

5 Diskussion

5.1 Zur Methode

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Zu den Patienten

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.3 Zu den Ergebnissen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bei niedrigen SBK finden sich differente Literaturangaben.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.4 Schlußfolgerungen

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

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

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

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

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

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