4,90	5,30
11	2	4	148	7,34	7,30	4,72	4,72
12	2	5	202	7,38	7,22	4,55	4,45
13	2	4	216	7,40	7,47	4,83	4,72
14	2	7	240	7,65	7,62	4,30	4,58
15	2	4	200	7,65	7,65	4,90	4,85
16	2	7	240	7,62	7,62	4,93	5,05

Num- mer	Meß- tag	Lebenstag	SBK in µmol/l	Latenz		IPL I - V	
				rechts	links	rechts	links
17	2	6	200	7,81	7,83	5,41	5,15
18	2	7	224	7,32	7,38	4,77	4,58
19	2	7	206	7,64	7,57	4,82	4,82
20	2	7	251	7,53	7,50	4,83	4,82

Neugeborene mit Hyperbilirubinämie - Dreifachmessung

1	1	2	215	7,45	7,55	4,73	4,70
2	1	3	225	7,73	7,65	4,32	3,83
3	1	3	240	7,84	7,43	4,25	3,90
4	1	4	282	7,17	7,16	4,38	4,45
5	1	4	305	7,43	7,30	5,09	5,16
6	1	3	304	7,61	7,96	4,76	5,28
7	1	3	210	8,08	8,47	5,65	5,31
8	1	2	231	7,44	7,77	4,69	4,99
1	2	3	288	7,52	7,53	4,78	4,73
2	2	5	300	8,52	7,42	3,60	4,17
3	2	4	292	7,68	7,45	4,00	3,83
4	2	5	436	7,23	7,17	4,40	4,35
5	2	6	370	7,30	7,10	4,85	4,72
6	2	5	357	7,56	7,75	4,74	4,98
7	2	5	286	8,20	8,47	5,33	5,60
8	2	3	273	7,57	7,44	4,82	4,89
1	3	4	180	7,45	7,53	4,80	4,82
2	3	7	210	7,00	6,88	3,85	4,33
3	3	5	200	7,60	7,55	4,02	3,82
4	3	11	135	7,17	7,60	4,35	4,85
5	3	7	241	7,84	7,23	5,76	4,35
6	3	6	245	7,51	7,80	4,69	5,02
7	3	8	181	8,24	8,20	5,36	5,23
8	3	4	238	7,70	7,03	5,09	4,49

9 Thesen

- 1 Das unkonjugierte Bilirubin ist bei der Ausschöpfung der Albuminbindungskapazität auf Grund seiner lipophilen Eigenschaften Blut-Hirn-Schranken-gängig und schädigt so vor allem neben den Kerngebieten des Gehirns die sehr bilirubinempfindlichen Strukturen der zentralen Hörbahn.
- 2 Das bei Serumbilirubinkonzentrationen von über 500 $\mu\text{mol/l}$ (29mg/dl) drohende Krankheitsbild des Kernikterus ist demzufolge kombiniert mit nicht reversiblen, dauerhaften Schädigungen der zentralen Hörbahn mit hochgradiger Schwerhörigkeit oder Taubheit.
- 3 Beim Erreichen kritischer Werte einer Hyperbilirubinämie kommen deshalb therapeutische Maßnahmen, wie eine Phototherapie und Austauschtransfusion, zum Einsatz.
- 4 Während die Therapiegrenzen für eine Hyperbilirubinämie infolge eines hämolytischen Geschehens seit langem festgeschrieben sind, waren die Therapiegrenzen für eine unkonjugierte Hyperbilirubinämie nicht hämolytischen Ursprungs lange Zeit strittig.
- 5 Mit der Hirnstammaudiometrie besteht die Möglichkeit, toxische Bilirubinschädigungen der Hörbahn in Form von Latenzverlängerungen rechtzeitig zu erkennen und so eventuell die Therapiegrenzen für eine Phototherapie mit festzulegen. Dieses Anliegen war Ziel der durchgeführten Arbeit.
- 6 Die Frage der möglichen Korrelation zwischen Serumbilirubinkonzentration und der Latenz der Welle V nach Jewett sowie der Interpeaklatenz der Wellen I und V in der Hirnstammaudiometrie wurde geprüft an einem Kollektiv von 26 reifen Neugeborenen mit Serumbilirubinkonzentrationen zwischen 250 und 436 $\mu\text{mol/l}$. Diese Meßwerte wurden den Werten einer Kontrollgruppe von nicht ikterischen bzw. gering ikterischen Neugeborenen (Serumbilirubinkonzentration < 150 $\mu\text{mol/l}$) gegenübergestellt.

- 7 Zur Klärung der Frage wurden bei ikterischen Neugeborenen zu dem Ableitungen der akustisch evozierten Hirnstammpotentiale auch im Verlauf an 2 (20 Neugeborene) und 3 (8 Neugeborene) Tagen bei wechselnden Serumbilirubinkonzentrationen durchgeführt.
- 8 Zur Ableitung der akustisch evozierten Hirnstammpotentiale wurde das Hirnstammaudiometer Evoselect der Firma Pilot Blankenfeld benutzt. Die Untersuchungen der Neugeborenen erfolgte in einem doppelwandigen, ausgeschalteten Inkubator in der postprandialen Ruhephase der Kinder, so daß keine Sedierung notwendig wurde.
- 9 Der Vergleich der Hirnstammaudometrieergebnisse von ikterischen Neugeborenen mit denen der Neugeborenen der Kontrollgruppe zeigte keine signifikanten Unterschiede in der Länge der Latenzen V und der Interpeaklatenzen I – V. Die Medianwerte und Standardabweichungen für die ikterischen Kinder lagen für die Latenz V bei 7,54 ms und 0,42, für die Interpeaklatenz I – V bei 4,79 ms und 0,47, die der nicht ikterischen Kinder bei 7,51 ms und 0,30 und 4,77 ms und 0,30.
- 10 Die Ableitung der akustisch evozierten Potentiale an bis zu 3 aufeinanderfolgenden Tagen bei den ikterischen Kindern mit niedrigen und hohen Serumbilirubinkonzentrationen (ansteigender – hoher – abfallender Wert) erbrachte keine signifikanten Latenz- und Interpeaklatenzverlängerungen im Sinne der Hörbahnschädigung durch Bilirubin
- 11 Für alle, die an der Studie beteiligten ikterischen Neugeborenen kann gesagt werden, daß Serumkonzentrationen zwischen 250 und 436 $\mu\text{mol/l}$ (15 – 26 mg/dl) keine manifeste mit der Hirnstammaudiometrie diagnostizierbare Schädigung von Hörnerv und / oder Hörbahn im Stammhirnbereich hervorrufen.
- 12 Es können somit Therapieansätze unterstützt werden, die eine abwartende Haltung bei der Therapie der unkonjugierten, nicht hämolytisch verursachten Hyperbilirubinämie des Neugeborenen bis zu Werten von 340 – (400) $\mu\text{mol/l}$ empfehlen.

Erklärung

Ich erkläre hiermit, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig ohne unzulässige Hilfe Dritter und ausschließlich unter Nutzung der angegebenen Hilfsmittel erstellt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Erkenntnisse sind mit der Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Diese Arbeit ist meine erste Promotion. Frühere Promotionsversuche habe ich nicht unternommen.

A handwritten signature in black ink, reading "Karz Rüssel". The signature is written in a cursive style with a long horizontal stroke at the end.

Publikationen von Ergebnissen dieser Arbeit

Teilergebnisse dieser Arbeit sind angemeldet als Beitrag für:

- die 28. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin. 27. – 29. Juni 2002 in Mainz.
- den XVIII. European Congress of Perinatal Medicine. 19. – 22. Juni 2002 in Oslo

Lebenslauf

Name	Meusel
Geburtsname	Breitenborn
Vorname	Karin
Geburtsdatum	10. März 1970
Geburtsort	Sömmerda
Familienstand	verheiratet
Nationalität	deutsch

Ausbildung

1976 bis 1986	Polytechnische Oberschule in Halle
1986 bis 1988	Erweiterte Oberschule in Halle
1988 bis 1989	Technisches Vorpraktikum in der Maschinenfabrik Halle
1989 bis 1991	Studium der Verfahrenstechnik an der TH Merseburg
1991 bis 1998	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle
02/1998 bis 09/1998	Ärztin im Praktikum in der Kinderheilkunde des Krankenhauses am Rosarium Sangerhausen
10/1998 bis 08/1999	Ärztin im Praktikum / Weiterbildungsassistentin in der Kinderchirurgie des St. Barbara-Krankenhauses Halle
09/1999 bis 04/2000	Schwangerschaft und Elternzeit
seit 05/2000	Weiterbildungsassistentin in der Kardiologisch – Angiologischen Gemeinschaftspraxis Dr. S. Heinemann / Dr. A. Köhler Halle

Danksagung

Recht herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. habil. U. Sitka von der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Martin-Luther-Universität Halle- Wittenberg für die Überlassung des Themas und die kontinuierliche wissenschaftliche Anleitung während der notwendigen Messungen, deren Auswertung und der Entstehung der vorliegenden Arbeit.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Ch. Rasinski, Oberärztin an der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die Bereitstellung von Meßergebnissen.

Auch bei Frau Dr. rer. nat. Ch. Lautenschläger vom Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik bedanke ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Dr. rer. nat. D. Anft von der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg für wichtige Hinweise im Umgang mit dem BERA - Meßgerät und der Wertung der Messungsergebnisse, bedanken.

Ein besonderer Dank gilt Frau S. Berner, MTA der Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die umfangreiche Unterstützung bei der Durchführung der BERA - Untersuchungen an den Neugeborenen.