

Aus der Abteilung Neuropädiatrie und Stoffwechselerkrankungen
(Leiter: Prof. Dr. med. H. Lauffer) der Klinik für Kinder und Jugendmedizin
(gf. Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. S.W. Wiersbitzky)
der Medizinischen Fakultät der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema: Akustisch evozierte Hirnstammpotentiale bei Früh- und Neugeborenen mit perinatalen Risikofaktoren – prognostische Aussagekraft im Vergleich mit klinischen Parametern.

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades
Doktor der Medizin
(Dr.med.)
der
Medizinischen Fakultät
der
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
2003

vorgelegt von:
Victoria Kratz
Geb. am: 29.04.1975
in: Saarbrücken

Dekan: Prof. Dr. rer.nat. H.K. Kroemer

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. H. Lauffer

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. U. Brandl

3. Gutachter: Herr Prof. Dr. U. Runge

Ort, Raum: Hörsaal der HNO-Klinik der Universität in Greifswald

Tag der Disputation: 16. März 2004

<u>Inhaltsverzeichnis :</u>	Seite
1.1. Einleitung	3
1.2. Problemstellung	6
1.3. Patientenkollektiv	7
1.4.1. Methodik - neuropädiatrische Untersuchungen	10
1.4.2. Methodik - neurophysiologische Grundlagen und Untersuchungsaufbau zur Ableitung akustisch evozierter Potentiale	15
2. Ergebnis	18
2.1. Abhängigkeit der motorischen Entwicklung mit 12 Monaten (MOT12) von Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer	18
2.2. Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsergebnissen mit 12 Monaten	19
2.3. Entwicklung des Kollektivs von der Untersuchung mit 3 Monaten bis zu der mit 12 Monaten	21
2.4. Zusammenhang zwischen den perinatalen Befunden und der Schwangerschaftswoche	22
2.5. Welcher Parameter hat die größte Aussagekraft auf die spätere motorische Entwicklung	23
2.6. Auswertung der AEP's	25
2.6.1. AEP audio im Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht und der Schwangerschaftsdauer	27
2.6.2. AEP neuro im Zusammenhang mit der motorischen Entwicklung mit 12 Monaten	29
2.7. AEP Match	33
3. Diskussion	35
3.1. Das Outcome vom Kollektiv	35
3.2. Die prognostische Aussagekraft der klinischen Parameter	35
3.3. Die prognostische Aussagekraft von AEPs	37
4. Zusammenfassung	40
5. Literaturverzeichnis	43
6. Eidesstattliche Erklärung	50
7. Lebenslauf	51
8. Danksagung	52

1.1. Einleitung :

Trotz enormer Fortschritte in der Neonatologie sind vor allem kleine FG (<32. SSW/ 1500g) und Neugeborenen mit perinatalen Risikofaktoren immer noch einem deutlich erhöhten Risiko für zerebrale Schäden [20,13] und den daraus resultierenden neurologischen Defekten ausgesetzt. Als Grund hierfür gilt die Unreife der Organsysteme Lunge und ZNS, die zum gehäuften Auftreten von Atemnotsyndromen, intrakraniellen Hämorrhagien und Hydrocephali in dieser Gruppe führt [54]. Gleichzeitig zeigt auch die Notwendigkeit einer Entbindung per Sectio mit den Problemen der postpartalen Anpassung ein erhöhtes Risiko für neurologische Dysfunktionen [13].

Kindliche Gehirne besitzen eine ausgeprägte Plastizität, so daß durch eine rechtzeitig eingeleitete Therapie die Chancen steigen, eine Behinderung zu vermeiden, bzw. deren Ausprägung zu minimieren [47,42,34]. Aus diesem Grund strebt man eine frühzeitige Identifizierung neurologischer Defekte an.

Diese Identifizierung beruht auf drei sich ergänzenden Säulen :

- 1) regelmäßige neuropädiatrische Untersuchungen in Form eines Follow-up
- 2) Verifizierung von strukturellen Läsionen des ZNS mittels bildgebender Verfahren (Sonographie, CT, MRT)
- 3) Funktionelle Untersuchungen des ZNS mit elektrophysiologischen Methoden wie VEP, SEP, FAEP und EEG, sowie der Bestimmung von hämodynamischen Parametern mittels transkranieller Doppler-Sonographie

Neurologische Funktionsprüfungen anhand von motorischen Fähigkeiten (Motoskopie) haben den Nachteil, dass sie sehr von den subjektiven Erfahrungen des Untersuchers abhängig sind und motorische Schäden meist erst ab einem bestimmten Lebensalter in Erscheinung treten [42].

Demgegenüber erlauben objektive Untersuchungen, wie die Sonographie, das CT und das MRT als bildgebende Verfahren frühzeitig das Erkennen struktureller Läsionen des ZNS [30,34].

Da strukturelle und funktionelle Schäden nicht zwangsläufig korrelieren müssen [33], wurden frühzeitig auch funktionelle Methoden wie das EEG, evozierte Potentiale und die transkranielle Dopplersonographie der größeren intrakraniellen Gefäße als mögliche prognostische Faktoren einbezogen. Als neueste Entwicklung wird gegenwärtig die funktionelle MRT auf ihren diesbezüglichen Wert hin geprüft [7].

Vor somatosensibel und visuell evozierten Potentialen, gehören akustisch evozierte Potentiale zu den ältesten Methoden der funktionellen Gehirndiagnostik. Sie wurden in den dreißiger Jahren von Kornmüller [28], P. A. Davis [10] und H. Davis [8] beschrieben. Durch die Einführung reizgetriggelter Mittelungsverfahren perfektionierte Dawson 1951 [11,12] die Ableitungstechnik. In den Arbeiten von Davis [9] und Keidel [26] wurde die Anwendung der AEPs im Bereich der Gehörüberprüfung optimiert. Dank weiterer Fortschritte der elektronischen Datenverarbeitung gelang es Sohmer und Feinmesser 1967 [48] sowie Jewett und Williston 1971 [24] bis dahin nicht nachweisbare Potentiale weiter peripher gelegener Anteile der Hörbahn wie Hörnerv, Hirnstamm und Mittelhirn der Registrierung zuzuführen. Sie wurden als akustisch evozierte Hirnstammpotentiale oder auch als frühe akustisch evozierte Potentiale (FAEP) bezeichnet. In den 80er Jahren veröffentlichten Sohmer [49] und Starr [50] schließlich erste Arbeiten über pathologische FAEP.

Seitdem haben sich FAEP im Bereich der pädiatrischen Audiometrie fest etabliert. Da das Verfahren unabhängig von der Mitarbeit des Patienten und von sedierenden Pharmaka ist, ermöglicht es, auch im Säuglingsalter und bei nicht kooperativen Patienten mit mentaler Retardierung Gehörschäden zu erfassen [44]. Aufgrund der Latenzzeiten bei unterschiedlichen Reizstärken und der Interpeaklatenzen läßt sich darüber hinaus eine Differenzierung von schalleitungsbedingten gegenüber sensorineuralen Hörminderungen erreichen. Bei den Schalleitungsstörungen handelt es sich im Neugeborenenalter meist um Retention von Fruchtwasser oder Tubenfunktionsstörungen, die eine hohe Tendenz zur spontanen Remission besitzen. Persistierende Schalleitungsstörungen finden sich bei Kindern mit Velumspalten [21] und Trisomie 21 [22]. Sensorineurale Hörschäden können genetisch determiniert sein oder im Zusammenhang mit perinatalen Infektionen (Zytomegalie, Toxoplasmose, Röteln), Hyperbilirubinämie, Asphyxie, Meningitiden, ototoxischen Medikamenten (Antibiotika und Diuretika), Traumata oder Tumoren auftreten [2]. Als neuestes audiologisches Verfahren haben seit ihrer Erstbeschreibung durch Kemp im Jahre 1978 zusätzlich evozierte otoakustische Emissionen (EOAE) in zunehmendem Maß Eingang in die pädiatrische Hördiagnostik gefunden [41, 45].

Anwendungsgebiete der FAEP in der pädiatrischen Neurologie sind vor allem das Erkennen von Fehlbildungen und Tumoren im Hirnstamm sowie die Diagnostik von entzündlichen Prozessen, Multipler Sklerose und Stoffwechselstörungen mit Myelinisierungsstörungen

(Phenylketonurie, Ahornsirupkrankheit, Metachromatische Leukodystrophie). Fundamentale Bedeutung hat die prognostische Einschätzung und das Monitoring von Hirnstammläsionen bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie und Schädel-Hirn-Trauma in der Intensivmedizin. Hier sind FAEP auch optionaler Bestandteil der Hirntoddiagnostik.

Aus pathologisch-anatomischen Studien ist bekannt, daß hypoxisch-ischämische Läsionen bei Neugeborenen auch den Hirnstamm und das Mittelhirn betreffen [34]. Es lag also nahe FAEP auch als prognostischen Indikator bei perinatalen Hirnschäden einzusetzen. In der Tat konnte von einigen Autoren ein signifikanter Zusammenhang zwischen Veränderungen der FAEP und der späteren neurologischen Entwicklung gezeigt werden [35]. Dies betraf jedoch meist reife Neugeborene. Für Frühgeborene konnte bislang keine prognostische Signifikanz bewiesen werden. Im Gegenteil fanden sich paradoxerweise bisweilen "bessere" FAEP bei Frühgeborenen mit späterer pathologischer Entwicklung [25].

1.2. Problemstellung:

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, in einer retrospektiven Studie die Aussagekraft von innerhalb der ersten 12 Lebenswochen abgeleiteten frühen akustisch evozierten Potentiale bezüglich der neurologischen Entwicklung von Frühgeborenen und Neugeborenen mit perinatalen Risikofaktoren zu ermitteln und mit der verschiedener klinischer Parameter zu vergleichen.

Als besondere Fragestellung sollte darüber hinaus die Beobachtung "besserer" FAEP mit kürzeren Leitzeiten und höheren Amplituden bei Frühgeborenen unter 35. SSW mit späterer pathologischer Entwicklung nochmals an einem größeren Kollektiv überprüft werden.

1.3. Patientenkollektiv :

In die Studie aufgenommen wurden nur Kinder, die im Perinatalzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg geboren wurden und bei denen innerhalb der ersten drei Lebensmonate ein FAEP aufgezeichnet wurde. Einschlusskriterien waren ein Geburtsgewicht kleiner gleich 1500g, Frühgeburt bis einschließlich 37. SSW, das Vorliegen einer Sepsis oder einer Asphyxie mit Nabelschnur-pH < 7,1 oder APGAR-Werte < 4. Es fanden sich 293 Kinder, die in der Zeit vom 01.01.1988 bis einschließlich 27.11.1996 geboren und zusätzlich mit 3 und 12 Monaten in der Erlanger neuropädiatrischen Sprechstunde vorgestellt wurden.

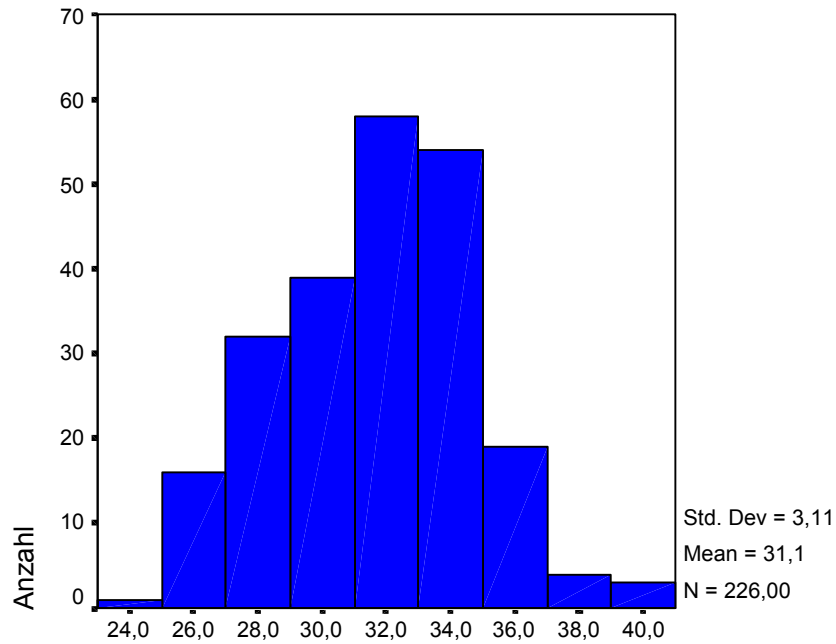
Ausgeschlossen wurden Kinder mit angeborenen Fehlbildungen (wie Gaumenspalte, Herzfehler) und chromosomalen Störungen (Trisomie 21) und solche, deren Entwicklung nicht ausreichend weiterverfolgt werden konnte (z.B. Umzug), so daß schließlich ein Patientenkollektiv von 226 Kindern resultierte.

Wie Tabelle 1 zeigte handelt es sich hauptsächlich um Frühgeborene.

Schwangerschaftswoche	Anzahl	Prozentualer Anteil
<29	50	22,1%
<32	78	34,5%
<35	73	32,3%
<38	21	9,3%
>=38	4	1,8%

Tabelle 1: Patientenkollektiv in Bezug auf die Schwangerschaftswoche

Bei den vier Kindern, die >=38. SSW geboren worden sind, hatten drei eine Asphyxie und ein Kind eine Sepsis.



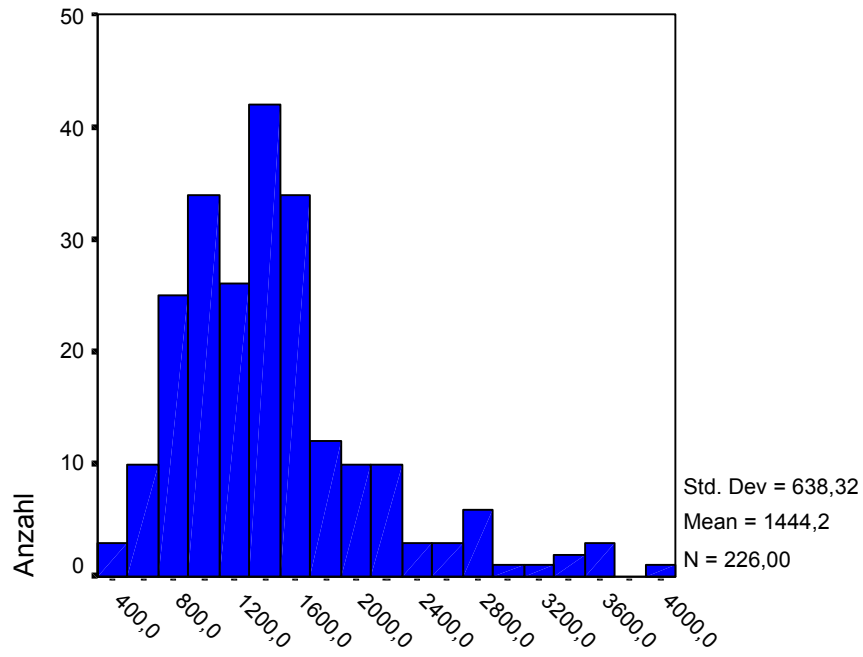
SSW

Abbildung 1: Patientenkollektiv in Bezug zur Schwangerschaftswoche

Korrespondierend zeigt sich eine deutliche Tendenz zu niedrigen Geburtsgewichten (Tab. 2, Abb. 2).

Geburtsgewicht	Anzahl	Prozentualer Anteil
<1000g	57	25,2%
1000...<1500g	83	36,7%
1500...<2500g	69	30,5%
>=2500g	17	7,5%

Tabelle 2: Patientenkollektiv in Bezug zum Geburtsgewicht



GG

Abbildung 2: Patientenkollektiv in Bezug zum Geburtsgewicht

1.4.1. Methodik - neuropädiatrische Untersuchungen :

Aus den Krankenblättern wurden die klinischen Daten und die Untersuchungsbefunde während des postnatalen stationären Aufenthaltes und Ergebnisse der ambulanten Nachuntersuchungen im gestationskorrigierten Alter von 3 und 12 Monaten entnommen und gemäß Tabelle 3 verschlüsselt.

SSW	Schwangerschaftswoche
GG	Geburtsgewicht
NSpH	Nabelschnur pH
Ap1	APGAR nach einer Minute
Ap5	APGAR nach fünf Minuten
Ap10	APGAR nach zehn Minuten
Sectio	0 = keine Sectio 1 = reguläre Sectio 2 = Notsectio
Reani- Mation	0 = keine Reanimation 1 = Reanimation durchgeführt
Beatmungs- Dauer	Beatmungsdauer in Tage
Ductus- Ligatur	0 = keine Ductusligatur 1 = Ductusligatur durchgeführt
Atemnot- Syndrom (ANS)	1 = Mikroatelektasen 2 = 1 + Aerobronchogramm 3 = 2 + Unschärfe der Herz- und Zwerchfellkonturen 4 = Weiße Lunge
Sepsis/ Meningitis	0 = keine Sepsis / Meningitis 1 = Sepsis / Meningitis vorhanden
Intra- Kraniale Hirnblutung (ICH)	1 = Ausschließlich subependymale Blutung 2 = Subependymale Blutung mit Einbruch in die Seitenventrikel, ohne Ventrikeldilatation 3 = Subependymale Blutung mit Einbruch in das Ventrikelsystem und Ventrikeldilatation 4 = Intraventrikuläre Blutung mit Ausdehnung nach intrazerebral

Periventriculäre Leukomalazie (PeriLM)	0 = keine 1 = beginnende Periventriculäre Leukomalazie 2 = ausgeprägte Periventriculäre Leukomalazie
Hydrozephalus (Hydro)	0 = kein Hydrozephalus 1 = Hydrozephalus ohne Shuntpflicht 2 = mit Shunt versorgter Hydrozephalus
EEGAVE	0 = keine Allgemeinveränderung im EEG bei Entlassung vorhanden 1 = Allgemeinveränderung im EEG bei Entlassung vorhanden
EEGHSVE	0 = keine hypersynchrone Aktivität im EEG bei Entlassung vorhanden 1 = hypersynchrone Aktivität im EEG bei Entlassung vorhanden
EPIE	0 = keine Epilepsie bei Entlassung 1 = Anfälle ohne Therapie 2 = Anfälle mit erfolgreicher antikonvulsiver Therapie 3 = fortdauernde Anfälle trotz antikonvulsiver Therapie
Kopfumfang (KU)	0 = 3...97% 1 = <3% 2 = >97%

Tabelle 3: Zum Zeitpunkt des postnatalen Krankenhausaufenthaltes erfasste Parameter

Die Follow-up-Untersuchungen mit 3 und 12 Lebensmonaten wurden in der neuropädiatrischen Abteilung der Erlanger Kinderklinik durch eine Ärztin/ einen Arzt zusammen mit einer Krankengymnastin/ eines Krankengymnasten durchgeführt.

Typischer Ablauf einer solchen Untersuchung :

Kind in Rückenlage: Orientierende pädiatrische Untersuchung, Beurteilung des Spontanverhaltens, des Spontanmuskeltonus, des Sozialverhaltens, Prüfung der Muskeleigenreflexe

Kontrollieren von Occulomotorik, Hören, Greifen und Koordination

Traktionsversuch : Beurteilung des Muskeltonus

Kind in Bauchlage : Beurteilung der Vertikalisation (Stütz / 4-Füßlerstand)

Lage - Reflexe : Axilläres Hängen, horizontaler Abhangversuch nach Collis, Landau – Reflex, Parachute-Reaktion

Auch diese Daten wurden numerisch codiert, wie in Tabelle 4 dargestellt.

	=0	=1	=2	=3
MOT 3/12	keine motorischen Defekte nachweisbar	Leichte bis mittelschwere motorische Koordinationsstörungen	schwere motorische Koordinationsstörungen/ spastische Bedrohung	
DEV 3/12	kein Entwicklungsdefizit	Retardierung von max.2 Monaten (nach Molteno)	Retardierung von >2 Monaten (nach Molteno)	
MEN 3/12	Normale geistige Entwicklung	Eingeschränkte geistige Entwicklung (nach Griffiths)	Stark eingeschränkte geistige Entwicklung (nach Griffiths)	
Seh 3/12	keine Seheinschränkung	leichte Seheinschränkung (Strabismus)	Schwere Seheinschränkung (mangelnde Fixierung)	
Hör 3/12	keine Höreinschränkung	leichte Höreinschränkung (Reaktion auf laute Geräusche)	Schwere Höreinschränkung (keine Geräuschreaktion)	
Epi 3/12	keine Anfälle	Anfälle ohne Therapie	Erfolgreiche antikonvulsive Therapie	fortdauernde Anfälle, trotz Therapie
EEGAV3 EEGAV12	Keine Allgemeinveränderungen	Allgemeinveränderungen vorhanden		

EEGSA3 EEGSA12	Keine hypersynchrone Aktivität erkennbar	Hypersynchrone Aktivität vorhanden Sh-Waves/Sp- Waves und/oder abnorme Rhythmisierung		
Hydro 3/12	kein Hydrozephalus	Ohne Shunt	mit Shunt	
KG 3/12	keine	Verschrieben		
KU 3/12	3...97%	<3%	>97%	

Tabelle 4: Die numerische Codierung für Daten, Ergebnisse und Krankheitsbefunde mit 3 und 12 korrigierten Lebensmonaten

Alter	Motorik
Neu- geborenes	Bauchlage : Kopf herabhängend, Hüften flexiert, Glieder hängen nach unten, Mororeflex nachweisbar Palmare und plantare Greifreflexe
6 Wochen	Etwas Kopfkontrolle, in Bauchlage Kopf zur Seite, Gesäß himmelwärts, Mororeflex noch nachweisbar
3 Monate	Beim Hochziehen zum Sitzen : leichtes/ kein Zurückbleiben des Kopfes Bauchlage : Unterarmstütz, sicheres Kopfheben von der Unterlage, Gesäß flach, rollt sich auf den Rücken
6 Monate	Beim Hochziehen zum Sitzen : aktives Mithelfen Sitzen mit Unterstützung möglich Bauchlage : sicheres Kopf- und Kopfheben mit gestreckten Unterarmen
9 Monate	Freies Sitzen, Fortbewegung in Bauchlage (Drehen, Kriechen, Robben, Rollen)
12 Monate	Stehen mit Festhalten Selbständiges Hochziehen zum Stehen

Tabelle 5: Entwicklungsmeilensteine nach Molteno

1.4.2. Methodik - neurophysiologische Grundlagen und Untersuchungsbaufbau zur Ableitung akustisch evozierter Potentiale:

Neurophysiologische Grundlagen:

Bei einer akustischen Wahrnehmung kommt es nach Transformation der Schallwellen in Mittel- und Innenohr zur Erregung des Nervus vestibulocochlearis. Diese Erregung wird ins Rautenhirn, in die Colliculi inf., ins Corpus geniculatum med. und anschließend in die Gyri temporalis transversi fortgeleitet. Die dabei entstehenden akustisch evozierten elektrischen Potentiale können als Fernpotentiale an der Kopfoberfläche zwischen Mastoid und Vertex mit Elektroden abgeleitet werden. Ermöglicht wird dies durch die elektrische Leitfähigkeit des Hirnmaterials um die Hörbahn (Volumenleitung).

Die dabei auftretenden Wellen entsprechen bestimmten Anteilen der Hörbahn [31] :

- I: distaler Anteil des Nervus vestibulocochlearis
- II: proximaler Anteil des Nervus vestibulocochlearis
- III: Nucleus cochlearis
- IV: Nucleus olivaris
- V: Lemniscus lateralis
- VI: Colliculus inferior
- VII: Corpus geniculatum mediale

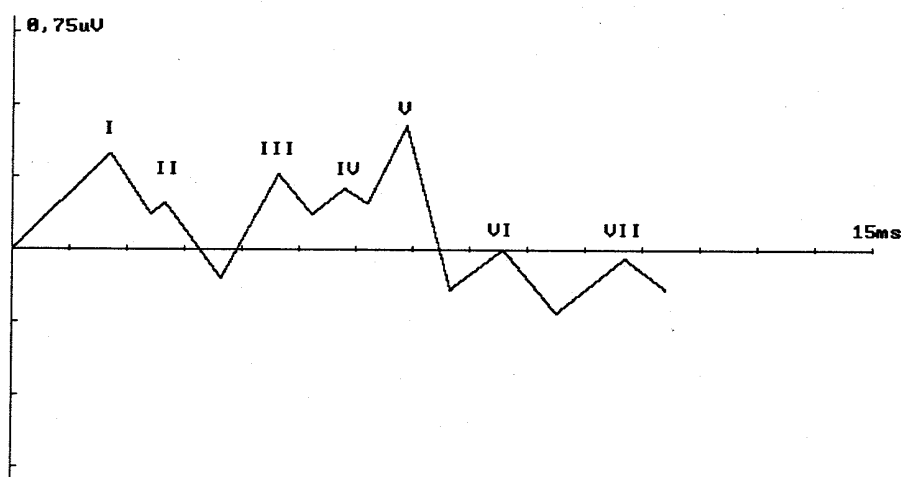


Abbildung 3: Schematisch Darstellung der bei FAEP abgeleiteten Wellen

Die den Wellen VI und VII zugeordneten neuroanatomischen Areale werden bis heute noch diskutiert. Nicht ausgeschlossen ist, dass auch mehrere andere Strukturen daran beteiligt sein könnten [36].

Methodik:

Ein kommerzieller Akustikstimulator (VAEP 1, Fa. Walter, Messelektronik) wird als Reizgenerator verwendet. In ihm werden alternierende Rechteckimpulse, sogenannte Klicks, mit einer Folgefrequenz von 10 pro Sekunde und einer Dauer von 0,1 Millisekunden erzeugt. Dem Patienten werden diese über Kopfhörer (DT 48, Fa. Beyer) unilateral appliziert. Dabei ist die Reizintensität in Schritten von 2,5 dB in einem Bereich von 0 bis max. 100 dB nHL (normal hearing level) wählbar. 0 dB entspricht in dieser Skala einer Lautstärke, die in einem Normalkollektiv von 50% der Probanden eben noch gehört werden kann. Um eine Mitreizung des kontralateralen Ohres über Knochenleitung zu vermeiden, wird die Gegenseite mit 'weißem Rauschen' in einer um 30 dB geringeren Intensität vertäubt. Auf diese artefizielle Vertäubung kann bei Ableitungen im Inkubator verzichtet werden, da hier bereits ein Geräuschpegel von ca. 40-50 dB vorhanden ist. Zur Beurteilung der Potentialform wurde eine relativ hohe, von den Kindern aber noch gut tolerierte Reizintensität von 80 dB gewählt. Da Innenohrstörungen mit Recruitment hierbei dem Nachweis entgehen können, wurde zusätzlich ein leiser Reiz mit 40 dB Intensität gegeben. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Hörstörung wurde darüber hinaus auch die individuelle Schwelle für das Auftreten einer Antwort ermittelt. Alle Registrierungen wurden zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit gemäß den Richtlinien der Gesellschaft für klinische Neurophysiologie jeweils doppelt ausgeführt. Zur Ableitung wurden Silberelektroden in Verbindung mit einem selbsthaftenden Elektrodengel benutzt, eine Technik, die sich auch bei der Durchführung von Langzeit-EEGs bewährt hat (Fa. Nihon-Koden). Die aktive Elektrode (negativ) wird über dem Mastoid positioniert, die Referenzelektrode (positiv) über dem Vertex. Daneben werden zwei Erdungselektroden bifrontal angelegt. Das Signal wird zunächst in einem EEG-Verstärker mit Differenzeingang (UME 48, Fa. Picker-Schwarzer) um den Faktor 2×10^5 ($5 \mu\text{V}/\text{V}$) angehoben und der überlagernde EEG-Anteil in einem Bandpassfilter mit 80 bis 3000 Hz Durchlassbreite (12 dB/Oktave) auf ca. 1/6 reduziert. Der EEG-Anteil beträgt nach Filterung umgerechnet noch etwa $15 \mu\text{V}$ und überlagert die zu messenden Potentiale mit ca. 0,1 bis $1 \mu\text{V}$ noch bei weitem. Zur weiteren Verbesserung des Signal-Störverhältnisses schließt sich daher eine reizsynchrone Mittelung (averaging) über 1000 bis 2000 EEG-Abschnitte an. Das verstärkte Signal wird hierzu in einem Analog-Digital-Wandler (DT 2821, Fa. Data-Translation)

digitalisiert und über DMA (Direct-Memory-Access) dem IBM-kompatiblen Rechner zugeführt. Die Analysezeit (Länge des aufgenommenen EEG- Abschnittes) beträgt 15 Millisekunden bei 512 Punkten.

Bei der Auswertung wurden die Amplituden und Latenzen aller eindeutig abgrenzbaren FAEP-Komponenten mit Hilfe eines Cursors ausgemessen. Das in Turbo-Pascal (Firma Borland) geschriebene Auswerteprogramm erleichterte diese Arbeit durch Abfrage einer vorher festgelegten Reihenfolge der Meßpunkte. Nicht abgrenzbare Potentialkomponenten wurden als "fehlend" gesondert codiert. Diese in eine Ascii File ausgegebenen Daten konnten dann direkt vom verwendeten Statistikprogramm (SPSS) gelesen und verwertet werden.

2. Ergebnis:

2.1. Abhängigkeit der motorischen Entwicklung mit 12 Monaten (MOT12) von Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer:

Die Abhängigkeit der qualitativen motorischen Entwicklung mit 1 Jahr (MOT12) vom Geburtsgewicht ist in Abbildung 4 wiedergegeben.

Je kleiner das Geburtsgewicht um so größer ist der Anteil an Fällen mit einer leichten/mittelschweren ZKS oder mit einer schweren ZKS bis hin zu einer spastischen Bedrohung. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht von <750g liegt dieser Anteil bei 52,6%. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht zwischen 1500g und 2500g ist dieser Anteil am geringsten. Bei Kindern mit einem Geburtsgewicht ≥ 2500 g steigt dieser Anteil wieder an, hervorgerufen durch die ehemaligen Risiko-Neugeborenen.

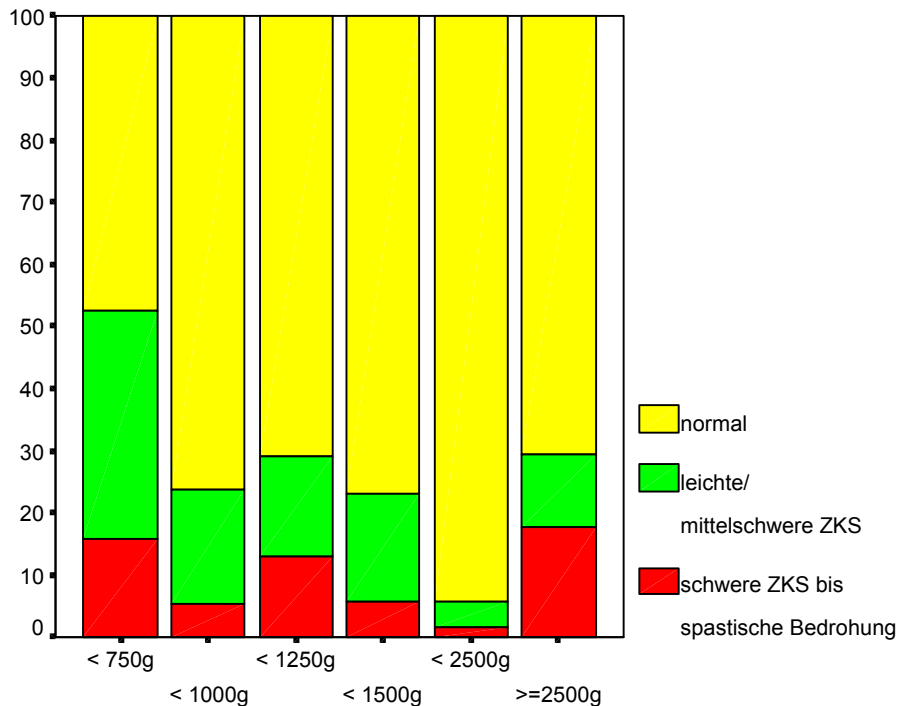


Abbildung 4: Abhängigkeit der qualitativen motorischen Entwicklung mit 12 Monaten (MOT12) von dem Geburtsgewicht (X^2 -Test: $p = 0,003$, $n = 226$)

Für die Schwangerschaftsdauer läßt sich ein ähnlicher Sachverhalt in Abbildung 5 darstellen. Lag die Schwangerschaftsdauer unter der 29. SSW zeigten sich in 50% der Fälle im Alter von 12 Monaten motorische Defizite. Bei einer Schwangerschaftsdauer innerhalb der 35. bis 38. SSW sinkt dieser Anteil auf 14,3% und ab einer Schwangerschaftsdauer länger als

einschließlich 38 SSW gab es sogar keine Fälle mehr zu verzeichnen, bei denen motorische Defizite bei der 12 monatigen Untersuchung diagnostiziert werden konnte.

Je reifer die Kinder, um so geringer der Anteil an leichten/mittelschweren ZKS oder schweren ZKS bis hin zu einer spastischen Bedrohung.

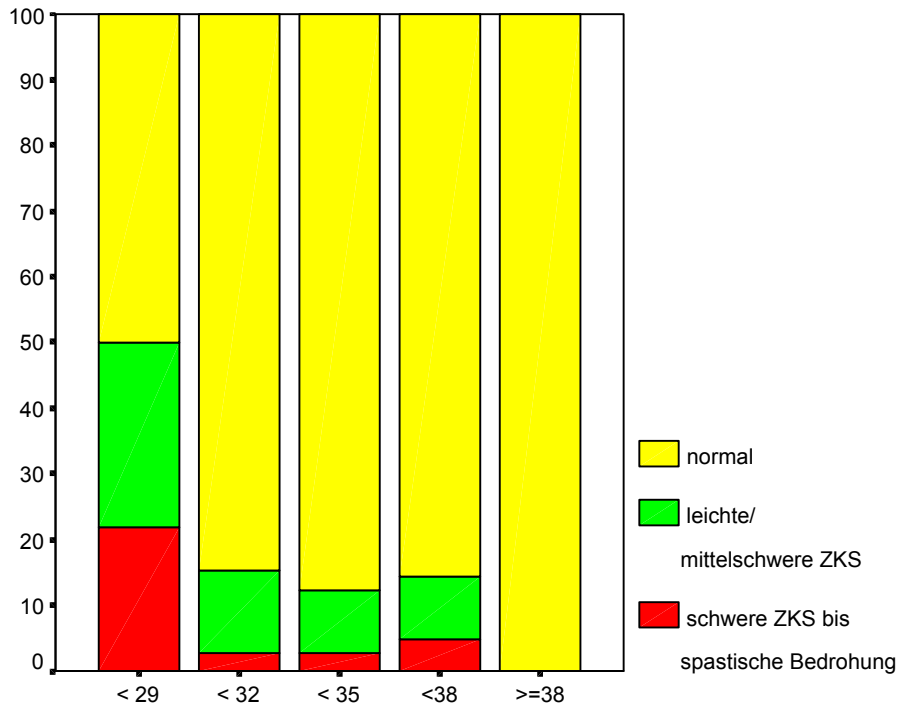


Abbildung 5: Abhängigkeit der motorischen Entwicklung mit 12 Monaten von der Schwangerschaftsdauer (X^2 -Test: $p < 0,001$, $n = 226$)

2.2. Zusammenhang zwischen den einzelnen Untersuchungsergebnissen mit 12 Monaten:

Insgesamt hatten mit 12 Monaten über 60% der Kinder in allen Parametergruppen eine normale Entwicklung bzw. keine pathologischen Befunde (siehe Tabelle 6).

Von den 226 Kindern zeigten 177 (78,3%) bei der neuropädiatrischen Untersuchung mit 12 Monaten eine normale motorische Entwicklung (MOT12). Eine leichte bis mittelschwere ZKS wurde bei 33 (14,6%) und eine schwere ZKS bis hin zu einer spastischen Bedrohung bei 16 (7,1%) Kindern diagnostiziert.

Ähnliches beobachtet man auch bei der Meilensteinentwicklung (DEV12). Hier zeigten 141 (62,4%) Kinder mit 12 Monaten einen normalen Entwicklungsstand, 73 (32,3%) eine statomotorische Retardierung weniger als 2 Monate und 12 (5,3%) eine statomotorische Retardierung mehr als 2 Monate.

Bleibende körperliche Schäden der Sinnesorgane des Hörens oder des Sehens hatten ebenfalls eine geringe Inzidenz. 206 (91,2%) Kinder hatten mit 12 Monaten ein normales

Sehvermögen, 18 (8%) eine leichte Beeinträchtigung im Sinne einer Weit- oder Kurzsichtigkeit bzw. Strabismus und nur bei einem (0,4%) Kind kam es zu einer schweren Beeinträchtigung durch eine retrolentale Fibroplasie.

Bei der Untersuchung des Hörvermögens mit 12 Monaten wiesen nur 4 (1,8%) Kinder eine Schwerhörigkeit auf. Zu einer Taubheit kam es in diesem Kollektiv bei keinem Kind.

Eine Epilepsie, die durch antikonvulsive Therapie erfolgreich behandelt wurde, wurde in 19 (8,4%) Fällen diagnostiziert.

3 (1,3%) Kinder wiesen mit 12 Monaten einen nicht shuntpflichtigen und 7 (3,1%) einen shuntpflichtigen Hydrozephalus auf.

	0	1	2
MOT 12	177 (78,3%)	33 (14,6%)	16 (7,1%)
DEV 12	141 (62,3%)	73 (32,3%)	12 (5,3%)
SEH 12	206 (91,2%)	18 (8,0%)	1 (0,4%)
HOE 12	222 (98,2%)	4 (1,8%)	0
EPI 12	207 (91,6%)	0	19 (8,4%)
HYDRO 12	216 (95,6%)	3 (1,3%)	7 (3,1%)

Tabelle 6: Ergebnisse der Nachuntersuchung mit 12 Monaten

Zwischen den einzelnen Untersuchungsergebnissen mit 12 Monaten läßt sich wie in Tabelle 7 dargestellt in vielen Fällen ein signifikanter Zusammenhang mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ermitteln. Kinder, bei denen beispielsweise mit 12 Monaten eine schwere ZKS diagnostiziert wurde, zeigten in vielen Fällen ebenfalls einen Hydrozephalus und eine Epilepsie.

	MOT12	DEV12	MEN12	SEH12	HOE12	EPI12
MOT12						
DEV12	< 0,001					
MEN12	0,002	< 0,001				
SEH12	0,447	0,001	0,029			
HOE12	0,122	0,701	0,753	0,829		
EPI12	< 0,001	0,006	0,206	0,409	0,541	
HYDRO12	< 0,001	0,035	0,002	0,137	0,910	< 0,001

Tabelle 7: Zusammenhang verschiedener Untersuchungsparameter mit 12 Monaten

2.3. Entwicklung des Kollektivs von der Untersuchung mit 3 Monaten bis zu der mit 12 Monaten:

Beim Vergleich der Entwicklung des Kollektivs mit 3 bis zu der mit 12 Monaten beobachtet man, daß sich bei 103 (46%) Kindern (71+27+5) die mit 3 Monaten erhobene Diagnose bei der Folgeuntersuchung mit 12 Monaten bestätigt.

In 107 (47,7%) Fällen (105+1+1) kam es zu einer Besserung des motorischen Zustandes und in nur 14 (6,2%) Fällen (3+2+9) verschlechterten sich die motorischen Fähigkeiten.

MOT3 \ MOT12	Keine ZKS	Leichte/mittelschwere ZKS	Schwere ZKS bis spastische Bedrohung
Keine ZKS	71 (31,7%)	3 (1,3%)	2 (0,9%)
Leichte/mittelschwere ZKS	105 (46,9%)	27 (12,1%)	9 (4,0%)
Schwere ZKS bis spastische Bedrohung	1 (0,4%)	1 (0,4%)	5 (2,2%)

Tabelle 8: Zusammenhang zwischen den Untersuchungsbefunden bezüglich der Motorik mit 3 und 12 Monaten

Ähnlich läßt sich für sämtliche anderen Parameter eine entsprechende Entwicklung aufzeigen und anhand Abbildung 6 zusammenfassen:

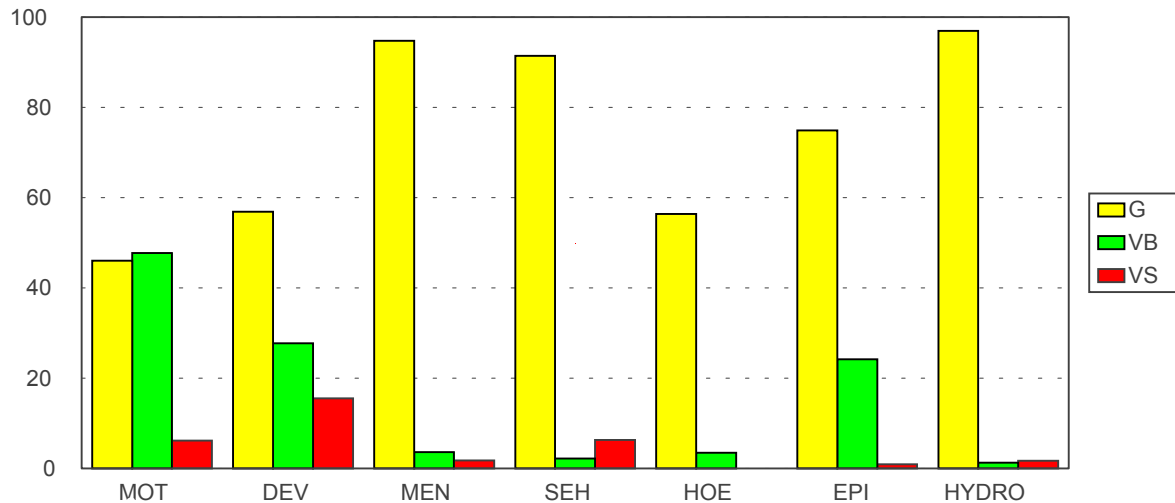


Abbildung 6: Entwicklung der einzelnen Parameter

G = Gleichgebliebener Befund

VB = Verbesserung

VS = Verschlechterung

Der gleichbleibende Anteil ist für alle Parameter sehr hoch, häufig kommt es zu einer Verbesserung der Diagnose und in nur seltenen Fällen zu einer Verschlechterung.

Der höchste Anteil deren diesbezüglicher Zustand sich in den 12 Monaten verbessert hat, kann bei der motorischen Entwicklung, bei der Meilensteinentwicklung und bei der Epilepsieentwicklung beobachtet werden.

2.4. Zusammenhang zwischen den perinatalen Befunden und der Schwangerschaftswoche:

Nicht nur die motorische Entwicklung sondern auch andere perinatale Befunde zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit der Gestationsdauer.

Dies ist in Tabelle 9 dargestellt.

	P-Wert	Kontingenzkoeffizient
Atemnotsyndrom	<0,001	0,499
Ductusligatur	<0,001	0,471
Intracraniale Blutungen	<0,001	0,418
Epilepsie bei Entlassung	<0,001	0,360
Mikrozephalie	<0,001	0,327
Hydrozephalus	0,004	0,301
Perileukomalazie	0,042	0,258
Sepsis/ Meningitis	0,096	0,184

Tabelle 9: Zusammenhang verschiedener perinataler Parameter mit der Gestationsdauer

2.5. Welcher Parameter hat die größte Aussagekraft auf die spätere motorische Entwicklung :

Zunächst einmal wurde für sämtliche Parameter mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests der statistische Zusammenhang mit dem späteren motorischen Outcome mit 12 Monaten berechnet. 8 Parameter zeigten hierbei einen hoch signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$). Um innerhalb dieser 8 Parameter eine genauere Abstufung vornehmen zu können, wurde der Kontingenzkoeffizient hinzugezogen. Danach besitzt der Hydrozephalus (Hydro), gefolgt von der Motorischen Entwicklung mit 3 Monaten (MOT3) und der Intracranialen Hirnblutungen (ICH) die größte Korrelation mit der motorischen Entwicklung mit 12 Monaten. (siehe Abbildung 7)

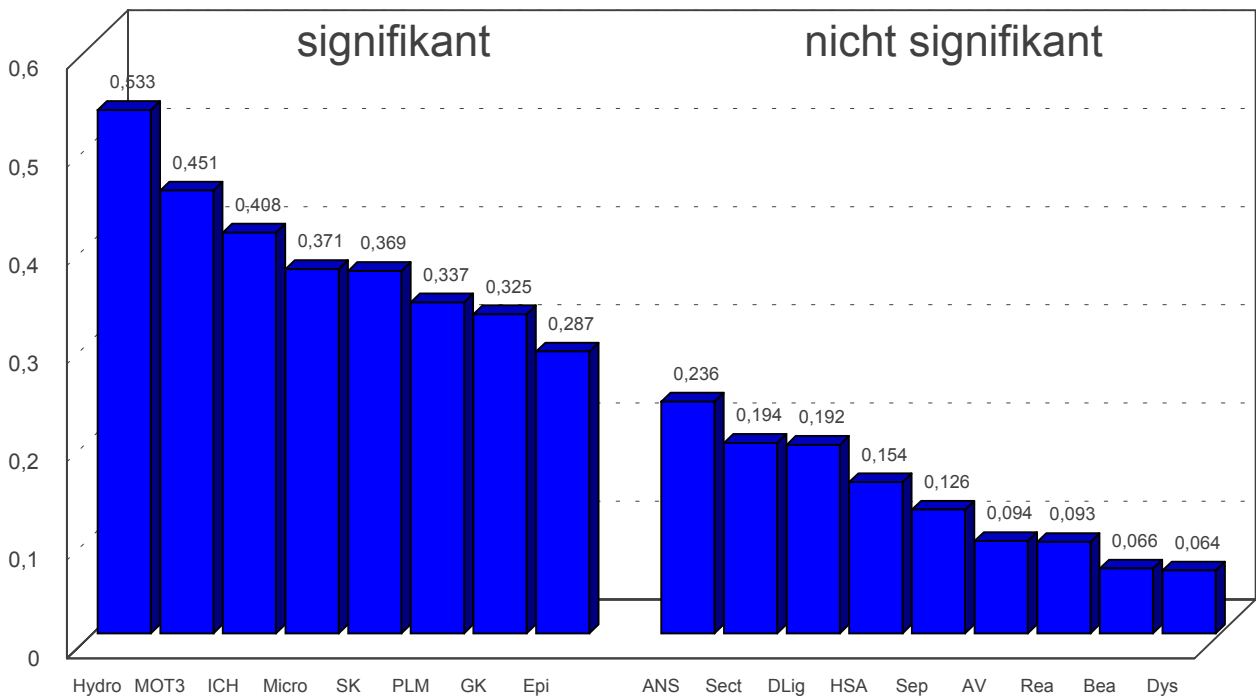


Abbildung 7: Die Kontingenzkoeffizienten für die einzelnen Parameter in Bezug zur Entwicklung mit 12 korrigierten Lebensmonaten

2.6. Auswertung der AEP's:

Bei der neurologischen Bewertung von akustisch evozierten Potentialen muß man zunächst deren Abhängigkeit von einem intakten Hörvermögen berücksichtigen.

Mit abnehmender Intensität kommt es zu einer Erhöhung der Latenzen aller Wellen und zu einer beträchtlichen Änderung der Potentialkonfiguration vor allem der Wellen I und III, nur Welle V ist bis zur Hörschwelle (im Bereich von 2-4 kHz) zu erkennen.

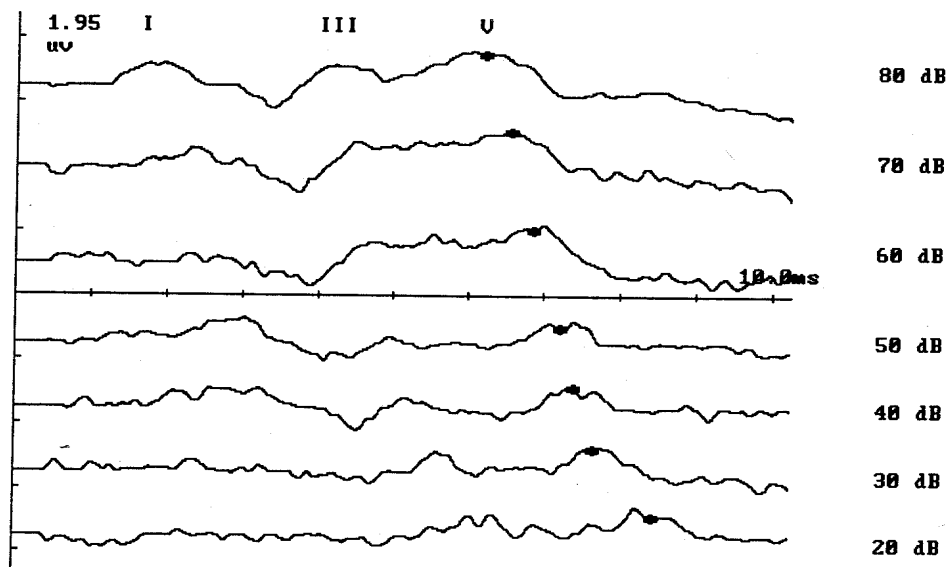


Abbildung 8: FAEP bei verschiedenen Stimulationsintensitäten (Frühgeborene der 32. SSW)

Diese Latenzzunahme kann als L I-Funktion aufgezeichnet werden. Ihre (innenohrbedingte) Steilheit ist bei Frühgeborenen genauso entwickelt wie bei älteren Kindern bzw. bei Erwachsenen.

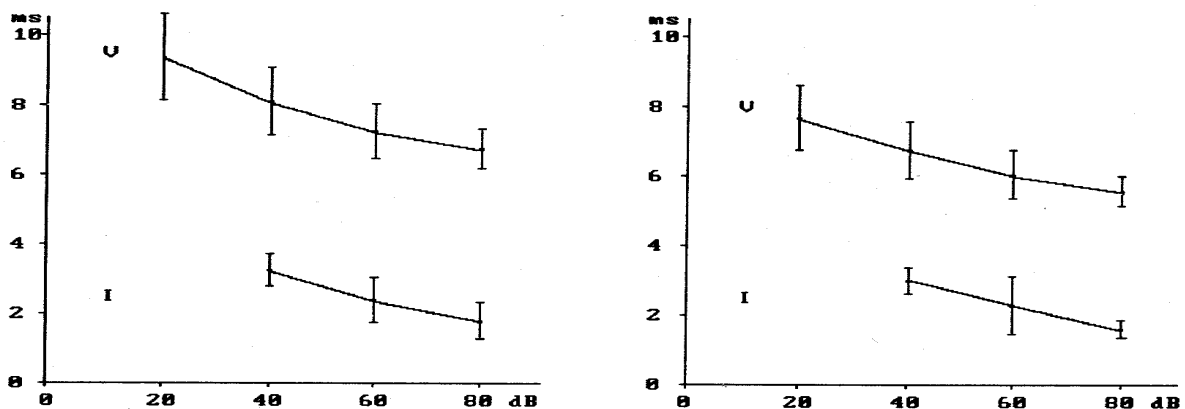


Abbildung 9: Latenzintensitätsfunktion von FAEP bei Neugeborenen und bei Kindern älter als 3 Jahre [31]

Außerdem erlaubt die L I-Funktion eine Unterscheidung zwischen Schalleitungs- und Innenschwerhörigkeit. Während sich bei einer Schalleitungsschwerhörigkeit die L I-Funktion parallel zu höheren Schallintensitäten verschiebt kommt es bei einer Innenschwerhörigkeit zu einer Versteilerung bzw. zu einem Abbruch.

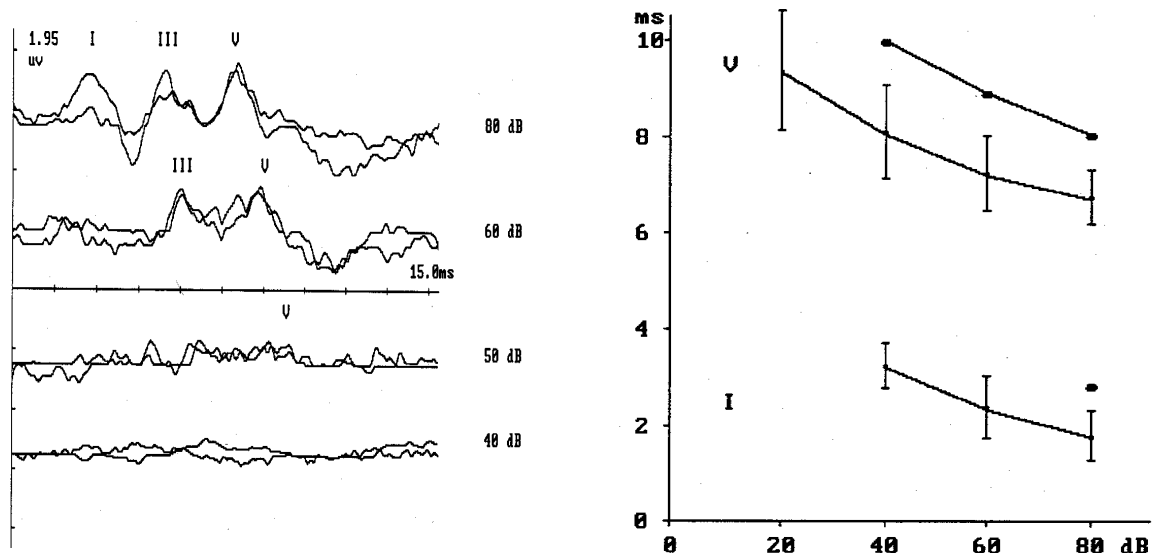


Abbildung 10: FAEP und L I-Funktion bei einem Frühgeborenen der 32. SSW mit Hördefizit.
nach Schwelle und L I-Funktion Schalleitungsschwerhörigkeit von ca. 40 dB

Als audiologisch unauffällig (AEP_{audio}=0) wurden solche Kinder bewertet, bei denen die Latenzzeiten Welle I und V innerhalb von 2 Standardabweichungen oder die Schwelle für die Welle V < 20 dB war. Lagen einseitige Hörminderungen vor wurden sie numerisch als 1, bei beidseitiger als 2 codiert.

Da in dem primären Studienkollektiv nur 4 reifgeborene Kinder (SSW \geq 38 Wochen) waren, wurde für die Beurteilung der prognostischen Aussagekraft der FAEP der Datensatz um 91 Kinder einer früheren Studie [31] erweitert, die nach gleichen Kriterien ausgesucht und abgeleitet wurden.

Alle folgenden Ergebnisse beziehen sich auf diesen somit erweiterten Datensatz von 317 Kindern

2.6.1. AEP audio im Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht und der Schwangerschaftsdauer

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer mit dem Vorhandensein einer Hörminderung, so findet man zwar eine Tendenz zu niedriggewichtigen und unreifen Kindern, jedoch bleibt dieser Zusammenhang gering signifikant (siehe Abbildung 11).

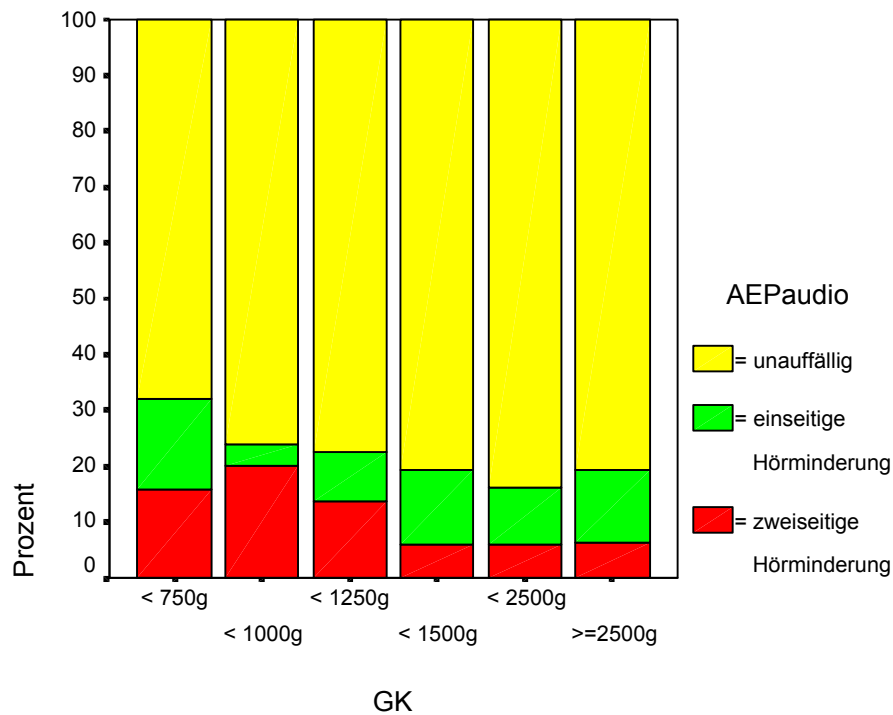


Abbildung 11: Abhängigkeit von AEPaudio von dem Geburtsgewicht (X²-Test: p = 0,188, n = 317)

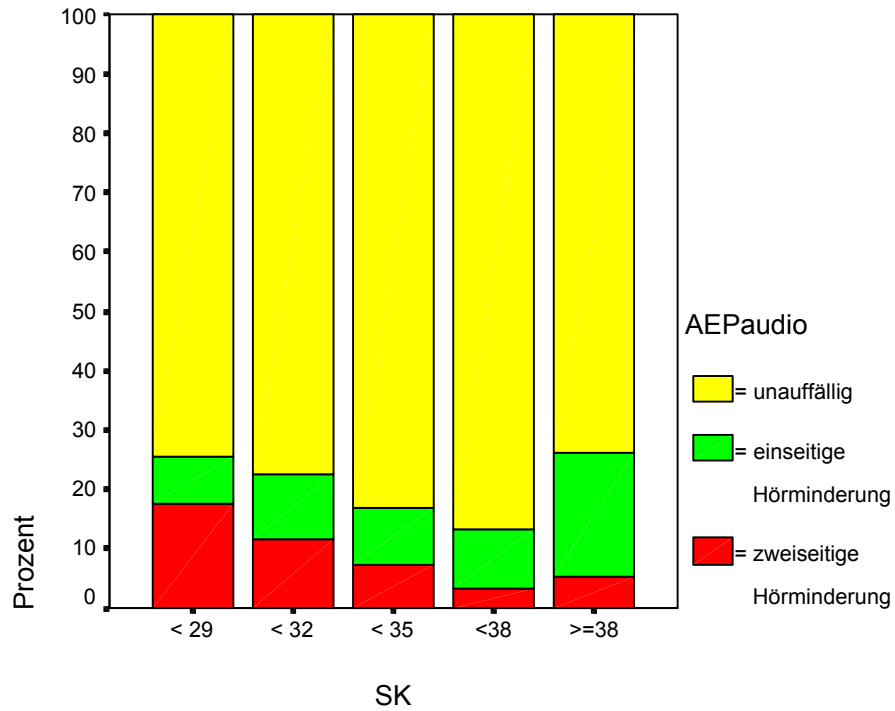


Abbildung 12: Abhängigkeit von AEPaudio von der Schwangerschaftswoche (X^2 -Test: $p = 0,334$, $n = 317$)

Insgesamt leiden 66 (20 %) der Kinder unter einseitiger (33) oder zweiseitiger (33) Schwerhörigkeit. Hierdurch reduziert sich die Anzahl akustisch evozierter Potentiale, die man auf ihre Aussagekraft des neurologischen Outcomes überprüfen kann.

2.6.2. AEP neuro im Zusammenhang mit der motorischen Entwicklung mit 12 Monaten

Überprüft man den Zusammenhang " neurologisch " pathologischer AEP's mit der Schwangerschaftsdauer, stellt man fest, daß FAEP mit pathologischer Potentialkonfiguration bzw. verlängerten Leitzeiten I-III und I/V vor allem bei reifgeborenen bzw. fast reifgeborenen Kindern abgeleitet worden sind wie Abbildung 13 zeigt.

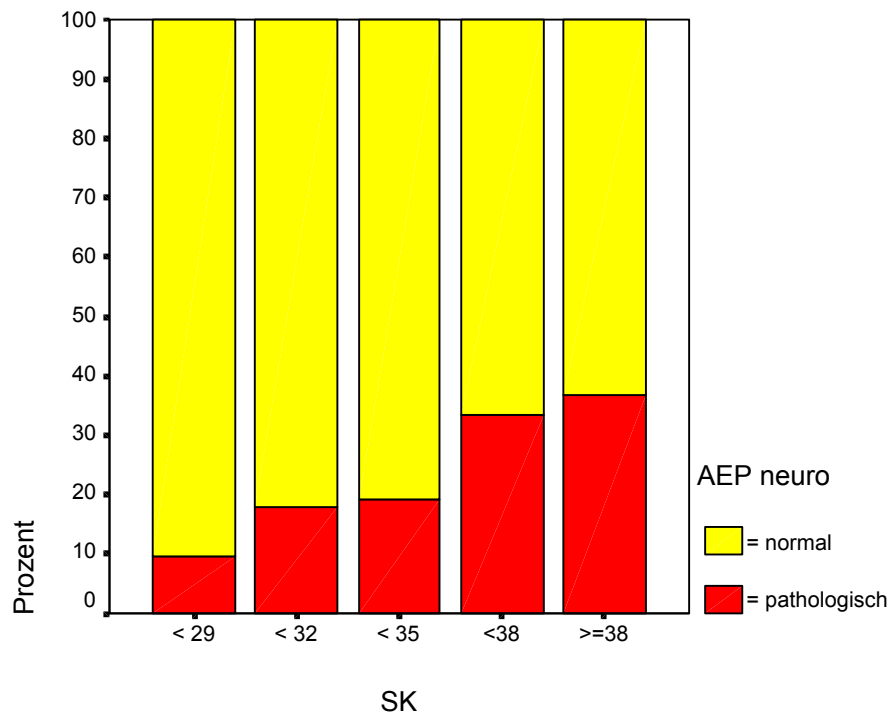


Abbildung 13: Abhängigkeit von AEPneuro von der Schwangerschaftswoche (X^2 -Test: $p = 0,021$, $n = 317$)

Die pathophysiologischen Ursachen für eine mangelhafte motorisch-neurologische Entwicklung unterscheiden sich für Frühgeborene und Reifgeborene. Während bei den Frühgeborenen hierfür hauptsächlich intrakranielle Blutungen verantwortlich gemacht werden, ist dies bei den Reifgeborenen meist die hypoxisch ischämische Enzephalopathie. Aus diesem Grunde soll bei den folgenden Untersuchungen unterschieden werden zwischen Kindern, die vor der 35 SSW und solchen, die danach geboren worden sind.

Überprüft man den Zusammenhang neurologisch-pathologischer AEP's mit der motorischen Entwicklung mit 12 Monaten, stellt man für Kinder, die vor der 35. SSW geboren worden sind ($n = 267$), keine prognostische Aussagekraft fest ($p = 0,998$). Bei Kindern, die später geboren worden sind ($n = 50$), beobachtet man eine signifikante Zunahme ($p = 0,052$) von motorischen Defiziten bei pathologischen AEP- Konfigurationen.

(siehe Abbildung 14 und 15)

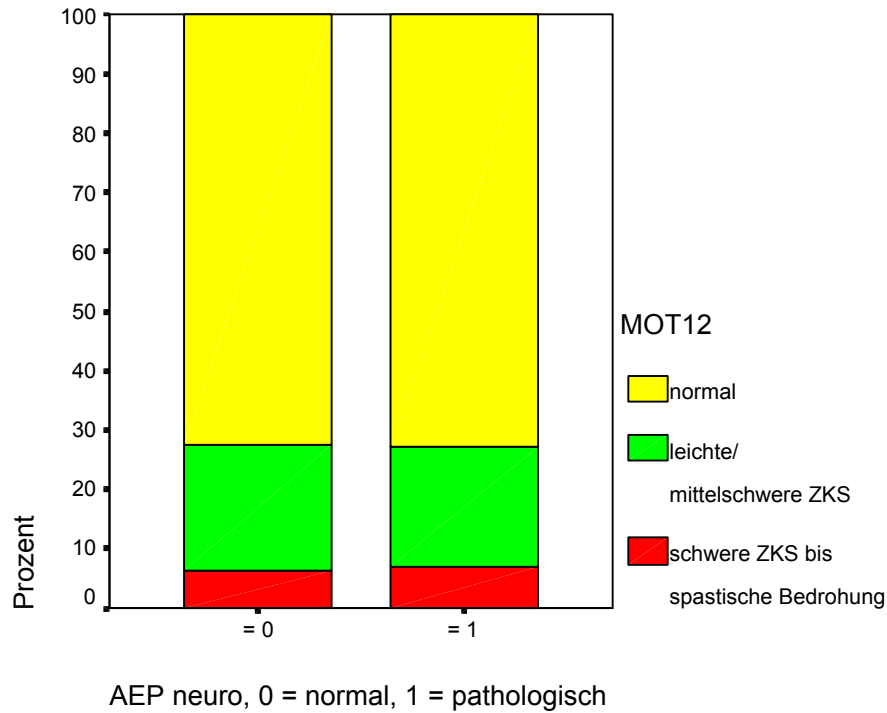


Abbildung 14: Abhängigkeit der neurologischen Entwicklung mit 12 Monaten von AEPneuro für Kinder <35. SSW (X²-Test: p = 0,988, n = 267)

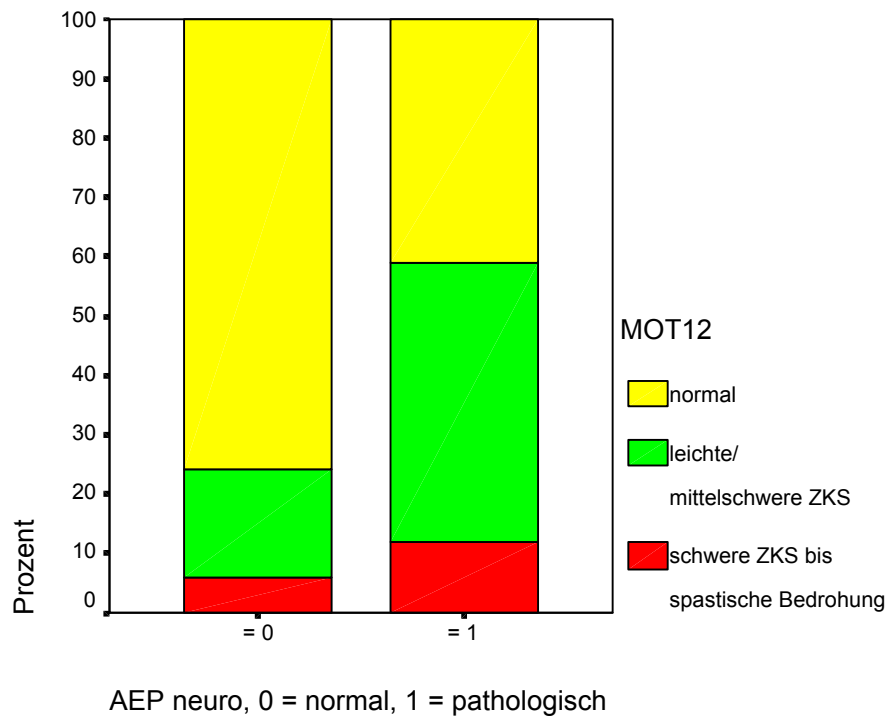


Abbildung 15: Abhängigkeit der neurologischen Entwicklung mit 12 Monaten von AEPneuro für Kinder >=35. SSW (X²-Test: p = 0,052, n = 50)

Betrachtet man die einzelnen Parameter der AEP's, so findet man bei den Kindern ≥ 35 . SSW eine Erhöhung der I-III und der I-V Latenzen mit zunehmender motorischer Einbußen mit 12 Monaten, während sich diese bei den Kindern < 35 . SSW erniedrigen (siehe Abbildungen 16 und 17).

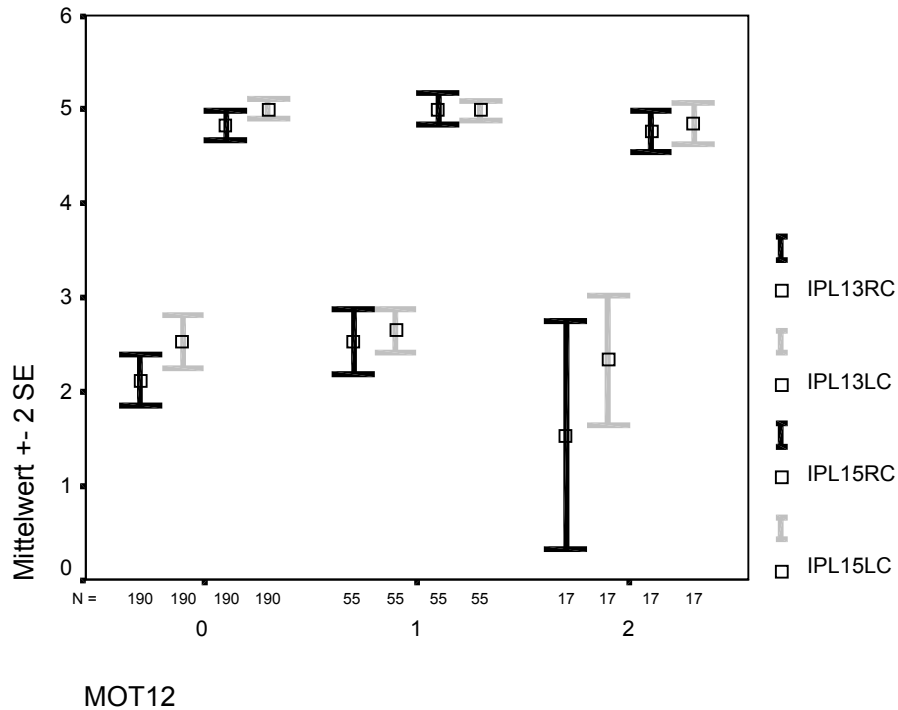
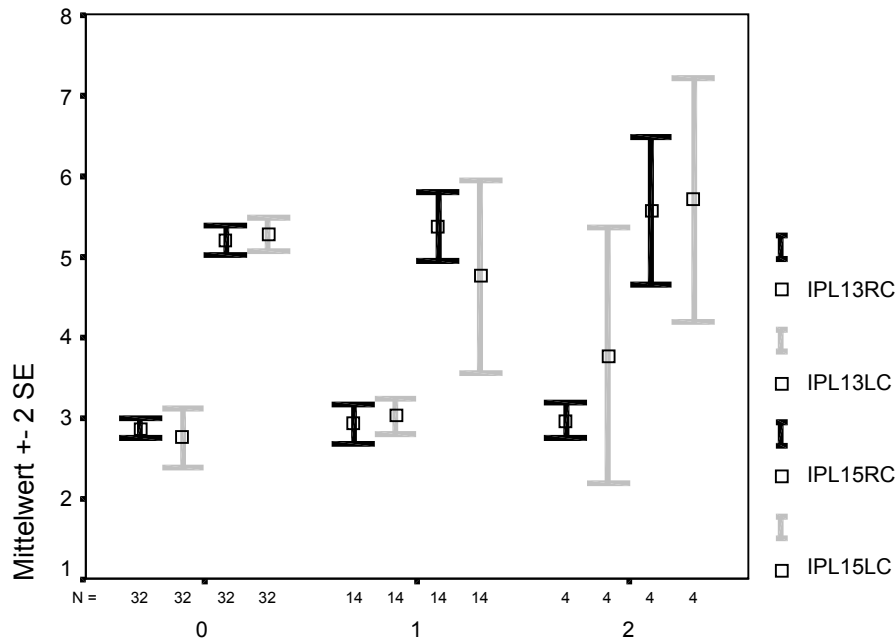


Abbildung 16: Abhängigkeit der neurologischen Entwicklung mit 12 Monaten von den Interpeak-Latenzen I-III und I-V rechts und links für Kinder < 35 . SSW



MOT12

Abbildung 17: Abhängigkeit der neurologischen Entwicklung mit 12 Monaten von den Interpeak-Latenzen I-III und I-V rechts und links für Kinder ≥ 35 . SSW

Die Kinder der Gruppe, die mit 12 Monaten eine schwere ZKS bis hin zu einer spastischen Bedrohung zeigten, waren bei der Ableitung der FAEPs signifikant älter als die der Gruppe, die mit 12 Monaten eine normale oder allenfalls eine leichte/mittelschwere ZKS zeigten. Trotz der initial erfolgten e-funktionellen Alterskorrektur könnte somit ein maskierter Reifungseffekt vorliegen.

2.7. AEP Match

Um dies weiter zu untersuchen wurden abschließend anhand einer gezielten Matchgruppe die einzelnen Latenzen verglichen. Dabei wurde jedem Kind aus der Gruppe mit schwer auffälliger motorischer Beteiligung (MOT12=2) ein Partner mit gleicher Schwangerschaftsdauer, gleichem Alter bei FAEP-Ableitung und normaler Entwicklung (MOT12=0) zugeordnet. Das Ergebnis ist in Abbildung 18 und 19 für die Interpeaklatenzen I-III und I-V für die rechte und linke Seite dargestellt.

Es konnte sich auch hier kein signifikanter Unterschied finden, somit handelt es sich am ehesten um einen maskierten Reifungseffekt.

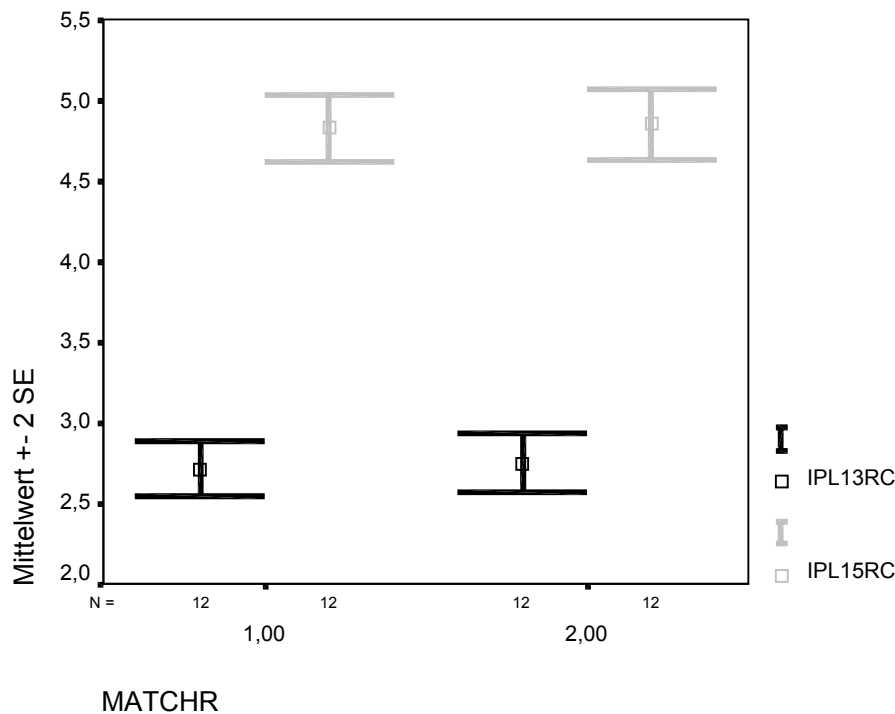


Abbildung 18: Abhängigkeit der motorischen Entwicklung mit 12 Monaten von den Interpeaklatenzen I-III und I-V rechts für die Matchgruppe rechts

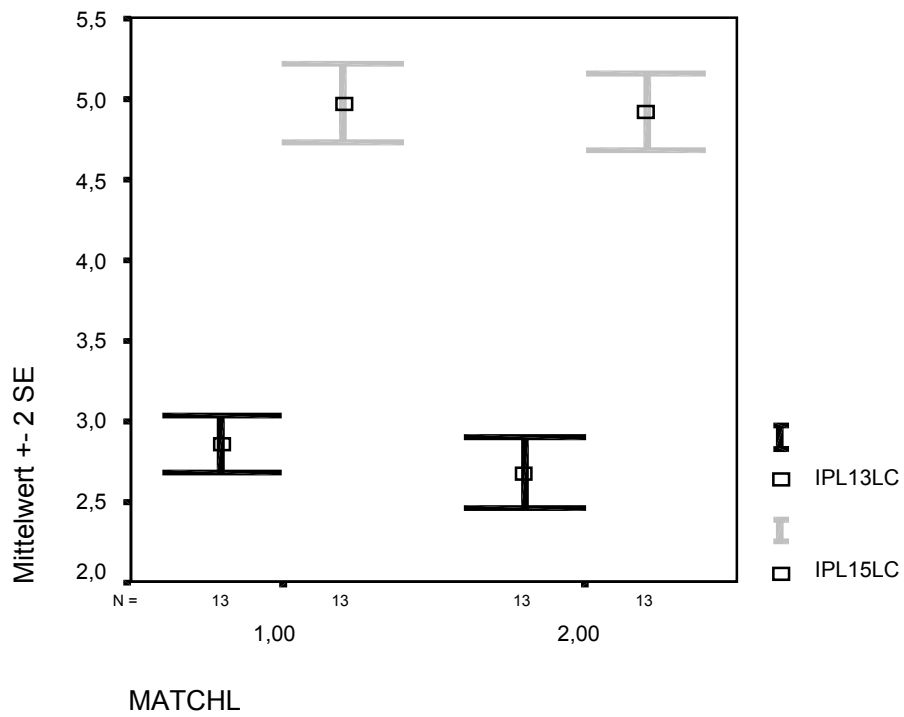


Abbildung19 : Abhängigkeit der motorischen Entwicklung mit 12 Monaten von den Impedanzlatenzen I-III und I-V links für die Matchgruppe links

3. Diskussion :

3.1. Outcome des Kollektivs:

Die Rate der Kinder mit motorischen Defiziten in verschiedenen Ausprägungen innerhalb dieser Studie deckt sich weitgehend mit internationalen Daten. In einer amerikanischen Studie von Volpe [56] zeigten 5-15 % der überlebenden Frühgeborenen mit einem Mangelgewicht < 1500g motorische Defizite bis hin zu schweren zerebralen Lähmungen. Riegel et al. [42] berichten über einen Anteil von 15-20 %.

3.2. Die prognostische Aussagekraft der klinischen Parameter :

Strukturelle Läsionen im Gehirn, wie Hydrozephalus und intrakraniellen Hämorrhagien führen häufig zu einer mangelhaften motorischen Entwicklung [33]. Innerhalb dieser Studie liegt der Hydrozephalus im Vergleich mit den anderen Parametern in Bezug zu seiner Aussagekraft auf die spätere motorische Entwicklung an erster Stelle.

Dieser Befund deckt sich mit einer Studie von Thompsen et al [53] , bei der leichte bis mittelschwere motorische Defizite als Hauptfolge eines frühkindlichen Hydrozephalus bewertet wurde.

Bei Paskan et al [39] wird dagegen neben der maschinellen Beatmung und einem niedrigen Blutdruck den intrakraniellen Hämorrhagien die größte Aussagekraft auf die spätere motorische Entwicklung zugeschrieben.

In einer Arbeit von Bos et al [3] werden durch Ultraschall erkannte periventriculäre Verdichtungen abhängig von der zeitlichen Dauer als wichtiger Faktor für die spätere motorische Entwicklung angesehen.

Generell durch Sonographie diagnostizierte strukturelle Veränderungen im Gehirn ermöglichen mit einer Spezifität von 89,2% und einem negativen Prädikationswert von 90% nach einer Arbeit von Chaudhari et al [4] eine Aussage über die spätere motorische Entwicklung.

Neben diesen anatomischen Strukturveränderungen zeigen funktionell erfassbare frühkindliche Befunde, wie das Auftreten epileptischer Anfälle und die motorische Entwicklung mit 3 Monaten, innerhalb dieser Studie eine große Aussagekraft auf die spätere motorische Entwicklung mit 12 Monaten. Die motorische Entwicklung mit 3 Monaten steht hier im Vergleich mit den anderen Parametern an zweiter Stelle. Eine regelmäßige Untersuchung der

Kinder läßt also auch wenn sie von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist, frühzeitig eine Aussage über die Entwicklung der Kinder zu.

In einer von Dubowitz et al [14] durchgeführten Studie wurde bei 129 Frühgeborenen (<34SSW) in der 40. SSW eine neurologische Untersuchung durchgeführt und deren Ergebnisse mit der späteren Entwicklung mit 12 Monaten verglichen. Von den 62 Kindern, die in der 40. SSW in ihrer neurologischen Entwicklung als normal bezeichnet worden sind, bestätigte sich bei 57 (91%) Kindern diese Diagnose mit 12 Monaten. Von den 39 Kindern, deren neurologische Entwicklung in der 40. SSW als abnormal erkannt wurde, zeigten nur 14 (35%) Kinder mit 12 Monaten eine normale neurologische Entwicklung ($p<0,001$).

Allen und Capute [1] fanden ebenfalls eine hohe Korrelation zwischen einer neonatal durchgeführten Untersuchung und der neuromotorischen Entwicklung mit einem Jahr ($p<0,000001$). Wurde bei der neonatalen Untersuchung, bei der vor allem der Muskeltonus, die Reflexe, die Symmetrie, die Hirnnervenfunktion und akustische bzw. visuelle Fähigkeiten beurteilt wurden, eine Abnormalität festgestellt, zeigten 38% der Kinder mit 12 Monaten eine ZKS und bei 27% kam es zu geringen neuromotorischen Defiziten.

Vergleicht man das Vorhandensein einer Epilepsie bzw. von cerebralen Krampfanfällen bei Entlassung mit der motorischen Entwicklung mit 12 Monaten so zeigt sich, daß von den insgesamt 92 Kindern, die bei Entlassung eine Epilepsie diagnostiziert bekommen haben, 33 (35,9%) Kinder mit 12 Monaten motorische Defizite im Sinne einer leichten bis mittelschweren ZKS bis hin zu einer spastischen Bedrohung aufzuweisen haben ($p<0,001$).

In einer von Okumura et al [37] durchgeführten Studie, in der 183 Frühgeborene untersucht worden sind, zeigte sich, daß EEG - Abnormalitäten im Zusammenhang mit der späteren neurologischen Entwicklung stehen.

Connell et al [6] untersuchten anhand eines Kollektivs aus 275 reifen Neugeborenen und Frühgeborenen, die Assoziation von pathologischen EEG - Untersuchungen mit dem späteren klinischem Outcome. EEGs mit Krampfaktivität, mit oder ohne klinische Zeichen, wobei 55 Kinder cerebrale Krämpfe zeigten, waren assoziiert mit cerebralen Veränderungen bzw. mit einem schlechten klinischem Outcome.

Als die objektivsten und zugleich frühesten Parameter, die von einem Kind erfaßt werden können, gelten Geburtsgewicht und Schwangerschaftsdauer. Da sie die Reife und die körperliche Konstitution widerspiegeln haben sie, wie auch in dieser Studie feststellbar eine hohe Korrelation zur späteren motorischen Entwicklung ($p<0,001$) und stehen an fünfter (SK) und an siebter (GK) Stelle im Vergleich mit den anderen Parametern.

Eine von Goepfert et al [19] durchgeführte Studie an Kindern mit besonders geringem Geburtsgewicht ($\leq 1000\text{g}$) zeigte hierfür ebenfalls eine Korrelation ($p < 0,01$). Von den 486 Kindern wurde bei 57 (14%) mit 12 Monaten neurologische Defizite diagnostiziert.

3.3. Die prognostische Aussagekraft von AEPs

Neurologisch-pathologische FAEPs wurden innerhalb dieser Studie hauptsächlich bei Reifgeborenen und Fast-Reifgeborenen diagnostiziert. Da sich aber neuromotorische Defizite im Gegensatz dazu primär bei den Frühgeborenen ausgebildet hatten, zeigt sich bereits hier, daß innerhalb dieser Studie FAEPs keine gute Aussagekraft für die spätere motorische Entwicklung speziell bei Frühgeborenen haben. Dies deckt sich weitgehend mit der neueren Literatur.

Bei einer von Paskan et al. [38] an 81 Frühgeborenen durchgeführten Studie kam man zu dem Ergebnis, daß neonatale FAEP's zwar außergewöhnlich gut zur Diagnose von Hörschäden geeignet sind, eine Aussage zur neurologisch-motorischen Entwicklung mit 5 Jahren allerdings nur begrenzt möglich ist.

Bei Fawer et al. [15] gingen intraventrikuläre Hämorrhagien in 80,95% , ein Apnoesyndrom in 62,5% und ein abnormaler Muskeltonus in 53,85% der Fälle mit einem abnormalen FAEP einher. Hierbei wurde gezielt eine Gruppe Kinder untersucht, die perinatal neurologisch auffällig waren. Nicht nur die neurologische Auffälligkeit spielt wahrscheinlich eine Rolle für ein pathologisches FAEP sondern auch dessen Ursache.

Wilken et al. [58] konnte in seiner Studie bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von weniger als 1500g auch keinen Zusammenhang zwischen den perinatal gemessenen AEPs und der neurologischen Entwicklung mit 12 Monaten erkennen. Er begründet dies durch die große Variabilität und die Abhängigkeit von der Reife des Gehirns und des Respirationstraktes.

Diese Abhängigkeit von der Reife des Respirationstraktes konnte auch in einer Studie von Friss et al. [16] festgestellt werden. Bei 12 gesunden Frühgeborenen leitet man AEPs ab, sowohl bei normaler Beatmung und bei 8 prozentige CO₂ Beatmung. Unter dem Einfluß von 8 prozentiger CO₂ Beatmung verlängerten sich die Latenz von Welle V und die Interpeak Latenz III-V.

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Wellen und vor allem getrennt für Kinder, die vor der 35. SSW bzw. später geboren worden sind, zeigt sich, daß bei den FAEP's für die Reifgeborenen eine Verlängerung der Latenzen parallel zu Entwicklung motorischer Defizite gemessen werden kann, wogegen bei den Frühgeborenen eher eine Verkürzung dieser

Latenzen stattfindet. Diese Beobachtung deckt sich mit einer Arbeit von Jiang-ZD [25], der diese Veränderung dem früheren Einfluß der akustischen Umwelt zuschreibt. Es stellt sich nun die Frage, ob die Kinetik der Reifung für die FAEP's (0,08 ms/Monat), die hier verwendet worden ist, richtig ist. Vielleicht sind die beobachteten Unterschiede von 0,2-0,3 ms der noch nicht endgültig geklärten Reifungskinetik zuzuschreiben. Bei einem Blick in die neuere Literatur findet man allerdings ähnlich Zahlenwerte.

Fujita	0.08	(2-4 months)	[17]
Ken-Dror	0.08	(36-42 weeks)	[27]
Lauffer	0.08	(38-42 weeks)	[32]
Fawer	0.09	(36-40 weeks)	[15]
Hyde	0.1	(2-4 months)	[23]
Rotteveel	0.13	(0-3 months)	[43]
Gafni	0.14	(0-3 months)	[18]
Cohen	0.15	(38-42 weeks)	[5]
Krumholz	0.39	(25-39 weeks)	[29]
Vles	0.44	(34-40 weeks)	[55]

Tabelle 10: Reifung von neonatalen IPL I-V (ms / month)

Allerdings werden auch Werte angegeben, die deutlich höher liegen und somit einen maskierten Reifungseffekt erklären könnten.

Unumstritten ist dagegen die außergewöhnliche Aussagekraft von AEPs zur Überprüfung des Gehörs. Gerade weil AEP-Untersuchungen objektiv sind und nicht invasiv ist stellen sie ein wichtige Untersuchungsmethode bei Kindern dar. Eine von Savic et al. [45] publizierte Arbeit, die sich mit einem von Januar 1992 – Dezember 1995 zusammengetragenen Kollektiv von 89 Kindern beschäftigt, zeigt wie wichtig und sinnvoll AEPs zur Gehörerefassung sind.

Neben den akustisch evozierten Potentialen werden visuell (VEP) und somatosensorisch (SEP) evozierte Potentiale zur frühkindlichen funktionellen Hirndiagnostik eingesetzt.

SEPs haben, obgleich im Vergleich mit der Hirn-Sonographie geringer, einen hohen Stellenwert in der Aussagekraft auf die neurologische Entwicklung.

In einer Arbeit von de-Vries-LS et al. [57] wurden SEPs mit der Hirnsonographie verglichen. An 126 Frühgeborenen (≤ 34 SSW) wurden SEP-Latenzen am Nervus Medianus ermittelt und mit Hilfe der Hirnsonographie Intrakranielle Hämorrhagien und zystische Perileukomalazie diagnostiziert. Im Vergleich dieser beiden Untersuchungsmethoden ergab sich für die SEPs eine hohe Spezifität von 92% und eine niedrige Sensitivität von 44% für die Hirnsonographie entsprechend 83,1% und 73,6%.

Eine später von Pierrat-V et al. [40] publizierte Arbeit beschäftigt sich mit einem Kollektiv von 39 Frühgeborenen. Es wurden SEPs notiert, unterschieden zwischen Nervus Medianus und Nervus Tibialis post. stimuliert. Der Vergleich mit der Hirnsonographie im Hinblick auf die Aussagekraft der neurologischen Entwicklung macht deutlich, daß zwar die Nervus Tibialis Stimulation der Nervus Medianus Stimulation überlegen ist, die Hirnsonographie dagegen beides. Dies liegt vor allem an falsch positiven Ergebnissen bei der Nervus tibialis Stimulation, die zu einer Sensitivität von 95,6% und einer Spezifität von 50% führten.

Vergleicht man dagegen SEPs mit AEPs so sind SEPs nach der neuesten Literatur den AEPs überlegen.

Taylor et al. [51] zeigten in ihrer Arbeit, daß SEPs eine bessere Aussagekraft gegenüber AEPs haben, man diese deshalb sicherlich zur Ergänzung zur neurologischen Untersuchung hinzuziehen sollte.

Scalais et al. [46] führten eine Vergleichsstudie an 40 hypoxisch-ischämisch Reif- bzw. Fastreifgeborenen durch und kam zu dem Ergebnis, daß vor allem SEPs und VEPs bei Kindern mit Asphyxie eine sehr große Aussagekraft haben und AEPs eher eine geringe. Normale SEPs und VEPs korrelierten in 100% ($p < 0,001$) der Fälle mit einem normalen neurologischen Outcome im korrigierten Alter von 24 Monaten. Abnormale SEPs und VEPs dagegen waren nicht assoziiert mit einem normalen Outcome ($p < 0,0001$). AEPs im Vergleich ließen zwar im abnormalen Fall die Aussage auf eine wahrscheinlich mangelhafte neurologische Entwicklung zu, allerdings ließen normale AEPs nicht den Rückschluß zu, daß sich die Kinder neurologisch normal entwickeln würden.

In einer Gegenüberstellung der Aussagekraft von AEPs und VEPs von Taylor et al. [52] wurden den AEPs dagegen eine bessere Aussagekraft beigemessen. An einem Kollektiv von 47 Kindern wurden innerhalb der ersten 3 Monate VEPs und AEPs notiert und mit zwei Monaten eine neurologische Untersuchung durchgeführt. Kinder mit einem normalen AEP zeigten in 81% der Fälle eine normale neurologische Entwicklung, normale VEPs in 63%. Wiesen die Kinder abnormale AEPs auf, wurde später bei 87% eine mangelhafte neurologische Entwicklung festgestellt, bei abnormalen VEPs 71%.

4. Zusammenfassung:

Frühgeborene und Neugeborene mit perinatalen Risikofaktoren besitzen ein deutlich erhöhtes Risiko für spätere Störungen der motorischen und psychomotorischen Entwicklung. Aufgrund der höheren Plastizität des kindlichen Gehirns ist eine frühzeitige Therapie erfolgversprechend und sinnvoll. Hieraus folgt die Notwendigkeit der Früherkennung. Möglichkeiten hierfür sind regelmäßige neuropädiatrische Follow-ups, bildgebende Verfahren wie MRT, Ultraschall und CT sowie funktionelle Methoden wie Dopplersonographie, EEG und evozierte Potentiale.

Seit den 70er Jahre sind FAEPs für die Diagnose von Hörstörungen und Leitungsstörungen im Hirnstamm etabliert. Der Vorteil für pädiatrische Patienten besteht darin, daß eine Ableitung in Sedierung möglich und eine aktive Mitarbeit nicht erforderlich ist. Seit den 80er Jahren werden FAEPs auch bei Früh- und Neugeborenen als diagnostisches Tool für Hörstörungen und Outcome eingesetzt. Dabei ist der Einsatz im Rahmen der Hördiagnostik unumstritten. Für das Outcome ist der Nutzen bei reifen Neugeborenen bewiesen, bei Frühgeborenen noch in der Diskussion.

Ziel dieser Arbeit war es, den prognostischen Wert neonatal abgeleiteter FAEP für das Outcome im korrigierten Alter von 12-15 Monaten bei Früh- und Neugeborenen mit perinatalen Risikofaktoren zu ermitteln. Im weiteren sollte die Beobachtung „besserer“ neonataler FAEP bei Frühgeborenen unter 35 SSW mit späteren Entwicklungsstörungen überprüft werden.

Ergebnisse dieser Studie:

Von den 226 untersuchten Kindern zeigten 179 (79,2%) ein normales neuromotorisches Outcome mit 12 Monaten, 31 (13,7%) eine leichte bis mittelschwere ZKS und 16 (7,1%) eine schwere ZKS bis hin zu einer spastischen Bedrohung.

Beim Vergleich der Untersuchungsergebnisse mit 3 und 12 Monaten beobachtet man bei der qualitativen motorischen Entwicklung, der Meilensteinentwicklung und bezüglich der Rate von Kindern mit cerebralen Krampfanfällen eine deutliche Verbesserungstendenz. In den Parametern motorische Entwicklung, Meilensteinentwicklung und Sehvermögen waren allerdings auch in wenigen Fällen Verschlechterungen zu beobachten. Lediglich etwa die Hälfte der Kinder zeigte bereits mit 3 Monaten den späteren Entwicklungsstatus. Hieraus

folgt, daß für die hier untersuchten Parameter Verlaufsuntersuchungen bis zum korrigierten Alter von 12 Monaten unbedingt erforderlich sind.

Der Chi-Quadrat-Test zeigt für bestimmte klinische Parameter einen hoch signifikanten Zusammenhang ($p < 0,001$) in Bezug auf die motorische Entwicklung mit 12 Monaten, anhand der Kontingenzkoeffizienten kann man in dieser Gruppe eine Wertung vornehmen:

Die Entwicklung eines Hydrozephalus (0,533) hat die größte Aussagekraft auf die spätere motorische Entwicklung, vor dem motorischen Status mit 3 Monaten (0,451), den intracraniellen Hämorrhagien (0,408), der Microcephalie (0,371), der Schwangerschaftsdauer (0,369), der periventriculären Leukomalazie (0,337), dem Geburtsgewicht (0,325) und dem Auftreten cerebraler Krampfanfälle (0,287).

Für die neuromotorische Prognose mit Hilfe der FAEPs läßt sich bei den reifen Neugeborenen ein grenzwertig signifikanter Zusammenhang ($p = 0,05$) erkennen, bei den Frühgeborenen unter 35 SSW dagegen kann keine Prognose mit Hilfe der FAEPs gemacht werden.

Zur Untersuchung der Leitzeitverkürzung bei Frühgeborenen unter 35 SSW mit späterer pathologischer motorischer Entwicklung wurden abschließend anhand von matched pairs die Interpeaklatenzen I-III und I-V verglichen. Dabei wurde jedem Kind aus der Gruppe mit pathologischer motorischer Entwicklung ($MOT_{12} = 2$) ein Partner mit gleicher Schwangerschaftsdauer, gleichem Alter bei FAEP-Ableitung und normaler Entwicklung ($MOT_{12} = 0$) zugeordnet. Hierbei trat zwar wiederum ein minimaler Trend zu kürzeren Leitzeiten auf, er erreichte jedoch keine statistische Signifikanz. Es handelt sich somit am ehesten um einen maskierten Reifungseffekt durch ein zwar nur geringgradig aber doch signifikant höheres Alter bei der Ableitung der FAEP in der Gruppe mit späterer Beeinträchtigung.

Initial zeigte sich bei der Ableitung der FAEPs bei 66 (20,8%) der Kinder eine einseitige, bzw. beidseitige Hörstörung. Es handelte sich dabei in den meisten Fällen um Schalleitungsstörungen mit guter Remissionstendenz. Bei der klinischen Untersuchung des Hörvermögens mit 12 Monaten wiesen nur 4 (1,8%) Kinder eine Schwerhörigkeit auf. Zu einer Taubheit kam es in diesem Kollektiv bei keinem Kind.

Nach diesen Ergebnissen sind FAEP für die Entwicklungsprognose von reifen Neugeborenen grenzwertig signifikant, für Frühgeborene unter 35 Wochen Gestationsdauer dagegen als prognostischer Faktor ohne Wert. Sie sind weiterhin unverzichtbar bei der objektiven Audiometrie bei Frühgeborenen und Neugeborenen (zusammen und in Ergänzung zur EOAE).

5. Literaturverzeichnis :

1. Allen, M.C.; Capute, A.J.; Neonatal neurodevelopmental examination as a predictor of neuromotor outcome in premature infants; *Pediatrics* (1989 Apr) 83 (4): 498-506
2. Borradori , C.; Fawer, C.-L.; Buclin, T.; Calame, A. ; Risk Factors Of Sensorial Hearing Loss in Preterm Infants; *Biology of the neonate* 71 (1997):1-10
3. Bos, A.F.; Martijn, A.; Okken, A.; Prechtl, H.F.R; Quality of general movements in preterm infants with periventricular echodensities; *Acta Paediatr* (1998) 87: 328-35
4. Chaudhari, S.; Kinare, A.S.; Kumar, R.; Pandit, A.N.; Deshpande, M.; Ultrasonography of the brain in preterm infants and the correlation with neurodevelopmental outcome; *Indian-Pediatr* (1995 Jul) 32 (7): 735-42
5. Cohen, B.A.; Kovnar, E.H.; Chadi, R.; Graham, M.; Brainstem auditory evoked potentials in normal term and premature infants; *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (1987) 27: 469-480
6. Connell, J.;Oozeer, R.;de Vries, L.;Dubowitz, L.M.;Dubowitz, V.;Continuous EEG monitoring of neonatal seizures: diagnostic and prognostic considerations; *Arch Dis Child.* (1989 Apr) 64(4):452-8 (abstract)
7. Cramer SC.; Functional magnetic resonance imaging in stroke recovery ; *Phys Med Rehabil Clin N Am* (2003 Feb) 14(1 Suppl): 47-55 (abstract)
8. Davis, H.; Davis, P.A. ; Loomis, A.P. , Harvey, E.N. ; Hobert,G.; Electrical reactions of the human brain to auditory stimulation during sleep; *J. Neurophysiol.* 2 (1939): 500-514
9. Davis, H.; Hirsch, S.K.; Shelnutt, J.; Bower, C.; Further validation of evoked response audiometry (ERA); *J. Speech Hear.Res.* 10 (1967): 717-732
10. Davis, P. A.; Effects of acoustic stimuli on the waking human brain; *J. Neurophysiol.* 2 (1939): 494-499

11. Dawson, G.D.; A summation technique for detecting small signals in a large irregular background; *J. Physiol.* 115 (1951): 2-3
12. Dawson, G.D.; A summation technique for the detection of small evoked potentials. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 6 (1954): 65-84
13. Den Ouden, L.; Verloove- Vanhorick S.P.; van Zeben-van der Aa, D.M.; Brand, R.; Ruys, J.H.; Neonatal Neurological Dysfunction in a Cohort of Very Preterm and/or Very Low Birthweight Infants- Relation to Other Perinatal Factors and Outcome at 2 Years; *Neuropediatrics* 21 (1990): 66-71
14. Dubowitz, L.M.; Dubowitz, V.; Palmer, P.G.; Miller, G.; Fawer, C.L.; Levene, M.I.; Correlation of neurological assesment in the preterm newborn infant with outcome at 1 year; *J-Pediatr.* (1984 Sep) 105 (3): 452-6
15. Fawer, C.-L.; Dubowitz, L.M.S; Levene, M.I.; Dubowitz, V.; Auditory brainstem responses in neurologically abnormal infants; *Neuropediatrics* 14 (1983): 88-92
16. Friss, H.E.; Wavrek, D.; Martin, W.H.; Wolfson, M.R.; Brain-stem auditory evoked responses to hypercarbia in preterm infants; *Electroencephalogr-Clin-Neurophysiol.* (1994 May) 90(5): 331-6 (abstract)
17. Fujita, A.; Hyde, M.L.; Alberti, P.W.; ABR latency in infants: properties and applications of various measures; *Acta oto-lar.* (1999) 111: 53-60
18. Gafni, M.; Sohmer, H.; Gross, S.; Weizman, Z.; Robinson, M.J.; Analysis of auditory nerve brainstem responses (ABR) in neonates and very young infants; *Archs Oto-Rhino-Lar.* (1980) 229: 167-174
19. Goepfert, A.R.; Goldenberg, R.L.; Hauth, J.C.; Bottoms, S.F.; Iams, J.D.; Mercer, B.; MacPherson, C.A.; Moawad, A.H.; VanDorsten, J.P.; Thurnau, G.R.; Obstetrical determinants of neonatal neurological morbidity in \geq 1000-gram infants; *Am J Perinatol* (1999) 16 (1): 33-42

20. Hadders-Algra, M.; Huisjes, H.J.; Touwen, B.C.L.; Preterm or small- for-gestational-age infants; *European journal of Pediatrics* 147 (1988): 460-467
21. Handzic J, Subotic R, Sprem N, Bagatin M.; Hearing disorders in patients with cleft lip and palate; *Chir Maxillofac Plast* (1989) 19(1-3):19-23 (abstract)
22. Hassmann E, Skotnicka B, Midro AT, Musiatowicz M.; Distortion products otoacoustic emissions in diagnosis of hearing loss in Down syndrome; *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* (1998 Oct 15) 45(3):199-206 (abstract)
23. Hyde, L.M.; Natsumoto, N.; Alberti, P.W.; The normativ basis for click and frequency-specific BERA in high-risk infants; *Acta oto-lar.* (1987) 103: 602-611
24. Jewett, D. C.; Williston, J.S.; Auditory-evoked far fields averaged from the scalp of humans; *Brain* 94 (1971): 681-696
25. Jiang, Z.D.; Maturation of the auditory brainstem in low risk-preterm infants: a comparison with age-matched full term infants up to 6 years; *Early-Hum-Dev.* (1995 May 12) 42(1): 49-65
26. Keidel, W.D.; Spreng, M.; Neurophysiological evidence for the Stevens power funcion in man; *J. acoust. Soc. Am.* 38 (1965): 191-195
27. Ken-Dror, A.; Pratt, H.; Zeltzer, M.; Sujov, P.; Katzir, J.; Benderle, A.; Auditory brain-stem evoked potentials to clicks at different presentation rates: estimating maturation of preterm neonates; *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* (1987) 68: 209-218
28. Kornmüller, A.E.; Bioelektrische Erscheinungen architektonischer Felder; *Dt. Z. Nerv. Heilk.* 130 (1933): 44-60
29. Krumholz A.; Felix, J.K.; Goldstein, P.J.; McKenzie, E.; Maturation of the brainstem auditory evoked potential in premature infants; *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* (1985) 62: 124-133

30. Kuenzle, Ch.; Baenziger, O.; Martin, E. ; Thun- Hohenstein, L.; Steinlin, M.; Good M.; Fanconi, S.; Boltshauser, E.; Largo, R.H.; Prognostic Value of Early MR Imaging in Term Infants with Severe Perinatal Asphyxia; *Neuropediatrics* 25 (1994) 191-200
31. Lauffer, H.; Über die Aussagekraft akustisch evozierter Hirnstammpotentiale bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit perinatelen Risikofaktoren
32. Lauffer, H.; Wenzel, D. : Brainstem acoustic evoked responses: maturational aspects from cochlea to midbrain, *Neuropediatrics* (1989) 21: 59-61
33. Lebeer J.; Rijke R.; Ecology of development in children with brain impairment; *Child Care Health Dev* (2003 Mar) 29(2):131-40 (abstract)
34. Majnemer, A.; RosenblattB.; Prediction of outcome at school entry in neonatal intensive care unit survivors, with use of clinical and electrophysiologic techniques; International Child Neurology Association, San Francisco, California, (October 1994)
35. Majnemer, A.; Rosenblatt, B.; Riley, P.; Prognostic significance of the auditory brainstem evoked response in high risk neonates; *Devl Med. Child Neur*, 30 (1988): 43-52
36. Moeller, A. R.; Janetta, P.J.; Sekhar, L.N.; Contributions from auditory nerve to the brainstem auditory evoked potentials: results of intracranial recording in man; *Elektroencephalography and Neurophysiology* 71 (1988): 198-211
37. Okumura, A.; Hayakawa, F.; Kato, T.; Kuno, K.; Watanabe K.; Developmental outcome and types of chronic-stage EEG abnormalities in preterm infants; *Dev Med Child Neurol.* (2002 Nov) 44 (11):729-34 (abstract)

38. Pasman, J.W.; Rotteveel, J.J.; Maassen, B.; de-Graaf, R.; Visco, Y.; Diagnostic and predictive value of auditory evoked responses in preterm infants: II. Auditory evoked responses; *Pediatr-Res.* (1997 Nov) 42(5): 670-7
39. Pasman, J.W.; Rotteveel, J.J.; Maassen, B.; de Graaf, R.; Kollée L.A.A.; Neonatal risk factors and risk scores including auditory evoked responses; *Eur J Pediatr* (1998) 157:230-235
40. Pierrat, V.; Eken, P.; de-Vries, L.S.; The predictive value of cranial ultrasound and of somatosensory evoked potentials after nerve stimulation for adverse neurological outcome in preterm infants; *Dev-Med-Child-Neurol.* (1997 Jun) 39(6): 398-403
41. Reron E.; History of electrophysiological investigations of organs of hearing ; *Otolaryngol Pol* (1992) 46(6):594-601
42. Riegel, K.; B.Ohrt; R. Brandmaier; Prognose von Früh- und Mangelgeborenen; *Pädiat. Prax.* 41 (1990 /91): 587-597
43. Rotteveel, J.J.; Colon, E.J.; Notermans, S.L.H.; Stoelinga, G.B.A.; Visco, Y.M.; The central auditory conduction at term date and three months after birth; *Scand. Audiol.* (1985) 14: 179-186
44. Salamy, A.; Eldredge, L.; Risk for ABR abnormalities in the nursery; *Elektroencephalography and clinical Neurophysiology* 92 (1994): 392-395
45. Savic, L.; Milosevic, D.; Komazec, Z.; Diagnosis of hearing disorders in children with early evoked auditory brainstem potentials; *Med-Pregl.* (1999 Mar-May) 52(3-5): 146-50
46. Scalais, E.; Francois-Adant, A.; Nuttin, C.; Bachy, A.; Guerit, J.M.; Multimodality evoked potentials as a prognostic tool in term asphyxiated newborns; *Electroencephalogr-Clin-Neurophysiol.* (1998 Mar) 108(2): 199-207

47. Soboloff, Hyman R.; United Cerebral Palsy Association (1974) ' The first three years ' B.C.P.A. National Collaborative Project, Part 2
48. Sohmer, H.; Feinmesser, M.; Cochlear action potentials recorded from the external ear in man; *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 76 (1967): 427-435
49. Sohmer, H.; Gafni, M.; Havatselet, G.; Persistence of auditory nerve response and absence of brainstem response in severe cerebral ischemia; *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 58 (1984): 65-75
50. Starr, A.; Amlie, R.N.; Martin, W.H.; Sanders, S.; Development of auditory function in newborn infants revealed by auditory brainstem potentials; *Pediatrics* 60 (1977): 831-839
51. Taylor, M.J.; Saliba, E.; Laugier, J.; Use of evoked potentials in preterm neonates; *Arch-Dis-Child-Fetal-Neonatal-Ed.* (1996 Jan) 74(1): F70-6
52. Taylor, M.J.; Boor, R.; Keenan, N.K.; Rutka, J.T.; Drake, J.M.; Brainstem auditory and visual evoked potentials in infants with myelomeningocele; *Brain-Dev.* (1996 Mar-Apr) 18(2): 99-104
53. Thompsen, N.M.; Fletcher, J.M.; Clapieski, L.; Landry, S.H.; Miner, M.E.; Bixby, J.; Cognitive and motor abilities in preschool hydrocephalics; *J-Clin-Exp-Neuropsychol.* (1991 Mar) 13 (2) : 245-58
54. Van Zeben-van der Aa, D.M.; Verloove- Vanhorick, S. P.; den Ouden., Lya; Brand, R.; Ruys, J.H.; Neonatal Seizures in Very Preterm and Very Low Birthweight Infants: Mortality and Handicaps at Two Years of Age in a Nationwide Cohort; *Neuropediatrics* 21 (1990) 62-65
55. Vles, J.S.; Caesar, P.; Kingma, H.; Swennen, C.; Daniels, H.; A longitudinal study of brainstem auditory evoked potentials of preterm infants; *Dev. Med. Child. Neur.* (1987) 29: 577-585

56. Volpe, J.J.; Neurology of the newborns; 3rd ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co (1995)
57. de-Vries, L.S.; Eken, P.; Pierrat, V.; Daniels, H.; Casaer, P.; Prediction of neurodevelopmental outcome in the preterm infant: short latency cortical somatosensory evoked potentials compared with cranial ultrasound; Arch-Dis-Child. (1992 Oct) 67(10 Spec No): 1177-81
58. Wilken, B.; Gortner, L.; Early auditory evoked potentials in very small premature infants; Z-Geburtshilfe-Neonatol. (2000 Jan-Feb) 204(1): 14-9

6. Eidesstattliche Erklärung:

Hiermit erkläre ich, daß ich die vorliegende Dissertation selbständig verfaßt und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und daß eine Anerkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

7. Lebenslauf:

geboren am 29.04.1975 in Saarbrücken

09.81 – 07.85	Grundschule in Falkenstein
09.85 – 07.90	Gymnasium der St. Angela-Schule in Königstein
09.90 – 07.94	Gymnasium der Bischof-Neumann-Schule in Königstein
11.94 – 02.95	Diplomstudiengang der Chemie an der Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen- Nürnberg
05.95 – 11.01	Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen- Nürnberg
03.97	Physikum
03.98	1. Staatsexamen
10.98 – 07.99	Studienjahr in Rennes/Frankreich i.R.d. Erasmus-Sokrates-Austauschprogramms
08.00	2. Staatsexamen
10.00 – 01.01	Chirurgie, FAU Erlangen-Nürnberg Rotationen und praktische Erfahrungen in Unfallchirurgie, Thorax-Abdominal Chirurgie, Radiologie
02.01 – 05.01	Pädiatrie, Ngwelezana-Hospital der Natal-Kwazulu- Universität in Durban (Südafrika) Rotationen und praktische Erfahrungen in Neonatalogie, Säuglingsstation und Kinderstation
06.01 – 09.01	Innere Medizin, Pitié-Salpêtrière-Hôpital in Paris (Frankreich)
13.11.01	3. Staatsexamen
01.02 – 06.03	Ärztin im Praktikum in der Pädiatrie der Universität Greifswald

8. Danksagung:

Herrn Prof. Dr. med. Lauffer danke ich herzlich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit. Er hat mich in jeder Hinsicht zuvorkommend, unterstützend und kompetent betreut.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Stehr bedanke ich mich für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg durchzuführen.

Danken möchte ich meinen Eltern Ingrid Kratz-Horn und Günter Kratz, welche mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben und nie an meinem Weg gezweifelt haben.

