

**Diplomarbeit**

**Zusammenhang von zerebraler Aktivität und zerebraler  
Oxygenierung in der postpartalen Adaptationsphase**

eingereicht von

**Anna Christina Tamussino**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ. - Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

**Klin. Abteilung für Neonatologie**

unter der Anleitung von

**Assoz. Prof. PD Dr. med. univ. Gerhard Pichler**

Graz, am 20. Oktober 2014

Anna Christina Tamussino

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde unerlaubte Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 20. Oktober 2014*

*Anna Christina Tamussino eh.*

## Danksagung

Das Erstellen dieser Arbeit war eine Herausforderung für mich, bei der ich in mehrerer Hinsicht dazulernen konnte. Dafür gilt zuerst ein herzlicher Dank meinem Betreuer Assoz. Prof. PD Dr. med. univ. Gerhard Pichler, der mich mit Geduld und Ausdauer ermutigt und unterstützt hat.

Meinen Eltern danke ich für ihre sowohl persönliche als auch berufliche Vorbildwirkung, ihre Großzügigkeit und Unterstützung auf allen Ebenen. Auch meinen Schwestern, Ella mit Familie, Oma und Opa bin ich für ihre zahlreichen Hilfen, Meinungen und konstruktive Kritik dankbar.

Danke den besten Freunden, die man sich wünschen kann.

An Brenda, Nora und Mark, die mir geholfen haben, wenn meine Computerkenntnisse nicht mehr ausgereicht haben: ohne Euch wär ich noch immer nicht fertig – danke!

Leider lässt sich eine wahrhaftige Dankbarkeit mit Worten nicht ausdrücken.

*Johann Wolfgang von Goethe*

## Zusammenfassung

**EINLEITUNG:** In der Reanimationssituation bei Neugeborenen (NG) ist die Versorgung des Gehirns zum Erhalt der Funktion ausschlaggebend für die weitere neurologische Entwicklung. Das Gehirn des NG wird unmittelbar nach der Geburt in Reanimationssituationen aber bis jetzt noch nicht routinemäßig überwacht. Da mit der Pulsoxymetrie in der Peripherie gemessene arterielle Sauerstoffsättigungswerte ( $\text{SaO}_2$ ) keinen direkten Rückschluss auf die Gehirnaktivität oder die zerebrale Gewebssättigung ( $\text{crSO}_2$ ) erlauben, wäre ein direktes zerebrales Monitoring durch Amplituden integriertes EEG (aEEG) bzw. Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) sinnvoll. In der vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob die mit aEEG gemessene zerebrale Aktivität und die mit NIRS gemessenen  $\text{crSO}_2$  Werte zusammenhängen.

**METHODEN:** Eingeschlossen wurden NG  $>37+0$  SSW, die per primären Kaiserschnitt entbunden wurden. In den ersten 15 Lebensminuten wurden zusätzlich zur Routineüberwachung der  $\text{SaO}_2$  und der Herzfrequenz mittels Pulsoxymeter aEEG und NIRS Messungen durchgeführt. So konnte zu jeder Lebensminute der Mittelwert der minimalen ( $V_{\min}$ ) und maximalen ( $V_{\max}$ ) Amplitudenwerte der zerebralen Aktivität bzw.  $\text{crSO}_2$  bestimmt werden. Verglichen wurde eine Gruppe mit initial niedrigen, also  $V_{\min} < 5\mu\text{V}$  oder  $V_{\max} < 10\mu\text{V}$ , und sich im Verlauf der Adaptationsphase normalisierenden zerebralen Aktivitätswerten mit einer Gruppe mit initial und über den gesamten Messverlauf normalen  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$ .

**ERGEBNISSE:** Von 244 gemessenen NG wurden 9 NG in die Untersuchungsgruppe und 50 NG in die KG eingeschlossen. Die Messwerte von der 4. bis zur 15. Lebensmin. wurden verglichen, da vor der 4. Min. die Werte durch Artefakte nicht aussagekräftig waren.  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  waren in der Untersuchungsgruppe mit Ausnahme der 13. Lebensmin. signifikant niedriger als in der KG. Bis zur 6. Lebensmin. sanken  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  in beiden Gruppen. In der Untersuchungsgruppe konnte für  $V_{\min}$  ab der 11. und für  $V_{\max}$  ab der 9. Lebensmin. Werte im Normbereich gemessen werden.  $\text{crSO}_2$  Werte waren in der Untersuchungsgruppe mit Ausnahme der 12. und 14. Lebensmin. signifikant niedriger als in der KG. In der Untersuchungsgruppe stiegen  $\text{crSO}_2$  Werte zwar kontinuierlich an, lagen aber zu jeder Minute unterhalb der 50. Perzentile von Referenzwerten. Ab der 7. Min. wurden in der Untersuchungsgruppe Werte  $>60\%$  und ab der 11. Min.  $>70\%$  gemessen. Dabei ist in dieser Gruppe ein  $\text{crSO}_2$  Wert  $<50\%$  mit einer Wahrscheinlichkeit von 85% mit  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  Werten  $<5$  bzw.  $<10\mu\text{V}$  assoziiert ( $p<0,01$ ).  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  Werte im Normbereich sind für beide Gruppen zusammen mit einer Wahrscheinlichkeit von 98% mit  $\text{crSO}_2$  Werten  $\geq 50\%$  assoziiert ( $p<0,01$ ).

**CONCLUSIO:** Die Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen der zerebralen Aktivität und  $\text{crSO}_2$ . Direktes zerebrales Monitoring bietet somit zusätzliche Informationen, die ein Anhaltspunkt für Interventionen im Rahmen einer Reanimationssituation werden könnten.

## Abstract

**BACKGROUND:** Maintaining the cerebral function of neonates during resuscitation is a crucial concern for their neurological outcome. However, the brain is not routinely monitored during resuscitation. Arterial oxygen levels measured by pulseoxymetry do not provide reliable information on cerebral oxygenation (crSO<sub>2</sub>) or cerebral activity. Therefore, cerebral monitoring during resuscitation immediately after birth with amplitude-integrated EEG (aEEG) and near-infrared-spectroscopy (NIRS) could provide useful information for improving the quality and effectiveness of resuscitation interventions. First, it has to be clarified if and how cerebral activity measured by aEEG and crSO<sub>2</sub> measured by NIRS correlate.

**METHODS:** Neonates > 37+0 weeks of gestation born via primary cesarean section were included. In addition to routine monitoring with pulse-oxymetry, aEEG and NIRS measurements were performed during the first 15 minutes after birth. The mean minimum ( $V_{\min}$ ) and maximum ( $V_{\max}$ ) amplitude of the cerebral activity as well as the crSO<sub>2</sub> level for each minute was determined. A group with initial values for  $V_{\min} < 5\mu\text{V}$  or  $V_{\max} < 10\mu\text{V}$ , which normalized during transition, was compared to an uncompromised control group.

**RESULTS:** Out of 244 measured neonates 9 were included to the test group and 50 to the control group. As measurements from the 1st to 3rd minute after birth were not reliable due to artifacts,  $V_{\min}$ ,  $V_{\max}$  and crSO<sub>2</sub> were compared from the 4th to 15th minute after birth. Except for the 13th minute,  $V_{\min}$  and  $V_{\max}$  in the test group were significantly lower than in the control group. In both groups,  $V_{\min}$  and  $V_{\max}$  declined until the 6th minute to reach normal values for  $V_{\min}$  and  $V_{\max}$  in the test group from 11th respectively 9th minute on. crSO<sub>2</sub> was significantly lower in the test group except for the 12th and 14th minute. In the test group crSO<sub>2</sub> steadily increased until the 15th minute, never reaching the 50th centile of reference ranges for each minute. From the 7th minute onward, in the test group crSO<sub>2</sub> levels remained > 60% and from the 11th minute onward, levels > 70% were measured. For this group a crSO<sub>2</sub> level <50% was associated with  $V_{\min} < 5\mu\text{V}$  and  $V_{\max} < 10\mu\text{V}$  with 85% likelihood ( $p < 0,01$ ). Taking all neonates together, normal  $V_{\min}$  and  $V_{\max}$  levels were associated with crSO<sub>2</sub> levels  $\geq 50\%$  in 98% ( $p < 0,01$ ).

**CONCLUSION:** The results contribute to the hypothesis, that cerebral activity is related to crSO<sub>2</sub>. Cerebral monitoring during resuscitation might provide additional information to improve medical intervention.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG</b> .....	1
<b>1.1. Hintergrund</b> .....	1
<b>1.2. Adaptationsphase</b> .....	1
<b>1.3. Pulsoxymetrie</b> .....	2
1.3.1. Hintergrund.....	2
1.3.2. Messung.....	2
1.3.3. Limitationen.....	4
1.3.4. Anwendungsgebiete.....	4
<b>1.4. Nah Infrarot Spektroskopie (NIRS)</b> .....	5
1.4.1. Allgemeines.....	5
1.4.2. Hintergrund.....	5
1.4.3. NIRS in der Neonatologie.....	8
<b>1.5. Amplituden integriertes Elektroencephalogramm</b> .....	9
1.5.1. Hintergrund.....	9
1.5.2. Messung.....	9
1.5.3. aEEG in der Neonatologie.....	10
1.5.4. Klassifikationen.....	12
1.5.5. Schlaf/Wach Zyklen.....	14
1.5.6. Wirkung von <i>therapeutischer Intervention auf zerebrale Hintergrundaktivität</i> .....	14
1.5.7. aEEG bei FG.....	15
<b>1.6. aEEG und NIRS in der Adaptationsphase</b> .....	16
<b>2. ZIELSETZUNG</b> .....	18
<b>3. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN</b> .....	18
<b>4. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	19
<b>4.1. Studiendesign und Durchführung</b> .....	19
<b>4.2. Verwendete Messgeräte</b> .....	19
4.2.1. aEEG Messung.....	19
4.2.2. NIRS Messung.....	19
4.2.3. Pulsoxymetrie, Blutdruck- und Temperaturmessung.....	20
4.2.4. Videoaufzeichnung.....	20
<b>4.3. Datenspeicherung</b> .....	20
4.3.1. Polygraphiesystem.....	20

4.3.2. Dokumentation.....	20
<b>4.4. Patientenkollektiv und Gruppierung.....</b>	<b>21</b>
4.4.1. Ein- und Ausschlusskriterien I.....	21
4.4.2. Ein- und Ausschlusskriterien II.....	21
4.4.3. Gruppierung.....	21
<b>4.5. Datenauswertung.....</b>	<b>22</b>
<b>5. ERGEBNISSE.....</b>	<b>23</b>
<b>5.1. Patientenkollektiv.....</b>	<b>23</b>
<b>5.2. Standardparameter.....</b>	<b>24</b>
<b>5.3. Ergebnisse der Messung mit aEEG, NIRS und Pulsoxymeter.....</b>	<b>24</b>
5.3.1. Gruppe Ansteigend.....	24
5.3.2. Kontrollgruppe.....	28
<b>5.4. Regressionsanalysen der Gruppen im Vergleich.....</b>	<b>31</b>
5.4.1. Zerebrale Aktivität und $crSO_2$ .....	31
5.4.1.1. $V_{min}$ und $crSO_2$ .....	31
5.4.1.2. $V_{max}$ und $crSO_2$ .....	32
5.4.2. Zerebrale Aktivität und $SaO_2$ .....	33
5.4.2.1. $V_{min}$ und $SaO_2$ .....	33
5.4.2.2. $V_{max}$ und $SaO_2$ .....	34
<b>5.5. Vergleich der zeitlichen Verläufe von <math>crSO_2</math>, <math>SaO_2</math>, <math>V_{min}</math> und <math>V_{max}</math>.....</b>	<b>34</b>
5.5.1. Zeitlicher Verlauf von $crSO_2$ .....	34
5.5.2. Zeitlicher Verlauf von $SaO_2$ .....	35
5.5.3. Zeitlicher Verlauf der zerebralen Aktivität.....	36
<b>5.6. 4- Felder Tafeln.....</b>	<b>37</b>
5.6.1. Zerebrale Aktivität und $crSO_2$ .....	37
5.6.1.1. Gruppe Ansteigend.....	37
5.6.1.2. Gesamtgruppe.....	37
5.6.2. Zerebrale Aktivität und $SaO_2$ .....	38
5.6.2.1. Gruppe Ansteigend.....	38
5.6.2.2. Gesamtgruppe.....	39
<b>6. DISKUSSION.....</b>	<b>40</b>

## Glossar und Abkürzungen

NG	Neugeborenes
SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung
crSO <sub>2</sub>	zerebrale Gewebssättigung
aEEG	Amplituden integriertes Elektroencephalogramm
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
bzw.	beziehungsweise
min	Minute
%	Prozent
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxid Partialdruck
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
sek	Sekunde
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
Hb	Hämoglobin
nm	Nanometer
mm	Millimeter
HbT	Gesamthämoglobin
HbO <sub>2</sub>	oxygeniertes Hämoglobin
FG	Frühgeborenes
Mb	Myoglobin
rSO <sub>2</sub>	regionale Gewebssättigung
TOI	Tissue Oxygenation Index
CFM	Cerebral Function Monitor
Hz	Hertz
cm/h	Zentimeter pro Stunde
μV	Mikrovolt
V <sub>min</sub>	Mindestwert der aEEG Amplitude
V <sub>max</sub>	Maximalwert der aEEG Amplitude
CNV	continuous normal voltage
DNV	discontinuous normal voltage
CLV	continuous low voltage
FT	flat trace
SSW	Schwangerschaftswoche

n	Anzahl
RR	Blutdruck
g	Gramm
cm	Zentimeter
art.	arteriell
ven.	venös
RR diast.	diastolischer Blutdruck
RR syst.	systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Anstieg von SaO <sub>2</sub> bei reifen NG in den ersten 10 Minuten postpartal.....	3
<b>Abbildung 2</b> Absorptionsspektren verschiedener Chromophoren (HbO <sub>2</sub> , Hb, Cytochrom c Oxidase, Fett, Kollagen und Wasser) logarithmisch aufgetragen für die jeweilige Wellenlänge .....	6
<b>Abbildung 3</b> 10., 25., 50., 75., 90. Perzentile von crSO <sub>2</sub> Werten von NG, die keine medizinische Intervention benötigten.....	8
<b>Abbildung 4</b> aEEG Muster von: (a) einmaligem Krampfanfall (a1) aEEG; (a2) dazugehöriges Roh EEG Signal; (b) wiederholte Krampfanfälle; (c) Sägezahnmuster bei Status epilepticus .....	11
<b>Abbildung 5</b> Beurteilung der Hintergrundaktivität aufgrund Mustererkennung.....	12
<b>Abbildung 6</b> Beurteilung der Hintergrundaktivität aufgrund V <sub>min</sub> und V <sub>max</sub> .....	13
<b>Abbildung 7</b> Verlauf von V <sub>min</sub> in den ersten 10 Lebensminuten von NG mit ( <i>with respiratory support</i> ) und ohne ( <i>normal adaption</i> ) Atemunterstützung.....	16
<b>Abbildung 8</b> Verlauf von V <sub>max</sub> in den ersten 10 Lebensminuten von NG mit ( <i>with respiratory support</i> ) und ohne ( <i>normal adaption</i> ) Atemunterstützung.....	16
<b>Abbildung 9</b> Verlauf von crSO <sub>2</sub> in den ersten 10 Lebensminuten von NG mit ( <i>with respiratory support</i> ) und ohne ( <i>normal adaption</i> ) Atemunterstützung.....	17
<b>Abbildung 10</b> Patientenkollektiv .....	23
<b>Abbildung 11</b> Aufzeichnung einer aEEG Messung der Gruppe Ansteigend.....	24
<b>Abbildung 12</b> Gruppe Ansteigend: Verlauf von crSO <sub>2</sub> (%) in den ersten 15 Lebensminuten .....	26
<b>Abbildung 13</b> Gruppe Ansteigend: Verlauf von SaO <sub>2</sub> in den ersten 15 Lebensminuten ...	26
<b>Abbildung 14</b> Gruppe Ansteigend: Verlauf von V <sub>min</sub> in den ersten 15 Lebensminuten....	27
<b>Abbildung 15</b> Gruppe Ansteigend: Verlauf von V <sub>max</sub> in den ersten 15 Lebensminuten....	27
<b>Abbildung 16</b> Aufzeichnung einer aEEG Messung der KG .....	28
<b>Abbildung 17</b> KG: Verlauf von crSO <sub>2</sub> (%) in den ersten 15 Lebensminuten .....	29
<b>Abbildung 18</b> KG: Verlauf von SaO <sub>2</sub> in den ersten 15 Lebensminuten .....	29
<b>Abbildung 19</b> KG: Verlauf von V <sub>min</sub> in den ersten 15 Lebensminuten.....	30
<b>Abbildung 20</b> KG: Verlauf von V <sub>max</sub> in den ersten 15 Lebensminuten.....	30

<b>Abbildung 21</b> Zusammenhang von $V_{\min}$ [ $\mu\text{V}$ ] und $\text{crSO}_2$ (%) für die Gruppe Ansteigend.....	31
<b>Abbildung 22</b> Zusammenhang von $V_{\min}$ [ $\mu\text{V}$ ] und $\text{crSO}_2$ (%) für die KG.....	31
<b>Abbildung 23</b> Zusammenhang von $V_{\max}$ [ $\mu\text{V}$ ] und $\text{crSO}_2$ für die Gruppe Ansteigend.....	32
<b>Abbildung 24</b> Zusammenhang von $V_{\max}$ [ $\mu\text{V}$ ] und $\text{crSO}_2$ für die KG .....	32
<b>Abbildung 25</b> Zusammenhang von $V_{\min}$ [ $\mu\text{V}$ ] und $\text{SaO}_2$ (%) für die Gruppe Ansteigend.	33
<b>Abbildung 26</b> Zusammenhang von $V_{\min}$ [ $\mu\text{V}$ ] und $\text{SaO}_2$ (%) für die KG.....	33
<b>Abbildung 27</b> Zusammenhang von $V_{\max}$ [ $\mu\text{V}$ ] und $\text{SaO}_2$ (%) für die Gruppe Ansteigend.	34
<b>Abbildung 28</b> Zusammenhang von $V_{\max}$ [ $\mu\text{V}$ ] und $\text{SaO}_2$ (%) für die KG.....	34
<b>Abbildung 29</b> Vergleich von $\text{crSO}_2$ (%) der KG und der Gruppe Ansteigend in den ersten 15 Lebensminuten.....	35
<b>Abbildung 30</b> Vergleich von $\text{SaO}_2$ (%) der KG und der Gruppe Ansteigend in den ersten 15 Lebensminuten.....	35
<b>Abbildung 31</b> Vergleich von $V_{\min}$ [ $\mu\text{V}$ ] der Gruppe Ansteigend und der KG in den ersten 15 Lebensminuten.....	36
<b>Abbildung 32</b> Vergleich von $V_{\max}$ [ $\mu\text{V}$ ] der Gruppe Ansteigend und der KG in den ersten 15 Lebensminuten.....	36

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Referenzwerte der Vitalparameter des reifen NG.....	1
<b>Tabelle 2</b> Apgar Score .....	2
<b>Tabelle 3</b> CFM Scoring System.....	14
<b>Tabelle 4</b> Klinische Parameter der untersuchten Gruppen .....	24
<b>Tabelle 5</b> Gruppe Ansteigend: Ergebnisse.....	25
<b>Tabelle 6</b> KG: Ergebnisse .....	28
<b>Tabelle 7</b> Gruppe Ansteigend: 4-Felder Tafel: Anzahl der $V_{\min}$ Werte in Abhängigkeit von $crSO_2$ .....	37
<b>Tabelle 8</b> Gruppe Ansteigend: 4-Felder Tafel: Anzahl der $V_{\max}$ Werte in Abhängigkeit von $crSO_2$ .....	37
<b>Tabelle 9</b> 4- Felder Tafel: Gesamtanzahl der $V_{\min}$ Werte in Abhängigkeit von $crSO_2$ .....	37
<b>Tabelle 10</b> 4- Felder Tafel: Gesamtanzahl der $V_{\max}$ Werte in Abhängigkeit von $crSO_2$ ....	38
<b>Tabelle 11</b> Gruppe Ansteigend: 4-Felder Tafel: Anzahl der $V_{\min}$ Werte in Abhängigkeit von $SaO_2$ .....	38
<b>Tabelle 12</b> Gruppe Ansteigend: 4-Felder Tafel: Anzahl der $V_{\max}$ Werte in Abhängigkeit von $SaO_2$ .....	38
<b>Tabelle 13</b> 4- Felder Tafel: Gesamtanzahl der $V_{\min}$ Werte in Abhängigkeit von $SaO_2$ .....	39
<b>Tabelle 14</b> 4- Felder Tafel: Gesamtanzahl der $V_{\max}$ Werte in Abhängigkeit von $SaO_2$ .....	39

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. Hintergrund

Das Gehirn des Neugeborenen (NG) ist gegenüber Sauerstoffveränderungen sehr vulnerabel. Bei NG ist der Erhalt der Versorgung des Gehirns und damit der Gehirnfunktion in einer Reanimationssituation ausschlaggebend für die weitere neurologische Entwicklung. Da mit der Pulsoxymetrie in der Peripherie gemessene arterielle Sauerstoffsättigungswerte ( $\text{SaO}_2$ ) keinen zuverlässigen Rückschluss auf die zerebrale Gewebssättigung ( $\text{crSO}_2$ ) oder die Gehirnaktivität erlauben, rückt das zerebrale Monitoring durch ein Amplituden-integriertes Encephalogramm (aEEG) und die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) in den Vordergrund zahlreicher Studien.

In der Neonatologie gewinnt die kontinuierliche Überwachung des Gehirns auch in der Adaptationsphase zunehmend Interesse, um neurologische Komplikationen auf Grund perinataler Hypoxie zu vermeiden beziehungsweise (bzw.) erkennen und therapieren zu können.

## 1.2. Adaptationsphase

Die Umstellung des NG von intra- zu extrauterinem Leben wird als Adaptationsphase bezeichnet. Für die vorliegende Studie werden hierfür die ersten 15 Lebensminuten angenommen. Sie ist ein komplexer physiologischer Prozess, für den eine respiratorische, kardio-zirkulatorische, zentralnervöse und thermale Anpassung des NG notwendig ist um sich an die neuen Gegebenheiten anzupassen. Voraussetzung hierfür sind regelrecht funktionierende Organsysteme, welche auf verschiedenen Ebenen gestört sein können. Das gilt es rechtzeitig zu erkennen und zu therapieren um Folgeschäden zu vermeiden.

In Tabelle 1 sind die bisher verwendeten Parameter einer regelrechten Adaptation eines reifen NG beschrieben.

Parameter	Referenzwerte
Herzfrequenz	110-180/min
Atmung	40-60/min
$\text{SaO}_2$	>90%
$\text{pCO}_2$	35-40mmHg
Rekapillarisierungszeit	1-2 sek

Tabelle 1 Referenzwerte der Vitalparameter des reifen NG (1)

Das Gehirn wird derzeit aber weder in der postnatalen Routineüberwachungsphase, noch in der Reanimationssituation monitorisiert. Die routinemäßig klinisch sowie monitorisiert

erfassten Parameter wie der Apgar Score und die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) erlauben unzureichende Rückschlüsse auf die O<sub>2</sub>-Sättigung im Gehirn oder seine Funktion. Deswegen wird die Sauerstoffversorgung im Rahmen der postnatalen Erstversorgung von NG noch diskutiert (2), (3).

Da vor allem bei FG das Prinzip des „minimal handlings“ verfolgt wird, kommt nicht invasiven Techniken wie der klinischen Untersuchung (Erheben des Apgar Scores), der Pulsoxymetrie (Messen der HF und SaO<sub>2</sub>) und der Körpertemperaturmessung eine wichtige Bedeutung zu.

Tabelle 2 fasst den Apgar Score zusammen, der definitionsgemäß für die 1., 5., und 10. Lebensminute erhoben wird.

<b>Parameter</b>	<b>0 Punkte</b>	<b>1 Punkt</b>	<b>2 Punkt</b>
<b>Herzfrequenz</b>	Kein Herzschlag	<100/min	>100/min
<b>Atmung</b>	Keine	unregelmäßig, flach, schnappend	regelmäßig, NG schreit
<b>Absaugreflexe</b>	Keine	Grimassen	Schreien
<b>Muskeltonus</b>	schlaff	träge, leichte Flexion der Extremitäten	aktive Eigenbewegungen
<b>Hautfarbe</b>	blau, blass	Stamm rosig, Extremitäten blau	Gesamter Körper rosig

**Tabelle 2 Apgar Score (4)**

Die klinische Untersuchung vor allem bei FG unterliegt aber einer großen Untersuchervariabilität (5), (6), so rückte vor allem die Pulsoxymetrie in den Fokus zahlreicher Studien (7), (8), (9), (10).

### **1.3. Pulsoxymetrie**

#### *1.3.1. Hintergrund*

Die Pulsoxymetrie ist ein nicht-invasives Verfahren zur Messung der arteriellen O<sub>2</sub>-Sättigung.

Die Grundlage zur Messung der O<sub>2</sub>-Konzentration im Blut basiert auf der Erkenntnis, dass Hämoglobin (Hb) je nach Oxygenierungszustand Licht unterschiedlicher Wellenlänge in verschiedenem Maß absorbiert (11).

1974 wurde dank der technischen Weiterentwicklung durch den japanischen Ingenieur Aoyagi (12), (13) das erste Pulsoxymeter, wie es heute noch vielfach eingesetzt wird, entwickelt.

#### *1.3.2. Messung*

Die Pulsoxymetrie erfolgt über einen Clipsensor, der je nach Zugänglichkeit an einem Finger, einer Zehe, dem Ohrläppchen oder seltener der Zunge oder der Wange befestigt

wird (14). Bei NG wird der Sensor auf Grund zu geringer Signalstärke präduktal am Handgelenk bzw. palmar oder postduktal am Unterschenkel angelegt (15).

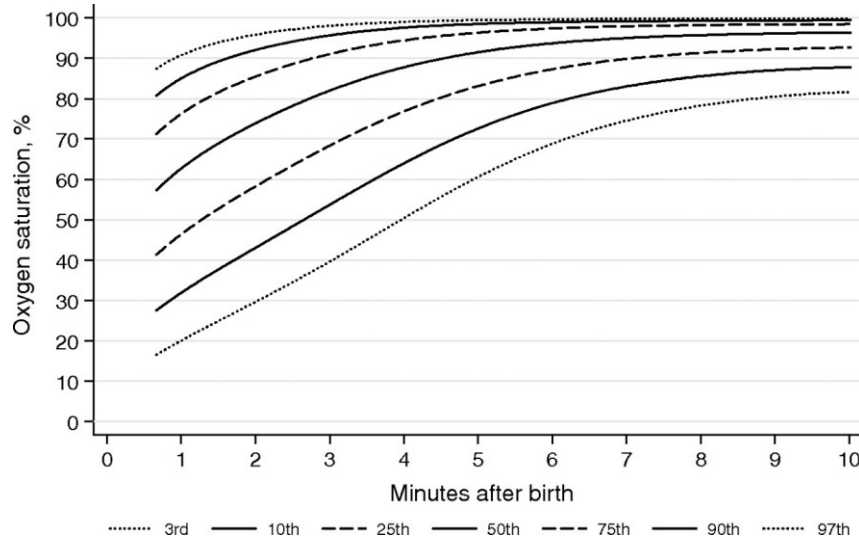
Über 2 Dioden wird Licht der Wellenlänge 660nm und 940nm entsandt. Der 5-10mm entfernt gelegene Detektor misst das nicht absorbierte Licht beider Wellenlängen und zur Tarierung das Umgebungslicht (16). Das Gerät errechnet nun aufgrund der Pulswellen und der sich daraus ergebenden gemessenen Differenzen über die Zeit den Gehalt von Gesamthämoglobin (HbT) und oxygeniertem Hb (HbO<sub>2</sub>). Die physikalische Grundlage dafür ist wie bei der NIRS das Lambert-Beer'sche Gesetz (17), (18).

Angegeben wird dann der Anteil von HbO<sub>2</sub> an HbT in Prozent, also SaO<sub>2</sub> (%) ist (HbO<sub>2</sub>/HbT) x 100.

Außerdem wird die aus den gemessenen Pulswellen errechnete Herzfrequenz angegeben.

Da die Absorption von Haut, Subkutis, Muskel, Knochen und venösem Gefäßsystem als konstant anzunehmen ist und über den Zeitfaktor nur sich ändernde Konzentrationen detektiert werden, spiegelt das Ergebnis rein die O<sub>2</sub>-Sättigung des strömenden bzw. pulsierenden Blutes wieder, also dem arteriellen System (19).

Abbildung 1 zeigt die Referenzwerte für reife NG in den ersten 10 Lebensminuten.



**Abbildung 1 Anstieg von SaO<sub>2</sub> bei reifen NG in den ersten 10 Minuten postpartal (9)**

Bei NG werden direkt nach der Geburt durchschnittliche SaO<sub>2</sub> Werte von 50-60% gemessen. Im Zuge einer regelrechten Adaptation dauert es 5 Minuten, um einen durchschnittlichen SaO<sub>2</sub> Wert von >80% zu erreichen und nach 8 Minuten liegt dieser Wert im Mittel bei >90% (8), (9).

Dabei ist zu betonen, dass sich diese Angaben auf präduktal gemessene Werte beziehen.

Postduktal gemessene SaO<sub>2</sub> Werte sind in den ersten 15 Lebensminuten signifikant niedriger als präduktal gemessene SaO<sub>2</sub> Werte (2).

### *1.3.3. Limitationen*

Limitationen der Pulsoxymetrie Messung ergeben sich daraus, dass rein die O<sub>2</sub>-Konzentration des strömenden, also arteriellen Blutes erfasst wird. Sobald der arterielle Fluss gestört ist, sind die gemessenen Werte weniger aussagekräftig (16), (20). Das gilt für alle peripheren Minderperfusionszustände wie Schock, Hypothermie oder verringerten kardialen Output.

Auch ein irregulärer Herzrhythmus, vor allem Tachyarrhythmien (21) und elektromagnetische Strahlung (22) können die Messung beeinflussen und die Ergebnisse verfälschen.

Mechanische Irritationen an der Sondenlage führen ebenfalls zu nicht interpretierbaren Ergebnissen (16).

### *1.3.4. Anwendungsgebiete*

Die Pulsoxymetrie gehört zum Standardmonitoring in jedem klinischen und präklinischen Setting, wo die Gefahr einer Hypoxie besteht. Dies gilt für Kinder und Erwachsene auf allen anästhesiologischen und intensivmedizinischen Stationen. Auch in der Notfallmedizin hat sie einen großen Stellenwert.

1987 wurde das Pulsoxymeter erstmals zur Überwachung von NG im Kreissaal eingesetzt (23).

Basierend auf der Erkenntnis, dass in den ersten 15 Lebensminuten präduktal gemessene SaO<sub>2</sub> Werte signifikant höher sind als postduktal gemessene Werte, wurde in Studien untersucht, ob die Zusammenschau beider Werte ein geeignetes Screening Verfahren für kongenitale Herzfehler sein könnte. Präduktale SaO<sub>2</sub> Werte werden dafür an der rechten oberen Extremität, meist dem Handgelenk, und postduktale SaO<sub>2</sub> Werte an einer der unteren Extremitäten gemessen.

Kongenitale Herzfehler sind die häufigsten angeborenen Anomalien weltweit und können in unterschiedlicher Ausprägung mit einer hohen Mortalität bzw. Morbidität einhergehen (24). Das macht ein frühes Erkennen dieser und je nach Schweregrad eine therapeutische Intervention sinnvoll (25).

Dabei weisen pulsoxymetrisch gemessene  $\text{SaO}_2$  Werte  $<95\%$  und eine Differenz des prä- und postduktal gemessenen  $\text{SaO}_2$  Wertes von  $<3\%$  auf einen kongenitalen Herzfehler hin (25). Hier ist eine weitere Abklärung indiziert.

#### **1.4. Nah Infrarot Spektroskopie (NIRS)**

##### *1.4.1. Allgemeines*

Die NIRS ist ein nicht-invasives Verfahren, um die  $\text{O}_2$ -Sättigung in verschiedenen Geweben in-vivo zu bestimmen. Auf Basis der Erkenntnis, dass biologisches Gewebe für bestimmte Lichtspektren durchlässig ist, beschrieb Jöbsis 1977 erstmals die Anwendung für Gehirn und peripheres Muskelgewebe (26).

Es gibt zahlreiche Studien, die die vielseitigen Einsatzgebiete der NIRS bei Frühgeborenen (FG), NG und Erwachsenen untersuchen.

So findet die Methode auch zur Messung der  $\text{O}_2$ -Sättigung von Niere und Intestinaltrakt (20), (27), (28) und neben der Neonatologie unter anderem in der Gynäkologie und Geburtshilfe (29), Neurologie, Intensivmedizin in der Transplantationschirurgie (30), (31) und zur Diagnostik des Kompartmentsyndroms (32), (27) Verwendung.

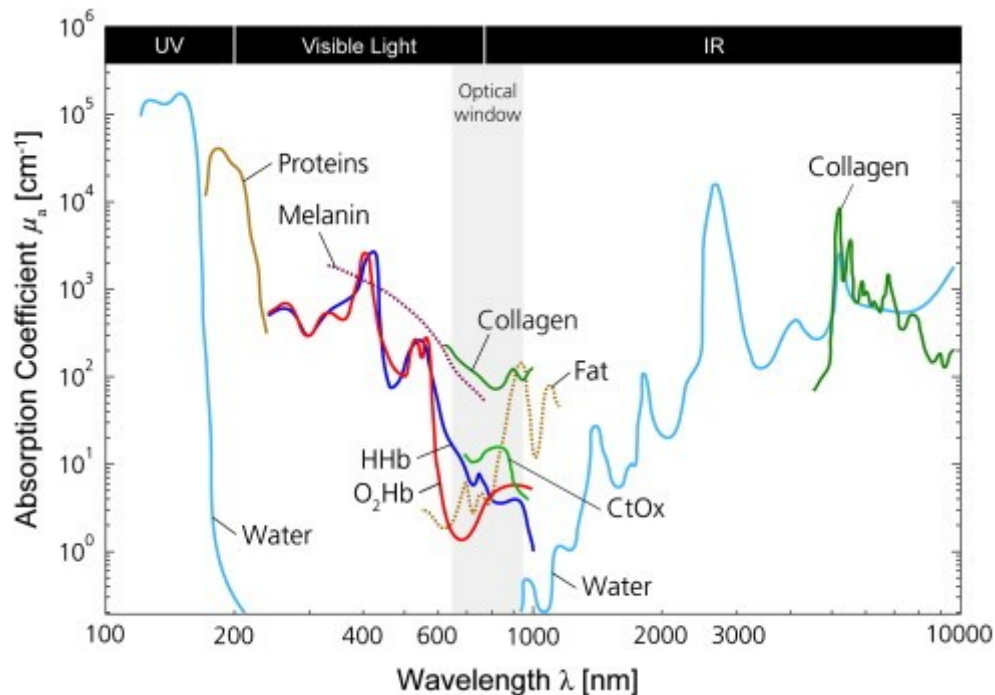
##### *1.4.2. Hintergrund*

Die Berechnung der einzelnen Oxygenierungsparameter stützt sich auf die bekannten Absorptionsspektren verschiedener Farbträger (Chromophoren) im Blut, die je nach Oxygenierungsgrad unterschiedlich sind (33), (34). Zu den Chromophoren zählen Hämoglobin, Myoglobin (Mb) und Cytochrom c Oxidase. Nahinfrarotlicht hat eine Wellenlänge von 700 bis 1000nm und kann im Gegensatz zu sichtbarem Licht (450-700nm) Haut, Subkutanfett und auch den kindlichen Schädelknochen durchdringen (20). Da Wasser, der Hauptbestandteil biologischen Gewebes, vor allem Wellenlängen jenseits 900nm absorbiert, werden bei der NIRS vor allem Wellenlängen zwischen 650 und 900nm verwendet (35). Je nach Gerät werden zwischen 2 und 6 verschiedene Wellenlängen emittiert (36).

Die einzelnen Chromophoren haben ihr Absorptionsmaximum in Abhängigkeit des Oxygenierungsgrades bei verschiedener Wellenlänge, dadurch ist teilweise eine differenzierte Berechnung möglich. So kann Hb und  $\text{HbO}_2$  unterschieden (34) und durch Addition beider Werte HbT errechnet werden.

Die Absorptionsmaxima von Hb und Mb überschneiden sich aber, was eine Unterscheidung mittels NIRS unmöglich macht (37). Mb absorbiert das emittierte Licht zu

<10% und wird bei der Berechnung somit vernachlässigt, da vorausgesetzt werden kann, dass sich die Konzentration nicht ändert.



**Abbildung 2** Absorptionsspektren verschiedener Chromophoren (HbO<sub>2</sub>, Hb, Cytochrom c Oxidase, Fett, Kollagen und Wasser) logarithmisch aufgetragen für die jeweilige Wellenlänge (38)

Trotz verschiedener NIRS Geräte und Techniken bleibt das Messprinzip gleich: Infrarotstrahlen unterschiedlicher Wellenlänge werden von einer Lichtdiode ausgesandt (Emitter) und von zumindest einem Detektor empfangen. Ein fiberoptisches Kabel leitet das Licht und die empfangene Information von den Optoden an eine Photonendetektorhardware und schlussendlich an ein Computersystem weiter (33). Dieses berechnet aus der Lichtabschwächung die Konzentrationsänderung der Chromophoren (35).

Die physikalische Grundlage dieser Berechnung bildet das Lambert-Beer'sche Gesetz, dessen Formel mit der Zeit für biologische Gewebe adaptiert wurde (17), (18), (39).

Die unterschiedlich gemessenen Konzentrationen entstehen aufgrund:

- a) Absorption der verschiedenen Chromophoren als bekannter Parameter
- b) Streuung der Photonen als unbekannter Parameter (35)
- c) Auslenkung der Photonen aus linearer Richtung bei Eindringen in Gewebe (40)
- d) nicht-linearem Weg zwischen Lichtdiode und Detektor (33)

Außer der Streuung können alle diese Faktoren in die Konzentrationsberechnung miteinbezogen werden.

Einzelne Geräte unterscheiden sich in den verwendeten Wellenlängen.

Je nach Gerät und Berechnungsmethode können verschiedene Techniken unterschieden werden (34):

a) „continuous wave“

Diese Technik ermöglicht die kontinuierliche Messung von relativen Konzentrationsänderungen des Hb und HbO<sub>2</sub>.

b) „continuous wave spatially-resolved“, auch „multidistance method“

Hier kommen mindestens 2 Detektoren zum Einsatz, die in unterschiedlichem Abstand zum Emitter positioniert werden (20).

Dieser sendet Licht unterschiedlicher Wellenlänge aber gleicher Intensität ins Gewebe. Durch die näher am Emitter liegenden Detektoren kann die O<sub>2</sub>-Sättigung der Chromophoren in oberflächlichen Schichten getrennt beurteilt werden, was vom Gesamten Rückschlüsse auf die reine Konzentration der tieferen Schichten ermöglicht, in diesem Fall des Gehirns.

Diese Technik wurde bei der vorliegenden Studie verwendet und erlaubt eine kontinuierliche Messung der regionalen Gewebsoxygenierung (rSO<sub>2</sub>), auch „tissue oxygenation index“ (TOI) genannt. Der TOI wird in Prozent angegeben und entspricht dem Verhältnis von (HbO<sub>2</sub>/HbT)x100. Der errechnete Wert setzt sich zu 70% aus der venösen, zu 20% aus der kapillären und zu 10% aus der arteriellen O<sub>2</sub>-Sättigung zusammen (37). Mit der NIRS ist es also nicht möglich, zwischen arterieller und venöser O<sub>2</sub>-Sättigung zu unterscheiden. Der Normwert für crSO<sub>2</sub> liegt bei 60-80% (36).

c) „phase resolved“ auch „phase modulation spectroscopy“ (41)

d) „time resolved“ auch „time resolved spectroscopy“ (41)

Bei den „continuous wave“ Methoden wird Licht von gleicher Intensität emittiert und die Berechnung erfolgt über die gemessene Abschwächung ebendieser.

Die Methoden mit „phase resolved“ (c) und „time resolved“ (d) Technik beziehen noch zeitliche Faktoren, also wie lange das Licht braucht, um das Gewebe zu durchdringen bzw. die „time of flight“ ein und errechnen absolute Werte für die Konzentration von Hb und HbO<sub>2</sub> (38).

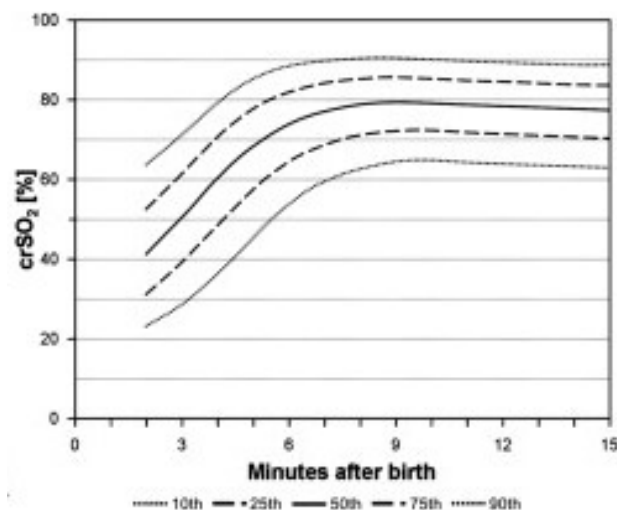
### 1.4.3. NIRS in der Neonatologie

Die erste Verwendung von NIRS in der Neonatologie wurde 1985 von Brazy et al. publiziert (42). Es wurde beschrieben, dass durch NIRS Messungen die kontinuierliche Überwachung von Veränderungen der zerebralen Hämodynamik und Oxygenierung bei FG möglich ist.

Die relativ dünne Haut und Schädeldecke von NG ist besonders geeignet, um NIRS Messungen mit speziell für die Neonatologie entwickelten kleinen und flexiblen Sonden durchzuführen. Trotzdem hat NIRS wegen Messungenauigkeiten und schlechter Reproduzierbarkeit und dadurch fehlende Vergleichbarkeit im klinischen Alltag noch keinen Einzug gefunden (20), (28), (36), (43), (44). Messwiederholungen könnten dem entgegenwirken (45).

Die kontinuierliche Messung der O<sub>2</sub>-Sättigung im Gehirn ist potentiell wichtig, um neurologische Komplikationen wie periventrikulärer Malazie oder ischämischer Encephalopathie auf Grund perinataler Hypoxie zu vermeiden bzw. zu erkennen und zu therapieren (46). Da die mit Pulsoxymeter gemessenen SaO<sub>2</sub> Werte keine zuverlässigen Rückschlüsse auf die zerebrale Oxygenierung erlauben (47), steht die NIRS im Mittelpunkt zahlreicher Studien, auch in Kombination mit anderen Messverfahren wie dem aEEG (43), (48).

Für die in dieser Diplomarbeit bearbeitete Fragestellung relevant ist der Verlauf von crSO<sub>2</sub> in der Adaptationsphase. Dieser wird in Abbildung 3 dargestellt.



**Abbildung 3** 10., 25., 50., 75., 90. Perzentile von crSO<sub>2</sub> Werten von NG, die keine medizinische Intervention benötigten (49)

Dabei ist ein rascher Anstieg des  $\text{crSO}_2$  in den ersten 6 Lebensminuten zu sehen.

Der Geburtsmodus hat keinen signifikanten Einfluss auf diesen Verlauf (50). Pichler et al. beschrieben erstmals Referenzwerte für  $\text{crSO}_2$  in der Adaptationsphase (49). Demnach liegt die durchschnittliche  $\text{crSO}_2$  nach der 5. Minute bei 68%, nach der 10. Minute bei 79% und nach der 15. Minute bei 77%.

Es gibt Studien, die den Einfluss von Interventionen wie  $\text{O}_2$ -Gabe in der Reanimationssituation bei FG untersuchen und einen Zusammenhang mit  $\text{crSO}_2$  beschreiben (51), (52). Mit diesem Wissen wäre eine Hyper- oder Hypooxygenierung während der Reanimation vermeidbar (49).

## **1.5. Amplituden integriertes Elektroencephalogramm (aEEG)**

### *1.5.1. Hintergrund*

1969 setzte Dr. Douglas Maynard zum ersten Mal den *Cerebral Function Monitor (CFM)* ein, der mittels amplituden-integrierten EEG (aEEG) eine Langzeitmessung der zerebralen Hintergrundaktivität erlaubt. Zusammen mit seiner Kollegin Dr. Pamela Prior etablierte er diese Methode, die anfänglich zur Aufzeichnung der Hintergrundaktivität von Erwachsenen während der Narkose, im Rahmen einer intensivmedizinischen Überwachung, nach Herzoperationen oder Herzstillstand und bei epileptischen Anfällen eingesetzt wurde (53).

### *1.5.2. Messung*

Der ursprünglich analoge CFM zeichnete ein einkanaliges aEEG-Signal auf. Zwei Elektroden wurden biparietal angebracht, an den Stellen P3 und P4 nach der internationalen EEG 10-20, F<sub>Z</sub> Klassifikation.

Das empfangene Signal wird verstärkt und läuft durch einen asymmetrischen Bandpassfilter, wodurch Signale mit einer Frequenz  $< 2\text{Hz}$  und  $> 15\text{Hz}$  unterdrückt werden. Dadurch wird der Einfluss von Störfaktoren wie Schwitzen, Muskelaktivität, Bewegung und elektrischer Interferenzen reduziert. Weiters wird das Signal entzerrt, geglättet, zeitlich komprimiert und die Amplituden semilogarithmisch integriert um dann auf einem Bildschirm oder Papier auf einem semilogarithmischen Maßstab mit einer Geschwindigkeit von 6 cm/h aufgezeichnet zu werden. Auf der x-Achse wird die gemessene Spannung in  $\mu\text{V}$  angegeben, die y-Achse gibt die Zeit in Minuten an. Zusätzlich wird die Impedanz der Elektroden gemessen, die zwar nicht immer mit

aufgezeichnet wird, aber bei etwaigen Erhöhungen einen Alarm auslöst. Das kann zum Beispiel auf eine nicht gut sitzende Elektrode hindeuten.

Die Bandbreite des aufgezeichneten Signals stellt die Minima ( $V_{\min}$ ) und Maxima ( $V_{\max}$ ) der aEEG Amplitude dar. Aufgrund der semilogarithmischen Aufzeichnung des Signals werden niedere Hintergrundaktivitäten von  $<5\mu\text{V}$  überproportioniert dargestellt (54), (55). Neuere Geräte können über 5 Elektroden ein 2-Kanal aEEG aufzeichnen, wodurch etwaige Asymmetrien der Hemisphären besser beurteilt werden können. Auch der Zugriff auf das Roh EEG, zum Beispiel zur Erhöhung der Sensitivität bei der Diagnose von Krampfanfällen, wird von manchen Geräten ermöglicht (56).

### *1.5.3. aEEG in der Neonatologie*

aEEG Messungen wurden erstmals Anfang der 1980er Jahre bei NG durchgeführt und bald darauf auf neonatologischen Intensivstationen zur Langzeitüberwachung der zerebralen Hintergrundaktivität von NG nach perinataler Asphyxie und zur besseren Detektion vor allem subklinischer Krampfanfälle eingesetzt (57), (58). Messungen können über mehrere Stunden und Tage durchgeführt werden.

Seit der Einführung des aEEGs wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen der zerebralen Hintergrundaktivität zwischen der 3. und 48. Stunde postpartal und dem neurologischen Outcome des NG untersuchten (59), (60), (61), (62), (63). Neurologische Defizite und kognitive Fähigkeiten wurden in regelmäßigen Abständen über mindestens 30 Monate erfasst (59). Dabei wurden speziell abnorme Aktivitätsmuster ausgemacht, die mit hoher Wahrscheinlichkeit mit einer neonatalen Encephalopathie einhergehen. Dazu zählen das „continuous low voltage“, „burst suppression“ und das „flat trace“ Muster (59). Das neurologische Outcome von 80-90% der asphyktischen NG konnte so zwischen der 3. und 6. Stunde postnatal richtig eingeschätzt werden. Hierbei waren Messungen am sensitivsten und mit dem höchsten positiven prädiktiven Wert, wenn die Messung zwischen der 6. und 24. Lebensstunde durchgeführt wurde. Ab der 48. Lebensstunde nimmt die prognostische Aussagekraft ab (64).

Im Vergleich zu einer klinisch-neurologischen Untersuchung des NG 12 Stunden nach der Geburt konnten der aEEG Messung eine höhere Spezifität (89% vs. 78%) und ein höherer positiv prädiktiver Wert (73% vs. 58%) in Bezug auf die Entwicklung einer Encephalopathie zugeschrieben werden (65). Die höchste Spezifität (94%) und der höchste

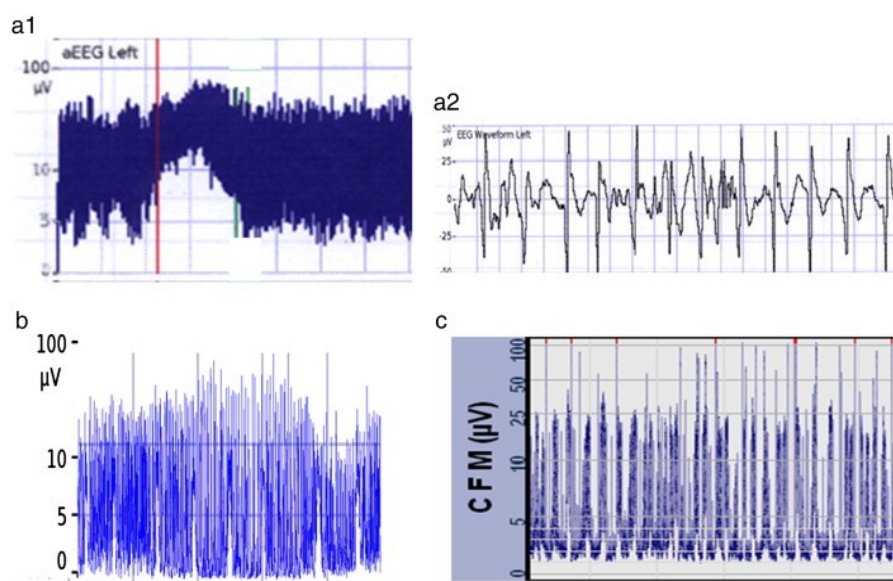
positiv prädiktive Wert (85%) konnte bei einer Kombination aus aEEG Messung und klinisch-neurologischer Untersuchung erzielt werden (65).

Toet et al. (63) untersuchten die Aussagekraft von  $crSO_2$  und aEEG Werten auf das neurologische Langzeit Outcome. Dabei wurden 18 reife NG nach schwerer Asphyxie in regelmäßigen Abständen bis zu ihrem 5. Lebensjahr untersucht. Die aEEG und NIRS Messungen wurden in den ersten 48 Stunden postnatal durchgeführt und in weiterer Folge über die Jahre hinweg die neurologische Entwicklung beurteilt. Der Zusammenhang von Langzeit neurologischem Outcome und der initialen aEEG Messung war deutlicher, als die  $crSO_2$  Werte.

In einer Studie, bei der NG mittels EEG und Videoaufzeichnungen überwacht wurden, kamen Murry et al. (66) zu dem Schluss, dass nicht mehr als 1/3 der Krampfanfälle von NG klinisch sichtbar ist und die restlichen 2/3 nur durch EEG Aufzeichnungen detektierbar sind. Die klinische Diagnostik eines Krampfanfalles ist also nicht ausreichend und hier kann auch das aEEG einen Vorteil zur besseren Beurteilung bringen (55), (54), (67).

Um die Spezifität des aEEGs zur Detektion von Krampfanfällen zu erhöhen, sollte das Roh EEG bei Verdacht auf einen Krampfanfall zur Diagnostik miteinbezogen werden (67), (68).

Es werden einmalige von sich wiederholenden Krampfanfällen und Status epilepticus unterschieden. Dabei deutet der plötzliche Anstieg gleichzeitig der Unter- und Obergrenze des aEEG-Signals auf einen Krampfanfall und ein typisches Sägezahnmuster auf einen Status epilepticus hin. Die typischen Muster werden in Abbildung 4 (55) dargestellt.



**Abbildung 4** aEEG Muster von: (a) einmaligem Krampfanfall (a1) aEEG; (a2) dazugehöriges Roh EEG Signal (b) wiederholte Krampfanfälle (c) Sägezahnmuster bei Status epilepticus

#### 1.5.4. Klassifikationen

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, die zerebrale Hintergrundaktivität gemessen mittels aEEG zu beurteilen:

Mustererkennung

Hellström-Westas et al. publizierten 1995 erstmals eine einheitliche Einteilung der Hintergrundaktivität in 4 Kategorien basierend auf „pattern recognition“ (60). Diese wurde um eine Kategorie erweitert und die absoluten Werte von  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  mit in Betracht gezogen (61)

- „continuous normal voltage pattern (CNV)“: kontinuierliche Bandbreite von 10-25(-50)  $\mu\text{V}$  (Abb.5a)
- „discontinuous normal voltage pattern (DNV)“: diskontinuierliche Bandbreite ohne burst suppression, aber die untere Grenze hauptsächlich  $>5\mu\text{V}$  (Abb. 5c)
- „discontinuous background pattern (burst suppression)“: untere Grenze meist  $<5\mu\text{V}$  mit bursts höherer Amplituden (Abb.5c+d)
- „continus pattern of very low voltage (CLV)“: eingeschränkte Bandbreite um  $5\mu\text{V}$  (Abb.5e)
- „flat trace (FT)“: vorrangig inaktives Aktivitätsmuster  $<5\mu\text{V}$  (Abb. 5f)

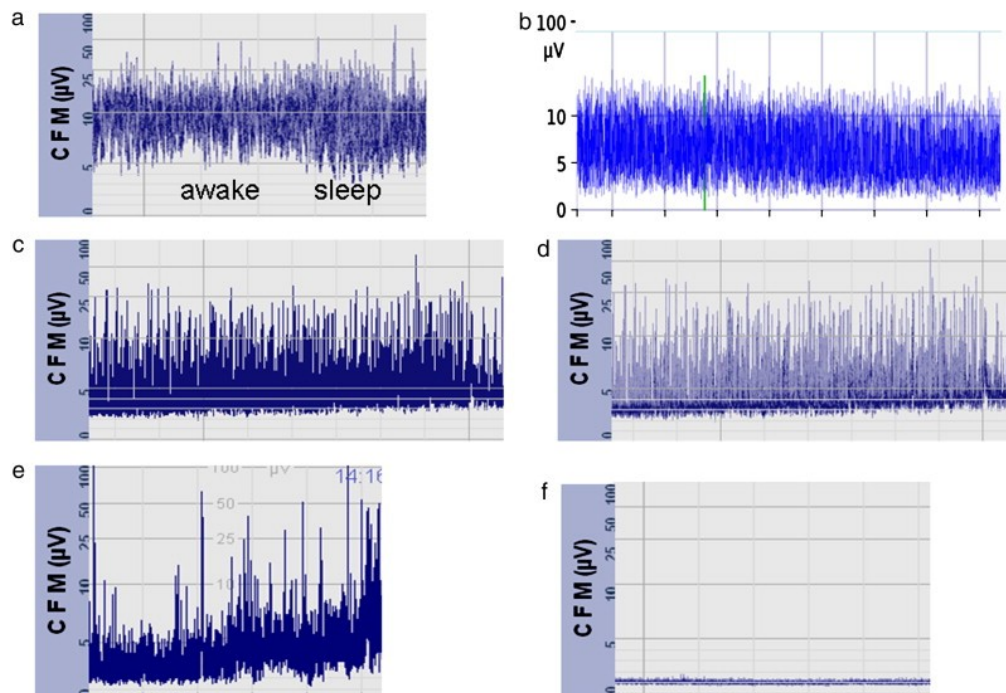
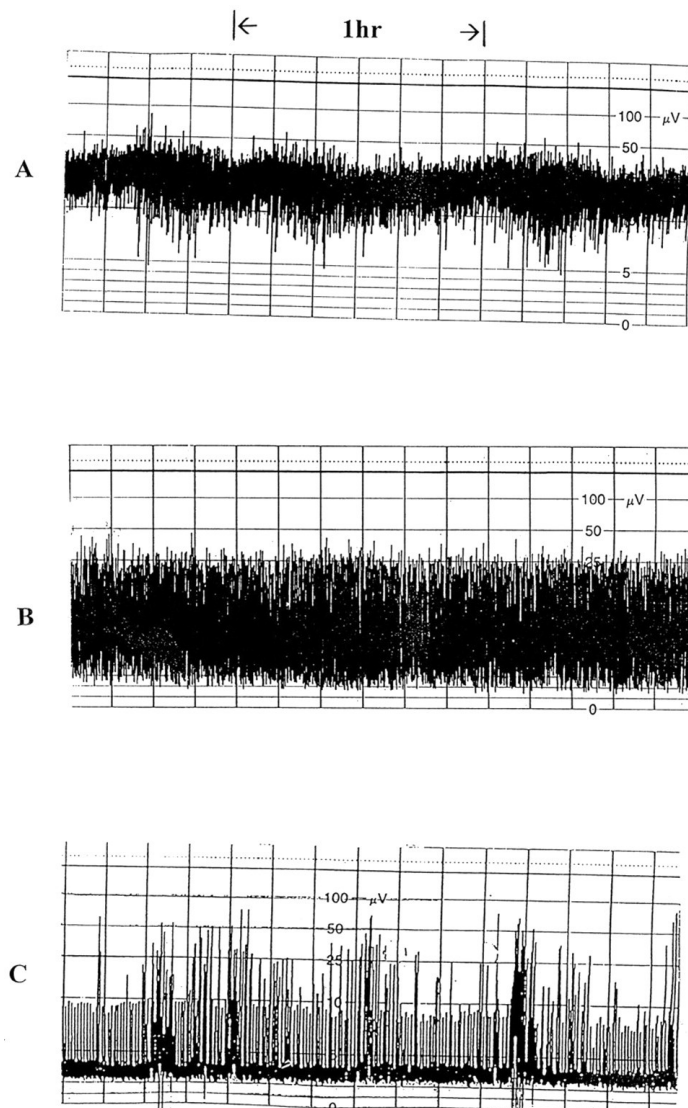


Abbildung 5 Beurteilung der Hintergrundaktivität aufgrund Mustererkennung (69):

- (a) continuous normal voltage, CNV, (b) discontinuous normal voltage, DNV,  
(c) burst suppression, BS, (d) burst suppression with greyscale  
(e) continuous low voltage, CLV, (f) flat trace, FT.

Eine weitere Einteilung stützt sich auf die absoluten  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  Werte (62):

- a) „normal amplitude“:  $V_{\max} > 10\mu\text{V}$ ,  $V_{\min} > 5\mu\text{V}$  (Abb. 6A)
- b) „moderately abnormal amplitude“:  $V_{\max} > 10\mu\text{V}$ ,  $V_{\min} \leq 5\mu\text{V}$  (Abb. 6B)
- c) „suppressed amplitude“:  $V_{\max} < 10\mu\text{V}$ ,  $V_{\min} < 5\mu\text{V}$  meist in Kombination mit einem burst suppression Muster (Abb. 6C)



**Abbildung 6 Beurteilung der Hintergrundaktivität aufgrund  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  (62) A normal amplitude B moderately abnormal amplitude C suppressed amplitude**

Der Nachteil dieser Methode ist, dass die absoluten  $\mu\text{V}$  Werte störanfällig sind. So werden diese Werte durch Muskelaktivität, unterschiedlichen Abstand der Elektroden oder ödematöse Schwellung des Kopfes beeinflusst.

Um aEEGs besser vergleichen und statistisch auswerten zu können gibt es Bestrebungen, aEEG Befunde zu quantifizieren (70). Dazu werden Punkte für das Muster der Hintergrundaktivität („Continuity“), das Auftreten von Schlaf/Wach Zyklen („Cycling“),

dem absoluten Wert der Amplitudenuntergrenze („Amplitude of Lower Border“) und die Bandbreite der Amplituden („Bandwith Span and Amplitude of Lower Border“) vergeben.

Score	Continuity	Cycling	Amplitude of Lower Border	Bandwidth Span and Amplitude of Lower Border
0	Discontinuous	None	Severely depressed (<3 $\mu\text{V}$ )	Very depressed: low span ( $\leq 15 \mu\text{V}$ ) and low voltage (5 $\mu\text{V}$ )
1	Somewhat continuous	Waves first appear	Somewhat depressed (3–5 $\mu\text{V}$ )	Very immature: high span (>20 $\mu\text{V}$ ) or moderate span (15–20 $\mu\text{V}$ ) and low voltage (5 $\mu\text{V}$ )
2	Continuous	Not definite, somewhat cycling	Elevated (>5 $\mu\text{V}$ )	Immature: high span (>20 $\mu\text{V}$ ) and high voltage (>5 $\mu\text{V}$ )
3		Definite cycling, but interrupted		Maturing: moderate span (15–20 $\mu\text{V}$ ) and high voltage (>5 $\mu\text{V}$ )
4		Definite cycling, noninterrupted		Mature: low span (<15 $\mu\text{V}$ ) and high voltage (>5 $\mu\text{V}$ )
5		Regular and mature cycling		

**Tabelle 3 CFM Scoring System (70)**

#### 1.5.5. Schlaf/Wach Zyklen

Schlaf/Wach Zyklen können bei längerer Überwachungsdauer mittels aEEG detektiert werden. Diese erkennt man in sinusoidalen Veränderungen hauptsächlich der unteren Amplitude (siehe Abb.5a). Eine gleichzeitig hohe Bandbreite deutet auf eine Tiefschlafphase hin, eine schmalere Bandbreite auf leichten Schlaf oder Wachsein.

Es wird zwischen dem Fehlen von Schlaf/Wach Zyklen, unreifen und reifen Schlaf/Wach Zyklen unterschieden. Ein reifes Muster ist gekennzeichnet durch ein deutlich erkennbares sinusoidales Muster mit kontinuierlicher Hintergrundaktivität und einer Zyklusdauer von  $\geq 20$  Minuten(56). Diese Einteilung zusammen mit der Dauer bis zum Eintritt von Schlaf/Wach Zyklen korreliert mit dem Schweregrad eines hypoxisch-ischämischen Insults und gleichzeitig mit dem neurologischen Outcome(55).

#### 1.5.6. Wirkung von therapeutischer Intervention auf zerebrale Hintergrundaktivität

Verschiedene Medikamente beeinflussen die zerebrale Hintergrundaktivität, meist erkennbar in einer Verminderung der Bandbreite oder Senkung der minimalen und maximalen Messwerte. Dazu zählen vor allem Antiepileptika, wie Phenobarbital, Phenytoin, Diazepam, Midazolam und Lidocain, aber auch Morphin und Surfactant (56), (54).

Seit dem Einsatz von aEEG in der Neonatologie wird die Wirkung von Antiepileptika bei NG diskutiert. Vor allem die Wirkung von Phenobarbital und Phenytoin wird in Frage gestellt und deren ausreichende Wirkung bei Krampfanfällen in weniger als 50% der betroffenen NG beschrieben (71). Weiters wird der Verwendung dieser Epileptika zwar eine Reduzierung von im EEG bestätigten klinisch detektierten Krampfanfällen zugeschrieben, gleichzeitig aber eine Erhöhung der Rate an subklinischen Anfällen (72), (73).

Im Gegensatz dazu verglichen Toet et al. (74) die Inzidenz von post-neonataler Epilepsie zweier Gruppen. In einer wurden sowohl klinisch detektierte und durch das EEG Signal bestätigte wie auch subklinische Krampfanfälle behandelt. In der anderen Gruppe wurden nur klinisch auffällige Krampfanfälle therapiert. Hier konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz in der Gruppe, in der auch subklinische Anfälle behandelt wurden, deutlich niedriger war. Weitere Studien belegen den potentiellen Benefit von Antiepileptika (75), (76).

#### *1.5.7. aEEG bei FG*

Auch FG können mittels aEEG intensivmedizinisch überwacht werden. Die Interpretation des aEEG Signals ist aber erschwert und weniger spezifisch, da FG vor allem <30. SSW ein hauptsächlich „discontinuous pattern“ aufweisen und so eine Klassifikation durch „pattern recognition“ nicht zulässig ist. Deshalb gewinnt vor allem bei der Detektion von Krampfanfällen hier die Roh EEG Aufzeichnung an Bedeutung (55).

Ein weiterer Unterschied zu reifen NG besteht bei dem Vorhandensein von Schlaf/Wach Zyklen. Bei FG <29. SSW treten keine Schlaf/Wach Zyklen auf (77). Erst im Lauf einer ungestörten Entwicklung sind unregelmäßige und schließlich regelmäßige Schlaf/Wach Zyklen messbar. Olishar et al. (78) beschrieben den Zusammenhang des aEEG Signals mit dem Gestationsalter.

Speziell bei FG <30. SSW ist die Aussagekraft des aEEG Signals in Bezug auf das Langzeit neurologische Outcome schwach, da zusätzlich zur zerebralen Hintergrundaktivität oft Faktoren wie bronchopulmonale Dysplasie oder late-onset Sepsis eine große Bedeutung in der zerebralen Entwicklung zukommt (55). Vor allem das Schlaf/Wach Zyklus Muster könnte prädiktive Aussagekraft besitzen (77).

## 1.6. aEEG und NIRS in der Adaptationsphase

Pichler et. al (48) publizierten erstmals Daten zu aEEG Messungen in Kombination mit NIRS bei NG in den ersten 10 Lebensminuten. Dabei wurde bestätigt, dass die Messungen in der Adaptationsphase durchführbar sind.

Weiters wurden eine Gruppe NG mit Atemunterstützung (n=15) und eine Gruppe NG ohne Atemunterstützung (n=31) in Bezug auf die Werte  $V_{\min}$ ,  $V_{\max}$  und  $crSO_2$  verglichen.

Im Verlauf der Messung wurde in der Gruppe ohne Atemunterstützung ein Abfall von hohen Werten auf Normalwerte von  $V_{\min}$  bis zur 4. Lebensminute (Abb. 7) und von  $V_{\max}$  bis zur 5. Lebensminute (Abb. 8) beobachtet, der in der Gruppe mit Atemunterstützung nicht erkennbar war. Statistisch konnte für keine Lebensminute ein signifikanter Unterschied für  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  bewiesen werden.

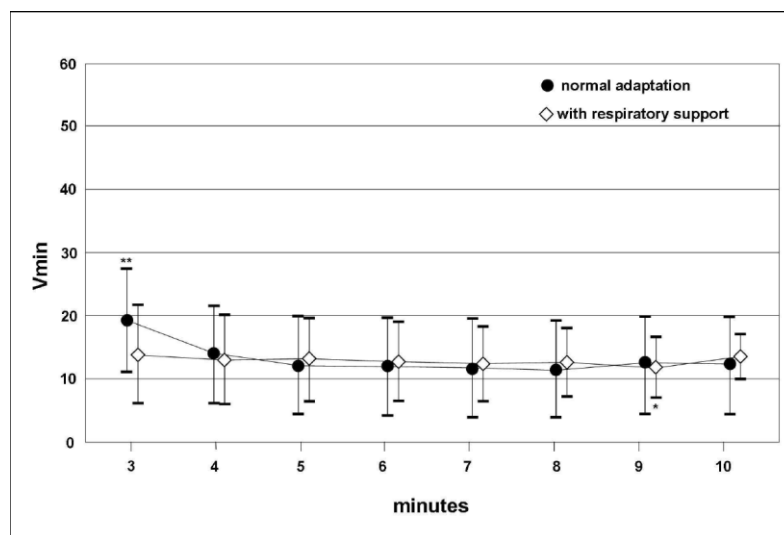


Abbildung 7 Verlauf von  $V_{\min}$  in den ersten 10 Lebensminuten von NG mit (*with respiratory support*) und ohne (*normal adaption*) Atemunterstützung

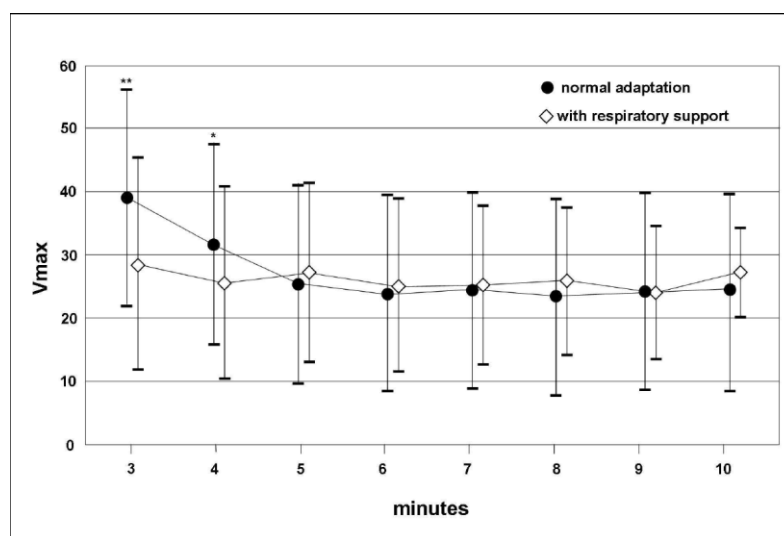


Abbildung 8 Verlauf von  $V_{\max}$  in den ersten 10 Lebensminuten von NG mit (*with respiratory support*) und ohne (*normal adaption*) Atemunterstützung

Für  $crSO_2$  wurden in der Gruppe mit Atemunterstützung für die 4. bis 8. Lebensminute signifikant niedrigere Werte gemessen, als in der Gruppe ohne Atemunterstützung.

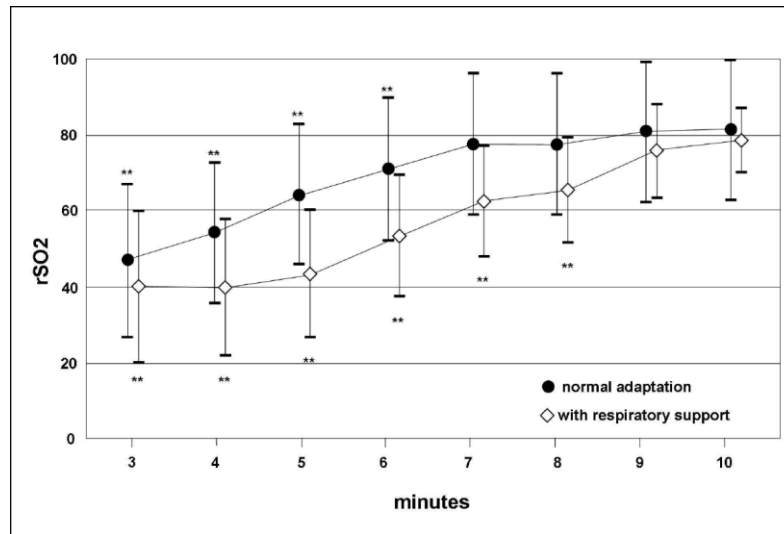


Abbildung 9 Verlauf von  $crSO_2$  in den ersten 10 Lebensminuten von NG mit (*with respiratory support*) und ohne (*normal adaption*) Atemunterstützung

## **2. ZIELSETZUNG**

Ein erweitertes nicht-invasives postpartales Monitoring mit Hilfe kombinierter Verfahren (aEEG/NIRS) könnte im Falle einer Reanimationssituation ein Anhaltspunkt werden, um Interventionen besser anpassen zu können um die Überlebensraten zu erhöhen und neurologische Folgeschäden zu vermeiden (48), (79). Weiters könnte es zum früheren Erkennen und Therapieren eventueller pathologischer Veränderungen führen.

Aus diesem Grund ist es Ziel dieser prospektiv klinischen Beobachtungsstudie zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen zerebraler Aktivität und zerebraler Oxygenierung in der Adaptationsphase, die hierfür die ersten 15 Lebensminuten nach Geburt des NG darstellt, besteht. In weiterer Folge gilt es zu klären, wie sich die beiden Messgrößen im Verlauf der Adaptationsphase verändern.

Es werden im besonderen NG untersucht, bei denen initial erniedrigte zerebrale Aktivität gemessen wird, die sich im Verlauf der ersten 15 Minuten postpartal normalisiert.

Routineparameter wie SaO<sub>2</sub>, Blutdruck (RR), Nabelschnur pH-Wert, peripher und rektal gemessene Temperatur sowie der Apgar Score werden zusätzlich analysiert und mögliche Zusammenhänge untersucht.

## **3. FRAGESTELLUNG UND HYPOTHESEN**

1. Ist bei NG in der Adaptationsphase eine niedrige zerebrale Aktivität mit niedrigen crSO<sub>2</sub> assoziiert?
2. Steigt bei NG mit initial niedriger und sich während der Adaptationsphase normalisierender zerebraler Aktivität die zerebrale Gewebssättigung ebenfalls?

Die Hypothesen dazu:

1. Es besteht ein Zusammenhang zwischen zerebraler Aktivität und zerebraler Oxygenierung in der Adaptationsphase.
2. Die zerebrale Aktivität steigt mit ansteigenden crSO<sub>2</sub> Werten.

## **4. MATERIAL UND METHODEN**

### **4.1. Studiendesign und Durchführung**

Es handelt sich um eine prospektive, monozentrische Beobachtungsstudie.

In der Zeit zwischen 08.09.2010 und 20.11.2013 wurden bei 244 NG nach Kaiserschnittentbindung, die routinemäßig oder auf Grund nötiger Maßnahmen (z.B. nicht invasive Atemunterstützung) am Reanimationstisch überwacht wurden, in den ersten 15 Lebensminuten zusätzlich aEEG kombiniert mit NIRS Messungen durchgeführt. Das Einverständnis der Eltern wurde nach detaillierter Aufklärung im Vorhinein eingeholt.

Zum Zeitpunkt der Nabelschnurklemmung beim Kaiserschnitt wurde eine Stoppuhr gestartet, um die später gemessenen Werte der genauen Lebensminute des NG zuordnen zu können. Das NG wurde in warme Tücher eingewickelt und von der Hebamme zum Reanimationstisch gebracht. Nach Abwischen der Käseschmiere konnten die verschiedenen Elektroden und Sensoren angebracht werden.

Die NG wurden durch nicht invasives Routinemonitoring und klinisch überwacht und der Vorgang auf Video aufgezeichnet, um im Nachhinein fragliche Artefakte besser nachvollziehen und zur jeweiligen Manipulation am NG oder Bewegung des NG zuordnen zu können.

### **4.2. Verwendete Messgeräte**

#### *4.2.1. aEEG Messung*

Die Messung erfolgte mit dem g.Recorder (g.tec-medical engineering GmbH, Austria).

In der ersten Lebensminute wurden die 2 Goldelektroden hochparietal rechts (C4) und links (C3) und die Referenzelektrode frontal Mitte (zwischen Fp1 und Fp2) angebracht. Diese wurden mit Kontaktgel und einer elastischen Binde fixiert. Alle 4 Sekunden wurde der minimale ( $V_{\min}$ ) und maximale Amplitudenwert ( $V_{\max}$ ) gemessen und zu jeder Minute aus den jeweils 15 gemessenen Werten ein Mittelwert gebildet. Dieser wurde zusammen mit dem entstandenen zerebralen Aktivitätsmuster gespeichert.

#### *4.2.2. NIRS Messung*

Die Messung erfolgte mit dem Invos<sup>TM</sup> Cerebral/Somatic Oximeter monitor (Covidien, USA). Dieses Gerät erlaubt durch „continuous wave spatially-resolved“ Technik die kontinuierliche Messung der Gewebsoxygenierung, also des rSO<sub>2</sub> oder TOI. Diese wird in Prozent angegeben durch das Verhältnis von  $\text{HbO}_2 / (\text{HbO}_2 + \text{Hb}) \times 100$ .

Zur Messung wurde in den ersten Lebensminuten ein zerebraler Sensor frontal rechts angebracht.

Um die Messgenauigkeit zu überprüfen wurden am Ende der Untersuchung (15 Minuten postpartal) die Sensoren 5 Mal reappliziert und die Messung jeweils wiederholt. Der Mittelwert der 5 Kontrollmessungen wurde mit dem letzten Wert bei der Untersuchung verglichen. Im Falle einer Divergenz von über 5% wurde die Messung verworfen.

#### *4.2.3. Pulsoxymetrie, Blutdruck- und Temperaturmessung*

Die Pulsoxymetrie, die Blutdruck- und Temperaturmessung wurden mit dem IntelliVue MP50 Monitor (Philips, Netherland) durchgeführt.

Die Pulsoxymetrie wurde innerhalb der ersten Lebensminuten präduktal an der rechten Hand angebracht und so SaO<sub>2</sub> kontinuierlich gemessen.

Die Blutdruckmessung erfolgte nicht invasiv in der 5. und 10. Lebensminute, wobei die Blutdruckmanschette in der 3. -5. Lebensminute am linken Oberarm angebracht wurde.

Die Körpertemperatur wurde kontinuierlich über rektale und periphere Sensoren, die in der 2. Lebensminute angebracht wurden, gemessen. Der gebildete Mittelwert der gesamten Messung wurde in die Excel Tabelle eingetragen.

#### *4.2.4. Videoaufzeichnung*

Mittels Videokamera wurden die gesamten 15 Minuten der Messung aufgezeichnet. So konnten Daten vor Eintrag in die Excel Tabelle einer Manipulation, Kindsbewegungen, Schreien des NG zugeordnet werden.

### **4.3. Datenspeicherung**

#### *4.3.1. Polygraphiesystem*

Alle gemessenen Daten des nicht invasiven Monitorings wurden für die weitere Bearbeitung in einem Polygraphiesystem (alpha-trace digitalMM, B.E.S.T. Medical Systems, Austria) gespeichert.

#### *4.3.2. Dokumentation*

Werte von  $V_{\min}$ ,  $V_{\max}$  und crSO<sub>2</sub> wurden zu jeder Minute zusammen mit den Standardparametern SaO<sub>2</sub>, RR (systolisch, diastolisch, MAD), Herzfrequenz, Temperatur (peripher, rektal), Apgar Score und NApH in einer Excel Tabelle gesammelt. Dazu wurden die klinischen Daten der NG (Geschlecht, Gestationsalter, Größe, Gewicht, Kopfumfang)

eingetragen. Zusätzlich wurde notiert, ob postnatal abgesaugt wurde, bzw. ob O<sub>2</sub> Gabe oder Atemunterstützung nötig war.

#### **4.4. Patientenkollektiv und Gruppierung**

##### *4.4.1. Ein- und Ausschlusskriterien I*

Eingeschlossen wurden reife NG >37+0 SSW, die per primären Kaiserschnitt entbunden wurden. So konnte die Einwilligung der Eltern rechtzeitig eingeholt werden. Alle per Kaiserschnitt entbundenen NG werden routinemäßig kinderärztlich überwacht. Im Rahmen dieser Überwachung wurden die zusätzlichen Untersuchungen für diese Studie durchgeführt und die Zeit, die das NG von den Eltern getrennt war, dadurch nicht verlängert.

Ausgeschlossen wurden NG, die per Kaiserschnitt in Vollnarkose der Mutter entbunden wurden oder die aEEG und NIRS Messungen gar nicht oder unvollständig vorhanden waren. FG wurden ausgeschlossen, da diese gehäuft physiologisch ein „discontinuous“ Muster aufweisen.

##### *4.4.2. Ein- Ausschlusskriterien II*

Eingeschlossen wurden NG, bei denen >50% der gemessenen aEEG und NIRS Werte als artefaktfrei anzunehmen waren. Es wurden also nur Messwerte verwendet, die bei NG in Ruhe gemessen wurden.

aEEG und NIRS Werte, die auf Grund Manipulation von außen oder Schreien und Unruhe des NG als artefaktbehaftet anzunehmen waren, wurden nicht berücksichtigt.

$V_{\min}$  Werte  $>20\mu\text{V}$  und  $V_{\max}$  Werte  $>45\mu\text{V}$  wurden auch als Artefakte angenommen.

##### *4.4.3. Gruppierung*

In die Untersuchungsgruppe „Gruppe Ansteigend“ wurden NG eingeschlossen, die in den ersten 7 Lebensminuten mindestens einen  $V_{\min}$  Wert  $<5\mu\text{V}$  oder einen  $V_{\max}$  Wert  $<10\mu\text{V}$  aufwiesen und in der 14. oder 15. für  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  Normwerte, also  $\geq 5\mu\text{V}$  bzw.  $\geq 10\mu\text{V}$ , gemessen wurden.

In die Kontrollgruppe wurden NG eingeschlossen, bei denen über die gesamte Messdauer Normwerte für  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  gemessen wurden und die in den ersten 15 Lebensminuten keine Atemunterstützung erhielten.

#### 4.5. Datenauswertung

In den nachfolgenden Tabellen werden die Mittelwerte und in Klammer die Standardabweichung (SD) zu den Parametern der jeweiligen Gruppe angegeben. Die statistische Auswertung und graphische Darstellung erfolgte mit Microsoft® Excel 2010.

Für die Werte  $V_{\min}$ ,  $V_{\max}$ ,  $crSO_2$ ,  $SaO_2$  wurde für beide Gruppen getrennt zu jeder Minute der Mittelwert berechnet und mittels Levene Test die Varianzhomo- oder -inhomogenität getestet. Mit dem 2-Stichproben t-Test wurde die Hypothese überprüft, ob Werte der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Untersuchungsgruppe sind und der p-Wert berechnet.

Dafür wurde ein Konfidenzintervall von 95% angenommen und ein p-Wert  $<0,05$  als signifikant und ein p- Wert  $<0.01$  als hoch signifikant bezeichnet.

Der Chi-Quadrat Test wurde angewandt, um potentielle Zusammenhänge zwischen den Gruppen mit  $crSO_2$  ( $< 50\%$  vs.  $\geq 50\%$ ) bzw.  $SaO_2$  ( $< 90\%$  bzw.  $\geq 90\%$ ) und  $V_{\min}$  ( $< 5\mu V$  vs.  $\geq 5\mu V$ ) bzw.  $V_{\max}$  ( $< 10\mu V$  vs.  $\geq 10 \mu V$ ) zu analysieren.

## 5. ERGEBNISSE

### 5.1. Patientenkollektiv

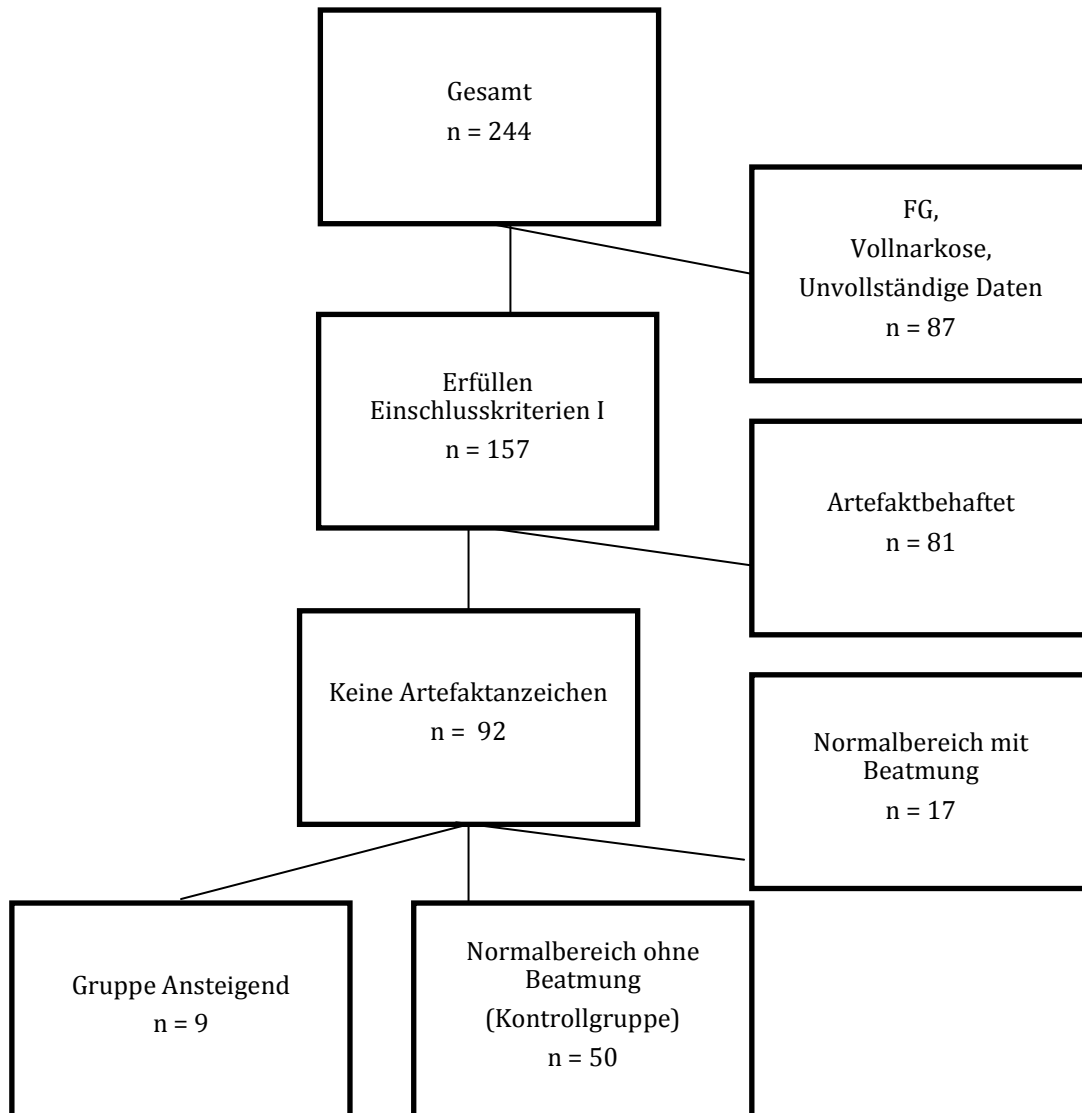


Abbildung 10 Patientenkollektiv

Nach Einführen der Ein- und Ausschlusskriterien I-III konnten von den Messungen der 244 NG 50 NG der KG und 9 NG der Gruppe Ansteigend zugeteilt werden. In der Gruppe Ansteigend erhielten 2 NG eine Atemunterstützung inklusive O<sub>2</sub>-Gabe.

Da für die 1.- 3. Lebensminute in der Gruppe Ansteigend keine verwertbaren Messungen durchgeführt werden konnten, werden die Ergebnisse ab der 4. Lebensminute präsentiert.

## 5.2. Standardparameter

Die gemessenen klinischen Parameter werden in Tabelle 3 im Vergleich dargestellt, wobei alle errechneten Mittelwerte beider Gruppen im jeweiligen Referenzbereich liegen und sich nicht signifikant unterscheiden ( $p = >0.05$ ).

	Gruppe Ansteigend	Kontrollgruppe	p-Wert
<b>Gewicht [g]</b>	3238,4 ( $\pm 526,1$ )	3294 ( $\pm 448,3$ )	0,741
<b>Größe [cm]</b>	49,9 ( $\pm 2,5$ )	50,6 ( $\pm 2,3$ )	0,434
<b>Kopfumfang [cm]</b>	35,1 ( $\pm 1,2$ )	35 ( $\pm 1,4$ )	0,889
<b>NApH art.</b>	7,3 ( $\pm 0,04$ )	7,29 ( $\pm 0,05$ )	0,799
<b>NApH ven.</b>	7,4 ( $\pm 0,04$ )	7,36 ( $\pm 0,03$ )	0,783
<b>RR syst. [mmHG]</b>	61,9 ( $\pm 3,6$ )	65 ( $\pm 10,1$ )	0,106
<b>RR diast. [mmHg]</b>	37,7 ( $\pm 11,2$ )	36 ( $\pm 9,5$ )	0,781
<b>MAD [mmHg]</b>	45,9 ( $\pm 7,7$ )	46 ( $\pm 7,6$ )	0,992
<b>T peripher [°C]</b>	35,6 ( $\pm 0,7$ )	35,7 ( $\pm 0,5$ )	0,680
<b>T rektal [°C]</b>	36,7 ( $\pm 0,2$ )	36,9 ( $\pm 0,5$ )	0,435

Tabelle 4 Klinische Parameter der untersuchten Gruppen. Angegeben ist der Mittelwert (SD)

## 5.3. Ergebnisse der Messung mit aEEG, NIRS und Pulsoxymeter

### 5.3.1. Gruppe Ansteigend



Abbildung 11 zeigt ein Beispiel für eine aufgezeichnete aEEG Messung aus der Gruppe Ansteigend.  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  zu jeder Minute ist mit einem roten Punkt markiert. Man erkennt einen kontinuierlichen Anstieg von  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$ .

Abbildung 11 Aufzeichnung einer aEEG Messung der Gruppe Ansteigend

In Tabelle 5 werden die Messergebnisse von aEEG, NIRS und Pulsoxymeter für die Gruppe Ansteigend zu jeder Lebensminute dargestellt. Der zeitliche Verlauf der einzelnen Parameter wird mit den nachfolgenden Abbildungen 12-15 beschrieben. Im Vergleich zu den publizierten Mittelwerten bei NG (49) liegt der Mittelwert der Gruppe Ansteigend zu jeder Minute darunter. crSO<sub>2</sub> in Minute 5 liegt bei 53% (Mittelwert crSO<sub>2</sub> 68%), in Minute 10 bei 67% (79%) und in Minute 15 bei 70% (77%).

V<sub>min</sub> und V<sub>max</sub> waren in der Gruppe Ansteigend mit Ausnahme der 13. Lebensminute signifikant (p<0,05) niedriger als in der KG. crSO<sub>2</sub> Werte waren in der Gruppe Ansteigend mit Ausnahme der 12. und 14. Lebensminute signifikant (p<0,05) niedriger als in der KG.

Minute	V <sub>min</sub> [μV]	V <sub>max</sub> [μV]	crSO <sub>2</sub> (%)	SaO <sub>2</sub> (%)
4	7,8 (±3,4)	20,7 (±14,3)	50 (±20,2)	72 (±12,8)
5	5,3 (±2)	10,8 (±4,6)	53 (±21,5)	83 (±12)
6	4 (±1,1)	7,8 (±2,1)	56 (±17,8)	84 (±11,7)
7	5,4 (±2,4)	11,8 (±6,7)	63 (±14,7)	89 (±7,3)
8	4,6 (±1,1)	9,9 (±3)	62 (±18,5)	91 (±9,8)
9	5,2 (±1,6)	11,5 (±3,8)	65 (±20,4)	90 (±11,4)
10	4,9 (±2,4)	10,4 (±5,7)	67 (±17,9)	92 (±10)
11	5,4 (±2,2)	12,5 (±6,9)	70 (±12,3)	94 (±5,7)
12	5,8 (±3,3)	12,6 (±6,7)	71 (±11,8)	96 (±3,9)
13	8,1 (±6,1)	17,9 (±13,2)	71 (±8,5)	95 (±3,8)
14	5,9 (±2,4)	13,9 (±6)	73 (±9,5)	96 (±3,3)
15	6,7 (±2,7)	14,7 (±6,5)	70 (±11,2)	97 (±3,3)

**Tabelle 5 Gruppe Ansteigend: Ergebnisse. Mittelwerte (SD) gemessen mit aEEG (V<sub>min</sub>, V<sub>max</sub>), NIRS (crSO<sub>2</sub>) und Pulsoxymeter (SaO<sub>2</sub>) am Ende der jeweiligen Lebensminute**

In Abbildung 12 sieht man den Verlauf von  $crSO_2$  in den ersten Lebensminuten. Hier ist ein kontinuierlicher Anstieg des Mittelwertes bis zur 15. Lebensminute zu erkennen.

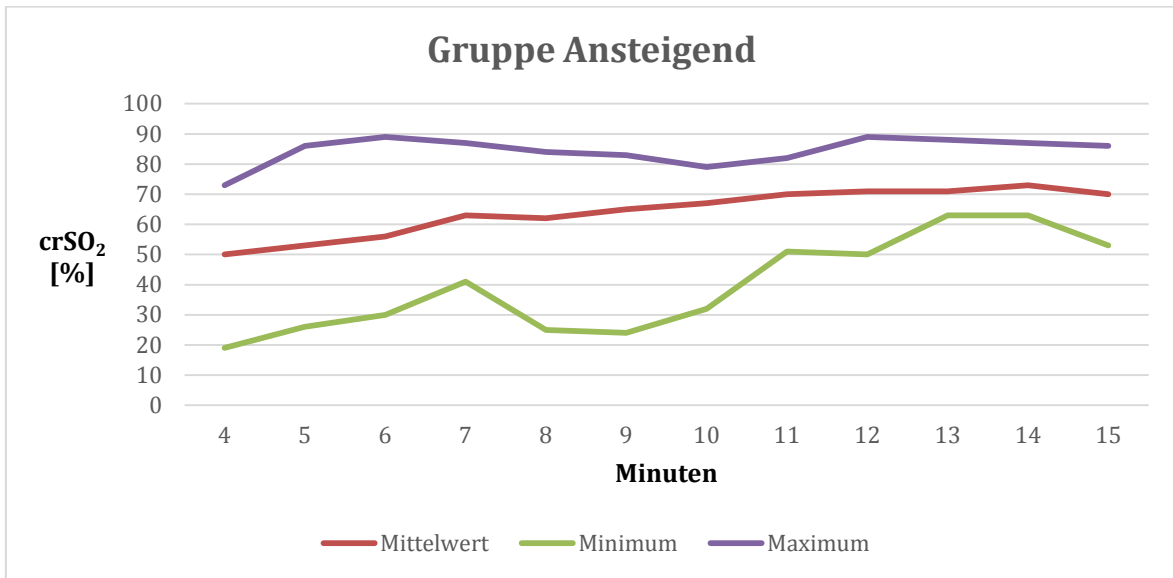


Abbildung 12 Verlauf von  $crSO_2$  (%) in den ersten 15 Lebensminuten

Abbildung 13 stellt den gleichen Verlauf für  $SaO_2$  dar. Der Mittelwert steigt kontinuierlich und liegt zu jeder Minute innerhalb des Zielbereiches. Ab der 8. Lebensminute liegt der Mittelwert  $> 90\%$ .

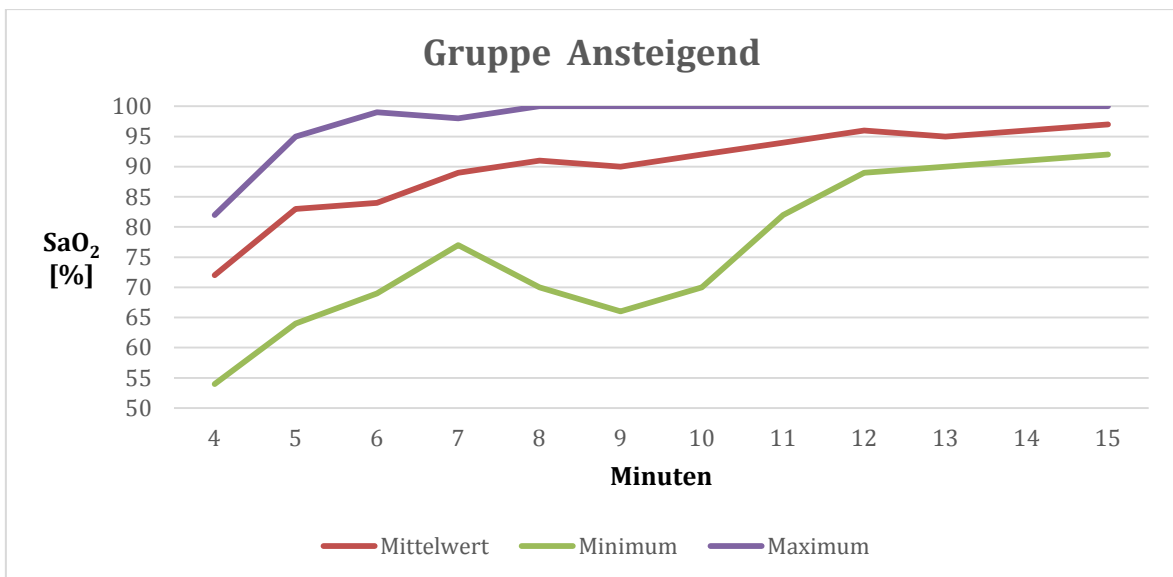


Abbildung 13 Verlauf von  $SaO_2$  in den ersten 15 Lebensminuten

Abbildung 14 zeigt den Verlauf von  $V_{\min}$  in den ersten 15 Lebensminuten. Von der 4. bis zur 6. Lebensminute fällt der Mittelwert auf  $4\mu\text{V}$  an, um dann kontinuierlich anzusteigen. Ab der 11. Minute liegt er bei  $>5\mu\text{V}$  und erreicht den höchsten Wert von  $8,1\mu\text{V}$  in der 13. Minute.

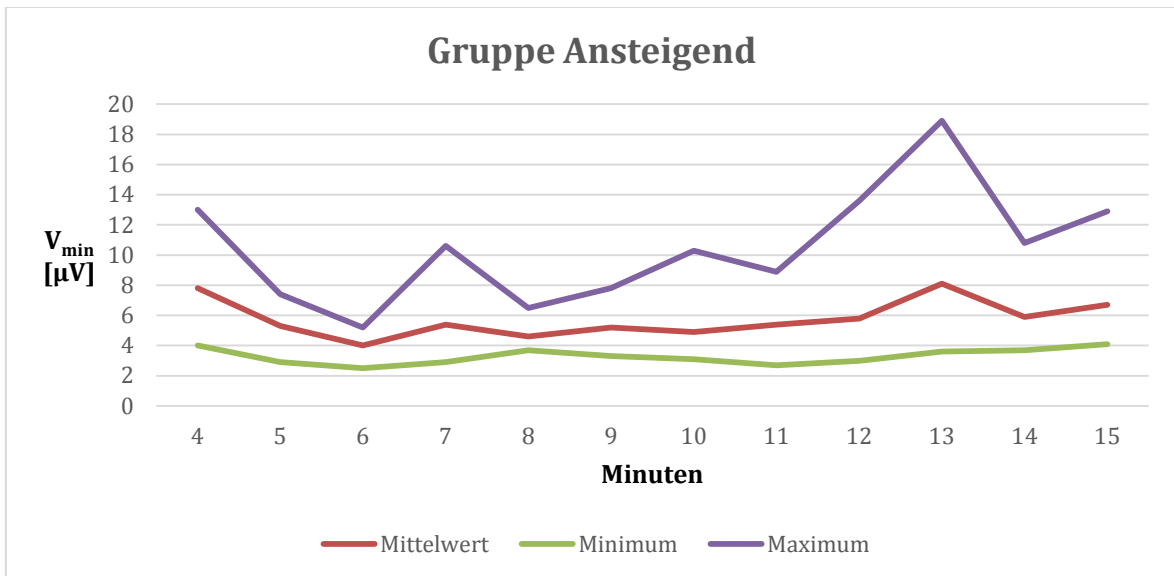


Abbildung 14 Verlauf von  $V_{\min}$  in den ersten 15 Lebensminuten

$V_{\max}$  zeigt einen ähnlichen Verlauf wie  $V_{\min}$ , welcher in Abbildung 15 dargestellt wird. Von der 4. bis zur 6. Lebensminute sinkt der Mittelwert, um in Minute 6 mit  $7,8\mu\text{V}$  den niedrigsten Wert zu erreichen. Ab der 9. Minute liegt er  $>10\mu\text{V}$ . Der höchste Wert wurde in der 13. Minute mit  $17,9\mu\text{V}$  gemessen.

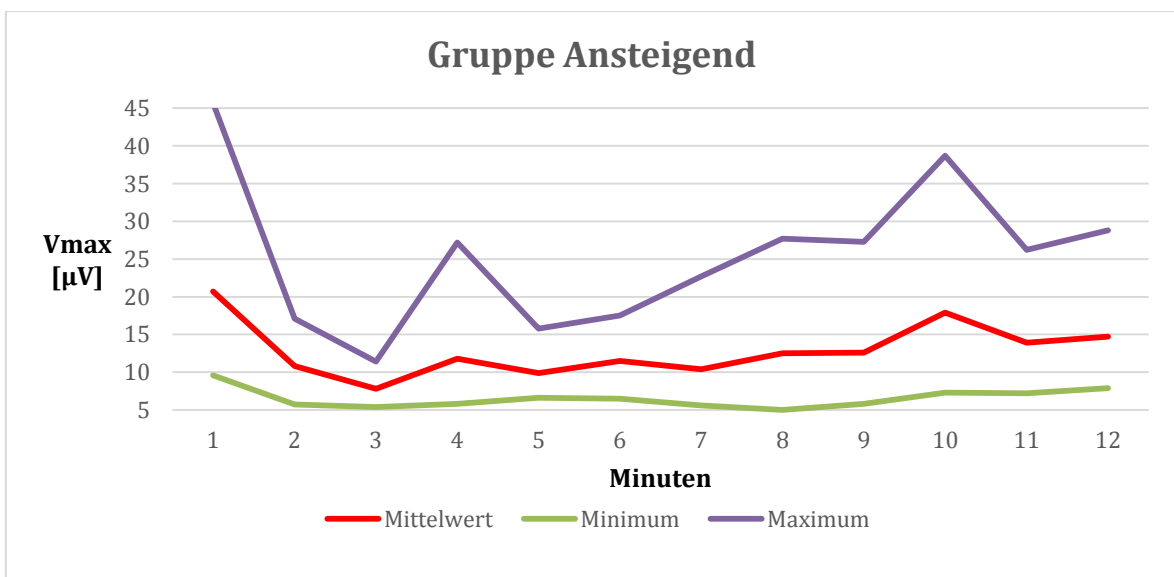


Abbildung 15 Verlauf von  $V_{\max}$  in den ersten 15 Lebensminuten

### 5.3.2. Kontrollgruppe

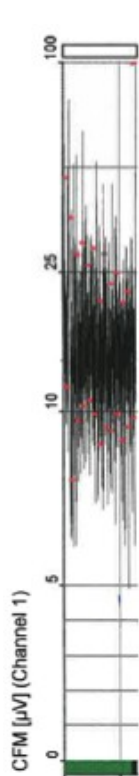


Abbildung 11 zeigt ein Beispiel für eine aufgezeichnete aEEG Messung aus der KG. Diese ist aufgrund der Videokontrolle als artefaktfrei anzunehmen.  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  zu jeder Minute ist mit einem roten Punkt markiert. So wird deutlich sichtbar, dass alle gemessenen  $V_{\min}$  Werte Lebensminute  $>5\mu\text{V}$  und alle  $V_{\max}$  Werte  $>10\mu\text{V}$  liegen.

**Abbildung 16 Aufzeichnung einer aEEG Messung der KG**

In Tabelle 8 werden die Messergebnisse von aEEG, NIRS und Pulsoxymeter für die Kontrollgruppe zu jeder Lebensminute dargestellt. Alle hier gemessenen Werte liegen in jeder Minute im jeweiligen Zielbereich. Man sieht einen Anstieg des Mittelwertes auf 70% bis zur 5. Minute. In der 10. Minute liegt er bei 79% und in der 15. Minute bei 78%. Der Mittelwert liegt genau an der 50. Perzentile (49).

Minute	$V_{\min}$ [ $\mu\text{V}$ ]	$V_{\max}$ [ $\mu\text{V}$ ]	crSO <sub>2</sub> (%)	SaO <sub>2</sub> (%)
4	11 ( $\pm 3,8$ )	23,6 ( $\pm 8,6$ )	59 ( $\pm 19,4$ )	80 ( $\pm 9,7$ )
5	10,6 ( $\pm 3,8$ )	22,5 ( $\pm 8,91$ )	70 ( $\pm 13$ )	86 ( $\pm 8,2$ )
6	10 ( $\pm 2,8$ )	21,1 ( $\pm 6,7$ )	77 ( $\pm 10,9$ )	90 ( $\pm 6,1$ )
7	10,3 ( $\pm 3,1$ )	21,2 ( $\pm 6,8$ )	78 ( $\pm 11,3$ )	93 ( $\pm 5,1$ )
8	10,6 ( $\pm 3$ )	22 ( $\pm 7,1$ )	79 ( $\pm 10,4$ )	94 ( $\pm 4,6$ )
9	10,4 ( $\pm 2,5$ )	20,9 ( $\pm 5,7$ )	79 ( $\pm 11,4$ )	95 ( $\pm 4,1$ )
10	10,7 ( $\pm 3,1$ )	22 ( $\pm 7,1$ )	79 ( $\pm 10,7$ )	96 ( $\pm 4,4$ )
11	10,4 ( $\pm 2,9$ )	21,2 ( $\pm 6,6$ )	80 ( $\pm 9,6$ )	96 ( $\pm 4,4$ )
12	10,4 ( $\pm 2,8$ )	20,9 ( $\pm 6,5$ )	79 ( $\pm 9,7$ )	96 ( $\pm 4,3$ )
13	10,8 ( $\pm 2,5$ )	22,6 ( $\pm 7,1$ )	79 ( $\pm 9,5$ )	96 ( $\pm 4$ )
14	10,8 ( $\pm 3$ )	21,9 ( $\pm 6,5$ )	78 ( $\pm 10,5$ )	97 ( $\pm 3,9$ )
15	11,1 ( $\pm 2,8$ )	23,1 ( $\pm 6,7$ )	78 ( $\pm 10,1$ )	97 ( $\pm 3,9$ )

**Tabelle 6 KG: Ergebnisse. Mittelwerte (SD) gemessen mit aEEG ( $V_{\min}$ ,  $V_{\max}$ ), NIRS (crSO<sub>2</sub>) und Pulsoxymeter (SaO<sub>2</sub>) am Ende der jeweiligen Lebensminute**

Abbildung 17 stellt den zeitlichen Verlauf des crSO<sub>2</sub> Wertes für die KG dar.

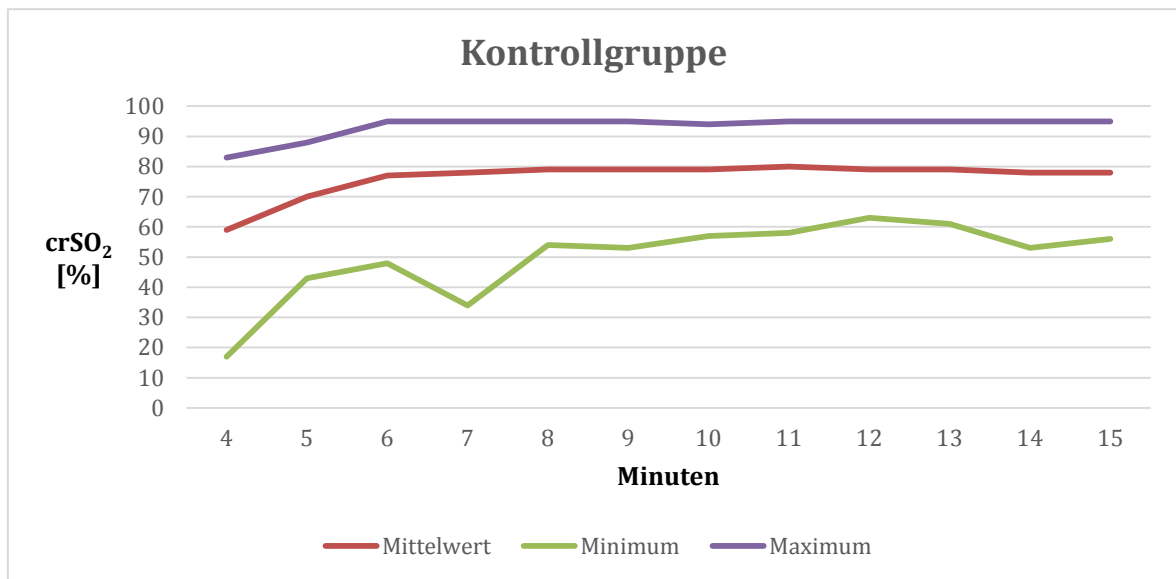


Abbildung 17 Verlauf von crSO<sub>2</sub> (%) in den ersten 15 Lebensminuten

Abbildung 18 zeigt den Verlauf von SaO<sub>2</sub> in den ersten 15 Lebensminuten. Der Mittelwert liegt zu jeder Minute im Zielbereich, also >80% ab der 5. Minute und >90% ab der 8. Minute.

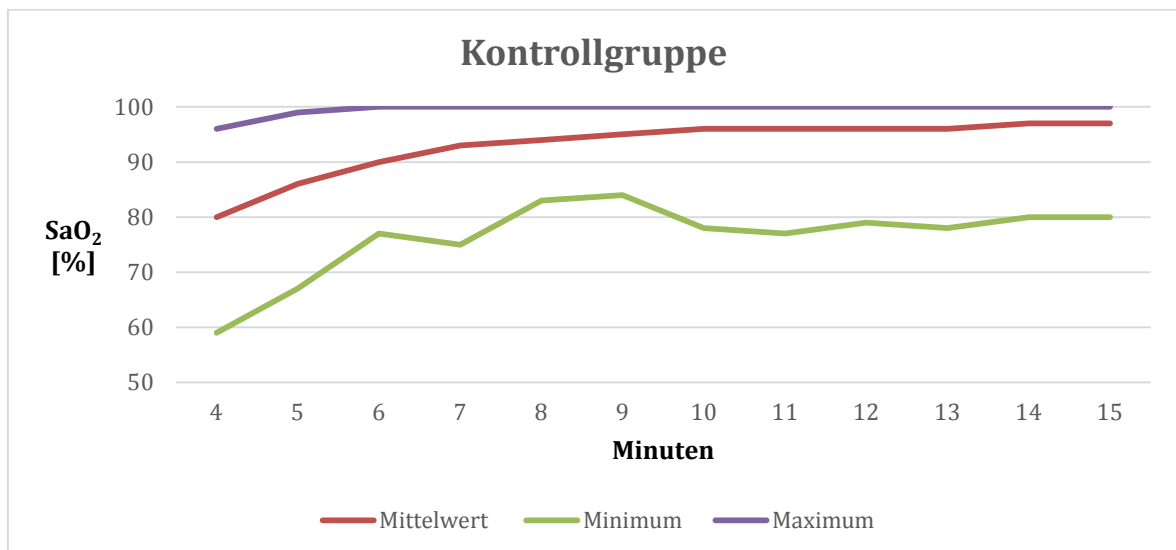


Abbildung 18 Verlauf von SaO<sub>2</sub> in den ersten 15 Lebensminuten

Abbildung 19 und 20 zeigen den Verlauf von  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  in den ersten 15 Lebensminuten. Beide Mittelwerte bleiben über die Messdauer relativ konstant,  $V_{\min}$  zwischen 10 und 11,1  $\mu\text{V}$  bzw.  $V_{\max}$  zwischen 20,9 und 23,6  $\mu\text{V}$ .

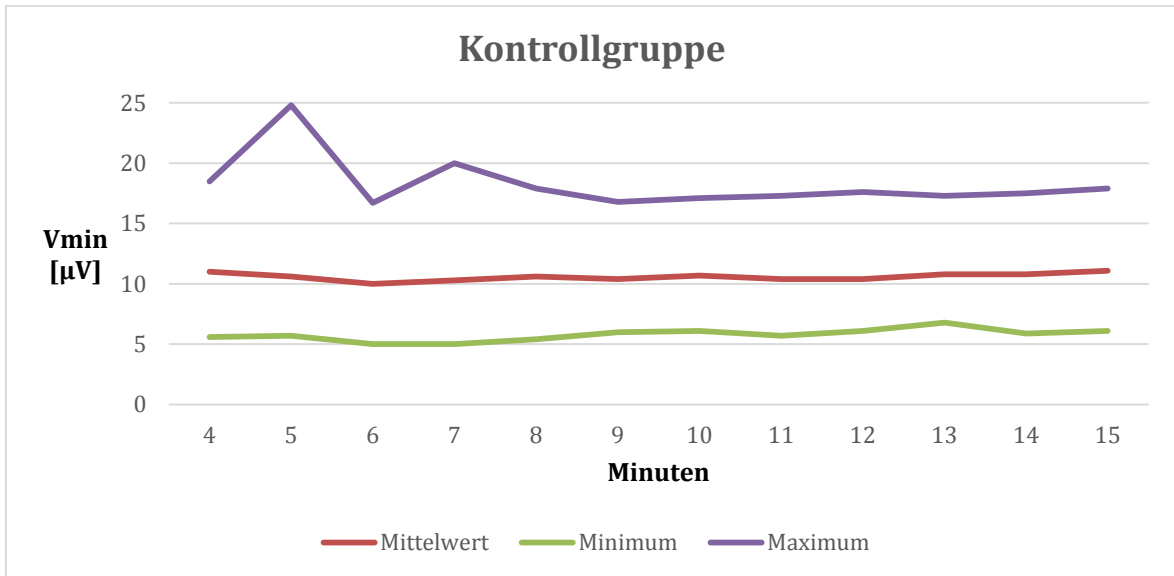


Abbildung 19 Verlauf von  $V_{\min}$  in den ersten 15 Lebensminuten

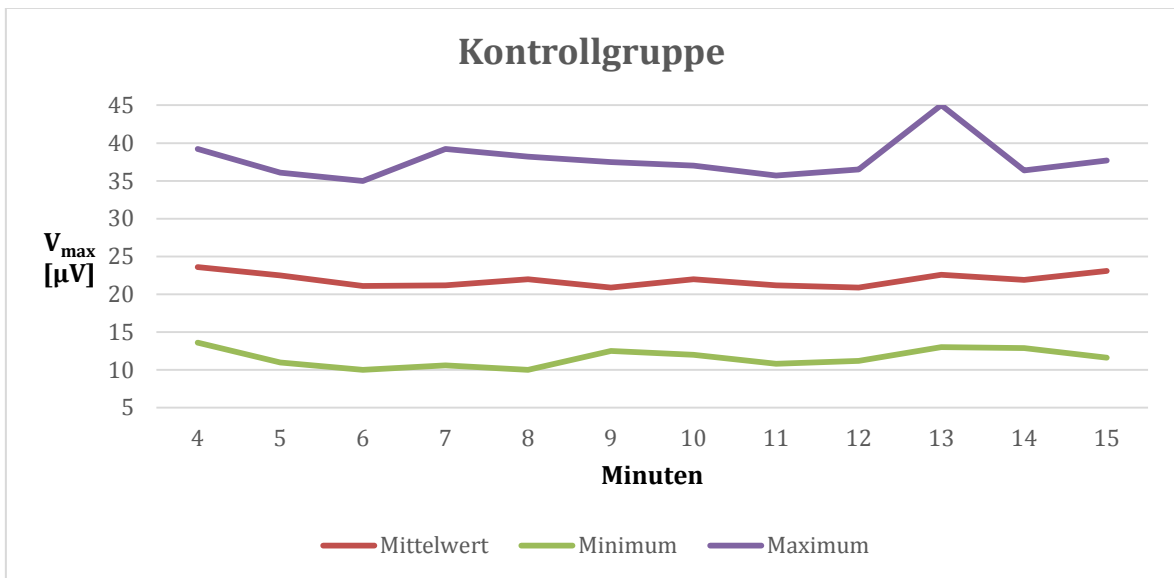


Abbildung 20 Verlauf von  $V_{\max}$  in den ersten 15 Lebensminuten

## 5.4. Regressionsanalysen der Gruppen im Vergleich

### 5.4.1. Zerebrale Aktivität und $crSO_2$

#### 5.4.1.1. $V_{min}$ und $crSO_2$

In der Regressionsanalyse findet man  $V_{min}$  Werte  $\geq 5\mu V$  gehäuft ab  $crSO_2$  Werten  $\geq 60\%$ . In der Gruppe Ansteigend fällt ein Gipfel der  $V_{min}$  Werte bei  $crSO_2$  Werten zwischen 61 und 67% auf, der von fraglicher klinischer Relevanz ist, und ein kleiner Gipfel zwischen 81 und 89%.

Abbildungen 21 und 22 stellen  $V_{min}$  Werte der Gruppe Ansteigend und der KG in Abhängigkeit von  $crSO_2$  dar.

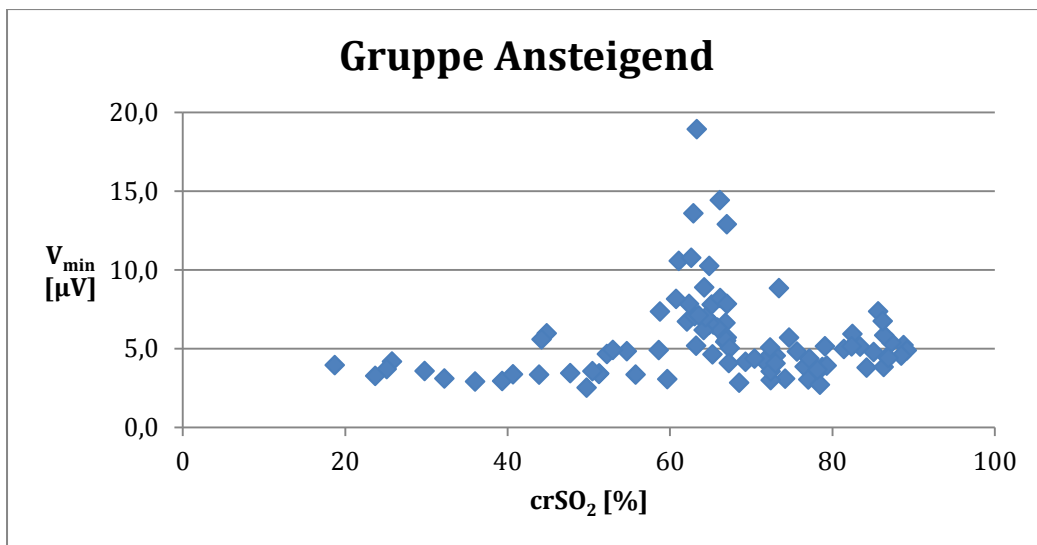


Abbildung 21 Zusammenhang von  $V_{min}$  [ $\mu V$ ] und  $crSO_2$  [%] für die Gruppe Ansteigend

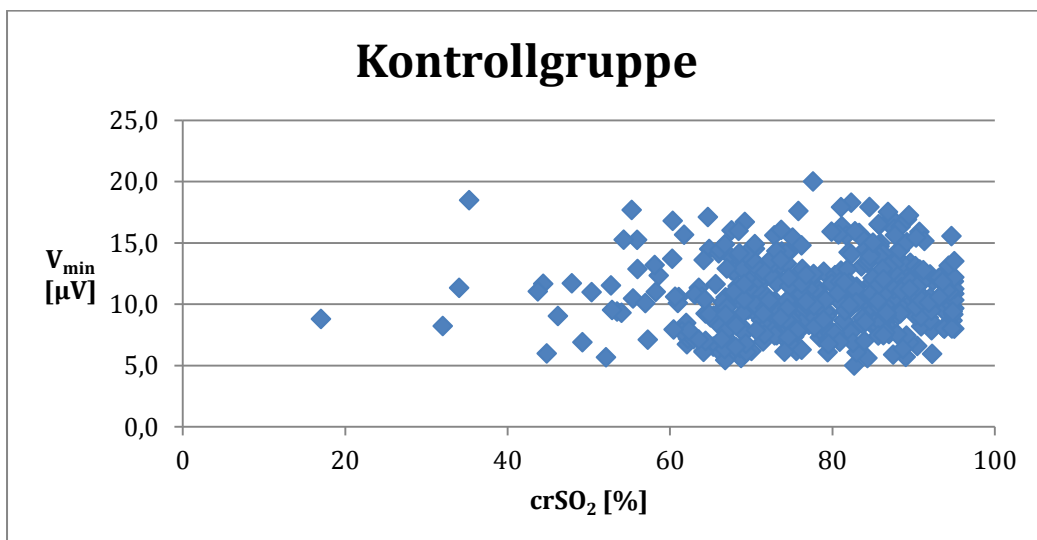


Abbildung 22 Zusammenhang von  $V_{min}$  [ $\mu V$ ] und  $crSO_2$  [%] für die KG

#### 5.4.1.2. $V_{\max}$ und $crSO_2$

Die Ergebnisse der  $V_{\max}$  Werte verhalten sich ähnlich wie die  $V_{\min}$  Werte. Auch hier findet sich in der Gruppe Ansteigend ein Gipfel bei  $crSO_2$  Werten zwischen 61 und 67%. Insgesamt treten Werte  $\geq 10\mu V$  gehäuft bei  $crSO_2$  Werten ab 60% auf und ein kleinerer Gipfel zwischen 81 und 89%.

Abbildungen 23 und 24 stellen  $V_{\max}$  Werte in Abhängigkeit von  $crSO_2$  für die Gruppe Ansteigend und die KG dar.

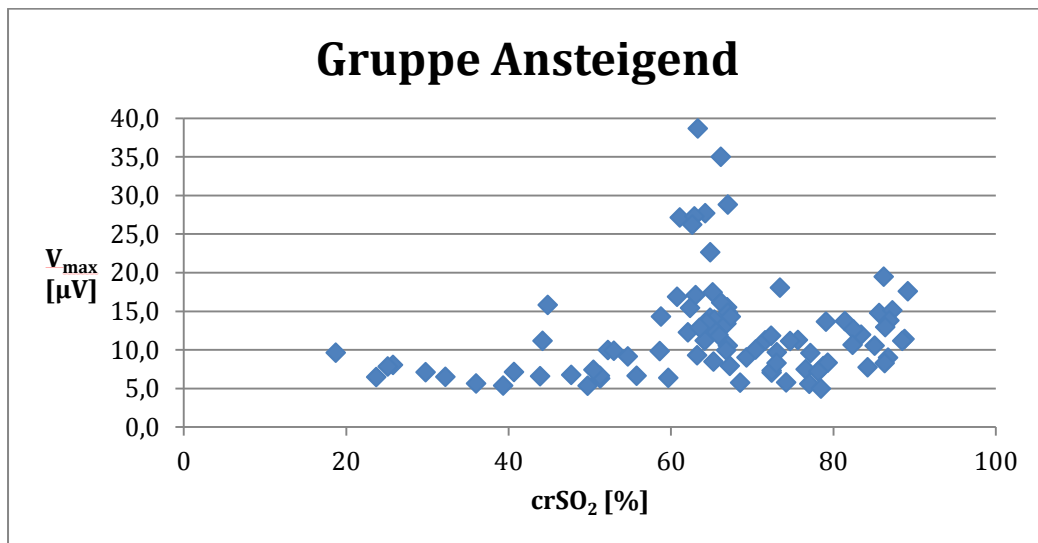


Abbildung 23 Zusammenhang von  $V_{\max}$  [µV] und  $crSO_2$  [%] für die Gruppe Ansteigend

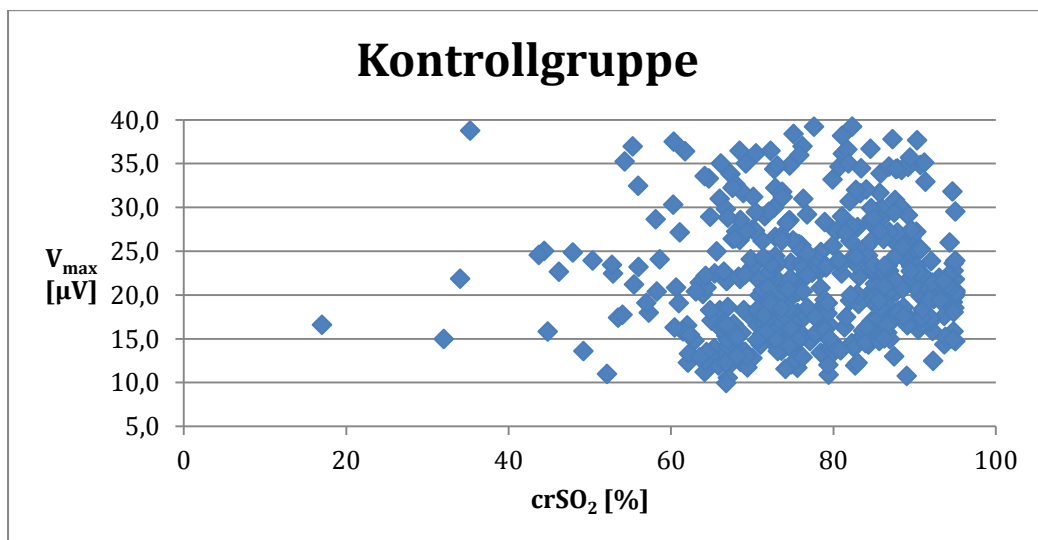


Abbildung 24 Zusammenhang von  $V_{\max}$  [µV] und  $crSO_2$  [%] für die KG

Die Betrachtung der Abbildungen 21 bis 24 gibt keinen Hinweis darauf, dass sich  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  Werte unabhängig voneinander mit steigender  $crSO_2$  verändern.

## 5.4.2. Zerebrale Aktivität und SaO<sub>2</sub>

### 5.4.2.1. V<sub>min</sub> und SaO<sub>2</sub>

Bei der Betrachtung der V<sub>min</sub> und V<sub>max</sub> Werte in Abhängigkeit von SaO<sub>2</sub> fällt auf, dass Werte  $\geq 5$  bzw.  $\geq 10\mu\text{V}$  gehäuft ab SaO<sub>2</sub> Werten  $> 90\%$  gemessen wurden. Niedere zerebrale Aktivitätswerte in der Gruppe Ansteigend wurden gleichermaßen bei SaO<sub>2</sub> Werten  $< 90\%$  wie bei Werten  $>90\%$  gemessen.

Abbildungen 25-28 stellen V<sub>min</sub> und V<sub>max</sub> Werte der Gruppe Ansteigend und der KG in Abhängigkeit von SaO<sub>2</sub> dar.

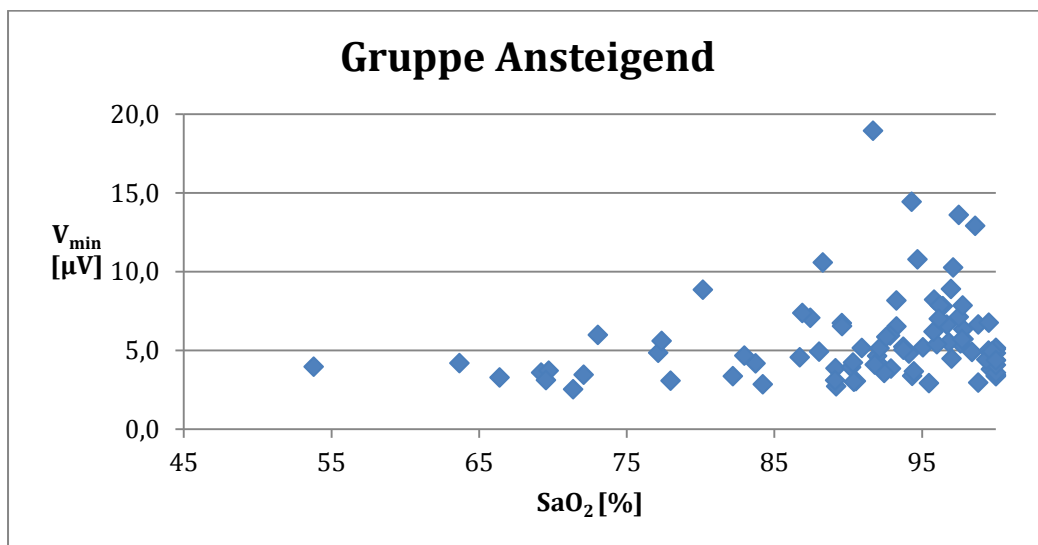


Abbildung 25 Zusammenhang von V<sub>min</sub> [µV] und SaO<sub>2</sub> [%] für die Gruppe Ansteigend

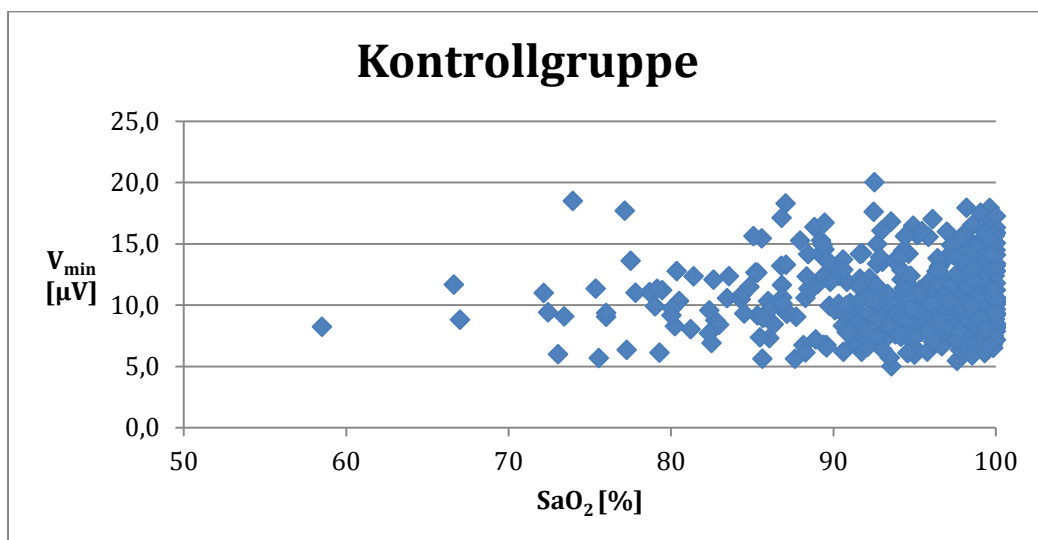


Abbildung 26 Zusammenhang von V<sub>min</sub> [µV] und SaO<sub>2</sub> [%] für die KG

#### 5.4.2.2. $V_{\max}$ und $SaO_2$

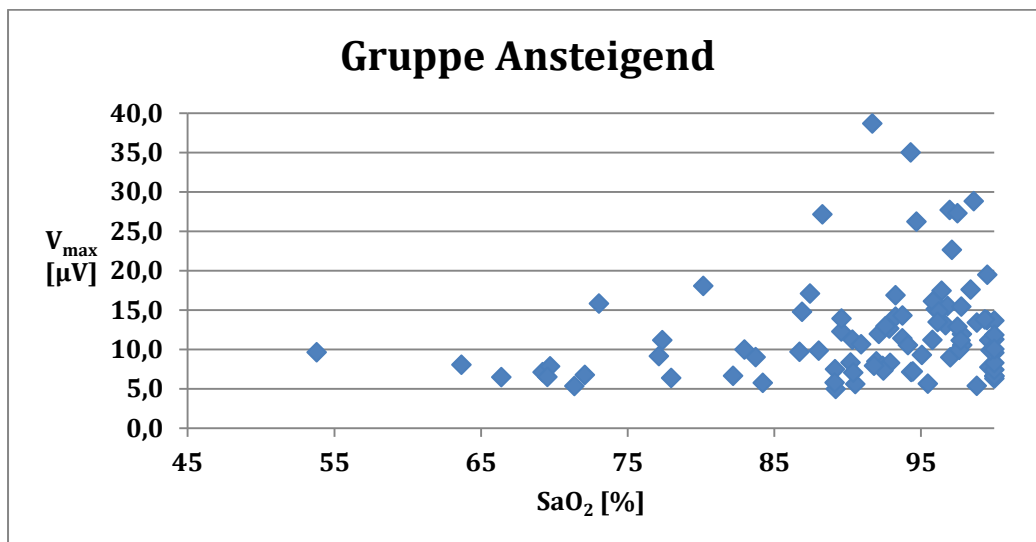


Abbildung 27 Zusammenhang von  $V_{\max}$  [µV] und  $SaO_2$  [%] für die Gruppe Ansteigend

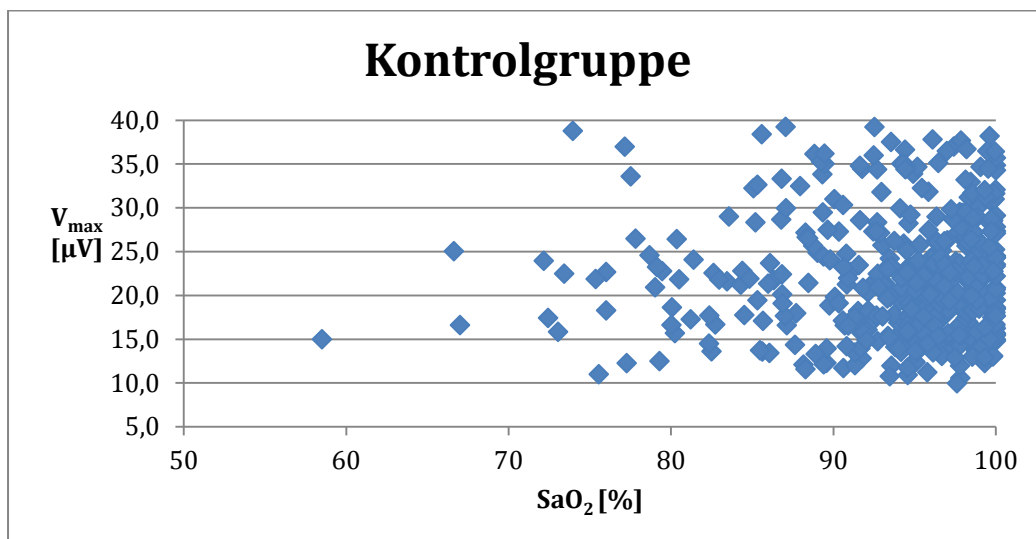


Abbildung 28 Zusammenhang von  $V_{\max}$  [µV] und  $SaO_2$  [%] für die KG

### 5.5. Vergleich der zeitlichen Verläufe von $crSO_2$ , $SaO_2$ , $V_{\min}$ und $V_{\max}$

#### 5.5.1. Zeitlicher Verlauf von $crSO_2$

In Abbildung 29 ist der Mittelwert von  $crSO_2$  der Gruppe Ansteigend als rote Linie in die Werte der KG eingefügt. Ein verzögerter Anstieg der  $crSO_2$  in der Gruppe Ansteigend ist zu sehen.

Die Mittelwerte von  $crSO_2$  sind in der KG signifikant ( $p < 0,05$ ) höher als in der Gruppe Ansteigend, mit Ausnahme von der 12. und 14. Lebensminute. Ab der 11. Minute liegt der Mittelwert von  $crSO_2$  in der Gruppe Ansteigend bei  $>70\%$  um in der 14. Minute mit  $73\%$  den höchsten Wert zu erzielen.

In der KG liegt der Mittelwert von crSO<sub>2</sub> von der 5. Lebensminute an bei >70% und erreicht den Höhepunkt mit 80% in der 11. Minute.

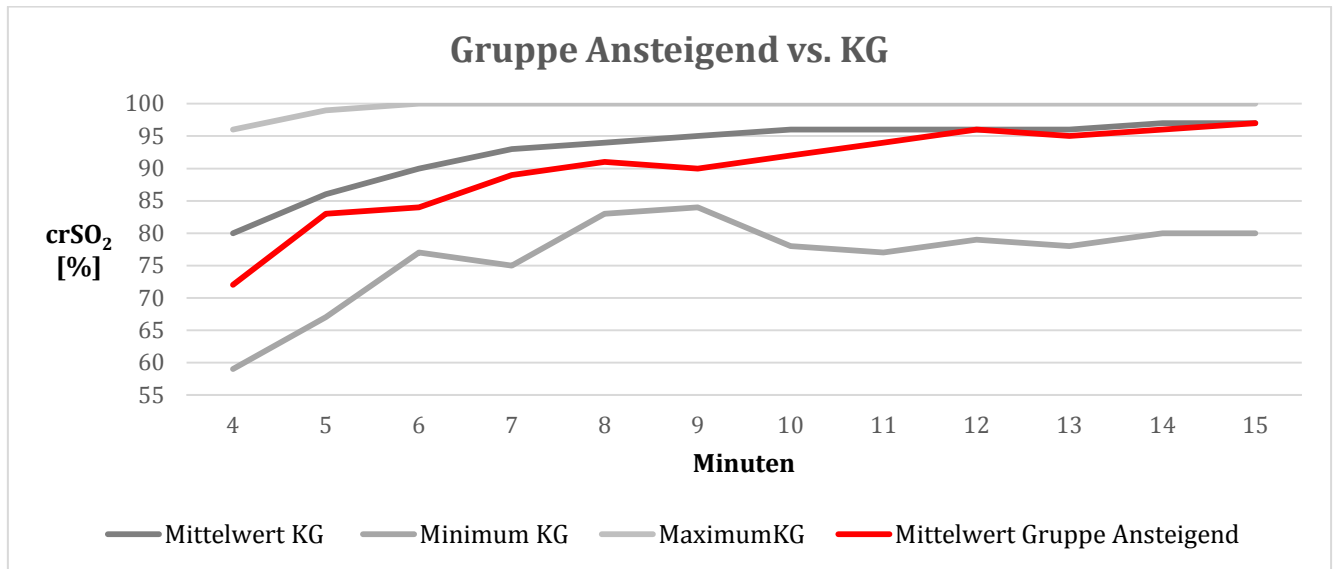


Abbildung 29 Vergleich von crSO<sub>2</sub> (%) der KG und der Gruppe Ansteigend in den ersten 15 Lebensminuten

#### 5.4.2. Zeitlicher Verlauf von SaO<sub>2</sub>

Abbildung 30 stellt den gleichen Verlauf für SaO<sub>2</sub> dar. In der 6., 8., 10. und 12. Lebensminute kann statistische kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ) zwischen den SaO<sub>2</sub> Werten beider Gruppen beschrieben werden. Für die restliche Zeit liegen die Werte der KG statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) über denen der Gruppe Ansteigend.

Alle gemessenen SaO<sub>2</sub> Mittelwerte beider Gruppen für die jeweilige Lebensminute liegen im Zielbereich.

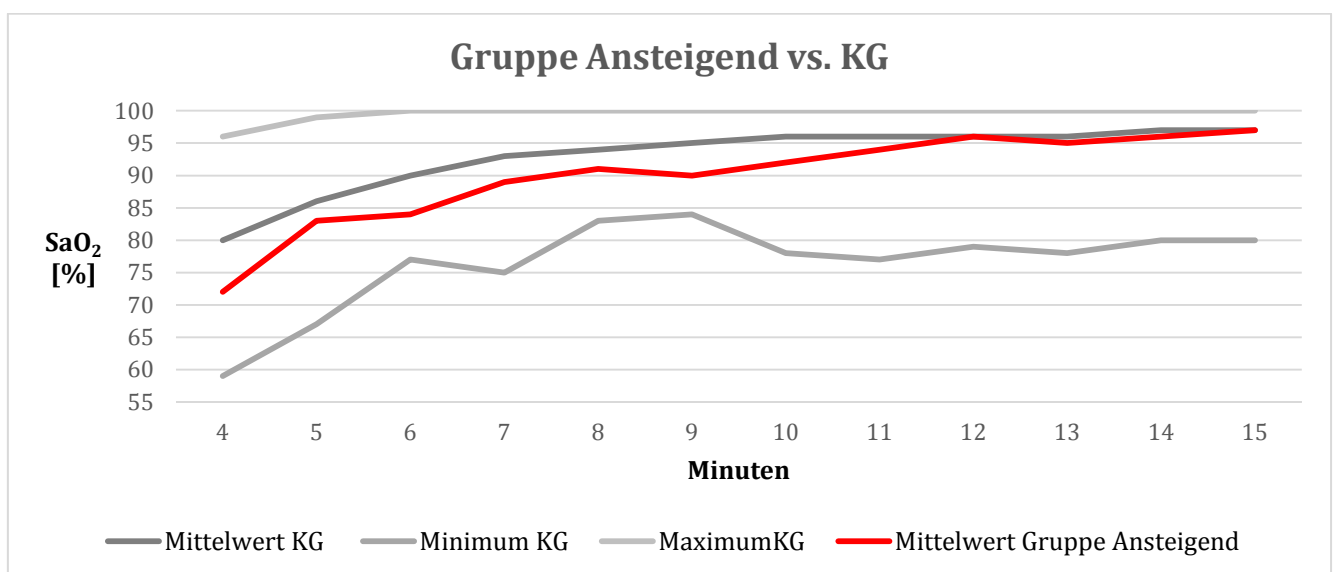


Abbildung 30 Vergleich von SaO<sub>2</sub> [%] der der Gruppe Ansteigend und der KG in den ersten 15 Lebensminuten

### 5.4.3. Zeitlicher Verlauf der zerebralen Aktivität

Abbildungen 31 und 32 stellen den Verlauf von  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  über die ersten 15 Lebensminuten im Gruppenvergleich dar. Mit Ausnahme der 13. Lebensminute liegt der Mittelwert der KG zu jeder Minute signifikant über denen der Gruppe Ansteigend. Der Mittelwert der Gruppe Ansteigend befindet sich nahe den Minimalwerten der KG.

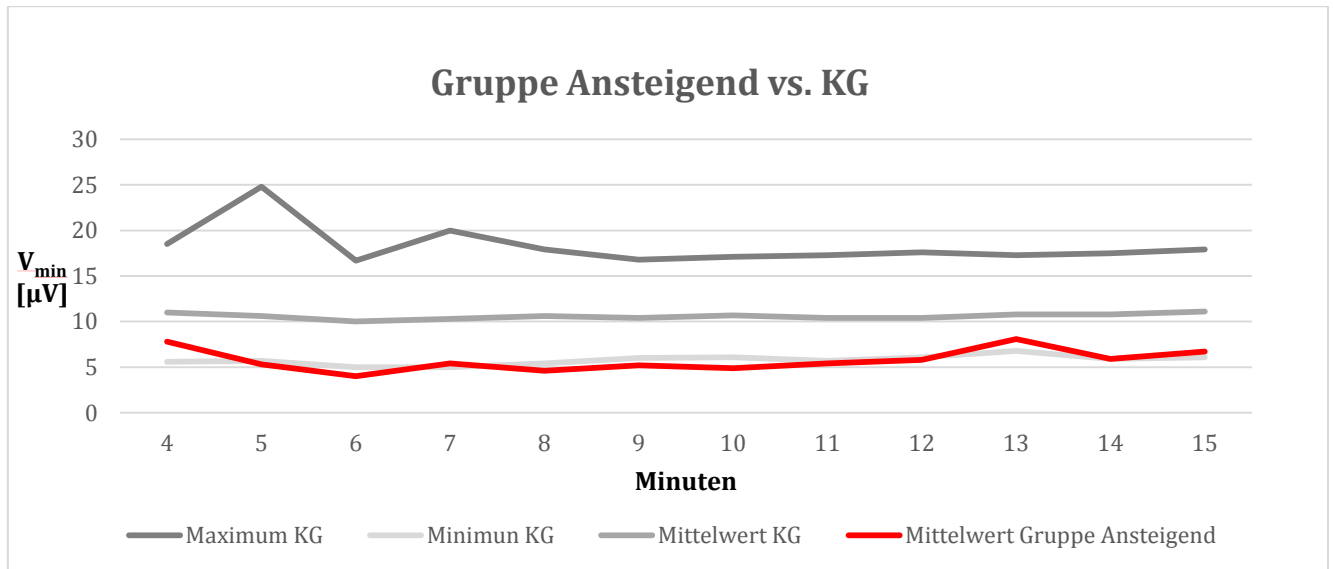


Abbildung 31 Vergleich von  $V_{\min}$  [ $\mu$ V] der Gruppe Ansteigend und der KG in den ersten 15 Lebensminuten

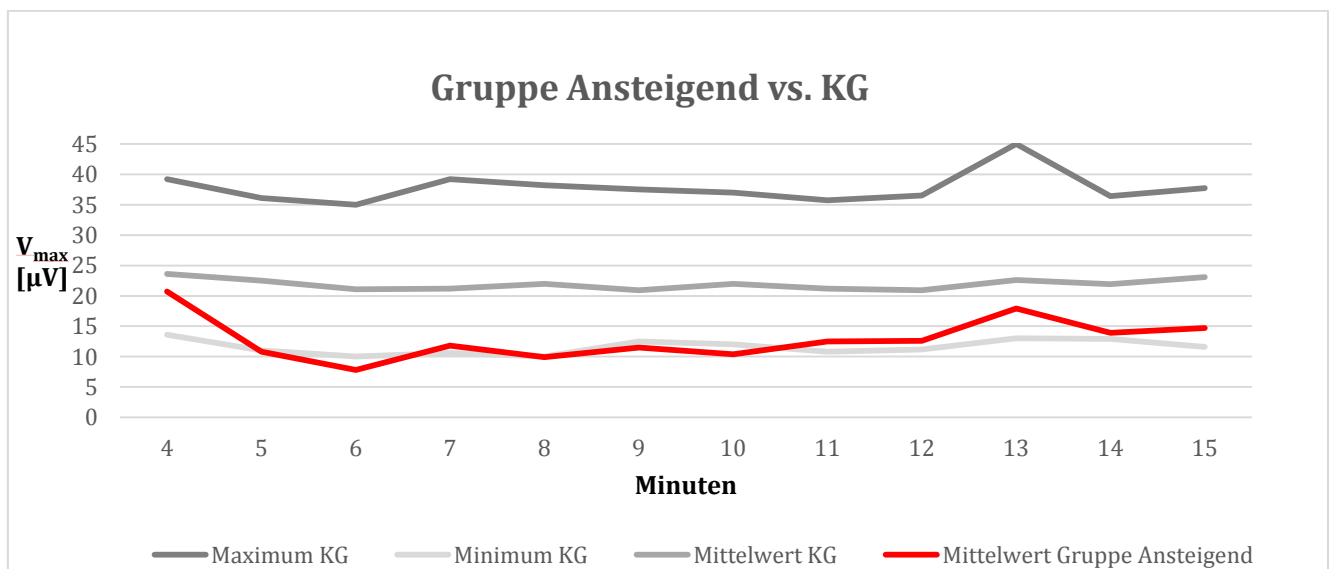


Abbildung 32 Vergleich von  $V_{\max}$  [ $\mu$ V] der Gruppe Ansteigend und der KG in den ersten 15 Lebensminuten

## 5.6. 4-Felder Tafeln

### 5.6.1. Zerebrale Aktivität und crSO<sub>2</sub>

#### 5.6.1.1. Gruppe Ansteigend

Tabelle 7 stellt die Anzahl aller in der Gruppe Ansteigend gemessenen V<sub>min</sub> Werte <5μV und ≥5μV in Abhängigkeit von crSO<sub>2</sub> <50% und ≥50% dar. crSO<sub>2</sub> Werte < 50% sind in 85% der Fälle mit einem V<sub>min</sub> Wert < 5μV gemessen worden. V<sub>min</sub> Werte ≥ 5μV weisen in 95% der Fälle einen crSO<sub>2</sub> Wert ≥ 50% auf, also nur 5% der V<sub>min</sub> Werte im Normbereich wurden bei crSO<sub>2</sub> Werten < 50% gemessen.

V <sub>min</sub> /crSO <sub>2</sub>	<5 μV	≥5 μV
<50%	11	2
≥50%	36	42

**Tabelle 7 4-Felder Tafel: Anzahl der V<sub>min</sub> Werte in Abhängigkeit von crSO<sub>2</sub>**

Tabelle 8 stellt die Anzahl aller in der Gruppe Ansteigend gemessenen V<sub>max</sub> Werte <10μV und ≥10μV in Abhängigkeit von crSO<sub>2</sub> <50% und ≥50% dar. crSO<sub>2</sub> Werte < 50% sind in 85% der Fälle mit einem V<sub>max</sub> Wert < 10μV gemessen worden. V<sub>max</sub> Werte ≥ 10μV weisen in 96% der Fälle einen crSO<sub>2</sub> Wert ≥ 50% auf.

V <sub>max</sub> /crSO <sub>2</sub>	<10 μV	≥10 μV
<50%	11	2
≥50%	29	49

**Tabelle 8 4-Felder Tafel: Anzahl der V<sub>max</sub> Werte in Abhängigkeit von crSO<sub>2</sub>**

crSO<sub>2</sub> Werte <50% sind hoch signifikant (p<0,01) häufiger mit V<sub>min</sub> bzw. V<sub>max</sub> Werten <5μV bzw. <10μV gemessen worden.

#### 5.6.1.2. Gesamtgruppe

Tabelle 9 stellt die Gesamtanzahl der V<sub>min</sub> Werte aus beiden Gruppen, also aller gemessener V<sub>min</sub> Werte, <5μV und ≥5μV in Abhängigkeit von crSO<sub>2</sub> <50% und ≥50% dar. V<sub>min</sub> Werte <5μV sind hoch signifikant mit crSO<sub>2</sub> < 50% assoziiert. Insgesamt weisen V<sub>min</sub> Werte ≥ 5μV in 98% der Fälle einen crSO<sub>2</sub> Wert ≥ 50% auf. Ein crSO<sub>2</sub> Wert ≥ 50% wurde in 93 % der Fälle mit einem V<sub>min</sub> Wert ≥ 5μV gemessen.

V <sub>min</sub> /crSO <sub>2</sub>	<5 μV	≥5 μV
<50%	11	12
≥50%	36	487

**Tabelle 9 4-Felder Tafel: Gesamtanzahl der V<sub>min</sub> Werte in Abhängigkeit von crSO<sub>2</sub>**

Tabelle 10 stellt die Anzahl der  $V_{\max}$  Werte  $<10\mu\text{V}$  und  $\geq 10\mu\text{V}$  beider Gruppen in Abhängigkeit von  $\text{crSO}_2 < 50\%$  und  $\geq 50\%$  dar.  $V_{\max}$  Werte  $< 10\mu\text{V}$  sind hoch signifikant mit  $\text{crSO}_2 < 50\%$  assoziiert. Insgesamt weisen  $V_{\max}$  Werte  $\geq 10\mu\text{V}$  in 98% der Fälle einen  $\text{crSO}_2$  Wert  $\geq 50\%$  auf. Ein  $\text{crSO}_2$  Wert  $\geq 50\%$  wurde in 94% der Fälle mit einem  $V_{\max}$  Wert  $\geq 10\mu\text{V}$  gemessen.

$V_{\max}/\text{crSO}_2$	$<10\mu\text{V}$	$\geq 10\mu\text{V}$
$<50\%$	11	12
$\geq 50\%$	29	494

**Tabelle 10 4-Felder Tafel: Gesamtanzahl der  $V_{\max}$  Werte in Abhängigkeit von  $\text{crSO}_2$**

Die Betrachtung der 4-Felder Tafeln gibt keinen Hinweis auf ein unterschiedliches Verhalten von  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  in Abhängigkeit von  $\text{crSO}_2$ .  $\text{crSO}_2$  Werte  $< 50\%$  sind hoch signifikant ( $p < 0,01$ ) häufiger mit  $V_{\min}$  bzw.  $V_{\max}$  Werten  $< 5\mu\text{V}$  bzw.  $< 10\mu\text{V}$  gemessen worden.

### 5.6.2. Zerebrale Aktivität und $\text{SaO}_2$

#### 5.6.2.1. Gruppe Ansteigend

Tabelle 11 stellt die Anzahl aller gemessenen  $V_{\min}$  Werte  $< 5\mu\text{V}$  und  $\geq 5\mu\text{V}$  der Gruppe Ansteigend in Abhängigkeit von  $\text{SaO}_2 < 90\%$  und  $\geq 90\%$  dar.  $V_{\min}$  Werte  $< 5\mu\text{V}$  wurden in 47% mit  $\text{SaO}_2$  Werten  $< 90\%$  und in 53% mit  $\text{SaO}_2$  Werten  $\geq 90\%$  gemessen. 86% der Fälle mit einem  $V_{\min}$  Wert  $\geq 5\mu\text{V}$  weisen einen  $\text{SaO}_2$  Wert  $\geq 90\%$  auf.

$V_{\min}/\text{SaO}_2$	$<5\mu\text{V}$	$\geq 5\mu\text{V}$
$<90\%$	22	8
$\geq 90\%$	25	36

**Tabelle 11 4-Felder Tafel: Anzahl der  $V_{\min}$  Werte in Abhängigkeit von  $\text{SaO}_2$**

Tabelle 12 stellt die Anzahl der  $V_{\max}$  Werte  $< 10\mu\text{V}$  und  $\geq 10\mu\text{V}$  der Gruppe Ansteigend in Abhängigkeit von  $\text{SaO}_2 < 90\%$  und  $\geq 90\%$  dar.  $V_{\max}$  Werte  $< 5\mu\text{V}$  wurden zu je 50% mit  $\text{SaO}_2$  Werten  $< 90\%$  bzw.  $\geq 90\%$  gemessen. 80% der Fälle mit einem  $V_{\min}$  Wert  $\geq 5\mu\text{V}$  weisen einen  $\text{SaO}_2$  Wert  $\geq 90\%$  auf.

$V_{\max}/\text{SaO}_2$	$<10\mu\text{V}$	$\geq 10\mu\text{V}$
$<90\%$	20	10
$\geq 90\%$	20	41

**Tabelle 12 4-Felder Tafel: Anzahl der  $V_{\max}$  Werte in Abhängigkeit von  $\text{SaO}_2$**

SaO<sub>2</sub> Werte <90% sind hoch signifikant (p<0,01) häufiger mit V<sub>min</sub> bzw. V<sub>max</sub> Werten <5μV bzw. <10μV gemessen worden.

#### 5.6.2.2. Gesamtgruppe

Tabelle 13 stellt die Anzahl der V<sub>min</sub> Werte <5μV und ≥5μV beider Gruppen, also aller gemessener V<sub>min</sub> Werte, in Abhängigkeit von SaO<sub>2</sub> <90% und ≥90% dar. Insgesamt weisen V<sub>min</sub> Werte ≥ 5μV in 82% der Fälle einen SaO<sub>2</sub> Wert ≥ 90% auf. Ein crSO<sub>2</sub> Wert ≥ 90% wurde in 94% der Fälle mit einem V<sub>min</sub> Wert ≥ 5μV gemessen.

V <sub>min</sub> /SaO <sub>2</sub>	<5μV	≥5μV
<90%	22	89
≥90%	25	411

**Tabelle 13 4- Felder Tafel: Gesamtanzahl der V<sub>min</sub> Werte in Abhängigkeit von SaO<sub>2</sub>**

Tabelle 14 stellt die Anzahl der V<sub>max</sub> Werte <10μV und ≥10μV beider Gruppen, also aller gemessener V<sub>max</sub> Werte, in Abhängigkeit von SaO<sub>2</sub> <90% und ≥90% dar. Insgesamt weisen V<sub>max</sub> Werte ≥ 10μV in 80% der Fälle einen SaO<sub>2</sub> Wert ≥ 90% auf. Ein SaO<sub>2</sub> Wert ≥ 90% wurde in 95% der Fälle mit einem V<sub>max</sub> Wert ≥ 10μV gemessen.

V <sub>max</sub> /SaO <sub>2</sub>	<10μV	≥10μV
<90%	20	101
≥90%	20	416

**Tabelle 14 4- Felder Tafel: Gesamtanzahl der V<sub>max</sub> Werte in Abhängigkeit von SaO<sub>2</sub>**

SaO<sub>2</sub> Werte <90% sind hoch signifikant (p<0,01) häufiger mit V<sub>min</sub> bzw. V<sub>max</sub> Werten <5μV bzw. <10μV gemessen worden.

## 6.DISKUSSION

Im Rahmen dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass NG mit niedriger zerebraler Aktivität in der Adaptationsphase gehäuft niedrige  $crSO_2$  Werte aufwies.

Die Gruppe Ansteigend, welche initial  $V_{min}$  bzw.  $V_{max}$  Werte unterhalb des Zielwertes aufwies, die sich im Laufe der Messperiode normalisierten, hatte gleichzeitig einen Anstieg von  $crSO_2$ .

Aufgrund unserer Ergebnisse lässt sich erkennen, dass  $crSO_2$  Werte  $<50\%$  entscheidend für  $V_{min}$  bzw.  $V_{max}$  Werte  $<5\mu V$  bzw.  $<10\mu V$  sind. Dabei gibt es keinen Hinweis auf ein unterschiedliches Verhalten von  $V_{min}$  und  $V_{max}$ . In der Gruppe Ansteigend treten  $V_{min}$  bzw.  $V_{max}$  Werte  $>5\mu V$  bzw.  $>10\mu V$  besonders gehäuft bei  $crSO_2$  Werten zwischen  $60\%$  und  $70\%$  auf. Diese  $crSO_2$  Werte fallen somit auch in den von Hyttel-Sorensen et. al (80) bestimmten Zielbereich für  $crSO_2$ , der für die europäische Multicenter Studie SafeBoosC zwischen  $55\%$  und  $85\%$  festgelegt wurde.

In der Gruppe Ansteigend wurden in den ersten Lebensminuten deutlich niedrigere  $crSO_2$  Werte als in der KG gemessen. Pichler et al. (49) publizierten erstmals Perzentilen für den Verlauf von  $crSO_2$  in der Adaptationsphase. Verglichen mit diesen liegen die  $crSO_2$  Werte in unserer Studie bei gleichzeitig gemessenen  $V_{min}$  bzw.  $V_{max}$  Werten  $<5\mu V$  bzw.  $<10\mu V$  unter der 10. Perzentile. Das deutet darauf hin, dass diese nicht unterschritten werden sollte.

Insgesamt wurden im Rahmen unserer Studie  $V_{min}$  bzw.  $V_{max}$  Werte  $>5\mu V$  bzw.  $>10\mu V$  in  $98\%$  der Fälle mit  $crSO_2$  Werten  $\geq 50\%$  gemessen.

Das aEEG ist sonst in der Literatur speziell im Zusammenhang mit der Intensivmedizin als Methode zur Langzeitüberwachung der Gehirnaktivität gut etabliert. Vor allem in der Neonatologie kommt dem aEEG eine besondere Bedeutung zu, da die neurologische Entwicklung und somit die kognitiven Fähigkeiten der NG noch nicht vollständig ausgebildet sind. Hier wird es seit Jahren zur Überwachung von Hintergrundaktivität, Schlaf/Wach Zyklen und Krampfgeschehen und zur Prognose über das neurologische Outcome eingesetzt. Dadurch haben sich Zielwerte für  $V_{min} >5\mu V$  und für  $V_{max} >10\mu V$  bewährt (62).

Es gibt aber erst wenige Studien, die, wie in der vorliegenden Studie, den Einsatz von aEEG auch über einen kürzeren Zeitraum erfassen:

Olishar et. al. (81) führten aEEG Messungen bei NG mit posthämorrhagischen Ventrikeldilatationen vor und nach Liquordrainage mittels Lumbalpunktion durch. Die Hintergrundaktivität vor der Intervention wurde als „low-voltage“ und „discontinuous“ beschrieben und normalisierte sich nach der Lumbalpunktion. Da die PatientInnen dieser Studie älter waren als in der vorliegenden Studie, sind die Ergebnisse nur bedingt vergleichbar.

Van den Berg et al. untersuchten den Einfluss der Surfactant Applikation bei FG auf die durch aEEG gemessene Hintergrundaktivität (82). Hierbei wurde eine Abnahme der Hintergrundaktivität nach Surfactant Gabe beschrieben. Diese Daten sind mit der vorliegenden Studie dahingehend vergleichbar, dass die Verabreichung von Surfactant häufig auch mit einem Absinken der SaO<sub>2</sub> und der HF einhergeht. Es kann davon ausgegangen werden, dass wie in der vorliegenden Studie das Absinken der zerebralen Aktivität mit einer Abnahme der crSO<sub>2</sub> assoziiert ist.

Kurzzeitige NIRS Messungen bei NG werden in der Literatur zwar häufiger beschrieben, sind aber wegen unterschiedlicher Messmethoden schlechter vergleichbar (20), (28), (36), (43), (44).

In unserer Studie steigt die Gehirnaktivität in der Gruppe Ansteigend zwar ebenfalls mit SaO<sub>2</sub> Werten an, wobei kein deutlicher Unterschied zu den Werten der KG erkennbar ist. Ab der 10. Lebensminute wurden auch in der Gruppe Ansteigend Mittelwerte >90% gemessen und diese Mittelwerte liegen zu jeder Minute zwischen der 10. und 90. Perzentile (9). Dadurch gewinnt der crSO<sub>2</sub> Wert an Bedeutung und scheint für den Anstieg der Gehirnaktivität relevanter zu sein.

Es deutet auch darauf hin, dass in der Peripherie gemessene SaO<sub>2</sub> Werte keine Rückschlüsse auf den crSO<sub>2</sub> Wert erlauben. Außerdem wird mit dem Pulsoxymeter die O<sub>2</sub>-Sättigung im arteriellen Kompartiment gemessen, im Gegensatz zur NIRS, die die O<sub>2</sub>-Sättigung im Gewebe, also des arteriellen, venösen und kapillären Kompartiments, bestimmt. Das erschwert direkten Vergleich der Werte. Gleichzeitig bedeutet es, dass niedrigere SaO<sub>2</sub> Werte nicht zwingend mit niederen crSO<sub>2</sub> Werten einhergehen. Urlesberger et al. (50) beschrieben bei NG nach Kaiserschnittentbindung einen Anstieg von crSO<sub>2</sub> zwischen der 3. und 7. Lebensminute mit anschließend konstant hohen Werten. Im Gegensatz dazu stieg die SaO<sub>2</sub> von der 3. bis zur 10. Lebensminute an. Das deutet auf eine

bevorzugte O<sub>2</sub>-Versorgung des Gehirns während der Adaptationsphase hin und unterstreicht einmal mehr die klinische Relevanz der Überwachung dieser.

Das im Moment im klinischen Alltag verwendete nicht-invasive Monitoring der peripheren O<sub>2</sub>-Sättigung von NG gibt aber keinerlei Auskunft über crSO<sub>2</sub> oder die tatsächliche Gehirnfunktion.

Bei deprimierten NG ist die Gehirnaktivität erniedrigt (55), (56), (59), (62). Überdruckbeatmung und O<sub>2</sub>-Gabe bei deprimierten NG können die respiratorische Situation verbessern, was sich im Weiteren in einer Erhöhung der Gehirnaktivität auswirken könnte. Der Einfluss verschiedenster Methoden der assistierten Beatmung auf die Gehirnaktivität muss noch untersucht werden.

Es gibt eine offene Diskussion über die O<sub>2</sub>-Gabe vor allem in der Reanimationssituation, da unklar ist, welche SaO<sub>2</sub> Werte sich positiv auf den Verlauf der Reanimation auswirken (2). Dadurch ist die Gefahr von Barotraumen der Lunge, Hypo- oder Hyperoxygenierung gegeben.

Ein direktes zerebrales Monitoring in der Reanimationssituation würde Abhilfe schaffen und könnte ein wichtiger Anhaltspunkt für therapeutische Interventionen werden. Hierfür müssen weitere Studien durchgeführt werden.

Bis jetzt publizierten nur Pichler et al. (48) Daten zu kombinierten aEEG und NIRS Messungen in der postnatalen Adaptationsphase. Hier wurde gezeigt, dass kombinierte aEEG und NIRS Messungen in den ersten 10 Lebensminuten durchführbar sind. Eine Gruppe von NG mit Atemunterstützung wurde mit einer Gruppe NG ohne Atemunterstützung verglichen. Dabei wurden nur zerebrale Aktivitätswerte über dem Zielwert berücksichtigt und es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede für die Mindest- und Maximalwerte der aEEG Messung beider Gruppen festgestellt werden. crSO<sub>2</sub> Werte waren in der Gruppe mit Atemunterstützung bis zur 8. Minute niedriger als in der Gruppe mit Atemunterstützung.

Kardiozirkulatorische Faktoren wie Herzminutenvolumen, Geschwindigkeit des zerebralen Blutflusses und RR könnten die Gehirnaktivität ebenfalls beeinflussen. Die Geschwindigkeit des zerebralen Blutflusses ist abhängig vom Herzminutenvolumen, das bei NG besonders mit der HF zusammenhängt (83). Somit kann eine zu niedrige Herzfrequenz bei gleichzeitig niederem RR das Herzminutenvolumen verringern und eine

Erniedrigung des zerebralen Blutflusses verursachen. Das wiederum kann zu einer deprimierten Hintergrundaktivität führen (83).

Da RR bzw. MAD einmalig in der 5. Lebensminute gemessen wurden, ist es nicht möglich ihren Einfluss auf den Verlauf der Gehirnaktivität zu beschreiben. Für den diastolischen und systolischen RR bzw. MAD konnten für die einmalige Messung keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Der indirekte Einfluss von kardiozirkulatorischen Faktoren auf die Hintergrundaktivität ist für die Fragestellung dieser Diplomarbeit nicht relevant, aber in der Diagnostik von deprimierten NG wichtig als Grundlage der Entscheidung einer therapeutischen Intervention.

Ein Problem, das bei aEEG Messungen in den ersten Lebensminuten auftritt, ist deren hohe Störanfälligkeit. Besonders Muskelaktivität, Manipulation von außen und Verrutschen der Goldelektroden, aber auch Schweiß und Ödeme der Kopfhaut beeinflussen die Messergebnisse. In der vorliegenden Studie wurden die Ergebnisse erst ab der 4. Lebensminute gewertet, da die Messungen der vorigen Minuten durch Artefakte verfälscht waren. Nadelelektroden könnten Artefakte reduzieren, sind aber aufgrund ihrer Invasivität ethisch in diesem Rahmen schwer vertretbar.

Reife und ohnehin gesunde NG sind schon in den ersten Lebensminuten körperlich aktiv. Das bedeutet, dass Messungen bei nicht beeinträchtigten NG artefakt-anfälliger sind, als bei ruhigen NG. Ruhig sind aber eher NG, die eine Atemunterstützung benötigen oder reanimationsbedürftig sind. Für diese NG scheint ein zerebrales Monitoring daher durchführbar und sinnvoll.

Da Störfaktoren meist mit einer Erhöhung der absoluten Amplitudenwerte einhergehen (68), (83), bekommen zu niedrig gemessene Werte eine besondere Bedeutung und verlangen nach gezielter Aufmerksamkeit.

Aufgrund der kurzen Messdauer in der postpartalen Adaptationsphase ist hier die quantitative Beurteilung der Amplitudenwerte zielführender als durch Mustererkennung. Eine Messdauer über 15 Minuten erlaubt keinen aussagekräftigen Rückschluss auf das Hintergrundaktivitätsmuster. Vor allem durch vermehrte Manipulation können Artefakte entstehen, die ein Krampfmuster vortäuschen. Daher ist die Videoaufzeichnung der Messung von Vorteil um im Nachhinein Manipulationen von außen erkennen zu können.

Die zusätzliche Beurteilung des Roh EEGs kann bei bestehendem Verdacht auf ein Krampfgeschehen hilfreich sein.

Schlaf/Wach Zyklen können bei so kurzer Überwachungsdauer auch nicht erfasst werden.

Zur quantitativen Analyse wird der Mittelwert für  $V_{\min}$  und  $V_{\max}$  jeder Minute in  $\mu V$  errechnet. Diese absoluten Werte ermöglichen auch den Vergleich der aEEG Messergebnisse mit anderen Parametern wie Herzfrequenz oder eben  $crSO_2$  in den einzelnen Minuten.

Die größte Limitation unserer Studie ergibt sich aber aus dem geringen Stichprobenumfang der Gruppe Ansteigend. Dadurch wurden die gewonnen Daten vorwiegend deskriptiv analysiert. Die Aussagekraft der durchgeführten statistischen Berechnungen ist so mit Vorbehalt und die Ergebnisse als hypothesengenerierend zu betrachten.

Eine mangelhafte  $O_2$ -Versorgung des Gehirns in der Adaptationsphase kann ausschlaggebend für die weitere neurologische Entwicklung des NG sein. Das für  $O_2$ -Mangelzustände vulnerabelste Organ, das Gehirn, wird in Situationen, die darauf abzielen eben solche  $O_2$ -Mangelzustände zu verhindern bzw. aufzuheben nicht direkt überwacht.

Schritt für Schritt müssen Messverfahren erprobt und untersucht werden, um eines Tages ein aussagekräftiges zerebrales Monitoring in der Reanimationssituation anwenden zu können. Die Beschreibung des Zusammenhanges zwischen der zerebralen Aktivität und der zerebralen Oxygenierung trägt einen Teil dazu bei.

## Referenzen

1. Bharti B, Bharti S. A review of the Apgar score indicated that contextualization was required within the contemporary perinatal and neonatal care framework in different settings. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(2):121-9.
2. Mariani G, Dik PB, Ezquer A et al. Pre-ductal and post-ductal O<sub>2</sub> saturation in healthy term neonates after birth. *J Pediatr.* 2007;150(4):418-21.
3. Trevisanuto D, Gizzi C, Martano C et al. Oxygen administration for the resuscitation of term and preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25 Suppl 3(26-31).
4. APGAR V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953;32(4):260-7.
5. Jepson HA, Talashek ML, Tichy AM. The Apgar score: evolution, limitations, and scoring guidelines. *Birth.* 1991;18(2):83-92.
6. Bashambu MT, Whitehead H, Hibbs AM, Martin RJ, Bhola M. Evaluation of interobserver agreement of apgar scoring in preterm infants. *Pediatrics.* 2012;130(4):e982-7.
7. Zubarioglu U, Uslu S, Can E, Bulbul A, Nuhoglu A. Oxygen saturation levels during the first minutes of life in healthy term neonates. *Tohoku J Exp Med.* 2011;224(4):273-9.
8. Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth. *J Pediatr.* 2006;148(5):585-9.
9. Dawson JA, Kamlin CO, Vento M et al. Defining the reference range for oxygen saturation for infants after birth. *Pediatrics.* 2010;125(6):e1340-7.
10. Dawson JA, Davis PG, O'Donnell CP, Kamlin CO, Morley CJ. Pulse oximetry for monitoring infants in the delivery room: a review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(1):F4-7.
11. Severinghaus JW, Astrup PB. History of blood gas analysis. VI. Oximetry. *J Clin Monit.* 1986;2(4):270-88.
12. Aoyagi T. Pulse oximetry: its invention, theory, and future. *J Anesth.* 2003;17(4):259-66.
13. Severinghaus JW. Takuo Aoyagi: discovery of pulse oximetry. *Anesth Analg.* 2007;105(6 Suppl):S1-4, tables of contents.
14. Severinghaus JW, Kelleher JF. Recent developments in pulse oximetry. *Anesthesiology.* 1992;76(6):1018-38.
15. Salyer JW. Neonatal and pediatric pulse oximetry. *Respir Care.* 2003;48(4):386-96; discussion 397-8.

16. Sinex JE. Pulse oximetry: principles and limitations. *Am J Emerg Med.* 1999;17(1):59-67.
17. Delpy DT, Cope M, van der Zee P, Arridge S, Wray S, Wyatt J. Estimation of optical pathlength through tissue from direct time of flight measurement. *Phys Med Biol.* 1988;33(12):1433-42.
18. Arridge SR, Cope M, Delpy DT. The theoretical basis for the determination of optical pathlengths in tissue: temporal and frequency analysis. *Phys Med Biol.* 1992;37(7):1531-60.
19. Fouzas S, Priftis KN, Anthracopoulos MB. Pulse oximetry in pediatric practice. *Pediatrics.* 2011;128(4):740-52.
20. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol.* 2004;29(4):463-87.
21. Callahan JM. Pulse oximetry in emergency medicine. *Emerg Med Clin North Am.* 2008;26(4):869-79, vii.
22. Rajkumar A, Karmarkar A, Knott J. Pulse oximetry: an overview. *J Perioper Pract.* 2006;16(10):502-4.
23. House JT, Schultetus RR, Gravenstein N. Continuous neonatal evaluation in the delivery room by pulse oximetry. *J Clin Monit.* 1987;3(2):96-100.
24. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(12):1890-900.
25. Ma XJ, Huang GY. Neonatal pulse oximetry screening improves detecting of critical congenital heart disease. *Chin Med J (Engl).* 2013;126(14):2736-40.
26. Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science.* 1977;198(4323):1264-7.
27. Hamaoka T, McCully KK, Quaresima V, Yamamoto K, Chance B. Near-infrared spectroscopy/imaging for monitoring muscle oxygenation and oxidative metabolism in healthy and diseased humans. *J Biomed Opt.* 2007;12(6):062105.
28. Nicklin SE, Hassan IA, Wickramasinghe YA, Spencer SA. The light still shines, but not that brightly? The current status of perinatal near infrared spectroscopy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(4):F263-8.
29. Vintzileos AM, Nioka S, Lake M, Li P, Luo Q, Chance B. Transabdominal fetal pulse oximetry with near-infrared spectroscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):129-33.
30. Mitsuta H, Ohdan H, Fudaba Y et al. Near-infrared spectroscopic analysis of hemodynamics and mitochondrial redox in right lobe grafts in living-donor liver

transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(4):797-805.

31. Vidal E, Amigoni A, Brugnolaro V et al. Near-infrared spectroscopy as continuous real-time monitoring for kidney graft perfusion. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(5):909-14.
32. Taylor RM, Sullivan MP, Mehta S. Acute compartment syndrome: obtaining diagnosis, providing treatment, and minimizing medicolegal risk. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2012;5(3):206-13.
33. Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW et al. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation*. 2006;68(1):27-44.
34. Wolfberg AJ, du Plessis AJ. Near-infrared spectroscopy in the fetus and neonate. *Clin Perinatol*. 2006;33(3):707-28, viii.
35. Owen-Reece H, Smith M, Elwell CE, Goldstone JC. Near infrared spectroscopy. *Br J Anaesth*. 1999;82(3):418-26.
36. Greisen G. Is near-infrared spectroscopy living up to its promises? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(6):498-502.
37. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bulow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports*. 2001;11(4):213-22.
38. Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ et al. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology. *Neuroimage*. 2014;85 Pt 1(6-27).
39. Patterson MS, Chance B, Wilson BC. Time resolved reflectance and transmittance for the non-invasive measurement of tissue optical properties. *Appl Opt*. 1989;28(12):2331-6.
40. Smielewski P KP, J. Transcranial cerebral oximetry. Resolving the extra- and intra- cranial near infrared spectroscopy signals from the adult head Lengerich, Germany: Pabst; 1997; 199-217.
41. Wolf M, Ferrari M, Quaresima V. Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications. *J Biomed Opt*. 2007;12(6):062104.
42. Brazy JE, Lewis DV, Mitnick MH, Jobsis vander Vliet FF. Noninvasive monitoring of cerebral oxygenation in preterm infants: preliminary observations. *Pediatrics*. 1985;75(2):217-25.
43. van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology*. 2008;94(4):237-44.

44. Menke J, Voss U, Moller G, Jorch G. Reproducibility of cerebral near infrared spectroscopy in neonates. *Biol Neonate*. 2003;83(1):6-11.
45. Sorensen LC, Greisen G. Precision of measurement of cerebral tissue oxygenation index using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Biomed Opt*. 2006;11(5):054005.
46. Naulaers G, Meyns B, Miserez M et al. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. *Neonatology*. 2007;92(2):120-6.
47. Urlesberger B, Grossauer K, Pocivalnik M, Avian A, Muller W, Pichler G. Regional oxygen saturation of the brain and peripheral tissue during birth transition of term infants. *J Pediatr*. 2010;157(5):740-4.
48. Pichler G, Avian A, Binder C et al. aEEG and NIRS during transition and resuscitation after birth: promising additional tools; an observational study. *Resuscitation*. 2013;84(7):974-8.
49. Pichler G, Binder C, Avian A, Beckenbach E, Schmolzer GM, Urlesberger B. Reference ranges for regional cerebral tissue oxygen saturation and fractional oxygen extraction in neonates during immediate transition after birth. *J Pediatr*. 2013;163(6):1558-63.
50. Urlesberger B, Kratky E, Rehak T et al. Regional oxygen saturation of the brain during birth transition of term infants: comparison between elective cesarean and vaginal deliveries. *J Pediatr*. 2011;159(3):404-8.
51. Binder C, Urlesberger B, Avian A, Pocivalnik M, Muller W, Pichler G. Cerebral and peripheral regional oxygen saturation during postnatal transition in preterm neonates. *J Pediatr*. 2013;163(2):394-9.
52. Fuchs H, Lindner W, Buschko A, Almazam M, Hummler HD, Schmid MB. Brain oxygenation monitoring during neonatal resuscitation of very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2012;32(5):356-62.
53. Maynard D, Prior PF, Scott DF. A continuous monitoring device for cerebral activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1969;27(7):672-3.
54. de Vries LS, Toet MC. Amplitude integrated electroencephalography in the full-term newborn. *Clin Perinatol*. 2006;33(3):619-32, vi.
55. Toet MC, Lemmers PM. Brain monitoring in neonates. *Early Hum Dev*. 2009;85(2):77-84.
56. Hellstrom-Westas L, Rosen I. Continuous brain-function monitoring: state of the art in

- clinical practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(6):503-11.
57. Bjerre I, Hellstrom-Westas L, Rosen I, Svenningsen N. Monitoring of cerebral function after severe asphyxia in infancy. *Arch Dis Child.* 1983;58(12):997-1002.
58. Hellstrom-Westas L, Rosen I, Swenningsen NW. Silent seizures in sick infants in early life. Diagnosis by continuous cerebral function monitoring. *Acta Paediatr Scand.* 1985;74(5):741-8.
59. Shany E, Goldstein E, Khvatskin S et al. Predictive value of amplitude-integrated electroencephalography pattern and voltage in asphyxiated term infants. *Pediatr Neurol.* 2006;35(5):335-42.
60. Hellstrom-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. 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):F34-8.
61. Toet MC, Hellstrom-Westas L, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;81(1):F19-23.
62. al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan FM, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude-integrated electroencephalography. *Pediatrics.* 1999;103(6 Pt 1):1263-71.
63. Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics.* 2006;117(2):333-9.
64. ter Horst HJ, Sommer C, Bergman KA, Fock JM, van Weerden TW, Bos AF. Prognostic significance of amplitude-integrated EEG during the first 72 hours after birth in severely asphyxiated neonates. *Pediatr Res.* 2004;55(6):1026-33.
65. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics.* 2003;111(2):351-7.
66. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly S. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(3):F187-91.
67. Evans E, Koh S, Lerner J, Sankar R, Garg M. Accuracy of amplitude integrated EEG in a neonatal cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(3):F169-73.
68. de Vries NK, Ter Horst HJ, Bos AF. The added value of simultaneous EEG and amplitude-integrated EEG recordings in three newborn infants. *Neonatology.*

2007;91(3):212-6.

69. Rosen I. The physiological basis for continuous electroencephalogram monitoring in the neonate. *Clin Perinatol.* 2006;33(3):593-611, v.
70. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics.* 2003;112(4):855-61.
71. Painter MJ, Scher MS, Stein AD et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med.* 1999;341(7):485-9.
72. Boylan GB, Rennie JM, Pressler RM, Wilson G, Morton M, Binnie CD. Phenobarbitone, neonatal seizures, and video-EEG. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;86(3):F165-70.
73. Scher MS, Alvin J, Gaus L, Minnigh B, Painter MJ. Uncoupling of EEG-clinical neonatal seizures after antiepileptic drug use. *Pediatr Neurol.* 2003;28(4):277-80.
74. Toet MC, Groenendaal F, Osredkar D, van Huffelen AC, de Vries LS. Postneonatal epilepsy following amplitude-integrated EEG-detected neonatal seizures. *Pediatr Neurol.* 2005;32(4):241-7.
75. Hellstrom-Westas L, Blennow G, Lindroth M, Rosen I, Svenningsen NW. Low risk of seizure recurrence after early withdrawal of antiepileptic treatment in the neonatal period. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;72(2):F97-101.
76. Clancy RR, Legido A. Postnatal epilepsy after EEG-confirmed neonatal seizures. *Epilepsia.* 1991;32(1):69-76.
77. Bowen JR, Paradisis M, Shah D. 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):538-44.
78. Olischar M, Klebermass K, Kuhle S et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks' gestational age. *Pediatrics.* 2004;113(1 Pt 1):e61-6.
79. Pichler G, Cheung PY, Aziz K, Urlesberger B, Schmolzer GM. How to Monitor the Brain during Immediate Neonatal Transition and Resuscitation? A Systematic Qualitative Review of the Literature. *Neonatology.* 2014;105(3):205-10.
80. Hyttel-Sorensen S, Austin T, van Bel F et al. A phase II randomized clinical trial on cerebral near-infrared spectroscopy plus a treatment guideline versus treatment as usual for extremely preterm infants during the first three days of life (SafeBoosC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14(120).
81. Olischar M, Klebermass K, Hengl B et al. Cerebrospinal fluid drainage in

posthaemorrhagic ventricular dilatation leads to improvement in amplitude-integrated electroencephalographic activity. *Acta Paediatr.* 2009;98(6):1002-9.

82. van den Berg E, Lemmers PM, Toet MC, Klaessens JH, van Bel F. Effect of the "InSurE" procedure on cerebral oxygenation and electrical brain activity of the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(1):F53-8.

83. Pichler G, Urlesberger B, Muller W. Impact of bradycardia on cerebral oxygenation and cerebral blood volume during apnoea in preterm infants. *Physiol Meas.* 2003;24(3):671-80.

84. Hagmann CF, Robertson NJ, Azzopardi D. Artifacts on electroencephalograms may influence the amplitude-integrated EEG classification: a qualitative analysis in neonatal encephalopathy. *Pediatrics.* 2006;118(6):2552-4.

