

Aus der Klinik für Neonatologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Amplituden-integriertes EEG bei extrem unreifen  
Frühgeborenen in den ersten 4 Lebenswochen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nora Bruns

aus Achim



Gutachter/in:     1. Prof. Dr. med. C. Bühner  
                          2. Priv.-Doz. Dr. Dipl. M. Keller  
                          3. Prof. Dr. med. C. Roll

Datum der Promotion: 3.6.2012



<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Frühgeburlichkeit	5
1.1.1	Hirnreifung und Hirnentwicklung im letzten Trimenon	6
1.1.2	Akutverlauf und Grenzbereich der Lebensfähigkeit	7
1.1.3	Pulmonale Komplikationen	9
1.1.4	Zerebrale Komplikationen	10
1.1.5	Infektionen	10
1.1.6	PDA	11
1.1.7	Meilensteine in der Entwicklung Frühgeborener	11
1.1.8	Langzeitverlauf und neurologisches Outcome	12
1.2	aEEG	13
1.2.1	Methode des aEEG	14
1.2.2	Interpretation des aEEGs	16
1.2.3	Normale aEEG-Aktivität bei Früh- und Reifgeborenen	20
1.2.4	Zerebrale Pathologien im aEEG	21
1.2.5	Extrakortikale Faktoren, die das aEEG beeinflussen	21
1.2.6	Technische Fehleranfälligkeit und Artefakte im aEEG	21
1.2.7	Burdjalov-Score	23
1.3	Neobrain-Studie	23
1.4	Aufgabenstellung und Hypothese	24
<b>2</b>	<b>Patienten und Methode</b>	<b>25</b>
2.1	Patienteneinschluss	25
2.2	aEEG-Aufzeichnung	25
2.2.1	Aufzeichnungszeitpunkte und -methode	25
2.2.2	Funktionsweise des aEEG-Monitors	26
2.3	Auswertung	26
2.3.1	Burdjalov-Score	26
2.3.2	Untere Amplitude	28
2.3.3	Klinische und Outcome-Parameter	29
2.3.4	Ausschluss von aEEGs	30
2.4	Statistische Analyse und Darstellung der Ergebnisse	30
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>32</b>
3.1	Normwerte für Burdjalov-Score und untere Amplitude	37
3.1.1	Burdjalov-Score und postnatales Alter	38
3.1.2	Burdjalov-Score und korrigiertes Gestationsalter	40



3.1.3	Untere Grenzamplitude und postnatales Alter.....	41
3.1.4	Untere Grenzamplitude und korrigiertes Gestationsalter.....	43
3.1.5	Lineare Regressionsanalyse: Burdjalov-Score und untere Amplitude.....	44
3.2	Burdjalov-Score und untere Amplitude in Zusammenhang mit klinischen Parametern	45
3.2.1	Perinatale Infektion .....	45
3.2.2	Bronchopulmonale Dysplasie.....	45
3.2.3	Persistierender Ductus arteriosus.....	45
3.3	Burdjalov-Score und untere Amplitude im korrigierten Alter von 27/28 Wochen und	
	Entwicklungsmeilensteine.....	49
4	Diskussion .....	50
4.1	Normwerte nach korrigiertem Gestationsalter und postnataler Verlauf .....	51
4.1.1	aEEG-Score nach Burdjalov (Burdjalov-Score).....	51
4.1.2	Untere Amplitude.....	56
4.1.3	Unilaterale vs. Interparietale Ableitungen .....	58
4.2	Klinische Parameter .....	59
4.2.1	Perinatale Infektion .....	59
4.2.2	BPD.....	61
4.2.3	PDA .....	62
4.2.4	Zusammenschau der Ergebnisse klinische Parameter.....	64
4.3	Postkonzeptionelles Alter bei Entlassung und Entwicklungsmeilensteine .....	65
4.4	Entwicklungsneurologische Untersuchungen .....	66
4.5	Technische Probleme .....	66
4.6	Methodische Probleme und kritische Betrachtung der Ergebnisse:.....	68
5	Zusammenfassung .....	70
6	Abkürzungsverzeichnis .....	73
7	Abbildungsverzeichnis.....	73
8	Tabellenverzeichnis .....	74
9	Literaturverzeichnis.....	76
10	Lebenslauf .....	80
11	Selbstständigkeitserklärung .....	82
12	Danksagung.....	83



## 1 Einleitung

### 1.1 Frühgeburtlichkeit

12.870.000. So viele Neugeborene wurden nach WHO-Schätzungen im Jahr 2005 weltweit zu früh geboren [1]. Als zu früh wird jede Geburt vor der vollendeten 37. Schwangerschaftswoche (SSW) bezeichnet [2]. Der Anteil der Frühgeburten an allen Lebendgeburten liegt weltweit etwa bei 9,6% [1]. In Deutschland und Europa beträgt die Frühgeburtsrate etwa 6,4%, mit steigender Tendenz in den letzten Jahren [1, 3, 4]. Knapp 2% aller Geburten geschehen vor der vollendeten 33. Schwangerschaftswoche (SSW), diese Kinder gelten als sehr unreife Frühgeborene (FG) [5]. 0,4% aller Kinder werden als extrem unreife FG (vor der vollendeten 28. SSW) geboren [6].

Die häufigsten Auslöser einer Frühgeburt sind spontane vorzeitige Wehentätigkeit, Mehrlingsschwangerschaft, mütterliche oder fetale Infektionen, vorzeitiger Blasensprung, Schwangerschaftshypertonus, vorgeburtliche Blutung und intrauterine Wachstumsrestriktion [2, 7]. Risikofaktoren für Frühgeburtlichkeit liegen in der geburtshilflichen Vorgeschichte, dem sozioökonomischen Status der Mutter, sowie demografischen und morphologischen Faktoren der Mutter [8].

In den letzten Jahren hat sich die Überlebensrate auch von sehr unreifen Frühgeborenen zunehmend gebessert. Dennoch haben diese Kinder weiterhin ein hohes Risiko für Folgekrankheiten, die auch über die Neonatalperiode hinausreichen [9]. Deshalb liegt der Schwerpunkt der perinatalen Interventionen mittlerweile in der Entwicklung und Umsetzung von Präventionsmaßnahmen für Langzeitschäden, allen voran die Verhinderung neurologischer Schäden [9].

Zur klinischen Überwachung der zerebralen Funktion während der Akutphase kommt auf neonatologischen Intensivstationen zunehmend der sogenannte „Cerebral Function Monitor“ zum Einsatz, der ein amplituden-integriertes Elektroenzephalogramm (aEEG) aufzeichnet [10]. Das aEEG ist ein modifiziertes Elektroenzephalogramm (EEG), mit dessen Hilfe die Hirnaktivität über einen Zeitraum von Stunden bis Tagen kontinuierlich überwacht werden kann. So können bei Kindern mit neurologischen Erkrankungen pathologische Hirnstrommuster erkannt werden. Bei reifen Neugeborenen findet diese Technik bereits breiten Einsatz zur Überwachung nach Geburtsasphyxie [11]. Bei Frühgeborenen ist der diagnostische und prognostische Wert



des aEEG noch nicht hinreichend geklärt, der Klärung dieser Frage gehen verschiedene Forscher nach.

### 1.1.1 Hirnreifung und Hirnentwicklung im letzten Trimenon

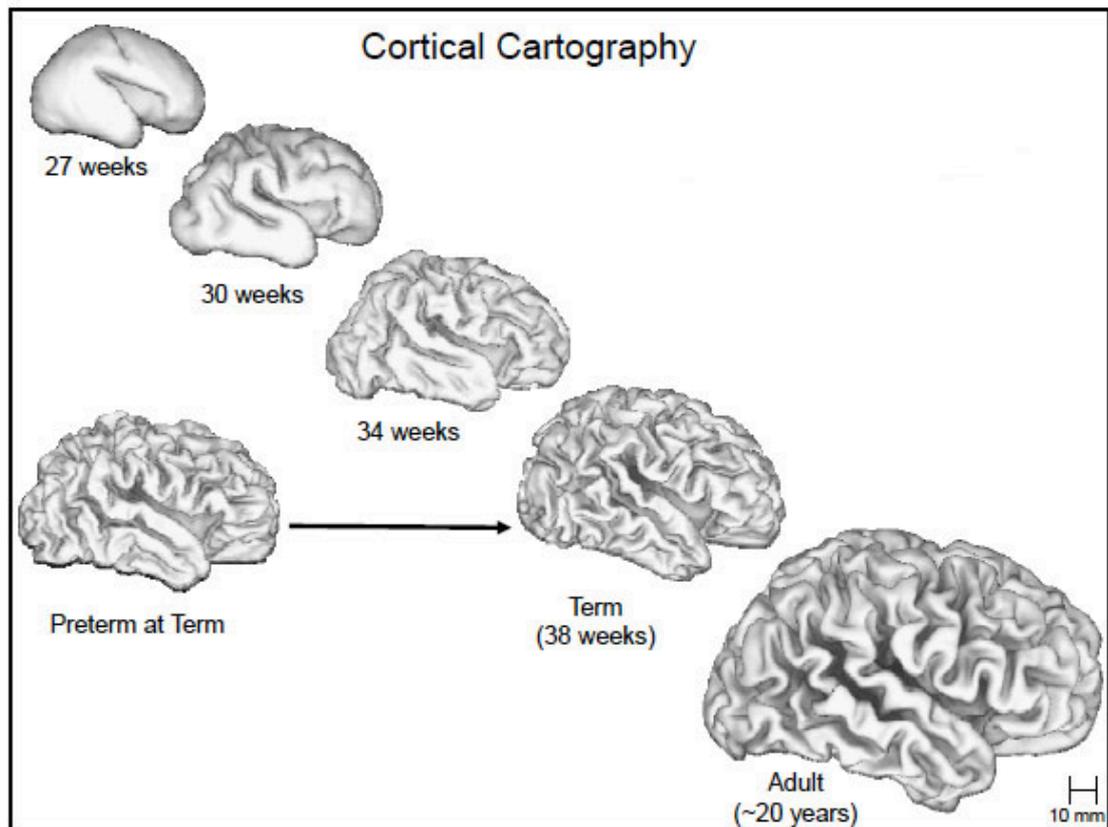
Nachdem in der Embryonalperiode die menschlichen Organe angelegt werden, dienen die beiden letzten Trimena im Wesentlichen dem Wachstum der Organe und ihrer Reifung. Am meisten Zeit für ihre Entwicklung benötigen die Lunge und das Gehirn. So ist die Zeit zwischen der 24. und 40. Gestationswoche durch schnelle und komplexe Entwicklungsvorgänge des menschlichen Gehirns gekennzeichnet [12]. Diese Entwicklung umfasst unter anderem die weiße Substanz, zwei Proliferationszonen und wichtige neuronale Strukturen wie den Thalamus, die Basalganglien und die Großhirnrinde [13]. Aufgrund der Schnelligkeit und Komplexität dieser Entwicklungen sind diese Strukturen besonders vulnerabel gegenüber exogenen und endogenen Noxen wie Ischämie, Entzündung, Exzitotoxizität und freien Radikalen [12]. Die beiden Letztgenannten werden in wesentlichem Ausmaß durch Mikroglia vermittelt, die ihre größte Ausdehnung im dritten Trimenon hat und auf diese Weise die weiße Substanz des unreifen Gehirns in besonderem Maße zu schädigen vermag [12, 14].

Die wichtigsten Reifungsvorgänge umfassen unter Anderem die aktive Vermehrung von Projektions-, Assoziations- und Kommissurenfasern in den periventriculär gelegenen Regionen [13]. Diese stark vaskularisierten Zonen werden als Germinationsmatrix bezeichnet und sind ein typischer Ausgangspunkt intrazerebraler Blutungen bei Frühgeborenen [15]. (Siehe auch Abschnitt 1.1.4.)

Die Dicke des zerebralen Kortex vervierfacht sich in der Zeit zwischen der 28. und 40. SSW, verbunden mit einem starken Wachstum der Kortexoberfläche und einer Zunahme der Gyrierung [13]. Dies geschieht durch Einwanderung von Neuronen in den Kortex aus der Subplate. Die Subplate ist eine transiente Zellpopulation unterhalb der kortikalen Platte, die ihre größte Ausdehnung zwischen der 24. und 32. SSW hat, und deren Entwicklung eng mit der Entwicklung der Großhirnrinde, von tiefen Kernstrukturen und Axonen verbunden ist [12, 13]. Im Alter von 27-30 SSW ist sie 4 bis 5 mal so dick wie die kortikale Platte [13]. Zwischen der 32. und 36. SSW nimmt sie allmählich an Dicke ab, der Kortex an Dicke zu [13]. Auch in der Schädelsonographie und in der MRT sind diese Veränderungen nachweisbar: Die



zunächst weitgehend glatte Hirnoberfläche erfährt eine zunehmende Gyrierung, bis sie am Termin der eines reifen Neugeborenen entspricht (siehe Abbildung 1).



**Abbildung 1:** Diese Abbildung zeigt die Entwicklung von Größe und Gyrierung des menschlichen Gehirns ab einem Gestationsalter von 27 SSW bis zum Alter von 20 Jahren. Zur Verfügung gestellt von Inder, Van Essen, Neil Laboratory, Washington University in St Louis, St Louis MO, USA.

### 1.1.2 Akutverlauf und Grenzbereich der Lebensfähigkeit

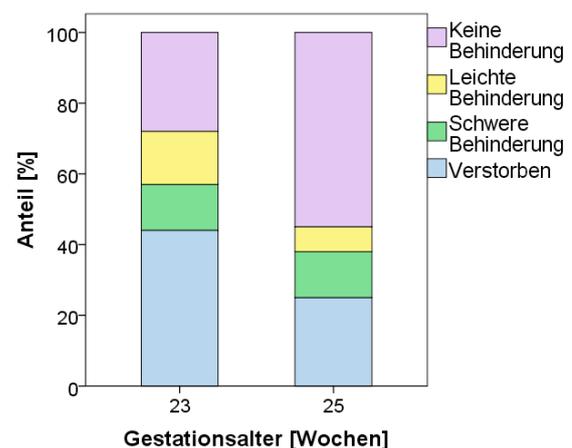
Die Gesundheit des Frühgeborenen ist durch eine Reihe akuter und chronischer Erkrankungen bedroht. Hierzu zählen unter anderem das Atemnotsyndrom Frühgeborener (RDS), Infektionen, ein persistierender Ductus arteriosus Botalli (PDA), intraventrikuläre Hämorrhagien (IVH), periventrikuläre Leukomalazie (PVL), Retinopathia praematurorum (ROP), nekrotisierende Enterokolitis (NEC) und bronchopulmonale Dysplasie (BPD) [16]. Je nach Schwangerschaftsalter bei Geburt und den auftretenden Komplikationen hat die Frühgeburtlichkeit einen bis zu mehrmonatigen Krankenhausaufenthalt zur Folge [6]. Schwerwiegende neurologische Folgen der Frühgeburtlichkeit und ihrer Komplikationen sind die infantile Zerebralparese und psychomentele Retardierung bis hin zu geistiger Behinderung. Je



unreifer das Frühgeborene bei der Geburt war, desto höher ist das Risiko für eine dieser Erkrankungen.

Durch den medizinischen Fortschritt konnten die Überlebensraten insbesondere extrem unreifer Frühgeborener in den letzten Jahren stark verbessert werden [9]. Der Grenzbereich der Lebensfähigkeit und die in diesem Bereich medizinisch sinnvollen Interventionen werden kontrovers diskutiert. Die Grenze der Lebensfähigkeit liegt momentan bei einem Schwangerschaftsalter von etwa 22 bis 25 Wochen, beziehungsweise bei einem Geburtsgewicht von etwa 400 bis 750 Gramm [17]. Die Überlebensraten und das neurologische Outcome extrem unreifer Frühgeborener

hängen laut Tyson et al. [18] unter anderem vom Gestationsalter ab: bei extrem unreifen Frühgeborenen im Alter von 22-25 SSW, waren nach 18-22 Monaten 44% aller Kinder mit einem GA von 23 Wochen verstorben, 57% waren verstorben oder hatten eine schwere Behinderung, und 72% waren verstorben oder hatten eine Behinderung. In der Gruppe der Kinder mit einem GA von 25 Wochen waren 25% verstorben, 38% waren



**Abbildung 2:** Überlebensraten und Outcome extrem unreifer FG nach Tyson.

verstorben oder hatten eine schwere Behinderung, 45% waren verstorben oder hatten eine Behinderung. Diese Zahlen können dazu verleiten, eine Therapie bei Kindern dieses Schwangerschaftsalter für nicht sinnvoll zu erachten; sie bedeuten andererseits aber auch, dass die Hälfte aller überlebenden Kinder mit einem GA von 23 Wochen später an keinerlei Behinderung leidet. Bei 25 SSW sind es sogar zwei Drittel der überlebenden Kinder. Siehe auch Abbildung 2.

In der Charité Campus Virchow Klinikum lagen die Überlebensraten von 2004 bis 2008 bei 22% im Alter von 23 SSW, 72% bei 24 SSW und 86% bei 25 SSW. Ab 26 SSW überlebten über 90% aller Kinder. Je nach Geburtsgewicht lagen die Überlebensraten bei 29% bei Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 500 g, 69% bei 500-749 g und 92% bei 750-999 g [19]. Ab 1000 g überlebten über 95% der Kinder. Siehe Abbildung 3.

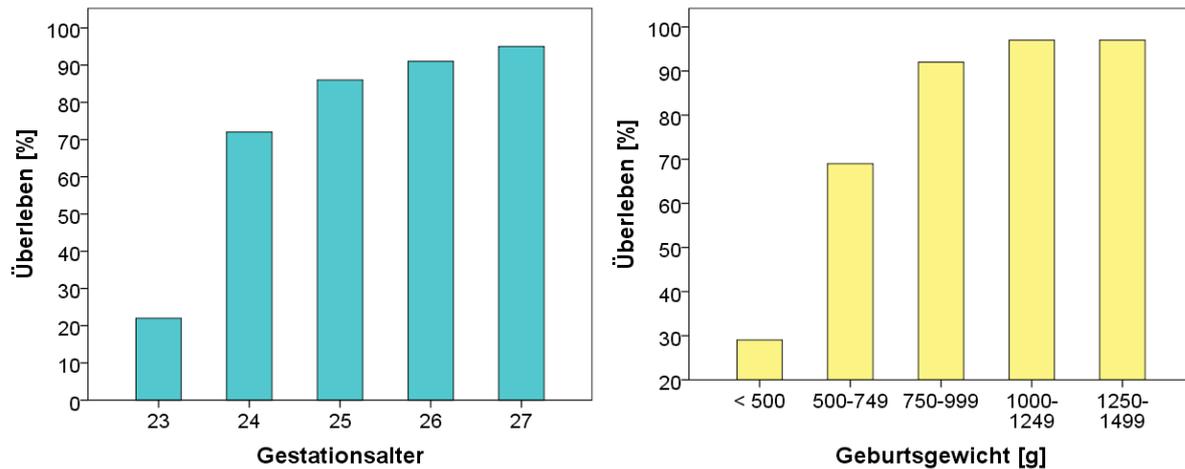


Abbildung 3: Überleben nach Gestationsalter und Geburtsgewicht in der Charité CVK 2004-2008

### 1.1.3 Pulmonale Komplikationen

Die Lungenunreife ist eines der bedeutendsten Probleme bei sehr unreifen Frühgeborenen; respiratorische Komplikationen bei Frühgeborenen gehören zu den wichtigsten Faktoren der Säuglingssterblichkeit und Morbidität [20]. Das Atemnotsyndrom, das durch einen Mangel an Surfactant in der unreifen Lunge hervorgerufen wird und vor Allem vor der vollendeten 30.-32. Schwangerschaftswoche auftritt, ist eine der Hauptursachen der Morbidität und Mortalität von Frühgeborenen [20]. Über Schwankungen des zerebralen Blutflusses stellt das RDS einen Risikofaktor für eine intraventrikuläre Hämorrhagie dar [15]. Das Risiko für die Entstehung eines RDS und somit auch das Risiko einer IVH kann heutzutage durch verschiedene Maßnahmen gesenkt werden: suffiziente maschinelle Beatmung, pränatale Lungenreifeinduktion mit Kortikosteroiden sowie exogene Surfactantgabe [20].

Doch trotz dieser erfreulichen Entwicklungen ist in den letzten Jahren das Risiko einer bronchopulmonalen Dysplasie bei Frühgeborenen weiter gestiegen. Sie ist die wichtigste Langzeitkomplikation des RDS und definiert als Bedarf an Atmungsunterstützung oder zusätzlichem Sauerstoff im Alter von 28 Tagen (milde BPD) beziehungsweise in einem korrigierten GA von 36 Wochen (schwere BPD) [21]. Eine mögliche Ursache für die steigende Inzidenz ist das zunehmende Überleben extrem unreifer Frühgeborener [20].

Mit zunehmender Schwere der BPD wird auch die neurologische Entwicklung des Kindes negativ beeinflusst [22]. Bereits um den errechneten Termin herum lassen sich



bei einigen Frühgeborenen mit einer schweren BPD EEG-Veränderungen nachweisen [23].

#### **1.1.4 Zerebrale Komplikationen**

Mit einer Inzidenz von 10% gehören schwere intraventrikuläre Blutungen zu den wichtigsten Komplikationen der Frühgeburtlichkeit [16]. Sie gehen typischerweise von der Germinationsmatrix aus, die bei Frühgeborenen besonders in den ersten 48 Lebensstunden sehr vulnerabel ist [15]. Im Verlauf der Schwangerschaft bildet sich die Germinationsmatrix langsam zurück, sodass praktisch nur Frühgeborene diese Blutungslokalisation aufweisen [24].

Als ursächlich für Hirnblutungen gilt die Kombination aus einer inhärenten Fragilität der Gefäße in der Germinationsmatrix, Unregelmäßigkeiten im zerebralen Blutfluss und Thrombozytenfunktions- und Gerinnungsstörungen [15]. Der pränatale Einsatz von Kortikosteroiden wirkt sich protektiv auf die Entwicklung einer IVH aus [25].

Neben der IVH ist die periventrikuläre Leukomalazie eine wichtige neurologische Komplikation bei Frühgeborenen. Sie tritt bei Frühgeborenen ebenso wie bei Reifgeborenen auf, das höchste Risiko besteht aber in einem Gestationsalter von 24 bis 35 Wochen [26]. Erstmals beschrieben von Rudolph Virchow im Jahr 1867, ist sie die häufigste Ursache einer Zerebralparese bei überlebenden Frühgeborenen [27, 28]. Die Pathogenese ist nicht genau bekannt; es wird eine hypoxisch-ischämische Schädigung durch Perfusionsstörungen im Endarterienstromgebiet vermutet [26]. Allerdings gibt es auch Hinweise, dass intrauterine Infektionen eine Rolle spielen [26].

Zerebrale Krampfanfälle treten nicht selten bei sehr unreifen Frühgeborenen auf und sind mit einem schlechten neurologischen Outcome vergesellschaftet [29, 30]. Sie können das Frühzeichen einer beginnenden schweren IVH sein [29]. Werden sie im aEEG sichtbar sind sie mit einem schlechten Outcome assoziiert [29]. Auch bei Sepsis und Meningitis ist im aEEG sichtbare Krampfaktivität mit einem schlechteren Outcome assoziiert, nicht jedoch klinische Krampfaktivität [31].

#### **1.1.5 Infektionen**

Systemische Infektionen bei Neu- und Frühgeborenen lassen sich in 2 Kategorien mit jeweils unterschiedlicher Ätiologie und Outcome unterteilen: early-onset Infektionen, die intrapartal erworben werden und sich innerhalb der ersten 72 Lebensstunden



manifestieren, und late-onset Infektionen, die postnatal erworben werden und mehr als 72 Stunden nach der Geburt manifest werden [32]. Die Mortalität von Neugeborenen mit sehr niedrigem Geburtsgewicht mit einer systemischen early-onset Infektion beträgt etwa 40% und ist damit dreimal so hoch wie die Sterblichkeit von Neugeborenen desselben Gestationsalters ohne Infektion [32]. Außerdem sind perinatale Infektionen mit neonataler Morbidität und zerebraler Schädigung bei überlebenden Kindern vergesellschaftet [33].

#### **1.1.6 PDA**

Ein offener Ductus arteriosus ist in den ersten drei Lebenstagen beim reifen ebenso wie beim unreifen Neugeborenen ein physiologischer Shunt zwischen Aorta und Truncus pulmonalis [34]. Er verschließt sich spontan innerhalb der ersten Lebenstage. Ein fehlender Verschluss wird unter anderem beobachtet, wenn zum Zeitpunkt des physiologischen Verschlusses eine Infektion oder eine Thrombozytopenie besteht [35, 36]. Die pränatale Gabe von Kortikosteroiden erhöht die Verschlussrate [37].

Ein persistierender Ductus arteriosus kann beim Frühgeborenen bedeutende klinische Folgen in Form eines erhöhten Risikos für intraventrikuläre Hämorrhagie, nekrotisierende Enterokolitis und bronchopulmonale Dysplasie sowie einer erhöhten Sterblichkeit haben [38]. Etwa 50% aller Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000g entwickeln einen interventionsbedürftigen PDA [39].

Auf die kortikale elektrische Aktivität hat der PDA über eine Änderung des zerebralen Blutflusses einen Einfluss. Eine Verminderung des zerebralen Blutflusses bewirkt unter anderem ein Absinken der Burst-Rate, der Kontinuität und der unteren Amplitude im EEG bzw. aEEG [40, 41].

#### **1.1.7 Meilensteine in der Entwicklung Frühgeborener**

Auf dem Weg des sehr unreifen Frühgeborenen bis zur Entlassung werden von Bakewell-Sachs et al. verschiedene Entwicklungsmeilensteine aus 4 Hauptkategorien beschrieben [42]: adäquate Atmungskontrolle, Atmung ohne zusätzlichen Sauerstoffbedarf, adäquate orale Nahrungsaufnahme und selbstständiges Halten der Körpertemperatur. Die meisten dieser Meilensteine werden zwischen der 34. und 36. korrigierten Schwangerschaftswoche erreicht, jedoch erreichen Frühgeborene  $\leq 26$  SSW die Entwicklungsziele etwa 2 Wochen später als Frühgeborene der 31.-32. SSW.



Die Erkrankung an einer BPD verzögert die Entwicklung unabhängig vom Gestationsalter um etwa 3-4 Wochen. Besonders betroffen von dieser Verzögerung sind die enterale Ernährung ohne Magensonde, Apnoen und Bradykardien.

Apnoen sind ein Zeichen der Unreife des respiratorischen Systems bei Frühgeborenen und sistieren im postkonzeptionellen Alter von 36 bis 43 Wochen spontan [43]. Wahrscheinlich handelt es sich nicht um eine pathologische, sondern um eine physiologische Unreife der Atemregulation [44]. Die Therapie von Apnoen erfolgt im Allgemeinen mit Methylxanthinen, insbesondere Theophyllin und Coffein. Coffein senkt das postmenstruelle Alter, bis zu dem zusätzlicher Sauerstoff und endotracheale Intubation benötigt werden und vermindert das Auftreten von Apnoen bei Frühgeborenen [45, 46]. Außerdem gibt es Hinweise, dass eine Coffeintherapie die Rate infantiler Zerebralparesen und von Entwicklungsverzögerungen senkt [47].

### **1.1.8 Langzeitverlauf und neurologisches Outcome**

In den letzten Jahren hat sich dank der verbesserten perinatalen Versorgung die Überlebensrate von Frühgeborenen stark verbessert [9]. Während Frühgeborene mit einem Gestationsalter von >32 Wochen ein ähnliches Outcome wie Reifgeborene haben, treten die schwerwiegendsten Komplikationen bei Frühgeborenen <32 Schwangerschaftswochen und insbesondere bei einem Gestationsalter <28 Wochen auf [6, 48]. Insgesamt leidet etwa ein Viertel der überlebenden Frühgeborenen an einer erheblichen neurologischen Beeinträchtigung [49]. Verschiedene Pathomechanismen tragen zur frühkindlichen Hirnschädigung bei, unter anderem die periventrikuläre Leukomalazie, schwere intraventrikuläre Hämorrhagien, periventrikuläre hämorrhagische Infarzierung und der posthämorrhagische Hydrozephalus [13]. Zu den klinischen Folgeerscheinungen gehören die infantile Zerebralparese, mentale Retardierung und sensorische Beeinträchtigungen (visuelle und auditorische Defizite) [9].

In der britischen EPICure-Studie hatte im korrigierten Alter von 30 Monaten etwa die Hälfte aller Kinder mit einem Gestationsalter <26 Wochen eine Behinderung, und wiederum die Hälfte dieser Patienten eine so schwere Behinderung, dass sie voraussichtlich Hilfe im Alltag brauchen würden [50]. Im Alter von 11 Jahren benötigten beinahe zwei Drittel der Kinder aus der EPICure-Studie zusätzliche Hilfe in



der Schule und hatten ein signifikant höheres Risiko für schlechte Schulleistungen als reif geborene Gleichaltrige [51].

## 1.2 aEEG

Beim bereits anfangs erwähnten amplituden-integrierten EEG handelt es sich um eine vereinfachte, kontinuierliche Überwachung der zerebralen Funktion mittels EEG, die zunehmend auf neonatologischen Intensivstationen (NICU) Anwendung findet [10, 52]. Sie dient unter anderem der Überwachung von Krampfanfällen bei gefährdeten Neugeborenen [53]. Die Methode basiert auf einem gefilterten und zeitlich komprimierten Ein- oder Zweikanal-EEG, das die Beurteilung von Langzeitveränderungen der elektrokortikalen Hintergrundaktivität durch eine verhältnismäßig einfache Mustererkennung ermöglicht [54].

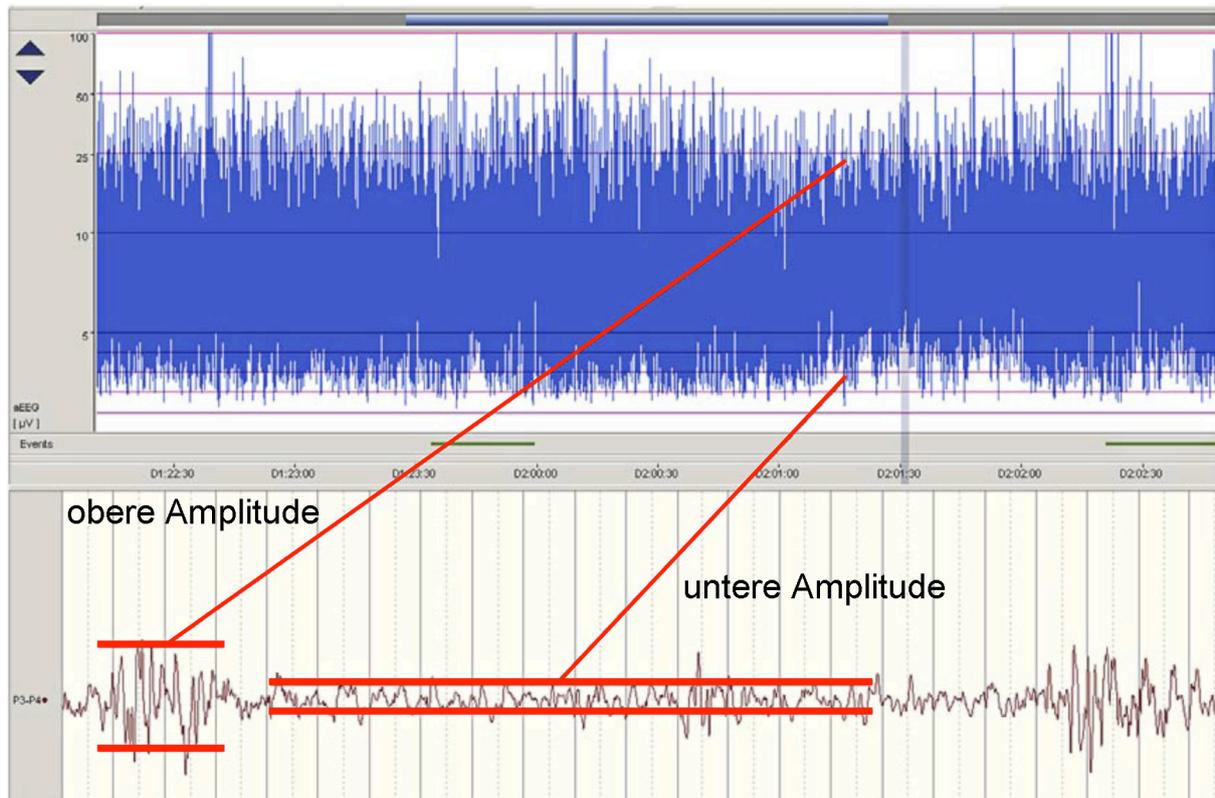
Ursprünglich wurde der sogenannte „Cerebral Function Monitor“ in den 1960er Jahren von Prior und Maynard entwickelt und in der Erwachsenenmedizin beim Status epilepticus, nach Reanimation und bei Herzoperationen eingesetzt [10, 55]. Nachdem die Methode in den 1970er und 1980er Jahren erstmals an Neugeborenen angewandt wurde, gibt es heutzutage zahlreiche klinische sowie experimentelle Studien zum aEEG bei Neugeborenen [56-58]. Ein wesentliches klinisches Anwendungsgebiet dieser Technik ist die sensitive Vorhersage des Outcomes bei hypoxisch-ischämischer Enzephalopathie in den ersten Lebensstunden [11]. Außerdem wird das aEEG zum Erkennen epileptischer Krampfaktivität und zur Therapiekontrolle unter antiepileptischer Medikation angewandt, ebenso wie zur routinemäßigen klinischen Überwachung [10]. So kann mit Hilfe des aEEGs durch die lange Aufzeichnungszeit auch subklinische Krampfaktivität erfasst werden, die ohne Monitoring oder im konventionellen EEG unbemerkt bliebe [10, 59]. Die allgemeine Übereinstimmung zwischen konventionellem EEG und aEEG ist gut. Die Reduktion der elektrophysiologischen Information auf die Amplitudenwerte sowie die zeitliche Kompression erlauben eine Dauerableitung sowie eine bettseitige Befundung, ohne dass spezifische EEG-Kenntnisse benötigt werden. In der reduzierten Darstellung liegen neben der Stärke gleichzeitig auch die Grenzen des aEEG begründet [10, 52, 54]: Aufgrund der geringeren Anzahl von Elektroden im Vergleich zum konventionellen EEG können im aEEG nicht alle pathologischen Veränderungen erkannt werden, da die Ableitung nur von einem kleinen Teil der Hirnoberfläche erfolgt. Detailinformationen



gehen also verloren zu Gunsten einer Langzeitüberwachung der kortikalen elektrischen Aktivität [52]. Dies macht deutlich, dass aEEG und konventionelles EEG in ihrem Einsatz nicht miteinander konkurrieren, sondern ergänzend zueinander stehen [52].

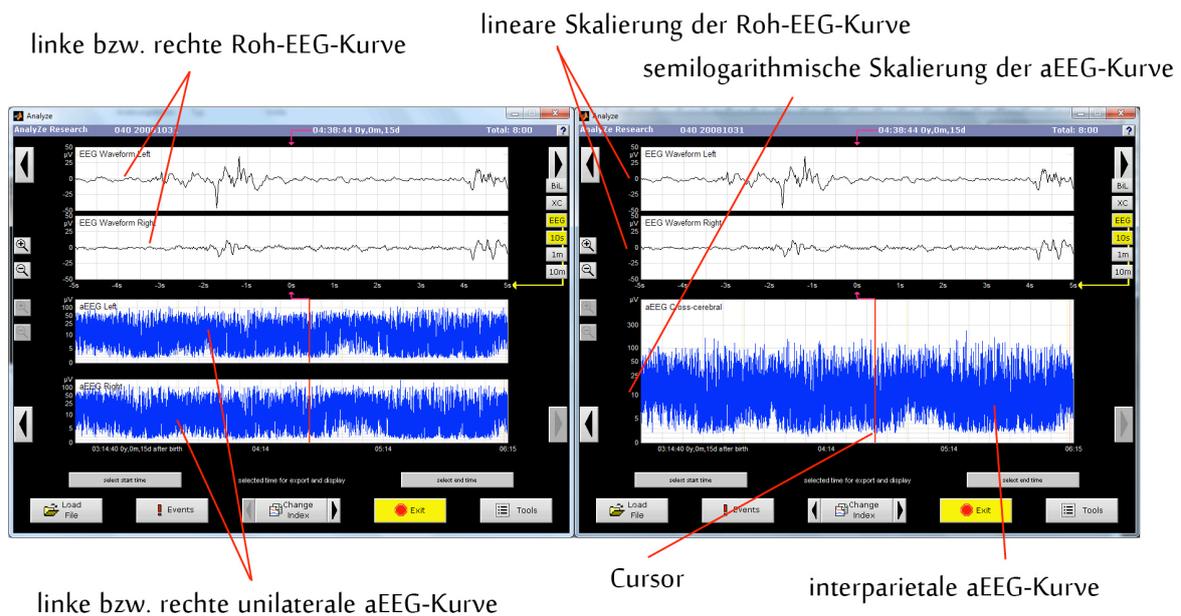
### 1.2.1 Methode des aEEG

Die Methode des amplituden-integrierten EEG beruht auf der Elektroenzephalographie, mit deren Hilfe sich die Gehirnströme, also die Summe aller elektrischen Nervenpotenzialschwankungen, ableiten und graphisch darstellen lassen [55]. Bei der Aufarbeitung des Roh-EEG zum aEEG durchläuft das Signal einen Band-Pass-Filter, durch den Frequenzen zwischen 2-15 Hz verstärkt werden. Frequenzen unter 2 Hz und über 15 Hz werden abgeschwächt, um Artefakte durch Schwitzen, Bewegungen, Muskelaktivität und elektrische Interferenzen möglichst gering zu halten [10, 52]. Auf diese Weise werden für das aEEG nur Signale aus einem mittleren Frequenz-Spektrum weiterverarbeitet, höher- oder niederfrequente störende Artefakte werden zum großen Teil eliminiert. Das aEEG-Band entsteht, indem die gemessene Amplitude auf einer semilogarithmischen Skala aufgetragen wird. Die niedrigste gemessene Amplitude erscheint dabei als unterer Rand des Bandes, während die höchste Amplitude den oberen Rand bildet. (Siehe Abbildung 4.) Amplituden im Bereich von 0-10  $\mu\text{V}$  werden linear aufgetragen, Amplituden im Bereich von 10-100  $\mu\text{V}$  logarithmisch [54]. Dadurch bleiben auch geringfügige Änderungen der unteren Amplitude im aEEG erkennbar. Zusätzlich wird das aEEG für die graphische Darstellung zeitlich stark komprimiert (6 cm entsprechen 1 h). Dies erlaubt eine kontinuierliche Überwachung der Hirnaktivität über mehrere Stunden bis Tage hinweg [10, 52, 55]. Im Gegensatz zum konventionellen EEG werden die im aEEG sichtbaren Informationen auf die Schwankungen der Amplitude reduziert: Die für die Interpretation des konventionellen EEGs wichtige Frequenz und die Morphologie der Graphoelemente des Roh-EEGs werden völlig außer Acht gelassen. Durch die starke zeitliche Kompression kann keine Aussage über nur kurz dauernde Veränderungen getroffen werden.



**Abbildung 4:** modiziert nach Rosen 2006 [52]: **Entstehung des aEEG:** Unten dargestellt das Roh-EEG, aus dem nach der oben beschriebenen Prozessierung das aEEG entsteht (oberer Bildteil). Die niedrigsten Ausschläge der Amplitude im Roh-EEG werden registriert und als unterer Rand des aEEG-Bandes aufgetragen. Genauso wird mit den größten Ausschlägen der Amplitude verfahren, die als oberer Rand des Bandes abgebildet werden. Sichtbar ist auch die semilogarithmische Skalierung des aEEGs.

Bei Geräten mit digitaler Speicherung können das amplituden-integrierte EEG und auch das Roh-EEG angezeigt werden, sodass krampfverdächtige Muster im Roh-EEG verifiziert und von Artefakten unterschieden werden können [10] (siehe Abbildung 5). Die Impedanz der Elektroden wird während der gesamten Aufzeichnung überwacht und aufgezeichnet [54]. Zwei-Kanal-Geräte bieten die Möglichkeit, eine interparietale (IP) Kurve abzuleiten, die die Potenzialschwankungen zwischen beiden Großhirnhemisphären registriert, oder aber 2 unilaterale Kurven, die jeweils die Potenzialschwankungen innerhalb einer Hemisphäre darstellen.



**Abbildung 5: Bildschirm des aEEG-Monitors:** Im oberen Bildabschnitt erkennbar ist die Roh-EEG-Kurve, der dargestellte Zeitabschnitt entspricht 10 Sekunden. Unten links die beiden unilateralen aEEG-Kurven, der gezeigte Abschnitt zeigt etwas über 3 Stunden. Unten rechts sieht man die korrespondierende interparietale Verschaltung. Der Cursor gibt an, welcher Stelle im aEEG das oben angezeigte Roh-EEG entspricht.

## 1.2.2 Interpretation des aEEGs

Die Beurteilung eines aEEGs beinhaltet drei Kategorien:

- Klassifizierung des Hintergrundmusters unter Berücksichtigung der Amplitude und der Bandbreite
- Ausprägungsgrad eines Schlaf- Wach- Rhythmus (SWC)
- Vorhandensein bzw. Häufigkeit von Krampfanfällen [10].

### Amplitude

Das blaue Band der aEEG- Kurve repräsentiert das Amplitudenspektrum des Roh-EEGs in halblogarithmischer Darstellung. Der Normalbereich der unteren Grenzamplitude beträgt bei reifen Neugeborenen 5- 10  $\mu\text{V}$ . Der Wert der oberen Grenzamplitude beträgt im Normalfall mehr als 10 $\mu\text{V}$  und ist nach oben recht variabel, so dass der Wertebereich von 10- >100  $\mu\text{V}$  auf der Ordinate in logarithmischer Skalierung aufgetragen wird [54].



### Hintergrundmuster

Das Hintergrundmuster beschreibt den dominierenden Typ der elektrokortikalen Aktivität in der aEEG-Aufzeichnung. Nach Hellström-Westas werden folgende Hintergrundmuster beschrieben: [54]:

- **Kontinuierliches Muster:** kontinuierliche Aktivität, deren untere Amplitude um (5-)7-10  $\mu\text{V}$  liegt. Die obere Amplitude beträgt 10-25(-50)  $\mu\text{V}$ . (Abbildung 6)
- **Diskontinuierliches Muster:** diskontinuierlicher Hintergrund mit variabler unterer Amplitude, die jedoch stets unter  $5\mu\text{V}$  liegt. Die obere Amplitude liegt über  $10\mu\text{V}$ . (Abbildung. 7)
- **Burst-Suppression-Muster:** diskontinuierlicher Hintergrund, dessen untere Amplitude unverändert bei 0-1(-2)  $\mu\text{V}$  liegt und plötzlich auftretende „Bursts“ (Deutsch: Entladungen) mit einer Amplitude  $>25\mu\text{V}$ . BS+ = Burst-Frequenz  $\geq 100/\text{h}$ , BS- = Burst-Frequenz  $< 100/\text{h}$ . (Abbildung 8)
- **Continuous low voltage:** kontinuierlicher Hintergrund mit sehr niedriger Spannung (um oder unter 5  $\mu\text{V}$ ). Vorkommen bei Sedierung und schwerer Enzephalopathie. (Abbildung 9)
- **Flat trace:** weitgehend inaktiver Hintergrund unter 5  $\mu\text{V}$ , isoelektrische Linie. Scheinbare Bursts sind durch Artefakte verursacht. Dieses Muster stellt einen Zustand nahe dem Hirntod dar, nach schwerster Schädigung, z.B. nach Blutung oder bei Meningitis. (Abbildung 10)

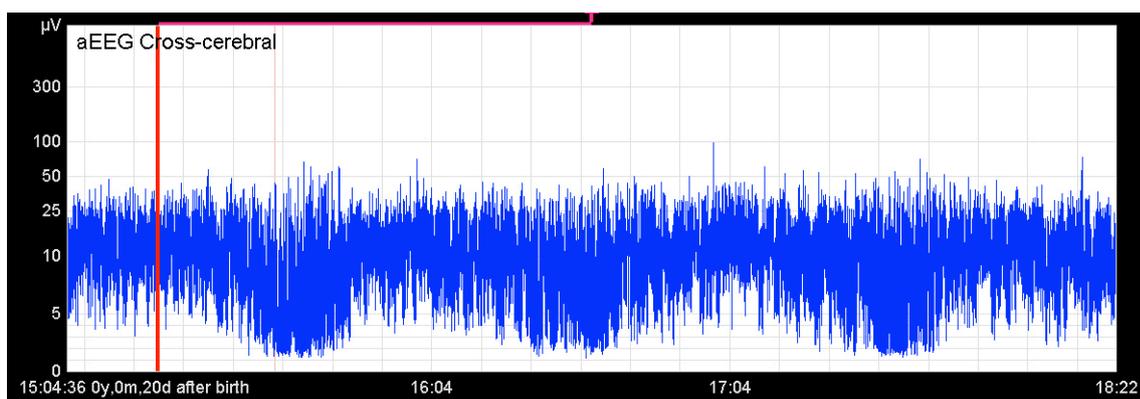


Abbildung 6: kontinuierliches Muster mit eindeutig erkennbarem Schlaf-Wach-Rhythmus

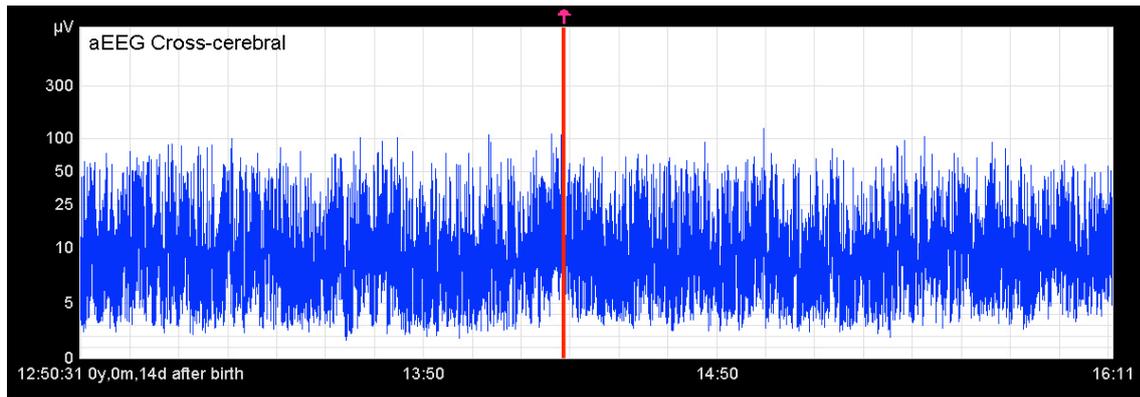


Abbildung 7: Diskontinuierliches Muster mit beginnendem Schlaf-Wach-Rhythmus

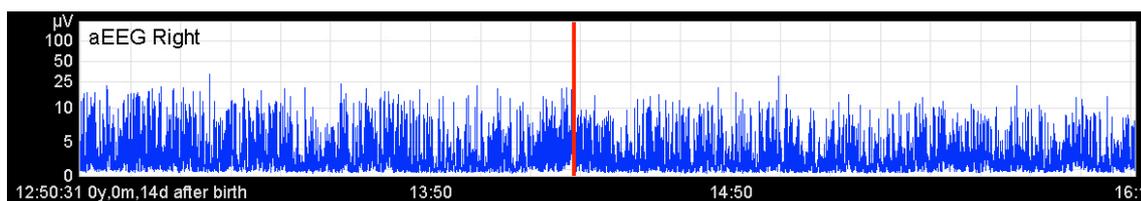


Abbildung 8: Burst-Suppression-Muster

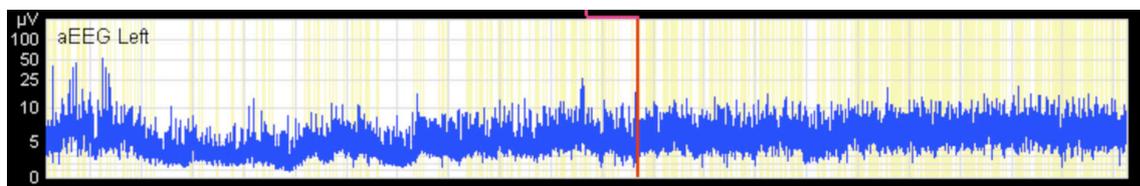


Abbildung 9: Continuous low voltage-Muster

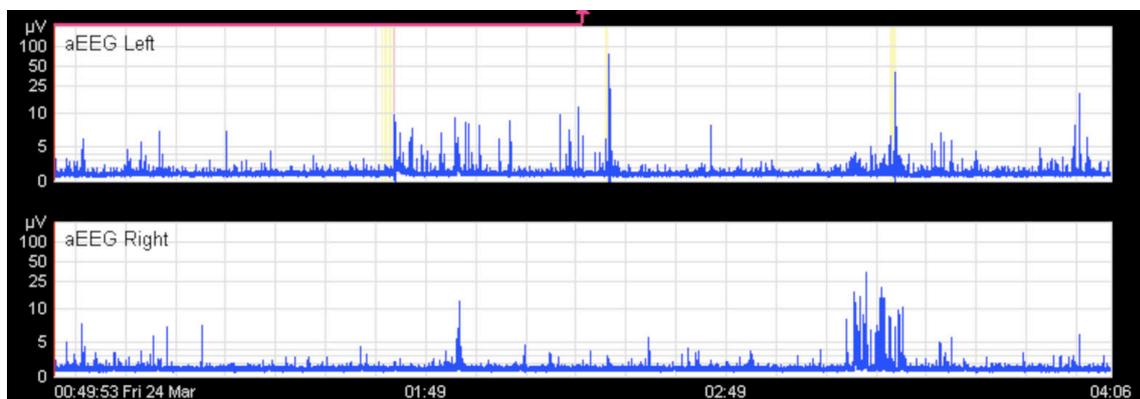


Abbildung 10: Beidseitiger Flat Trace bei einem Neugeborenen mit schwerer Meningoenzephalitis

### Schlaf-Wach-Rhythmus

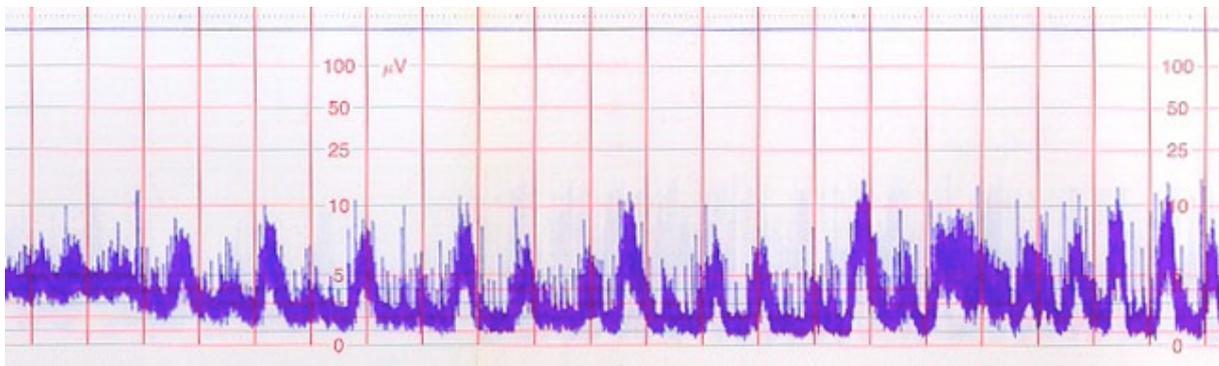
Der Schlaf-Wach-Rhythmus ist im aEEG charakterisiert durch sanfte sinusoidale Schwingungen der Bandbreite und vor Allem der unteren Amplitude. Eine größere Bandbreite bedeutet diskontinuierliche Hintergrundaktivität im ruhigen Schlaf,



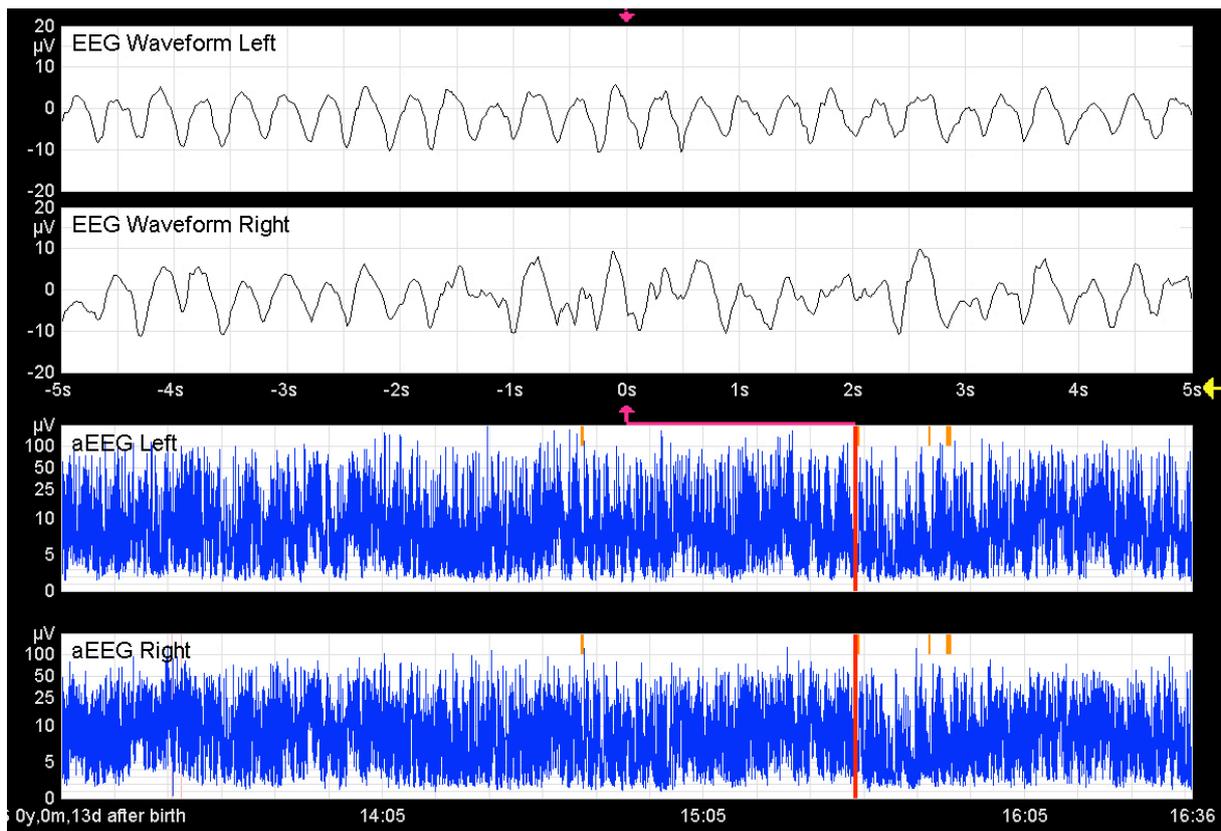
während die Aktivität im Wachzustand und aktiven Schlaf kontinuierlicher mit geringerer Bandbreite ist [54]. Ein Fehlen weist beim reifen Neugeborenen auf eine zerebrale Schädigung, beispielsweise durch Asphyxie oder Infektion hin [31, 60].

### Krampfaktivität im aEEG

Epileptische Krampfaktivität äußert sich im aEEG normalerweise als abrupter Anstieg der unteren Amplitude und meist auch der oberen Amplitude, gefolgt von einer kurzen Episode mit erniedrigter Amplitude [54]. Parallel dazu sind im Roh-EEG repetitive Spikes und Waves während einer Dauer von mindestens 5-10 Sekunden sichtbar [54, 59]. Hellström-Westas et al. unterscheiden 3 Ausprägungen elektrischer Krampfaktivität [54]: einzelner Krampfanfall, wiederholte Krampfanfälle (einzelne Anfälle, deren zeitlicher Abstand weniger als 30 Minuten beträgt) und Status epilepticus (kontinuierliche Krampfaktivität über mehr als 30 Minuten). (Abbildungen 11 und 12)



**Abbildung 11:** Klassisches Bild eines Krampfanfalls: ein plötzlicher Anstieg von oberer und unterer Amplitude wird gefolgt von einer kurzen Phase verminderter Aktivität. Hier repetitive Krampfanfälle über einen Zeitraum von 3,5 Stunden.



**Abbildung 12:** Krampfanfall: Im aEEG alleine wäre dieser Krampfanfall nicht sichtbar, nur durch das Roh-EEG wird die hypersynchrone Aktivität über beiden Hemisphären sichtbar.

### 1.2.3 Normale aEEG-Aktivität bei Früh- und Reifgeborenen

Die normale aEEG-Aktivität bei Neugeborenen ist abhängig vom Gestationsalter [61-63]. Bei Reifgeborenen sowie mäßig unreifen Frühgeborenen ist die Hintergrundaktivität überwiegend kontinuierlich bei einer unteren Amplitude über  $5\mu\text{V}$  [10]. Im ruhigen Schlaf wird das Hintergrundmuster vorübergehend diskontinuierlicher („tracé alternant“) [58]. Die untere Amplitude im Tiefschlaf bzw. ruhigen Schlaf steigt mit zunehmendem Gestationsalter an [58].

Bei sehr unreifen und extrem Frühgeborenen ist das dominierende EEG-Hintergrundmuster diskontinuierlich: Perioden von hoher Aktivität bzw. hochamplitudigen Bursts wechseln sich mit Perioden niedrigamplitudiger Aktivität ab. Dieses Aktivitätsmuster („tracé discontinu“) muss von einem pathologischen Burst-Suppression-Pattern abgegrenzt werden [64]. Mit zunehmender Reife werden das aEEG und das Hintergrund-EEG kontinuierlicher, das heißt die Dauer kontinuierlicher Aktivität steigt an [64-66].



#### **1.2.4 Zerebrale Pathologien im aEEG**

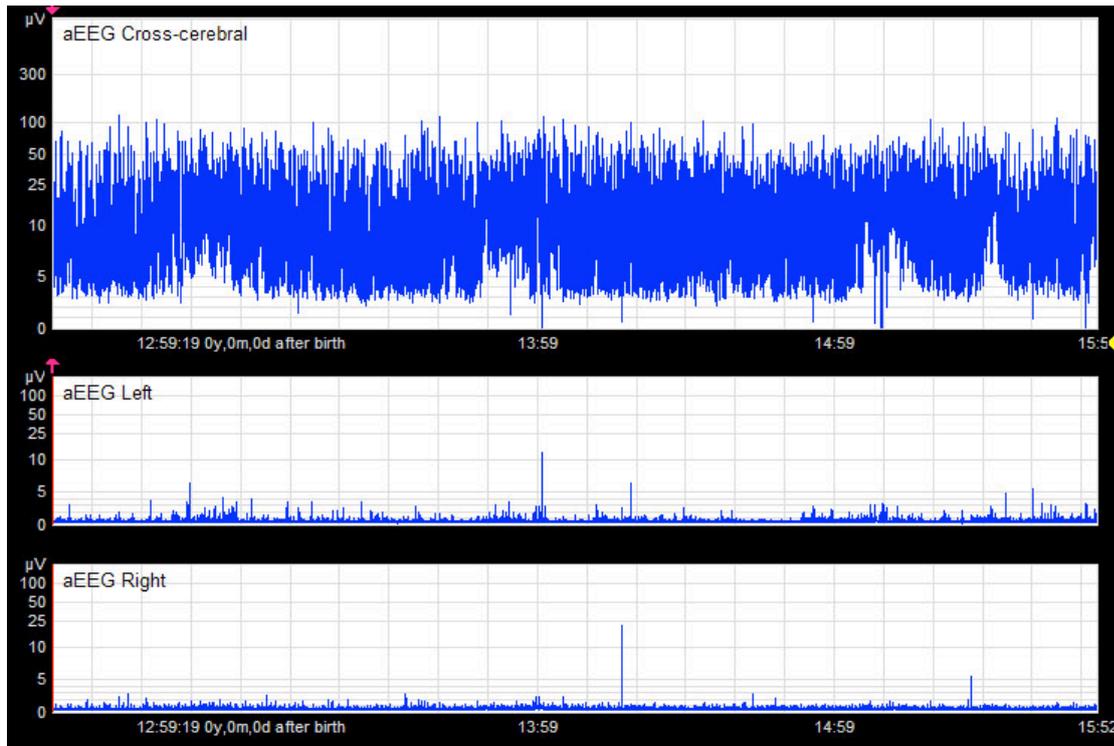
Im aEEG lassen sich nicht nur physiologische Reifungsvorgänge, sondern auch bestehende beziehungsweise sich entwickelnde Pathologien erkennen. Die Entwicklung einer intraventrikulären Hämorrhagie und periventrikulärer Leukomalazie ist mit einer akuten Beeinträchtigung der elektrokortikalen Hintergrundaktivität im EEG beziehungsweise im aEEG assoziiert. Zwischen dem Schweregrad der intraventrikulären Blutung und den Veränderungen im EEG/aEEG besteht ein Zusammenhang [67, 68].

#### **1.2.5 Extrakortikale Faktoren, die das aEEG beeinflussen**

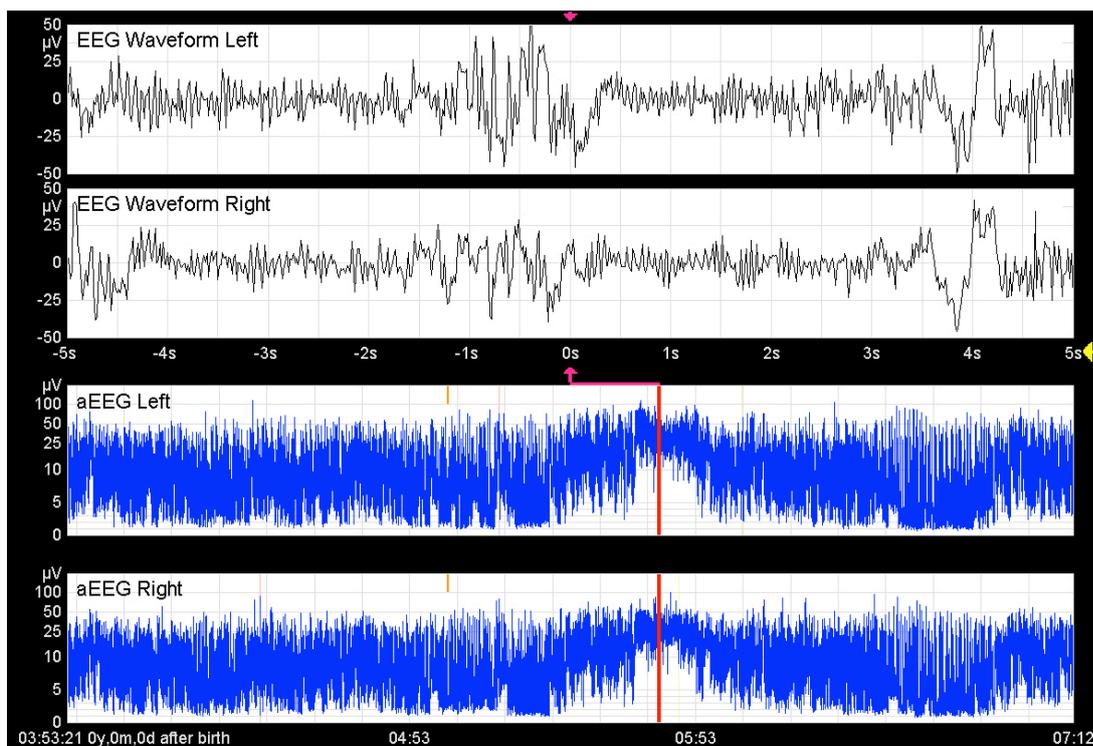
Zahlreiche extrakortikale Faktoren beeinflussen die elektrokortikale Hintergrundaktivität. Beispielsweise besteht ein Zusammenhang zwischen erniedrigtem zerebralem Blutfluss und aEEG-Veränderungen [41]. Auch verschiedene Medikamente beeinflussen die Hintergrundaktivität. Hierzu gehören vor Allem Sedativa und Opioide [54]. Weitere Faktoren, die die Kontinuität des neonatalen EEGs und aEEGs beeinflussen können, sind eine Azidose und Veränderungen des CO<sub>2</sub>-Partialdrucks [69, 70].

#### **1.2.6 Technische Fehleranfälligkeit und Artefakte im aEEG**

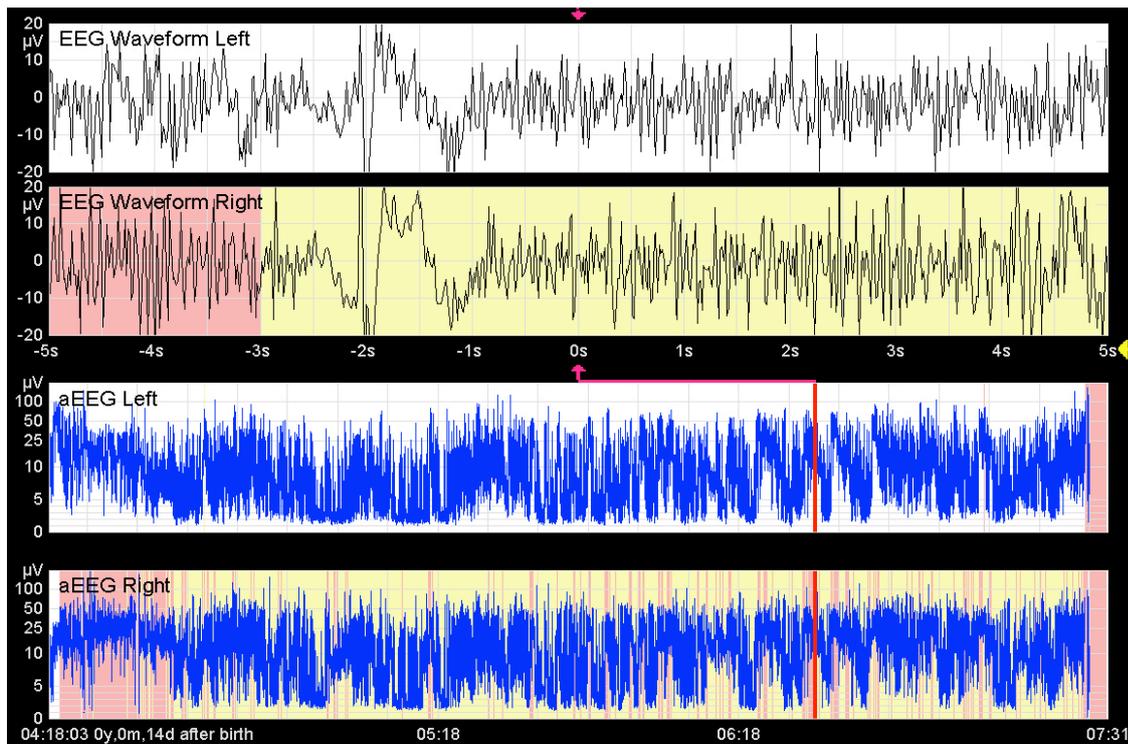
Das aEEG ist relativ unempfindlich gegenüber Impedanzänderungen, verändert sich aber in Abhängigkeit von Elektrodenabstand und –lokalisation [71]. Ein Problem bei der Interpretation von aEEG-Aufzeichnungen können Artefakte darstellen: Die Absolutwerte der Amplitude werden durch ein Skalpödem oder den Interelektrodenabstand verändert [71, 72]. Interferenzen mit extrakranieller Aktivität wie EKG oder Hochfrequenzoszillationsventilation, Bewegungen des Babys oder Handling können die untere Amplitude anheben [72] (siehe Abbildungen 14 und 15). Durch die simultane Aufzeichnung von Roh-EEG und aEEG sowie das Setzen einer Markierung zu Beginn und Ende der Versorgung bei modernen aEEG-Geräten wird diesen Problemen Rechnung getragen. Durch Flüssigkeitsbrücken zwischen Elektroden, beispielsweise durch Schwitzen, kann ein Flat-Trace-Muster vorgetäuscht werden (siehe Abbildung 13). Insgesamt werden etwa 12% der Aufzeichnungszeit bei Langzeit-aEEGs durch Artefakte verfälscht. Ungefähr 55% davon sind elektrischen Interferenzen geschuldet, die restlichen 45% sind Bewegungsartefakte [73].



**Abbildung 13:** Scheinbarer Flat Trace: Über den Hemisphärenableitungen zeigt sich scheinbar ein pathologisches Flat-Trace-Muster bei einem Kind ohne zerebrale Pathologie. In der interparietalen Ableitung sieht man ein physiologisches diskontinuierliches, zum Teil kontinuierlicheres, Aktivitätsmuster. Dieses Artefakt kann durch Flüssigkeitsbrücken zwischen den Elektroden entstehen.



**Abbildung 14:** Scheinbare Krampfaktivität / unphysiologisches Muster: Hochfrequentes Hintergrundmuster durch HFO-Beatmung oder Muskelaktivität, gekennzeichnet durch plötzlichen Anstieg der unteren und oberen Amplitude des zuvor diskontinuierlichen aEEG. Das aEEG-Band an der rot markierten Stelle entspricht keinem physiologischen Muster und könnte für einen Krampfanfall gehalten werden. Erst durch das Roh-EEG wird erkennbar, dass es sich um ein Artefakt handelt.



**Abbildung 15:** Scheinbarer Status epilepticus: Ebenfalls hochfrequentes Muster mit starken Ausschlägen. Hier besteht die hochfrequente Aktivität über einen längeren Zeitraum, sodass ohne das Roh-EEG ein Status epilepticus vermutet werden könnte.

### 1.2.7 Burdjalov-Score

Das normale aEEG des sehr unreifen Frühgeborenen unterscheidet sich wesentlich von dem des reifen Neugeborenen. Aus diesem Grund entwickelten Burdjalov et al. [63] ein Punktesystem zur Reifebeurteilung des aEEGs. Es berücksichtigt die Kontinuität des Hintergrundmusters, den Schlaf-Wach-Rhythmus, die untere Grenzamplitude und die Bandbreite. Die Gesamtpunktzahl (0 bis maximal 13 Punkte) korreliert positiv mit dem postmenstruellen Alter und erreicht ihren Höchstwert im postkonzeptionellen Alter von 35 bis 36 Wochen. (Die genauen Definitionen der einzelnen Parameter finden sich im Methodenteil Abschnitt 2.3.1.)

## 1.3 Neobrain-Studie

Die multizentrische EU-geförderte “Neonatal Estimation Of Brain Damage Risk And Identification of Neuroprotectants”-Studie (NEOBRAIN-Studie) hat die Identifikation von Risikofaktoren für eine beeinträchtigte Hirnentwicklung bei extrem unreifen Frühgeborenen zum Ziel [74]. Die für diese Arbeit verwendeten aEEGs wurden im Rahmen der NEOBRAIN-Studie abgeleitet und unabhängig von ihr ausgewertet. Weitere Informationen zur NEOBRAIN-Studie sind im Internet unter [www.neobrain.eu](http://www.neobrain.eu) erhältlich.



#### 1.4 Aufgabenstellung und Hypothese

Zu den wichtigsten langfristigen Schäden der verschiedenen für Frühgeborene typischen Erkrankungen zählen neurologische und kognitive Beeinträchtigungen verschiedenster Art. Aus diesem Grund besteht ein großes Interesse, neuroprotektive Strategien zu entwickeln und Risikopatienten frühzeitig zu identifizieren. Auf dem Weg zu diesem Ziel kann das aEEG durch seine besonderen Eigenschaften einen wichtigen Beitrag leisten, indem es hilft, den normalen Funktionsstatus des unreifen Gehirns und Abweichungen von diesem zu beschreiben. Hierbei gilt es zunächst, Normwerte zu beschreiben. Ausgehend von diesen können dann Zusammenhänge von aEEG-Merkmalen und strukturellen Pathologien sowie der langfristigen neurologischen Entwicklung untersucht werden.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, Reifungsvorgänge des aEEGs an extrem unreifen Frühgeborenen zu beschreiben und einen Zusammenhang zwischen aEEG-Charakteristika und klinischen Parametern zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden bei Frühgeborenen mit einem GA < 28 SSW serielle aEEGs während der ersten vier Lebenswochen abgeleitet. Zur Beschreibung der aEEGs findet einerseits der Burdjalov-Score, dem eine subjektive Bewertung zugrunde liegt, Anwendung. Zweitens wird als quantitatives Merkmal, welches elektronisch gemessen wurde, die Spannung der unteren Amplitude ausgewertet. Klinische Parameter bzw. Verlaufsdaten, die auf eine Korrelation mit aEEG-Befunden überprüft werden, sind einerseits Komplikationen wie Infektionen, die Entwicklung einer BPD sowie das Vorhandensein eines behandlungspflichtigen PDA, sowie andererseits das Erreichen bestimmter Meilensteine der funktionellen Entwicklung.

Hierbei galt es zunächst, die Anwendbarkeit und Aussagekraft des Burdjalov-Scores an einer Gruppe extrem unreifer Frühgeborener zu überprüfen. Die untere Amplitude wurde bereits ausführlich in dieser Altersgruppe untersucht, allerdings wurde bisher nur in zwei Studien eine elektronische Auswertung in Bezug auf Reifungsvorgänge vorgenommen.

Da die untere Amplitude ein wesentlicher Bestandteil des Burdjalov-Scores ist und zudem ihre Bedeutung als Reifeparameter während der Neonatalperiode sehr unreifer Frühgeborener gut untersucht ist, sollte sie als objektiver Vergleichsparameter zum bisher nicht überprüften Burdjalov-Score dienen. Gleichzeitig sollte überprüft werden,



ob sich die in der Literatur manuell-visuell erhobenen Befunde zur Reifung der unteren Amplitude auch mit Hilfe einer objektivierbaren Messung bestätigen lassen.

Unsere Hypothese lautet, dass sowohl die untere Amplitude als auch die erreichte Punktzahl nach Burdjalov positiv mit dem Gestationsalter sowie dem postnatalen Alter korreliert sind. Weiter lautet die Hypothese, dass sich Burdjalov-Score und untere Amplitude bei Kindern mit early-onset Infektion, therapiepflichtigem PDA sowie späterer BPD signifikant von den entsprechenden Werten bei Kindern ohne diese Komplikationen unterscheiden. Schließlich wird die Hypothese geprüft, dass eine negative Korrelation zwischen dem korrigierten Gestationsalter beim Erreichen bestimmter funktioneller Meilensteine und den aEEG-Parametern besteht.

## **2 Patienten und Methode**

### **2.1 Patienteneinschluss**

Alle Neugeborenen mit einem Gestationsalter unter 28+0 Wochen, die im Zeitraum zwischen November 2007 und Dezember 2009 in der Charité Campus Virchow Klinikum geboren wurden oder innerhalb der ersten Lebensstunden in dieses Zentrum verlegt wurden, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Das Gestationsalter wurde auf Basis der genauesten obstetrischen Schätzung bestimmt. Der Einschluss in die Studie erfolgte erst nach der schriftlichen Einwilligung durch die Eltern bzw. einen Elternteil. Es gab keine Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie. Zur Anonymisierung wurde jedem Teilnehmer unmittelbar nach Studieneinschluss eine interne Studiennummer zugeteilt. Für die Präsentation patientenbezogener Daten in dieser Doktorarbeit wurde zusätzlich eine Patientenummer vergeben, deren Zuordnung zur Studiennummer und zum Patienten nur mit Hilfe einer entsprechenden Tabelle möglich ist. Die Studie, die ein Teil der NEOBRAIN-Studie ist, wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt.

### **2.2 aEEG-Aufzeichnung**

#### **2.2.1 Aufzeichnungszeitpunkte und -methode**

Alle aEEGs wurden von der versorgenden Intensivschwester oder dem diensthabenden Arzt angelegt und von der Autorin (N.B.) nach voretablierten Kriterien ausgewertet.



Innerhalb der ersten 72 Lebensstunden wurde zum frühesten möglichen Zeitpunkt der aEEG-Monitor angeschlossen und - soweit verfügbar - bis zur Vollendung der 72. Lebensstunde belassen. Die übrigen Aufzeichnungen wurden 1 Woche ( $168\text{h} \pm 36\text{h}$ ), 2 Wochen ( $336\text{h} \pm 36\text{h}$ ), 3 Wochen ( $504\text{h} \pm 36\text{h}$ ) und 4 Wochen ( $672\text{h} \pm 36\text{h}$ ) nach der Geburt durchgeführt. Das postkonzeptionelle Alter zum Aufzeichnungszeitpunkt lag zwischen 24 und 31 Wochen, die vorgesehene Mindestdauer jeder einzelnen Aufzeichnung bei 6 Stunden.

Das aEEG wurde als 2-Kanal-EEG mittels Klebelektroden auf einem von zwei BRM2-Monitoren (BrainZ Instruments, Neuseeland) abgeleitet. 2 Paar Klebelektroden wurden nach Präparation der Kopfhaut mit NuPrep mit Elektrodengel an den Lokalisationen, die C3, P3, C4 und P4 im konventionellen 10-20-EEG entsprechen, aufgebracht. Eine Referenzelektrode wurde auf ähnliche Weise über einem Schulterblatt angebracht.

### **2.2.2 Funktionsweise des aEEG-Monitors**

Auf die Funktionsweise des aEEG-Monitors, beziehungsweise die Datenverarbeitung bis zur Entstehung des aEEGs, wurde bereits in der Einleitung in Punkt 1.2.1 eingegangen. Weitere technische Details finden sich in der Originalpublikation von Maynard et al. [55].

## **2.3 Auswertung**

### **2.3.1 Burdjalov-Score**

Für die visuelle Auswertung mittels Burdjalov-Score wurden die aEEGs in randomisierter Reihenfolge, mit der Studiennummer und dem postnatalen Alter als einzigem bekannten Parameter, im Analyze-Viewer der Firma BrainZ (Neuseeland) aufgerufen und derjenige Abschnitt der Aufzeichnung, der innerhalb der genannten Zeitgrenzen des Studienprotokolls lag, nach den Kriterien des von Burdjalov [63] vorgeschlagenen Punktesystems jeweils für die beiden parietalen Ableitungen und die interparietale Ableitung ausgewertet.

Für die ersten 72 Lebensstunden erfolgte eine getrennte Analyse der Stunden 0-12, 12-24, 24-48 und 48-72. Abschnitte mit offenkundigen Artefakten sowie Impedanzen über  $15\text{ k}\Omega$ , wurden für die Punktevergabe nicht berücksichtigt.



Die folgenden Kriterien wurden gemäß der Originalpublikation verwandt:

**Kontinuität:** Für die Beurteilung der Kontinuität wurde die allgemeine Dichte des aEEG-Bandes bewertet. Die Aktivität wurde als kontinuierlich bewertet, wenn eine konstante und sich stetig ändernde elektrische Aktivität vorherrschte, sodass in der Ausgabe ein stark komprimiertes dichtes Band erschien. Bei niedriger Kontinuität beziehungsweise Diskontinuität trat die Variation der elektrischen Aktivität nicht so hochfrequent auf wie im kontinuierlichen Muster. Somit war der Abstand zwischen Höhen und Tiefen größer und das Band erschien insgesamt weniger dicht. Als Referenz dienten die von Burdjalov et al. veröffentlichten Beispiel-Abbildungen.

**Punkteskala:** diskontinuierlich: 0; etwas kontinuierlich: 1; kontinuierlich: 2.

**Schlaf-Wach-Rhythmus:** Dieses Element des aEEG zeichnet sich durch sanfte sinusoidale Schwankungen vor allem der unteren Amplitude aus. Der breitere Anteil des aEEG-Bandes entspricht dem etwas diskontinuierlicheren Hintergrundmuster während ruhigen Schlafs, ähnlich dem Tracé alternant bei reifen Neugeborenen. Der schmalere Anteil des Bandes entspricht der kontinuierlicheren Aktivität während des aktiven Schlafs und in Wachphasen. Die Aufzeichnungen wurden visuell in die nachfolgend aufgeführten Muster eingeordnet.

**Punkteskala:** kein SWC: 0; erste Schwingungen tauchen auf: 1; beginnender, aber kein eindeutiger SWC: 2; eindeutiger, aber unterbrochener SWC: 3; eindeutiger und ununterbrochener SWC: 4; regelmäßiger und reifer SWC: 5. Auch hier wurden für die Klassifikation die von Burdjalov et al. veröffentlichten Abbildungen als Referenz genutzt.

**Untere Grenzamplitude:** Zur Ermittlung der unteren Grenzamplitude wurde mithilfe der Skalierung im Analyze Viewer die durchschnittliche untere Amplitude abgeschätzt. Mit dem Auftauchen eines SWR wurde der dominierende Anteil der unteren Amplitude bewertet.

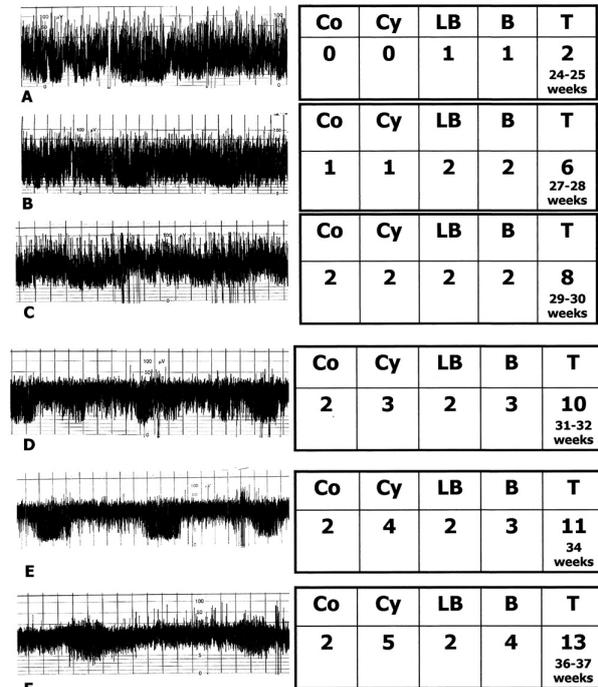
**Punkteskala:** stark deprimiert ( $<3\mu\text{V}$ ): 0; etwas deprimiert ( $3\text{-}5\mu\text{V}$ ): 1; angehoben ( $>5\mu\text{V}$ ): 2.



**Bandbreite:** Die Bandbreite reflektiert eine Kombination aus der Spannungsbreite der elektrischen Aktivität (höchste und niedrigste Spannung) und der unteren Amplitude. Die Spannungsbreite (Spanne) wurde aus der Differenz zwischen oberer und unterer Grenze der Aufzeichnung errechnet.

Bei vorhandenem SWR wurde die schmalste Stelle der Aufzeichnung bewertet. **Punkteskala:** sehr

deprimiert (niedrige Spanne ( $\leq 15\mu\text{V}$ ) und niedrige Spannung ( $< 5\mu\text{V}$ )): 0; sehr unreif (hohe Spanne ( $< 20\mu\text{V}$ ) oder moderate Spanne ( $15-20\mu\text{V}$ ) und niedrige Spannung ( $< 5\mu\text{V}$ )): 1; unreif (hohe Spanne ( $> 20\mu\text{V}$ ) und hohe Spannung ( $> 5\mu\text{V}$ )): 2; in der Reifung (moderate Spanne ( $15-20\mu\text{V}$ ) und hohe Spannung ( $> 5\mu\text{V}$ )): 3; reif (niedrige Spanne ( $< 15\mu\text{V}$ ) und hohe Spannung ( $> 5\mu\text{V}$ )): 4.



**Abbildung 16:** Beispielmuster aus der Originalpublikation von Burdjalov et al.

### 2.3.2 Untere Amplitude

Anschließend wurden die vom Monitor gespeicherten Rohdaten der unteren Amplitude der entsprechenden in Punkt 2.2.1 genannten Zeitabschnitte von Analyze (BrainZ Instruments Limited, Neuseeland) nach Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation) exportiert. Die exportierten Werte wurden dabei durch das Programm in Zeiteinheiten von jeweils einer Minute Länge zusammengefasst. Für die ersten 72 Lebensstunden erfolgten der Export und die Analyse getrennt für die Stunden 0-24, 24-48 und 48-72.

Hier wurden nun artefakthaltige Abschnitte anhand der aEEG-Aufzeichnung für jede parietale Ableitung und für die interparietale Ableitung identifiziert und für jede Ableitung einzeln manuell entfernt. Abschnitte mit Impedanzen über  $15\text{ k}\Omega$  wurden computerisiert erfasst und ebenfalls entfernt. Anschließend wurde der Mittelwert der so bereinigten Rohdaten ermittelt.



### 2.3.3 Klinische und Outcome-Parameter

Die klinischen und Outcome-Parameter für die Korrelation mit dem aEEG definierten wir wie folgt:

#### **PDA:**

- **PDA-0:** kein PDA vorhanden bzw. keine Intervention
- **PDA-1:** medikamentöse Therapie zum Ductusverschluss
- **PDA-2:** operative Ductusligatur

#### **BPD:**

- **BPD-0:** keine BPD (Sauerstofftherapie weniger als 28 Tage)
- **BPD-1:** milde BPD (Sauerstofftherapie mehr als 28 Tage aber Beendigung vor einem korrigierten GA von 36+0 SSW)
- **BPD-2:** schwere BPD (Sauerstoffbedarf mindestens bis zu einem korrigierten GA von 36+0)

#### **Perinatale Infektion:**

- **Inf-0:** keine early-onset Infektion und keine antibiotische Therapie in den ersten 3 Lebenstagen
- **Inf-1:** antibiotische Therapie ohne Labor innerhalb der ersten 3 Lebenstage (Leukozyten > 5, IL-6 < 50, I:T < 0,2)
- **Inf-2:** early-onset Sepsis/Pneumonie/Infektion ohne nähere Angaben

**Korrigiertes Alter bei Entlassung:** Korrigiertes Schwangerschaftsalter in Wochen am Entlassungstag.

**Trinken ohne Sonde:** Der erste Tag, an dem die Nahrungsaufnahme vollständig ohne Hilfe stattfand, ohne dass zu einem späteren Zeitpunkt ein erneutes Sondieren nötig wurde.

**Letzte Apnoe mit Bradykardie:** Der letzte Tag, an dem eine Apnoe mit Bradykardie (Herzfrequenz < 80/min) auftrat, die zu einer Stimulation durch das behandelnde Personal führte. Eine Stimulation erfolgt regelmäßig bei einer Bradykardiedauer von > 20 Sekunden.

**Letzter Tag mit Coffein:** Der letzte Tag, an dem Coffein zur Atemstimulation verabreicht wurde.



#### **2.3.4 Ausschluss von aEEGs**

Alle aEEGs, die unter Sedierung oder innerhalb von 12 Stunden nach Gabe eines zentral wirksamen Medikaments aufgezeichnet worden waren, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen (n = 6).

In der ersten Lebenswoche wurde zum Teil im gleichen postmenstruellen Alter mehr als ein aEEG aufgezeichnet. In diesem Fall wurde dasjenige aEEG verwendet, das zum spätesten Zeitpunkt innerhalb der entsprechenden Woche post menstruationem aufgezeichnet worden war.

Zudem wurden vereinzelte aEEGs, die aufgrund des sehr hohen Artefaktgehalts nicht auswertbar waren, ausgeschlossen. War eine einzelne Ableitung innerhalb einer Aufzeichnung nicht auswertbar, wurde nur die entsprechende Ableitung ausgeschlossen.

#### **2.4 Statistische Analyse und Darstellung der Ergebnisse**

Nachdem zunächst mittels Rangkorrelation nach Spearman der Zusammenhang zwischen Gestationsalter und aEEG-Parametern im Alter von einer Woche untersucht worden waren und der Zusammenhang zwischen der interparietalen Ableitung und den unilateralen Ableitungen nachgewiesen worden war, wurde die weitere Analyse anhand der interparietalen Ableitung durchgeführt, da diese sich während der Auswertung als weniger artefaktanfällig gezeigt hatte. Zunächst wurde die Entwicklung der Punktzahlen im Burdjalov-Score und der Höhe der unteren Amplitude als Funktionen des postnatalen Alters - aufgetrennt nach Gestationsalter - und des postmenstruellen Alters dargestellt und die jeweilige Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Zusätzlich wurde eine lineare Regressionsanalyse mit postnatalem und postmenstruellem Alter als Einflussgrößen durchgeführt.

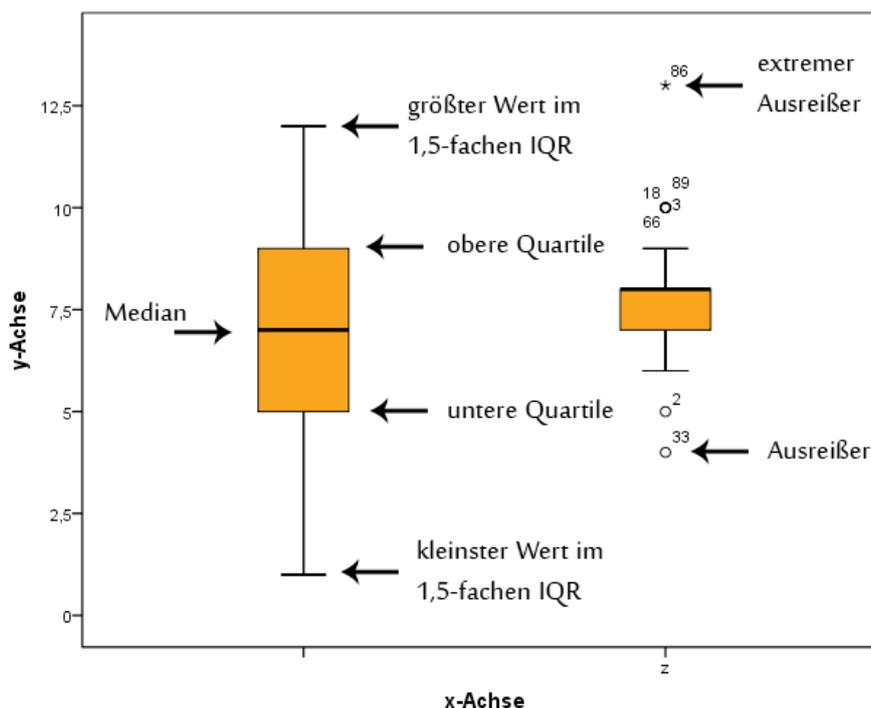
Es zeigte sich, dass die getrennte Darstellung der Werte aus den ersten 72 Lebensstunden aufgrund der pro Messzeitpunkt sehr niedrigen Fallzahlen zu Verzerrungen führte. Aus diesem Grund wurden die Ergebnisse des Burdjalov-Scores aus den Stunden 0-12 und 12-24 Lebensstunden zusammengefasst und anschließend der Mittelwert aus den Abschnitten 0-24 Stunden, 24-48 Stunden und 48-72 Stunden für den Zeitraum „Tag 1-3“ verwendet. Für die Auswertung der unteren Amplitude wurde



analog verfahren und ein Mittelwert für den Zeitraum 0-72 h gebildet. Für die Analyse wurden 2 Gruppen gebildet: GA23-25 und GA26-27.

Der Zusammenhang der klinischen und Outcome-Parameter mit aEEGs aus der ersten Lebenswoche wurde mittels nichtparametrischer Tests für unabhängige Stichproben (Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-U-Test) ermittelt. Zusätzlich wurde eine lineare Regressionsanalyse durchgeführt, um den Einfluss der einzelnen Komponenten des Burdjalov-Score auf die Gesamtpunktzahl bei Kindern mit bzw. ohne PDA zu untersuchen.

Die statistische Analyse wurde mit dem Statistical Package 18 (PASW 18, IBM Corporation, Somers, NY, USA) durchgeführt. Für die grafische Präsentation unserer Ergebnisse wählten wir Boxplots (siehe Abbildung 17) und zum Teil Scatterplots, da sie der Darstellung unserer nicht normalverteilten Daten am besten gerecht werden. Die Zahlenbeschriftungen der Ausreißer in den Boxplots entsprechen der Patientenummer. Verwendete Programme: SPSS (PASW) 18, Microsoft Excel 2003.



**Abbildung 17:** Box Plot. Der Kasten stellt den Interquartilbereich (IQR) dar. Der Strich in der Mitte der Box ist der Median. Die senkrechten Linien ober- und unterhalb der Box kennzeichnen den Bereich, der nicht mehr als die 1,5-fache Länge des IQR hat. Die waagerechten Linien sind der größte bzw. kleinste tatsächliche Wert in diesem Bereich. Ausreißer, die nicht mehr als den 3-fachen IQR überschreiten, werden durch einen Punkt gekennzeichnet. Extreme Ausreißer außerhalb des 3-fachen IQR werden durch Sternchen dargestellt. Die Zahl neben den Punkten bzw. Sternchen entspricht der Patientenummer aus der Patiententabelle.



### 3 Ergebnisse

**Tabelle 1:** Statistik Patienten

GA [Wochen]	Ü	†	Beatmungsdauer	milde BPD	schwere BPD	PDA mit Ligatur	IVH °3/4	NEC Stadium IIb/III	ROP ≥ °III
23	1	2 (67%)	25	-	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
24	12	1 (8%)	36 (1-84)	5 (42%)	5 (42%)	8 (67%)	0 (0%)	2 (17%)	7 (58%)
25	8	1 (13%)	9,5 (0-26)	3 (38%)	2 (25%)	3 (38%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (13%)
26	19	1 (5%)	3 (0-83)	8 (42%)	4 (21%)	3 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
27	19	0 (0%)	1 (0-82)	6 (32%)	4 (21%)	3 (16%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)
<b>Gesamt</b>	<b>59 (92%)</b>	<b>5 (8%)</b>	<b>4 (0-84)</b>	<b>22 (37%)</b>	<b>16 (27%)</b>	<b>17 (29%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>3 (5%)</b>	<b>9 (15%)</b>

Ü = Überleben. † = Verstorben. **Alle klinischen Angaben beziehen sich auf die überlebenden Kinder.** Beatmungsdauer in Lebenstagen (Median und Range), BPD-Stadien nach Shannon und Bancalari, IVH-Stadien nach Papile, NEC-Stadien nach Bell, ROP-Stadien gemäß internationaler Klassifikation.

Insgesamt wurden 69 Patienten im Alter von 23 bis 27 Gestationswochen eingeschlossen. Von 5 dieser Patienten wurden keine auswertbaren Aufzeichnungen gewonnen. 4 dieser 5 Patienten verstarben, ohne dass eine aEEG-Aufzeichnung erfolgte, von einem Patient gelang nur eine einzige artefaktfreie Aufzeichnung, die jedoch zu kurz war, um in die Auswertung mit einzugehen. Die Todesursachen waren Sepsis, myokardiale Ischämie, kardiorespiratorisches Versagen bei Kapillarlecksyndrom und ein schweres Vitium Cordis mit Aortenbogenhypoplasie, hochgradiger Aortenisthmusstenose, VSD und hypoplastischem linkem Ventrikel. Diese Kinder kamen mit einem medianen GA von 24+4 (24+0 – 26+4) SSW zur Welt. Für die folgenden Ergebnisse bleiben sie unberücksichtigt. Das mediane Gestationsalter der verbleibenden 64 Patienten betrug 26+3 Wochen (23+4 – 27+6), das mediane Geburtsgewicht 804g (424-1230) (Tabelle 1). 35 (54,7%) der Patienten waren männlich. Die mediane Beatmungsdauer bei den überlebenden Patienten betrug 4 Tage nach Geburt (0-84). 22 (37%) der überlebenden Patienten entwickelten eine leichte, 16 (27%) eine schwere BPD. Bei 17 (28%) der überlebenden Patienten wurde eine operative Ligatur des Ductus arteriosus durchgeführt. 9 (15%) der überlebenden Patienten entwickelten im stationären Verlauf eine ROP ≥ °III. 5 Patienten (8%) verstarben während des stationären Aufenthalts (Patienten 14, 23, 53,



54 und 64). Die Todesursachen waren Herpesenzephalitis, NEC, intestinale Perforation und in zwei Fällen respiratorisches Versagen.

**Tabelle 2:** Statistik aEEGs Anzahl und Ausschluss

	<b>IP</b>	<b>links</b>	<b>rechts</b>
aEEGs insgesamt	237	237	237
Fehlerhaft	28	28	28
Ausschluß wegen Sedierung	6	6	6
Ausschluß wegen Artefakten	17	47	48
<b>Ausgewertet</b>	<b>188</b>	<b>158</b>	<b>157</b>
Ausschluss für korrigiertes GA	14	11	13
<b>Ausgewertet für korrigiertes GA</b>	<b>174</b>	<b>147</b>	<b>144</b>

**Tabelle 3:** Statistik aEEGs nach postnatalem Alter und Aufzeichnungsdauer

	<b>Tag 1-3</b>	<b>Woche 1</b>	<b>Woche 2</b>	<b>Woche 3</b>	<b>Woche 4</b>	<b>Gesamt</b>
Anzahl gültige aEEGs IP	34	44	35	39	36	188
mittlere Aufzeichnungsdauer [h]	25:55	7:14	7:35	7:36	7:58	10:54
minimale Aufzeichnungsdauer [h]	3:33	2:19	4:18	3:37	5:37	2:19
maximale Aufzeichnungsdauer [h]	62:03	12:41	21:27	24:01	19:14	62:03
<b>Gesamtaufzeichnungsdauer [h]</b>	<b>881:24</b>	<b>318:25</b>	<b>265:50</b>	<b>296:34</b>	<b>287:10</b>	<b>2049:34</b>

**Tabelle 4:** Patientenübersicht

<b>Nr.</b>	<b>GA</b>	<b>Geburtsgewicht [g]</b>	<b>♂/♀</b>	<b>Mehrlinge</b>	<b>Perinatale Infektion</b>	<b>Beatmung bis [Lebentag]</b>	<b>BPD</b>	<b>IVH</b>	<b>PDA</b>	<b>NEC</b>	<b>ROP</b>	<b>Tod [Lebentag]</b>	<b>korr. GA bei Entlassung/ Tod</b>
1	27	1045	♀		Sonstige Infektion	1	mild		keine Therapie				35
2	27	1230	♂	2	Antibiose		mild		keine Therapie				32
3	27	1135	♀	2			schwer		keine Therapie				32
4	26	950	♂			12							37
5	25	494	♀		Antibiose	18	mild				°II		36
6	27	1135	♀		Sonstige Infektion	3	schwer		medikamentös				34
7	24	718	♀	2	Sonstige Infektion	35	mild*		medikamentös				34
8	24	731	♀		Sonstige Infektion	42	schwer		Ligatur		°III		37



Nr.	GA	Geburts- gewicht [g]	♂/♀	Mehr- linge	Peri- natale Infektion	Beatmung bis [Lebens- tag]	BPD	IVH	PDA	NEC	ROP	Tod [Lebens- tag]	korr. GA bei Entlas- sung/ Tod
9	26	740	♂		Antibiose		mild		keine Therapie				38
10	27	985	♂		Sonstige Infektion		mild*						33
11	25	726	♀		Sonstige Infektion		schwer		keine Therapie				36
12	26	930	♂		Antibiose	1			keine Therapie				32
13	27	990	♂		Sonstige Infektion		schwer		keine Therapie				35
14	25	820	♂			66	mild*		medika- mentös			66***	34
15	25	628	♀		Antibiose	22	schwer	°II	Ligatur		°III		42
16	27	990	♀			46			medika- mentös	OP			39
17	25	776	♀		Sonstige Infektion								32
18	23	740	♂	2	Antibiose	25	schwer		medika- mentös		°III		41
19	24	780	♂		Antibiose	1	mild		keine Therapie				36
20	24	424	♀			1							36
21	27	478	♀			82	mild		Ligatur				41
22	25	822	♀		Antibiose	23	mild		Ligatur				36
23	24	566	♂		Antibiose	32	mild*	°IV	Ligatur	OP		32***	28
24	26	822	♀	6	Sonstige Infektion		mild		keine Therapie				38
25	26	834	♂	6	Antibiose	3	mild		keine Therapie				39
26	26	828	♀	6	Sonstige Infektion	12	schwer		medika- mentös		°II		38
27	26	810	♀	6	Sonstige Infektion				keine Therapie				38
28	26	820	♀	6	Antibiose				keine Therapie				38
29	26	890	♂	6	Antibiose	2			medika- mentös				38
30	27	1140	♀		Sepsis	6			keine Therapie				37
31	27	970	♂		Antibiose	1	schwer		keine Therapie				36
32	24	481	♀	2	Sonstige Infektion	84	mild		Ligatur		°III		39
33	24	747	♂	2		37	mild		Ligatur		°III		39
34	24	564	♂		Sepsis	70	schwer		Ligatur	OP	°III		41
35	26	862	♂		Sonstige Infektion	27	schwer		medika- mentös				32
36	26	606	♀			1	mild						39
37	27	1160	♂	2	Antibiose	4		°I	keine Therapie				38
38	27	880	♂	2	Antibiose	39			Ligatur				45



Nr.	GA	Geburts- gewicht [g]	♂/♀	Mehr- linge	Peri- natale Infektion	Beatmung bis [Lebens- tag]	BPD	IVH	PDA	NEC	ROP	Tod [Lebens- tag]	korr. GA bei Entlas- sung/ Tod
39	25	782	♀		Antibiose	1	mild*		keine Therapie		°II		38
40	27	1030	♀		Sonstige Infektion	1	mild*		keine Therapie				33
41	26	772	♂		Sonstige Infektion	1	mild		medika- mentös				36
42	24	630	♀		Antibiose	34	mild		Ligatur		°III		39
43	26	1090	♂	2	Sonstige Infektion	22	mild	°I	Ligatur				40
44	26	996	♂	2	Antibiose	34		°II	medika- mentös		°II		41
45	26	706	♂	2	Sonstige Infektion	18	mild		keine Therapie				36
46	26	686	♂	2	Sonstige Infektion	1			medika- mentös				36
47	27	1025	♂		Sonstige Infektion	25		°I	Ligatur				41
48	26	798	♀	3	Antibiose	31	schwer		Ligatur		°II		40
49	26	653	♀	3		83	mild		Ligatur				42
50	26	1074	♂	3		13	mild		medika- mentös				37
51	27	605	♂			66	mild		medika- mentös				39
52	27	1010	♀				schwer		keine Therapie				35
53	23	610	♀	3	Antibiose	16	mild**	°I	medika- mentös			16***	25
54	23	600	♀	3	Antibiose	44	mild*		Ligatur			44***	29
55	24	540	♂	2		50	schwer		Ligatur		°III		41
56	27	840	♂		Sonstige Infektion		schwer		keine Therapie				35
57	24	681	♂	2	Sonstige Infektion	33	schwer		Ligatur		°II		38
58	24	675	♂		Sonstige Infektion	2	mild	°I	keine Therapie				35
59	25	895	♂	2		1	schwer		Ligatur				36
60	25	849	♂	2		26							36
61	24	669	♂		Antibiose	55			Ligatur	OP	°III		40
62	27	650	♂		Sonstige Infektion	1	mild						28
63	27	998	♀						keine Therapie				35
64	26	461	♂		Sonstige Infektion	158	schwer		Ligatur		°III	158***	49

BPD: \* = O<sub>2</sub>-Zufuhr > 28. LT, Entlassung/Verlegung mit O<sub>2</sub> < 36 Wo korr. GA, \*\* = O<sub>2</sub>-Zufuhr > 28. LT, Tod mit O<sub>2</sub>-Zufuhr < 36 Wo korr. GA. IVH-Stadien nach Papile, ROP-Stadien gemäß internationaler Klassifikation

\*\*\*Todesursachen:

Patient 14: Herpesenzephalitis, Sepsis (HSV 2, Staphylococcus aureus)

Patient 23: Multiorganversagen bei unstillbarer abdomineller Blutung bei NEC

Patient 53: Ileumperforation, Kapillarlecksyndrom, Lungenödem

Patient 54: respiratorisches Versagen

Patient 64: respiratorisches Versagen



Tabelle 5: Übersicht aEEG-Aufzeichnungen

Patient Nr.	Tag 1-3	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Ausgewertete Aufzeichnungen gesamt
1	X	X				2
2		X	X	X		3
3		X	X	X	X	4
4	X	X			X	3
5	X		X	X	X	4
6	X	X	X	X	X	5
7	X		X	X	X	4
8		X		X		2
9	X		X	X		3
10	X		X			2
11		X		X	X	3
12		X		X	X	3
13	X	X			X	3
14	X	X		X		3
15	X				X	2
16	X				(X)	1
17	X	X		X	X	4
18	X	X		X	X	4
19			X	X		2
20				X		1
21		X	X			2
22	X			X	X	3
23			X			1
24	X	X	X		X	4
25		X	X	X	X	4
26	X	X	X	X	X	5
27		X	X			2
28		X	X	X	X	4
29	X	X	X	X	X	5
30		X	X		X	3
31		X	X	X		3
32		X	X	X	X	4
33	X	X	X	X	X	5
34				X	(X)	1
35	X	X			X	3
36	X	X	X	X	X	5
37	X			X	X	3
38		X		X	X	3
39	X	X	X		X	4
40		X		X		2
41	X	X	X		X	4
42	X		(X)	X		2
43		X		X		2
44	X	X				2
45				X		1
46			X	X	X	3
47		X		X		2

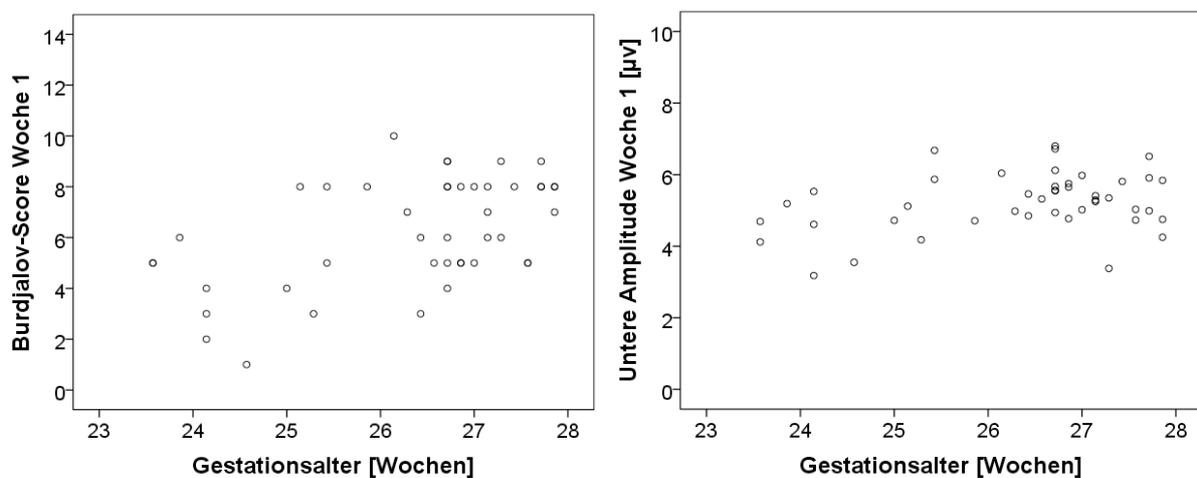


Patient Nr.	Tag 1-3	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Ausgewertete Aufzeichnungen gesamt
48			X			1
49	X				X	2
50	X	X				2
51	X	X	X	X	X	5
52	X	X	X	X	X	5
53	X	X	(X)			2
54		X	X	(X)		2
55		X	X	X	X	4
56		X		X	X	3
57			X			1
58	X		X		X	3
59	X	X	X		X	4
60	X	X		(X)	X	3
61				X	X	2
62	X	X	X	X		4
63		X	X	X		3
64		X	X			2

() = Ausschluss wegen Sedierung

### 3.1 Normwerte für Burdjalov-Score und untere Amplitude

Der Burdjalov-Score im Alter von einer Woche zeigt eine signifikante positive Korrelation mit dem Gestationsalter ( $R = 0,46$   $p < 0,01$ ). Für die untere Amplitude fand sich ebenfalls eine positive Korrelation ( $R = 0,24$ ), die jedoch nicht signifikant war (Abbildung 18). Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Burdjalov-Score und Gestationsalter unterteilten wir unser Patientenkollektiv in 2 Gruppen: 23-25 SSW und 26-27 SSW.



**Abbildung 18:** Burdjalov-Score/untere Amplitude im Alter von einer Woche und GA in Wochen ( $n = 44$ ): Korrelationskoeffizient Burdjalov:  $R = 0,46$  ( $p < 0,01$ ). Korrelationskoeffizient untere Amplitude  $R = 0,24$  ( $p$  n.s.).



Die interparietale Ableitung weist eine signifikante positive Korrelation mit den unilateralen Ableitungen auf (Tabelle 6): Für den Burdjalov-Score 0,81 bzw. 0,79, für die untere Amplitude 0,63 bzw. 0,65. Daher wird in der Folge auf eine gesonderte Darstellung der unilateralen Ableitungen verzichtet.

**Tabelle 6:** Korrelation zwischen interparietaler Ableitung und unilateralen Ableitungen

<b>Korrelation R</b>	<b>Burdjalov-Score</b>	<b>Untere Amplitude</b>
IP und links n = 154	0,81 (p < 0,001)	0,63 (p < 0,001)
IP und rechts n = 156	0,79 (p < 0,001)	0,65 (p < 0,001)

### 3.1.1 Burdjalov-Score und postnatales Alter

In Gruppe GA26-27 findet sich eine signifikante positive Korrelation zwischen postnatalem Alter und Burdjalov-Score in der interparietalen Ableitung 0,65 ( $p < 0,001$ , 39 Subjekte, 118 Messungen) (Abbildung 19). Für die linke beziehungsweise rechte Ableitung beträgt der Korrelationskoeffizient jeweils 0,57 ( $p < 0,001$ , 39 Subjekte, 106 Messungen), respektive 0,55, ( $p < 0,001$ , 39 Subjekte, 108 Messungen).

Auch in Gruppe GA23-25 findet sich eine signifikante positive Korrelation zwischen postnatalem Alter und Burdjalov-Score in der interparietalen Ableitung 0,37 ( $p = 0,001$ , 25 Subjekte, 70 Messungen). Für die linke beziehungsweise rechte Ableitung beträgt der Korrelationskoeffizient jeweils 0,42 ( $p = 0,002$ , 25 Subjekte, 50 Messungen), respektive 0,47, ( $p = 0,001$ , 25 Subjekte, 48 Messungen). Bei genauer Betrachtung der graphischen Darstellung fällt auf, dass bei Geburt die mediane Punktzahl in beiden Gruppen etwa gleich ist. In Gruppe GA26-27 steigt die mediane Punktzahl annähernd linear um etwa 1,3 Punkte zwischen den einzelnen Messpunkten. In der jüngeren Gruppe hingegen bleibt die mediane Punktzahl innerhalb der ersten 3 Lebenswochen stabil und steigt erst zwischen Woche 3 und 4 um 3 Punkte an. Dieser Ableitungszeitpunkt entspricht einem korrigierten GA von 27-29 Wochen (siehe Tabelle 7).

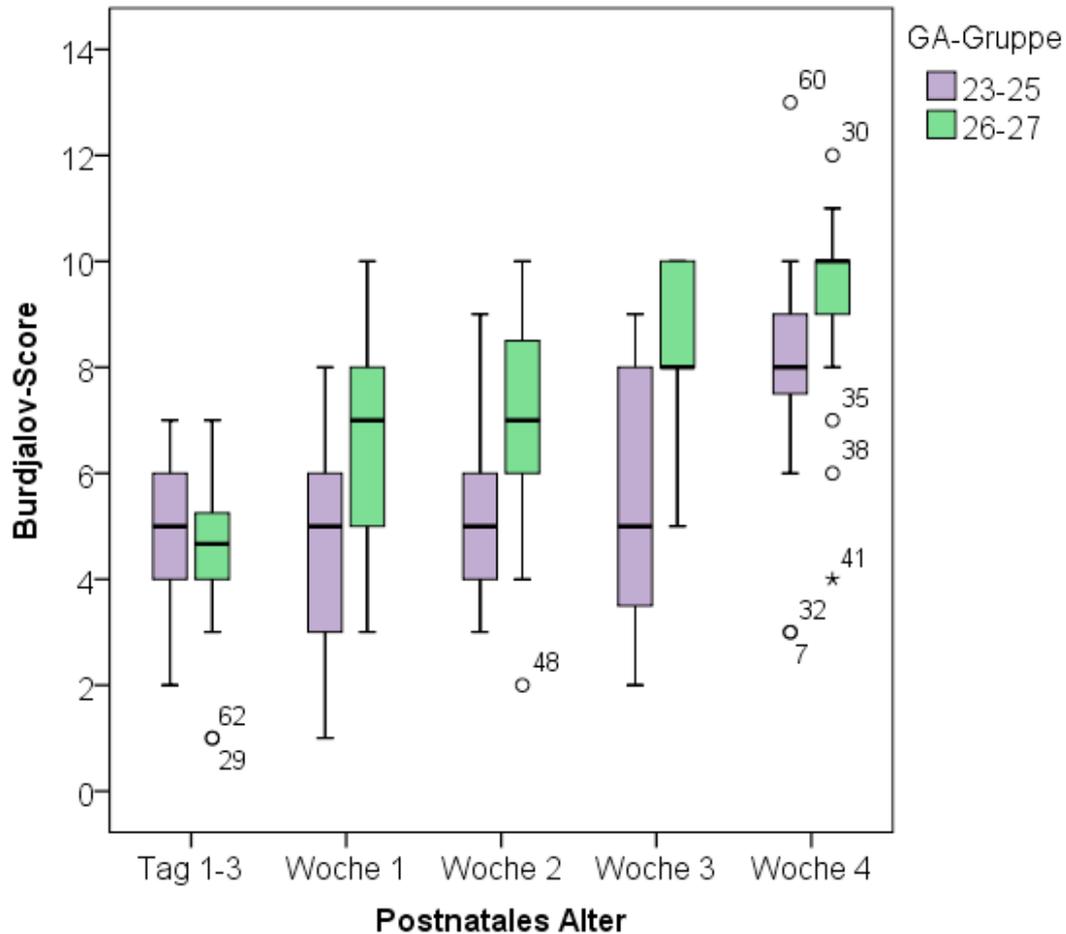


Abbildung 19: Burdjalow-Score interparietal und postnatales Alter

Tabelle 7: Burdjalow-Score und postnatales Alter (Median und Quartilen)

GA		Tag 1-3	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
GA23-25 n = 25	IP	5 (4-6) n = 14	5 (3-7) n = 13	5 (4-6) n = 12	5 (3,3-8) n = 16	8 (7,25-9) n = 15
	links	2,8 (1,8-4,3) n = 10	3 (1,5-5) n = 13	4 (2,8-6) n = 6	4 (2,5-7) n = 13	6,5 (4,3-8,8) n = 8
	<i>ΔIP_links</i>	2,2	2	1	1	1,5
	rechts	3 (2-5) n = 11	4 (1-5) n = 11	3 (2,5-6,5) n = 5	5 (3-7) n = 11	6,6 (5-8,3) n = 10
	<i>ΔIP_rechts</i>	2	1	2	0	1,4
GA26-27 n = 39	IP	4,7 (4-5) n = 20	7 (5-8) n = 31	7 (6-8,5) n = 23	8 (8-10) n = 23	10 (8,5-10) n = 21
	links	3 (2-4) n = 19	5,5 (4-7) n = 27	6 (3,8-7,3) n = 22	7 (5,8-8) n = 22	8 (7-9,3) n = 18
	<i>ΔIP_links</i>	1,7	1,5	1	1	2
	rechts	3 (2-4) n = 19	5 (4-6,8) n = 28	5,5 (3,3-7,8) n = 20	6,5 (5-8) n = 22	8 (6,3-9) n = 20
	<i>ΔIP_rechts</i>	1,7	2	1,5	1,5	2



### 3.1.2 Burdjalov-Score und korrigiertes Gestationsalter

Der Burdjalov-Score steigt mit dem korrigierten Gestationsalter (Abbildung 20). (Interparietal:  $R = 0,64$ ,  $p < 0,001$ , 64 Subjekte, 174 Messungen). Für die linke beziehungsweise rechte Ableitung beträgt der Korrelationskoeffizient jeweils  $0,57$  ( $p < 0,001$ , 64 Subjekte, 147 Messungen), respektive  $0,54$ , ( $p < 0,001$ , 64 Subjekte, 144 Messungen). Die erreichte mediane Punktzahl bleibt hier zwischen 24 und 27 Wochen korrigiertem GA stabil und steigt ab einem korrigierten Alter von 28 Wochen deutlich an. Über den gesamten Beobachtungszeitraum steigt die mediane Punktzahl um durchschnittlich  $0,71$  Punkte pro Woche an. Von Woche 24 bis 27 steigt die mediane Punktzahl um 0 Punkte an. In Woche 27 liegt die mediane Punktzahl bei 5, in Woche 31 bei 10. Dies entspricht einem Anstieg von  $1,25$  Punkten pro Woche. Siehe auch Tabelle 8.

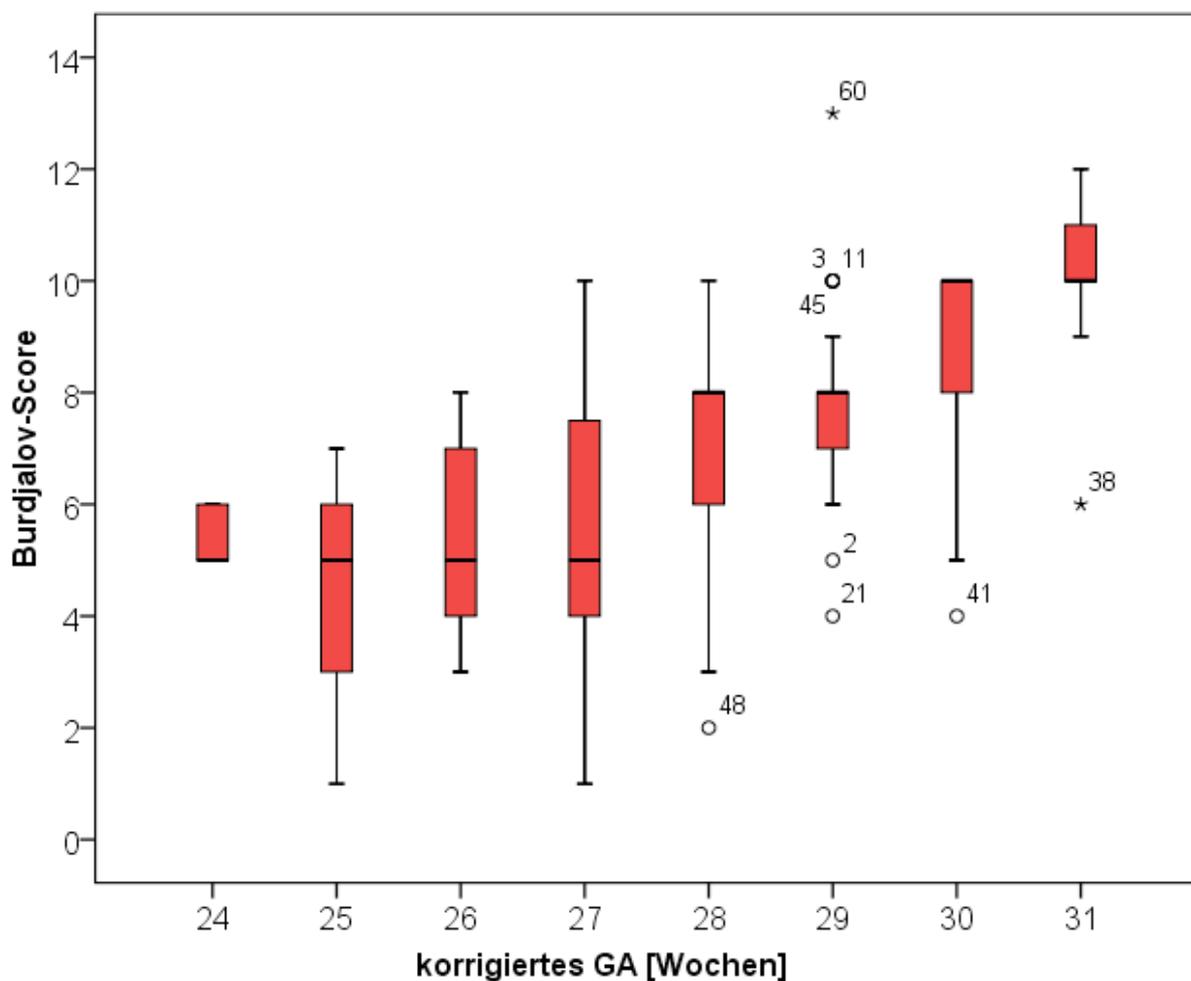


Abbildung 20: Burdjalov-Score und korrigiertes Gestationsalter

**Tabelle 8:** Burdjalov-Score und korrigiertes Gestationsalter (Median und Quartilen)

Korr. GA [Wochen]	24	25	26	27	28	29	30	31
IP	5 (5-6) <i>n</i> = 5	5 (2,5-6) <i>n</i> = 13	5 (3,8-7) <i>n</i> = 18	5 (4-7,8) <i>n</i> = 36	8 (6-8) <i>n</i> = 39	8 (7-8,5) <i>n</i> = 29	10 (8-10) <i>n</i> = 25	10 (9,5-11) <i>n</i> = 9
links	4 (3-5,4) <i>n</i> = 4	1,5 (1-2,9) <i>n</i> = 10	4 (2,8-5) <i>n</i> = 14	4 (3-6) <i>n</i> = 31	6 (3-7) <i>n</i> = 35	7 (4-8) <i>n</i> = 23	8 (5-8,3) <i>n</i> = 22	7,5 (5,8-8,8) <i>n</i> = 8
$\Delta$ IP_links	1	3,5	1	1	2	1	2	2,5
rechts	5 <i>n</i> = 3	2 (1-3,5) <i>n</i> = 11	4 (3-5) <i>n</i> = 11	4 (3-6) <i>n</i> = 31	6 (4-7) <i>n</i> = 34	7 (5-8) <i>n</i> = 21	7,5 (5-8) <i>n</i> = 24	8 (6-8,5) <i>n</i> = 9
$\Delta$ IP_rechts	0	3	1	1	2	1	2,5	2

### 3.1.3 Untere Grenzamplitude und postnatales Alter

In Gruppe GA23-25 besteht eine signifikante positive Korrelation zwischen postnatalem Alter und der unteren Amplitude in der interparietalen Ableitung ( $R = 0,52$ ,  $p < 0,001$ , 25 Subjekte, 70 Messungen) (Abbildung 21). Für die linke beziehungsweise rechte Ableitung beträgt der Korrelationskoeffizient jeweils  $0,53$  ( $p < 0,05$ , 25 Subjekte, 50 Messungen), respektive  $0,51$  ( $p = 0,06$ , 25 Subjekte, 48 Messungen).

Der Korrelationskoeffizient in Gruppe GA26-27 beträgt für die postnatale Reifung der unteren Amplitude in der interparietalen Ableitung  $0,45$  ( $p < 0,001$ , 39 Subjekte, 118 Messungen). Für die linke beziehungsweise rechte Ableitung beträgt der Korrelationskoeffizient jeweils  $0,41$  ( $p < 0,01$ , 39 Subjekte, 108 Messungen), respektive  $0,45$ , ( $p < 0,001$ , 39 Subjekte, 109 Messungen). Nimmt man eine annähernd lineare Steigung an, so steigt der Median der unteren Amplitude etwa  $0,4 \mu\text{V}$  pro Woche in Gruppe GA23-25 und  $0,3 \mu\text{V}$  in Gruppe GA26-27. Siehe auch Tabelle 9.

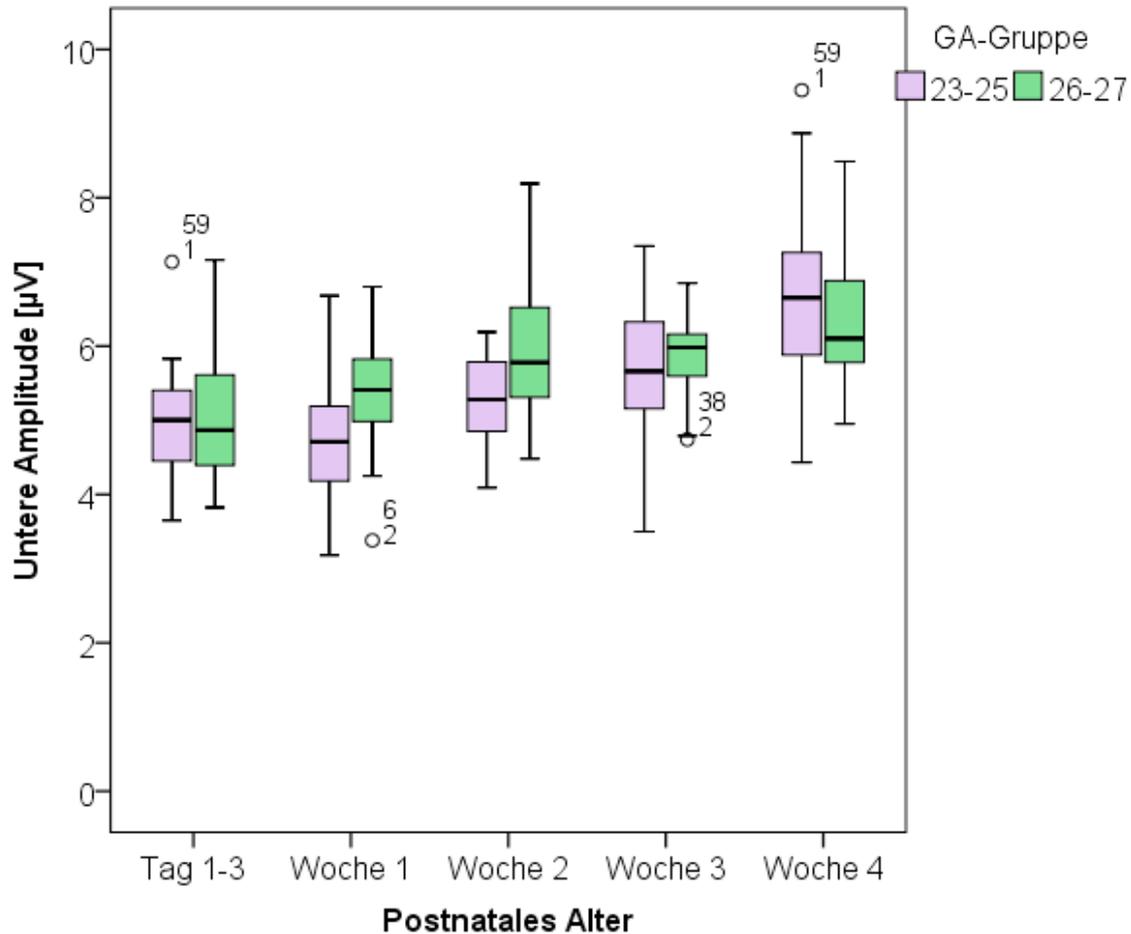


Abbildung 21: Untere Amplitude (interparietal) und postnatales Alter

Tabelle 9: Untere Amplitude und postnatales Alter, GA23-25 und GA26-27

GA		Tag 1-3	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
23-25 n = 25	IP	5,0 (4,4-5,4) n = 14	4,7 (4,2-5,4) n = 13	5,3 (4,8-5,9) n = 12	5,7 (5,1-6,4) n = 16	6,7 (5,8-7,3) n = 15
	links	3,5 (2,9-4,0) n = 10	3,7 (3,1-4,7) n = 13	4,3 (3,7-4,8) n = 6	4,3 (3,8-5,0) n = 13	5,7 (5,1-6,6) n = 8
	$\Delta IP\_links$	1,5	1,0	1,0	1,3	1,0
	rechts	3,5 (3,1-4,3) n = 11	4,0 (2,6-5,3) n = 11	5,1 (3,1-5,2) n = 5	5,3 (4,0-5,8) n = 11	5,6 (4,7-7,5) n = 10
	$\Delta IP\_rechts$	1,5	0,7	0,2	0,4	1,0
26-27 n = 39	IP	4,9 (4,4-5,6) n = 20	5,4 (5,0-5,8) n = 31	5,8 (5,2-6,6) n = 23	6,0 (5,6-6,2) n = 23	6,1 (5,7-7,0) n = 21
	links	3,4 (2,9-4,3) n = 19	4,2 (3,1-4,8) n = 27	4,8 (4,2-5,7) n = 22	4,7 (4,1-5,0) n = 22	4,9 (4,6-5,4) n = 18
	$\Delta IP\_links$	1,5	1,2	1,0	1,3	1,2
	rechts	3,9 (2,6-4,6) n = 19	4,2 (3,4-4,7) n = 28	4,8 (4,1-5,9) n = 20	4,7 (4,4-5,3) n = 22	4,9 (4,6-5,3) n = 20
	$\Delta IP\_rechts$	1,0	1,2	1,0	1,3	1,2



### 3.1.4 Untere Grenzamplitude und korrigiertes Gestationsalter

In der interparietalen Ableitung findet sich eine signifikante positive Korrelation zwischen korrigiertem Gestationsalter und unterer Amplitude ( $R = 0,45$ ,  $p < 0,001$ , 64 Subjekte, 174 Messungen) (Abbildung 22). Für die linke beziehungsweise rechte Ableitung beträgt der Korrelationskoeffizient jeweils 0,39 ( $p < 0,001$ , 64 Subjekte, 147 Messungen), respektive 0,34 ( $p < 0,001$ , 64 Subjekte, 144 Messungen). Der Anstieg des Medians beträgt etwa  $0,3 \mu\text{V}$  pro Woche. Siehe auch Tabelle 10.

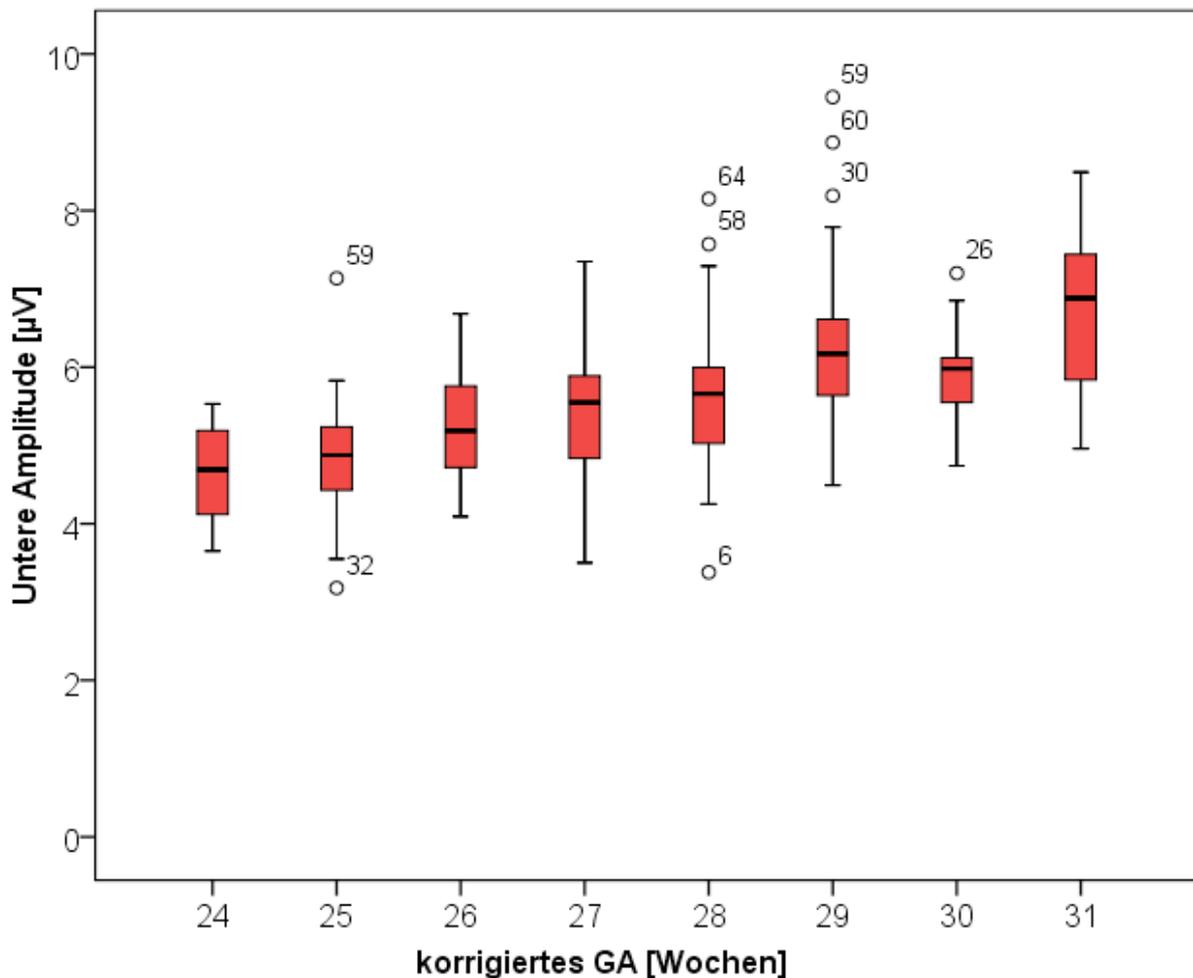


Abbildung 22: Untere Amplitude und korrigiertes Gestationsalter

**Tabelle 10:** Untere Amplitude und korrigiertes GA (Median und Quartilen)

Korr. GA [Wochen]	24	25	26	27	28	29	30	31
IP	4,7 (3,9-5,4) n = 5	4,9 (4,4-5,4) n = 13	5,2 (4,7-5,8) n = 18	5,6 (4,8-5,9) n = 36	5,7 (5,0-6,0) n = 39	6,2 (5,6-6,6) n = 29	6,0 (5,5-6,2) n = 25	6,9 (5,8-7,6) n = 9
links	3,7 (2,9-5,7) n = 4	3,2 (2,8-4,0) n = 10	4,0 (3,4-4,4) n = 14	4,3 (3,3-4,8) n = 31	4,4 (3,9-5,3) n = 35	5,0 (4,6-5,8) n = 23	4,7 (4,2-5,2) n = 22	4,9 (4,2-5,2) n = 8
$\Delta IP\_links$	1,0	1,7	1,2	1,3	1,3	1,2	1,3	2,0
rechts	3,7 n = 3	3,5 (2,8-4,6) n = 11	4,6 (1,6-5,3) n = 11	4,3 (3,7-5,1) n = 31	4,5 (3,5-5,00) n = 34	5,3 (4,4-6,0) n = 21	4,7 (4,4-5,2) n = 24	5,1 (4,7-5,5) n = 9
$\Delta IP\_rechts$	1,0	1,4	0,8	1,3	1,2	0,9	1,3	1,6

### 3.1.5 Lineare Regressionsanalyse: Burdjalov-Score und untere Amplitude

Die Abhängigkeit von Burdjalov-Score beziehungsweise unterer Amplitude von postnatalem und postmenstruellem Alter wurde mittels linearer Regression untersucht.

Der Burdjalov-Score zeigte eine signifikante Abhängigkeit vom postmenstruellen Alter ( $p = 0,002$ ), nicht jedoch vom postnatalen Alter ( $p$  nicht signifikant  $\rightarrow 0,77$ ). Die untere Amplitude ist signifikant abhängig vom postmenstruellen Alter ( $p = 0,03$ ) sowie vom postnatalen Alter ( $p = 0,002$ ).

Für die untere Amplitude zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Amplitudenhöhe vom postmenstruellen Alter, ebenso wie eine akzelerierte extrauterine Reifung. Für den Burdjalov-Score zeigte sich diese akzelerierte extrauterine Reifung nicht, sondern nur eine signifikante Zunahme der erreichten Punktzahl in Abhängigkeit des postmenstruellen Alters.



### 3.2 Burdjalov-Score und untere Amplitude in Zusammenhang mit klinischen Parametern

**Tabelle 11:** Übersicht über die Anzahl der Kinder mit gültigem aEEG aufgeteilt nach klinischen Parametern und GA-Gruppen

	GA23-25	GA26-27
<b>Inf-0</b>	4	7
<b>Inf-1</b>	7	4
<b>Inf-2</b>	3	9
<b>BPD-0</b>	3	12
<b>BPD-1</b>	6	12
<b>BPD-2</b>	3	4
<b>PDA-0</b>	4	18
<b>PDA-1</b>	3	8
<b>PDA-2</b>	6	5

#### 3.2.1 Perinatale Infektion

Für keine der beiden Altersgruppen zeigte sich ein systematischer Zusammenhang zwischen aEEG-Score bzw. unterer Amplitude während der ersten 72 Lebensstunden und perinataler Infektion. Auf eine graphische Darstellung der Ergebnisse wird verzichtet.

#### 3.2.2 Bronchopulmonale Dysplasie

In keiner der beiden Altersgruppen zeigte sich ein systematischer Zusammenhang zwischen aEEG-Score bzw. unterer Amplitude nach einer Woche und dem Vorliegen einer BPD oder ihrem Schweregrad. Auf eine graphische Darstellung der Ergebnisse wird verzichtet.

#### 3.2.3 Persistierender Ductus arteriosus

Zunächst wurde geprüft, ob Unterschiede der PDA-Ausprägung innerhalb der einzelnen Gruppen GA23-25 und GA26-27 durch Reifeunterschiede bedingt waren. Für beide Gruppen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Altersverteilung in Bezug auf die PDA-Ausprägung.

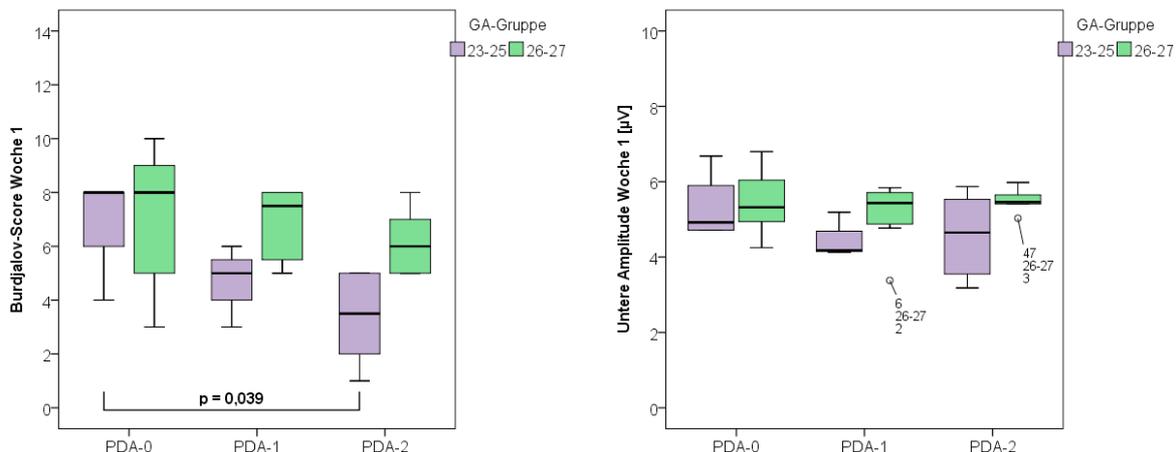
Die lineare Regressionsanalyse zeigte, dass der aEEG-Score im Alter von einer Lebenswoche sowohl abhängig vom GA ( $p < 0,05$ ) als auch von einem bestehenden Ductus arteriosus ( $p < 0,05$ ) ist.



In Gruppe GA23-25 lag die mediane Burdjalov-Punktzahl in der Gruppe mit operativer Ligatur mit 3,5 Punkten um 4,5 Punkte niedriger als in der Gruppe ohne Intervention (8 Punkte) (Abbildung 23). Dieser Unterschied ist signifikant ( $p = 0,039$ ). Die Gruppe der medikamentös behandelten Kinder bildet eine Zwischengruppe (mediane Punktzahl = 5), ohne dass die Unterschiede zu den anderen beiden Gruppen Signifikanz erreichen. In Gruppe GA26-27 fand sich ein Trend zu einer niedrigeren medianen Punktzahl in der operativ versorgten Gruppe im Vergleich zu den beiden anderen Gruppen, der jedoch nicht signifikant war (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Burdjalov-Score und untere Amplitude nach 1 Woche je nach PDA-Ausprägung (Median und Quartilen)

GA	PDA-Gruppe	Burdjalov-Score	Untere Amplitude
23-25	PDA-0 (n = 4)	8 (6-8)	4,9 (4,7-6,3)
	PDA-1 (n = 3)	5	4,2
	PDA-2 (n = 6)	3,5 (1,8-5)	4,7 (3,5-5,6)
26-27	PDA-0 (n = 18)	8 (5-9)	5,3 (4,9-6,1)
	PDA-1 (n = 8)	7,5 (5,3-8)	5,4 (4,8-5,7)
	PDA-2 (n = 5)	6 (5-7,5)	5,5 (5,2-5,8)

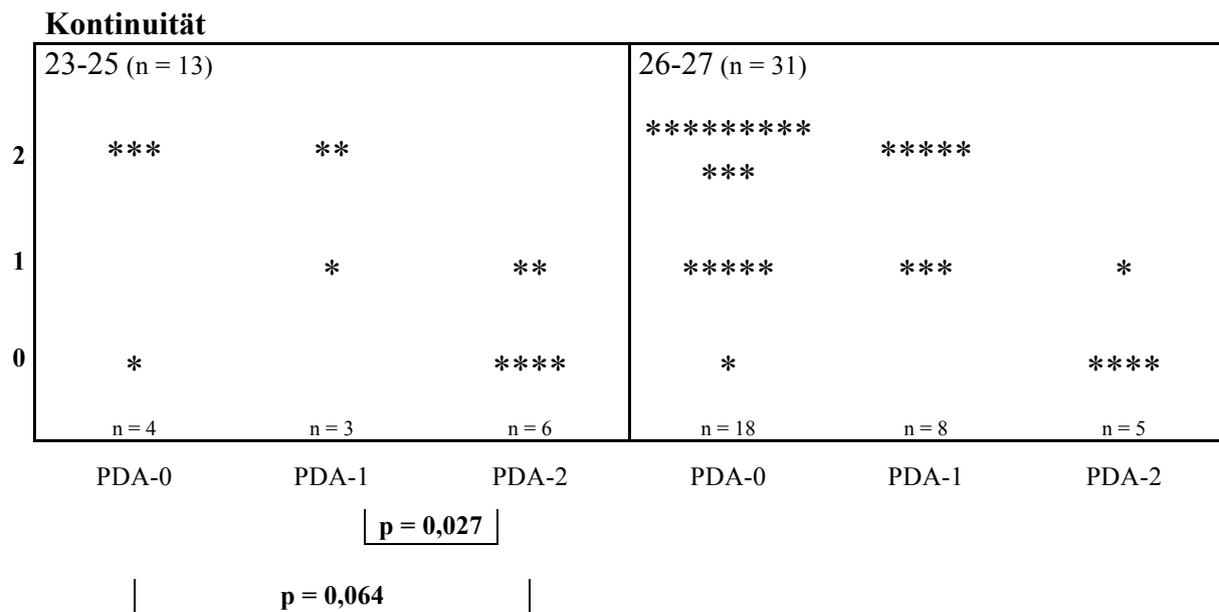


**Abbildung 23:** Burdjalov-Score/untere Amplitude und PDA. Die Anzahl n der jeweiligen Gruppen ist in Tabelle 10 angegeben. Für signifikante Unterschiede ist der p-Wert angegeben.

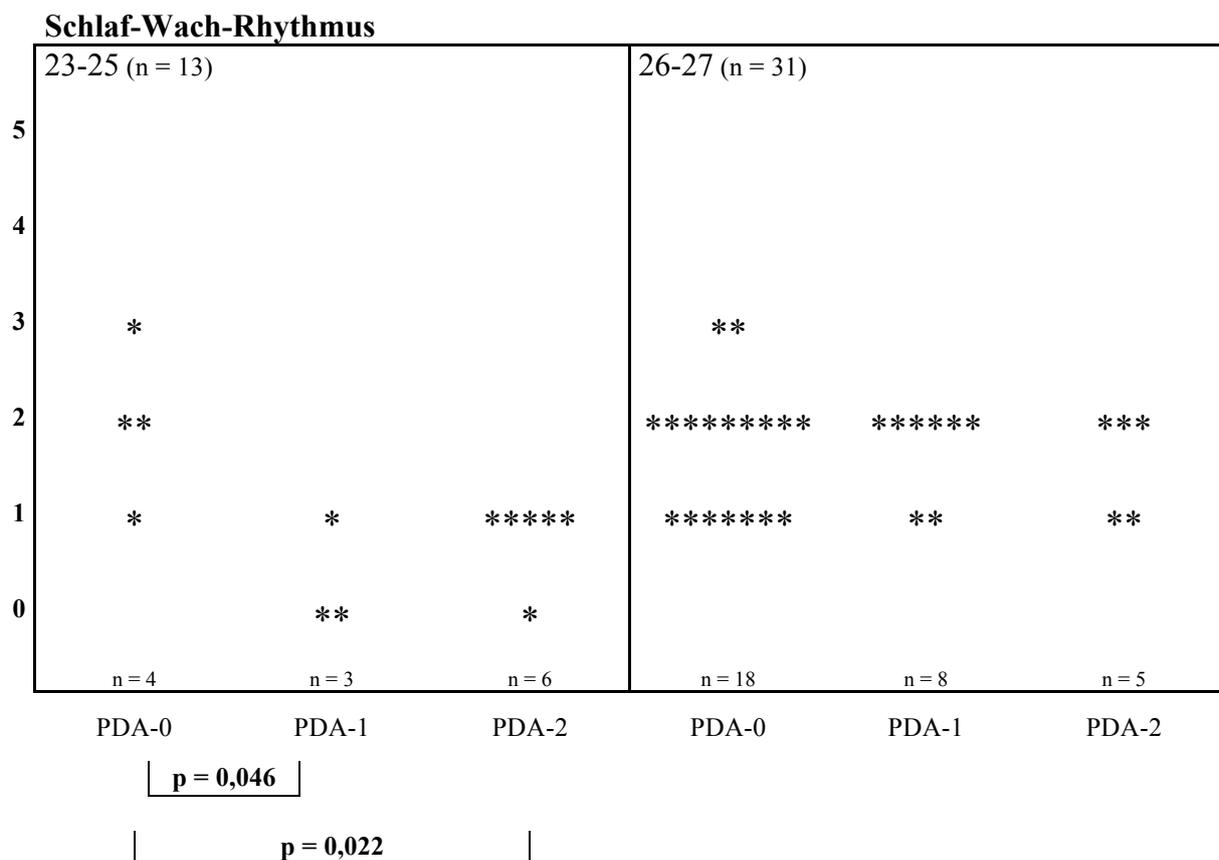
Die Höhe der unteren Amplitude unterscheidet sich je nach Ausprägung eines PDA nicht ( $p$  nicht signifikant) (Abbildung 23). Da die untere Amplitude im Burdjalov-Score mehrfach berücksichtigt wird und demnach nicht für die unterschiedlichen Punktzahlen je nach Vorliegen eines PDA verantwortlich sein kann, wurde eine



Analyse der einzelnen Elemente des Burdjalov-Scores durchgeführt (Abbildungen 24-27).



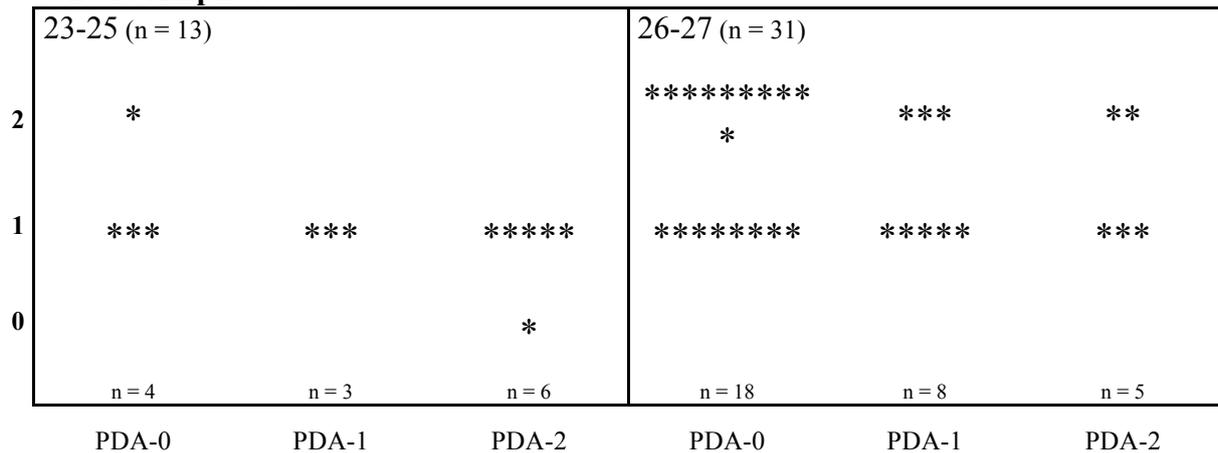
**Abbildung 24:** Kontinuität im Burdjalov-Score (Woche 1) nach GA und PDA. Für signifikante Unterschiede ist der p-Wert angegeben.



**Abbildung 25:** Schlaf-Wach-Rhythmus im Burdjalov-Score (Woche 1) nach GA und PDA. Für signifikante Unterschiede ist der p-Wert angegeben.

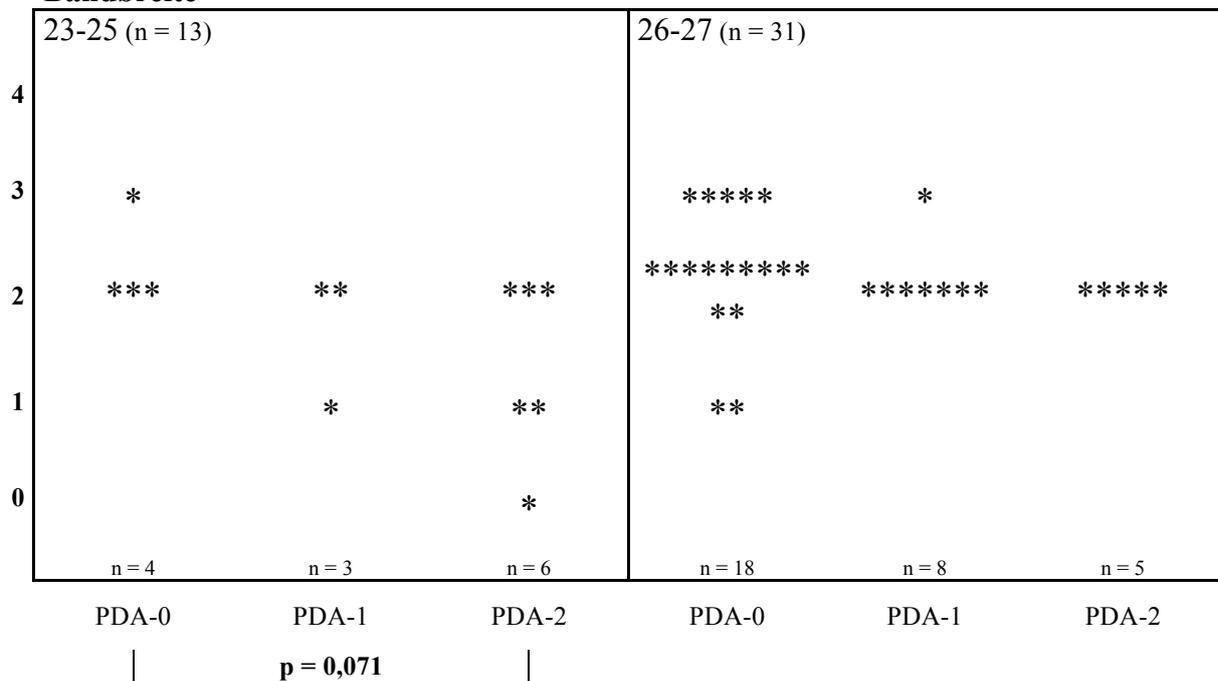


**Untere Amplitude**



**Abbildung 26:** Untere Amplitude im Burdjalov-Score (Woche 1) nach GA und PDA

**Bandbreite**



**Abbildung 27:** Bandbreite im Burdjalov-Score (Woche 1) nach GA und PDA. Für signifikante Unterschiede ist der p-Wert angegeben.

Die Punktzahlen für Kontinuität nach einer Woche waren in der Gruppe der operierten Kinder mit einem GA von 23-25 Wochen zum großen Teil 2 Punkte niedriger als die Punktzahlen in der Gruppe der Kinder ohne Ductus/ohne Intervention, dieser Trend ist grenzwertig signifikant ( $p = 0,064$ ). Beim Schlaf-Wach-Rhythmus ließ sich in dieser Gruppe ein gleichwärtsgerichteter Trend von etwa einem Punkt Differenz feststellen, der Signifikanz erreicht ( $p = 0,022$ ). Auch bei der Bandbreite existiert dieser Trend von einem Punkt Unterschied, mit grenzwertiger Signifikanz ( $p = 0,071$ ). Einzig die untere Amplitude zeigt keinen systematischen Zusammenhang mit dem Vorliegen eines PDA.



Die Gruppe der medikamentös behandelten Kinder liegt in allen Fällen außer beim Schlaf-Wach-Rhythmus (kleine Fallszahl) zwischen den beiden Extremgruppen. Signifikante Unterschiede treten bei der Betrachtung der Kontinuität zwischen medikamentös und operativ behandelten Kindern auf, außerdem zwischen dem Schlaf-Wach-Rhythmus bei Kindern ohne Ductus/ohne Intervention. Betrachtet man die Gruppe der Kinder mit einem GA von 26-27 Wochen, so lässt sich eine Tendenz hin zu niedrigerer Kontinuität in der operativ versorgten Gruppe im Vergleich zu den Kindern ohne Ductus/ohne Intervention erkennen, die jedoch nicht signifikant ist. Für die Messgrößen Schlaf-Wach-Rhythmus, untere Amplitude und Bandbreite lassen sich keine eindeutigen Tendenzen beschreiben.

### **Regressionsanalyse:**

Die erreichte Punktzahl im Burdjalov-Score nach einer Woche wird negativ beeinflusst von einem PDA ( $p = 0,032$ ), und positiv vom GA ( $p = 0,013$ ). Kontinuität: negativ durch PDA ( $p = 0,019$ ), jedoch nicht signifikant durch GA ( $p = 0,156$ ). SWC: nicht signifikant durch PDA ( $p = 0,192$ ), positiv durch GA ( $p = 0,014$ ). Untere Amplitude nach Burdjalov: nicht signifikant durch PDA ( $p = 0,245$ ), positiv durch GA ( $p = 0,016$ ). Bandbreite: grenzwertig signifikant negativ durch PDA ( $p = 0,090$ ), nicht signifikant durch GA ( $p = 0,135$ ).

### **3.3 Burdjalov-Score und untere Amplitude im korrigierten Alter von 27/28 Wochen und Entwicklungsmeilensteine**

Das mediane korrigierte Gestationsalter bei Entlassung und beim Erreichen der spezifischen Entwicklungsmeilensteine können Tabelle 14 entnommen werden.

**Korrigiertes Alter bei Entlassung:**  $R = -0,11$  für Burdjalov und  $R = 0,16$  für die untere Amplitude,  $p$  nicht signifikant.

**Erster Tag ohne Sondierung:**  $R = -0,12$  für Burdjalov und  $R = -0,06$  für die untere Amplitude,  $p$  nicht signifikant.

**Letzter Tag mit Coffein:**  $R = -0,09$  für Burdjalov und  $R = 0,00$  für die untere Amplitude,  $p$  nicht signifikant.

**Letzte stimulierte Apnoe:**  $R = -0,07$  für Burdjalov und  $R = 0,04$  für die untere Amplitude,  $p$  nicht signifikant.



**Tabelle 13:** Korrelationskoeffizienten zwischen Entwicklungsmeilensteinen und Burdjalov-Score/unterer Amplitude mit 27/28 Wochen korrigiertem GA

	<b>Burdjalov-Score</b>	<b>Untere Amplitude</b>
Alter bei Entlassung (n = 53)	-0,11*	0,16*
Trinken ohne Sonde (n = 40)	-0,12*	-0,06*
Letzte stimulierte Apnoe (n = 49)	-0,09*	0,00*
Letzte Coffeingabe (n = 48)	-0,07*	0,04*

\* p nicht signifikant

**Tabelle 14:** Entwicklungsmeilensteine im korrigierten Gestationsalter

<b>Meilenstein</b>	<b>Gestationsalter</b>	
	<b>23-25</b>	<b>26-27</b>
Erster Tag ohne Sonde [korrigiertes GA]	35,8 (34,5-39,5)	35,7 (34,4-38,5)
Letzte stimulierte Apnoe [korrigiertes GA]	34,9 (32,7-38,4)	34,4 (32,8-37,6)
Letzte Coffeingabe	33,6 (32,2-35,5)	33,3 (32,4-35,6)
Letzter Tag mit zusätzlichem O <sub>2</sub>	30,4 (29,4-35,1)	30,9 (29,0-33,1)

Angaben entsprechen Median und Quartilen

#### 4 Diskussion

Neugeborene mit einem Gestationsalter < 28 SSW sind Risikopatienten für eine zerebrale Fehlentwicklung. Bisher gibt es kein verlässliches Monitoring zur Beurteilung der zerebralen Integrität im Verlauf der ersten Lebenswochen. Als Instrument zur Überwachung der zerebralen Funktion sind elektrophysiologische Untersuchungen denkbar. Hier bietet sich das aEEG als leicht zugängliches Bedside-Monitoring an.

Nur wenige Arbeiten haben bisher die zerebrale Funktion mittels Elektrophysiologie bei sehr unreifen Frühgeborenen untersucht. Aus diesem Grund sind bisher keine allgemeingültigen Normwerte der aEEG-Parameter etabliert.

In dieser Arbeit wurden 64 nicht sedierte Kinder mit einem Gestationsalter von 23 bis 27 Wochen untersucht. Ein Ziel dieser Arbeit ist die Beschreibung der Normalwerte sowie der chronologischen Veränderung der aEEG-Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei Geburt und vom postnatalen Verlauf während der ersten 28 Lebenstage. Des Weiteren wird der Zusammenhang zwischen aEEG-Parametern und



bestimmten klinischen Besonderheiten analysiert. Schließlich soll geklärt werden, ob frühe aEEG-Parameter das kurzfristige Outcome vorhersagen können.

#### **4.1 Normwerte nach korrigiertem Gestationsalter und postnataler Verlauf**

Wir konnten zeigen, dass die Reifung einzelner aEEG-Komponenten, repräsentiert durch die elektronisch ermittelte mittlere untere Amplitude und den Burdjalov-Score, positiv abhängig vom postmenstruellen Alter ist. Die untere Amplitude ist zusätzlich abhängig vom postnatalen Alter.

##### **4.1.1 aEEG-Score nach Burdjalov (Burdjalov-Score)**

Der derzeit am weitesten verbreitete aEEG-Score zur Beurteilung der elektrophysiologischen Hirnreifung bei Frühgeborenen wurde 2003 von einer New Yorker neonatologischen Arbeitsgruppe um Burdjalov und Spitzer entwickelt und publiziert.

Wie auch in der Originalpublikation berichtet wurde, korreliert der Burdjalov-Score im Alter von einer Woche im hier untersuchten Kollektiv positiv mit dem Schwangerschaftsalter bei Geburt ( $R = 0,46$ ,  $p < 0,01$ ). Aufgrund dieser Beobachtung unterteilten wir unser Patientenkollektiv für einige Berechnungen in die oben beschriebenen 2 Altersgruppen (siehe Abschnitt 2.4).

Zwischen 24 und 27 korrigierten Gestationswochen steigt die mediane Burdjalov-Punktzahl zunächst nicht an. Erst zwischen 27 und 31 beginnt sie, um durchschnittlich etwa 1,25 Punkte pro Woche zu steigen. Im korrigierten Gestationsalter von 24 bis 27 Wochen ist die mediane Punktzahl 5, um mit dem oben genannten Anstieg 10 Punkte im Alter von 31 korrigierten Gestationswochen zu erreichen (siehe Abschnitt 3.1.2). Über den gesamten Beobachtungszeitraum von 24 bis 31 Gestationswochen ergibt sich ein durchschnittlicher Punktezuwachs von 0,71 Punkten pro Woche. Der Korrelationskoeffizient  $R$  zwischen Woche 24 und 31 beträgt 0,64. Betrachtet man den postnatalen Verlauf des Burdjalov-Scores getrennt für GA23-25 und GA26-27, wird erkennbar, dass in Gruppe GA26-27 die Burdjalov-Punktzahl einen annähernd linearen Anstieg von etwa 1,3 Punkten zwischen den einzelnen Messzeitpunkten aufweist. In der jüngeren Gruppe hingegen tritt erst nach etwa 3 Lebenswochen ein Anstieg der Punktzahl ein, der mit 3 Punkten innerhalb einer Woche jedoch so stark ist, dass der Rückstand im Vergleich zu Gruppe GA26-27 bis auf 2 Punkte aufgeholt



wird. Im Alter von 4 Wochen liegt der Burdjalov-Score im Median bei 10 (GA26-27) bzw. 8 Punkten (GA23-25) (siehe Abschnitt 3.1.1).

Burdjalov [63] konnte an 146 aEEGs von 30 Kindern zwischen 26 und 39 korrigierten Gestationswochen zeigen, dass mit zunehmendem postmenstruellem Alter die erreichte Punktzahl in dem von ihm entwickelten Punktesystem ansteigt (Korrelationskoeffizient  $R = 0,84$ ). Die Korrelation zwischen unterer Amplitude und korrigiertem GA war nicht signifikant. Pro Woche ist Burdjalovs Tabelle (siehe Abbildung 16, Abschnitt 2.3.1) zufolge ein durchschnittlicher Punkteanstieg von 1,14 Punkten pro Woche zwischen 24 und 31 korrigierten SSW zu verzeichnen. Dabei beträgt der wöchentliche Zuwachs zwischen 27 und 31 Wochen etwa einen Punkt, in der Zeit davor 1,3 bis 2 Punkte. Burdjalov et al. untersuchten in ihrer Studie zusätzlich die Entwicklung der einzelnen Komponenten ihres Scores. Hier zeigte sich eine positive Korrelation des korrigierten GA mit allen vier Parametern, wobei die höchste Korrelation zwischen Schlaf-Wach-Rhythmus und postmenstruellem Alter gefunden wurde ( $R = 0,83$ ). Etwas niedrigere Korrelationen bestanden für Kontinuität und Bandbreite (0,72 bzw. 0,71).

Unser Patientenkollektiv ist etwas jünger (24-31 korrigierte Gestationswochen) und größer ( $n = 64$ ). Der durchschnittliche Punktezuwachs liegt bei uns bei 0,71 Punkten pro Woche. Vergleicht man die von Burdjalov als „Norm“ für jedes korrigierte Gestationsalter abgegebene Punktzahl mit den Punktzahlen, die wir in unserer Studie fanden, so zeigt sich für den Zeitraum zwischen 27 und 31 korrigierten Schwangerschaftswochen eine annähernde Übereinstimmung (siehe Tabelle 15). In unserer Studie erreichen die Kinder die nächst höhere Punktzahl eine Woche früher als bei Burdjalov. Der Bereich unter 27 Wochen korrigiertem GA ist nur bedingt vergleichbar, da in der Originalpublikation keine Messpunkte für diesen Zeitraum angegeben sind und somit nicht klar ist, auf welche Weise die „Normwerte“ zustande kommen. Hier zeigt sich eine deutliche Diskrepanz der beiden Studien: Burdjalov 2 Punkte, unsere Studie 5 Punkte (siehe Tabelle 16). Auffallend ist auch, dass die Zeit des größten Punktezuwachses pro Woche in der von Burdjalov publizierten Tabelle im Zeitraum unter 27 korrigierten SSW liegt – während sich bei uns für diesen Zeitraum keinerlei Veränderung der medianen Punktzahl findet.

**Tabelle 15:** Punktzahlen im Burdjalov-Score nach korrigiertem GA und Studie

Studie	Korrigiertes GA [Wochen]							
	24	25	26	27	28	29	30	31
Burdjalov	(2)*		-	6		8		10
vorliegende Studie (mediane Punktzahl)	5	5	5	5	8	8	10	10

\* in der Publikation ist dieser Wert angegeben, aber die Abbildungen zeigen keine Messung zu dem entsprechenden Zeitpunkt.

Helderman et al. [75] fanden in 297 aEEGs von 108 Patienten mit und ohne Sepsis zwischen 28 und 36 korrigierten Gestationswochen (GA bei Geburt 24 bis 27+6) einen Anstieg des Burdjalov-Scores um 0,75 (Sepsis) respektive 0,86 Punkte (ohne Sepsis) pro Woche. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant. Dieser Anstieg liegt unter dem der Originalpublikation von Burdjalov und etwas über dem Anstieg in unserer Studie. Im Gegensatz zu Burdjalov et al, die auch Reifgeborene in ihre Studie mit einschlossen, untersuchten Helderman und wir nur Patienten mit einem Gestationsalter unter 28 Wochen. Diese Gruppe hat ein deutlich höheres Risiko für neurologische Schädigung, sodass hierin eine mögliche Erklärung für die langsamere Entwicklung der Hirnreifung liegen könnte. Dagegen spricht, dass sich praktisch keine Patienten mit schwerwiegenden zerebralen Pathologien in unserer Kohorte befinden. Die Werte von Helderman liegen zwischen denen von Burdjalov und unseren. Das von Helderman untersuchte Patientenkollektiv liegt in Bezug auf das Alter ebenfalls zwischen den Populationen der beiden anderen Studien und hat mit 28 korrigierten SSW einen verhältnismäßig späten Beginn der Untersuchungen. Soubasi et al. [76] geben den Zeitpunkt der schnellsten Reifung im aEEG zwischen 30 und 35 Wochen post menstruationem an. Es wäre also denkbar, dass unsere Studie bereits vor der Zeit der schnellsten aEEG-Reifung endete und wir deshalb leicht niedrigere Punktzuwächse als Burdjalov und Helderman beobachteten. Andererseits konnten wir mit 1,25 Punkten pro Woche eine schnellere aEEG-Reifung in der zweiten Hälfte des Beobachtungszeitraums feststellen. Am ehesten kommt der niedrige Anstieg des Scorewertes dadurch zustande, dass unser Beobachtungszeitraum insgesamt unreifere Kinder als Burdjalov und Helderman umfasst. Insgesamt wurden in unserer Studie im Vergleich zu Burdjalov allerdings leicht höhere absolute Punktwerte gemessen, da die Ausgangspunktzahl höher lag.



Eine Studie zur Bedeutung extrauteriner Einflüsse auf die aEEG-Reifung bei normalen Frühgeborenen wurde von Soubasi [76] an 96 Frühgeborenen mit einem GA von 25-34 Wochen und einem korrigierten GA von 25-42 Wochen mit insgesamt 624 aEEGs durchgeführt. Die Definition für Kontinuität wurde in dieser Studie von Olischar et al. [62] übernommen, ansonsten sind sich die Definitionen der untersuchten Parameter sehr ähnlich und beide Studien dadurch miteinander vergleichbar. Nach Soubasi et al. hat das GA einen positiven Effekt auf alle 4 untersuchten Komponenten. Signifikant war die Korrelation zwischen steigendem Gestationsalter und Kontinuität, Schlaf-Wach-Rhythmus und Bandbreite. Für die untere Grenzamplitude ließ sich, wie schon von Burdjalov et al., zwar eine Korrelation feststellen, die jedoch nicht signifikant war. Außerdem fand sich eine signifikante beschleunigt ablaufende extrauterine Reifung für folgende Parameter: Kontinuität, Schlaf-Wach-Rhythmus und Bandbreite. Dies bedeutet, dass Kinder eines niedrigeren Schwangerschaftsalters im Vergleich zu Kindern eines höheren Schwangerschaftsalters eine höhere aEEG-Reife im gleichen korrigierten Gestationsalter aufweisen. In unserer Studie konnten wir in der linearen Regressionsanalyse keinen Einfluss des postnatalen Alters auf die Burdjalov-Punktzahl feststellen. Allerdings war der Beobachtungszeitraum (24-31 Wochen) im Vergleich zu Soubasi (25-42 Wochen) deutlich kürzer, sodass die akzelerierte Reifung möglicherweise erst zu einem späteren Zeitpunkt sichtbar geworden wäre.

Das Phänomen der beschleunigten extrauterinen aEEG-Reifung wurde bereits von Klebermass [77] anhand anderer Messgrößen beschrieben. An 98 Frühgeborenen mit einem GA von 23-29 Wochen konnte anhand von 262 aEEG-Aufzeichnungen gezeigt werden, dass mit steigendem Gestationsalter und auch mit steigendem postnatalen Alter der relative Anteil kontinuierlicher aEEG-Aktivität steigt und der relative Anteil diskontinuierlicher Aktivität sinkt. Die Unterteilung in kontinuierlich/diskontinuierlich erfolgte anhand der unteren und oberen Amplitude. Auch hier fand sich eine beschleunigte Reifung der aEEG-Aktivität nach der Geburt.

Sisman et al. [61] untersuchten an 119 aEEGs von 31 Patienten mit einem GA von 25-32 Wochen die Entwicklung von Kontinuität, Schlaf-Wach-Rhythmus, unterer Basisamplitude (untere Amplitude in diskontinuierlichen Abschnitten), oberer Basisamplitude (untere Amplitude in kontinuierlichen Abschnitten), oberer Amplitude und Spannbreite. Es zeigte sich, dass die untersuchten Komponenten mit steigendem



postmenstruellem Alter reifen. Für die obere Basisamplitude und die Kontinuität wurde zusätzlich eine beschleunigte extrauterine aEEG-Reifung nachgewiesen.

Einen Überblick über die Ergebnisse der wichtigsten Studien zum Thema aEEG und Hirnreifung nach den Burdjalov-Kriterien bzw. ähnlichen Kriterien bei sehr und extrem unreifen Frühgeborenen gibt Tabelle 16.

**Tabelle 16:** Übersicht Studien zu Burdjalov-Score und akzelerierter extrauteriner Reifung

	<b>Vorliegende Studie</b>	<b>Sisman (2005) [61]</b>	<b>Klebermass (2006) [77]</b>	<b>Soubasi (2009) [76]</b>	<b>Burdjalov (2003) [63]</b>	<b>Helderman (2010) [75]</b>
<b>Anzahl Patienten (aEEGs)</b>	64 (188)	31 (119)	98 (262)	96 (624)	30 (146)	108 (297)
<b>GA [Wochen]</b>	23-27	25-32	24-29	25-34	24-39	24-27
<b>Korr. GA [Wochen] bei Untersuchung</b>	24-31	25-34	24-34/35/36 (aus Publikation nicht eindeutig ableitbar)	25-42	26-39 (aus der graphischen Darstellung abgeleitet)	28, 32, 36
<b>Untersuchte Parameter</b>	Burdjalov-Score, UAmplitude elektronisch	C, SWC, BW, obere und untere BAmplitude, OAmplitude	C	C, SWC, BW, UAmplitude	C, SWC, BW, UAmplitude	Burdjalov-Score,
<b>Ergebnis</b>	Burdjalov-Score steigt mit PMA an, die elektronisch ermittelte untere Amplitude mit PMA und PNA	SWC und untere BAmplitude steigen mit PMA, C und obere BAmplitude steigen mit PMA, OAmplitude fällt mit PMA	mit steigendem GA und PNA steigt der Anteil kontinuierlicher Abschnitte an, mit steigendem GA wird der Anteil diskontinuierlicher Abschnitte geringer	C, SWC und BW reifen mit GA und PNA	Burdjalov-Score + Einzelparameter steigen mit PMA an	Sepsis hat keinen Einfluss auf Anstieg des Burdjalov-Score
<b>Akzelerierte extrauterine Reifung</b>	UAmplitude elek	C, obere BAmplitude	C	C, SWC, BW	nicht untersucht	nicht untersucht
C = Kontinuität, SWC = Schlaf-Wach-Rhythmus, BW = Bandbreite, UAmplitude = untere Amplitude, BAmplitude = Basisamplitude, OAmplitude = obere Amplitude, PMA = postmenstruelles Alter, PNA = postnatales Alter. Alle Befunde wurden manuell erhoben, wenn nicht anders gekennzeichnet.						



**Conclusio:** Insgesamt kommen die oben genannten Studien zu dem Ergebnis, dass die Reife im aEEG vom korrigierten GA beeinflusst wird. Einige Studien finden zusätzlich eine beschleunigte postnatale Reifung einzelner oder mehrerer Parameter. Bei allen Untersuchern trifft dies für die Kontinuität zu, vereinzelt für SWC, Bandbreite und obere Basisamplitude. Wir konnten eine Reifung des Burdjalov-Scores in Abhängigkeit des korrigierten GA nachweisen. Eine Reifung in Abhängigkeit vom postnatalen Alter findet sich in unserer Gruppe allerdings nur bei den reiferen Kindern mit einem GA von 26- 27 SSW von Beginn an. Bei den unreiferen (GA 23- 25 SSW) ist während der ersten drei Lebenswochen ein Reifungsstillstand zu verzeichnen. Bei diesen Kindern ist erst in der vierten Lebenswoche eine akzelerierte Reifung mit einem Anstieg des Burdjalov- Scores um 3 Punkte zu beobachten. Über den weiteren Einfluss des postnatalen Alters auf die elektrophysiologische Hirnreifung kann unsere Untersuchung keine Auskunft geben, da lediglich die ersten vier Lebenswochen untersucht wurden.

#### 4.1.2 Untere Amplitude

Die bisher beschriebenen aEEG-Scores erfordern ausnahmslos eine subjektive Beurteilung durch den Untersucher. Ein Problem dieser subjektiven Beurteilung ist die sogenannte Inter-Rater-Reliability – also die Reproduzierbarkeit der erhobenen Befunde durch unterschiedliche Untersucher. Dagegen erlauben die Geräte mit elektronischer Aufzeichnung der aEEG-Rohdaten die digitale Auswertung bestimmter Kenngrößen oder Charakteristika. In dieser Studie wurde die untere Amplitude für definierte Zeitintervalle nach Elimination von artefaktbeeinträchtigten Abschnitten aus den Rohdaten ermittelt. Ebenso wie der Burdjalov-Score korreliert die untere Amplitude im Alter von einer Woche ebenfalls positiv mit dem Schwangerschaftsalter bei Geburt ( $R = 0,45$ ), jedoch nicht in signifikanter Weise. Um beide Untersuchungen vergleichen zu können behielten wir dennoch die Einteilung der Altersgruppen bei. Es ist bekannt, dass die untere Amplitude mit dem GA ansteigt [58, 61].

Für die elektronisch ermittelte untere Amplitude findet sich ein kontinuierlicher Anstieg zwischen 24 und 31 korrigierten Gestationswochen. Er beträgt etwa  $0,3 \mu\text{V}$  pro Woche (siehe Abschnitt 3.1.4). Die beiden Altersgruppen GA23-25 und GA26-27 zeigen eine weitgehend übereinstimmende, parallel verlaufende postnatale Entwicklung der unteren Amplitude (siehe Abschnitt 3.1.3). Mittels linearer



Regressionsanalyse konnten wir zeigen, dass die Höhe der unteren Amplitude abhängig vom korrigierten GA und auch vom postnatalen Alter ist und somit einer akzelerierten extrauterinen Reifung unterliegt. Die vorliegende Arbeit ist nach unserer Kenntnis die erste, die eine elektronische Auswertung der unteren Amplitude über den ersten Lebensmonat nutzt. Sie bestätigt die von Sisman und Klebermass beschriebene aEEG-Reifung im Sinne eines Anstiegs der (manuell ermittelten) unteren Amplitude in Abhängigkeit des postmenstruellen und postnatalen Alters.

Nur eine weitere Studie verwendet die elektronisch ermittelte untere Amplitude, um postnatale Reifevorgänge zu quantifizieren: West et al [78] untersuchten an einem Research-Monitor des gleichen Herstellers wie wir 62 Frühgeborene der 24. bis 31. Gestationswoche in den ersten 8 Lebenstagen. Sie waren die Ersten, die eine quantitative computerisierte Auswertung von aEEG-Daten in Bezug auf physiologische Reifungsvorgänge vornahm. Neben der Kontinuität, die sie als prozentuale Aktivität oberhalb einer bestimmten Spannungsschwelle definierten, untersuchten sie auch die Entwicklung der unteren Amplitude, allerdings nur der unilateralen Ableitungen und nicht der interparietalen Ableitungen.

Im Verlauf der ersten 8 Lebenstage lag der Median der durchschnittlichen unteren Amplitude über den Hemisphärenableitungen stets zwischen 2,0 und 2,9  $\mu\text{V}$  (1,1 - 4,8  $\mu\text{V}$ ). Die untere Amplitude war hier während der ersten 8 Lebenstage weitgehend stabil, mit nur geringen Schwankungen, die keinen eindeutigen Trend erkennen ließen. Allerdings veröffentlichten West et al. nicht die Daten der einzelnen Subgruppen, die sie zwischenzeitlich zur Analyse gebildet hatten, sondern nur für das Gesamtkollektiv. Unser Patientenkollektiv entspricht der jüngsten Subgruppe aus der Arbeit von West. In unserer Arbeit lagen die medianen Werte für die durchschnittliche untere Amplitude insgesamt etwas höher: In den ersten 72 Lebensstunden für Gruppe GA23-25 bei 3,5  $\mu\text{V}$  (2,9 – 4,0  $\mu\text{V}$ ) links, beziehungsweise 3,5  $\mu\text{V}$  (3,1 – 4,3  $\mu\text{V}$ ) rechts. Für Gruppe GA26-27 sind die Daten ähnlich: hier lagen die durchschnittlichen Werte in den ersten 72 Stunden bei 3,4  $\mu\text{V}$  (2,9 – 4,3  $\mu\text{V}$ ) links und 3,9  $\mu\text{V}$  (2,6 – 4,6  $\mu\text{V}$ ) rechts (siehe Abschnitt 3.1.3).

Die untere Amplitude am 7. Lebenstag maß bei West et al. 2,4  $\mu\text{V}$  (1,2 - 4,1  $\mu\text{V}$ ). Bei uns waren die Werte an Tag 7 für Gruppe GA23-25 mit 3,7  $\mu\text{V}$  (3,1 – 4,7  $\mu\text{V}$ ) links beziehungsweise 4,0  $\mu\text{V}$  (2,6 - 5,3  $\mu\text{V}$ ) rechts erneut deutlich höher. Dies war ebenso



der Fall in Gruppe GA26-27: 4,2  $\mu\text{V}$  (3,1 - 4,8  $\mu\text{V}$ ) links respektive 4,2  $\mu\text{V}$  (3,4 – 4,7  $\mu\text{V}$ ) rechts.

Woher diese Unterschiede kommen ist unklar, denn es wurden Monitore des gleichen Herstellers sowie die gleiche Paste zur Präparation der Kopfhaut verwendet und Zeitabschnitte nach den gleichen Kriterien (Impedanzen  $> 15 \text{ k}\Omega$ , Artefakte) ausgeschlossen. Reifeunterschiede der beiden Patientenkollektive sollten keine Rolle spielen, denn das mediane Gestationsalter bei Geburt liegt bei uns mit 26 SSW etwa 3 Wochen unter dem medianen GA bei West (29 SSW). In Anbetracht der Erkenntnis von Quigg et al. [71], dass die im aEEG gemessene Amplitude maßgeblich vom Abstand der Elektroden untereinander abhängt, erscheint auch eine methodische Ursache möglich. Denkbar wäre, dass wir einen größeren Elektrodenabstand wählten. Hierfür findet sich allerdings kein Hinweis, da sowohl in der Studie von West als auch in unserer Studie das internationale 10-20 System zur Elektrodenplatzierung angewandt wurde.

**Conclusio:** Unsere Studie, die erste, die systematisch den Anstieg der unteren Amplitude in der elektronischen Auswertung über den ersten Lebensmonat extrem unreifer FG untersucht, findet eine signifikante Anhängigkeit der unteren Amplitude sowohl vom postnatalen Alter als auch vom korrigierten GA. Im Vergleich zu West finden sich in den unilateralen Ableitungen deutlich höhere Amplituden, der Grund ist nicht bekannt.

#### 4.1.3 Unilaterale vs. Interparietale Ableitungen

Während der Auswertung fiel auf, dass die gemessene Amplitude bzw. der ermittelte Burdjalov-Score in der interparietalen Ableitung jeweils höher lag als in den unilateralen Ableitungen. Die Differenz beträgt meist 1-2, maximal 3,5 Punkte für den Burdjalov-Score und bis zu 2,0  $\mu\text{V}$  für die untere Amplitude. Aufgrund dieser Beobachtung überprüften wir die Korrelation der verschiedenen Ableitungen untereinander. Sowohl Burdjalov-Score als auch die untere Amplitude weisen eine positive signifikante Korrelation zwischen den unilateralen Ableitungen und der interparietalen Ableitung auf (siehe Abschnitt 3.1). Insgesamt zeigen die unilateralen Ableitungen die gleichen Trends, ebenfalls in signifikanter Weise, wie ihr interparietales Pendant.



Laut Quigg [71] verhalten sich die durchschnittliche Amplitudenhöhe und die untere Amplitude direkt linear zum Elektrodenabstand. Auch die Elektrodenlokalisation spielt eine Rolle. Die niedrigeren Werte der unilateralen Ableitungen könnten also dem geringeren Abstand der Elektroden im Vergleich zur interparietalen Verschaltung geschuldet sein.

Außerdem zeigten sich die unilateralen Ableitungen artefaktanfälliger als die Interparietale. Dies äußerte sich insbesondere durch das gelegentliche Auftreten eines Flat trace. Dieser kann durch Flüssigkeitsbrücken zwischen den Elektroden, beispielsweise durch Schweiß, entstehen.

## **4.2 Klinische Parameter**

Es wurde vielfach diskutiert, inwieweit die aEEG-Befunde der ersten Tage und Wochen bereits Rückschlüsse auf die individuelle entwicklungsneurologische Prognose des Kindes zulassen. Das entwicklungsneurologische Outcome extrem unreifer Frühgeborener ist erwiesenermaßen mit einer Reihe von klinischen Konditionen während der ersten postnatalen Wochen korreliert. Perinatale Infektionen, das Vorhandensein einer BPD oder einer NEC sowie stattgehabte Hirnblutungen sind negativ mit dem psychomotorischen Entwicklungsergebnis im Alter von zwei Jahren korreliert. Daher lautete unsere Hypothese, dass der aEEG- Score und die untere Amplitude bei Kindern mit einer Infektion, einer BPD und einer NEC signifikant niedrigere Ergebnisse aufwiesen als bei Kindern ohne diese klinischen Komplikationen.

### **4.2.1 Perinatale Infektion**

Unsere Hypothese lautete, dass eine perinatale Infektion das aEEG in den ersten 3 Lebenstagen negativ beeinflusst. Um eine optimale Trennschärfe zu erzielen, teilten wir unsere Patienten in drei Gruppen ein: Zum Einen Kinder mit einer nachgewiesenen Infektion und solche ohne Infektion. Die dritte Gruppe bildeten diejenigen Kinder, bei denen der klinische Verdacht einer Infektion ohne laborchemischen Nachweis bestand, und die antimikrobiell behandelt wurden.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass eine perinatale early-onset Infektion weder die untere Amplitude noch den Burdjalov-Score während der ersten 72 Lebensstunden beeinflusst. Wir fanden keinen Hinweis auf Veränderungen eines der beiden Parameter



bei Kindern mit einer Infektion innerhalb der ersten 72 Lebensstunden (siehe Abschnitt 3.2.1).

Der Einfluss einer Infektion auf das EEG/aEEG ist nach Studienlage noch nicht völlig klar: Einerseits waren erhöhte Spiegel von TNF- $\alpha$  im Nabelschnurblut von 16 FG (GA 24-28 Wochen) mit verlängerten Interburst-Intervallen im EEG/aEEG assoziiert [79]. „Bursts“ sind im EEG/aEEG Phasen mit Aktivität  $> 25 \mu\text{V}$ . Die Zeit zwischen diesen Phasen wird als Interburst-Intervall (IBI) bezeichnet, die Anzahl der Bursts pro Stunde als Burstrate [54]. Andererseits bestand bei Okumura et al. kein Zusammenhang zwischen Endotoxinspiegeln als Ausdruck einer perinatalen Infektion und EEG-Veränderungen (Kontinuität, Spannung, Krampfaktivität) in den ersten 72 Lebensstunden [80]. Die Studie wurde an 68 Frühgeborenen zwischen 27 und 33 Schwangerschaftswochen durchgeführt. Auch Wikström [79] konnte keinen Zusammenhang zwischen erhöhten TNF- $\alpha$ -Spiegeln im Nabelschnurblut und unterer/oberer Amplitude feststellen. Das Gleiche galt für andere inflammatorische Zytokine. Allerdings kommen bei Reifgeborenen und beinahe Reifgeborenen mit neonataler Sepsis oder Meningitis zum Teil schwer abnormale Hintergrundmuster im aEEG vor [31]. Das Auftreten von Niederspannungsmustern, elektrischer Krampfaktivität und die Abwesenheit eines Schlaf-Wach-Rhythmus im aEEG sagt bei diesen Kindern ein negatives Outcome vorher [31].

Unsere Ergebnisse bezüglich Burdjalov-Score und unterer Amplitude stehen in Einklang mit den Beobachtungen von Wikström und Okumura, deren EEG/aEEG-Ableitungen ebenfalls unempfindlich gegenüber einer perinatalen Infektion waren. Eine Studie von Helderman et al. [75] zeigte, dass bei sehr unreifen Frühgeborenen mit Sepsis zwar häufiger ein Burst-Suppression-Muster im aEEG auftritt als bei gesunden Frühgeborenen, dass jedoch die längerfristige Reifung der elektrokortikalen Aktivität nicht beeinträchtigt ist. Unsere Studie untersucht nicht explizit das Auftreten eines Burst-Suppression-Musters, dieses würde sich aber indirekt über eine Veränderung aller Parameter des Burdjalov-Scores bemerkbar machen.

**Conclusio:** Die Studienlage zum Zusammenhang zwischen perinataler Infektion und aEEG-Veränderungen ist nicht völlig eindeutig. Die von uns durchgeführte Studie findet in den untersuchten Parametern Burdjalov-Score und untere Amplitude keine Beeinflussung des aEEGs durch eine Infektion.



#### 4.2.2 BPD

Unsere Hypothese lautete, dass eine sich später entwickelnde BPD sich bereits im Alter von einer Woche durch Veränderungen im aEEG bemerkbar macht. Auch hier bildeten wir drei Gruppen. Die Einteilung erfolgte nach Shannon/Bancalari in Subgruppen ohne BPD, mit milder und mit schwerer BPD.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Kinder, die im Verlauf eine BPD entwickeln, keine Auffälligkeiten im aEEG nach einer Lebenswoche zeigen. Wir fanden keinen Hinweis auf eine systematische Veränderung der von uns untersuchten aEEG-Parameter bei Kindern mit einer späteren BPD (siehe Abschnitt 3.2.2). Hahn [23] fand im konventionellen EEG ein sogenanntes Verzögerungsmuster bei einigen Frühgeborenen mit schwerer BPD. Dieses Muster zeigt sich erstmals um den errechneten Termin (ET) und ist charakterisiert durch ein unreifes Muster, das normalerweise bei Frühgeborenen der korrigierten 36.-37. Woche zu sehen ist. Das Auftreten dieses Musters war mit einer erhöhten Mortalität und schlechterem neurologischem Outcome im Vergleich zu Frühgeborenen ohne unreifes Muster assoziiert [23]. Ob sich diese Muster auch im aEEG nachweisen lassen, wurde unseres Wissens noch nicht untersucht.

Eine BPD entwickelt sich erst nach einer Latenzzeit von einigen Tagen bis Wochen. Insbesondere die heutzutage meist auftretende „neue BPD“ kann auch nach einer respiratorisch unauffälligen Perinatalperiode auftreten. Da wir für unsere Untersuchung aEEGs im Alter von maximal 29 korrigierten SSW untersuchten, konnten wir die von Hahn beschriebenen, erst um den ET auftretenden Veränderungen, nicht beobachten. Scheinbar ist die neurologische Entwicklungsverzögerung nicht „vorprogrammiert“, sondern tritt erst im Verlauf der Krankheit auf. Eine Studie an über 850 Frühgeborenen < 33 SSW zeigte, dass Kinder mit manifester BPD unabhängig vom Gestationsalter bestimmte Entwicklungsmeilensteine etwa 3 bis 4 Wochen später erreichen als Kinder ohne BPD [42]. Eine weitere Studie [81] untersuchte den Zusammenhang zwischen Interburst-Intervallen (IBIs) und verschiedenen klinischen Faktoren. Das Bestehen einer milden BPD veränderte nicht signifikant die Dauer der Interburst-Intervalle. Die IBIs wurden von uns nicht untersucht.



**Conclusio:** In den ersten 72 Lebensstunden unterscheidet sich das aEEG von Kindern mit späterer BPD nicht von dem von Kindern ohne BPD.

#### 4.2.3 PDA

Ein PDA nimmt über Schwankungen des Blutdrucks Einfluss auf die zerebrale Durchblutung. Wir vermuteten, dass ein PDA in Abhängigkeit des Schweregrades die elektrokortikale Aktivität im Alter von einer Lebenswoche negativ beeinflusst. Die Patienten teilten wir erneut in drei Gruppen ein. Jeweils eine Gruppe bildeten die Kinder ohne PDA/ohne Intervention und die Kinder mit operativ versorgtem PDA. Als Zwischengruppe definierten wir die Kinder, bei denen ein medikamentöser PDA-Verschluss gelang.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass ein PDA, der im Verlauf eine operative Ligatur erfordert, den Burdjalov-Score im Alter von einer Woche beeinflusst. In diesem Fall ist der Score niedriger als bei einem nicht therapiepflichtigen PDA/keinem PDA (siehe Abschnitt 3.2.3). In Gruppe GA23-25 beträgt die Differenz 4,5 Punkte: Kinder ohne Intervention erreichen im Median 8 Punkte, Kinder mit späterem operativen Verschluss im Median 3,5 Punkte. Dieser Unterschied ist signifikant ( $p = 0,039$ ). Die Kinder mit medikamentöser Therapie bilden eine Zwischengruppe mit 5 Punkten ( $p$  nicht signifikant). Von den operierten Kindern erreicht keines mehr als 5 Punkte, wohingegen nur eines der Kinder ohne Intervention 4 Punkte erreicht, die anderen erreichen 8 Punkte. In Gruppe GA26-27 ist dieser Trend ebenfalls zu beobachten, aber nicht signifikant. Kinder ohne Intervention erreichen im Median 8 Punkte, Kinder mit OP 6 Punkte. Medikamentös behandelte Kinder bilden mit 7,5 Punkten auch hier eine Zwischengruppe. Die Quartilenspanne der Punktzahlen ist in dieser älteren Gruppe allerdings wesentlich größer: Ohne Intervention 5-9 Punkte, mit OP 5-7,5 Punkte.

Da ein Parameter des Burdjalov-Scores allein nicht in der Lage ist, eine Scoredifferenz von 4,5 Punkten zu verursachen, untersuchten wir, welche Komponenten durch einen PDA beeinflusst werden (siehe Abschnitt 3.2.3). Bei Gruppe GA23-25 ist die Punktzahl für den Schlaf-Wach-Rhythmus signifikant niedriger bei Kindern mit operativer Ductusligatur als bei Kindern ohne PDA ( $p = 0,022$ ). In dieser Gruppe gibt es ebenfalls grenzwertig signifikante Trends hin zu geringerer Kontinuität und unreiferen Eigenschaften der Bandbreite bei den operierten Kindern ( $p = 0,064$  bzw.  $0,071$ ). Dies gilt nicht für die untere Amplitude, die sich sowohl als subjektiv



ermittelte Komponente des Burdjalov-Scores als auch in der elektronischen Messung in beiden Altersgruppen unempfindlich gegenüber einem PDA zeigt. In Gruppe GA26-27 sind Schlafwachrhythmus und Bandbreite unempfindlich gegenüber einem PDA. Für die Kontinuität findet sich kein signifikanter Unterschied, doch erreichten Kinder, die im Verlauf operiert wurden, mit nur einer Ausnahme 0 Punkte für Kontinuität nach einer Woche, wohingegen die nicht operierten Kinder bis auf eine Ausnahme 1-2 Punkte erreichten. Den Umstand, dass die beobachteten Veränderungen ausgeprägter in der jüngeren Gruppe sind, erklären wir uns damit, dass bei Frühgeborenen unter 1000g Geburtsgewicht die Problematik eines PDA häufiger auftritt und aufgrund der Auswirkungen auf die Hämodynamik häufiger eine medikamentöse oder chirurgische Intervention erforderlich wird [39].

Zusätzlich führten wir eine lineare Regressionsanalyse (ohne Unterteilung des Kollektivs in 2 Altersgruppen) durch. Diese zeigte, dass der Burdjalov-Score im Alter von einer Woche negativ durch eine PDA ( $p = 0,032$ ), und positiv durch das GA ( $p = 0,013$ ) beeinflusst wird. Auch die Kontinuität wird durch einen PDA negativ beeinflusst ( $p = 0,019$ ), während die Bandbreite grenzwertig signifikant negativ beeinflusst wird ( $p = 0,090$ ). Der Schlaf-Wach-Rhythmus und die untere Amplitude unterliegen einem positiven Einfluss durch das GA ( $p = 0,014$  bzw.  $0,016$ ), jedoch keinem Einfluss durch den PDA.

Bisher ist uns keine Studie bekannt, die sich mit dem Einfluss eines PDA auf den Burdjalov-Score befasst. Es wurde aber der Einfluss eines verminderten zerebralen Blutflusses, wie er beim PDA auftritt, auf das aEEG untersucht. Greisen zeigte an 24 Frühgeborenen mit einem GA  $\leq 32$  Wochen, dass eine dopplersonografisch stark verminderte Blutflussgeschwindigkeit in der A. carotis interna die Burstrate im aEEG negativ beeinflusst [40]. Auch nach Anheben des zerebralen Blutflusses durch Bluttransfusionen oder Albumin waren die Veränderungen nicht sofort reversibel [40]. West [41] untersuchte den Einfluss von Blutdruck und Herzminutenvolumen auf die Kontinuität und die untere Amplitude im aEEG. Ein niedriges Herzminutenvolumen in den ersten 12 Lebensstunden und niedriger Blutdruck in den ersten 12 und 24 Lebensstunden waren mit verminderter Kontinuität nach 12 und 24 Stunden assoziiert. Zwischen mittlerem arteriellem Blutdruck und unterer Amplitude bestand ebenfalls eine positive Korrelation. Kleinere Schwankungen der aEEG-Amplitude bei Austauschtransfusionen hingegen waren in einer Studie von Benders [82] an 13



Frühgeborenen mit einem durchschnittlichen GA von 36,3 SSW durch Schwankungen des arteriellen Mitteldruckes bedingt. Ein Absinken des arteriellen Mitteldrucks bedingte ein signifikantes simultanes Absinken der oberen und unteren Amplitude, nicht aber der Bandbreite. Ob dies auch für extrem unreife Frühgeborene gilt, wie wir sie untersuchten, ist uns nicht bekannt.

Eine Studie von Kurtis [83] untersuchte den Einfluss eines PDA auf die EEG-Aktivität bei 18 Frühgeborenen mit RDS und ohne zerebrale Pathologien. Eine moderat erniedrigte zerebrale Blutflussgeschwindigkeit (25%) bei persistierendem Ductus arteriosus zeigte bei 8 Frühgeborenen (korrigiertes GA durchschnittlich 29,8 Wochen) im Vergleich zu 10 Frühgeborenen ohne PDA (korrigiertes GA durchschnittlich 30,8 Wochen) keinen signifikanten Einfluss auf die EEG-Aktivität.

Bei gesunden Frühgeborenen kann bereits ab einem Gestationsalter von 25 bis 26 Wochen ein unreifer Schlaf-Wach-Rhythmus beobachtet werden, der ab einem GA von 29 bis 30 Wochen eindeutig entwickelt ist [67, 84]. Wir kennen keine Publikation, die explizit das Verhalten des Schlaf-Wach-Rhythmus bei persistierendem Ductus arteriosus untersucht. Bowen fand an 65 Frühgeborenen unter 29 SSW, dass die Abwesenheit eines Schlaf-Wach-Rhythmus in den ersten 48 Lebensstunden prädiktiv für ein schlechtes short-term Outcome (Tod, IVH/PVH) ist [85]. Von uns wurde in der jüngeren Gruppe ein Einfluss eines PDA auf den Schlaf-Wach-Rhythmus gefunden.

Auch zum Zusammenhang von Bandbreite und PDA bzw. erniedrigtem zerebralem Blutfluss ist uns keine entsprechende Studie bekannt. Ebenso wie die Reifung des Schlaf-Wach-Rhythmus könnte die Reifung der Bandbreite durch den verminderten Blutfluss beeinträchtigt werden.

**Conclusio:** Ein PDA beeinflusst die Gesamtpunktzahl im Burdjalov-Score und die Kontinuität signifikant. Der SWC und die Reifung der Bandbreite werden vor Allem bei unreiferen Kindern negativ durch einen PDA beeinflusst und können die hohen Punktedifferenzen zwischen nicht therapierten und operierten Kindern erklären. Die untere Amplitude ist unempfindlich gegenüber einem PDA.

#### 4.2.4 Zusammenschau der Ergebnisse klinische Parameter

Eine bestehende perinatale Infektion und eine sich später entwickelnde BPD beeinflussen die Aktivität im aEEG innerhalb der ersten 72 Lebensstunden bzw. nach



einer Lebenswoche nicht. Ein PDA hingegen nimmt Einfluss auf die Gesamtpunktzahl im Burdjalov-Score und die Komponenten Kontinuität, Schlaf-Wach-Rhythmus und Reifung der Bandbreite. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die aEEG-Veränderungen je nach PDA-Ausprägung nicht durch eine allgemeine Morbidität verursacht werden, sondern spezifisch durch den PDA.

#### **4.3 Postkonzeptionelles Alter bei Entlassung und Entwicklungsmeilensteine**

Unter der Annahme, dass der aEEG-Score und die mittelfristige psychomotorische Entwicklung positiv miteinander korreliert sind, stellten wir die Hypothese auf, dass der aEEG-Score auch mit kurzfristigen Parametern eines guten oder unkomplizierten Verlaufes assoziiert sein werde. Als solche kurzfristigen Parameter wählten wir das korrigierte Gestationsalter bei der Entlassung, die Stabilisierung des Atemantriebs sowie die Reifung der Schluck- und Trinkfertigkeit. Zur Quantifizierung der beiden letztgenannten Entwicklungsqualitäten wurden als Surrogatparameter die Dauer einer atemstimulierenden Coffeintherapie sowie der Tag, an dem letztmalig eine Apnoe mit Bradykardie aufgezeichnet wurde, bzw. die Dauer der Nahrungszufuhr über eine Magensonde gewählt.

Zwischen dem Burdjalov-Score oder der unteren Amplitude im korrigierten Schwangerschaftsalter von 27/28 Wochen besteht kein Zusammenhang mit dem korrigierten Alter bei Entlassung, dem selbstständigen Trinken ohne Sonde, der letzten Gabe von Coffein zur Atemstimulation oder der letzten Apnoe mit Bradykardie (siehe Abschnitt 3.3).

Das Fehlen einer Korrelation zwischen Entlassungsalter und aEEG-Parametern ist erklärbar dadurch, dass die Entlassung nicht primär vom Alter des Kindes, sondern vom Erreichen sogenannter Entwicklungsmeilensteine abhängig ist. Das Alter bei Entlassung ist somit keine adäquate Messgröße für den Reifegrad des Kindes. Deshalb untersuchten wir ferner den Zusammenhang zwischen unseren aEEG-Parametern und den oben beschriebenen Meilensteinen der kindlichen Entwicklung, deren Erreichen eine maßgebliche Rolle bei der Entscheidung spielt, ein Kind nach Hause zu entlassen.

Unsere Patienten erreichten die genannten Entwicklungsziele in Abhängigkeit vom GA bei Geburt mit einem korrigierten GA zwischen 33 und 35 Wochen. Damit erreichten sie jedes einzelne der Entwicklungsziele bis zu einer Woche früher als von Bakewell-



Sachs [42] an 865 Frühgeborenen  $\leq 32$  SSW aus 5 verschiedenen Krankenhäusern als Durchschnittswert beschrieben wurde. Über eine Variabilität von einer Woche zwischen den schnellsten und langsamsten NICUs wird auch von Bakewell-Sachs berichtet. Unser Patientenkollektiv war demnach altersgemäß entwickelt. Wir untersuchten den Burdjalov-Score sowie die untere Amplitude im korrigierten Alter von 27/28 Wochen p.m. auf einen Zusammenhang mit dem korrigierten Gestationsalter bei Erreichen der genannten Entwicklungsmeilensteine. Für keinen der genannten Meilensteine fand sich eine signifikante Korrelation. Aus aEEG-Aufzeichnungen im Alter von 27/28 Wochen p.m. lässt sich demnach keine Vorhersage treffen, wie lange das Kind bis zum Erreichen wichtiger Entwicklungsmeilensteine bzw. bis zur Entlassung benötigen wird.

**Conclusio:** Das Erreichen bestimmter Entwicklungsmeilensteine ist maßgeblich entscheidend für die Entlassung Frühgeborener nach Hause. Anhand von aEEG-Aufzeichnungen im Alter von 27/28 korrigierten SSW lässt sich keine Prognose über die voraussichtliche Aufenthaltsdauer erstellen.

#### 4.4 Entwicklungsneurologische Untersuchungen

Diese Arbeit untersucht die Vorhersagbarkeit des kurzfristigen Outcomes extrem unreifer Frühgeborener. Aussagen zum langfristigen Outcome sind mit dieser Studie nicht möglich. Hierzu wäre eine Korrelation der aEEG-Aufzeichnungen mit entwicklungsneurologischen Untersuchungen (Griffith, Bayley) nötig. Da die Patienten das entsprechende Alter noch nicht erreicht haben, steht diese Untersuchung noch aus. Sie ist für die Zukunft geplant.

#### 4.5 Technische Probleme

Ein Teil der aufgezeichneten aEEGs konnte aufgrund technischer Probleme nicht ausgewertet werden. Von 237 Aufzeichnungen ließen sich 28 (12%) nicht öffnen. Als Grund hierfür sind Software-Probleme anzunehmen. Weiterhin mussten zahlreiche aEEGs (interparietal 17 (7%), unilateral 47 bzw. 48 (20%)) aufgrund eines zu hohen Artefaktgehalts ausgeschlossen werden. Artefakte sind Auffälligkeiten in der durchgeführten aEEG-Untersuchung ohne physiologisches beziehungsweise pathologisches Korrelat. Ein häufig auftretendes Artefakt war das vorübergehende Auftreten eines Flat Trace in den unilateralen Ableitungen. Dies kann durch Flüssigkeitsbrücken zwischen Elektroden, beispielsweise durch Schwitzen verursacht werden. Da die Elektroden für die interparietale Verschaltung einen wesentlich



größeren Abstand zueinander haben, spielte dieses Artefakt bei der interparietalen Ableitung keine Rolle. Wir fanden in den unilateralen Ableitungen insgesamt niedrigere Amplituden und auch im Burdjalov-Score niedrigere Punktzahlen. Laut Quigg et al. verlaufen die durchschnittliche Amplitudenhöhe und die untere Amplitudengrenze direkt und signifikant linear zum Elektrodenabstand. Auch die Elektrodenlokalisierung spielt eine Rolle [71]. Dies erklärt unsere Beobachtung. Durch Interferenzen mit extrakranieller Aktivität wie EKG oder Hochfrequenzoszillationsventilation kann die untere Amplitude angehoben werden. Dieses sogenannte „Abdriften der Grundlinie“ tritt besonders häufig bei ohnehin schon schwer deprimiertem Hintergrund auf, sodass dieser als „normaler“ Hintergrund fehl interpretiert werden kann [72]. Um dies zu vermeiden, wurden Abschnitte mit offenkundigen Artefakten durch HFO-Beatmung ebenfalls ausgeschlossen. Es wäre aber möglich, dass Abschnitte mit dezenten Veränderungen nicht erfasst wurden und fälschlicherweise für die Auswertung belassen wurden. Zudem können Bewegungen des Babys oder Handling zu einem Anstieg der Grundlinie im aEEG führen und auf diese Weise elektrische Krampfaktivität vortäuschen [72]. Ein ebenfalls nicht seltenes Problem war eine zu hohe Elektrodenimpedanz. Es ist bekannt, dass mit zunehmender Elektrodenimpedanz das Roh-EEG verzerrt und die Wellenform teilweise durch Nebengeräusche überdeckt wird [71]. Auch das aEEG wird bei zunehmender Impedanz etwas verzerrt. Dies ist in der zeitkomprimierten Darstellung jedoch nicht sichtbar und spielt für die visuelle Auswertung keine Rolle [71]. Da wir eine elektronische Auswertung anstrebten, wurden zur Vereinheitlichung der Ausschlusskriterien alle Abschnitte mit Impedanzen über 15 k $\Omega$  ausgeschlossen.

Einer Studie von Hagmann [73] zufolge werden etwa 12% der Aufzeichnungszeit bei Langzeit-aEEGs durch Artefakte verfälscht. Ungefähr 55% davon sind elektrischen Interferenzen geschuldet, die restlichen 45% sind Bewegungsartefakte. Durch die simultane Aufzeichnung von Roh-EEG und aEEG sowie das Setzen einer Markierung zu Beginn und Ende der Versorgung wurde diesem Problem so gut es ging Rechnung getragen.

**Conclusio:** Das aEEG kann durch zahlreiche Artefakte verändert werden. Zum Einen sind falsch-niedrige Amplituden durch Flüssigkeitsbrücken oder zu geringen Elektrodenabstand möglich, zum Anderen kann die Grundlinie durch Bewegungsartefakte und elektrische Interferenzen angehoben werden. Für diese Studie



wurde versucht, die Verzerrung der Aufzeichnungen durch großzügige Ausschlusskriterien zu vermeiden. Es ist dennoch möglich, dass dezente Verzerrungen nicht erfasst wurden.

#### **4.6 Methodische Probleme und kritische Betrachtung der Ergebnisse:**

Allen Bemühungen der Fehlervermeidung zum Trotz hat unsere Studie einige Schwachpunkte. Trotz der mit 64 Patienten und 237 aEEG-Aufzeichnungen hohen Fall- und Untersuchungszahl, gelang es nur in wenigen Fällen, zu allen angestrebten Ableitzeitpunkten ein verwertbares aEEG zu erhalten (siehe Abschnitt 3, Tabellen 2, 3 und 5). Dies lag teilweise an der mangelnden Verfügbarkeit von aEEG-Monitoren, teilweise an organisatorischen Problemen und teilweise an der technischen Qualität der Aufzeichnung. Hierdurch ergeben sich fehlende Werte und die Fallzahlen für die Subgruppenanalysen werden zum Teil sehr klein (z. B. n=3). Insgesamt ist es uns mit einer auswertbaren Gesamtaufzeichnungsdauer von knapp 2050 Stunden dennoch gelungen, eine große Datenmenge zu erheben.

Die Indikationen zu Ductusligatur und Sauerstoffgabe wurden gemäß gängiger klinischer Praxis unseres Hauses und nicht nach vorher genau definierten Kriterien gestellt. Das Erreichen der Entwicklungsmeilensteine wurde retrospektiv ermittelt, sodass auch die Indikationen zur Sondenernährung, Coffeintherapie und Atemstimulation nicht nach vordefinierten normierten Kriterien gestellt wurden. Es kann also nur die tatsächlich durchgeführte Therapie beurteilt werden, nicht aber die Notwendigkeit der Maßnahme. Dadurch kann es zu Verzerrungen der Indikationsstellung durch persönliche Einstellungen des behandelnden Personals gegenüber bestimmten therapeutischen Maßnahmen gekommen sein.

Was die Methode der Auswertung betrifft, ist ein schwacher Punkt unserer Studie, dass nur die Autorin die aEEGs auswertete. Obwohl eine hervorragende Inter-Observer-Übereinstimmung für die Auswertung von aEEGs beschrieben ist [67, 86] wäre eine parallele Auswertung durch 2 Untersucher optimal gewesen.

Auch die Grundlage unserer Reifebeurteilung, der Burdjalov-Score weist einige Nachteile auf. So beinhalten 3 der 4 untersuchten Komponenten direkt oder indirekt die untere Amplitude: Schlaf-Wach-Rhythmus (indirekt), untere Grenzamplitude und Bandbreite (beide direkt). Auch die Kontinuität ist nicht völlig unabhängig von der



unteren Amplitude. Hierdurch ergibt sich eine Überrepräsentation der unteren Amplitude für die Punktevergabe. Interessanterweise zeigt sie von allen Burdjalov-Komponenten die geringste und zudem nicht signifikante Korrelation mit dem postmenstruellen Alter [63, 76]. Pathologische Muster wie zum Beispiel ein Burst-Suppression-Muster oder Krampfanfälle werden vom Burdjalov-Score nicht oder nur indirekt erfasst. Trotz dieser Einschränkungen scheint der Burdjalov-Score aber Reifevorgänge erfassen zu können.



## 5 Zusammenfassung

**Einleitung:** Mit steigender Inzidenz der Frühgeburtlichkeit und gleichzeitig steigenden Überlebensraten auch sehr und extrem unreifer Frühgeborener gewinnen das langfristige Outcome und das Management von Langzeitkomplikationen an Bedeutung. Vor Allem die Verbesserung des neurologischen Outcomes steht im Zentrum des Interesses. Bisher gibt es nur sehr begrenzte Indikatoren, die das individuelle neurologische und kognitive Outcome vorhersagen können; Maßnahmen wie Frühförderung, Physiotherapie oder Ergotherapie können lediglich bereits eingetretene Schäden abmildern. Zur Echtzeit-Überwachung der zerebralen Funktion kommen in den letzten Jahren auf neonatologischen Intensivstationen mehr und mehr sogenannte „Cerebral Function Monitore“ zum Einsatz, die ein EEG aufzeichnen, das zeitlich komprimiert und auf Mustererkennung anhand der Amplitudenhöhe reduziert ist. Der Name amplitudenintegriertes EEG (aEEG) trägt dieser Prozessierung Rechnung. Die Technik des aEEGs bietet aufgrund der stark reduzierten Elektrodenzahl die Möglichkeit der Langzeitüberwachung – außerdem ist die Interpretation verhältnismäßig leicht zu erlernen. Bisher war nur eine manuelle Auswertung der aEEGs anhand der Erkennung von Mustern möglich. Neuere Geräte bieten zum Teil die Option, auch eine elektronische Quantifizierung der abgeleiteten Daten vorzunehmen. Während die Technik bei reifen Neugeborenen bereits im klinischen Alltag angewandt wird, gibt es noch wenige Daten zum Einsatz des aEEG bei Frühgeborenen, insbesondere bei sehr und extrem unreifen Frühgeborenen.

**Aufgabenstellung:** Ziel dieser Arbeit war die Beschreibung von Normwerten bei extrem unreifen Frühgeborenen (< 28 SSW) während der ersten Lebenswochen. Dies sollte anhand eines publizierten Beurteilungsscores (Burdjalov-Score) als subjektivem Messwert und anhand der elektronisch ermittelten unteren Amplitude als objektivem Parameter geschehen. Danach sollte überprüft werden, ob anhand von aEEG-Aufzeichnungen aus der ersten Lebenswoche bereits eine Aussage über das Auftreten typischer kurzfristiger Komplikationen) getroffen werden kann. Schließlich sollte die Hypothese getestet werden, ob es mit Hilfe von aEEGs im korrigierten Alter von 27/28 SSW möglich ist, die Zeit bis zum Erreichen bestimmter Entwicklungsziele vorherzusagen.



**Methode:** Von Frühgeborenen unter 28+0 SSW wurden in den ersten 4 Lebenswochen aEEGs abgeleitet. Die Ableitzeitpunkte waren die ersten 72 Lebensstunden und danach wöchentlich am 7., 14., 21. und 28. Lebenstag. Abgeleitet wurden jeweils eine interparietale sowie zwei unilaterale Roh-EEGs und aEEGs. Die erhaltenen Aufzeichnungen wurden dann artefaktbereinigt und manuell (Burdjalov-Score) sowie elektronisch (untere Amplitude) ausgewertet. Es wurde der Einfluss von Gestationsalter sowie postnatalem Alter auf die Reifung des aEEGs untersucht. Außerdem wurde die Bedeutung des aEEG im Zusammenhang mit kurzfristigen klinischen Komplikationen (Infektion, BPD, PDA sowie kurzfristigen Entwicklungsmeilensteinen (Alter bei Entlassung, selbstständige orale Nahrungsaufnahme, Stabilisierung des Atemantriebs) untersucht.

**Ergebnisse:** Von 64 FG im medianen Alter von 26+3 (23+4 - 27+6) SSW wurden insgesamt 237 aEEGs abgeleitet, von denen 188 verwertbar waren. Die Gesamtaufzeichnungsdauer der ausgewerteten aEEGs beträgt 2049h 39''. Da die interparietale Ableitung eng mit den unilateralen Ableitungen korreliert ist, wurde die Auswertung anhand der interparietalen Ableitungen vorgenommen.

Der Burdjalov-Score und untere Amplitude steigen mit zunehmendem korrigierten GA zwischen 24 und 31 Wochen um durchschnittlich 0,71 Punkte bzw. 0,3  $\mu$ V pro Woche an. Dabei zeigt der Burdjalov-Score in den frühen Gestationswochen zunächst eine Stagnation, um dann ab 27 korrigierten SSW um 1,25 Punkte pro Woche anzusteigen. Eine beschleunigte postnatale Reifung ließ sich hier nicht feststellen. Die untere Amplitude zeigt bereits ab 24 Wochen einen kontinuierlichen Anstieg. In der linearen Regressionsanalyse konnten wir eine akzelerierte extrauterine Reifung nachweisen. Ein Vergleich unserer unilateralen Aufzeichnungen aus der ersten Lebenswoche mit einer aufgrund von Studiendesign und Ausführung vergleichbaren Studie von West et al. ergab deutlich höhere Werte für die untere Amplitude in unserem Patientenkollektiv.

Die Überprüfung der kurzfristigen klinischen Outcome-Parameter zeigte, dass sich kein Zusammenhang zwischen einer perinatalen Infektion und einer sich später entwickelnden BPD und Merkmalen der frühen aEEG-Ableitungen nachweisen lässt. Ein operationspflichtiger Ductus arteriosus hingegen zeigt sich im aEEG nach einer Woche vor Allem bei Kindern mit einem GA von 23 bis 25 Wochen durch eine Verminderung der Kontinuität sowie unreifere Eigenschaften des SWC und der Bandbreite im Vergleich



zu Kindern ohne Intervention. Auch die Gesamtpunktzahl ist dementsprechend erniedrigt. Bei Kindern im GA von 26 bis 27 Wochen zeigen sich gleichgerichtete Trends wie bei den jüngeren Kindern für Gesamtpunktzahl und Kontinuität, diese sind jedoch nicht signifikant.

Eine Aussage über die voraussichtliche Aufenthaltsdauer, die Reifung der Schluck- und Trinkfertigkeit oder die Stabilisierung des Atemantriebs lässt sich aus aEEGs im korrigierten Altern von 27/28 SSW nicht treffen.

**Conclusio:** Das aEEG zeigt altersabhängige Reifungsvorgänge bei extrem unreifen Frühgeborenen. Auch lässt sich eine beschleunigte postnatale Reifung der unteren Amplitude nachweisen. Welche klinische Relevanz die beobachteten Reifungsvorgänge beziehungsweise ihre Verzögerung haben, kann noch nicht sicher gesagt werden. Ein hämodynamisch relevanter Ductus arteriosus macht sich bei Frühgeborenen unter 26 SSW durch eine Verminderung der Kontinuität sowie unreifere Muster des SWC und der Bandbreite bemerkbar. Hingegen werden frühe aEEG-Aufzeichnungen weder durch eine bestehende perinatale Infektion noch durch eine im Verlauf auftretende BPD beeinflusst. Eine Prognose über die Aufenthaltsdauer oder das Erreichen von kurzfristigen Entwicklungsmeilensteinen ist anhand des aEEGs nicht möglich. Inwiefern aEEG-Aufzeichnungen aus dem ersten Lebensmonat prädiktiv für das neurologische Outcome im Alter von 2 oder mehr Jahren sind, bleibt noch zu untersuchen.



## 6 Abkürzungsverzeichnis

aEEG – amplituden-integriertes EEG
BPD – bronchopulmonale Dysplasie
BS – Burst Suppression
EEG – Elektroenzephalogramm
ET – errechneter Termin
GA – Gestationsalter
GABA - $\gamma$ -Aminobutyrinsäure
HFO – Hochfrequenzoszillation
IBI - Interbustintervall
ICR - Interquartilbereich
IVH – intraventrikuläre Hämorrhagie
IP - interparietal
MRT - Magnetresonanztomographie
NEC – nekrotisierende Enterokolitis
NEOBRAIN – Neonatal Estimation Of Brain Damage Risk And Identification Of Neuroprotectants
NICU – neonatologische Intensivstation
OP - Operation
PDA – persistierender Ductus arteriosus Botalli
PVL – periventrikuläre Leukomalazie
R - Korrelationskoeffizient
RDS – respiratory distress syndrome / Atemnotsyndrom
ROP – Retinopathia praematurorum
SSW – Schwangerschaftswoche
SWC – Schlaf-Wach-Rhythmus
TNF – Tumornekrosefaktor

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung von Größe und Gyrierung des menschlichen Gehirns ab einem Gestationsalter von 27 SSW bis zum Alter von 20 Jahren	7
Abbildung 2: Überlebensraten und Outcome extrem unreifer FG nach Tyson	8
Abbildung 3: Überleben nach Gestationsalter und Geburtsgewicht in der Charité CVK 2004-2008	9
Abbildung 4: Entstehung des aEEG	15
Abbildung 5: Bildschirm des aEEG-Monitors	16
Abbildung 6: Kontinuierliches Muster mit Schlaf-Wach-Rhythmus	17
Abbildung 7: Diskontinuierliches Muster mit beginnendem Schlaf-Wach-Rhythmus	18
Abbildung 8: Burst-Suppression-Muster	18
Abbildung 9: Continuous low voltage-Muster	18
Abbildung 10: Beidseitiger Flat Trace bei einem Neugeborenen mit schwerer Meningoenzephalitis	18
	73



Abbildung 11: Klassisches Bild eines Krampfanfalls	19
Abbildung 12: Krampfanfall	20
Abbildung 13: Scheinbarer Flat Trace	22
Abbildung 14: Scheinbare Krampfaktivität/unphysiologisches Muster	22
Abbildung 15: Scheinbarer Status epilepticus	23
Abbildung 16: Beispielmuster aus der Originalpublikation von Burdjalov et al.	28
Abbildung 17: Aufbau eines Box Plots	31
Abbildung 18: Burdjalov-Score/untere Amplitude im Alter von einer Woche und nach GA	37
Abbildung 19: Burdjalov-Score und postnatales Alter	39
Abbildung 20: Burdjalov-Score und korrigiertes Gestationsalter	40
Abbildung 21: Untere Amplitude und postnatales Alter	42
Abbildung 22: Untere Amplitude und korrigiertes Gestationsalter	43
Abbildung 23: Burdjalov-Score/untere Amplitude und PDA	46
Abbildung 24: Kontinuität im Burdjalov-Score (Woche 1) nach GA und PDA	47
Abbildung 25: Schlaf-Wach-Rhythmus im Burdjalov-Score (Woche 1) nach GA und PDA	47
Abbildung 26: Untere Amplitude im Burdjalov-Score (Woche 1) nach GA und PDA	48
Abbildung 27: Bandbreite im Burdjalov-Score (Woche 1) nach GA und PDA	48
<b>8 Tabellenverzeichnis</b>	
Tabelle 1: Statistik Patienten	32
Tabelle 2: Statistik aEEGs Anzahl und Ausschluss	33
Tabelle 3: Statistik aEEGs nach postnatalem Alter und Aufzeichnungsdauer	33
Tabelle 4: Patientenübersicht	33
Tabelle 5: Übersicht aEEG-Aufzeichnungen	36
Tabelle 6: Korrelation zwischen interparietaler Ableitung und unilateralen Ableitungen	38
Tabelle 7: Burdjalov-Score und postnatales Alter (Median und Quartilen)	39
Tabelle 8: Burdjalov-Score und korrigiertes Gestationsalter (Median und Quartilen)	41
Tabelle 9: Untere Amplitude und postnatales Alter, GA23-25 und GA26-27	42
Tabelle 10: Untere Amplitude und korrigiertes GA (Median und Quartilen)	44
	74



Tabelle 11: Übersicht über die Anzahl der Kinder mit gültigem aEEG aufgeteilt nach klinischen Parametern und GA-Gruppen	45
Tabelle 12: Burdjalov-Score und untere Amplitude nach 1 Woche je nach PDA-Ausprägung (Median und Quartilen)	46
Tabelle 13: Korrelationskoeffizienten zwischen Entwicklungsmeilensteinen und Burdjalov-Score/unterer Amplitude mit 27/28 Wochen korrigiertem GA	50
Tabelle 14: Entwicklungsmeilensteine im korrigierten Gestationsalter	50
Tabelle 15: Punktzahlen im Burdjalov-Score nach korrigiertem GA und Studie	53
Tabelle 16: Übersicht Studien zu Burdjalov-Score und akzelerierter extrauteriner Reifung	55



## 9 Literaturverzeichnis

1. Beck, S., et al., *The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity*. Bull World Health Organ, 2010. **88**(1): p. 31-8.
2. Goldenberg, R.L., et al., *Epidemiology and causes of preterm birth*. Lancet, 2008. **371**(9606): p. 75-84.
3. Goldenberg, R.L. and D.J. Rouse, *Prevention of premature birth*. N Engl J Med, 1998. **339**(5): p. 313-20.
4. Bundesamt, S., *Frühgeburten (Lebend- u. Totgeborene) 1972-2008*. 2009, Statistisches Bundesamt: Wiesbaden.
5. MacDorman, M.F., et al., *Annual summary of vital statistics--2001*. Pediatrics, 2002. **110**(6): p. 1037-52.
6. Tucker, J. and W. McGuire, *Epidemiology of preterm birth*. BMJ, 2004. **329**(7467): p. 675-8.
7. Burke, C. and J.J. Morrison, *Perinatal factors and preterm delivery in an Irish obstetric population*. J Perinat Med, 2000. **28**(1): p. 49-53.
8. Berkowitz, G.S. and E. Papiernik, *Epidemiology of preterm birth*. Epidemiol Rev, 1993. **15**(2): p. 414-43.
9. Saigal, S. and L.W. Doyle, *An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood*. Lancet, 2008. **371**(9608): p. 261-9.
10. Hellstrom-Westas, L. and I. Rosen, *Continuous brain-function monitoring: state of the art in clinical practice*. Semin Fetal Neonatal Med, 2006. **11**(6): p. 503-11.
11. Hellstrom-Westas, L., I. Rosen, and N.W. Svenningsen, *Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1995. **72**(1): p. F34-8.
12. Volpe, J.J., *Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances*. Lancet Neurol, 2009. **8**(1): p. 110-24.
13. Volpe, J.J., *The encephalopathy of prematurity--brain injury and impaired brain development inextricably intertwined*. Semin Pediatr Neurol, 2009. **16**(4): p. 167-78.
14. Billiards, S.S., et al., *Development of microglia in the cerebral white matter of the human fetus and infant*. J Comp Neurol, 2006. **497**(2): p. 199-208.
15. Ballabh, P., *Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease*. Pediatr Res, 2010. **67**(1): p. 1-8.
16. *Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS)*. Acta Paediatr. **99**(7): p. 978-92.
17. Stoll, B.J., et al., *Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*. J Pediatr, 1996. **129**(1): p. 72-80.
18. Tyson, J.E., et al., *Intensive care for extreme prematurity--moving beyond gestational age*. N Engl J Med, 2008. **358**(16): p. 1672-81.
19. *Jahresbericht 2008 CVK/CBF*. 2008, Charité - Klinik für Neonatologie: Berlin. p. 8.
20. Fraser, J., M. Walls, and W. McGuire, *Respiratory complications of preterm birth*. BMJ, 2004. **329**(7472): p. 962-5.
21. Hayes, D., Jr., et al., *Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia*. Respiration, 2010. **79**(5): p. 425-36.
22. Short, E.J., et al., *Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2007. **161**(11): p. 1082-7.
23. Hahn, J.S. and B.R. Tharp, *Winner of the Brazier Award. The dysmature EEG pattern in infants with bronchopulmonary dysplasia and its prognostic implications*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1990. **76**(2): p. 106-13.



24. Enzmann, D., et al., *The natural history of subependymal germinal matrix hemorrhage*. Am J Perinatol, 1985. **2**(2): p. 123-33.
25. Leviton, A., et al., *Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns*. Pediatrics, 1993. **91**(6): p. 1083-8.
26. Resch, B., et al., *Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia*. Eur J Pediatr, 2000. **159**(9): p. 663-70.
27. Volpe, J.J., *Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention*. Clin Perinatol, 1997. **24**(3): p. 567-87.
28. Virchow, R., *Zur pathologischen Anatomie des Gehirns: I. Congenitale Encephalitis und Myelitis*. Virchows Arch, 1867. **38**: p. 129-38.
29. Shah, D.K., et al., *Electrographic seizures in preterm infants during the first week of life are associated with cerebral injury*. Pediatr Res, 2010. **67**(1): p. 102-6.
30. McBride, M.C., N. Laroia, and R. Guillet, *Electrographic seizures in neonates correlate with poor neurodevelopmental outcome*. Neurology, 2000. **55**(4): p. 506-13.
31. Ter Horst, H.J., et al., *The prognostic value of amplitude integrated EEG in neonatal sepsis and/or meningitis*. Acta Paediatr, 2009.
32. McGuire, W., L. Clerihew, and P.W. Fowlie, *Infection in the preterm infant*. BMJ, 2004. **329**(7477): p. 1277-80.
33. Dammann, O. and A. Leviton, *Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn*. Pediatr Res, 1997. **42**(1): p. 1-8.
34. Skinner, J., *Diagnosis of patent ductus arteriosus*. Semin Neonatol, 2001. **6**(1): p. 49-61.
35. Gonzalez, A., et al., *Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less*. J Pediatr, 1996. **128**(4): p. 470-8.
36. Boo, N.Y., et al., *Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin*. Singapore Med J, 2006. **47**(9): p. 763-8.
37. Clyman, R.I., *Ibuprofen and patent ductus arteriosus*. N Engl J Med, 2000. **343**(10): p. 728-30.
38. Hamrick, S.E. and G. Hansmann, *Patent ductus arteriosus of the preterm infant*. Pediatrics, 2010. **125**(5): p. 1020-30.
39. Nemerofsky, S.L., et al., *The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams*. Am J Perinatol, 2008. **25**(10): p. 661-6.
40. Greisen, G., et al., *Poor reversibility of EEG abnormality in hypotensive, preterm neonates*. Acta Paediatr Scand, 1988. **77**(6): p. 785-90.
41. West, C.R., et al., *Early low cardiac output is associated with compromised electroencephalographic activity in very preterm infants*. Pediatr Res, 2006. **59**(4 Pt 1): p. 610-5.
42. Bakewell-Sachs, S., et al., *Infant functional status: the timing of physiologic maturation of premature infants*. Pediatrics, 2009. **123**(5): p. e878-86.
43. Poets, C.F., *Apnea of prematurity: What can observational studies tell us about pathophysiology?* Sleep Med, 2010. **11**(7): p. 701-707.
44. Abu-Shaweesh, J.M. and R.J. Martin, *Neonatal apnea: what's new?* Pediatr Pulmonol, 2008. **43**(10): p. 937-44.
45. Schmidt, B., et al., *Caffeine therapy for apnea of prematurity*. N Engl J Med, 2006. **354**(20): p. 2112-21.
46. Bucher, H.U. and G. Duc, *Does caffeine prevent hypoxaemic episodes in premature infants? A randomized controlled trial*. Eur J Pediatr, 1988. **147**(3): p. 288-91.
47. Schmidt, B., et al., *Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity*. N Engl J Med, 2007. **357**(19): p. 1893-902.
48. Colvin, M., W. McGuire, and P.W. Fowlie, *Neurodevelopmental outcomes after preterm birth*. BMJ, 2004. **329**(7479): p. 1390-3.



49. Doyle, L.W., *Neonatal intensive care at borderline viability--is it worth it?* Early Hum Dev, 2004. **80**(2): p. 103-13.
50. Wood, N.S., et al., *Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group.* N Engl J Med, 2000. **343**(6): p. 378-84.
51. Johnson, S., et al., *Academic attainment and special educational needs in extremely preterm children at 11 years of age: the EPICure study.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2009. **94**(4): p. F283-9.
52. Rosen, I., *The physiological basis for continuous electroencephalogram monitoring in the neonate.* Clin Perinatol, 2006. **33**(3): p. 593-611.
53. Shah, D.K., et al., *Amplitude-integrated electroencephalography in the newborn: a valuable tool.* Pediatrics, 2008. **122**(4): p. 863-5.
54. Hellstrom-Westas, L., et al., *Amplitude-integrated EEG Classification and Interpretation in Preterm and Term Infants.* NeoReviews, 2006. **7**(2): p. e76-87.
55. Maynard, D., P.F. Prior, and D.F. Scott, *Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients.* Br Med J, 1969. **4**(5682): p. 545-6.
56. Bunt, J.E., et al., *The influence of acute hypoxemia and hypovolemic hypotension of neuronal brain activity measured by the cerebral function monitor in newborn piglets.* Neuropediatrics, 1996. **27**(5): p. 260-4.
57. de Vries, L.S. and L. Hellstrom-Westas, *Role of cerebral function monitoring in the newborn.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. **90**(3): p. F201-7.
58. Viniker, D.A., D.E. Maynard, and D.F. Scott, *Cerebral function monitor studies in neonates.* Clin Electroencephalogr, 1984. **15**(4): p. 185-92.
59. Shah, D.K., et al., *Accuracy of bedside electroencephalographic monitoring in comparison with simultaneous continuous conventional electroencephalography for seizure detection in term infants.* Pediatrics, 2008. **121**(6): p. 1146-54.
60. Osredkar, D., et al., *Sleep-wake cycling on amplitude-integrated electroencephalography in term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy.* Pediatrics, 2005. **115**(2): p. 327-32.
61. Sisman, J., D.E. Campbell, and L.P. Brion, *Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age.* J Perinatol, 2005. **25**(6): p. 391-6.
62. Olischar, M., et al., *Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age.* Pediatrics, 2004. **113**: p. e61-6.
63. Burdjalov, V.F., S. Baumgart, and A.R. Spitzer, *Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates.* Pediatrics, 2003. **112**(4): p. 855-61.
64. Hellstrom-Westas, L., *Continuous electroencephalography monitoring of the preterm infant.* Clin Perinatol, 2006. **33**(3): p. 633-47, vi.
65. Hayakawa, M., et al., *Background electroencephalographic (EEG) activities of very preterm infants born at less than 27 weeks gestation: a study on the degree of continuity.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2001. **84**(3): p. F163-7.
66. Vecchierini, M.F., A.M. d'Allest, and P. Verpillat, *EEG patterns in 10 extreme premature neonates with normal neurological outcome: qualitative and quantitative data.* Brain Dev, 2003. **25**(5): p. 330-7.
67. Hellstrom-Westas, L., I. Rosen, and N.W. Svenningsen, *Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight (ESLBW) infants.* Neuropediatrics, 1991. **22**(1): p. 27-32.
68. Connell, J., et al., *Continuous four-channel EEG monitoring in the evaluation of echodense ultrasound lesions and cystic leucomalacia.* Arch Dis Child, 1987. **62**(10): p. 1019-24.
69. Eaton, D.G., et al., *Reversible changes in cerebral activity associated with acidosis in preterm neonates.* Acta Paediatr, 1994. **83**(5): p. 486-92.



70. Victor, S., et al., *Effect of carbon dioxide on background cerebral electrical activity and fractional oxygen extraction in very low birth weight infants just after birth.* *Pediatr Res*, 2005. **58**(3): p. 579-85.
71. Quigg, M. and D. Leiner, *Engineering aspects of the quantified amplitude-integrated electroencephalogram in neonatal cerebral monitoring.* *J Clin Neurophysiol*, 2009. **26**(3): p. 145-9.
72. Toet, M.C. and P.M. Lemmers, *Brain monitoring in neonates.* *Early Hum Dev*, 2009. **85**(2): p. 77-84.
73. Hagmann, C.F., N.J. Robertson, and D. Azzopardi, *Artifacts on electroencephalograms may influence the amplitude-integrated EEG classification: a qualitative analysis in neonatal encephalopathy.* *Pediatrics*, 2006. **118**(6): p. 2552-4.
74. Wild, C. and E. Griesmaier. *neobrain - an international research consortium funded by the eu committed to protect the newborn brain.* 4.11.2009 [cited 2010 29.3.2010].
75. Helderma, J.B., et al., *Sepsis-associated electroencephalographic changes in extremely low gestational age neonates.* *Early Hum Dev*, 2010. **86**(8): p. 509-13.
76. Soubasi, V., et al., *The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants.* *Early Hum Dev*, 2009. **85**(12): p. 761-5.
77. Klebermass, K., et al., *Intra- and extrauterine maturation of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks of gestation.* *Biol Neonate*, 2006. **89**(2): p. 120-5.
78. West, C.R., et al., *Quantitative electroencephalographic patterns in normal preterm infants over the first week after birth.* *Early Hum Dev*, 2006. **82**(1): p. 43-51.
79. Wikstrom, S., et al., *Early amplitude-integrated EEG correlates with cord TNF-alpha and brain injury in very preterm infants.* *Acta Paediatr*, 2008. **97**(7): p. 915-9.
80. Okumura, A., et al., *Correlation between the serum level of endotoxin and periventricular leukomalacia in preterm infants.* *Brain Dev*, 1999. **21**(6): p. 378-81.
81. Hahn, J.S., H. Monyer, and B.R. Tharp, *Interburst interval measurements in the EEGs of premature infants with normal neurological outcome.* *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1989. **73**(5): p. 410-8.
82. Benders, M.J., et al., *Changes in electrocortical brain activity during exchange transfusions in newborn infants.* *Biol Neonate*, 2000. **78**(1): p. 17-21.
83. Kurtis, P.S., T.S. Rosenkrantz, and E.L. Zalneraitis, *Cerebral blood flow and EEG changes in preterm infants with patent ductus arteriosus.* *Pediatr Neurol*, 1995. **12**(2): p. 114-9.
84. Kuhle, S., et al., *Sleep-wake cycles in preterm infants below 30 weeks of gestational age. Preliminary results of a prospective amplitude-integrated EEG study.* *Wien Klin Wochenschr*, 2001. **113**(7-8): p. 219-23.
85. Bowen, J.R., M. Paradisis, and D. Shah, *Decreased aEEG continuity and baseline variability in the first 48 hours of life associated with poor short-term outcome in neonates born before 29 weeks gestation.* *Pediatr Res*, 2010. **67**(5): p. 538-44.
86. al Naqeeb, N., et al., *Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography.* *Pediatrics*, 1999. **103**(6 Pt 1): p. 1263-71.



## **10 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## 11 Selbstständigkeitserklärung

Ich, Nora Bruns, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Amplituden-integriertes EEG bei extrem unreifen Frühgeborenen in den ersten 4 Lebenswochen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift



## **12 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei all denen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit unterstützt haben.

Ich danke meinem Betreuer Dr. Dieter Hüseman für die viele Zeit, die er mir gewidmet hat und für seine anregenden und hilfreichen Ideen beim Anfertigen der Arbeit.

Außerdem möchte ich Anja Kresse sowie den Schwestern und Ärzten der Stationen 32i und 40i danken, ohne deren Einsatz die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre. Auch Boris Metze gebührt Dank für seine Hilfe bei der Datenauswertung.

Bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Christoph Bühner möchte ich mich für seine konstruktiven Ratschläge bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich auch meinen Eltern für ihre großzügige Unterstützung während meines gesamten Studiums danken.