

Aus der Kinderklinik und Poliklinik  
der Universität Würzburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Ch. P. Speer

**Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale (AEHP ) bei  
Frühgeborenen-  
„Zeitgang-BERA“ und konventionelle AEHP**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg  
vorgelegt von  
Nadja Diebel  
aus Niederaula

Würzburg, Oktober 2002

**Referent:** Priv. Doz. Dr. med. L. Schrod  
**Koreferent:** Prof. Dr. med. Ch. P. Speer  
**Dekan:** Prof. Dr. med. S. Silbernagl

**Tag der mündlichen Prüfung: 15.01.2003**

Die Promovendin ist Ärztin

Meinen Eltern

## Abkürzungsverzeichnis

$\alpha$ :	Fehler 1. Art
AEHP:	Akustisch Evozierte Hirnstammpotentiale
APGAR:	Score zur Reifebeurteilung eines Neugeborenen
$\beta$ :	Fehler 2. Art
BERA:	Brainstem Evoked Response Audiometry
CERA:	Cortical Electric Response Audiometry
CMV:	Zytomegalie-Virus
dB:	Dezibel
dl:	Deziliter
EEG:	Elektroenzephalogramm
ERA:	Electric Response Audiometry
FAEP:	Frühe Akustisch Evozierte Potentiale
GW:	Gestationswoche
H0:	Nullhypothese
H1:	Alternativhypothese
HNO:	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Hz:	Hertz
kHz:	Kilohertz
n:	Anzahl
NLG:	Nervenleitungsgeschwindigkeit
MAEP:	Mittlere Akustisch Evozierte Potentiale
mg:	Milligramm
ms:	Millisekunden
MW:	Mittelwert
OAE:	Otoakustische Emission
p:	Signifikanzniveau
PC:	Prozessor
rho:	Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient
SAEP:	Späte Akustisch Evozierte Potential
SK:	Zeitgangverfahren
ST:	Streuung
tau:	Kendall'scher Koeffizient

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG.....</b>	<b>4</b>
1.1	AKUSTISCH EVOZIERTE HIRNSTAMMPOTENTIALE- EIN GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK ..	4
1.2	ENTSTEHUNG AKUSTISCH EVOZIERTER POTENTIALE .....	5
1.3	ANATOMIE DES AUDITIVEN SYSTEMS .....	7
1.4	PHYSIOLOGIE DES HÖRENS: .....	8
1.4.1	BEGRIFFE UND DATEN ZUM HÖRORGAN .....	8
1.4.2	FUNKTIONEN DES HÖRORGANS .....	8
1.5	AKUSTISCH EVOZIERTE POTENTIALE.....	9
1.5.1	MESSUNGSBEDINGTE PROBLEME .....	9
1.5.2	EINFLÜSSE AUF AKUSTISCH EVOZIERTE POTENTIALE .....	10
1.6	ABHÄNGIGKEIT AKUSTISCH EVOZIERTER HIRNSTAMMPOTENTIALE VOM ALTER.....	11
1.7	ANWENDUNG AKUSTISCH EVOZIERTER POTENTIALE IN DER PÄDIATRIE .....	13
1.8	FRAGESTELLUNG.....	15
<b>2</b>	<b>PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>16</b>
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV.....	16
2.1.1	AUSWAHLKRITERIEN UND RISIKOFAKTOREN DER PATIENTEN .....	16
2.1.2	ART DER DATENERFASSUNG .....	17
2.2	MESSMETHODEN .....	18
2.2.1	DAS GERÄT .....	18
2.2.2	BESTIMMUNG DER LATENZWERTE.....	19
2.3	STATISTISCHE METHODEN.....	23
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE.....</b>	<b>24</b>
3.1	VERTEILUNG DES RISIKOFAKTORS GENTAMICIN .....	24
3.2	MITTELWERT UND STREUUNG DER LATENZWERTE IM ZEITGANG- UND STANDARDVERFAHREN.....	24
3.3	LATENZWERTE IM ZEITGANG- UND STANDARDVERFAHREN.....	27
3.4	LATENZEN, GEBURTSGEWICHT UND CHRONOLOGISCHES ALTER.....	28

3.4.1	LATENZEN UND GEBURTSGEWICHT.....	29
3.4.2	LATENZEN UND GESTATIONSWOCHE .....	30
3.5	LATENZEN DER WELLE V IN DER STANDARD- BZW. ZEITGANG-BERA.....	31
3.6	LATENZ DER WELLE V IM ZEITGANG- UND STANDARDVERFAHREN MIT UND OHNE.....	
	GENTAMICINTHERAPIE BEI 40-60DB .....	32
3.6.1	LATENZEN BEI 40DB .....	33
3.6.2	LATENZEN BEI 50DB.....	34
3.6.3	LATENZEN BEI 60DB.....	35
3.7	LATENZEN.....	36
3.7.1	LATENZVERÄNDERUNG ZWISCHEN ERSTER UND ZWEITER MESSUNG.....	36
3.8	LATENZ UND GESTATIONSWOCHE IM STANDARDVERFAHREN.....	38
3.9	LATENZ UND GESTATIONSWOCHE IN DER ZEITGANG-BERA.....	40
3.10	LATENZWERTE, BERECHNET AUS INTERPOLIERTEN MITTELWERTEN.....	41
3.10.1	PERZENTILEN DER WELLE V IM STANDARDVERFAHREN BEI 40DB BIS 70DB.....	41
3.10.2	PERZENTILEN DER WELLE V IM ZEITGANGVERFAHREN BEI 40DB BIS 60DB .....	43
3.11	ÜBERPRÜFUNG AUF GLEICHE GRUNDGESAMTHEIT.....	45
3.12	REGRESSIONSGLEICHUNGEN ZUR ERRECHNUNG DES STANDARD- UND .....	
	ZEITGANGVERFAHRENS.....	46
3.12.1	REGRESSIONSGLEICHUNGEN ZUR ERRECHNUNG DES STANDARDVERFAHRENS.....	46
3.12.2	REGRESSIONSGLEICHUNG ZUR ERRECHNUNG DES ZEITGANGVERFAHRENS .....	47
3.13	RISIKOFAKTOREN .....	47
3.13.1	LATENZ DER WELLE V UND GESTATIONSWOCHE BEI 50DB MIT UND OHNE .....	
	GENTAMICIN .....	47
3.13.1.1	REGRESSIONSGERADE OHNE GENTAMICINTHERAPIE .....	48
3.13.1.2	REGRESSIONSGERADE UNTER Gentamicintherapie.....	49
3.13.1.3	INTERPOLIERTE MITTELWERTE MIT UND OHNE .....	
	GENTAMICINTHERAPIE .....	50
3.14	FAKTORENANALYSE.....	51
<b>4</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>54</b>
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>58</b>

<b>6 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>61</b>
<b>7 ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>67</b>
<b>ANHANG .....</b>	<b>69</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale- ein geschichtlicher Überblick

Die Erfassung elektrischer Potentiale des Kortex begann 1929 mit der Entdeckung des Elektroenzephalogramms (EEG) durch Berger.

Akustisch evozierte Potentiale sind seit den frühen dreißiger Jahren des 20. Jahrhunderts durch die Arbeit von Hallowell Davis bekannt, fanden jedoch wegen technischer Einschränkungen erst in den 60er Jahren klinisch praktische Anwendung [14].

Veränderungen im EEG, die durch akustische Reize ausgelöst wurden und eine negative Welle darstellten, beschrieb Loomis et al. erstmals 1938 [26]. Sie wurden als K-Komplex bezeichnet.

1939 wurden am Vertex abgeleitete Potentiale mit einer Latenz von 50-500 ms nach akustischer Reizung von P. A. Davis entdeckt. Diese Antwort wurde als On-Effekt bezeichnet und konnte am wachen und schlafenden Patienten nachgewiesen werden [6].

Marcus, R.E., Gibbs, E.L. und Gibbs, F.A. setzten 1949 die On-Off-Antwort zur qualitativen Hörprüfung ein. Hier zeigten sich erstmals Ansätze einer objektiven Audiometrie [27].

Durch ein 1951 von Dawson eingesetztes Mittelungsverfahren, Averaging genannt, konnte die Ableittechnik und damit die Aussagekraft der erhobenen Messungen erheblich verbessert werden [7, 8].

Durch die Ergebnisse von Keidel und auch Davis, die auf die diagnostische Anwendung der akustischen Potentiale in der klinischen Audiologie hinwiesen, begann das Zeitalter der Electric Response Audiometry (ERA).

Die frühen akustisch evozierten Potentiale (FAEP), im Englischen v.a. als „Brainstem Evoked Response Audiometry“ (BERA), im Deutschen als „Akustisch Evozierte Hirnstammpotentiale“ (AEHP) bezeichnet, wurden erst relativ spät entdeckt.

Jewett und Williston wendeten 1971 erstmals die „Far field“-Methode (Fernfeld-Technik) zur Ableitung akustisch evozierter Potentiale an, bei der die ableitenden Elektroden keinen direkten Kontakt zum Gehirn haben. Jewett benannte die abgeleiteten Wellen nach römischen Zahlen. Diese Bezeichnung der Wellen wurde bis heute beibehalten [18].

Heute hat die Messung von AEHP nicht nur im Rahmen medizinischer Studien, sondern auch in der klinischen Diagnostik in der Pädiatrie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ihren festen Platz gefunden.

## 1.2 Entstehung akustisch evozierter Potentiale

Die Entstehung von Sprachfertigkeiten ist von der normalen Entwicklung des auditives Systems abhängig.

Seit längerer Zeit ist es möglich bei Neugeborenen und „unkooperativen“ Patienten mittels akustisch evozierter Hirnstammpotentiale, Störungen im Bereich des akustischen Systems zu entdecken. Die Messung akustisch evozierter Potentiale ist ein objektives Verfahren, da es die Beurteilung des Hörvermögens ohne Angaben des Patienten, alleine durch die Registrierung auditorisch korrelierter Parameter, ermöglicht.

Sendet man über einen Kopfhörer Stimuli in bestimmten Frequenzbereichen aus, sogenannte „Klickreize“, so ist über eine Ableitung am Vertex und Mastoid die Darstellung von fünfzehn Wellen (frühe, mittlere und späte Potentiale) möglich.

Die Einteilung erfolgt hier nach dem zeitlichen Auftreten der Potentiale, da die frühen nach 0-10 Millisekunden (ms), die mittleren nach 10-50 ms und die späten nach 50-600 ms auftreten [14, 28].

Die frühen akustisch evozierten Potentiale repräsentieren den Hirnstamm.

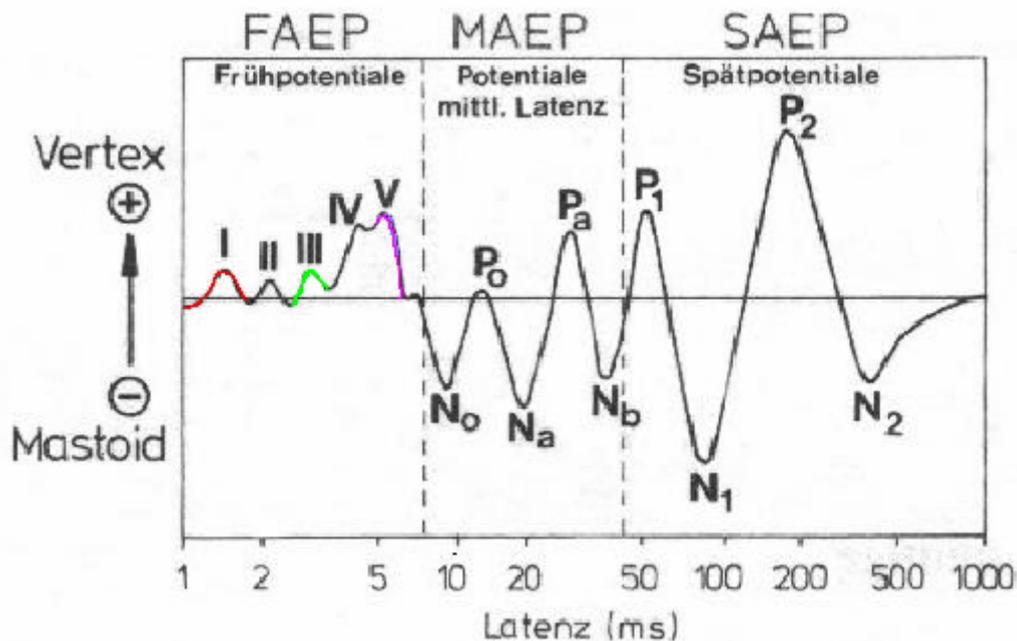
1971 wurden von Jewett und Williston evozierte Potentiale von sechs und sieben Komponenten beschrieben, die nach einer Latenz von maximal 10 ms nach einem akustischen Reiz auftraten [18]. Diese Wellen zeigen sich in dieser Art jedoch nur beim Erwachsenen. Das akustisch evozierte Hirnstammpotential des Früh- bzw. Reifgeborenen unterscheidet sich fast in allen Parametern von der Reizantwort des Erwachsenen. Bei Neugeborenen besteht die Reizantwort aus drei prominenten positiven Wellen. Diese Wellen entsprechen Welle I, III und V der FAEP nach der Nomenklatur nach Jewett.

Die akustisch evozierten Potentiale entstehen in örtlicher und zeitlicher Reihenfolge entlang der Hörbahn, ab den Haarzellen in der Cochlea bis zur Hörrinde. Sie spiegeln Teilfunktionen des Hörvorganges wider und können bestimmten anatomischen Strukturen zugeordnet werden.

Für die Bestimmung des Hörvermögens eines Patienten verwendet man die frühen akustisch evozierten Potentiale, die sich mittels fünf Wellen darstellen, da nur diese die elektrische Aktivität widerspiegeln [28, 41].

Durch die Erfassung angeborener oder erworbener Hörstörungen bei Früh- bzw. Reifgeborenen wird es zum einen frühzeitig möglich die Ursache einer Hörstörung zu erkennen und zum anderen auf eine Sprachentwicklungsstörung einzuwirken.

- Welle I: Distaler Teil des Hörnervens - repräsentiert die Aktivität des Nervus vestibulocochlearis (VIII. Hirnnerv).
- Welle II: Nucleus cochlearis
- Welle III: Kaudale Pons, oberer Anteil der Olive
- Welle IV: Rostrale Pons, Colliculus inferior
- Welle V: Mittelhirn, Colliculus inferior



*Abbildung 1: Frühe, mittlere und späte akustisch evozierte Potentiale*

*FAEP: I-V= Welle I-V*

*MAEP: N<sub>0</sub>-N<sub>b</sub>= neurogene Potentiale*

*SAEP: P<sub>1</sub>-N<sub>2</sub>= Wellen N<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>*

*Aus: E. Lehnhardt, Praxis der Audiometrie*

Bei Ableitung der Reizantworten der auditiven Hörbahn entdeckt man frühe (FAEP), mittlere (MAEP) und späte (SAEP) Potentiale.

Die FAEP sind die zeitlich ersten Potentiale und leiten sich aus dem Hirnstamm ab. Sie zeigen schnelle positive Reizantworten, die nach der Bezeichnung von Jewett in Welle I-VII eingeteilt werden.

Die MAEP folgen den FAEP und stammen aus anderen Generatoren als die FAEP.

Die Generatoren der MAEP sind die Muskeln des Nackens und der Retroaurikularregion, sowie aus den auditiven Feldern des Thalamus und der primären kortikalen Projektion. Sie stellen somit ein myogenes und neurogenes Potential dar.

Die SAEP folgen direkt auf die MAEP. Sie sind Untersuchungsobjekt der Cortical ERA (CERA). Als Ursprung der SAEP gelten im wesentlichen die primäre und sekundäre Hörrinde [24].

Da, wie oben dargestellt, bekannt ist, welche Welle der AEHP einer Struktur zuzuordnen ist, wird es möglich, bei Latenzverlängerungen Rückschlüsse auf das betroffene Systems zu ziehen. Aufgrund der Kürze der Latenz handelt es sich bei diesem Muster nicht um muskuläre oder kortikale Potentiale [9].

### 1.3 Anatomie des auditiven Systems

Das auditive System beginnt mit dem äußerem Gehörgang und endet an der primären und sekundären Hörrinde.

Wird ein akustischer Reiz aufgenommen so wird dieser zunächst über den äußeren Gehörgang, das Trommelfell, die Gehörknöchelchenkette, das Innenohr bis zum Hörnerven weitergeleitet und gelangt schließlich entlang der Hörbahn, die mit dem Nucleus cochlearis in der Medulla oblongata beginnt, zur primären Hörrinde.

Im Nucleus cochlearis beginnt bereits eine tonotopische Gliederung, d.h. eine Gliederung nach Tonhöhe bzw. Tonfrequenz. Diese Gliederung wird bei jeder Zwischenstation, an der die Hörbahn verschaltet wird, beibehalten und bildet somit die Grundlage für das Erkennen von Tönen unterschiedlicher Frequenz.

Die Erregungen, die über das Cortische Organ aufgenommen werden, werden über dessen Sinneszellen an das Ganglion spirale cochleae, das im Felsenbein liegt, weitergeleitet. Es bildet das erste Neuron der Hörbahn.

Die Axone des ersten Neurons bilden den Nervus cochlearis des Nervus vestibulocochlearis, der im Kleinhirnbrückenwinkel in den Hirnstamm eintritt und im dorsalen und ventralen Cochleariskern endet. In diesen Cochleariskernen liegt das zweite Neuron.

Der Reiz wird weiter über das dritte Neuron, welches vom Corpus trapezoideum gebildet wird und das vierte Neuron, das Corpus geniculatum mediale, weitergeleitet.

Vom Corpus geniculatum mediale zieht die Hörstrahlung zur primären Hörrinde in der Heschelschen Querwindung des Temporallappens. Die primäre Hörrinde erhält Informationen aus beiden Cochleae, was sich klinisch bei einer einseitigen Schädigung der Hörbahn positiv auswirkt. Außerdem wird durch die Konvergenz der Hörinformation beider Seiten, die zum Teil bereits auf Hirnstammebene erfolgt, das Richtungshören ermöglicht [2, 17].

## 1.4 Physiologie des Hörens:

### 1.4.1 Begriffe und Daten zum Hörorgan

Das Hörorgan ist mit eines der wichtigsten Sinnesorgane und ist verantwortlich für die Übertragung und Analyse der Sprachlaute und sichert somit Kommunikation und zwischenmenschliche Kontakte.

Damit ein Schall hörbar wird, muss er einen bestimmten Schalldruckpegel erreichen. Diese Schwelle ist frequenzabhängig und wird als Hörschwelle bezeichnet.

Das menschliche Gehör ist im Bereich von 2000-5000 Hz am empfindlichsten. Außerhalb dieses Bereiches benötigt man höhere Schalldruckpegel um die Schwelle zu überschreiten. Nach Überschreitung der Schwelle wird ein Ton als immer lauter empfunden, je mehr der Schalldruck zunimmt.

Das gesunde Ohr kann Frequenzen zwischen 20 Hz und 16 kHz hören und ist im Bereich der Sprachfrequenzen am empfindlichsten und dadurch am besten angepasst. [40].

### 1.4.2 Funktionen des Hörorgans

Das Hörorgan, das wegen seiner Form auch als Schnecke, Cochlea, bezeichnet wird, besteht aus drei übereinander liegenden Kanälen. Sie werden als Scala tympani, Scala media und Scala vestibuli bezeichnet. Am Helicotrema stehen die mit Perilymphe gefüllte Scala tympani und Scala vestibuli miteinander in Verbindung.

Kommt es schallbedingt zu einer Schwingung des Stapes, so überträgt dieser die Schallenergie auf die Perilymphe der Scala vestibuli.

Da die Flüssigkeiten des Innenohres nicht komprimiert werden können, beginnt die Membran des runden Fensters zu schwingen und führt zu Flüssigkeitsverschiebungen zwischen rundem und ovalem Fenster. Die Folge ist eine schallsynchrone Auf- und Abwärtsbewegung der Basilarmembran, die zu einer Wellenbewegung entlang der Membran führt. Sie läuft vom Stapes in Richtung Helicotrema und wird als Wanderwelle bezeichnet. Entlang der Basilarmembran besteht für jede Schallfrequenz an einem spezifischen Ort ein Schwingungsmaximum, da wegen der abnehmenden Steife der Membran zum Helicotrema, die Amplituden zunehmend größer werden. Das Amplitudenmaximum liegt umso näher am Stapes je höher die Frequenz ist und umgekehrt. Die hervorgerufenen Schwingungen der Basilarmembran führen zu Abscherungen der Sinnesrezeptoren des Corti-Organ. Diese

Abscherungen wirken wie ein mechanischer Reiz, der Nervenimpulse an den Endigungen der Pars cochlearis nervi statoacoustici auslöst.

An der Außenseite der Scala media befindet sich die Stria vascularis, ein stoffwechselaktives Gewebe, das wichtig für die Endolymphproduktion und die Energieversorgung der Cochlea ist. Sich hier befindende Ionenpumpen können durch potentiell ototoxische Medikamente, z.B. Diuretika oder Gentamicin, geschädigt werden.

Auf der Basilarmembran, die sich zwischen Scala media und Scala tympani befindet, liegt das Corti-Organ, in dem von Stützzellen umgeben, die Sinnesrezeptoren liegen.

Diese Sinnesrezeptoren werden Haarzellen genannt und setzen sich aus äußeren und inneren Haarzellen zusammen. Der Mensch besitzt ungefähr 3500 innere und 12000 äußere Haarzellen.

Jede einzelne innere Haarzelle wird von einer afferenten Faser versorgt. Diese Fasern stammen aus den Bipolarzellen des Ganglion spirale, das sich in der Cochlea befindet.

Das Ganglion spirale innerviert zu 90% mit myelinisierten Nervenfasern die inneren Haarzellen, wobei die verbleibenden 10%, die äußeren Haarzellen innervieren. Die zum Corti-Organ verlaufenden Efferenzen gelangen v.a. zu den äußeren Haarzellen.

Gelangt die Information über den Schallreiz bis an die inneren Haarzellen, so wird diese über afferente Nervenfasern an das Gehirn weitergeleitet [5, 32, 40].

Diese Vorgänge bilden die Grundlage für das Wahrnehmen von Tönen und Geräuschen.

## 1.5 Akustisch evozierte Potentiale

### 1.5.1 Messungsbedingte Probleme

Die Ableitung akustisch evozierter Potentiale kann, wenn nicht auf mögliche Fehlerquellen geachtet wird, Probleme bereiten, da einerseits eine große Distanz zwischen Ableitort bzw. Ableitachse und dem Entstehungsort der Potentiale besteht und andererseits akustisch evozierte Potentiale immer vom spontanen EEG anderer Hirnbereiche überlagert werden. Um diese Probleme zu umgehen, bedient man sich zum Beispiel der Synchronisation von Reizen, wodurch eine zeitliche Summation erzielt wird, die ausreicht, um ein Summationspotential ableiten zu können.

Nur durch die zeitlich synchronisierte und getriggerte Aktivität des Gehirns können die akustisch evozierten Potentiale an der Schädeloberfläche abgeleitet werden. Somit wird durch

die Verwendung eines zeitlich definierten akustischen Reizes die Voraussetzung für die Messbarkeit des Potentials geschaffen.

### 1.5.2 Einflüsse auf akustisch evozierte Potentiale

Die Latenz und die Amplitude der frühen akustisch evozierten Potentiale werden von technischen und physiologischen Faktoren beeinflusst [28].

So können sie zum Teil schon vor der 26. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden, wenn die Reizintensität ausreichend hoch genug ist [9, 41]. Jedoch besteht dann eine erhebliche Verlängerung der Latenz und die Darstellung der Kurven ist im Vergleich zu Kurven älterer Kinder bzw. Erwachsener nicht gleichermaßen eindeutig.

Dies ist die Folge einer noch nicht ausreichenden Myelinisierung der entsprechenden Neurone im Hirnstamm, die erst mit steigendem Alter zunimmt. Zuvor ist die Hirnstammantwort auf akustische Stimuli von einer deutlich größeren Latenz geprägt, da für das Entstehen eines akustisch evozierten Potentials ausschließlich myelinisierte Fasern verantwortlich sind [13, 29, 35].

Die unmyelinisierten Fasern führen durch ihre verlangsamte Erregungsleitung zu einer Desynchronisation der Erregung.

Mit zunehmendem Alter nehmen die Interpeak-Latenzen ab und die Darstellung der Potentiale wird deutlicher [29].

Die Entwicklung des auditiven Systems ist ein individueller Vorgang [20], jedoch steht fest, dass die Reifung des Gehörs mit der Geburt noch nicht abgeschlossen ist und besonders im ersten Lebensjahr ein Entwicklungsschub abläuft [29, 41]. Weiterhin ist zu bemerken, dass nach der 38. postkonzeptionellen Woche praktisch nur noch die Reifung zentraler Hörbahnabschnitte stattfindet [20].

Bis zum Ende des dritten Lebensjahres ist im allgemeinen ein Abschluss des Reifungsprozesses der Hörbahn zu erwarten [20, 29, 41].

Akustisch evozierte Potentiale sind jedoch nicht nur abhängig von ihrer Reifung, sondern können auch durch bestimmte Faktoren beeinflusst werden.

Dies können Risikofaktoren, wie Gentamicintherapie, Hyperbilirubinämie, Hirnblutung, bakterielle Meningitis, niedriger APGAR-Index (<6), längere Beatmungsphase (>10 Tage), Azidose (pH-Wert < 7,00), niedriges Geburtsgewicht, sowie Frühgeburt sein [3, 4, 9, 11, 19, 28]. Als Frühgeborene werden Kinder bezeichnet, die mit einem Gestationsalter vor der 37. Gestationswoche bzw. von weniger als 260 Tagen geboren werden.

Je nach vorliegender Studie wurde ein unterschiedlich hoher Einfluss von Gentamicintherapie, Azidose, Geburtsgewicht, Hyperbilirubinämie und anderer Risikofaktoren auf akustisch evozierte Hirnstammpotentiale festgestellt. Sedierende Medikamente, die im Allgemeinen einen Einfluss auf evozierte Potentiale aufweisen, zeigen keinen Einfluss auf die AEHP, so dass durch die Sedierung eines Patienten keine Veränderung der AEHP hervorgerufen wird.

Beim Gestationsalter zeigte sich bisher, dass bei zunehmendem Alter eine Latenzabnahme zu verzeichnen ist [9, 13, 21, 29, 38, 41]. Dieser Befund wird auch in der vorliegenden Studie bestätigt.

Technische Einflussgrößen sind die Reizintensität in Dezibel, die Reizfrequenz und der Filter. Der Effekt der Lautstärke auf die Latenz bei Frühgeborenen ist zum größten Teil der Unreife der Hörbahn zuzuschreiben [41].

Die Ursache der Schädigung des Hörorgans lässt sich auch in prä-, peri- und postnatale Komplikationen beim Früh- und Neugeborenen untergliedern.

Pränatale Ursachen sind intrauterin erworbene Infektionen, z.B. Zytomegalie, intrauteriner Sauerstoffmangel, sowie verschiedene Mißbildungssyndrome. Die wichtigsten perinatalen Risikofaktoren, die zu einer frühkindlichen Hörstörung führen können, sind perinatale Asphyxie und die schwere Hyperbilirubinämie, wie z.B. beim Morbus haemolyticus neonatorum. Postnatale Ursachen sind v.a. die eitrige Meningitis und Sepsis, sowie eine rezidivierende Otitis media.

Bei den meisten prä-, peri- und postnatal erworbenen Hörstörungen des Frühgeborenen und Risikoneugeborenen handelt es sich um eine Schallempfindungsstörung [39].

Zur Verbesserung der Früherkennung von Hörstörungen wurden in der Vergangenheit Risikokataloge erstellt. Kinder die einen oder mehrere der oben bereits genannten Risikofaktoren aufweisen, zeigen ein im Vergleich zur Normalbevölkerung 10-35fach höheres Risiko, eine frühkindliche Hörstörung zu entwickeln.

## 1.6 Abhängigkeit akustisch evozierter Hirnstammpotentiale vom Alter

Die Reifung der Hörbahn zwischen Frühgeborenenperiode und drittem Lebensjahr ist ein im peripheren und zentralen Anteil unterschiedlich schnell verlaufender Prozess [20]. Am aussagekräftigsten für das Vorliegen einer Hörstörung eines Patienten ist die Welle V.

Eine für Frühgeborene charakteristische Potentialmorphologie existiert nicht, auffallend ist jedoch die Verlängerung der Latenz und die wesentlich geringere Synchronisation der Wellen.

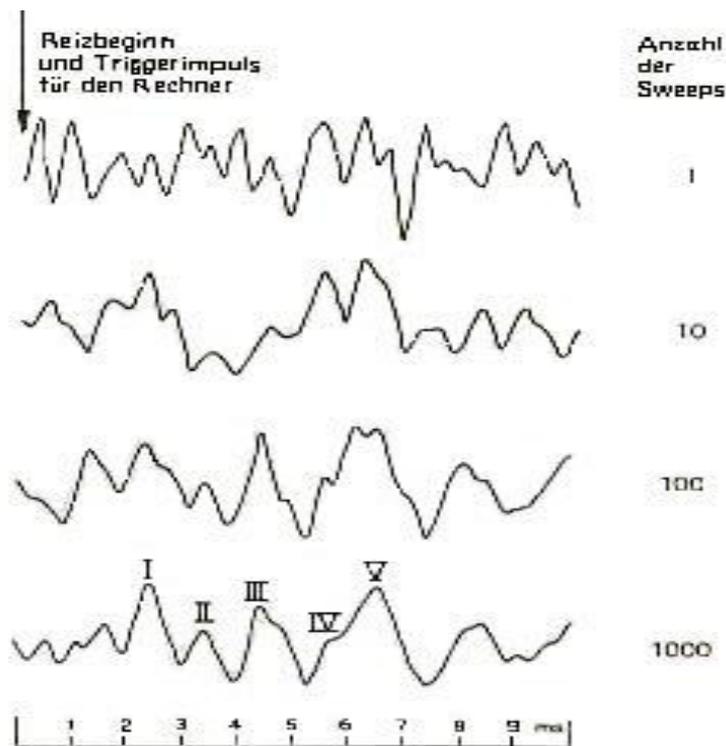
Die Potentiale verschmelzen zum Teil (besonders Welle IV und V), erscheinen plump und neigen zu Doppelgipfelbildungen [20]. Man findet mit steigendem Lebensalter eine bessere Identifizierbarkeit der Wellen vor.

Bei den meisten Frühgeborenen zeigt sich entweder eine hohe Latenz der Welle I [41] oder eine fehlende Welle I [39].

Laut einiger Studien besteht für die Welle I ab der 36. Gestationswoche kein Unterschied mehr zum entsprechenden Wert beim reifen Neugeborenen bzw. Erwachsenen [20].

Der Zeitunterschied zwischen verschiedenen Potentialen, zum Beispiel Welle I-III, Welle III-V und Welle I-V, kann als Maß für die Reife der zentralen Hörbahn genutzt werden, wobei Intervall I-V ein Index für die Hirnstammübertragung und Nervenleitungsgeschwindigkeit ist [20, 29, 41].

Die Wellen III und V erreichen zwischen dem 16. und 18. Lebensmonat das Erwachsenenenniveau [20].



*Abbildung 2: Reizantworten des Hirnstammes aus dem EEG nach dem 1., dem 10., dem 100. und nach dem 1000. Durchgang (rechte Zahlenreihe).*

*Aus: E. Lehnhardt, Praxis der Audiometrie 6. Auflage, Thieme-Verlag 1987*

### 1.7 Anwendung akustisch evozierter Potentiale in der Pädiatrie

Akustisch evozierte Potentiale fanden in der Vergangenheit und finden auch heute noch vielfach Anwendung bei medizinischen Studien und als Diagnostikum in der Klinik. Sie dienen entweder als wichtiger Parameter von Verlaufsstudien bei der Gabe ototoxischer Medikamente oder anderen Risikofaktoren, beim Hirnstammsyndrom mit Arnold-Chiari-Mißbildung, bei Kindern mit Koma unterschiedlicher Ätiologie oder generell beim Einsatz auf der pädiatrischen Intensivstation [9, 16, 19, 23, 30, 38].

Die akustisch evozierten Potentiale wurden in dieser Studie mit Hilfe zwei unterschiedlicher Meßmethoden ermittelt. Dabei handelt es sich zum einen um die „Zeitgang-BERA“, ein neues Verfahren, bei dem der akustische Reiz aus einem variierenden Signalpegel in ansteigenden Reizstufen besteht und zum anderen um die „Standard-BERA“, die konventionelle Methode, bei welcher nur mit einem konstanten und bei weiterer Messung neu definierten Lautstärkepegel gemessen wird. In der Zeitgang-BERA werden während einer Messung über den Kopfhörer sechs Klickreize mit einem Anstieg des Lautstärkepegels von jeweils 10dB angeboten, wobei

der Zeitabstand zwischen den Klickreize 5ms beträgt. Somit wird es bei nur einer Messung möglich, Informationen über die BERA-Schwelle zu gewinnen.

Bei Reizpegeln, die unterhalb der Hörschwelle des untersuchten Patienten liegen, kommt Welle V nicht zur Darstellung. Patienten mit einer Hörschädigung zeigen eine Verlängerung der Latenz.

Da bei der Standard-BERA während einer Messung nur die Darstellung einer Reizstufe, 40dB oder 50dB oder 60dB, möglich ist, müssen mit diesem Verfahren mehrere Messungen erfolgen, um eine Aussage über die Hörschwelle treffen zu können.

Die Häufigkeit frühkindlicher Hörstörungen liegt bei Frühgeborenen und Risiko-Neugeborenen deutlich oberhalb der Prävalenz in der Normalbevölkerung. Eine kindliche Schallempfindungsstörung tritt in der Gesamtbevölkerung mit einer Häufigkeit von 1:1000, eine frühkindliche Schalleitungsstörung hingegen mit einer Häufigkeit von 1:100 auf. Die Ursachen für eine frühkindliche Hörstörung bei Frühgeborenen und Risiko-Neugeborenen können sowohl prä- und perinatale als auch postnatale Komplikationen sein [39].

Heute wird die Messung von AEHP vor allem als Hörcreening verwendet, um eventuell vorliegende Hörstörungen frühzeitig zu entdecken.

Das „Joint Committee on Infant Hearing Screening“ empfiehlt ein Hörscreening für alle Hochrisikokinder bis zu einem Alter von sechs Monaten. Als Hochrisiko gilt hier: Asphyxie, bakterielle Meningitis, kongenitale oder perinatale Infektion, Defekt am Hals oder Kopf, Hyperbilirubinämie, positive Familienanamnese hinsichtlich einer Hörstörung oder ein Geburtsgewicht von weniger als 1500 Gramm [33].

Die akustisch evozierten Potentiale dienen in der Klinik als Diagnostikum in der Neurologie, Neurochirurgie, Pädiatrie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bei Raumforderungen im Bereich der hinteren Schädelgrube, bei Fehlbildungen des Hirnstammes, zur Beurteilung der Hirnstammfunktionen, zur Differentialdiagnose von cochleären und retrocochleären Hörstörungen und zunehmend als Screeningverfahren bei Früh- und Neugeborenen zur Erkennung kindlicher Hörstörungen [15, 23, 27, 36, 42].

Zum heutigen Zeitpunkt wird, wegen des geringeren Zeitaufwandes, vielfach über den Einsatz otoakustischer Emissionen (OAE) anstelle der BERA diskutiert. Hierzu muss jedoch bemerkt werden, dass besonders bei Frühgeborenen otoakustische Emissionen keinesfalls eine BERA ersetzen, da die Beurteilung der Funktionsfähigkeit der Cochlea und v.a. der nachgeschalteten auditorischen Bahnen im Hirnstamm nur mittels der BERA möglich wird. Die BERA ist, im Gegensatz zur OAE, auch in der Lage, Hinweise über Art und Grad einer Hörminderung zu

geben. Mit OAE hingegen wird selektiv die Funktionsfähigkeit der Cochlea, insbesondere die der äußeren Haarzellen untersucht.

## 1.8 Fragestellung

Aufgrund ihrer Unreife und der erhöhten Rate an hypoxischen-ischämischen Ereignissen sowie septischer Infektionen mit konsekutiver Behandlung durch potentiell ototoxische Medikamente (z.B. Aminoglykoside) weisen Frühgeborene gegenüber reifen, gesunden Neugeborenen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine erworbene Schwerhörigkeit auf. Daher sollten alle Frühgeborenen wie Risikoneugeborene einem Hörscreening in den ersten Lebensmonaten unterzogen werden. Bei der Ableitung otoakustischer Emissionen entgehen einem mit den retrocochleären Störungen ca. 10% der Fälle mit Schwerhörigkeit, so dass ein großes klinisches Interesse an einem einfach durchführbaren Screening-Verfahren auf der Basis akustisch evozierter Hirnstammpotentiale (AEHP oder BERA) besteht. Mit dem speziell für Neugeborene neu entwickelten BERAPHON können diese Hirnstammpotentiale durch zwei unterschiedliche Verfahren gemessen werden. Neben dem Standard-Verfahren, bei dem die Reizantwort auf einfache Klickreize einer bestimmten Lautstärke abgeleitet wird, besteht bei der sogenannten Zeitgang-BERA der akustische Reiz aus einem variierenden Signalpegel in ansteigender Reizstufe bzw. Lautstärke.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurde erstmals die Anwendung beider Messmethoden in einem Kollektiv von Frühgeborenen überprüft. Es sollten die Latenzen der Wellen I, III und V der AEHP sowohl im Standard- wie im Zeitgang-Verfahren verglichen werden. Hierbei sollte unter Berücksichtigung des Gestationsalters bzw. chronologischen Alters geprüft werden, ob für die jeweiligen Verfahren und Altersgruppen gesonderte Normwerttabellen geschaffen werden müssten. Zudem war der Einfluss des potentiell ototoxischen Medikaments Gentamicin bei den Untersuchungen zu berücksichtigen. In Form einer Longitudinalstudie erfolgten die BERA-Ableitungen während des gesamten stationären Aufenthaltes in der Kinderklinik wiederholt in verschiedenen Lebenswochen.

## 2 Patienten, Material und Methoden

Insgesamt wurden 118 Messungen an 56 Neugeborenen, mit einem Gestationsalter von 23-40 Wochen zum Zeitpunkt der Geburt, durchgeführt. Das Alter der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Messung auf die jeweils korrigierte Schwangerschaftswoche erhöht und lag damit zwischen der 30. und 49. Woche.

Das Patientenkollektiv stammte aus der Kinderklinik der Universität Würzburg.

Je nach Aufenthaltsdauer in der Klinik fanden auch longitudinale Messungen statt. Die Latenzen wurden bei 40dB, 50dB und 60dB im Zeitgangverfahren und bei den konventionellen AEHP zusätzlich bei 70dB bestimmt. Gemessen wurden, soweit es möglich war, jeweils beide Ohren. Dabei betrug die Messdauer insgesamt 30 Minuten bis eine Stunde.

Die Datenerfassung erfolgte mit dem BERaphon® (ERA Q/S-04) der Firma WESTRA immer während des Schlafes.

### 2.1 Patientenkollektiv

#### 2.1.1 Auswahlkriterien und Risikofaktoren der Patienten

Einbezogen in die Studie wurden 56 Früh- und Reifgeborene sowie junge Säuglinge (männlich und weiblich) in einem Gestationsalter von 30-49 Wochen zum Zeitpunkt der Messung. Insgesamt wurden 118 Messungen durchgeführt.

Das Geburtsgewicht betrug 600 Gramm bis 3950 Gramm.

Die Kinder wurden bezüglich Gestationswoche und Geburtsgewicht jeweils am Median in etwa zwei gleich große Gruppen unterteilt. Die Messungen erfolgten frühestens zwei Tage postnatal, um Messfehler z.B. bedingt durch Fruchtwasser im Gehörgang, zu vermeiden.

Vor Beginn der Studie wurden, mit Hilfe eines Informationsblattes, die Eltern mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt und das Einverständnis der Eltern zur Untersuchung eingeholt ("informed consent"). Außerdem wurden drei weitere Protokolle erstellt, die Informationen der Kinder über Name bzw. Patientenummer, Geburtsdatum, Gestationswoche zum Zeitpunkt der Geburt, Geburtsgewicht, APGAR-Index und Diagnosen, sowie Informationen zur Messung, wie Gestationsalter während der Messung, mittlere Schwankung, benötigte Messdauer, Schlaf- bzw. Wachzustand des Kindes während der Messung und

Risikofaktoren beinhalteten. Die Daten wurden aus den Patientenakten der Universitätskinderklinik entnommen.

Da es sich um zugelassene nicht-invasive Methoden handelte und eine offizielle Empfehlung zur Durchführung eines Hörscreening bei allen Risikoneugeborenen besteht, war eine besondere Versicherung der Studienpatienten nicht erforderlich. Alle erhobene Daten wurden unter Beachtung des Datenschutzgesetzes verwendet.

Als relevanter Risikofaktor wurde in der vorliegenden Studie Gentamicin als potentiell ototoxisches Medikament berücksichtigt.

In der Vergangenheit berichteten viele Studien von einem signifikanten Einfluss von Gentamicin auf das Hörvermögen [3, 19, 25, 43]. In dem Gesamtkollektiv wurden 20 Patienten (35,71%) während ihres Klinikaufenthaltes mit Gentamicin behandelt.

### 2.1.2 Art der Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte je nach Aufenthaltsdauer des Patienten in der Klinik einmal wöchentlich, um im Verlauf eine Latenzänderung feststellen zu können.

Es wurden, soweit es möglich war, beide Ohren gemessen, um eine vorliegende Seitendifferenz aufzudecken.

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitgang- und Standardverfahren während des Klinikalltages, um aussagekräftige Referenzwerte für spätere Messungen zu erlangen, da Messungen v.a. während des Klinikalltages durchgeführt werden.

Jedoch wurde darauf geachtet dass Störungen, die durch zu große Lautstärkepegel die Messungen hätten verfälschen können, vermieden wurden.

Die „Zeitgang-BERA“ besteht aus einem variierenden Signalpegel in ansteigenden Reizstufen. Der am Pegelsteller eingestellte Pegel während der Messung ist der Maximalpegel. Die Folgenden liegen jeweils in 10dB Schritten unter diesem Wert. Bei der Datenerhebung dieser Studie wurde der Maximalpegel auf 60dB festgelegt. Die Gesamtanalysezeit betrug im Zeitgangverfahren 40 ms, wobei der Abstand von Klick zu Klick auf je fünf Millisekunden festgelegt wurde.

Bei der konventionellen Messung der AEHP wird nur mit einem konstanten und bei weiterer Messung jeweils neu definierten Lautstärkepegel gemessen. In vorliegenden Arbeit wurden Lautstärkepegel von 40dB bis 70dB festgelegt.

Ein weiterer Unterschied zwischen Zeitgang- und konventioneller BERA ist, daß bei der konventionellen Methode die Darstellung der Potentiale des Hirnstammes (Welle I-V) möglich wird während das Zeitgang-Verfahren v.a. das Potential des Colliculus inferior (Welle V) widerspiegelt.

Die Datenerhebung erfolgte am schlafenden Kind, wobei die Kinder während der Messung nie sediert waren. Das Beraphon® wurde hierbei auf das zu messenden Ohr aufgelegt und die daran befindlichen Elektroden ipsilateral am Mastoid, präaurikulär und temporal platziert. Die Messung erfolgte jeweils an beiden Ohren.

### Verteilung der Gestationswochen (GW) im Patientenkollektiv:

Gestationaler Alter (Wochen)	1. Messung	2. Messung	3. Messung	4. Messung	5. Messung
30-32	8	2	-	-	-
33-34	13	7	2	-	-
35-36	10	10	8	2	-
37-38	12	4	5	2	-
39-42	10	3	3	2	2
Gesamt	53	26	18	6	2

*Table 1: Verteilung der Gestationswochen im Patientenkollektiv.*

*Angegeben sind die durchgeführten Messungen (1-5) und die Anzahl der Patienten bei jeweiliger Gestationswoche. Daraus ergibt sich eine Gesamtzahl an Patienten für jede durchgeführte Messung.*

## 2.2 Messmethoden

### 2.2.1 Das Gerät

Verwendet wurde für die Messungen:

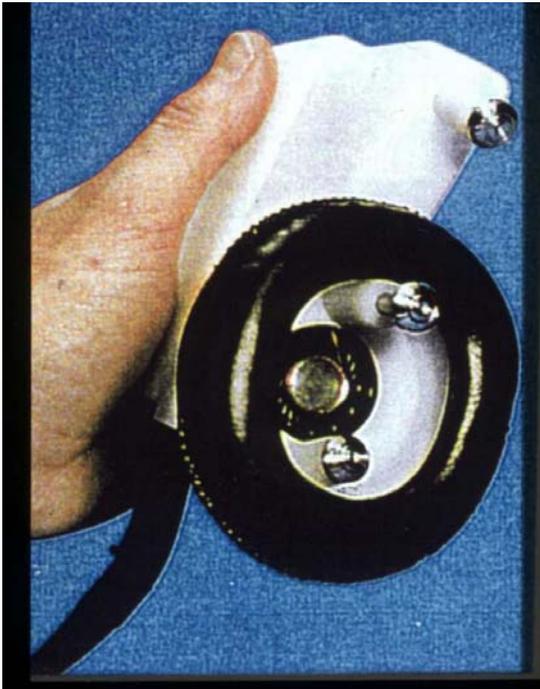
- Das Beraphon®-ERA Q/S-04 der Firma WESTRA.

Es besteht aus folgenden Anteilen:

- IBM-kompatibler PC mit Monitor

- PC-Einsteckkarte
- Externe ERA-Einheit mit Netzteil
- Vorverstärker mit 4Ag /AgCl-Elektroden
- Printer HP Deskjet
- Kopfhörer Beyerdynamik DT 48
- Impedanzmessgerät

### **Das BERAphon®**



*Abbildung 3: Beraphon® der Firma WESTRA*

Um eine genügende Leitfähigkeit und damit aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten wurden, vor Beginn der Messung, die drei Dauerelektroden für den Bereich Mastoid, präaurikulär und temporal mit Elektroden-Gel versehen.

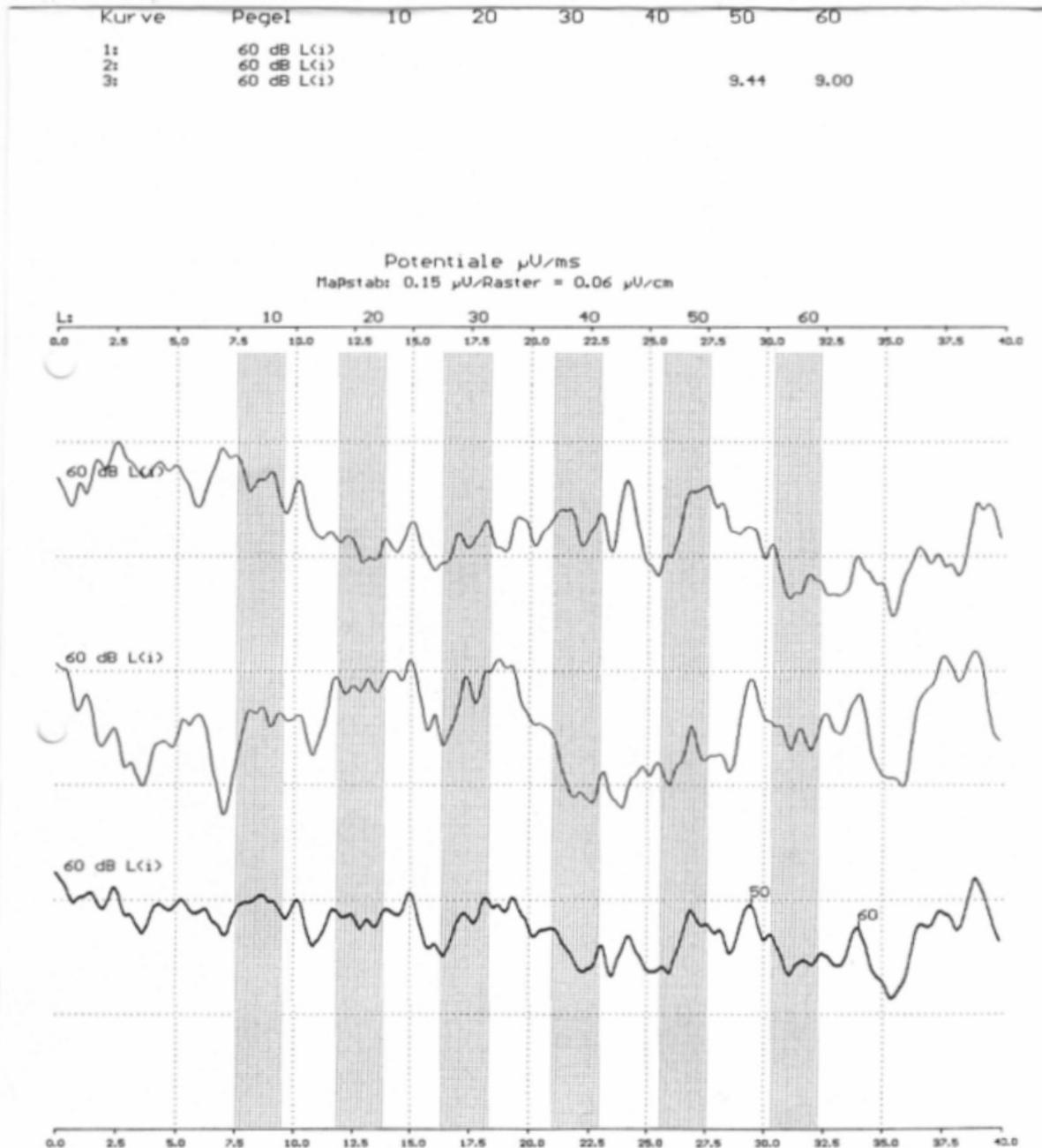
#### **2.2.2 Bestimmung der Latenzwerte**

Die Wellen erscheinen nach Ableitung auf einem Bildschirm, dessen Hintergrund speziell für die Messung vorgesehen ist.

Auf der X-Achse befindet sich die Zeit in Millisekunden (ms) und auf der Y-Achse die Lautstärke in Dezibel (dB). Die Spannung wird in Mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) gemessen.

Bei der Zeitgangmethode weist der Bildschirmhintergrund Zeitbereiche auf („graue Balken“), die an den Daten von gesunden Erwachsenen orientiert sind. Die absoluten Latenzen der Wellen I-V werden vom Zeitpunkt des akustischen Impulses ausgehend bestimmt. Man orientiert sich an dem Maximum der zu bestimmenden Wellen und achtet, besonders bei den Wellen III und V, auf einen steilen Abfall der Welle kurz nach ihrem Maximum (siehe Abb. 4 und 5). Die Zeitmarkierung von zwei, vier und sechs Millisekunden erlaubt eine grobe Zuordnung zu den Wellen I, III und V. Der Vorteil der Zeitgang-BERA gegenüber der Standardmethode ist, daß in einem Untersuchungsgang unterschiedliche Reizpegel dargestellt werden können und somit die Hörschwellenbestimmung erleichtert wird.

In der vorliegenden Arbeit konnte in den meisten Fällen Welle I nicht dargestellt werden, wobei Welle V jedoch immer darstellbar war. In Abbildung 4 wird die Welle V bei 50 und 60dB dargestellt.



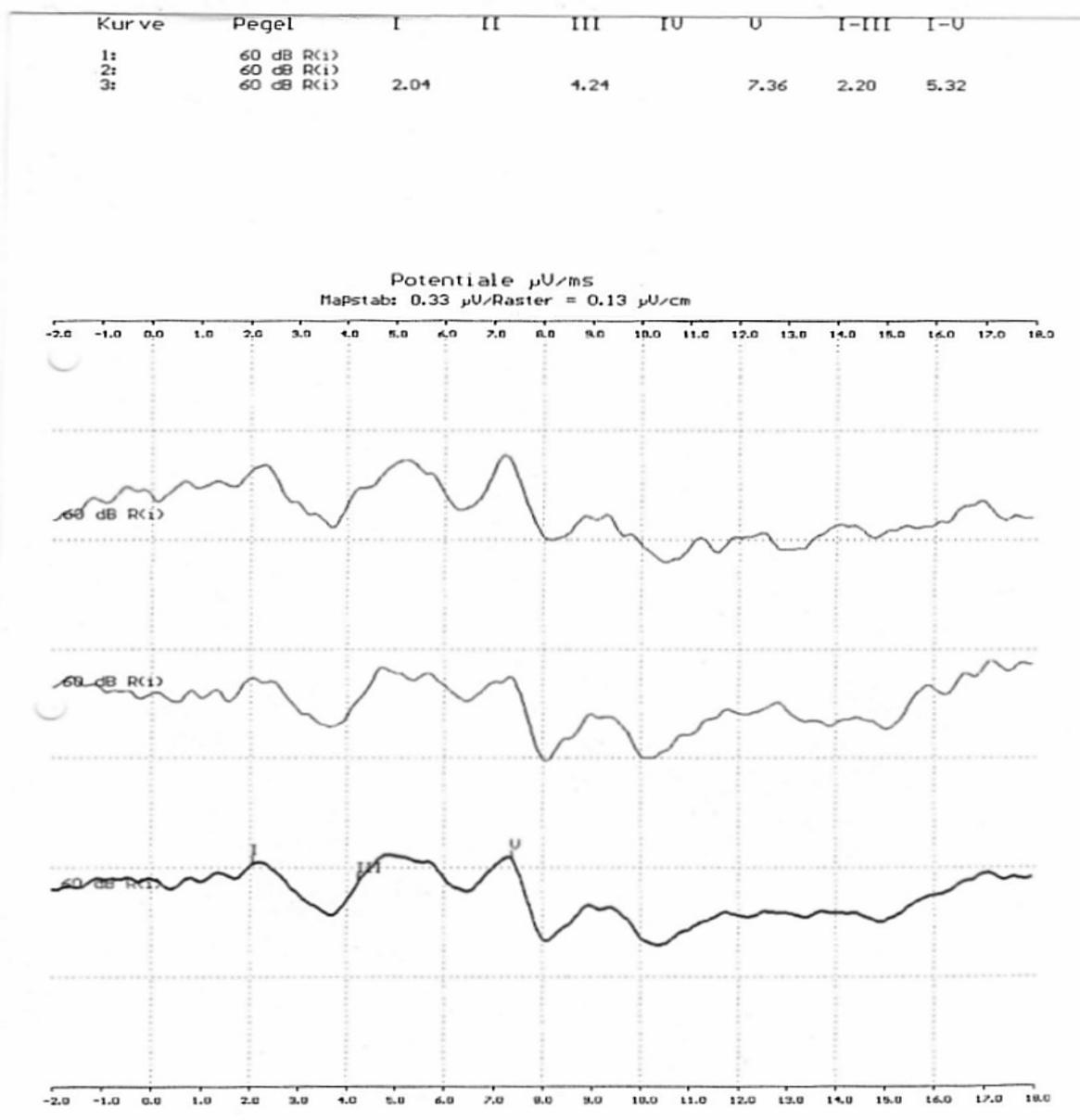
*Abbildung 4: Darstellung akustisch evozierter Potentiale im Zeitgangverfahren.*

„Graue Balken“: Normbereiche für die Latenz gesunder Erwachsener.

Mit „50“ und „60“ wurde die Welle V bei 50dB und 60dB markiert.

Beim Standardverfahren wird jeweils nur ein Reizpegel angeboten, z.B. 60dB.

Die Darstellung auf dem Bildschirm zeigt, wie auch im Zeitgangverfahren, drei Kurven - zwei Halbkurven und eine Gesamtkurve. Der Vorteil gegenüber dem Zeitgangverfahren ist, daß die einzelnen Wellen besser gegeneinander abgrenzbar sind und somit die Aussage über den Ort der Läsion genauer wird.



*Abbildung 5: Darstellung akustisch evozierter Potentiale im Standardverfahren bei 60dB*

*Mit I, III und V wurden die Wellen I, III und V markiert.*

In dieser Arbeit wurde der Schwerpunkt v.a. auf die absoluten Latenzen gelegt. Nach einer Vereinbarung des „International Evoked Potentials Symposium“ von 1980 wurden pathologische Veränderungen der absoluten und relativen Latenzzeiten dann diagnostiziert, wenn die Latenzvergrößerung mehr als die 2,5fache Standardabweichung der Mittelwerte des Normalkollektives betrug [39].

Im Kurvenfenster sind, wie oben dargestellt, während der Messung drei untereinander liegende Kurven sichtbar, zwei sog. „Halbkurven“ und eine dritte Kurve, welche die Summe aus den

beiden vorhergehenden bildet und das Gesamtergebnis widerspiegelt. Die Qualität einer Messung lässt sich gut über die Vergleichbarkeit der Halbkurven beurteilen. Je größer ihre Übereinstimmung ist, desto besser ist die Messqualität. Um weiterhin eine gute Qualität der Messung sichern zu können, ist es wichtig, während der Untersuchung die Anzeige des EEG und die Schwankungsgrenzen der Artefaktunterdrückung zu beobachten. Diese Anzeige befindet sich im oberen Teil des Bildschirms und ist standardmäßig für beide Kanäle auf eine Schwankungsbreite von maximal 150 eingestellt, um zu große Artefakte zu vermeiden. Ein optimales Messergebnis erhält man wenn sich die Schwankungen nahezu in der Horizontalen befinden. Der Normalwert für die mittlere Schwankung beträgt 140, der optimale Wert liegt bei 100 [12]. Bei der Zeitgang-BERA besteht der akustische Reiz, wie oben schon genannt, nicht nur aus einer Reizfrequenz wie im Standardverfahren, sondern aus einer Serie von sechs aufeinander folgenden Klicks, da die Messung bei verschiedenen Dezibelstufen erfolgt. Der Hirnstamm ist normalerweise in der Lage auf jeden einzeln ausgesendeten Reiz mit einer Welle V zu antworten. Dadurch wird es möglich mit einem einzigen Messdurchgang die Hörschwelle zu bestimmen. Ob nun Frühgeborene in jedem Entwicklungsalter diese Welle V aufweisen und ob es zu einer kontinuierlichen Verkürzung der Latenz im Laufe der weiteren Entwicklung kommt, soll in der vorliegenden Studie untersucht werden.

### 2.3 Statistische Methoden

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Prospektivstudie zur Erstellung von Latenztabellen.

Zur Beschreibung der Ergebnisse wurden folgende Tests angewandt:

- Chi-Quadrat-Test
- Exakter Test nach Mehta und Patel
- U-Test nach Mann und Whitney
- Wilcoxon-Test
- Spearman'sche Rangkorrelation
- Kendalls tau-Korrelation
- Serielle Korrelation nach Jones und Boadi-Boateng
- Faktorenanalyse

### 3 Ergebnisse

Ausgewertet wurden in dieser Studie die Wellen I, III und V der akustisch evozierten Hirnstammpotentiale. Da die Wellen II und IV nur in seltenen Fällen sichtbar waren, wird hier auf die Auswertung verzichtet.

#### 3.1 Verteilung des Risikofaktors Gentamicin

Die unten dargestellte Tabelle zeigt die Anzahl und prozentuale Verteilung der Verwendung des potentiell ototoxischen Medikamentes Gentamicin im Patientenkollektiv.

Risikofaktor		n	%
Ototoxische Medikation (Gentamicin)	Ja	20	35,71
	Nein	36	64,29

*Tabelle 2: Anzahl (n) und prozentuale Verteilung (%) des Risikofaktors ototoxische Medikation.*

#### 3.2 Mittelwert und Streuung der Latenzwerte im Zeitgang- und Standardverfahren

Die dargestellte Tabelle beinhaltet die Mittelwerte der Latenzen aller Patienten. Sie dient dazu, allgemein einen Überblick über die Größenordnung der Latenzen des Gesamtkollektives zu verschaffen. Im weiteren Verlauf der Arbeit werden die Latenzen dann bezüglich des chronologischen Alters aufgeführt.

dB/Welle	n	MW [ms]	ST
40/I	19	3,22	0,68
40/III	29	6,19	0,85
40/V	42	9,41	0,8
50/I	16	2,78	0,39
50/III	42	5,74	0,64
50/V	46	8,7	0,8
60/I	32	2,87	0,44
60/III	47	5,46	0,63
60/V	49	8,26	0,71
70/I	30	2,44	0,6
70/III	52	5,13	0,49
70/V	51	7,89	0,71
SK/40	39	9,3	0,67
SK/50	54	8,77	0,55
SK/60	50	8,24	0,46

*Tabelle 3: Anzahl (n), Mittelwert (MW) und Streuung (ST) der Latenzen im jeweiligen Dezibelbereich (dB) im Standard- und Zeitgangverfahren zur Messung akustisch evozierter Hirnstammpotentiale.*

*Die Angaben beziehen sich auf Millisekunden (ms).*

*Dargestellt werden hier die Ergebnisse aus der ersten Messung eines Patientenkollektivs bestehend aus 56 Kindern. Die angegebene Anzahl (n) gibt die messbaren Ergebnisse der jeweiligen Latenzstufe an.*

*Gemessen wurde zum einen mit dem Standardverfahren bei 40dB, 50dB, 60dB und 70dB und zum anderen im Zeitgangverfahren bei 40dB (SK/40), 50dB (SK/50) und 60dB (SK/60). Bestimmt wurden die Wellen I, III und V.*

Die oben abgebildete Tabelle 3 soll einen ersten Überblick über die Größenordnung der Latenzwerte des Patientenkollektivs verschaffen. Anhand der angegebenen Anzahl der Messungen der jeweiligen Dezibelstufe wird deutlich, dass die Darstellbarkeit der Wellen bei steigendem Reizpegel häufiger wurde und dass die Wellen I, III bzw. V unterschiedlich häufig dargestellt werden konnten. Da die Tabelle einer Gesamtübersicht über die Latenzwerten aller Patienten entspricht, macht diese Tabelle nur eine Aussage über die mittleren Latenzen aller

Kinder, d.h. die Ergebnisse beinhalten bei der jeweiligen Dezibelstufe Werte von Kindern unterschiedlicher Gestationswochen. Die Daten werden im weiteren Verlauf dieser Studie mit Werten verglichen, in denen die Kinder spezifisch nach ihrer Gestationswoche zum Zeitpunkt der Messung getrennt wurden. Dadurch wird es möglich festzustellen, ob einem Gestationsalter eine spezifische Latenz zuzuordnen ist oder ob die Kinder in der Frühgeborenenperiode einem allgemeinen Latenzwert folgen.

Im Zeitgangverfahren der AEHP ergeben die erhobenen Daten aller Patienten ähnliche Werte wie die der konventionellen Messung der AEHP.

Beim Vergleich beider Verfahren wird die Welle V miteinander verglichen, da im Zeitgangverfahren zwar mehrere Reizstufen dargestellt werden können und so eine Hörschwellenbestimmung möglich ist, jedoch die einzelnen Wellen nicht unterschieden werden können. Im Zeitgangverfahren wird meist nur Welle V sichtbar.

### 3.3 Latenzwerte im Zeitgang- und Standardverfahren

Die dargestellte Tabelle soll zeigen, ob die beiden Meßmethoden Zeitgang- und Standardverfahren miteinander vergleichbar sind, d.h. ob eine Korrelation der Latenzen beider Verfahren festzustellen ist oder ob es zwischen beiden Methoden Unterschiede in Zunahme bzw. Abnahme der Latenzen gibt.

Standardverfahren	Zeitgangverfahren					
	SK/40		SK/50		SK/60	
	rho	p	rho	p	rho	p
40/I	0,59	0,033*	0,52	0,024*	0,23	0,46
40/III	0,41	0,08	0,4	0,032*	0,38	0,049*
40/V	0,63	0,0005***	0,68	0,0000***	0,43	0,0072*
50/I	0,19	0,49	0,21	0,46	0,31	0,34
50/III	0,56	0,0012**	0,65	0,0000***	0,56	0,0002*
50/V	0,74	0,0000***	0,83	0,0000***	0,58	0,0000***
60/I	0,48	0,026*	0,56	0,0009***	0,26	0,15
60/III	0,75	0,0000***	0,78	0,0000***	0,61	0,0000***
60/V	0,75	0,0000***	0,81	0,0000***	0,53	0,0002***
70/I	0,35	0,13	0,58	0,0009***	0,56	0,0017**
70/III	0,54	0,0007***	0,7	0,0000***	0,5	0,0002***
70/V	0,69	0,0000***	0,77	0,0000***	0,57	0,0000***

*Tabelle 4: Abhängigkeit zwischen Zeitgang- und Standardverfahren.*

*In der Tabelle angegeben sind Dezibelstufen (40dB, 50dB, 60dB und 70dB) im Standard- und Zeitgangverfahren (SK40, SK50, SK60) und Welle I, III und V im Standardverfahren.*

*Bestimmt wurden Rangkorrelationskoeffizient (rho) und p aus der Spearman'schen Rangkorrelation, der eine Aussage über die Abhängigkeit zweier Variablen ermöglicht, die nicht von gleicher Größenordnung sind.*

*Der Rangkorrelationskoeffizient (rho) gibt die Korrelation von zwei unterschiedlichen Werten an. Je größer der Korrelationskoeffizient ist, desto größer ist die Signifikanz der Korrelation der beiden verglichenen Werte.*

In der oben abgebildeten Tabelle werden das Zeitgang- und das konventionelle Verfahren hinsichtlich der Latenzwerte verglichen. Es soll überprüft werden, ob die Latenzen beider Verfahren einen signifikant ähnlichen Verlauf zeigen, d.h. ob die Abnahme bzw. der Anstieg der Latenzen der Wellen I, III bzw. V miteinander korrelieren.

Es wird deutlich, dass mit zunehmendem Reizpegel im Standard- und Zeitgangverfahren, die Übereinstimmung der beiden Meßmethoden signifikant ansteigt. Auch ist ersichtlich, dass bei

steigendem Stimulus die Wellen I und III signifikant häufiger in beiden Untersuchungsmethoden übereinstimmen. Vergleicht man die unterschiedlichen Dezibelstufen im Zeitgangverfahren, so stellt man fest, dass die Ergebnisse hoch signifikant sind und nur der Bereich der Welle I bei 50dB nicht signifikant ist.

Es zeigt sich, dass die höchste Signifikanz bei Welle V erreicht wird, auch schon bei niedrigeren Reizstufen (40dB). Steigert man den Reizpegel, so kommt es auch bei Welle I und III zu einer signifikant höheren Korrelation der beiden Untersuchungsmethoden.

### 3.4 Latenzen, Geburtsgewicht und chronologisches Alter

Die nachfolgenden beiden Tabellen 5 und 6 verdeutlichen, dass es im Zusammenhang mit einer Zunahme des Geburtsgewichtes bzw. mit zunehmendem chronologischen Alter zu einer Abnahme des Latenzwertes kommt. Die beiden angegebenen Korrelationskoeffizienten „rho“ (Tabelle 5) und „tau“ (Tabelle 6) haben einen verschiedenen mathematischen Inhalt und sind nicht miteinander vergleichbar. Sie sind ein Maß für die Stärke der Abhängigkeit zwischen zwei Variablen. Korrelationskoeffizienten sind bis zu einem Wert von 0,05 signifikant.

Verwendet wird der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (rho) bei Daten, die unterschiedliche Werte aufweisen. Der Kendall'sche Tau-Koeffizient (tau) hingegen wird beim Vorliegen vieler ähnlicher Werte eingesetzt.

### 3.4.1 Latenzen und Geburtsgewicht

	n	rho	p
40/I	19	-0,25	0,47
40/III	29	-0,29	0,36
40/V	42	-0,44	0,026*
50/I	16	-0,14	0,76
50/III	42	-0,3	0,16
50/V	46	-0,53	0,0045**
60/I	32	-0,41	0,19
60/III	47	-0,38	0,037*
60/V	49	-0,48	0,0053**
70/I	30	-0,12	0,61
70/III	52	-0,24	0,18
70/V	51	-0,39	0,028*
SK/40	39	-0,46	0,029*
SK/50	54	-0,56	0,0008***
SK/60	50	-0,34	0,054

*Tabelle 5: Abhängigkeit der Latenzen vom Geburtsgewicht im Standard- und Zeitgangverfahren (SK) zur Erfassung der AEHP.*

*Dargestellt werden die Anzahl der Messergebnisse (n), der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient (rho) und p aus der Spearman-Korrelation. Der Rangkorrelationskoeffizient findet dann seine Anwendung, wenn viele unterschiedliche Messergebnisse vorliegen. Die Angaben beziehen sich auf die erste Messung des Kollektives bei 40dB bis 70dB. Aufgezeigt werden hier die Wellen I, III und V in der jeweiligen Dezibelstufe.*

Die angegebenen Werte in der Tabelle zeigen, dass das Geburtsgewicht negativ mit den Latenzwerten korreliert. Dies bedeutet, dass bei steigendem Geburtsgewicht eine Verkürzung der Latenz stattfindet. Je größer der negative Wert des Korrelationskoeffizienten rho wird, desto höher wird die Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Latenz und desto höher ist die Signifikanz und damit Aussagekraft des Ergebnisses.

### 3.4.2 Latenzen und Gestationswoche

	<b>GW der ersten Messung</b>	
	tau	p
40/I	-0,37	0,026*
40/III	-0,38	0,0034**
40/V	-0,48	0,0000***
50/I	-0,53	0,0043**
50/III	-0,5	0,0000***
50/V	-0,57	0,0000***
60/I	-0,34	0,0061**
60/III	-0,5	0,0000***
60/V	-0,47	0,0000***
70/I	-0,38	0,0032**
70/III	-0,38	0,0001***
70/V	-0,46	0,0000***
SK/40	-0,61	0,0000***
SK/50	-0,49	0,0000***
SK/60	-0,45	0,0000***

*Tabelle 6: Abhängigkeit der Messwerte des Standard- und Zeitgangverfahrens von der Gestationswoche.*

*Berechnet wurden der Kendall'sche Tau-Koeffizient (tau) und p nach Kendall und Spearman. Der Kendall'sche Koeffizient wird verwendet, wenn viele ähnliche Ergebnisse vorliegen.*

*Die Messdaten beziehen sich auf die Ergebnisse aus der ersten Messung im Zeitgang- und Standardverfahren aus dem Patientenkollektiv.*

*Die Gestationswoche (GW) bezieht sich jeweils auf den Zeitpunkt der Messung.*

*Die Datenerhebung erfolgte bei 40dB, 50dB, 60dB im Zeitgang- und im Standardverfahren zusätzlich bei 70dB. Berücksichtigt wurden Welle I, III und V.*

*/I, /III und /V zeigen Welle I, III, V bei jeweiliger Dezibelstufe.*

*(SK) gibt das Zeitgangverfahren an.*

Bei Betrachtung der Tabelle ist zu erkennen, dass alle Daten ein signifikantes Ergebnis zeigen.

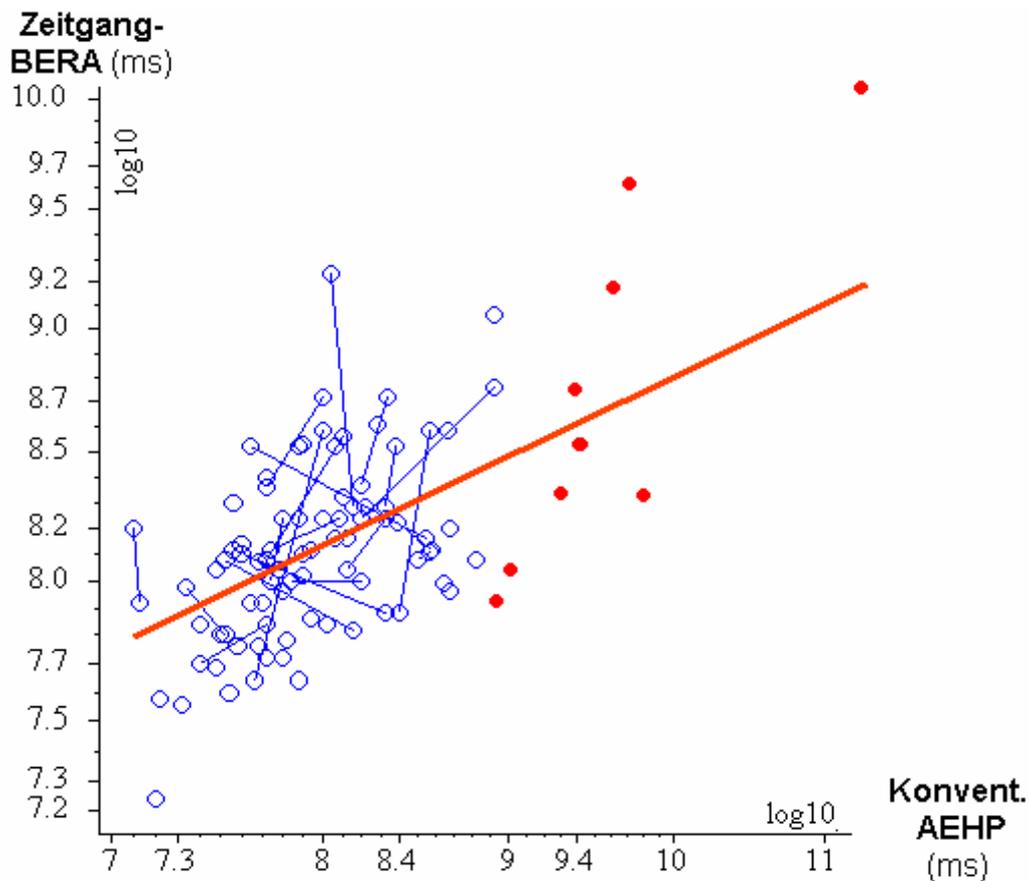
Zwischen dem Koeffizienten tau und der Latenz besteht eine gegensinnige Beziehung, d.h. mit steigendem Gestationsalter sinkt die Latenz.

Die Werte der Zeitgang-BERA und der konventionellen AEHP bei 40dB, 50dB, 60dB und 70dB weisen mit  $p=0,0000***$  hoch signifikante Ergebnisse auf. Die Abnahme der Messwerte bei der ersten Untersuchung korreliert demnach hoch signifikant mit einer Zunahme des Entwicklungsalters.

### 3.5 Latenzen der Welle V in der Standard- bzw. Zeitgang-BERA

Grafik 1 zeigt einen Vergleich der Latenzen der Welle V zwischen Standard- und Zeitgangverfahren.

Die Darstellung zeigt eine doppelt logarithmische Skala der Latenz in Millisekunden der Welle V und wurde nach der Methode der seriellen Korrelation nach Jones und Boadi-Boateng [19] erstellt.



*Grafik 1: Regressionsgerade bei wiederholten Messungen nach serieller Korrelation*

*Vergleich der Latenzwerte der Welle V bei 60dB in der Zeitgang- und Standard-BERA*

*X-Achse= Latenzen im Standardverfahren*

*Y-Achse= Latenzen im Zeitgangverfahren*

*Rote Punkte: Patienten mit deutlich unterschiedlichen Latenzwerten in der Zeitgang-BERA im Vergleich zu konventionellen AEHP.*

Die aufgeführte Grafik zeigt den Zusammenhang der Latenz der Welle V im Zeitgang- und Standardverfahren bei 60dB.

Es finden sich bei steigenden Latenzen im Standardverfahren auch steigende Latenzen in der Zeitgang-BERA.

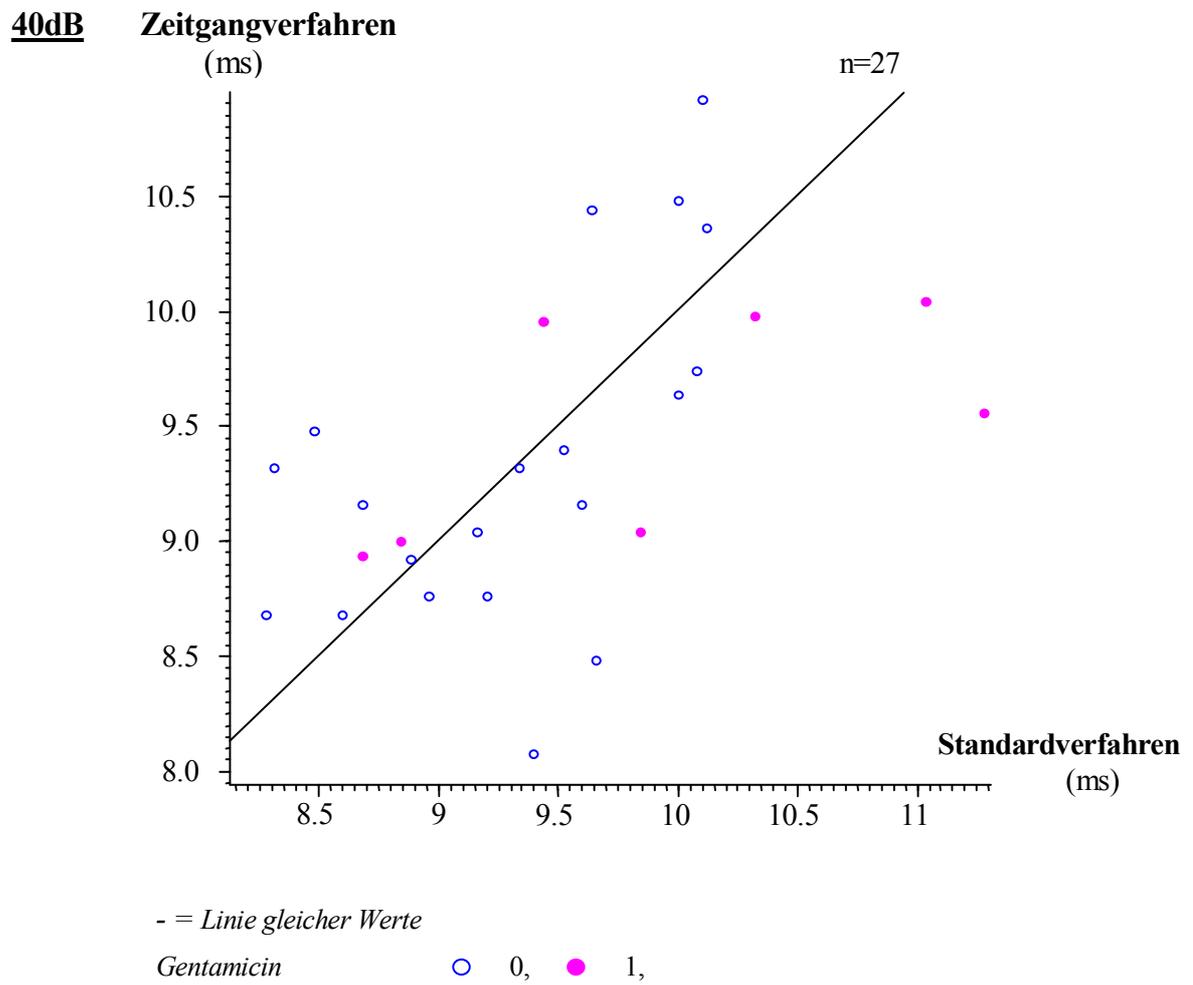
### 3.6 Latenz der Welle V im Zeitgang- und Standardverfahren mit und ohne Gentamicintherapie bei 40-60dB

In den nachfolgenden Abbildungen 8, 9 und 10 werden die Latenzen zwischen Standard- und Zeitgangverfahren bei unterschiedlichen Reizstufen (40dB, 50dB und 60dB) verglichen.

Zusätzlich liegt eine Unterscheidung vor, ob die Patienten zur Zeit der Messung mit Gentamicin therapiert wurden (rosa Punkte) oder nicht (blaue Punkte).

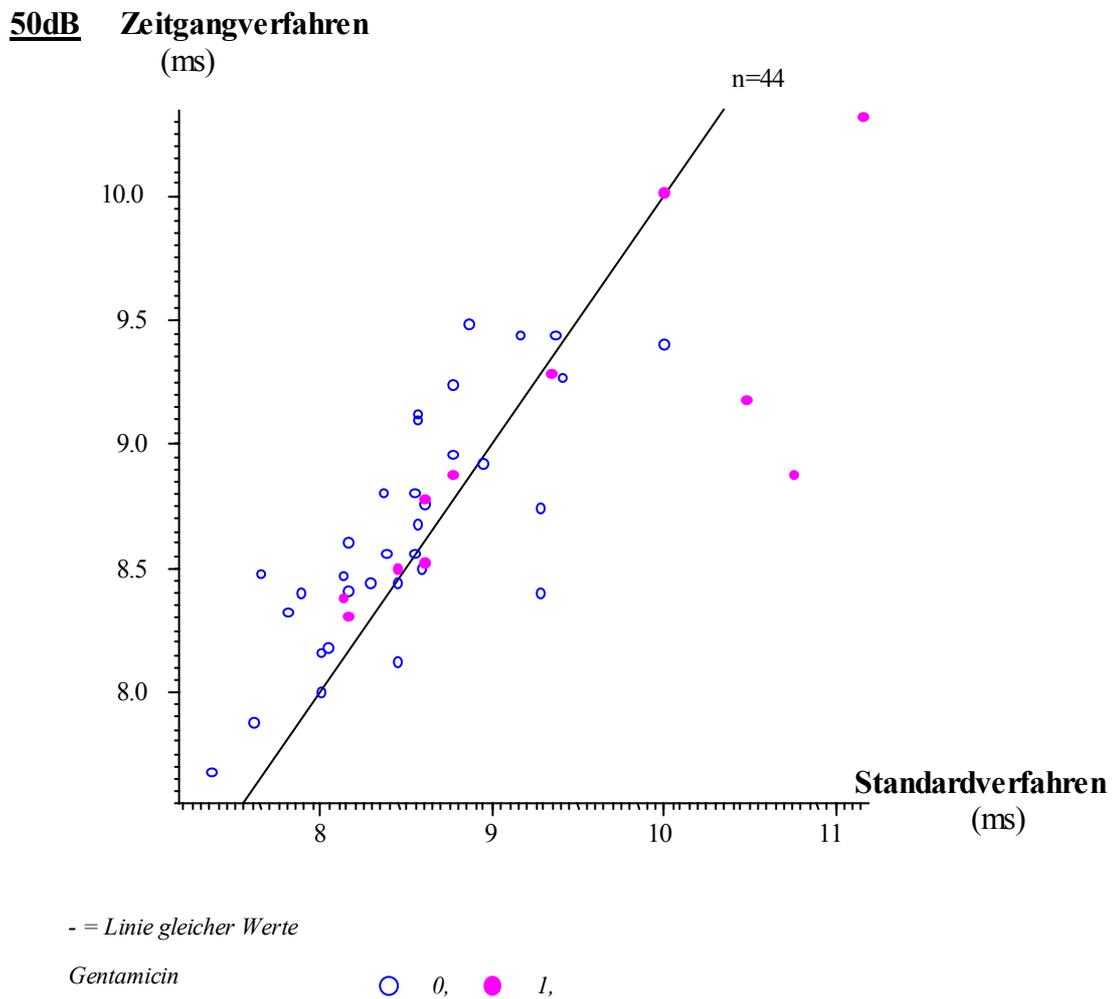
Die schwarz dargestellte Gleichheitsgerade stellte die Werte dar, bei denen Standard- und Zeitgangverfahren übereinstimmen.

### 3.6.1 Latenzen bei 40dB



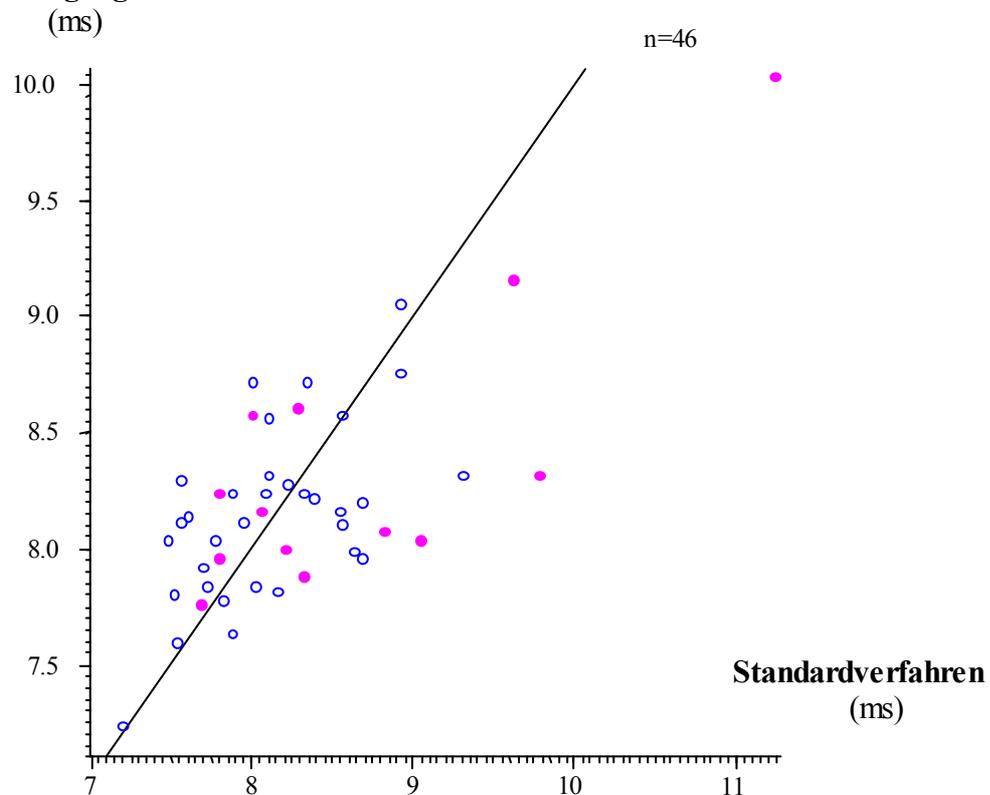
*Abbildung 6: Gleichheitsgerade und Latenz der Welle V mit und ohne ototoxische Medikation bei 40dB  
0= ohne Gentamicin, 1= mit Gentamicin*

### 3.6.2 Latenzen bei 50dB



### 3.6.3 Latenzen bei 60dB

#### **60dB** Zeitgangverfahren



- = Linie gleicher Werte

Gentamicin                      ○ 0,    ● 1,

*Abbildung 8: Gleichheitsgerade und Latenzen der Welle V mit und ohne ototoxische Medikation bei 60dB  
0= ohne Gentamicin, 1= mit Gentamicin*

Vergleicht man die Abbildungen 6 bis 8 so stellt man fest, dass die Latenzwerte und die Verteilung der Patienten mit und ohne Gentamicintherapie bei 40dB (Abbildung 6) eine wesentlich größere Streubreite aufweisen als bei 50dB und 60dB (Abbildung 7 und 8). Die Latenzen beider Verfahren nähern sich demnach bei 50dB und 60dB mehr der Gleichheitsgeraden als bei 40dB.

Aus den dargestellten Punkten (blau und rosa) wird ersichtlich, dass diejenigen Latenzen, die oberhalb der Gleichheitsgeraden liegen die Werte darstellen, bei denen im Zeitgangverfahren höhere Latenzwerte aufgezeichnet wurden. Die Latenzen unterhalb der Gleichheitsgeraden hingegen repräsentieren Werte, bei denen das Standardverfahren höhere Latenzen zeigte.

Bei Betrachtung der Messwerte stellt man fest, dass bei 50dB der höhere Anteil der Werte oberhalb der Geraden liegt und damit das Zeitgangverfahren längere Latenzen als das

Standardverfahren aufweist. Bei 40dB und 60dB hingegen zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung der Werte ober- und unterhalb der Geraden. Jedoch ist zu bemerken, dass in keiner der Abbildungen der Hauptanteil der Messwerte von höheren Latenzen im Standardverfahren gebildet wird.

Des Weiteren zeigt sich, dass die Latenzen bei 60dB v.a. im Bereich von 7,5dB-8,5dB zu finden sind.

### 3.7 Latenzen

#### 3.7.1 Latenzveränderung zwischen erster und zweiter Messung

Die dargestellte Tabelle 7 gibt allgemein einen Aufschluss über die Veränderung der Latenzen im Standard- und Zeitgang-Verfahren bei Frühgeborenen zwischen der ersten und zweiten Messung eines Patienten. Es soll festgestellt werden, ob eine signifikante Änderung der Latenz auftritt. Es wurde jeweils der Mittelwert und die Streuung der Messwerte aller Kinder berechnet. Der Mittelwert des Alters bei erster und zweiter Messung wurde mit angegeben.

	Erste Messung			Zweite Messung			p
	n	MW	ST	n	MW	ST	
<b>Alter</b>	27	34	2	27	36	4	
40/I	4	3,35	0,46	4	3,49	1,0	0,58
40/III	10	6,32	0,82	10	6,08	0,55	0,31
40/V	16	9,53	0,78	16	9,29	0,97	0,044*
50/I	6	3,04	0,42	6	2,93	0,47	0,53
50/III	18	6,0	0,8	18	5,78	0,6	0,13
50/V	22	9,02	0,85	22	8,63	0,72	0,00026***
60/I	9	2,88	0,41	9	2,72	0,29	0,12
60/III	24	5,67	0,69	24	5,41	0,49	0,00074***
60/V	23	8,4	0,79	23	8,05	0,65	0,0004***
70/I	8	2,55	0,55	8	2,25	0,41	0,042*
70/III	24	5,23	0,51	24	5,18	0,8	0,0089**
70/V	23	8,02	0,64	23	7,68	0,59	0,00031***
SK/40	11	9,37	0,63	11	9,22	0,44	0,25
SK/50	24	8,87	0,53	24	8,77	0,57	0,33
SK/60	23	8,37	0,5	23	8,26	0,45	0,2

*Tabelle 7: Die Tabelle zeigt Mittelwert (MW) und Streuung (ST) der Latenzen im Standard- und Zeitgangverfahren bei der ersten und zweiten Messung der Patienten.*

*Weiterhin angegeben sind die Anzahl (n) der gemessenen Patienten, sowie Mittelwert und Streuung des Alters, während der Messung.*

*Das angegebene p wurde mit dem Wilcoxon-Test berechnet und spiegelt die Signifikanz der erhobenen Daten wider.*

*Die vorher erstellten Grafiken und Tabellen bezogen sich nur auf die erste Untersuchung eines Kindes.*

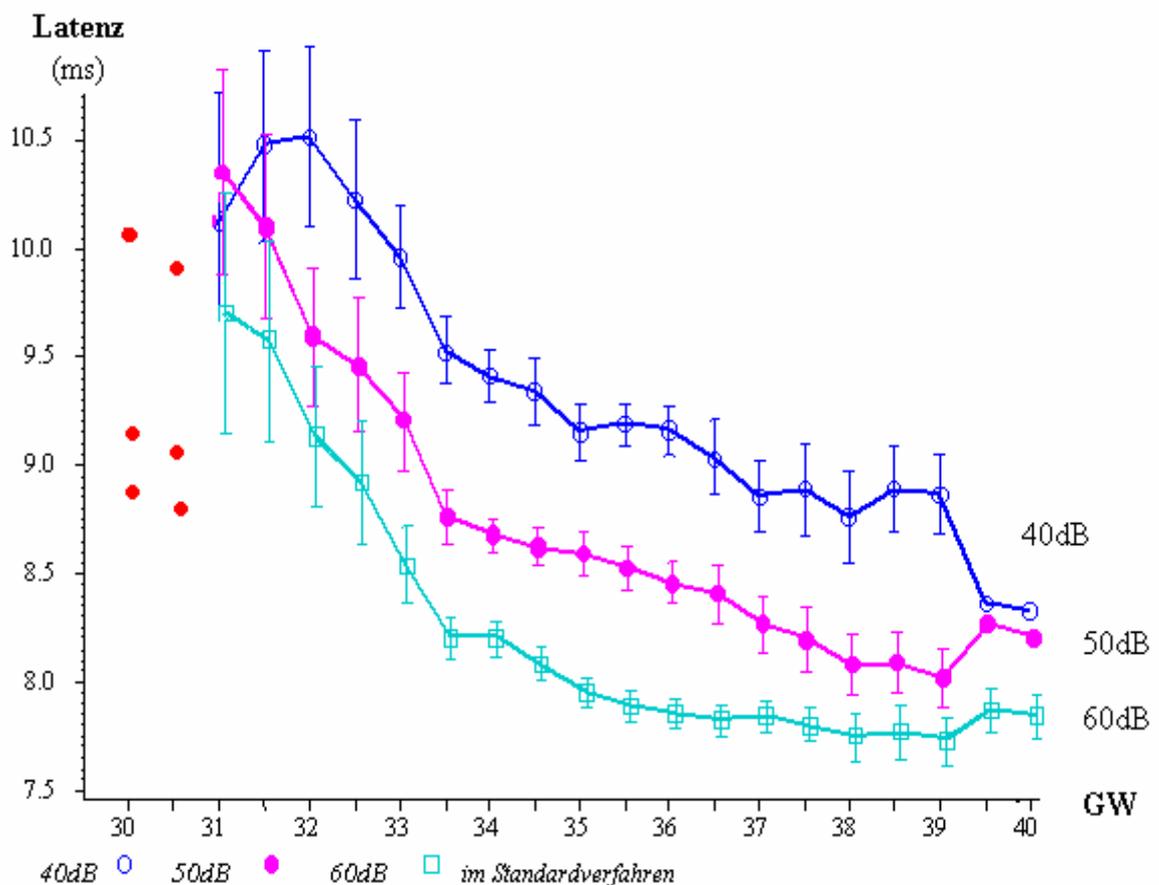
Bei der ersten und zweiten Messung wurden jeweils 27 Patienten im Standard- und Zeitgangverfahren gemessen. Sie wiesen bei der ersten Messung ein mittleres Gestationsalter von 34 Wochen mit einer Streuung von zwei Wochen auf.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Welle V bei Messungen im Standardverfahren Ergebnisse mit einer hohen Signifikanz (p) aufweist. Demnach ist es im Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Messung zu einer signifikanten Latenzverkürzung gekommen. Bei höheren Reizstufen, ab 60dB, kam es zwischen den beiden Messungen auch bei Welle III zu einer signifikanten Latenzverkürzung (p bei 60/III=0,00074\*\*\*, p bei 70/III=0,0089\*\*). Bei Welle I hingegen kam es nur bei 70dB zu einer signifikanten Verkürzung der Latenz zwischen beiden Messungen.

Bei Auswertung der Zeitgang-BERA (SK/40-SK/60) stellt man fest, dass keines der Ergebnisse signifikant ist. Dies bedeutet, dass die Latenzverkürzung zwischen beiden Messungen keinen signifikanten Unterschied aufweist.

### 3.8 Latenz und Gestationswoche im Standardverfahren

Die Grafik zeigt interpolierte Mittelwerte der Latenzen der Welle V des Standardverfahrens bei 40dB bis 60dB. Die Messungen wurden nach chronologischem Alter aufgetrennt und zeigen die Abhängigkeit der Latenz vom chronologischen Alter und der Dezibelstufe im Patientenkollektiv.



*Grafik 2: Mittlere interpolierte Werte der Welle V bei 40dB, 50dB und 60dB im Standardverfahren*

*X-Achse=GW zum Zeitpunkt der Messung, Y-Achse= Latenz der Welle V der Patienten während der 1.-5. Messung. Rote Punkte: Patient mit starker Abweichung der Messwerte vom Gesamtkollektiv*

Die Anzahl der Messungen im jeweiligen Lebensalters betragen:

30 –32. GW: n=10

33.-34. GW: n=22

35.-36 GW: n=30

37.-38 GW: n=23

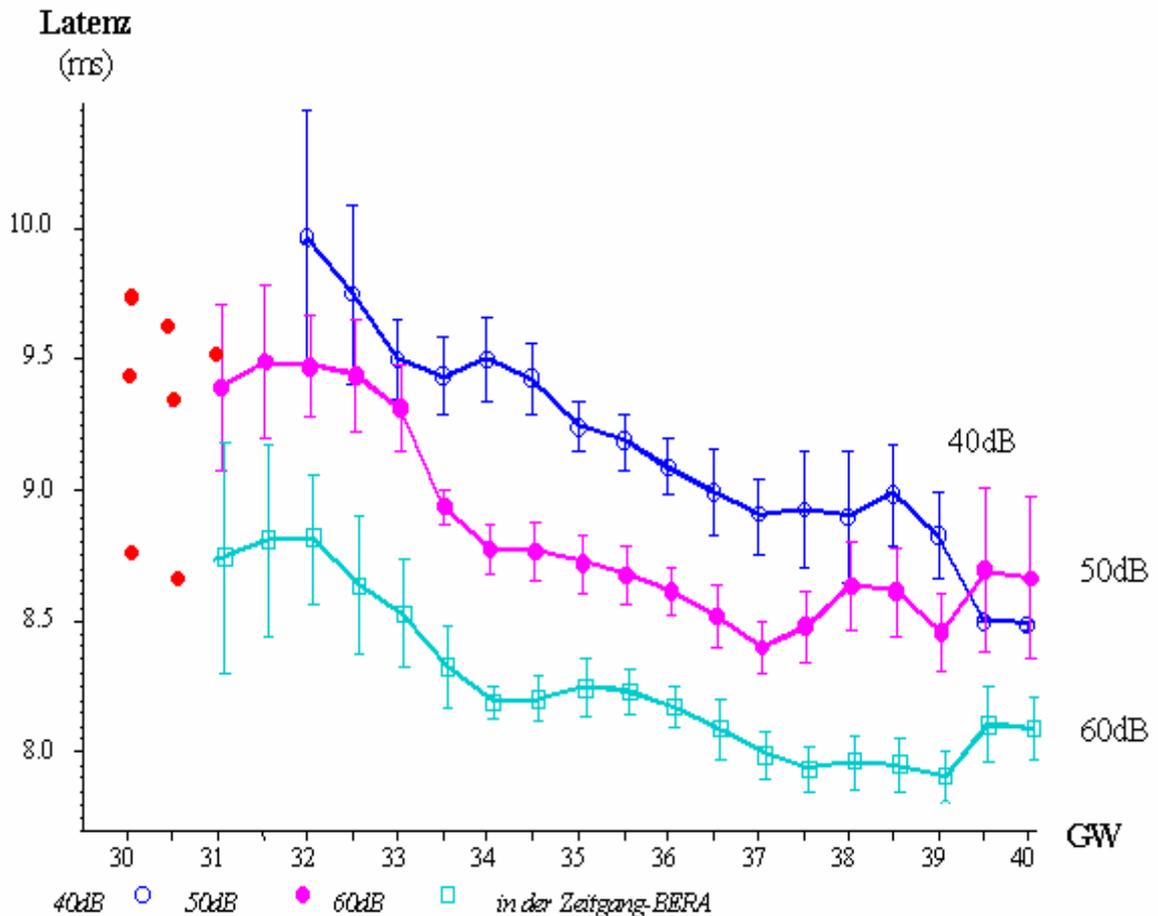
39.-42. GW: n=20

Grafik 2 zeigt den Verlauf der Latenzen der Welle V bei 40dB, 50dB und 60dB in Abhängigkeit von der Gestationswoche. Man erkennt deutlich den stetigen Abfall der drei Kurven, d.h. Abnahme der Latenz bei steigendem Gestationsalter.

Die drei Kurven verlaufen in Abhängigkeit zu ihrer Reizstufe nahezu parallel und zeigen beim Reizpegel von 40dB den höchsten und bei 60dB den niedrigsten Latenzwert. Zwischen der 31. und 34. Gestationswoche ist allen drei Kurven im Verlauf ein steiler Abfall gemeinsam. Nach der 34. Entwicklungswoche kommt es nur noch zu einem stetigen Abfall der Latenz.

Die in der oben abgebildeten Grafik mit rot markierten Punkte stellen einen Patienten dar. Da die Werte eine starke Abweichung vom Gesamtkollektiv aufwiesen, wurden diese gesondert markiert. Die Ursache für diese Abweichung könnte entweder die Bestimmung falsch negativer Werte oder einer falschen Reifebestimmung des Frühgeborenen sein, so dass es sich um ein hypothermes Kind einer älteren Gestationswoche gehandelt haben könnte.

### 3.9 Latenz und Gestationswoche in der Zeitgang-BERA



*Grafik 3: Mittlere interpolierte Werte bei 40dB, 50dB und 60dB im Zeitgangverfahren*

*GW= Gestationswoche zum Zeitpunkt der Messung*

*Y-Achse=Latenz der Welle V im Zeitgangverfahren*

*Rote Punkte: Patient mit Abweichung der Messwerte vom Gesamtkollektiv*

In Grafik 3 sind die Latenzen der Welle V bei 40dB, 50dB und 60dB in der Zeitgang-BERA dargestellt.

Die Kurven zeigen einen ähnlichen Verlauf wie Grafik 2, jedoch weisen sie ein höheres Latenzmaximum als im Standardverfahren auf.

Die Kurven verlaufen annähernd parallel und haben, wie erwartet, ihre niedrigste Latenz bei 60dB.

Die stärksten Veränderungen der Latenz finden sich, wie auch in Grafik 2 festzustellen ist, in der 31.-34. Gestationswoche.

Die in der Grafik mit rot dargestellten Punkte zeigen einen Patienten und sind aufgrund der deutlich veränderten Messwerte zum Gesamtkollektiv als rote Punkte dargestellt.

### 3.10 Latenzwerte, berechnet aus interpolierten Mittelwerten

Die Erstellung der Latenzwerte erfolgte aus den Daten des gesamten Kollektives.

Die Darstellung der Latenzen der folgenden Tabellen zeigt zum einen die Aufteilung anhand von Perzentilen bei 3%, 10%, 50%, 90% und 97% und eine Aufteilung anhand der Gestationswoche. Betrachtet werden im Folgenden die 31.-40. Entwicklungswoche im Standard- und Zeitgangverfahren bei 40dB-60dB.

Die Berechnung der Werte erfolgte durch interpolierte Mittelwerte. Diese werden verwendet, wenn die Abstände der Messungen von Proband zu Proband variieren.

#### 3.10.1 Perzentilen der Welle V im Standardverfahren bei 40dB bis 70dB

##### **40dB**

<b>GW</b>	3%	10%	50%	90%	97%
31	8,91	9,21	10,15	11,10	11,40
32	9,61	9,83	10,52	11,21	11,43
33	9,46	9,58	9,96	10,34	10,46
34	9,15	9,21	9,41	9,61	9,67
35	8,87	8,94	9,15	9,36	9,43
36	8,91	8,97	9,16	9,35	9,41
37	8,49	8,58	8,86	9,13	9,22
38	8,30	8,41	8,76	9,11	9,22
39	8,45	8,55	8,86	9,17	9,27
40	-	-	8,32	-	-

*Tabelle 8: Latenzwerte der Welle V bei 40dB im Standardverfahren*

*GW=Gestationswoche; (-) bedeutet, dass in der Studie für diese Altersgruppe keine Werte gefunden werden konnten. Die Ursache hierfür war eine zu geringe Fallzahl der Patienten.*

**50dB**

<b>GW</b>	3%	10%	50%	90%	97%
31	9,32	9,57	10,33	11,10	11,34
32	8,90	9,10	9,60	10,12	10,29
33	8,71	8,83	9,20	9,58	9,70
34	8,52	8,56	8,68	8,80	8,84
35	8,35	8,40	8,52	8,65	8,69
36	8,20	8,26	8,42	8,59	8,64
37	7,94	8,01	8,25	8,49	8,57
38	7,73	7,81	8,10	8,30	8,38
39	7,66	7,74	8,01	8,27	8,36
40	8,17	8,18	8,18	8,20	8,23

*Tabella 9: Latenzwerte der Welle V bei 50dB im Standardverfahren*

*GW= Gestationswoche*

**60dB**

<b>GW</b>	3%	10%	50%	90%	97%
31	8,5	8,79	9,69	10,6	10,89
32	8,43	8,6	9,13	9,66	9,83
33	8,16	8,25	8,54	8,83	8,92
34	8,03	8,07	8,2	8,32	8,11
35	7,77	7,81	7,94	8,07	7,99
36	7,68	7,72	7,84	7,95	7,97
37	7,64	7,68	7,81	7,93	7,97
38	7,46	7,53	7,72	7,91	7,98
39	7,46	7,52	7,72	7,91	8,1
40	7,63	7,68	7,84	8,0	8,05

*Tabella 10: Latenzwerte der Welle V bei 60dB im Standardverfahren*

*GW= Gestationswoche*

### 70dB

<b>GW</b>	3%	10%	50%	90%	97%
31	8,44	8,58	9,05	9,51	9,65
32	8,22	8,33	8,68	9,02	9,13
33	8,08	8,15	8,36	8,56	8,63
34	7,69	7,73	7,83	7,94	7,97
35	7,39	7,43	7,57	7,72	7,76
36	7,38	7,42	7,54	7,66	7,7
37	7,27	7,31	7,42	7,53	7,57
38	7,17	7,25	7,51	7,77	7,85
39	6,98	7,06	7,34	7,62	7,71
40	7,13	7,23	7,53	7,82	7,92

*Tabelle 11: Latenzwerte der Welle V bei 70dB im Standardverfahren*

GW= Gestationswoche

### 3.10.2 Perzentilen der Welle V im Zeitgangverfahren bei 40dB bis 60dB

#### 40dB

<b>GW</b>	3%	10%	50%	90%	97%
31	-	-	9,53	-	-
32	8,92	9,17	9,97	10,76	11,02
33	9,16	9,24	9,5	9,76	9,84
34	9,14	9,22	9,5	9,77	9,86
35	9,03	9,09	9,24	9,4	9,45
36	8,86	8,91	9,1	9,27	9,32
37	8,6	8,67	8,91	9,15	9,22
38	8,37	8,5	8,91	9,33	9,46
39	8,49	8,57	8,84	9,1	8,53
40	8,47	8,48	8,5	8,52	8,53

*Tabelle 12: Latenzwerte der Welle V bei 40dB im Zeitgangverfahren*

GW= Gestationswoche; (-) bedeutet, dass für diese Altersgruppe anhand zu geringer Fallzahl keine Werte ermittelt werden konnten.

### 50dB

<b>GW</b>	3%	10%	50%	90%	97%
31	8,74	8,9	9,41	9,93	10,1
32	9,1	9,17	9,49	9,81	9,1
33	8,97	9,1	9,32	9,6	9,68
34	8,54	8,59	8,74	8,9	8,95
35	8,45	8,5	8,66	8,82	8,87
36	8,39	8,44	8,58	8,72	8,76
37	8,17	8,21	8,36	8,5	8,54
38	8,24	8,34	8,65	8,95	9,1
39	8,12	8,21	8,48	8,75	8,83
40	8,0	8,17	8,67	9,18	9,34

*Tabelle 13: Latenzwerte der Welle V bei 50dB im Zeitgangverfahren*

*GW= Gestationswoche*

### 60dB

<b>GW</b>	3%	10%	50%	90%	97%
31	7,81	8,04	8,76	9,48	9,71
32	8,29	8,42	8,83	9,24	9,37
33	8,1	8,2	8,54	8,87	8,98
34	8,04	8,07	8,17	8,28	8,3
35	8,0	8,04	8,18	8,32	8,37
36	7,99	8,03	8,14	8,26	8,29
37	7,75	7,8	7,96	8,13	8,18
38	7,73	7,79	7,97	8,15	8,21
39	7,72	7,78	7,95	8,12	8,17
40	7,85	7,91	8,1	8,3	8,36

*Tabelle 14: Latenzwerte der Welle V bei 60dB im Zeitgangverfahren*

*GW= Gestationswoche*

Alle Werte wurden vor Aufnahme in die Tabelle gerundet.

### 3.11 Überprüfung auf gleiche Grundgesamtheit

Bei der statistischen Überprüfung der Ergebnisse auf gleiche Grundgesamtheit ist es in der beweisenden Statistik möglich, den  $\alpha$ - und  $\beta$ - Fehler zu errechnen.

In dieser Studie wäre die Nullhypothese (bei einer beweisenden Statistik): „Die Meßergebnisse von Zeitgang- und Standardverfahren sind gleich.“

Ist es möglich, die beweisende Statistik anzuwenden, so bezeichnet das  $\alpha$  die Wahrscheinlichkeit des Fehlers erster Art,  $\beta$  die Wahrscheinlichkeit des Fehlers zweiter Art. Der Fehler erster Art ist der Fehler, der aufgrund der Daten der Stichprobe entsteht, sich für eine Alternativhypothese ( $H_1$ ) zu entscheiden, obwohl in der Grundgesamtheit die Nullhypothese ( $H_0$ ) richtig ist. Der Fehler zweiter Art ist der Fehler, der aufgrund der Daten der Stichprobe dazu führt bei  $H_0$  zu bleiben, obwohl in der Grundgesamtheit  $H_1$  richtig ist.

Der  $\beta$ -Fehler wird durch die Anzahl der Patienten, die Streuung der Daten und die Größe des Unterschiedes der Meßdaten (hier zwischen Standard- und Zeitgangverfahren) bestimmt. Er wird errechnet, wenn der  $\alpha$ -Fehler nicht signifikant ist.

Der  $\alpha$ -Fehler wurde mittels des Wilcoxon-Tests errechnet:

$\alpha$  bei 40dB: 0,82

$\alpha$  bei 50dB: 0,036\*

$\alpha$  bei 60dB: 0,85

Die Signifikanzschranke des  $\alpha$ -Fehlers wurde auf 0,05 festgelegt. Der Wert 0,05 bildet damit die Grenze, bei der man annimmt, dass die aufgestellte Hypothese wahr ist, d.h. alle Werte  $<0,05$  werden als signifikant angenommen. Bei den Ergebnissen dieser Studie wurde nur für 50dB eine Signifikanz gefunden. Dies bedeutet, dass die angenommene Nullhypothese für 40dB und 60dB vorläufig beibehalten werden muss, jedoch nicht bewiesen ist und für 50dB verworfen werden muss.

Dieses Ergebnis zeigt, wie auch die zuvor dargestellte Gleichheitsgerade, dass die beiden Verfahren bei 50dB unterschiedliche Werte aufweisen. Die mögliche Ursache hierfür könnte eine ungenügende Eichung des Zeitgangverfahrens bei 50dB sein.

Der  $\beta$ -Fehler ist schwieriger zu errechnen als der  $\alpha$ -Fehler, da man zur Errechnung des  $\beta$  den Unterschied zwischen den gewünschten Parametern (hier Zeitgang- und Standardverfahren) kennen muss. Da dies nicht möglich ist, nimmt man eine Normalverteilung der Ergebnisse an.

In dieser Studie ist ein Unterschied zwischen beiden Verfahren dann als signifikant zu sehen, wenn eine Differenz von mindestens 0,1 ms vorliegt und ein Kollektiv von ca. 200 Patienten untersucht wurde. Die Streuung lag bei 0,5 ms.

Der  $\beta$ -Fehler wurde über ©1993 GraphPad Software Inc. berechnet und ergab folgende Werte:

40dB: 57%

50dB: 56%

60dB: 45%

Die angegebenen Werte haben die Bedeutung, dass bei 40dB in 57%, bei 50dB in 56% und bei 60dB in 45% der Fälle zwischen beiden Verfahren im untersuchten Kollektiv kein Unterschied gefunden werden kann, obwohl dieser in der Grundgesamtheit vorhanden ist.

### 3.12 Regressionsgleichungen zur Errechnung des Standard- und Zeitgangverfahrens

Aus der Rangkorrelation nach Spearman und Kendall ist es möglich, eine Regressionsgleichung aufzustellen, mit der man bei vorhandenen Werten eines Verfahrens das zweite Verfahren errechnen kann.

Die Formeln der Regressionsgleichungen wurden nach Dezibelstufen aufgetrennt und stellen die Latenz der Welle V dar.

#### 3.12.1 Regressionsgleichungen zur Errechnung des Standardverfahrens

**40dB:**  $X=0,6072905762*Y+3,7629261266$

**50dB:**  $X=1,2031451276*Y-1,821369207$

**60dB:**  $X=1,1142951459*Y-0,882065029$

X= Latenzwerte im Standardverfahren; Y= Latenzwerte im Zeitgangverfahren

Die Angaben beziehen sich auf ms.

### 3.12.2 Regressionsgleichung zur Errechnung des Zeitgangverfahrens

**40dB:**  $Y=0,4805898119*X+4,8360493533$

**50dB:**  $Y=0,5221772661*X+4,2021563007$

**60dB:**  $Y=0,4555123861*X+4,4455622596$

Y= Latenzwerte im Zeitgangverfahren; X= Latenzwerte im Standardverfahren.

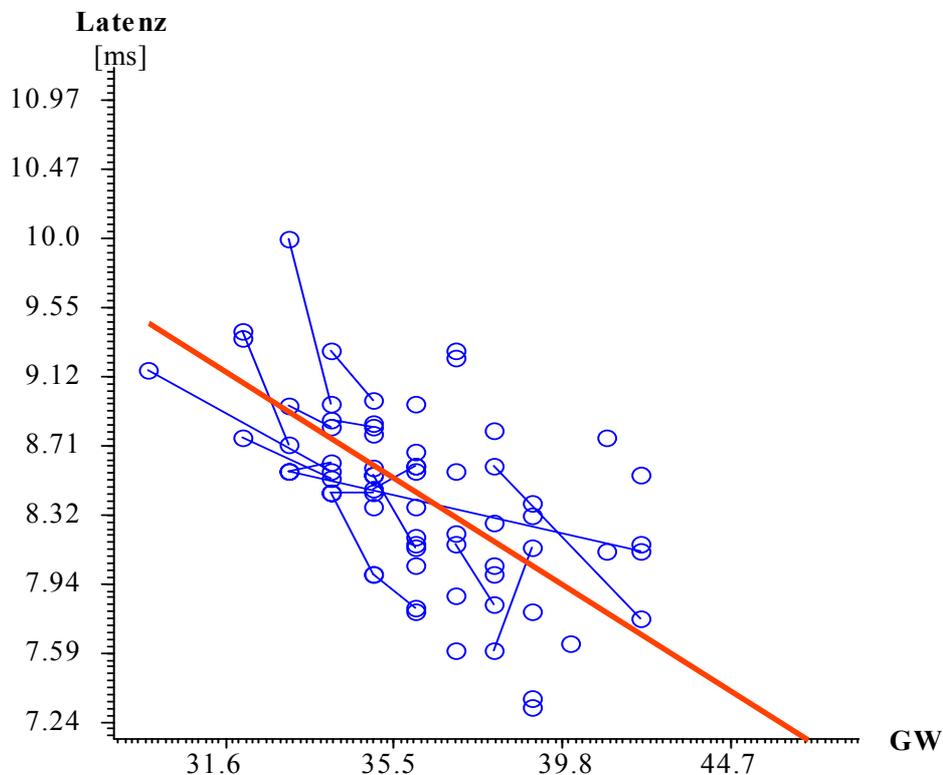
Die Angaben beziehen sich auf ms.

### 3.13 Risikofaktoren

#### 3.13.1 Latenz der Welle V und Gestationswoche bei 50dB mit und ohne Gentamicin

Wegen der möglichen Auswirkung von Gentamicin auf die Latenzen der AEHP wurden die Messdaten beider Verfahren mit (20 Patienten) und ohne (36 Patienten) Gentamicintherapie untereinander verglichen.

### 3.13.1.1 Regressionsgerade ohne Gentamicintherapie



*Grafik 4: Regressionsgerade bei wiederholten Messungen bei 36 Kindern ohne Gentamicintherapie nach serieller Korrelation.*

*GW= Chronologisches Alter in Gestationswochen zum Zeitpunkt der Messung.  
Y-Achse: Latenz der Welle V bei 50dB. Die X- und Y-Achse wurden logarithmiert.  
Mehrere Werte eines Kindes sind durch Linien verbunden.*

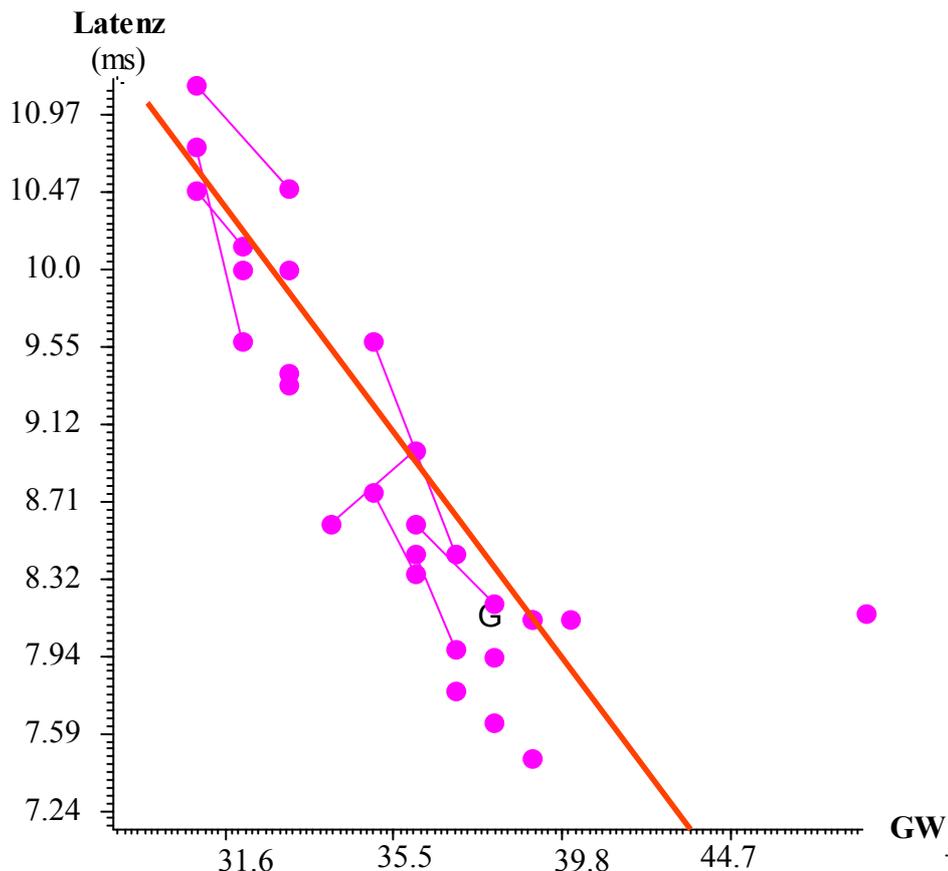
Die dargestellte Grafik zeigt das Verhältnis zwischen dem chronologischen Alter und den Latenzen der Welle V bei 50dB bei Patienten, die während ihres Klinikaufenthaltes nicht mit Gentamicin therapiert wurden.

Die Grafik zeigt dabei alle Messwerte der 36 Patienten. Wiederkehrende Messungen an einem Patienten sind mit Strichen verbunden. Die Regressionsgerade wurde mit Hilfe der seriellen Korrelation nach Jones und Boadi-Boateng erstellt.

Der Verlauf der Regressionsgeraden verdeutlicht die Abnahme der Latenz bei steigendem Gestationsalter. Das Maximum der Latenz der Regressionsgeraden liegt bei 9,55 ms.

Vergleichend dazu ist Grafik 5 zu sehen, die einen wesentlich steileren Verlauf der Regressionsgeraden erkennen lässt.

### 3.13.1.2 Regressionsgerade unter Gentamicintherapie



*Grafik 5: Regressionsgerade bei wiederholten Messungen bei 20 Kindern unter Gentamicintherapie nach serieller Korrelation*

*GW= Chronologisches Alter in Gestationswochen zum Zeitpunkt der Messung  
Y-Achse: Latenz der Welle V bei 50dB. Die X- und Y-Achse wurden logarithmiert*

Grafik 5 stellt den Verlauf einer Regressionsgeraden unter Einnahme von Gentamicin dar. Betrachtet wird das Verhältnis zwischen chronologischem Alter und Latenz der Welle V bei 50dB. Erneut sind wiederholte Messungen bei einem Patienten durch Striche verbunden.

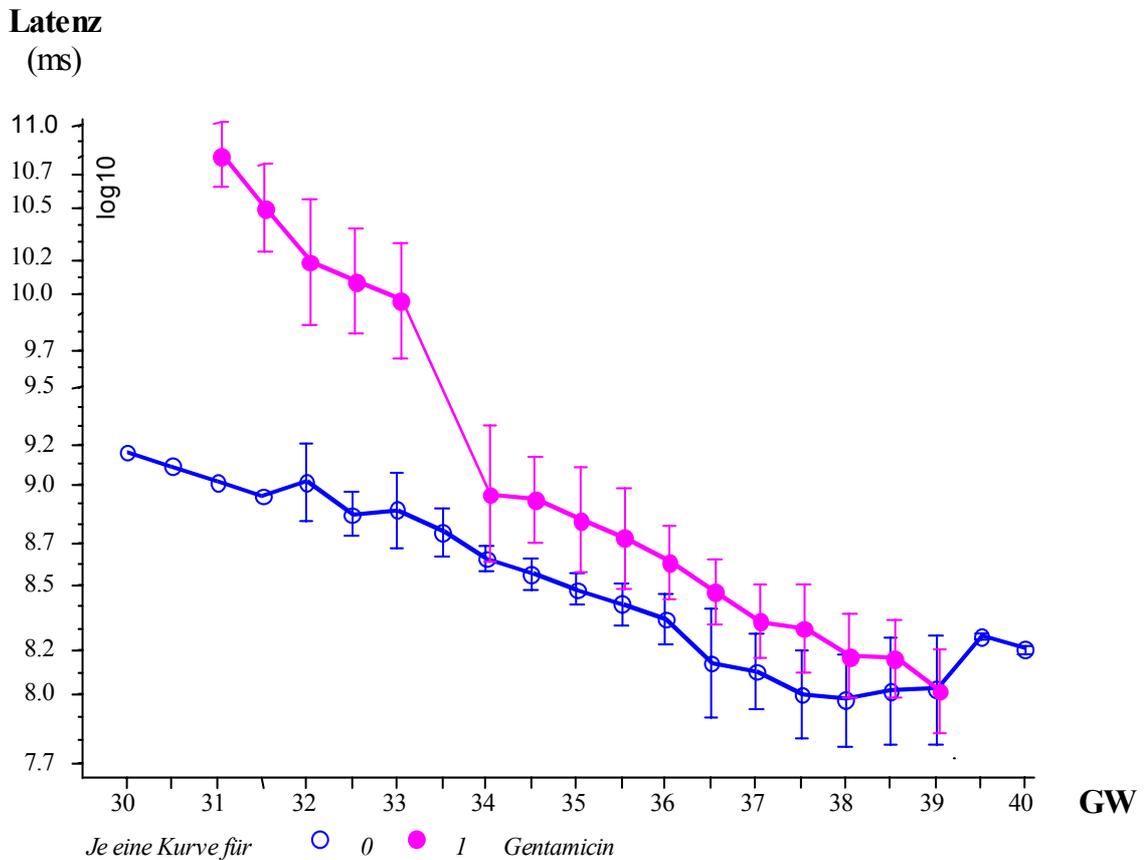
Die Regressionsgerade wurde mit Hilfe der seriellen Korrelation nach Jones und Boadi-Boateng erstellt.

In dieser Abbildung erkennt man im Vergleich zu Grafik 4 ein wesentlich höhere Maximum der Latenz. Der Wert der Regressionsgeraden auf der X-Achse liegt über 10,97 ms.

Des weiteren fällt der steilere Verlauf der Regressionsgeraden im Vergleich zu Grafik 4 auf.

Grafik 5 zeigt bei geringeren Gestationswochen zwar ein höheres Latenzmaximum, die Latenz verringert sich jedoch im weiteren Verlauf ähnlich wie bei Grafik 4. Die steilere Regressionsgerade kommt somit v.a. durch die höheren Latenzwerte bei niedrigeren Gestationswochen zustande.

### 3.13.1.3 Interpolierte Mittelwerte mit und ohne Gentamicintherapie



*Grafik 6: Mittlere interpolierte Werte der Welle V bei 50dB über dem chronologischen Alter  
0= ohne Gentamicintherapie.  
1= mit Gentamicintherapie  
GW= Chronologisches Alter in Gestationswochen zum Zeitpunkt der Messung.  
Y-Achse= Latenz der Welle V bei 50dB; die Y-Achse wurde logarithmiert.*

Die oben abgebildete Grafik zeigt den Zusammenhang zwischen chronologischem Alter und Latenz. In der Abbildung sind zwei Kurvenverläufe dargestellt, wobei eine Kurve Latenzwerte von Patienten mit (rot) und die andere ohne (blau) Gentamicintherapie widerspiegelt. Wie in beiden vorangehenden Grafiken 4 und 5 ist auch hier zum einen der unterschiedliche Verlauf als auch der Unterschied im Latenzmaximum der beiden Patientengruppen deutlich.

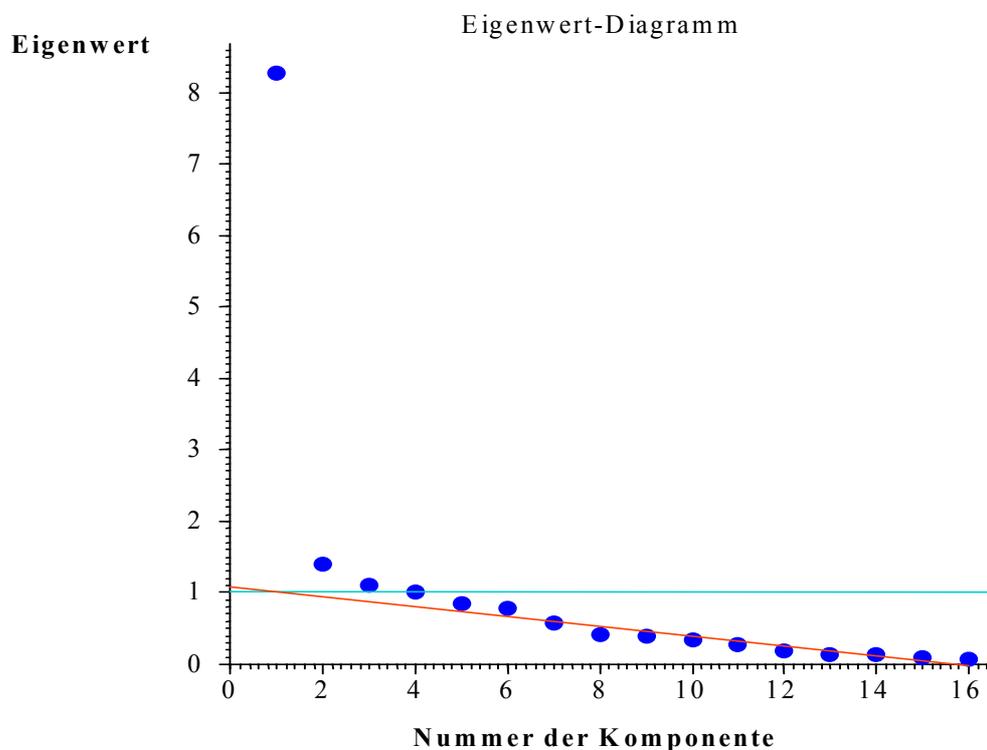
Der Unterschied zwischen Grafik 4 und 5 und der Grafik 6 ist die Darstellungsweise der Ergebnisse. Grafik 4 und 5 wurden mit Hilfe der seriellen Korrelation, Grafik 6 hingegen aus interpolierten Mittelwerten erstellt.

In Grafik 6 ist erkennbar, dass sich die Latenzen bei Patienten mit Gentamicintherapie bei steigender Gestationswoche parallel zum Vergleichskollektiv ohne Gentamicintherapie verringern. Die Grafik verdeutlicht, dass die nach Verwendung von Gentamicin hervorgerufene

Schädigung reversibel zu sein scheint und die betroffenen Patienten bis zur 39. Gestationswoche die Latenzwerte der Vergleichsgruppe ohne Gentamicintherapie erreichen

### 3.14 Faktorenanalyse

Die Faktorenanalyse gibt Aufschluss darüber, ob es Einflussgrößen auf die Latenz gibt, bzw. wie viele Faktoren die Latenz beeinflussen.



Grafik 7: Faktorenanalyse

*Abhängigkeit der Messungen; betrachtet wurden die Latenzen im Standard- und Zeitgangverfahren*

Die Faktorenanalyse dient zur Konzentration von Variablen und ist ein rein deskriptives Verfahren. Aus den angegebenen Variablen werden wenige neue Variablen, die sog. „Faktoren“ berechnet. Dabei repräsentiert jeder Faktor mehrere Variablen, d.h. er korreliert mit dieser hoch, und die Faktoren sind voneinander unabhängig.

Bei Verwendung der Faktorenanalyse wird zuerst die Frage der Abhängigkeit der Messungen geklärt, d.h. wie viel wirklich verschiedene (unabhängige) Messungen erfasst sind.

In der Grafik sind 16 Komponenten, d.h. 16 Faktoren durch Punkte dargestellt. Sie stehen für die Gestationswoche zum Zeitpunkt der ersten Messung, Latenzwerte im Standardverfahren von 40dB bis 70dB und im Zeitgangverfahren von 40dB bis 60dB.

In der Faktorenanalyse ist es nicht möglich, die „wahre Ursache“ (=Faktoren) zu messen, nur deren Auswirkungen.

Punkte auf der roten Linie und unter der blauen sind als Zufall anzusehen und liegen somit innerhalb der Streubreite. Punkte, die sich deutlich von den Linien abheben, deuten auf einen „echten“ Faktor hin.

Der Grafik ist zu entnehmen, dass es in der vorliegenden Studie einen „echten“ Faktor gibt (Komponente 1). Die Ergebnisse aller 16 Messungen (Standard- und Zeitgangverfahren bei verschiedenen Reizstufen) wurden somit durch einen dahinterstehenden Faktor beeinflusst. Mit diesem Faktor korreliert das chronologische Alter bzw. die GW zum Zeitpunkt der ersten Messung am stärksten negativ. Dieser Faktor wurde in dieser Studie als Reifung des Hirnstammes und damit als Nervenleitungsgeschwindigkeit interpretiert.

## Daten zur Faktorenanalyse

Variable	1. Faktor	2. Faktor
GW während 1. Messung	-0,675*	0,304
40/I	0,164	0,686*
40/III	0,280	0,689*
40/V	0,594*	0,281
50/I	-0,041	0,663*
50/III	0,733*	0,370
50/V	0,843*	0,308
60/I	0,321	0,509*
60/III	0,790*	0,329
60/V	0,877*	0,231
70/I	0,457*	0,329
70/III	0,779*	0,372
70/V	0,850*	0,241
SK/40	0,720*	-0,019
SK/50	0,869*	0,155
SK/60	0,814	-0,012
Varianz-%	44,58%	15,86%

*Tabelle 15: Faktorenanalyse*

*GW=Gestationswoche; 1.Faktor="echter Faktor", 2.Faktor="Zufallsfaktoren"*

*\*= Korrelation*

In der Statistik ist ein Faktor eine gewichtete Summe von Variablen. Die Faktorenanalyse zeigt, dass es bei jedem untersuchten Kind möglich ist, einen Faktor auszurechnen von dem man Rückschlüsse auf die Nervenleitungsgeschwindigkeit (NLG) ziehen kann. Die Analyse misst also den Myelinisierungsfaktor der Nervenfasern.

Die Variablen mit den höchsten - negativen oder positiven - Korrelationen tragen am meisten zu den Faktoren bei. Hat der errechnete Faktor einen hohen Wert, so lässt dies auf eine schnelle NLG schließen, ist der Faktor niedrig, so besteht eine verlangsamte NLG.

In der oben abgebildeten Tabelle sind zwei Faktoren dargestellt. Der 1. Faktor stellt denjenigen Faktor dar, der die Latenz beeinflusst. Er ist somit ein Maß für die NLG und ist in der Grafik der Faktorenanalyse derjenige Punkt, der sich weit außerhalb der beiden abgebildeten Linien (rot und blau) befindet. Der 2. Faktor beschreibt Variablen, die innerhalb der Streubreite liegen

und vom Zufall bestimmt werden. Dieser Faktor nimmt somit keinen signifikanten Einfluss auf die Latenz.

Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass die erklärte Varianz des 1. Faktors 45% beträgt. Dies bedeutet, dass man zu 45% anhand der Höhe des Faktors, Rückschlüsse auf gemessene Latenz ziehen kann. Dies ist anhand der Fallzahl des Patientenkollektives ein erstaunliches Ergebnis.

Anhand der Größe des Faktors kann man aus der vorliegenden Studie erkennen, dass Faktoren mit hohen Werten v.a. bei 50/V, 60/III+V, 70/III+V und SK/40-60 zu finden sind. Dies zeigt, dass man v.a. bei den Dezibelstufen dieser Wellen Rückschlüsse auf die Latenzwerte und damit NLG bzw. Myelinisierung der Nervenfasern ziehen kann.

Die Faktoren der Variablen 40/I+III, 50/I und 60/I weisen beim 2. Faktor höhere Werte auf als beim 1. Faktor. Dies bedeutet, dass diese Messergebnisse v.a. vom Zufall bestimmt sind und dass hier am wenigsten Rückschlüsse auf die zu erwartende Latenz gezogen werden können.

## **4 Diskussion**

Im Verlauf der letzten Jahre hat sich die Messung akustisch evozierter Hirnstammpotentialiale als Untersuchungsmethode in der Pädiatrie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Neurologie etabliert. Ziel dieser Studie war es Latenzwerte der Welle I, III und V von Frühgeborenen unterschiedlicher Gestationswochen zu erfassen. Es sollte überprüft werden, ob es im Frühgeborenenalter allgemein zu einer kontinuierlichen Verkürzung der Latenzen aller drei Wellen (I, III, V) kommt oder ob Schwankungen im Verlauf bestehen, um somit bei späteren Untersuchungen Voraussagen über Latenzwerte machen zu können.

Die Latenzwerte sollten sowohl in der Zeitgang-, als auch in der Standard-BERA gemessen und miteinander verglichen werden.

Ebenso sollte die Abhängigkeit der Latenzen der AEHP von Risikofaktoren, hier Gentamicintherapie, im Patientenkollektiv dargestellt und die beiden verwendeten Meßmethoden miteinander verglichen werden.

Die Messung der Hirnstammpotentialiale erfolgte mittels des BERAphon® der Firma WESTRA, welches sich aus einem Computer und einen Kopfhörer mit drei Dauerelektroden zusammensetzt, die eine Vereinfachung der Handhabung des Gerätes und eine Kostenverringerung durch Einsparung von Einweg-Elektroden erlauben.

Das bei dieser Studie verwendete BERAphon® wurde für den Einsatz bei reifen Neugeborenen entwickelt, erscheint jedoch prinzipiell auch zum Einsatz bei Frühgeborenen geeignet zu sein, da selbst bei kleiner Kopfgröße des Patienten eine gute Positionierung der Elektroden erreicht werden kann.

Bei der Erfassung von akustisch evozierten Hirnstammpotentialen wurde das Zeitgangverfahren erstmals zur Bestimmung von Latenzwerten im Frühgeborenenalter eingesetzt und hat den Vorteil, daß eine Beurteilung mehrerer Reizpegel zur gleichen Zeit und damit eine Bestimmung der Hörschwelle in einer Messung möglich wird. Da bei diesem Messverfahren in den meisten Fällen jedoch nur Welle V sichtbar ist, kann eine komplette Beurteilung des Hirnstammes nicht erfolgen. Es wäre somit vor allem als Screening-Programm zur Bestimmung der Hörschwelle in der Pädiatrie und Hals-Nasen-Ohrenheilkunde geeignet. Ein weiterer Vorteil, der die Nutzung als Screening-Programm zur Erfassung frühkindlicher Hörstörungen unterstreichen würde ist, die kurze Zeitdauer zur Erfassung der Meßwerte. Verwendet man beispielsweise eine Anzahl von 2000 Klicks/Messung wie in dieser Studie und misst jedes Ohr eines Kindes zweimal, so benötigt man zur Erfassung der Hörschwelle eine Gesamtzeit von durchschnittlich zehn Minuten. Im Standardverfahren hingegen, in welchem jede zu messende Reizstufe erneut eingestellt muss, wird zur Erfassung der Daten eine wesentlich längere Zeit (ca. 30min.) in Anspruch genommen. Der Vorteil des Standardverfahrens ist jedoch, dass die zentralen (Welle III und V) und peripheren (Welle I) Anteile der Hörbahn hinsichtlich ihrer Funktion beurteilt werden können.

Dieses Verfahren eignet sich v.a. zur Überprüfung der Reife der Hörbahn, bei unkooperativen Patienten oder bei komatösen Patienten zur Beurteilung der Hirnstammfunktion.

Durch mehrere Studien wurde belegt, daß die Erfassung von Hirnstammpotentialen eine wichtige und geeignete Methode zur Erfassung frühkindlicher Hörstörungen bei Risiko-Früh- und Neugeborenen ist, da die Schwerhörigkeit bei Frühgeborenen bis zu 8% und bei intensivtherapiepflichtigen Frühgeborenen bis zu 20% ausmacht [4, 23, 38, 44]. Einige Autoren vertreten die Auffassung, daß Hörstörungen v.a. durch die Gabe ototoxischer Medikamente wie Gentamicin [3, 19, 25, 43] oder durch Risikofaktoren wie Arnold-Chiari-Malformation [1, 30], Azidose [9], inflammatorische Prozesse, Hirntumoren und zentral nervöse Störungen [28], intraventrikuläre Hirnblutung [11] oder passagere Mittelohrstörungen [23] verursacht werden. Zahlreiche andere Studien betrachten v.a. die Unreife der Cochlea und des Hirnstammes als Einflussfaktor auf die Latenzverlängerung bei Frühgeborenen [4, 7, 13, 20, 21, 29, 35, 37, 41, 44].

In der vorliegenden Arbeit wurde der größte Anteil der Risikofaktoren durch die Gruppe der Kinder unter Gentamicintherapie gestellt, weshalb der Schwerpunkt auf diesen Risikofaktor gelegt wurde.

Es konnte beobachtet werden, dass es bei den gemessenen Kindern mit und ohne Gentamicin im longitudinalen Verlauf der Meßwerte und allgemein bei steigendem Gestationsalter zu einer Latenzverkürzung der Welle V kam. Es wurde jedoch deutlich, dass Patienten, die mit Gentamicin therapiert wurden, ein höheres Latenzmaximum und einen steileren Verlauf der Regressionsgeraden als Patienten ohne Gentamicintherapie aufwiesen. Die zunächst bei Patienten unter Gentamicin erhöhten Latenzen glichen sich jedoch bis zur 39. GW wieder an das Vergleichskollektiv ohne Gentamicin an. Die Ursache hierfür ist wahrscheinlich eine reversible Störung der Hörfunktion unter dieser Medikation. Diese reversible Störung könnte durch eine Schädigung der Haarzellen bedingt sein, bei der im weiteren Verlauf ein Ausgleich des Verlustes durch mitotische Aktivität bekannt ist [25].

Bei Betrachtung der Wellen I, III und V stellte sich heraus, dass alle drei Wellen unterschiedlich gut darstellbar waren. Es zeigte sich, daß Welle I am schlechtesten, Welle V hingegen am besten im Kollektiv der Frühgeborenen darstellbar und in jedem Entwicklungsalter zu finden war. Wie vermutet konnte eine Verkürzung der Latenz der Welle III und V und eine Abnahme der Streuung bei jeweils steigender Reizstufe sowie eine Verringerung der Latenz bei steigendem Gestationsalter der Frühgeborenen beobachtet werden. In jedem Entwicklungsalter stellten sich spezifische Latenzen dar. Wellen I und III korrelierten signifikant häufiger in beiden Verfahren bei steigendem Reizpegel miteinander und Welle V zeigte die höchste Übereinstimmung der Messwerte in beiden Verfahren. Daraus wird ersichtlich, daß bei der Verschaltung komplexer Reize, v.a. bei niedrigen Dezibelstufen der Welle I und III, eine Verzögerung der Latenzwerte entsteht. Die mögliche Ursache der Latenzverzögerung könnte eine Unreife der Cochlea (Welle I) und eine noch ungenügende Myelinisierung der Nervenfasern (Welle III) und des Nervus vestibulocochlearis (Welle I) sein. Eine signifikante Verkürzung der Latenz zwischen erster und zweiter Messung konnte nur bei Welle III und V im Standardverfahren nachgewiesen werden. Im Zeitgangverfahren konnte bei keiner der dargestellten Wellen eine signifikante Veränderung der Latenz zwischen erster und zweiter Messung gefunden werden. Eine mögliche Ursache könnte die schon erwähnte zu schnelle Abfolge der angebotenen akustischen Reize sein, die zu einer großen Streubreite der Messwerte führt.

Die Tatsache, daß in der vorliegenden Studie die Welle I bei verschiedenen Patienten am wenigsten übereinstimmte und am schlechtesten darstellbar war, war unerwartet. Andere

Studien [9, 41, 44, 10] berichteten zum Teil zwar über einen großen Latenzwert der Welle I, jedoch konnte in allen Studien Welle I nachgewiesen werden. Eine Erklärung für die schlechte Darstellbarkeit der Welle I könnte die Platzierung der Elektroden während der Messung sein. Es wäre interessant, in einer weiteren Studie die Abhängigkeit und das Verhalten der Welle I von der Platzierung der Elektroden zu beobachten.

Des Weiteren war es möglich Regressionsgleichungen zu erstellen mit denen es möglich ist, bei vorhandenen Latenzwerten des einen Verfahrens, die entsprechenden Werte des anderen Verfahrens zu errechnen. Dies kann für die Zeitgangmethode sehr hilfreich sein, da zu dieser neuen Meßmethode noch keine ausreichende Anzahl an Latenzwerten vorliegt.

Beim Vergleich der Zeitgang- und Standard-BERA konnte beobachtet werden, daß die Standard-BERA im Allgemeinen kürzere Latenzwerte als das Zeitgangverfahren aufweist, sich die Werte beider Verfahren jedoch bei geringeren GW nahezu angleichen und bei einer Reizstärke von 40dB keines der beiden Verfahren bezüglich kürzerer Latenzen dominiert.

Bei 50dB hingegen bietet das Zeitgangverfahren deutlich schlechtere Latenzen als das Standardverfahren. Es scheint demnach ein „Schwellenwert“ notwendig zu sein, um eine ausreichende Verschaltung im Hirnstamm zu erreichen. Die 40dB-Stufe ist möglicherweise als Reiz ungenügend, sodass in beiden Verfahren Latenzen mit großer Streubreite auftreten. Bei einer Reizstärke von 50dB scheint dieser Schwellenwert überschritten und nur noch komplexere Reize schlechter verschaltet zu sein. Wahrscheinlich ist es Kindern sehr geringer GW und bei niedrigem Reizpegel nicht möglich, sowohl komplexe als auch einfache Reize adäquat zu verschalten. Je mehr die Kinder dann im Entwicklungsalter und damit Reifungsprozess der Hörbahn voranschreiten, desto mehr scheint es möglich zu sein, zuerst einfache, später komplexe Reize ausreichend gut zu verarbeiten. Das gleiche gilt auch für akustische Reizung mit unterschiedlichen Reizstufen. Je hochfrequenter der Reiz, desto besser die Verschaltung im auditiven System. Dies erklärt die größere Übereinstimmung beider Verfahren bei höheren Reizstufen. Das Maximum der Latenzverkürzung konnte in dieser Studie zwischen der 31. und 34. Gestationswoche beobachtet werden. Dies entspricht den Ergebnissen von A. Starr [42], der die größte Veränderung zwischen der 28. und 34. Entwicklungswoche beobachtete. Demnach scheint es besonders in dieser Entwicklungsperiode zu einer Reifung des auditiven System zu kommen.

Eine interessante Feststellung dieser Studie ist, dass bei einer Latenz  $>9,5$  ms für Welle V im Standardverfahren, die Zeitgangmethode offensichtlich nicht mehr in der Lage ist, verwertbare Daten zu liefern. Auch dieses Ergebnis konnte erstmals gezeigt werden und stellte sich durch falsch niedrige Werte in der Zeitgang-BERA dar.

Die Erkenntnisse aus dieser Studie zeigen, daß sich Frühgeborene selbst bei anfangs schlechteren Latenzwerten und auch unter Therapie mit Gentamicin im Verlauf ihrer Entwicklung den Latenzen von Reifgeborenen anpassen.

Generell sollte als Screening-Programm die Zeitgang-BERA zur Bestimmung der Hörfunktion eingesetzt werden, da diese eine schnelle und objektive Beurteilung des auditiven Systems ermöglicht, jedoch sollte bei sehr unreifen Frühgeborenen zusätzlich die Standard-BERA angewendet werden, um eine bessere Beurteilung des Hirnstammes zu erlauben. Für die Praxis sollte v.a. Welle V als Verlaufparameter herangezogen werden, da diese der größten Veränderung nach der Geburt ausgesetzt ist und eine objektive Beurteilung der Hörfunktion erlaubt. Liegen bei Messung in der Zeitgang-BERA nicht ausreichend Vergleichswerte vor, so ist es immer möglich mit der in dieser Arbeit entwickelten Regressionsgleichung den entsprechenden Wert in der Standard-BERA zu errechnen.

## **5 Zusammenfassung**

Bereits in der Vergangenheit war die frühzeitige Erfassung von Hörstörungen von entscheidender Relevanz für die weitere kognitive Entwicklung eines Kindes.

Aufgrund ihrer Unreife und der erhöhten Rate an hypoxischen-ischämischen Ereignissen sowie septischer Infektionen mit konsekutiver Behandlung durch potentiell ototoxische Medikamente (z.B. Aminoglykoside) weisen Frühgeborene gegenüber reifen, gesunden Neugeborenen ein deutlich erhöhtes Risiko für eine erworbene Schwerhörigkeit auf. Daher sollten alle Frühgeborenen wie Risikoneugeborene einem Hörscreening in den ersten Lebensmonaten unterzogen werden. Bei der Ableitung otoakustischer Emissionen entgehen einem mit den retrocochleären Störungen ca. 10% der Fälle mit Schwerhörigkeit, so dass ein großes klinisches Interesse an einem einfach durchführbaren Screening-Verfahren auf der Basis akustisch evozierter Hirnstammpotentiale (AEHP oder BERA) besteht. Mit dem speziell für Neugeborene entwickelten BERAPHON können diese Hirnstammpotentiale durch zwei unterschiedliche Verfahren gemessen werden. Neben dem Standard-Verfahren, bei dem die Reizantwort auf einfache Klickreize einer bestimmten Lautstärke abgeleitet wird, besteht bei der sogenannten Zeitgang-BERA der akustische Reiz aus einem variierenden Signalpegel in ansteigender Reizstufe bzw. Lautstärke.

Mit der vorliegenden Untersuchung wurde erstmals die Anwendung beider Messmethoden in einem Kollektiv von Frühgeborenen überprüft. Es sollten die Latenzen der Wellen I, III und V der AEHP sowohl im Standard- wie im Zeitgang-Verfahren verglichen werden. Hierbei sollte unter Berücksichtigung des Gestationsalters bzw. chronologischen Alters geprüft werden, ob für die jeweiligen Verfahren und Altersgruppen gesonderte Normwerttabellen geschaffen werden müssten. Zudem war der Einfluss des potentiell ototoxischen Medikaments Gentamicin bei den Untersuchungen zu berücksichtigen. In Form einer Longitudinalstudie erfolgten die BERA-Ableitungen während des gesamten stationären Aufenthaltes in der Kinderklinik wiederholt in verschiedenen Lebenswochen.

Ausgewertet wurden 118 Ableitungen bei 56 Früh- und Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 23-40 Wochen und einem Geburtsgewicht zwischen 600 und 3950g. Die Messung an beiden Ohren erfolgte ab dem 3. Lebenstag, um zuvor die postnatale Resorption der Flüssigkeit im Mittelohr zu ermöglichen.

Die Auswertung der hirnelektrischen Reizantwort zeigte, dass die Latenzen der Wellen I, III und V im Zeitgangverfahren durchschnittlich etwas länger waren und eine grössere Steubreite aufwiesen als die im konventionellen Verfahren gemessenen Latenzwerte. Auch bedurfte es insbesondere bei dem Zeitgangverfahren höheren Reizstufen als 40dB, um eine sicher auswertbare Reizantwort zu erhalten. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass insbesondere bei Frühgeborenen noch eine sehr eingeschränkte Synchronisierung der Reizweiterleitung vorliegt bzw. einfache und komplexe Reize unterschiedlich weitergeleitet werden. Hinweise darauf ergaben sich aus unseren Ableitungen dahingehend, dass mit steigendem Gestationsalter eine zunehmende Latenzverkürzung der Welle V (Hirnstammantwort) festzustellen war. Diese Latenzverkürzung war zwischen der 31. und 34. Gestationswoche am stärksten ausgeprägt. Dies läßt einen Reifungsschub der beteiligten sinnesphysiologischen Strukturen in dieser Entwicklungsphase vermuten.

Bei den Frühgeborenen, die in den ersten Lebenswochen Gentamicin erhalten hatten, traten vorübergehende Latenzverlängerungen auf, die jedoch im weiteren Verlauf reversibel waren. Bei einem korrigierten Alter von 39-40 Wochen, entsprechend dem normalen Geburtstermin, ergab sich kein signifikanter Unterschied mehr in den Latenzwerten, d.h. diese hatten sich wieder normalisiert.

Die Untersuchungen zeigten, dass das Gerät BERAPHON grundsätzlich auch bei Frühgeborenen als Screening-Verfahren einsetzbar ist, da keine besonderen technischen Schwierigkeiten oder

Komplikationen am Patienten auftraten. Auch das Zeitgangverfahren erscheint grundsätzlich für ein Hörcreening geeignet und könnte sich bei weiteren Untersuchungen aufgrund der komplexeren Reizverarbeitung als empfindlichere Methode zur Erfassung toxischer Einflüsse bei sensorineuralen Störungen erweisen als die konventionelle BERA. Zur Orientierung konnten erste Latenzwerttabellen für das Zeitgangverfahren im Hinblick auf die unterschiedlichen Alterstufen erarbeitet werden.

Da aber für beide Verfahren die Reizschwelle mit  $> 40\text{dB}$  relativ hoch liegt, wird man zur Erkennung von mittelgradigen Schwerhörigkeiten und progressiven Hörstörungen auf ein zweites Screening einige Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung nicht verzichten können.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Barnett, A. B.  
Evoked potentials in infant brainstem syndrome associated with Arnold-Chiari-Malformation.  
Developmental Medicine and Child Neurology, 1993: 35:42-48
2. Boenninghaus, H.-G.  
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, 10. Auflage  
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996, S. 56
3. Chayasirisobhon, S.  
Recording of brainstem evoked potentials and their association with Gentamicin in neonates.  
Pediatric Neurology. 1996: 14(4): 277-280
4. Cox, L. C., Hack, M., Metz, D. A.  
Brainstem evoked response audiometry in the premature infant population.  
International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 1981: 3 (3): 213-224
5. Culclasure, D. F.  
Anatomie und Physiologie des Menschen, 2. Auflage  
Band 14 - Die Sinnesorgane. Verlag Chemie, 1977, S. 39, 51
6. Davis, P. A..  
Effects of acoustic stimuli on the waking human brain.  
J. Neurophysiol. 1939, 2: 494-499
7. Dawson, G. D.  
A summation technique for detecting small signals in a large irregular background.  
J. Physiol. 1951, 115:2-3

8. Dawson, G. D.  
A summation technique for the detection of small evoked potentials.  
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1954, 6: 65
9. Despland, P. A., Galambos, R.  
The auditory brainstem response (ABR) as a useful diagnostic tool in the intensive care nursery.  
Pediatr. Res. 1980, 14: 154-158
10. Eldredge, L., Salamy, A.  
Functional auditory development in preterm and full term infants.  
Early Human Development, 1996: 45 (3): 215-228
11. Fawer, Cl.-L. et al.  
Auditory brainstem response in neurologically abnormal infants.  
Neuropediatrics, 1983: 14: 88-92
12. Finkenzeller, P.  
Westra ERA Q/s-04-Handbuch. 1997
13. Giebel, A., Redemann, E., Bauer, H.  
Die Entwicklung der kontralateralen Reizantwort bei frühen akustisch evozierten Potentialen.
14. Glascock, M. E. et al.  
Brainstem evoked response audiometry in a clinical practice.  
Laryngoscope, 1979: 89 (7Pt1):1021-1035
15. Guerit, J. M.  
Applications of surface recorded auditory evoked potentials for the early diagnosis of hearing loss in neonates and premature infants.  
Acta Oto-Laryngologica, 1985: Suppl.421: 68-76

16. Halpern, J., Hosford, D. H., Malachowski, N.  
Four factors that accurately predict hearing loss in „high risk“ infants  
Ear Hear, 1987: 8. 21-25
17. Hoth, S., Lenarz, Th.  
Elektrische Reaktionsaudiometrie.  
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1994, S. 1-30
18. Jewett, D. C., Williston, J. S.  
Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans  
Brain, 1971, 94: 681-696
19. Jones, R. H., Boadi-Boateng, F.  
Unequally spaced longitudinal data with AR(1) serial correlation  
Biometrics, 1991, 47:161-175
20. Kohelet, D. et al.  
Effect of Gentamicin on the auditory brainstem evoked response in term infants:  
A preliminary report. Pediatric Research, 1990: 28(3): 232-234
21. Küttner, K., Kraußlach, R., Baumann, M.  
Zu Veränderungen des frühen akustisch-evozierten Potentials zwischen  
Frühgeborenenperiode, Säuglings- und Kleinkindesalter.  
HNO, 1991: 39: 32-36
22. Lary, S. et al.  
Hearing threshold in preterm and term infants by auditory brainstem response  
Journal of Pediatrics, 1985: 107 (4): 593-599
23. Lauffer, H. et al.  
Prädiktiver Wert akustisch evozierter Hirnstammpotentiale in der pädiatrischen  
Intensivmedizin.

24. Lauffer, H. et al.  
Click-evozierte otoakustische Emissionen und akustisch evozierte Hirnstammpotentiale in der Früherkennung von Hörstörungen bei Früh- und Neugeborenen nach neonataler Intensivtherapie.  
Klin. Pädiatr., 1994: 206: 73-79
25. Lehnhardt, E.  
Praxis der Audiometrie 6. Auflage,  
Thieme Verlag Stuttgart 1987, S. 167-196
26. Lippe, W. R.  
Reduction and recovery of neuronal size in the cochlear nucleus of chicken following aminoglycoside intoxication.  
Hearing Research, 1991: 51: 193-202
27. Loomis, A. L., Harvey, N., Hobart, G. A.  
Distribution of disturbance patterns in the human EEG with special reference to sleep  
J. Neurophysiol. 1938, 1:413-430
28. Marcus, R. E., Gibbs, E. L., Gibbs, F. A.  
Electroencephalography in the diagnosis of hearing loss in the very young child  
Dis. Nerv. System, 1949: 10: 170
29. Maurer, K., Rochel, M., Lowitzsch, K.  
Early auditory evoked potentials: developmental aspects and validity in neuropaediatric and audiological disorders.  
European Journal of Pediatrics, 1984: 143: 13-17
30. Miller, G. et al.  
The maturation of the auditory brainstem response compared to peripheral nerve conduction velocity in preterm and full-term infants.  
Neuropediatrics, 1984: 15: 25-27

31. Mori, K. et al.  
Brainstem auditory evoked Potentials in Chiari-II malformation.  
Child's Nerv Syst, 1988: 4: 154-157
  
32. Netter, F.H.  
Farbatlanten der Medizin- Nervensystem I, Band 5.  
Thieme Verlag Stuttgart, 1987, S.176-179
  
33. Oeken, F.-W.  
HNO- Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
Verlag Wissenschaftliche Skripten 1994, S. 4-10
  
34. Ornstein, M., Ohlsson, A., Edmonds, J., Asztalos, E.  
Neonatal follow-up of a very low birthweight/ extremely low birthweight infants to school age: a critical overview  
Acta paediat. Scand. 1991, 80: 741-748
  
35. Pasman, J. W. et al.  
Diagnostic and predictive value of auditory evoked response in preterm infants:  
II. auditory evoked response.  
Pediatric Research, 1997: 42: 670-677
  
36. Pasman, J. W. et al.  
The effect of preterm birth on brainstem, middle latency and cortical auditory evoked responses (BMC AERs).  
Early Human Development, 1992: 31 (2): 113-129
  
37. Poblano, A. et al.  
Brainstem auditory evoked potentials in low and high risk newborns.  
Bol-Med-Hosp-Infant-Mex., 1993: 50 (8): 551-556
  
38. Quinonez, R. E., Crawford, Margie R.  
Electrophysiologic changes in preterm neonates: Auditory brainstem response and distortion product otoacoustic emission.  
Annals of Otolaryngology-Rhinology-Laryngology, 1997: 106 (9): 721-728

39. Roberts, J. L. et al.  
Auditory brainstem response in preterm neonates: Maturation and follow-up  
Journal of Pediatrics, 1982: 101 (2): 257-263
40. Schauseil-Zipf, U.  
Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale bei Frühgeborenen und Risiko-  
Neugeborenen;  
Habilitationsschrift, Köln 1988
41. Schmidt, Thews,  
Physiologie des Menschen, 26. Auflage.  
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995, S. 258-272
42. Starr, A. et al.  
Development of auditory function in newborn infants revealed by auditory brainstem  
potentials.  
Pediatrics, 1977: 60: 831-839
43. Stockard, J. E., Stockard, J. J., Coen, R. W.  
Auditory brainstem variability in infants.  
Ear and Hearing, 1983: 4: 11-23
44. Tsai, Ch.-H. und Tsai F.-J.  
Auditory brainstem response in term neonates treated with Gentamicin  
Chung-Hua-Min-Kuo-Hsiao, 1992: 33(6): 417-422
45. Weber, B. A.  
Comparison of auditory brainstem response latency- norms for premature infants.  
Ear and Hearing, 1982: 3 (5): 257-262

## 7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

### Abbildungen

<u>Abbildung 1:</u> Frühe, mittlere und späte akustisch evozierte Potentiale .....	3
<u>Abbildung 2:</u> Reizantworten des Hirnstammes aus dem EEG .....	10
<u>Abbildung 3:</u> Beraphon® der Firma WESTRA .....	16
<u>Abbildung 4:</u> Darstellung akustisch evozierter Potentiale im Zeitgangverfahren.....	18
<u>Abbildung 5:</u> Darstellung akustisch evozierter Potentiale im Standardverfahren .....	19
<u>Abbildung 6:</u> Gleichheitsgerade und Latenz der Welle V mit und ohne Gentamicin bei 40dB .....	30
<u>Abbildung 7:</u> Gleichheitsgerade und Latenz der Welle V mit und ohne Gentamicin bei 50dB .....	31
<u>Abbildung 8:</u> Gleichheitsgerade und Latenzen der Welle V mit und ohne Gentamicin bei 60dB .....	32

### Tabellen

<u>Tabelle 1:</u> Verteilung der Gestationswochen im Patientenkollektiv .....	15
<u>Tabelle 2:</u> Anzahl und prozentuale Verteilung des Risikofaktors Gentamicin. ....	21
<u>Tabelle 3:</u> Anzahl, Mittelwert und Streuung der Latenzen im Standard- und Zeitgangverfahren .....	22
<u>Tabelle 4:</u> Abhängigkeit zwischen Zeitgang- und Standardverfahren .....	24
<u>Tabelle 5:</u> Abhängigkeit der Latenzen vom Geburtsgewicht im Standard- und Zeitgangverfahren.....	26
<u>Tabelle 6:</u> Abhängigkeit der Meßwerte des Standard- und Zeitgangverfahrens von der Gestationswoche .....	27
<u>Tabelle 7:</u> MW und ST im Standard- und Zeitgangverfahren bei der ersten und zweiten Messung.....	34
<u>Tabelle 8:</u> Latenzwerte der Welle V bei 40dB im Standardverfahren .....	38
<u>Tabelle 9:</u> Latenzwerte der Welle V bei 50dB im Standardverfahren .....	39
<u>Tabelle 10:</u> Latenzwerte der Welle V bei 60dB im Standardverfahren .....	39
<u>Tabelle 11:</u> Latenzwerte der Welle V bei 70dB im Standardverfahren .....	40
<u>Tabelle 12:</u> Latenzwerte der Welle V bei 40dB im Zeitgangverfahren .....	40
<u>Tabelle 13:</u> Latenzwerte der Welle V bei 50dB im Zeitgangverfahren .....	41
<u>Tabelle 14:</u> Latenzwerte der Welle V bei 60dB im Zeitgangverfahren .....	41
<u>Tabelle 15:</u> Faktorenanalyse .....	50

### Grafiken

<u>Grafik 1:</u> Regressionsgerade bei wiederholten Messungen nach serieller Korrelation .....	28
<u>Grafik 2:</u> Mittlere interpolierte Werte der Welle V bei 40dB, 50dB und 60dB im Standardverfahren .....	35
<u>Grafik 3:</u> Mittlere interpolierte Werte bei 40dB, 50dB und 60dB im Zeitgangverfahren .....	37
<u>Grafik 4:</u> Regressionsgerade ohne Gentamicintherapie nach serieller Korrelation. ....	45

<u>Grafik 5: Regressionsgerade unter Gentamicintherapie nach serieller Korrelation</u> .....	46
<u>Grafik 6: Mittlere interpolierte Werte der Welle V bei 50dB über dem chronologischen Alter</u> .....	47
<u>Grafik 7: Faktorenanalyse</u> .....	48

## Anhang

Latenzwerte, berechnet aus serieller Korrelation:

### Standardverfahren

#### 40dB

GW	3%	10%	50%	90%	97%
31	8,02	8,52	10,11	11,7	12,21
32	7,88	8,38	9,95	11,51	12,01
33	7,75	8,24	9,78	11,33	11,82
34	7,6	8,09	9,62	11,15	11,64
35	7,46	7,94	9,46	10,97	11,46
36	7,31	7,79	9,29	10,8	11,28
37	7,16	7,64	9,13	10,63	11,11
38	7,0	7,48	8,97	10,46	10,93
39	6,84	7,32	8,8	10,29	10,77
40	6,68	7,15	8,64	10,13	10,61
41	6,51	6,98	8,47	9,97	10,45
42	6,33	6,81	8,31	9,82	10,29
43	6,16	6,64	8,15	9,66	10,14
44	5,98	6,46	7,99	9,51	10,0

*Standardverfahren 40dB*

**50dB**

<b>GW</b>	<b>3%</b>	<b>10%</b>	<b>50%</b>	<b>90%</b>	<b>97%</b>
31	7,8	8,18	9,38	10,57	10,95
32	7,67	8,05	9,22	10,4	10,78
33	7,54	7,91	9,07	10,24	10,61
34	7,4	7,77	8,92	10,07	10,44
35	7,27	7,63	8,77	9,9	10,26
36	7,14	7,49	8,61	9,74	10,09
37	7,0	7,35	8,46	9,57	9,92
38	6,86	7,21	8,31	9,41	9,75
39	6,73	7,07	8,16	9,24	9,59
40	6,59	6,93	8,0	9,08	9,42
41	6,45	6,79	7,85	8,91	9,25
42	6,31	6,65	7,7	8,75	9,08
43	6,17	6,51	7,55	8,59	8,92
44	6,03	6,36	7,39	8,42	8,75

*Standardverfahren 50dB*

**60dB**

<b>GW</b>	<b>3%</b>	<b>10%</b>	<b>50%</b>	<b>90%</b>	<b>97%</b>
31	7,49	7,8	8,79	9,78	10,09
32	7,37	7,69	8,67	9,65	9,96
33	7,26	7,57	8,54	9,52	9,83
34	7,14	7,45	8,42	9,39	9,7
35	7,02	7,33	8,29	9,26	9,57
36	6,9	7,21	8,17	9,13	9,44
37	6,78	7,08	8,04	9,01	9,31
38	6,66	6,96	7,92	8,88	9,19
39	6,53	6,84	7,8	8,75	9,06
40	6,41	6,72	7,67	8,63	8,93
41	6,29	6,59	7,55	8,5	8,81
42	6,16	6,47	7,42	8,38	8,69
43	6,04	6,34	7,3	8,26	8,56
44	5,91	6,22	7,17	8,13	8,44

*Standardverfahren 60dB*

**70dB**

GW	3%	10%	50%	90%	97%
31	7,24	7,53	8,44	9,36	9,65
32	7,1	7,39	8,31	9,23	9,52
33	6,95	7,25	8,18	9,1	9,4
34	6,81	7,11	8,04	8,98	9,27
35	6,66	6,96	7,91	8,85	9,15
36	6,52	6,82	7,77	8,72	9,03
37	6,37	6,68	7,64	8,6	8,9
38	6,23	6,54	7,5	8,47	8,78
39	6,08	6,39	7,37	8,34	8,66
40	5,93	6,25	7,23	8,22	8,53
41	5,79	6,1	7,1	8,1	8,4
42	5,64	5,96	6,96	7,97	8,29
43	5,49	5,81	6,83	7,84	8,17
44	5,34	5,67	6,7	7,72	8,05

*Standardverfahren 70dB*

## Zeitgangverfahren

### 40dB

GW	3%	10%	50%	90%	97%
31	8,78	9,04	9,86	10,67	10,93
32	8,65	8,91	9,73	10,55	10,81
33	8,52	8,79	9,61	10,43	10,69
34	8,39	8,66	9,48	10,31	10,57
35	8,26	8,53	9,35	10,18	10,45
36	8,13	8,4	9,23	10,06	10,33
37	8,0	8,27	9,1	9,94	10,2
38	7,87	8,14	8,98	9,81	10,08
39	7,74	8,01	8,85	9,69	9,96
40	7,61	7,88	8,72	9,57	9,84
41	7,48	7,75	8,6	9,45	9,72
42	7,34	7,62	8,47	9,33	9,6
43	7,21	7,49	8,35	9,2	9,48
44	7,08	7,36	8,22	9,08	9,36

*Zeitgangverfahren 40dB*

### 50dB

GW	3%	10%	50%	90%	97%
31	8,08	8,35	9,21	10,07	10,34
32	7,99	8,26	9,12	9,97	10,24
33	7,9	8,17	9,02	9,87	10,14
34	7,81	8,08	8,93	9,77	10,04
35	7,72	7,99	8,83	9,67	9,94
36	7,63	7,9	8,73	9,57	9,84
37	7,54	7,81	8,64	9,47	9,74
38	7,45	7,72	8,54	9,37	9,64
39	7,36	7,63	8,45	9,27	9,54
40	7,27	7,53	8,35	9,17	9,43
41	7,18	7,44	8,26	9,07	9,33
42	7,09	7,35	8,16	8,98	9,23
43	7,0	7,26	8,07	8,88	9,13
44	6,91	7,17	7,97	8,78	9,03

*Zeitgangverfahren 50dB*

**60dB**

GW	3%	10%	50%	90%	97%
31	7,44	7,7	8,52	9,33	9,59
32	7,38	7,64	8,45	9,27	9,52
33	7,32	7,58	8,39	9,2	9,46
34	7,26	7,52	8,33	9,13	9,39
35	7,21	7,46	8,26	9,06	9,32
36	7,15	7,4	8,2	8,99	9,25
37	7,09	7,34	8,14	8,93	9,18
38	7,03	7,28	8,07	8,86	9,11
39	6,97	7,22	8,01	8,79	9,04
40	6,91	7,16	7,94	8,73	8,98
41	6,86	7,1	7,88	8,66	8,91
42	6,8	7,04	7,82	8,59	8,84
43	6,74	6,98	7,75	8,52	8,77
44	6,68	6,92	7,69	8,46	8,7

*Zeitgangverfahren 60dB*

## **Danksagung**

Ich bedanke mich recht herzlich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. L. Schrod für die freundliche Überlassung des Themas und Herrn Dr. med. G. Handwerker für die gute Betreuung und Unterstützung während meiner Arbeit.

Des weiteren gilt mein Dank den Schwestern und Pflegern von Station Wolkenest und des Perinatalzentrums der Universitätskinderklinik Würzburg.

Außerdem gilt mein besonderer Dank Frau Haubitz für die statistischen Anregungen und Hilfestellungen bei der Auswertung meiner Messergebnisse.