

Aus der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde  
der Medizinischen Fakultät Mannheim  
(Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. Nicole Rotter)

Der Einfluss einer intravenösen Gentamicintherapie im Neugeborenen-  
alter auf die Vestibularorgane

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades  
der  
Medizinischen Fakultät Mannheim  
der Ruprecht-Karls-Universität  
zu  
Heidelberg

vorgelegt von  
Anja Kotzur

aus  
Essen  
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd  
Referentin: Prof. Dr. med. Angela Schell

# INHALTSVERZEICHNIS

Seite

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	1
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	2
<b>1.1 Systemische, bakterielle Infektion und Sepsis bei Neugeborenen</b> .....	2
1.1.1 Definition und Ätiologie .....	2
1.1.2 Klinische Manifestation und Risikofaktoren .....	3
1.1.3 Diagnostik .....	5
1.1.4 Therapie.....	6
1.1.5 Screening und Prophylaxemaßnahmen .....	7
1.1.6 Gentamicin .....	9
1.1.7 Nebenwirkung: Vestibulotoxizität .....	14
<b>1.2 Das vestibuläre System</b> .....	16
1.2.1 Anatomie und Physiologie des Vestibularapparats .....	16
1.2.2 Grundlage der vestibulären Reflexe .....	19
1.2.3 Apparative diagnostische Verfahren: Video-Kopfimpulstest .....	21
1.2.4 Video-Kopfimpulstest bei Kindern .....	24
<b>1.3 Fragestellung und Ziele der Dissertation</b> .....	25
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	26
2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv .....	26
2.2 Untersuchungen und Messmethoden .....	26
2.2.1 Video-Kopfimpulstest.....	26
2.2.2 Fragebogen .....	28
2.3 Statistische Auswertung.....	29
<b>3 ERGEBNISSE</b> .....	32
3.1 Deskriptive Daten des Patientenkollektivs.....	32
3.2 Video-Kopfimpulstest und Fragebögen .....	34

<b>4 DISKUSSION .....</b>	<b>38</b>
4.1 Vestibulotoxizität bei Neugeborenen versus bei Erwachsenen .....	39
4.2 Beurteilung der Studienergebnisse .....	43
4.3 Beurteilung der Studiendurchführung und Studienpopulation.....	45
4.4 Ausblick .....	46
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>48</b>
<b>6 LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>50</b>
<b>7 TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>61</b>
<b>8 ANHANG.....</b>	<b>62</b>
<b>9 LEBENSLAUF .....</b>	<b>65</b>
<b>10 DANKSAGUNG .....</b>	<b>66</b>

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktive Protein
d.h.	das heißt
E. coli	Escherichia coli
EOS	early-onset sepsis
g	Gramm
GBS	Streptokokken der Gruppe B
ggf.	gegebenenfalls
GVT	gentamicin vestibulotoxicity
hVOR	horizontaler vestibulookkulärer Reflex
Hz	Hertz
I.E.	Internationale Einheit
i.v.	intravenös
IAP	intrapartum antibiotic prophylaxis
IL-6, IL-8	Interleukin-6, Interleukin-8
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
LARP	left anterior right posterior
LOS	late-onset sepsis
mg	Milligramm
ms	Millisekunden
o.g.	oben genannte
RALP	Right anterior left posterior
s.	siehe
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswochen
u.a.	unter anderem
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
vgl.	vergleiche
vKIT	Video-Kopfimpulstest
VLBW	very-low-birth-weight
VSR	vestibulospinale Reflex
z.B.	zum Beispiel

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Systemische, bakterielle Infektion und Sepsis bei Neugeborenen

Systemische Infektionen bei Neugeborenen gehören zu den führenden Ursachen für die Sterblichkeit von Säuglingen<sup>1-3</sup>, da weltweit rund 1,4 Millionen neonatale Todesfälle (36 %) auf solche zurückzuführen sind<sup>4, 5</sup>. Die Inzidenz und Mortalität der systemischen Neugeboreneninfektion variiert je nach geographischer Lage und ist abhängig von dem medizinischen Versorgungsstandard, dem Vorhandensein von maternalen und neonatalen Risikofaktoren sowie den Prophylaxemaßnahmen<sup>2, 4-6</sup>. Das klinische Bild reicht von einer subklinischen Infektion bis hin zu einer schweren Sepsis<sup>5, 7, 8</sup>.

### 1.1.1 Definition und Ätiologie

Bei der Entwicklung einer invasiven, systemischen Infektion kommt es zum Eindringen von Mikroorganismen in ansonsten sterile Bereiche des Körpers (z.B. Blut- oder Liquorsystem) mit anschließender Proliferation der Keime<sup>5</sup>. Das unreife und komprimierte Immunsystem des Neugeborenen in der perinatalen Zeit und der zeitgleiche Kontakt zu multiplen Erregern (z.B. intrauterin, im Geburtskanal, auf Intensivstation oder im familiären Umfeld) begünstigen das Eindringen von Erregern und die Entwicklung einer systemischen Infektion<sup>3-5</sup>.

Der Begriff der Neugeborenenensepsis beschreibt eine invasive, systemische Infektion mit Bakterien, Viren oder Pilzen, wodurch es zu hämodynamischen und klinischen Veränderungen kommt<sup>3</sup>. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens wird die Neugeboreneninfektion in zwei verschiedene Formen eingeteilt, die sich in ihrem Erregerspektrum und Übertragungsweg unterscheiden<sup>2, 3, 5</sup>.

Die frühe Form (*early-onset sepsis*, EOS) entwickelt sich innerhalb von 72 Stunden nach Geburt<sup>2-5, 7</sup>, wobei 85 % bis 90 % der betroffenen Neugeborenen bereits in den ersten 24 Lebensstunden symptomatisch werden<sup>5, 7-9</sup>. Vereinzelt wird in der Literatur eine Sepsis durch Streptokokken der Gruppe B (GBS) auch noch als EOS bezeichnet, wenn sie innerhalb der ersten sieben Lebenstage auftritt<sup>3, 5, 7</sup>. Länder mit einem hohem Versorgungsstandard weisen für die EOS mit Erregernachweis eine Inzidenz von 0,08 % aller Lebendgeborenen<sup>10</sup> und von circa 1,5 % bei very-low-birth-weight Frühgeborenen (VLBW, Geburtsgewicht < 1500 g) auf<sup>11</sup>. Auch wenn die Letalität in den letzten

Jahren gesunken ist, liegt sie bei Reifgeborenen mit GBS Infektion weiterhin bei ungefähr 4 % und bei Frühgeborenen noch höher<sup>7, 9, 12, 13</sup>.

Bei der EOS entstammen die Erreger typischerweise der maternalen Vaginalflora und gehen beispielsweise im Rahmen eines Triple I I („*intrauterine inflammation, infection or both*“)<sup>14, 15</sup> oder einer aufsteigenden Infektion bei pathogener Keimbildung des Geburtskanals auf den Fetus über<sup>3-5</sup>.

Der häufigste Erreger einer EOS bei VLBW-Frühgeborenen ist in Deutschland E. coli, gefolgt von GBS (*Streptococcus agalactiae*). Bei Reifgeborenen dominieren die GBS<sup>4, 5, 16, 17</sup>. Listerien, Enterokokken oder Staphylokokken finden sich deutlich seltener bei der Entstehung einer EOS, dennoch haben vor allem Listerien eine wesentliche Mortalität und sind häufig ursächlich für die Entwicklung von Meningitiden<sup>2, 5</sup>.

Die späte Form der Neugeborenenensepsis (*late-onset sepsis*, LOS) tritt definitionsgemäß nach 72 Stunden bzw. bei GBS nach dem siebten Lebenstag auf<sup>2, 3, 5</sup>. Die auslösenden Erreger gehören hierbei meist nicht zu den Keimen der maternalen Flora, sondern werden auf horizontalen Übertragungsweg im patientennahen Umfeld, beispielsweise durch Angehörige oder Krankenhauspersonal (nosokomiale Infektion), weitergegeben<sup>2, 3, 5, 8</sup>. Eine nosokomiale Ursache liegt vor, wenn die Infektion bei Aufnahme in die Klinik noch nicht bestanden hat und sich auch nicht in der Inkubationsphase befand<sup>18</sup>. Die AWMF-Leitlinie 024-008 zu „Bakterielle[n] Infektionen bei Neugeborenen“ definiert für das Vorliegen einer nosokomialen Sepsis einen zeitlichen Abstand von mindestens 72 Stunden nach der Aufnahme in das Krankenhaus<sup>5</sup>.

Die Literatur beschreibt ein steigendes Risiko für eine LOS mit sinkendem Geburtsgewicht und Gestationsalter<sup>2-4, 16</sup>, so dass vor allem Frühgeborene durch ihr komprimiertes Immunsystem und invasive, intensivmedizinische Maßnahmen gefährdet sind<sup>3, 5</sup>. Gefäßzugänge, Beatmungstuben, Katheter oder Drainagen sind Eintrittspforten für Keimen, die dann zu einer „healthcare associated“ Sepsis führen können<sup>5, 18, 19</sup>. Zu den häufigsten Erregern gehören hierbei Koagulase-negative Staphylokokken, *Staphylococcus aureus* und Enterobakterien<sup>2, 5, 6, 16, 20</sup>.

### **1.1.2 Klinische Manifestation und Risikofaktoren**

Eine bakterielle Infektion bei Neugeborenen äußert sich häufig zunächst in unspezifischen Symptomen<sup>5, 7, 8</sup>. Bei der postnatalen Erstversorgung kann beispielsweise ein niedriger APGAR-Score auffallen. Der APGAR-Score dient zur subjektiven

Einschätzung des Wohlbefindens des Neugeborenen 1, 5 und 10 Minuten nach der Geburt. Zur Beurteilung werden die Hautfarbe (rosig/grau/blau), die Herzfrequenz, die Gesichtsbewegungen, der Muskeltonus und die Atmung herangezogen und anhand eines Punktesystems bewertet<sup>21</sup>. Im Verlauf zeigen sich die erkrankten Neugeborenen typischerweise apathisch, lethargisch und generell in einem reduzierten Allgemeinzustand, einhergehend mit Trinkunlust und einem veränderten Hautkolorit von rosig zu blassgrau oder grün-ikterisch mit eventueller Hautmarmorierung<sup>8, 22</sup>.

Mit Fortschreiten der Infektion verschlechtert sich der Zustand des Kindes oft rapide bis hin zum Vollbild eines septischen Schocks. Typische Symptome sind Atmungsstörung (Tachypnoe, Dyspnoe, Apnoe), zyanotische Schleimhäute mit verlängerter peripherer Rekapillarierungszeit, Kreislaufstörungen (Hypotonus, Bradykardie), Temperaturschwankungen (Fieber, Hypothermie) und petechiale Einblutungen<sup>2, 5, 8, 22</sup>.

Die Temperaturregulation eines Säuglings ist nicht ausgereift, so dass die Körpertemperatur im Rahmen einer Sepsis nicht zwingend febril sein muss, sondern auch normo- oder hypotherm sein kann<sup>2, 5</sup>. Gleichzeitig gilt für Säuglinge unter drei Monaten, dass bei Fieber immer zügig eine Sepsis diagnostisch abgeklärt werden muss<sup>2</sup>.

Im Vergleich zu Reifgeborenen treten bei frühgeborenen Säuglingen o.g. Symptomen weniger ausgeprägt auf. Stattdessen fallen Hyperglykämien, neurologische Symptome wie muskuläre Hypotonie und Apathie, respiratorische Symptome in Form von gesteigertem Sauerstoffbedarf und vermehrten Sauerstoffsättigungsabfällen sowie abdominale Beschwerden auf (z.B. distendiertes Abdomen)<sup>5</sup>.

Die häufigste Komplikation bei der EOS ist die Pneumonie, bei der LOS ist es die Meningitis<sup>2, 8, 9</sup>. Bei einer neonatalen Meningitis fehlt meist der typische Meningismus. Stattdessen tasten sich die Fontanellen des Neugeborenen hart und die Kinder werden durch Krampfanfälle, Erbrechen und febrile Temperaturen symptomatisch<sup>2, 5, 22</sup>. Die GBS-Meningitis ist eine Komplikation, die langfristige Folgen mit sich bringen kann. Trotz adäquater Therapie fanden Libster et al. heraus, dass bei 25 % der betroffenen Kinder leicht-bis mittelgradige und bei 19 % schwergradige neurologische Beeinträchtigungen verbleiben<sup>23</sup>.

Zusammenfassend begünstigt eine Vielzahl von Faktoren und Begleitumstände die Entstehung einer Neugeboreneninfektion oder einer Neugeborenenensepsis. Allgemeine Risikofaktoren sind ein vorzeitiger Geburtsbeginn (d.h. vorzeitiger Blasensprung



18 Stunden oder mehr vor der Geburt, vorzeitige Wehen, Frühgeburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche), maternales Fieber unter der Geburt<sup>14</sup> sowie Triple I<sup>5, 7, 14, 24, 25</sup>. Die Leitlinie 024-020 zur „Prophylaxe der Neugeborenenroseptik durch Streptokokken der Gruppe B“ nennt zusätzlich spezifische Risikofaktoren für eine EOS durch GBS: beispielsweise ein positiver Nachweis von GBS im Ano-Genitalbereich der Mutter bei Geburt oder eine GBS-Bakteriurie während der Schwangerschaft<sup>7, 24</sup>.

Bei der Entstehung einer LOS sind vor allem invasive Maßnahmen wie Gefäßkatheter oder Beatmungstuben entscheidende Risikofaktoren<sup>5, 6, 16</sup>.

Hinsichtlich der Prophylaxe und Reduktion von GBS-assoziierten Infektionen bestehen leitliniengerechte Screening- und Prophylaxemaßnahmen (s. 1.1.5).

### 1.1.3 Diagnostik

Anamnestic Hinweise und der klinische Verdacht auf eine Neugeboreneninfektion sind ausschlaggebend für das diagnostische Vorgehen. Die AWMF-Leitlinie 024-008 empfiehlt bereits bei geringem Infektionsverdacht die periphervenöse Abnahme von Blutkulturen mit Erstellung eines Antibiogramms und die laborchemische Bestimmung des CRP, IL-6 und/oder IL-8 und einem Differentialblutbild<sup>5, 26-30</sup>. Vor allem bei Frühgeborenen ist die Indikationsstellung zur Bestimmung der Infektparameter aufgrund der dezentren Symptomatik großzügig zu halten<sup>5</sup>. Ein Infektfokus in den Harnwegen sollte bei Verdacht unmittelbar abgeklärt werden (suprapubische Punktion als Goldstandard)<sup>5, 31</sup>. Bei dem Verdacht auf eine Meningitis kann nach Ausschluss von Kontraindikationen eine Lumbalpunktion durchgeführt werden<sup>5</sup>.

Ziel der Labordiagnostik ist die frühzeitige Identifizierung einer Neugeboreneninfektion und Abgrenzung zu möglichen Differentialdiagnosen wie Anpassungs- oder Stoffwechselstörungen<sup>5</sup>. Auf eine bakterielle Ursache beim Neugeborenen kann allein durch die Infektparameter nicht sicher geschlossen werden, so dass eine Interpretation immer in Hinsicht der klinischen Begleitumstände und unter Berücksichtigung der Blutkulturen geschehen muss<sup>5, 32</sup>.

Die Entzündungsparameter IL-6 und IL-8 sind bereits früh im Plasma messbar und zeigen im Vergleich zum CRP eine höhere Sensitivität zu Beginn einer Infektion (73 % versus 46 %)<sup>5, 33</sup>. Während die Interleukine rasch rückläufig sind<sup>26-30, 34</sup>, eignet sich das CRP aufgrund seines verzögerten Anstiegs von 12 bis 24 Stunden als Verlaufparameter<sup>5, 33, 35</sup>. Demnach kann durch einen initial negativen Wert (CRP < 10 mg/l) eine

Infektion nicht ausgeschlossen werden<sup>5</sup>. Eine (serielle) Bestimmung des CRP dient folglich der Bestätigung bzw. dem Ausschluss eines Infektionsverdachts nach 24 bis 48 Stunden und kann z.B. zur Überprüfung der Wirksamkeit der kalkulierten Antibiose eingesetzt werden<sup>26, 33, 35, 36</sup>. Die höchste Sensitivität zum Infektionsbeginn hat die Kombinationen aus positivem IL-6 oder IL-8 und CRP (90 %) <sup>5, 26-30</sup>.

#### **1.1.4 Therapie**

Gleichzeitig mit der frühzeitigen Diagnostik ist bereits bei klinischem Infektionsverdacht eine engmaschige stationären Überwachung (ggf. intensivmedizinisch) und eine medikamentöse Therapie empfohlen. Dazu sollte umgehend eine kalkulierte Antibiotikatherapie begonnen und durch begleitende Maßnahmen wie Analgesie, Kreislaufstabilisation durch Flüssigkeitssubstitution und ggf. Katecholaminen ergänzt werden<sup>5</sup>. Auch bei initial unauffälligen Laborparametern oder Blutkulturen ist aufgrund der auffälligen klinischen Symptomatik eine Therapie früh anzufangen, da sonst ein foudroyanter Verlauf begünstigt und das Risiko für Komplikationen erhöht wird<sup>5</sup>.

Für die kalkulierte, antibiotische Therapie gibt es keine einheitliche Empfehlung in den aktuellen Leitlinien. Die Wahl orientiert sich an der Anamnese des Kindes (Alter, Erregerspektrum, ggf. antibiotische Vorbehandlung des Kindes oder der Mutter) und sollte auf eine Kombinationstherapie mit synergistisch wirkenden Antibiotika fallen, um ein breites Erregerspektrum abzudecken (u. a. von GBS, E. coli, Listerien und Enterokokken)<sup>5</sup>. Dabei ist die Anwendung von Penicillin G oder Ampicillin mit einem Aminoglykosid ein häufig verwendetes Antibiotikaregime, welches im Verlauf entsprechend des Erregernachweises und Antibiogramms angepasst werden sollte<sup>5</sup>.

Anhang 1 veranschaulicht die empfohlene Dauer der Antibiotikatherapie für bakterielle Infektionen bei Neugeborenen wie sie in der Leitlinie 024-008 auf Basis von klinischer Erfahrung und internationalen Leitlinien beschrieben wird<sup>37-39</sup>. Die Wirksamkeit der gewählten Antibiotika ist primär klinisch zu beurteilen, unterstützend kann der CRP-Verlauf hinzugezogen werden<sup>5, 35</sup>. Bei wiederholt negativem CRP (< 10 mg/l), unauffälligen Blutkulturen und dem Ausbleiben klinischer Infektionszeichen kann die kalkulierte Antibiose nach 36 bis 48 Stunden beendet werden<sup>5, 39-41</sup>. Eine nicht notwendige protrahierte antibiotische Therapie gilt es zu vermeiden, da sich v.a. bei Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht < 1000 g bei einer Therapiedauer ≥ 5 Tage eine höhere Sterblichkeit und ein erhöhtes Risiko für eine nekrotisierende Enterokolitis zeigte<sup>42</sup>.

Eine Therapiedauer von 5 bis 7 Tagen sollte bei Neugeborenen mit positiven Infektparametern und unkomplizierter Klinik eingehalten werden. Erfolgt der Erregernachweis in der Blutkultur, sollte die Antibiose auf 7 bis 10 Tage verlängert werden<sup>5</sup>. Die Behandlung der Meningitis erfordert eine Mindesttherapiedauer von 10 Tagen, beispielsweise mit Cefotaxim bei Verdacht auf gramnegative Erreger, da die Durchgängigkeit in den Liquorraum bei Aminoglykosiden nicht ausreicht<sup>5, 43, 44</sup>.

Die Therapieempfehlungen für die LOS unterscheiden sich je nach regionalen Gegebenheiten. Während im angloamerikanischen Raum empirisch vorwiegend eine Kombinationstherapie aus Vancomycin mit einem Aminoglykosid Gebrauch findet<sup>45</sup>, wird von anderen Autoren eine zwei- oder dreistufige empirische Therapie, die in der ersten Stufe aus einer Kombination aus Gentamicin mit Ampicillin und Sulbactam oder Flucloxacillin, in der zweiten Stufe aus Piperacillin und Tazobactam und in der dritten Stufe (ultima ratio) aus Vancomycin und Meropenem besteht, empfohlen<sup>5, 41, 46</sup>.

Auch bezüglich der Dosierung der Antibiotika finden sich in der Literatur keine allgemeingültigen Empfehlungen. Die neonatologische Dosierung ist u. a. abhängig von Gestationsalter, postnatalem Alter, Gewicht und Nierenfunktion und wird demnach meist unter Monitoring und nach internen Leitlinien gehandhabt (vgl. Anhang 2)<sup>5</sup>. Bei der Verwendung von Gentamicin und Vancomycin sollte jedoch vor der 2. oder 3. Gabe ein Talspiegel bestimmt werden, um mögliche nephro- oder ototoxische Nebenwirkungen zu vermeiden<sup>5, 45, 47, 48</sup>.

### **1.1.5 Screening und Prophylaxemaßnahmen**

Da GBS viele schwerwiegende Infektionsverläufe verursachen, erfolgte in den vergangenen Jahrzehnten die Entwicklung von Screening- und Prophylaxemaßnahmen<sup>5, 7</sup>. Seit Beginn der 90er Jahren konnte durch die Einführung solcher Maßnahmen die Inzidenz an Neugeboreneninfektionen durch GBS (bei konstant bleibender Rate maternalen GBS Besiedlungen) gesenkt werden (USA: 1990 1,8 kulturgesicherte Infektionen pro 1000 Geburten<sup>49</sup>; 2010 0,26 pro 1000 Geburten)<sup>7, 50-52</sup>. Die amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) geben an, dass durch die Prophylaxe bis zu 90 % der EOS durch GBS verhindert werden können<sup>7, 50</sup>. Der Prophylaxe liegt zugrunde, dass 10 bis 30 % der Schwangeren (Deutschland: 16 %<sup>53</sup>) eine

symptomlose GBS-Besiedlung im Introitus vaginae oder Anorektum haben<sup>7, 54</sup>, die bei Geburt auf das Kind übertragen werden kann.

Die Prophylaxemaßnahmen zur Reduktion von GBS bedingten Neugeboreneninfektionen orientieren sich an den CDC-Leitlinien und der Europäischen Consensus Conference und bestehen aus einem antepartalen Screening, einer intrapartalen Antibiotikagabe (*intrapartum antibiotic prophylaxis*, IAP) und ggf. einer postnatalen Überwachung des Neugeborenen mit möglicher antibiotischer Therapie<sup>7, 50, 55</sup>.

Entscheidend ist, dass die Maßnahmen nur zur Reduzierung der EOS führen; die Entwicklung einer LOS kann dadurch nicht verhindert werden<sup>7</sup>. Zur Prävention einer LOS sind die allgemeinen Hygienemaßnahmen entsprechend der durch das Robert-Koch-Institut herausgegebenen Empfehlungen der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) von tragender Bedeutung<sup>5, 56</sup>.

Zum Nachweis einer GBS-Kolonisierung empfiehlt die AWMF-Leitlinie 024-020 zur „Prophylaxe der Neugeborenenensepsis -frühe Form- durch Streptokokken der Gruppe B“ im Rahmen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung einen kombinierten vaginalen/anorektalen Abstrich zwischen 35+0 und 37+0 SSW<sup>7, 57</sup>. Eine antibiotische Behandlung während der Schwangerschaft ist nicht indiziert, da 70 % der Frauen bis zur Geburt eine erneute GBS Besiedlung entwickeln würden<sup>7</sup>. Der Einsatz der IAP erfolgt bei mütterlichem GBS Nachweis oder bei unbekanntem GBS-Status mit vorliegenden Risikofaktoren (vgl. 1.1.2, s. Tabelle 1)<sup>7, 24, 52</sup>. Ebenfalls wird bei allen Müttern, die bereits ein Kind mit GBS-Infektion geboren haben, die Prophylaxe auch ohne Screening als obligat angesehen<sup>7, 58, 59</sup>.

Mit Beginn der Wehen bzw. bei Blasensprung soll die intravenöse Antibiose mit Penicillin G begonnen und im Abstand von 4 Stunden bis zur Geburt fortgeführt werden<sup>7</sup>. Wenn möglich sollte die erste Antibiotikagabe über 4 Stunden vor Geburt erfolgen<sup>7</sup>, da so ein möglichst sicherer Effekt auf das Neugeborene erzielt werden kann<sup>13, 23, 25</sup>. Bei einer primären Sectio ist keine IAP notwendig<sup>7, 60</sup>.

Bei unbekannter GBS-Besiedlung der Mutter, bei Müttern mit positivem GBS-Abstrich und bei Müttern mit negativem GBS-Abstrich aber mit bestehenden Risikofaktoren sollte das Neugeborene postpartal für mindestens 48 Stunden klinisch überwacht und ggf. eine Labordiagnostik durchgeführt werden<sup>5, 7</sup>. Bei der engmaschigen

Überwachung und Identifizierung einer möglichen Therapienotwendigkeit spielt vor allem die Erfahrung der betreuenden Pflegekraft oder Hebamme hinsichtlich einer adäquaten Beurteilung der klinischen Situation (Trinkverhalten, Vigilanz, Hautkolorit...) und frühzeitigen Feststellung einer Zustandsverschlechterung eine tragende Rolle<sup>7</sup>.

Klinische Situation			
Positives GBS-Screening 35+0 bis 37+0 SSW	Zustand nach Geburt eines Kindes mit GBS-Infektion	GBS-Bakteriurie während dieser Schwangerschaft	GBS-Status unbekannt und einer der folgenden Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Drohende Frühgeburt &lt; 37+0 SSW</li> <li>- Maternales Fieber <math>\geq 38^{\circ}</math> C unter Geburt</li> <li>- Blasensprung <math>\geq 18</math> Stunden</li> </ul>



Subpartale Antibiotikaprofylaxe
<p>Mittel der Wahl:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Penicillin G i.v. einmalig 5 Mio. I.E., anschließend 2,5 Mio. I.E. alle 4 Stunden</li> </ul> <p>Alternativen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ampicillin i.v. einmalig 2 g, anschließend 1 g alle 4 Stunden</li> <li>- Cefazolin 2 g i.v. einmalig, anschließend 1 g alle 8 Stunden</li> <li>- Clindamycin 900 mg i.v. alle 8 Stunden (nach Resistenztestung).</li> </ul> <p>Durchführung jeweils bis zur Geburt</p>

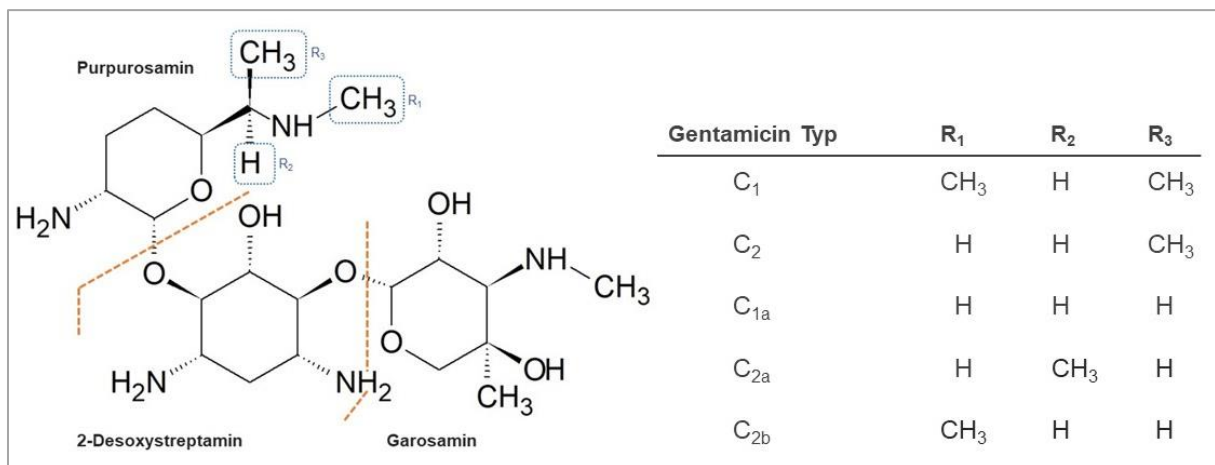
**Tabelle 1: Subpartale Antibiotikaprofylaxe.** Tabelle in Anlehnung an Abb. 1 in der S2k-Leitlinie „Profylaxe der Neugeborenenensepsis -frühe Form -durch Streptokokken der Gruppe B“ (024-020)<sup>7</sup>.

### 1.1.6 Gentamicin

Gentamicin gehört zur Antibiotikagruppe der Aminoglykoside und findet primär in der Behandlung schwerer systemischer, bakterieller Infektionen diverser Organsysteme Anwendung<sup>61</sup>. Der Wirkstoff wurde 1963 erstmalig in New Jersey durch Weinstein et al. beschrieben<sup>62</sup>, dennoch für lange Zeit aufgrund der befürchteten Nephro- und Ototoxizität nur zögerlich genutzt. Durch das Verständnis der Schädigungsmechanismen und die Optimierung der Dosierungsschemata sowie der Zunahme bakterieller Resistenzen gegenüber anderen Antibiotikagruppen konnten die Aminoglykoside wieder an Relevanz gewinnen<sup>63</sup>. Weitere Beispiele aus der Gruppe der Aminoglykoside, die bevorzugt genutzt werden, sind Tobramycin, Streptomycin und Paromomycin<sup>61</sup>.

Aminoglykoside werden in die Streptomycin-, Neomycin- und Kanamycin-Gentamicin-Gruppe eingeteilt. Sie sind basische, wasserlösliche und stickstoffhaltige Kohlenhydrate, die in ihrer Grundstruktur ein Streptamin (oder ein Derivat) enthalten und glykosidisch mit einer unterschiedlichen Anzahl an Aminozuckern verbunden sind<sup>61, 62, 64</sup>.

In der chemischen Struktur von Gentamicin sind zwei Aminozucker mit dem Streptaminderivat 2-Desoxystreptamin verbunden (s. Abbildung 1)<sup>61, 62, 64</sup>. Es entsteht als Produkt des Bakterienstamms der Micromonospora (grampositiv, sporenbildend)<sup>62</sup>.



**Abbildung 1: Chemische Struktur von Gentamicin C<sub>1</sub>-Typ.** Es bestehen fünf strukturverwandte Arten des C-Typ Gentamicin, die sich in der Anzahl und Anordnung der Methylgruppen unterscheiden (blaue Umrandung R<sub>1-3</sub>)<sup>64</sup>. Die Grundstruktur besteht aus Purpurosamin, 2-Desoxystreptamin und Garosamin. Pharmazeutisch hergestellte Zusammensetzungen enthalten überwiegend Gentamicin vom C-Typ (C<sub>1</sub>, C<sub>1a</sub> und C<sub>2</sub>)<sup>61</sup>. Die Abbildung wurde in Zusammenschau der Informationen aus „Mutschler Arzneimittelwirkungen“<sup>61</sup> und der Publikation von Graham et al.<sup>64</sup> eigenständig zusammengestellt.

Gentamicin hat ein breites Wirkungsspektrum; vorwiegend wirkt es jedoch im Bereich der gramnegativen Erreger (v.a. Enterobakterien und Pseudomonas aeruginosa). Eine eingeschränkte Wirkung hat es zusätzlich gegenüber grampositiven Keimen (z.B. Staphylokokken). Gegenüber Anaerobiern und Streptokokken besteht eine Wirkungslücke und Haemophilus-Arten sind überwiegend resistent<sup>61</sup>.

Das Antibiotikum kommt bei Sepsis und anderen schweren Infektionen wie Endokarditiden (als kalkulierte Antibiose und bei Nachweis gramnegativer Erreger) oder als Therapieeskalation bei lebensbedrohlichen nosokomialen Pneumonien (u.a. bei Pseudomonas-Verdacht oder gramnegativen multiresistenten Erregern) zum Einsatz<sup>61</sup>.

Aufgrund der starken Hydrophilie weist Gentamicin eine geringe Durchdringung biologischer Membranen auf. Es gelangt nur eingeschränkt nach intrazellulär (Ausnahmen bilden die Haarzellen im Innenohr und Zellen des proximalen Tubulus der Niere) und ist primär extrazellulär wirksam ist<sup>61</sup>.

Bei gramnegativen Erregern gelangt der Wirkstoff über Porine in den periplasmatischen Raum und überquert die innere Membran durch aktiven Transport. Um eine höhere Therapiewirksamkeit zu erreichen, wird Gentamicin in der systemischen Therapie ausschließlich mit synergistisch wirkenden Kombinationspartnern (Penicilline, Cephalosporine) eingesetzt<sup>61</sup>. Eine typische Kombination im klinischen Alltag ist die Anwendung von Gentamicin mit dem  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum Ampicillin<sup>5, 61</sup>. Das  $\beta$ -Laktam-Antibiotikum blockiert hierbei die Synthese der Bakterienwand und schwächt somit die Wandstruktur<sup>61</sup>. Durch diesen Hilfsmechanismus kann Gentamicin leichter in die Erregerzellen eindringen.

Wie alle Aminoglykoside wirkt Gentamicin bakterizid. Im Zellinneren binden Aminoglykoside irreversibel an Adeninbasen der rRNA in der ribosomalen 30S-Untereinheit, wodurch es in der Translation zu Lesefehlern des Codons und dem Einbau von fehlerhaften Aminosäuresequenzen kommt. Die entstandenen sogenannte Nonsense-Proteine (Enzyme, Strukturproteine) können vom Bakterium nicht verwendet werden und führen zum Absterben der Zelle<sup>61, 63</sup>.

Prinzipiell können Resistenzen unter Therapie rasch eintreten. Die Bakterien bilden Transferasen, die die Wirkung von Aminoglykosiden durch Acetylierung, Adenylierung oder Phosphorylierung von Amino- und Hydroxygruppen ausschalten. Die genetischen Informationen zur Resistenzbildung werden entweder durch Plasmide ausgetauscht oder durch Chromosomenmutation (verminderte Affinität im Ribosom, aktiver Efflux der Aminoglykoside über die Membran) erworben<sup>61</sup>.

Die Ausscheidung der Substanzgruppe der Aminoglykoside erfolgt vollständig renal über die glomeruläre Filtration. Da Gentamicin nur eine geringe therapeutische Breite besitzt, ist eine Dosisreduktion bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder renal eliminerter Komedikation entscheidend<sup>61</sup>.

Gentamicin kann intravenös, intramuskulär oder topisch verabreicht werden. Eine orale Einnahme wäre nur lokal wirksam, da der Wirkstoff nicht enteral resorbiert wird. Als Lokalthherapie wird Gentamicin in Form von Augentropfen- oder Salben, implantierbaren Ketten bei Osteomyelitiden oder postoperativen Weichteilinfektionen oder in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde beispielsweise beim Morbus Menière als intratympanale Injektion ins Mittelohr genutzt<sup>61, 65-67</sup>.

Zu den entscheidenden Nebenwirkungen der systemischen Gentamicintherapie zählen die Nephro- und Ototoxizität. Die selektive Schädigung der Haarzellen und des Epithels des proximalen Tubulus ist einschränkend für die Anwendung der Antibiose. Die Zellschädigung ist multifaktoriell bedingt, u.a. durch reaktive Sauerstoffradikale, Hemmung der Proteinbiosynthese und Zerstörung der Lysosomen, wodurch u.a. Caspasen aktiviert werden und die Apoptose eingeleitet wird<sup>61</sup>.

Hinsichtlich der Ototoxizität führt Gentamicin in erster Linie zur irreversiblen Schädigung der vestibulären Haarzellen, weswegen der Begriff der Vestibulotoxizität angebracht ist<sup>68</sup>. Die Nierenschäden sind durch die Regenerationsfähigkeit des Tubulusepithels meist reversibel und können laborchemisch durch die Kreatinin- und GFR-Werte kontrolliert werden<sup>61, 69</sup>.

Die antibakterielle Wirkung von Gentamicin ist konzentrationsabhängig, weshalb hohe Spitzenkonzentrationen (Konzentration circa 1 Stunde nach der Infusion) deutlich über der minimalen Hemm-Konzentration angestrebt werden sollten. Die Halbwertszeit von Gentamicin liegt bei 2 bis 3 Stunden und wie die verwandten Antibiotika hat es einen ausgeprägten postantibiotischen Effekt über mehrere Stunden<sup>61, 63</sup>. Der postantibiotische Effekt beschreibt das Anhalten der antibakteriellen Wirkung trotz Absinken der Wirkstoffkonzentration unter einen messbaren Wert<sup>61</sup>. Ein weiteres Phänomen, das beim Dosierungsschema von Aminoglykosiden beachtet werden muss, ist das sogenannte „Phänomen der ersten Dosis“ (englisch *first-exposure-effect*), welches eine transitorische Resistenz der Erreger bei erneuter Dosierung beschreibt. Dies basiert auf der Schwächung des energieabhängigen Wirkstoff-Transporters ins Zytoplasma durch die vorausgehende Dosis<sup>61, 63</sup>.

Bei uneingeschränkter Nierenfunktion ist zur systemischen Therapie bei Erwachsenen intravenös eine Initialdosis von 1,5 bis 2 mg/kg Körpergewicht (KG) und anschließend eine Tagesdosis von 3 bis 6 mg/kg KG empfohlen<sup>61, 70</sup>. Die Tagesdosis sollte bevorzugt als Einmaldosis erfolgen, um die Toxizität zu reduzieren sowie den *first-exposure-effect* zu minimieren. Aufgrund der besseren Verträglichkeit der Einmalgabe wird die Aufteilung in eine dreimal tägliche Applikation zunehmend verlassen, kann jedoch bei ausreichender Nierenfunktion durchgeführt werden. Die Behandlungsdauer liegt je nach Grunderkrankung zumeist zwischen 7 bis 14 Tagen. Eine Dauer von mehr als 14 Tagen sollte nach Möglichkeit nicht überschritten werden. Hinsichtlich der UAW ist eine Kurzzeittherapie von 3 bis 5 Tagen zu bevorzugen, da sich das Risiko ab einer



Therapiedauer von 8 Tagen oder bei Therapiewiederholung innerhalb von 6 Wochen deutlich erhöht<sup>61, 63</sup>.

Gemäß der Leitlinienempfehlungen (024/008) sollte bei Neugeborenen mit einem Gestationsalter ab 35 Wochen eine Dosis von 4 mg/kg KG in einem Zeitabstand von 24 Stunden verabreicht werden<sup>5</sup>. Bei einem Gestationsalter unter 35 Wochen liegt die Dosierungsempfehlung abhängig vom Gestationsalter bei Geburt und vom postnatalen Alter bei 4 bis 5 mg/kg KG in zeitlichen Abständen von 24 bis 48 Stunden<sup>5</sup>. Die Pharmakokinetik bei Neugeborenen unterscheidet sich von Kindern und Erwachsenen (verlängerte Halbwertszeit des Antibiotikums durch unreife Nierenfunktion, niedrigere Spitzenspiegel durch proportional hohes extrazelluläres Volumen), so dass mit sinkendem Gestationsalter höhere Dosen bei längeren Intervallen empfohlen werden<sup>71</sup>. Die Infusion sollte über eine Stunde erfolgen, der Talspiegel vor der 2. oder 3. Gabe unter 2 mg/l liegen und die Spitzenspiegel 5 bis 12 mg/l nicht übersteigen (s. Anhang 2)<sup>5, 70</sup>. Die pädiatrische Dosierung für Reifgeborene und Säuglingen liegt bei 5 bis 7,5 mg/kg KG in 1 bis 2 Einzeldosierungen, bei Kindern zwischen 1 bis 12 Jahren bei 5 mg/kg KG in 1 bis 3 Einzeldosierungen und bei Kindern ab 12 Jahren bei 3 bis 5 mg/kg KG in 1 bis 2 Einzeldosierungen<sup>72</sup>.

Da die Toxizität mit dem Talspiegel korreliert<sup>63, 73</sup>, empfiehlt sich insbesondere bei Neugeborenen, Patienten mit Niereninsuffizienz und bei hochdosierter Gentamicintherapie ein Drug Monitoring durch Talspiegelbestimmung (Zeitpunkt der Abnahme kurz vor Verabreichung der Tagesdosis). Bei Patienten mit normwertiger Nierenfunktion sollte der Talspiegel bei einem Dosierungsintervall von 24 Stunden 1 mg/l und der Spitzenspiegel 15 bis 20 mg/l nicht überschreiten<sup>61</sup>. Bei deutlich erhöhten Talspiegeln oder bei reduzierter Nierenfunktion (langsamere Elimination führt zu Wirkstoffkumulation) muss das Therapieschema durch Reduktion der Tagesdosis oder durch Verlängerung der Dosierungsintervalle angepasst werden<sup>63</sup>.

Zusammenfassend kann die Therapie mit Gentamicin durch kurze Therapiedauer, Talspiegelbestimmung und einmal-tägliche Gabe der Tagesdosis sicherer gestaltet werden<sup>74, 75</sup>. Die Erhaltungsdosis sollte entsprechend der glomerulären Filtrationsrate, des Talspiegels sowie unter Berücksichtigung von Alter, Körpergröße und Begleitmedikation angepasst werden.

Vorsicht gilt außerdem bei einer Komedikation mit renal eliminierten und nephro- oder ototoxischen Wirkstoffen. Diverse Interaktionen bestehen zwischen Gentamicin und

Substanzen wie Nichtsteroidalen Antirheumatika, Furosemid, Vancomycin, Amphotericin B oder Cisplatin. Eine Kombination verstärkt die UAW des Aminoglykosids<sup>61</sup>.

Des Weiteren verstärkt Gentamicin durch neuromuskuläre Hemmung die Wirkung von nicht-depolarisierenden Muskelrelaxantien und ist beispielsweise bei Myasthenia gravis kontraindiziert<sup>61</sup>.

Auch während der Schwangerschaft und Stillzeit ist die Therapie mit Gentamicin kontraindiziert und darf nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung (z.B. bei vitaler Bedrohung) angewandt werden<sup>61</sup>.

### **1.1.7 Nebenwirkung: Vestibulotoxizität**

Ototoxische Schädigungen können vestibulär und/oder cochleär auftreten. Vestibulotoxizität beschreibt die medikamentöse Schädigung von Strukturen des Gleichgewichtsorgans, Cochleotoxizität die des Hörorgans. Aminoglykoside (vorrangig Gentamicin, Tobramycin und Streptomycin)<sup>76</sup> und platinhaltige Zytostatika<sup>61</sup> sind die wichtigsten Vertreter ototoxischer Substanzen.

Bei Menschen hat Gentamicin führend eine vestibulotoxische und nicht cochleotoxische Wirkung, die sowohl die Bogengänge als auch die Makulaorgane betreffen kann<sup>65, 68, 77-80</sup>. Vestibuläre Nebenwirkung können im Leben der betroffenen Patienten zu wesentlichen Beeinträchtigungen in Form von Schwindel, Dysbalance und Oszillopsien führen und dürfen nicht unterschätzt werden<sup>77</sup>.

Lyford-Pike et al. zeigten 2007 durch intratympanale Gentamicin-Injektion am Tierversuch, dass überwiegend vestibuläre Haarzellen Typ I durch das Aminoglykosid geschädigt werden und zu einer Ausdünnung des Neuroepithels (bestehend aus Stützzellen, Haarzellen vom Typ I und Typ II) führen<sup>65</sup>. Vergleichbare Beobachtung am Tiermodell wurden auch von anderen Autoren beispielsweise durch Injektion von Gentamicin in den perilymphatischen Raum berichtet<sup>65, 81, 82</sup>. Eine erhöhte Aufnahme oder eine verlängerte Speicherung der Substanz durch die Haarzellen vom Typ I im Vergleich zum restlichen Neuroepithel kommen ursächlich in Frage<sup>65</sup>.

Die Aufnahme von Gentamicin in die Haarzellen erfolgt über apikale Endozytose oder die Transduktionskanäle der Stereozilien<sup>65, 83</sup>. Letzteres stellt eine mögliche Erklärung der erhöhten Aufnahme durch Haarzellen vom Typ I dar, da diese vestibulären Haarzellen mehr Stereozilien und somit auch mehr Transduktionskanäle besitzen als Haarzellen vom Typ II<sup>65, 84-86</sup>. Zusätzlich haben Haarzellen vom Typ I eine niedrigeres Ruhepotential, so dass bei Öffnung der Transduktionskanäle ein größerer

elektrochemischer Gradient besteht, der einen stärkeren Einstrom von Gentamicin in die Zelle bewirkt<sup>65, 87, 88</sup>.

Diagnostisch zeigen sich vestibuläre Beeinträchtigungen u.a. im Video-Kopfimpulstest (vKIT) durch einen reduzierten Gain und/oder Refixationssakkaden und in der kalorischen Testung durch eine reduzierte Erregbarkeit<sup>65, 82, 89</sup>. Die Schädigungen durch systemische Gentamicintherapie treten überwiegend bilateral auf, aber auch eine unilaterale Manifestation ist möglich<sup>78, 89, 90</sup>.

Die Schädigung der Haarzellen erfolgt durch Sauerstoffradikale, die bei der Bildung von Aminoglykosid-Eisen-Komplexen entstehen und die Zelle anschließend in die Apoptose führen<sup>65, 91, 92</sup>.

Vestibuläre Beeinträchtigungen können bei Erwachsenen sowohl bei mehrtägiger Therapie als auch nach Einmalgabe auftreten<sup>77</sup>. Im Gegensatz zur Nierenfunktion, die im klinischen Alltag routinemäßig durch laborchemische Kontrollen überwacht wird, werden vestibuläre Auswirkungen deutlich seltener berichtet. Im Rahmen der Therapie mit vestibulotoxischen Wirkstoffen sollten daher regelmäßig vestibuläre Symptome wie Schwindel oder Dysbalance abgefragt werden. Eine apparative Kontrolle der Vestibularfunktion kann mit kalorischer Testung, dem vKIT<sup>89, 93</sup> oder durch Erhebung der vestibulär evozierten myogenen Potenziale (VEMPs) erfolgen und auch bei Symptomlosigkeit eine diagnostisch sinnvolle Ergänzung darstellen.

Die Vestibulotoxizität wird sich in der Therapie bei Patienten mit Morbus Menière zu Nutzen gemacht, um eine langfristige Besserung der Menière-Symptomatik zu erzielen<sup>65-67</sup>. Die gezielte Ausschaltung des betroffenen Vestibularorgans durch einmalige oder wiederholte intratympanale Injektion unterbricht die wiederkehrenden Ausfälle, die zum störenden Aktivitätsmismatch zwischen den beiden Vestibularorganen führen. Die fehlende Aktivität des behandelten Vestibularorgans kann durch die Gegenseite so kompensiert werden, dass ein langfristiger Rückgang der Schwindelattacken erreicht wird<sup>66</sup>. Da diese Form der Therapie auch zu Hörminderungen führen kann und sich beispielsweise bei zusätzlicher Erkrankung des kontralateralen Vestibularorgans als problematisch erweist, ist die Injektion von Glucocorticoiden zunehmend bevorzugt, die bei gleichem Therapieergebnis keine dauerhafte Ausschaltung des betroffenen Vestibularapparats verursacht<sup>78, 94</sup>.

Patienten können durch genetische Prädisposition verstärkt von medikamentöser Otototoxizität betroffen sein. Beispielsweise ist bei einer A1555G-Mutation die ribosomale rRNA der menschlichen Mitochondrien so verändert, dass Aminoglykoside Ablesefehler in der Translation verursachen und zum Untergang der Haarzellen führen<sup>61</sup>. Patienten mit dieser Mutation erleiden langfristig auch ohne medikamentöse Toxizität einen Hörverlust, Aminoglykoside beschleunigen jedoch diesen irreversiblen Prozess<sup>61</sup>.

## **1.2 Das vestibuläre System**

### **1.2.1 Anatomie und Physiologie des Vestibularapparats**

Der Vestibularapparat liegt mit dem Hörorgan im Innenohr im pyramidenförmigen Pars petrosa des Os temporalis. Die beiden Sinnesorgane werden durch ein membranöses Labyrinth geformt und von einem knöchernen Labyrinth ummantelt<sup>95-97</sup>.

Das knöcherne Labyrinth besteht aus einem Vorhof (Vestibulum), der über das ovale Fenster mit dem Mittelohr verbunden ist, der Cochlea und drei C-förmigen, 15 bis 22 mm langen Bogengängen (Canales semicirculares). Die Anteile des membranösen Labyrinths sind miteinander verbunden und in ihren Hohlräumen mit Endolymphe gefüllt. Das membranöse Labyrinth besteht aus dem Ductus cochlearis, der das Corti-Organ zur Schallwahrnehmung trägt, dem im Vestibulum liegenden Sacculus und Utriculus sowie den drei Ductus semicirculares, die mit einer ampullären Erweiterung aus dem Utriculus hervorgehen. Der Zwischenraum zwischen dem knöchernen und membranösen Labyrinth ist mit Perilymphe und Bindegewebe gefüllt, sodass die inneren Labyrinthstrukturen in der knöchernen Ummantelung nicht frei beweglich sind.

Die Endolymphe wird in der Stria vascularis des Ductus cochlearis gebildet und über den Saccus endolymphaticus absorbiert. Durch die kaliumreiche Zusammensetzung entsteht das endochochleäres Potential von circa 75 mV, welches die Transduktionsvorgänge in den Haarzellen ermöglicht. Die Perilymphe ähnelt in ihrer kaliumarmen und natriumreichen Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit<sup>97</sup>. Sie wird aus den perilympathischen Kapillaren filtriert und gelangt durch den Aqueductus cochleae in den Subarachnoidalraum<sup>97, 98</sup>.

Das Sinnesepithel des Vestibularapparats liegt beidseits jeweils in den fünf Vestibularorganen Sacculus, Utriculus und den drei Bogengängen. Es besteht aus sekundären Sinneszellen (Haarzellen) und hochprismatischen Stützzellen, die die Haarzellen stabilisieren und den Endolymphraum abdichten<sup>97</sup>. Die Haarzellen unterscheidet man

in flaschenförmige Typ I und zylindrische Typ II Zellen<sup>95</sup>. Beide Zelltypen sind Mechanorezeptoren, die durch Bewegung der aufsitzenden Stereozilien de- oder hyperpolarisiert werden<sup>95</sup>. Die Sinneshärchen auf den Haarzellen sind auf der Oberfläche von groß nach klein angeordnet, dabei findet man randständig ein langes Kinozilium und sich daran anschließend Stereozilien in absteigender Länge, welche durch dünne Eiweißfäden sogenannte Tip links untereinander verbunden sind. Wenn die Stereozilien in Richtung Kinozilium geneigt werden, spannen sich die Tip links und bewirken durch Öffnung weiterer  $K^+$ -Kanäle die Depolarisation der Zellen durch erhöhten  $K^+$ -Einstrom. Daraus resultiert infolge des erhöhten  $Ca^{++}$ -Einstroms durch spannungsabhängige  $Ca^{++}$ -Kanäle die Freisetzung von Glutamat als Transmitter in den synaptischen Spalt. Neigen sich die Stereozilien vom Kinozilium weg, erschlaffen die Tip links, die  $K^+$ -Kanäle und  $Ca^{++}$ -Kanäle schließen sich und die Zelle hyperpolarisiert.

Auch bei fehlender Auslenkung der Stereozilien erhalten die afferenten Nervenfasern kontinuierlich Reize von den Haarzellen (sogenannte spontane Ruheaktivität).

Neben der unterschiedlichen Bauform unterscheiden sich die Zellen vom Typ I und Typ II in ihrer neuronalen Verknüpfung. Bei den Typ-I-Haarzellen umgreift ein Dendrit eines afferenten Neurons aus dem Ganglion vestibulare die Zelle kelchartig und bildet zahlreiche elektrische und chemische Kontakte<sup>97, 98</sup>. Die efferente Innervation, meist inhibitorisch, erfolgt über Fasern aus dem Nucl. vestibularis lateralis und medialis, die von außen an den dendritischen Kelch greifen.

Beim Typ II docken afferente und efferente Dendriten durch chemische Synapsen direkt an<sup>97, 98</sup>. Darüber hinaus scheinen die vestibulären Haarzell-Typen eine unterschiedliche Suszeptibilität für toxische Einflüsse, u.a. Gentamicin zu haben<sup>65</sup>.

Die afferenten Fasern bilden das 1. Neuron und stammen vom N. vestibularis des N. vestibulocochlearis. In der Medulla oblongata, wo beidseits jeweils vier Vestibulariskerne liegen, wird auf das 2. Neuron umgeschaltet. Die Vestibulariskerne kommunizieren über internukleäre Kommissurenfasern untereinander und erhalten zusätzlich Informationen aus dem visuellen und propriozeptiven System, welche zusammen mit den Informationen aus dem vestibulären System verarbeitet und weitergeleitet werden. Zur Wahrnehmung der Linearbeschleunigung und Gravitation dienen die senkrecht zueinanderstehenden Rezeptorfelder im Sacculus und Utriculus<sup>95</sup>. Die Rezeptorfelder

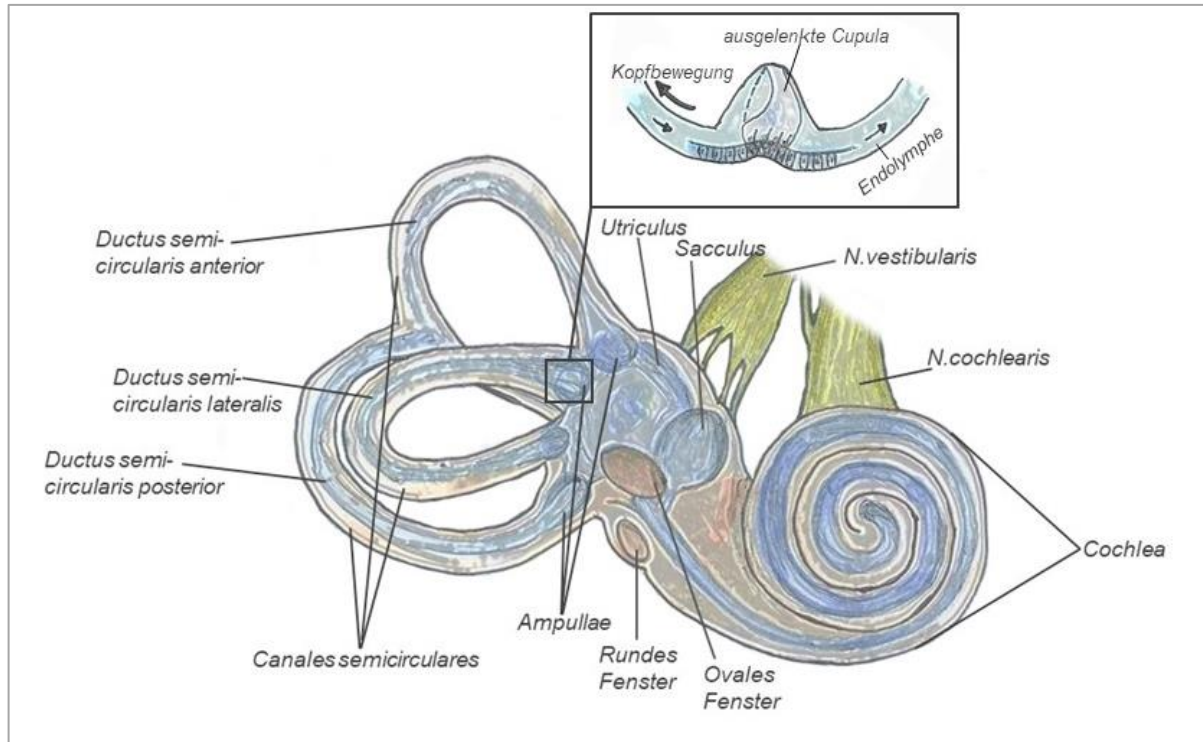
(Maculae) unterscheiden sich nur in ihrer Ausrichtung im Raum und reagieren auf Beschleunigungen in der jeweiligen Ausrichtung<sup>95</sup>.

Die Sinneszellen der Maculae tragen apikal 70 bis 100 Sinneshärchen, die in eine gallertige Masse reinragen. Die gallertige Masse wird auch Otolithenmembran oder Statokonienmembran genannt und ist an der Oberfläche dicht besetzt mit Kalziumkarbonatkristallen (sogenannte Otolithen oder Statokonien)<sup>95</sup>. Die Otolithen bewirken durch ihre Trägheit, dass sich bei jeder linearen Beschleunigung des Kopfes die Otolithenmembran mit den Stereozilien und Kinozilien verschiebt und somit einen adäquaten Reiz für die De- oder Hyperpolarisation der Zellen setzt<sup>95</sup>.

Bei den Bogengängen unterscheidet man zwischen dem anterioren (oberen), dem lateralen (horizontalen) und dem posterioren Bogengang (s. Abbildung 2). Sie reagieren auf Winkel- und Drehbeschleunigung sowie auf thermische Reize und Vibration<sup>95</sup>. Der anteriore und der posteriore Bogen stehen senkrecht aufeinander, bilden eine Öffnung nach lateral und weichen jeweils um circa 45° von der Mediansagittalebene ab. Der laterale Bogen liegt zwischen den beiden anderen Bögen und ragt von der Horizontalebene aus um circa 30° nach hinten unten. Die Rezeptorfelder (Cristae ampullares) sind wie die Bogengänge selbst in drei Raumebenen ausgerichtet und liegen in der Ampulle des jeweiligen Bogengangs<sup>95</sup>.

Die dem Sinnesepithel aufsitzende gallertige Masse bildet eine hoch aufgebaute Kuppel (Cupula), die nach der Längsachse der Ampulle ausgerichtet und mit dem Ampullendach verwachsen ist. Kommt es nun zu einer Winkel- oder Drehbeschleunigung, wird die Cupula in dem Bogengang, in dessen Ebene die Beschleunigung ausgeführt wird, durch die Trägheit der Endolymphe in die entgegengesetzte Richtung der Bewegung ausgelenkt<sup>95</sup>. Dies bewirkt eine Abscherung der Sinneshärchen und somit eine Aktivierung oder Hemmung der Haarzellen. Wird die Kopfdrehung beispielsweise nach rechts ausgeführt, erfolgt im rechten, horizontalen Bogengang eine Steigerung der Ruhefrequenz. Im linken, horizontalen Bogengang bewirkt die gleiche Bewegung gleichzeitig eine Hemmung der Reizweiterleitung. Wird die Drehung des Kopfes konstant gehalten, erfolgt eine Rückstellung der Cupula in die ursprüngliche Position, so dass wieder Ruheaktivität herrscht. Kommt es nun zu einem plötzlichen Stopp der Drehung, wird die Cupula in Richtung der Drehung ausgelenkt, was eine Hemmung der Reizfrequenz bewirkt und zu Drehschwindel führt, da die Übereinstimmung von propriozeptiven, visuellen und vestibulären Reizen im Hirnstamm fehlt<sup>95</sup>.

Die Bewegung der Endolymphe und somit eine Änderung der Ruheaktivität kann auch durch thermische Reize am äußeren Gehörgang (z.B. Warm- oder Kaltspülung) ausgelöst werden<sup>95</sup>.



**Abbildung 2: Aufbau des Innenohrs.** Das membranöse Labyrinth liegt eingebettet im knöchernen Labyrinth und verbindet die Cochlea mit den Gleichgewichtsorganen. Wird eine Drehbewegung des Kopfes durchgeführt, kommt es zu einer Auslenkung der Cupula in dem Bogengang, der in der Ebene der Drehbewegung liegt. Die Endolymphe bewegt sich aufgrund der Trägheit entgegengesetzt zur Kopfbewegung. Die Abbildung wurde selbst gezeichnet.

Ein einseitiger Ausfall des Vestibularapparats führt im zentralen Vergleich im Gehirn zu einem Aktivitätsmismatch. Es werden nur noch Reize von der gesunden Seite wahrgenommen, welche das Gehirn als Kopfbewegung zur gesunden Seite interpretiert. Dabei handelt es sich -ähnlich wie oben bei einem plötzlichen Stopp nach konstanter Drehung beschrieben- um eine Fehlwahrnehmung, die nicht mit den Reizen aus dem visuellen und propriozeptiven System übereinstimmt und dadurch Drehschwindel und Oszillopsien (Scheinbewegung von fixierten Objekten) beim Patienten auslöst.

### 1.2.2 Grundlage der vestibulären Reflexe

Das vestibuläre System erfüllt mithilfe der komplexen Vernetzung mit anderen Sinnesystemen zahlreiche Funktionen. Der periphere Vestibularapparat ist mit den Vestibulariskernen im Hirnstamm, mit dem Kortex, mit der Augenmuskulatur (vestibulookuläre Bahnen), mit dem Bewegungsapparat (vestibulospinale Bahnen) und mit dem

Kleinhirn (vestibulocerebelläre Bahnen) verbunden, was die Integration zahlreicher Informationen ermöglicht<sup>98</sup>. Zu den Aufgaben des Gleichgewichtsystems gehören u.a. die Informationsverarbeitung über die Stellung des Kopfes und Körpers (perzeptiv), über lineare und anguläre Beschleunigung, die Koordination der Augenbewegung (okulomotorisch) sowie die Koordination und Aufrechterhaltung der Körperhaltung (postural)<sup>95</sup>. Über die Vestibulariskerne sind auch Hirnstammreflexe wie der vestibulospinale und vestibulookuläre Reflex verschaltet.

Der vestibulospinale Reflex (VSR) ist für die Gleichgewichts- und Haltungsregulation verantwortlich<sup>95, 98</sup>. Er übernimmt die unwillkürliche Kontrolle und den Ruhetonus der spinalen und zervikalen Extensoren sowie der Extensoren der proximalen Extremitäten<sup>98</sup>. Reize aus den Makulaorganen werden über den Tractus vestibulospinalis lateralis verarbeitet und ins Rückenmark geleitet<sup>95, 98</sup>.

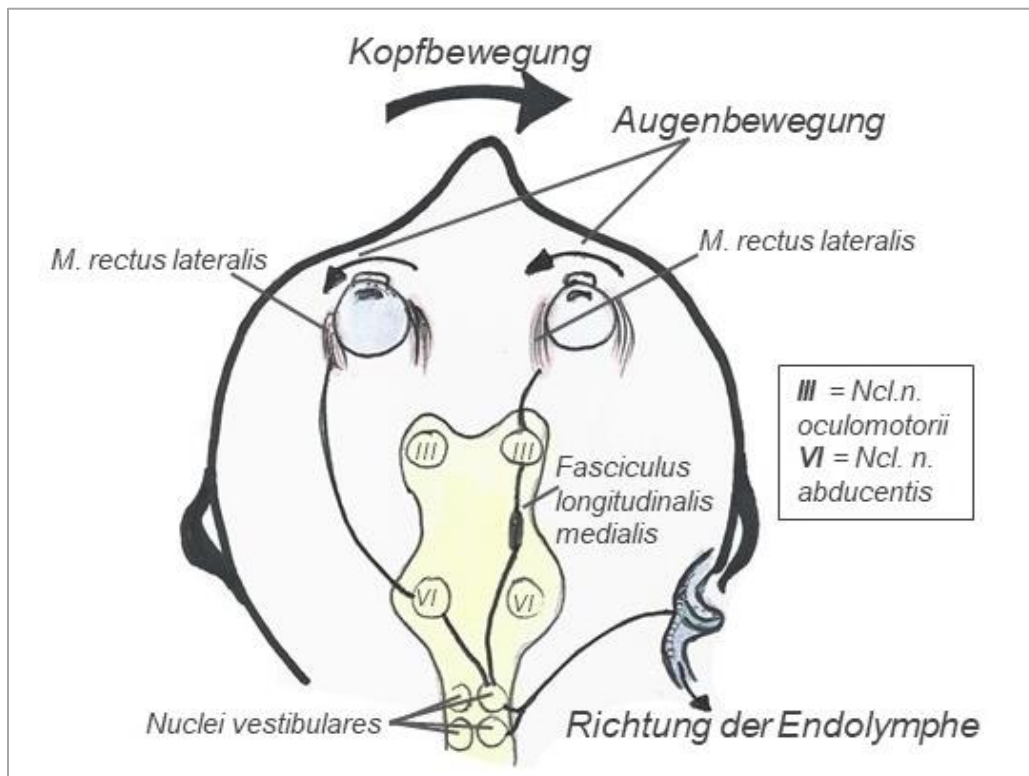
Bei Reizfrequenzveränderung in den Bogengängen werden die Informationen über den Ncl. vestibularis medialis in den Tractus vestibulospinalis medialis geleitet<sup>95, 98</sup>, was durch Umschaltung auf Motoneurone im Rückenmark zur bilateralen Kontraktion der zervikalen Streckmuskulatur führt. Gleichzeitig zu der ipsilateralen Aktivierung der Extensoren hemmen die Tractus vestibulospinales die ipsilateralen Flexoren<sup>98</sup>.

Durch den VSR kann der Körper schnell auf Veränderungen der Haltung reagieren, z.B. als Abfangbewegung beim Fall. Aber auch Korrekturbewegungen werden durchgeführt, um in die normale aufrechte Körperposition zurückzugelangen.

Der vestibulookuläre Reflex (VOR) ist ein Hirnstammreflex, der der Blickfixation bei Kopfbewegung dient. Wird der Kopf in eine Richtung gedreht, drehen sich die Augen in die entgegengesetzte Richtung, um ein stabiles Bild auf der Retina zu erhalten<sup>95, 99</sup>. Die Verschaltung des VOR erfolgt über den sogenannten 3-Neuronen-Reflexbogen<sup>95</sup>. Die Bogengänge aktivieren über den N. vestibularis (1. Neuron; Perikaryon im Ggl. vestibulare) den Ncl. vestibularis medialis oder superior, wo auf das 2. Neuron umgeschaltet wird. Das 2. Neuron verläuft im Fasciculus longitudinalis medialis zu den okulomotorischen Hirnnervenkernen der Gegenseite. Von dort aus ziehen der N. oculomotorius, der N. trochlearis und der N. abducens (3. Neuron) zur Augenmuskulatur und führen die kompensatorische Augenbewegung durch<sup>95</sup> (s. Abbildung 3). Die Leitungszeit des Reflexbogen beträgt circa 20 ms, so dass die Augenbewegung mit nahezu gleicher Geschwindigkeit wie die Kopfbewegung geschieht<sup>95</sup>.



Wenn der Reflex z.B. bei einer Neuropathia vestibularis (akute oder chronische peripher-vestibuläre Störung) ausfällt, kommt es zu einem Nystagmus. Das bedeutet, dass sich die Augen unkontrolliert in Richtung der Kopfbewegung mitbewegen und dann in einer schnellen Rückstellbewegung (Sakkade) wieder auf den Fixationspunkt zurück gehen<sup>99</sup>.



**Abbildung 3: 3-Neuronen-Reflexbogen.** Verschaltung des vestibulookulären Reflexes. Die Abbildung wurde selbst gezeichnet.

Der VOR ist ein vestibulärer Reflex (nicht visuell), der auch bei Neugeborenen oder komatösen Patienten getestet werden kann. In der Literatur findet man den Begriff „Puppenkopf-Phänomen“ oder „Puppenaugen-Phänomen“, da die ausgleichende Augenbewegung an den Mechanismus von Puppenaugen erinnert<sup>99</sup>. Ein Fehlen dieses Phänomens ist bis zum 10. Lebensjahr physiologisch, danach spricht es für eine Schädigung im Hirnstamm. Wenn dies der Fall ist, bleiben die Augen starr und bewegen sich ohne korrigierende Rückstellsakkade mit dem Kopf mit<sup>99</sup>.

### 1.2.3 Apparative diagnostische Verfahren: Video-Kopfimpulstest

Im Jahr 1988 stellten die australischen Wissenschaftler Halmagyi und Courthoys den klinischen Kopfimpulstest (KIT) vor, mit dem man die Intaktheit des VOR überprüfen und peripher-vestibuläre von zentral-bedingten Störungen differenzieren kann<sup>100, 101</sup>. Zunächst konnte der KIT nur durch die Beobachtung des Untersuchers oder anhand

der technisch aufwendigen und teuren Search-Coil-Technik interpretiert werden<sup>102, 103</sup>. Diese Methode erreicht zwar die genauesten Messungen von Augenbewegung, ist jedoch durch ihre Umsetzung (Einsatz von unkomfortablen Kontaktlinsen, Erhöhung des intraokulären Drucks während der Untersuchung) nicht für die Routinediagnostik geeignet<sup>93, 104</sup>. Um eine objektive Auswertung und praktikable Durchführung des KIT zu gewährleisten, wurde circa 17 Jahre später die erste Form des Video-Kopfimpulstest durch die Bárány Society entwickelt und darauffolgend durch Ulmer und Chays detailliert beschrieben<sup>105, 106</sup>. Während bei den früheren Testungen die Augen des Patienten aus circa 0,8 m Abstand gefilmt wurden<sup>105</sup>, werden bei der heutigen Ausführung anhand einer Videobrille, die mit einer Highspeed-Kamera versehen ist, die durchgeführten Kopfimpulse und die Augenbewegungen registriert und über eine Software am Laptop aufgezeichnet<sup>93, 101, 106, 107</sup>. Der vKIT hat sich in vielen Kliniken als fester Bestand der Schwindeldiagnostik (z.B. bei akutem vestibulärem Syndrom und zur Unterscheidung von zentralem und peripherem Schwindel) etabliert<sup>93, 107</sup>.

Die Untersuchung nimmt circa 5 Minuten in Anspruch, wird vom Patienten gut toleriert und kann auch am Patientenbett durchgeführt werden<sup>101, 107</sup>. Je nach Erkrankung hat der vKIT eine Sensitivität von 45,0 bis 86,7 % und eine Spezifität von 74 bis 100 % (höchste Sensitivität und Spezifität bei Neuropathia vestibularis)<sup>106</sup>.

Durch Kopfdrehungen in den jeweiligen Ebenen der Bogengänge können mit dem KIT alle sechs Bogengänge getrennt voneinander auf ihre Funktion überprüft werden. In der klinischen Routinediagnostik wird der, über den N. vestibularis superior geleitete, horizontale VOR (hVOR) getestet, da hierdurch bereits die häufigsten peripher-vestibulären Läsionen erfasst werden können<sup>108</sup>. Während der Untersuchung fixiert der Patient einen Zielpunkt vor sich. Ein Abstand von mindestens 1,0 m muss gewährleistet sein, um eine Konvergenzbewegung der Augen zu vermeiden<sup>106</sup>. Bei der Durchführung des vKIT dreht der Untersucher den Kopf des Patienten mit schnellen, impulsartigen Kopfdrehungen in horizontaler Ebene nach links und rechts (Drehung im Atlantookzipitalgelenk um circa 10° bis 20°), während der Patient weiterhin den Zielpunkt fixiert. Wichtig ist, dass die Impulssetzung ohne Seitenprädiktion, ohne aktive Mitarbeit des Patienten und idealerweise mit einer Geschwindigkeit von 100° bis 200°/s erfolgen<sup>93</sup>, um den hochfrequenten Anteil des hVOR (5 bis 7 Hz) zu überprüfen, der bei den meisten Bewegungen im Alltag beansprucht wird<sup>93, 101, 104, 106, 107</sup>. Werden die Impulse mit einer Geschwindigkeit von unter 100°/s gesetzt, kann keine eindeutige Aussage über die Funktionalität des VOR getroffen werden, da beispielsweise bei

unilateralem Funktionsverlust dennoch eine adäquate Geschwindigkeit der Augenbewegung generiert werden kann<sup>107, 109</sup>. Die Anzahl der durchzuführenden Impulse pro Seite ist bisher in der Literatur nicht einheitlich beschrieben. Es scheint jedoch so, dass, wenn o.g. Parameter bei der Testung korrekt durchgeführt werden, auch wenige Impulse bereits ausreichen, um robuste VOR Werte zu erhalten<sup>110</sup>.

Der KIT kann auch mit diagonalen Kopfbewegungen durchgeführt werden, um die anterioren und posterioren Bogengänge zu testen. In der LARP-Ebene (links anteriorer und rechts posteriorer Bogengang) werden die Impulse durch diagonale Bewegungen nach vorne links und hinten rechts gesetzt. In der RALP-Ebene (rechts anteriorer und links posteriorer Bogengang) geschieht die Kopfdrehung entsprechend nach vorne rechts und hinten links<sup>93, 104</sup>.

Bei einem intakten VOR kompensiert der Patient die Kopfbewegung mit einer entgegengesetzten Augenbewegung, so dass der Zielpunkt weiterhin fixiert wird. Ist der VOR geschädigt, kommt es zu den oben beschriebenen korrigierenden Rückstellsakkaden<sup>99</sup>. Es gibt zwei Formen der Rückstellsakkaden („catch-up saccades“): offene („overt saccades“) und verdeckte („covert saccades“) Sakkaden. Die offenen Sakkaden werden nach Beendigung der Kopfbewegung für den Untersucher sichtbar, während bei den verdeckten Sakkaden die Augenstellung während der Kopfbewegung korrigiert wird<sup>93, 107</sup>. Während die offenen Sakkaden folglich beim klinischen KIT durch den Untersucher identifiziert werden können, können die verdeckten Sakkaden nur im vKIT aufgezeichnet werden<sup>93, 101, 107</sup>.

Die Auswertung des vKIT erfolgt über die Identifizierung von Rückstellsakkaden und über den sogenannten Gain. Der Gain errechnet sich aus dem Verhältnis von Augengeschwindigkeit zur Kopfgeschwindigkeit<sup>93, 101, 106, 107</sup>. Die Software des Videookulographiesystems bestimmt für drei Zeitpunkte (40, 60 und 80 ms nach Impulsbeginn) jeweils den Mittelwert und die Standardabweichung (SD) des Gains<sup>107</sup>. Ein normaler Gain liegt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern bei ungefähr 1,0<sup>93, 101, 111</sup>. Der vKIT ist als pathologisch zu werten, wenn der Gain-Wert im Vergleich zum Mittelwert einer gesunden Vergleichsgruppe minus zwei SD abweicht und/oder Rückstellsakkaden auftreten<sup>107, 112</sup>. Blödown et al. ermittelten unter Verwendung einer EyeSeeCam© an 20 gesunden Erwachsenen einen Gain-Normwert von  $0,97 \pm 0,09$  (pathologischer Gain  $< 0,79$ )<sup>107</sup>. Machner et al.<sup>101</sup> sowie Halmagyi et al.<sup>93</sup> werten einen Gain  $< 0,7$  als pathologisch. Sakkaden treten beim Gleichgewichtsgesunden Patienten und bei

Kindern normalerweise nicht auf, im höheren Alter können sie unter Umständen physiologisch sein<sup>103, 111</sup>.

#### **1.2.4 Video-Kopfimpulstest bei Kindern**

Da die Inzidenz vestibulärer Funktionsstörungen bei Kindern zunimmt<sup>113-115</sup>, bedarf es auch bei pädiatrischen Patienten einer adäquaten Diagnostik. Bislang gibt es in der pädiatrischen Schwindeldiagnostik keinen standardisierten Ablauf. Im Vergleich zu anderen Untersuchungsmethoden wird der vKIT in vielen Studien als kinderfreundlich beschrieben, da die gesetzten Reize tolerierbarer sind<sup>103, 111, 113, 116-118</sup>. Anders ist es bei der Drehstuhluntersuchung, die in potenziell beängstigender Dunkelheit durchgeführt wird oder der Kalorik, die Schwindel und Übelkeit verursachen kann<sup>117, 118</sup>.

Prinzipiell kann der vKIT bereits bei sehr jungen Kindern (unter 48 Monaten) durchgeführt werden, solange sie ein Ziel willkürlich fixieren und mitarbeiten können<sup>103, 110, 111, 113</sup>. Dies spielt vor allem bei der Kalibrierung der Videobrille eine wichtige Rolle. Während die Kalibrierung für Erwachsene anhand eines einfachen Lasersystems erfolgt (s. 2.2.1), brauchen Kinder je nach Alter mehr Anleitung und ansprechendere Anreize. In der vorliegenden Arbeit wurden zur Kalibrierung zusätzlich zu den Laserpunkten an die Wand aufgeklebte Tiermotive genutzt. Durch Hinzeigen auf das entsprechende Tiermotiv durch den Untersucher konnten die Augenfolgebewegungen kreiert werden, die für die Justierung des Geräts notwendig waren. Bei Säuglingen oder Kindern, die die Anweisungen nicht befolgen können, können auch animierte Videofilme genutzt werden, um die benötigte Aufmerksamkeit und Augenbewegungen zu erzielen<sup>113</sup>.

Um die Mitarbeit der Kinder zusätzlich zu fördern, ist es wichtig, den Eltern den Untersuchungsablauf zu erklären, um mögliche Ängste, die auf das Kind übertragen werden könnten, zu vermeiden. Auch die Einbeziehung der Kinder in die Erklärung und die schrittweise Gewöhnung an die Situation oder Untersuchung auf dem Schoß der Eltern vereinfachen die Untersuchungssituation<sup>111, 113, 119</sup>.

Um die Nutzung des vKITs bei jungen Kindern zusätzlich zu erleichtern, werteten Wenzel et al.<sup>110</sup> in einer retrospektiven Studie vKITs von 25 gesunden Kindern im Alter von 5 bis 48 Monaten und von 25 Kindern mit vestibulärer Symptomatik im Alter von 2 bis 16 Jahren in Hinblick auf die benötigte Anzahl der Kopfimpulse aus. Es wurde festgestellt, dass bei symptomlosen Patienten bereits zwei Artefakt freie, hochfrequente ausgeführte Kopfimpulse ausreichen, um die vestibuläre Funktion adäquat beurteilen zu können. Dadurch kann zumindest bei Kindern ohne akute vestibuläre Symptomatik die

Untersuchungszeit verkürzt werden und die Mitarbeit und Konzentration der Kinder muss nicht ausgereizt werden<sup>110</sup>.

### 1.3 Fragestellung und Ziele der Dissertation

Gentamicin ist als Aminoglykosid Therapiebestandteil bei schweren, systemischen, meist nosokomialen Infektionen bei Erwachsenen<sup>61</sup>. In der Neonatologie wird es im Rahmen der antibiotischen Kombinationstherapie u.a. bei Neugeborenenensepsis eingesetzt, um ein breites Spektrum an gramnegativen Erregern abzudecken<sup>5, 61</sup>.

Die potenziell toxischen Nebenwirkungen von Gentamicin auf die Nierentubuli und das Innenohr (selektiv toxisch auf die vestibulären Haarzellen Typ I<sup>65</sup>) sind schon lange bekannt<sup>63</sup>. Während die renale Schädigung meist reversibel ist, bleiben die Schädigungen der Haarzellen irreversibel<sup>61, 69</sup>.

Die Vestibulotoxizität des Antibiotikums ist vor allem in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde relevant. Während einerseits alltagsbeeinträchtigende Folgen für den Patienten entstehen können, kann Gentamicin auch lokal im Rahmen der Morbus Menière Therapie als intratympanale Injektion zur gezielten Ausschaltung der Haarzellen genutzt werden<sup>61, 65-67</sup>.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der vestibulären Funktion von Kleinkindern und Kinder, die als Neugeborene aufgrund einer schweren Infektion oder Sepsis (bzw. prophylaktisch bei Infektionsverdacht) eine intravenöse Gentamicintherapie erhalten haben. Dass die vestibulären Haarzellen bei Erwachsenen bereits nach einmaliger Gabe geschädigt werden können<sup>77</sup>, führte zu der Frage, ob die Vestibularorgane eines Neugeborenen ebenfalls ähnlich beeinträchtigt werden. Angenommen wird kein signifikanter Funktionsverlust im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Eine entsprechende Diagnostik ist wichtig, da bei Kindern Gleichgewichtsstörungen im Gegensatz zur Hypakusis vor allem bei milder Ausprägung unbemerkt bleiben.

Als diagnostisches Mittel diente der Video-Kopfimpulstest, der im klinischen Alltag zur regulären Schwindeldiagnostik gehört, aber auch bei symptomlosen Patienten vestibuläre Funktionsverluste aufweisen kann. Die an der hiesigen HNO-Klinik durch Wenzel et al.<sup>113</sup> und Hülse et al.<sup>111</sup> erprobte Durchführung von vKITs bei Kleinkindern und Kindern ermöglichte die Untersuchung der jungen Studienteilnehmer.

## **2 MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv**

In der vorliegenden Studie wurden Kinder untersucht, die im Rahmen einer Neugeboreneninfektion oder Neugeborenenensepsis (bzw. bei Verdacht) als Neugeborene systemisch mit dem Aminoglykosid Gentamicin behandelt wurden.

Das Patientenkollektiv für die monozentrische, prospektive Querschnittsstudie wurde anhand des ICD-10-GM Codes erfasst<sup>120</sup>. Als potenzielle Studienteilnehmer wurden Patienten durch die Kliniksoftware EPOS (SAP, ISH-med) identifiziert, die zwischen 2012 und 2016 unter „P36.-Bakterielle Sepsis beim Neugeborenen“ in der Kinderklinik der Universitätsmedizin Mannheim kodiert wurden und in Behandlung waren<sup>120</sup>. Die Eltern der ehemaligen Patienten wurden kontaktiert, anhand eines Informationsbogens ausführlich über die Studie informiert und mit ihrem Kind zu einem Untersuchungstermin eingeladen.

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden ausschließlich Kinder ausgewählt, bei denen die intravenöse Behandlung mit Gentamicin über mindestens 5 Tage erfolgte.

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethik-Kommission II der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim genehmigt (2018-503N-MA) und erfolgte im Zeitraum von Juni 2018 bis Januar 2020. Alle Teilnehmer bzw. die Erziehungsberechtigten wurden durch die Studienärzte über das Ziel der Untersuchung aufgeklärt und gaben ihr Einverständnis, dass die Untersuchungsdaten nach den Vorschriften der Datenschutzverordnung für eine wissenschaftliche Studie benutzt werden dürfen.

### **2.2 Untersuchungen und Messmethoden**

#### **2.2.1 Video-Kopfimpulstest**

Nach Einschluss in die Studie erfolgte die Testung des hVOR mittels der EyeSeeCam™ der Firma Interacoustics A/S Denmark™. Die EyeSeeCam ist zur Messung der Augen- und Kopfbewegung mit einer Hochgeschwindigkeitskamera (250 Bilder/Sekunde) und einem Beschleunigungssensor ausgestattet. Durch an der Brille befestigte spiegelnde Scheibchen wird die Augenbewegung in die über dem rechten Auge sitzende Kamera reflektiert. Die Videobrille ist über USB an einen Laptop angeschlossen, an dem über die integrierte Software dem Untersucher Rückmeldung über die durchgeführten Impulse gegeben wird und die automatische Auswertung erfolgt. Zeitgleich

zur Untersuchung ermöglicht die automatische Pupillenerkennung, dass das Auge kontinuierlich beobachtet und kontrolliert werden kann.

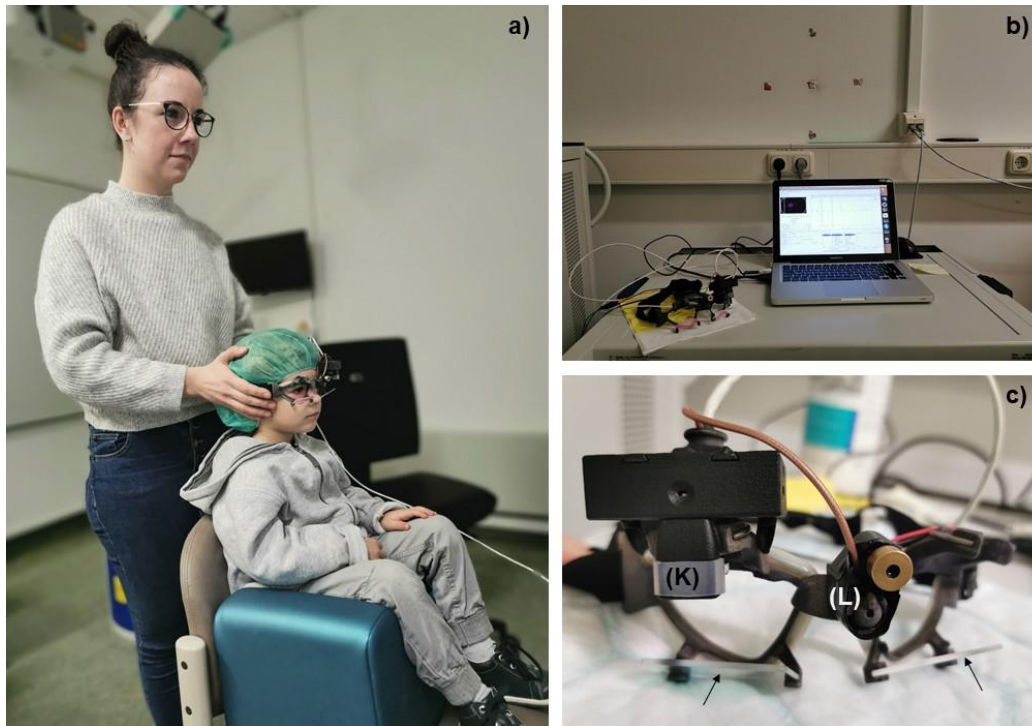
Zur Durchführung des vKIT sitzt der Teilnehmer mit dem Rücken zum Untersucher. Die Videobrille wird wie eine Schwimmbrille aufgesetzt und mit einem Gummiband festsitzend und rutschfest am Kopf befestigt (s. Abbildung 4).

Für den vKIT sitzt das Kind ungefähr 1,5 m von der weißen Wand entfernt und schaut in einem 20° Winkel auf einen markierten Punkt an der Wand. Die Kalibrierung der Software erfolgt als erster Schritt, um sicher zu stellen, dass sich die Kopf- und Augenbewegungen überlagern. Zur Erleichterung der Kalibrierung und der Untersuchung wurden 5 verschiedene Tiermotive verwendet, die in Kreuzform an der Wand aufgeklebt sind. Mit einem eingebauten Laser werden 16 rote Punkte in 4x4 Anordnung an die Wand gestrahlt. Um die Kalibrierung erfolgreich durchführen zu können, muss der Teilnehmer das mittlere Tiermotiv mit dem mittleren Laserpunkt fixieren. Anschließend wird die Augenbewegung des Teilnehmers registriert, indem dieser mit seinem Blick (Kopf muss fixiert bleiben) dem Finger des Untersuchers folgt. Die Fingerbewegung des Untersuchers orientiert sich an den aufgeklebten Tiermotiven und erfolgt in wiederholten senkrechten und horizontalen Bewegungen. Voraussetzung für den vKIT ist ein ausreichendes Sehvermögen, um die Tiermotive erkennen und fixieren zu können. Um den uneingeschränkten Blick auf die Tiermotive zu gewährleisten, wurde bei kleinen Kindern eine Sitzerhöhung genutzt. Bei ängstlichen Kindern konnte der vKIT auf dem Schoß der Eltern durchgeführt werden, um durch die körperliche Nähe eine angenehme Untersuchungssituation zu schaffen.

Während der Testdurchführung wird der Kopf des Teilnehmers auf Höhe des Os parietale und Os temporale mit beiden Händen festgehalten und in kurzen, schnellen Bewegungen aus der Mittelposition circa 10° bis 20° nach rechts und links bewegt. Dabei fixiert der Teilnehmer einen vorher bestimmten Punkt an der Wand (mittleres Tiermotiv). Die Richtung der Kopfbewegung erfolgt ohne Seitenprädiktion und ist somit für den Teilnehmer nicht voraussehbar.

Jeder Impuls wird von der Software auf dem Monitor aufgezeichnet und als Winkelgeschwindigkeit der Kopf- und Augenbewegung registriert und aufgezeichnet. Der Gain (Verhältnis der Augen- zur Kopfgeschwindigkeit) und die Standardabweichung (SD) werden von der EyeSeeCam Software automatisch für die Zeitpunkte 40 ms, 60 ms

und 80 ms berechnet. Wenzel et al. fanden 2019 heraus, dass bei Kindern bereits zwei artefaktfreie Kopfpulse pro Seite für ein auswertbares Ergebnis ausreichen<sup>110</sup>. Bei Vorliegen von Sakkaden müssen jedoch mehr als 2 Kopfpulse gesetzt werden, um diese entsprechend beurteilen zu können<sup>110</sup>. Impulsartefakte z.B. durch Lidschlag werden von der Software automatisch erkannt und können zur Auswertung entfernt werden.



**Abbildung 4:** a) Darstellung der Untersuchungssituation. Der 3-jährige Junge sitzt auf einer Sitzhöhe, um den Blickwinkel auf die markierten Wandpunkte zu optimieren. Nutzung des Fotos mit freundlicher Genehmigung der Eltern. b) Laptop und Videobrille am Untersuchungsplatz. An der Wand über dem Laptop befinden sich 5 Aufkleber mit Tiermotiv zur Kalibrierung der Videobrille. c) Nahaufnahme der verwendeten Videobrille. Die Pfeile zeigen auf die Scheibchen zur Spiegelung der Augenbewegung, (K) Kamera zur Erfassung der Augenbewegung, (L) grauer Laserpointer zur Kalibrierung. Die Fotos wurden eigenständig aufgenommen.

### 2.2.2 Fragebogen

Für die Studie wurde ein Fragenbogen konzipiert, der gezielt nach Meilensteinen in der motorischen Entwicklung der Kinder sowie nach Auffälligkeiten in der Hals-Nasen-Ohren-ärztlichen Anamnese fragt (s. Anhang 3).

Für die motorische Entwicklung wurden folgende Fragen gestellt:

- Alter des Kindes, wann es frei laufen konnte (12 bis 15 Monate, 16 bis 20 Monate, 21 bis 24 Monate, früher/später: mit \_\_\_ Monaten),



- Alter des Kindes, wann es ohne Stützräder Fahrradfahren konnte (2 bis 3 Jahre, 4 bis 5 Jahre, 6 bis 7 Jahre, später: mit \_\_\_\_ Jahren, Kind fährt kein Fahrrad, Kind fährt mit Stützrädern),
- Auffällige Beobachtungen seitens der Eltern oder Erzieher/Lehrer, die auf eine gestörte motorische Entwicklung hinweisen könnten (offene Frage).  
Beispiele für solche Auffälligkeiten sind häufiges Fallen, unsicheres Gehen, Koordinationsprobleme im Sportunterricht oder sonstigen sportlichen Aktivitäten.

Die HNO-ärztliche Anamnese wurde mit folgenden Fragen vervollständigt:

- Auffälligkeiten bei den Vorsorgeuntersuchungen beim Kinderarzt (offene Frage),
- Häufigkeit von Kopfschmerzen (nie bis täglich)
- Migräneleiden in der Familie oder beim Kind (ja/nein, wenn ja: wer ist betroffen?)
- Übelkeit auf Auto- oder Schiffreisen
- Häufigkeit von Mittelohrentzündungen (nie bis mehr als fünf Mal)
- Sonstige bekannte Ohrerkrankungen (offene Frage)
- Operationen am Ohr (offene Frage).

## **2.3 Statistische Auswertung**

### **Deskriptive Statistik:**

Die deskriptive Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2019. Das Patientenkollektiv wurde hinsichtlich der Alters- und Geschlechterverteilung, Therapiedauer und Untersuchungszeit untersucht. Für diese metrischen Variablen wurden der Mittelwert, das Minimum und das Maximum berechnet.

### **Auswertung Video-Kopfpulstest:**

Zunächst wurden die Ergebnisse der vKITs auf die Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Auswertung überprüft und nur bei Vorliegen bzw. Fehlen der Kriterien in die Auswertung eingeschlossen. Die Ein- und Ausschlusskriterien werden in Tabelle 2 zusammengefasst.

Einschlusskriterien (obligat)	Ausschlusskriterien
Adäquate Kalibrierung	Weniger als 2 artefaktfreie Impulse
Mindestens zwei artefaktfreie Impulse	Kopfimpulse mit einer Geschwindigkeit unter 100°/s
Kopfimpulse mit einer Geschwindigkeit von mindestens 100°/s	Starkes Verrutschen der Brille <sup>1</sup>
<sup>1</sup> hohe Gain-Werte (bis über 2,0) bei spiegelbildlicher Darstellung der Kopf- und Augenbewegung	

**Tabelle 2:** Einschluss- und Ausschlusskriterien der vKITs für die Auswertung

Die Zielgrößen der Auswertung des vKIT sind der mittlere Gain und die Standardabweichung sowie das Vorliegen von Refixationssakkaden (dichotome Variable). Bei Vorliegen von Rückstellsakkaden wurden diese in offene und verdeckte Sakkaden eingeteilt. Bei einem reduzierten Gain ( $< 0,80$ ) und/oder Vorliegen von Rückstellsakkaden wurde ein vKIT als auffällig eingestuft<sup>107, 111, 112</sup>.

Ein t-Test für unabhängige Stichproben wurde durchgeführt, um den Mittelwert der erhobenen Gain-Werte mit dem von Hülse et al. publizierten Normwert für Kinder ( $1,02 \pm 0,28$ ) zu vergleichen<sup>111</sup>. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert  $< 0,05$  festgelegt. Die statistische Auswertung der relevanten Variablen erfolgte mit IBM Statistics Version 24.

Auf die Ermittlung von Normwerten im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde bewusst verzichtet, da die vorliegenden Vergleichswerte aus der genannten Publikation ebenfalls in der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Mannheim mit identischem Untersuchungsablauf und Versuchsaufbau bei gesunden Kindern erhoben wurden. Hülse et al.<sup>111</sup> nutzten die Untersuchungsergebnisse von 36 Kindern, bei denen in der Anamnese keine Gleichgewichtsprobleme bekannt und die Untersuchungsergebnisse reproduzierbar waren. Bei diesen Kindern lagen im Video-Kopfimpulstest keine offenen oder verdeckten Rückstellsakkaden vor. Der durchschnittliche Gain für beide Seiten lag bei 1,29 bei 40 ms, 1,01 bei 60 ms und 0,78 bei 80 ms. Für Impulse nach rechts wurde ein durchschnittlicher Gain von 1,26 bei 40 ms, 0,99 bei 60 ms und 0,77 nach 80 ms und für Impulse nach links ein durchschnittlicher Gain von 1,33 bei 40 ms, 1,02 bei 60 ms und 0,8 bei 0,8 ms gemessen. Insgesamt wird in der Publikation nach Auswertung der einzelnen Daten ein durchschnittlicher Gain  $\pm$  Standardabweichung von  $1,02 \pm 0,28$  angegeben.

## **Fragebögen**

Durch die Anamnese anhand der Fragebögen und der Vorsorgeuntersuchungshefte (U-Heft) wurden zusätzliche Informationen erhoben, die hinsichtlich Auffälligkeiten und Vorerkrankungen v.a. im HNO-Bereich untersucht wurden. Als auffällig (dichotome Variable) wurden die Fragebögen bzw. U-Hefte gewertet, in denen motorische Entwicklungsverzögerungen, freies Laufen mit 16 Monaten oder später (vgl. Denver Developmental Screening Test<sup>121</sup>), Migräne bei mindestens einem Elternteil, Kinetosen oder sonstige das Vestibulärsystem betreffende Krankheiten angegeben wurden.

### **3 ERGEBNISSE**

#### **3.1 Deskriptive Daten des Patientenkollektivs**

Die untersuchte Kohorte bestand aus 29 Teilnehmern im Alter von 2 Jahren 11 Monaten bis 7 Jahren (Mittelwert: 4 Jahre 8 Monate). Davon waren 18 (62,1 %) männlich und 11 (37,9 %) weiblich. Die Therapiedauer mit Gentamicin lag zwischen 5 bis 7 Tagen (Mittelwert: 6 Tage). Sechs Teilnehmer wurden aus der Auswertung ausgeschlossen werden, so dass die endgültige Studienauswertung insgesamt 23 Teilnehmer beinhaltet. Eine detaillierte Übersicht der deskriptiven Daten findet sich in Tabelle 3.

Das durchschnittliche Alter der Kinder mit Gainreduktion lag bei 3 Jahren 9 Monaten (Spannweite: 3 Jahre 5 Monate bis 4 Jahre 3 Monate) und bei Kindern mit Refixationsakkaden bei 5 Jahren 7 Monaten (Spannweite: 3 Jahre 6 Monate bis 6 Jahre 8 Monate). Bei den Teilnehmern mit beidseitigen Pathologien lag das Durchschnittsalter bei 5 Jahren 6 Monaten (Spannweite: 3 Jahre 8 Monate bis 6 Jahre 8 Monate) und mit einseitigen Pathologien bei 4 Jahren 5 Monaten (Spannweite: 3 Jahre 5 Monate bis 6 Jahre 6 Monate).

Die komplette Untersuchungsdauer (inkl. Erklärung der Untersuchung, regelrechte Platzierung des Kindes und Kalibrierung und Durchführung) lag abhängig von der Mitarbeit des Kindes bei durchschnittlich 20 Minuten und damit höher als bei Erwachsenen (Durchschnitt 8 Minuten<sup>111</sup>).

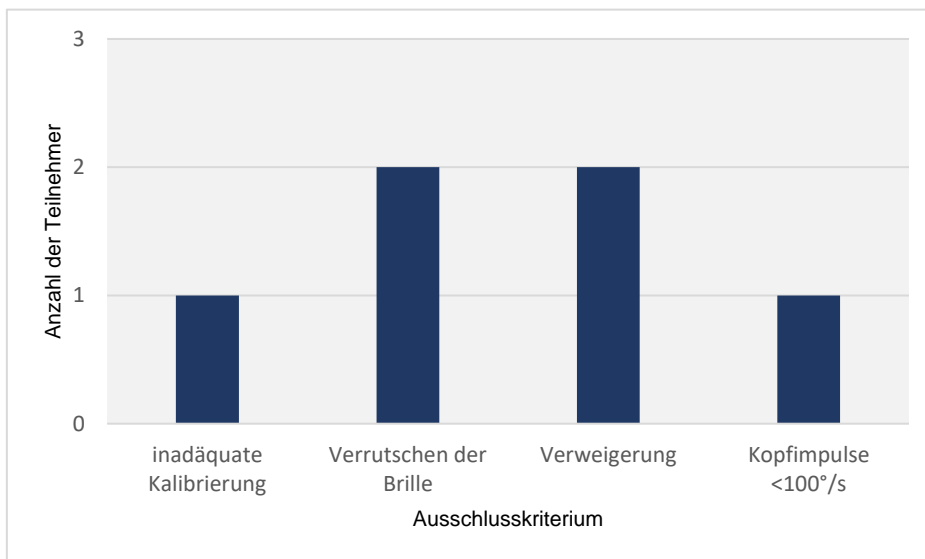
Teilnehmer-nr.	Geschlecht	Alter	Therapiedauer (in Tagen)	Auffälligkeiten	Vorerkrankungen am Ohr
1	W	5J 2Mo	7	-----	Wiederholte AOM (3-5x)
2	M	3J 9Mo	5	-----	-----
3	W	6J 6Mo	7	Migräne Vater	Wiederholte AOM (3-5x), Z.n. Paracentese
4	W	3J 8Mo	7	-----	AOM (1-2x)
5	M	3J 10Mo	5	Laufen mit $\geq$ 16 Mo, beide Eltern Migräne, Kinetose	Wiederholte AOM (> 5x), Z.n. Paracentese mit Paukenröhrchen
6	M	5J 0Mo	7	Migräne Mutter	Z.n. Paracentese
7	M	4J 1Mo	7	Migräne Mutter	AOM 1-2x, Z.n. Paracentese
8	W	3J 8Mo	5	Migräne Vater	Wiederholte AOM (3-5x)
9	M	3J 8Mo	5	Kinetose	Rezidivierende Paukenergüsse beidseits
10	W	4J 3Mo	7	-----	-----
11	W	3J 6Mo	7	Migräne Mutter, Kinetose	AOM (1-2x)
12	M	3J 11Mo	7	Laufen mit $\geq$ 16 Mo, Migräne Mutter	-----
13	M	5J 11Mo	7	Laufen mit $\geq$ 16 Mo, motorische Entwicklungsverzögerung	Wiederholte AOM (3-5x), Z.n. Paracentese
14	W	3J 2Mo	5	Kinetose	-----
15	M	7J 0Mo	5	-----	-----
16	W	4J 5Mo	7	-----	-----
17	M	5J 7Mo	5	Laufen mit $\geq$ 16 Mo, Kinetose, motorische Entwicklungsverzögerung	-----
18	M	5J 11Mo	7	Laufen mit $\geq$ 16 Mo, motorische Entwicklungsverzögerung	Wiederholte AOM (3-5x), Z.n. Paracentese
19	W	3J 7Mo	6	Migräne Vater	-----
20	M	3 J 5Mo	7	Laufen mit $\geq$ 16 Mo, Migräne beide Eltern, motorische Entwicklungsverzögerung	AOM (1-2x)
21	W	5J 11Mo	7	-----	-----
22	M	5J 10Mo	5	Familiärer Nystagmus, Migräne Mutter, motorische Entwicklungsverzögerung	Wiederholte AOM (3-5x)
23	M	6J 8Mo	6	-----	-----

W= weiblich, M= männlich; J= Jahre, Mo= Monate, AOM= akute Otitis media, Z.n.= Zustand nach

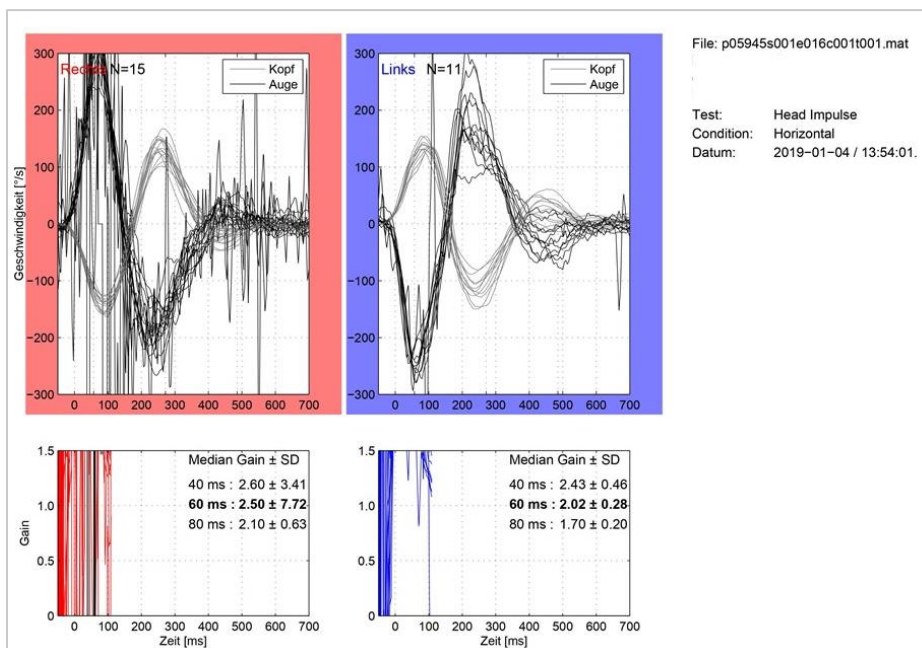
**Tabelle 3:** Übersicht mit Geschlecht, Alter, Therapiedauer und anamnestischen Angaben der 23 eingeschlossenen Teilnehmer.

### 3.2 Video-Kopfimpulstest und Fragebögen

Von den 29 untersuchten Kindern wurden insgesamt 6 aus der Studiauswertung ausgeschlossen (20,7 %) (s. Abbildung 5). Gründe, die zum Ausschluss führten, waren das Verrutschen der Brille (vgl. vKIT in Abbildung 6), Kopfimpulse unter  $100^\circ/\text{s}$  oder fehlerhafte Kalibrierung bzw. Tracking der Pupille durch die Videobrille. Bei zwei Teilnehmern konnte der vKIT angesichts fehlender Mitarbeit bzw. Verweigerung der Untersuchung nicht durchgeführt werden



**Abbildung 5:** Gründe für den Ausschluss aus der Auswertung bei sechs der 29 Teilnehmer.

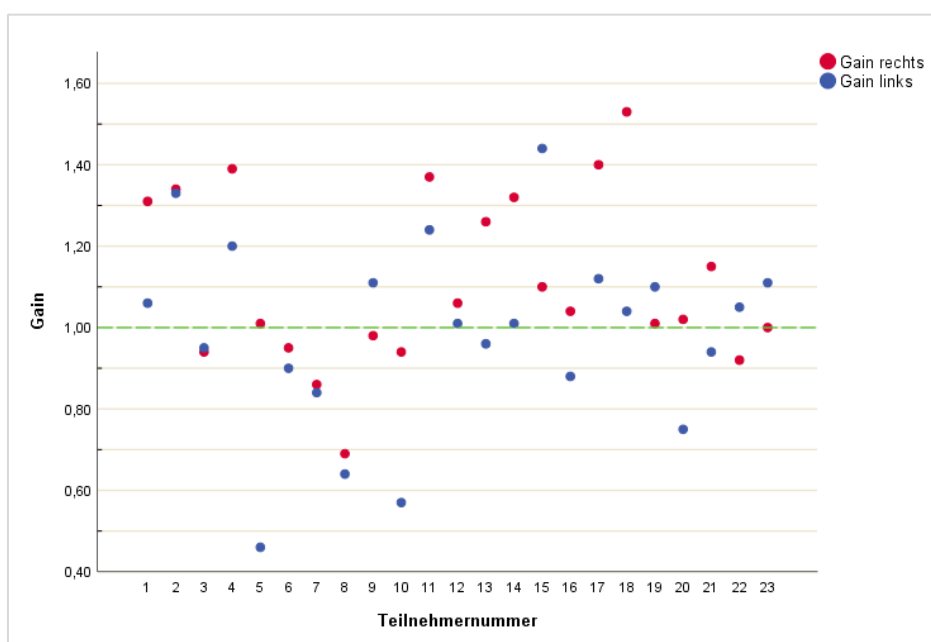


**Abbildung 6:** Beispiel für einen vKIT mit vielen Artefakten insbesondere rechtsseitig, möglicherweise entstanden durch Blinzeln. Zusätzlich sind die beidseitig hohen Gain-Werte und hohe Geschwindigkeit der Augenbewegung auffällig. Beides ist am ehesten durch Verrutschen der Videobrille erklärbar, was zum Ausschluss aus der Auswertung führt. Es kann dennoch von einer regelrechten Vestibularfunktion ausgegangen werden, da die Kurven der Augen- und Kopfbewegung annähernd spiegelbildlich zueinander sind und keine Sakkaden vorliegen.

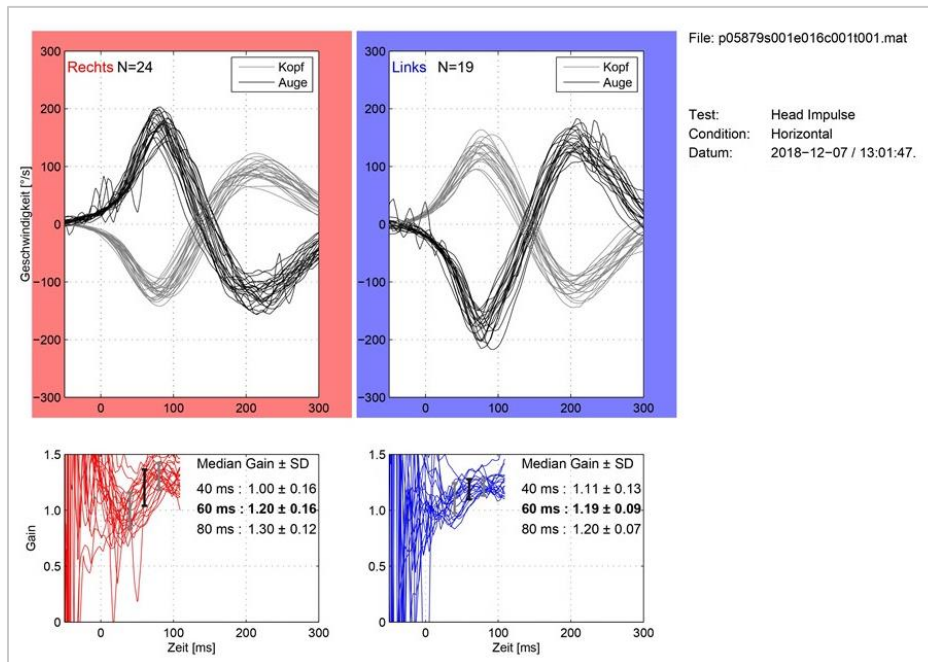
Tabelle 4 und Abbildung 7 zeigen die mittleren Gain-Werte für alle 23 Teilnehmer, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. Ein Beispiel für einen vKIT ist in Abbildung 8 dargestellt.

Teilnehmer-nr.	Gain ± SD rechts	Gain ± SD links	Teilnehmer-nr.	Gain ± SD rechts	Gain ± SD links
1	1,31 ± 0,29	1,06 ± 0,41 <sup>o</sup>	13	1,26 ± 0,12	0,96 ± 0,28
2	1,34 ± 0,66	1,33 ± 0,45	14	1,32 ± 0,28	1,01 ± 0,41
3	0,94 ± 0,19	0,95 ± 0,44 <sup>o</sup>	15	1,10 ± 0,13	1,44 ± 0,39
4	1,39 ± 0,49	1,20 ± 0,21	16	1,04 ± 0,09	0,88 ± 0,40
5	1,01 ± 0,15	0,46 ± 0,23 <sup>R</sup>	17	1,40 ± 0,14 <sup>o</sup>	1,12 ± 0,31 <sup>o</sup>
6	0,95 ± 0,39	0,90 ± 0,34	18	1,53 ± 0,23 <sup>o</sup>	1,04 ± 0,18 <sup>o</sup>
7	0,86 ± 0,31	0,84 ± 0,42	19	1,01 ± 0,21	1,10 ± 0,21
8	0,69 ± 0,05 <sup>R</sup>	0,64 ± 0,03 <sup>R</sup>	20	1,02 ± 0,06	0,75 ± 0,21 <sup>R</sup>
9	0,98 ± 0,14	1,11 ± 0,15	21	1,15 ± 0,19 <sup>oC</sup>	0,94 ± 0,12 <sup>o</sup>
10	0,94 ± 0,27	0,57 ± 0,20 <sup>R</sup>	22	0,92 ± 0,52	1,05 ± 0,39
11	1,37 ± 0,20 <sup>o</sup>	1,24 ± 0,42	23	1,00 ± 0,16 <sup>oC</sup>	1,11 ± 0,13 <sup>o</sup>
12	1,06 ± 0,00	1,01 ± 0,63	<sup>R</sup> = reduzierter Gain <sup>o</sup> = overt-saccades <sup>C</sup> = covert-saccades		

**Tabelle 4:** Mittlerer Gain und Standardabweichung (SD) des hVOR bei den 23 in die Auswertung eingeschlossenen Teilnehmern.



**Abbildung 7:** Streudiagramm zur Darstellung der Gain-Werte. Die gestrichelte grüne Linie markiert den Normalwert für Kinder bei 1,02.



**Abbildung 8:** Beispiel eines vKITs eines 6-jährigen Jungen. Oben werden die Kurven der Augen- und Kopfbewegungen jeweils für die Impulse nach rechts und nach links dargestellt. Jede Linie zeigt einen Impuls. Die beiden Kurven verhalten sich regelrecht nahezu spiegelbildlich und symmetrisch zueinander. Unten sind für die jeweilige Seite der Median Gain  $\pm$  SD und graphisch die Spannweite des Gains für 40, 60 und 80 ms angegeben. Bei der Kopfbewegung nach rechts sieht vereinzelt covert-saccades, die sehr früh während des Impulses auftreten. Der Teilnehmer hatte keine klinischen Beschwerden und einen unauffälligen Fragebogen, so dass insgesamt ein gesunder hVOR vorliegt.

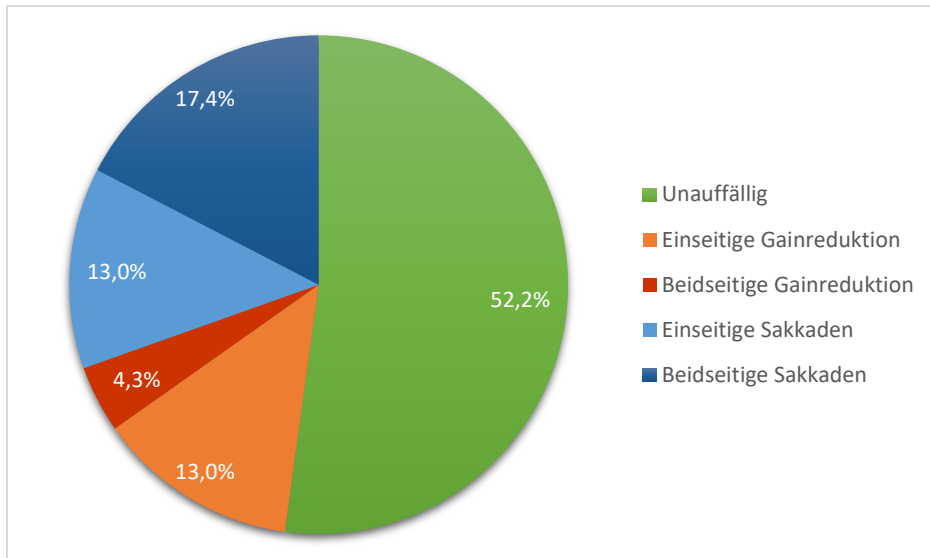
Der durchschnittliche Gain  $\pm$  SD lag für Impulse nach rechts bei  $1,11 \pm 0,23$ , für Impulse nach links bei  $0,99 \pm 0,30$  und für beide getestete Richtungen bei  $1,03 \pm 0,25$ . Im t-Test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum Normwert ( $p > 0,05$ ).

Bei drei von 23 Teilnehmern (13,0 %) wurde eine linksseitige und bei einem Teilnehmer (4,3 %) eine beidseitige Reduktion des Gains festgestellt. Bei keinem dieser vier Teilnehmer traten zusätzlich Rückstellsakkaden auf (s. Abbildung 9). Bei zwei Kindern lag eine auffällige Anamnese vor (50,0 %).

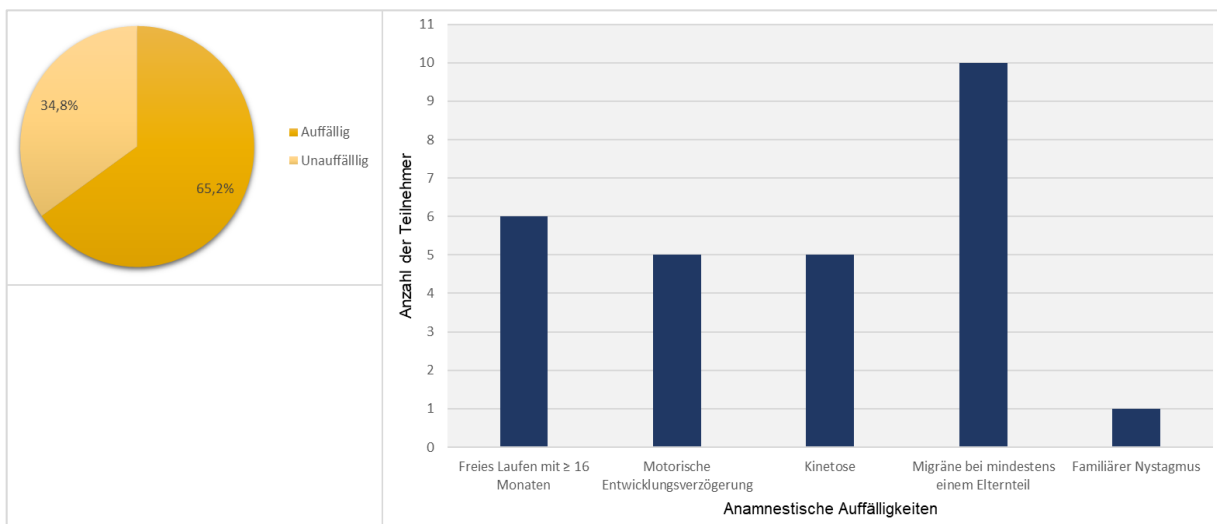
Bei drei Teilnehmern (13,0 %) fanden sich einseitig offene Rückstellsakkaden. Bei vier Kindern (17,4 %) wurden beidseits offene Rückstellsakkaden gefunden, davon in zwei Fällen zusätzlich verdeckte Rückstellsakkaden rechtsseitig (s. Abbildung 9). Eine auffällige Anamnese lag bei drei der sieben Kinder (42,9 %) vor.

Insgesamt fielen anamnestisch 15 Teilnehmer mit Entwicklungsverzögerungen, potenziell vestibulären Störungen oder Risikofaktoren auf (65,2 %) (s. Tabelle 3, s. Abbildung 10).





**Abbildung 9:** Zusammengefasst wurde bei vier Kindern eine Gainreduktion festgestellt, bei sieben Kindern lagen Refixationsakkaden vor. Bei sechs Kindern war der vKIT einseitig auffällig (26,1 %) und bei weiteren fünf Kindern beidseitig (21,7 %). Bei keinem Kind wurde eine Gainreduktion zusammen mit Rückstellsakkaden festgestellt.



**Abbildung 10: Auswertung der Fragebögen.** Bei 65,2 % der Teilnehmer wurde mindestens eine anamnestische Auffälligkeit festgestellt. Die Auffälligkeiten wurden eingeteilt in motorische Entwicklungsverzögerung, freies Laufen mit 16 Monaten oder später, Kinetose, Migräne bei mind. einem Elternteil und sonstigen potenziell vestibulär-bedingten Auffälligkeiten (in dem Fall familiärer Nystagmus).

## 4 DISKUSSION

Gentamicin ist fester Therapiebestandteil bei schweren systemischen (nosokomialen) Infektionen bei Erwachsenen sowie bei Neugeborenen. Das Aminoglykosidantibiotikum ist nicht nur in akuten Situationen wie bei einer Sepsis oder Endokarditis, sondern auch -im Falle der Neugeborenen- prophylaktisch bei geringstem Infektionsverdacht zur Vermeidung eines foudroyanten Verlaufs indiziert<sup>5, 63, 122</sup>.

Es deckt ein breites gramnegatives Erregerspektrum ab und wird bei entsprechendem Erregerstatus in Kombination bspw. mit einem Aminopenicillin eingesetzt<sup>5, 61, 63, 122</sup>.

Der therapeutische Einsatz von Gentamicin wurde aufgrund der Nephro- und Ototoxizität lange Zeit zurückhaltend gewählt<sup>63</sup>. Während die nephrotoxische Wirkung reversibel ist, bleibt die Ototoxizität, genauer gesagt die Vestibulotoxizität (Schädigung v.a. der Haarzellen Typ I), irreversibel<sup>61, 63, 65, 69, 78</sup>. Durch Anpassung der Dosierungsschemata (Umstieg vom *multi-dose regimen* auf ein *single-dose regimen*<sup>74, 75, 123</sup>) mit engmaschiger Kontrolle der Plasmaspiegel fand das gut wirksame Antibiotikum einen Weg zurück in die Therapie genannter Krankheitsbilder<sup>63, 74, 75</sup>.

Neben der systemischen Anwendung wird Gentamicin auch lokal verwendet. Beispielsweise wird sich in der Therapie des Morbus Menière die vestibulotoxische Wirkung zur gezielten Ausschaltung der Haarzellen zu Nutze gemacht<sup>61, 65-67</sup>.

Gentamicin bzw. Aminoglykoside und deren Nebenwirkungen sind weiterhin Inhalt vieler Studien. Die meisten Studien sind experimentell oder basieren auf klinischen Daten von Erwachsenen. Aus diesem Grund beschäftigt sich die hier vorliegende Arbeit mit der Auswirkung von Gentamicin auf Neugeborene. Die vestibuläre Funktion von 23 Kindern (Alter von 2 Jahren 11 Monate bis 7 Jahre), die postnatal im Rahmen einer Neugeboreneninfektion eine mindestens fünftägige Gentamicintherapie erhalten haben, wurde anhand eines symptom-spezifischen Fragebogens und eines vKITs<sup>100, 101, 118</sup> ausgewertet. Die Zielgrößen der Auswertung des vKIT sind der mittlere Gain und die Standardabweichung sowie das Vorliegen von Refixationssakkaden (dichotome Variable). Testergebnisse mit reduzierten Gain und/oder Refixationssakkaden wurden als pathologisch gewertet<sup>93, 101</sup>.

Es konnte gezeigt werden, dass im Vergleich zu gleichaltrigen Kindern ohne Aminoglykosidtherapie keine signifikante Gainreduktion vorliegt. Zu diskutieren ist das Auftreten von Refixationssakkaden bei 6 der 23 eingeschlossenen vKITs, da diese bei Kindern nicht physiologisch sind<sup>110, 124</sup>.

#### 4.1 Vestibulotoxizität bei Neugeborenen versus bei Erwachsenen

Bereits 1970 wurde festgestellt, dass Gentamicin vorwiegend auf die vestibulären und nicht auf die cochleären Haarzellen schädigend wirkt (*GVT, Gentamicin Vestibulotoxizität*)<sup>65, 68, 77, 79, 80</sup>.

Klinisch kann sich bei Erwachsenen eine bilaterale Hypofunktion des Gleichgewichtsorgans in Form von Ungleichgewicht, Gangunsicherheit und Oszillopsien manifestieren und den Alltag der Patienten erheblich beeinträchtigen<sup>77</sup>. Bei unilateralem Verlust beklagen die Betroffenen typischerweise Schwindel. Vor allem geriatrische Patienten sind durch die Symptome sturzgefährdet und dem Risiko für schwere Verletzungen ausgesetzt<sup>77</sup>.

Bei Kindern äußert sich eine Funktionsminderung nicht unbedingt durch die genannten Beschwerden. Stattdessen zeigen sich eine verzögerte motorische Entwicklung mit Koordinationsproblemen<sup>125</sup>, die Kinder scheinen „ungeschickt“ und im schulischen Umfeld kann unter anderem das Lesenlernen aufgrund der Blickinstabilität schwierig sein<sup>111, 113, 126-128</sup>. Dies sind essenzielle Meilensteine von langfristiger Relevanz, weshalb beim Verdacht auf vestibuläre Minderfunktion eine frühzeitige Diagnostik<sup>113, 128</sup> erfolgen sollte. Therapeutisch können anschließend durch Physiotherapie Kompensationsmechanismen des visuellen und propriozeptiven Systems trainiert werden, die die Hypofunktion ausgleichen<sup>113, 128</sup>.

#### Vestibulotoxizität bei Erwachsenen

Halmagyi et al.<sup>129</sup> schätzen die GVT als eher selten ein. In einer Übersichtsarbeit von 8 Studien im Zeitraum von 1975 bis 1982 (559 Patienten nach Gentamicintherapie) wurde von den Autoren eine Prävalenz von 2,7 % für GVT festgestellt<sup>123, 130</sup>. Ein weiteres Review aus dem Jahr 2008 (147 Patienten aus 4 Studien) bezifferte die Prävalenz sogar mit 10,9 %<sup>123, 131</sup>. Insgesamt beschäftigen sich zahlreiche Studien im Tierversuch oder durch Auswertung klinischer Daten von Erwachsenen mit der systemischen und intratympanalen Exposition gegenüber Gentamicin.

In einer retrospektiven Datenauswertung von 103 australischen Patienten (Patientenalter 18 bis 84 Jahre) mit ausgeprägtem, bilateralem Verlust der Gleichgewichtsfunktion nach Gentamicintherapie bestätigen Ahmed et al.<sup>77</sup> übereinstimmend mit älteren Studien<sup>132, 133</sup>, dass die GVT auch unter Einhaltung der empfohlenen Tagesdosis, Dosierungsintervalle und Serumlevel auftreten kann. Dabei betrug die Tagesdosis im

Durchschnitt 3,5 mg/kg KG, bei 55 Patienten erfolgte die Verabreichung in bevorzugter einmal-täglicher Gabe und bei nur 23 Patienten wurden erhöhte Tal- und Spitzenspiegel festgestellt (Tagesdosis und 24h-Dosierungsintervall vergleichbar mit den deutschen Empfehlungen<sup>61, 70, 122</sup>).

Die Gentamicintherapie wird eher selten (unmittelbar) als ursächlich für die Beschwerden erkannt<sup>77, 132, 133</sup>, obwohl sich der irreversible, vestibuläre Funktionsverlust sowohl während als auch zeitnah<sup>132</sup> nach der Therapie bemerkbar macht. Bis zur Diagnosestellung dauerte es laut Ahmed et al.<sup>77</sup> bei 34 Fällen über 12 Monate. In einer anderen Auswertung<sup>90</sup> beziffern die Autoren eine durchschnittliche Zeit von 14 Monaten bis zur Diagnose.

Problematisch ist zudem, dass die GVT bereits nach einmaliger Gabe auftreten kann<sup>77</sup>. In der Studie von Ahmed et al.<sup>77</sup> betraf es 6 von 103 Patienten mit GVT nach einmaliger Verabreichung. Auch Halmagyi et Curthoys berichten unter anderem in einem Fallbericht<sup>134</sup> ausführlich über einen 72-jährigen Patienten mit alltagseinschränkender Gangunsicherheit und Oszillopsien nach einmaliger intravenöser Verabreichung von 240 mg Gentamicin zwei Jahre zuvor. Diagnostisch zeigte sich eine bilaterale Minderung der Vestibularfunktion (Hörvermögen im Vergleich zu einer Voruntersuchung unverändert).

Dadurch, dass die GVT auch bei ausreichend renaler Funktion unabhängig von der Dosierung und Serumkonzentration ist<sup>77, 132, 133</sup>, ist es schwierig einzuschätzen bei welchen Patienten es zum vestibulären Haarzelluntergang kommen kann. Eine Nierenfunktionsstörung oder eine Vortherapie mit anderen vestibulotoxischen Medikamenten (z.B. Cisplatin<sup>135</sup>) sind jedoch begründete Risikofaktoren.

### **Vestibulotoxizität bei Neugeborenen**

Im Gegensatz zur GVT bei Erwachsenen ist die Auswirkung von Gentamicin auf das kindliche Gleichgewichtsorgan bislang wenig untersucht. Studien mit neonatologischen Patienten beschäftigten sich vorrangig mit der Dosierungsoptimierung in Hinblick auf die Nephrotoxizität, da bei Säuglingen andere pharmakokinetische Bedingungen herrschen als bei Erwachsenen. Beispielsweise führt die geringere Nierenfunktion zur Wirkungsverlängerung von Wirkstoffen<sup>71</sup>. Studien zeigen, dass durch verlängerte Dosisintervalle die empfohlenen Talspiegel eher erreicht werden und die Toxizität verringert werden kann<sup>136-139</sup>. Entsprechend wird in den deutschen Leitlinien abhängig

vom Gestationsalter und postnatalen Alter eine Einzeldosis von 4 bis 5 mg/kg KG alle 24 bis 48h empfohlen<sup>5</sup>. Eine regelmäßige laborchemische Kontrolle der Nierenfunktionsparameter sollte ebenfalls (bei allen Altersgruppen) erfolgen, da eine eingeschränkte Nierenfunktion einerseits die renale Eliminierung der Antibiose<sup>61</sup> reduziert sowie die Toxizität erhöht und andererseits auf eine gentamicininduzierte Nephrotoxizität hinweisen kann<sup>119, 123</sup>.

Die Vestibulotoxizität untersuchten Aust et al. 2001<sup>119</sup> mit einer Drehpendelprüfung an einer zu der vorliegenden Arbeit ähnlichen Studienpopulation. Die Auswertung erfolgte bei 30 Kindern im Alter zwischen 3,1 und 32,9 Monaten, die ebenfalls als Neugeborene mit Gentamicin (Therapiedauer 5 bis 7 Tage) therapiert wurden. Die Hörfähigkeit war bei allen Kindern normal und galt als Voraussetzung zum Studieneinschluss. In den ausgewerteten Drehstuhluntersuchungen zeigte sich im Vergleich zu einer unbehandelten Gruppe kein signifikanter Unterschied bei der Nystagmusreaktion und der Anzahl der spontanen Augenbewegungen. Eine toxische Funktionsminderung wurde somit ausgeschlossen.

Obwohl die Cochleotoxizität bei Gentamicin nicht im Vordergrund steht, wurde auch diese durch Studien bei Neugeborenen und Kinder untersucht. Auch Aust et al. sichten neben der Prüfung der vestibulären Funktion zusätzlich 8333 Patientenakten von Kindern, die mit Verdacht einer Hörminderung vorstellig wurden. Von den 8333 Kindern hatten 8 Kindern eine nach gewiesene Schallempfindungsstörung nach einer Gentamicintherapie als Neugeborenes. Ein eindeutiger Rückschluss auf eine toxische Ursache war nicht möglich, da bei den betroffenen Kindern weitere perinatale Risikofaktoren für eine Cochleaschädigung vorlagen (z.B. Asphyxie, Meningitis...)<sup>119</sup>. Übereinstimmend mit der primären Vestibulotoxizität gehören laut Hess et al. die Aminoglykoside bei Einhaltung der Talspiegel-, Spitzenspiegel- und Dosierungsgrenzen nicht zu den relevanten Risikofaktoren für kindliche Hörminderung<sup>119, 140</sup>.

Die Ergebnisse der genannten Studie weisen darauf hin, dass das kindliche Vestibularorgan widerstandsfähiger bzw. regenerationsfähiger sein könnte als das adulte. Gestärkt werden diese Ergebnisse durch die Erkenntnisse, die bislang über die Regenerationsfähigkeit der Vestibularorgane bekannt ist.

Während der cochleäre Haarzellverlust irreversibel ist, wurde entgegen früheren Annahmen durch Untersuchungen an Utriculi von Säugetieren festgestellt, dass eine spontane (Teil-) Regeneration des vestibulären Sinnesepithels sowohl beim neonatalen als auch adulten Utriculus möglich ist<sup>141-145</sup>. Die Selbsterneuerung beim adulten Sinnesepithel ist jedoch limitiert und geschieht vorrangig durch den Ersatz von Typ II-ähnlichen Haarzellen<sup>142, 143</sup>, das neonatale Sinnesepithel hingegen scheint robuster und die neuen Zellen entwickeln Eigenschaften der Haarzellen Typ I und II<sup>145</sup>. Festgestellt wurde auch, dass das Sinnesepithel keinem vollwertigen Ersatz des ursprünglichen Epithels entspricht, da insgesamt weniger neue Zellen entstehen und viele der neuen Zellen nicht ausgereift sind und nicht vollständig entwickelte Stereozilien tragen<sup>141-144</sup>.

Die Regenerationsfähigkeit basiert auf zwei Prinzipien: Transdifferenzierung (Umwandlung) der Stützzellen in Haarzellen und Vorhandensein von Stützzellen mit Eigenschaften pluripotenter Stammzellen, die sich asymmetrisch in Stütz- und Haarzellen aufteilen<sup>142-147</sup>.

Li et al.<sup>147</sup> wiesen erstmalig pluripotente Stammzellen im Utriculus erwachsener Mäuse nach. Im adulten Vestibularorgan sind jedoch nur wenige der Stammzellen erhalten, was die Selbsterneuerung ebenfalls einschränkt<sup>147, 148</sup>. Die Irreversibilität der Haarzellverluste in der Cochlea ist dadurch bedingt, dass im Corti-Organ keine Proliferationsfähigkeit der Stützzellen mehr festgestellt werden konnte (im Gegensatz zur neonatalen Cochlea)<sup>146, 148, 149</sup>.

Nimmt man eine Übertragbarkeit auf das humane Sinnesepithel an, könnte dies auch bei Menschen bedeuten, dass das neonatale Vestibularorgan regenerationsfähiger ist als bei Erwachsenen. Noxen wie Gentamicin, die die Entstehung von Apoptose-einleitenden Sauerstoffradikalen durch Komplexbildung mit Eisen bewirken<sup>65, 91, 92</sup>, verursachen bei Neugeborenen wahrscheinlich ebenfalls einen Haarzelluntergang, aufgrund des höheren Selbsterneuerungspotenzials jedoch keinen permanenten. Die Regenerationsfähigkeit ist von individuellem Ausmaß, so dass es nicht bei allen erwachsenen Patienten zum vestibulären Funktionsverlust kommt.

Ein weiterer Erklärungsansatz wäre ein Zusammenhang mit der Reifung des vestibulären Systems innerhalb der ersten Lebenswochen- und Monate. Das vestibuläre System ist bei der Geburt anatomisch vollständig ausgebaut und funktionsfähig. Die VOR-

Antwort variiert jedoch innerhalb der ersten 24 bis 120 Lebensstunden (in Korrelation mit Gestationsalter und Geburtsgewicht<sup>150</sup>) und erreicht erst innerhalb der frühen Lebensmonate u.a. durch Verknüpfung der visuellen Signalwege<sup>113, 151</sup> die normale Funktionsfähigkeit<sup>113, 152, 153</sup>. Zusätzlich geschieht auf elektrophysiologischer und molekularer Ebene eine Ausreifung innerhalb der ersten Lebenswochen<sup>141</sup>. Möglicherweise resultiert erst daraus eine gesteigerte Aufnahme von toxischen Substanzen, so dass bei früher intravenöser Therapie Gentamicin zunächst nur in geringem Maße in die Zelle gelangt.

Auch eine höhere Toleranz der neonatalen Haarzellen gegenüber Sauerstoffradikalen mit weniger Zelluntergang wäre als weiterer Faktor denkbar.

Des Weiteren bewirkte die Festlegung von Serumspiegelgrenzen und die Bestimmung der optimalen Dosierung durch mehrere pädiatrischen Studien<sup>119, 139, 154</sup> einen Rückgang von toxisch bedingten Hörschädigungen<sup>119, 140</sup>. Es ist möglich, dass diese verbesserten Rahmenbedingungen ebenfalls zu einer geringeren vestibulären Toxizität beitragen.

## **4.2 Beurteilung der Studienergebnisse**

### **Gain und Rückstellsakkaden**

In dieser Arbeit wurde im Vergleich zum Gain der Vergleichsgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt. Auffällig dagegen sind die Testergebnisse mit ein- oder beidseitigen Rückstellsakkaden bei insgesamt 7 Teilnehmern. Bei 3 dieser 7 Kinder war auch der Fragebogen in Hinblick auf vestibuläre Symptomatik auffällig (Kinetosen, motorische Entwicklungsverzögerung), was den Verdacht einer GVT unterstreicht, da bei Kindern Sakkaden nicht physiologisch sind und einer weiteren Abklärung bedürfen<sup>111, 113</sup>. Bei älteren Erwachsenen sind Sakkaden nicht unmittelbar als vestibulärer Funktionsverlust zu interpretieren<sup>113</sup>. Xie et al.<sup>124</sup> ordnen diese kompensatorischen Sakkaden stattdessen im Zusammenhang mit niedriger physikalischer Leistungsfähigkeit bei älteren Menschen ein.

Ein weiterer Verdacht der GVT stellte sich bei einer Teilnehmerin (3 Jahre 8 Monate) aufgrund von beidseitiger Gainreduktion. Der Fragebogen zu dem Zeitpunkt war komplett unauffällig (keine Hörminderung, keine Entwicklungsverzögerung oder sonstige vestibuläre Symptomatik), so dass sich der Verdacht nicht erhärtete und die Empfehlung zur ergänzenden Diagnostik bzw. Verlaufskontrolle im Schulalter ausgesprochen wurde.

Auch wenn die Ergebnisse von Aust et al. eher nicht auf eine vestibuläre Funktionsstörung hinweisen, ist eine GVT aufgrund der Untersuchungsmethode nicht gänzlich auszuschließen. Die Drehstuhluntersuchung untersucht den mittelfrequenten Bereich des VOR<sup>155</sup>, der vKIT hingegen den hochfrequenten -so wie es bei der Toxizität von Gentamicin auftritt<sup>78</sup>. Kompensationsreaktionen wie die Sakkaden hätten möglicherweise nicht festgestellt werden können. Die Rückstellsakkaden könnten auch entsprechend der aktuellen Literatur für ein nicht vollständig erneuertes Epithel sprechen.

### **Einseitige Auffälligkeiten**

Bei 6 Kindern fielen einseitige Pathologien auf (Rückstellsakkaden oder Gainreduktion). Obwohl bei systemischer Therapie eine beidseitige Schädigung zu erwarten wäre, wurden neben bilateralen<sup>132, 133</sup> auch unilaterale Funktionsverluste nach systemischer Gentamicintherapie beobachtet<sup>78, 89, 90</sup>.

Erklärbar wären die einseitigen Auffälligkeiten aber auch dadurch, dass mit der Videobrille nur das rechte Auge getrackt wurde, wodurch im Zusammenspiel mit abnehmender Konzentration bei den Kindern während der Untersuchung Artefakte entstanden. Die komplette Untersuchung mit Einweisung, Platzierung, Kalibrierung und dem Kopfimpuls-Test dauert bei Erwachsenen durchschnittlich 8 Minuten<sup>111</sup>, während sie bei den untersuchten Kindern bei durchschnittlich 20 Minuten lag. Die Durchführung war vom Interesse und der Mitarbeit eines Kindes abhängig, so dass eine längere Untersuchungszeit durchaus die Qualität der Ergebnisse beeinträchtigen kann. Relevante Faktoren sind beispielsweise keine adäquate Fixierung des Mittelpunkts oder unbemerkte Veränderung der Sitzposition zwischen Kalibrierung und Kopfimpuls-Test.

Das durchschnittliche Alter der Kinder mit beidseitigen Pathologien lag bei 5 Jahren 7 Monaten (Spannweite: 3 Jahre 8 Monate bis 6 Jahre 8 Monate), bei Kindern mit einseitigen Auffälligkeiten bei 4 Jahren 8 Monaten (Spannweite: 3 Jahre 6 Monate bis 6 Jahre 6 Monate). Somit liegt eine Differenz von knapp einem Jahr zwischen den Gruppen. Eine Relevanz und die Ursache ist fraglich, dennoch könnte das jüngere Alter bei den einseitigen Auffälligkeiten ein weiterer Hinweis auf die oben genannten möglichen Artefakte durch längere Untersuchungszeiten sein.



## **Schlussfolgerung**

Insgesamt ist aufgrund der wissenschaftlich beschriebenen Regenerationsfähigkeit der Vestibularorgane und der diskutierten Studienergebnisse bei der Probandengruppe, nicht von einem erhöhten Risiko für Gleichgewichtsfunktionsstörungen durch Gentamicin auszugehen. Die Dosierungsempfehlung in der S2k-Leitlinie 024-008<sup>7</sup> scheint demnach ausreichend niedrig zu sein, um keine relevanten Gainänderungen zu verursachen. Eine routinemäßige Untersuchung der Gleichgewichtsfunktion muss nicht durchgeführt werden. Bei klinischen Auffälligkeiten oder Kindern mit Risikofaktoren (bspw. lange Therapiedauer, erhöhte Serumspiegel, Niereninsuffizienz) ist eine Überprüfung jedoch sinnvoll. Der vKIT stellt hierbei eine geeignete Screeningmethode für GVT dar<sup>93, 101</sup> und wird zusätzlich gut von Patienten toleriert<sup>111, 113, 118</sup>.

Kinder, bei denen sich der Verdacht einer vestibulären Hypofunktion stellt (auffällige Testergebnisse und/oder auffällige Fragebögen), sollten zusätzlich zum vKIT eine Untersuchung der vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMP) und/oder der subjektiven visuellen Vertikalen (SVV) sowie eine Hördiagnostik zum Ausschluss cochleärer Begleitschäden erhalten<sup>113</sup>, um den kompletten Funktionsstatus der Sinneszellen im Innenohr zu erheben. VEMP und die Untersuchung der SVV ermitteln die Funktionsfähigkeit der Makulaorgane<sup>78</sup>. Bei der GVT sind diese Untersuchungen eine indizierte Ergänzung, da auch dort Haarzellen sitzen und Gentamicin zusätzlich strukturelle Schäden an den Otolithen<sup>78, 156</sup> verursachen kann.

## **4.3 Beurteilung der Studiendurchführung und Studienpopulation**

### **Studiendurchführung**

Die Studiendurchführung ist insgesamt als positiv zu bewerten. Durch Anpassung der Untersuchung an die jungen Teilnehmer (Erklären der Untersuchungsumgebung und Durchführung, Einbeziehen der Eltern, Nutzung von Tiermotiven) konnte der vKIT entsprechend der Erfahrungen in anderen Studien<sup>111, 113, 118</sup> gut durchgeführt werden. Der Test wurde von den Kindern ohne Hervorrufen von Beschwerden vertragen und toleriert. Geduldiges Vorgehen und Wiederholung der Untersuchung war in manchen Fällen notwendig, um ängstlichen Kindern die Situation vertrauter zu gestalten oder bei sehr aufgeregten Kindern die benötigte Sitzposition und Kalibrierung zu erreichen. Nicht bei allen Kindern konnte die gewünschte Testqualität erreicht werden. Drei Kinder mussten aufgrund von inadäquater Kalibrierung und Verrutschen der Brille („Auge“ bewegt sich schneller als der Kopf) aus der Studienausswertung ausgeschlossen

werden, primär um eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund von sehr hohen Gain-Werten zu vermeiden. Bei diesen Kindern ist daher eine uneingeschränkte Funktion des hVOR anzunehmen. Bei drei weiteren Kindern kann keine Aussage über die Vestibularfunktion getroffen werden, da bei zweien die Untersuchung komplett verweigert wurde und bei einem Kind teilweise (aktives Gegenhalten gegen die Kopfbewegung, daraus resultierende Impulse von  $< 100^\circ/\text{s}$ ).

Trotz alledem spricht die kurze Untersuchungszeit und das Ausbleiben unangenehmer Nebenwirkungen für den vKIT. Im Vergleich werden die kalorische Testung und Drehstuhluntersuchung, die u.a. Übelkeit und Schwindel verursachen können, weniger gut von Kindern toleriert werden<sup>111, 113, 118</sup>. Die hiesige Intoleranzquote ist somit insgesamt akzeptabel. Bei Wiederholung der Untersuchung kann eine Reduktion der Ausfälle aufgrund der Gewöhnung an die Untersuchungssituation vermutet werden.

### **Limitation der Studienpopulation**

Limitierend für diese Studie ist die Größe der Studienpopulation. Mit 29 untersuchten und final 23 eingeschlossenen Patienten, ist die Gruppe verhältnismäßig klein. Die Größe der Teilnehmergruppe ist bedingt durch die Monozentrität der Studie und die 5-tägige Gentamicintherapie als vorausgesetztes Einschlusskriterium. In den eingeladenen Jahrgängen 2012 bis 2016 wurden in der Kinderklinik 204 Neugeborene unter „P36.-Bakterielle Sepsis beim Neugeborenen“ in der Kinderklinik kodiert<sup>120</sup>; mindestens die Hälfte der Kinder konnte allein aufgrund einer Therapiedauer von unter 5 Tagen, einer Therapie ohne Gentamicin oder fehlender Erreichbarkeit der Eltern nicht eingeschlossen werden. Eine hausübergreifende Kooperation mit anderen Kliniken zur Vergrößerung der Probandengruppe wäre anzustreben, da auch bei Neugeborenen von einer geringen Prävalenz ausgegangen werden kann.

Eine Erweiterung der Studie auf Kinder mit einer Therapiedauer unter 5 Tagen wäre ebenfalls in Erwägung zu ziehen, da GVT bei Erwachsenen auch nach einmaliger Verabreichung auftreten kann. Andererseits scheint das Risiko für die GVT bei längeren Therapiezeiträumen höher zu liegen<sup>132</sup>.

### **4.4 Ausblick**

Ausgehend von den Ergebnissen dieser Arbeit besteht zwischen den mit Gentamicin behandelten Kinder und den unbehandelten Kindern kein signifikanter Unterschied im Gain-Wert. Gestärkt durch die Studie von Aust et al.<sup>119</sup> und der bekannten

Regenerationsfähigkeit des vestibulären Sinnesepithels kann bei Neugeborenen eine geringere Vestibulotoxizität angenommen werden.

Diese Ergebnisse sind unter Annahme der geringen Vestibulotoxizität für Neugeborene insofern bestärkend, als dass die Kombinationstherapie mit Gentamicin weiterhin risikoarm als Therapiepeiler genutzt werden kann. Die festgelegten Dosierungsempfehlungen in der S2k-Leitlinie 024-008<sup>7</sup> sind ausreichend niedrig, um vestibuläre Toxizität zu vermeiden. Zur zusätzlichen Erhöhung der Anwendungssicherheit ist die Kontrolle der Nierenfunktionsparameter und Serumspiegel und Einhaltung der Dosierungsintervalle aufgrund der geringen therapeutischen Breite dennoch (bei allen Altersgruppen) unabdingbar.

In Hinblick auf die geringe Datenlage zur Vestibulotoxizität bei Neugeborenen in der Literatur und auch der vorliegenden Teilnehmeranzahl ist eine Vergrößerung des Patientenkollektivs anzustreben.

Neu sind die entdeckten Rückstellsakkaden, die einen Kompensationsmechanismus der Vestibularorgane darstellen. Dies ist abklärungsbedürftig, mögliche Artefakte sollten ausgeschlossen werden. Eine Wiederholung der Untersuchung bei den Teilnehmern mit beidseitiger Gainreduktion oder Rückstellsakkaden mit der Frage der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse sollte möglicherweise ergänzt werden. Eine Reproduzierbarkeit der pathologischen Ergebnisse würde die Vermutung eine systemisch bedingte Schädigung der Vestibularorgane bestärken, so dass eine weitere diagnostische Abklärung (inkl. Hördiagnostik) erfolgen sollte, vor allem wenn eine klinische Symptomatik besteht. Im Rahmen einer eventuellen vestibulären Rehabilitation sollte physiotherapeutisches Gleichgewichtstraining zur Kompensation und Symptombesserung in den Alltag integriert werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

Gentamicin ist Therapiebestandteil bei schweren systemischen Infektionen. Bekannte Nebenwirkungen des Aminoglykosids sind die Nephrotoxizität und die selektiv toxische Wirkung auf vestibuläre Haarzellen. Die Vestibulotoxizität durch Gentamicin zeigt sich bei Patienten durch Ungleichgewicht, Oszillopsien und Gangunsicherheit. Bei Kindern macht sich ein vestibulärer Funktionsverlust durch Entwicklungsverzögerungen, Koordinationsprobleme und schulische Lernschwierigkeiten bemerkbar. Zur Untersuchung der vestibulären Funktion der Bogengänge eignet sich der Video-Kopfimpulstest.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 29 Kindern im Alter von 2 Jahren 11 Monaten bis 7 Jahren (Mittelwert: 4 Jahre 8 Monate) untersucht, die als Neugeborene eine mindestens 5-tägige, intravenöse Gentamicintherapie erhalten haben. Es wurde ein gleichgewichtsorientierter Fragebogen erhoben sowie mittels Video-Kopfimpulstest der horizontale vestibulookuläre Reflex gemessen. Eine Gainreduktion ( $< 0,80$ ) und/oder Rückstellsakkaden galten im Video-Kopfimpulstest als pathologisch.

Sechs Kinder mussten aufgrund mangelnder Testqualität oder fehlender Mitarbeit aus der Auswertung ausgeschlossen werden. Der durchschnittliche Gain  $\pm$  SD lag für Impulse nach rechts bei  $1,11 \pm 0,23$ , für Impulse nach links bei  $0,99 \pm 0,30$  und für beide getestete Richtungen bei  $1,03 \pm 0,25$ . Im T-test zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Vergleichsgruppe ( $p > 0,05$ ).

Bei 6 Kindern wurden einseitig Pathologien gefunden (26,1 %), bei 5 Kindern beidseitig (21,7 %). Bei 15 Teilnehmern (65,2 %) war der Fragebogen auffällig, davon fielen 5 Kinder auch im Video-Kopfimpulstest auf.

Eine Schädigung der Haarzellen kann bei Erwachsenen trotz Einhaltung von Serumtal- und Spitzenspiegeln auftreten und sich bereits nach einmaliger Gabe manifestieren. Die vorliegenden Ergebnisse weisen jedoch auf eine geringere Vestibulotoxizität durch Gentamicin bei neonatalen Haarzellen hin. Gestützt werden die Ergebnisse durch die bekannte Regenerationsfähigkeit des neonatalen Sinnesepithels bei Säugetieren.

Limitierend für diese Arbeit ist die kleine Probandengruppe. Eine Erweiterung wäre aufgrund der geringen Prävalenz von Gentamicin-bedingter Vestibulotoxizität erstrebenswert. Bei den Kindern mit auffälligen Video-Kopfimpulstests empfiehlt sich eine Testwiederholung (gegebenenfalls mit erweiterter Diagnostik).

Insgesamt ist bei sorgfältiger Indikationsstellung, Einhaltung der Serumlevel und intakter Nierenfunktion von einer risikoarmen Nutzung von Gentamicin bei Neugeborenen auszugehen. Eine routinemäßige Untersuchung der Gleichgewichtsorgane ist somit nicht notwendig. Bei vorliegenden Risikofaktoren oder klinischem Verdacht auf vestibuläre Hypofunktion sollte frühzeitig eine entsprechende Diagnostik und Therapie eingeleitet werden.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Giannoni E, Agyeman PKA, Stocker M, Posfay-Barbe KM, Heininger U, et al.: Neonatal Sepsis of Early Onset, and Hospital-Acquired and Community-Acquired Late Onset: A Prospective Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*, 201: 106-114, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.048>
2. Bedford Russell AR: Neonatal sepsis. *Paediatr Child Health*, 25: 271-275, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2015.02.005>
3. Shane AL, Sánchez PJ, Stoll BJ: Neonatal sepsis. *Lancet*, 390: 1770-1780, 2017. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31002-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31002-4)
4. Shane AL, Stoll BJ: Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect*, 68: 24-32, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.011>
5. AWMF. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Bakterielle Infektion bei Neugeborenen. S2k-Leitlinie, 2018. AWMF-Registernummer: 024/008. Stand 04/2018.
6. Dong Y, Speer CP: Late-onset neonatal sepsis: recent developments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 100: 257-263, 2015. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306213>
7. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften: Prophylaxe der Neugeborenenensepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B. S2k-Leitlinie, 2016. AWMF-Registernummer: 024/020. Stand 03/2016.
8. Koletzko, B: *Kinder- und Jugendmedizin*. Berlin, Heidelberg, Springer, 2013.
9. Fluegge K, Siedler A, Heinrich B, Schulte-Moenting J, Moennig MJ, Bartels DB, et al.: Incidence and clinical presentation of invasive neonatal group B streptococcal infections in Germany. *Pediatr*, 117: 1139-1145, 2006. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2481>
10. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al.: The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J*: 30, 2011. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318223bad2>
11. Wynn JL, Hansen NI, Das A, Cotten CM, Goldberg RN, Sánchez PJ, et al.: Early sepsis does not increase the risk of late sepsis in very low birth weight neonates. *J Pediatr*, 162: 937-941, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.027>
12. Edmond KM, Kortsalioudaki C, Scott S, Schrag SJ, Zaidi AK, Cousens S, Heath PT: Group B streptococcal disease in infants aged younger than 3 months: systematic review and meta-analysis. *Lancet (London)*, 379: 547-556, 2012. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)61651-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61651-6)
13. Verani JR, Schrag SJ: Group B streptococcal disease in infants: progress in prevention and continued challenges. *Clin Perinatol*, 37: 375-392, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.02.002>
14. Berger R, Abele H, Bahlmann F, et al.: Prevention and Therapy of Preterm Birth. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG - Part 2 with Recommendations on the Tertiary Prevention of Preterm Birth and the Management of Preterm Premature Rupture of Membranes. S2k-Leitlinie, 2019. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 79: 813-833. AWMF- Registernummer 015/025, Stand 02/2019. <https://doi.org/10.1055/a-0903-2735>

15. Higgins RD, Saade G, Polin RA, Grobman WA, Buhimschi IA, Watterberg K, et al.: Evaluation and Management of Women and Newborns With a Maternal Diagnosis of Chorioamnionitis: Summary of a Workshop. *Obstet Gynecol*, 127: 426-436, 2016. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000001246>
16. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK Jr., Smith, PB et al.: Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev*, 88: 69-74, 2012. [https://doi.org/10.1016/s0378-3782\(12\)70019-1](https://doi.org/10.1016/s0378-3782(12)70019-1)
17. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al: Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatr*, 127: 817-826, 2011. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2217>
18. Robert Koch-Institut: *Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC- Definitionen)*. Nationales Referenzzentrum für Surveillance von nosokomialen Infektionen, 2011.
19. Schwab F, Zibell R, Piening B, Geffers C, Gastmeier P: Mortality due to bloodstream infections and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*, 34: 235-240, 2015. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000532>
20. Härtel C, Faust K, Avenarius S, Bohnhorst B, Emeis M, et al.: Epidemic microclusters of blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants: experience of the German Neonatal Network. *PloS One*, 7: e38304, 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038304>
21. Apgar V: A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. *Anesth Analg*, 120: 1056-1059, 2015. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31829bdc5c>
22. Illing S: Infektionen. In: *Klinikleitfaden Pädiatrie*. Herausgegeben von Illing S, Claßen M, München, Elsevier Urban & Fischer, 2017, pp 186-256.
23. Libster R, Edwards KM, Levent F, Edwards MS, Rench MA, Castagnini LA, et al: Long-term outcomes of group B streptococcal meningitis. *Pediatr*, 130: 8-15, 2012. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3453>
24. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A: Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 51: 1-22, 2002.
25. Puopolo KM, Draper D, Wi S, Newman TB, Zupancic J, Lieberman E, et al: Estimating the probability of neonatal early-onset infection on the basis of maternal risk factors. *Pediatr*, 128: 1155-1163, 2011. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3464>
26. Franz AR, Bauer K, Schalk A, Garland SM, Bowman ED, Rex K, et al: Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatr*, 114: 1-8, 2004. <https://doi.org/10.1542/peds.114.1.1>
27. Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G: Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. *Pediatr Infect Dis J*, 18: 666-671, 1999. <https://doi.org/10.1097/00006454-199908000-00003>
28. Franz AR, Sieber S, Pohlandt F, Kron M, Steinbach G: Whole blood interleukin 8 and plasma interleukin 8 levels in newborn infants with suspected bacterial

- infection. *Acta Paediatr*, 93: 648-653, 2004. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb02991.x>
29. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F: Interleukin-8: a valuable tool to restrict antibiotic therapy in newborn infants. *Acta Paediatr*, 90: 1025-1032, 2001. <https://doi.org/10.1080/080352501316978110>
30. Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F: Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatr*, 104: 447-453, 1999. <https://doi.org/10.1542/peds.104.3.447>
31. Edwards MS, BC, Kaplan SL, Weisman LE, Armsby C: Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants. *UpToDate*, 2019. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-evaluation-and-diagnosis-of-sepsis-in-term-and-late-preterm-infants>. Abgerufen 05.08.2020
32. Marchini G, Berggren V, Djilali-Merzoug R, Hansson LO: The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus-newborn infant. *Acta Paediatr*, 89: 1082-1086, 2000. <https://doi.org/10.1080/713794557>
33. Mathers NJ, Pohlandt F: Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection. *Eur J Pediatr*, 146: 147-151, 1987. <https://doi.org/10.1007/bf02343221>
34. Orlikowsky TW, Neunhoeffer F, Goelz R, Eichner M, Henkel C, Zwirner M, Poets CF: Evaluation of IL-8-concentrations in plasma and lysed EDTA-blood in healthy neonates and those with suspected early onset bacterial infection. *Pediatr Res*, 56: 804-809, 2004. <https://doi.org/10.1203/01.Pdr.0000141523.68664.4a>
35. Ehl S, Gering B, Bartmann P, Högel J, Pohlandt F: C-reactive protein is a useful marker for guiding duration of antibiotic therapy in suspected neonatal bacterial infection. *Pediatr*, 99: 216-221, 1997. <https://doi.org/10.1542/peds.99.2.216>
36. Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P: Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatr*, 102: 41, 1998. <https://doi.org/10.1542/peds.102.4.e41>
37. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD: Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*, 27: 21-47, 2014. <https://doi.org/10.1128/cmr.00031-13>
38. Edwards MS, Kaplan SL, Weisman LE, Armsby C: Bacterial meningitis in the neonate: Clinical features and diagnosis. *UpToDate*, 2016. <http://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-the-neonate-clinical-features-and-diagnosis>. Abgerufen 05.08.2020.
39. Polin RA: Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatr*, 129: 1006-1015, 2012. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0541>
40. Polin RA, Watterberg K, Benitz W, Eichenwald E: The conundrum of early-onset sepsis. *Pediatr*, 133: 1122-1123, 2014. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0360>
41. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK): *Antibiotics for Early-Onset Neonatal Infection: Antibiotics for the Prevention and Treatment of Early-Onset Neonatal Infection*. London, RCOG Press, 2012.
42. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al: Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth



- weight infants. *Pediatr*, 123: 58-66, 2009. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3423>
43. Brückner O, Alexander M, Martens F: Gentamicin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with inflamed and uninfamed meninges. *Infection*, 8: 86-89, 1980. <https://doi.org/10.1007/bf01639153>
44. Nau R, Sorgel F, Eiffert H: Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev*, 23: 858-883, 2010. <https://doi.org/10.1128/cmr.00007-10>
45. Shane AL, Stoll BJ: Recent developments and current issues in the epidemiology, diagnosis, and management of bacterial and fungal neonatal sepsis. *Am J Perinatol*, 30: 131-141, 2013. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1333413>
46. Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie e.V.: *DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. Stuttgart, Thieme, 2013.
47. Muller-Pebody B, Johnson AP, Heath PT, Gilbert RE, Henderson KL, Sharland M: Empirical treatment of neonatal sepsis: are the current guidelines adequate? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 96: 4-8, 2011. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.178483>
48. Camacho-Gonzalez, A, Spearman, PW, Stoll, BJ: Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. *Pediatric clinics of North America*, 60: 367-389, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.12.003>
49. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD: Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 41: 25-32, 1992.
50. Centers for Disease Control and Prevention: Perinatal Group B Streptococcal Disease after Universal Screening Recommendations - United States, 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 56: 701-705, 2007
51. Schrag SJ, Verani JR: Intrapartum antibiotic prophylaxis for the prevention of perinatal group B streptococcal disease: experience in the United States and implications for a potential group B streptococcal vaccine. *Vaccine*, 31: 20-26, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.056>
52. Verani JR, McGee L, Schrag SJ: Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 59: 1-36, 2010.
53. Brimil N, Barthell E, Heindrichs U, Kuhn M, Lütticken R, Spellerberg B: Epidemiology of Streptococcus agalactiae colonization in Germany. *Int J Med Microbiol Suppl*, 296: 39-44, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2005.11.001>
54. Le Doare K, Heath PT: An overview of global GBS epidemiology. *Vaccine*, 31: 7-12, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.01.009>
55. Di Renzo GC, Melin P, Berardi A, Blennow M, Carbonell-Estrany X, Donzelli GP, et al.: Intrapartum GBS screening and antibiotic prophylaxis: a European consensus conference. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 28: 766-782, 2015. <https://doi.org/10.3109/14767058.2014.934804>
56. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO): Praktische Umsetzung sowie krankenhaushygienische und infektionspräventive Konsequenzen des mikrobiellen Kolonisationscreenings bei intensivmedizinisch behandelten Früh- und Neugeborenen. *Epidemiologisches Bullentin*, 42: 422-433, 2013.

57. The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol*, 117: 1019-1027, 2011. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318219229b>
58. Faxelius G, Bremme K, Kvist-Christensen K, Christensen P, Ringertz S: Neonatal septicemia due to group B streptococci--perinatal risk factors and outcome of subsequent pregnancies. *J Perinat Med*, 16: 423-430, 1988. <https://doi.org/10.1515/jpme.1988.16.5-6.423>
59. Christensen KK, Dahlander K, Lindén V, Svenningsen N, Christensen P: Obstetrical care in future pregnancies after fetal loss in group B streptococcal septicemia. A prevention program based on bacteriological and immunological follow-up. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 12: 143-150, 1981. [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(81\)90069-1](https://doi.org/10.1016/0028-2243(81)90069-1)
60. Ramus R, McIntire D, Wendel G: Antibiotic chemoprophylaxis for group B strep is not necessary with elective cesarean section at term. *Am J Obstet Gynecol*, 180: 85, 1999.
61. Mutschler E: *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2013.
62. Weinstein MJ, Luedemann GM, Oden EM, Wagman GH: Gentamicin, a new broad-spectrum antibiotic complex. *Antimicrob Agents Chemother*, 161: 1-7, 1963.
63. Stahlmann R: Toxische Aminoglykoside- Neues Wissen zur Nephrotoxizität macht die Therapie sicherer. *Dtsch Apoth Ztg*, 5: 70, 2012. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2012/daz-2015-2012/toxische-aminoglykoside>. Abgerufen 20.09.2020
64. Graham AE, Speicher E, Williamson B: Analysis of gentamicin sulfate and a study of its degradation in dextrose solution. *J Pharm Biomed*, 15: 537-543, 1997. [https://doi.org/10.1016/s0731-7085\(96\)01852-3](https://doi.org/10.1016/s0731-7085(96)01852-3)
65. Lyford-Pike S, Vogelheim C, Chu E, Della Santina CC, Carey JP: Gentamicin is Primarily Localized in Vestibular Type I Hair Cells after Intratympanic Administration. *J Assoc Res Otolaryngol*, 8: 497-508, 2007. <https://doi.org/10.1007/s10162-007-0093-8>
66. Lange G, Maurer J, Mann W: Long-term results after interval therapy with intratympanic gentamicin for Ménière's disease. *Laryngoscope*, 114: 102-105, 2004. <https://doi.org/10.1097/00005537-200401000-00018>
67. Chia SH, Gamst AC, Anderson JP, Harris JP: Intratympanic gentamicin therapy for Ménière's disease: a meta-analysis. *Otol Neurotol*, 25: 544-552, 2004. <https://doi.org/10.1097/00129492-200407000-00023>
68. Webster JC, McGee TM, Carroll R, Benitez JT, Williams ML: Ototoxicity of gentamicin. Histopathologic and functional results in the cat. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 74: 1155-1165, 1970.
69. Walsh, RM, Hackney, CM, Furness, DN: Regeneration of the mammalian vestibular sensory epithelium following gentamicin-induced damage. *J Otolaryngol*, 29: 351-360, 2000.
70. Nationales Antibiotika-Sensitivitätstest-Komitee-Dokumente: Dosierungstabelle Kinder, Version 1.0., Stand 04.02.2020. <https://www.nak-deutschland.org/dosierungstabellen.html>. Abgerufen 04.10.2020.

71. Sato Y: Pharmacokinetics of antibiotics in neonates. *Acta Paediatr Jpn Overseas Ed*, 39: 124-131, 1997. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.1997.tb03569.x>
72. Wigger D, Stange M: *Medikamente in der Pädiatrie: Inklusive Neonatologie/ Intensivmedizin*. München, Elsevier Urban & Fischer, 2013.
73. Gilbert DN, Leggett JE: Aminoglycosides In: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles of Infectious Diseases*. Herausgegeben von Mandell G, Bennett JE, Dolin R, Churchill Livingstone, Elsevier, 2010, pp 359-384.
74. Drusano GL, Louie A: Optimization of aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 55: 2528-2531, 2011. <https://doi.org/10.1128/aac.01314-10>
75. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A: Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis*, 45: 753-760, 2007. <https://doi.org/10.1086/520991>
76. Leis JA, Rutka JA, Gold WL: Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Can Med Assoc J*, 187: 52, 2015. <https://doi.org/10.1503/cmaj.140339>
77. Ahmed RM, Hannigan IP, MacDougall HG, Chan RC, Halmagyi GM: Gentamicin ototoxicity: a 23-year selected case series of 103 patients. *Med J Aust*, 196: 701-704, 2012. <https://doi.org/10.5694/mja11.10850>
78. Walther LE, Huelse R, Blättner K, Bloching MB, Blödown A: Dynamic Change of VOR and Otolith Function in Intratympanic Gentamicin Treatment for Ménière's Disease: Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Otolaryngol*, 2013: 168391, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/168391>
79. Dobie RA, Black FO, Pezsnecker SC, Stallings VL: Hearing loss in patients with vestibulotoxic reactions to gentamicin therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 132: 253-257, 2006. <https://doi.org/10.1001/archotol.132.3.253>
80. Seemungal BM, Bronstein AM: Aminoglycoside ototoxicity: Vestibular function is also vulnerable. *BMJ*, 335: 952, 2007: <https://doi.org/10.1136/bmj.39388.451019.1F>
81. Lopez I, Honrubia V, Lee SC, Schoeman G, Beykirch K: Quantification of the process of hair cell loss and recovery in the chinchilla crista ampullaris after gentamicin treatment. *Int J Dev Neurosci*, 15: 447-461, 1997: [https://doi.org/10.1016/s0736-5748\(96\)00103-7](https://doi.org/10.1016/s0736-5748(96)00103-7)
82. Hirvonen TP, Minor LB, Hullar TE, Carey JP: Effects of intratympanic gentamicin on vestibular afferents and hair cells in the chinchilla. *J Neurophysiol*, 93: 643-655, 2005. <https://doi.org/10.1152/jn.00160.2004>
83. Myrdal, SE, Johnson, KC, Steyger, PS: Cytoplasmic and intra-nuclear binding of gentamicin does not require endocytosis. *Hear Res*, 204: 156-169, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2005.02.002>
84. Moravec WJ, Peterson EH: Differences between stereocilia numbers on type I and type II vestibular hair cells. *J Neurophysiol*, 92: 3153-3160, 2004. <https://doi.org/10.1152/jn.00428.2004>
85. Morita I, Komatsuzaki A, Tatsuoka H: The morphological differences of stereocilia and cuticular plates between type-I and type-II hair cells of human vestibular sensory epithelia. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 59: 193-197, 1997. <https://doi.org/10.1159/000276939>
86. Xue J, Peterson EH: Hair bundle heights in the utricle: differences between macular locations and hair cell types. *J Neurophysiol*, 95: 171-186, 2006. <https://doi.org/10.1152/jn.00800.2005>

87. Chen JW, Eatock RA: Major potassium conductance in type I hair cells from rat semicircular canals: characterization and modulation by nitric oxide. *J Neurophysiol*, 84: 139-151, 2000. <https://doi.org/10.1152/jn.2000.84.1.139>
88. Marcotti W, van Netten SM, Kros CJ: The aminoglycoside antibiotic dihydrostreptomycin rapidly enters mouse outer hair cells through the mechano-electrical transducer channels. *Journal Physiol*, 567: 505-521, 2005. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.085951>
89. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM: Horizontal head impulse test detects gentamicin vestibulotoxicity. *Neurology*, 72: 1417-1424, 2009. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a18652>
90. Ahmed RM, MacDougall HG, Halmagyi GM: Unilateral vestibular loss due to systemically administered gentamicin. *Otol Neurotol*, 32: 1158-1162, 2011. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e31822a2107>
91. Matsui JI, Ogilvie JM, Warchol ME: Inhibition of caspases prevents ototoxic and ongoing hair cell death. *J Neurosci*, 22: 1218-1227, 2002. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.22-04-01218.2002>
92. Forge A, Li L: Apoptotic death of hair cells in mammalian vestibular sensory epithelia. *Hear Res*, 139: 97-115, 2000. [https://doi.org/10.1016/S0378-5955\(99\)00177-X](https://doi.org/10.1016/S0378-5955(99)00177-X)
93. Halmagyi GM, Chen L, MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Curthoys IS: The Video Head Impulse Test. *Front Neurol*, 8: 2017. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00258>
94. Patel M, Agarwal K, Arshad Q, Hariri M, Rea P, Seemungal BM, et al.: Intratympanic methylprednisolone versus gentamicin in patients with unilateral Ménière's disease: a randomised, double-blind, comparative effectiveness trial. *Lancet*, 388: 2753-2762, 2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31461-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31461-1)
95. Reiß M, Reiß G: *Facharztwissen HNO-Heilkunde*. Heidelberg, Springer, 2009.
96. Trepel, M: *Neuroanatomie*. München, Elsevier, 2012.
97. Zilles, K, Tillmann, B: *Anatomie*. Heidelberg, Springer 2010.
98. Khan S, Chang R: Anatomy of the vestibular system: A review. *NeuroRehabilitation* 32: 437-443, 2013. <https://doi.org/10.3233/NRE-130866>
99. Brandes R, Lang F, Schmidt R: *Physiologie des Menschen*. Heidelberg, Springer 2019.
100. Halmagyi GM, Curthoys IS: A Clinical Sign of Canal Paresis. *JAMA Neurol*, 45: 737-739, 1988. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310043015>
101. Machner B, Sprenger A, Füllgraf H, Trillenber P, Helmchen C: [Video-based head impulse test. Importance for routine diagnostics of patients with vertigo]. *Nervenarzt*, 84: 975-983, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00115-013-3824-6>
102. Robinson DA: A method of measuring eye movement using a scleral search coil in a magnetic field. *IEEE Trans Biomed Eng*, 10: 137-145, 1963. <https://doi.org/10.1109/tbmel.1963.4322822>
103. Agrawal Y, Schubert MC, Migliaccio AA, Zee DS, Schneider E, Lehen N, Carey JP: Evaluation of quantitative head impulse testing using search coils versus video-oculography in older individuals. *Otol Neurotol*, 35: 283-288, 2014. <https://doi.org/10.1097/MAO.0b013e3182995227>
104. Reiß M, Reiß G: *Gleichgewichtsdiagnostik*. Berlin; Heidelberg, Springer, 2015.

105. Ulmer E, Chays A: Head Impulse test: an analytical device. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 122: 84-90, 2005. [https://doi.org/10.1016/s0003-438x\(05\)82329-1](https://doi.org/10.1016/s0003-438x(05)82329-1)
106. Alhabib SF, Saliba I: Video head impulse test: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 274: 1215-1222, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4157-4>
107. Blödown A, Helbig R, Wichmann N, Bloching M, Walther LE: Der Video-Kopfimpulstest. *HNO* 61: 327-334, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00106-012-2592-0>
108. Aw ST, Fetter M, Cremer PD, Karlberg M, Halmagyi GM: Individual semicircular canal function in superior and inferior vestibular neuritis. *Neurol*, 57: 768-774, 2001.
109. McGarvie LA, MacDougall HG, Halmagyi GM, Burgess AM, Weber KP, Curthoys IS: The Video Head Impulse Test (vHIT) of Semicircular Canal Function – Age-Dependent Normative Values of VOR Gain in Healthy Subjects. *Front Neurol*, 6: 2015. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00154>
110. Wenzel A, Hülse R, Thunsdorff C, Rotter N, Curthoys I: Reducing the number of impulses in video head impulse testing - It's the quality not the numbers. *Int J Pediatr Otolaryngol*, 125: 206-211, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.05.033>
111. Hülse R, Hörmann K, Servais JJ, Hülse M, Wenzel A: Clinical experience with video Head Impulse Test in children. *Int J Pediatr Otolaryngol*, 79: 1288-1293, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.05.034>
112. Janky KL, Patterson JN, Shepard NT, Thomas MLA, Honaker JA: Effects of Device on Video Head Impulse Test (vHIT) Gain. *J Am Acad Audiol*, 28: 778-785, 2017. <https://doi.org/10.3766/jaaa.16138>
113. Wenzel A, Eck S, Hülse K, Rohr K, Hörmann K, Umbreit C, et al.: Development of a new software and test setup for analyzing hVOR in very young children by vHIT. *J Vestib Res*, 27: 155-162, 2017. <https://doi.org/10.3233/VES-170611>
114. Rine RM: Growing evidence for balance and vestibular problems in children. *Audiol Med*, 7: 138-142, 2009. <https://doi.org/10.1080/16513860903181447>
115. Wiener-Vacher SR: Vestibular disorders in children. *Int J Audiol*, 47: 578-583, 2008. <https://doi.org/10.1080/14992020802334358>
116. Lehnen N, Ramaioli C, Todd NS, Bartl K, Kohlbecher S, Jahn K, Schneider E: Clinical and video head impulses: a simple bedside test in children. *J Neurol*, 264: 1002-1004, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8450-y>
117. Hamilton SS, Zhou G, Brodsky JR: Video head impulse testing (VHIT) in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 79: 1283-1287, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.05.033>
118. Khater AM, Afifi PO: Video head-impulse test (vHIT) in dizzy children with normal caloric responses. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 87: 172-177, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.06.030>
119. Aust G, Schneider D: [Vestibular toxicity of gentamycin in newborn infants]. *Laryngorhinootologie*, 80: 173-176, 2001. <https://doi.org/10.1055/s-2001-13762>
120. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI): ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10.

- Revision. <https://www.dimdi.de/dynamic/de/klassifikationen/downloads/>  
Abgerufen 05.05.2020
121. Frankenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B: The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatr*, 89: 91-97, 1992.
122. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie- Herz-und Kreislaufforschung e.V.: *Pocket-Leitlinie: Infektiöse Endokarditis, Version 2015*. ESC Pocket Guidelines, Grünwald, Börm Bruckeier Verlag, 2016. <https://leitlinien.dgk.org/2016/pocket-leitlinie-infektiöse-endokarditis-update-version-2015/>
123. Hayward RS, Harding J, Molloy R, Land L, Longcroft-Neal K, Moore D, Ross JDC: Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, 84: 223-238, 2018. <https://doi.org/10.1111/bcp.13439>
124. Xie Y, Anson ER, Simonsick EM, Studenski SA, Agrawal Y: Compensatory Saccades Are Associated With Physical Performance in Older Adults: Data From the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Otol Neurotol*, 38: 373-378, 2017. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000001301>
125. Rine RM, Cornwall G, Gan K, LoCascio C, O'Hare T, Robinson E, Rice M: Evidence of progressive delay of motor development in children with sensorineural hearing loss and concurrent vestibular dysfunction. *Percept Mot Skills*, 90: 1101-1112, 2000. <https://doi.org/10.2466/pms.2000.90.3c.1101>
126. Braswell J, Rine RM: Evidence that vestibular hypofunction affects reading acuity in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 70: 1957-1965, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.07.013>
127. Franco ES, Panhoca I: Vestibular function in children underperforming at school. *Braz J Otorhinolaryngol*, 74: 815-825, 2008. [https://doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)30141-5](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30141-5)
128. Kaga K: *Vertigo and Balance Disorders in Children Modern Otology and Neurotology*. Tokyo, Springer, 2014.
129. Hayward RS: Response to 'Adverse effects of a single dose of gentamicin' by Halmagyi and Curthoys. *Br J Clin Pharmacol*, 84: 2937, 2018. <https://doi.org/10.1111/bcp.13749>
130. Kahlmeter G, Dahlager JI: Aminoglycoside toxicity - a review of clinical studies published between 1975 and 1982. *J Antimicrob Chemother*, 13: 9-22, 1984. [https://doi.org/10.1093/jac/13.suppl\\_a.9](https://doi.org/10.1093/jac/13.suppl_a.9)
131. Ariano RE, Zelenitsky SA, Kassum DA: Aminoglycoside-induced vestibular injury: maintaining a sense of balance. *Ann Pharmacother*, 42: 1282-1289, 2008. <https://doi.org/10.1345/aph.1L001>
132. Black FO, Pesznecker S, Stallings V: Permanent gentamicin vestibulotoxicity. *Otol Neurotol*, 25: 559-569, 2004. <https://doi.org/10.1097/00129492-200407000-00025>
133. Halmagyi GM, Fattore CM, Curthoys IS, Wade S: Gentamicin vestibulotoxicity. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 111: 571-574, 1994. <https://doi.org/10.1177/019459989411100506>
134. Halmagyi GM, Curthoys IS: Adverse effects of a single dose of gentamicin. *Br J Clin Pharmacol*, 84: 2936, 2018. <https://doi.org/10.1111/bcp.13667>
135. Prayuenyong P, Taylor JA, Pearson SE, Gomez R, Patel PM, Hall DA, et al.: Vestibulotoxicity Associated With Platinum-Based Chemotherapy in Survivors

- of Cancer: A Scoping Review. *Front Oncol*, 8: 363, 2018. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00363>
136. Kent A, Turner MA, Sharland M, Heath PT: Aminoglycoside toxicity in neonates: something to worry about? *Expert Rev Anti Infect Ther*, 12: 319-331, 2014. <https://doi.org/10.1586/14787210.2014.878648>
137. Hurkacz M, Nowakowska JM, Paluszyńska D, Królak-Olejnik B: Individualization of treatment with gentamicin in neonates based on drug concentration in the blood serum. *Dev Period Med*, 23: 21-27, 2019.
138. Shimizu D, Ichikawa S, Hoshina T, Kawase M, Tanaka K, Araki S, et al: The evaluation of the appropriate gentamicin use for preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 38: 2365-2369, 2019. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03689-7>
139. Miron D: Once daily dosing of gentamicin in infants and children. *J Pediatr Infect Dis*, 20: 1169-1173, 2001. <https://doi.org/10.1097/00006454-200112000-00016>
140. Hess M, Finckh-Krämer U, Bartsch M, Kewitz G, Versmold H, Gross M: Hearing screening in at-risk neonate cohort. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 46: 81-89, 1998. [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(98\)00151-7](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(98)00151-7)
141. Wang T, Niwa M, Sayyid ZN, Hosseini DK, Pham N, Jones SM, et al.: Uncoordinated maturation of developing and regenerating postnatal mammalian vestibular hair cells. *PLoS Biol*, 17: e3000326, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000326>
142. Forge A, Li L, Corwin JT, Nevill G: Ultrastructural evidence for hair cell regeneration in the mammalian inner ear. *Science*, 259: 1616-1619, 1993. <https://doi.org/10.1126/science.8456284>
143. Kawamoto K, Izumikawa M, Beyer LA, Atkin GM, Raphael Y: Spontaneous hair cell regeneration in the mouse utricle following gentamicin ototoxicity. *Hear Res*, 247: 17-26, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2008.08.010>
144. Warchol ME, Lambert PR, Goldstein BJ, Forge A, Corwin JT: Regenerative proliferation in inner ear sensory epithelia from adult guinea pigs and humans. *Science*, 259: 1619-1622, 1993. <https://doi.org/10.1126/science.8456285>
145. Wang T, Chai R, Kim GS, Pham N, Jansson L, Nguyen DH, et al.: Lgr5+ cells regenerate hair cells via proliferation and direct transdifferentiation in damaged neonatal mouse utricle. *Nat Commun*, 6: 6613, 2015. <https://doi.org/10.1038/ncomms7613>
146. Diensthuber M, Heller S: [Characterization of stem cells derived from the neonatal auditory sensory epithelium]. *HNO*, 58: 1056, 1058, 1060-1056, 2010. <https://doi.org/10.1007/s00106-010-2155-1>
147. Li H, Liu H, Heller S: Pluripotent stem cells from the adult mouse inner ear. *Nat Med*, 9: 1293-1299, 2003. <https://doi.org/10.1038/nm925>
148. Senn, P, Oshima, K, Teo, D, Grimm, C, Heller, S: Robust postmortem survival of murine vestibular and cochlear stem cells. *J Assoc Res Otolaryngol*, 8: 194-204, 2007. <https://doi.org/10.1007/s10162-007-0079-6>
149. Oshima K, Grimm CM, Corrales CE, Senn P, Martinez Monedero R, Géléoc GS, et al.: Differential distribution of stem cells in the auditory and vestibular organs of the inner ear. *J Assoc Res Otolaryngol*, 8: 18-31, 2007. <https://doi.org/10.1007/s10162-006-0058-3>

150. Eviatar L, Miranda S, Eviatar A, Freeman K, Borkowski M: Development of nystagmus in response to vestibular stimulation in infants. *Ann Neurol*, 5: 508-514, 1979. <https://doi.org/10.1002/ana.410050603>
151. Weissman BM, DiScenna AO, Leigh RJ: Maturation of the vestibulo-ocular reflex in normal infants during the first 2 months of life. *Neurol*, 39: 534-538, 1989. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.4.534>
152. Ornitz EM, Atwell CW, Walter DO, Hartmann EE, Kaplan AR: The maturation of vestibular nystagmus in infancy and childhood. *Acta Otolaryngol*, 88: 244-256, 1979. <https://doi.org/10.3109/00016487909137166>
153. Mulch G, Petermann W: Influence of age on results of vestibular function tests. Review of literature and presentation of caloric test results. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*, 88: 1-17, 1979. <https://doi.org/10.1177/00034894790880s201>
154. Isemann BT, Kotagal UR, Mashni SM, Luckhaupt EJ, Johnson CJ: Optimal gentamicin therapy in preterm neonates includes loading doses and early monitoring. *Ther Drug Monit*, 18: 549-555, 1996. <https://doi.org/10.1097/00007691-199610000-00005>
155. Agrawal Y, Van de Berg R, Wuyts F, Walther L, Magnusson M, Oh E, Sharpe M, Strupp M: Presbyvestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the classification committee of the Bárány Society. *J Vest Res: Equilib Orientat*, 29: 161-170, 2019. <https://doi.org/10.3233/ves-190672>
156. Walther LE, Wenzel A, Buder J, Blödw A, Kniep R: Gentamicin-induced structural damage of human and artificial (biomimetic) otoconia. *Acta Otolaryngol*, 134: 111-117, 2014. <https://doi.org/10.3109/00016489.2013.849384>
157. Gausepohl H, Pöschl J: *Leitfaden Neonatologie*. Heidelberg, Academic Press, 2013.
158. Hübler A, Hummler H: Medikamentenverzeichnis. In: *Neonatologie*. Herausgegeben von Jorch G, Hübler A, Stuttgart, Thieme Verlagsgruppe, 2010.
159. Pineda LC, Watt KM: New antibiotic dosing in infants. *Clin Perinatol*, 42: 167-176, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.10.009>
160. Young T, Mangum B: *Neofax 2009: A Manual of Drugs Used in Neonatal Care*. Montvale, PDR Network, LLC, 2009.



## 7 TABELLEN- UND ABBILDUNGSVERZEICHNIS

**S. 9 Tabelle 1: Subpartale Antibiotikaprophylaxe.** Tabelle in Anlehnung an Abb. 1 in der S2k-Leitlinie „Prophylaxe der Neugeborenenensepsis -frühe Form -durch Streptokokken der Gruppe B“ (024-020)<sup>7</sup>.

**S. 30 Tabelle 2:** Einschluss- und Ausschlusskriterien der vKITs für die Auswertung.

**S. 33 Tabelle 3:** Übersicht mit Geschlecht, Alter, Therapiedauer und anamnestischen Angaben der 23 eingeschlossenen Teilnehmer.

**S. 35 Tabelle 4:** Mittlerer Gain und Standardabweichung (SD) des hVOR bei den 23 in die Auswertung eingeschlossenen Teilnehmern.

**S. 10 Abbildung 1: Chemische Struktur von Gentamicin C<sub>1</sub>-Typ.** Die Abbildung wurde in Zusammenschau der Informationen aus „Mutschler Arzneimittelwirkungen“<sup>61</sup> und der Publikation von Graham et al.<sup>64</sup> eigenständig zusammengestellt.

**S. 19 Abbildung 2: Aufbau des Innenohrs.** Die Abbildung wurde selbst gezeichnet.

**S. 21 Abbildung 3: 3-Neuronen-Reflexbogen.** Die Abbildung wurde selbst gezeichnet.

**S. 28 Abbildung 4a)-c)** Darstellung der Untersuchungssituation, des Untersuchungsplatz und der Videobrille. Nutzung des Patientenfotos mit freundlicher Genehmigung der Eltern. Die Fotos wurden eigenständig aufgenommen.

**S. 34 Abbildung 5:** Gründe für den Ausschluss aus der Auswertung bei sechs der 29 Teilnehmer.

**S. 34 Abbildung 6:** Beispiel für einen vKIT mit vielen Artefakten. Im Rahmen der Doktorarbeit aufgenommen.

**S. 35 Abbildung 7:** Streudiagramm zur Darstellung der Gain-Werte.

**S. 36 Abbildung 8:** Beispiel eines vKITs eines 6-jährigen Jungen. Im Rahmen der Doktorarbeit aufgenommen.

**S. 37 Abbildung 9:** Zusammenfassung der Studienergebnisse in einem Diagramm.

**S. 37 Abbildung 10:** Auswertung der Fragebögen.

## 8 ANHANG

**Anhang 1:** Empfehlung zur Dauer der Antibiotikatherapie bei Neugeboreneninfektion

**Anhang 2:** Dosierung häufig verwendeter Antibiotika bei Neugeboreneninfektion

**Anhang 3:** Fragebogen zur vestibulären Symptomatik und Risikofaktoren

Klinische Konstellation	Therapiedauer
Meningitis mit Erregernachweis im Liquor	14 Tage (Streptokokken Gruppe B) 21 Tage oder länger (E. coli oder andere gram-negative Erreger) Länger bei Ventrikulitis, Hirnabszessen
Meningitis (erhöhte Granulozyten-Zahl) ohne Erregernachweis im Liquor mit positiver Blutkultur	10 Tage (grampositive Erreger) 14 Tage (gramnegative Erreger)
Sepsis mit positiver Blutkultur	7-14 Tage in Abhängigkeit von Erreger, klinischem Zustand, Infektionsfokus und Laborwerten
Sepsis mit erhöhtem CRP ohne Erregernachweis	Bis klinische Symptome negativ und CRP < 10 mg/l, in der Regel 5-10 Tage
Klinisch vermutete Sepsis ohne pathologische Laborwerte	Kalkulierte Antibiose beenden, wenn nach 36-48 Stunden klinische Infektionszeichen negativ und Blut-, ggf. Liquorkultur negativ

**Anhang 1: Empfehlungen zur Dauer der Antibiotikatherapie bei Neugeboreneninfektionen<sup>37-39</sup>.** Tabelle entnommen aus der S2k-Leitlinie „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ (024-008): Die Empfehlungen basieren auf „Expertenmeinungen mit geringer Evidenzgrundlage“ und Abweichungen nicht als falsch anzusehen<sup>5</sup>. Zudem sollte die Therapie je nach klinischem oder laborchemischem Verlauf und Infektfokus individuell angepasst werden<sup>5</sup>.

Medikament	Einzel-dosis	Dosis-intervall	Bemerkungen
Amoxicillin + Clavulansäure	30 mg/kg i.v. oder p.o.	12h	Dosis bezogen auf Amoxicillin
Ampicillin + Sulbactam	25 mg/kg i.v.	12h	Dosis bezogen auf Ampicillin
Ampicillin	25-50 mg/kg i.v.	6/8/12h *	Bei Meningitis: 200 mg/kg i.v. in 3 ED
Cefotaxim	50 mg/kg i.v.	6/8/12h *	Bei Meningitis: 200 mg/kg i.v. in 3-4 ED
Ceftazidim	30 mg/kg i.v.	6/8/12h *	
Flucloxacillin	33-50 mg/kg i.v.	8h	
Gentamicin	4/4,5/5 mg/kg i.v. *	24/36/48h *	Infusion über 1h Talspiegel vor 2. oder 3. Gabe Ziel: < 2 mg/l Spitzenspiegel nach 1-2h: 5-12 mg/l°
Meropenem	20-30 mg/kg i.v.	8-12h	Bei Meningitis: 120 mg/kg i.v. in 3 ED
Penicillin G	Bakteriämie: 25-50000 I.E./kg i.v. Meningitis: 75-100000 I.E./kg i.v.	6/8/12h *	Bei Meningitis: bis 500000 I.E./kg/d in 4 ED
Piperacillin (+Tazobactam)	50-100 mg/kg i.v.	6/8/12h *	
Vancomycin	Bakteriämie: 10 mg/kg i.v. Meningitis: 15 mg/kg i.v.	6/8/12/18h *	Infusion über 1h Talspiegel Ziel: 5-10 mg/l Spitzenspiegel nach 1-2h: 30-40 mg/l°
ED= Einzeldosis *abhängig vom Gestationsalter und postnatalen Alter °Spitzenspiegel umstritten			

**Anhang 2: Dosierung häufig verwendeter Antibiotika bei Neugeboreneninfektion**<sup>157-160</sup>. Tabelle ausschnittsweise entnommen und angepasst aus der S2k-Leitlinie „Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen“ (024-008): die Spiegelkontrolle kann bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion vor der 2. Gabe erfolgen<sup>5</sup>.



Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim



Medizinische Fakultät Mannheim  
der Universität Heidelberg  
Universitätsklinikum Mannheim

**Fragebogen im Rahmen der Studie:**  
**Der Einfluss einer Aminoglykosidgabe im Neugeborenenalter auf die Vestibularorgane**  
Studienleiter: PD Dr. med. Angela Schell, Universitäts-HNO-Klinik Mannheim  
68167 Mannheim; Tel.: 06217 393 1600; Fax: 06217 393 3827

**Fragebogen im Rahmen der Studie:**  
**Der Einfluss einer Aminoglykosidgabe im Neugeborenenalter auf die Vestibularorgane**  
Studienleiter: PD Dr. med. Angela Schell, Universitäts-HNO-Klinik Mannheim  
68167 Mannheim; Tel.: 06217 393 1600; Fax: 06217 393 3827

Name des Patienten: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Name des Patienten: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

1. Im Alter von wieviel Monaten konnte Ihr Kind frei laufen?  
 12-15 Monate     16-20 Monate  
 21-24 Monate     früher/später: mit \_\_\_ Monaten
2. Im Alter von wieviel Jahren konnte Ihr Kind ohne Stützräder Fahrrad fahren?  
 2-3 Jahre     4-5 Jahre     6-7 Jahre  
 später: mit \_\_\_ Jahren     Mein Kind fährt mit Stützrädern.  
 Mein Kind fährt kein Fahrrad.
3. Gab es im Rahmen der U-Vorsorgeuntersuchungen Auffälligkeiten?  
 Ja     Nein  
 Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_
4. Leidet ihr Kind oft unter Kopfschmerzen?  
 täglich  
 einmal pro Woche     zwei- bis dreimal pro Woche     mehr als dreimal pro Woche  
 einmal im Monat     zwei- bis dreimal pro Monat  
 seltener/nie
5. Ist in Ihrer Familie Migräne bekannt?  
 Ja     Nein  
 Wenn ja, wer ist betroffen? \_\_\_\_\_
6. Haben Sie bei Ihrem Kind motorische Auffälligkeiten bemerkt (z.B. wackeliges Gehen, Probleme beim Sportunterricht ...)?  
 Ja     Nein  
 Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_

7. Wird Ihrem Kind auf Reisen im Auto oder auf Schiffen übel?  
 Ja, im Auto     Ja, auf dem Schiff     Nein
8. Wie häufig hatte Ihr Kind eine Mittelohrentzündung?  
 gar nicht     ein- bis zweimal     drei- bis fünfmal     mehr als fünfmal
9. Hatte oder hat Ihr Kind sonstige Ohrekrankungen?  
 Ja     Nein  
 Wenn ja, welche? \_\_\_\_\_
10. Ist Ihr Kind an den Ohren operiert worden?  
 Ja     Nein  
 Wenn ja: Welche Operation(en) wurde(n) durchgeführt?  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Anhang 3: Fragebogen zur vestibulären Symptomatik und Risikofaktoren.

## 9 LEBENS LAUF

### PERSONALIEN

Name, Vorname: Kotzur, Anja  
Geburtsdatum: 27.06.1994  
Geburtsort: Essen

### SCHULISCHER WERDEGANG

2004 – 2013 Carl-Humann-Gymnasium Essen  
27.06.2013 Abitur

### UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2013/14 Beginn des Studiums Law and Economics  
an der Universität Bonn  
SS 2014 Beginn des Studiums Humanmedizin  
an der Universität Erlangen-Nürnberg  
27.09.2016 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
WS 2016/17 Fortführung des Studiums Humanmedizin  
an der Universität Heidelberg, Fakultät Mannheim  
15.04.2021 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
15.06.2021 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung  
22.06.2021 Approbation

## **10 DANKSAGUNG**

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Angela Schell, für die Betreuung dieser Dissertation. Vielen Dank für den fachlichen Austausch, die Geduld und Inspiration. Durch diese Arbeit wurde mein Interesse in die Hals-Nasen-Ohrenheilkunde vertieft und der Grundstein für meinen weiteren beruflichen Weg gelegt.

Auch möchte ich diese Möglichkeit nutzen, um meinen Eltern von ganzem Herzen zu danken. Ihre langjährige Unterstützung hat mich an vielen verschiedenen Orten durch das Studium getragen und mir den Freiraum gegeben, meinen Weg zu gehen.

Ebenso danke ich meiner Schwester Katja sowie Jana Schülke für die Durchsicht meiner Arbeit und die vielen Hinweise, die zur Vollendung derselben notwendig waren.

Abschließend danke ich dem Team der HNO-Ambulanz am UMM für die Unterstützung und die gemeinsame Betreuung der teilnehmenden Kinder.