

**Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten,**

**Plastische und ästhetische Operationen**

**der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Rudolf Hagen**

**Zeitgangmessung mit phasenkorrigierten Stimuli**

**Inaugural – Dissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Claudia Hilse**

**geboren in Backnang**

**Würzburg, Mai 2009**

Referent: Priv.- Doz. Dr. Ing. habil. Mario Cebulla

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Hagen

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14. September 2009

Die Promovendin ist Ärztin.

Für meine Eltern Maria und Reinhard Hilse sowie meine Schwester Cornelia Hilse.

### **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>EINFÜHRUNG IN DIE GRUNDLAGEN</b>	<b>5</b>
2.1	Begriffserklärung	5
2.2	Anatomische und physiologische Grundlagen	6
2.3	Ursachen und Prävalenz kindlicher Hörstörungen	10
2.4	Diagnostik frühkindlicher Hörstörungen	13
2.4.1	Universelles Neugeborenenhörscreening	13
2.4.2	Akustisch evozierte Potentiale	15
2.4.2.1	Entstehung und Registrierung akustisch evozierter Potentiale	15
2.4.2.2	Eigenschaften der frühen akustisch evozierten Potentiale	18
2.4.2.3	Auditorische steady-state Antworten	20
2.5	Zeitgang-BERA	21
2.6	Laufzeitkorrigierte Reize	23
<b>3</b>	<b>METHODE UND PATIENTENGUT</b>	<b>25</b>
3.1	Allgemeines	25
3.2	Studiengruppe 1	26
3.3	Messtechnik	28
3.4	Verwendete Stimuli	30
3.5	Untersuchungsablauf	33
3.6	Auswertung	36
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>38</b>
4.1	Auswertung der Messbedingungen	38
4.2	Ergebnisse der Studiengruppe 1	41
4.3	Ergebnisse der Studiengruppe 2	49
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>52</b>
5.1	Studiengruppe 1	52
5.2	Studiengruppe 2	59
5.3	Zeitgang-BERA	62
5.4	WüChirp2005	64
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>70</b>

## 1 Einleitung

Weltweit liegt die Häufigkeit behandlungsbedürftiger Hörstörungen in der Gruppe der Neugeborenen zwischen einem und sechs pro 1.000 Kindern [28]. Eine frühe Diagnose und Therapie ist entscheidend, um die Störungen von Hören, Sprache und sozialer Entwicklung der betroffenen Kinder zu verringern bzw. zu vermeiden [34, 60, 42]. Vor Einführung großflächiger objektiver Früherkennungsmaßnahmen erfolgten Hörprüfungen an Neugeborenen auf der Basis subjektiver Methoden und wurden nur bei begründetem Verdacht auf eine Hörstörung von audiologischen Untersuchungen gefolgt. Relevante Hörstörungen wurden so fernab der international geforderten Zeitgrenze des vollendeten 3. Lebensmonats [38, 39, 40, 60, 93] erkannt [20, 32, 43, 55, 75]. In Deutschland liegt der Diagnosezeitpunkt hochgradiger Hörstörungen bei etwa 18 bis 30 Monaten, die Therapie erfolgt bis zu vier Monate verzögert [55, 75]. Geringere oder unilaterale Hörverluste werden in Abhängigkeit vom Ausmaß unter Umständen erst im Grundschulalter erkannt [42, 43].

Das periphere Hörorgan ist bereits zum Geburtstermin weitgehend entwickelt [56], die neuronalen Strukturen des Hörsystems reifen hingegen bis zum Abschluss des 3. Lebensjahres weiter. Diese Reifungsvorgänge finden nur unter akustischer Stimulation bei einem funktionierenden Sinnesorgan statt [45, 56]. Erfolgt keine Versorgung mit einem Hörgerät oder einem Cochlea-Implantat, können schon einseitig leichtgradige Hörverluste irreversible Kommunikations- und Entwicklungsstörungen zur Folge haben [42]. Beide Therapieformen zeigen die besten Erfolge bei möglichst frühzeitigem Beginn [6, 13, 43, 54].

Die Entwicklung durchführbarer Methoden zur Hörprüfung von Neugeborenen und genaue Kosten-Nutzen-Analysen führten zur Forderung der Einführung eines universellen Neugeborenen-Hörscreenings seitens der Weltgesundheitsorganisation (1995) [93] und den Positionspapieren der National Institutes of Health (1993) [61, 72], des Joint Committee on Infant Hearing (1994, 2000, 2007) [38, 39, 40] und der European Consensus Development Conference of Neonatal Hearing Screening (1998) [70].

Otoakustischen Emissionen (OAE) und akustisch evozierten Potentiale (AEP) sind nicht-invasive, objektive Messverfahren, die keine aktive Mitarbeit des Patienten

erfordern und unabhängig von der Vigilanz durchführbar sind [48]. Beide Verfahren sind in den ersten Tagen nach der Geburt anwendbar. Deshalb sind sie prinzipiell für ein Hörscreening bei Neugeborenen geeignet [1, 15, 26, 29, 11, 74, 76]. Für beide Methoden existieren Algorithmen für automatisierte Verfahren, die keiner subjektiven Bewertung durch einen erfahrenen Untersucher erfordern, was eine Anwendung durch geschultes Personal ermöglicht [1, 8, 9, 29, 37, 65, 76, 83, 88].

Die bevorzugte Methode zur Erfassung otoakustischen Emissionen beim Hörscreening sind die transitorisch evozierten otoakustischen Emissionen (TEOAE) und die Distorsionsprodukte otoakustische Emissionen (DPOAE). Der größte Nachteil der OAE besteht darin, dass ihre Quellen die äußeren Haarzellen sind. Nachweisbare OAE weisen so ein intaktes Innenohr nach, zentralere Störungen werden jedoch nicht erfasst [48, 68].

Das Krankheitsbild der neuralen Schwerhörigkeit betrifft aktuellen Veröffentlichungen nach bis zu 10 % der hörgestörten Neugeborenen [24, 39]. Bei Einsatz von OAE zum Hörscreening werden Kinder, die unter dieser Form der Hörstörung leiden, fälschlich als normalhörend eingestuft, weil die äußeren Haarzellen intakt sind [17, 24, 47, 71]. Ein auf OAE-Technik basierendes Screeningverfahren hat deshalb prinzipiell nicht die für ein Screening erforderliche Sensitivität von  $> 99\%$  (d.h. nicht annähernd alle hörgeschädigten Kinder werden durch den Test erkannt). AEP-Methoden haben eine höhere Sensitivität, weil sich mit ihnen neben dem Innenohr die Hörbahn bis zum Hirnstamm überprüfen lässt [1, 8, 11, 66]. Werte der Spezifität (Kinder, die fälschlicherweise ein auffälliges Screening-Ergebnis haben) schwanken je Untersuchungsmodus und verwendetem Verfahren, z.B. 96 % [1] und 82,4 % [76] bei OAE-Verfahren, bei den FAEP-basierenden Methoden werden Werte bis zu 98,8 % erreicht [78]. Häufiger Grund hierfür ist eine transiente Hörstörung durch Cerumen und nachgeburtlich verbliebene Flüssigkeit im äußeren Gehörgang des Säuglings, die besonders bei der OAE-Technik zu Fehlmessungen führt [76]. Eine niedere Spezifität wiederum erhöht die Kosten durch nachträgliche zeitaufwendige Diagnostik (Follow-up). Weitere Nachteile häufiger falsch-positiver Ergebnisse sind die negativen Auswirkungen auf die Eltern-Kind Bindung, eine unnötige Verunsicherung der Eltern und dadurch eine verminderte Akzeptanz eines universellen Hörscreenings. Der OAE-

Technik wird beim Hörscreening trotzdem oft der Vorzug gegeben, weil der Zeitaufwand bei AEP-Messungen gegenüber OAE-Messungen größer ist [76].

Der relativ hohe zeitliche Aufwand lässt sich durch Verbesserung der Methodik verringern. Stürzebecher et al. stellten 2003 das AEP-Verfahren der „hohen Reizratentechnik“ vor, bei dem unter hohen Klick-Reizraten entstehende Überlappungsantworten (auditorische steady-state Antworten/ responses, ASSR) mittels statistischer Tests schnell im Sinne eines ja/nein-Ergebnisses detektiert werden können [9, 88]. Dieses Messverfahren wurde bereits auf seine klinische Tauglichkeit hin überprüft. Zusammen mit dem einfach zu bedienenden Screeninggerät BERAphon<sup>®</sup> ist der Zeitaufwand demnach mit dem eines auf OAE-basierten Verfahrens zu vergleichen [9].

Diese Studie beschäftigt sich mit der Kombination bekannter Verfahren zur Optimierung der Reizmethodik der AEP, um möglichst große Amplituden der evozierten Antwortpotentiale zu erreichen. Große Antwortamplituden sind für die Verbesserung der AEP-Methode hinsichtlich dem zeitlichem Untersuchungsaufwand unverzichtbar, da evozierte Potentiale umso schneller mit Hilfe statistischer Tests vom allgemeinen EEG- Rauschen differenziert werden können, je größer sie sind.

Mentale und myogene Potentiale durch Wachheit und Bewegungen der Kinder haben störenden Einfluss auf die Untersuchungen mit AEP-Technik. Durch möglichst große Amplituden der evozierten Potentiale wird auch die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass sie vom Test von stationären oder nicht-evozierten Potentialen unterschieden und als Antwort erkannt werden. Außerdem werden die Messungen unabhängiger von störenden Außeneinflüssen wie den Lautstärkepegel der Umgebung. Große Amplituden der Potentiale führen also zu einer Einsparung von Untersuchungszeit und einer Erhöhung der Validität der Messmethode.

Mit der Zeitgang-BERA [21, 22] soll an dieser Stelle ein FAEP-Verfahren untersucht werden, das eine hohe diagnostische Information ermöglicht. Es handelt sich um ein Verfahren mit einer hohen Klick-Reizrate, bei dem in einem Messdurchgang Informationen über sechs Dezibelbereiche erlangt werden. Für ein Hörscreening ist lediglich die Überprüfung einer (nicht) vorhandene Reaktion auf einen Pegelwert in

Schwelennähe üblich. In Verbindung mit dem BERAPHON<sup>®</sup> erwies sich die Zeitgang-BERA bereits im Würzburger universellen Hörscreening von 1997 bis 2001 als einfach anwendbare Methode hoher Validität [78, 79].

BERA-Screening-Methoden, wie auch die klassische Zeitgang-BERA verwenden üblicherweise breitbandige Klickreize, die alle Frequenzbereiche der Cochlea anregen [7, 65]. Allerdings überlagern sich die Einzelantworten auf einen Klick-Reiz durch die frequenzabhängigen Laufzeitunterschiede der Wanderwelle. Das ermittelte Summenpotential entspricht so nicht der Summe aller Antworten der angeregten Frequenzbereiche [35, 57]. Seit 1990 wurden breitbandige Synchronisationsreize vorgeschlagen, die diese Laufzeitunterschiede kompensieren und zu größeren Antwortamplituden als Klicks führen [52]. Dau et al. wiesen 2000 die Effizienz solcher verschieden konstruierter „Chirp-Reize“ nach [12].

Diese Arbeit soll untersuchen, ob Stufenreize die aus laufzeitkorrigierten Reizen aufgebaut sind, auch zu einer nachweisbaren Qualitätsverbesserung der Antwortpotentiale der Zeitgang-BERA im Vergleich zu üblichen Klick-Stufenreizen führen.

Alle Untersuchungen erfolgten im Rahmen des universellen Neugeborenen-Hörscreenings an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg an Neugeborenen.



## 2 Einführung in die Grundlagen

### 2.1 Begriffserklärung

#### Schalldruckpegel

Der Schalldruckpegel ist ein logarithmisches Maß zur Beschreibung der Stärke eines Schallereignisses. Die logarithmische Einheit wurde gewählt, weil die subjektive Lautheitsempfindung nicht linear mit dem Schalldruck, sondern ungefähr linear mit dem Logarithmus des Schalldrucks wächst. In der Akustik werden Schalldruckpegel grundsätzlich in Dezibel (dB) angegeben.

Es gilt:

$$\text{Schalldruckpegel (dB)} = 20 \times \log p_1/p_0$$

Dabei ist  $p_1$  der Schalldruck, zu dem der dB-Wert gehören soll und  $p_0$  ein Referenzschalldruck. Je nach gewählten Referenzschalldruck ( $p_0$ ) erhält der jeweilige Schallpegel eine unterschiedliche Bezeichnung.

Die Angabe „Sound Pressure Level“ (SPL) bedeutet, dass die Konstante  $p_0$  unabhängig von der Reizfrequenz den Wert 20  $\mu\text{Pa}$  hat.

Der Zusatz „normal Hearing Level“ (nHL) wird der Frequenzabhängigkeit des minimalen wahrnehmbaren Schalldrucks gerecht. Bezugswert ist die Ruhehörschwelle bei der jeweiligen Frequenz von Normalhörenden [6, 19, 81].

#### Bewerteter Schalldruckpegel

Die Frequenz (Einheit Hertz, Hz) des Gehörten beeinflusst die Intensität der Hörempfindung. Am empfindlichsten reagiert das Ohr auf Frequenzen zwischen 1 kHz und 4 kHz. Höhere und niedrigere Frequenzen benötigen eine höhere Intensität, um eine Hörempfindung auszulösen [6, 19, 81].

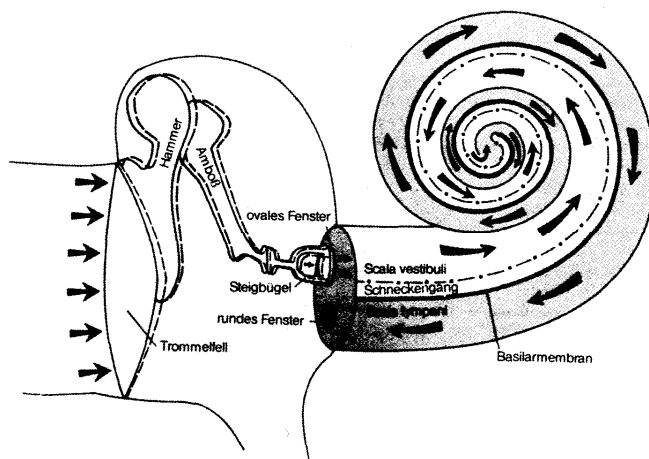
Bei der Messung von Geräuschen werden bewertete Schalldruckpegel verwendet, um die Wahrnehmung des Ohres nachzubilden. Frequenzbewertete Schalldruckpegel werden ermittelt, indem die Messgröße im Frequenzbereich in schmalbandige Teile zerlegt wird und diese entsprechend der Bewertungskurve gewichtet wird. Die Summe der gewichteten Teilpegel ergibt den bewerteten Gesamtpegel. Man unterscheidet die

A, B, C und D-Bewertung, die je nach Pegel des Geräusches angewendet werden, weil der Frequenzeindruck des Gehörs wiederum vom Schalldruckpegel abhängig ist. Um zu kennzeichnen, mit welchem Frequenzfilter die Bewertung erfolgt ist, wird hinter der dB-Angabe der Buchstabe des Filters dazugesetzt, z.B. 90 dB (A), bei Verwendung eines A-Filters [19, 36].

## 2.2 Anatomische und physiologische Grundlagen

Schallwellen werden von der Ohrmuschel aufgefangen und gelangen über den äußeren Gehörgang zum Trommelfell, das die Grenze von äußerem Ohr zum Mittelohr darstellt. In der luftthaltigen Paukenhöhle des Mittelohres liegen die Gehörknöchelchen in der von außen beginnender Reihenfolge: Hammer, Amboss und Steigbügel. Der lange Griff des Hammers ist in das Trommelfell eingelassen, untereinander stehen die Knöchelchen gelenkig in Verbindung. Wird das Trommelfell durch eingehenden Schall in Schwingung versetzt, wird die Bewegung über die Kette zum ovalen Fenster des Innenohrs weitergeleitet (Abb. 2.1) [19, 68, 81].

Im Innenohr liegt das Hörorgan in der Schnecke (Kochlea), einem Gang mit 2,5 enger werdenden Windungen. In der knöchernen Kochlea lässt der mittig gelegene häutige Schlauch (flüssigkeitsgefüllt, kaliumreiche Endolymphe) zwei an der Schneckenspitze (Apex) kommunizierende Perilymphräume (kaliumarme Flüssigkeit) frei.



**Abbildung 2.1:** Transformation des Schalls über das Mittelohr auf die Scala vestibuli des Innenohres [51].

Abb. 2.1 zeigt die Scala tympani, den zum runden Fenster reichenden unteren Perilymphraum, und die Scala vestibularis mit ihrer Mündung in Nähe des ovalen Fensters. Dazwischen befindet sich der Schneckengang (Ductus cochlearis) mit der oberen Begrenzung durch die Reissnersche Membran (Abb. 2.2.a) und der Unteren durch die Basilarmembran [6, 68, 81].

Durch Auslenkung des Steigbügels im ovalen Fenster entsteht eine Wanderwelle auf der Basilarmembran, die sich von der Basis bis zum Apex fortsetzt. Dabei nimmt die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Wanderwelle laufend ab, gleichzeitig wächst ihre Amplitude zu einem Maximum [19, 81]. Durch die Beschaffenheit der Basilarmembran (Liste 2.1) und den Eigenschaften der Flüssigkeitsräume liegen die Amplitudenmaxima dieser Wellen für jede Schallfrequenz an einem anderen Ort der Cochlea. So werden die spektralen Komponenten des Schalls getrennt und an verschiedenen Orten der Cochlea repräsentiert (Frequenz-Orts-Beziehung). In dieser Weise werden am Apex die niedrigsten Frequenzen wahrgenommen (Abb. 2.3) [68].

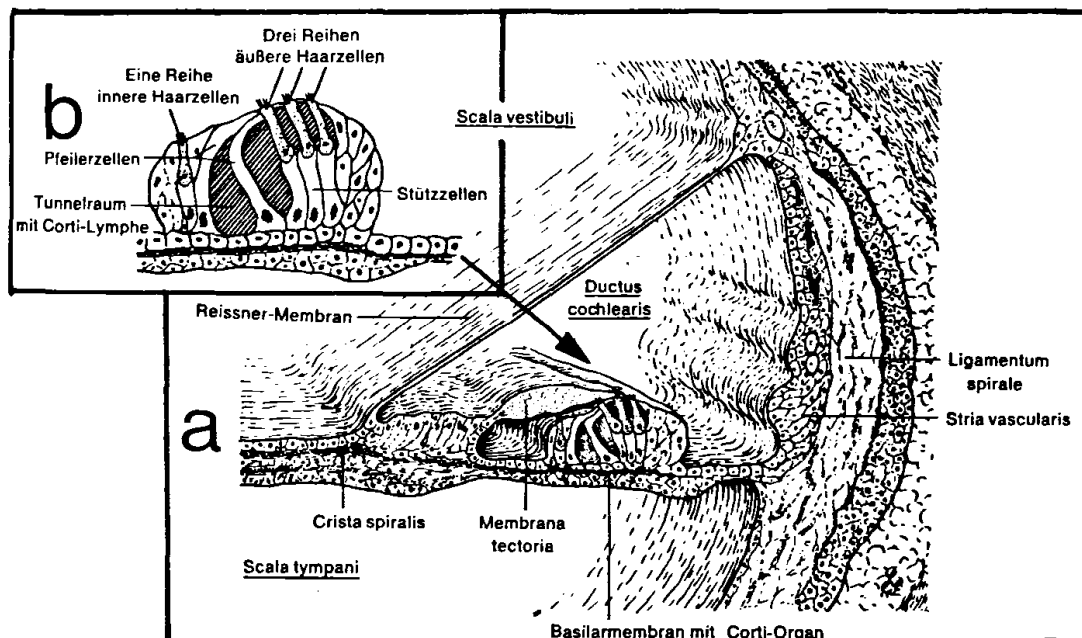
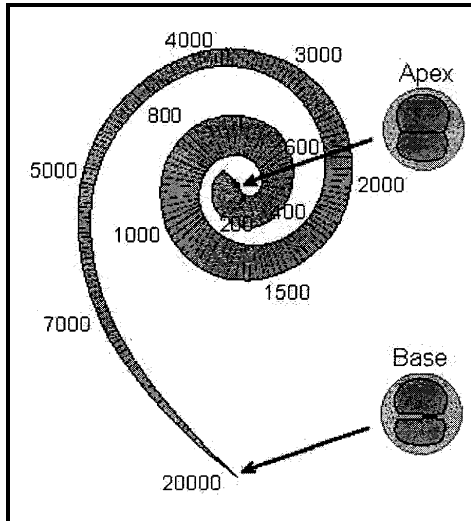


Abbildung 2.2: Querschnitt durch das Innenohr (a); (b) zeigt das Cortische Organ [5]



**Abbildung 2.3:** Frequenzverteilung auf der Basilarmembran ausgehend von der Basis (20 kHz) bis zum Apex (20 Hz). Einige Kennfrequenzen sind angegeben; zu erkennen ist die progressive Verbreiterung der Basilarmembran [51].

### Basilarmembran

Länge: ca. 32 mm

Breite (Basis → Spitze): zunehmend  
(0,04 mm → 0,5 mm)

Masse (Basis → Spitze): abnehmend

Dicke (Basis → Spitze): abnehmend

Festigkeit (Basis → Spitze): abnehmend  
(Faktor  $10^4$ )

**Liste 2.1:** Beschaffenheit der Basilarmembran  
[68, 81]

Der Basilarmembran aufsitzend befindet sich das Corti-Organ (Abb. 2.2.b), bestehend aus drei äußeren und einer inneren Reihe von Sinneszellen und umgebenden Stützzellen. Bei den Haarzellen handelt es sich um sekundäre Sinneszellen, die keine eigenen neuronalen Strukturen besitzen. Sie werden von Nervenfasern aus dem Ganglion spirale versorgt, das im Innenohr gelegen ist. Die Dendriten dieser Nervenfasern erreichen die Haarzellen und die Axone vereinigen sich zum N. cochlearis, der die Verbindung zum ZNS herstellt [68, 81]. Über dem Corti-Organ befindet sich die Tektorialmembran.

Die Auslenkung der Scala media umfasst den gesamten Endolymphschlauchkomplex, samt Reissnermembran und Basilarmembran mit dem daraufliegenden Corti-Organ. Im Bereich des Amplitudenmaximums der Wanderwelle kommt es zu Relativbewegungen der Basilarmembran gegen die unbewegliche Tektorialmembran. Es folgen Abscherungen der Stereozilien der äußeren Haarzellen, worauf sich Kationenkanäle der Zilienmembran öffnen. Der Einstrom von Kationen ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ) führt zu ihrer Depolarisation. Kontraktionen der äußeren Haarzellen und Deflektionen der Zilien unter Depolarisation führt im Bereich des Maximums der Wanderwelle zu einer weiteren Auslenkung, und damit zu einer schärferen örtlichen Abstimmung der frequenzabhängigen Erregung der inneren Haarzellen (kochleärer Verstärker). Nur in

diesem eingegrenzten Bereich kommt es durch Flüssigkeitsbewegungen im Subtektorialraum auch zu einer Abscherung der Zilien der inneren Haarzellen und somit zur Öffnung von Ionenkanälen und zur Depolarisation. Über Ausschüttung von Transmittersubstanzen lösen die mechanischen Vorgänge schließlich elektrische Erregung im Sinne von Aktionspotentialen in der jeweils mit der Zelle verbundenen Nervenfasern aus [68, 81].

Die zentrale Hörbahn beginnt mit dem Zusammenschluss der Nervenfasern zum N. cochlearis (Hörnerv). Die afferenten Fasern des N. cochlearis ziehen zum Nucleus cochlearis dorsalis, die Efferenten durchlaufen hingegen den Nucleus cochlearis ventralis. Die afferenten Nervenfasern enden dabei je nach Ursprungsort in der Cochlea in unterschiedlichen Bereichen des Kernkomplexes (Frequenz-Orts-Beziehung).

Ausgehend von den Cochleariskernen entspringen die sekundären Fasern der Hörbahn. Die meisten der afferenten Bündel kreuzen zur Gegenseite, ziehen zum Kerngebiet der oberen Olive und bilden als Komplex den Lemniscus lateralis, der schließlich den Colliculus inferior im Zwischenhirn erreicht. Ein geringer Teil der afferenten Fasern tritt ausgehend von den Cochleariskernen ungekreuzt über die obere Olive in den Lemniscus lateralis der gleichen Seite ein. Diese bilaterale Verarbeitung ermöglicht den Vergleich der akustischen Information.

Der nächste Abschnitt der Hörbahn führt vom Colliculus inferior zum Corpus geniculatum mediale des Thalamus. Von dort nimmt die Hörstrahlung ihren Ausgang. Sie verläuft am basalen Thalamus und durch die innere Kapsel und endet schließlich im primären auditorischen Kortex in der Heschl-Windung des Schläfenlappens. Weitere Verbindungen bestehen zu umliegenden Projektionsfeldern der sekundären Hörrinde wie z.B. Sprachzentren, sowie über Kommissurensysteme zur Gegenseite [6, 41, 81].

### 2.3 Ursachen und Prävalenz kindlicher Hörstörungen

Einer europäischen Definition nach ist die kindliche Hörstörung als beidseitiger permanenter Hörverlust  $> 40$  dBnHL gemittelt über die Frequenzen 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz und 4 kHz zu verstehen [7]. Angaben der Prävalenz kindlicher Hörstörungen hängen einerseits von den gewählten Krankheitskriterien, wie das Ausmaß des Hörverlusts oder der Unterscheidung zwischen mon-/biauralen Erkrankung ab. Andererseits beeinflusst die Qualität eines Screenings, die z.B. von der Anzahl der untersuchten Kinder abhängt, ebenfalls die Prävalenzangaben. Es ist bekannt, dass auch monaurale Hörminderungen von geringerem Ausmaß die Kommunikationsfähigkeit von Kindern einschränkt [42]. Dagegen zeigen hörgeschädigte Kinder kein sprachunabhängiges Intelligenzdefizit gegenüber hörenden Kindern, so dass Einschränkungen auf die Beeinträchtigung durch die Behinderung zurückzuführen sind [42]. Unter Beachtung der weitreichenden Folgen hinsichtlich Ausbildung, Berufswahl und Lebensqualität werden heute auch geringer ausgeprägte Formen von Hörschäden als behandlungsbedürftig angesehen [42, 55, 85].

Weltweit liegt die Häufigkeit solcher Hörstörungen zwischen einem und sechs pro 1.000 Kindern [28]. Studienberichte von Hörscreening-Programmen aus westlichen Industrienationen nennen Häufigkeiten von einem bis drei pro 1.000 Kindern [55, 59, 78, 92]. Auf der Basis des Deutschen Zentralregisters für kindliche Hörstörungen (DHZ) wird für Deutschland die Prävalenz bei einem Hörverlust von mindestens 35 dB auf dem besser hörendem Ohr auf 1,2 pro 1.000 Kindern geschätzt und liegt somit im unteren Bereich [85]. Allerdings sind mehr Kinder von kongenitalen Hörstörungen betroffen, als von angeborenen Stoffwechselerkrankungen und Endokrinopathien, auf die im Rahmen der U2 auf gesetzlicher Grundlage ein Screening durchgeführt wird (z.B. Hypothyreoidismus 1:4.000; Phenylketonurie 1:12.000) [82].

Nach dem Schweregrad unterscheidet man Kinder mit leichtgradigen (25 bis 40 dBnHL), mittelgradigen (41 bis 69 dBnHL) und hochgradigen (70 bis 94 dBnHL) Hörschäden. Die Kinder werden als schwerhörig bezeichnet, ab einem Hörverlust von 95 dB spricht man von Resthörigkeit bzw. Gehörlosigkeit [7, 68].

Eine medizinische Einteilung unterscheidet Schalleitungsstörungen mit gestörter Weiterleitung des Schalls zum Innenohr von Schallempfindungsstörungen

(sensorineural) durch Schädigung im Innenohr und/oder dem Hörnerv [6, 7]. Der Hauptanteil der frühkindlichen Hörstörungen ist sensorineural bedingt [6, 7, 28, 55, 85]. Zu unterscheiden sind außerdem permanente von transienten (vorübergehenden) Hörstörungen [7].

Die Erkrankungsgruppe der auditorischen Neuropathie bzw. Synaptopathie geht mit der typischen Befundkonstellation von pathologischen FAEP und nachweisbaren OAE einher [17, 47, 49, 71, 73]. Pathogenetisch werden Störungen der synaptischen Signalcodierung durch innere Haarzellen und/oder Störungen der Erregungsverarbeitung im Hörnerv vermutet [17, 24, 49, 71]. Die Kinder zeigen eine Schwerhörigkeit bzw. Taubheit, die besonders mit einem schlechten Sprachverständnis und einem Rückstand in der Sprachentwicklung verbunden ist [17, 73]. Foerst et al. berichteten 2006 von einer Prävalenz von 8,44 % einer der entsprechenden Befundkonstellation unter einer Gruppe von 379 hochgradig hörgeschädigter Kinder [24].

Zur systematischen Untergliederung der vielschichtigen Ursachen kindlicher Hörstörungen hat sich die Einteilung in hereditär, also genetisch bedingt und erworben etabliert. Daneben besteht eine Anzahl ursächlich nicht bekannter Hörstörungen [24, 85]. Die erworbene Schwerhörigkeit wird zusätzlich in pränatal (während der Schwangerschaft), perinatal (Zeitraum um die Geburt) und postnatal (nach der Geburt) erworben unterteilt. Bei den hereditären Hörstörungen unterscheidet man kongenitale Formen (bei der Geburt vorhanden) von Solchen, die erst später manifest werden. Abbildung 2.4 zeigt eine Übersicht.

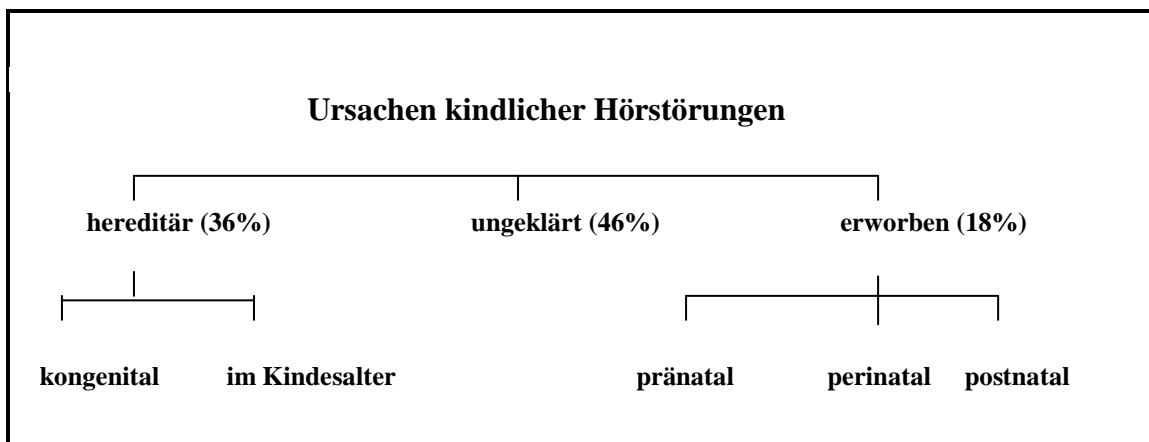


Abbildung 2.4: Ursachen kindlicher Hörstörungen [85].

Spormann et al. werteten die medizinischen Daten von permanent hörgeschädigten Kindern des DHZ für den Zeitraum 1996 bis 2003 aus [85]. In rund 15 % der Hörstörungen zeigten sich besondere Verläufe: die sog. „progredienten“ (fortschreitenden) Formen (ca. 10 %), sowie die „late onset“-Formen (d.h. die Erkrankung tritt erst nach Ablauf der Neugeborenenperiode auf, bei ca. 5 %) [85].

Im Vordergrund der pränatalen Ursachen für frühkindliche Hörstörungen stehen Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft. Neben Infektionen mit dem Zytomegalie-Virus sind die Rötelnembryopathie, die Toxoplasmose oder Infektionen mit dem Herpes Simplex Virus zu nennen. Infektionen mit Mumps-, Masern- und dem Varizella Zoster Virus spielen hauptsächlich in der postnatalen Phase eine Rolle. Daneben sind medikamentös-toxische Ursachen für erworbene Hörstörungen zu nennen. Potentiell hörschädigend wirken auch z.B. starker Alkoholkonsum der Schwangeren oder mütterlicher Diabetes mellitus [28]. Perinatal erworbene Schwerhörigkeiten haben ihre Ursache in Komplikationen bei Frühgeburten und sind meist multifaktorieller Genese. Dabei sind insbesondere die Aspekte Asphyxie, Hyperbilirubinämie, intrakranielle Blutungen, Sepsis aber auch Verletzungen unter der Geburt zu nennen [85]. Die häufigste Ursache für eine postnatal erworbene Hörstörung ist eine Meningitis [85].

Man nimmt an, dass etwa 36 % der permanenten Hörstörungen im Kindesalter genetisch bedingt sind. Davon machen Syndrome, bei denen zusätzlich zum Hörverlust weitere Anomalien bestehen, ca. 7 % aus [85].



## 2.4 Diagnostik frühkindlicher Hörstörungen

### 2.4.1 Universelles Neugeborenen-Hörscreening

Weltweit wird die Einführung universeller Reihenuntersuchungen kurz nach der Geburt, spätestens bis zum vollendeten ersten Lebensmonat gefordert [38, 39, 40, 61, 72, 75, 93]. Ziel ist die frühmöglichste (spätestens mit Abschluss des 3. Lebensmonats) Identifizierung aller Kinder, die an einem permanenten sensorineuralen oder einem durch eine Schalleitungsstörung bedingten Hörverlust leiden. Die entsprechende Therapie soll spätestens zu Beginn des 6. Lebensmonats einsetzen [38, 39, 40, 70], um die beste sprachliche, kognitive und allgemeine Entwicklung zu gewährleisten [34, 38, 42, 60, 84].

Neben den medizinischen Vorteilen eines universellen Screenings ist zu erwähnen, dass mit Hilfe von Langzeitmodellen Kosteneinsparungen gegenüber einer Praxis ohne Screening berechnet wurden. Diese entstehen z.B. durch Verringerung der Kosten im Bildungssystem und Vermeidung von Produktivitätsverlusten [75]. Im Positionspapier von 2007 der in den USA 1970 gegründete Vereinigung „Joint Committee on Infant Hearing“ (JCIH) wurde die aktualisierte Zusammenstellung von Risikofaktoren, die Betroffene für eine Hörstörung prädisponieren, veröffentlicht (Liste 2.2) [39]. Die Liste beinhaltet Risikofaktoren sowohl für kongenitale als auch für progrediente und late-onset-Formen der Hörstörung. Ein selektives Screening von risikobelasteten Kindern ist zwar kostengünstiger, gilt jedoch mittlerweile als ungenügend, da lediglich 50 % der Betroffenen erfasst würden [32, 38, 39, 75]. Ebenso wird unter Beachtung eines verzögerten Spracherwerbs bei unilateralen Hörstörungen [42] ein bilaterales Screening gefordert [38, 39, 40, 75].

Im aktuellen Strategiepapier des JCIH findet die auditorische Synaptopathie bzw. Neuropathie insofern besondere Beachtung, da für Neugeborene, die mindestens fünf Tage auf einer Intensivstation behandelt wurden, ein Screening mit ABR-Technik gefordert wird. Diese Kinder haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für die auditorische Neuropathie [4, 71, 73, 90]. Mit der ABR-Technik sollen falsch negative Ergebnisse, mit denen bei Verwendung von OAE-gestützter Screening-Methoden gerechnet werden muss, vermieden werden. Für alle Neugeborenen mit unilateralem, nicht-bestandenem Initialtest im Hörscreening wird ein Wiederholungstest an beiden

Ohren gefordert. Bei vorhandenen Risikofaktoren sollten laut Strategiepapier trotz bestandem Screeningtest weitere Kontrollen erfolgen, wobei Zeitpunkt und Umfang dieser Untersuchungen im Einzelfall von der Risikobewertung abhängig ist. So sollen auch Kinder mit progredienten und late-onset Hörverlusten identifiziert werden [39].

Seit dem Jahr 2000 hat sich in den USA der prozentuale Anteil der Kinder, die ein Hörscreening durchlaufen, von 38 % auf 92 % im Jahr 2007 erhöht. In 32 Staaten existieren entsprechende Gesetzesbeschlüsse [39]. In der Bundesrepublik Deutschland existierten in vielen Regionen zuerst Modellprojekte, wie z.B. am Würzburger Universitätsklinikum [1, 8, 62, 69, 78, 79]. Im Health Technology Assessment-Bericht von 2006 wurde die Aufnahme eines universelles Hörscreenings für alle neugeborenen Kinder in Deutschland in die Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung gefordert [75]. Seit dem 01.01.2009 ist ein Beschluss zur Durchführung eines universellen Hörscreenings gültig [2].

1. Anzeichen\* einer Verzögerung in der Hör-, Sprach- und Sprech- sowie der allgemeinen Entwicklung
2. Positive Familienanamnese\* permanenter kindlicher Hörstörungen
3. Mindestens 5 Tage andauernde Behandlung auf einer neonatalen Intensivstation, oder unabhängig vom Zeitkriterium zusätzlich eines der folgenden Kriterien: künstliche Beatmung, Behandlung mit ototoxischen Medikamenten, Extrakorporale Membranoxygenierung\* (ECMO) oder Hyperbilirubinämie mit Indikation zur Austauschtransfusion
4. Infektionen in utero (Toxoplasmose, CMV\*, Syphilis, Röteln und Herpes)
5. Kraniofaziale Anomalien, Anomalien des Außenohrs
6. Stigmata von Syndromen, die mit einer Form der kindlichen Hörstörung einhergehen
7. Syndrome, die mit einem Hörverlust assoziiert sind oder einen progredienten und verzögerten\* Hörverlust zur Folge haben können (z.B. Usher-, Wardenburg-, Alport-Syndrom)
8. Neurodegenerative Erkrankungen\* (z.B. Hunter-Syndrom), sensomotorische Neuropathien (z.B. Friedreich-Ataxie)
9. Nachgewiesene postnatale Infektionen\*, bakterielle und virale Meningitiden
10. Behandlungsbedürftige Schädel-Hirn-Traumata; Frakturen\*
11. Chemotherapie\*

**Liste 2.2:** Risikofaktoren für kongenitale persistierende, progrediente oder late-onset Hörstörungen nach dem JCIH. Die mit einem \* gekennzeichneten Punkte sind mit late-onset-Formen der Hörstörung assoziiert [39].

Neben Optimierung der Screeningverfahren, wie z.B. in der vorliegenden Arbeit durch die Reizoptimierung bei der FAEP-Technik durchgeführt, können Steigerungen von Spezifität und Sensitivität auch durch Gestaltung des Screeningmodells erreicht werden. Um eine transitorische Hörstörung auszuschließen, werden Messungen üblicherweise

erst im Lebensalter von 24 Stunden durchgeführt. Mehrstufige Screeningmodelle beinhalten Kontrollmessungen nach pathologischem Testergebnis, bevor eine ausführliche Diagnostik folgt [8, 11, 15, 62, 78, 80, 84]. Hierbei soll beispielsweise der Einfluss einer erhöhten Vigilanz des Neugeborenen auf die Messungen minimiert werden.

Weiteres Qualitätskriterium eines effektiven universellen Screenings ist eine hohe Erfassrate, weshalb die Reihenuntersuchungen inklusive möglicher Kontrollmessungen während des postnatalen stationären Aufenthalts erfolgen [78]. Ein System zur Nachverfolgung Testauffälliger (Tracking) soll einen hohen Anteil Testauffälliger mit weiterführender Diagnostik (wenig „drop-outs“) sicherstellen [15, 69, 84]. Die ausführliche Aufklärung der Eltern durch geschultes Personal erhöht hierbei die Compliance [84].

## **2.4.2 Akustisch evozierte Potentiale**

### **2.4.2.1 Entstehung und Registrierung akustisch evozierter Potentiale**

Als akustisch evozierte Potentiale (AEP) bezeichnet man Änderungen der elektrischen Aktivität des Hörnervs und der nachfolgenden zentralen Strukturen. Diese Änderungen entstehen infolge fortgeleiteter Aktionspotentiale auf einen dargebotenen akustischen Reiz hin [7, 35].

Nach Darbietung eines solchen Reizes können elektrische Antworten aus verschiedenen Stationen des Hörsystems abgeleitet werden. Nach dem Zeitabstand ihres Auftretens im Bezug zum Reiz (Latenzzeit) erfolgt eine Einteilung und Namensgebung in Gruppen (Abb. 2.5 und Liste 2.3) [7, 35, 48]. Für die Pädaudiologie interessant sind die frühen akustisch evozierten Potentiale (FAEP) [7], für die heute folgende Herkunftsorte vermutet werden:

Welle J1: Spiralganglion der Cochlea und Initialsegment des N. cochlearis

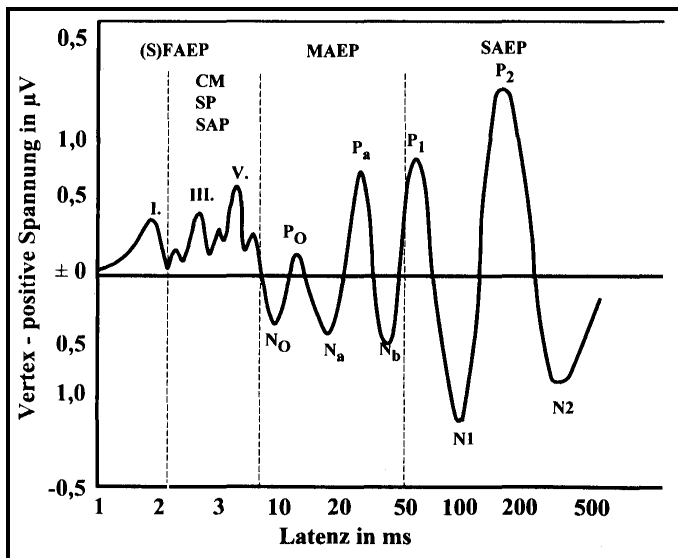
Welle J2: proximale Anteile des N. cochlearis sowie Nucleus cochlearis

Welle J3: hauptsächlich Nucleus cochlearis des Hirnstamms, aber auch Neurone, die in den Kochleariskern einstrahlen und eine Verbindung zum oberen Olivenkomplex herstellen

Welle J4: Neurone im Bereich der oberen Oliven sowie im Lemiscus lateralis des Hirnstamms

Welle J5: Lemiscus lateralis und Colliculus inferior des Hirnstamms

Wellen J6 und J7: Zwischenhirn und primärer auditorischer Kortex [7, 35, 48].



- Sehr frühe akustisch evozierte Potentiale (SFAEP): z.T. reizsynchron
- Frühe akustisch evozierte Potentiale (FAEP): 1,5-10 ms
- Potentiale mittlerer Latenz (MAEP): 6-60 ms
- Späte akustisch evozierte Potentiale (SAEP): 5-300 ms
- Sehr späte akustisch evozierte Potentiale (SSAEP):  $\geq 200$  ms

**Abbildung 2.5:** Akustisch evozierte Potentiale; Elektrodenlage: Vertex und ipsilateraler Mastoid; Polarität: Vertex positiv nach aufwärts [7].

**Liste 2.3:** Gruppen der AEP in zeitlicher Reihenfolge ihres Auftretens [7, 35].

Diese Zuordnung ist nicht absolut, da die Wellen auch in mehreren anatomischen Strukturen generiert werden. Der allgemeine Ursprung der FAEP liegt im Hirnstamm, so dass die darauf basierende Audiometrie „BERA“ (Brainstem-Evoked-Response-Audiometry) genannt wird [7].

Um evozierte Spannungsänderungen ableiten zu können, müssen möglichst viele Nervenfasern gleichzeitig angeregt werden. Die einzelnen Aktionspotentiale überlagern sich zu einem Summenaktionspotential, das über Elektroden an der Schädeloberfläche registriert werden kann [34]. Dabei werden ebenso Potentiale, die nicht durch den akustischen Reiz generiert werden, sondern ihren Ursprung in allgemeiner mentaler (EEG-Rauschen) und myogener Aktivität haben, erfasst [7, 35, 48, 57]. Die Amplituden

der evozierten Potentiale sind viel kleiner als die des EEG-Rauschens, haben untereinander dieselbe Größe und folgen in einer gewissen Latenzzeit dem akustischen Reiz [57].

Beim BERA-Verfahren startet ein Computer mit jedem Reiz die Aufzeichnung der elektrischen Gesamtaktivität über einen definierten Zeitraum. Man erhält so eine Anzahl von EEG-Abschnitten (Sweeps = Durchgänge) [7, 48]. Im Gegensatz zu den evozierten Potentialen ist das EEG-Rauschen zufällig verteilt. Bei fortgesetzter Mittelung (zunehmende Anzahl der Sweeps) wird durch die fehlende Synchronizität der spontanen EEG-Aktivität kein Potential erzeugt, das von der Messapparatur erkannt wird. Die Amplitude der spontanen Aktivität (des Rauschens) wird so durch Mittelung kleiner, und das reizsynchrone evozierte Potential (Signal) kann dargestellt werden [35, 48, 57, 64, 66]. Die Anzahl der benötigten Sweeps, bis der Signal-Rausch-Abstand (engl.: „signal to noise ratio“, SNR) groß genug ist, um ein AEP eindeutig erkennen zu lassen, hängt also vom Ausmaß des EEG-Rauschens ab [64].

Die BERA-Messtechnik beinhaltet ein Programm zur Amplitudenbewertung der einzelnen Sweeps. Dabei wird ein EEG-Abschnitt erst nach Überprüfung auf Artefakte durch Muskelkontraktion im Mittelungsverfahren berücksichtigt. Trotzdem stellen myogene Potentiale eine Besonderheit dar, da durch ihre hohe Potentialgröße und zum Teil salvenartiges (praktisch identische Amplitude und Latenz) Auftreten bei Muskelkontraktion die Erkennung eines AEP erschwert wird [35, 48, 57].

Heute gilt der Nachweis der FAEP als Goldstandard in der Hörprüfung von Säuglingen und Kleinkindern (z.B. Neugeborenen-Hörscreening mit dem BERAPHON®) [78, 79]. Daneben werden sie bei der objektiven Hörschwellendiagnostik unkooperativer Erwachsener (Simulation, Aggravation, psychogene Hörstörungen) [6, 7, 35, 48], der Topodiagnostik von Hörstörungen [6, 35, 48], der Früherkennung von bestimmten Tumoren [6, 7, 48, 57], zum intraoperativen Monitoring der Hörbahn [5, 6], als Irreversibilitätsnachweis des Hirnfunktionsverlustes [16] und zur Überwachung komatöser Patienten mit fortschreitender Hirnschädigung [7, 16] eingesetzt.

#### 2.4.2.2 Eigenschaften der frühen akustisch evozierten Potentiale

Die Interpretation der Wellen I-VII erfolgt durch Begutachtung ihrer Latenzzeit und ihrer Amplituden. Diese zeigen intra- und interindividuelle Unterschiede und sind z.B. vom auslösenden Reiz und der Reizrate abhängig. Diagnostische Bedeutung hat vor allem die Welle V. Eine Zusammenfassung zeigt Tabelle 2.1.

##### Latenz

Latenz bezeichnet den Zeitabstand zwischen Reizbeginn und Maximum der Antwortamplitude. Die Latenz der Welle I zum Reizbeginn wird durch die akustische Verzögerungsstrecke zwischen Schallgeber und Innenohr, die Laufzeit der Wanderwelle, die mechanoelektrische Transduktion in den Haarzellen und die erforderliche Zeit bis zur Synchronisation zahlreicher Hörnervenzellen bestimmt. Für die folgenden Wellen II-VII kommen noch entsprechende neuronale Verarbeitungsprozesse hinzu, bis die Orte erreicht werden, an denen sie über Elektroden abgegriffen werden. Die angebrachten Elektroden an den peripheren Stationen registrieren so früher eine Aktivität als an den Zentralen, so dass die Absolutlatenz hier entsprechend kürzer ist [7, 35, 48].

Mit zunehmender Reizintensität nimmt die Latenz der FAEP ab [33, 58, 64, 66, 87]. Das volle typische Antwortmuster aller sieben Wellen der FAEP ist erst bei Pegeln von 60–70 dBnHL über der Hörschwelle darzustellen [87]. Bei Reizpegeln in Nähe der Hörschwelle ist regelmäßig nur noch die Welle V zu registrieren. Bei einem Hörscreening mit BERA-Technologie ist daher zu klären, ob die Welle V bei akustischer Stimulation nahe der Hörschwelle nachweisbar ist [7, 35, 48, 57, 64].

Steigert man die Darbietungsrate der Reize zeigen sich größere Absolutlatenzen der BERA-Wellen [7, 35, 44, 46, 50, 63, 64, 66].

##### Amplitude

Als Amplitude wird die Größe der Spannung bezeichnet, die durch den Reiz ausgelöst wird. Man erhält sie durch Ermittlung der Spannungsdifferenz zwischen Maximum und

nachfolgendem Minimum der betrachteten Welle (Spitze-zu-Tal-Messung; Peak-to-Peak-Messung) [7, 57, 66].

Mit steigendem Reizpegel nimmt die Amplitude der Reizantwort zu [33, 35, 64], und unter Steigerung der Reizdarbietungsrate sinkt sie [7, 35, 44, 46, 50, 63, 64, 66]. Ähnlich der Pegelabhängigkeit ist die Welle V weniger durch die Reizrate zu beeinflussen als frühere Komponenten der FAEP, was zur Folge hat, dass unter sehr hohen Raten nur noch die Welle V darzustellen ist [29, 30, 33, 46, 64, 66].

Da das Wellenpotential eine Summe der elektrischen Aktivität darstellt, rufen breitbandige Reize, die große Teile der Sinneszellen im Innenohr anregen, eine größere Amplitude aus als selektivere Reize [7, 37, 64].

#### FAEP bei Neugeborenen

Bei Neu- und Frühgeborenen sind die FAEP ab der 26. Schwangerschaftswoche nachweisbar [7, 35, 45]. Die Wellen I-V zeigen Latenzverlängerung gegenüber älteren Kindern und Erwachsenen. Ursächlich hierfür sind postnatale Reifungsvorgänge im Sinne einer Myelinisierung des Hörnerven und der zentralen auditorischen Bahnen sowie einer Zunahme der dendritischen Aufzweigungen von Axonen. Das Intervall zwischen den Wellen I und V, entsprechend der Überleitzeit im Hirnstamm ist gegenüber Erwachsenen verlängert [50].

Die Latenzen der FAEP von Neugeborenen verringern sich in der Nachgeburtsphase infolge fortschreitender Reifungsprozesse kontinuierlich [32, 44, 57], signifikant ist die Abnahme in den ersten drei Lebenstagen [57]. Der Vorgang zeigt starke individuelle Unterschiede, Untersuchungen belegten jedoch eine vollständige Angleichung der Latenzen an Erwachsenenwerte im Lebensalter von 12 bis 18 Lebensmonaten [33, 45, 58].

Die Wellenform der FAEP bei Neugeborenen unterscheidet sich von Erwachsenen insofern, als dass auch bei hohen Reizpegeln meist nur die Wellen I, III, V zu erkennen sind, da die Wellen II und IV mit den Wellen I bzw. V Komplexe bilden [58, 64]. Sämtliche Wellen erscheinen im Vergleich zu denen Erwachsener kleiner und weniger formiert [64]. Nach Fortschreiten der Reifungsvorgänge erreichen die Amplituden in einem Alter zwischen 2,5 und 3,5 Jahren Erwachsenenwerte [33, 45].

	Absolutlatenz Welle V	Amplitude Welle V
Reizpegel ▲	▼	▲
Reizrate ▲	▲	▼
Neugeborene im Vergleich zu Erwachsenen	▲	▼

**Tabelle 2.1:** Zusammenfassung der Auswirkungen wichtiger Reiz- und Personenparameter auf die Welle V.

#### 2.4.2.3 Auditorische steady-state Antworten

Wie bereits beschrieben stellt die Ableitung von Klick-FAEP ein objektives Verfahren mit hoher Sensitivität für das Hörscreening dar [78, 86]. Nachteil ist der relativ hohe Zeitaufwand [76]. Impulsraten (Reize/s, Einheit Herz) von 10 bis 20 pro Sekunde sind als Kompromiss zwischen erkennbaren Amplituden und Verringerung der Untersuchungszeit durch schnellere Steigerung des SNR zu verstehen [7, 33, 57]. Verbesserungen der Messtechnik beinhalteten die Wahl höherer Impulsraten, was infolge einer veränderten Signalverarbeitung im Sinne von Überlappungen der Einzelreizantworten zur Ausbildung von auditorischer steady-state Antworten (ASSR) führt [24, 64, 65, 66, 88].

Galambos et al. beschrieben 1981 die „40-Hz-Antwort“ bei einer Klickreizrate von 40/s [25]. Diese Antwort enthält neben den frühlatenten AEP auch Potentiale mittlerer Latenz, die bei Säuglingen noch nicht zuverlässig ableitbar sind, und deshalb nicht bei dieser Altersgruppe anwendbar ist [77]. Verschiedene Untersuchungen zum Latenz- und Amplitudenverhalten folgten mit gleichmäßiger Darbietung transienter Reize bis zu Raten von 100 Hz [46], es zeigten sich bei allen Altersgruppen eine Latenzverlängerung [33, 46, 44, 50, 63, 64, 77] sowie eine Abnahme der Antwortamplitude [44, 46]. Der latenzverlängernde Effekt einer hohen Impulsrate ist bei Neugeborenen stärker als bei Erwachsenen ausgeprägt [33, 46, 63, 87, 90], während die Amplituden weniger von der Impulsrate zu beeinflussen sind [46]. Stürzebecher et al. ermittelten die optimale Klickreizrate, die ein möglichst hohes SNR hervorruft, und so eine schnelle Potentialerkennung durch einen statistischen Test erlaubt [88]. Für Erwachsene und Neugeborene beträgt diese Reizrate 90 Hz [88].



Ein weiterer Vorteil der ASSR unter hohen Reizraten besteht in der prinzipiellen Möglichkeit, beide Ohren zeitgleich zu überprüfen, indem man für jedes Ohr eine andere Reizrate wählt [9, 37].

Ein ASSR entsteht wie beschrieben als Antwort auf einen transienten Reiz, oder aber unter Darbietung regelmäßig in Intensität (Amplitudenmodulation) oder Frequenz (Frequenzmodulation) veränderter Dauertöne. Im Gegensatz zu Klick-evozierten ABR sind hiermit frequenzspezifische Aussagen möglich. Wegen der kleinen Signal-Rausch-Abstände in der Antwort sind diese Dauertöne für ein Screening momentan nicht von Belang. Anwendungsgebiet bei kleinen Kindern ist z.B. die objektive Diagnostik vor Versorgung mit einem Hörgerät oder Cochlea-Implantat [9, 37, 67].

## **2.5 Zeitgang-BERA**

Die bisher beschriebenen Messverfahren mit hohen Impulsraten erfolgen unter gleichmäßiger Darbietung transientser Reize der gleichen Pegelstufe [33, 44, 88].

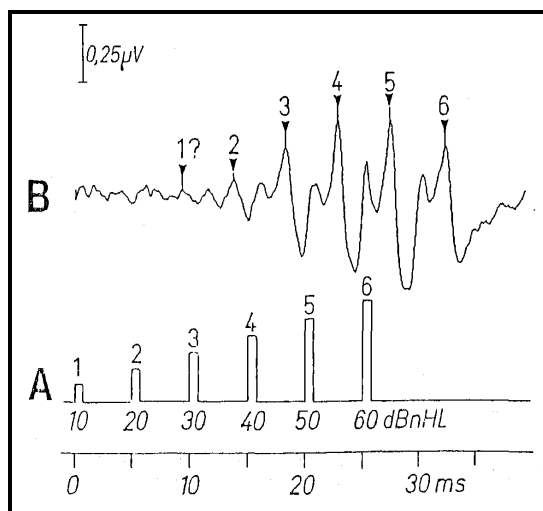
Das Prinzip eines im Jahr 1993 von Prof. Dr. Finkenzeller vorgestellten Verfahrens beruht auf einem Stufenreiz bestehend aus einzelnen Klicks steigender Intensitäten. In diesem klassischen Stufenreiz nach Finkenzeller (Abb. 2.6) folgen im Abstand von 5 ms (entsprechend einer Impulsrate von 200/s, Paketrate:14,3/s) rasch aufeinander sechs Klicks der Pegelstufen 10, 20, 30, 40, 50 und 60 dB [21, 22]. Mit dem „Chained Stimuli“ wurden 1991 ein ähnlicher Ansatz zur Bestimmung der BERA-Schwelle von Hamill et al. vorgestellt. In diesem Reizpaket folgen sieben Klicks (Intensitäten 10, 20, 30, 40, 50, 60 und 70 dB) in Abständen von 10 ms [30, 31].

Der subjektive Höreindruck eines Reizpakets entspricht dem eines einzigen Klicks. Die Verarbeitung im auditorischen System erfolgt jedoch für jeden der Einzelreize separat. So können bei Verwendung des Stufenreizes nach Finkezzeller in nur einer Messung sechs Pegelstufen überprüft werden. Die vorgeschlagenen Intensitäten erlauben die Abschätzung der Hörschwelle nach einem Testdurchgang [21].

Die resultierende Wellenform nach mehrfacher Darbietung und Mittelung des Stufenreizes besteht aus sechs einzelnen Potentials [21, 22]. Finkenzeller berichtete, dass die Welle V bei schlafenden Säuglingen und Erwachsenen bis zu Reizraten von

400 Hz (Inter-Stimulus-Intervall/ Abstand der Klickfolgen 2,5 ms) sicher zu erkennen ist, die Welle III nur unter optimalen Untersuchungsbedingungen bis zu Raten von 200 Hz (Inter-Stimulus-Intervall 5 ms) [22]. Für den Stufenreiz der Zeitgang-BERA zeigten sich ebenfalls die Effekte der hohen Impulsrate auf Amplitude und Latenz der Welle V [21, 22, 30].

Im Rahmen von Neugeborenen-Hörscreenings in der Universitäts-Frauenklinik Würzburg (August 1997 bis August 2001) wurden für den klassischen Zeitgangreiz nach Finkenzeller in Verbindung mit dem Screeninggerät BERAPHON® eine Spezifität von 98,8 % und eine Sensitivität von 100 % ermittelt [78].



B) Resultierende Wellenform; Wellen V gekennzeichnet. BERA-Schwelle sicher bei 30 dBnHL

A) Klassischer Zeitgang-Reiz bestehend aus 6 Einzelreizen (10-60 dBnHL); Inter-Klick-Abstand 5 ms; Gesamtreizrate 200 Hz, Paketrate 14,3 Hz; Reizdauer: 25 ms

**Abbildung 2.6:** Klassischen Stufenreiz nach Finkenzeller [modifiziert nach 21]: Bestehend aus 6 Einzelreizen (10–60 dBnHL); Interklickabstand 5 ms; Gesamtreizrate 14,3 Hz; Gesamtdauer 25 ms.

## 2.6 Laufzeitkorrigierte Reize

Die beim Hörscreening mit AEP-Technik verwendeten Klicks sind breitbandige Reize, die nacheinander alle Frequenzbereiche der Basalmembran der Kochlea anregen [7, 35, 57].

Die Wanderwelle bewegt sich mit einer Geschwindigkeit fort, die charakteristisch für den passierten Ort bzw. dessen Beschaffenheit ist. Die Wanderwellengeschwindigkeit nimmt so von einem Maximum an der Basis exponentiell zum Apex hin ab [3, 19].

Durch die Laufzeitverzögerung der Wanderwelle kann mit dem Klick keine ideale zeitlich synchrone Anregung erreicht werden. Es sind die zeitlich verzögerten Antworten aus apikalen Bereichen der Kochlea, die nicht in das Summenpotential mit eingehen. Hiervon betroffen sind die Bereiche bei Frequenzorten unter 1 kHz [35, 57]. Durch gezielten Ausgleich der laufzeitabhängigen Latenzunterschiede eines breitbandigen Reizes können größere Bereiche der Kochlea simultan angeregt werden, und so zu größeren Amplituden der abgeleiteten Summenantwort beitragen.

1990 stellten Lütkenhöner et al. einen sog. „Chirp-Reiz“ vor, der alle Frequenzen eines breitbandigen Klicks in der Anordnung enthält, dass die Frequenz von Beginn bis Ende hin kontinuierlich zunimmt. Die Zunahme wurde so gewählt, dass die Laufzeit der kochleären Wanderwelle weitgehend ausgeglichen wird. Als Grundlage der Kompensation dienten frequenzspezifische BERA-Messungen [52]. Beim von Dau et al. im Jahr 2000 vorgeschlagenen Chirp-Reiz [12] erfolgte die für die Konstruktion notwendige Abschätzung der Wanderwellengeschwindigkeit nach dem linearen Kochlea-Modell von de Boer [14] in Verbindung mit der Frequenz-Orts-Transformation von Greenwood [27]. Der „phasenkorrigierte klickähnliche Reiz“ von Cebulla et al. [9, 10] wurde durch Addition von Cosinusschwinungen und Einstellung der Phasenlagen gemäß den Modellen von de Boer und Greenwood entwickelt. Bei allen Ansätzen zeigten sich deutlich größere Amplituden der Welle V nach Darbietung der optimierten Reize im Vergleich zu Klick-Reizung [9, 10, 12, 23, 52, 91]. Diese Ergebnisse wurden für die Reize nach Cebulla et al [9, 10] und Dau et al. [12] auch in einer größeren Gruppe von 70 Erwachsenen bestätigt und eine Verkürzung der Untersuchungszeit festgehalten [9, 10]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass der gesamte Frequenzbereich zur größeren Antwort beiträgt [91] bzw. besonders der

Frequenzbereich unter 1000 Hz der optimierten Reize leistungsfähiger ist als nichtkorrigierte Reize [10].

Die höhere Synchronisationsleistung der optimierten Reize konnte in Form größerer evozierter Antworten im Vergleich zur Verwendung von Klicks bei Raten bis zu 95 Hz beobachtet werden [9, 91].

### 3 Methode und Patientengut

#### 3.1 Allgemeines

Die Untersuchungen dieser Studie wurden im Rahmen des universellen Hörscreenings der Universitäts-HNO-Klinik Würzburg von August 2005 bis zum November 2005 an Neugeborenen durchgeführt. Die Untersuchungen fanden unter realistischen Bedingungen in der Universitäts-Frauenklinik Würzburg statt.

Jede Untersuchung umfasste zwei Zeitgang-BERA-Messungen. In der ersten Messung wurden Klicks als Einzelreize der Stufenreize verwendet. Zum direkten Vergleich fand der zweite Durchgang unter Darbietung von laufzeitkorrigierten Chirp-Reizen der gleichen Pegelstufen statt.

Jedes untersuchte Ohr war bei einem vorausgehenden BERA-Screeningtest unter schneller Klick-Reizung (Fast Steady-State, Reizpegel 40 dBnHL) unauffällig.

Für eine erste Gruppe von 70 Neugeborenen (Studiengruppe 1) wurde der klassische Stufenreiz nach Finkenzeller im Aufbau in der Weise modifiziert, dass ein vierstufiger Reiz entstand (30, 40, 50 und 60 dBnHL). Diese Konfiguration hat zur Folge, dass längere Zeitabstände zwischen den einzelnen Reizen resultieren. Bei sechs Kindern wurden beidseitige Messungen durchgeführt.

An einer weiteren Gruppe von 12 Neugeborenen (Studiengruppe 2) wurden Zeitgang-BERA-Messungen mit sechsstufigen Reizen (10, 20, 30, 40, 50 und 60 dBnHL) aufgezeichnet. Der zeitliche Aufbau dieser Stufenreize entspricht dem klassischen Reiz nach Finkenzeller. Eines der 12 Kinder wurde an beiden Ohren untersucht, so dass insgesamt 13 Kurvenverläufe abgeleitet wurden.

### 3.2 Studiengruppe 1

Von den 70 Kindern der ersten Untersuchungsgruppe waren 53 % weiblich und 47 % männlich. Fünf Kinder hatten nach den Kriterien des JCIH Risikofaktoren [38, 39, 40] für eine Hörstörung. In zwei Fällen lag eine postpartale Hyperbilirubinämie mit Indikation zur Phototherapie vor. Zwei weitere Neugeborene waren von einer neonatalen Infektion betroffen, im Fall eines Jungen lag postpartal der Verdacht auf eine Asphyxie vor (Apgar-Wert betrug bei 0 Minuten drei Punkte). Beide wurden mit ototoxischen Antibiotika behandelt. Bei einem fünften Kind lag eine positive Familienanamnese (Otosklerose) vor.

Die Apgar-Werte der untersuchten Kinder betragen: bei 0 Minuten 3 bis 10 (Mittelwert  $9,03 \pm 1,04$ ); bei 5 Minuten 7 bis 10 (Mittelwert  $9,83 \pm 0,51$ ); bei 10 Minuten in 67 Fällen 10, in drei Fällen 9 (Mittelwert  $10 \pm 0$ ).

Das Alter der Kinder zum Zeitpunkt der Untersuchung variierte zwischen 11 Stunden und sechs Tagen. 39 % der Untersuchungen wurden an Kindern mit einem Lebensalter zwischen 48 und 72 Stunden durchgeführt, bei 33,8 % betrug das Alter 24 bis 48 Stunden. Der Mittelwert lag bei  $57,43 \pm 1,06$  Stunden (Abb. 3.1).

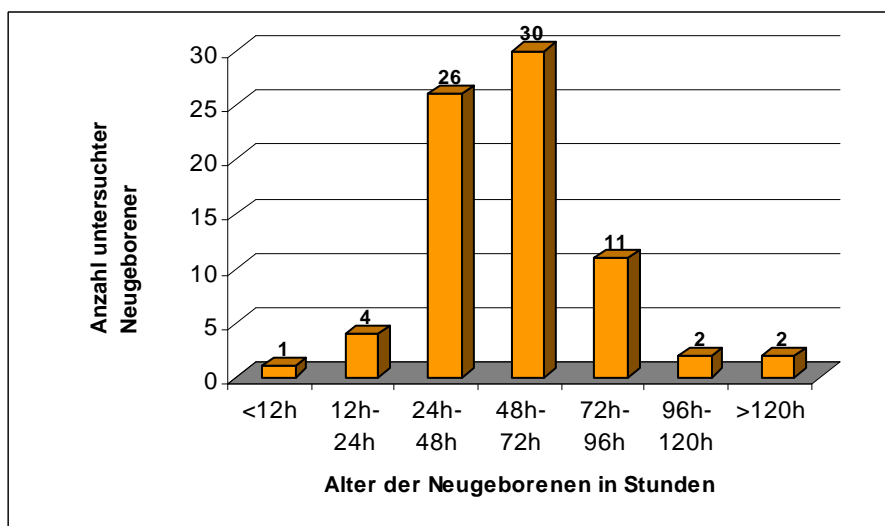


Abbildung 3.1: Altersverteilung zum Untersuchungszeitpunkt.

Die Schwangerschaftsdauer betrug 245 bis 294 Tage, 46 Neugeborene wurden nach 38 bis 41 Wochen geboren (65,7 % von 70). Vier der 70 Neugeborenen wurden vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche geboren, Keines war übertragen

(> 43 Schwangerschaftswochen). Der Mittelwert der Schwangerschaftsdauer betrug 275,56 Tage  $\pm$  11,19 Tage (Abb. 3.2).

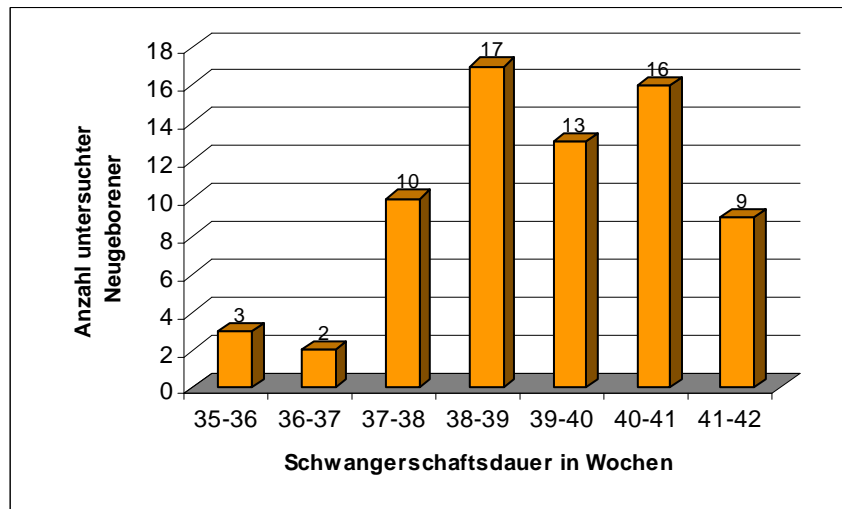


Abbildung 3.2: Verteilung der Schwangerschaftsdauer in der Studiengruppe 1.

Von den 70 untersuchten Kindern hatten 63 bei ihrer Geburt ein Gewicht zwischen 2500 g und 4000 g (90 %). Der kleinste Wert lag bei 2005 g, der Größte bei 4130 g. Vier Neugeborene wogen unter 2500 g, drei über 4000 g. Der Mittelwert des Geburtsgewichts in der Studiengruppe 1 betrug 3233,56 g  $\pm$  483,92 g (Abb. 3.3).

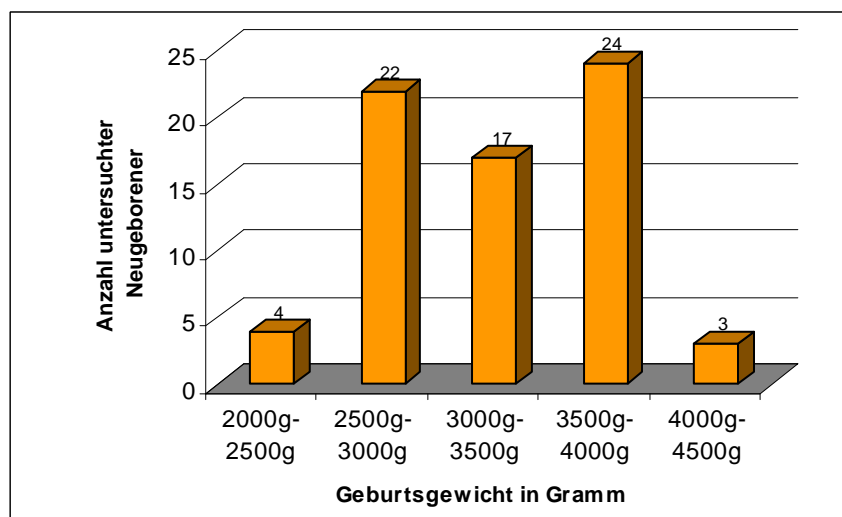


Abbildung 3.3: Verteilung des Geburtsgewichts in der Studiengruppe 1.

### 3.3 Messtechnik

Sämtliche Messungen wurden mit dem von der Firma MAICO Diagnostic GmbH vertriebenen BERA-Screeninggerät MB 11 [53] durchgeführt. Es besteht aus einem Applikator, der dem Neugeborenen ähnlich einem Telefonhörer aufgesetzt wird, einer Messeinheit und einem angeschlossenen Notebook, das die MB 11 Software enthält. Alles findet Platz in einem transportablen Aktenkoffer. Der Applikator, das BERAphon<sup>®</sup> (Abb. 3.4) besteht aus einer Lautsprechereinheit, drei Dauerelektroden und einem Vorverstärker. Der Lautsprecher ist von einem kreisförmigen weichen Kissen umgeben, das zur akustischen Abschirmung das Ohr dicht umschließt. Innerhalb des Kissens liegen die Elektroden für die Ableitpunkte Mastoid (Minuselektrode) und Schläfe (Erdungselektrode). Die dritte Elektrode reicht an die seitliche Stirn des Kindes (Pluselektrode). Zwischen Plus- und Minuselektrode wird das EEG registriert, die Erdungselektrode dient als Referenzpunkt.

Durch den Rechner erfolgt eine Artefaktunterdrückung, die Artefaktgrenzen können dabei wegen der individuell verschiedenen Größe der EEG-Wellen vom Untersucher während der Messung zwischen  $5 \mu\text{V}$  und  $50 \mu\text{V}$  variiert werden. Während der Zeitgang-Messungen wurde eine Grenze von  $10\text{-}15 \mu\text{V}$  gewählt.



**Abbildung 3.4:** Messung mit BERAphon<sup>®</sup> [aus 53].

Die Anzahl der während der Messung bisher verworfenen und der bereits in die Mittelung eingegangenen Sweeps wird in Bildschirmfeld des angeschlossenen Notebooks angezeigt. Die Summationskurve erscheint als Ergebnis im Zeitverlauf auf dem Bildschirm. Der Zeitpunkt der Reizgabe ist durch die Ziffer des zugehörigen

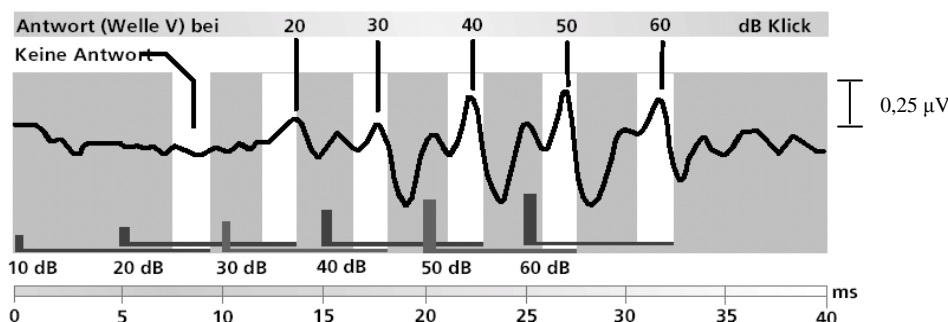


Pegelwerts gekennzeichnet (Abb. 3.5). Diese Kennzeichnung markiert jeweils das Reizende.

Neben der Ergebniskurve (siehe Abb. 3.5) wird in einem kleineren Bildschirmfeld das abgeleitete Gesamt-EEG abgebildet, was eine Einschätzung der Messqualität erlaubt. Dem gleichen Zweck dient die Sicherung des Messergebnis abwechselnd in zwei Teilspeichern (A und B). Die Einzelkurven des AB-Speichers können neben der gemittelten Summationskurve abgerufen werden. Die Hörschwelle wird visuell bestimmt, indem der niedrigste Reizpegel gesucht wird, bei dem die Welle V noch eindeutig zu identifizieren ist (Abb. 3.5). Außerdem müssen die Wellen V reproduzierbar sein, d.h. sie müssen von der höchsten Intensität an lückenlos bis zur Schwelle darstellbar sein, mit gleicher Latenzzeit zum auslösenden Reiz auftreten und in beiden Teilspeicherkurven nachweisbar sein.

Im klassischen Zeitgang-Programm markieren vertikale weiße Balken graphisch den Zeitraum, in dem die Wellen V nach der Latenzzeit (nach Klick-Reizung) zur Darstellung kommen sollten (Abb. 3.5). Für die modifizierten Stufenreize der Studiengruppe 1 war diese Markierung nicht programmiert.

Einstellungen und Patientenangaben (Name, Geburtsdatum, gemessene Seite) werden über die Tastatur eingegeben. Jedem untersuchten Neugeborenen wird eine ID-Nummer zugeteilt, unter der Messergebnisse gespeichert werden und später wieder abrufbar sind. Die Software des MB 11 beinhaltet ein automatisiertes ABR-Testverfahren („Fast Steady-State“-Algorithmus), das für das Hörscreening eingesetzt wird. Im erweiterten Modus sind Standard-BERA-Messungen sowie Zeitgang-BERA-Messungen durchführbar.



**Abbildung 3.5:** Bildschirmausschnitt einer Messung mit dem klassischen Zeitgang-Reiz; vertikale weiße Balken markieren den Bereich, in dem das evozierte Potential auf eine Pegelstufe erwartet wird; schwarze Balken deuten hier die Reizgabe (Ende des Reizes) an. Die Zeitskala im unteren Bereich erklärt den zeitlichen Aufbau des Stufenreizes; Dauer eines Sweeps = 40 ms; Schwelle bei dieser Messung bei 20 dBnHL [modifiziert nach 53].

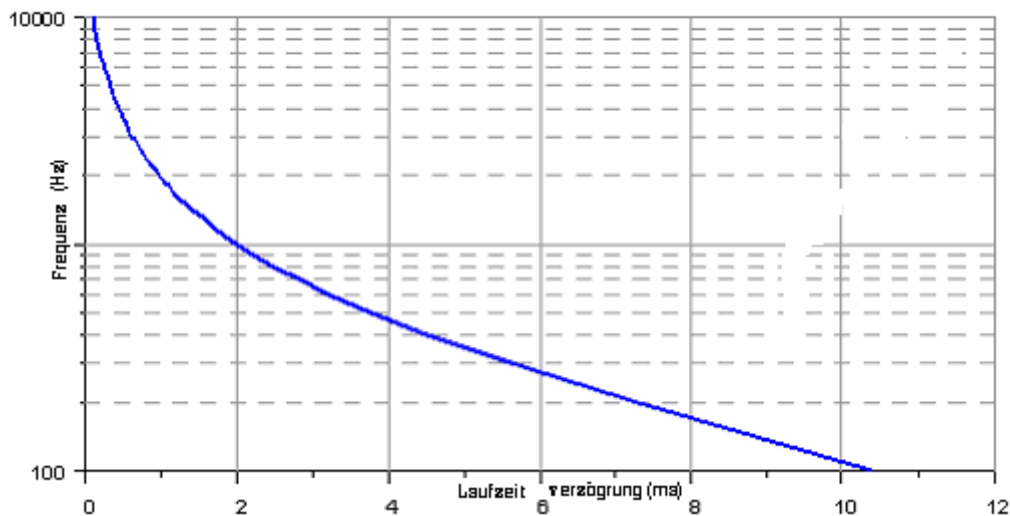
### 3.4 Verwendete Stimuli

Die Generierung der Klicks bzw. Chirps wurden bereits von Cebulla et al. beschrieben [9]. Danach werden die normalerweise für die Evozierung von FAEP verwendeten Klickreize durch Überlagerung mehrerer Cosinusschwingungen erzeugt. Die Anzahl der Cosinusschwingungen bestimmt die Breite des aktivierten Bereichs auf der Basilarmembran.

Die Überlagerung von 87 Cosinusschwingungen entsprechen einem Stimulationsbereich von 135 Hz bis 8 kHz. Die Frequenzdifferenz der Cosinusschwingungen steht in Abhängigkeit zur gewählten Reizrate. Der so generierte Reiz wird im Folgendem als „Klick“ bezeichnet.

Zur Ausgleichung der Laufzeitunterschiede wird der zeitliche Zusammenhang zwischen der Reizphase und der Erregung der Sinneszellen genutzt. So rufen mehrere frequenzgleiche Schallschwingungen, die dem Ohr zeitgleich aus gleicher Entfernung dargeboten werden, Aktivität an den Sinneszellen hervor, die sich zeitlich unterscheidet, wenn sich die Phasen der Schwingungen unterscheiden. Diese minimalen Zeitunterschiede eignen sich, um die Laufzeiten der einzelnen Frequenzbestandteile des Klicks gemäß eines geeigneten Modells zeitlich aufeinander abzustimmen, so dass eine zeitliche Synchronisation der Einzelantworten zu erwarten ist.

Die von Cebulla et al. beschriebene Reizgenerierung [9] hat den Vorteil, dass die Phasenlage jeder einzelnen Cosinusschwingung exakt definiert werden kann. Nach dem linearen Koehlea-Modell von de Boer [14] in Verbindung der Orts-Frequenz-Transformation von Greenwood [27] erfolgt die Einstellung der Phase jeder einzelnen Cosinusschwingung. Abb. 3.6 zeigt die so berechnete Laufzeitverzögerung der Wanderwelle. Der erzeugte phasenkorrigierte Reiz hat den gleichen Spektralgehalt wie der Klick und wird im Folgendem als „Würzburger Chirp 2005“ (Abkürzung: WüChirp2005) bezeichnet, und entspricht dem „phasenkorrigierten breitbandigen Klick“ nach Cebulla et al. [9].

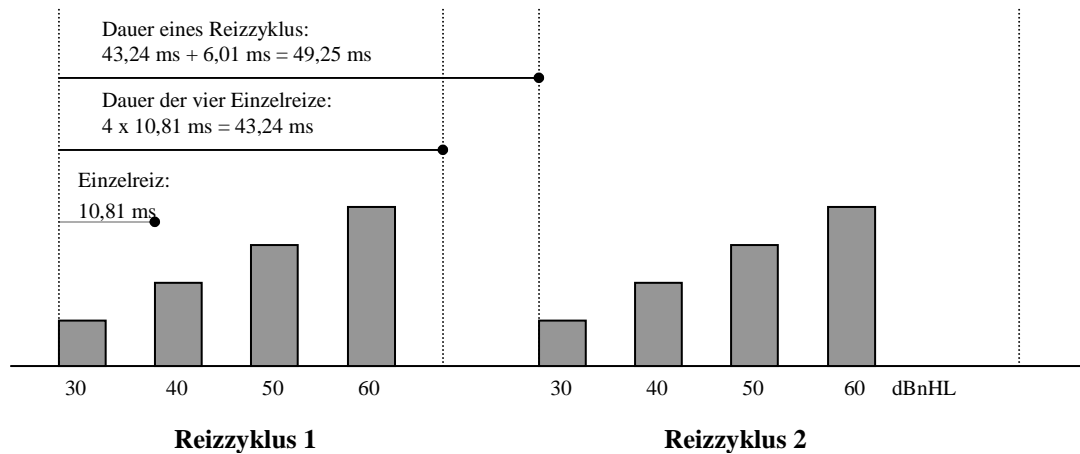


**Abbildung 3.6:** Laufzeitverzögerung der Wanderwelle in ms in Abhängigkeit von der Frequenz des anregenden Stimulus berechnet nach den Modellen von de Boer [14] und Greenwood [27]: Mit sinkender Zielfrequenz auf der Basilarmembran und damit größerem Abstand zur Kochleabasis nimmt die zeitliche Verzögerung zu [aus 9].

Bei jedem Kind der Studiengruppe 1 wurden Zeitgang-BERA-Kurven abgeleitet, um die evozierten Potentialverläufe zu vergleichen. Zuerst wurde ein Stufenreiz bestehend aus Klicks der Pegelstufen 30, 40, 50 und 60 dBnHL dargeboten, der im Folgendem als „Klick-Stufenreiz I“ bezeichnet wird. Der zweite Reiz ist aus WüChirp2005-Reizen der gleichen Intensitätsstufen zusammengesetzt, und erhält den Namen „WüChirp2005-Stufenreiz I“.

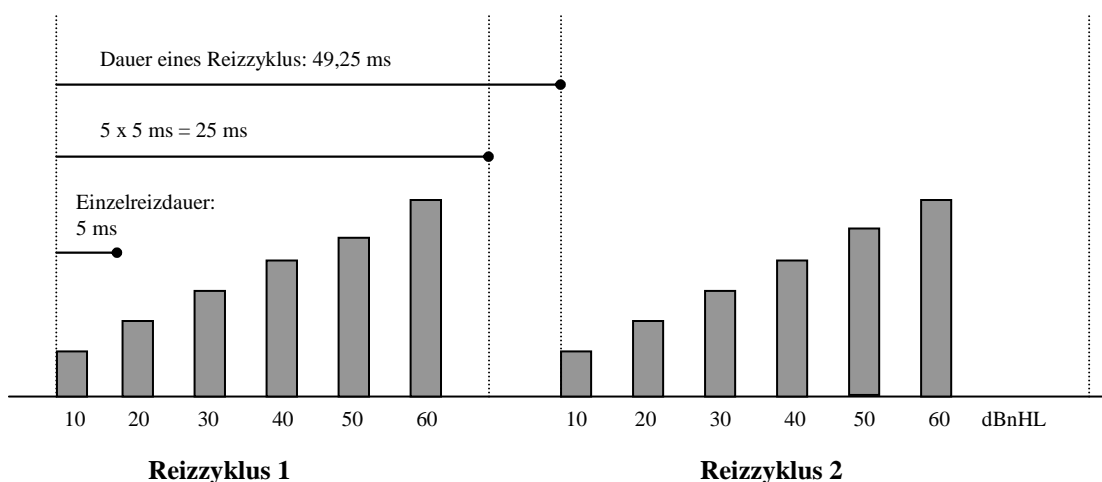
Die Polarität der vier Klicks bzw. WüChirp2005-Reize innerhalb eines Reizpakets ist identisch und gegenüber dem folgendem und vorhergehenden Paket alternierend.

Die Lautstärkepegel der Klicks wurde nach IEC 60318-3 kalibriert [18]. Für die WüChirp2005-Reize erfolgte in einer Voruntersuchung eine subjektive Kalibrierung [9]. Dazu wurde der individuelle Schwellenpegelwert für die WüChirp2005-Reize von 10 jungen normalhörenden Probanden ermittelt. Aus allen Werten wurde der Mittelwert bestimmt, und die Pegelstufen der Stufenreize wurden entsprechend darauf eingestellt. Abb. 3.7 zeigt schematisch zwei Reizzyklen der Stufenreize I.



**Abbildung 3.7:** Schematische Darstellung der Stufenreize I; zwei Reizzyklen. Impulsrate der Einzelreize: 92,48 Hz, Impulsrate der Reizzyklen: 20,304 Hz.

Die Stufenreize der Gruppe 2 bestehen jeweils aus sechs Klicks bzw. WüChirp2005-Reizen der Pegelstufen 10, 20, 30, 40, 50 und 60 dBnHL. Sie erhalten die Namen „Klick-Stufenreiz II“ und „WüChirp2005-Stufenreiz II“. Die Dauer eines Reizzyklus entspricht der Dauer der Stufenreize I von 49,25 ms. Dadurch ergeben sich Unterschiede in folgenden Parametern: Reizrate der Einzelreize, der Abstand zwischen Reizzyklen und Abstand zwischen den Einzelreize. Die Lautstärkekalibrierung erfolgte wie bei den Stufenreizen I. Die Polarität der Einzelreize wurde ebenfalls wechselnd gewählt. Klick- und Chirp-Reize wurden so synchronisiert, dass die aktiven Stimulus-Phasen zum gleichen Zeitpunkt erreicht wurden. Somit ist mit vergleichbaren Latenzen zu rechnen. Abb. 3.8 zeigt eine schematische Darstellung zweier Reizzyklen der Stufenreize II.



**Abbildung 3.8:** Schematische Darstellung der Stufenreize II; zwei Reizzyklen. Impulsrate der Einzelreize: 200 Hz, Impulsrate der Reizzyklen: 20,304 Hz.

### 3.5 Untersuchungsablauf

Als Räumlichkeit für die Untersuchungen dieser Studie diente das Kinderzimmer der Neugeborenenstation. Es ist nicht akustisch oder elektrisch abgeschirmt, und wird vom Stationspersonal und Eltern während des Hörtests genutzt. Störungen durch Umgebungsgeräusche waren bei den Messungen also nicht auszuschließen.

Das Hörscreening findet dreimal wöchentlich vormittags statt, vorzugsweise während des postprandialen Schlafes der Neugeborenen. Nach Aufklärung über die Screening-Untersuchung wurde den Eltern vorab das Untersuchungsprotokoll ausgehändigt. Vor der eigentlichen Untersuchung wurde der erste Abschnitt, der Angaben über den Schwangerschaftsverlauf (z.B. Dauer), familienanamnestische Angaben und persönliche Daten (Adresse und Telefonnummer) enthält, bereits von den Eltern bearbeitet. Zeitgang-BERA-Messungen für diese Studie erfolgten jeweils in Anschluss an den bestandenen Hörscreeningtest, wenn die Messbedingungen günstig waren und das Tagespensum es zuließ. Die Eltern dieser Kinder wurden hiervon mündlich in Kenntnis gesetzt. Da die Messungen mit den Stufenreizen nach dem Hörscreening stattfanden, resultierte eine relativ lange Gesamtuntersuchungsdauer für die betroffenen Kinder. Deshalb waren mögliche ungünstige Vigilanzbedingungen der Neugeborenen bei den Zeitgang-Messungen nicht zu umgehen.

Die Messungen wurden von zwei Personen durchgeführt, dabei war ein Untersucher für die Dokumentation und die Bedienung des Computers zuständig. Der andere übernahm die Durchführung der Messungen. Die Kinder liegen zu Beginn der Untersuchung in Seitenlage in ihrem mit Plexiglas umrahmten Bett. Vor der Untersuchung muss die Haut des Neugeborenen an den Aufliegstellen der Elektroden mit Elektrodengel auf Wasserbasis eingerieben werden. Die Aufliegstellen befinden sich direkt unter- und oberhalb der Ohrmuschel sowie am Scheitel. Zuerst erfolgte der automatisierte Hörscreeningtest mit einem Reizpegel von 40 dBnHL auf dem ersten Ohr. Nach Abschluss der Untersuchung und Ablesen des Ergebnisses auf dem Computerbildschirm wird das Neugeborene auf die andere Seite umgelagert und die Messung nach Vorbereitung der Haut am zweiten Ohr durchgeführt. Die Zeitgang-Messungen für diese Studie erfolgten in der Regel am zweiten untersuchten Ohr am Ende der Untersuchung ohne vorheriges Absetzen des BERAPHON<sup>®</sup>s. Zwischen der Untersuchung einzelner Kinder wurden Elektroden und Kissen der Messsonde desinfiziert.

Zu jedem untersuchten Kind wurde die ID-Nummer protokolliert, unter der die dazugehörigen Messergebnisse gespeichert wurden. Außerdem wurde das Ergebnis des vorangegangenen Screeningtests, Geburtsdatum und –zeit sowie Datum und Zeitpunkt der Untersuchung festgehalten. Dokumentiert wurden auch Geschlecht, Gestationsalter, Geburtsgewicht und Apgar-Werte. Mögliche Risikofaktoren für eine Hörstörung wurden den Patientenakten entnommen.

Die benötigte Untersuchungsdauer wurde im Rahmen dieser Studie nicht erfasst, da man zunächst eine mögliche Qualitätsverbesserung der Antwortpotentiale unter den neuen Reizen in Form einer Vergrößerung der Amplituden nachweisen wollte.

### Vigilanz

Während der Untersuchungen wurden die Messbedingungen beurteilt und dokumentiert. Wegen des möglichen Störeinflusses erfolgte die Protokollierung der Vigilanz bzw. Mobilität des Neugeborenen. Die Einschätzung erfolgte nach fünf Beurteilungszuständen (Tabelle 3.1). Diese Einteilung ist dem Untersuchungsblatt zum Neugeborenen-Hörscreening Würzburg entnommen. Jeder Untersuchung (also zwei Zeitgang-Messungen) wurde ein Zustand zugeteilt, der für die Messung mit beiden Stufenreizen gilt, es wurden so 76 Untersuchungen bewertet.

Zustand	
1	tief schlafend, keine Bewegung, normale Atmung
2	leichter Schlaf, Augen geschlossen, wenig Bewegung
3	dösend, Augen auf und zu, bzw. starke Mimik
4	wach, Augen offen, minimale Bewegungen
5	hellwach, heftige Bewegungen

**Tabelle 3.1:** Kriterien zur Vigilanzbeurteilung (nach dem Würzburger Untersuchungsblatt zum Neugeborenen-Hörscreening).

### Umgebungsbedingungen

Die Umgebungsbedingungen bei den 76 Untersuchungen wurden anhand von vier Kategorien beurteilt (Tabelle 3.2). Jeder Untersuchung wurde eine Kategorie (eins bis vier) subjektiv zugeteilt. Exemplarisch wurden bei jeweils typischen Bedingungen Lautstärkepegelmessungen für die vier Kategorien vorgenommen. Es erfolgten in subjektiv eingeschätzten, regelmäßigen Zeitabständen 146 Messungen von Lautstärkepegeln während eines Tages (ca. 4 Stunden). Die Messungen erfolgten frequenzbewertet (A-Filter [36]). Die Messsonde des Pegelmessgeräts (Investigator 2260, Brüel & Kjær) wurde im Innern der Betten, in Nähe des Kopfes der Säuglinge platziert. Die Örtlichkeit entsprach den BERA-Messungen dieser Studie. Die subjektive Zuordnung eines gemessenen Lautstärkepegelwertes zu einer Kategorie erfolgte durch dieselbe Person, die zuvor die Zuordnung der Kategorien der Umgebungsbedingungen bei den Zeitgang-Messungen vornahm.

<b>Kategorie</b>	<b>Kriterien für die subjektive Zuordnung</b>
1	ruhiger Raum, kein Sprechen, kein Durchgang
2	Personen anwesend, Sprechen in Zimmerlautstärke
3	Mehrere Personen unterhalten sich, Unruhe, Durchgang
4	Lautstärkeintensive Ereignisse, z.B. Kind schreit

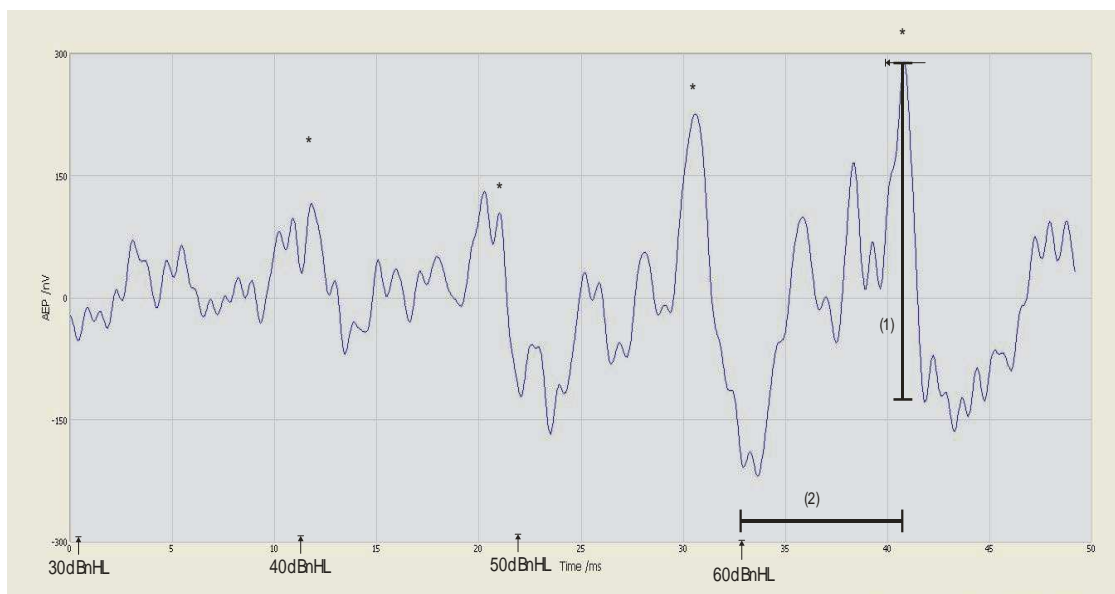
**Tabelle 3.2:** Vier Kategorien der Umgebungsbedingungen. Anhand von Kriterien erfolgte eine subjektive Zuordnung einer Kategorie zu jeder Untersuchung.

### 3.6 Auswertung

Die Ergebniskurven der Studiengruppe 1 wurden zunächst visuell auf deutlich erkennbare, reproduzierbare Antwortpotentiale hin untersucht. Bei allen sicheren Antworten wurden die zugehörigen Pegelwerte notiert. Dann wurden die Amplituden und Latenzzeiten aller Antwortpotentiale bei 40, 50, und 60 dBnHL im Auswerteprogramm vermessen. Dabei erfolgte eine Messung der Amplituden vom Maximum bis zum folgenden Minimum des evozierten Potentials („Peak-to-Peak“). Die Latenzzeiten wurden durch Messung des Zeitabstandes vom Reizende bis zum Maximum des evozierten Potentials ermittelt.

Abb. 3.9 zeigt den Potentialverlauf auf einen WüChirp2005-Stufenreiz II. Eingezeichnet sind die Amplitude und Latenz der Welle V auf den 60 dBnHL-Einzelreiz.

Die Untersuchungsergebnisse der Studiengruppe 2 wurden ausschließlich visuell ausgewertet.



**Abbildung 3.9:** Abgeleitete Wellenform nach Reizung mit WüChirp2005-Stufenreizen I.

↑ kennzeichnet Reizgabe (Reizende); \*kennzeichnet Wellen V; 1) Amplitude und 2) Latenzzeit der Welle V auf den 60 dBnHL-Einzelreiz. Hörschwelle hier bei 30 dBnHL; Sweepanzahl: 1998.



### Verwendete Testverfahren

Um zu überprüfen, ob die gemessenen Latenzen und Amplituden einer Normalverteilung folgen, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test verwendet. Die Nullhypothese ( $H_0$ ) bzw. Alternativhypothese ( $H_1$ ) wurden wie folgt formuliert:

**$H_0$ :** Die Datenreihen entstammen einer normalverteilten Grundgesamtheit und sind somit normalverteilt.

**$H_1$ :** Die Datenreihen entstammen nicht einer normalverteilten Grundgesamtheit.

Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgelegt. Die Nullhypothese muss somit verworfen werden, wenn eine Signifikanz ( $p < 0,05$ ) festgestellt wird.

Um zu untersuchen, ob sich mit der Änderung der Reizart statistisch relevante Unterschiede hinsichtlich der Amplituden und Latenzen der evozierten Potentiale ergeben, wurde der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben angewendet. Die Nullhypothese ( $H_0$ ) bzw. Alternativhypothese ( $H_1$ ) lauteten wie folgt:

**$H_0$ :** Die paarweise Werte der Amplituden bzw. Latenzen unterscheiden sich bei Änderung der Reizart nicht.

**$H_1$ :** Die paarweise Werte der Amplituden bzw. Latenzen unterscheiden sich bei Änderung der Reizart.

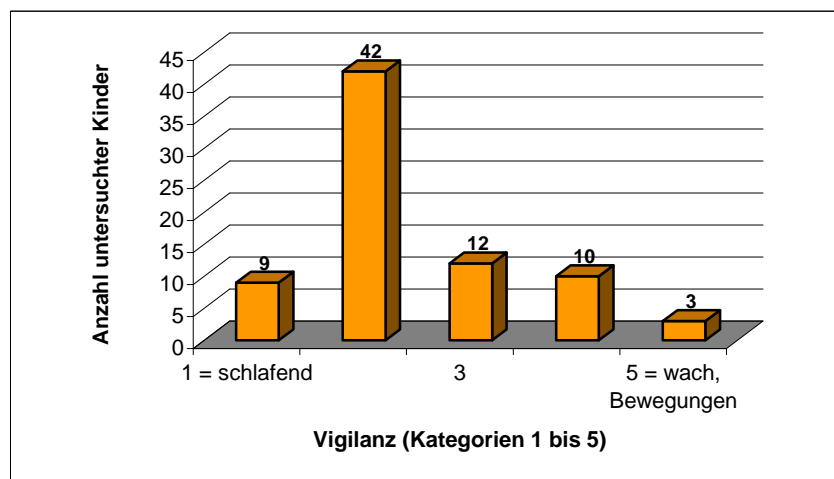
Bei einem angenommenen Signifikanzniveau von 5 %, muss die Nullhypothese bei einem signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) verworfen werden. Hoch signifikant ist ein Unterschied zwischen den Wertepaaren, wenn  $p \ll 0,001$  beträgt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Auswertung der Messbedingungen

#### Vigilanz

Während der 76 Untersuchungen der Studiengruppe 1 wurde die Vigilanz der Neugeborenen anhand fünf Kategorien (Tabelle 3.1) beurteilt. Eine Häufigkeitsverteilung der Ergebnisse zeigt Abb. 4.1. Über die Hälfte (55,26 %) der Messungen fanden an leicht schlafenden, sich wenig bewegenden Neugeborenen (Kategorie 2) statt.

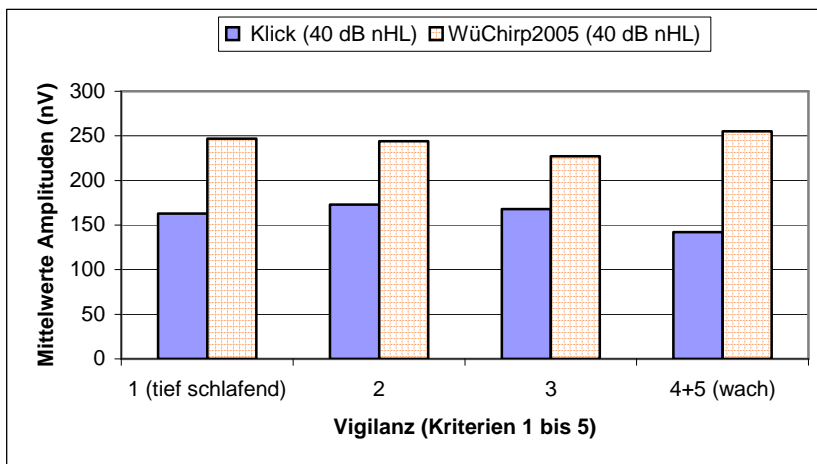


**Abbildung 4.1:** Häufigkeitsverteilung der Vigilanz der Neugeborenen nach Kategorien 1-5 (Tabelle 3.1) während den 76 Untersuchungen.

Für den 40 dBnHL Einzelreiz des Klick- und WüChirp2005-Stufenreizes wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden der evozierten Potentiale für jede Vigilanzstufe berechnet (Tabelle 4.1 und Abbildung 4.2). Wegen der geringen Fallzahl wurden die Kategorien 4 und 5 zusammengefasst. Für diese Auswertung wurde ein Wertepaar (eine Untersuchung) in der Berechnung nicht berücksichtigt, weil eine Mitbeteiligung von Artefakten durch Muskelkontraktionen nicht ausgeschlossen war. Die betroffene Untersuchung wurde dem Vigilanzzustand 5 zugeordnet.

40 dBnHL	Klick		WüChirp2005	
Messungen bei Vigilanzstufe	Anzahl (n=49)	Mittelwert Amplitude (nV)	Anzahl (n=69)	Mittelwert Amplitude (nV)
1	7	162,77 (+/-72,81)	9	246,96(+/-116,46)
2	24	173,02 (+/-60,21)	37	244,15 (+/-93,07)
3	9	168,24 (+/-76,49)	11	227,36 (+/-97,88)
4/5	9	141,89 (+/-86,13)	12	255,41 (+/-88,89)

**Tabelle 4.1:** Mittelwerte und Standardabweichungen der Antwortpotentiale auf die 40 dBnHL-Einzelreize der Stufenreize.



**Abbildung 4.2:** Vergleich der Mittelwerte der Antwortpotentiale auf die 40 dBnHL-Einzelreize der Stufenreize I für jede Kategorie der Vigilanzbewertung.

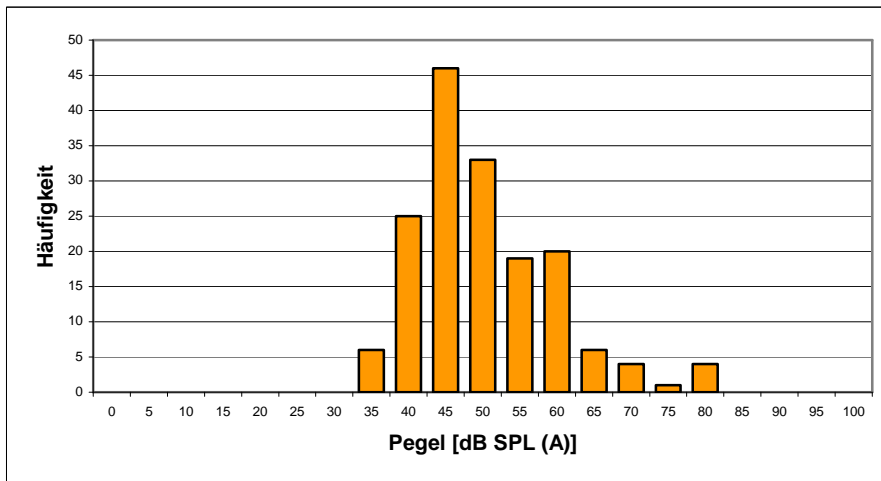
### Umgebungsbedingungen

Anhand von vier Kategorien (siehe Tabelle 3.2) wurden bei den 76 Untersuchungen jeweils die Umgebungsbedingung subjektiv beurteilt.

Zur Objektivierung wurden exemplarisch an einem Untersuchungstag bei jeweils typischen Bedingungen Lautstärkepegel für die vier Kategorien aufgezeichnet. Eine Häufigkeitsverteilung der 164 gemessenen Pegelwerte zeigt Abb. 4.3. Der Hauptanteil (87,2 %) der Werte liegt zwischen 40 und 60 dB SPL (A). Sechs Werte unter 40 dB SPL (A) wurden gemessen, der Niedrigste davon lag bei 31 dB SPL (A). 15 Messungen erreichten Werte über 60 dB SPL (A) (9,1 %) mit einem Spitzenwert von 79 dB SPL (A). Der Median aller gemessenen Werte beträgt 46 dB SPL (A).

Abb. 4.4 zeigt die Verteilung der exemplarisch gemessenen Werte nach der Häufigkeit.

Die Zuordnung der Messwerte zu den Kategorien 1– 4 zeigt Tabelle 4.2.



**Abbildung 4.3:** An einem Untersuchungstag exemplarisch gemessene Lautstärkepegel, verteilt nach der Häufigkeit (n = 164). Zur subjektiven Zuordnung zu den Kategorien 1 – 4 siehe Tabelle 4.2.

Kategorie	Kriterien für die subjektive Zuordnung	Gemessener Pegelwert bei typischen Messungen [dB SPL (A)]
1	ruhiger Raum, kein Sprechen, kein Durchgang	31-45
2	Personen anwesend, Sprechen in Zimmerlautstärke	36-58
3	Mehrere Personen unterhalten sich, Unruhe, Durchgang	44-67
4	Lautstärkeintensive Ereignisse, z.B. Kind schreit	70-79

**Tabelle 4.2:** Vier Kategorien der Umgebungsbedingungen und an einem Tag gemessene Lautstärkepegel bei typischen Bedingungen der Kategorien 1 - 4. Angabe des minimalen bis maximalen gemessenen Wertes.

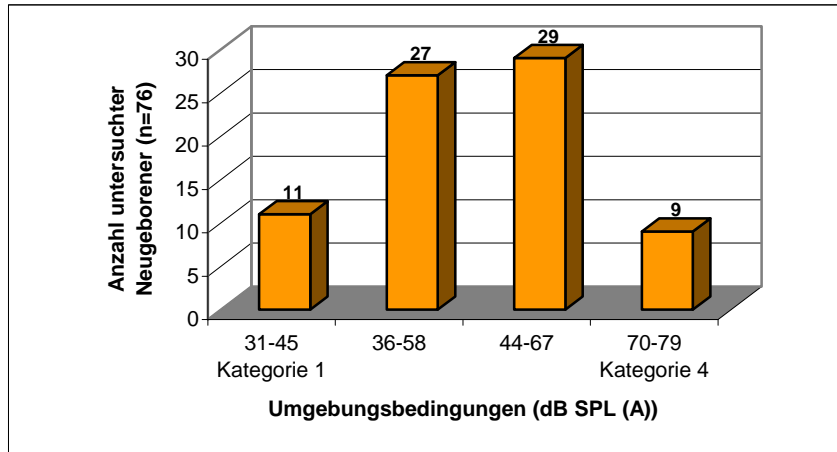


Abbildung 4.4: Häufigkeitsverteilung der Umgebungsbedingungen während der 76 Untersuchungen.

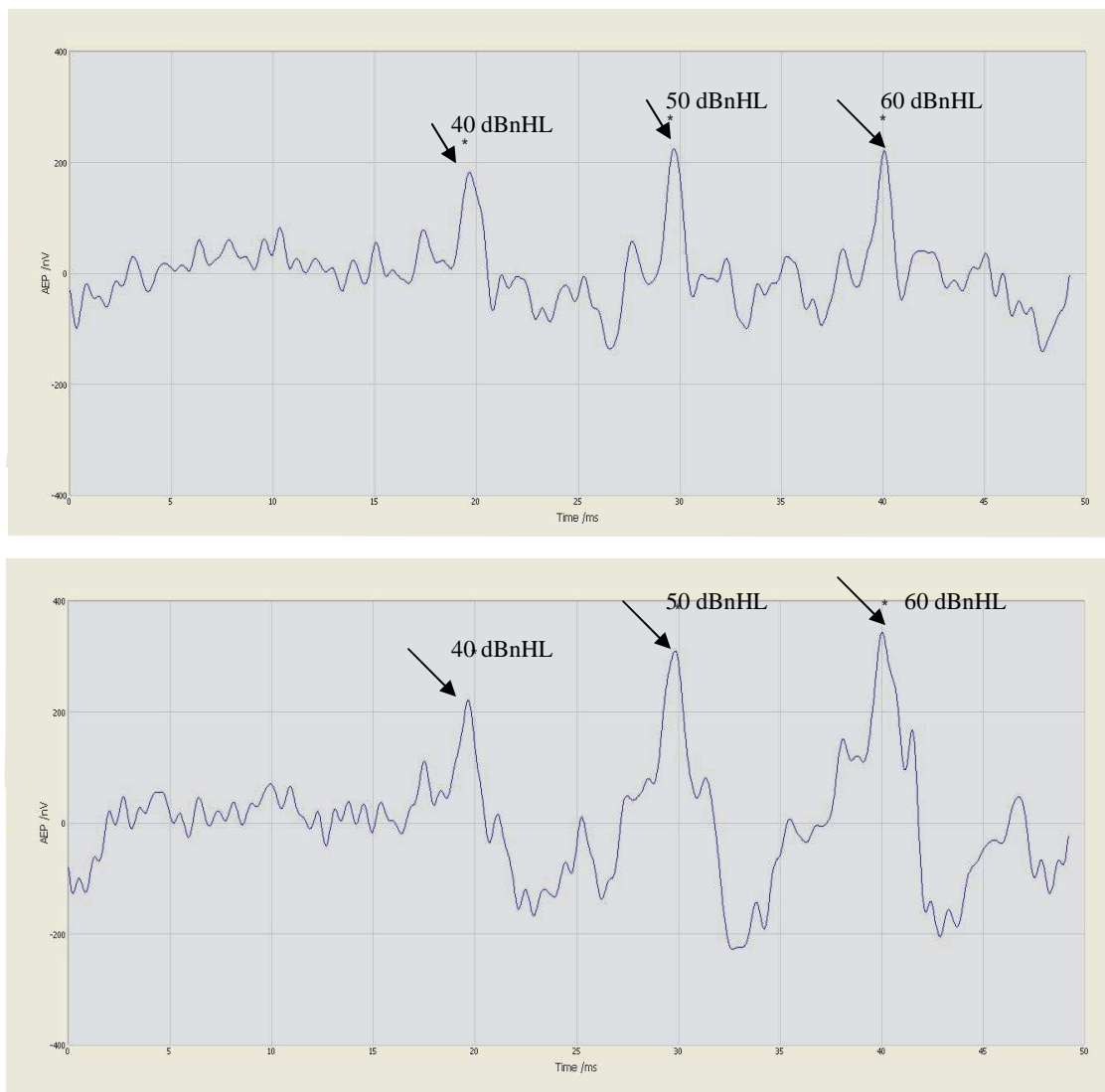
## 4.2 Ergebnisse der Studiengruppe 1

In die Auswertung wurden alle nach den genannten Kriterien erkennbaren Wellen V einbezogen. Tabelle 4.3 zeigt die Anzahl der eindeutig identifizierten Potentiale für jede Pegelstufe der Stufenreize der Gruppe 1. Auf die Pegelstufe 30 dBnHL waren im Falle des Klick-Stufenreizes I in zwei, unter Stimulierung mit WüChirp2005-Stufenreizen I in acht Fällen evozierte Potentiale sichtbar. Ausgewertet wurden die Potentiale der Pegelstufen 40, 50 und 60 dBnHL.

	30 dBnHL	40 dBnHL	50 dBnHL	60 dBnHL
<b>Klick-Stufenreiz I (n=76)</b>	2	50	72	74
<b>WüChirp2005-Stufenreiz I (n=76)</b>	8	70	76	76

Tabelle 4.3: Anzahl deutlich evozierter Wellen V nach Stimulierung mit Klick-Stufenreizen I bzw. WüChirp2005-Stufenreizen I für jede Pegelstufe. Gesamtzahl der Messungen: n = 76.

Abb. 4.5 zeigt ein Beispiel der abgeleiteten Wellenform auf die Stufenreize der Gruppe 1, wie sie auf dem Bildschirm während der Messung zu betrachten sind. Oben die Antwort auf Klick-Stufenreize I, unten auf WüChirp2005-Stufenreize I. Im abgebildeten Beispiel sind Antworten auf die 40, 50 und 60 dBnHL -Einzelreize identifizierbar. Die Hörschwelle liegt hier bei 40 dBnHL.



**Abbildung 4.5:** Beispiel einer abgeleiteten Potentialform auf die Stufenreize der Gruppe 1. Oben unter Darbietung von Klick-Stufenreizen I, unten von WüChirp2005-Stufenreizen I. Sweepanzahl: Klick-Stufenreiz I 2211; WüChirp2005-Stufenreiz I 2067. Wellen V sind durch Pfeile gekennzeichnet. Deutlich sichtbar sind die größeren Amplituden der Summenpotentiale unter WüChirp2005-Reizen. Neben Wellen V sind ebenso frühere Komponenten der FAEP sichtbar; in der Kurve auf WüChirp2005-Stufenreize I ist es deutlich zu einer Verbreiterung der Komplexe gegenüber den Klick-Stufenreizen I gekommen.

### Amplitudengröße der Welle V

Mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wurde zunächst überprüft, ob die gemessenen Amplituden einer Normalverteilung folgen. Tabelle 4.4 zeigt eine Übersicht der errechneten p-Werte.

	<b>p-Werte der Amplituden auf Klick-Stufenreize I</b>	<b>p-Werte der Amplituden auf WüChirp2005-Stufenreize I</b>
<b>30 dBnHL</b>	0,99	0,94
<b>40 dBnHL</b>	0,81	0,87
<b>50 dBnHL</b>	0,45	0,98
<b>60 dBnHL</b>	0,11	0,93

**Tab 4.4:** Nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test errechnete p-Werte für die Amplitudenwerte der evozierten Potentiale jeder Pegelstufe der Klick- und WüChirp2005-Stufenreize I.

Da p in allen Fällen Werte über 0,05 erreicht, kann beim zugrunde gelegten Signifikanzniveau von 5 % die Nullhypothese angenommen werden. Die gemessenen Amplitudenwerte der evozierten Potentiale auf die Stufenreize I folgen somit einer Normalverteilung.

Die weitere statistische Auswertung umfasste die Berechnung der Mittelwerte und der zugehörigen Standardabweichungen für die Pegelstufen 40, 50 und 60 dBnHL der beiden Reizarten der Stufenreize I. Aufgrund der geringen Fallzahlen ( $n = 2$  bzw.  $n = 8$ ) wurde bei der Pegelstufe 30 dBnHL auf eine Auswertung verzichtet. Da der Streubereich der gemessenen Amplituden sehr groß ausfällt, wurden für den statistischen Vergleich der verteilungsunabhängige Wilcoxon-Test gewählt. Eine Übersicht der Ergebnisse der Antwortamplituden auf die Pegelstufen 40, 50 und 60 dBnHL zeigt Tabelle 4.5.

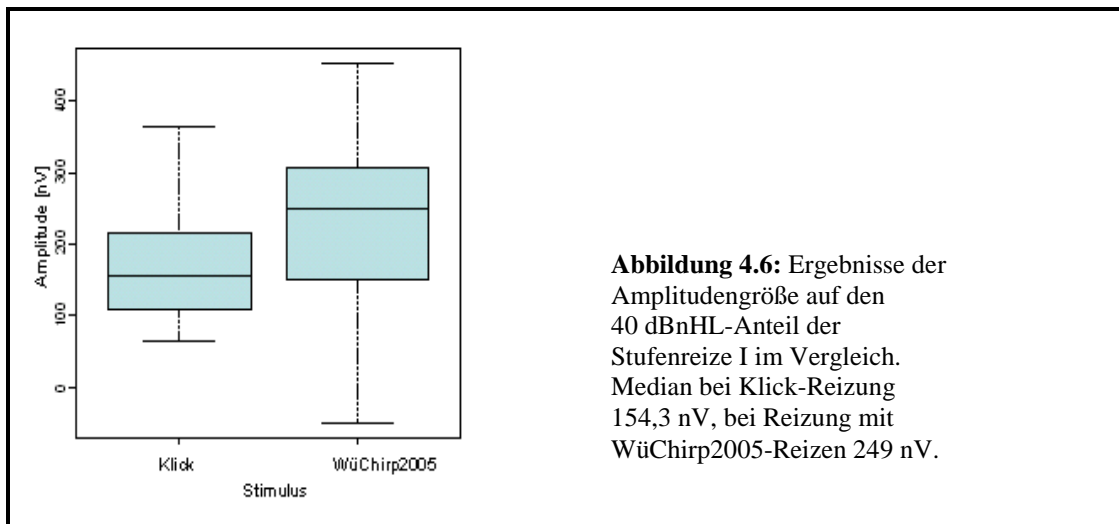
	<b>40 dBnHL Klick</b>	<b>40 dBnHL WüChirp 2005</b>	<b>50 dBnHL Klick</b>	<b>50 dBnHL WüChirp 2005</b>	<b>60 dBnHL Klick</b>	<b>60 dBnHL WüChirp 2005</b>
<b>Mittelwert (Standardabweichung) [nV]</b>	165,3 (73,4)	240,7 (108,9)	201,3 (71,4)	348,4 (135,2)	219,8 (86,2)	331,5 (127,8)
<b>Wilcoxon-Test</b>	P << 0,001 (n = 50)		P << 0,001 (n = 72)		P << 0,001 (n = 74)	

**Tabelle 4.5:** Statistische Auswertung der Amplitudengröße der Welle V auf die Pegelstufen 40, 50 und 60 dBnHL nach Reizung mit Klick-Stufenreizen I bzw. WüChirp2005-Stufenreizen I.

### Reizpegel 40 dBnHL

Bei insgesamt 76 Messungen ließen sich bei der Pegelstufe 40 dBnHL nach Reizung mit dem Klick-Stufenreiz I 50 Potentiale evozieren. Unter Darbietung des WüChirp2005-Stufenreizes I waren 70 Potentiale ableitbar.

Die Amplituden der evozierten Summenpotentiale auf Klick-Stufenreize I betragen im Mittel  $165,3 \pm 73,4$  nV, auf Reizung mit WüChirp2005-Stufenreizen I folgten um 46 % größere Potentiale (Mittelwert  $240,7 \pm 108,9$  nV). Der bei 50 zur Verfügung stehenden Wertepaaren durchgeführte Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben zeigte, dass diese Differenz hoch signifikant ist ( $p \ll 0,001$ ). Eine Übersicht zeigt Abb. 4.6.



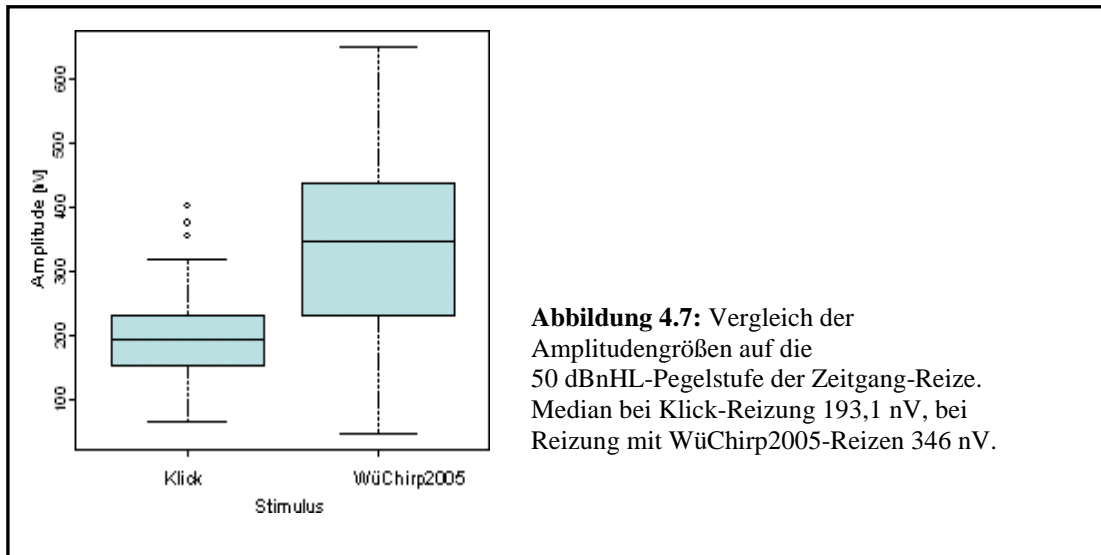
### Reizpegel 50 dBnHL

Abb. 4.7 zeigt den Vergleich der Amplituden der evozierten Potentiale auf den 50 dBnHL-Anteil der Stufenreize I. Vorkommende Ausreißer sind mit Punkten eingezeichnet. Unter Klick-Stimulierung waren bei 72, unter Darbietung von WüChirp2005-Reizen bei allen 76 Messungen nach den genannten Kriterien deutlich evozierte Antworten auswertbar.

Die errechneten Mittelwerte der Antwortamplituden bei 50 dBnHL betragen im Fall der Klick-Stufenreize I  $201,3 \pm 71,4$  nV. Auf WüChirp2005-Stufenreize I folgten im Mittel um 45 % größere Potentiale ( $348,4 \pm 135,2$  nV).



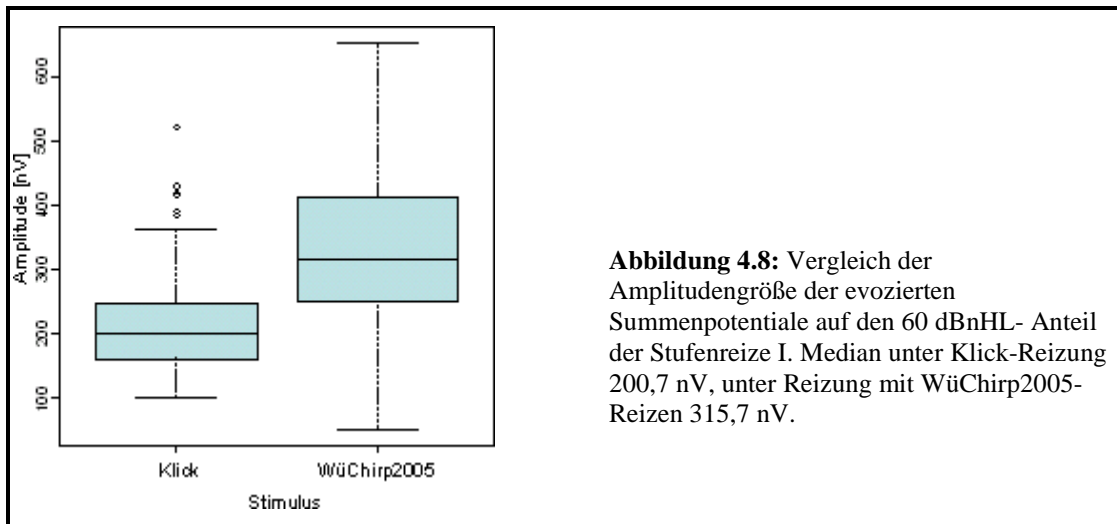
Der Wilcoxon-Test wurde an 72 paarweisen Wertepaaren durchgeführt und erbrachte beim festgelegten Signifikanzniveau von 5 % einen statistisch hoch signifikanten Unterschied zwischen den evozierten Antwortamplituden ( $p \ll 0,001$ ).



### Reizpegel 60 dBnHL

Die 60 dBnHL-Pegelstufe der Stufenreize I führte bei den Klicks in 75 Fällen, bei den WüChirp2005-Reizen in allen 76 Fällen zu deutlich evozierten Wellen V.

Abb. 4.8 zeigt die Übersicht. Die errechneten Mittelwerte der Antwortamplituden betragen bei den Klick-Stufenreizen I  $219,8 \pm 86,2$  nV, bei den WüChirp2005-Stufenreizen I  $331,5 \pm 127,8$  nV. Unter Reizung mit WüChirp2005-Reizen ergaben sich so um 51 % größere Antwortamplituden als unter Klicks. Der Wilcoxon-Test mit 74 Wertepaaren zeigte einen statistisch hoch signifikanten Unterschied zwischen den Antwortamplituden ( $p \ll 0,001$ ).



### Latenzzeiten der Welle V

Für die Latenzzeiten wurde zunächst geprüft, ob die gemessenen Werte einer normalverteilten Wahrscheinlichkeitsverteilung folgen. Wie zuvor bei den Amplituden wurde dazu der Kolmogorow-Smirnow-Test angewandt. Das Signifikanzniveau wurde bei 5 % festgelegt. Tabelle 4.6. zeigt die errechneten p-Werte.

	p-Werte der Latenzzeiten auf Klick-Stufenreize I	p-Werte der Latenzzeiten auf WüChirp2005-Stufenreize I
<b>30 dBnHL</b>	0,99	0,94
<b>40 dBnHL</b>	0,31	0,019
<b>50 dBnHL</b>	0,32	0,032
<b>60 dBnHL</b>	0,16	0,32

**Tab 4.6:** Nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test errechnete p-Werte für die Latenzwerte der evozierten Potentiale jeder Pegelstufe der Klick- und WüChirp2005-Stufenreize I.

Die p-Werte der Latenzzeiten der WüChirp2005-Stufenreize I-evozierten Potentiale erreichen bei den 40 und 50 dBnHL-Einzelreizen Werte unter 0,05. Damit muss die Nullhypothese verworfen werden. Alle anderen geprüften Datenreihen sind normalverteilt.

Die weitere statistische Auswertung der Latenzzeiten der evozierten Wellen V umfasste die Berechnung der Mittelwerte und der zugehörigen Standardabweichungen. Für die Potentiallatenzen der gemessenen Pegelstufen 40, 50 und 60 dBnHL der Stufenreize I wurde der Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben durchgeführt. Eine Übersicht der Ergebnisse zeigt Tabelle 4.7.

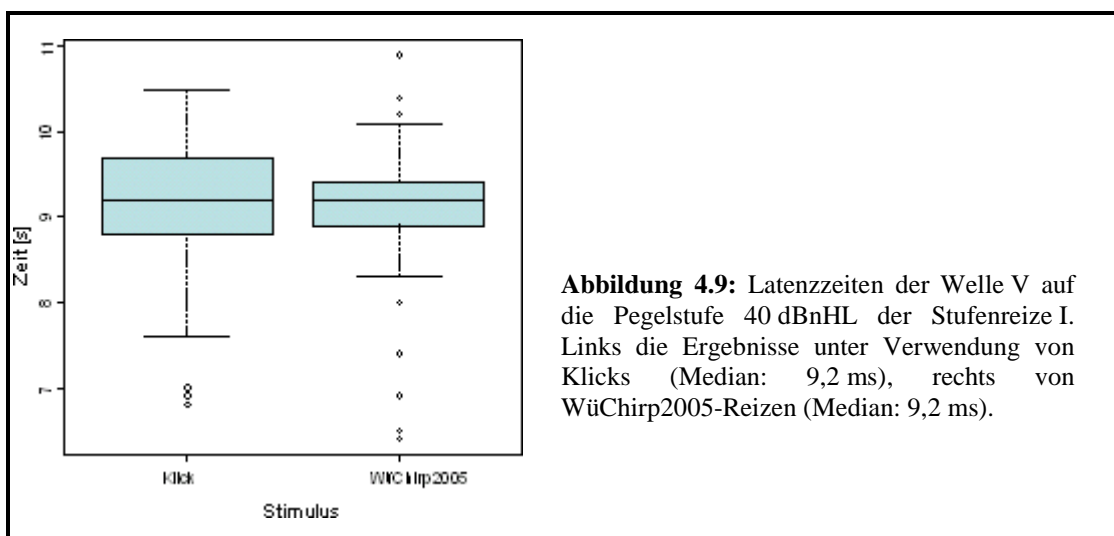
	40 dBnHL Klick	40dBnHL WüChirp 2005	50 dBnHL Klick	50dBnHL WüChirp 2005	60 dBnHL Klick	60 dBnHL WüChirp 2005
Mittelwert (Standard- abweichung) [ms]	9,115 (0,84)	9,119 (0,67)	8,56 (0,51)	8,60 (0,37)	8,13 (0,44)	8,04 (0,41)
Wilcoxon- Test	p= 0,56 (n= 50)		p= 0,35 (n= 72)		p= 0,0049 (n= 74)	

**Tabelle 4.7:** Statistische Auswertung der Latenzzeiten der Welle V für die Pegelstufen 40, 50 und 60 dBnHL nach Reizung mit Klick-Stufenreizen I bzw. WüChirp2005-Stufenreizen I.

### Reizpegel 40 dBnHL

Bei der Pegelstufe 40 dBnHL betrug der Mittelwert der Latenzzeiten der Wellen V nach Reizung mit Klick-Stufenreizen I  $9,115 \pm 0,84$  ms. Auf WüChirp2005-Stufenreize I folgten bei 40 dBnHL im Mittel nach  $9,119 \pm 0,67$  ms die Welle V.

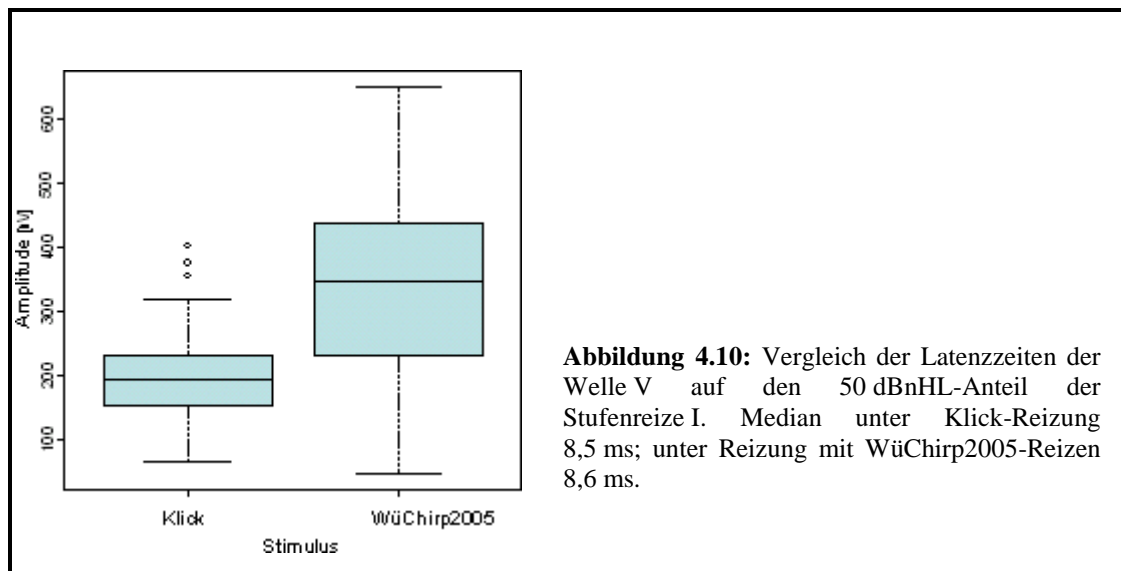
Der an 50 Wertepaaren durchgeführte Wilcoxon-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Latenzen der Wellen V auf Klick- bzw WüChirp2005-Reize ( $p = 0,56$ ).



### Reizpegel 50 dBnHL

Der Mittelwert aller Latenzwerte der Welle V auf den 50 dBnHL-Anteil der Klick-Stufenreize I beträgt  $8,56 \pm 0,51$  ms, auf WüChirp2005-Stufenreize I der gleichen Pegelstufe  $8,60 \pm 0,37$  ms.

Der paarweise durchgeführte Wilcoxon-Test zeigte beim zugrunde gelegten Signifikanzniveau von 5 % keinen signifikanten Unterschied der Latenzen zwischen den Gruppen. Bei 72 zur Verfügung stehenden Wertepaaren betrug  $p = 0,35$ .

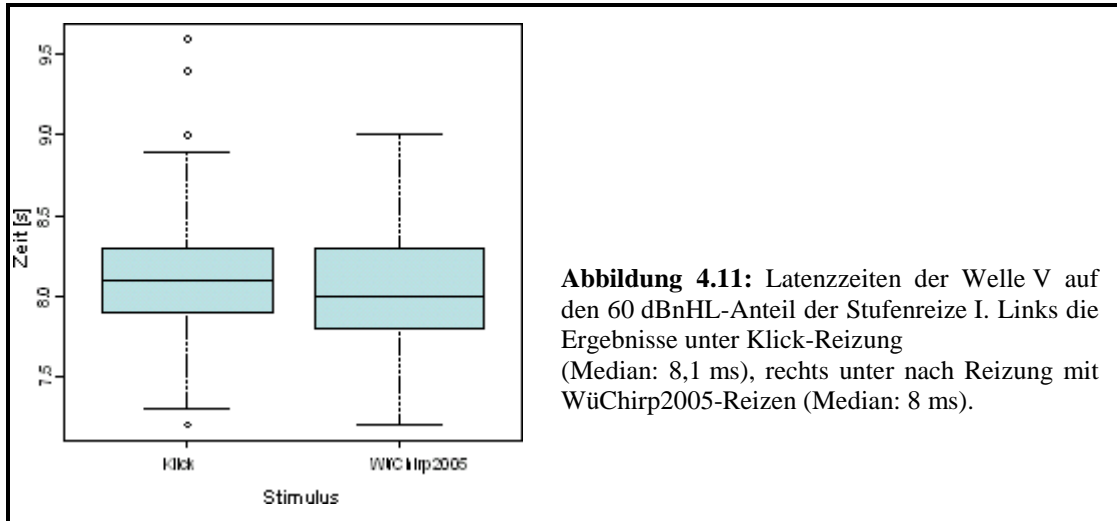


### Reizpegel 60 dBnHL

Auf den 60 dBnHL-Anteil der Klick-Stufenreize I hin wurde im Mittel nach

$8,13 \pm 0,44$  ms die Welle V registriert. Dagegen beträgt der Mittelwert der Latenzwerte der Welle V bei den WüChirp2005-Stufenreizen I  $8,04 \pm 0,41$  ms bei 60 dBnHL.

Die statistische Überprüfung anhand des Wilcoxon-Tests an 74 Wertepaaren konnte einen signifikanten Unterschied der Latenzwerte der Wellen V auf die unterschiedlichen Reize hin zeigen ( $p = 0,0049$ ).

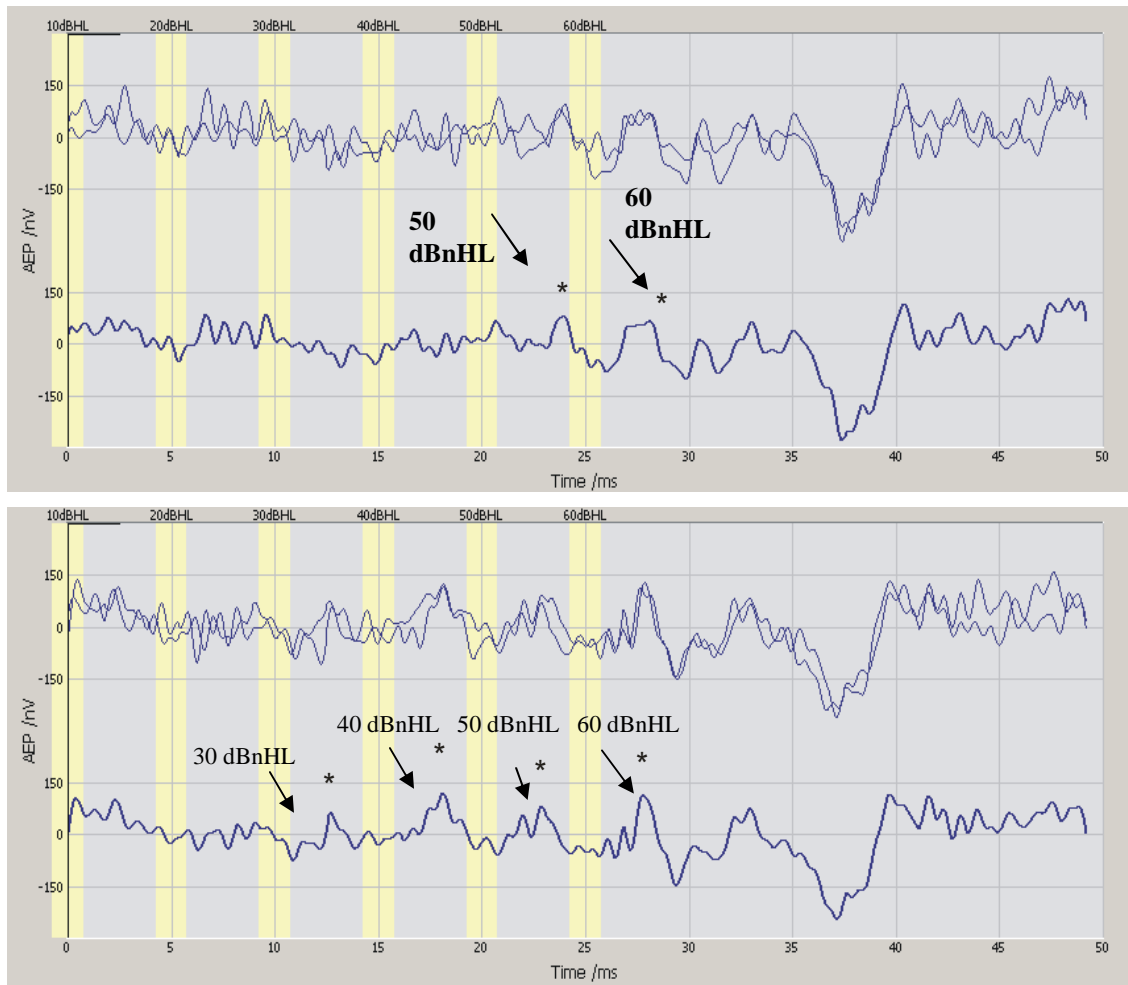


**Abbildung 4.11:** Latenzzeiten der Welle V auf den 60 dBnHL-Anteil der Stufenreize I. Links die Ergebnisse unter Klick-Reizung (Median: 8,1 ms), rechts unter nach Reizung mit WüChirp2005-Reizen (Median: 8 ms).

### 4.3 Ergebnisse der Studiengruppe 2

Es wurden 13 Untersuchungen mit den Stufenreizen II durchgeführt. Der obere Teil der Abb. 4.12 zeigt ein Beispiel eines abgeleiteten Summenpotentials auf Klick-Stufenreize II, der untere Teil auf WüChirp2005-Stufenreize II. Unter Reizung mit Klick-Stufenreizen II sind Wellen V auf die Pegelstufen 50 und 60 dBnHL des Stufenreizes zu erkennen. Nach Darbietung von WüChirp2005-Stufenreizen II werden im dargestellten Beispiel zusätzlich Antworten auf die Pegelstufen 30 und 40 dBnHL sichtbar.

Bei 13 zur Verfügung stehenden Messpaaren waren in 11 Fällen bei beiden Reizformen evozierten Potentiale bei den Pegelstufen 50 und 60 dBnHL deutlich zu erkennen. In zwei weiteren Fällen waren bei beiden Reizformen keine, nach den genannten Kriterien auswertbaren Potentiale darstellbar. Von den 11 verwertbaren Ergebnissen zeigen zwei deutlich verbesserte Resultate (mindestens ein vorhandenes Potential deutlicher) nach Reizung mit WüChirp2005-Stufenreizen II, darunter auch das unter Abb. 4.12 dargestellte Beispiel. Bei neun Ergebniskurven sind vorhandene evozierte Potentiale unter beiden Reizformen in ähnlicher Qualität identifizierbar.



**Abbildung 4.12:** Beispiel eines abgeleiteten Summenpotentials auf Stufenreize der Gruppe 2. Oben unter Darbietung von Klick-Stufenreizen II, unten von WüChirp2005-Stufenreizen II. Unterer Teil der Abbildungen stellen die Gesamtkurve dar, obere Teile die Kurven aus dem A/B-Speicher. Balken markieren hier den Zeitpunkt der Reizgabe. Wellen V sind durch Pfeile gekennzeichnet. Klick-Stufenreizen II folgen deutliche Potentiale nach den Pegelstufen 50 und 60 dBnHL; WüChirp2005-Stufenreizen nach 30, 40, 50 und 60 dBnHL. Sichtbar ist auch, dass unter der Reizrate 200 Hz keine früheren Wellen der FAEP als die Welle V erkennbar sind.

## 5 Diskussion

### 5.1 Studiengruppe 1

Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob sich Verbesserungen der Darstellbarkeit der FAEP auf Zeitgangreize ergeben, wenn statt üblicher Klick-Reize WüChirp2005-Reize verwendet werden. WüChirp2005-Reize wurden als „breitbandige laufzeitkorrigierte Klicks“ bereits von Cebulla et al. vorgestellt [9, 10]. Gegenüber Klick-evozierten Potentialen wiesen ihre evozierten Antworten Amplitudenvergrößerungen auf [9, 10]. Die Latenzzeiten der WüChirp2005-evozierten Potentiale waren bisher nicht Gegenstand von Untersuchungen. Deshalb ist der am besten geeignete Stufenreiz-Aufbau, unter dem es zu günstigen Überlagerungsvorgängen der einzelnen Wellen kommt, nicht bekannt. Diese Arbeit umfasste Messungen mit zwei Stufenreiz-Konfigurationen, die sich in der Reizrate bzw. der Inter-Stimulus-Intervalle sowie der angebotenen Pegelstufen unterscheiden. Die Untersuchungen wurden an Neugeborenen durchgeführt.

Bei jedem untersuchten Kind der Studiengruppe 1 wurden zum Vergleich Messungen mit Klick- und WüChirp2005-Stufenreizen I vorgenommen. Ausgemessen und statistisch verglichen wurden die Amplituden und Latenzzeiten der evozierten Wellen V.

#### Amplitudengröße Stufenreize I

Für die Pegelwerte 40, 50 und 60 dBnHL der Stufenreize I wurden die Amplituden der evozierten Wellen V vermessen. Es konnte gezeigt werden, dass bei allen Reizpegeln nach Darbietung von Chirp-Stufenreizen signifikant größere Potentialamplituden zu beobachten waren als nach Klick-Reizen (Wilcoxon-Test:  $p \ll 0,001$  bei 40, 50 und 60 dBnHL).

Die beiden Stufenreize I entsprechen sich in den Parametern (Stimulationsrate, Pegelstufen, Inter-Stimulus-Abstände) und unterscheiden sich lediglich durch die Reizart. So ist zu vermuten, dass es durch die Angleichung der frequenzabhängigen Laufzeitunterschiede bei den WüChirp2005-Reizen tatsächlich zu einer höheren Synchronisation der Anregung und damit zu größeren Amplituden gekommen ist.

Große Amplituden der Antworten ermöglichen eine verbesserte Detektierbarkeit der Welle V und führen folglich zu einer hohen Spezifität der Methode. Die Ergebnisse aus der Literatur betreffend laufzeitoptimierter Reize können also erwartungsgemäß bestätigt werden [9, 10, 12, 23, 52].

Die klinische Relevanz wird bei Betrachtung des 40 dBnHL-Einzelreizes deutlich: Der WüChirp2005-Stufenreiz I lieferte in 70 der 76 Messungen deutlich reproduzierbare Antworten, beim Klick-Stufenreiz I lediglich in 50 Fällen. Nimmt man ein bestandenes Screening-Ergebnis bei der vorhandenen Antwort auf einen 40 dBnHL-Reiz an, wie z.B. im Würzburger Programm zum Zeitpunkt dieser Studie praktiziert, würden 20 Neugeborene ein falsch positives Ergebnis unter Verwendung der Klick-Reize aufweisen. Möglichst geringe Zahlen falsch-positiver Testergebnisse einer generellen Reihenuntersuchung sind wichtig, weil Eltern nicht unnötig verunsichert werden sollen und die Akzeptanz der notwendigen Untersuchung bei Eltern und Untersucher gewährleistet wird. Außerdem entfallen Kontrolluntersuchungen, die Kinder belasten und kostenaufwendig sind.

Neben dem 40 dBnHL-Einzelreiz konnten auch nach dem 30 dBnHL-Einzelreiz unter laufzeitkorrigierten Reizen häufiger evozierte Potentiale nachgewiesen werden als unter üblicher Klick-Reizung (in 76 Messungen in acht bzw. zwei Fällen evozierte Wellen V ableitbar). Durch die größeren Amplitudenwerte resultieren also Untersuchungsergebnisse, die näher an der tatsächlichen Hörschwelle liegen.

Auch bei den höheren Pegelwerten zeigten sich Vorteile des neuen Reizes: Während bei der neuen Reizform alle Messungen Antworten auf den 50 bzw. 60 dBnHL-Einzelreiz zeigten, waren nach dem Klick lediglich 72 (50 dBnHL) bzw. 74 (60 dBnHL) Messungen erfolgreich.

Zu erwähnen ist noch, dass bei beiden Reizformen mit steigendem Pegelwert die Anzahl der sicheren Antworten zunahm. Dies entspricht dem pegelabhängigen Verhalten der FAEP [7, 57]. Das pegelabhängige Verhalten bezüglich der Amplituden der Welle V gilt wie erwartet für beide Reizformen der Stufenreize I.

Ziel der Untersuchungen zur Reizmethodik der AEP-basierenden Screeningverfahren ist es, den bisherigen Nachteil der längeren Untersuchungszeit gegenüber den OAE zu überwindenden. Cebulla et al. verglichen die benötigte Zeit, bis eine Antwort nach Reizung mit breitbandigen Reizen zu erfassen war [9, 10]. Untersucht wurden Klicks



und laufzeitkorrigierte Reize, darunter auch der „breitbandige laufzeitkorrigierte Klick“ der dem WüChirp2005-Reiz entspricht. Alle untersuchten optimierten Reize ergaben eine Verringerung der Untersuchungszeit gegenüber normalen Klicks. Hinsichtlich der Stufenreize I wurde der Zeitaufwand in dieser Studie nicht protokolliert, durch die großen Signal-Rausch-Abstände in den Antworten auf WüChirp2005-Stufenreize I ist jedoch davon auszugehen, dass sich die FAEP schneller im Mittelungsverfahren detektieren lassen.

#### Latenzzeiten Stufenreize I

Die Auswertung der ausgemessenen Latenzzeiten der Wellen V erfolgte für die Reizpegel 40, 50 und 60 dBnHL. Es zeigte sich bei beiden untersuchten Reizformen der Stufenreize I eine Abnahme mit steigender Intensität. Dieses Kennzeichen der FAEP [7, 35, 48], das auch unter hohen Reizraten (wie hier 92,48 Hz) existiert [7, 46, 58, 64], wurde damit bestätigt.

Abb. 4.5 zeigt Beispiele einer abgeleiteten Kurve auf Stufenreize I. Deutlich sind den Kurven auf beide Reizformen neben der Welle V frühere Komponenten der FAEP zu erkennen. Bei der Kurve auf den WüChirp2005-Stufenreiz sind breitere Komplexe als in der Klick-Vergleichskurve entstanden. Da sich die Stufenreize I im prinzipiellen Aufbau entsprechen, ist anzunehmen, dass es aufgrund eines unterschiedlichen Latenzverhaltens der Reizformen zu andersartigen Überlappungsvorgängen gekommen ist.

In den veröffentlichten Studien zu laufzeitkorrigierten Reizen finden sich keine Untersuchungen zum Latenzverhalten [9, 12, 23, 52, 91]. Deshalb müssen an dieser Stelle einige Überlegungen erfolgen:

Die Absolutlatenz der Welle V resultiert aus der Zeit, die sämtliche physiologischen und physikalischen Vorgänge zwischen dem Ort der Reizgabe und der Generierung des tatsächlich abgeleiteten Summenpotentials benötigen. Dazu ist die frequenzbezogene Strecke der Weiterleitung der akustischen Information in Form der Wanderwellenbewegung in der Endolymphe des Innenohrs zu zählen. Obgleich der Spektralgehalt der untersuchten Reize übereinstimmt, unterscheidet sich die Erregungsabfolge der Sinneszellen. Beim Klick erfolgt sie entsprechend der Frequenzverteilung auf der Basilarmembran nacheinander, da die jeweils höheren

Frequenzen weniger Zeit für den Transport zum Ort ihrer Weiterverarbeitung benötigen. Die neuen Reize bieten Frequenzen entsprechend ihres Abbildungsorts im Innenohr kontinuierlich verzögert an, womit eine hohe zeitliche Koordination erreicht wird. Es resultiert eine hoch synchrone Erregung der Sinneszellen auf den Reiz. Nach diesen Überlegungen sind unter Chirp-Reizen kürzere Latenzen zu erwarten als unter Klicks.

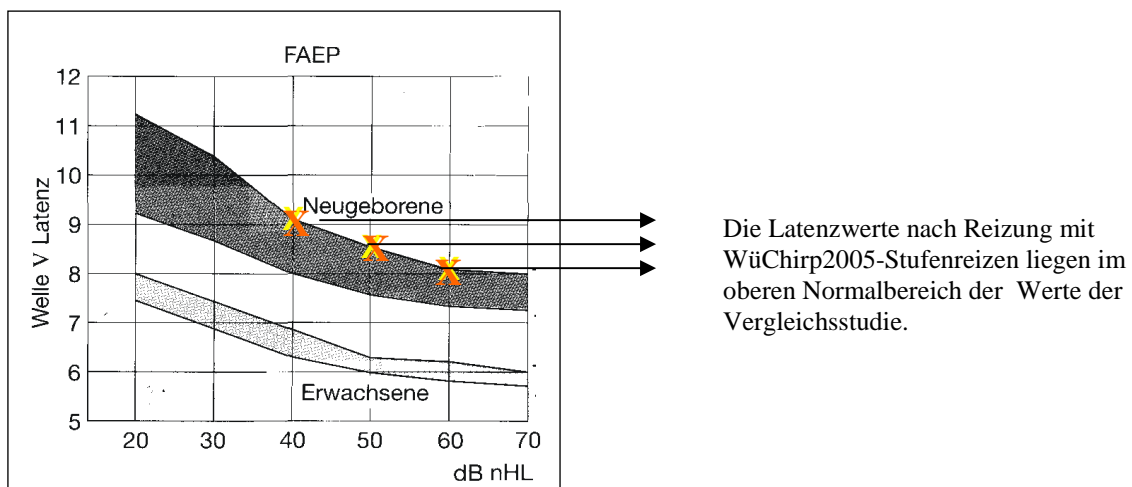
Der statistische Vergleich der Antwortlatenzen auf die beiden Reizformen erfolgte mit dem Wilcoxon-Test für gepaarte Stichproben und ergab bei den Pegeln 40 und 50 dBnHL keinen ( $p = 0,56$ ;  $p = 0,35$ ), bei 60 dBnHL jedoch einen signifikanten Unterschied ( $p = 0,0049$ ). Die Potentiale auf Klick-Stufenreize I folgten bei 40 und 50 dBnHL nach einem Latenzmittelwert von  $9,115 \pm 0,84$  ms bzw.  $8,56 \pm 0,51$  ms. Bei den WüChirp2005-Signalen der gleichen Pegelstufen zeigten sich längere Werte ( $9,119 \pm 0,67$  ms bzw.  $8,60 \pm 0,37$  ms). Bei der Pegelstufe 60 dBnHL dagegen fiel der Mittelwert der Latenz nach den neuen Reizen kürzer aus ( $8,04 \pm 0,41$  ms) als nach üblicher Klick-Reizung ( $8,13 \pm 0,44$  ms). Diese Studie konnte die Vermutung von kürzeren Latenzzeiten unter WüChirp2005-Reizen lediglich für die Einzelreize der Pegelstufe 60 dBnHL stützen. Hier war der Mittelwert der Latenz der WüChirp2005-Reize signifikant kürzer als bei Klicks. Nach obiger Überlegung ist zu vermuten, dass das veränderte Reizmuster des WüChirp2005-Reizes auch bei den Pegelstufen 40 und 50 dBnHL zu signifikant geringeren Latenzen führt. Möglicherweise ist in den geringeren Fallzahlen beim Klick ( $n = 50$  bei 40 dBnHL bzw.  $n = 72$  bei 50 dBnHL) gegenüber des WüChirp2005-Reizes ( $n = 70$  bei 40 dBnHL bzw.  $n = 76$  bei 50 dBnHL), sowie der stärkeren Streubreite bei niedrigeren Pegeln die Ursache der nicht bestätigten signifikanten Latenzunterschiede zu begründen.

Die Prüfung der Verteilungsfunktion aller gemessenen Latenzzeiten mit dem Kolomogorov-Smirnow-Test ergab, dass die Werte für den WüChirp2005-Stufenreiz I nicht bei allen Pegelstufen normalverteilt sind. Das bedeutet, dass die Latenzwerte bei den untersuchten Neugeborenen stark schwanken und teilweise unsichtbar sind. Will man hierfür eine Erklärung finden, muss beachtet werden, dass unter der dargebotenen hohen Reizrate ASSR entstehen. Die damit verbundenen Überlagerungen der Einzelpotentiale zeigen in Art und Weise wahrscheinlich starke interpersonelle Unterschiede. Hohe Stimulationsraten führen besonders in der Altersgruppe der

Neugeborenen zu Latenzveränderungen im Sinne einer Latenzverkürzung. Diese wiederum finden ebenfalls bei jedem untersuchten Kind in unterschiedlichem Ausmaß statt. Insgesamt resultierten bei den Messungen somit unkontrollierte Latenzverschiebungen, die nicht exakt vorhergesagt werden können. Eine Normalverteilung der gemessenen Latenzwerte war demzufolge nicht zu erwarten. Die gemessenen Amplitudenwerte der evozierten Wellen V auf WüChirp2005-Stufenreize I folgen einer Normalverteilung. Die durch die Optimierung der Reize erreichten Amplitudenvergrößerungen sind bei den untersuchten Kindern trotz der individuellen Überlappungen also relativ gleichförmig ausgebildet. Daraus kann man schließen, dass die laufzeitkorrigierten Reize zu Verbesserungen in den Antworten führen, die regelmäßig in ähnlichem Ausmaß nachzuweisen sind. Diese Stabilität der Methode ist weiteres Argument für eine routinemäßige Anwendbarkeit.

Im nächsten Abschnitt sollen die hier ermittelten Latenzzeiten der WüChirp2005-evozierten Potentiale mit Normwerten für schnell dargebotene Klick-Reize aus der Literatur verglichen werden. Allgemein sind Vergleiche zwischen Ergebnissen verschiedener Studien insofern problematisch, als dass eine exakte Übereinstimmung der Untersuchungskonstellationen nie erreicht werden kann. Der besondere Aufbau der Zeitgang-Reize ist mit hohen Reizraten verbunden, die Abstände zwischen Einzelreizen und Paketen sind jedoch nicht kontinuierlich. Außerdem sind die Pegelwerte in einem Paket ansteigend, was ebenfalls Latenzveränderungen zur Folge hat. Zum Vergleich der Ergebnisse dieser Studie sind Veröffentlichungen notwendig, die zumindest hinsichtlich Alter, Reizform, –rate und –pegel annähernd übereinstimmen. Unterschiede in Reizmethodik und Studiendesign ziehen jeweils Abweichungen des Latenzverhaltens mit sich, die bedacht werden müssen. Unter Steigerung der Repetitionsrate kommt es im Sinne von Adaptationsvorgängen des Gehörs zu einer Latenzverlängerung [7, 21, 22, 46, 58, 64, 65, 66] die sich im Besonderen bei Neugeborenen zeigt [46, 90], und ebenso für den Zeitgang-Reiz mit nicht identischen Pegelstufen und Reizzwischenintervallen innerhalb der Reizfolge festgestellt wurde [21, 22]. Die physiologisch längere Latenz der Wellen V bei Kindern unter 12 bis 18 Lebensmonaten ist durch die Unreife des zentralen Hörsystems bedingt [33, 45, 56]. Da das mittlere Alter der Studiengruppe 12,4 Tage ( $57,43 \pm 1,06$  Stunden) betrug, kann von einer

relativen Verlängerung der Latenz bei den hier untersuchten Kindern ausgegangen werden. Eventuelle Reifungsverzögerungen wirken sich ebenfalls latenzverlängernd aus. Da alle untersuchten Kinder den Screeningtest (Fast Steady-State, 40 dBnHL) bestanden, kann dieser Faktor vernachlässigt werden, weil dadurch zumindest weitreichende Abweichungen ausgeschlossen sind. Shallop et al. haben anhand der Untersuchung von 36 Neugeborenen mit Klick-Reizen die mittlere Latenz der Welle V pegelabhängig ermittelt (Abb. 5.1) [77].



Die Latenzwerte nach Reizung mit WüChirp2005-Stufenreizen liegen im oberen Normalbereich der Werte der Vergleichsstudie.

**Abbildung 5.1:** Latenz-Lautstärke-Funktion der Welle V für Neugeborene und für Erwachsene; gemittelt über 36 Neugeborene, Mittelwert des Alters 4,4 Tage; Reizform: Klicks; Reizrate: 40 Hz [77, modifiziert nach 48].

Reizpegel (dBnHL)	Klick-Stufenreiz I	WüChirp2005-Stufenreiz I X
40	9,115 ± 0,84	9,119 ± 0,67
50	8,56 ± 0,51	8,60 ± 0,37
60	8,13 ± 0,44	8,04 ± 0,41

**Tabelle 5.1:** Übersicht der ermittelten Latenzwerte der Welle V (ms) auf die untersuchten Pegelstufen der Stufenreize I.

Der direkte Vergleich der Latenzergebnisse (Abbildung 5.1 und Tabelle 5.1) zeigt, dass die erreichten Latenzwerte für beide Reizformen der Stufenreize I im oberen Normalbereich nach Shallop et al. liegen. Bedenkt man die latenzverkürzende

Konstellation seitens der Vergleichsstudie (Mittelwert des Alters 4,4 Tage, Reizrate 40 Hz) im Vergleich zur Studiengruppe I (Mittelwert des Alters 2,4 Tage; Reizrate 90 Hz), kann von relativ längeren Werten ausgegangen werden. Die beobachteten Latenzen der Studiengruppe I entsprechen demzufolge der Norm nach Shallop et al.. Maurizi et al. [58] berichteten von Latenzen der Welle V nach Klicks von  $6,9 \pm 0,3$  ms bei der Ableitung der FAEP an 33 gesunden Neugeborenen im Alter von 31 bis 51 Stunden. Der verwendete Reizpegel von 70 dBnHL und die Darbietungsrate von 21 Hz können als Erklärung zum deutlichen Unterschied der Latenzen auf den Reizpegel 60 dBnHL ( $8,04 \pm 0,41$  ms) des untersuchten Stufenreizes herangezogen werden. Eine Studie von Lasky et al. [46] weist vergleichbarere Bedingungen auf (24 bis 72 Stunden alte gesunde Neugeborene, Reizraten von 90 Hz). Die Welle V trat nach Klick-Reizung mit einer mittleren Latenz von 8,7 ms auf, die Ergebnisse der Studiengruppe I korrelieren so mit den Latenzwerten dieser Studie.

Es ist also festzuhalten, dass die Auswertung der Latenzzeiten lediglich eine der theoretischen Überlegung entsprechende relative Latenzverkürzung für den 60 dBnHL-Anteil des WüChirp2005-Stufenreizes I gegenüber dem Klick-Stufenreiz I gleichen Pegelwertes ergab. Wegen den unterschiedlichen Überlappungsvorgängen auf die beiden Stufenreize (Abb. 4.5) ist ein Unterschied zwischen den Latenzzeiten wahrscheinlich. Weiterhin ist gezeigt worden, dass die ausgewerteten Latenzzeiten des WüChirp2005-Stufenreizes I im Normalbereich von Vergleichsstudien liegen.

### Messbedingungen

Bei den 76 Messungen der ersten Untersuchungsgruppe wurden die Messbedingungen anhand abstufender Kriterien subjektiv eingeschätzt. Es wurde zwischen den Messbedingungen, die durch den Probanden gegeben sind (Vigilanz der Neugeborenen) und den äußerlichen Bedingungen (Umgebungsbedingungen) unterschieden. Dabei ist zu beachten, dass die äußeren Bedingungen wiederum Einfluss auf die Vigilanz der Kinder haben. Evozierte Potentiale sind sehr viel kleiner als das allgemeine EEG-Rauschen und können durch die Mittelungstechnik sichtbar gemacht werden [7]. Dabei gilt: Je größer das Signal-Rausch-Verhältnis, desto günstiger für die Messung. Da die allgemeine EEG-Aktivität im Schlaf am geringsten ausgeprägt ist bzw. die geringste Stärke aufweist, soll das BERA-Screening möglichst bei (natürlich) schlafenden

Kindern durchgeführt werden [7]. Das Signal-Rausch-Verhältnis wird auch vergrößert, wenn das evozierte Potential selbst eine große Stärke aufweist. Im Hörscreening werden Reizpegel in Hörschwellennähe dargeboten, die naturgemäß zu kleineren Antwortamplituden führen als Reize höherer Pegelstufen [47, 63]. In der Regel finden die Reihenuntersuchungen wie in der Würzburger Frauenklinik nicht in einem akustisch isolierten Raum statt [29, 62, 78, 79]. Die Tatsache, dass hinsichtlich der Vigilanz der Kinder in dieser Studie günstige Bedingungen herrschten (über 55 % Kategorie 2: leicht schlafend, wenig Bewegung) geht darauf zurück, dass nur jene Kinder in die Studie einbezogen wurden, die nach dem eigentlichen Screeningtest noch schliefen oder dösten. Die hier dargestellte Verteilung der Vigilanz spiegelt so nicht ein unausgelesenes Kollektiv aller untersuchten Neugeborenen wider. Bei einem generellen Hörscreening stehen sich so kleine Antwortpotentiale (durch notwendige hörschwellennahe Reizpegel) und tendenziell große EEG-Aktivität durch Wahl der Lokalität und folgende Wachheit der Kinder gegenüber. Die Einschränkung der Messeffektivität durch zu laute Umgebung wurde in Untersuchungen z.T. thematisiert, so erfolgt wegen diesem Umstand die Durchführung des Hörscreenings in den Patientenzimmern der Mütter [76, 84], und bei BERA-Screening-Untersuchungen werden Reizpegel von 30 [76], 35 [1, 8, 11, 29, 89, 90] oder 40 [78] dBnHL eingesetzt, weil sich bei sinkendem Reizpegel die Anzahl falsch positiver Messergebnisse häufen.

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der WüChirp2005 zu signifikant größeren Antwortamplituden führt als ein Klick. Ein WüChirp2005-evoziertes Potential weist also immer ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis auf als ein Klick-evoziertes Potential, und ist somit „robuster“ gegen Einflüsse, die mit einer hohen EEG-Aktivität einhergehen. Folge dieser Eigenschaft sind einerseits schnellere Messungen, weil weniger Mittelungsschritte durchgeführt werden müssen [9, 10]. Andererseits eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass das evozierte Signal tatsächlich erkannt wird bzw. von spontaner Aktivität unterschieden wird (s.o.). Beim Einsatz des optimierten Reizes im Hörscreening können so ungünstige Umgebungsbedingungen eher toleriert werden, oder aber der Reizpegel herabgesetzt werden. In der Abbildung 4.2. und der Tabelle 4.1. werden die Mittelwerte der Antwortamplituden auf den 40 dBnHL-Einzelreiz der beiden Stufenreize gegenübergestellt. Sichtbar ist die höhere Effizienz der

WüChirp2005-Reize bei allen Wachheitsgraden. Dabei ist zu beachten, dass den beiden Messungen einer Untersuchung ein Vigilanzzustand zugeordnet wurde, der für beide Teile der Untersuchung gilt. Die Messungen erfolgten nicht randomisiert, d.h. der WüChirp2005-Stufenreiz I wurde stets nach dem Klick-Stufenreiz I dargeboten. Der Messvorgang kann entweder beruhigend auf das untersuchte Neugeborene wirken, so dass natürlicher Schlaf eintritt und gute Messbedingungen entstehen. Oder das Kind reagiert mit zunehmender Wachheit auf die Untersuchung und es resultieren ungünstige Bedingungen. Würde Letzteres auf diese Studie zutreffen, wäre dies ein weiteres Indiz für die bessere Effizienz des korrigierten Stufenreizes, da man trotz der schlechteren Bedingungen größere Amplituden unter den neuen Reizen erhalten hat. Da eine weitere Differenzierung der Vigilanzzustände zwischen den beiden Teilen einer Untersuchung nicht erfolgte, kann dies jedoch nur vermutet werden.

Bei Betrachtung der Mittelwerte der Amplituden der Wellen V fällt auch auf, dass die evozierten Potentiale bei den Vigilanzstufen 4/5 relativ groß sind (z.B. WüChirp2005, 40 dBnHL:  $255,41 \pm 88,89$  nV), obwohl bereits ein Ausreißerwert aus der Berechnung ausgeschlossen wurde. Hierbei handelt es sich vermutlich um Potentiale, die durch salvenartige Muskelkontraktion entstanden sind, und die eine zeitliche und eine Regelmäßigkeit in ihrer Größe aufweisen [35]. Diese entstehen natürlich vermehrt dann, wenn ein Kind wach ist.

## 5.2 Studiengruppe 2

Finkenzeller fand bei 200 Hz das Optimum der größten Amplituden für die (Klick-) Zeitgang-BERA [21] – der Stimulationsrate des in der Praxis verwendeten Klick-Zeitgang-Reizes [78, 79]. Nachdem die optimierten Reize in der Konfiguration der Stufenreize I zu sehr zufriedenstellenden Ergebnissen führten, sollte an einer kleineren Gruppe Säuglingen untersucht werden, ob diese Verbesserungen auch bei Beibehaltung der klassischen Konfiguration des Zeitgangreizes gezeigt werden können. Die Stufenreize II bestehen aus sechs Einzelreizen (10 –60 dBnHL) und entsprechen hinsichtlich der Parameter (Inter-Stimulus-Abstände, Reizrate, Pegelstufen) dem klassischen Zeitgang-Reiz nach Finkenzeller [21]. Da ein Reizzyklus der Stufenreize I und II gleicher Dauer (49,25 ms) vier bzw. sechs Einzelreize enthält, resultieren Unterschiede in den Parametern. Der Inter-Stimulus-Abstand beträgt bei den

Stufenreizen I 10,81 ms, durch die zusätzlichen Pegelstufen bei den Stufenreizen II lediglich 5 ms. Die Reizrate beträgt bei den Stufenreizen II 200 Hz gegenüber 92,48 Hz bei den Stufenreizen I. Es erfolgten 13 Messungen mit Stufenreizen II. Jede der 13 Untersuchten beinhaltete eine Messung mit einem Klick-Stufenreiz II und mit einem WüChirp2005-Stufenreiz II. Die Ergebnisse der Studiengruppe 2 wurden aufgrund der geringen Probandenzahl ausschließlich visuell ausgewertet. Von den 13 abgeleiteten Antworten zeigten zwei eine deutlichere Darstellbarkeit der Wellenform auf den WüChirp2005-Stufenreiz II gegenüber dem Klick-Stufenreiz II (Abbildung 4.12). In neun Fällen war keine Veränderung subjektiv sichtbar. Die Zeitgang-BERA beinhaltet die Methode einer hohen Reizratentechnik, die den Nachweis der Antwort über die Bildung von Überlappungspotentialen erlaubt. Bei Steigerung der Reizrate nimmt zwangsläufig der Inter-Stimulus-Abstand ab und bei Ableitung von FAEP zeigen sich folgende Effekte: Ein Reiz folgt bereits vor Ablauf der Antwort des vorangehenden Reizes in deren Latenzzeit. Die Antworten entstehen so durch Überlappungen evozierter Potentiale verschiedener Reize. Diese so genannten auditorischen steady-state Antworten (ASSR) führen letztendlich zu einer Vergrößerung der Amplituden, die durch Statistiktests detektiert werden können.

Untersuchungen zu den ASSR durch hohe Impulsraten erfolgten für Klicks. Stürzebecher et al. fanden für ein Klick-evoziertes ASSR bei Neugeborenen das (kontinuierliche) Reizratenoptimum von 90 Hz, d.h. bei dieser Rate zeigten sich die höchsten Amplituden in dieser Altersgruppe [88]. Von einer Amplitudenvergrößerung unter Reizung mit laufzeitoptimierten Reizen wurde von Wegener et al. bei Impulsraten bis 95 Hz [90] und von Cebulla et al. bei einer Rate von 90 Hz berichtet [9]. Die Reizgabe erfolgte hier ebenfalls kontinuierlich mit gleichem Zwischenintervall.

Die ASSR Erwachsener bestehen aus Überlagerungen von FAEP und mittellatenter Potentiale verschiedener Klicks [66]. Dagegen zeigen die ASSR Neugeborener wahrscheinlich ausschließlich Überlappungen der Wellen der FAEP unterschiedlicher Reize [9, 21, 88], weil mittellatente AEP bei Neugeborenen noch nicht regelmäßig ausgeprägt sind [35]. Finkenzeller beschrieb bezüglich des Klick-Zeitgang-Reizes zunehmende Überlappungen mit Steigerung der Stimulationsrate [21]. Der Zeitgang-Kurve von Säuglingen waren bei Raten von 100 Hz (Interstimulusabstand 10 ms) die



Wellen I, III, V; bei Raten von 200 Hz die Wellen III und V; und bei Raten von 400 Hz die Welle V zu entnehmen [21].

Im Kurvenverlauf der Antwortamplitude auf Stufenreize I (siehe Beispiel Abb. 4.5) ist neben der Welle V deutlich die Welle I zu sehen. Bei den Kurven der Stufenreize II ist diese Differenzierung nicht möglich (Abb. 4.12), da es durch die höhere Reizrate (und kürzerem Inter-Stimulus-Abstand von 5 ms) zu zunehmenden Überlagerung von Komponenten der FAEP gekommen ist. Diese lassen zwar beim Klick die Darstellung von großen Amplituden zu, nicht jedoch beim WüChirp2005 mit vermutlich veränderter Latenz. Beachtet man die Ergebnisse von Finkenzeller (s.o.), kann es so z.B. zu Überlappungen der Welle I des aktuellen und der Welle V des vorangehenden Reizes kommen. Diese Überlappungen können in der Form geschehen, dass der positive Teil der Welle V zur gleichen Zeit vom negativen Teil der Welle I überlagert wird. Das führt letztendlich dazu, dass die resultierende Potentialamplitude insgesamt verringert wird. Da Untersuchungen bezüglich der zu erwartenden Latenzzeiten der WüChirp2005-evozierten FAEP bei Neugeborenen noch ausstehen, kann eine endgültige Aussage hinsichtlich der optimalen Parameter des Stufenreizes mit neuen Reizen nicht erfolgen.

Mit dieser Arbeit konnte jedoch gezeigt werden, dass die Verwendung von WüChirp2005-Reizen in der Konfiguration der Stufenreize I zu einer signifikanten Erhöhung der Antwortamplituden in der Studiengruppe gegenüber Klicks führt. Es finden also bei der gewählten Einzelreizrate von 92,48 Hz bzw. den Einzelreizabständen von 10,81 ms günstige Überlappungen der evozierten Wellen V statt, so dass große Antwortpotentiale sichtbar werden. Dabei ist zu beachten, dass dies an dieser Stelle lediglich für das Latenzverhalten der evozierten Wellen V in der Gruppe der Neugeborenen untersucht wurde.

Zwei Kinder, bei denen auf beide Varianten der Stufenreize II hin keine Ableitung von evozierten Potentialen möglich war, waren am Untersuchungstag wahrscheinlich von einer physiologischen Schallleitungsstörung betroffen, zumal der vorangegangene BERA-Screeningtest (Fast Steady-State; 40 dBnHL) ebenfalls nicht bestanden wurde. Das Phänomen solcher transitorischen Hörstörungen in den ersten Lebensstagen ist durch postnatal noch verbliebene Flüssigkeit im äußeren Gehörgang oder Mittelohr bedingt und wurde auch an anderen Stellen beschrieben [64, 65, 86]. Eine noch während

ihres Klinikaufenthalts durchgeführte Kontrolluntersuchung zeigte bei beiden Neugeborenen ein unauffälliges Ergebnis (PASS), weitere Zeitgang-Messungen erfolgten bei diesen Kindern nicht.

### 5.3 Zeitgang-BERA

Mit dem Zeitgangreiz ist im Gegensatz zu gängigen automatisierten BERA-Screeningmethoden bei vergleichbarem Aufwand die Überprüfung mehrerer Pegelwerte, und somit die Ermittlung der Hörschwelle möglich. Beim universellen Hörscreening in Würzburg hat sich die Zeitgang-BERA in Verbindung mit dem BERAphon<sup>®</sup> bereits als klinisch praktikable, einfach zu handhabende Methode hoher Validität erwiesen [78, 79]. Mit dieser Arbeit ist gezeigt worden, dass der Stufenreiz durch die neuen Reize weiter optimiert werden kann. Die schon festgestellte hohe Spezifität der klassischen BERAphon<sup>®</sup>-Methode (Screeninggerät und klassischer Klick-Zeitgangreiz) von 98,8 % [78] ist also weiter steigerbar. Ein Argument für die OAE-Technik in universellen Reihenuntersuchungen ist die relativ geringe Untersuchungszeit [76]. Die Verbesserungen durch die neuen Reize stellen neben der hohen Reizratentechnik eine Möglichkeit dar, die Untersuchungszeit zu verkürzen. Besonders eindrucksvoll werden die Nachteile eines rein auf OAE-Technik basierenden Screenings im Falle der Kinder, die von einer neuralen Schwerhörigkeit betroffen sind. Werden sie einem OAE-Test unterzogen, zeigen sie ein falsch-negatives Ergebnis, und werden folglich nicht behandelt. Im Positionspapier von 2007 hält das JCIH weiterhin an OAE-Verfahren fest, jedoch wurde versucht, Risikofaktoren für die neurale Schwerhörigkeit zu identifizieren, um den potentiell Betroffenen gezielt ein FAEP-Screening zukommen zu lassen [39]. Beutner et al. fanden unter 37 betroffenen Kindern Hinweise, dass die Erkrankung in Folge einer Vielzahl von für sich stehender Pathologien (Untergewicht, Frühgeburt, Hyperbilirubinämie, Infektionen in der Schwangerschaft) entsteht. Daneben bestanden auch Hinweise auf genetische Ursachen, und bei 7 der 37 Kinder war die Ursache ideopathisch [4]. Fazit ist, dass man momentan keine exakte Risikogruppe für die neurale Schwerhörigkeit definieren kann. Das JCIH schlug 2007 vor, alle Kinder einem AEP-Screening zu unterziehen, die mindestens fünf Tage auf einer

Intensivstation behandelt wurden [39]. Berücksichtigt man das Vorhandensein von ideopathischen Krankheitsfällen, erscheint das nicht ausreichend. Zunehmend sollte sich also die FAEP-Technik im Hörscreening durchsetzen, um die höhere Sensitivität zu nutzen.

Die Zeitgang-BERA eignet sich für die erste Untersuchungen auf Geburtsstationen. Werden Zeitgang-Kurven momentan noch visuell ausgewertet, besteht mit der Entwicklung automatisierter Verfahren die Möglichkeit einer Bewertung über ein PASS/FAIL-Ergebnis [83]. Eventuelle Fehler bei der Auswertung würden so vermindert. Außerdem ist denkbar, die Zeitgang-BERA als zweiten Test vor der Entlassung aus der stationären Behandlung einzusetzen, nachdem ein erster BERA-Test mit einem Pegelwert pathologisch ausfiel. So wäre die genauere Eingrenzung der Hörschwelle möglich. Die Pegelstufen des Stufenreizes sind beliebig wählbar, so wäre nach geprüftem 40 dBnHL-Lautstärkepegel ein Stufenreiz sinnvoll, der die Pegel 35 und 45 dBnHL enthält. Weitere Informationen wie z.B. die Latenzzeit der Einzelantworten zur Einschätzung von Reifungsverzögerungen wären der Zeitgangkurve nach Kenntnis der Normzeiten der Chirp-Latenzzeiten ebenfalls zu entnehmen.

Ein weiteres Einsatzgebiet der Zeitgang-BERA wäre in der routinemäßigen Ermittlung der BERA-Schwelle denkbar. Um BERA-Messungen zu optimieren, sollte die untersuchte Person während der Messung körperlich entspannt sein, damit Muskelartefakte minimiert werden und möglichst schlafen, um die spontane EEG-Aktivität zu reduzieren [7, 35]. Die konventionelle Standard-BERA beruht auf der Durchführung mehrerer Messgänge mit sinkenden Pegelstufen. Bei der Zeitgang-BERA wird das objektive Ergebnis bereits nach einer Messung ermittelt, und ist so für den Patienten angenehmer als die Standard-BERA.

## 5.4 WüChirp2005

Beim Hörscreening mit FAEP-Technik sind möglichst große Amplituden Voraussetzung dafür, eine hohe Nachweisbarkeit in kurzer Zeit zu gewährleisten. Es werden momentan breitbandige Reize verwendet, die große Bereiche der Cochlea anregen, und zu großen Summenantworten führen [7, 65, 86]. Neben diesem methodischen Grund sollen möglichst viele Frequenzbereiche überprüft werden, mindestens jene Frequenzen von 1 bis 4 kHz, die den Hauptsprachbereich ausmachen [7, 65]. Beim Klick kommt es durch die frequenzabhängigen Laufzeitunterschiede der Wanderwelle zu einer nicht-synchronen Summenantwort, weil sie nicht aus allen Frequenzorten der Basilarmembran stammt [12, 35, 52, 91]. So ist bekannt, dass apikale Teile der Cochlea bei Frequenzorten unter 1 kHz nicht zur Klick-evozierten Summenantwort beitragen [9, 12, 35, 91], und damit isolierte Hörverluste dieser Frequenzbereiche nicht erkannt werden [83]. Die Amplitudenerhöhung der FAEP, die unter Verwendung von laufzeitkorrigierten Reizen beobachtet werden, entstehen auch durch Miterfassung der apikalen Bereiche unter 1 kHz [9, 91]. Mit solchen Chirp-Reizen werden also auch Hörstörungen erfasst, die den tieffrequenten Bereich unter 1 kHz betreffen.

Alle im Moment eingesetzten Verfahren zum Hörscreening sind nicht frequenzspezifisch. Frequenzspezifische Methoden im Bereich der FAEP-Technik basieren prinzipiell auf amplituden- und frequenzmodulierten Dauertönen. Diese rufen jedoch nicht die für ein Screening notwendige Antwortamplitudengröße der evozierten Potentiale hervor. Diese Methode ist somit für frequenzspezifische Messungen in diesem Rahmen nicht geeignet [9, 37, 67]. Cebulla et al. konnten zeigen, dass ein im Frequenzspektrum geteilter WüChirp2005-Reiz die Überprüfung eines definierten Tiefton- und Hochtonbereichs prinzipiell ermöglicht [9]. Dieser Ansatz wird für Reihenuntersuchungen derzeit noch untersucht.

Es wurden verschiedene Modelle verwendet, um die Laufzeitverzögerung der Wanderwelle nachzuvollziehen und optimierte Reize zu konstruieren. Der Chirp nach Dau et al. [12, 91] und der WüChirp2005-Reiz [9, 10] beruhen auf dem linearen Modell von de Boer [14] und damit auf experimentellen Versuchen an post mortem Präparaten.

Für den Chirp nach Lütkenhöner et al. [52] wurden die Frequenz-Latenz-Verhältnisse anhand frequenzspezifischer BERA-Messungen gewonnen, er basiert somit auf Daten lebender Personen. Fobel et al. [23] verglichen die Antwortstärke und Wellenstruktur nach Darbietung breitbandiger Reize, darunter ein normaler Klick, der Chirp nach Dau et al. [12], ein auf AEP-Messungen und ein auf OAE-Messungen beruhender Chirp. Fobel et al. beschrieben größere evozierte Antworten nach Chirp-Reizung als nach Darbietung von Klicks. Die größten Antwortamplituden konnten sie nach Reizung mit dem nach AEP-Daten konstruierten Reiz beobachten [23]. Ein mit AEP-Methode vermessenes, auf in vivo Daten beruhendes Modell würde demzufolge möglicherweise zu weiteren Verbesserungen der mit WüChirp2005-Reizen in dieser Studie erreichten Ergebnissen führen. Weiter wäre eine Konstruktion nach den Daten einer Neugeborenenengruppe vorzuschlagen.

## 6 Zusammenfassung

Bekannte Methoden zur Optimierung von FAEP-basierenden Hörscreeningmethoden beruhen darauf, bessere Signal-Rausch-Verhältnisse durch möglichst große Amplituden der evozierten Potentiale zu schaffen. Große Potentialamplituden können schnell und sicher im Mittelungsverfahren detektiert werden. Sie führen so zu einer Steigerung der Spezifität, Sensitivität und zu einer Verringerung der benötigten Messzeit bei den AEP-basierenden Screeningverfahren. Die relativ lange Untersuchungszeit der AEP-Methode ist derzeit noch Nachteil gegenüber OAE-basierenden Hörscreening-Verfahren und der Grund dafür, dass die OAE-Technik trotz geringerer Sensitivität in vielen Screening-Programmen eingesetzt wird.

Zu den Ansätzen zur Optimierung der Reizmethodik zählt die hohe Reizratentechnik, die den Nachweis der Antwort über die Bildung von Überlappungspotentialen besser als unter üblicher Stimulationsrate von 20 - 40/ s erlaubt [37, 65, 66]. Die Zeitgang-BERA ermöglicht unter Bildung solcher auditorischer steady-state Potentiale (ASSR) die Überprüfung mehrerer Pegelstufen [21].

Für ein FAEP-basierendes Neugeborenen-Hörscreening werden Reize mit breitem Frequenzspektrum verwendet, die große Antwortamplituden hervorrufen und große Teile der Kochlea, den Hörnerv sowie Regionen im Hirnstamm auf ihre Funktionstüchtigkeit hin überprüfen. Der WüChirp2005-Reiz entspricht dem „breitbandigen phasenkorrigierten Klick“ nach Cebulla et al. [9, 10], und ist ein breitbandiger Reiz. Im Gegensatz zum üblich verwendeten Klick wurde die Laufzeitverzögerung der Wanderwellen, die zu einer nicht-synchronen Summenantwort führt, ausgeglichen. Verschiedene Studien beschrieben eine Amplitudenvergrößerung unter Reizung mit laufzeitoptimierten Reizen [9, 12, 22, 52, 91].

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit dem Einsatz von WüChirp2005-Reizen bei Stufenreizen für die Zeitgang-BERA. Zum direkten Vergleich erfolgen Messdurchgänge mit Klick-Stufenreizen. Alle Messungen erfolgten an gesunden Neugeborenen im Rahmen des universellen Neugeborenen-Hörscreenings der Universitäts-HNO-Klinik Würzburg unter Verwendung des Screeninggeräts MB 11 (MAICO Diagnostic GmbH, Berlin).

Die Stufenreize einer ersten Untersuchungsgruppe bestehen aus vier aufeinander folgenden Reizen ansteigender Pegelwerte (30, 40, 50, 60 dBnHL; Stufenreize I). Die Stufenreize einer kleineren zweiten Studiengruppe entsprechen in ihrem Aufbau dem klassischen Zeitgang-Reiz nach Finkenzeller [21] mit sechs Reizen (10, 20, 30, 40, 50, 60 dBnHL; Stufenreize II). Daraus resultieren unterschiedliche zeitliche Abstände zwischen den Einzelreizen (Stufenreize I: 10,81 ms; Stufenreize II: 5 ms).

Bei den Einzelreizen handelt es sich in einer ersten Messung um normale Klicks (Klick-Stufenreize I bzw. II), in einer Zweiten werden WüChirp2005-Reize (WüChirp2005-Stufenreize I bzw. II) verwendet. Die Laufzeitkorrektur erfolgte nach dem linearen Kochlea-Modell von de Boer [14] und Greenwood [27]. Der Spektralgehalt beider Reizformen ist identisch (135 Hz bis 8 kHz).

Bei den Stufenreizen I führte der Einsatz von WüChirp2005-Reizen zu signifikant größeren evozierten Wellen V gegenüber Klick-Reizen. Bei der im Neugeborenen-Hörscreening relevanten Pegelstufe 40 dBnHL waren bei 20 der 76 durchgeführten Messungen ausschließlich unter Darbietung der neuen Reize evozierte Potentiale nachzuweisen. Es konnte so gezeigt werden, dass WüChirp2005-Reize die Spezifität der Screeningmethode erhöhen kann. Möglichst wenige falsch-positive Ergebnisse sind für ein generelles Hörscreening wichtig, um kostenaufwendige und für die Kinder belastende Nachuntersuchungen zu vermeiden und die Eltern nicht zu verunsichern.

Für laufzeitkorrigierte Reize erfolgten bisher keine Untersuchungen zum Latenzverhalten. Es wurde vermutet, dass die zeitlich konkrete Anregung der Zellen im Innenohr unter den WüChirp2005-Reizen zu einer Verkürzung der Latenzzeit der Welle V führt.

Diese Vermutung konnte für die evozierten Potentiale auf die 60 dBnHL-Einzelreize der Stufenreize I bestätigt werden, hier folgte die Welle V nach signifikant kürzeren Latenzzeiten auf WüChirp2005-Reize als auf Klicks. Nichtsignifikante Unterschiede bei den Einzelreizen der Pegelstufen 40 und 50 dBnHL wurden mit der höheren Streuung bei niedrigen Pegelstufen sowie der kleineren Fallzahl bei diesen Pegelwerten begründet.

Der Vergleich der Latenzmittelwerte der WüChirp2005-Reize erfolgte mit Ergebnissen aus der Literatur für schnelle Klick-Reizraten [46, 58, 77]. Demnach liegen die Werte im Normalbereich.

Es konnte keine Veränderung hinsichtlich dem allgemein bekannten pegel- und ratenabhängigem Verhalten der Amplituden und Latenzen der evozierten Wellen V unter der Konfiguration der WüChirp2005-Stufenreize I festgestellt werden.

Bei der visuellen Auswertung der Zeitgang-Kurven der Stufenreize II zeigten neun der durchgeführten 13 Messungen keine sichtbare Verdeutlichung unter den neuen Reizen gegenüber Klicks. Vermutlich führt der geringere Einzelreizabstand und die erhöhte Reizrate im Vergleich zu dem Stufenreiz I zu zunehmenden Überlappungen der Einzelereignisse (Reiz und zugehörnde Potentiale). Dies betrifft beide untersuchten Reizformen der Stufenreize II. Die Konfiguration der Stufenreize II hinsichtlich Inter-Stimulus-Abstände und Stimulationsrate stellt nach Finkenzeller das Überlappungsoptimum zur Darstellung von Klick-Zeitgangkurven bei Säuglingen dar [21]. Da sich die Klick-Latenzen von den Latenzen der WüChirp2005-Reizen unterscheiden, wurde ein andere Stimulationsrate zur Optimierung der WüChirp2005-evozierten Wellen V angenommen. Es wurden weitere Untersuchungen zum Latenzverhalten der neuen Reize gefordert, um Aussagen über die optimalen Parameter eines WüChirp2005-Stufenreizes für Neugeborene treffen zu können.

BERA-Screening-Untersuchungen finden meist unter realen Bedingungen auf Neugeborenenstationen statt. Diese Bedingungen führen dazu, dass die Messungen nicht immer an schlafenden Kindern durchgeführt werden können. Es wurde festgehalten, dass WüChirp2005-Reize zu großen Amplituden der evozierten Potentiale führen, die besser als Klick-evozierte Potentiale bei ungünstigeren Signal-Rausch-Verhältnissen detektierbar sind. Deshalb sind sie beim Hörscreening, das niedere Reizpegel erfordert, die kleine Potentiale nach sich ziehen, besonders nützlich. Außerdem wurde gesagt, dass mit Hilfe der neuen Reize und der damit größeren evozierten Potentiale der Testreizpegel herabgesetzt werden kann.



Beschränkt man sich bei automatisierten BERA-Screeningmethoden auf die Überprüfung eines Pegelwertes in Schwellennähe [8, 29, 76], kann mit Stufenreizen der Zeitgang-BERA die Hörschwelle ermittelt werden. Mit dem BERAphon<sup>®</sup> erwies sich der Stufenreiz im Würzburger universellen Neugeborenenhörscreening als klinisch praktikable und valide Methode [78, 79]. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Messung mit der Zeitgang-BERA durch die Kombination mit WüChirp2005-Reizen weiter verbessert werden kann. Es wurde vorgeschlagen, die diagnostischen Vorteile bei den Ersttests eines Hörscreenings zu nutzen, wobei automatisierte Verfahren anwendbar sind [83], und/oder generell bei Kontrolluntersuchungen und Risikokindern, um auch den Verlauf abzuschätzen.

Da die Zeitgang-BERA die diagnostische Information einer Standard-BERA in minimalem zeitlichen Aufwand ermöglicht, ist zu prüfen, in welchen Fällen sie eingesetzt werden kann, wenn die objektive BERA-Schwelle ermittelt werden soll.

## 7 Literaturverzeichnis

- [1] Baumann U, Schorn K. Früherkennung kindlicher Hörschäden - Visuelle und automatische Verfahren im Vergleich. HNO 2001; 49: 118-125
- [2] Bekanntgaben der Herausgeber: Kassenärztliche Bundesvereinigung. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinien: Einführung eines Neugeborenen-Hörscreenings. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105/43: 2289-2292
- [3] Békésy G v. Simplified model to demonstrate the energy flow and formation of traveling waves similar to those found in the cochlea. Proc Nat Acad Sci 1956; 42: 930
- [4] Beutner D, Foerst A, Lang-Roth R, Huttenbrink KB, von Wedel H, Walger M. Risikofaktoren der auditorischen Synaptopathie/auditorischen Neuropathie. Deutsche Gesellschaft für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie ev. München. 78. Jahrestagung, 16-20.05.2007 Düsseldorf
- [5] Boenninghaus HG. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1970; Abbildung S. 18
- [6] Boenninghaus HG, Lenarz T. Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Springer, Berlin, Heidelberg, New York; 12. Auflage 2005
- [7] Böhme G, Welzl-Müller K. Audiometrie: Hörprüfungen im Erwachsenen- und Kindesalter, 2. Auflage, Verlag Hans Huber, Bern 1988; S. 160-166, S. 213-255

- 
- [8] Bretschneider J, Maier H, Hess M, Leuwer R. Aufwand und Ergebnisse eines universellen ERA-Neugeborenenhörscreenings mit dem ALGO<sup>®</sup> portable. *Laryngo-Rhino-Otol* 2001; 80: 357-364
- [9] Cebulla M. Objektiver Nachweis akustisch evozierter Biosignale. *Studientexte zur Sprachkommunikation, Band 41*; TUDpress 2006
- [10] Cebulla M, Stürzebecher E, Elberling C, Berger T. Neue Stimuli für das AABR-Neugeborenenhörscreening. Deutsche Gesellschaft für Audiologie. Abstractband zur achten Jahrestagung, Göttingen, 24.02. - 26.02.2005
- [11] Connolly JL, Carron JD; Roak SD. Universal Newborn Hearing Screening: Are we achieving the Joint Committee on Infant Hearing (JCIH) objectives? *Laryngoscope* 2005; 115: 232-236
- [12] Dau T, Wegener O, Mellert V, Kollmeier B. Auditory brainstem response (ABR) with optimized chirp signals compensating basilar-membrane dispersion. *J Acoust Soc Am* 2000; 107/3: 1530-1540
- [13] Dawson PW, Blamey PJ, Dettman SJ, Barker EJ, Clark GM. A clinical report on receptive vocabular skills in cochlear implant users. *Ear Hear* 1995, 16: 287-294
- [14] de Boer E. Auditory physics. Physical principles in hearing theory I. *Phys Rep*, 1980; 62: 87-274
- [15] Delb W, Merkel D, Pilorget K, Schmitt J, Plinkert PK. Effectiveness of a TEOAE-based screening program. Can a patient-tracking system effectively be organized using modern information technology and central data management? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 191-196

- 
- [16] Deutsche Gesellschaft für klinische Neurophysiologie und funktionelle Bildgebung. 29. Empfehlung zur Bestimmung des Hirntodes
- [17] Doyle KJ, Sininger Y, Starr A. Auditory neuropathy in childhood. *Laryngoscope* 1998; 108: 1374-1377
- [18] Elektroakustik-Stimulatoren des menschlichen Kopfes und Ohres. Akustischer Kuppler der Kalibrierung von supra-auralen Audiometrie-Kopfhörern (ICE 60318-3: 1998)
- [19] Eska, G. Schall und Klang: wie und was wir hören. Birkhäuser, Boston Berlin 1997
- [20] Finckh-Krämer U, Sporman-Lagodzinski ME, Nubel K, Hess M, Gross M. Wird die Diagnose bei persistierenden kindlichen Hörstörungen immer noch zu spät gestellt? *HNO* 1998, 46: 598-602
- [21] Finkenzeller P. Zeitgang-BERA: Der schnelle Stufenreiz zur Schwellenbestimmung. Aktuelle phoniatisch-pädaudiologische Aspekte, Berlin 1994
- [22] Finkenzeller P. „Zeitgang-BERA“ zur Bestimmung des Adaptationszeitgangs des Ohres. *Arch. ORL* 1993, Suppl. II: 51-52
- [23] Fobel O, Dau T. Searching for the optimal stimulus eliciting auditory brainstem responses in humans. *J. Acoust. Soc. Am.* 2004; 116/4: 2213 - 2222
- [24] Foerst A, Beutner D, Lang-Roth R, Huttenbrink KB, von Wedel H, Walger M. Prevalence of auditory neuropathy/synaptopathy in a population of children with profound hearing loss. *Int. J. pediatric otorhinolaryngology* 2006; 70/8: 1415-22

- [25] Galambos R, Makeig S, Talachmachoff PJ. A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1981; 78/4: 2643-2647
- [26] Govaerts PJ, Yperman M, Ceulaer GD, Daemers K, Driessche KV, Somers T, Offeciers E. A two-stage bipodal screening model for universal neonatal hearing screening. *Otology & Neurootology* 2001; 22: 850-854
- [27] Greenwood DD. A cochlear frequency-position function for several species- 29 years later. *J Acoust Soc Am.* 1990 Jun; 87(6): 2592-605
- [28] Gross M, Finckh-Krämer U, Spormann-Lagodzinski M. Angeborene Hörstörungen des Hörvermögens bei Kindern. Teil 1: Erworbene Hörstörungen. *HNO* 2000; 48: 879-889
- [29] Hahn M, Lamprecht-Dinnesen A, Heinecke A, Hartmann S, Bülbül S, Schröder G, Steinhard J, Louwen F, Seifert E. Hearing screening in healthy newborns: feasibility of different methods with regard to test time. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 1999; 51: 83-89
- [30] Hamill TA, Hussung RA, Sammeth CA. Rapid threshold estimation using the "chained-stimuli" technique for auditory brain stem response measurement. *Ear and Hearing* 1991; 12/4: 229-234
- [31] Hamill TA, Yanez I, Collier CE, Lionbarger JA. Threshold Estimation using the "chained stimuli" auditory brain stem response technique. *Ear and Hearing* 1992; 13/3: 165-172
- [32] Harrison M, Roush J. Age of suspicion, identification, and intervention for infants and young children with hearing loss. A national study. *Ear Hear* 1996, 17: 55-62

- 
- [33] Hecox K, Galambos R. Brain stem auditory evoked responses in human infants and adults. Arch Otolaryngol 1974; 99: 30-33
- [34] Heinemann M, Schröder C. Untersuchungen zur Sprech- und Sprachfähigkeit Gehörloser. Stimme Sprache Gehör 1994, 18: 155-161
- [35] Hoth S, Lenarz T. Elektrische Reaktionsaudiometrie. Springer, Berlin Heidelberg New York 1994
- [36] ISO/DIS 10845, Akustik–Frequenzbewertung “A” für Geräuschmessungen. Berlin Verlag, Ausgabe: 1995-06
- [37] John MS, Dimitrijevic A, Picton TW. Efficient stimuli for evoking auditory steady-state responses. Ear and Hearing 2003; 24: 406-423
- [38] Joint Committee on Infant Hearing. Year 2000 position statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. Pediatrics 2000; 106:4, 798-817
- [39] Joint Committee on Infant Hearing. Year 2007 position statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. Pediatrics 2007; 120:4, 898-921
- [40] Joint Committee on Infant Hearing. 1994 position statement. Pediatrics 1995; 95:315
- [41] Kahle W, Frotscher M. Taschenatlas der Anatomie, Band 3: Nervensystem und Sinnesorgane, 7. Auflage, Thieme, Stuttgart 2001
- [42] Kiese-Himmel C. Hörgestörte Kinder und ihr Spracherwerb - Eine empirische Analyse. Median-Verlag, Heidelberg 1999

- [43] Kießling J. Hörgeräteversorgung immer noch zu spät. Frühkindliche Hörstörungen stoßen auf taube Ohren. HNO-Nachrichten, 2000/2: 21-24
- [44] Klein AJ, Alvarez ED, Cowburn CA. The effect of stimulus rate on detectability of the auditory brain stem response in infants. Ear and Hearing 1992; 13/6: 401-405
- [45] Küttner K, Kraußlach R, Baumann M. Zu Veränderungen frühen akustisch-evozierten Potentials zwischen Frühgeborenenperiode, Säuglings- und Kleinkindalter. HNO 1991, 39:32-36
- [46] Lasky RE. Rate and adaption effects on the auditory evoked brainstem response in human newborns and adults. Hearing Research 1997; 111: 165-176
- [47] Laccourreye L, Francois M, Ba Huy ET, Narcy P. Bilateral evoked otoacoustic emissions in a child with bilateral profound hearing loss. Ann ORL 1996; 105: 286-288
- [48] Lehnhardt E, Janssen T, Kießling J. Praxis der Audiometrie. Thieme Verlag Stuttgart, New York 1996; 7. Auflage; S. 18-33, S. 83-107, S. 251-313
- [49] Lesinski-Schiedat A, Frohne C, Hemmaouil I, Battmer RD, Lenarz T. Funktionelle Taubheit bei peri-synaptischer Audiopathie – Isolierte Störungen der inneren Haarzellen? Laryngo-Rhino-Otol 2001; 80: 601 - 604
- [50] Lina-Granade G, Collet L, Morgon A, Salle B. Maturation and effect of stimulus rate on brainstem auditory evoked potentials. Brain & Development 1993; 15/4: 263-269

- 
- [51] Lindsey PH, Norman DA. Einführung in die Psychologie. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1981; Abbildung S.102
- [52] Lütkenhöner B, Kauffmann G, Pantev C, Ross B. Verbesserung der Synchronisation auditorisch evozierter Hirnstammpotentiale durch Verwendung eines die cochleären Laufzeitunterschiede kompensierenden Stimulus. Arch Otolaryngol 1990, Suppl. II; 157-159
- [53] MAICO Diagnostic GmbH. Gebrauchsanweisung MB 11. Berlin, 2005
- [54] Manrique M, Cervera-Paz FJ, Huarte A, Molina M. Advantages of cochlear implantation in prelingual deaf children before 2 years of age when compared with later implantation. Laryngoscope 2004, 114: 1462 - 1469
- [55] Martin JAM, Bentzen O, Colley JRT, Hennebert D, Holm C, Jurato S, deJonge GA, McCullen O, Meyer ML, Morgan A. Childhood deafness in the European Community. Scand Audiol 1981, 10: 165-174
- [56] Matschke RG, Stenzel C, Plath P. Anatomische und elektrophysische Befunde der Hörbahnreifung des Menschen. Arch Otol Rhinol Larynol 1991, Suppl II: 147-149
- [57] Maurer K, Leitner H, Schäfer E. Akustisch Evozierte Potentiale (AEP): Methode und klinische Anwendung. Enke, Stuttgart 1982
- [58] Maurizi M, Almadori G, Cagini L, Molini E, Ottaviani F, Paludetti G. Auditory brainstem responses in the full-term newborn: changes in the first 58 hours of life. Audiology 1986; 25: 239-247



- [59] Mehl AI, Thomson V. Newborn hearing screening: the great omission. *Pediatrics* 1998; 101(1)
- [60] Moeller, MP. Early intervention and language development in children who are deaf and hard of hearing. *Pediatrics* 2000, 106: 43
- [61] National Institutes of Health. Early identification of hearing impairment in infants and young children. *NIH Consensus Statements* 1993; 11: 1-24
- [62] Neumann K, Gall V, Berger R. Neugeborenen-Hörscreening in Hessen, Deutschland – ein Pilotprojekt. *Pediatrics* 2000; 16/2
- [63] Parthasarathy TK, Borgsmiller P, Cohan B. Effects of repetition rate, phase and frequency on the auditory brainstem response in neonates and adults. *J Am Acad Audiol* 1998; 9: 134-140
- [64] Picton TW, Durieux-Smith A, Moran LM. Recording auditory brainstem responses from infants. *International Journal of Pediatric ORL* 1994; 28: 93-110
- [65] Picton TW, John MS, Dimitrijevic A. Possible roles for the auditory steady-state responses in identification, evaluation and management of hearing loss in infancy. *Audiology Today* 2002; 14: 29-34
- [66] Picton TW, John MS, Dimitrijevic A, Purcell D. Human auditory steady-state responses. *International Journal of Audiology* 2003; 42: 177-219
- [67] Picton TW, Skinner CR, Champagne SC, Kellett AJC. Potentials evoked by the sinusoidal modulation of the amplitude or frequency of a tone. *J Acoust Soc Am* 1987; 82/1: 165-177
- [68] Plath, P. *Das Hörorgan und seine Funktion*. Edition Marold im Wissenschaftsverlag Volker Spiess GmbH, Berlin 1992, 5. Auflage

- [69] Plinkert PK, Delb W. EDV-gestützter Aufbau eines interdisziplinären landesweiten Hörscreenings im Saarland. HNO 2001; 49: 888-894
- [70] Ptok M. Neugeborenen-Hörscreening: Europäisches Konsensuspapier verabschiedet. HNO aktuell 1998; 6: 229-230
- [71] Ptok M. Otoakustische Emissionen, Hirnstammpotentiale, Tonschwellengehör und Sprachverständlichkeit bei auditorischer Neuropathie. HNO 2000; 48: 28-32
- [72] Ptok M, Ptok A, Zenner HP. NHI-Konsens-Konferenz zur Früherkennung der kindlichen Schwerhörigkeit. HNO 1994, 42: 82-83
- [73] Rance G, Beer DE, Cone-Wesson B, Shepherd RK, Dowell RC, King AM, Rickards FW, Clark GM. Clinical findings for a group of infants and young children with auditory neuropathy. Ear and Hearing 1999; 20: 238 - 252
- [74] Schmuzinger N, Hauser R, Probst R. Zur diagnostischer Wertigkeit otoakustischer Emissionen; HNO 1998; 46: 769-77
- [75] Schnell-Inderst P, Kunze S, Hessel F, Grill E, Siebert U, Nickisch A, von Voss H, Wasem J. Hörscreening für Neugeborene- Update. HTA-Bericht. GMS Health Technol Assess 2006; 2:20
- [76] Schönweiler R, Tioutou E, Tolloczko R, Ptok M. Hörscreening mit automatisch bewerteten TEOAE und einem neuen Verfahren automatisch bewerteter FAEP. HNO 2002; 50: 649-656
- [77] Shallop JK, Osterhammel PA. Acomparative study of measurements of SN-10 and the 40/sec middle latency responses in newborns. Scand Audiol 1983; 12: 91-95

- [78] Shehata-Dieler WE, Dieler R, Keim R, Finkenzeller P, Dietl J, Helms J. Universelle Hörscreening-Untersuchungen mit dem BERAphon®. Laryngo-Rhino-Otol 2000; 79: 69-76
- [79] Shehata-Dieler WE, Dieler R, Wenzel G, Keim R, Singer D, von Deuster C. Das Würzburger Hörscreening-Programm bei Neugeborenen. Erfahrungen bei mehr als 4000 Säuglingen- Einfluss nichtpathologischer Faktoren auf die Messergebnisse. Laryngo-Rhino-Otol 2002; 81: 204-210
- [80] Shoup AG, Owen KE, Jackson G, Laptook A. The Parkland Memorial Hospital experience in ensuring compliance with universal newborn hearing screening follow-up. The Journal of Pediatrics 2005; Januar: 66 - 72
- [81] Silbernagel S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie, 5. Auflage, Thieme, Stuttgart 2001; S. 362-369; 42-55; 312-313
- [82] Speer CP, Gahr M. Pädiatrie. 2. Auflage; Springer Verlag Heidelberg 2000
- [83] Spitzlei V, Müller S, Cebulla M, Stürzebecher E, Gall V, Neumann K. Evaluation eines DPOAE-AABR-Kombinations-Hörscreening-Verfahrens (Abaer) und eines AABR-Verfahrens (MB11). Deutsche Gesellschaft für Audiologie. Abstractband zur fünften Jahrestagung, 27. Februar –2. März 2002, Zürich.
- [84] Spivak L, Sokol H. Beyond Newborn Screening: Early diagnosis and management of hearing loss in infants. Advances in Neonatal Care 2005, 5/2: 104-11289

- 
- [85] Spormann-Lagodzinski M, Nubel K, König O, Gross M. Atiologie und Prävalenz permanenter Hörstörungen in Deutschland. Vortrag auf der 20. Wissenschaftlichen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Phoniatrie und Pädaudiologie (DGPP) 12-14.09.2003, Rostock
- [86] Stevens JC. State of the art neonatal hearing screening with auditory brainstem response. *Scandinavian Audiology* 2001; Vol 30 Suppl 52
- [87] Stockard F, Stockard JJ, Westmoreland BF, Corfits JL. Brainstem auditory-evoked responses – Normal variation as a function of stimulus and subject characteristics. *Arch Neurol* 1979; 36: 823-831
- [88] Stürzebecher E, Cebulla M, Neumann K. Click-evoked ABR at high stimulus repetition rates for neonatal hearing screening. *Int J Audiol* 2003; 42: 59-70
- [89] van Straaten HLM, Groote ME, Oudesluys-Murphy AM. Evaluation of an automated auditory brainstem response infant hearing screening method in at risk neonates. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 702-705
- [90] van Straaten HLM, Tibosch CH, Dorrepaal C, Dekker FW, Kok JH. Efficacy of automated auditory brainstem response hearing screening in very preterm newborns. *The Journal of Pediatrics* 2000; 138: 674-678
- [91] Wegner O, Dau T. Frequency specificity of chirp-evoked auditory brainstem responses. *J Acoust Soc Am* 2002; 111(3): 1318-1329
- [92] Welzl-Müller K. Neugeborenen-Hörscreening: Siebtest nach Hörstörungen bei Neugeborenen. *HNO* 1998; 8: 704-707

- [93] WHO. Forty-Eight World Health Assembly WHA 48.9, Agenda 18.2,  
May 1995

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Jan Helms bzw. nach dessen Ausscheiden Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Hagen danke ich für die Möglichkeit der Durchführung der Dissertation und der Bereitstellung aller Materialien und Geräte.

Frau Priv.- Doz. Dr. med./ E.T. Wafaa Shehata-Dieler danke ich für die Vergabe des Themas sowie der Bereitschaft zur Teilung ihrer umfassenden Fachkenntnis und der wertvollen Ratschläge. Herr Priv.- Doz. Dr. ing. habil. Mario Cebulla hat während der gesamten Arbeit in allen Stadien eine hervorragende Betreuung geleistet. Nur mit Hilfe seiner geduldigen Anleitung und seiner Fähigkeit zur anschaulichen Erklärung komplexer Sachverhalte ist die Durchführung überhaupt möglich gewesen. Dafür und für die Hilfe beim statistischen Teil bin ich ihm sehr dankbar.

Der gesamten Belegschaft der Abteilung Elektrophysiologie der Universitäts-HNO-Klinik Würzburg danke ich für die tatkräftige Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt Frau Ruth Sendner für die Einweisung und die Mithilfe beim praktischen Teil der Arbeit sowie Herrn Dipl.- Ing. Ralph Keim für die ausführliche Beantwortung technischer Fragestellungen aller Art und die vielfältigen Anregungen. Beide haben durch ihr persönliches Fachinteresse, ihrer Erfahrung und ihrer Begeisterung an ihrer Arbeit maßgebend zum Gelingen dieser Untersuchung beigetragen.

Den Mitarbeitern der Neugeborenenstation der Universitäts-Frauenklinik Würzburg danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Den Mitarbeiterinnen der Bibliothek der Universitäts-HNO-Klinik Würzburg danke ich für ihre freundliche Unterstützung und die stets zeitnahe Bestellung von Literaturartikeln.

Meiner Schwester Cornelia danke ich für die Hilfe bei der Formatierung der Arbeit und für ihre wertschätzende Motivation.

Meinen Eltern Maria und Reinhard Hilse danke ich für die Ermöglichung meiner Ausbildung sowie für ihre bedingungslose, liebevolle Unterstützung nicht nur während dieser Arbeit.

Mein Dank gilt außerdem all denen, die wissen, dass sie mich auf meinen Weg begleitet haben und deren Begleitung ich immer zu schätzen weiß und wusste.

Nicht zuletzt bin ich allen Kindern und deren Eltern für die Bereitschaft, die Messdaten zur Auswertung für diese Studie zur Verfügung zu stellen, zu großem Dank verpflichtet.

# Lebenslauf

## Persönliche Daten

Name: Hilse  
Vorname: Claudia  
Geburtsdatum: 04.September 1980  
Geburtsort: Backnang

## Schulbildung

1987-1991 Grundschule in Backnang  
1991-2000 Gymnasium in der Taus, Backnang  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## Hochschulbildung

04/2001 Aufnahme des Studiums der  
Humanmedizin an der Bayrischen Julius-  
Maximilians- Universität Würzburg  
04/2003 Ärztliche Vorprüfung abgeschlossen  
07/2005 Beginn der Promotion bei Frau Priv.- Doz.  
Dr. med. / E.T. Wafaa Shehata-Dieler,  
Abteilung für Elektrophysiologie/  
Audiologie/ Pädaudiologie  
08/2006 - 07/2007 Praktisches Jahr im Stiftung Juliusspital  
Würzburg (Innere Medizin und Chirurgie)  
bzw. in der Betriebsärztlichen  
Untersuchungsstelle der Universität  
Würzburg (Arbeitsmedizin)  
11/2007 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
abgeschlossen



## **Berufliche Tätigkeit**

06/2008 bis heute

Tätigkeit als Assistenzärztin für  
Psychiatrie und Psychotherapie,  
Psychiatrisches Zentrum Nordbaden unter  
Prof. Dr. Helmut Vedder

## **Famulaturen**

07/2003

Innere Medizin, Kreiskrankenhaus  
Backnang

08/2003

Praxisfamulatur Chirurgie, Backnang

02/2005

Orthopädie, Baumann- Klinik Stuttgart

03/2006

Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde,  
Universitätsklinikum Würzburg

04/2006

Praxisfamulatur Innere Medizin/  
Nephrologie, Würzburg

Wiesloch, im Mai 2009

Claudia Hilse