

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg Eppendorf

Direktor: Professor Dr.med. K. Ullrich

Hyperventilationsbedingte Veränderungen der elektrokortika-
len Hirnaktivität beatmeter Frühgeborener

D i s s e r t a t i o n

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin dem
Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

Vorgelegt von
Otmar Schlobohm
aus
Hamburg

Hamburg 2000

Systematik

1 Einleitung und Problemstellung	5
1.1 Klinische Problematik und Entwicklungsprognose sehr kleiner Frühgeborener	5
1.2 Zerebrale Folgeschäden als spezielle Komplikation Frühgeborener	7
1.2.1 Periventrikuläre Leukomalazie und Intraventrikuläre Hämorrhagie	8
1.2.1.1 Neonatale hypoxisch-ischämische Enzephalopathie - periventrikuläre Leukomalazie	9
1.2.1.1.1 Neuronale Proliferation, Migration und kortikale Organisation	13
1.2.1.2 Intrazerebrale Hämorrhagie	16
1.3 Hyperventilation, zerebraler Blutfluß und neonatales EEG	17
1.3.1 Zerebrale Blutflußverhältnisse bei Frühgeborenen; Entwicklung und deren Beeinflussung	18
1.3.2 Einflüsse der Hyperventilation auf zerebralen Blutfluß (CBF) und das neonatale EEG: Pathophysiologie und zerebrale Folgeschäden Frühgeborener	19
1.4 Durchführung und Zielsetzung zerebraler Funktionsüberwachung sehr kleiner Frühgeborenenener (VLBW) während intensivtherapeutischer Behandlung	20
 2 Patienten und Methoden	 22
2.1 Angaben zu den Patienten	22
2.2 Die Untersuchungssituation	22
2.3 Die Untersuchungsmethoden	23
2.4 Signalanalyse und anschließende Datenverarbeitung	24
 3 Befunde und Ergebnisse	 32
3.1 Demographische Daten der Patienten	32
3.2 Ergebnisdarstellungen	37
3.2.1 Allgemeines / Methodische Umsetzung und Probleme	37
3.2.2 pCO ₂ und pO ₂ Entwicklung unter Hyperventilation	39
3.2.3 Blutdruckentwicklung unter Hyperventilation	43
3.2.4 EEG Veränderungen unter Hyperventilation	46

3.2.4.1 Allgemeine Veränderungen des neonatalen EEGs unter HVL.....	46
3.2.4.2 Veränderungen von prozentualer und abs. zeitlicher Burst- und Interburstdauer unter Hyperventilation.....	51
3.2.4.3 Veränderungen in der spectral power während Hyperventilation	55
3.2.4.4 Veränderungen in der Varianz des EEG-Signals während Hyperventilation	58
3.3 Erhebung der statistischen Ergebnisse	60
 4 Diskussion	65
4.1 Fragestellungen zu den Ergebnisse dieser Arbeit	65
4.2 Ergebnisdiskussion vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen Umfelds	66
4.2.1 Bisherige Untersuchungen zu hyperventilationsbedingten EEG Veränderungen bei Erwachsenen und im Kindesalter.....	66
4.2.1.1 Hyperventilationsbedingte EEG-Veränderungen: Zerebrale Minderperfusion als Folge einer zerebralen Vasokonstriktion	67
4.2.1.2 Hyperventilationsbedingte EEG-Veränderungen: Einfluß direkter metabolischer Effekte als Folge einer Hypokapnie	68
4.2.1.3 Hyperventilationsbedingte EEG-Veränderungen: Einfluß direkter neurogener Effekte als Folge einer Hypokapnie	69
4.2.1.4 Hyperventilationsbedingte EEG-Veränderungen: Gesonderte Betrachtung ursächlicher Faktoren bei Frühgeborenen	70
4.2.2 Bisherige Untersuchungen zu hyperventilationsbedingten EEG-Veränderungen und Veränderungen der zerebralen Perfusion beatmeter Frühgeborener	71
4.2.2.1 Allgemeine Erläuterungen	71
4.2.2.2 EEG-Veränderungen unter Hyperventilation: Erwachsene vs. Frühgeborene ..	72
4.2.2.3 Hyperventilationsbedingte EEG-Veränderungen: Aktive Hyperventilation vs. maschinelle Beatmung.	74
4.2.2.4 Zerebrale Perfusionsverhältnisse bei Frühgeborenen	74
4.2.2.5 Darstellung analoger Pathomechanismen bei Erwachsenen mit SHT und Frühgeborenen.....	79
4.2.2.6 Korrelation von zerebralen Komplikationen und Hyperventilation beatmeter Frühgeborenen.....	81
4.2.3 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit bisherigen Arbeiten.....	84

5	Zusammenfassung	94
6	Literatur	95
7	Anhang	116

Abkürzungsverzeichnis

BGA - Blutgasanalyse

BRST - Burstdauer des EEGs [%]

BULM - Burstdauer des EEGs [sec.]

CBF - cerebral blood flow

CBFV - cerebral blood flow velocity

CP - cerebral palsy [engl.];
Zerebralparese

CMRO₂ - cerebral metabolic rate for
oxygen

DHT - Diskrete Hilbert Transformation

EABUM - Spectral power während
der Bursts [μV^2]

EAINM - Spectral power während der
Interbursts [μV^2]

ELBW - extremely low birth weight

FFT - Fast Fourier Transformation

GA - Gestationsalter

GLH - germinal layer hemorrhage

HVL - Hyperventilation

IBIS - Interburst-Intervall des EEGs

ICPH - intrazerebrale parenchymale
Hämorrhagie

INT - Interburstdauer des EEGs [%]

INLM - Interburstdauer des EEGs [sec.]

ICPH - intrazerebrale parenchymatöse Hä-
morrhagie

IVH - intraventrikuläre Hämorrhagie

KA - Konzeptionsalter

MRF - mesencephalic reticular formation

pCO₂ - CO₂ Partialdruck

pO₂ - O₂ Partialdruck

PVH - periventrikuläre Hämorrhagie

PVL - periventrikuläre Leukomalazie

qEEG - Quantifiziertes EEG

SPN - subplate Neurone

tcpCO₂ - transkutan gemessener CO₂ Par-
tialdruck

tcpO₂ - transkutan gemessener O₂ Partial-
druck

VAR - Varianz [μV^2] des EEGs

VLBW - very low birth weight

1 Einleitung und Problemstellung

Diese Arbeit stellt mit der Untersuchung hyperventilationsassoziiierter EEG-Veränderungen bei beatmeten Frühgeborenen einen Teilaspekt des DFG-Projektes WU 171 1-1, Projektleiter Dr. Henning Wulbrand, im Rahmen umfassender neurophysiologischer Untersuchungen bei beatmeten Frühgeborenen unter intensivmedizinischen Bedingungen im Zeitraum von 1992 - 1996 dar.

1.1 Klinische Problematik und Entwicklungsprognose sehr kleiner Frühgeborener

Trotz wesentlich verbesserter Überlebenswahrscheinlichkeiten und verbesserter Therapiemöglichkeiten weisen Frühgeborene, aus der Frühgeburtlichkeit an sich und aus Therapie Nebenwirkungen heraus resultierend, insbesondere zerebrale Komplikationen auf. Die Bandbreite zerebraler Residualsyndrome variiert erheblich hinsichtlich Schwere, Art und Ausprägung. Das Spektrum zerebraler Residualsyndrome reicht von Zerebralparesen mit schwersten spastischen Lähmungen, mentaler Retardierung und lebenslanger schwerster Behinderung bis hin zum sog. minimal zerebralen Defizit, kognitiven Einschränkungen mit Teilleistungsschwächen oder „Schulschwäche“. Zerebrale Komplikationen und daraus resultierende Residualsyndrome entscheiden somit vielfach über die Langzeitprognose überlebender Frühgeborener. Somit bedürfen zerebrale Komplikationen weiterhin einer besonderen Betrachtung und müssen Ziel einer Therapieoptimierung sein.

Zur Darstellung der allgemeinen Bedeutung der Frühgeburtlichkeit sollen folgende epidemiologischen Daten angeführt werden:

Epidemiologische Zahlen für den Zeitraum 1991 besagen, daß 7.1% aller Lebendgeburten vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche erfolgen. [National Center of Health Statistics, CDC (1993, 1994)]. Etwa 1.5% der Kinder sind VLBW-Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1500g und einem Gestationsalter von <32SSW sowie ELBW-

Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht <1000g und einem Gestationsalter von <32SSW. Die Frühgeburtlichkeit per se trägt als wesentlicher Faktor zur perinatalen und neonatalen Sterblichkeit bei. VLBW / ELBW Frühgeborene tragen hierzu mit über 50% bei. Sie stellen ca. 50% aller im Neugeborenenalter und späteren Lebensaltern behinderten Kinder dar [National Center of Health Statistics, CDC (1993, 1994), Raukonen (1994), Kraegeloh-Mann (1999)].

Die Entwicklung und Erfolge der neonatologischen Intensivtherapie der letzten zehn bis zwanzig Jahre haben zur verminderten perinatalen Mortalität, einer besseren Entwicklungsprognose und einer signifikant höheren Überlebenswahrscheinlichkeit ehemaliger frühgeborener Kinder geführt [Bell (1991), Bentele (1990), Hack (1989), Lai (1999), Vohr (1999)].

Die Überlebenswahrscheinlichkeit Frühgeborener hängt dabei direkt von deren Geburtsgewicht ab. Während in den frühen 70er Jahren nur 15 bis 40% dieser Risikopatienten die Neonatalperiode überlebte, ist 10 Jahre später der Anteil überlebender Frühgeborener auf 60-75% angestiegen.

Es kann heute davon ausgegangen werden, daß etwa 20% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von 500 - 600g und mehr als 50% der Kinder mit einem Geburtsgewicht von 600 - 1000g überleben. Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht von 1250 - 1500g haben eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 85 - 90% [Emsley (1998), Kok (1998), Volpe (1992, 1998)].

Eine Vielzahl möglicher Ursachen spielt bei der Entstehung zerebraler Residualsyndrome eine Rolle. Zum einen stellt aus dargelegten Gründen die Frühgeburtlichkeit per se einen entscheidenden Risikofaktor dar. Zum anderen muß angenommen werden, daß eine Reihe zentralnervöser oder zerebraler Folgeschäden auch therapeutisch induziert werden können, deren Ursachen und Pathomechanismen bisher sicherlich nur teilweise bekannt sind oder vermutet werden. So befindet sich die neonatologische Intensivtherapie in stetem Fluß, um insbesondere zerebrale Residualschäden so gering wie möglich zu halten. Denn die klinische Problematik und Entwicklungsprognose sehr kleiner Frühgeborener hängen zu einem großen Teil von der funktionellen Integrität des Zentralnervensystems ab.

1.2 Zerebrale Folgeschäden als spezielle Komplikation Frühgeborener

Mehrere Studien zeigen, daß die Abnahme der perinatalen Mortalität sowohl mit einer steigenden Anzahl zerebraler Schäden und der sich daraus ableitbaren neurologischen Folgeschäden als auch mit einer zunehmenden Schwere der jeweiligen zerebralen und neurologischen Schäden an den überlebenden Frühgeborenen einher geht. [Hagberg (1989), Ment (1995), Perlman & Volpe (1987), Powell (1986) , Yu (1986), Riikonen (1989), Bregman (1993)].

Somit nehmen Schädigungen am Zentralnervensystem in der Gesamtheit zu berücksichtigender Komplikationen und Folgeschäden langzeitüberlebender Frühgeborener einen besonderen Stellenwert ein.

Von den heutzutage 85% langzeitüberlebenden Frühgeborenen unter 1.500g Geburtsgewicht bilden 5-15% der Patienten schwere Formen zerebraler Bewegungsstörungen aus. Diese werden im Rahmen eines Residualsyndroms unter dem Begriff der Zerebralparese (CP) subsumiert und umfassen spastische Bewegungsstörungen - Diplegie, Hemiplegie, Tetraspastik, Rigor und Dystonie, Chorea und Athetose, Ataxie [Volpe (1992, 1998)].

Weitere 25-50% der überlebenden Frühgeborenen zeigen Entwicklungsreifeverzögerungen, Intelligenzdefizite, Verhaltensstörungen, Seh- und Hörstörungen sowie minimale zerebrale Dysfunktionen, die im hyperkinetischen Syndrom mit Schul- und Lernschwierigkeiten, Aufmerksamkeitsstörungen und unkontrolliertem Bewegungsdrang einhergehen [Blennow (1986), Calame (1986), Stewart (1988)]. Nur etwa 50% der Kinder konnten in Verlaufsuntersuchungen als neurologisch unauffällig betrachtet werden [Volpe (1995, 1998)].

Jedoch korrelieren diese statistischen Größen und Ergebnisse der Neonatalperiode kaum mit der Langzeitprognose der Frühgeborenen. Häufig bleiben bei der Betrachtung der Spätprognosen soziale Begleitvariablen unberücksichtigt, obwohl ein niedriger sozioökonomischer Status einen wichtigen Risikofaktor einer schlechten Langzeitprognose ehemaliger Frühgeborener darstellt [Ornstein (1991)].

Weiterhin werden die genannten epidemiologischen Fakten durch unscharfe Definitionen wie minimale zerebrale Dysfunktionen oder das MCD-Syndrom relativiert, da sich die Häufigkeit schwerer Probleme hiermit nicht angeben lässt. Im Alter von 2 Jahren finden sich häufig verdächtige Befunde, die bei der Einschulung nicht mehr nachweisbar sind [Veen (1991)]. Intelligenzdefekte und Verhaltensauffälligkeiten fallen dagegen erst später auf. Frühe Physiotherapie auf neurophysiologischer Basis (nach Bobath oder Vojta) mindert Häufigkeit und Schweregrad der Zerebralparese nicht [Tirosh (1989), Turnbull (1993)].

1.2.1 Periventrikuläre Leukomalazie und Intraventrikuläre Hämorrhagie

Intraventrikuläre (IVH), Intrazerebrale (ICPH) und periventrikuläre (PVH) hämorrhagische Infarzierungen, hämorrhagische Infarzierungen der germinalen Matrix (GLH) sowie die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) bilden das neuropathologische Korrelat und stellen aufgrund des heutigen Verständnisses über ihre Neuropathophysiologie und Pathogenese eine geradezu charakteristische Schädigung des unreifen Zentralnervensystems risikobehafteter Frühgeborener dar [Volpe (1989, 1998)]. Die hypoxisch-ischämische Enzephalopathie und intrazerebralen Hämorrhagien stellen die wichtigsten neurologischen Probleme während der Perinatalperiode dar. Insbesondere bei Frühgeborenen treten hypoxisch-ischämische Enzephalopathie und intrazerebralen Hämorrhagie begleitend auf und ergeben somit die wichtigste Ursache für die perinatale neurologische Morbidität. Sie bilden das neuropathologische Korrelat der Zerebralparesen, speziell spastischer Bewegungsstörungen eines Restschadenssyndroms überlebender Frühgeborener [Volpe (1992, 1998)].

Stellvertretend für die neonatale hypoxisch-ischämische Enzephalopathie soll die periventrikuläre Leukomalazie (PVL) näher betrachtet werden, anschließend erfolgt eine kurze Betrachtung der intrazerebralen Hämorrhagien.

1.2.1.1 Neonatale hypoxisch-ischämische Enzephalopathie - periventrikuläre Leukomalazie

Die periventrikuläre Leukomalazie tritt übermäßig häufig bei Frühgeborenen auf und ist und bei diesen Patienten als geradezu charakteristische ZNS-Schädigung anzusehen. So stellen die maßgebenden Forschungsarbeiten der letzten Jahre - neuropathologisch nachgewiesen - die Inzidenz bei Frühgeborenen mit 25% bis 75% dar [Carson (1990), De Vries (1988), Paneth (1990), Takashima (1989), Volpe (1997)].

Obwohl die neonatale hypoxisch-ischämische Enzephalopathie zu unterschiedlichen Gestationsaltern und je nach klinischer Vorgeschichte verschiedene neuropathologische Merkmale zulässt, können doch immer wiederkehrende Schadensmuster bestimmter Prädisloktionsorte nachgewiesen werden.

Es lassen sich folgende typische neuropathologische Gruppierungen im Rahmen der neonatalen hypoxisch - ischämischen Enzephalopathie treffen:

Neonatale hypoxisch-ischämische Enzephalopathie

- Selektive neuronale Nekrose
- Status marmoratus
- Parasagittale zerebrale Schäden
- Periventrikuläre Leukomalazie
- Fokale / Multifokale ischämische Hirnnekrose [Volpe (1995)]

Tabelle 1

Diese selektive Vulnerabilität bestimmter Prädisloktionsorte im ZNS von Frühgeborenen ist ätiologisch multifaktoriell und für die jeweils verschiedenen Prädisloktionsorte regional wiederum unterschiedlich.

Die periventrikuläre Enzephalopathie wird in eine fokale und diffuse Form unterschieden. Distributionsorte der PVL sind die periventrikulär - dorsolateral - gelegene weiße Sub-

stanz um die foramina Monori sowie die weiße Substanz der radiatio occipitalis im Bereich des trigonum der Hirnseitenventrikel. Diese Regionen stellen bezeichnenderweise die Grenzzonen der penetrierenden Äste der aa. cerebri anterior, media und posterior dar [Carson (1990), Ida (1993), Leviton (1990), Paneth (1990), Takashima (1989)].

Eine häufige Komplikation stellt die hämorrhagische Infarzierung der periventrikulären Leukomalazie dar. Sie tritt neuropathologisch nachgewiesen in 25% aller Fälle auf [Paneth (1990)] und kann im fortgeschrittenen Stadium oftmals nicht von einer intrazerebralen Hämorrhagie unterschieden werden.

Neuropathologische Folgen der PVL sind Kolliquationsnekrosen mit nachfolgender zystischer Degeneration und Ventrikeldilatation. Mikroskopisch stellen sich Myelinverlust, astrozytäre Gliose und Mangel an Oligodendroglia dar [De la Monte (1990), Leviton (1990), Paneth (1990), Volpe (1998)].

Pathogenetische Faktoren der PVL

- Anatomische Gegebenheiten des periventrikulären Gefäßbettes: Arterielle Grenzzonen und Endzonen
- Intrinsische Vulnerabilität der periventrikulären weißen Substanz Frühgeborener: Mangelnde reaktive Vasodilatation bei Hypoxie und fehlende postischämische Reperfusion, hohe Glucoseutilisation, schnell differenzierende Oligodendroglia ohne Möglichkeit der ausreichenden Energiebereitstellung, besondere Empfindlichkeit gegenüber Glutamat / freier Radikale
- Druckpassive zerebrale Durchblutung: Gefahr der systemischen Hypotension bei Verlust der zerebrovaskulären Autoregulation

Tabelle 2

Das Auftreten der PVL wird zum einen durch die besonderen anatomischen Gegebenheiten des periventrikulären arteriellen Gefäßbettes bedingt. Ausformung und Entwicklung des periventrikulären Gefäßbettes finden zwischen dem 7. und 10. Gestationsmonat statt [Takashima (1978, 1982), Volpe (1995)].

Arterielle Grenzzonen und Endzonen der bis in die Periventrikulärregion reichenden Äste, insbesondere der Arteria cerebri media (art. lenticulostriatae), sowie der Arteriae cerebri anterior (art. medullares) und cerebri posterior zeigen eine charakteristische periventrikuläre Verteilung. Sie stellen funktionell sog. letzte Wiesen der arteriellen Versorgung dar, insbesondere auch, da periventrikulär keine für das Gehirn Frühgeborener ansonsten charakteristische interarteriellen Anastomosen nachweisbar sind [DeReuck (1984), Rorke (1992)].

Eben innerhalb dieser Endzonen finden sich die Nekrosen der periventrikulären Leukomalazie [DeReuck (1984), Takashima (1978, 1982), Volpe(1998)].

Diese Endzonen mit ihren avaskulären Bezirken werden insbesondere in einem Zeitraum zwischen der 24. und 28. Gestationswoche gefunden; erst ab der 32. Gestationswoche ist ein deutlicher Rückgang der arteriellen Endzonengebiete zu verzeichnen [Rorke (1992)].

So besteht zwischen einer suffizienten periventrikulären arteriellen Versorgung und dem Gestationsalter eine lineare Abhängigkeit [Takashima (1978,1982)].

Weiterhin zählt die intrinsische Vulnerabilität des periventrikulären Gewebes zu den pathogenetischen Faktoren der PVL. Die intrinsische Vulnerabilität bezieht sich neben metabolischen und hämodynamischen Faktoren auf die Sensibilität rasch differenzierender Oligodendroglia.

Eine mangelhafte reaktive Vasodilatation des periventrikulären Gefäßbettes auf Reize wie systemische Hypotension und Hypoxie, Hyperkarbie, Hypoxie und Azidose, aber auch eine ausbleibende postischämische Reperfusion - nur in der periventrikulären weißen Substanz als solches Phänomen nachweisbar - führen zur verstärkten Ischämiegefahr des periventrikulären Gewebes [Arnold (1991), Cavazutti (1982), Szymonowicz (1990)].

Mangelnde reaktive Vasodilatation der periventrikulären weißen Substanz bei gleichzeitig hoher Metabolisierungsrate für Glucose führt über ausbleibende Energiebereitstellung gleichsam wie die Hypoxie zu der bekannten periventrikulären Leukomalazie [Glauser (1990), Volpe (1998)].

Insbesondere wirken sich die genannten Mechanismen auf die rasch differenzierende Oligodendroglia aus. Die hohe Syntheserate der sich in Myelinisierung befindlichen Oligodendroglia setzt eine außerordentlich hohe und beständige Energiebereitstellung voraus. Weiterhin zeigt sich die Oligodendroglia besonders gegenüber Glutamat (via NMDA,

AMKA Rezeptoren) empfindlich, freigesetzt aus degenerierten Axonen, den neuropathologisch ersten manifesten Zeichen einer PVL. Über eine Energiemangelsituation, nachfolgende Membrandepolarisation und intrazellulärem Kalziumeinstrom wird über verminderte präsynaptische Gluthationwiederaufnahme und passive Gluthationausschüttung konsekutiv ein fortschreitender - über freie Radikale vermittelter - periventrikulärer Zelluntergang angestoßen [Leviton (1990), Oka (1993), Rorke (1982, 1992)].

Neben zerebrovaskulären Faktoren und der intrinsischen Vulnerabilität der Periventrikulärregion stellen die unzureichende Regulation des zerebralen Blutflusses (CBF) Frühgeborener, der Verlust der Autoregulationsfähigkeit und die konsekutiven druckpassive zerebrale Durchblutung weitere pathogenetische Faktoren der PVL dar.

Bereits bei Frühgeborenen besteht eine intakte zerebrovaskuläre Autoregulation über den vorherrschenden systemischen Perfusionsdruck [Armstead (1992), Greisen (1992), Hernandez (1979), Pryds (1989, 1990, 1991), Papile (1985), Szymonowicz (1990), Youkin (1987)]. Sie ist Voraussetzung einer suffizienten zerebralen Versorgung [Paulson (1990)]. Jedoch ist das Autoregulationssystem Frühgeborener noch unreif und arbeitet bereits unter physiologischen Bedingungen an den Kompensationsgrenzen:

Die Autoregulation Frühgeborener erfolgt über eine wesentlich kleinere Blutdruckamplitude als bei reifen Neugeborenen [Papile (1985)]. Die mittleren Blutdruckwerte Frühgeborener liegen unter Normalbedingungen bereits am unteren Grenzwert des Autoregulationsbereiches [Papile (1985, Szymonowicz (1990))]. Der Autoregulationsbereich wird, insbesondere im dritten Trimenon, den steigenden Blutdruckwerten nach oben hin nicht adäquat angepaßt [Arnold (1991)]. Die glatte Muskulatur der die periventrikuläre Region versorgenden Arteriolen ist nur unzureichend entwickelt [Kuban (1985), Nelson (1991)].

Die reaktive Vasodilatation der die periventrikuläre Region versorgenden Arteriolen unter systemischer Hypotonie, Hyperkarbie, Hypoxie und Azidose bleibt insuffizient. Eine Reperfusion der periventrikulären germinalen Matrix nach systemischer Hypotonie und Wiederherstellung normotoner Blutdruckwerte findet nicht statt [Arnold (1991), Cavazutti (1982), Szymonowicz (1990)].

Anhaltende Hypotonie, Hyperkarbie, Hypoxie, Azidose, Hypoglykämie (bei z.B. peripartale Asphyxie, Sepsis, PDA, Herzinsuffizienz, Apnoeanfälle [Volpe (1988)]) führen bei Frühgeborenen zur raschen Dekompensation und schließlich zum Verlust der zerebrovaskulären Autoregulation [Pryds (1989, 1990, 1991)]. Die sich hieraus entwickelnde druckpassi-

ve zerebrale Durchblutungssituation stellt nunmehr den wichtigsten pathogenetischen Faktor zerebraler Komplikationen, insbesondere der PVL und ICH, dar.

So zeigen Frühgeborene nach peripartaler Asphyxie mit nachweislich eingeschränkter zerebraler Autoregulation das schlechteste neurologische Outcome gegenüber Vergleichsgruppen mit noch intakter Autoregulation [Greisen (1992), Pryds (1990)].

Periventrikuläre Leukomalazie und intrakranielle Hämorrhagie sind direkte Folge nachweislich druckpassiver zerebraler Durchblutungsverhältnisse - Folge einer aufgehobenen druckvermittelten Autoregulation - bei postasphyktischen aber auch beatmeten Frühgeborenen ohne Asphyxie nachzuweisen [Pryds (1989, 1990)].

Eine besondere Aufmerksamkeit in der Pathogenese der PVL hat in letzter Zeit die Zerstörung der direkt subkortikal in der germinalen Matrix gelegenen, embryologisch sehr früh angelegten Zellschicht, der sog. subplate zone [engl.] erlangt. Im Rahmen der PVL finden sich zystische Degenerationen - durch die besonders verletzbare Gewebestruktur der subplate zone begünstigt - gerade im Grenzbereich von weißer Substanz zur subplate zone [Kostovic (1989)]. Die Zerstörung der dort gelegenen sog. „wartenden“ thalamokortikalen und kortiko-kortikalen Afferenzen, der radiären Gliazellen sowie der dort liegenden subplate Neurone (SPN) kann deren wichtigen Rolle in der kortikalen Organisation stark beeinträchtigen. Folgen und Auswirkungen einer behinderten kortikalen Organisation und nachfolgender beeinträchtigter neuronaler Vernetzung / Synaptogenese / Dendritenaussprossung sind bisher nicht ausreichend untersucht worden, sie könnten jedoch negative Einflüsse auf kognitive und weitere kortikale Funktionen noch im späteren Kindesalter haben [Volpe (1995, 1996), Inder (1999)].

Zum weiteren Verständnis über die Bedeutung der subplate zone sollen folgende kurzgefaßte Erläuterungen beitragen. Eine ausführliche Betrachtung unter Berücksichtigung der eigenen Ergebnisse erfolgt in der Diskussion.

1.2.1.1.1 Neuronale Proliferation, Migration und kortikale Organisation

Nach primärer und sekundärer Neurulation während der 3. bis 7. Gestationswoche und Entwicklung des Prosencephalon während des 2. und 3. Gestationsmonats schließt sich im 3. bis 4. Gestationsmonat die neuronale sowie gliäre Proliferationsphase an. Während dieser Phase findet in der germinalen Matrix, sog. ventricular/subventricular zone [engl.], eine symmetrische Teilung von gliären und neuronalen Stammzellen in wiederum neue

Stammzellen statt. Es bilden sich auf diesem Wege sog. proliferative Einheiten von Stammzellen.

Während der zweiten Hälfte des 2. Gestationsmonats beginnen die Stammzellen sich asymmetrisch zu teilen, aus einer Zellteilung entstehen postmitotische neuronale Vorläuferzellen. Von der Anzahl der asymmetrischen Teilungen hängt die Größe der proliferativen Einheiten ab, die sich weiterhin zu neuronalen Säulen ausformen. Die Säulenarchitektur der direkt periventrikulär in der germinalen Matrix liegenden proliferativen Einheiten bildet ein ontogenetisch frühes strukturelles Abbild des späteren Neokortex bereits in der ventricular zone [Rakic (1968, 1985, 1988), Takahashi (1993, 1994)].

Die anschließende Migrationphase, eine zentrifugale oder radiale Bewegung / Wanderung der Neuroblasten von deren periventrikulären Ursprungsort in der germinalen Matrix zur sog. cortical plate [engl.], dem späteren Neokortex, findet zwischen dem 3. und 5. Gestationsmonat statt. Radiäre Gliazellen dienen hierbei gleichsam als Leitstruktur an dem sich die in den Kortex wandernden Neuroblasten orientieren, wie auch als zytoarchitektonisches Gerüst, wodurch sie die spätere säulenartige Organisation des Kortex erleichtern. Die nach erfolgter Migration im Kortex zu liegen gekommenen radiären Gliazellen werden im weiteren Verlauf zu Astrozyten ausdifferenziert und unterstützen unter anderem die spätere Oligodendrogliaabildung Evrad (1992), Rakic (1978, 1988, 1990)].

Durch die schubweise Migration kortikaler Vorläuferzellen wird die cortical plate [engl.], die späteren neuronalen Schichten II-VI des Neokortex gebildet. Ausdifferenzierung und neuronale Organisation finden in einer nachfolgenden Organisationsphase statt.

Die Organisationsphase umfaßt folgende Ereignisse:

Kortikale Organisation

- Neurone der subplate zone - Bildung und Ausdifferenzierung
- Laminierung - Anordnung, Orientierung und Schichtung kortikaler Neurone
- Neuritenwachstum - Dendritische und axonale Aussprossung, Synaptogenese
- Regression - neuronaler Zelluntergang und selektive Eliminierung von Synapsen
- Gliaproliferation und Differenzierung

Tabelle 3

Die kortikale Organisation beginnt ab dem 5. Gestationsmonat und dauert noch mehrere Jahre postnatal an. Die entscheidende Rolle in der kortikalen Organisation kommt sog. subplate Neuronen (SPN) zu. Nach Migration - zu einem ontogenetisch viel früheren Zeitpunkt als die kortikalen Neuroblasten - kommen die Neuroblasten in einer direkt subkortikal gelegenen Zellschicht zu liegen und bilden nach Ausdifferenzierung die Neurone der sog. subplate zone (SPN) [Gray (1990), Sheppard (1991), Volpe (1996)].

Die herausragende Bedeutung der subplate Neurone (SPN) für die spätere kortikale Organisation wird durch folgende potentiell zugeschriebene Funktionen deutlich. Sie bilden enge synaptische Verbindungen zu in der subplate zone „wartenden“ aufsteigenden thalamo-kortikalen axonalen Afferenzen sowie absteigenden kortiko-kortikalen axonalen Afferenzen aus. Sie dienen als funktionelle „Relay-Station“ zwischen den Afferenzen und den kortikalen Zielzellen. Eine Degeneration der Afferenzen bis zur endgültigen synaptischen Verknüpfung mit den Zielzellen - d.h. nachfolgend migrierende kortikale Neuroblasten - wird somit verhindert [Volpe (1996)].

Mit ihrer morphologischen Ausdifferenzierung und Dendritenaussprossung produzieren die SPN Neurotransmitter (GABA, exzitatorische Aminosäuren), Neuropeptide und Wachstumsfaktoren (nerve growth factor, Somatostatin, ect.) und üben hierüber trophische Einflüsse auf die kortikalen Zielzellen aus. Axonale Ausläufer der SPN ziehen in die cortical plate und dienen den thalamo-kortikalen und kortiko-kortikalen Afferenzen als Leitstruktur zu deren kortikalen Zielzellen. Absteigende axonale Kollaterale der SPN dienen wiederum als zytoarchitektonische und biochemische Leitstruktur für absteigende kortiko-thalamische kortiko-kortikale und kortiko-nukleäre synaptische Verbindungen.

gen. Weiterhin nehmen die SPN direkten Einfluß auf die kortikale Organisation. So ist eine Entwicklung und Ausdifferenzierung der Dominanzsäulen des visuellen Kortex ohne SPN nicht möglich [De Carlos (1992), Gosh (1993), Volpe (1995, 1996)].

Zwischen der 22. und 34. Gestationswoche zeigt die subplate zone die größte Zelldichte und Ausbreitung. Organisationsphase und Ausdifferenzierung der subplate Neurone (SPN) fallen somit vom zeitlichen Aspekt potentiell in denjenigen Zeitraum, in dem Frühgeborene auf neonatologischen Intensivstationen mit allen genannten Komplikationen betreut werden müssen. So betreffen zerebrale Komplikationen vom ontogenetischen Aspekt insbesondere den Zeitraum der kortikalen Organisation [Cordero (1993), Takashima (1982, 1985), Volpe (1996), Wiesel (1982)]. Eine Berücksichtigung der Funktion der SPN hinsichtlich späterer neurologischer Komplikationen überlebender Frühgeborener ist daher von besonderem Interesse.

1.2.1.2 Intrazerebrale Hämorrhagie

Neben der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie stellt die intrazerebrale Hämorrhagie die zweite wichtige zerebrale Komplikation Frühgeborener dar.

Die multifaktorielle Pathogenese der IVH Frühgeborener berücksichtigt intravaskuläre, vaskuläre und extravaskuläre Faktoren.

Intravaskulären Faktoren beziehen sich in erster Linie auf Regulationsmechanismen, die den zerebralen Blutfluß (CBV), die Blutstromgeschwindigkeit (CBFV) sowie Blutdruck (BP) im mikrovaskulären Gefäßbett der germinalen Matrix beeinflussen. Zerebrovaskuläre Blutdruckschwankungen beeinflussen den zerebralen Blutfluß sowie die zerebrale Blutstromgeschwindigkeit in starkem Maße insbesondere bei Frühgeborenen. Die Gründe dieser beobachteten fluktuierenden CBFV liegen in der druckpassiven zerebralen Durchblutung geschädigter Frühgeborener sowie im eingeschränkten und unreifen druckvermittelten zerebrovaskulären Autoregulationsvermögen Frühgeborener. Sie stehen in enger zeitlicher Beziehung zum Auftreten einer IVH und gehen mit erhöhter Rate an IVH einher [Bänzinger (1999), Lou (1979), Müller (1997), Pearlman (1983,1996), Vohr (1999), Volpe (1998)]. Das Gefäßbett der germinalen Matrix reagiert aufgrund der Unreife nicht nur auf Blutdruckschwankungen mit einer eingeschränkten bzw. aufgehobenen Autoregulation,

sondern ebenso auf blutchemische Veränderungen. So liegen weitere Gründe einer fluktuierenden CBFV in der maximalen Vasokonstriktion während Hypokapnie [Greisen & Trojaborg (1987), Greisen (1992), Kräglöh-Mann (1999), Müller (1997), Tyszczuk (1998)].

Die IVH kann gleichsam Ausdruck arterieller Druckveränderungen aufgrund eines eingeschränkten Autoregulationsvermögens sowie von Druckschwankungen bei veränderten Perfusionsdrücken im venösen Schenkel sein.

Vaskuläre Faktoren beziehen sich in erster Linie auf strukturelle und anatomische Gegebenheiten des germinalen Gefäßbettes. Das Kapillarbett der germinalen Matrix besteht aus einem unreifen Rete, das erst nach Verschwinden der Matrix in ein reifes Gefäßbett umgebaut wird [Ment (1995), Pape & Wiggelsworth (1979)]. Endothelzellen im Bereich der germinalen Matrix weisen einen außerordentlich hohen O₂ Bedarf sowie eine hohe oxidative Metabolisierungsrate auf. Sie besitzen eine fünffach höhere Mitochondrienzahl als übrige Endothelzellen. Das Gefäßbett der germinalen Matrix ist somit besonders durch hypoxisch ischämische Zustände vulnerabel, ischämische Endothelschäden können aufgrund der strukturellen Gegebenheiten leichter als sonst eine Ruptur durch die einsetzende Reperfusion nach sich ziehen [Takashima & Tanaka (1978), Volpe (1989, 1996, 1997, 1998)].

Die extravaskulären pathophysiologischen Faktoren berücksichtigen das gering ausgeprägte oder fehlende perivaskuläre bindegewebige, mesenchymale oder gliäre Stützgewebe, welches eventuellen Verletzungen nicht entgegenwirken kann. Weiterhin findet sich periventrikulär eine hohe fibrinolytische Aktivität als Ausdruck einer allgemein hohen proteolytischen Aktivität in sich entwickelnde Organ- bzw. Gewebsstrukturen.

1.3 Hyperventilation, zerebraler Blutfluß und neonatales EEG

Aus den bisherigen Ausführungen zur Pathogenese und Pathophysiologie der periventrikulären Leukomalazie und der intrazerebralen Hämorrhagie, den beiden klinisch wichtigsten zerebralen Schädigungen Frühgeborener, wird die Rolle des pCO₂ als wichtiges Regulativ der CBF und somit die pathophysiologische Bedeutung von pCO₂ deutlich.

1.3.1 Zerebrale Blutflußverhältnisse bei Frühgeborenen; Entwicklung und deren Beeinflussung.

Neben der druckvermittelten Autoregulation stehen mit dem $p\text{CO}_2$, der Sauerstoffzufuhr, dem Blutglucosespiegel, der pharmakologischen Beeinflussung und der neuronalen Aktivität (zerebrale Krampfanfälle) weitere Regulationsmechanismen zur Verfügung [Greisen & Trojaborg (1987), Lou (1979), Pryds (1988, 1989, 1990), Rosenberg (1986), Tyszczuk (1998), Younkin (1987)].

Bereits bei Frühgeborenen ist eine intakte Autoregulation des zerebralen Blutflusses (CBF) über den vorherrschenden systemischen Perfusionsdruck nachweisbar [Armstead (1992), Greisen (1997), Menke (1997), Papile (1985), Pryds (1989, 1990, 1991), Younkin (1987)]. Sie ist Voraussetzung einer suffizienten zerebralen Versorgung [Florence (1992), Paulson (1990)]. Das Autoregulationssystem Frühgeborener ist jedoch noch unreif und weist mehrere Charakteristika auf:

Die Autoregulation Frühgeborener erfolgt über eine wesentlich kleinere Blutdruckamplitude als bei reifen Neugeborenen [Papile (1985), Greisen (1992, 1997)]. Die mittleren Blutdruckwerte Frühgeborener liegen unter Normalbedingungen bereits am unteren Grenzwert des Autoregulationsbereiches [Papile (1985), Szymonowicz (1990), Greisen (1992, 1997)]. Der Autoregulationsbereich wird, insbesondere im dritten Trimenon, den steigenden Blutdruckwerten nach oben hin nicht adäquat angepaßt [Arnold (1991)]. Die glatte Muskulatur der die periventrikuläre Region versorgenden Arteriolen ist nur unzureichend entwickelt [Kuban (1985)]. Weiterhin wird der zerebrale Blutfluß regional unterschiedlich reguliert [Borch (1998)]. Im Vergleich mit anderen Hirnregionen ist die periventrikuläre zerebrale Perfusion gegenüber einer systemischen Hypotension insuffizient, die anschließende Reperfusion bleibt periventrikulär ohne entsprechend wiederanstiegende Durchblutung [Tyszczuk (1998)]. Ebenso können Hyperkarbie, Hypoxie und Azidose aufgrund insuffizienter arteriöler Vasodilatation periventrikulär zu einer unzureichenden lokalen zerebralen Durchblutungssituation führen [Arnold (1991), Cavazutti (1982), Szymonowicz (1990), Greisen (1997)].

Hyperkarbie, Hypoxie, Azidose, Hypoglykämie, zerebrale Krampfanfälle und peripartale Asphyxie führen über eine ausgeprägte zerebrale Vasodilatation, die über vasoaktive Substanzen vermittelt, in einer Vaseparalyse endet, zum Verlust der Autoregulation des zerebralen Blutflusses [Pryds (1989, 1990, 1991), Greisen (1997)]. Die sich hieraus entwickelnde druckpassive zerebrale Durchblutungssituation stellt nunmehr den wichtigsten

pathogenetischen Faktoren zerebraler Komplikationen, insbesondere der PVL und ICH, dar. Der zerebrale Blutfluß wird abhängig von systemischen Blutdruck. Aus bereits dargelegten Fakten ist die periventrikuläre Region sehr vulnerabel für hypotone Perfusionsdrücke.

1.3.2 Einflüsse der Hyperventilation auf zerebralen Blutfluß (CBF) und das neonatale EEG: Pathophysiologie und zerebrale Folgeschäden Frühgeborener

Die bioelektrische Hirnaktivität wie auch der Hirnstoffwechsel sind eng an den zerebralen Blutfluß (CBF) gekoppelt [Armstead (1992), Busija (1984), Paulson (1990), Siejö (1984)]. Deren gegenseitige Abhängigkeit / Kopplung wird - neben myogenen, neurogenen und metabolischen Mechanismen - überwiegend über eine chemisch bewirkte Regulation des CBF durch eine Vielzahl lokal wirksamer vasoaktiver Substanzen ermöglicht. Neben arteriellem Blutdruck, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, spielen Calcium, Kalium, Adenosin, Prostaglandin und die Osmolarität sowie H^+ -Ionen - insbesondere bei der CO_2 vermittelten Vasoreaktion [Farcaci (1990), Paulson (1990)] - eine entscheidende Rolle in der chemischen Regulation des CBF. Die bereits bei Frühgeborenen nachweisbar intakte - jedoch deutlich eingeschränkt wirksame [Lou (1979), Greisen (1992,1997)] - Autoregulation des zerebralen Blutflusses (CBF) weist während der Frühgeborenenperiode charakteristische Merkmale auf [Florence (1992), Paulson (1990), Pryds (1990,1991)].

Letztendlich wird der $p\text{CO}_2$ bei Frühgeborenen auf neonatologischen Intensivstationen in erster Linie über die mechanische Ventilation der Frühgeborenen reguliert, bzw. beeinflußt. So wird der Beatmung eine entscheidende Rolle in der Regulation (Beeinflussung) des CBF und damit der bioelektrischen Hirnaktivität und des Hirnstoffwechsels zugewiesen. Die Beatmung stellt nicht nur aus diesem Grunde eine sehr einschneidende und invasive Therapie dar. Optimale Überwachung und Einstellung der Beatmung sowie die engmaschige Überwachung von Hirnfunktion und / oder zerebralem Blutfluß sind Voraussetzung, um künftige Folgeschäden in Zahl und Ausprägung so gering wie möglich zu halten.

Die Beatmung stellt somit eine eingreifende Therapie Frühgeborener dar. Sowohl Sauerstofftherapie als auch die Beatmung können lebensrettend sein, bei falscher Anwendung aber auch bekannte Komplikationen, wie u.a. Baro- und Volutraumen der Lunge, Retino-

pathie und monatelange Morbidität (BPD) hervorrufen. Insbesondere aber auch beeinflussen Beatmungsparameter die zerebrale Durchblutung sowie die neuronale Aktivität, so daß die therapeutischen Möglichkeiten und Risiken der Beatmung dicht beieinander liegen.

Normalerweise stellt die druckpassive Autoregulation, welche bei Frühgeborenen ohne zerebrale Schädigung in weit engeren Grenzen ausgebildet ist und bei Frühgeborenen mit zerebraler Schädigung teilweise aufgehoben sein kann, die entscheidende Größe in der Regulation des zerebralen Blutflusses dar [Greisen (1992, 1997), Menke (1997)]. Jedoch können die nonlineare Flow / Druckregulation - und somit die zerebralen Blutflußverhältnisse - mit nachgewiesener zyklischer Periodizität von ca. 2 min. Dauer durch eine langsame Beatmungsform beeinflußt werden [Jorch (1993), Menke (1997), v. Sieben-thal (1999)].

Insbesondere scheint jedoch die chemische Autoregulation des CBF über den $p\text{CO}_2$ bei Frühgeborenen an entscheidender Stelle durch die Beatmung beeinflufßbar. Frühgeborene besitzen lediglich zwischen einem $p\text{CO}_2$ von 40 mmHg und 80 mmHg ein damit sehr viel geringeres Autoregulationsvermögen bei Hypopkapnie mit entsprechender Vasokonstriktion und bei Hyperkapnie mit entsprechender Vasodilatation den zerebralen Blutfluß zu regulieren [Cavazutti (1982), Szymankowicz (1990), Tyszczyk (1998)].

1.4 Durchführung und Zielsetzung zerebraler Funktionsüberwachung sehr kleiner Frühgeborenen (VLBW) während intensivtherapeutischer Behandlung

Aus den Merkmalen der dargestellten Risikofaktoren ergeben verschiedene Forderungen an die moderne neonatologische Intensivüberwachung, mit der Zielsetzung, die Patienten über einen schwierigen Lebensabschnitt hinweg therapeutisch optimal zu begleiten bei gleichzeitiger Minimierung der therapiebedingten und therapieinduzierten Folgeschäden Langzeitüberlebender.

So wird die moderne neonatologische Versorgung abhängig von einer objektiven und vielt-gestaltigen Patientenüberwachung, um frühzeitig optimal therapieren zu können, eine

optimale rückschließende Therapiediskussion zu ermöglichen und somit die Folgeschäden langzeitüberlebender Frühgeborenen besser zu prognostizieren [Bell (1991)]. So hat die Aufzeichnung der spontanen elektrischen Aktivität des Gehirns drei Hauptziele: Erkennen eines plötzlichen Verlustes der Background Aktivität als möglicherweise frühes Zeichen einer Hypoxie / Ischämie; Diagnose von stumm verlaufenden zerebralen Krampfanfällen; prognostische sowie diagnostische Hilfestellung eines Hirnschadens [Greisen (1994)]. Die Ergebnisse vieler Arbeitsgruppen, die sowohl die klinische wie auch prognostische Wertigkeit und Aussagefähigkeit bereits während der Neonatalperiode durchgeführter EEG-Ableitungen nachgewiesen haben, unterstreichen nachdrücklich die vielfachen Empfehlungen einer frühzeitigen und umfangreichen Überwachung zentralnervöser Strukturen und Funktionen, insbesondere bei hochgefährdeten Frühgeborenen [Biagioni (1996), Hayakawa (1997, 1999), Lombroso (1985), Tharp (1981,1989), Watana-be (1980, 1999)]

Da die Frühgeburtlichkeit mit hohem Risiko für ZNS Schädigungen verbunden ist, war es das Ziel dieser Studie die Entwicklung der spontanen bioelektrischen Hirnaktivität beatmeter Frühgeborener innerhalb dieser sensiblen Periode unter besonderer Berücksichtigung intensivmedizinischer Maßnahmen und Komplikationen zu beschreiben. Als Teilaspekt einer Gesamtstudie, die verschiedene Effekte auf das neonatale EEG bei Frühgeborenen auf einer neonatologischen Intensivstation untersuchte, soll der Einfluß von Hyperventilationsphasen auf das EEG Signal Frühgeborener untersucht werden, da bekannt ist, daß prolongierte Phasen von Hyperventilation mit strukturellen Hirnschädigungen einhergehen.

Es interessierte die Frage, ob unter Hyperventilation beatmeter Frühgeborener EEG-Veränderungen auftreten. Weiterhin interessierte die Fragestellung, inwieweit Hyperventilationsphasen im Vergleich zu Normoventilationsphasen im EEG-Signal charakterisiert werden können sowie eventuell quantifizierbar sind.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten dann überraschend ausgeprägte EEG-Veränderungen bei beatmeten Frühgeborener unter Hyperventilation. Es wurde erstmals eine Quantifizierung nachgewiesener EEG-Veränderungen bei beatmeteten Frühgeborenen unter Hyperventilation durchgeführt.

2 Patienten und Methoden

Eine umfassende Darstellung der in dieser Arbeit verwandten Methoden ist in der Arbeit Wulbrands zur Untersuchung der Suppression der σ -Spindelaktivität als Parameter zum Nachweis und zur Messung transienter Arousalreaktionen nach sog. „Startle“-Reaktionen erfolgt [Wulbrand (1998)].

2.1 Angaben zu den Patienten

In einem Zeitraum von 1½ Jahren sind insgesamt 62 Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 26 und 34 Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht zwischen 520g und 2640 g in die Untersuchungen mit einbezogen worden. Es wurde versucht, sämtliche Frühgeborenen, die in diesem Zeitraum auf die neonatologische Intensivstation der Universitätskinderklinik Eppendorf eingeliefert worden sind, mit in die Studie aufzunehmen. Aus der Studie wurden Kinder mit Fehlbildungen sowie all diejenigen Kinder ausgeschlossen, die auf die Intensivstation kamen, während zeitgleich bereits eine Polygraphie an einem anderen Kind stattfand.

Von den in die Studie einbezogenen Frühgeborenen waren 44 Kinder primär beatmet, nicht beatmet wurden 9 Kinder mit einem Gestationsalter von 29 bis 32 Schwangerschaftswochen. Eine - zum Teil mehrfache - Surfactant Therapie erhielten 25 Kinder. Zu den perinatalen Risiken der Kinder gehörten u.a. das Atemnotsyndrom, die Entwicklung einer bronchopulmonalen Dysplasie, das Amnioninfektionssyndrom, die nekrotisierende Enterokolitis sowie ein persistierender Ductus arteriosus Botalli.

2.2 Die Untersuchungssituation

Die Untersuchungen bestanden in 16-24 stündigen polygraphischen Ableitungen des EEG, EKG, der abdominellen Atembewegungen, des kapillären sowie transkutanen pO_2 / pCO_2 , der SaO_2 sowie der Körpertemperatur und Körperbewegungen. Die poly-

graphischen Ableitungen wurden direkt im Anschluß an die Primärversorgung und Verlegung der Frühgeborenen auf die neonatologische Intensivstation begonnen. Bis auf die nicht-invasive Registrierung des EEG, der Atem- und Körperbewegungen entsprach das Monitoring der intensivmedizinischen Routine auf der Station.

Die Ableitungen erfolgten auf der neonatologischen Intensivstation „bedside“, d.h. direkt neben dem Patienten. Über eine portable Computereinheit wurden sämtliche Parameter „online“, d.h. ohne zeitlichen Verzug, in einer kontinuierlichen Messung elektronisch aufgezeichnet und gespeichert.

Die Untersuchungszeitpunkte waren festgelegt auf den ersten, zweiten und dritten Lebenstag gefolgt von mindesten einer weiteren Ableitung zwischen dem vierten und vierzehnten Lebenstag. Parallele, in der Routine erfolgte zerebrale sonographische Untersuchungen am ersten, dritten, fünften und zehnten Lebenstag wurden in die Studie mit einbezogen.

2.3 Die Untersuchungsmethoden

Das EKG Signal sowie die abdominellen Atembewegungen wurden kontinuierlich durch übliche EKG Elektroden über Neonat Monitore der Fa. Hewlett Packard[®] abgeleitet. Mit Hilfe einer Transoxode/-kapnode der Fa. Kontron[®] erfolgte die kontinuierliche Messung der transkutanen Partialdrucke für O₂ und CO₂. In regelmäßigen Blutgasanalysen durch das Intensivpflegepersonal wurden die kapillären pO₂ und pCO₂ gemessen. Die Sauerstoffsättigung wurde kontinuierlich über ein Pulsoxymeter der Fa. Radiometer[®] ermittelt.

Weiterhin wurden während der Verrichtung der allgemeinen Intensivpflegearbeiten in regelmäßigen Abständen Blutdruck, Körpertemperatur sowie Körperbewegungen gemessen und in das per EDV aufgezeichnete Ableitprotokoll mit aufgenommen. Ebenso wurden sämtliche therapeutischen und pflegerischen Maßnahmen am Patienten in das Ableitprotokoll mit aufgenommen. Ein Zwei-Kanal-EEG wurde über Goldelektroden, die mit Hilfe von Grass[®] Paste über den Ableitpunkten F3, F4, P3, P4 appliziert wurden, ab-

geleitet. Die Übergangswiderstände wurden hierbei stets $\leq 10\text{mV}$ gehalten, die sample - Rate betrug 200Hz.

Das EEG Signal beider Kanäle (F3-P3; F4-P4) sowie sämtliche weiteren kontinuierlich aufgezeichneten Parameter (EKG, abdominelle Atembewegungen, Sauerstoffsättigung) wurden mittels Cardas[®] Computersoftware der Fa. Oxcam[®] über eine portable PC-Einheit aufgezeichnet und als kontinuierliches Signal elektronisch in das Ableitprotokoll übertragen. Periodisch abgeleitete Parameter (pO_2 und pCO_2 , tpO_2 und tpCO_2 , Körpertemperatur) oder unregelmäßige Aufzeichnungen (Medikamentengaben, therapeutische und pflegerische Maßnahmen am Kind) wurden zeitgleich mit jeweils erfolgter Messung über die Tastatur des PC-Notebooks in das Ableitprotokoll aufgenommen.

Durch die umfassende Aufzeichnung sowohl der Vitalparameter als auch verschiedener therapeutischer / intensivmedizinischer Parameter wurde in der späteren Bearbeitung und Analyse der polygraphischen Ableitung eine klare und genaue retrospektive Interpretation der vorgelegenen Ableitsituation ermöglicht.

2.4 Signalanalyse und anschließende Datenverarbeitung

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte im Anschluß an die Ableitung die Analyse des EEG-Signals während Phasen von Hyperventilation im Vergleich zu Phasen von Normoventilation. Hierzu erfolgte zunächst die visuelle Durchsicht der Ableitungen. In die spätere automatisierte und computergesteuerte EEG-Analyse fand lediglich das diskontinuierliche EEG Eingang, welches bei extremen Frühgeborenen als sogenanntes „burst / interburst“-Muster vorherrschend ist.

Das diskontinuierliche EEG extremer Frühgeborener wurde mit dem neutralen Terminus „burst / interburst“-Muster belegt, um dieses physiologische EEG-Muster vom „burst / suppression“-Muster mit ähnlichem Kurvenverlauf jedoch eindeutig pathologischem Charakter klar abzugrenzen [Tharp (1989)].

Dieses charakteristische „burst / interburst“-Muster tritt ab einem Konzeptionsalter von etwa 32 SSW dann überwiegend im sich entwickelnden non-REM Schlaf in Erscheinung. Mit einem Konzeptionsalter von etwa 40 SSW ist das weiter ausgereifte EEG-Muster dann als sogenanntes „tracé alternans“-Muster beschrieben worden [Lombroso (1985), Spehlmann (1991), Tharp (1989)].

Anhand der mit aufgezeichneten transkutan und kapillär gemessenen CO_2 Partialdrücke wurden im diskontinuierlichen EEG nun Hyperventilationsphasen identifiziert. Als Kriterium einer Hyperventilationsphase galten CO_2 Partialdrücke von <35 mmHg.

Korrespondierend hierzu wurden die Ableitzeiträume unmittelbar vor einer Hyperventilationsphase auf ein diskontinuierliches EEG-Muster mit CO_2 Partialdrücken von >35 mmHg hin durchmustert. Verglichen und analysiert wurden 30 minütige Datensegmente vor und während Phasen von Hyperventilation eines Frühgeborenen, wenn folgende Eingangskriterien erfüllt waren:

Eingangskriterien zur Datenanalyse

- Durchgehend diskontinuierliches EEG in den Datensegmenten vor und während Hyperventilationsphasen. Klassifikation durch H.Wulbrand / O. Schlobohm oder C.Schmitz-Herzberg / O.Schlobohm
- Artefaktfreie EEG-Signale über jeweils mindestens 30 Minuten
- pCO_2 / $\text{tpCO}_2 < 35$ mmHg während Hyperventilationsphasen
- pCO_2 / $\text{tpCO}_2 > 35$ mmHg während Normoventilationsphasen
- Zeitlicher Abstand zur letzten Gabe von Sedativa / Kardiotropika > 24 h
- Zeitlicher Abstand zu pflegerischen Maßnahmen > 1 h
- Keine zeitgleichen therapeutischen Interventionen oder pflegerischen Maßnahmen

Tabelle 4

In der anschließenden Signalanalyse wurde über die beiden EEG-Kanäle F3-P3 und F4-P4 eine Spektralanalyse mittels Fast Fourier Transformation (FFT mit 1024 Punkten, Kaiser-Fenster) über ein Frequenzband von 0.5 - 18.0 Hz durchgeführt. Darauf folgte die Darstellung des EEG-Signals in Form einer kontinuierlichen Spektralanalyse mit Hilfe einer diskreten Hilberttransformation (DHT) ebenfalls über einen Frequenzbereich von 0.5 - 18.0 Hz. Zur Veranschaulichung wird die Methode exemplarisch anhand eines Testsignals (generierte Sinuswelle über 0.5 - 2.0 Hz) in den folgenden vier Abbildungen dargestellt:

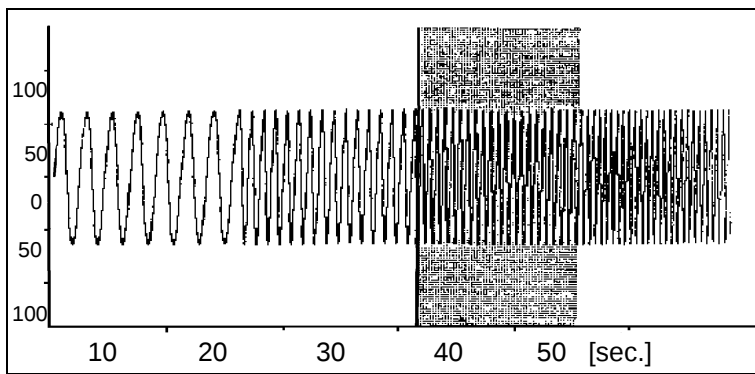


Abbildung 1

Generierte Sinuswelle (Testsignal) mit 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 Hz

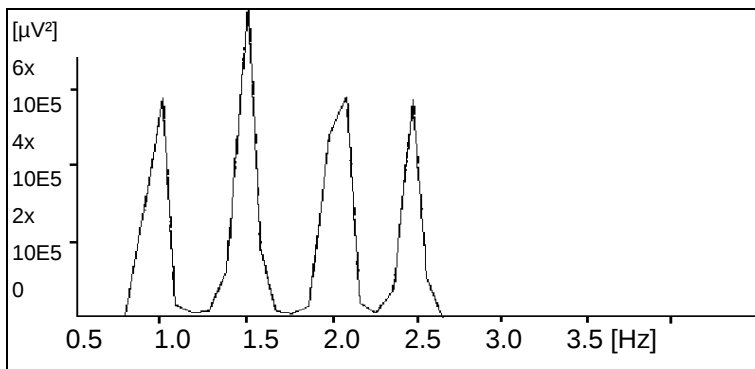


Abbildung 2

Spektralanalyse mittels FFT über das Testsignal 0-2Hz

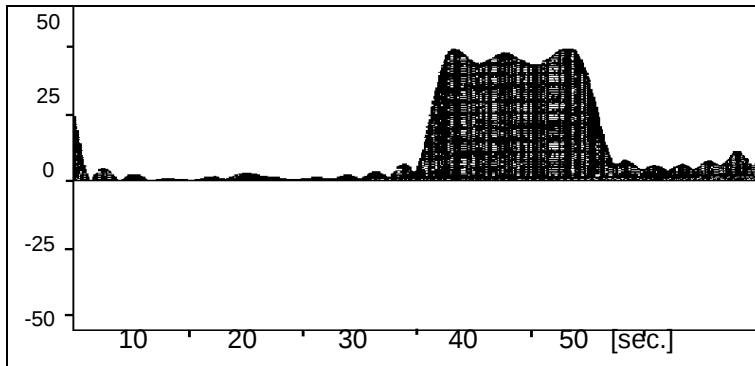


Abbildung 3

Kontinuierliche Frequenzanalyse mittels DHT über Frequenz von 1.5Hz

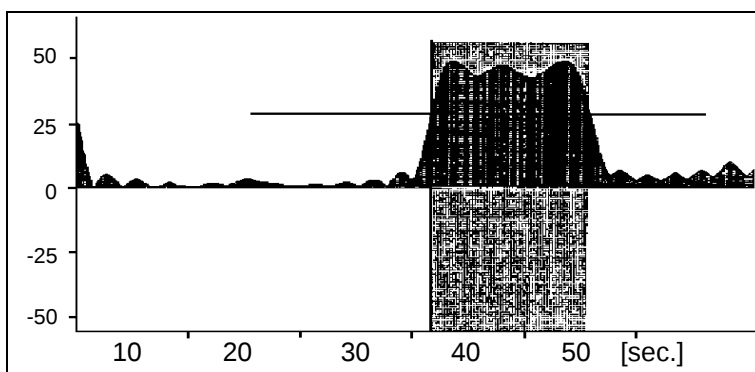


Abbildung 4

Bei überschrittener Mindestgrenze wird ein „burst“ identifiziert

Ad Abb. 1: Es wurde eine Sinuswelle mit den Frequenzen 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 Hz generiert. Das Signal wurde im Bereich der Frequenz 1.5 Hz für die anschließende kontinuierliche Frequenzanalyse markiert.

Ad Abb. 2: Eine Fast Fourier Transformation (FFT) mit Kaiser Fenster und 1024 Punkten wurde über das Testsignal durchgeführt. Die Kurvenverläufe mit Spitzen bei 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 Hz stellen die spektrale Leistung, engl. „Spectral power“ oder „power“, des Testsignals dar.

Ad Abb. 3: Anschließend erfolgte eine kontinuierliche Frequenzanalyse mittels Hilbert Transformation (DHT) über die ausgewählte Frequenz, hier 1.5 Hz (bandpass 1.2.-1.7 Hz) des Testsignals. Deutlich korrespondiert die Amplitudenänderung im power-Spektrum der kontinuierlichen Frequenzanalyse mit dem Testsignal mit $f = 1.5$ Hz. Benachbarte Frequenzbereiche werden in der kontinuierlichen Spektralanalyse nicht erfaßt.

Ad Abb. 4: Entsprechend der Amplitudenänderung des power-Spektrums der kontinuierlichen Spektralanalyse wurde ein Minimalwert definiert. Ein Überschreiten des Amplitudenmindesthöhe wurde automatisch markiert und entsprach dem Auftreten eines Testsignals mit der vorgewählten Frequenz von 1.5 Hz.

Das dargestellte Verfahren wurde zur automatisierten Biosignalanalyse des EEG als zu untersuchendes biologisches Ausgangssignal angewandt.

Während der Gesamtstudie war es möglich, die genannte Methode auf EEG Signale verschiedenartiger Ableitungsformen anzuwenden, so auf 2-Kanal bzw. 18-Kanal EEG Ableitungen [Wulbrand (1992, 1996)].

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 2-Kanal EEG Ableitungen von VLBW Frühgeborenen nach bedside-Ableitung auf der neonatologischen Intensivstation der Universitätskinderklinik Eppendorf einer automatisierten Biosignalanalyse und Mustererkennung des sogenannten burst-interburst Musters unterzogen.

Ein anderer Teilbereich der Gesamtstudie befaßte sich mit der automatisierten Signalanalyse und Mustererkennung des sog. burst-interburst, bzw. des später in Erscheinung tretenden tracé alternans Muster im 18-Kanal EEG polysomnographischer Ableitungen älterer Frühgeborener.

Die Anwendung auf das EEG Signal wird insbesondere bei der Betrachtung eines 18-Kanal EEGs besonders eindrücklich darstellbar. So wird in den folgenden vier Abbil-

dungen Abb. 5 bis Abb. 8 exemplarisch anhand eines 18-Kanal EEG (monopolare Ableitung, Ref.-Elektrode re. Ohr) vorgestellt. Die methodische Vorstellung kann stellvertretend für die Anwendung der Biosignalanalyse mit automatisierter Erkennung und Markierung des burst-interburst Musters in einem 2-Kanal EEG stehen, da die methodische Vorgehensweise analog auf das 2-Kanal EEG der in diese Studie aufgenommen Frühgeborenen übertragen wurde.

Zur methodischen Veranschaulichung wurde ein diskontinuierliches EEG Segment im NREM Schlaf, Zeitdauer 180 sec., bei einem Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 29 SSW und einem Konzeptionsalter bei Ableitung von 33 SSW gewählt.

Durch eine festgelegte Amplitudenmindesthöhe im power-Spektrum sowie vorgewählte Frequenzen (bandpass) bzw. vorgewählter Frequenzbänder (bandpass array), z.B. 0-1Hz und 1-4Hz (Delta) / 4-8Hz (Theta) / 8-13Hz (Alpha) / 13-18Hz (Beta), konnten mittels der kontinuierlichen Spektralanalyse spezifische EEG-Muster, Wellen und Transienten markiert und identifiziert werden.

Mittels nachfolgender Datenverarbeitung erfolgte die Quantifizierung.

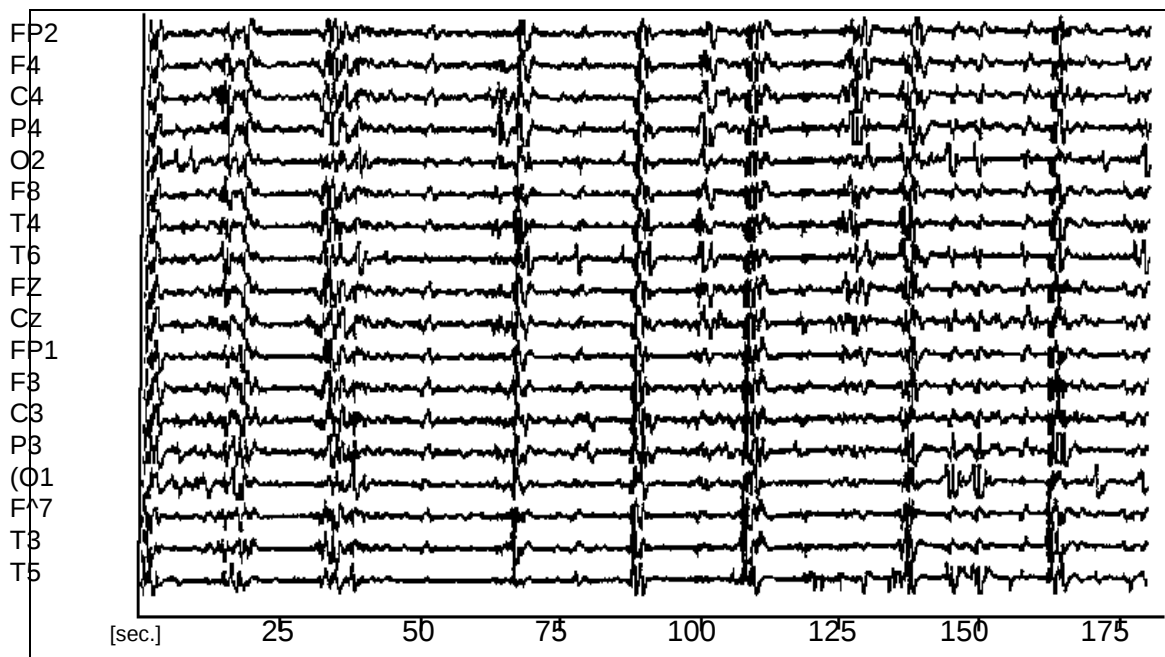


Abbildung 5

18-Kanal EEG Signal (monopolare Ableitung), von dem ausgehend eine kontinuierliche Frequenzanalyse zur automatisierten Mustererkennung durchgeführt wurde. Im diskontinuierlichen EEG sollte das „burst-interburst“ Muster erfaßt werden.

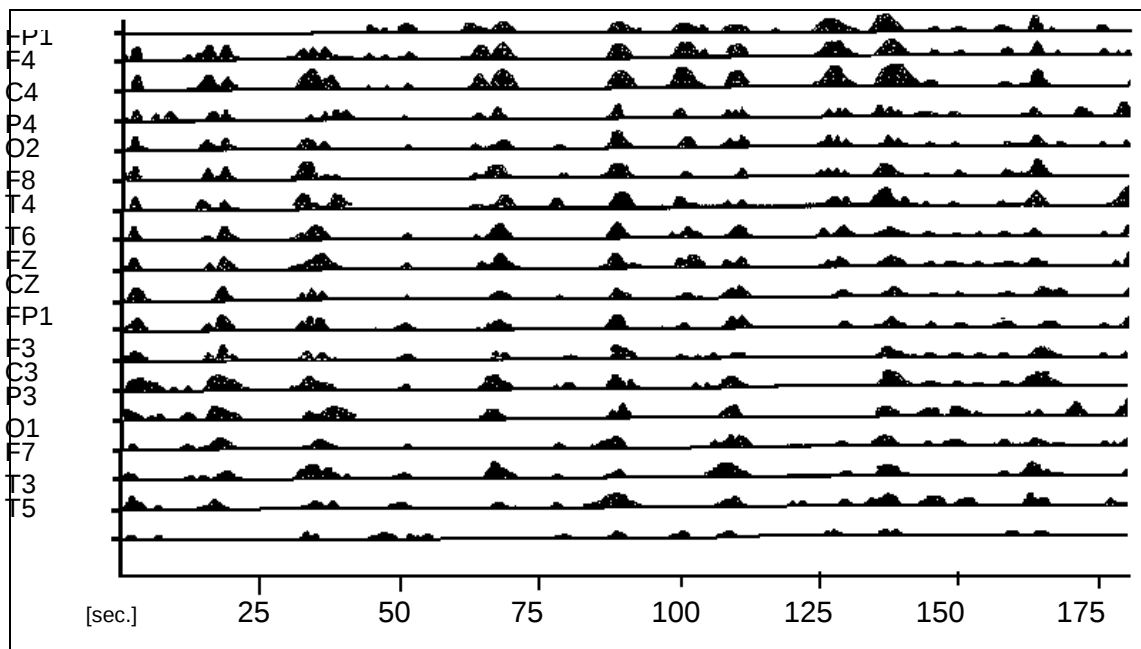


Abbildung 6

Kontinuierliche Frequenzanalyse über das 18-Kanal EEG Signal, Dauer 180 sec. Bandpass array 0 - 18Hz.

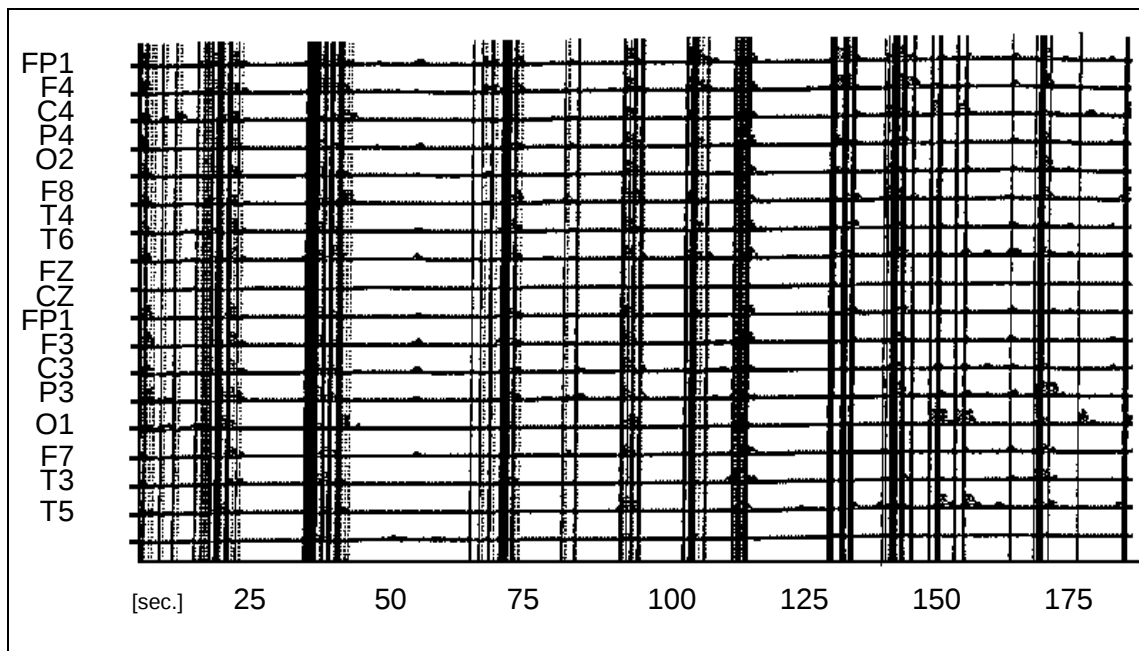


Abbildung 7

Bei Überschreitung der Amplitudenmindesthöhe im power-Spektrum wurden Markierungen eingefügt.

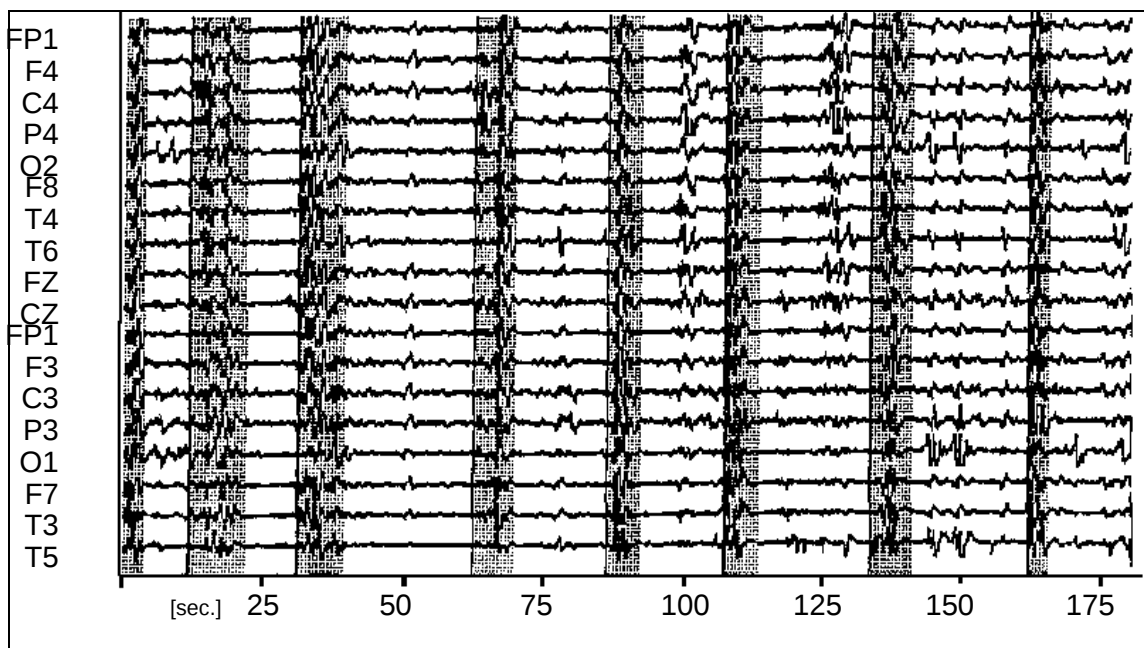


Abbildung 8

Zeitlich eng benachbarte Markierungen der kont. Frequenzanalyse (<2sec.) wurden im EEG Signal zu Bereichen zusammengefaßt, die die „bursts“ des diskontinuierlichen EEG repräsentieren.

Eine weiterführende Datenverarbeitung schloß sich in anschließenden Arbeitsschritten an. Die Ergebniszusammenfassung und Quantifizierung der Daten erfolgte mittels verschiedener Algorithmen im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft EXCEL 5.0[®].

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS für WINDOWS 6.0[®]. Die statistischen Berechnungen erfolgten unter Verwendung des Wilcoxon - Tests für verbundene Stichproben. Die Daten wurden ferner einer Repeated Measurement Varianzanalyse unterzogen. Die statistischen Berechnungen sowie deren Interpretation erfolgte durch die freundliche Unterstützung von Herrn Professor Dr. J. Berger, Direktor des Instituts für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin, UKE.

Die Textverarbeitung erfolgte mit Hilfe des Textverarbeitungsprogrammes Microsoft WORD 6.0[®].

3 Befunde und Ergebnisse

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stellen einen Teilaspekt einer Gesamtstudie dar, deren Ziel die Untersuchung verschiedener Einflüsse auf das neonatale EEG beatmeter Frühgeborener mit einem erhöhten Risiko zu zerebralen Komplikationen war.

Im Rahmen von polygraphischen Ableitungen auf der neonatologischen Intensivstation wurden Auswirkungen und Einflüsse veränderter Beatmungsparameter (d.h. Hyperventilation), diverser Vitalparameterveränderungen (d.h. Hypotonie, Hypoxie, Hyperkarbie, Hypokarbie, Azidose, Alkalose) sowie therapeutischer (d.h. Intubation, intratracheale Absaugung, Surfactantgabe, Sedierung) und pflegerischer Maßnahmen auf das neonatale EEG untersucht. Weiterhin wurde das neonatale EEG mit ultrasonographischen und dopplersonographischen Befunden des ZNS korreliert.

Die vorliegenden Ergebnisse beziehen sich auf den Einfluß, der von 30 minütigen Hyperventilationsphasen im Vergleich zu 30 minütigen Normoventilationsphasen auf das neonatale EEG ausgeübt wird. Die Ergebnisse sind bereits dokumentiert und publiziert [Wulbrand (1995)], ebenso ist bereits eine methodische Vorstellung erfolgt. [Wulbrand (1992, 1998)].

3.1 Demographische Daten der Patienten

In einem Zeitraum von 1½ Jahren sind insgesamt 63 Frühgeborene mit einem Gestationsalter zwischen 26 und 34 Schwangerschaftswochen und einem Geburtsgewicht zwischen 520g und 2640 g in die Untersuchungen mit einbezogen worden. Von den in die Studie einbezogenen Frühgeborenen waren 44 Kinder primär beatmet, nicht beatmet wurden 9 Kinder mit einem Gestationsalter von 29 bis 32 Schwangerschaftswochen. Eine - zum Teil mehrfache - Surfactant Therapie erhielten 32 Kinder.

Während der Beatmung konnten bei mehreren Frühgeborenen Phasen von Hyperventilation nachgewiesen werden. 40 Kinder wurden durch Kriterieneinschluß in eine Gruppe zur Untersuchung des Einflusses einer Hyperventilation auf das neonatale EEG aufgenommen.

Tabelle 1 zeigt die Gruppe der hyperventilierten Frühgeborenen. Die Geschlechterverteilung und Verteilung des Gestationsalters des Gesamtkollektivs sowie der hyperventilierten Gruppe sind den Abbildungen 1 und 2 zu entnehmen.

Gruppe der hyperventilierten Frühgeborenen

PATIENTEN	GESTATIONS- ALTER [SSW]	LEBENSTAG BEI ABLEITUNG	TAGE DER IMV- BEATMUNG	SURFACTANT GABEN
AL	28+1	1	17	5
AZ	31+5	1	6	3
BE	28+0	4	32	2
BI	33+0	1	2	1
BS	31+3	1	6	1
CZ	26+0	1	15	2
EH	33+2	1	3	0
GE	29+1	2	2	0
HA	28+0	2	2	4
HO	31+0	1	30	2
HO	31+0	8	30	2
JO	31+0	2	1	2
JR	31+6	1	1	0
KB	31+0	1	10	0
KL	31+3	2	15	1
KO	29+4	4	3	0
LI	29+2	1	10	2
MK	27+1	1	15	2
MS	29+0	2	7	0
MS	29+0	3	7	0
MT	27+0	2	59	1

PATIENTEN	GESTATIONS- ALTER [SSW]	LEBENSTAG BEI TAGE DER IMV- SURFACTANT		
		ABLEITUNG	BEATMUNG	GABEN
MU	33+6	2	1	1
RE	26+2	3	63	0
RK	29+5	2	1	0
SA	31+2	5	11	0
SA	31+2	12	11	0
SC	32+1	3	7	2
SF	33+6	2	4	1
SN	28+3	14	18	2
ST	30+2	2	15	2
SU	28+2	1	1	2
SU	28+2	2	1	2
SW	30+6	1	5	0
SY	28+3	3	24	1
VI	25+2	1	100	5
WG	29+2	1	19	1
WG	29+2	2	19	1
WI	33+0	5	11	1

Tabelle 5

Ad Tabelle 5: Bei 40 Frühgeborenen wurde während der Beatmung eine Hyperventilation anhand der genannten Kriterien nachgewiesen. In dieser Gruppe mit nachgewiesener Hyperventilation waren alle Patienten primär intubiert und im IMV-Modus maschinell beatmet worden, 8 Patienten erhielten zusätzlich eine Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV). Die Beatmungsdauer betrug im Mittel 16 Tage (Median: 10 Tage, SD: 20.78, Spannweite: 1 bis 100 Tage).

Von den 40 Frühgeborenen erhielten 28 Patienten eine Surfactanttherapie. Im Mittel wurde Surfactant einmal verabreicht (Median: 1, SD: 1.29, Spannweite: 1 bis 5). Während der Intensivtherapie waren 4 Frühgeborene verstorben.

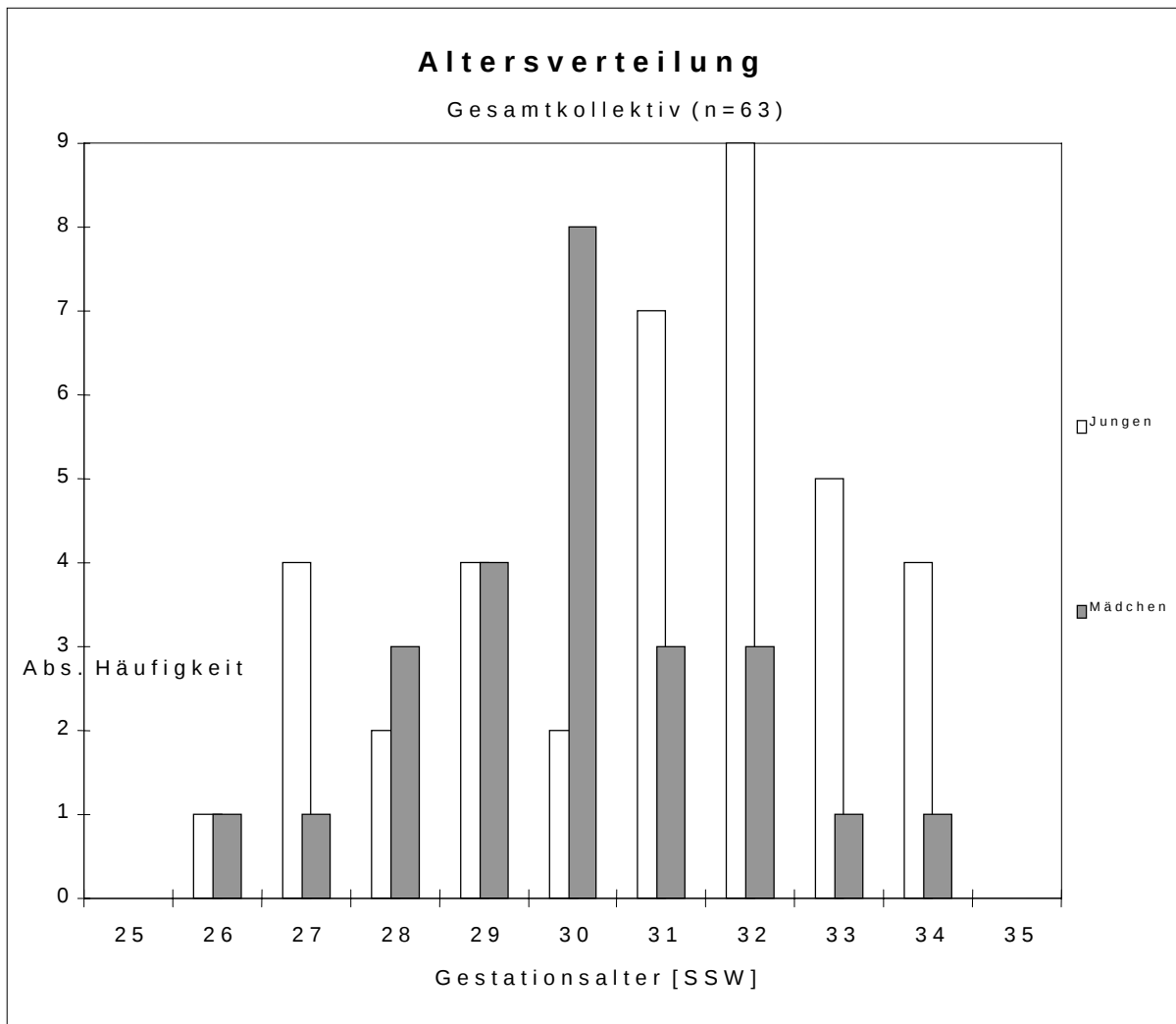


Abbildung 9

Ad Abbildung 9: Die Frühgeborenen waren im Mittel nach 30+0 Gestationswochen geboren (Median: 30+2 SSW, SD: 2,15, Spannweite: 25+2 bis 34+0 SSW). Es gab keine signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung. Es wurden 38 männliche (Mittelwert: 30+0 SSW, Median: 30+2 SSW, SD: 2.15, Spannweite: 25+2 bis 34+0 SSW) und 25 weibliche Frühgeborene (Mittelwert: 30+0 SSW, Median: 29+6 SSW, SD: 1.53, Spannweite: 27+6 bis 34+0 SSW) mit in die Studie aufgenommen.

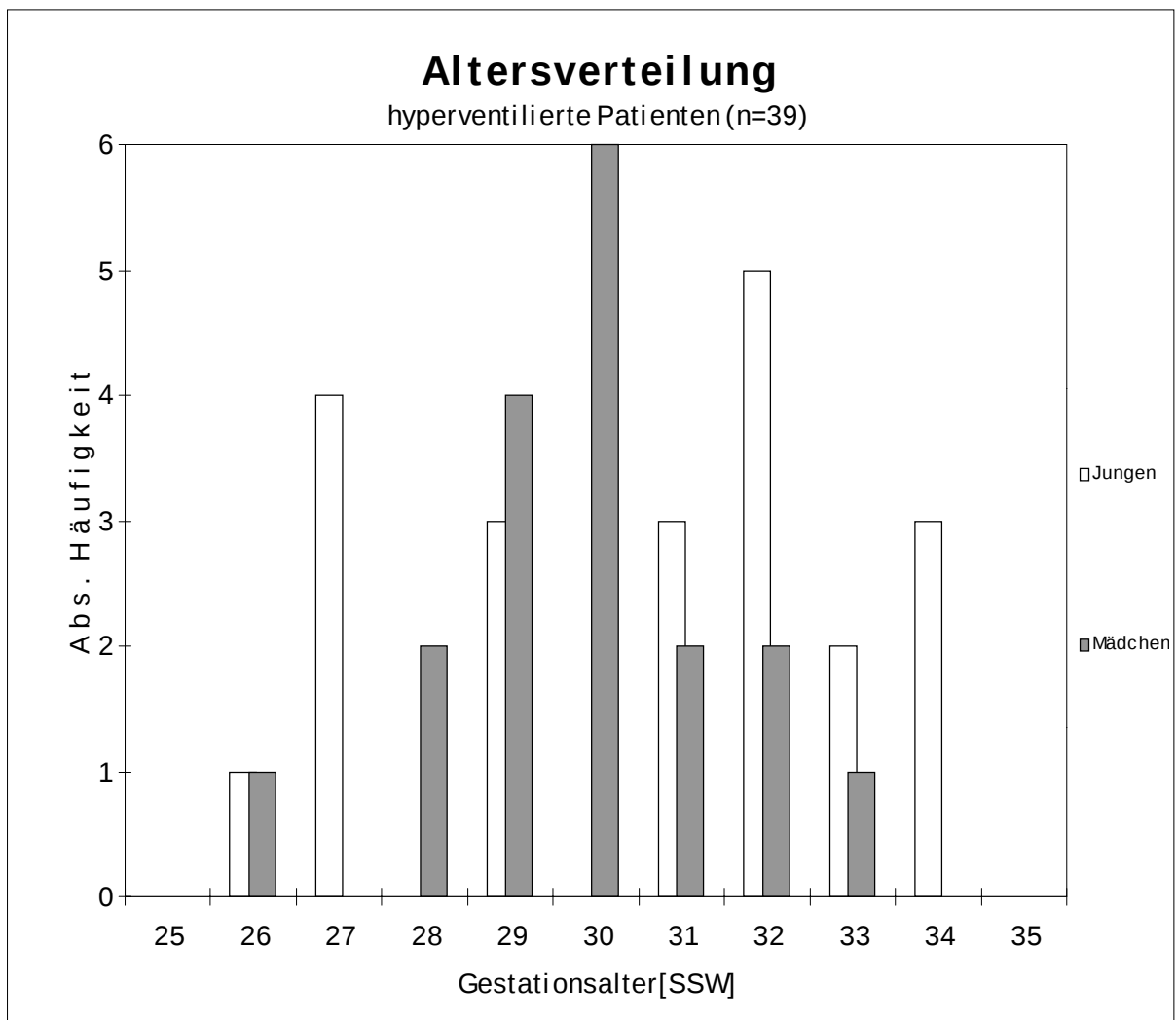


Abbildung 10

Ad Abbildung 10: Nach der Altersverteilung wurden die Frühgeborenen der hyperventilierten Gruppe im Mittel nach 30+0 SSW geboren (Median: 29,4 SSW; SD: 2.23; Spannweite: 25+2 SSW bis 33+6 SSW). Es fielen 22 männliche (Mittelwert: 30+0 SSW, Median: 31+0 SSW, SD: 2.58, Spannweite: 25+2 bis 33+6 SSW) und 18 weibliche Frühgeborene (Mittelwert: 29+0 SSW, Median: 29+2 SSW, SD: 1.61, Spannweite: 26+0 bis 33+0 SSW) in die hyperventilierte Gruppe.

Es ergaben weder in der Altersverteilung noch in der Geschlechterverteilung signifikante Unterschiede zwischen dem Gesamtkollektiv und der hyperventilierten Gruppe.

3.2 Ergebnisdarstellungen

3.2.1 Allgemeines / Methodische Umsetzung und Probleme

Ableitung, softwaregestützte Aufzeichnung und Speicherung der Daten per magneto-optischer Platten wurden 30 minütige Datensegmente vor und während Hyperventilationsphasen analysiert und verglichen, wenn die bereits in Tabelle 4 genannten Eingangskriterien erfüllt waren:

Per Definition lag eine Hyperventilation vor, falls der $p\text{CO}_2$ -Wert kontinuierlich weniger als 35 mmHg betrug. Während Normoventilation waren kontinuierliche $p\text{CO}_2$ -Werte größer gleich 35 mmHg definitionsgemäß festgelegt worden. Die Messung der Partialdrücke erfolgte anhand in regelmäßigen Intervallen durchgeführter arterieller / kapillärer Blutgaswertbestimmungen (BGA). Mittels Transkapnode gemessene CO_2 und O_2 Partialdrücke wurden kontinuierlich gemessen und wurden mit den arteriell / kapillär gemessenen BGA abgeglichen. Somit standen zur Festlegung von Hyperventilationsphasen zwei parallele Verfahren zur Verfügung.

Verglichen wurden stets 30 minütige, artefaktfreie EEG-Segmente während Hyperventilation mit entsprechend langen EEG Segmenten direkt vor Hyperventilation. Methodisch war es einfacher, den Beginn als das definitive Ende einer Hyperventilationsphase aus dem Ableitprotokoll zur erkennen, so daß aus diesen methodischen Gegebenheiten EEG Abschnitte vor und nicht nach Hyperventilation zur vergleichenden Analyse herangezogen wurden. Des weiteren war es vor Untersuchungsbeginn nicht klar, welche Auswirkungen von einer Hyperventilation auf EEG Aktivität, spezifische EEG Veränderungen oder das zeitliche Ausmaß dieser Veränderungen ausgehen würden.

So erschien es nicht angezeigt, EEG Segmente nach einer stattgefundenen Hyperventilation zur vergleichenden Analyse heranzuziehen, da aus den angestellten Überlegungen heraus der zeitliche Abstand der EEG Segmente unter Normo- und Hyperventilation für eine vergleichende Untersuchung zu groß gewesen wäre, um eine größtmögliche Sicherheit vor hyperventilationsbedingten Einflüssen auf das Vergleichs-EEG unter Normoventilation zu erzielen.

Daher wurden zur Vergleichsanalyse EEG Segmente in direktem zeitlichen Abstand vor Hyperventilation gewählt, da erstens die erwähnten hyperventilationsbedingten Einflüsse zu vernachlässigen wären und zweitens eine enge zeitliche Beziehung zwischen den zu vergleichenden EEG Abschnitten bestehen würde. So würden zusätzliche, die vergleichende Analyse beeinflussende Parameter ausgeschaltet, wie z. B. unterschiedliche Aktivitätszustände der Frühgeborenen.

Ein wichtiger Aspekt umfaßt die Einflußnahme, die von Medikamenten - Sedativa, Kardiotropika, Surfactantgaben, von pflegerischen Maßnahmen oder von invasiven therapeutischen Maßnahmen - wie i.v. Zugänge legen, Intubation, intratracheale Absaugung - auf das neonatale EEG ausgeübt wird. So wurde die Wahl der EEG Segmente weiterhin danach ausgerichtet, daß ein mindestens einstündiger Abstand zu den genannten Einflußgrößen bestand. So wurde versucht, eine mögliche Beeinflussung des EEG zu vermeiden, andererseits wurden vergleichbare Bedingungen geschaffen.

Weitere Voraussetzung für die Analyse des neonatalen EEG war ein möglichst artefaktarmes, besser artefaktfreies EEG. Lagen Artefakte oder Störsignale vor, die die Datenanalyse beeinflusst hätten, bestand zusätzlich die Möglichkeit, artefaktreiche Abschnitte im abgeleiteten EEG per software „herauszuschneiden“, so daß für die anschließende Datenanalyse in jedem Fall ein 30 minütiges, artefaktfreies EEG Segment zur Verfügung stand.

Zur Auswertung und Analyse wurde das bei Frühgeborenen vorherrschende diskontinuierliche EEG mit sog. burst-interburst Muster verwandt. Phasen beginnenden kontinuierlichen EEGs, die sich während später in Erscheinung tretender aktiver Schlafphasen entwickeln, wurden nicht mit in die Untersuchung einbezogen.

Einerseits interessierte in der durchgeführten Untersuchung das rein diskontinuierliche EEG, andererseits wurde versucht, über das EEG, zusätzlich zur Beobachtung des Kindes und Aufzeichnung weiterer Vitalparameter, einen Wert zu schaffen, um den Aktivitätszustand des Kindes zu beurteilen.

So war es möglich, daß die zu vergleichenden EEG Ableitungen in vergleichbare Aktivitätszustände fielen, um die Einflußgröße „Aktivitätszustand“, bzw. den später entwickel-

den Wechsel von „Schlafphase / Wachzustand“ auf das EEG weitestgehend auszuschalten.

Durch Einschluß der Eingangskriterien wurde versucht, möglichst homogene und vergleichbare Voraussetzungen zu erzielen, um die das EEG gegebenenfalls beeinflussenden Parameter weitestgehend auszugrenzen.

3.2.2 $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$ Entwicklung unter Hyperventilation

Die Abbildungen 11 und 12 zeigen nun die $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$ Werte, wobei sich Abbildung 11 auf die arteriell / kapillär gemessenen Werte bezieht, Abbildung 12 die transkutan gemessenen Partialdrücke darstellt.

Zwischen beiden Verfahren ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Die arteriell / kapillär gemessenen Partialdrücke unterschieden sich nicht signifikant von transkutan gemessenen Partialdrücken (Ausnahme $p\text{CO}_2$ / tcpCO_2 unter Hyperventilation mit $p=0,0655$ ist schwach signifikant):

Vergleich zweier Methoden: BGA vs. Transkapnode

	Normoventilation		Hyperventilation	
2-tailed p-Wert	$p\text{CO}_2$ / tcpCO_2	$p\text{O}_2$ / tcpO_2	$p\text{CO}_2$ / tcpCO_2	tcpO_2 / tcpO_2
	0.6400	0.572	0.0655	0.2613

Tabelle 6

In der Boxplot-Darstellung nach Tukey sind jeweils Median als schwarzer Balken, Interquartildifferenz (F-Spanne, FS), d.h. sämtliche Werte zwischen 25er und 75er Perzentile als graue Box dargestellt. Die innere Eingrenzung mit sog. angrenzenden Werten ($1,5 \cdot \text{FS}$ von 75er Perzentile nach oben, von 25er Perzentile nach unten) wird durch die sog. whiskers (Antennen) begrenzt. Außerhalb liegende Werte sind als Ausreißer jeweils

anhand der Namenskürzel kenntlich gemacht, weiter als 25er Perzentile - 3*FS oder 25er Perzentile + 3*FS liegende Werte stellen weit außerhalb liegende Ausreißer dar [Tukey (1970)].

Die Darstellung bezieht sich auf eine Grundgesamtheit von 40 Individuen (hyperventilierende Gruppe).

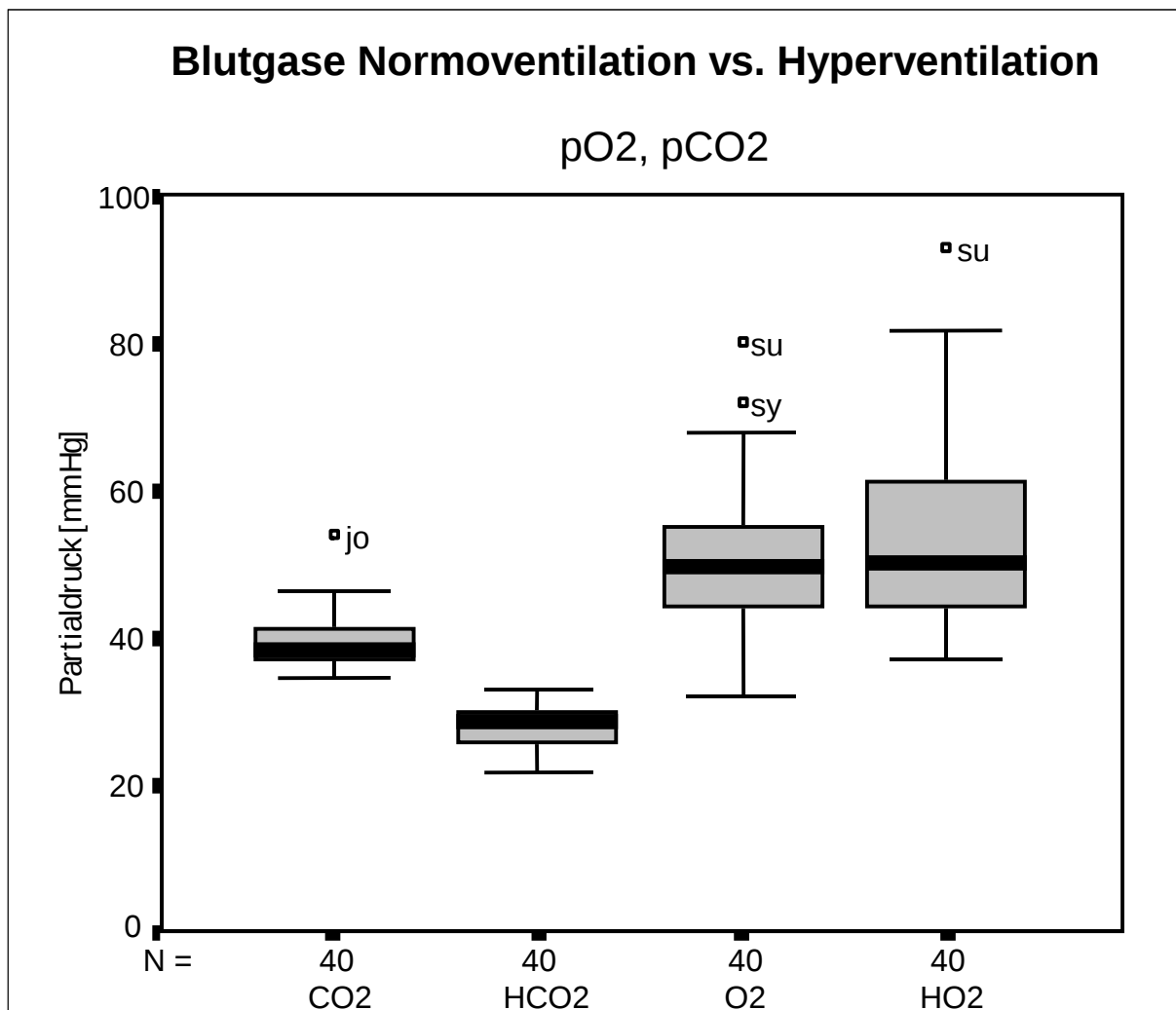


Abbildung 11

Ad Abbildung 11: Dargestellt sind die mittels arterieller / kapillärer BGA gemessenen Partialdrücke für CO₂ und O₂ während Normoventilation (CO₂, O₂) und Hyperventilation (HCO₂, HO₂).

Der pCO₂ unter Normoventilation betrug im Mittel 39.5 mmHg (Median: 38; SD: 3.81; Spannweite: 34 bis 53,9 mmHg), unter Hyperventilation betrug der pCO₂ im Mittel 27.8

mmHg (Median: 28.5; SD: 2.85; Spannweite: 22 bis 33 mmHg). Der $p\text{CO}_2$ während Normo- und Hyperventilation unterschieden sich hochsignifikant (2-tailed $p < 0.0001$).

Der $p\text{O}_2$ unter Normoventilation betrug im Mittel 50.2 mmHg (Median: 50; SD: 9.9; Spannweite: 32 bis 80 mmHg), unter Hyperventilation betrug der $p\text{O}_2$ im Mittel 54.1 mmHg (Median: 50.2; SD: 12.8; Spannweite: 37.3 bis 93 mmHg). Der $p\text{O}_2$ während Normo- und Hyperventilation unterschied sich signifikant (2-tailed $p = 0.0586$).

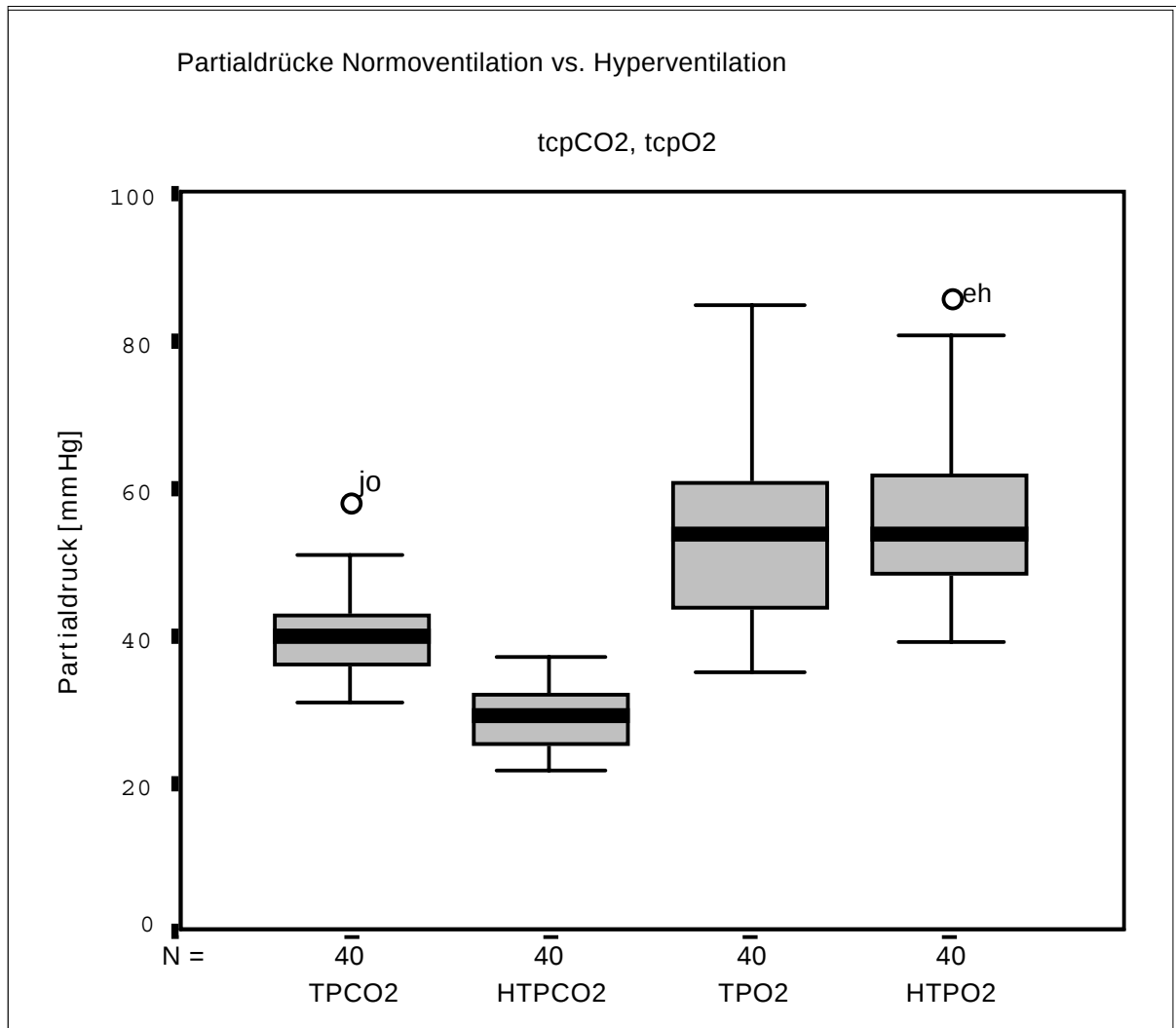


Abbildung 12

Ad Abbildung 12: Dargestellt sind die mittels Transkapnode kontinuierlich transkutan gemessenen Partialdrücke für CO_2 und O_2 während Normoventilation (TPCO_2 , TPO_2) und Hyperventilation (HTPCO_2 , HTPO_2).

Der tcpCO_2 unter Normoventilation betrug im Mittel 40.2 mmHg (Median: 40; SD: 5.95; Spannweite: 31 bis 58 mmHg), unter Hyperventilation betrug der tcpCO_2 im Mittel 29

mmHg (Median: 29; SD: 3.94; Spannweite: 22 bis 37 mmHg). Der tcpCO₂ während Normo- und Hyperventilation unterschied sich hochsignifikant (2-tailed p< 0.0001).

Der tcpO₂ unter Normoventilation betrug im Mittel 54.3 mmHg (Median: 54; SD: 12.37; Spannweite: 35 bis 85 mmHg), unter Hyperventilation betrug der tcpO₂ im Mittel 56.6 mmHg (Median: 54; SD: 11.93; Spannweite: 39 bis 86 mmHg). Der pO₂ während Normo- und Hyperventilation unterschied sich nicht signifikant (2-tailed p= 0.1993).

Tierexperimentelle Daten, in denen die Tiere definiert und gezielt sehr stark hyperventiliert wurden, zeigen klare Veränderungen im EEG von Tierföten oder neugeborenen Tieren. Entsprechend ethischer Normen wurden die in diese Studie einbezogenen Frühgeborenen entsprechend der ärztlichen Kunst versorgt, eine artifizielle oder bewußt herbeigeführte Hyperventilation wurde nicht provoziert.

So wurde entsprechend dem Studiendesign trotz dessen versucht, mögliche EEG Veränderungen, die sich aufgrund Phasen von milder Hyperventilation im Rahmen einer medizinisch kunstgerechten maschinellen Beatmung temporär einstellen, nachzuweisen und gegebenenfalls zu quantifizieren.

Der Studienverlauf zeigte, aus den Abbildungen 11 und 12 deutlich hervorgehend, daß über die pCO₂-Werte als Diskriminationsmittel dennoch eine scharfe Trennung zwischen Normoventilation und Hyperventilation vorgenommen werden konnte.

Zusammen mit der Tatsache, daß zeitlich unmittelbar angrenzende EEG Segmente während Normo- und Hyperventilation miteinander verglichen und somit weitere Störgrößen (unterschiedliche Aktivitätszustände und Schlafphasen, medikamentöse oder therapeutische Beeinflussung) minimiert wurden, konnten hyperventilationsbedingte Auswirkungen auf das neonatale EEG selbst bei milder Hyperventilation nachgewiesen werden.

3.2.3 Blutdruckentwicklung unter Hyperventilation

Abbildung 13 zeigt die Blutdruckverhältnisse unter Normo- und Hyperventilation. Es wird deutlich, daß unter Hyperventilation signifikant niedrigere Blutdruckwerte nachweisbar sind. Jedoch sind die Blutdruckdifferenzen gering. Sowohl unter Hyperventilation als unter Normoventilation wurden normotone Blutdruckwerte gefunden [Vermold (1991)].

Weder bestand unter Hyperventilation eine Hypotonie noch unter Normoventilation eine Hypertonie. Somit wurden keine blutdruckbedingten Einflüsse auf das neonatale EEG angenommen.

Den Eingangskriterien zufolge durfte während Normoventilation und Hyperventilation keine unterschiedliche medikamentöse Therapie stattfinden, insbesondere keine zusätzliche Relaxierung, Sedierung, kreislaufunterstützende Medikamente, so daß medikamentös bedingten Effekten keine Bedeutung zuteil wird.

Ebenso scheiden pflegerische Maßnahmen als Ursache aus. Invasive therapeutische Maßnahmen, z. B. Legen eines i.v. Zuganges, Surfactantgabe, Absaugung oder Tubuswechsel, waren gleichfalls durch die Eingangskriterien als Ursache ausgeschlossen.

Die Erklärung für signifikant niedrigere systemische Blutdruckwerte unter Hyperventilation wurde der nachgewiesenen blutdruckverändernden Wirkung von CO₂ zugeschrieben.

Anhand der klinischen Studie Fentons an kontrolliert beatmeten Frühgeborenen konnte nachgewiesen werden, daß eine pCO₂-Veränderung um 1kPa ($\wedge$ 7.50062 mmHg) zu einer gleichsinnigen Veränderung des mittleren arteriellen Blutdruckes (MABP) um 8% vom Ausgangswert führte, d.h. eine Erhöhung des pCO₂ um 7.5 mmHg führt zu einer Blutdrucksteigerung von 3.7 mmHg und vice versa. Im Gegensatz zu Erwachsenen führte die CO₂-Veränderung bei Frühgeborenen nicht zu Veränderungen an Herzfrequenz (HF) oder Herzminutenvolumen (HMV). Diese Beobachtung wurde dem bei Frühgeborenen noch nicht voll entwickelten autonomen Nervensystem zugeschrieben.

Die beobachteten Effekte waren unabhängig von Gestationsalter, Konzeptionsalter oder medikamentöser Behandlung der Frühgeborenen mit Sedativa und Relaxanzien [Fenton (1992)].

Die eigenen Meßwerte ergeben, daß die Absenkung des $p\text{CO}_2$ unter Hyperventilation um im Mittel 11,7 mmHg zu einer gleichsinnigen Veränderung mit Abnahme des MABP von 3.3 mmHg führte, d.h. die Erniedrigung des $p\text{CO}_2$ um 7.5 mmHg unter Hyperventilation zu einer gleichsinnigen Veränderung des MABP um 2.2 mmHg führte. Eine Veränderung des $p\text{CO}_2$ um 1kPa führte zu einer gleichsinnigen Veränderung des MABP um 6.7% vom Ausgangswert.

Die eigenen Messungen reproduzieren hinreichend genau die beschriebenen Ergebnisse Fentons (3.7 vs. 2.2 mmHg MABP oder 8% vs. 6.7% MABP-Veränderung vom Ausgangswert/ 1kPa $p\text{CO}_2$ -Verschiebung) und spiegeln die beschriebenen Tatsachen und Verhältnisse mit nur geringfügiger Ergebnisabweichung wider.

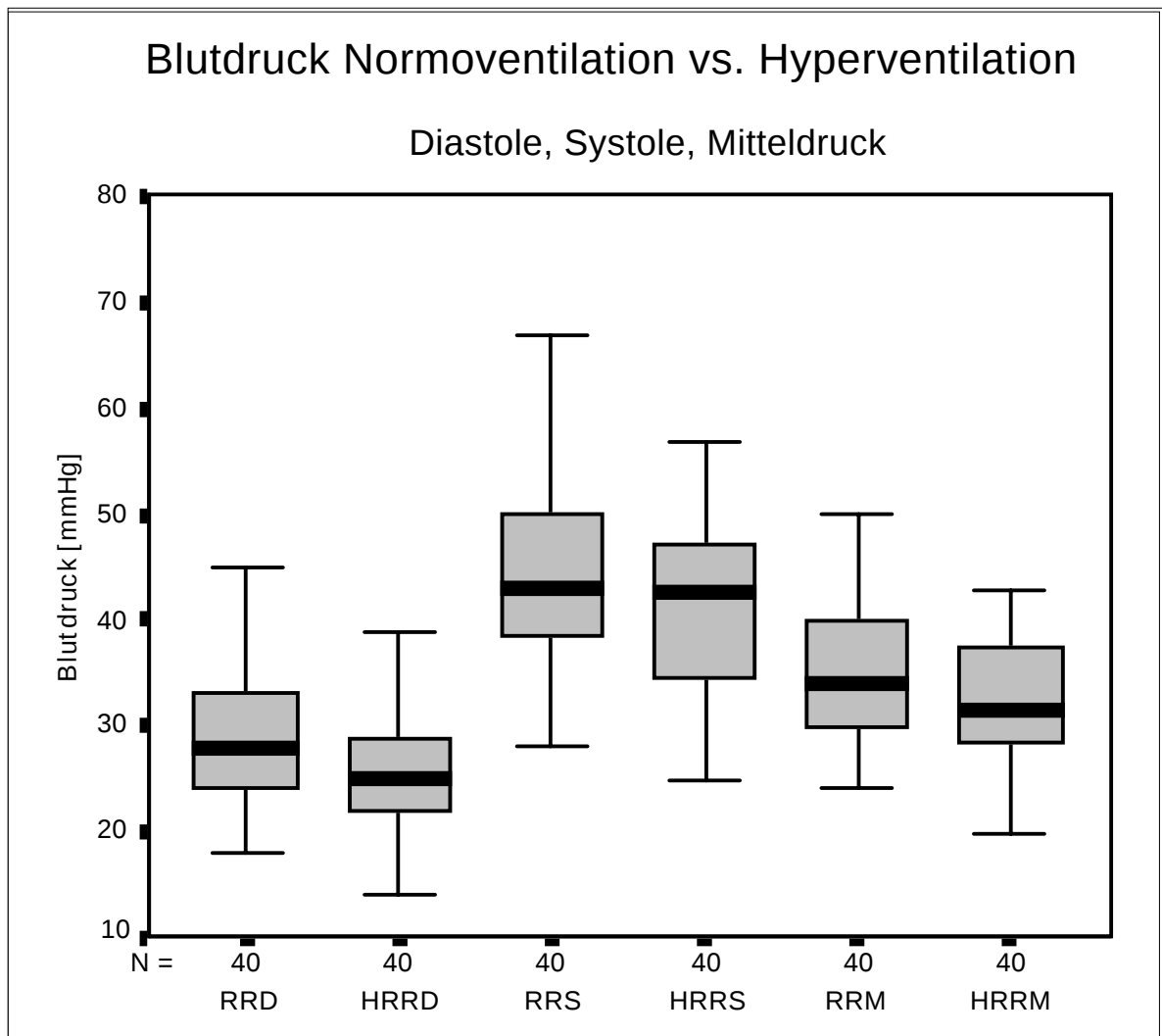


Abbildung 13

Ad Abbildung 13: In dieser Abbildung sind die Blutdruckverhältnisse unter Normoventilation ($RRD_{iastol.}$, $RRS_{ystol.}$, RRM_{ean}) und Hyperventilation ($HRRD_{iastol.}$, $HRRS_{ystol.}$, $HRRM_{ean}$) gegenübergestellt.

Der $RRS_{ystol.}$ betrug im Mittel 44.3 mmHg (Median: 43; SD: 9.23; Spannweite: 28 bis 67 mmHg), unter Hyperventilation betrug der $RRS_{ystol.}$ im Mittel 41.3 mmHg (Median: 42.5; SD: 8.53; Spannweite: 25 bis 57 mmHg). Der $RRS_{ystol.}$ während Normo- und Hyperventilation unterschieden sich schwachsignifikant (2-tailed $p=0.0118$).

Der $RRD_{iastol.}$ betrug im Mittel 28.9 mmHg (Median: 28; SD: 6.47; Spannweite: 18 bis 45 mmHg), unter Hyperventilation betrug der $RRD_{iastol.}$ im Mittel 25.5mmHg (Median: 25; SD: 6.35; Spannweite: 14 bis 39 mmHg). Der $RRD_{iastol.}$ während Normo- und Hyperventilation unterschieden sich signifikant (2-tailed $p=0.0026$).

Der RRM_{ean} betrug im Mittel 35,7 mmHg (Median: 34; SD: 7.31; Spannweite: 24 bis 50 mmHg), unter Hyperventilation betrug der RRM_{ean} im Mittel 32.4 mmHg (Median: 31.5; SD: 6.33; Spannweite: 20 bis 43 mmHg). Der RRM_{ean} während Normo- und Hyperventilation unterschieden sich hochsignifikant (2-tailed $p= 0.0002$).

3.2.4 EEG Veränderungen unter Hyperventilation

3.2.4.1 Allgemeine Veränderungen des neonatalen EEGs unter HVL

Die bioelektrische Hirnaktivität, Hirnstoffwechselfunktionen und zerebraler Blutfluß (CBF) sind eng miteinander gekoppelt [Armstead (1992), Busija (1984), Pauslon (1990), Siejö (1984)] und werden gleichermaßen über den pCO_2 und somit über eine Hyperventilation beeinflusst. Bei Frühgeborenen auf neonatologischen Intensivstationen wird der pCO_2 in erster Linie über die mechanische Ventilation reguliert bzw. beeinflusst.

Aus bisherigen Arbeiten über den Einfluß von Hyperventilation auf CBF und EEG geht hervor, daß unter einer Hyperventilation zu einer über reaktive Vasokonstriktion bedingte Abnahme des CBF und zu einer Aktivitätsverminderung und Veränderung des Powerspektrums im EEG kommt. Diese allgemein gefaßten Veränderungen wurden bei Erwachsenen, Neu- und Frühgeborenen und tierexperimentell nachgewiesen (siehe Erläuterungen und Ausführungen in Kapitel 1.3.1 bis 1.3.3.).

Die in der durchgeführten Arbeit zur Darstellung kommenden allgemeinen Veränderungen des neonatalen EEGs unter milder Hyperventilation können anhand der Abbildungen 14 und 15 folgende Ergebnisse abgelesen werden:

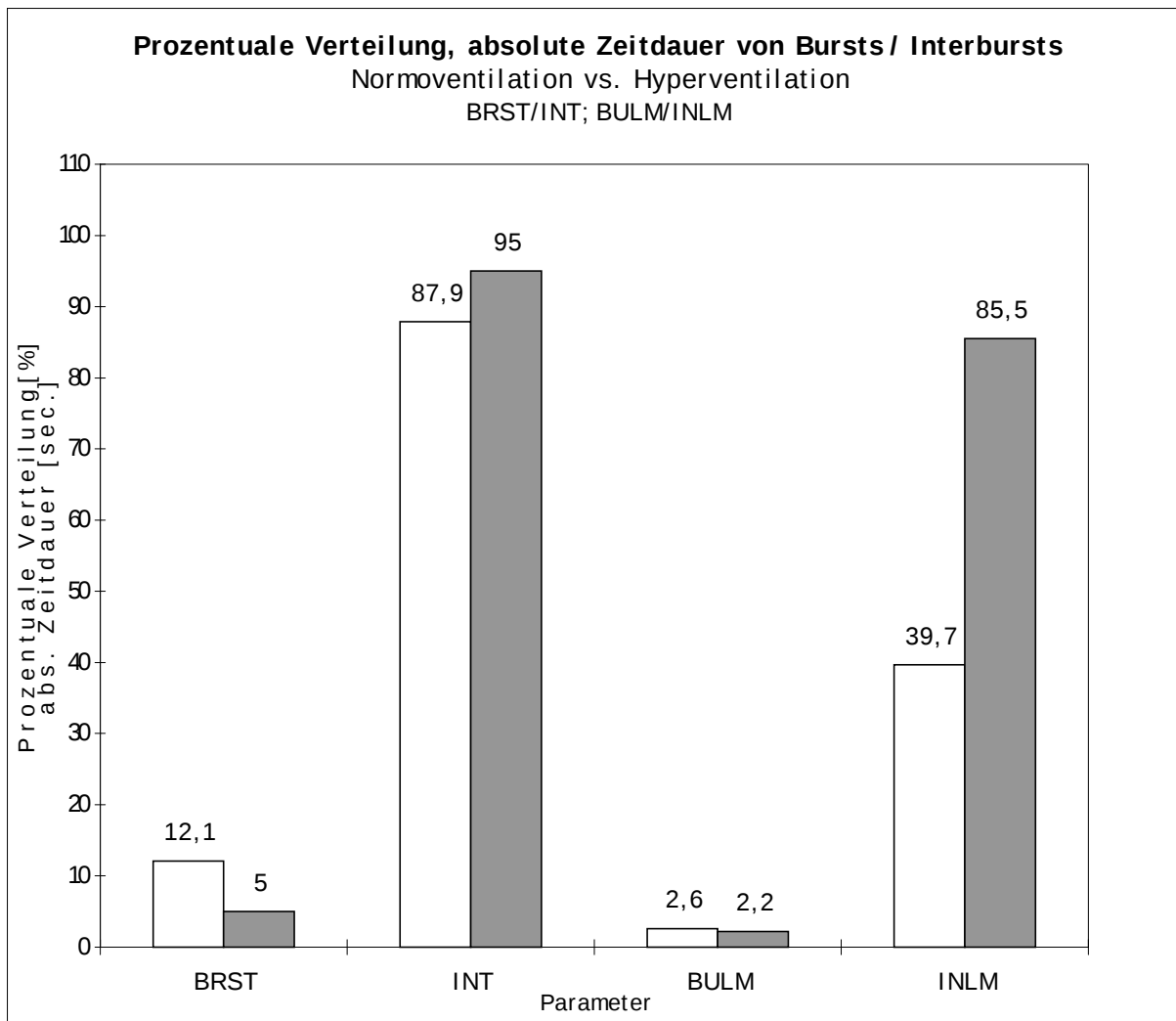


Abbildung 13

Ad Abbildung 14: Dargestellt sind die Mittelwerte der prozentualen Häufigkeitsverteilung von bursts (B_{URST}) und interburst-Intervall ($INT_{erburst}$) sowie der absoluten Zeitdauer von bursts ($BU_{rstL_{engh}M_{ean}}$) und interburst-Intervall ($IN_{terburstL_{engh}M_{ean}}$) während Normoventilation (helle Balken) und Hyperventilation (dunkle Balken).

In der prozentualen Verteilung im neonatalen EEG kommt es unter HVL zu einer Abnahme der bursts um absolut 7.1% und 58.7% bezogen auf den Ausgangswert unter Normoventilation (von 12.1% im Mittel auf 5% im Mittel unter HVL). Gleichzeitig nimmt anteilmäßig die prozentuale Verteilung der interburst-Intervalle um eben absolut 7.1% und 7.5% bezogen auf den Ausgangswert unter Normoventilation (von 87.9% im Mittel auf 95% im Mittel unter HVL) zu.

Die prozentuale Abnahme der bursts unter HVL ist hochsignifikant (2-tailed $p < 0.0001$). Ebenso ist die prozentuale Zunahme der interburst-Intervalle unter HVL hochsignifikant (2-tailed $p < 0.0001$).

In der Betrachtung der absoluten Zeitdauer von bursts und interburst-Intervallen wird folgendes ersichtlich:

Die bursts haben eine mittlere Dauer von 2.6 sec. unter Normoventilation und von 2.2 sec. unter HVL. Es bestehen keine signifikanten Unterschiede in der mittleren Zeitdauer (2-tailed $p = 0.0397$). Unter HVL kommt es jedoch zu einer drastischen Zunahme der mittleren Zeitdauer der interburst-Intervalle um 45.8 sec. (von 39.7 auf 85.5 sec. unter HVL). Damit kommt es zu einer durchschnittlichen Verlängerung der interburst-Intervalle um 53.6%. Die Zunahme der interburst-Intervall Zeitdauer unter HVL ist hochsignifikant (2-tailed $p < 0.0001$).

Aus der Darstellung kann abgeleitet werden, daß unter HVL eine Gesamtaktivitätsabnahme des neonatalen EEG eintritt. Die anteilmäßige Zunahme der interburst-Intervalle und die Abnahme der bursts sowie die drastische Verlängerung der interburst-Intervalle ohne merklich verlängerte Zeitdauer der bursts entsprechen einer Abnahme der Gesamtaktivität des neonatalen EEGs.

Zusätzlich zu diesen Veränderungen im neonatalen EEG waren Veränderungen in der spectral power und in der Varianz des EEG-Signals unter HVL aufgetreten.

Die spectral power gibt die jeweils erreichte Energie des fouriertransformierten EEG Signals in μV^2 während der bursts und interburst-Intervalle wider. Die spectral power erlaubt über die Darstellung des Energiegehaltes Aussagen über die Aktivität des EEG-Signals über einen definierten Frequenzbereich, hier 0.0 bis 18.0 Hz.

Die Varianz des EEG Signals spiegelt die Diskontinuität (über die Messung der sog. Nulldurchgänge) des EEGs wider und erlaubt als sog. Diskontinuitätsindex Aussagen über den Anteil an diskontinuierlichem EEG (zu diesem neurologischen Entwicklungsstand physiologisch) oder kontinuierlichem EEG (d.h. kein nachweisbares physiologisches burst-interburst Muster, sondern kontinuierlich niedrigamplitudiges EEG bis hin zum Nulllinien EEG).

Abbildung 15 zeigt die allgemeinen Veränderungen der spectral power und der Varianz des neonatalen EEGs unter HVL:

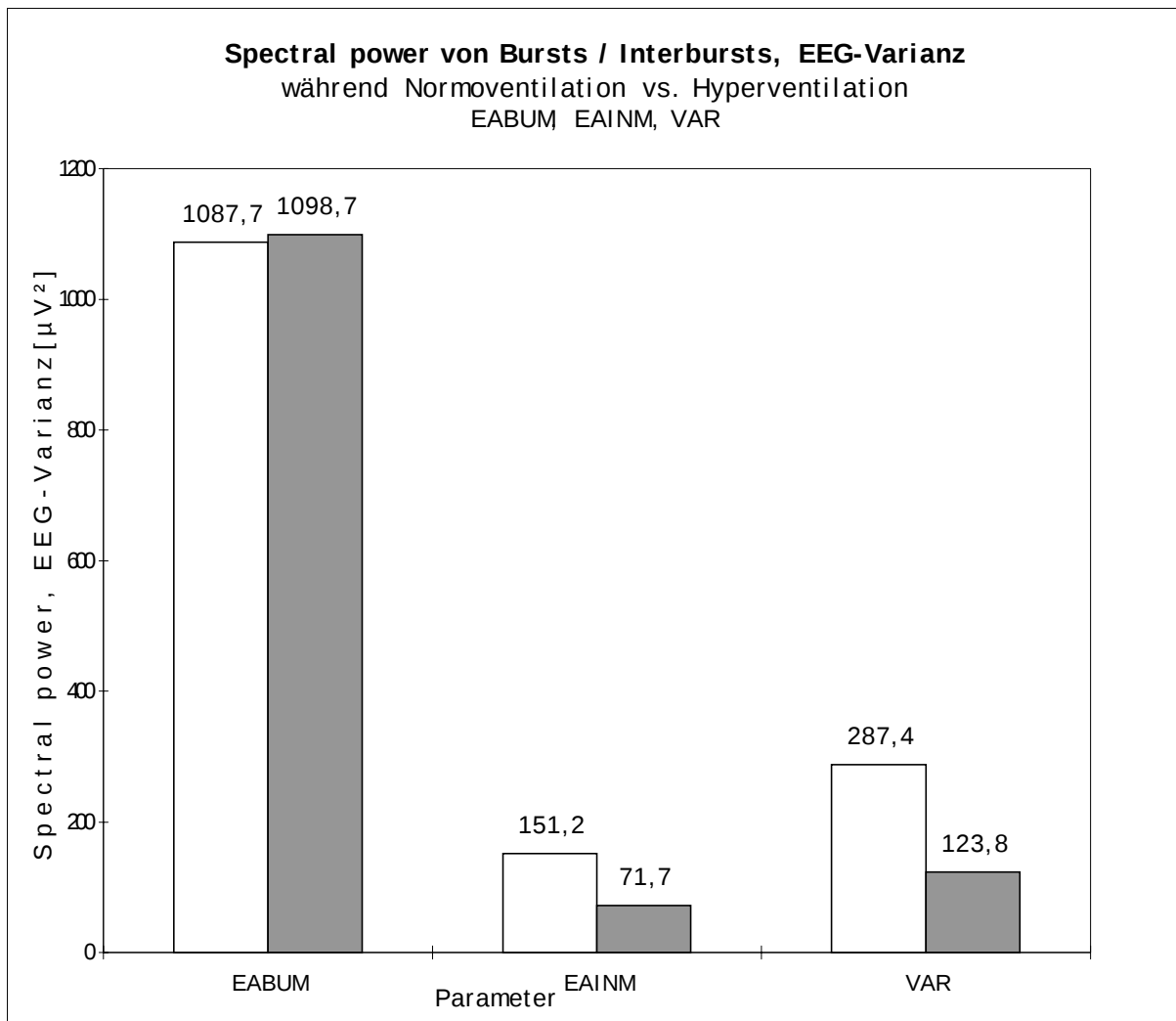


Abbildung 14

Ad Abbildung 15: Dargestellt sind die Mittelwerte der spectral power während der bursts ($E_{\text{energy achieved burst mean}}$) und interburst-Intervalle ($E_{\text{energy achieved interburst mean}}$) sowie die Varianz des EEG Signals (VAR_{ianz}) während Normoventilation (helle Balken) und Hyperventilation (dunkle Balken).

Die spectral power der bursts bleibt während Normoventilation mit im Mittel 1087.7 μV^2 und Hyperventilation mit im Mittel 1098.7 μV^2 nahezu unverändert bei einer Differenz von 12 μV^2 beträgt die Veränderung lediglich 1% und bleibt statistisch nicht signifikant (2-tailed $p = 0.7368$).

Die spectral power der interburst-Intervalle beträgt während Normoventilation im Mittel $151.2 \mu V^2$, und im Mittel $71.7 \mu V^2$ unter Hyperventilation. Hyperventilationsbedingt ist ein drastischer Abfall der spectral power der interburst-Intervalle um $75.5 \mu V^2$, entsprechend 49.9%, nachzuweisen und ist somit hochsignifikant (2-tailed $p < 0.0001$).

Die dimensionslose Varianz des EEG-Signals beträgt während Normoventilation 287.4 und während Hyperventilation 123.8. Somit zeigt die Varianz einen hyperventilationsbedingt um 163.6, entsprechend 56%, kleineren Wert. Die Varianzänderung ist hochsignifikant (2-tailed $p > 0.0001$).

Die Veränderungen der spectral power drücken aus, daß der Energiegehalt der bursts bei Hyperventilation unverändert bleibt. So bleiben die bursts während Hyperventilation nach zeitlicher Dauer und ihrem Energiegehalt unverändert, ihr prozentualer Anteil am Gesamt EEG unter Hyperventilation jedoch deutlich geringer, als unter Normoventilation.

Die spectral power der interburst-Intervalle zeigt einen drastischen Abfall um 49.9% während Hyperventilation. Zusammen mit der Tatsache, daß unter Hyperventilation sowohl die absolute zeitliche Dauer sehr drastisch zunimmt (um 53.6%), als auch der prozentuale Anteil der interburst-Intervalle am Gesamt EEG zunimmt, kann festgestellt werden, daß die hyperventilationsbedingten Auswirkungen auf das Gesamt EEG sich insbesondere in den interburst-Intervallen darstellen.

Nach den Ergebnissen zeigt sich eine milde Hyperventilation im EEG beatmeter Frühgeborener in einem - statistisch hochsignifikant - prozentual höheren Anteil von deutlich längeren Intervallen niedrigamplitudigerer (entspr. energieärmerer) background Aktivität während der interbursts mit dem beginnenden Verlust (entspr. Reduktion der Varianz) an diskontinuierlichem EEG.

Abbildungen 16 bis 19 stellen zur weiteren Veranschaulichung der gefundenen Ergebnisse in boxplot Darstellung die Verteilung der Quartilen, der Minimal- / Maximal- werte sowie Ausreißer.

3.2.4.2 Veränderungen von prozentualer und abs. zeitlicher Burst- und Interburstdauer unter Hyperventilation

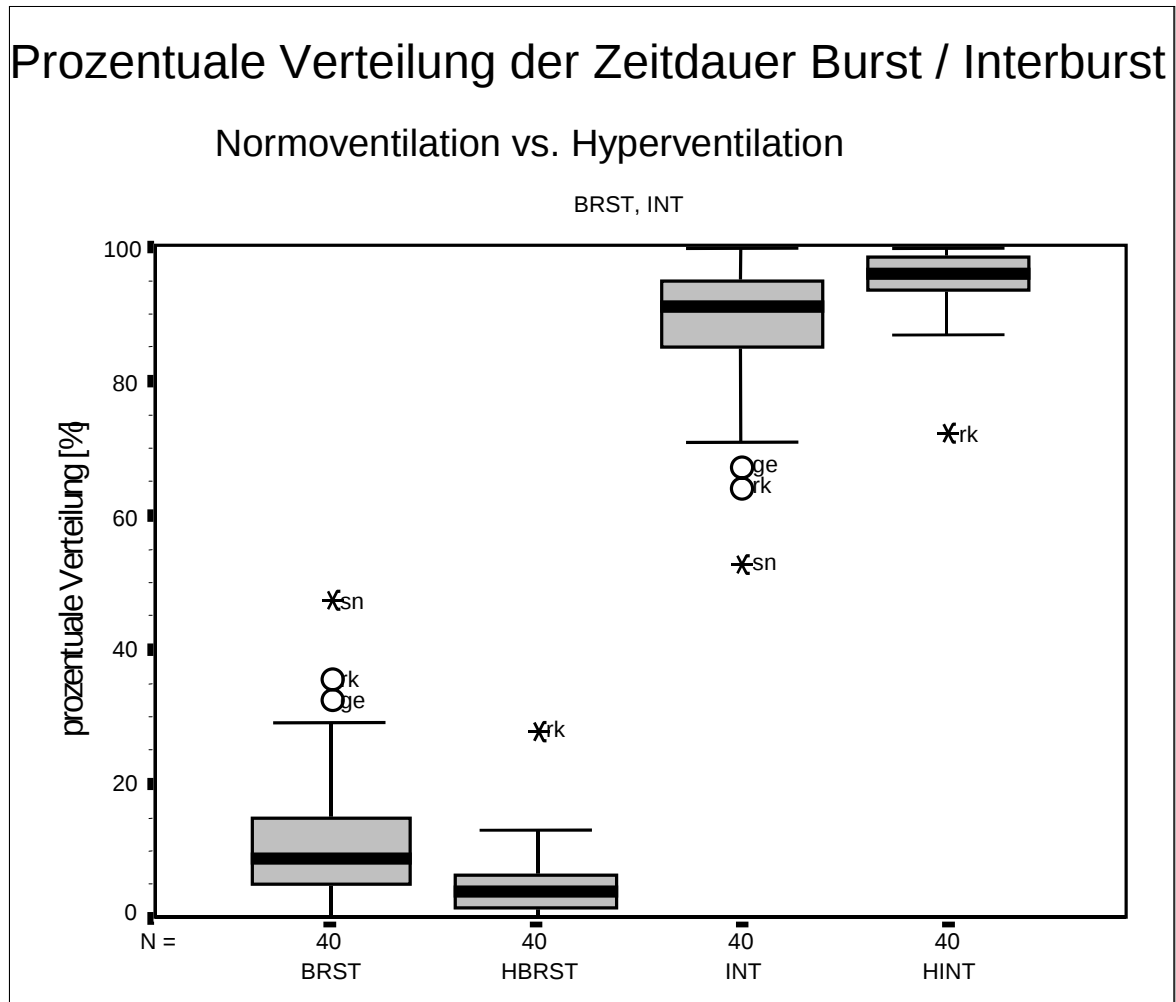


Abbildung 16

Ad Abbildung 16: Dargestellt sind die Mittelwerte der prozentualen Häufigkeitsverteilung von bursts (BRST) und interburst-Intervall (INT) während Normoventilation und Hyperventilation.

Der prozentuale Anteil der bursts am Gesamt EEG während Normoventilation betrug im Mittel 12.1 % (Median: 8.8; SD: 10.56; Spannweite: 0.4 bis 47.3 %), unter Hyperventilation betrug der prozentuale Anteil der bursts im Mittel 4,9 % (Median: 4.0; SD: 5.0; Spannweite: 0.2 bis 27.9 %). Der prozentuale Anteil der bursts während Normo- und Hyperventilation unterschied sich hochsignifikant (2-tailed $p < 0.0001$).

Der prozentuale Anteil der interbursts am Gesamt EEG während Normoventilation betrug im Mittel 87.9 % (Median: 91.2; SD: 10.56; Spannweite: 52.7 bis 99.6 %), unter Hyperventilation betrug der prozentuale Anteil der interbursts im Mittel 95.0 % (Median: 96.0; SD: 5.0; Spannweite: 72.0 bis 99.8 %). Der prozentuale Anteil der interbursts während Normo- und Hyperventilation unterschied sich hochsignifikant (2-tailed $p < 0.0001$).

Aus der boxplot Darstellung wird neben dem bereits Gesagten deutlich, daß die Spannweite über den prozentualen Anteil der bursts und interburst-Intervalle am Gesamt EEG sehr groß ist.

Diese große Spannweite ist sowohl auf intraindividuellen als auch interindividuellen Unterschiede zurückzuführen.

Es konnte keine Korrelation mit dem Gestationsalter oder Konzeptionsalter abgelesen werden.

Eine Korrelationen von der Burst- / Interburstverteilung zu klinischen Krankheitsbildern, z.B. ICH oder PVL, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

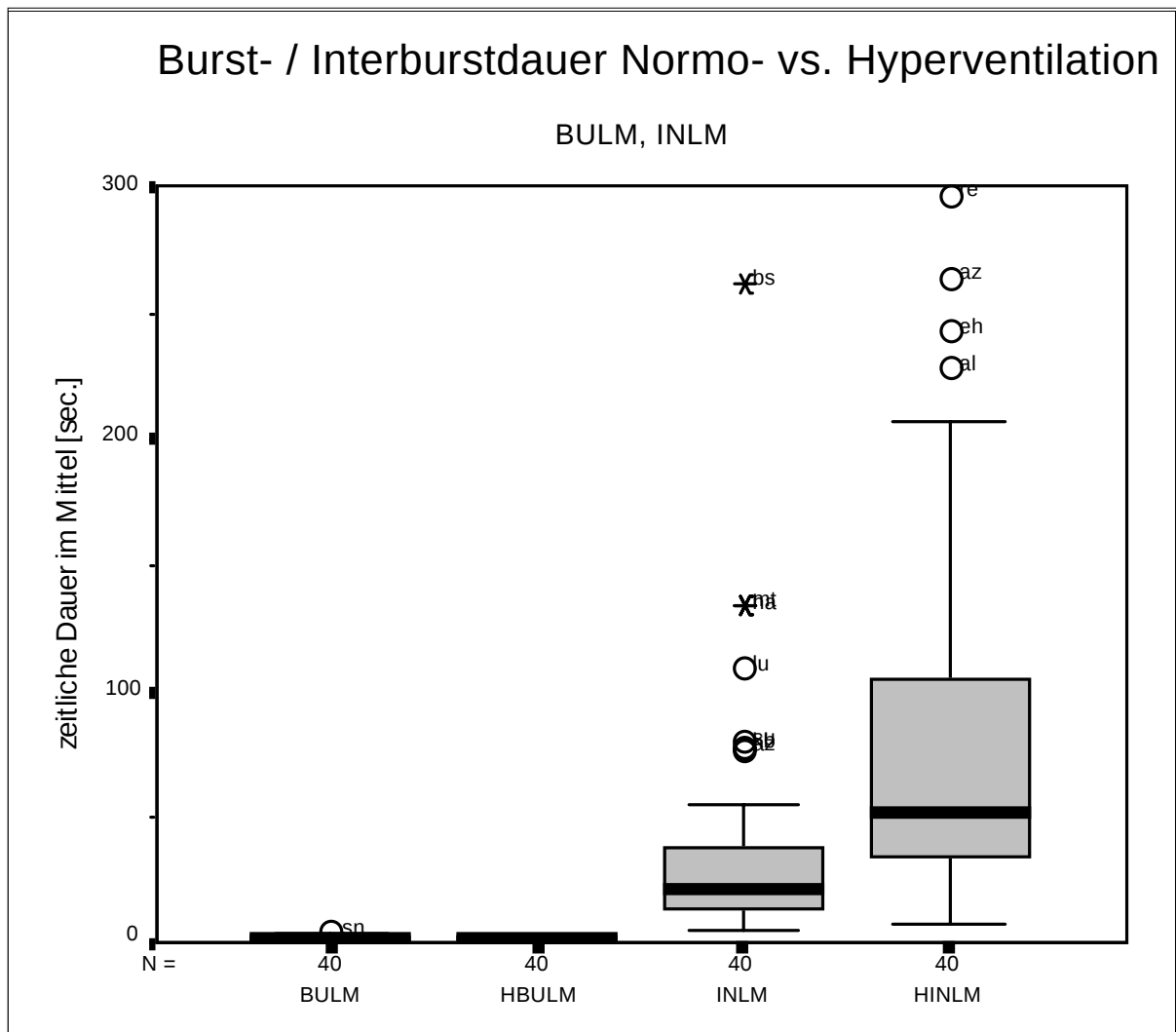


Abbildung 17

Ad Abbildung 17: Dargestellt sind die Mittelwerte der absoluten Zeitdauer von bursts (BULM) und interburst-Intervallen (INLM) während Normoventilation und Hyperventilation.

Die absolute Zeitdauer der bursts während Normoventilation betrug im Mittel 2.6 sec. (Median: 2.5; SD: 0.92; Spannweite: 1.0 bis 5.4 sec.), unter Hyperventilation betrug die absolute Zeitdauer der bursts im Mittel 2.2 sec. (Median: 2.2; SD: 0.8; Spannweite: 0.7 bis 3.6 sec.). Die absolute Zeitdauer der bursts während Normo- und Hyperventilation unterschied sich nicht signifikant (2-tailed $p = 0.0397$).

Die absolute Zeitdauer der interbursts während Normoventilation betrug im Mittel 39.7 sec. (Median: 22.4; SD: 48.58; Spannweite: 6.0 bis 262.1 sec.), unter Hyperventilation betrug die absolute Zeitdauer der interbursts im Mittel 85.5 sec. (Median: 51.8; SD: 76.83; Spannweite: 7.9 bis 297.6 sec.). Die absolute Zeitdauer der interburst-Intervalle

während Normoventilation und Hyperventilation unterschied sich hochsignifikant (2-tailed $p < 0.0001$).

Auffallend ist die große Spannweite der interburst-Intervalle sowohl unter Normoventilation als auch unter Hyperventilation, während die bursts eine sehr enge zeitliche Verteilung sowohl unter Normoventilation als auch unter Hyperventilation aufweisen. Diese große Spannweite ist sowohl auf intraindividuelle als auch interindividuelle Unterschiede zurückzuführen. Es konnte keine Korrelation mit dem Gestationsalter oder Konzeptionsalter abgelesen werden. Eine Korrelation von der Burst- / Interburstverteilung zu klinischen Krankheitsbildern, z.B. ICH oder PVL, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Die interburst-Intervalle variieren um den Faktor 43.7 unter Normoventilation, bzw. um den Faktor 37.7 unter Hyperventilation, die bursts hingegen weisen eine hohe zeitliche Konstanz sowohl unter Normoventilation als auch unter Hyperventilation auf (Variation jeweils um den Faktor 5).

Es zeigt sich, daß sowohl hyperventilationsbedingte Veränderungen als auch intraindividuelle und interindividuelle Unterschiede unter Normoventilation im diskontinuierlichen neonatalen EEG insbesondere durch Veränderungen der interburst-Intervalldauer manifestiert werden, während die Burstdauer konstant verbleibt.

Unter Hyperventilation nehmen die bursts - bei konstanter Zeitdauer - in der prozentualen Verteilung signifikant weniger Raum ein. Hingegen kommt es unter Hyperventilation zu einer drastischen Zunahme der interburst-Intervalldauer bei gleichzeitiger prozentualen Zunahme.

Diese Ergebnisse spiegeln einen „Ausdünnungseffekt“, bzw. eine „Verarmung“ an hochamplitudiger Aktivität im neonatalen EEG wider. Das neonatale EEG weist unter Hyperventilation signifikant weniger bursts auf, ohne daß eine quasi „kompensatorische“ Verlängerung der bursts zu erkennen ist. Vielmehr geht der Verlust der Burstrate mit einer zeitlichen, quasi „die Lücken auffüllenden“ Verlängerung der Intervalldauer einher.

3.2.4.3 Veränderungen in der spectral power während Hyperventilation

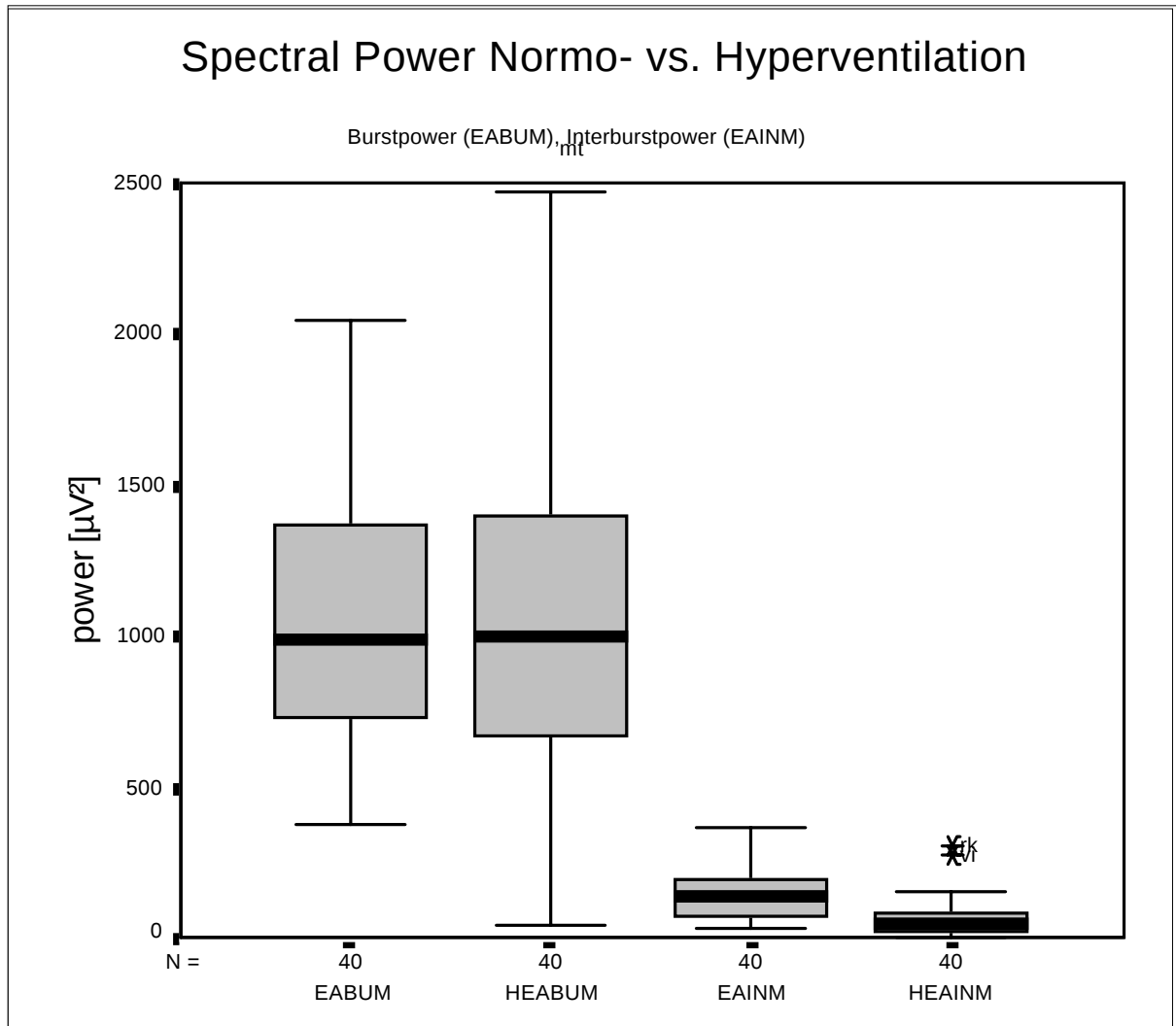


Abbildung 18

Ad Abbildung 18: Dargestellt sind die Mittelwerte der spectral power von bursts (EABUM) und interburst-Intervallen (EAINM) während Normoventilation und Hyperventilation.

Die spectral power der bursts während Normoventilation betrug im Mittel 1087.7 μV^2 (Median: 989.2; SD: 436.1; Spannweite: 381.0 bis 2046.9 μV^2), unter Hyperventilation betrug die spectral power der bursts im Mittel 1098.7 μV^2 (Median: 1005.9; SD: 600.1; Spannweite: 47.4 bis 2615.8 μV^2). Die spectral power der bursts während Normo- und Hyperventilation unterschied sich nicht signifikant (2-tailed $p = 0.7368$).

Die spectral power der interburst-Intervalle während Hyperventilation betrug im Mittel $151.2 \mu V^2$ (Median: 136.6; SD: 89.4; Spannweite: 33.8 bis $364.7 \mu V^2$), unter Hyperventilation betrug die spectral power der interburst-Intervalle im Mittel $71.7 \mu V^2$ (Median: 54.5; SD: 65.5; Spannweite: 2.9 bis $307.6 \mu V^2$). Die spectral power der bursts während Normo- und Hyperventilation unterschied sich hochsignifikant (2-tailed $p < 0.0001$).

Ebenso wie die prozentuale Verteilung oder absolute Zeitdauer der bursts zeigt auch die spectral power der bursts unter Hyperventilation keine signifikanten Unterschiede. Vielmehr lassen sich auch bei der Betrachtung der spectral power die hyperventilationsbedingten Veränderungen lediglich anhand der interburst-Intervalle hochsignifikant ablesen.

Die spectral power der bursts zeigt zwar eine durch interindividuelle Unterschiede bedingte große Spannweite, jedoch fallen die Werte innerhalb der 25er und 75er Perzentile eng um den Medianwert zusammen.

Diese große Spannweite der spectral power während der bursts ist ebenfalls sowohl auf intraindividuellen als auch interindividuellen Unterschiede zurückzuführen, die nicht weiter untersucht worden sind.

Es konnte keine Korrelation mit dem Gestationsalter oder Konzeptionsalter abgelesen werden. Eine Korrelationen von der Burst- / Interburstverteilung zu klinischen Krankheitsbildern, z.B. ICH oder PVL, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

Unter Hyperventilation kommt es zu einer hochsignifikanten Reduktion der spectral power während der interburst-Intervalle. Hyperventilationsbedingte EEG Veränderungen manifestieren sich erneut in Veränderungen der interburst-Intervalle. Es zeigt sich eine Reduktion der spectral power um im Mittel 52.6%, bzw. um 60.1% bezogen auf den Medianwert. Zwar werden während Hyperventilation vergleichbare Maximalwerte erreicht (HVL: 364.7 vs. NVL: $307.6 \mu V^2$), jedoch ist eine drastische Reduktion der innerhalb der 25er und 75er Perzentile zusammenfallenden Energiewerte nachzuweisen (HVL: 30.1 bis $84.2 \mu V^2$ vs. NVL: 73.8 bis $203.3 \mu V^2$).

Unter Hyperventilation zeigt sich nicht nur eine deutliche und hochsignifikante Reduktion des Energieniveaus und somit eine Abflachung des EEG-Signals während der interburst-Intervalle, sondern auch eine Einengung der spectral power innerhalb der 25er und 75er Perzentile, interindividuelle Unterschiede werden scheinbar egalisiert, die Hyperventilation führt zu gleichartigen Effekten an sämtlichen EEGs der Frühgeborenen.

3.2.4.4 Veränderungen in der Varianz des EEG-Signals während Hyperventilation

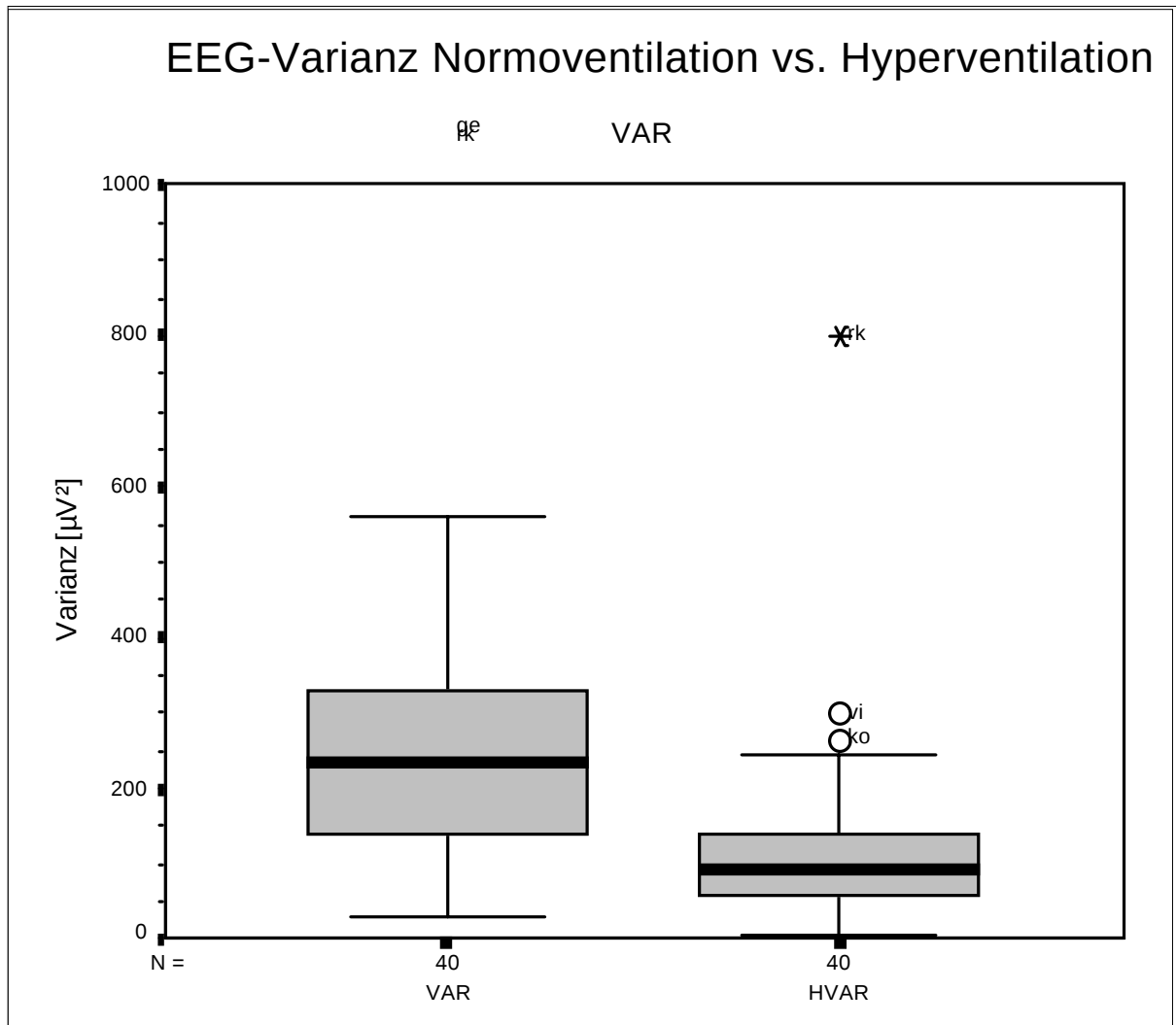


Abbildung 19

Ad Abbildung 19: Dargestellt ist die Varianz des EEG Signals gleichsam als Diskontinuitätsindex zu sehen, während Normoventilation (VAR) und Hyperventilation (HVAR). Die Varianz gibt die Häufigkeit der Nulldurchgänge in der FFT bzw. der Hilbert-Transformation wider.

Die Varianz des EEGs während Normoventilation betrug im Mittel 287.4 (Median: 233.4; SD: 232.1; Spannweite: 29.9 bis 1078.3), unter Hyperventilation betrug die Varianz des EEGs im Mittel 123.8 (Median: 91.7; SD: 133.4; Spannweite: 6.6 bis 800.6). Die Varianz der bursts während Normoventilation und Hyperventilation unterschied sich hoch signifikant (2-tailed $p < 0.0001$).

Unter Hyperventilation zeigt sich eine überaus deutliche Verminderung der Varianz um im Mittel 56.7%. Der Maximalwert liegt unter Hyperventilation um 25% niedriger als unter Normoventilation. Noch deutlicher werden die hyperventilationsbedingten Auswirkungen auf die Varianz, werden die Werte zwischen der 25er und 75er Perzentile verglichen. Unter Hyperventilation besteht eine Spannweite von 57.4 bis 141.6, unter Normoventilation reicht die Spannweite von 136.9 bis 329.5.

Die drastische Verminderung und Einengung der Varianz unter Hyperventilation spiegelt eindrücklich die Veränderung des diskontinuierlichen neonatalen EEGs mit burst - interburst Muster hin zu einem deutlich kontinuierlicherem EEG Muster auf signifikant niedrigerem Aktivitäts- und Energieniveau wider.

Zusammenfassend lassen sich die Veränderungen des neonatalen EEGs unter Hyperventilation wie folgt beschreiben:

Unter Hyperventilation tritt eine Gesamtaktivitätsabnahme des neonatalen EEG ein. Die bursts nehmen am Gesamt EEG prozentual signifikant weniger Raum ein, die zeitliche Dauer und spectral power der einzelnen bursts wird nicht signifikant beeinflusst.

Die interburst-Intervalle nehmen am Gesamt EEG prozentual signifikant mehr Raum ein, die zeitliche Dauer der einzelnen interburst-Intervalle verlängert sich signifikant, dabei ist eine signifikante Abnahme der spectral power nachweisbar.

Das EEG wird zunehmend kontinuierlicher. Zusammen mit der Zunahme an interburst-Intervallen heißt das: Das neonatale EEG weist unter Hyperventilation weniger bursts auf und erscheint während der verlängerten interburst-Intervalle wesentlich niedrigamplitudiger.

Unter Hyperventilation zeigt sich also ein signifikant höheren Anteil deutlich längerer Intervalle mit niedrigamplitudigerer (entspr. energieärmerer) background Aktivität während der interbursts und dem beginnenden Verlust (entspr. Verminderung der Varianz) an diskontinuierlichem (physiologischem) neonatalem EEG.

Die unter Hyperventilation beobachteten Blutdruckschwankungen des mittleren arteriellen Blutdruckes haben keinen statistisch relevanten Einfluß auf die beobachteten EEG-Veränderungen.

3.3 Erhebung der statistischen Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde das EEG einer Patientengruppe unter zwei verschiedenen Bedingungen, d.h. Normoventilation und Hyperventilation, untersucht. Die Stichproben waren verbunden. Die Daten waren ordinalskaliert, eine Normalverteilung konnte nicht nachgewiesen werden.

Aufgrund verbundener Stichproben und ordinalskalierter (rangkategorialer) Daten ohne vorliegende normalverteilte Differenzen wurde der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen (Wilcoxon matched pair signed rank test) als zulässiges statistisches Testverfahren gewählt [Sachs (1992)].

Zur Berechnung und statistischen Abschätzung der beobachteten Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdruckes (MABP) unter Hyperventilation als mögliche Einflußgröße auf die EEG-Aktivität wurde weiterhin eine Repeated Measurement Varianzanalyse durchgeführt.

Nachfolgende Tabellen stellen noch einmal eine Übersicht über den Vergleich der Ergebnisse beider Gruppen dar.

Neben dem $p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$ sind die statistischen Eckwerte der EEG-Charakteristika aufgeführt, die vergleichend während Normoventilation und Hyperventilation gegenübergestellt worden sind. Weiterhin sind die zweiseitigen p-Werte aus dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen mit in die Tabelle 7 eingeschlossen worden.

Die Ergebnisse der Repeated Measurement Varianzanalyse sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Item		Normoventilation	Hyperventilation
pCO ₂	Median	38.50	28.50
	Mittelwert	39.44	27.89
	2-tailed p< 0.0001	Std. Abweichung	1.51
		Spannweite	19.20
		Minimum	34.70
		Maximum	53.90
tcpCO ₂	Median	40.00	29.00
	Mittelwert	40.17	29.02
	2-tailed p< 0.0001	Std. Abweichung	5.90
		Spannweite	27.00
		Minimum	31.00
		Maximum	58.00
pO ₂	Median	49.70	50.10
	Mittelwert	50.14	54.13
	2-tailed p= 0.0586	Std. Abweichung	9.91
		Spannweite	48.00
		Minimum	32.00
		Maximum	80.00
tcpO ₂	Median	54.00	54.00
	Mittelwert	54.30	56.57
	2-tailed p= 0.1993	Std. Abweichung	12.36
		Spannweite	50.00
		Minimum	35.00
		Maximum	85.00
Burst [%]	Median	8.80	4.01
	Mittelwert	12.14	4.98
	2-tailed p< 0.0001	Std. Abweichung	10.56
		Spannweite	46.89
		Minimum	0.44
		Maximum	47.33
Interburst [%]	Median	91.20	95.99
	Mittelwert	87.85	95.01
	2-tailed p< 0.0001	Std. Abweichung	10.56
		Spannweite	46.89
		Minimum	52.67
		Maximum	99.56

Item		Normoventilation	Hyperventilation
Burst [sec.]	Median	2.50	2.23
	Mittelwert	2.55	2.22
	2-tailed p= 0.0397	Std. Abweichung	0.91
		Spannweite	4.47
		Minimum	0.96
		Maximum	5.43
Interburst [sec.]	Median	22.35	51.79
	Mittelwert	39.73	85.47
	2-tailed p< 0.0001	Std. Abweichung	48.58
		Spannweite	256.04
		Minimum	6.04
		Maximum	262.08
Burstpower [μV^2]	Median	989.92	1005.93
	Mittelwert	1087.71	1098.67
	2-tailed p= 0.7368	Std. Abweichung	436.14
		Spannweite	1665.96
		Minimum	381.00
		Maximum	2046.96
Interburstpower [μV^2]	Median	136.64	54.40
	Mittelwert	151.17	71.69
	2-tailed p< 0.0001	Std. Abweichung	89.42
		Spannweite	330.87
		Minimum	33.81
		Maximum	364.68
Varianz	Median	233.42	91.65
	Mittelwert	287.40	123.80
	2-tailed p< 0.0001	Std. Abweichung	232.07
		Spannweite	1048.32
		Minimum	29.93
		Maximum	1078.25

Tabelle 7

Aufgrund weitergehender statistischer Berechnungen mittels Repeated Measurement Varianzanalyse zur Untersuchung eines möglichen Einflusses des mittleren arteriellen Blutdruckens (MABP) und des Sauerstoffpartialdruckes (pO_2) auf die beobachteten EEG-Veränderungen konnte geschlußfolgert werden, daß die beobachteten EEG-

Veränderungen bei Änderung des CO₂-Partialdruckes primär auf dessen Änderung zurückzuführen sind, und nicht durch die gleichzeitige Änderung des mittleren arteriellen Blutdruckes bzw. des Sauerstoffpartialdruckes bedingt werden. Diese beruht auf folgenden Tatsachen:

1. Sowohl CO₂ und MABP als auch CO₂ und O₂ sind unter den beiden Bedingungen „Normoventilation“ und „Hyperventilation“ nur geringfügig korreliert.
2. Die beobachteten Korrelationen zwischen CO₂ und den verschiedenen Parametern der EEG-Aktivität ändern sich nur geringfügig, wenn man sowohl nach dem MABP als auch nach dem pO₂ adjustiert. Die partiellen Korrelationskoeffizienten entsprechen hierbei den marginalen Korrelationskoeffizienten.
3. Führt man eine Repeated Measurement Varianzanalyse durch und nimmt als Kovariable den MABP und den pO₂ hinzu, so bleiben die Signifikanzen bestehen.

Tabelle 9 gibt die p-Werte für die einzelnen Parameter der EEG-Aktivität aus der Repeated Measurement Varianzanalyse wider.

Item	p-Wert mit Kovariable MABP	p-Wert mit Kovariable pO ₂
Burst [%]	p= 0.00001	p= 0.00208
Interburst [%]	p= 0.00001	p= 0.00008
Burst [sec.]	p= 0.00406	p= 0.00001
Interburst [sec.]	p= 0.00204	p= 0.00356
Burstpower [μV ²]	p= 0.00001	p= 0.00000
Interburstpower [μV ²]	p= 0.00000	p= 0.00202
Varianz	p= 0.00001	p= 0.00001

Tabelle 8

Eine weitergehende Untersuchung zur Korrelation der EEG-Veränderungen mit klinischen Krankheitsbildern oder der Vergleich intra - und interindividueller Unterschiede wurde nicht durchgeführt.

Retrospektive Aussagen über den Vergleich der nachgewiesenen EEG-Suppression unter Hyperventilation mit klinischen Parametern wie sonographisch nachgewiesenen zerebralen Komplikationen, peripartaler Depression, Asphyxie, Dauer und Art der neonatologischen Therapie wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht getroffen. Unter dem Aspekt der eindeutig signifikanten Ergebnisse erscheint eine nachgeführte Betrachtung verschiedener klinischer Parameter mit Hilfe multivarianzanalytischer Verfahren jedoch sinnvoll.

Zur weiteren Betrachtung und Diskussion der klinischen Relevanz der nachgewiesenen EEG Suppressionen ist eine prospektive Studie zur Untersuchung der neurologischen Langzeitentwicklung der ehemaligen Frühgeborenen notwendig und sicherlich sehr interessant.

4 Diskussion

4.1 Fragestellungen zu den Ergebnisse dieser Arbeit

Ergebnis dieser Arbeit ist die Quantifizierung der EEG Suppression unter Hyperventilation und Darlegung der spezifischen EEG Veränderungen im burst-interburst Muster des diskontinuierlichen neonatalen EEGs. Eine Korrelation der hier beschriebenen Daten mit klinischen Krankheitsbildern oder spezifischen zerebralen Komplikationen ist hier nicht erfolgt, da die Hyperventilationsepisoden zeitlich sowohl vor als auch nach dem Nachweis zerebraler Komplikationen auftraten. In einem erweiterten Patientenkollektiv konnten weitere Ergebnisse der Arbeitsgruppe allerdings zeigen, daß eine generelle, nicht hyperventilationsbedingte Suppression des EEGs in den ersten 16 Lebensstunden sehr wohl mit dem Auftreten von zerebralen Komplikationen (ICH) korrelierte [Wulbrand (1995, 1996)]. Ähnliche Befunde konnten auch von anderen Autoren erhoben werden [Biagioni (1996, 1989, 1990), Hayakawa (1999), Hellström-Westas (1991, 1992), Itakura (1996), Watanaabe (1999)].

So soll nachfolgend diskutiert werden, welche Bedeutung den hyperventilationsassoziierten EEG-Veränderungen zukommt und wie diese Veränderungen mit signifikanter Suppression und Verlängerung der interburst-Intervallaktivität im neonatalen EEG zu interpretieren sind. Die Diskussion ist besonders von klinischem Interesse, da die Hyperventilation Frühgeborener mit hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung i.S. einer PVL assoziiert ist [Calvert (1987), Fenton (1992), Fujimoto (1994), Hashimoto (1991), Ikonen (1992), Kubota (1996), Takashima (1995), Wiswell (1996)]

4.2 Ergebnissdiskussion vor dem Hintergrund des wissenschaftlichen Umfelds

4.2.1 Bisherige Untersuchungen zu hyperventilationsbedingten EEG Veränderungen bei Erwachsenen und im Kindesalter

EEG Veränderungen unter Hyperventilation sind ein bekanntes und in vieler Hinsicht gut untersuchtes und erforschtes Phänomen. Die gezielte und standardisierte Hyperventilation ist Teil einer Routine EEG-Ableitung sowohl im Erwachsenenalter, als auch bei Kindern. Viele Arbeiten haben sich mit der Beschreibung und Quantifizierung sowie der Pathogenese der hyperventilationsbedingten EEG Veränderungen bei Kindern und Neugeborenen beschäftigt. [Fujimoto (1994), Hashimoto (1991), Ikonen (1992), Kubota (1996), Kraaier (1991), Konishi (1987), Takashima (1995), Wiswell (1996), v.d. Worp (1991), v. Huffelen (1980, 1984)].

Deutlich wurden verschiedenartige hyperventilationsbedingte EEG Veränderungen bei gesunden Erwachsenen im Gegensatz zu den typischen EEG Veränderungen bei Kindern, sowohl in der gezielten Untersuchung des nativen EEGs sowie mittels spektralanalytischer Methoden unter Betrachtung der EEG Veränderungen in einzelnen Frequenzbändern unter standardisierter Hyperventilation [Kraaier (1987), Konishi (1987)].

Gezielte Untersuchungen zu hyperventilationsinduzierten EEG-Veränderungen bei Neugeborenen oder Frühgeborenen wurden in der Literaturdurchsicht nicht gefunden, da sich streng standardisierte Versuchsanordnungen bei beatmeten und intensiv betreuten Frühgeborenen kaum durchführbar sind und sich ethisch verbieten.

Die Ursachen der charakteristischen EEG-Veränderungen unter Hyperventilation bleiben weiter ungeklärt. Ebenso bleiben die Ursachen der unterschiedlichen Reaktionsweisen des kindlichen EEGs im Vergleich zu dem des adulten EEG unter Hyperventilation unklar, so werden hierfür zerebrale Reifungsprozesse angenommen [Hoshi (1999), Konishi (1987)].

In der theoretischen Betrachtung hyperventilationsbedingter EEG-Veränderungen im Kindes- und Erwachsenenalter werden überwiegend drei ursächliche Faktoren als Erklärungsmodelle diskutiert und sollen nachfolgend in den Kapiteln 4.2.1.1 - 4.2.1.3 erläutert werden:

- Zerebrale Minderperfusion als Folge der hypnokapniebedingten zerebralen Vasokonstriktion [Gotoh (1965), Meyer & Gotoh (1960)]
- Direkte metabolische Effekte als Folge einer Hypokapnie [Kraaier (1992), Van Rijen (1989) v.d. Worp (1991), Young & Yagel (1984)]
- Direkte neurogene Effekte als Folge einer Hypokapnie [Sherwin (1965, 1967, 1984), Slater (1993), Snead (1995, 1996), Steriade (1980, 1983)].

4.2.1.1 Hyperventilationsbedingte EEG-Veränderungen: Zerebrale Minderperfusion als Folge einer zerebralen Vasokonstriktion

Meyer und Gotoh schlossen aus ihren frühen Arbeiten, daß die hyperventilationsbedingte EEG-Verlangsamung das Ergebnis einer hypokapniebedingten zerebrovaskulären Konstriktion mit nachfolgend vermindertem zerebralem Blutfluß und hieraus resultierender ischämiebedingter zerebraler Anoxie in Zusammenwirken mit dem Bohr Effekt und nicht allein Folge niedriger $p\text{CO}_2$ Werte ist [Meyer (1960), Gotoh (1965)]. Es wurde ein sog. „anoxic threshold“ postuliert, d.h. es wurde nachgewiesen, daß hyperventilationsbedingte EEG Veränderungen erst unterhalb einer Schwelle verminderter zerebraler O_2 Versorgung auftreten [Gotoh (1965)].

Die Hypoxie-Theorie mit Postulierung einer „anoxic threshold“ wurde seither jedoch sehr kontrovers diskutiert und auch in neueren Arbeiten wiederholt in Frage gestellt. In der Diskussion um eine Neubewertung der Hypoxie-Theorie als Mechanismus der hyperventilationsinduzierten EEG-Veränderungen kommt der Autor vielmehr zur Feststellung, daß die beobachteten EEG-Veränderungen auf andere Mechanismen zurückzuführen sind [Hoshi (1999)]. So werden nachfolgend metabolische und direkt neurogene Mechanismen der hyperventilationsbedingten EEG-Veränderung aufgeführt.

4.2.1.2 Hyperventilationsbedingte EEG-Veränderungen: Einfluß direkter metabolischer Effekte als Folge einer Hypokapnie

Kraaiers und v.d. Worps Arbeiten, die die EEG-Antwort einerseits nach reiner zerebraler Minderperfusion mit der andererseits während und nach Hyperventilation verglichen haben, widerlegten die bisherige Theorie der zerebralen Minderperfusion als Ursache der hyperventilationsbedingten EEG-Veränderungen bei Erwachsenen und Kindern. So wurden bisher unbekannte Effekte der zerebralen Alkalose während Hyperventilation im Vergleich mit ischämieauslösenden Faktoren, wie z.B. Indomethazinapplikation, zur Stimulation einer EEG-Antwort untersucht [Kraaier (1988, 1992), v.d. Worp (1991)].

Vergleichende Ergebnisse zeigen in diesen Arbeiten eine unterschiedliche EEG-Antwort auf eine reine zerebrale Minderperfusion im Gegensatz zur Hyperventilation. Obwohl sich im quantifizierten EEG (qEEG) keine gravierenden Gegensätze zeigte, war die spektralanalytische Untersuchung der EEGs hinweisend, daß EEG Veränderungen unter Hyperventilation andere Mechanismen als eine zerebrale Ischämie zugrunde liegen müssen. Vermutet wurden ursächlich eine hyperventilationsinduzierte Alkalose und Laktatproduktion, die wiederum nicht Antwort einer verstärkten anaeroben Glykolyse bei ischämischer Hypoxie [Van Rijen (1990)], sondern Folge einer erhöhten Phosphofruktokinaseaktivität im alkalischen Milieu ist [Lowry (1966), Norberg (1976)]. Weiter konnten Young und Yagel zeigen, daß unter Hyperventilation die zerebral gemessenen Konzentrationen an Adenosintriphosphat (ATP) und Phosphokreatin (PCr) nicht abnahmen, woraus abgeleitet wurde, daß unter Hyperventilation die oxidative Phosphorylierung adäquat war und somit kein Anhalt für eine zerebrale Ischämie besteht [Young & Yagel (1984), Van Rijen (1989)].

Die ausführliche Diskussion in der Arbeit Van der Worps zeigt klare Unterschiede in der EEG Antwort sowohl des quantitativen EEGs als auch der Spektralanalyse des EEGs bei Hypoxie und Hyperventilation auf [Van der Worp (1991)]. Folgende Unterschiede wurden deutlich:

Während Hyperventilation war ein deutlicher Frequenzshift hin zu langsamen Frequenzbereichen abzuleiten, der wesentlich ausgeprägter als bei Hypoxie war. Unterschiedlich waren jedoch die Veränderungen der alpha Frequenzvariablen. Während die Hyperventi-

lation weder zu Veränderungen in der „mean“ oder der „peak alpha frequency“ führten waren unter Hypoxie die Abnahme der „mean“ oder der „peak alpha frequency“ signifikant. Ebenso kam es zu verschiedenen Änderungen der „total power“ des EEGs. Während eine Hyperventilation eine signifikante Zunahme nach sich zog, kam es unter Hypoxie zu keinen signifikanten Änderungen in der „total power“ des EEGs. Der „mean frequency shift“ unter Hyperventilation war signifikant stärker ausgeprägt, als unter Hypoxie [Kraaier (1988, 1992)].

Um Van der Worp zu zitieren:

“In conclusion, this study has demonstrated that the EEG changes during HV [Hyperventilation] cannot simply be explained by cerebral hypoxia, but must mainly or totally be attributed to other causative mechanisms. This implies that the hypoxia theory explaining the EEG effect of HV can no longer be upheld.“ [Van der Worp (1991)].

4.2.1.3 Hyperventilationsbedingte EEG-Veränderungen: Einfluß direkter neurogener Effekte als Folge einer Hypokapnie

In der weiterführenden theoretischen Betrachtung hyperventilationsbedingter EEG-Veränderungen im Kindesalter werden als weiterer ursächlicher Faktor direkte neurogene Effekte diskutiert.

Bei der neuronalen Beeinflussung durch Hyperventilation spielen thalamokortikale Schaltkreise eine entscheidende Rolle, die sich in einer abnormalen Generation oszillatorischer Rhythmen im kindlichen EEG manifestieren können [Snead (1995)].

In Versuchen Sherwins am isolierten Kortex konnte gezeigt werden, daß eine Hypokapnie primär auf subkortikal gelegene zentralnervöse Strukturen wirkt, die ihrerseits wiederum über ein unspezifisches thalamokortikales Projektionssystem (NSTPS) die Exzitabilität des Kortex regulieren und somit die hyperventilationsbedingte EEG-Veränderungen generieren.

Über eine Hyperventilation wechselt der Primärort diffuser kortikaler Afferenzen - nach Wegfall tonischer Entladungen aus den Kerngebieten der mesenzephalen Formatio reti-

cularis (MRF) - vom aktivierenden aufsteigenden System der Formatio reticularis (ARAS) hin zu unspezifischen thalamokortikalen Projektionssystemen, verantwortlich für die beobachteten hyperventilationsbedingte EEG Veränderungen.

Der postulierte hyperventilationsinduzierte Wechsel in den subkortikal gelegenen kortikalen afferenten Projektionssystemen konnte letztendlich nach Durchtrennung der unspezifischen thalamokortikalen Projektionsbahnen nachgewiesen werden, da hiernach keine typischen hyperventilationsbedingte EEG Veränderungen mehr auslösbar waren [Sherwin (1965, 1967, 1984)].

Somit zeigt die Hyperventilation eine direkte neuronale Beeinflussung subkortikaler sowie kortikaler Regionen zusätzlich zu den bisher bekannten Mechanismen. Ferner ist die neuronale Beeinflussung altersabhängigen Reifungsprozessen des ZNS unterworfen [Hoshi (1999), Konishi (1987), Slater (1993), Snead (1996)].

Die in den Abschnitten 4.2.1.1 - 4.2.1.3 aufgeführten theoretischen und neurophysiologischen Überlegungen gelten für gesunde Erwachsene und älter Kinder unter freiwilliger Hyperventilation. Die beschriebenen Faktoren einer hyperventilationsbedingten EEG-Veränderung müssen für maschinell beatmete Frühgeborene aus verschiedenen Gründen relativiert werden. Insbesondere sind die Ergebnisse Kraaiers und v.d. Worps, d.h. EEG-Veränderungen unter Hyperventilation sind nicht auf eine zerebrale Minderperfusion zurückzuführen, für beatmete Frühgeborenen zu korrigieren.

Bei Frühgeborenen liegen aus bereits beschriebenen Gegebenheiten - zerebrovaskuläre und zirkulatorische Verhältnisse, intrinsische Vulnerabilität des ZNS, neonatales EEG, ect. - vollkommen verschiedene Verhältnisse vor, so daß Ergebnisse bei Erwachsenen oder Kindern nicht auf Frühgeborene übertragen werden können. Weiterhin können Ergebnisse von spontan atmenden und aktiv hyperventilierenden erwachsener Probanden nicht auf die Situation maschinell beatmeter Frühgeborener übertragen werden.

4.2.1.4 Hyperventilationsbedingte EEG-Veränderungen: Gesonderte Betrachtung ursächlicher Faktoren bei Frühgeborenen

Die bisher dargestellten Ergebnisse waren anhand von Untersuchungen an aktiv hyperventilierenden Erwachsenen und Kindern erhoben worden. Die Ergebnisse zur Ursache hyperventilationsbedingter EEG Veränderungen lassen sich nicht uneingeschränkt auf beatmete Frühgeborene übertragen.

Bei maschinell beatmeten Frühgeborenen ergibt sich folgende spezifische Problematik:

- 1.) Das EEG unter Hyperventilation zeigt bei Erwachsenen grundsätzlich andere Veränderungen als bei Frühgeborenen, weitere Erläuterungen s. Kapitel 4.2.2.2
- 2.) Die Arbeiten bei Erwachsenen waren an spontan atmenden, gesunden Probanden und nicht an maschinell beatmeten Frühgeborenen durchgeführt worden, weitere Erläuterungen s. Kapitel 4.2.2.3
- 3.) Frühgeborenen besitzen bereits unter Normalbedingungen grenzwertig niedrige zerebrale Perfusionsverhältnisse, weitere Erläuterungen s. Kapitel 4.2.2.4
- 4.) Es können vergleichbare Pathomechanismen bei beatmeten und hyperventilierten Erwachsenen mit SHT und beatmeten Frühgeborenen aufgezeigt werden, weitere Erläuterungen s. Kapitel 4.2.2.5
- 5.) Klinische Studien belegen eine positive Korrelation von zerebralen Komplikationen und Hyperventilation bei beatmeten Frühgeborenen, weitere Erläuterungen s. Kapitel 4.2.2.6

So sollen in der nachfolgenden Betrachtung in Kapitel 4.2.2 bisherige Untersuchungsergebnisse zu hyperventilationsbedingten EEG Veränderungen bei Frühgeborenen diskutiert werden, um hierüber zum Vergleich der eigenen Ergebnisse zu gelangen.

4.2.2 Bisherige Untersuchungen zu hyperventilationsbedingten EEG-Veränderungen und Veränderungen der zerebralen Perfusion beatmeter Frühgeborener

4.2.2.1 Allgemeine Erläuterungen

Klinische Arbeiten der letzten Jahren haben bei Frühgeborenen überwiegend die Auswirkungen einer Hyperventilation auf die zerebrale Durchblutungssituation (CBF, CBFV) und die zerebrale Versorgungssituation und Metabolisierungsrate für Sauerstoff ($CRMO_2$) untersucht und haben hierbei weitreichende Erkenntnisse zur zerebralen Versorgungssituation sowie über die Pathogenese der hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie (PVL) und intrazerebralen Hämorrhagie (GLH, ICH, IVH) erbracht [Fenton (1992), Greisen (1987 - 1997), Hayakawa (1997, 1999), Hellström-Westas (1991, 1992), Jorch (1993), Lou (1978, 1979), Pryds (1988, 1989, 1990, 1991), Skov (1982), Takashima (1995), Volpe (1988 - 1998)]. Die Auswirkungen auf die kortikale Hirnaktivität haben in diesen Arbeiten stets im Nebenaspekt gestanden. Gezielte EEG Veränderungen oder die zeitliche Dauer der EEG Veränderungen bei Frühgeborenen unter Hyperventilation wurden bisher nicht eingehend untersucht.

Die Untersuchung und Erforschung hyperventilationsbedingter Veränderungen im EEG oder im zerebralen Blutfluß stützt sich größtenteils auf tierexperimentelle Versuche an neugeborenen Rhesusaffen, Ferkeln, Lämmerfeten und Hundewelpen [Cavazutti (1982), Koons (1993), Odden (1989), Rosenberg (1992), Whitelaw (1991), Young & Yagel (1984)]. Die Ergebnisse aus diesen tierexperimentellen und streng standardisierten Versuchsanordnungen wurden modellhaft auf Frühgeborene übertragen. Somit ergibt sich das Problem einer direkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus Tierversuchen mit Ergebnissen, die bei Frühgeborenen gefunden wurden, da vergleichbare experimentelle Versuchsanordnungen an Frühgeborenen aus ethischen Gründen nicht vertretbar sind.

4.2.2.2 EEG-Veränderungen unter Hyperventilation: Erwachsene vs. Frühgeborene

Das EEG Erwachsener unterscheidet sich grundlegend von dem Frühgeborener. Ebenso kommt es unter Hyperventilation zu grundsätzlich verschiedenen EEG-Veränderungen. Bei Erwachsenen zeigt sich unter Hyperventilation ein sog. „build-up“ Phänomen mit Frequenzabfall und Amplitudenerhöhung. Ein langsamfrequentes, hochamplitudiges EEG ist charakteristisch für ein Hyperventilationsmanöver bei Erwachsenen und Kindern. Die EEG-Veränderungen sind altersabhängig, d.h. diese EEG-Veränderungen sind bei jungen Kindern am deutlichsten [Hoshi (1999), Konishi (1987, Yamatani (1994)].

Frühgeborene reagieren im Gegensatz zu Erwachsenen auf Hypokapnie mit anderen EEG-Veränderungen. Im EEG zeigt sich eine Amplitudenabnahme mit Suppression der Hintergrundaktivität. Der Anteil niedrig amplitudiger Hintergrundaktivität nimmt zu. Ferner ist ein Frequenzabfall nachweisbar [Benda (1989), Greisen (1989, 1994), Lombroso (1985), Pezzani (1986), Spehlmann (1991)].

Das EEG Frühgeborener zeigt sowohl unter Hyperventilation als auch unter Hypoxie gleichartige Veränderungen. Die Entwicklung eines burst-suppression-Musters ist sowohl unter Hypoxie als auch unter Hyperventilation nachweisbar. Bei Erwachsenen und Kindern zeigen sich hingegen unter Hyperventilation und Hypoxie grundsätzlich verschiedene EEG-Veränderungen [Spehlmann (1991)].

Da die EEG-Veränderungen bei beatmeten Frühgeborenen unter einer Sauerstoffmangelsituation denen unter Hyperventilation gleichen, ist bei prolongierter Hyperventilation keine diagnostische Aussage möglich, ob die EEG-Veränderungen auf die Hypokapnie ohne Anhalt für eine zerebrale Minderversorgung zurückzuführen sind, oder ob bereits eine Situation zerebraler Minderversorgung und drohender hypoxisch-ischämischer struktureller Hirnschädigung vorliegt.

Da das EEG sehr sensibel bereits auf milde Hyperventilationsphasen reagiert, die im Verlauf einer maschinellen Beatmung Frühgeborener auftreten können, bietet die kontinuierliche Ableitung eines EEGs bei beatmeten Frühgeborenen die Möglichkeit eine drohende zerebrale Minderversorgungssituation frühzeitig zu diagnostizieren.

Abschließend ist zu sagen, daß sich die Aussagen Kraaiers, v.d. Worps und anderer Autoren, die unter Hyperventilation beobachteten EEG-Veränderungen sind nicht auf eine zerebrale Hypoxie zurückzuführen, nicht auf die Situation beatmeter Frühgeborener übertragen läßt, da anhand der EEG-Veränderungen bei Frühgeborenen nicht zwischen Hypoxie und Hyperventilation unterschieden und differenziert werden kann. So ist unter Hyperventilation maschinell beatmeter Frühgeborener aufgrund zerebraler Vasokonstriktion und Blutdruckabfall bei eingeschränkten Autoregulationsmechanismen, grenzwertig nied-

riger zerebraler Perfusion und intrinsischer Vulnerabilität des periventrikulären Hirnparenchyms sehr wohl eine Situation zerebraler Minderperfusion mit nachfolgender Hypoxie möglich.

4.2.2.3 Hyperventilationsbedingte EEG-Veränderungen: Aktive Hyperventilation vs. maschinelle Beatmung.

Eine aktive Hyperventilation kann nicht mit einer Hyperventilation unter maschineller Beatmung verglichen werden. Die Hyperventilation unter maschineller Beatmung Frühgeborener führt zu einer Erhöhung des intrathorakalen Druckes. Konsekutiv wird das Herzzeitvolumen verringert, der systemische Blutdruck fällt ab. Vermindertes HZV und Blutdruckabfall können in Zusammenhang mit der hypokapniegetriggerten Vasokonstriktion zur zerebralen Minderperfusion führen.

Nicht zwangsläufig führt jede hypokapniebedingte zerebrale Vasokonstriktion zur zerebralen Minderperfusion mit Hypoxie, da trotz grenzwertig niedriger zerebraler Perfusionsverhältnissen eine ausreichende zerebrale Perfusion erreicht wird [Borch (1998), Greisen (1990, 1997), Kräglöh-Mann (1999), Tyszczuk (1998)].

Im EEG finden sich, wie in dieser Arbeit dargestellt, bereits sehr frühzeitig Veränderungen unter milder Hyperventilation und Hypokapnie. Da das EEG Frühgeborener gleichartig auf Hypokapnie und Hypoxie reagiert, steht das EEG nicht als diagnostisches Kriterium zur Unterscheidung zwischen Hypokapnie und drohender, bzw. manifester Hypoxie zur Verfügung. Jedoch kann das EEG als sensibler Marker auf eine - insbesondere unter maschineller Beatmung und protrahiert verlaufender Hyperventilation - drohenden Hypoxie hinweisen. Somit steht zeitliches Fenster zur Prävention drohender hypoxischer zerebraler Schädigung zur Verfügung.

4.2.2.4 Zerebrale Perfusionsverhältnisse bei Frühgeborenen

Frühgeborene besitzen ein intaktes Autoregulationsvermögen zur Aufrechterhaltung des zerebralen Blutflusses (CBF), daß nachweislich bei deprimierten und asphyktischen Frühgeborenen eingeschränkt bzw. aufgehoben ist [Bänzinger (1999), Greisen (1997), Lou (1977,1979)].

Die CBF-Regulation erfolgt unabhängig vom Blutdruck, ist damit nicht druckpassiv [Greisen (1986, 1990, 1997), Greisen&Trojaberg (1987), Tyszczuk (1998), Youngkin (1987)]. Eine normale CBF-CO₂ Reaktivität sowie ein intaktes Autoregulationsvermögen für den CBF sind bei Frühgeborenen nachgewiesenermaßen intakt [Bänzinger (1999), Greisen (1999, 1997), Müller (1997)].

In Untersuchungen zum CBF an nichtbeatmeten Frühgeborene wurden während der ersten Lebenswoche Werte um 20ml/100g/min. nachgewiesen [Greisen (1992)]. Diese CBF Werte steigen postnatal weiter an. Im Kleinkindalter werden CBF Werte um 70-90ml/100g/min. gemessen [Youngkin (1982)], Erwachsene besitzen CBF Werte von 45ml/100g/min. Der drastische Anstieg der CBF Werte in einem Zeitraum von 3 Monaten vor errechnetem Termin bis zum 2.-3. Lebensjahr und der nachfolgende langsame CBF Abfall auf die bei Erwachsenen gemessenen CBF Werte geht mit reifungsbedingten Veränderungen der zerebralen Metabolisierungsrate von Glucose konform [Chugani (1986, 1987)].

Diese entwicklungsbedingten Muster korrelieren eng mit der synaptischen Dichte des ZNS [Huttenlocher (1982)], und können als Korrelat der Synaptogenese bei Frühgeborenen und im frühen Säuglingsalter sowie des selektiven neuronalen Zelltods in der weiteren Entwicklung des ZNS und somit als Gradmesser der Entwicklungsreife des ZNS gesehen werden.

Bei deprimierten Frühgeborenen oder lediglich beatmeten Frühgeborenen ohne schwerwiegende Komplikationen werden CBF Werte um 10ml/100g/ min. nachgewiesen. Beatmete Frühgeborene weisen 40% niedrigere CBF-Werte auf als nichtbeatmete Frühgeborene, ohne daß bei Frühgeborenen schwerwiegende EEG-Veränderungen auftreten. [Bänzinger (1999), Greisen (1990)]. Während vergleichbar niedrige zerebralen Perfusionsraten bei Erwachsenen mit dem Leben nicht vereinbar sind, zeigt das EEG bei beatmeten Frühgeborenen, ebenso wie visuell evozierte Potentiale (VEP), nur sehr geringe bzw. keine Veränderungen bis zu CBF Werten von 5ml/100g/min. [Greisen (1989, 1990,

1997), Pryds (1990)], was einem Sauerstofftransport von nur 1ml/100g/min. entspricht. Zum Vergleich benötigt das ZNS Erwachsener mindestens 3ml/100g/min. zerebrale Sauerstoffzufuhr.

Diese Meßwerte unterstreichen die Tatsache, daß insbesondere beatmete Frühgeborene grenzwertig niedrigen CBF-Werten und somit der potentiellen Gefahr ischämischer Hirnschädigungen ausgesetzt sind [Greisen (1990, 1997)].

Jedoch kann aufgrund einer normalen CBF-CO₂ Reaktivität bei klinisch stabilen, mechanisch ventilierten Frühgeborenen rückgeschlossen werden, daß dieser „low flow state“ [Greisen (1990, 1997), Müller (1997), Wardle (1999)] wohl reguliert und nicht Folge einer zu niedrigen zerebralen Perfusionsrate ist.

So können diese niedrigen CBF-Werte nicht generell mit einer EEG-Suppression assoziiert werden. Aufgrund noch vorhandener EEG-Aktivität bei CBF-Werten von nur 5ml/100g/min., wurde rückgeschlossen, daß der globale zerebrale Blutfluß zum Cortex suffizient genug ist, die bioelektrische Integrität des ZNS Frühgeborener aufrecht zu erhalten [Greisen & Trojaborg (1987)]. Zerebraler Blutfluß und zerebrale Metabolisierungsrate sind bereits bei Frühgeborenen eng gekoppelt. So garantieren eine niedrige Metabolisierungsrate des ZNS Frühgeborener - im Tierversuch wurde nachgewiesen, daß Hundewelpen eine zerebrale Metabolisierungsrate von weniger als 50% der ausgewachsener Hunde besitzen - eine intakte bioelektrische Hirnaktivität bei sehr niedrigen CBF-Werten [Greisen (1990)].

Andererseits wurde jedoch bei sehr niedrigen CBF-Werten, wie bei beatmeten Frühgeborenen nachgewiesen, das Fehlen von spontaner kontinuierlicher EEG-Aktivität beobachtet. Es wurde geschlossen, daß insbesondere die subkortikale graue Substanz und / oder die diencephalen EEG-„Schrittmacher“ einer lokalen zerebralen Minderperfusion ausgesetzt werden [Greisen (1989)]. Mit niedrigeren CBF-Werten wurde eine damit korrelierende Abnahme der burst Anzahl im EEG, verbunden mit einer Verlängerung der interburst Intervalle beobachtet [Greisen (1989)].

Die Annahme Greisens, daß insbesondere der zerebrale Blutfluß zur subkortikalen grauen Substanz, d.h. Basalganglien, Thalamus, Hirnstamm mit mesenzephaler Formatio reticularis von CO₂ Schwankungen abhängt und gleichzeitig Kortex und subkortikale weiße Substanz relativ stabile CBF-Werte unter CO₂ Schwankungen aufweisen, konnte durch mehrere Arbeiten belegt werden, in denen die regionalen zerebralen Blutflußverhältnisse

im Tierversuch bei neugeborenen Rhesusaffen, Hundewelpen, Lämmerfeten und Ferkeln untersucht wurden [Cavazutti (1982), Gleason (1989), Hansen (1983), Reivich (1972), Rosenberg (1992), Shapiro (1977, 1980), Vannucci & Duffy (1977), Young & Yagel (1984)].

Es konnte gezeigt werden, daß die bekannte nichtlineare Reduktion des globalen zerebralen Blutflusses aufgrund einer durch Hypokarbie verursachten Vasokonstriktion regional sehr unterschiedlich ist, d.h. die Sensitivität des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) auf CO₂ Schwankungen in verschiedenen Bereichen des ZNS sehr unterschiedlich ist. So weisen phylogenetisch alte Hirnregionen unter Normalbedingungen die höchsten rCBF auf und reagieren auf CO₂ Schwankungen am deutlichsten mit einer Vasokonstriktion auf eine Hypokarbie und mit einer Vasodilatation auf eine Hyperkapnie. Weiterhin konnte nachgewiesen werden, daß die CO₂-CBF Sensitivität mit fortschreitendem Alter der untersuchten Tiere zunimmt, neugeborenen Rhesusaffen zeigten in den Versuchen Reivichs eine geringere CO₂-CBF Sensitivität als ältere Versuchstiere [Reivich (1972)].

Somit ist die CO₂-CBF Sensitivität reifungsabhängig. Dies wird auch durch die nachgewiesene regional unterschiedliche CO₂-CBF Sensitivität ausgedrückt, da phylogenetisch ältere Hirnbereiche eine höhere CO₂-CBF Sensitivität aufweisen und phylogenetisch ältere Hirnbereiche früher als phylogenetische jüngere Hirnbereiche ausreifen.

Cavazutti konnten nachweisen, daß CO₂-Werte und der rCBF in den 32 untersuchten Hirnregionen positiv korrelieren. Am deutlichsten wurde dieser Effekt in den phylogenetisch alten Hirnregionen. Die vasoreaktive Antwort auf CO₂-Veränderungen reichte von 0,15ml/100g/min/mmHg in der subkortikalen weißen Substanz bis 4,8 ml/ 100g/min. in der Medulla oblongata [Cavazutti (1982)].

Young und Yagel haben diese Ergebnisse bestätigt, indem sie belegten, daß die stärkste Abnahme des rCBF unter Hyperventilation in Pons, Medulla oblongata, Thalamus und Hypothalamus zu verzeichnen war. Insbesondere interessant ist die Tatsache, daß keine Hinweise auf eine zerebrale Minderperfusion unter HVL nachgewiesen wurden [Young & Yagel (1984)].

Cavazutti schloß aus seinen Ergebnissen, daß der am meisten akzeptierte Lehrmeinung, daß CO_2 nach rascher transvaskulärer Diffusion entweder über einen direkten Wirkmechanismus an der glatten Gefäßmuskulatur oder über Veränderung des periarteriolen pH den CBF verändert wird, Überlegungen einer neurogen vermittelten CBF Regulation [Scremin (1978, 1979), Sherwin (1984), Snead (1995, 1996), Steriade (1992)] gegenübergestellt werden sollten.

Die Tatsache, daß die Vasoreaktion auf Veränderungen in der CO_2 -Spannung am ausgeprägtesten in Strukturen war (Medulla oblongata, Kerngebiete im Hirnstamm, Thalamus, Subthalamus) die eine auch ansonsten ein intaktes Autoregulationsvermögen und eine funktionelle Integrität bereits bei Frühgeborenen aufweisen, geht konform mit der Theorie einer neurogenen, CO_2 vermittelten, Regulation des CBF, die eine enge dendritische Verknüpfung und fortgeschrittene Synaptogenese dieser reiferen Hirnbereiche voraussetzt.

Um Cavazutti zu zitieren:

„... . The most widely accepted mechanism, namely. that carbon dioxide diffuses rapidly across blood vessel walls and acts either directly on vascular smooth muscle or by lowering periarteriolar pH, has been challenged in favour of a neurogenic mechanism that is suggested to originate in the brainstem and to be mediated via cholinergic neurons. However the fact that the vasodilatory response to carbon dioxide was most pronounced in structures that exhibited high control blood flows and appeared to be functionally mature (i.e., mostly brainstem structures) is at last consistent with a neurogenic influence that appears only after new synaptic connections are well established.“

Die aktuellsten Ergebnisse von Borch und Greisen, die zum ersten Mal regionalen Blutflußverhältnisse bei Frühgeborenen unter den Bedingungen auf einer neonatologischen Intensivstation mittels einer portablen Detektoreinheit aufzeigen, gemessen an normotensiven / normoxischen Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von 25 bis 32 SSW, bestätigten die aus den bisherigen Tierversuchen bekannten Ergebnisse.

Die regionalen Blutflußverhältnisse zeigte bei Frühgeborenen eine sehr ähnliche Verteilung des regionalen Blutflusses wie dies aus Tierversuchen bereits beschrieben war. Die niedrigsten rCBF-Werte wurden mit einem auf das 0,39-fache des globalen CBF reduzier-

ten rCBF in der subkortikalen weißen Substanz nachgewiesen. Die höchsten rCBF-Werte wurden mit einem auf das 2,33-fache des globalen CBF in der subkortikalen grauen Substanz (Basalganglien) sowie des Zerebellums nachgewiesen. Ebenso hohe rCBF-Werte wurden in der grauen Substanz des Kortex nachgewiesen. Somit folgen diese Ergebnisse den Prinzipien, daß hohe rCBF-Werte in phylogenetisch älteren Hirnbezirken bzw. in Hirnbereichen hohem Strukturumsatz nachgewiesen wurden [Borch & Greisen (1998)]. Vergleichbare Ergebnisse lieferte die Arbeit Bänzingers, der die regionalen zerebralen Blutflußverhältnisse bei Frühgeborenen mit und ohne PVL untersuchte [Bänzinger (1995)].

Da unter Normalbedingungen die aus Tierversuchen bekannten Ergebnisse nachvollzogen werden konnten, liegt es nahe, auch die Ergebnisse zu rCBF Veränderungen unter Hypokarbie aus den Tiermodellen auf Frühgeborene zu übertragen.

4.2.2.5 Darstellung analoger Pathomechanismen bei Erwachsenen mit SHT und Frühgeborenen

Diese Situation beatmeter Frühgeborener mit grenzwertig zerebraler Perfusion und besonderer Vulnerabilität des ZNS kann mit der Situation beatmeter Schädel-Hirn traumatisierter Erwachsener verglichen werden, so daß analoge Pathomechanismen so - neben der intrinsischen Vulnerabilität der Periventrikulärregion und germinalen Matrix Frühgeborener - für die nach Hyperventilation beobachteten hyoxisch-ischämischen Enzephalopathie i.S. einer periventrikulären Leukomalazie bei beatmeten Frühgeborenen verantwortlich gemacht werden können.

Posttraumatische Kontusionen und perifokale ödematöse Parenchymschwellungen können bei Schädel-Hirn traumatisierten Erwachsenen bei noch intakter zerebrovaskulärer Autoregulation [Lang (1995)] zu einer grenzwertig niedrigen zerebralen Perfusion mit CBF-Werten von 20ml/100g/min. führen [Cold (1989)], wobei die Grenze irreversibler ischämischer Hirnschädigung bei Erwachsenen bei 18ml/100g/min. liegt [Mc Laughlin (1996)].

Die Hyperventilation stellt eine der Standardmaßnahmen in der Behandlung Schädel-Hirn traumatisierter Patienten dar. Reetablierung der zerebrovaskulären Autoregulation, Ausgleich der intrazerebralen Azidose, Senkung des intrakraniellen Druckes sowie ein „steal“-Phänomen im Kontusionsherd und perifokalen Bereich stellen die therapeutischen Effekte der Hyperventilation dar [Geraci (1996)]. Arbeiten der letzten 10 Jahre stellen jedoch wiederholt Argumente dar, die den Nutzen der Hyperventilation kontrovers darstellen und zunehmend in Frage stellen.

So wird argumentiert, daß eine Hyperventilation über die zerebrale Vasokonstriktion zu einer Dekompensation der Autoregulationsmechanismen mit Einschränkung der sog. zerebralen hämodynamischen Reserve und nachfolgender posttraumatischer, sog. sekundärer ischämischer, strukturellen Hirnschädigung bei einbeschränkter zerebralen Perfusion führen kann [Cold (1989), Geraci (1996), Meixensberger (1993), Moore (1993), Muizelaar (1991), Yundt (1997)].

Eine Untersuchung bei Schädel-Hirn traumatisierten Kindern zeigte unter Hyperventilation eine Zunahme ischämischer Bezirke, definiert als Bereiche mit CBF-Werten $< 18\text{ml}/100\text{g}/\text{min.}$, von 28,9% unter Normokapnie auf 73,1% unter Hypokapnie während Hyperventilation [Skippen (1997)].

Die Situation von erwachsenen Patienten mit Schädel-Hirn Trauma zeigt vielfach Analogien zu der Situation bei maschinell beatmeten Frühgeborenen mit intrinsischer Vulnerabilität des ZNS, grenzwertig niedrigen zerebralen Perfusionsverhältnissen und eingeschränkten Regulationsmechanismen. Aus den hier aufgeführten Ergebnissen bei Erwachsenen, die den Nutzen der Hyperventilation aufgrund nachfolgend posttraumatischer, sog. sekundärer ischämischer, strukturellen Hirnschädigung bei einbeschränkter zerebraler Perfusion zunehmend in Frage stellen, lassen sich analoge Forderungen auch für maschinell beatmete Frühgeborene ableiten.

Da EEG-Veränderungen eine hohe prädiktive Aussagefähigkeit zur Beurteilung zerebraler Ischämien unter Hyperventilation Schädel-Hirn traumatisierter Patienten gezeigt haben wird zur frühzeitigen Beurteilung und Therapie einer möglichen zerebralen Ischämie als Folge der Hyperventilation wird eine kontinuierliche EEG-Überwachung für diese Patienten gefordert [Procaccio (1993)]. Ebenso sollten diese Forderungen für beatmete Frühgeborene gestellt werden [Watanabe (1999)].

4.2.2.6 Korrelation von zerebralen Komplikationen und Hyperventilation beatmeter Frühgeborenen.

In der Diskussion, ob eine Hyperventilation bei Frühgeborenen nun strukturelle Hirnschädigungen auslöst, wird zum Teil kontrovers beantwortet. Die Assoziation von Hypokarbie und struktureller Hirnschädigung ist bisher nicht hinreichend erklärt. Hypokapnie und Hyperventilation lösen zerebrale Schäden i.S. einer PVL bei Frühgeborenen aus, während Hypokarbie assoziierte Hirnschädigungen nicht bei Erwachsenen oder beobachtet wurden [Brett (1981), Greisen (1987, 1988, 1990, 1992, 1997)].

Lou et. al. wiesen in einer ersten Untersuchung nach, daß die Rate an periventrikulärer Hämorrhagie (PVH) scheinbar signifikant niedriger bei Frühgeborenen mit niedrigeren CO_2 Werten in der ersten Lebensstunde war, so daß zunächst geschlossen wurde, daß eine Hyperventilation während der Reanimation und ersten Phase kontrollierter Beatmung über eine Reetablierung der zerebralen Autoregulation [Poulson (1972)] die Rate an periventrikulärer Hämorrhagie vermindern könnte [Lou (1982)].

Zur Überprüfung dieser o.g. Ergebnisse zeigte eine nachgeführte Untersuchungen von Greisen et.al., daß hyperventilierte Frühgeborene mit niedrigen PaCO_2 Werten ($<25\text{mm Hg}$) während der ersten Stunde im Gegensatz zu normoventilierten Frühgeborenen signifikant weniger germinale Matrixblutung (GLH) jedoch signifikant mehr zerebralen Residualschäden anderer Genese, d.h. spastische Diplegie sowie Dystonie, aufwiesen. Es wurde eine ischämische Genese dieser Residualschäden vermutet, eine eindeutige ätiologische Klärung war nicht möglich. Weiterhin wurde deutlich, daß die hyperventilierte Gruppe signifikant häufiger psychomotorische Retardierungen aufwiesen, alle hyperventilierten Frühgeborenen wiesen signifikant niedrigere Scores in neurologischen Entwicklungstests (unkorrigierter Bayley Score) auf. Die Autoren wiesen den in der hyperventilierten Gruppe aufgetretenen Residualschäden eine größere prognostische Signifikanz zu [Greisen (1987,1990, 1992)].

Mehrere klinischen Studien belegen, daß eine Hypokapnie aufgrund einer Hyperventilation bei Frühgeborenen als pathogenetischer Faktor ischämischer Hirnschädigungen aufzufassen ist.

So wies Calvert niedrige CO_2 Werte während der ersten 72h Lebensstunden als ätiologischen Faktor einer PVL nach und vermutete eine verminderte zerebrale Perfusion als Auslöser der ischämischen Infarzierung der periventrikulären Region [Calvert (1987)].

Eine finnische Studie an 103 Frühgeborenen mit einem GA < 33 SSW wies ebenfalls nach, daß eine Hypokarbie mit CO_2 -Werten ≤ 30 mmHg während der ersten 72 Lebensstunden ebenfalls mit einer signifikant höheren Rate an PVL einhergeht und somit als pathogenetischer Faktor für eine ischämische Enzephalopathie bei Frühgeborenen aufzufassen ist. [Ikonen (1992)].

Hashimoto fand Hinweise bei 16 Frühgeborenen mit pontosubiculärer Nekrose dafür, daß eine manifeste Hypokarbie bei Frühgeborenen mit CO_2 -Werten < 20 mmHg während der ersten Lebensstunden einer der wichtigsten pathogenetischen Faktoren dieser ischämischen Enzephalopathie ist [Hashimoto (1991)].

Weitere Arbeiten zeigten wiederholt eine strenge Assoziation von Hyperventilation Frühgeborener unter sowohl konventioneller Beatmung als auch Hochfrequenz-Jet Ventilation und dem Auftreten einer periventrikulären Leukomalazie [Fujimoto (1994), Kubota (1996), Takashima (1995), Wiswell (1996)]. Iida konnte weiterhin zeigen, daß - nach Klassifikation der PVL in eine fokale, diffuse, ausgedehnte und multizystische Form - die niedrigsten paCO_2 Werte unter Hyperventilation Frühgeborener insbesondere mit dem Auftreten einer multizystischen periventrikulären Leukomalazie assoziiert waren [Iida (1992)].

Die Assoziation von Hypokarbie und - vermuteter ischämischer - struktureller Hirnschädigung verwundert jedoch [Greisen (1990, 1992)], da Ergebnisse zum Metabolismus unter Hyperventilation im Tierversuch bei neugeborenen Rhesusaffen, Hundewelpen, Lämmerfeten und Ferkeln hinreichend nachgewiesen haben, daß unter HVL zwar eine durch Vasokonstriktion bedingte zerebrale Minderperfusion, jedoch keine zerebrale Ischämie des ZNS zu erwarten ist.

Im Tierversuch mit Hundewelpen sank der CBF um zwei Drittel des Ausgangswerten bei pCO_2 - Werten von 1,8kPa (13,5mm Hg), wobei die O_2 Metabolisierungsrate (CMRO_2) nur

um 20% abnahm und kein Anstieg im Basendefizit beobachtet wurde [Reuter & Disney (1986)]. Weiterhin blieben die Spiegel für ATP und Phosphofruktokinase unter HVL bis zu $p\text{CO}_2$ - Werten von 2.3kPa (17,3mm Hg) unverändert [Young & Yagel (1984)]. Erhöhte Lactatwerte unter Hyperventilation wurden auf eine Stimulation der Phosphofruktokinaseaktivität im alkalischen Milieu [Mansour (1972), Norberg (1978)], eine erhöhte Glykolyserate [Young & Yagel (1984)] sowie eine verminderte O_2 -Diffusion in das Gewebe (Bohr Effekt) [Ishitsuka (1982)] zurückgeführt.

Versuche an Lämmerfeten bewiesen, daß unter Hypoxie die bereits bei Frühgeborenen intakte CBF- CO_2 Reaktivität aufgehoben wird und so bei Frühgeborenen ein effizienter „Escape“-Mechanismus vorliegt, um eine überschießende Vasokonstriktion unter Hyperventilation mit nachfolgender Hypoxie zu verhindern [Kjellmer (1974)]. Bei Frühgeborenen muß im Gegensatz zu reifen Neugeborenen jedoch in Betracht gezogen werden, daß den Piaarterien eine wesentlich wichtigere Rolle in der Aufrechterhaltung des zerebrovaskulären Widerstandes zukommt. Piaarterien reagieren ebenso wie Arteriolen auf eine Hypokarbie unter Hyperventilation mit einer Vasokonstriktion ohne daß jedoch eine Laktatazidose diese als „Escape“-Mechanismus begrenzt, solange die O_2 Spannung und der arterielle pH im Normbereich liegen [Busija (1981)]. So können die beobachteten - vermutlich ischämischen - strukturellen Hirnschädigungen nach Hyperventilation bei Frühgeborenen auf unzureichende „Escape“-Mechanismen erklärt werden, da eine hyperventilationsbedingte zerebrale Vasokonstriktion nicht begrenzt wird [Greisen (1987)].

Jedoch bleibt andererseits zu beachten, daß trotz der unter Hyperventilation bei Frühgeborenen beobachteten nichtlinearen Reduktion des globalen CBF aufgrund einer zerebralen Vasokonstriktion [Hansen (1983), Hauge (1980), Peabody (1985), Reuter & Disney (1982), Rosenberg (1992)] und des damit korrelierenden reduzierten O_2 Transports in das Gewebe, mit zunehmend reduziertem CBF die O_2 -Extraktion aus dem Blut steigt, so daß die zerebrale Metabolisierungsrate für O_2 (CMRO_2) unter Hyperventilation mit der beobachteten CBF-Reduktion konstant bleibt und trotz zerebraler Minderperfusion eine zerebrale Ischämie per se nicht zu erwarten ist [Rosenberg (1992), Hansen (1986), Wardle (1999)].

Um so mehr müssen jedoch die Ergebnisse klinische experimenteller Arbeiten in den Vordergrund gerückt werden, in denen bei hyperventilierten Frühgeborenen eine höhere

Rate hypoxisch-ischämischer struktureller Hirnschädigungen nachgewiesen wurde, während die Rate hämorrhagischer Läsionen geringer blieb. Feststellungen zu der Frage, ob eine Hyperventilation Frühgeborener per se zu strukturellen Hirnschädigungen führt und somit gefährlich ist, werden in den relevanten Arbeiten der letzten Jahre nicht mehr kontrovers beantwortet. Vielmehr scheint es genügend Argumente zur umsichtigen CO₂ Kontrolle bei beatmeten Frühgeborenen zu geben, um Hyperventilationsphasen zu verhindern. Ob auch milde Hyperventilationsphasen, wie in dieser Arbeit untersucht, auch zu ähnlichen Ergebnissen führen können ist bisher nicht untersucht worden [Calvert (1987), Fujimoto (1994), Greisen (1987, 1990, 1992), Iida (1992), Hashimoto (1991), Ikonen (1992), Kubota (1996), Lou (1982), Takashima (1995), Wiswell (1996)].

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Ergebnisse neurophysiologisch-experimenteller Arbeiten gegen die Tatsache sprechen, daß unter Hypokapnie bzw. Hyperventilation per se hypoxisch-ischämische zerebrale Schäden zu erwarten sind. Hingegen sprechen die klinisch relevanten Ergebnisse in der Beobachtung einer möglichen Auswirkung von Hyperventilation und Hypokapnie für die Entwicklung struktureller Hirnschädigungen bei beatmeten Frühgeborenen für eine enge Assoziation von Hyperventilation und struktureller, d.h. hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung. Zum jetzigen Zeitpunkt der wissenschaftlichen Diskussion ist davon auszugehen, daß eine Hyperventilation beatmeter Frühgeborener einen wichtigen pathogenetischen Faktor zur Entstehung einer hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung darstellt.

Wie im Folgenden erläutert wird, steht mit dem kontinuierlich abgeleiteten EEG bei beatmeten Frühgeborenen ein sensibles diagnostisches Kriterium zur Verfügung, das bereits frühzeitig bei unter Beatmung auftretende Hyperventilationsphasen reagiert und somit die Möglichkeit bietet, drohende zerebrale Minderversorgungssituationen unter protrahierter Hyperventilation zu diagnostizieren.

4.2.3 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit bisherigen Arbeiten

Klinische Studien belegten mehrfach, daß eine das EEG eine sehr hohe prognostische Aussagefähigkeit hinsichtlich des neuronalen Outcomes von Frühgeborenen hat. Viele

weitere Arbeiten zeigten die prognostische Aussagefähigkeit des neonatalen EEGs hinsichtlich späterer Residualschäden bzw. einer intrazerebralen Parenchymverletzung [Biagioni (1996), Clancy (1984), Hayakawa (1997, 1999), Hellström-Westas (1990), Holmes (1982), Lombroso (1985), Monod (1972), Staudt (1982), Tharp (1981, 1989), Watanabe (1980, 1983, 1999)].

Eine Verlängerung der Interburstdauer, d.h. eine Abnahme der Hintergrundaktivität über eine absolute Zeitdauer von ca. 40 Sekunden ist mehrfach mit einem ungünstigen neurologischen Outcome assoziiert worden [Bell (1991), Benda (1989), Clancy (1984), Hughes (1983), Pezzani (1986)].

Frühe Arbeiten zur EEG Beurteilung Frühgeborener zeigten, daß bei einem Konzeptionsalter von 24-27 SSW die Dauer von bursts zwischen 1 - 20 Sekunden betragen kann, die Interburstdauer von nur 5 - 10 Sekunden bis 2 - 3 Minuten reichen kann, ohne daß eine pathologische Abweichung vorliegt [Dreyfuß-Brisac (1975), Lairy (1975)].

Mit zunehmendem Alter und fortschreitender Reife nimmt die Aktivitätsspanne des EEGs zu, die Dauer der interburst-Intervalle nimmt parallel hierzu ab. [Anderson (1985), Clancy (1984), Conell (1987), Lombroso (1985), Nunes (1997), Sawaguchi (1996), Torres (1985)].

In ihrer Klassifikation der EEG Hintergrundaktivität haben Clancy et. al. als Kriterium für ein abnormales neonatales EEG folgende Gradenteilung der Diskontinuität eingeführt:

„... (a) mildly excessive discontinuity during discontinuous portions of the tracing; (b) moderately excessive discontinuity exceeding 45 or 30 sec. for conceptual ages of <30 weeks or >30 weeks respectively; (c) markedly excessive discontinuity for any age with interburst periods exceeding 60 sec. ...“ [Clancy (1984)].

Trotz der Tatsache, daß Frühgeborene interburst-Intervalle (IBIS) von der Dauer von 2 - 3 Minuten aufweisen können, ohne Residualschäden zu entwickeln bzw. ein normales Outcome zu zeigen, haben Frühgeborene mit einem ausgeprägt diskontinuierlichem EEG ein höheres Risiko neurologischer Schäden. Monod und Tharp legten die Normgrenzen

für interburst Intervalle an Frühgeborenen zwischen 27 und 29 SSW Gestationsalter bei 40 - 60 Sekunden Dauer fest [Monod & Tharp (1977)].

Pezzani et. al. untersuchten die diskontinuierliche EEG Aktivität während der ersten 24 Lebensstunden bei reifen Neugeborenen. Eine ungünstige Langzeitprognose konnte mit interburst-Intervallen länger als 40 Sekunden korreliert werden [Pezzani (1986)].

Hughes et. al. versuchten über einen quantitativen Zugang, die Dauer von bursts und interburst-Intervallen im neonatalen EEG bestimmten Gestationsaltern zuzuordnen und Grenzwerte für eine normale Langzeitprognose zu ziehen. Große Standardabweichungen und starke interindividuelle Unterschiede in ihren Daten stellten jedoch Probleme zur Definierung von Normwerten dar [Hughes (1983)]. Festzuhalten bleibt jedoch, daß in mehreren Arbeiten ungünstige Langzeitprognosen Frühgeborener und eine höhere Komplikationsrate zerebraler Schädigungen mit IBIS von länger als 40 Sekunden korreliert.

Eigene Ergebnisse konnten während Normoventilation interburst-Intervalle mit im Mittel 39.7 sec. Dauer (Median: 22.4; SD: 48.58; Spannweite: 6.0 bis 262.1 sec.) und unter Hyperventilation mit im Mittel 85.5 sec. Dauer (Median: 51.8; SD: 76.83; Spannweite: 7.9 bis 297.6 sec.) nachweisen.

Die große Spannweite der Ergebnisse ist auf intra- und interindividuelle Unterschiede der untersuchten inhomogenen Patientengruppe beatmeter Frühgeborener zwischen 25+2SSW und 33+6SSW Gestationsalter zurückzuführen, da eine vorangehende Kollektivbildung innerhalb der Patientengruppe nicht stattgefunden hatte und auch nicht angestrebt wurde. Dies kann sicherlich als Nachteil dieser Arbeit aufgefaßt werden. Jedoch bestand die Fragestellung dieser Arbeit darin, den Einfluß einer nichtintendierten Hyperventilation unter Beatmung mit leichter Hypokapnie nachzuweisen.

Die in der Literatur beschriebenen interburst-Intervalle mit einer Dauer von nur 5 - 10 Sekunden bis 2 - 3 Minuten bei Frühgeborenen zwischen 24 und 27 SSW Gestationsalter korrelieren mit den eigenen Ergebnisse, so daß diese mit bekannten Daten verglichen werden können.

Die unter Hyperventilation beobachtete hochsignifikante Verlängerung der interburst-Intervalle geht mit den Ergebnissen anderer Untersucher konform. Die zeitliche Dauer der interburst-Intervalle unter Normoventilation liegt mit im Mittel 39.7 Sekunden noch unter der von mehreren Untersuchern beschriebenen Grenze von 40 - (60) Sekunden [Benda (1989), Clancy (1984), Pezzani (1986)] ,die mit einer schlechteren Langzeitprognose assoziiert wurde. Unter Hyperventilation wurden interburst-Intervalle mit einer durchschnittlichen Dauer von 85.5 Sekunden gemessen. Somit führt die Hyperventilation zu einer signifikanten Verlängerung über die von bisherigen Untersuchern Grenze von 40 - (60) Sekunden.

Werden die eigenen Ergebnisse mit den Ergebnissen bisheriger Untersuchungen verglichen, ließe sich der rückschließen, daß die unter Hyperventilation gemessene Verlängerung der interburst-Intervalldauer auf 85.5 Sekunden mit einem schlechteren neurologischen Outcome der Patienten einhergeht. Dieser mögliche Rückschluß kann im Rahmen dieser Untersuchung weder weiter belegt noch von der Hand gewiesen werden. Weitere Überlegungen hierzu wären rein spekulativ. Zur weiteren Klärung dieser Fragestellung ist eine follow-up Untersuchung der Patienten unter Berücksichtigung einer individuellen Fallbetrachtung notwendig.

Die weiteren erhobenen Ergebnisse zu den beobachteten hyperventilationsbedingten EEG-Veränderungen bei Frühgeborenen fordern jedoch einen vorsichtigen Umgang mit der Hyperventilation.

Neben einer hochsignifikanten Verlängerung der interburst-Intervalldauer wurde eine signifikante Abnahme der spectral power (im Frequenzbereich 0 - 18 Hz) der interburst-Intervalle um im Mittel 52,6% nachgewiesen. Eine gezielte Untersuchung der spektral power unter dem Einfluß einer Hyperventilation ist bisher noch nicht beschrieben worden. Somit können aus den eigenen Ergebnissen keinem direkten Vergleich mit bekannten Untersuchungen unterzogen werden. Die Aussagefähigkeit der eigenen Ergebnisse kann nur im indirekten Vergleich mit bisherigen Untersuchungen erfolgen. Es kann jedoch geschlossen werden, daß eine Reduktion des Hintergrundaktivitätsniveaus im EEG von vielen Untersuchern ebenfalls als schlechter prognostischer Prädiktor hinsichtlich des neurologischen Outcomes Frühgeborener mehrfach beschrieben worden ist [Anderson (1985),

Biagioni (1996), Clancy (1984), Conell (1987), Greisen (1987 – 1997), Lombroso (1985), Monod & Tharp (1977), Nunes (1997), Sawaguchi (1996), Torres (1985), Watanabe (1999), Wulbrand (1995)].

Als weiterer unter Hyperventilation signifikant veränderter Parameter wurde die Varianz des EEGs untersucht. Unter Hyperventilation zeigt sich eine überaus deutliche Verminderung der Varianz um im Mittel 56.7%. Der Maximalwert liegt unter Hyperventilation um 25% niedriger als unter Normoventilation. Noch deutlicher werden die hyperventilationsbedingten Auswirkungen auf die Varianz, werden die Werte zwischen der 25er und 75er Perzentile verglichen. Unter Hyperventilation besteht eine Spannweite von 57.4 bis 141.6, unter Normoventilation reicht die Spannweite von 136.9 bis 329.5. Die drastische Verminderung und Einengung der Varianz unter Hyperventilation spiegelt eindrücklich die Veränderung des diskontinuierlichen neonatalen EEGs mit burst-interburst-Muster hin zu einem deutlich kontinuierlicherem EEG-Muster auf signifikant niedrigerem Aktivitäts- und Energieniveau wider. Trotz der inhomogenen Patientengruppe reagierten alle der untersuchten Frühgeborenen einheitlich auf die bestehende Hypokapnie unter Hyperventilation. Die uniforme Antwort des EEGs könnte auf eine zentrale Regulation des diskontinuierlichen EEGs Frühgeborener zurückzuführen sein.

Unter Hyperventilation tritt eine Gesamtaktivitätsabnahme des neonatalen EEG ein. Die bursts nehmen am Gesamt-EEG prozentual signifikant weniger Raum ein, die zeitliche Dauer und spectral power der einzelnen bursts wird nicht signifikant beeinflusst. Dies läßt die weitergehende Frage zu, weshalb zwar die Hintergrundaktivität (d.h. die interburst-Intervalle), jedoch nicht die bursts unter Hyperventilation zeitlich verändert werden.

Wie bereits in der vorangegangenen Diskussion dargelegt, kommt es sowohl bei einer Hypokapnie unter Hyperventilation als auch beim Übergang vom REM-Schlaf mit kontinuierlichem, synchronisiertem EEG zum NREM-Schlaf mit diskontinuierlichem, desynchronisiertem EEG zu einer Abnahme des Aktivitätsniveaus in der MRF mit Wegfall retikulofugaler mesenzephaler exzitatorischer Efferenzen und einer Verschiebung des Primäortes nach kortikal ziehender efferenter Impulse vom aktivierenden retikulären System (ARAS) zum nicht spezifischen thalamischen Projektionssystem (NSTPS).

Unter dem plötzlichen Entzug exzitatorischer Einflüsse aus der mesenzephalen Formatio reticularis, entwickeln die in Ruhe leicht hyperpolarisierten thalamische Neurone oszillierende Potentialschwankungen, die aus kurzen Phasen erhöhter Exzitabilität und langen inhibitorischen Abschnitten bestehen. Der Effekt dieser lang anhaltenden inhibitorischen Potentiale besteht in einer Blockade von synaptischen, in den Kortex aszendierender Efferenzen. Diese Blockade aszendierender Efferenzen spiegelt sich in einer Verlängerung der interburst-Intervalle wider, während die kurzen Phasen erhöhter Exzitabilität eine scheinbare zeitliche Konstanz - und somit auch die Dauer der bursts - aufweisen [Steriade (1980, 1983, 1992)].

O'Brien & Prechtel konnten transiente EEG-Abflachungen mit passagerer Verlängerung der Interburstdauer bei zeitlicher Konstanz der Burstdauer im Übergang vom sogenannten state1- zum state2-Schlaf Frühgeborener nachweisen. Sie formulierten, daß diesen transienten EEG-Abflachungen keine pathologische Wertigkeit zukommt. Vielmehr ist das beobachtete Phänomen auf den Entzug tonischer retikulofugaler Entladungen aus der mesenzephalen Formatio reticularis zurückzuführen [Oakson & Steriade (1982, 1983), O'Brien & Prechtel (1987)].

Die Ergebnisse von O'Brien & Prechtel unterstützen somit beschriebene strenge Analogien von hyperventilationsbedingter EEG-Verlangsamung und EEG-Veränderungen bei Schlafbeginn bzw. bei Übergang vom state1- zum state2-Schlaf Frühgeborener als einen zentral regulierten Mechanismus [Steriade (1983, 1992)].

Einen nach Hyperventilation längeren Zeitraum einnehmende EEG-Veränderungen sind bei Frühgeborenen in bisherigen Untersuchungen und Lehrbüchern bisher nicht beschrieben worden [Hughes (1982)], deren klinische Relevanz und Signifikanz wurde minimiert [Kellaway (1990)] oder beobachtete hyperventilationsinduzierte EEG-Veränderungen waren lediglich 1 min. bis 3 min. nach Beendigung des Hyperventilationsmanövers nachweisbar [Yamatani (1994), Spehlmann (1991)].

In der eigenen Untersuchung sind 30minütige EEG-Segmente unter Hypokapnie und milder Hyperventilation untersucht worden. Es wurde nachgewiesen, daß es unter der Hyperventilation zu einer signifikanten Reduktion der elektrokortikalen Aktivität über den gesamten Zeitraum von 30 Minuten kam. Eine weitergehende Untersuchung des EEGs nach beendetem Hyperventilationsmanöver, um die Dauer der EEG-Veränderungen nach

Hyperventilation zu betrachten, ist in dieser Arbeit nicht erfolgt. Aus bisherigen Studien zur Untersuchung von hyperventilationsbedingten EEG-Veränderungen lassen sich keine Daten zur Dauer beobachteter EEG-Veränderungen unter Hyperventilation erheben und so mit den eigenen Daten vergleichen.

Erstmals wurden in dieser Untersuchung hyperventilationsbedingte EEG Veränderungen bei beatmeten Frühgeborenen über eine Dauer von 30 Minuten nachgewiesen und untersucht. Die Dauer der EEG-Veränderungen stellte ein überraschendes Ergebnis dar und war vor Untersuchungsbeginn nicht angenommen worden. Fallen EEG-Untersuchungen bei Frühgeborenen in einen solchen Zeitraum, könnte dies die Interpretation des EEGs im Hinblick auf die hier beobachteten EEG-Veränderungen stark beeinträchtigen.

Inwiefern die über mindestens 30 Minuten beobachteten EEG-Veränderungen mit beobachteten das neurologische Outcome mit beeinflussen oder eine prognostische Aussagefähigkeit haben, kann aus den eigenen Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Jedoch rufen die oben angeführten Untersuchungen, aus denen eine Korrelation von interburst-Intervallen mit einer Dauer größer als 40 Sekunden mit einem schlechteren neurologischen Outcome hervorgeht, zur Umsicht in der Therapie auf.

Trotz kontinuierlichem Vitalparametermonitoring der Frühgeborenen waren die signifikanten EEG-Veränderungen bei nur leichter Hypokapnie unter beiläufig aufgetretener Hyperventilation nicht abzuleiten. Weder die überwachten Vitalparameter noch die Kreislaufverhältnisse ließen Rückschlüsse auf die Veränderungen der elektrokortikale Aktivität zu.

So zeigten regelmäßige art./kap. BGA-Kontrollen sowie kontinuierlich transkutan gemessene $p\text{CO}_2$ - und $p\text{O}_2$ -Meßwerte eine leichte Hypokapnie an. Der $p\text{CO}_2$ unter Normoventilation betrug im Mittel 39.5 mmHg, unter Hyperventilation betrug der $p\text{CO}_2$ im Mittel 27.8 mmHg. Der $p\text{CO}_2$ -Wert als Diskkriminationsmaß zur Unterscheidung zwischen Normo- und Hyperventilation unterschied sich dementsprechend hochsignifikant.

Auch die regelmäßige Überwachung der Kreislaufverhältnisse ließ keine Rückschlüsse auf eine eventuelle zerebrale Minderperfusion anhand von niedrigen Blutdruckwerten zu. So ergeben die eigenen Meßwerte, daß die Absenkung des $p\text{CO}_2$ unter Hyperventilation um im Mittel 11,7 mmHg zu einer gleichsinnigen Veränderung mit Abnahme des MABP von 3.3 mmHg führte, d.h. die Erniedrigung des $p\text{CO}_2$ um 7.5 mmHg unter Hyperventilation führte zu einer gleichsinnigen Veränderung des MABP um 2.2 mmHg. Unter Veränderung des $p\text{CO}_2$ um 1kPa kam es zu einer gleichsinnigen Veränderung des MABP um 6.7% vom Ausgangswert. Die eigenen Messungen reproduzieren mit nur geringfügiger Ergebnisabweichung die von Fenton beschriebenen Ergebnisse (3.7 vs. 2.2 mmHg MABP oder 8% vs. 6.7% MABP-Veränderung vom Ausgangswert/ 1kPa $p\text{CO}_2$ -Verschiebung) [Fenton (1992)].

Der MABP betrug unter Normoventilation im Mittel 35,7 mmHg, unter Hyperventilation betrug der MABP im Mittel 32.4 mmHg. Der MABP während Normo- und Hyperventilation unterschieden sich hochsignifikant, ohne daß unter Hyperventilation hypotone Kreislaufverhältnisse vorlagen.

Die peripher gemessenen Blutdruckwerte zeigten unter der hier beobachteten milden Hypokapnie während beiläufig aufgetretener Hyperventilation trotz signifikanter Abnahme noch weiterhin normotone Blutdruckwerte an. Die statistischen Ergebnisse mittels Repeated Measurement Varianzanalyse zur Untersuchung eines möglichen Einflusses des MABP auf die beobachteten EEG-Veränderungen zeigten, daß diese primär auf Änderung des $p\text{CO}_2$ zurückzuführen sind, und nicht durch die gleichzeitige Änderung des MABP bedingt waren.

Es läßt sich feststellen, daß eine kontinuierliche Vitalparameterkontrolle sowie Überwachung von Kreislaufverhältnissen und Blutgasanalysen unter Beatmung keine Aussagefähigkeit über die elektrokortikale Aktivität - einem sehr sensitiven Prädiktor hinsichtlich des neurologischen Outcomes sowie für die ICH bei Frühgeborenen - getroffen werden können. Bereits geringe Veränderungen des hier untersuchten $p\text{CO}_2$ können längerfristige EEG-Veränderungen zur Folge haben.

Da in vielen Studien die prognostische Aussagefähigkeit einer Interburstverlängerung über 40 - (60) Sekunden hinaus hinsichtlich eines schlechten neurologischen Outcomes bestätigt wurde [Benda (1989), Clancy (1984), Pezzani (1986), Wulbrand (1995)] und

mehrere Studien strukturelle, hypoxisch-ischämische, Hirnschädigungen mit einer Hypokarbie bzw. Hyperventilation assoziiert haben [Brett (1981), Calvert (1987), Fujimoto (1994), Greisen (1987, 1990, 1992), Iida (1992), Hashimoto (1991), Ikonen (1992), Kubota (1996), Lou (1982), Takashima (1995), Watanabe (1980, 1983, 1999), Wiswell (1996)], stellt sich abschließend die Frage, ob der aus den eigenen Ergebnissen geschlußfolgert werden darf, daß bereits die hier beobachteten Veränderungen im EEG strukturelle Hirnschädigungen zur Folge hatten bzw. zu einer Beeinträchtigung des neurologischen Outcomes führten.

Diese Rückschlüsse sind aus der vorliegenden Arbeit nicht abzuleiten. Hierzu wären weitere prospektive Studien bzw. nachgeführte Untersuchung der hier beobachteten ehemaligen Frühgeborenen unter dem Aspekt ihrer neurologischen Entwicklung notwendig.

Die Ergebnisse sollen jedoch für einen vorsichtigen Umgang mit der Hyperventilation sowie für ein „neuronales Monitoring“ beatmeter Frühgeborener plädieren. Das EEG reagiert - wie in dieser Arbeit vorgestellt - bereits als sehr sensibler Marker auf eine Hyperventilation und kann als frühes diagnostisches Kriterium einer beginnenden zentralnervösen Dysregulation betrachtet werden. Es wurde diskutiert, daß den beobachteten EEG-Veränderungen unter Hypokapnie CO₂ vermittelte Regulationsmechanismen auf Hirnstammniveau zugrunde liegen; es wurden ferner Analogien zu den EEG-Veränderungen bei Schlafinduktion angenommen.

Frühgeborener besitzen intakte Autoregulationsmechanismen zur Stabilisierung der Zerebralen Durchblutungsverhältnisse. Jedoch befinden sich beatmete Frühgeborene in einem Grenzbereich ihrer möglichen Kompensationsmöglichkeiten. Aufgrund einer zerebralen Durchblutung auf grenzwertig niedrigem Niveau, eingeschränkter Autoregulationsmechanismen mit unzureichenden „Escape“-Mechanismen sowie einer äußerst vulnerablen Gewebestruktur im Bereich der periventrikulären Matrix kann eine prolongierte Hyperventilation über eine zerebrale Vasokonstriktion unter den bei Hyperventilation beobachteten Blutdruckveränderungen zu einer zerebralen Minderversorgung mit nachfolgender hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie i.S. einer periventrikulären Leukomalazie führen. Ergebnisse klinisch experimenteller Arbeiten sprechen eindeutig für diese Überlegungen.

Da die EEG-Veränderungen bei beatmeten Frühgeborenen unter einer Sauerstoffmangelsituation denen unter Hyperventilation gleichen, ist bei prolongierter Hyperventilation keine diagnostische Aussage möglich, ob die EEG-Veränderungen auf die Hypokapnie ohne Anhalt für eine zerebrale Minderversorgung zurückzuführen sind, oder ob bereits eine Situation zerebraler Minderversorgung und drohender hypoxisch-ischämischer struktureller Hirnschädigung vorliegt.

Da das EEG jedoch - wie dargelegt - sehr sensibel bereits auf milde Hyperventilationsphasen mit spezifischen Veränderungen reagiert, die im Verlauf einer maschinellen Beatmung Frühgeborener auftreten können, stellt die kontinuierliche Ableitung eines EEGs bei beatmeten Frühgeborenen ein nichtinvasives und indirektes Verfahren dar, eine möglicherweise drohende zerebrale Minderperfusion durch Vasokonstriktion bei protrahierter Hyperventilation frühzeitig zu diagnostizieren.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde das EEG beatmeter Frühgeborener unter Hyperventilation untersucht und deren Auswirkungen auf das neonatale EEG quantifiziert. Bereits milde und kurzdauernde nichtinduzierte und beatmungstechnisch unvermeidbare Hyperventilationsphasen führten zu drastischen EEG-Veränderungen. Verglichen wurden 30 minütige EEG-Segmente unter Normoventilation und während Hyperventilation.

Im EEG unter Hyperventilation war eine signifikante Abnahme der Variabilität sowie eine deutliche Reduktion der kortikalen Aktivität nachweisbar. Durch die Hyperventilation wurde insbesondere die Hintergrundaktivität des neonatalen EEGs signifikant reduziert, während die Dauer sog. bursts nicht signifikant beeinflusst wurde. Blutgasanalysen sowie transkutan gemessene Partialdrücke waren bis auf die CO₂-Werte nicht signifikant verändert. Parallel zur EEG-Suppression unter Hyperventilation trat lediglich ein geringfügiger, jedoch signifikanter Blutdruckabfall auf, wobei die Blutdrücke stets im altersentsprechenden Normbereich lagen. Varianzanalysen zeigten keine Abhängigkeit der EEG-Suppression vom Blutdruckabfall als mögliche Ursache der EEG-Veränderungen.

Die beobachtete EEG-Suppression Frühgeborener kann sowohl auf direkt neurogene als auch metabolische Effekte unter Hyperventilation zurückgeführt werden aber auch bereits auf eine zerebrale Minderperfusion mit drohender ZNS-Schädigung unter prolongierter Hyperventilation hinweisen. Grenzwertig niedrige zerebrale Durchblutungsverhältnisse und eine intrinsischer Vulnerabilität der Periventrikulärregion Frühgeborener limitieren deren Regulationsmechanismen, eine prolongierten zerebralen Vasokonstriktion unter Hyperventilation zu kompensieren. Dies führt, wie klinische Studien zeigen, zu einer erhöhten Inzidenz hypoxisch-ischämischer Hirnschädigungen i.S. einer periventrikulären Leukomalazie beatmeter und hyperventilierter Frühgeborener. Eine vergleichbare Problematik mit analogen Pathomechanismen besteht in der Therapie Schädel-Hirn traumatisierter Patienten mit sekundär ischämischer Hirnschädigung nach Hyperventilation.

Da bereits unter milder Hyperventilation überraschend frühzeitig drastische EEG-Veränderungen auftraten, stellt das EEG ein sensibles diagnostisches Kriterium zur frühzeitigen Erkennung einer drohenden hypoxisch-ischämischer Hirnschädigung unter prolongierter Hyperventilation bei beatmeten Frühgeborenen dar und sollte in die kontinuierliche Überwachung beatmeter Frühgeborener integriert werden. Ferner ergibt sich die Forderung nach einem vorsichtigen Umgang in der Hyperventilation beatmeter Frühgeborener.

6 Literatur

1. **Anderson C:** The EEG of the early premature Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1985; 60: 95-105
2. **Armstead WM, Leffler CW:** Neurohumoral regulation of the cerebral circulation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1992; 199: 149-157
3. **Arnold BW, Martin CG, Alexander BJ:** Autoregulation of brain blood flow during hypotension and hypertension in infant lambs. Pediatr, Res. 1991; 29: 110-115
4. **Bänziger O, Mueller AM, Morales CG, Jaggi JL, Duc G, von Siebenthal K, Bucher HU:** Cerebral blood flow and neurological outcome in the preterm infant. European Journal of Pediatrics 1999; 158(2): 138-43
5. **Baenziger O, Jaggi JL, Mueller AC, Morales CG, Lipp AE, Duc G, Bucher HU:** Regional differences of cerebral blood flow in the preterm infant. European Journal of Pediatrics 1995; 154(11): 919-24
6. **Bell AH, McClure BG, McCullagh PJ, McClelland RJ:** Variation in Power Spectral Analysis of the EEG with Gestational Age. J Clin Neurophysiol 1991; 8 (3):312-319
7. **Bell AH; Skov L; Lundstrom KE; Saugstad OD; Greisen G :** Cerebral blood flow and plasma hypoxanthine in relation to surfactant treatment. Acta Paediatr 1994 Sep; 83(9): 910 4
8. **Benda I, Engel RCH, Zhang Y:** Prolonged inactive phases during discontinuous patten of prematurity in the electroencephalogram of very-low-birthweight infants. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1989; 72:189-197
9. **Bentele KHP:** Costs and outcome of neonatal intensive care. Current Opinion in Pediatrics 1990; 2: 315-323
10. **Biagioni E, Bartalena L, Biver P, Pieri R, Cioni G:** Electroencephalographic dysmaturity in preterm infants: a prognostic tool in the early postnatal period. Neuropediatrics 1996; 27(6): 311-6
11. **Blennow G, Plevén H, Lindroth M, Johansson G:** Long-term follow-up of ventilator treated low birthweight infants. Acta Paediatrica Scandinavia 1986;75:827-831

12. **Bonvallet M, Dell P:** Reflections on the mechanisms of the action of hyperventilation upon the EE. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1956; 8:170
13. **Bonvallet M, Dell P, Hiebel G:** Tonus sympathique et activite electrique cortical. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1954; 6:119-144
14. **Borch K, Greisen G:** Blood flow distribution in the normal human preterm brain. *Pediatric Research* 1998; 43(1); 28-33
15. **Bregman J, Kimberlin LVS:** Developmental outcome in extremely premature infants. In Hageman JR (Hrsg.): *The Pediatric Clinics of North America, Update on Neonatology.* W.B. Saunder, Philadelphia 1993; 40: 937-950.
16. **Brett C, Dekle M, Leonard CH, Clark C, Sniderman S, Roth R, Ballard R, Clyman R:** Developmental Follow-up of Hyperventilated Neonates: Preliminary Observations. *Pediatrics* 1981; 66:589-591
17. **Busija DW, Heistad DD, Marcus ML:** Continuous measurement of cerebral blood flow in anesthesia. *Am. J. Physiol.* 1981; 241:H228-H234
18. **Busija DW, Heistad DD:** Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1984; 101: 161-211
19. **Busija DW:** Unilateral and bilateral sympathetic effects on cerebral blood flow during normocapnia. *Am. J. Physiol.* 1986; 250(19):H498-H502
20. **Calame A, Fawer CL, Claeys V, Arazola L, Duvret S, Jaunin L:** Neurodevelopmental outcome and school performance of very low birthweight infants at 8 years of age. *European Journal of Pediatrics* 1986; 145:461-466
21. **Calvert SA, Hoskins EM, Fong KW, Forsyth SCI:** Etiological factors associated with the development of periventricular leukomalacia. *Acta Paediatrica Scandinavia* 1987; 76(2) 254-9
22. **Carson SC, Hertzberg BS, Bowie JD:** Value of sonography in the diagnosis of intracranial hemorrhage and periventricular leukomalacia: A postmortem study of 35 cases. *Am. J. Neuroradiol.* 1990; 11: 677-683
23. **Cavazutti M, Duffy D:** Regulation of local cerebral blood flow in normal and hypoxic newborn dogs. *Annals of Neurology* 1982; 11:247-257

- 24.**Chugani JT, Phelbs ME** : Maturational changes in cerebral function in infants determined by 18-FDG positron emission tomography. *Science* 1986; 231:840-843
- 25.**Chugani JT, Phelbs ME, Maziotta JC**: Positron Emission Tomography Study of Human Brain Functional Development. *Ann Neurol* 1987; 22:487-497
- 26.**Clancy RR**: EEG in premature infants with intraventricular hemorrhage. *Neurology* 1984; 34: 583-590
- 27.**Cold GE**: Does acute hyperventilation provoke cerebral oligaemia in comatose patients after acute head injury? *Acta Neurochir. Wien* 1989; 96(3-4): 100-106
- 28.**Conell J, Oozer R, Rebev R, De Vries LS, Dubowitz LMS, Dubowitz V**: Continuous four-channel EEG monitoring in the evaluation of echodense ultrasound lesions and cystic leukomalacia. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1019-1024
- 29.**Conell JA**: Continuous 4-Channel EEG Monitoring: A Guide to Interpretation, with Normal Values, in Preterm Infants. *Neuropediatrics* 1987; 18: 138-145
- 30.**Cordero MC, D'Acuna E, Benveniste S**: Dendritic development in neocortex of infants with early postnatal life undernutrition. *Pediatr. Neurol.* 1993; 9: 457-464
- 31.**De Carlos JA, O'Leary DM**: Growth and targeting of subplate axons and establishment of major cortical pathways. *J. Neurosci.* 1992; 12: 1194-1211
- 32.**De la Monte SM, Hsu FL, Hedley-Whyte ET**: analysis of the human infant brain: Effects of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia. *J. Chil. Neurol*: 1990; 5:101-110
- 33.**De Reuck JL**: Cerebral angioarchitecture and perinatal brain lesions in premature and fullterm infants. *Acta Neurol Scand* 1984; 70:391-395
- 34.**Deschenes M, Steriade M, Landry P**: The bursting discharges of thalamic ventrolateral cells: demonstration of a voltage-sensitive conductance de-inactivation. *Brain Res.* 1982; 239:289-293
- 35.**Division of Nutrition, National Center of Chronic Disease Prevention and Health Promotion: Division of Vital Statistics, National Center for Health Statistics, CDC**: Increasing incidence of low birth weight, United States 1981 - 1991. *MMWR* 1994; 43:335

- 36.**Dreyfuß-Brisac C**: The electroencephalogram in fullterm newborns and premature infants. In: A. Rémond (Ed.), Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, Vol. 6B. Elsevier, Amsterdam, 1975: 10
- 37.**Dreyfuß-Brisac C**: Neonatal Electroencephalography. Reviews in Perinatal Medicine Scarpelli E, Cosmi E (Hrsg.) Raven Press, New York 1979; Vol. 3: 1379-1472
- 38.**Eaton DG, Wertheim D, Oozeer R, Royston P, Dubowitz L, Dubowitz V**: The effect of pethidine on the neonatal EEG. Dev Med Child Neurol 1992 Feb; 34(2): 155-63
- 39.**Ellison P, Franklin S, Brown P, Jones MG**: The evolution of a simplified method for interpretation of EEG in the preterm neonate. Acta Paediatr Scand 1989; 78: 210-214
- 40.Emsley HC, Wardle SP, Sims DG, Chiswick ML, D'Souza SW: Increased survival and deteriorating developmental outcome in 23 to 25 week old gestation infants, 1990-4 compared with 1984-9. Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 1998; 78(2): F99-104
- 41.**Engel R**: Abnormal electrograms in the Neonatal Period. Thomas Springfield IL 1975
- 42.**Escobar GJ, Littenberg B, Petitti DB**: Outcome of surviving very low birth weight infants: A meta-analysis. Arch. Dis. Child. 1991; 66: 204-211
- 43.**Evrard P, Gressens P, Volpe JJ**: New Concepts to Understand the Neurological Consequences of Subcortical lesions in the Premature Brain. Biol Neonate 1992; 61:1-3
- 44.**Evrard P, Miladi N, Bonnier C**: Normal and abnormal development of the brain. In: Rapin C: Handbook of Neuropsychology, Vol.6: Childpsychology. Amsterdam, Biomedical Division, Elsevier Science, 1992
- 45.**Faraci FM, Heistad DD**: Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. Circ. Res. 1990; 66: 8-17
- 46.**Fenton AC, Woods KL, Leanage R, Abu-Harb M, Levene J, Evans DH, Field DJ**: Cardiovascular effects of carbon dioxide in ventilated preterm infants. Acta Paediatr 1992; 81: 498-503
- 47.**Fitzhardinge PM, Pape K, Aistikartes M**: Mechanical ventilation of infants of less than 1501 g birthweight: Health, growth and neurologic sequelae. J Pediatr 1976; 88: 531-541
- 48.**Florence G, Seylaz J**: Rapid autoregulation of cerebral blood flow - A laser-Doppler flowmetry study. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1992; 12:674-680

- 49.**Fujimoto S, Togari H, Yamaguchi N, Mizutani F, Suzuki S, Sobajima H:** Hypocarbica and cystic periventricular leukomalacia in premature infants. Archives of Disease in Childhood 1994; 71(2): 107-10
- 50.**Gellhorn E:** On the physiological action of carbon dioxide on cortex and hypothalamus. electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1953; 5: 401-413
- 51.**Geraci EB, Geraci TA:** Hyperventilation after head injury: controversies and concerns. J. Neurosci. Nurs. 1996; 28(6): 381-387
- 52.**Glauser TA, Rorke LB, Weinberg PM:** Acquired neuropathologic lesions associates with the hypoplastic left heart syndrome. Pediatrics 1990; 85: 991-1000
- 53.**Gleason CA, Short BL, Jones MD:** Cerebral blood flow and metabolism during and after prolonged hypocapnia in newborn lambs. J. Pediatr. 1989; 115:309-314
- 54.**Gosh A, Shatz CJ:** A role for subplate neurons on the pattern of connection from thalamus to neocortex. Development. 1993; 117: 1031-1047
- 55.**Gray GE, Leber SM, Sanes JR:** Migratory patterns of clonally related cells in the developing central nervous system. Experientia 1990; 46: 929-940
- 56.**Greisen G:** Severe Hypocarbica in Preterm Infants and Neurodevelopmental Deficit. Acta Paediatrica Scandinavia 1987; 76; 401-404
- 57.**Greisen G, Trojaborg W:** Cerebral blood flow, PaCO₂ changes, and visual evoked potentials in mechanically ventilated, preterm neonates. Acta Paediatrica Scandinavia 1987; 76:394-400.
- 58.**Greisen G, Pryds O:** Low CBF, discontinuous EEG activity, and periventricular brain injury in ill, preterm neonates. Brain Development 1989; 11:164-168
- 59.**Greisen G:** Cerebral blood flow in mechanically ventilated, preterm neonates. Danish Medical Bulletin 1990; 37: 124-131
- 60.**Greisen G:** Effect of cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation on the distribution, type and extent of cerebral injury. Brain. Pathol. 1992; 2: 223-228
- 61.**Greisen G:** Ischaemia of the Preterm Brain. Biology of the Neonate 1992; 62:243-247
- 62.**Greisen G:** Tape-recorded EEG and the cerebral function monitor: Amplitude integrated, time compressed EEG. J Perinat. Med. 1994; 22: 541-546

- 63.**Greisen G:** Cerebral blood flow and energy metabolism in the newborn. Clinics in Perinatology 1997; 24(3): 531-46
- 64.**Gressens P, Richelme C, Kadhim HJ, Gadisseux J-F, Evrad P:** The Germinative Zone Produces the Most Cortical Astrocytes after Neuronal Migration in the Developing Mammalian Brain. Biol Neonate 1992; 61:4-24
- 65.**Hack M, Fanaroff AA:** Outcome of extremely low birth weight infants between 1982 and 1988. N Engl J Med 1989; 321:1641-1647
- 66.**Hagberg B, Hagberg G, Olow I, v.Wendt L:** The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. Acta Paediatr Scand 1989; 78: 283-290
- 67.**Hagberg B, Hagberg G, Zetterström R:** Decreasing Perinatal Mortality - Increase in Cerebral Palsy Morbidity? Acta Paediatr Scand 1989; 78: 664-670
- 68.**Hansen NB, Brubeck AM, Bratlid D, Oh W, Stonestreet BS:** Brain blood flow response to carbon dioxide in newborn piglets. Pediatric Research 1983; 17: 316A
- 69.**Hansen NB, Nowicki PT, Miller RR, Malone T, Bickers RG, Mencke JA:** Alterations in cerebral blood flow and oxygen consumption during prolonged hypocarbia. Pediatric Research 1986; 20:147-150
- 70.**Hashimoto K, Takeuchi Y, Takashima S:** Hypocarbia as a pathogenetic factor in pontosubicular necrosis. Brain Dev. 1991; 13(3):155-157
- 71.**Hauge A, Thoresen M, Hallas M:** Changes in cerebral blood flow during hyperventilation and CO₂ breathing measured transcutaneously in humans by a bidirectionally pulsed ultrasound Doppler blood velocimeter. Acta Physiologica Scandinavica 1980; 110:167-173
- 72.**Hayakawa F, Okumura A, Kato T, Kuno K, Watanabe K:** Dysmature EEG pattern in EEGs of preterm infants with cognitive impairment: maturation arrest caused by prolonged mild CNS depression. Brain and Development 1997; 19 (2): 122-5;
- 73.**Hayakawa F, Okumura A, Kato T, Kuno K, Watanabe K:** Determination of timing of brain injury in preterm infants with periventricular leukomalacia with serial neonatal electroencephalography. Pediatrics 1999; 104 (5 Pt 1): 1077-81
- 74.**Hellström-Westas L:** Cerebral function monitoring in neonatal intensive care. (Thesis) University of Lund, Sweden, 1990

- 75.**Hellström-Westas L, Bell A, Skov L, Greisen G, Svenningsen NW:** Cerebroelectrical depression following surfactant treatment in preterm neonates. *Pediatrics* 1992 Apr; 89(4 Pt 1): 643-7
- 76.**Hellström-Westas:** Cerebral Function Monitor During the First Week of Life in Extremely Small Low Birthweight (ESLBW) Infants. *Neuropediatrics* 1991; 22: 27-32
- 77.**Holmes G:** Prognostic value of the EEG in neonatal asphyxia. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1982; 53: 60-72
- 78.**Holmes G, Rowe J:** Significance of reactive burst suppression following asphyxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982; 53:60-72
- 79.**Hoshi Y, Okuhara H, Nakane S, Hayakawa K, Kobayashi N, Kajii N:** Re-evaluation of the hypoxia theory as the mechanism of hyperventilation-induced EEG slowing. *Pediatric Neurology* 1999; 21; 3: 638-43
- 80.**Hughes JR:** EEG in clinical practice. Boston: Butterworths, 1982; pp.64-66.
- 81.**Hughes JR:** Periods of activity and quiescence in the premature EEG. *Neuropediatrics* 1983; 13: 66-72
- 82.**Huttenlocher PR, de Courten C, Garey LJ, van der Loos H:** Synaptogenesis in the human visual cortex - evidence for synapse elimination during normal development. *Neurosci Lett* 1982; 33:247-252
- 83.**Ida K, Takashima S, Takeuchi Y:** Neurophatologic study of newbirns with prenatal-onset leukomalacia. *Pediatr. Neurol.* 1993; 9: 45-48
- 84.**Iida K, Takashima S, Takeushi Y:** Etiologies and distribution of neonatal leukomalacia. *Pediatric Neurology* 1992; 8(3): 205-209
- 85.**Ikonen RS, Janas MO, Koivikko MJ, Laippala P, Kuusinen EJ:** Hyperbilirubinemia, hypocarbiea and periventricular leukomalacia in preterm infants: relation to cerebral palsy. *Acta Paediatrica* 1992; 81:802-807.
- 86.**Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, Zientara GP, Barnes PD, Jolesz F, Volpe JJI:** Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. *Annals of Neurology* 1999; 46(5): 755-60
- 87.**Ingvar DH, Soderberg U:** Cortical blood flow related to EEG patterns evoked by stimulation of the brainstem. *Acta Physiol. Scand.* 1958; 42:130-143

- 88.**Ishitsuka T, Fujishima M, Nakatomi Y:** Effects of hyperventilation on cerebral blood flow and brain tissue metabolism in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 1982; 13:687-692.
- 89.**Itakura A, Kurauchi O, Hayakawa F, Matsuzawa K, Mizutani S, Tomoda Y:** Timing of periventricular leukomalacia using neonatal electroencephalography. *International Journal of Gynaekology and Obstetrics* 1996; 55(2): 111-5
- 90.**James LS, Lanmas JT (Hrsg.):** History of oxygen therapy ad retrolental fibroplasia. (Prepared by the American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn with the collaboration of special consultants). *Pediatrics* 1976; 57 (Supl.): 591-642
- 91.**Jorch G:** Periventrikuläre Leukomalazie. *Monatszeitschrift Kinderheilkunde* 1993; 141:567-572
- 92.**Kellaway P:** An orderly approach to visual analysis: characteristics of the normal EEG of adults and children. In: Daly DD, Pedley TA (eds.): *Current practice of clinical electroencephalography*, 2nd edition. New York, Raven Press, 1990; pp. 170-172
- 93.**Kliegman RM:** Prematurity and Intrauterine Growth Retardation. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (ed), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th edn. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1995; pp 453 - 462
94. **Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R:** Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998; 105(2): 162-8
- 95.**Konishi T:** The Standardization of Hyperventilation on EEG Recording in Childhood. I: the Quantity of Hyperventilation Activation. *Brain Dev.* 1987; 9:16-20
- 96.**Kostovic I, Lukinovic N, Judas M:** Structural basis of the develop,ental plasticity in the human cerebral cortex: The role of the subplate zone. *Metabol. Brain. Dis.* 1989; 4: 17-23.
- 97.**Kraaier V, Van Huffelen AC, Wieneke GH:** Changes in quantitative EEG and blood flow velocity due to standardized hyperventilation; a model of transient ischaemia in young human subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1988; 70:377-387
- 98.**Kraaier V, Van Huffelen AC, Wieneke GH, Van der Worp HB, Bär PR:** Quantitative EEG changes due to cerebral vasoconstriction. Indomethacin versus hyperventilation induced reduction in cerebral blood flow in normal subjects. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992; 82; 208-212.

99. **Kraegeloh-Mann I; Toft P; Lunding J; Andresen J; Pryds O; Lou HC:** Brain lesions in preterms: origin, consequences and compensation. *Acta Paediatrica* 1999; 88(8): 897-908
100. **Kuban KC, Gilles FH:** Human telencephalic angiogenesis. *Ann. Neurol.* 1985; 17: 539-548
101. **Kubota M, Matsuda F, Hashizume M, Nakamura T Nishida A:** Periventricular leukomalacia associated with hypocarbia. *Acta Paediatrica Japonica* 1996; 38(1): 57-60
102. **Lai FF, Tsou KY:** Transient periventricular echodensities and developmental outcome in preterm infants. *Pediatric Neurology*; 21(5): 797-801
103. **Lairy GC:** In: A. Rémond (Ed.), *Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, Vol. 6B. Elsevier, Amsterdam, 1975: 6-23
104. **Lang EW, Chesnut RM:** Intracranial and cerebral perfusion pressure in severe head injury. *New Horiz.* 1995; 3(3): 400-409
105. **Levine ME, Carlton SM, Becker DP, Miller JD, Hayes RL:** Encoding of arterial CO₂ tensions by neurons in the region of the locus ceruleus in the cat. In: Heistad DD, Marcus L, eds.. *Cerebral blood flow: Effects of nerves and neurotransmitters*. Amsterdam: Elsevier 1982:503-508
106. **Leviton A, Paneth N:** White matter damage in preterm newborns - An epidemiologic perspective. *Early Hum. Dev.* 1990; 24:1-22
107. **Llinas R, Jahnsen H:** Electroencephalographic studies: slow activity during hyperventilation in relation to age. *Nature* 1982; 297:406-408
108. **Lombroso C:** Neonatal polygraphy in full-term and premature infants: a review of normal and abnormal findings. *J Clin Neurophysiol* 1985; 2(2): 105-155
109. **Lombroso C:** Some aspects of EEG Polygraphy in Newborns at Risk from Neurological Disorders. *Kyoto Symposium (EEG Suppl. No. 36)* Buser P, Cobb W, Okuma T (Hrsg.) Elsevier Biomedical Press, Amsterdam 1982; 652-663
110. **Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B:** Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J. Pediatr.* 1979; 94: 118-121
111. **Lou HC, Phibbs RH, Wilson SL, Gregory GA:** Hyperventilation at birth may prevent early periventricular hemorrhage. *The Lancet* 1982; i: 1407

- 112.**Lowry OH, Passoneau JV:** Kinetic evidence for multiple binding sites on phosphofructokinase. *J. Biol. Chem.* 1966; 241: 2268-2279
- 113.**Mansour TE:** Phosphofructokinase. *Current Topics in Cell Regulation.* 1972; 5:1-46.
- 114.**McLaughlin MR, Marion DW:** Cerebral blood flow and vasoresponsivity within and around cerebral contusions. *J. Neurosurg.* 1996; 85(5): 871-876
- 115.**Meixensberger J:** Xenon 133-CBF measurements in severe head injury and subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir. Suppl. Wien* 1993; 59: 28-33
- 116.**Menke J, Michel E, Hillebrand S, von Twickel J, Jorch G:** Cross-spectral analysis of cerebral autoregulation dynamics in high risk preterm infants during the perinatal period. *Pediatric Research* 1997; 42(5): 690-9
- 117.**Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Madri JA:** Germinal matrix microvascular maturation correlates inversely with the risk period for neonatal intraventricular hemorrhage. *Brain Research. Developmental Brain Research* 1995; 84(1): 142-9
- 118.**Monod N, Pajot N, Guidasci S:** The neonatal EEG: Statistical and prognostic value in fullterm and preterm babies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 32: 529-544
- 119.**Monod N:** Activité électroencéphalographique normale du nouveau-né et du prématuré au cours des états de veille et de sommeil. *Rev. EEG Neurophysiol. Clin.* 1977; 3: 302-315
- 120.**Monod N:** The neonatal EEG: Statistical studies and prognostic value in fullterm and preterm babies. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1972; 32: 529-544
- 121.**Moore C, Flood C:** Hyperventilation in head injury does it do more harm than good? *Axone* 1993; 15(2): 30-33
- 122.**Mortality Statistic Branch, Division of Vital Statistics, National Center of Health Statistics, CDC:** Infant mortality - United States, 1991. *MMWR* 1993; 42:926
- 123.**Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, et.al.:** Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J. Neurosurg.* 1991; 75(5): 731-739

124. **Müller AM, Morales C, Briner J, Baenziger O, Duc G, Bucher HU:** Loss of CO₂ reactivity of cerebral blood flow is associated with severe brain damage in mechanically ventilated very low birth weight infants. *Europ J Paediatr Neurol* 1997; 1(5-6): 157-63
125. **Nelson MD, Gonzales-Gomez I, Gilles FH:** The search for human telencephalic ventriculofugal arteris. *AJNR* 1991; 12: 215-222
126. **Norberg K:** Changes in the cerebral metabolism induced by hyperventilation at different blood glucose levels. 1976; 26:353-359
127. **Nunes ML, Da Costa JC, Moura-Ribeiro MV:** Polysomnographic quantification of bioelectrical maturation in preterm and fullterm newborns at matched conceptional ages. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1997; 102(3): 186-91
128. **Oakson G, Steriade M:** Slow rhythmic rate fluctuations of cat midbrain reticular neurons in synchronized sleep and wakening. *Brain Res.* 1982; 247:277-288
129. **Oakson G, Steriade M:** Slow rhythmic oscillations of EEG slow-wave amplitudes and their relations to midbrain reticular discharge. *Brain Res.* 1983; 269:386-390
130. **O'Brien MJ, Lems YL, Prechtl HFR:** Transient flattenings in the EEG of newborns - a benign variation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1987; 76:16-26
131. **Oka A, Belliveau MJ, Rosenberg PA:** Vulnerability of oligodendroglia to glutamate: Pharmacology, mechanisms and prevention. *J. Neurosci.* 1993; 13: 1441-1453
132. **Ornstein M, Ohlsson A, Edmonds J, Asztalos E:** Neonatal follow-up of very low birthweight / extremely low birthweight infants to school age: A critical overview. *Acta Paediatr. Scand.* 1991; 80: 741-748
133. **Paneth N, Rudelli R, Monte W:** White matter necrosis in very low birth weight infants: Neuropathologic and ultrasonographic findings in infants surviving six days or longer. *J. Pediatr.* 1990; 116:975-984
134. **Pannier JL, Leusen I:** Circulation to the brain of the rat during acute and prolonged respiratory changes in the acid-base balance. *Pflügers Arch.* 1973; 338: 347-359.
135. **Pape KE, Wigglesworth JS:** Hemorrhage, Ischemia and the Perinatal Brain. Philadelphia. JB Lippincott. 1979
136. **Papile LA, Rudolph A, Heymann MA:** Autoregulation of cerebral blood flow in the preterm fetal lamb. *Pediatr. Res.* 1985; 19: 159-161

- 137.**Patel VM, Maulsby RL:** How hyperventilation alters the electroencephalogram. A review of controversial viewpoints emphasizing neurophysiological mechanisms. *J. Clin. Neurophysiol.* 1987; 4(2):101-120
- 138.**Paulson OB, Strandgaard S, Edvinson L:** Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 1990; 2:161-192
- 139.**Peabody JL, Emery JR:** Hyperventilation reduced cerebral blood flow velocity in newborns. *Pediatric Research* 1985; 19:356A.
- 140.**Pearlman J, McMennamin JB, Volpe JJ:** Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309:204-209
- 141.**Pearlman J, Volpe JJ:** Intraventricular hemorrhage in extremely small premature infants. *Am J Dis Child* 1987; 62: 379-384
- 142.**Perlman JM, Risser R, Broyles RS:** Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant: associated risk factors. *Pediatrics* 1996; 97(6 Pt 1): 822-7
- 143.**Poulson OB, Olesen J, Christensen MS:** Restoration of autoregulation of cerebral blood flow by hypocapnia. *Neurology* 1972; 22:286-293
- 144.**Powell TG, Pharoah POD, Cooke RWI:** Survival and morbidity in a geographically defined population of low birthweight infants. *Lancet* 1986 I: 539-543
- 145.**Prechtl HFR:** The behavioral states of the newborn (a review). *Brain Research* 1974; 76:185-212
- 146.**Procaccio F:** Continuous monitoring of brain electrical activity as a guide to treatment of acute brain lesion. *Minerva Anesthesiol.* 1993; 59(11): 577-580
- 147.**Pryds O, Greisen G, Johansen KH:** Indomethacin and cerebral blood flow in premature infants treated for patent ductus arteriosus. *Eur. J. Pediatr.* 1988; 147:315-316
- 148.**Pryds O, Greisen G, Friis-Hansen B:** Compensatory increase of CBF in preterm infants during hypoglycaemia. *Acta Paediatr. Scand.* 1988; 77:632-637
- 149.**Pryds O, Greisen G, Lou H:** Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J. Pediatr.* 1989; 115: 638-645
- 150.**Pryds O, Andersen GE, Friis-Hansen B:** Cerebral blood flow reactivity in spontaneously breathing preterm infants shortly after birth. *Acta Paediatr. Scand.* 1990; 79: 391-96

- 151.**Pryds O, Greisen G, Lou H:** Vasoparalysis associated with brain damage in asphyxiated term infants. J. Pediatr. 1990; 117: 119-125
- 152.**Pryds O, Greisen G, Skov LL:** Carbon dioxide-related changes in cerebral blood flow volume and cerebral blood flow in mechanically ventilated preterm neonates: Comparison of near red infrared spectrophotometry and ¹³³Xenon clearance. Pediatr, Res. 1990; 27: 445-449
- 153.**Pryds O, Greisen G:** Preservation of single flash visual evoked potentials at very low cerebral oxygen delivery in sick, newborn, preterm infants. Pediatr Neurol 1990; 6:151-158
- 154.**Pryds O:** Control of cerebral circulation in the high risk neonate. Ann. Neurol. 1991; 30: 321-329
- 155.**Rakic P , Sidman RL:** Supraviral DNA synthesis in the developing human and mouse brain. J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1968; 27: 246-276
- 156.**Rakic P:** Defects of neuronal migration and the pathogenesis of cortical malformations. Prog. Brain. Res. 1988; 73: 15-37
- 157.**Rakic P:** Limits of neurogenesis in primates. Science 1985; 227: 1054-1056
- 158.**Rakic P:** Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. J. Comp. Neurol. 1972; 145: 61-83
- 159.**Rakic P:** Neuronal migration and contact guidance in the primate telencephalon. Postgrad. Med. J. 1978; 54: 25-40
- 160.**Rakic P:** Principles of neural cell migration. Experimentia 1990; 46: 882-891
- 161.**Rakic P:** Specification of cerebral cortical areas. Science 1988; 241: 170-176
- 162.**Rautonen J, Makela A, Boyd H, et.al.:** CRIB and SNAP: assessing the risk of death for preterm neonates. Lancet 1994; 343:1272
- 163.**Reddy SVR, Yaksh TL, Anderson RE, Sundt TM:** Effect in cat locus ceruleus lesions on the response of cerebral blood flow and cardiac output to altered paco₂. Brain res. 1986; 365:278-286
- 164.**Reis DJ:** Central control of cerebral circulation and metabolism. In: McKenzie ET, Seylaz J, Bes A, eds. Neurotransmitters and the cerebral circulation. New York, Raven Press, 1983.

- 165.**Reis DJ, Iadecola C, Nakai M:** Control of cerebral blood flow and metabolism by intrinsic neural systems in brain. In: Plum F, Pulsinelli W, eds. Cerebrovascular diseases. New York, Raven Press, 1985.
- 166.**Reivich M, Brann AW, Shapiro H, Rawson J, Sano N:** reactivity of cerebral vessels to CO₂ in the newborn rhesus monkey. Eur. Neurol. 1972; 6:132-136
- 167.**Reuter JH, Disney TA:** Regional cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen during hyperventilation in the newborn dog. Pediatric Research 1986; 20: 1102-1106
- 168.**Riikonen R, Raumavirta S, Sinivuori E, Seppälä T:** Changing pattern of cerebral palsy in the southwest region of Finland. Acta Paediatr Scand 1989; 78:581-587
- 169.**Rorke LB:** Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. Brain Pathol 1992; 2:211-221
- 170.**Rorke LB:** Anatomical features of the developing brain implicated in pathogenesis of hypoxic-ischemic injury. Brain Pathol 1992; 2:211-221
- 171.**Rorke LB:** Pathology of perinatal brain injury. New York. Raven Press, 1982
- 172.**Rosenberg AA , Harris AP, Koehler RC:** Role of O₂-hemoglobin affinity in the regulation of cerebral blood flow in fetal sheep. Am. J. Physiol. 1986; 251:H56-H62
- 173.**Rosenberg AA:** Response of the Cerebral Circulation to Hypocarbica in Postasphyxia Newborn Lambs. Pediatric Research 1992; 32:537-541
- 174.**Rother M, Witte H, Griebach G, Zwiener U, Eiselt M:** EEG brain mapping in neonates - changes and limitations. In: Bartko D, Turcani P (eds.): New trends in neuroimaging and brain mapping. John Libbey & Comp.. Ltd. London 1989
- 175.**Ruiz MDP, LeFever JA, Hakason DO:** Early development of infants of birthweight less than 1000 grams with reference to mechanical ventilation in newborn period. Pediatrics 1981; 68: 330-335
- 176.**Sachs L:** Angewandte Statistik. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1992, Seite 410 ff.
- 177.**Sawaguchi H, Ogawa T, Takano T, Sato KI:** Developmental changes in electroencephalogram for term and preterm infants using an autoregressive model. Acta Paediatrica Japonica 1996; 38(6): 580-9

178. **Screamin OU, Rubenstein EH, Sonnenschein RR:** Cerebral CO₂ reactivity: role of a cholinergic mechanism modulated by anesthesia. *Stroke* 1978; 9:160-165
179. **Screamin AME, Sreamin OU:** Physostigmin-induced cerebral protection against hypoxia. *Stroke* 1979; 10:142-143
180. **Shalit MN, Reinmuth OM, Shimojyo S, Scheinberg P:** Carbon dioxide and cerebral circulatory control. II. The intravascular effect. *Archives of Neurology*. 1967; 17:337-341
181. **Shalit MN, Reinmuth OM, Shimojyo S, Scheinberg P:** Carbon dioxide and cerebral circulatory control. III. The effects on brain stem lesions. *Archives of Neurology*. 1967; 17:342-353
182. **Shapiro HM, Greenberg JH, Van Horn Naughton H, Reivich M:** Local cerebral blood flow sensitivity to carbon dioxide in newborn and adult dogs. *Acta Neurol. Scand. [Suppl]* 1977; 64:426-427
183. **Shapiro HM, Greenberg JH, Van Horn Naughton H, Reivich M:** Heterogeneity of local cerebral blood flow -PaCO₂ sensitivity in neonatal dogs. *J. Appl. Physiol.* 1980; 49:113-118
184. **Sheppard AM, Hamilton SK, Pearlman AL:** Changes in the distribution of extracellular matrix components accompany early morphogenetic events of mammalian cortical development. *J. Neurosci.* 1991; 11: 3928-3942
185. **Sherwin I:** Differential effects of hyperventilation on the excitability of intact and isolated cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1965; 18:599-607
186. **Sherwin I:** Alterations in the non-specific cortical afference during hyperventilation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1967; 23:532-538
187. **Sherwin I:** Hyperventilation: mode of action and application in electroencephalography. *American Journal of EEG Technology* 1984; 24:201-211
188. **von Siebenthal K, Beran J, Wolf M, Keel M, Dietz V, Kundu S, Bucher HU:** Cyclical fluctuations in blood pressure, heart rate and cerebral blood volume in preterm infants. *Brain and Development* 1999; 21(8): 529-34
189. **Siejö BK:** Cerebral circulation and metabolism. *J. Neurosurgery* 1984; 60: 883-908
190. **Skippen P, Seear M, Proskitt K, Kestle J, et. al.:** Effect of hyperventilation on regional cerebral blood flow in head injured children. *Crit. Care Clin.* 1997; 25(8): 1402-1409

- 191.**Skov L, Bell A, Greisen G:** Surfactant administration and the cerebral circulation. *Biol Neonate* 1992; 61 Suppl 1: 31-6
- 192.**Skov L, Hellstrom-Westas L, Jacobsen T, Greisen G, Svenningsen NW:** Acute changes in cerebral oxygenation and cerebral blood volume in preterm infants during surfactant treatment. *Neuropediatrics* 1992; Jun; 23(3): 126-30
- 193.**Slater P, McConnell S, D'Souza S, Barson A:** Postnatal changes in N-methyl-D-aspartate receptor binding and stimulation by glutamate and glycine of [3H]-MK-801 binding in human temporal cortex. *British Journal of Pharmacology* 1993; 108:1143-1149
- 194.**Snead OC:** GABA_B mediated mechanisms in the gamma-hydroxy-butyric acid model of absence seizures: ontogeny studies. *Developmental Brain Research* 1996;
- 195.**Spehlmann R:** EEG Primer Elsevier Verlag, Amsterdam, 1991, Seite 221ff.
- 196.**Staudt F, Howieson J, Benda GI, Engel RC:** EEG bei Neugeborenen mit intrakraniellen Blutungen: ein Vergleich mit klinischen Befunden und CT-Scan. *Z. EEG-EMG* 1982; 12:161-172
- 197.**Steriade M, Ropert N, Kisikis A, Oakson G:** Ascending activating neuronal networks in midbrain reticular core and related rostral systems. In: Hobson JA, Brazier MAB, eds. *The reticular formation revisited*. New York. Raven Press 1980
- 198.**Steriade M:** Cellular mechanisms of wakefulness and slow wave sleep. In: Mayes A, ed. *Sleep mechanisms and functions in humans and animals*. Workingham, Berkshire: Van Nostrand Reinhold (U.K.) Co. Ltd. 1983:161-216
- 199.**Steriade M:** Basic mechanisms of sleep generation. *Neurology* 1992; 42 (7 Suppl 6):9-17
- 200.**Szymonowicz W, Walker AM, Yu VY:** Regional cerebral blood flow after hemorrhagic hypotension in the preterm, near-term, and newborn lamb. *Pediatric Research* 1990; 28: 361-366
- 201.**Takahashi T, Nowakowski RS, Caviness VS:** Cell cycle parameters and patterns of nuclear movements in the neocortical proliferative zone of the fetal mouse. *J. Neurosci.* 1993; 13: 820-833
- 202.**Takahashi T, Nowakowski RS, Caviness VS:** Mode of cell proliferation on the developing mouse neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 9: 375-379

- 203.**Takashima S, Becker LE, Chan FW:** Retardation of neuronal maturation in premature infants compared with term infants of the same conceptional age. *Pediatrics*. 1982; 69: 33-39
- 204.**Takashima S, Miro T, Houdou S:** Relationship between periventricular hemorrhage, leukomalacia and brainstem lesion in prematurely born infants. *Brain Dev*. 1989; 11:121-124
- 205.**Takashima S, Mito T:** Neuronal development in the medullary reticular formation in sudden infant death syndrome and premature infants. *Arch. Neurol*. 1985; 16: 76-79
- 206.**Takashima S, Tanaka K:** Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch. Neurol*. 1978; 35:11-16
- 207.**Takashima S, Tanaka K:** Microangiopathy and vascular permeability of the subependymal matrix in the premature infant. *Can. J. Neurol. Sci*. 1978; 5:45-50
- 208.**Takashima S:** Pathology on neonatal hypoxic brain damage and intracranial hemorrhage. Factors important in their pathogenesis. In Fukuyama Y., Arima M., Maekawa K., eds.: *International Congress Series No.: 6579, Child Neurology*. Amsterdam, Excerpta Medica 1982
- Takashima S, Iida K, Deguchi K :** Periventricular leukomalacia, glial development and myelination. *Early Human Development* 1995; 43 (2): 177-84
- Teberg AJ, Wu PYK, Hodgeman JE:** Relation of prenatal, perinatal and postnatal factors to outcome of infants with birthweight < 1500g. *Pediatr Res* 1980; 14: 429-439
- 209.**Teplin SW, Burchinal M, Johnson-Martin N, Humphry RA, Kraybill EN:** Neurodevelopmental health and growth status at age 6 years of children with birth weights less than 1001grams . *J. Pediatr*. 1991; 118: 768-777.
- 210.**Tharp BR, Cukier F:** The prognostic value of electroencephalogram in premature infants. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 51: 219-236
- 211.**Tharp BR, Scher MS, Clancy RR:** Serial EEGs in Normal and Abnormal Infants with Birth Weights Less than 1200 Grams - A Prospective Study with Long Term Follow-Up. *Neuropediatrics* 1989; 20: 64-72

- 212.**Tharp BR:** Serial EEGs in Normal and Abnormal Infants with Birth Weights Less than 1200 Grams - A Prospective Study with Long Term Follow-Up. *Neuropediatrics* 1989; 20: 64-72
- 213.**Tharp BR:** The prognostic value of the EEG on premature infants. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1981; 51: 219-236
- 214.**Tharp BR:** The electroencephalographic aspects of ischemic-hypoxic encephalopathy and intraventricular hemorrhage. In: *Neonatal Brain and Behavior*. Yabuuchi H, Watanabe H, Okada S (Hrsg.) University of Nagoya Press, Nagoya 1987; 71-85
- 215.**Tirosh E, Rabino S:** Physiotherapy for children with cerebral palsy: Evidence for its efficiency. *Am. J. Dis. Child.* 1989; 143: 552-555
- 216.**Torres F, Anderson C:** The EEG of the human newborn. *J. Clin. Neurophysiol.* 1985; 2: 89-103
- 217.**Tukey JW:** *Exploratory Data Analysis. Limited Preliminary Ed.* Addison-Wesley Publishing, Reading, MA 1970.
- 218.**Turnbull JD:** Early intervention for children at risk for cerebral palsy. *Am. J. Dis. Child.* 1993; 147: 54-59
- 219.**Tyszczuk L, Meek J, Elwell C, Wyatt JS:** Cerebral blood flow is independent of mean arterial blood pressure in preterm infants undergoing intensive care. *Pediatrics*, 1998; 102(2 Pt 1): 337-41
- 220.**Van der Worp HB, Kraaier V, Wieneke GH, Van Huffelen AC:** Quantitative EEG during progressive hypocarbia and hypoxia. Hyperventilation induced EEG changes reconsidered. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1991; 79:335-341
- 221.**Van Rijen PC, Luyten PR, Berkelbach van der Sprengel JW, Kraaier V, Van Huffelen AC, Tulleken CAF, Hollander JA:** ¹H and ³¹P NMR measurement of cerebral lactate high energy phosphate levels and pH in humans during voluntary hyperventilation associated with EEG, capnographic and Doppler findings. *Magn. Reson. Med.* 1989; 10: 182-193
- 222.**Van Rijen PC, Luyten PR, Kraaier V, Van Huffelen AC, van der Worp HB, Tulleken CAF, Hollander JA:** ¹H and ³¹P NMR studies of human cerebral blood flow and hyperventilation induced reduction of cerebral blood flow. In *Proc. 9th Annual Meeting Soc. Magnetic Resonance in Medicine* 1990; II:987

- 223.**Vannucci RC:** Cerebral metabolism in newborn dogs during reversible asphyxia. *Ann. Neurol.* 1977; 1:528-534
- 224.**Veen S, Ens-Dokkum MH, Schreuder AM, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys J:** Impairments, disabilities and handicaps of very preterm and very low birthweight infants at five years of age. From the Collaborative project on preterm and small for gestational age infants (POPS) in the Netherlands. *Lancet* 1991; 338: 33-36
- 225.**Versmold HT, Kitterman JA, Phibbs RH:** Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in infants with birth weight between 610 to 4,220 grams. *Pediatrics* 1981; 67: 607-613
- 226.**Vohr B, Allan WC, Scott DT, Katz KH, Schneider KC, Makuch RW, Ment LR:** Early-onset intraventricular hemorrhage in preterm neonates: incidence of neurodevelopmental handicap. *Seminars in Perinatology* 1999; 23(3): 212-7
- 227.**Volpe JJ:** Brain injury in the Premature Infant - Current Concepts of Pathogenesis and Prevention. *Biol Neonate* 1992; 62:231-242
- 228.**Volpe JJ:** Pathophysiology of perinatal hypoxic / ischemic brain injury. *Can. Med. Assoc. J.* 1988; Suppl: 38-48
- 229.**Volpe JJ:** Intraventricular Hemorrhage in the Premature Infant - Current Concepts. Part I. *Ann Neurol* 1989; 25: 3-11
- 230.**Volpe JJ:** Chapter 9: Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Clinical Aspects In: Volpe JJ, *Neurology of the Newborn* 3rd edn. W.B. Saunders Company 1995, Philadelphia, pp 346
- 231.**Volpe JJ:** Subplate neurons--missing link in brain injury of the premature infant? *Pediatrics* 1996; 97(1): 112-3
- 232.**Volpe JJ:** Brain injury in the premature infant - from pathogenesis to prevention. *Brain and Development* 1997; 19(8): 519-34
- 233.**Volpe JJ:** Brain injury in the premature infant: overview of clinical aspects, neuropathology, and pathogenesis. *Seminars in Pediatric Neurology* 1998; 5(3): 135-51
- 234.**Volpe JJ:** Neurologic outcome of prematurity. *Archives of Neurology* 1998; 55(3): 297-300

235. **Wardle SP; Yoxall CW; Weindling AM:** Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 1999; 20(2): 272-9
236. **Watanabe K, Miyazaki S:** Behavioral state cycles, background EEGs and prognosis of newborns with perinatal hypoxia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 49: 618-625
237. **Watanabe K, Hakamada S, Kuroyanagi MM:** Electroencephalographic study of intraventricular hemorrhage in the preterm newborn. *Neuropediatrics* 1983; 14:225-230
238. **Watanabe K, Hayakawa F, Okumura A:** Neonatal EEG: a powerful tool in the assessment of brain damage in preterm infants. *Brain and Development* 1999; 21(6): 361-72
239. **Wiesel TN:** Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature*. 1982; 299: 583-591
240. **Wiswell TE, Graziani LJ, Kornhauser MS, Stanley C, Merton DA, McKee L, Spitzer AR:** Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1996; 98(5): 918-24
241. **Witte H, Glaser S, Rother M:** New spectral detection and elimination test algorithm of ECG and EOG artefacts in neonatal EEG recordings. *Med. & Biol. Eng. & Comput.* 1987; 25: 127-130
242. **Witte H, Griebach G, Krajca V, Rother M, Stallknecht K, Putsche P:** Möglichkeiten des Einsatzes der Diskreten Hilbert Transformation in der Biosignalanalyse - Nachweis der Effizienz durch Signalmodelle. *Medizintechnik* 1989; 29: 65-70
243. **Witte H, Zwiener U, Griebach G, Michels W, Hoyer D:** Power spectral mapping (PSM) of neonatal EEG-Progress by using intelligent instrumentation. In: Willems JL, Van Bommel JH, Michel J (eds.): *Progress in computer assisted function analysis*. North Holland Elsevier 1988; 351-356
244. **Wulbrand H, Schmitz-Hertzberg C, v. Zezschwitz HG, Schlobohm O, Mende W, Scharein E, Schulte FJ:** Kontinuierliche Frequenzanalyse des EEG bei Früh- und Neugeborenen. 88. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde. 1992
245. **Wulbrand H, Schmitz-Hertzberg C, Thobaben M, v. Zezschwitz HG, Hellwege HH:** EEG-Activity Suppression during ventilation in preterm infants as an indicator for increased risk for intracerebral complications. *Pediatric Research* 1995; 38(3) 462A

246. **Wulbrand H, Hertzberg C, Schlobohm O, Thobaben M, Hellwege HH, Bentele KHP:** EEG-Monitoring bei beatmeten Frühgeborenen mit einem erhöhten Risiko intracerebraler Komplikationen. In: Gross-Selbeck (Hrsg.), Aktuelle Neuropädiatrie 1995. Ciba-Geigy Verlag, Wehr, 1996, Seite 313 ff.
247. **Wulbrand H, McNamara F, Thatch BT:** Suppression of σ -Spindle Electroencephalographic Activity as a Measure of Transient Arousal after Spontaneous and Occlusion-Evoked Sighs and Startles. *Pediatric Research* 1998; 44(5):767-773
248. **Yamatani M, Konishi T, Murakami M, Okuda T:** Hyperventilation Activation on EEG Recording in Childhood. *Epilepsia* 1994; 35(6):1199-1203
249. **Young RSK, Yagel SK:** Cerebral Physiological and Metabolic Effects of Hyperventilation in the Neonatal Dog. *Annals of Neurology* 1984; 16:337-342.
250. **Younkin DP, Reivich M, Jaggi JL, Obrist W, Delivoria-Papadopoulos M:** Noninvasive method of estimating human newborn regional cerebral blood flow. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1982; 2: 415-420
251. **Younkin DP, Reivich M, Jaggi JL:** The effect of hematocrit and systolic blood pressure on cerebral blood flow in newborn infants. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1987; 7: 295-299
252. **Yu VYH, Loke HL, Bajak B, Szymonowicz W, Orgill AA, Astbury J:** Prognosis for infants born at 23 to 28 weeks' gestation. *Br Med J* 1986; 293: 1200-1203
253. **Yundt KD, Diringner MN:** The use of hyperventilation and its impact on cerebral ischaemia in the treatment of traumatic brain injury. *Crit. Care Clin.* 1997; 13(1): 163 -184

7 Anhang

Danksagung

Herrn Professor Dr.med. H.H. Hellwege danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit auf der neonatologischen Intensivstation des Universitätskrankenhauses Eppendorf.

Bei Herrn Dr. Henning Wulbrand, Projektleiter des DFG Projektes WU 171 1-1, danke ich für die stets kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Bei den weiteren wissenschaftlichen Mitarbeitern des DFG Projektes aus der Universitätskinderklinik des UKE Frau Dr. Maike Thobaben, Herrn Dr. Christoph Hertzberg, Herrn Hans Georg v. Zezschwitz sowie Herrn Professor Dr. K.H.P. Bentele als leitendem Oberarzt der neuropädiatrischen Abteilung der Universitätskinderklinik Eppendorf und weiterhin Herrn Dr. Werner Mende aus der Berliner Charité möchte ich mich für ihren jederzeit freundschaftlichen Rat, die intensive und kollegiale Zusammenarbeit und die vielen anregenden Diskussionen bedanken.

Herrn Professor Dr. J. Berger, Direktor des Instituts für Mathematik und Datenverarbeitung in der Medizin (IMDM) des Universitätskrankenhauses Eppendorf danken ich für die freundliche Unterstützung in der Durchführung der statistischen Berechnungen.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Professor F.J. Schulte, emer. Direktor der Universitätskinderklinik Eppendorf, für die freundliche Unterstützung in der Durchführung dieser Arbeit.

Ein besonderes Dankeschön für ihre bereitwillige Mitarbeit und das Verständnis dieser Arbeit gegenüber gilt den Eltern der kleinen Frühgeborenen und nicht zuletzt den Kindern, denen ich hiermit die besten Wünsche für ihre Zukunft auf den Weg geben möchte.

Lebenslauf

Otmar Schlobohm

geb. am 13. Januar 1967 in Hamburg

Mai 1985 High-School Graduation, Reading, Pennsylvania, USA

Mai 1987 Abitur am Heisenberg Gymnasium in Hamburg

Juli 1987 - Oktober 1988 Wehrdienst

Oktober 1988 - September 1995 Studium der Medizin in Hamburg

November 1995 Medizinisches Staatsexamen

Januar 1996 - Juni 1997 AIP in Hamburg, Abteilung für Kinderheilkunde,
Krhs. Mariahilf bei Chefarzt Herrn Dr.med. F. Baumann

August 1997 - November 1998 Assistenzarzt in der Abteilung für Kinderheilkunde, Krhs.
Mariahilf bei Chefarzt Herrn Dr.med. F. Baumann

Seit Dezember 1998 Assistenzarzt an der Universitäts-Kinderklinik Göttingen bei
Herrn Professor Dr.med. W. Schröter, Direktor der Kinderklinik