

Diplomarbeit

Untersuchung des Zusammenhangs zwischen neuronaler Aktivität, kardiovaskulären Schwankungen und zerebraler Gewebeoxygenierung an Frühgeborenen

Andreas Hausecker



Technische Universität Graz

Institut für Semantische Datenanalyse / Knowledge Discovery

Krenngasse 37/IV

8010 Graz

Begutachter

Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Gert Pfurtscheller

Betreuer

Dipl.-Ing. Günther Bauernfeind

Graz, April 2010

Danksagung

Als Erstes möchte ich mich bei meiner Mutter Erna Hausecker und meinem Bruder Michael Hausecker samt seiner Familie bedanken. Sie haben mir stets Rückhalt und Unterstützung während meines gesamten Bildungsweges gegeben. Ohne Ihre Unterstützung wäre es mir nicht möglich gewesen, mein Studium zu einem guten Abschluss zu bringen.

Herzlichen Dank an das Institut für semantische Datenanalyse/Knowledge Discovery und all Denen die mir bei der Erstellung dieser Arbeit geholfen haben. Insbesondere Univ.-Prof. Dipl. -Ing. Dr. techn. Gert Pfurtscheller und meinem Betreuer Dipl. Ing. Günther Bauernfeind, der mir immer, wenn es von Nöten war, mit konstruktiven Anregungen und Hilfestellung zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei Univ. Prof. Dr. med. Bernd Urlesberger und Diplomkrankenschwester Evelyn Ziehenberger von der Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde der Klinischen Abteilung für Neonatologie für die hervorragende Zusammenarbeit und die Bereitstellung der benötigten Messdaten bedanken.

Auch meinen Kommilitonen möchte ich hiermit recht herzlich danken. Besonders hervorheben möchte ich meine Kollegen und Freunde Dipl. Ing. Andreas Fischer, Christian Pein, Andreas Schierz und Dipl. Ing. Michael Stadtschnitzer mit denen ich den Großteil meines Studiums zusammen absolviert habe.

Kurzfassung

Die kontinuierliche und simultane Aufzeichnung des Elektroenzephalogramms (EEG) und der Herzrate (HR) kann bei Risikofrühgeborenen wichtige Informationen über den Zustand des zentralen Nervensystems geben. Die Frühgeborenen zeigen dabei im Schlafstadium „quiet sleep“ (QS) nicht nur ein diskontinuierliches „slow wave“-EEG-Muster, sondern auch Phasen von einer niedrigen Herzratenvariabilität (HRV).

Es wurde bereits gezeigt, dass ein Zusammenhang zwischen langsamen Oszillationen in der Gewebeoxygenierung und diskontinuierlicher EEG-Aktivität besteht. Ebenso ist bekannt, dass sich die HR erhöht, wenn diskontinuierliche „slow wave“-Muster im EEG auftreten. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde erstmals der zeitliche Zusammenhang zwischen diskontinuierlichen „slow wave“-EEG-Mustern, langsamen HR Änderungen und Oszillationen in der Gewebeoxygenierung untersucht. Ermöglicht wurde diese Untersuchung durch die simultane Ableitung von EEG und Elektrokardiogramm (EKG) Signalen und die gleichzeitige Registrierung der Gewebeoxygenierung mit Hilfe der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS).

Des Weiteren wurde eine bereits vorhandene semiautomatische Auswertesoftware zur Untersuchung von EEG und HR Änderungen, für die Analyse der zerebralen Gewebeoxygenierung erweitert. Damit können Kopplungen zwischen der zerebralen Gewebeoxygenierung, der HR sowie dem Auftreten von EEG-Bursts untersucht werden.

Die Aufzeichnung der physiologischen Signale wurde bei 14 Frühgeborenen an der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde in Graz durchgeführt.

Schlüsselwörter:

Elektroenzephalogramm (EEG), Herzratenvariabilität (HRV), Herzrate (HR), Nahinfrarotspektroskopie (NIRS), „quiet sleep“ (QS)

Abstract

The continuous and simultaneous recording of the electroencephalogram (EEG) and heart rate (HR) can give important information about the condition of the central nervous system from preterm infants with a high mortality risk. During a „quiet sleep“ (QS) period infants show a discontinuous EEG pattern („slow wave“) and also a low heart rate variability (HRV).

A relationship between discontinuous EEG activity and slow tissue oxygenation oscillations was shown in the past. Furthermore, that the HR increases when a discontinuous pattern is present in the EEG. In this thesis, the relationship among this discontinuous EEG pattern, slow HR changes, and tissue oxygenation oscillations was studied for the first time. The simultaneous recording of the EEG, electrocardiogram (ECG), and the detection of the tissue oxygenation allows this investigation.

Furthermore also an upgrade was made of an existent semiautomatic data evaluation software for synchronous EEG and HR patterns to study the cerebral tissue oxygenation simultaneous with HR pattern and EEG-Signals.

The data recording of the 14 preterm infants was done by the Clinical Division of Neonatology at the University Hospital for Child and Youth Medicine.

Keywords:

electroencephalogram (EEG), heart rate variability (HRV), heart rate (HR), near infrared spectroscopy (NIRS), quiet sleep (QS)

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Frühgeborene	1
1.2	Elektroenzephalogramm (EEG)	3
1.3	Herzrate und Herzratenvariabilität	5
1.4	Nahinfrarotspektroskopie	7
1.5	Ziel der vorliegenden Arbeit	10
2	Methoden	11
2.1	Klinische Merkmale der 14 Frühgeborenen	11
2.2	Überblick der Datenverarbeitung	12
2.3	Datenaufzeichnung	13
2.4	Erkennen der Schlafphase QS	16
2.4.1	Erzeugen des amplitudenintegrierten EEGs	18
2.4.2	Berechnen der Herzrate (HR) und der Herzratenvariabilität (HRV)	18
2.5	Datenverarbeitung in g.BSanalyze	18
2.5.1	Rohdaten in g.BSanalyze anzeigen	19
2.5.2	Erzeugen des Hjorth-Signals unter g.BSanalyze	19
2.5.3	Speichern der Herzrate im Datenobjekt	20
2.6	Mittlung der Signalsegmente	21
2.6.1	Darstellung der gemittelten Signalsegmente	26
2.6.2	Speichern der Ergebnisse	29
2.6.3	Statistische Analyse	29
3	Ergebnisse	30
3.1	Resultate der EEG Mittlung	30
3.2	Resultate der HR Mittlung	31
3.3	Resultate der NIRS-Messungen	34
3.3.1	Individuelle Ergebnisse	34
3.3.2	Mittleres Ergebnis aller untersuchten Frühgeborenen	39
4	Diskussion	42
4.1	Burst-Detektion	42
4.2	Herzraten-Änderung	42
4.3	Oxygenierungs-Änderung	43
4.4	Zusammenfassung	44

Literaturverzeichnis	46
-----------------------------	-----------

A Anhang	50
-----------------	-----------

Tabellenverzeichnis

1	klinische Charakteristika der Frühgeborenen	12
2	Ergebnisse der EEG-Analyse	31
3	Ergebnisse der HR Analyse	32
4	Ergebnisse der NIRS-Analyse für HbO ₂	34
5	Ergebnisse der NIRS-Analyse für Hb	36

Abbildungsverzeichnis

1	EEG-Muster abhängig von Vigilanzstadium und Konzeptionsalter	4
2	Typisches Leistungsspektrum der HRV	7
3	Absorptionsspektren unterschiedlicher Chromophore	8
4	Weg eines Photons durch Gewebe	9
5	Schema der Datenverarbeitung	13
6	Messdaten Aufzeichnung in der NICU	14
7	Internationales 10-20 System	16
8	Selektion des „quiet sleep“	17
9	Automatisch berechnete Hjorth-Aktivität in g.BSanalyse	20
10	Überblick der Mittelung	22
11	Graphical user interface für die additive Mittelung	23
12	NIRS-Signal mit $f_s=512$ Hz (links) und nach dem downsampling (rechts)	24
13	NIRS Datenreduktion	25
14	Darstellung des Hb Signals nach der Analyse	26
15	Darstellung des HbO ₂ Signals nach der Analyse	27
16	Darstellung der Ergebnisse	28
17	EEG und HR gemittelt über alle Frühgeborene	33
18	EEG und HR gemittelt über 15 Frühgeborene	33
19	Individuelle NIRS-Signale der Frühgeborenen Nr. 1 bis Nr. 7	37
20	Individuelle NIRS-Signale der Frühgeborenen Nr. 8 bis Nr. 14	38
21	Hb und HbO ₂ über alle Frühgeborene gemittelt	40
22	Hb und HbO ₂ Schwankungen aus Roche-Labarbe et al. [26]	40
23	Newman-Keuls Ergebnisse	41
24	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 1	50
25	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 2	51
26	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 3	52
27	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 4	53
28	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 5	54
29	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 6	55
30	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 7	56
31	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 8	57
32	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 9	58
33	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 10	59

34	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 11	60
35	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 12	61
36	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 13	62
37	Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 14	63
38	Ergebnis der Verifikation	64
39	Ergebnis der Verifikation	65

Liste der Abkürzungen

ANOVA	Varianzanalyse („analysis of variance“)
aEEG	amplitudenintegriertes EEG
AM	„activite moyenne“
AS	aktiver Schlaf
AvO	Matlab-Struktur („average object“)
CA	Konzeptionsalter („conceptional age“)
DPF	Differenzieller Weglängenfaktor („differential pathlength factor“)
EEG	Elektroenzephalogramm
EDF	european data format
EOG	Elektrookulogramm
GA	Gestationsalter („gestational age“)
GUI	Graphische Benutzeroberfläche („graphical user interface“)
Hb	deoxygeniertes Hämoglobin
HbO₂	oxygeniertes Hämoglobin
HbT	total Hämoglobin
HR	Herzrate
HRV	Herzratenvariabilität
IRDS	Atemnotsyndroms von Neugeborenen („infant respiratory distress syndrome“)
NICU	Intensivstation für Frühgeborene („neonatal intensive care unit“)
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
OD	optische Dichte oder Absorption
P_C_S	Datenobjekt erzeugt von der Software g.Bsanalyze
QS	ruhiger Schlaf („quiet sleep“)
Rslt	Matlab-Struktur („result“)
SFD	„small for date“
SSW	Schwangerschaftswoche
TA	„trace alternant“
TD	„trace discontinue“
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert

1 Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich, unter Verwendung einer semiautomatischen Auswertesoftware, mit dem synchronen Verhalten von EEG-, Herzraten-Mustern und der Gewebeatmung im zentralen Nervensystem von Frühgeborenen. Die notwendigen physiologischen Parameter wurden im Rahmen einer Laboruntersuchung, während die Kinder schliefen, erhoben. In den sogenannten „ruhigen Schlaf-Phasen“ („quiet sleep“, QS) werden die Herzrate (HR), das EEG und die Konzentrationsänderung von oxygeniertem (HbO₂), deoxygeniertem (Hb) und totalem Hämoglobin (HbT) auf synchrone wiederkehrende Muster untersucht.

1.1 Frühgeborene

Laut der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) [32] spricht man von einer Frühgeburt wenn das Neugeborene im Zeitraum zwischen der vollendeten 28. und der vollendeten 36. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren wird. Von einem Neugeborenen mit extremer Unreife spricht man wenn das Kind vor der vollendeten 28. SSW zur Welt kommt.

Frühgeborene werden auch bezüglich ihres Geburtsgewichtes in 2 Gruppen unterteilt.

- „Neugeborenes mit extrem niedrigem Geburtsgewicht (999 Gramm oder weniger)“
- „Neugeborenes mit sonstigem niedrigem Geburtsgewicht (1.000 bis 2.499 Gramm)“

Heute haben Frühgeborene ab der vollendeten 24. SSW reelle Überlebenschancen. Diese Tatsache konnte nur durch die großen Fortschritte in der Betreuung von Schwangeren, der Intensivpflege von Neugeborenen und der Geburtshilfe erreicht werden [25]. Die Mortalitätsrate sinkt rasch wenn die zwei wesentlichen Faktoren, Reife und Gewicht, zunehmen.

In Österreich betrug im Jahr 2007 die Frühgeburtenrate 11,7% [16]. Eine Vielzahl an Faktoren unter anderem Schwangerschaftsabbrüche, vorausgegangene Früh- bzw. Fehlgeburten, Infektionen der Geburtswege oder Plazentainsuffizienz können zu einer Frühgeburt führen. Komplikationen vonseiten des Ungeborenen wie z. B. eine verzögerte Entwicklung, Infektionen oder Fehlbildungen können weitere Ursachen für eine Frühgeburt sein.

Ebenfalls erhöhen chronische Erkrankungen der Mutter wie Diabetes mellitus oder Nierenerkrankungen sowie gesundheitsschädliche Lebensgewohnheiten (Konsum von Nikotin,

1 Einleitung

Alkohol und Drogen) oder Depressionen das Risiko einer Frühgeburt [4]. Auch bei Mehrlingsgeburten ist verstärkt mit einer Frühgeburt zu rechnen [5].

Frühgeburten sollten, wenn möglich, in einem Perinatalzentrum erfolgen, denn hier ist eine optimale Versorgung für das Frühgeborene gewährleistet. Zum einen wird dem Kind ein belastender Transport nach der Geburt erspart, zum anderen steht ein Team aus Kinderärzten und Kinderkrankenschwestern bereit, um dem Kind die bestmögliche individuelle Versorgung zu gewährleisten.

In der Kinderklinik werden die noch nicht zur Gänze ausgebildeten Körperfunktionen der Frühgeborenen überwacht und gezielt unterstützt. Der Pflegeaufwand ist individuell und hängt stark vom Reifegrad des Kindes ab [12]. Im Vordergrund steht die Überwachung der Körpertemperatur, der Atmung und des Kreislaufes der Frühgeborenen.

Aufgrund der Tatsache, dass das Atem- bzw. Kreislaufzentrum bei Frühgeborenen noch nicht zur Gänze entwickelt ist, kann es zu Atempausen kommen [1]. Diese Atempausen können häufig durch kutane Reize (z. B. leichtes Reiben des Thorax) oder mit atemstimulierenden Medikamenten (z. B. Coffeinzitrat) behoben werden [12].

Häufig werden Frühgeborene mit einem Körpergewicht von weniger als 1000g künstlich beatmet, da die Lunge bei diesem Körpergewicht oft noch sehr unreif ist [8]. Die Beatmung ist notwendig, weil in der Lunge Surfactant, eine Lungenoberfläche stabilisierende Substanz, noch nicht im ausreichend Maß gebildet wird. Diese kann jedoch bei Bedarf über einen Endotrachealtubus medikamentös direkt in die Lunge verabreicht werden. Bei größeren, robusteren Frühgeborenen genügt häufig nur eine Sauerstoffbrille bzw. ist es ausreichend, den Inkubator (Brutkasten) zusätzlich mit Sauerstoff anzureichern.

Das Neugeborene reagiert sehr sensibel auf Blutdruckschwankungen. Aufgrund der unreifen Gefäße und der nicht zur Gänze ausgebildeten Kreislaufregulation führt eine Blutdruckerhöhung sofort zu einem erhöhten Druck im Gehirn. Dies kann ein Reißen von Kapillargefäßen im Gehirn zur Folge haben, sodass es zu einer Gehirnblutung kommen kann [12]. Die Prävention einer solchen Blutung gehört zu den wichtigsten Aspekten in der Pflege, da diese einen entscheidenden Einfluss auf die neurologische Entwicklung des Frühgeborenen haben.

In den letzten Jahren wurde verstärkt die individuelle Pflege forciert. Das bedeutet, dass alle Körperfunktionen, die das Frühgeborene bereits selbstständig bewältigen bzw. steuern kann, nur mehr unterstützt werden, wenn es medizinisch erforderlich ist. Ein Beispiel dafür ist, dass die Pflegemaßnahmen gebündelt werden, damit das Neugeborene einen regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus entwickeln kann.

Besonderes Augenmerk ist hierbei auf Reize von Außen zu legen. Reizüberflutung des Neugeborenen führt zu Stress, der durch relativ einfache Maßnahmen (Abdunkeln des Inkubators, geringer Geräuschpegel auf der Station, usw.) reduziert werden kann. Dadurch eröffnen sich den Frühgeborenen lange Ruhephasen, die diese zur Selbstregulation nutzen können.

1.2 Elektroenzephalogramm (EEG)

Ein fundierter Befund des EEGs von Frühgeborenen ist nicht einfach zu erstellen, da das Gehirn in den letzten SSW eine enorme Reifung durchmacht. Diese Entwicklung müssen die Frühgeborenen im postnatalen Zustand ebenso durchschreiten. Dadurch ergeben sich sehr unterschiedliche EEG-Muster, die sehr vom Alter des Frühgeborenen abhängen, aber völlig normal sind. Das EEG ist eine wichtige Methode, um den Reifegrad des zentralen Nervensystems zu beurteilen. Es wird auch zur Diagnose von neurologischen Schäden, Anfallsaktivitäten und zur frühen Prognoseeinschätzung für Frühgeborene herangezogen.

Für den EEG-Befund ist entscheidend, in welchem Vigilanzstadium (wach oder schlafend) sich das Frühgeborene befindet und die Reife des Kindes, gemessen am Konzeptionsalter. Das Konzeptionsalter („conceptional age“, CA), gerechnet in Wochen, ist um 2 Wochen geringer als das Gestationsalter („gestational age“, GA). Bestimmt wird das GA wie folgt:

„Zeit gerechnet vom 1. Tag der letzten normalen Periode. Normal sind ca. 280 Tage. Rechnerische und klinische Bestimmungen des Gestationsalters haben eine Treffsicherheit von je ± 2 Wochen [19].“

Die Bewusstseinszustände lassen sich mit fortschreitendem Alter besser anhand der EEG-Muster zuordnen. Ab einem GA von 39 Wochen lassen sich die Bewusstseinszustände wie

1 Einleitung

- wach („wakefulness“)
- aktiver Schlaf („active sleep“, AS)
- ruhiger Schlaf („quiet sleep“, QS)

anhand des aufgezeichneten EEG-Musters definieren [28].

Bei einem CA bis zur 30. Woche unterscheidet sich das EEG zwischen wachem und schlafendem Bewusstseinszustand kaum. Es ist weitgehend geprägt durch eine diskontinuierliche hirnelektrische Aktivität („tracé discontinue“, TD). Die Dauer der Aktivität, im folgenden Bursts genannt, bestehen aus unregelmäßigen Wellen mit einer Amplitude von bis zu $300\mu V$ [28].

Der Bereich zwischen den EEG-Bursts, im folgenden Interburstintervall genannt, erreicht bei einer Standardableitung einen Spannungswert von weniger als $25\mu V$. Spontane Zustandsänderungen bewirken keine qualitative Änderung der Diskontinuität.

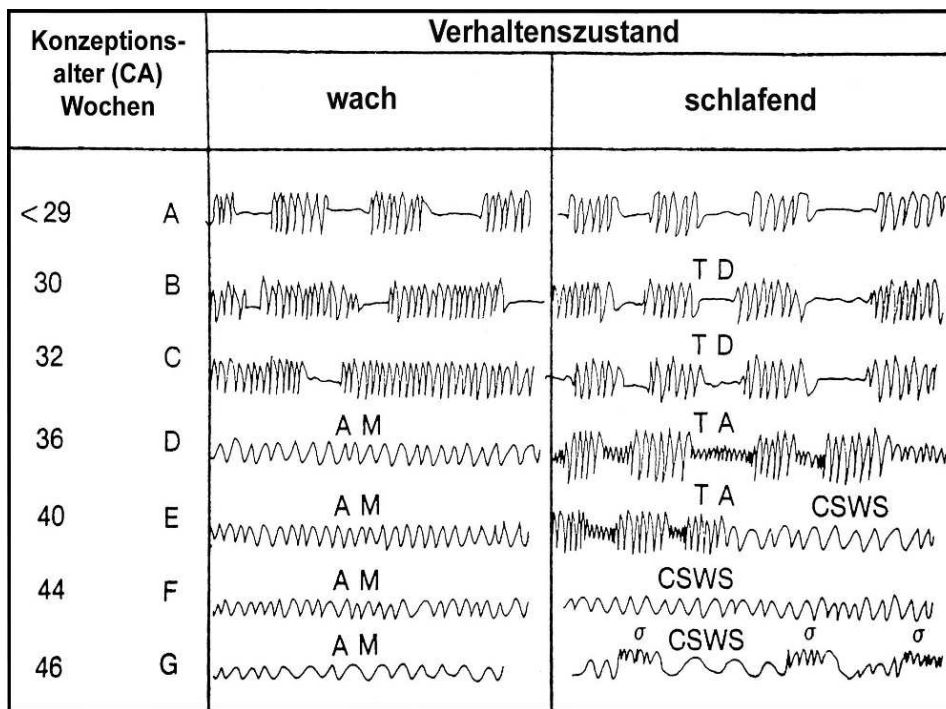


Abbildung 1 – EEG-Muster abhängig von Vigilanzstadium und Konzeptionsalter [5]

TD „tracé discontinue“

TA „tracé alternant“

AM „activité moyenne“

CSWS „continuous slow wave sleep“

σ Schlafspindeln

1 Einleitung

Ab einem CA von 30 Wochen können in den Wachphasen im EEG über mehrere Minuten kontinuierliche hirnelektrische Aktivitäten auftreten. In den Wachphasen oder aktiven Schlafperioden dominiert das kontinuierliche EEG über das Diskontinuierliche. Gesunde Frühgeborene ab einem CA von 32 Wochen sind bereits zu kontinuierlicher und anhaltender EEG-Aktivitäten imstande (siehe Abbildung 1).

Hat das Frühgeborene das Alter von CA 36 Wochen erreicht, wird der TD von „tracé alternant“ (TA) abgelöst. Die Interburstintervalle sind nicht mehr so ausgesprochen flach, sondern zeigen Wellen mit gleicher Frequenz wie die Bursts jedoch mit geringerer Amplitude. Der TA ist jedoch nur in der QS-Phase und bis zum CA 40 Wochen in der EEG-Ableitung sichtbar.

Die Interburstintervalle nehmen proportional zum CA ab [22], bis eine Mischung von TA und „continuous slow wave sleep“ (CSWS) Muster sichtbar ist. Mit zunehmendem Reifegrad verschwindet das TA-Muster vollkommen und wird von dem CSWS-Muster mit zusätzlichen Schlafspindeln (σ) ersetzt.

Im wachen Vigilanzstadium sind nun unregelmäßige kontinuierliche Wellen mit einer Amplitude von $50\mu V$, das sogenannte „activité moyenne“ (AM), zu beobachten.

1.3 Herzrate und Herzratenvariabilität

Neben der EEG-Aufzeichnung geben auch die HR bzw. Herzratenvariabilität (HRV) Aufschluss über den Reifegrad des neurologischen Systems von Frühgeborenen. Bei gesunden Frühgeborenen entwickelt sich das autonome Nervensystem im Zeitraum des CA von der 31. bis zur 38. Woche [29].

Das Vigilanzstadium spiegelt sich in der HR wieder. Im aktiven Schlaf (AS) und Wachzustand ist die HRV, und eventuell auch die HR, gegenüber dem QS erhöht [30]. Völliger Ruhezustand, keine körperliche Aktivität und regelmäßige Atmung sind markante Verhaltensparameter des QS. Der AS ist bei Frühgeborenen gekennzeichnet durch Bewegungen und eine unregelmäßige Atmung [10].

Die HRV ist ein nichtinvasiv gemessener Indikator für das autonome Nervensystem und gibt Aufschluss über die Ausgewogenheit der sympathischen und parasympathischen Aktivität. Im QS ist die HRV im Allgemeinen niedrig, jedoch steigt sie mit zunehmen-

1 Einleitung

dem Alter an. Viele verschiedene physiologische Parameter wie Körpertemperatur- und Blutdruckregelung, Faktoren wie Reifegrad, Atmung, verabreichte Medikamente, GA, Aktivität des Kortex und des Hirnstammes, und der Bewusstseinszustand beeinflussen die Variabilität der Herzrate [27].

Ebenso wie das EEG unterscheiden sich die Muster der HR und HRV zwischen termin-gerechten, gesund geborenen Kindern von den zu früh geborenen. Deshalb ist es wichtig, zwischen diesen Gruppen zu unterscheiden. Frühgeborene weisen im QS eine höhere Herzrate auf. Einen wesentlichen Einfluss auf die HRV hat auch die Lage des Frühgeborenen. In Bauchlage werden bei Säuglingen eine höhere Herzrate und eine niedrigere Variabilität registriert verglichen mit der Rückenlage [6].

Die Aussagekraft im Bezug auf Diagnose und Prognose wird durch die Abhängigkeit von psychischen Einflüssen und der großen individuellen Unterschiede der Frühgeborenen stark begrenzt. Aber auch Extrasystolen beeinflussen die errechneten Parameter (HR, HRV) erheblich. Für die R-Zackendetektion im EKG sind Korrekturalgorithmen entwickelt worden, welche jedoch nur eine bestimmte Anzahl an störenden Artefakten pro Messabschnitt kompensieren können [5].

Eine weitere Schwierigkeit ist es bei der Untersuchung von Säuglingen Signale von ausreichender Dauer und ohne Artefakte zu erfassen.

Mit der Fast-Fourier-Analyse wird die HRV in ihre Frequenzanteile zerlegt, sodass man ein Leistungsspektrum erhält. Das gesamte Spektrum wird in der Literatur in vier Bereiche aufgeteilt.

- **hochfrequenter** Bereich (high frequency, HF) \Rightarrow überwiegend parasympathischer Einfluss
- **niederfrequenter** Bereich (low frequency, LF) \Rightarrow parasympathischer und sympathischer Einfluss
- **sehr niederfrequenter** Bereich (very low frequency, VLF)
- **extrem niederfrequenter** Bereich (ultra low frequency, ULF)

Um eine aussagekräftige Berechnung durchführen zu können, ist eine sorgfältige Wahl der Abtastfrequenz notwendig. Aufgrund des höheren Herzschlages von Frühgeborenen gegenüber Erwachsenen ist eine Genauigkeit von 1ms bei der R-Zackendetektion wünschenswert. Die gewählte Abtastfrequenz von 512 Hz ist für die Analyse ausreichend.

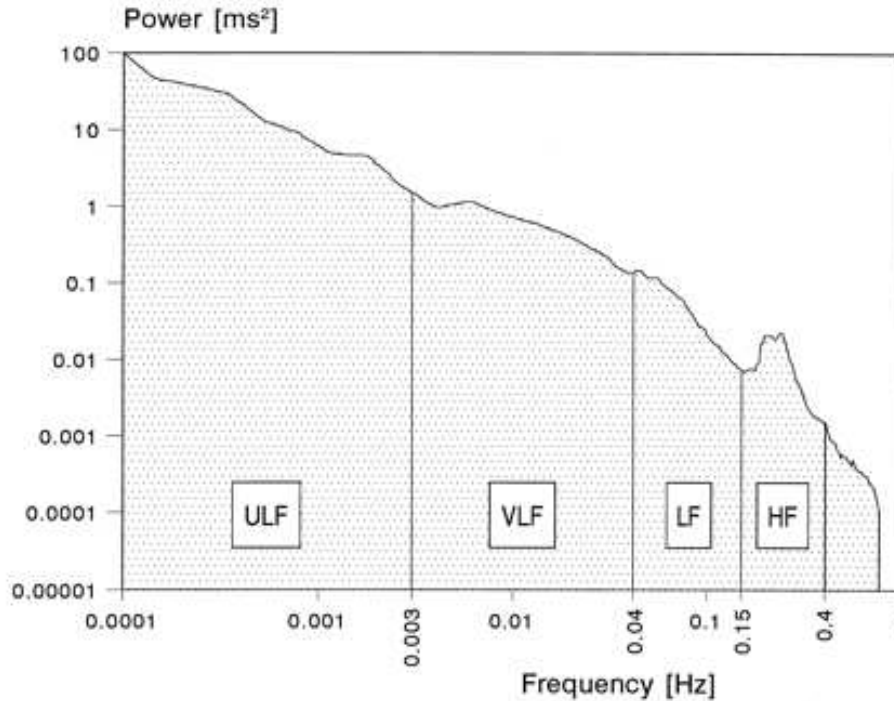


Abbildung 2 – Spektrum der HRV aus [20], HF (high frequency), LF (low frequency), VLF (very low frequency), ULF (ultra low frequency)

Eine zu niedrige Frequenz führt zu Ungenauigkeiten und in weiterer Folge zu einem Informationsverlust (Nyquist-Theorem) bei der R-Zackenerkennung. Dadurch wird das Spektrum der Herzrate erheblich verändert. Um Komponenten des ULF Bereich zu erhalten, muss eine Messung über viele Stunden, vorzugsweise 24h, getätigt werden [20].

1.4 Nahinfrarotspektroskopie

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) ist, ebenso wie das EEG und das EKG, eine nichtinvasive Methode und basiert auf der Interaktion von Licht mit dem zu untersuchenden Gewebe. Jöbss [14] hat gezeigt, dass Licht innerhalb eines bestimmten Wellenlängenbereichs Gewebe mit kleinen Geometrien (z. B. Kopf einer Katze) durchdringen kann. Durch diese Erkenntnis war es möglich, Gewebe auf Konzentrationsänderungen verschiedener Absorber zu untersuchen. Eine Anwendung ist die Untersuchung der Durchblutungsänderung des Kortex.

Besitzt das Licht eine Wellenlänge im Nahinfrarot-Bereich, so können Photonen durch die Schädeldecke bis hin zur grauen Substanz des Kortex eindringen. Zum Großteil be-

1 Einleitung

stehen biologische Gewebe aus einer Vielzahl unterschiedlicher Bestandteilen und sind somit als inhomogene Medien zu bezeichnen. Auch Blut setzt sich aus vielen verschiedenen Inhaltsstoffen zusammen. Jeder dieser Anteile besitzt ein charakteristisches Vermögen Licht zu absorbieren und wird als Chromophor bezeichnet.

Zum Beispiel besitzt das Molekül Hämoglobin abhängig, ob es Sauerstoff gebunden hat oder nicht, ein unterschiedliches Absorptionsspektrum (siehe Abbildung 3). Diese Tatsache macht man sich bei der NIRS zunutze, um Konzentrationsänderungen in Geweben zu bestimmen.

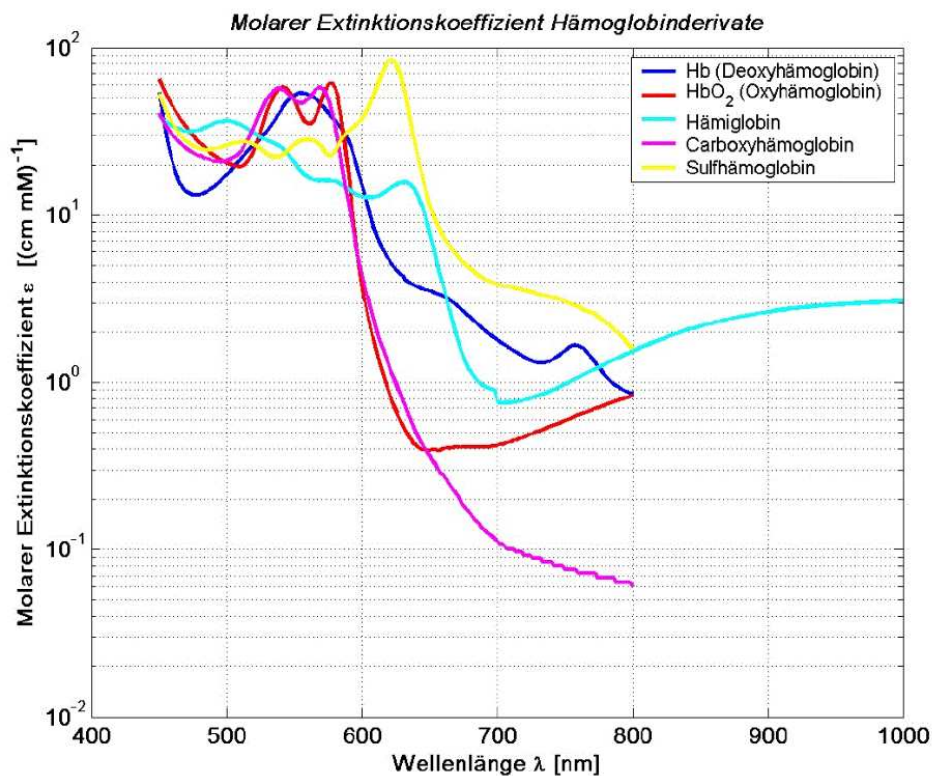


Abbildung 3 – Absorptionsspektren ausgewählter Hämoglobinderivate. Graphik aus [2] übernommen.

Die Photonen unterliegen den physikalischen Gesetzen der Reflexion, Absorption und Streuung. Diese mehrfach gestreuten Photonen durchschreiten einen zufälligen Weg durch das Gewebe. Okada [21] hat gezeigt, dass die Photonen bogenförmig durch das Gewebe verlaufen. Die Distanz zwischen Emitter und Detektor bestimmt die Eindringtiefe der Photonen.

1 Einleitung

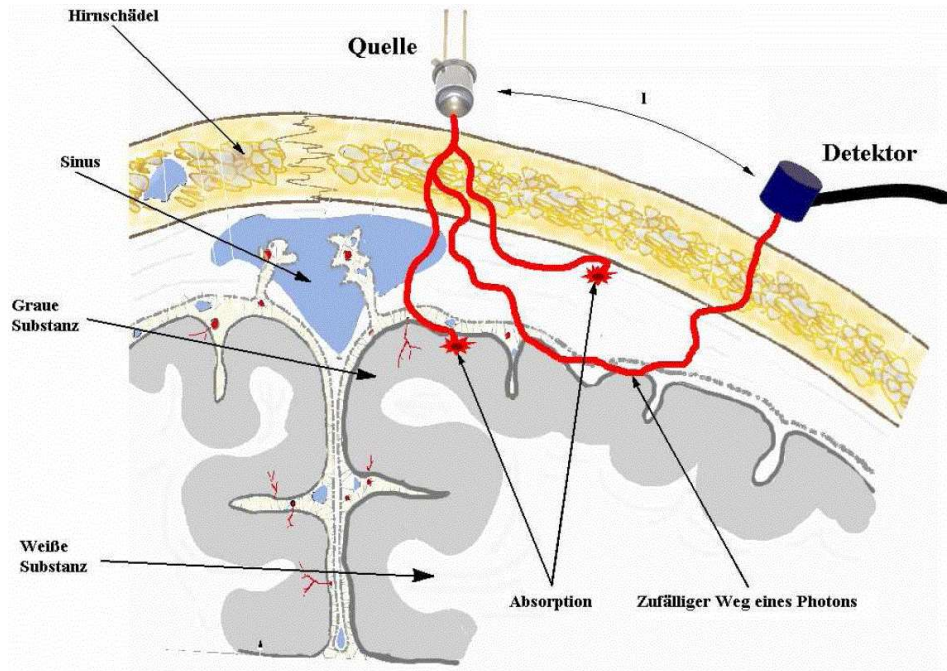


Abbildung 4 – Schematische Darstellung des Weges, der von einem Photon im Gewebe zurückgelegt wird. Graphik aus [2] übernommen.

Das Lambert-Bouguer Gesetz beschreibt die Intensitätsschwächung, die ein Lichtstrahl erfährt wenn er ein absorbierendes Medium durchdringt. Das Lambert-Beer'sche Gesetz stellt den Zusammenhang zwischen Intensitätsschwächung und Konzentration eines gelösten Stoffes her. Somit lässt sich die Konzentration eines absorbierenden Stoffes in einem nicht absorbierenden Stoff bestimmen.

$$I = I_0 \cdot e^{-c \cdot d \cdot \varepsilon} \quad (1)$$

I_0 entspricht der Intensität, die in den Stoff eintritt, I der Intensität, die nach dem Durchtritt gemessen wird, ε wird Absorptionskoeffizient oder der molare Extinktionskoeffizient genannt, d die Dicke des Mediums und c die Konzentration des gelösten Stoffes. Aus der Gleichung (1) ist ersichtlich, dass die Intensität exponentiell mit der Dicke und der Konzentration des Mediums abnimmt. Durch Umformen lässt sich die sogenannte Extinktion A ausdrücken.

$$\ln\left(\frac{I_0}{I}\right) = c \cdot d \cdot \varepsilon = A \quad (2)$$

In der Literatur wird oft der Begriff optische Dichte (OD) oder Absorption für die di-

1 Einleitung

mensionslose Größe A verwendet. Der Absorptionskoeffizient ε ist von der Wellenlänge abhängig und charakteristisch für die jeweilige Substanz (siehe Abbildung 3).

Das Gehirn ist sehr weich und empfindlich, deshalb ist es durch den Hirnschädel, Hirnhäute und den Liquor geschützt. Somit muss das Licht ein inhomogenes Gewebe durchlaufen, wodurch eine Vielzahl an Verlusten hervorgerufen wird. Die Gleichung (2) berücksichtigt keine Verluste, die von Streuung und Reflexion an Grenzflächen hervorgerufen werden. Dazu muss das Lambert-Beer'sche Gesetz angepasst werden [2]. Es ist zu beachten, dass in der Brechung üblicherweise der Zehnerlogarithmus verwendet wird. Diese Tatsache muss auch im Extinktionskoeffizient berücksichtigt werden.

$$\log_{10} \left(\frac{I_0}{I} \right) = \alpha \cdot c \cdot l \cdot x + K = A \quad (3)$$

Dafür wird der dekadische molare Extinktionskoeffizient α eingeführt. Der zurückgelegte Weg der Photonen im Gewebe wird durch die Streuung verlängert. Dafür wird der differentielle Weglängenfaktor (differential pathlength factor, DPF) x eingeführt. Dieser Faktor wird mit dem Abstand l von Emitter und Empfänger des Lichts multipliziert. Schließlich müssen auch noch die Gewebeverluste K als additive Komponente berücksichtigt werden.

In der Gleichung (3) sind jetzt alle Verluste berücksichtigt. Nun ist es aber nicht mehr möglich, absolute Konzentrationen zu bestimmen. Es lassen sich nur noch Konzentrationsänderungen der Chromophore bestimmen.

1.5 Ziel der vorliegenden Arbeit

Das Ziel dieser Diplomarbeit ist es, Kopplungen zwischen der zerebralen Gewebeoxygenierung, der Herzratenänderung und der auftretenden EEG-Bursts an Frühgeborenen zu untersuchen. Um dies zu ermöglichen, muss ein Polygraph (alpha-trace, B.E.S.T. medical systems, Vienna, Austria) mit einem NIRS-System (NIRO 300, Hamamatsu Photonics, Japan) gekoppelt werden.

Eine semiautomatische Auswertesoftware soll, durch die über eine Nahinfrarotspektroskopie gewonnen Signale, erweitert werden. Weiter soll ein Signifikanztest für die Signale der zerebralen Gewebeoxygenierung erarbeitet werden.

2 Methoden

Die Messdaten wurden von der klinischen Abteilung für Neonatologie der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz zur Verfügung gestellt. Mit dem Einverständnis der Eltern wurden gezielt 14 Frühgeborene in einem Schlaflabor untersucht. Diese nichtinvasive Messung wurde unter ständiger Beobachtung einer eigens geschulten Diplomkrankenschwester und unter Berücksichtigung von Alarmgrenzen durchgeführt.

2.1 Klinische Merkmale der 14 Frühgeborenen

Die 14 untersuchten Frühgeborenen mussten den Kriterien wie keine neurologischen Schädigungen und einen weitgehend unauffälligen Aufenthalt in der Intensivstation für Frühgeborene (neonatal intensive care unit, NICU) genügen. Die Frühgeborenen besaßen zum Zeitpunkt der Messung ein mittleres CA von 34,7 Wochen. Wie aus der Tabelle 1 hervor geht betrug das mittlere Geburtsgewicht 1588,2g und das mittlere GA zum Zeitpunkt der Geburt betrug 31,5 Wochen.

Eines der Frühgeborenen musste mit Koffein medikamentös behandelt werden. Weiters wurden zum Zeitpunkt der Datenaufnahme keine Gehirnblutung oder neurologische Defizite diagnostiziert. Ein zu geringes Geburtsgewicht (small for date, SFD) wurde bei einem Frühgeborenen festgestellt. Vier Frühgeborene mussten während der ersten Lebenswochen aufgrund des Atemnotsyndroms von Neugeborenen (infant respiratory distress syndrome, IRDS) beatmet werden. Zum Zeitpunkt der Messung erhielt kein Frühgeborenes zusätzlichen Sauerstoff.

2 Methoden

FG Nr.	Geburtsgewicht (g)	GA (Wochen)	Alter (Tage)	Geschlecht M/W	Diagnose & Anmerkungen	Koffein j / n
1	1780	33	11	W	Zw. 2	n
2	1800	33	13	W	Zw. 1	n
3	1670	33,4	11	M	Dr. 3	n
4	1160	28,4	59	M	Apnoesyndrom, Zw.2, IRDS 2/3	n
5	1830	32,9	17	W	Zw.2	n
6	1800	32,9	23	M	Hypospadie 2, Zw.2	n
7	1700	31	22	M	-	n
8	1560	32,1	15	M	SFD	n
9	1800	32,4	13	W	Apnoesyndrom, Hyperbilirubinämie	n
10	1555	30,6	21	W	Zw.2,	n
11	1390	30,1	31	W	IRDS 1, Zw.1	n
12	1330	30,1	27	M	Zw.2	n
13	1390	30,4	25	W	IRDS 1/2, Zw.2	n
14	1470	30,4	21	M	IRDS 2, Zw.1	j
\bar{x}	1588,2	31,5	22,1			
Min	1160,0	28,4	11			
Max	1830,0	33,4	59			
SD	213,7	1,5	12,2			

Tabelle 1 – Klinische Charakteristika der für jedes Frögeborene (FG) mit Geburtsgewicht, Gestationsalter (GA), Alter in Tagen zum Zeitpunkt der Messung, klinische Diagnosen und Koffein Medikation. Die Abkürzung Zw. 1 bedeutet erster Zwilling und analog dazu Dr. 3 dritter Drilling.

2.2 Überblick der Datenverarbeitung

Die Datenaufzeichnung an der NICU liefert einen „European Data Format“ (EDF) Datensatz, in dem 19 Kanäle über ca. 3 h mit 512 Hz aufgezeichnet wurden. Im nächsten Schritt folgt eine Auswahl der interessanten Kanäle. Um den Datensatz zeitlich zu verkürzen und den Speicherbedarf zu verringern. Die gewählten Kanäle mit der entsprechenden Dauer werden als „Matlab-File“ (*.mat) gespeichert.

Danach werden in dem Softwareprodukt g.BSanalyse die HR aus dem EKG-Signal und der Hjorth-Aktivität aus einem EEG-Kanal berechnet. Diese Daten sind für die Analyse notwendig. Schließlich wird die Analyse der NIRS-Signale Hb, HbO₂ und der berechneten HR durchgeführt. Hierfür werden synchrone Mittelungen von Datensegmenten einer

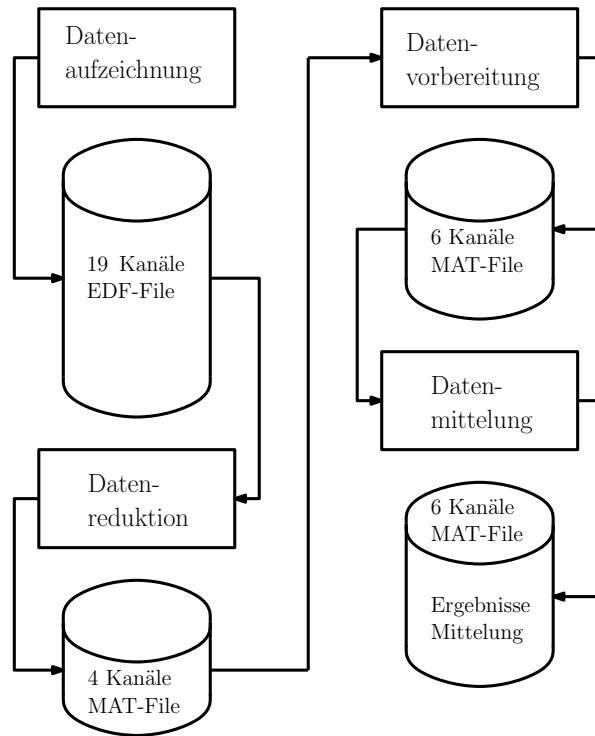


Abbildung 5 – Schematische Darstellung der Durchgeführten Datenverarbeitung von der Aufzeichnung der Daten in der NICU bis zu der Speicherung der Analyseergebnisse

bestimmten Zeitspanne durchgeführt und die Ergebnisse dargestellt (siehe Abbildung 5).

2.3 Datenaufzeichnung

Die Datenaufzeichnung (siehe Abbildung 6) wurde während eines ungestörten Schlafes, immer nach der Fütterung am Vormittag, durchgeführt. Alle Frühgeborenen schliefen auf dem Rücken in einem Wärmebett (Babytherm 8000, Drägerwerk AG, Lübeck, Germany). Zur Speicherung aller gemessenen Kanäle wurde der „multichannel polysomnograph“ (alpha-trace, B.E.S.T. medical systems, Vienna, Austria), im folgenden Text kurz Polygraph genannt, verwendet.

2 Methoden

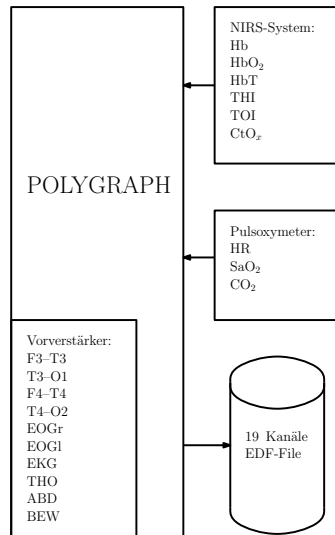


Abbildung 6 – Aufzeichnung der physiologischen Signale und Parameter mit dem Polygraph alpha-trace in der NICU.

Mit dem Polygraphen wurden folgende 19 Kanäle aufgezeichnet:

Kanal Nr. Aufgezeichnetes Signal

Kanal 1	F3–T3	EEG-Ableitung
Kanal 2	T3–O1	EEG-Ableitung
Kanal 3	F4–T4	EEG-Ableitung
Kanal 4	T4–O2	EEG-Ableitung
Kanal 5	EOGR	Elektrookulogramm Ableitung rechts
Kanal 6	EOGL	Elektrookulogramm Ableitung links
Kanal 7	THO	Atembewegung Thorax (Aktimeter)
Kanal 8	ABD	Atembewegung Abdomen (Aktimeter)
Kanal 9	CAP	endexpiratorische CO ₂ Konzentration
Kanal 10	EKG	Elektrokardiogramm
Kanal 11	HR	Herzrate
Kanal 12	SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
Kanal 13	Hb	deoxigeniertes Hämoglobin
Kanal 14	HbO ₂	oxygeniertes Hämoglobin
Kanal 15	HbT	total Hämoglobin
Kanal 16	CtO _x	Cytochrom-c-Oxidase
Kanal 17	TOI	regionale Gewebs-Sättigung („tissue oxygen index“)
Kanal 18	THI	regionale Hämoglobin-Sättigung („tissue haemoglobin index“)
Kanal 19	BEW	Bewegungssignal (Aktimeter)

2 Methoden

Elektrookulogramm (EOG), Elektrokardiogramm (EKG) und EEG. Alle wurden mit einer Abtastrate von 512 Hz aufgezeichnet.

Die Herzrate wurde mit dem Pulsoxymeter (COSMO, Respiromics Novamatrix Inc., PA, USA) gemessen. Hierfür wurde ein Infrarot Pulsoxymeter für Neugeborene verwendet. Der Messsensor wurde an der rechten Hand befestigt.

Die Sauerstoffsättigung wurde mit demselben Gerät wie die Herzrate über ein Intervall von 8s bestimmt. Die expiratorische CO₂ Konzentration wurde über 10s gemittelt. Für die Kapnographie wurde eine Nasenkanüle (Nasenbrille) für Säuglinge (Salter Labs, CA, USA) an den Nasenlöchern der Frühgeborenen platziert und mit dem Pulsoxymeter verbunden.

Die Atemtätigkeit wurde mit 2 Piezogurten (Pro Tech, USA) gemessen. Um eine separate Messung von Expiration und Inspiration zu ermöglichen, wurde an der Stelle der größten Änderung je ein Piezogurt an Thorax und Abdomen angebracht.

Am rechten Fuß wurden die Körperbewegungen mithilfe eines piezoelektrischen Bewegungssensors gemessen. Es wurde auch eine Videoaufzeichnung über die gesamte Untersuchung des Frühgeborenen erstellt.

Die EEG-Kanäle wurden nach dem internationalen 10-20 Elektrodensystem [13] angebracht.

Die NIRS-Messung wurde mit dem Gerät NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu City, Japan) durchgeführt. Die Optroden wurden unter der EEG-Ableitung F3-T3 im Bereich von Fp1 und F7 angebracht. Emitter- und Empfängeroptroden wurden in einem handelsüblichen nicht transparenten Optrodenhalter (Probe Holder S: A7928, Hamamatsu Photonics, Hamamatsu City, Japan) fixiert um einen konstanten Abstand von 4cm zwischen Empfänger und Lichtquelle zu garantieren. Zusätzlich schützt der Optrodenhalter die Sensoren vor Streulicht. Ein Differenzieller Weglängenfaktor („differential pathlength factor“) von 3,85 und eine Abtastrate von 2 Hz wurden am NIRO eingestellt. Nach ersten Testmessungen wurde entschieden, dass nur ein NIRS-Kanal abgeleitet werden soll. Grund dafür ist der kleine Kopf der Frühgeborenen und der daraus resultierende Platzmangel.

Die aufgezeichneten Messdaten können am Polygraph als EDF Datensatz gespeichert

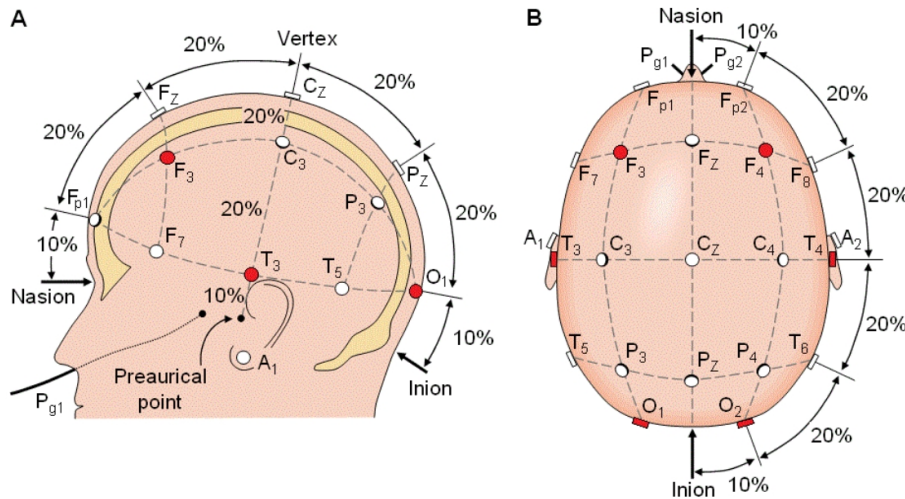


Abbildung 7 – Elektroden Platzierung nach dem internationalen 10-20 System [13]. Die rot eingefärbten Positionen entsprechen den in der EEG-Ableitung verwendeten Positionen. Abgeändert aus [5].

werden. Hierfür wurde am Polygraph in Absprache mit der Diplomkrankenschwester, welche die Messungen durchführte, ein für unsere Zwecke angepasstes Messprotokoll angelegt. Dies ist notwendig um die Daten später mit dem Softwareprodukt Matlab (Matlab[®], The MathWorks Inc., MA, USA) bearbeiten zu können. Die EEG-Gold-Elektroden wurden so platziert um vier Ableitungen (F3–T3, T3–O1, F4–T4, T4–O2) bipolar messen zu können [13]. Im EDF-Datensatz wurden nur die Messdaten aller Kanäle gespeichert.

2.4 Erkennen der Schlafphase QS

Aufgrund der Vielzahl an Kanälen, der Abtastrate von 512 Hz und der langen Datenaufzeichnung von bis zu drei Stunden, sind die Messdatensätze sehr groß. Die EDF-Datensätze können nur mit einem PC, der über einen entsprechend großen Arbeitsspeicher verfügt, in Matlab eingelesen werden.

Um die Dauer bzw. die Rechendauer der Auswertung zu minimieren, ist es sinnvoll nur die Tiefschlafphasen in der später erklärten Auswertung zu betrachten. Unter anderem sind QS-Phasen durch ruhige und regelmäßige Atmung, Bewegungslosigkeit und einer diskontinuierlichen EEG-Kortexaktivität (TA, siehe Abbildung 1) definiert. Die QS-Phase repräsentiert sich durch eine Zunahme der Amplitude des amplitudenintegrierten EEGs (aEEG) und einer Abnahme der HRV.

2 Methoden

Für diesen Zweck kann das Matlab-Skript *cut_duration_of_raw_Data.m* verwendet werden. Dieses ermöglicht dem Anwender einen beliebigen Zeitbereich aus den aufgezeichneten Daten (Datenformat EDF) auszuschneiden und zu speichern. Weiters kann der Anwender entscheiden, ob er alle 19 Kanäle oder nur eine bestimmte Auswahl an Kanälen in Form eines Matlab-Files speichern möchte. Gibt der Anwender alle benötigten Daten im oben genannten Skript an und führt er dieses aus, so erscheint eine Darstellung der Daten gemäß Abbildung 8. Der zuvor vom Anwender angegeben Zeitbereich wird nach dem Ausführen des Skripts als schwarz strichliertes Rechteck in den aEEG-Daten dargestellt. Dieses Rechteck soll den zu untersuchenden Zeitbereich symbolisieren, der aus den gewählten Kanälen ausgeschnitten wurde.

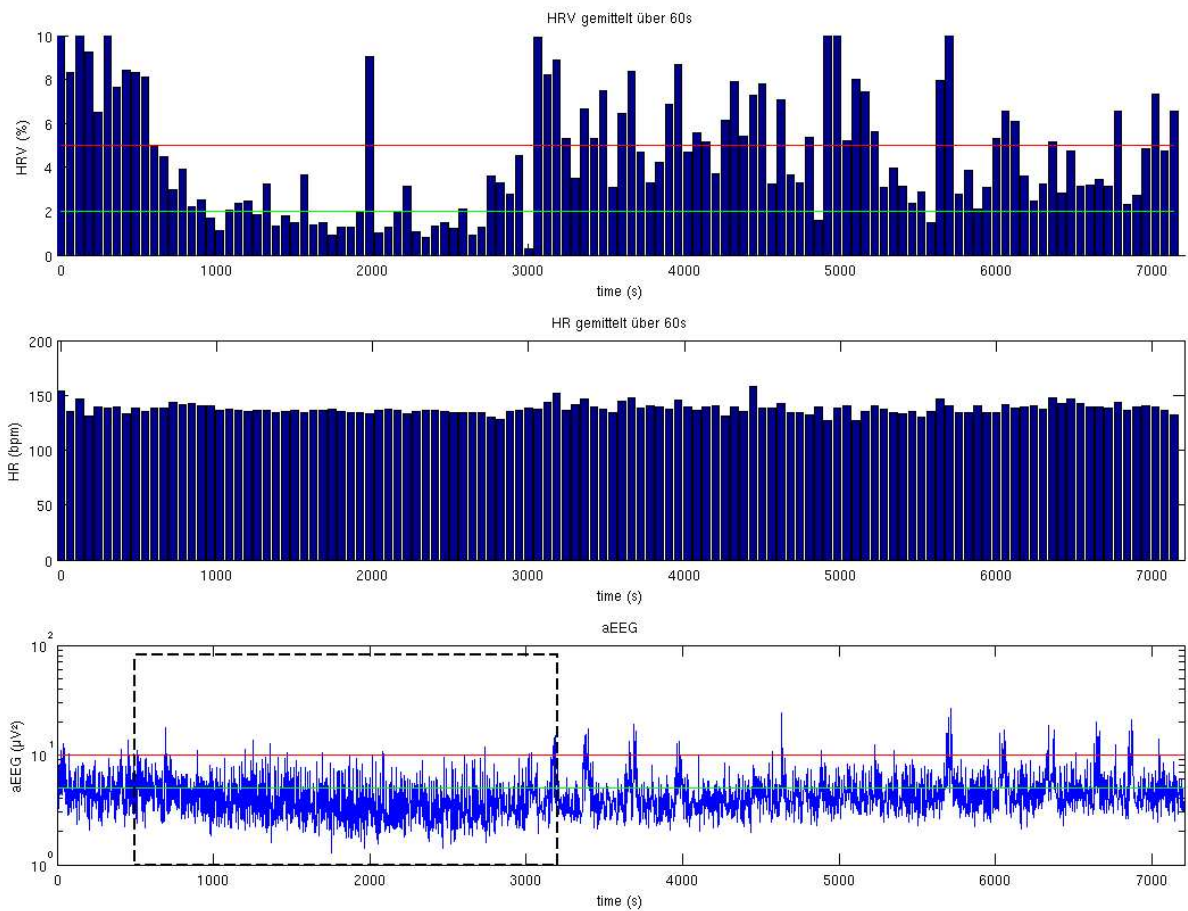


Abbildung 8 – Das schwarz strichlierte Rechteck in der Darstellung des aEEG-Signals symbolisiert den ausgewählten Zeitbereich, der aus den gewählten Kanälen ausgeschnitten wurde.

2.4.1 Erzeugen des amplitudenintegrierten EEGs

Um die diskontinuierliche bioelektrische Aktivität auf das Auftreten von EEG-Bursts (TA, siehe Abschnitt 1.2) in QS-Phasen zu untersuchen, ist das aEEG eine sehr hilfreiche Darstellungsform. Mit ihr können Informationen über die Funktionen des zentralen Nervensystems wiedergegeben und abgelesen werden.

Aus dem EEG-Signal wird das aEEG über ein Intervall von 2 s berechnet. Dafür wird das Roh-EEG mit einem Butterworth Bandpass-Filter ($f_{gu} = 1$ Hz und $f_{go} = 30$ Hz) 5. Ordnung gefiltert. Danach wird der Effektivwert („root mean square“, rms) über 2 s berechnet und dieser Wert wird dann in einem logarithmischen Diagramm dargestellt. Die Berechnung resultiert in 30 Datenpunkten pro Minute. Ein typisches Erscheinungsbild ist in Abbildung 8 zu sehen.

2.4.2 Berechnen der Herzrate (HR) und der Herzratenvariabilität (HRV)

Um den Zeitraum der QS-Phase zu bestimmen, ist es ausreichend das HR-Signal vom Pulsoxymeter zu verwenden. Für die Analyse der Herzratenänderung ist eine genauere Bestimmung der Herzrate notwendig (siehe Kapitel 2.5.3).

Üblicherweise wird die HR als Balkendiagramm über die betrachtete Zeit dargestellt. Alle 60 Sekunden wird die HR (bpm) und die HRV (%) ermittelt. Der arithmetische Mittelwert (\bar{x}) über 60s aus der aufgezeichneten Herzrate ergibt das Signal HR (bpm). Der Quotient aus der Standardabweichung (SD) von HR und dem Mittelwert der HR multipliziert mit 100 ergibt die HRV (%).

$$HRV (\%) = \frac{SD(HR (bpm))}{\bar{x}(HR (bpm))} \cdot 100 \quad (4)$$

2.5 Datenverarbeitung in g.BSanalyze

In dem Software Produkt g.BSanalyze (g.tec medical engineering GmbH, Austria) können Messdaten im sogenannten „Data Editor“ (siehe Abbildung 9) geladen und zur Anzeige gebracht werden. Es bietet auch die Möglichkeit, selbst erstellte Matlab Funktionen unter dem Menüeintrag „User“ auszuführen. Für genauere Informationen sei an dieser Stelle auf die Gebrauchsanweisung von g.BSanalyze, Kapitel „User Extension“ verwiesen.

2.5.1 Rohdaten in g.BSanalyze anzeigen

Im „Data Editor“ können die gewünschten Daten über den Button „Open“ geladen werden. Nachdem man die Abtastfrequenz eingegeben hat, erscheinen die vorhandenen Signale untereinander im „Data Editor“.

Der „Data Editor“ verlangt, dass die Rohdaten in Form eines Spaltenvektors oder, wenn mehr als ein Kanal aufgezeichnet wurde, als Matrix ($M \times N$) gespeichert werden müssen. Es muß dabei gelten $M > N$, wobei M für die Anzahl der Reihen und N für die Anzahl der Spalten der Matrix stehen. Die 1. Spalte entspricht dem 1. Kanal, die 2. Spalte dem 2. Kanal und so weiter. Der Variablenname, in dem die Rohdaten gespeichert sind, muss „y“ lauten. Zu beachten ist, dass Namen für Bezeichnungen in Matlab „case sensitive“ verarbeitet werden.

Es wurde ein Skript angefertigt (*read_in_V65_Data.m*), welches auf dem Import Wizard von Matlab basiert, und die oben genannten Kriterien erfüllt. Wird der Datensatz im „Data Editor“ über den Button „Save“ gespeichert, so erzeugt g.BSanalyze ein Dateobjekt namens „P_C_S“. In diesem Datenobjekt sind alle Daten und eine Vielzahl an administrativen Informationen gespeichert, unter anderem auch die Abtastfrequenz. Der „Data Editor“ kann nur Datensätze, die eine gemeinsame Abtastrate besitzen, anzeigen. Diese muss bekannt sein, denn sie wird beim Öffnen der Daten vom „User“ verlangt.

2.5.2 Erzeugen des Hjorth-Signals unter g.BSanalyze

Nun sind die interessanten Kanäle mit der unter Kapitel 2.4 gewählten Dauer im „Data Editor“ sichtbar. Zunächst werden die Signale EEG und EKG unter Verwendung der Filterfunktion mit einem Tiefpass 5. Ordnung und einer Grenzfrequenz von $f_g = 30$ Hz von hochfrequenten Störungen, nicht relevanten Frequenzen und den 50 Hz Störungen, resultierend von der Netzspannung, befreit.

Unter EEG-Burst versteht man das Ansteigen der Amplitude nach einer vorangegangenen Ruhephase im EEG (siehe Kapitel 1.2). Das Anwachsen der Amplitude geht einher mit einer Leistungszunahme des EEGs. Diese EEG-Bursts werden automatisch erkannt. Grundlage dieser Detektion ist die Berechnung der Hjorth-Aktivität [11]. In der Software g.BSanalyze wird hierfür die bereits vorhandene Funktion *automatichj.m* ausgeführt. Diese Funktion erzeugt automatisch ein Signal wie es in der Arbeit von Dax [5] be-

2 Methoden

geschrieben ist. In Abbildung 9 ist das von Störungen befreite EEG und die automatisch berechnete Hjorth-Aktivität im „Data Editor“ dargestellt. Es ist deutlich zu sehen, dass ein Anstieg der Amplitude im EEG eine Erhöhung der Hjorth-Aktivität zur Folge hat.

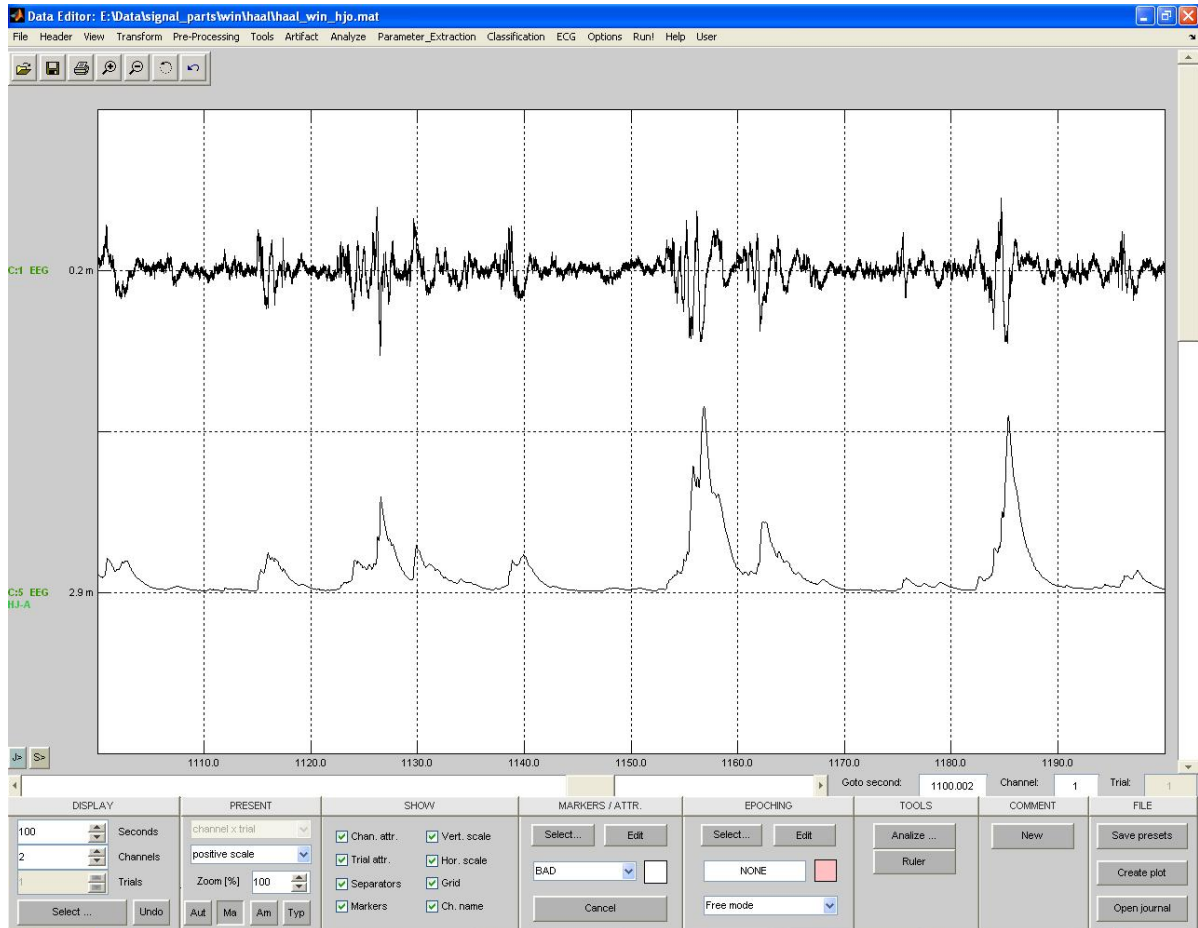


Abbildung 9 – Erscheinungsbild des „Data Editor“. Das gefilterte EEG-Signal (oben) und Hjorth-Aktivität nach [5] (unten) dargestellt.

2.5.3 Speichern der Herzrate im Datenobjekt

Das Signal HR das mit der Funktion *hdqrs.m* berechnet wird, muss nun in das bestehende Datenobjekt (P_C_S) eingefügt werden. Das ist keine triviale Aufgabe, denn die Daten und administrative Informationen wie Anzahl der Kanäle, Sensitivität jedes Kanals u.v.m. müssen konsistent zueinander sein. Das heißt es ist nicht möglich Daten einfach in dem Datenobjekt zu speichern ohne z.B. die Kanalanzahl entsprechend anzupassen.

Einerseits kann diese Tatsache umgangen werden, indem einfach nur die Signale in Matrixform in einer Variablen gespeichert werden. Das aber hat den Verlust der administrativen Informationen zur Folge, denn es wird nicht mehr das Datenobjekt gespeichert, sondern nur die Daten der Signale.

Eine elegantere Möglichkeit ist es, in dem Datenobjekt das neue Signal zu speichern. Somit sind alle Informationen und Daten gespeichert. Um das zu realisieren, wurde auf die Funktion *addchannel.p* von der Firma gtec zurückgegriffen. In *add_Chn.m* wird die Funktionsweise erläutert.

Nachdem die HR berechnet und im Datenobjekt gespeichert wurde, ist es nun möglich alle Signale im „Data Editor“ darzustellen. Um nun die semiautomatische Triggerung starten zu können, müssen noch 2 Vorkehrungen getroffen werden.

Zum Einen muss noch ein Trigger vom „User“ definiert werden und zum Anderen muss noch festgelegt werden, in welchem Zeitraum (Epoche) die Detektion durchgeführt werden soll. Für genauere Informationen hierzu sei auf die Arbeit von Dax [5] verwiesen. Der „Data Editor“ bietet dem Benutzer auch die Möglichkeit, Marker und Epochen manuell zu setzen bzw. zu entfernen.

Nachdem Trigger und Epoche definiert wurden, kann die semiautomatische Burst-Detektion (*djBurstDetection.m*) von Dax [5] aus dem Menü „User“ ausgeführt werden.

2.6 Mittelung der Signalsegmente

In Abbildung 10 ist ein Beispiel zu sehen wie aus den Rohdaten die gemittelten Daten gewonnen werden. Herzstück der gesamten Analyse ist die Software g.BSanalyze.

2 Methoden

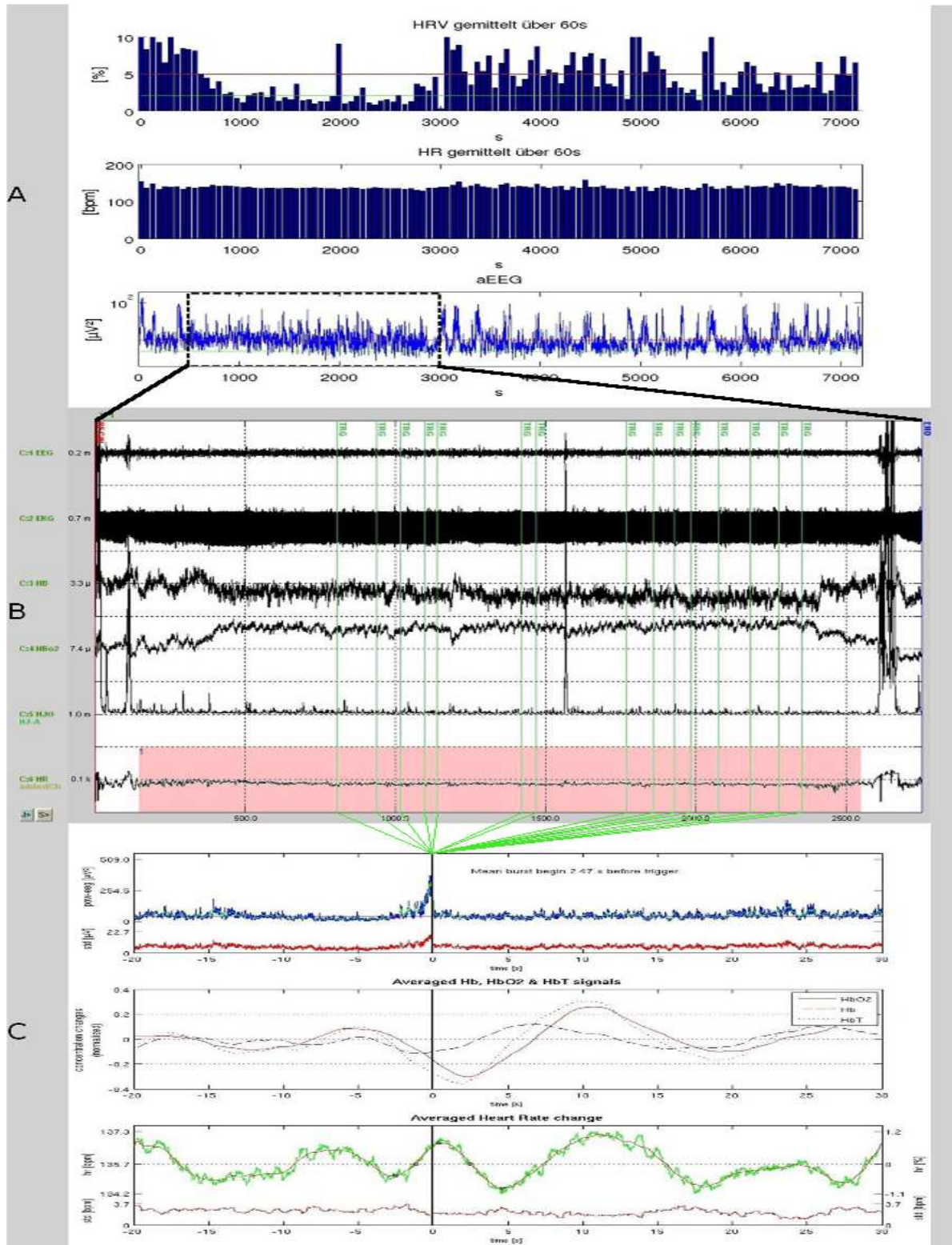


Abbildung 10 – Daten von Frühgeborenem Nr. 2: **A** Berechnung der HRV (%), HR und aEEG über die gesamte Messdauer von ca. 2 h. Der eingerahmte Bereich kennzeichnet eine Periode des diskontinuierlichen aEEG. **B** 2600s lange Zeitspanne ausgeschnitten aus den Rohdaten. Der Graph zeigt die EEG-Bursts, EKG, Hb, HbO₂, die berechnete Hjorth-Aktivität (HJO) und die berechnete HR. Die vertikalen Linien kennzeichnen die Triggerzeitpunkte (TRG). **C** Hier sind die triggersynchron gemittelten Signale zu sehen. Oben das quadrierte EEG, dann die NIRS-Signale und unten die HR. Die Datensegmente haben eine Länge von 50s.

2 Methoden

Um dem Benutzer die erforderlichen Eingaben der Parameter so komfortabel wie möglich zu gestalten, wurde eine grafische Benutzereingabe (graphical user interface, GUI) erstellt. Wird nun unter dem Menü „User“ das Skript *NIRS_Average.m* aufgerufen, erscheint am Bildschirm das erstellte GUI (siehe Abbildung 11).

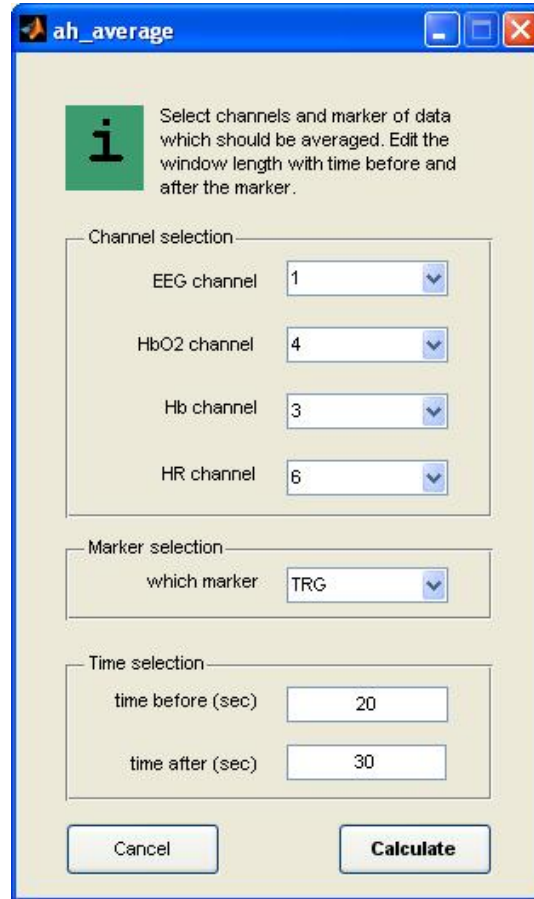


Abbildung 11 – GUI für die Eingabe der notwendigen Parameter der additiven Mittelung.

In der Rubrik **Channel selection** müssen die Kanalnummern den jeweiligen Signalen über ein pull down menu zugeordnet werden. Die Kanalnummern sind im „Data Editor“ am ganz linken Bildrand zu sehen.

In der Rubrik **Marker selection** wird, der Marker ausgewählt der als Trigger für die Mittelung herangezogen werden soll, ausgewählt.

In der letzten Rubrik **Time selection** kann der „User“ die Sekunden vor und nach dem Trigger einstellen. Die Summe der beiden Zeiten ergibt die Länge der Datensegmente. Die Schaltfläche **Calculate** startet die Mittelung, während die Schaltfläche **Cancel** die Einstellungen verwirft und das GUI schließt.

2 Methoden

Um nun die gewünschten additiven Mittelungen durchzuführen, muss auf die Datenstruktur von `g.BSanalyze` zugegriffen werden. Wie in Kapitel 2.5.1 schon erwähnt, ist es notwendig sorgfältig mit der Datenstruktur zu arbeiten, um die Konsistenz aufrecht zu halten.

Gemittelt werden nur die Datensegmente, die der Benutzer über die Fensterlänge, den Marker und durch Angabe der entsprechenden Kanäle im GUI bestimmt. Die Mittelung erfolgt additiv und triggersynchron. Das heißt, die Messwerte zum Zeitpunkt t aus jedem Datensegment werden addiert und durch die Anzahl der Datensegmente (n) geteilt. Zuerst wird die SD der EEG-Datensegmente berechnet. Danach wird das Signal quadriert und schließlich das quadrierte EEG-Signal additiv gemittelt. Mit dem unter Kapitel 2.5.3 errechneten HR-Signal werden, mit Ausnahme der Quadrierung, dieselben Berechnungen durchgeführt.

Da das Gerät NIRO 300 keine Absolutwerte von HbO_2 und Hb , sondern nur Änderungen messen kann, ist es sinnvoll, diese beiden Signale vor der Mittelung zu normieren. Weiters detektiert der NIRO die Änderung von Hb und HbO_2 mit einer Abtastrate von 2 Hz. Der Polygraph zeichnet das Messsignal wiederum mit 512 Messpunkten pro Sekunde auf.

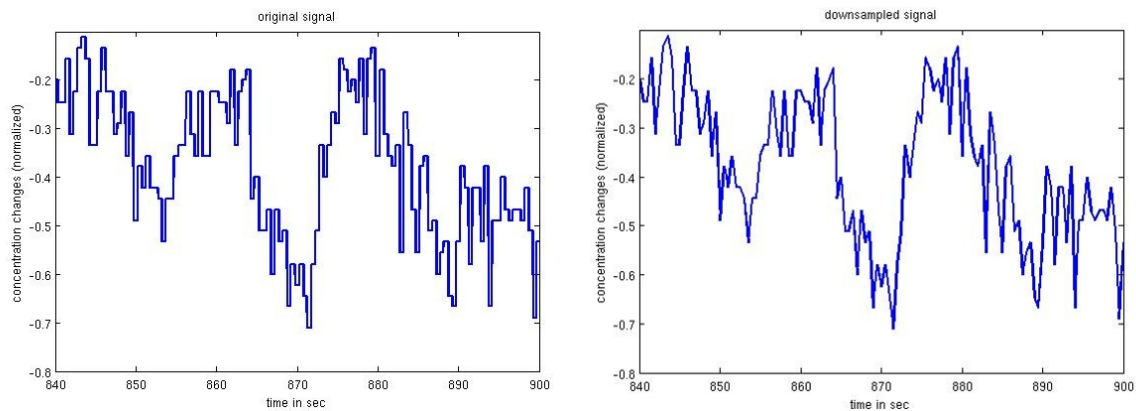


Abbildung 12 – Vergleich eines NIRS-Signals mit einer Abtastrate $f_s = 512$ Hz (links) mit einer reduzierten Abtastrate $f_s = 2$ Hz (rechts)

Aus diesem Sachverhalt resultiert, dass in den Messsignalen Hb und HbO_2 256 Messpunkte pro Sekunde den gleichen Wert besitzen (siehe Abbildung 13). Es tritt kein Informationsverlust auf, wenn in den Signalen (Hb , HbO_2) nur jeder 256te Wert zur Analyse verwendet wird (siehe Abbildung 12). Dadurch wird der Datenvektor um den Faktor 256 kürzer. Diese Tatsache wirkt sich erheblich zugunsten der Geschwindigkeit

2 Methoden

der Berechnungen und einem geringeren Arbeitsspeicherbedarf aus.

Die Signalsegmente von HbO₂ und Hb werden nach demselben Prinzip wie die HR und das EEG aus der gesamten Datenaufzeichnung extrahiert. Es ist vorteilhaft, vor der Normierung die Daten aus oben genannten Gründen zu reduzieren. Die Abtastrate von Hb und HbO₂ wurde auf 2 Hz reduziert. Das daraus resultierende Signal wurde danach linear interpoliert. Schließlich werden die Signale Hb und HbO₂ mit 4 Datenpunkte pro Sekunde der Triggersynchronen Mittelung zugeführt (siehe Abbildung 13).

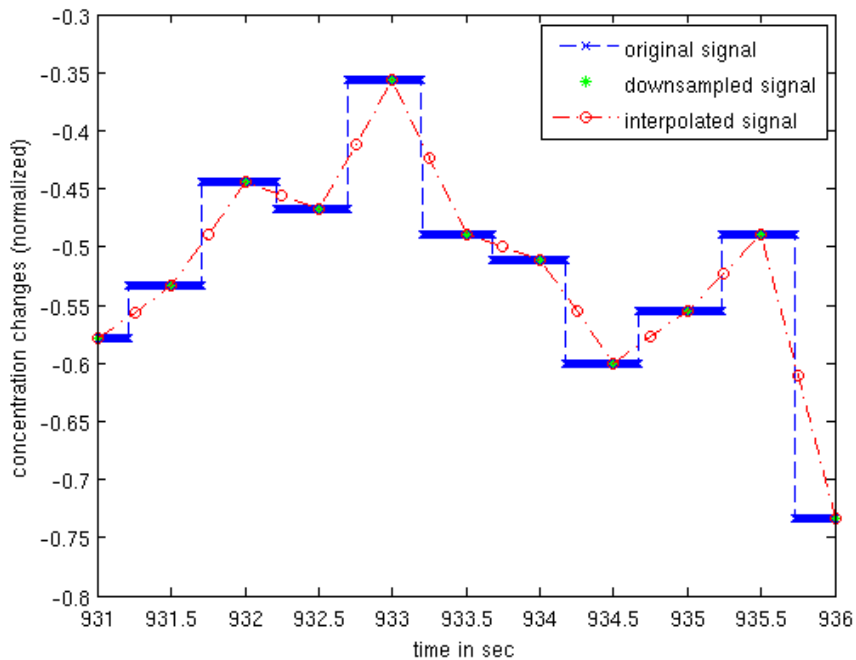


Abbildung 13 – NIRS-Signal aus dem NIRO (blau x), Signal nach dem „Downsampling“ (grün *) und interpolierte Signal (rot o)

Die Normierung wurde nach der Gleichung (5) zwischen den Werten 1 und -1 vorgenommen. Somit sind alle Signalausschnitte der NIRS vorbereitet, um die Mittelung durchführen zu können.

2 Methoden

$$x_{norm} = \frac{x - x_{MIN}}{x_{MAX} - x_{MIN}} \cdot (x_{norm MAX} - x_{norm MIN}) + x_{norm MIN} \quad (5)$$

$x_{norm} \dots$	Der normierte Wert x
$x_{norm MAX} \dots$	Maximum der Normierung, hier 1
$x_{norm MIN} \dots$	Minimum der Normierung, hier -1
$x \dots$	Der gemessene Wert
$x_{MAX} \dots$	Maximum des gemessenen Wertes
$x_{MIN} \dots$	Minimum des gemessenen Wertes

2.6.1 Darstellung der gemittelten Signalsegmente

Die Ergebnisse der Mittelung werden in drei verschiedenen Diagrammen dargestellt. Das erste soll einen Überblick über die gesamte Mittelung und wie sich die Signale zeitlich zueinander verhalten widerspiegeln. Es beinhaltet die drei Gruppen EEG, Herzrate und die Signale Hb, HbT und HbO₂ wie in Abbildung 16 zu sehen ist.

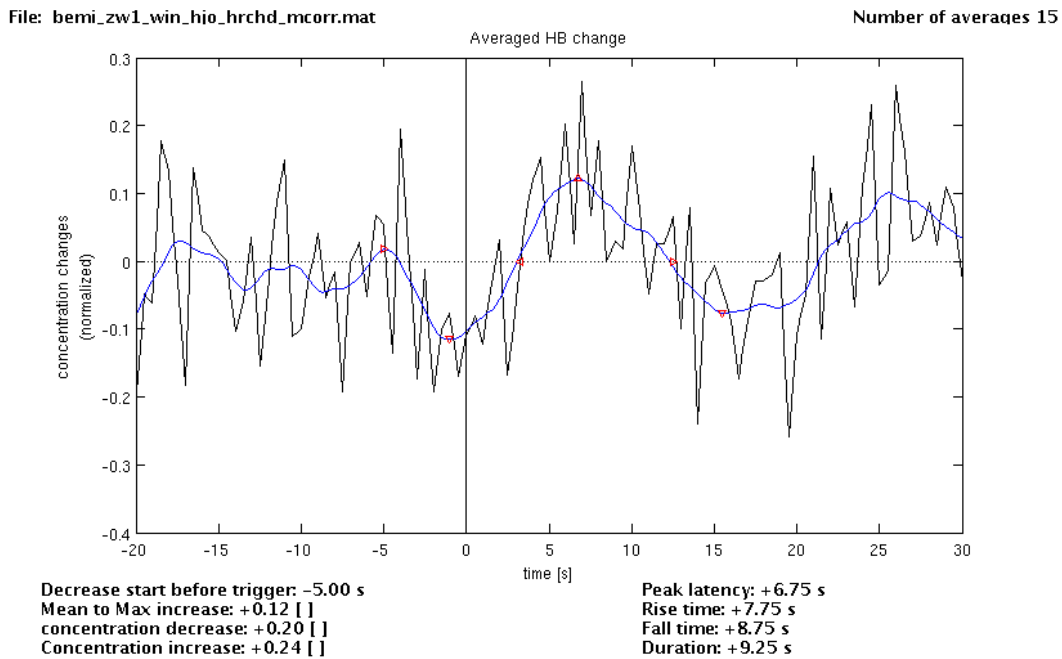


Abbildung 14 – Hier ist das Ergebnis eines gemittelten Hb Signals mit den analysierten Parametern dargestellt. Der geglättete Graph ist der selbe wie in der Abbildung 16 (mitte) und die vertikale Linie symbolisiert den Triggerzeitpunkt ($t = 0$ s). Die Darstellung des Hb Signals erfolgt analog.

Im zweiten und dritten Diagramm das nach der Berechnung am Bildschirm präsentiert wird, ist zum einen das Signal Hb (Abbildung 14) und zum anderen HbO₂ (Abbildung 15)

2 Methoden

dargestellt. Es ist jeweils der über die Datensegmente gemittelte und der geglättete Graph zu sehen. Ein Beispiel dazu ist unter Abbildung 15 zu sehen. Zusätzlich sind markante Punkte, interessierende Zeitspannen und Zeitpunkte

- Beginn der Konzentrations abnahme (Decrease start before trigger)
- Konzentrationsanstieg (Mean to Max increase)
- Konzentrationsaufschwung Min. zu Max. (Concentration increase)
- Konzentrationsabschwung Max. zu Min. (Concentration decrease)
- Zeitpunkt des Maximums nach dem Trigger (Peak latency)
- Anstiegszeit (Raise time)
- Abstiegszeit (Fall time)
- Dauer des Konzentrationsanstieges (Duration)

am unteren Rand des Graphes vermerkt.

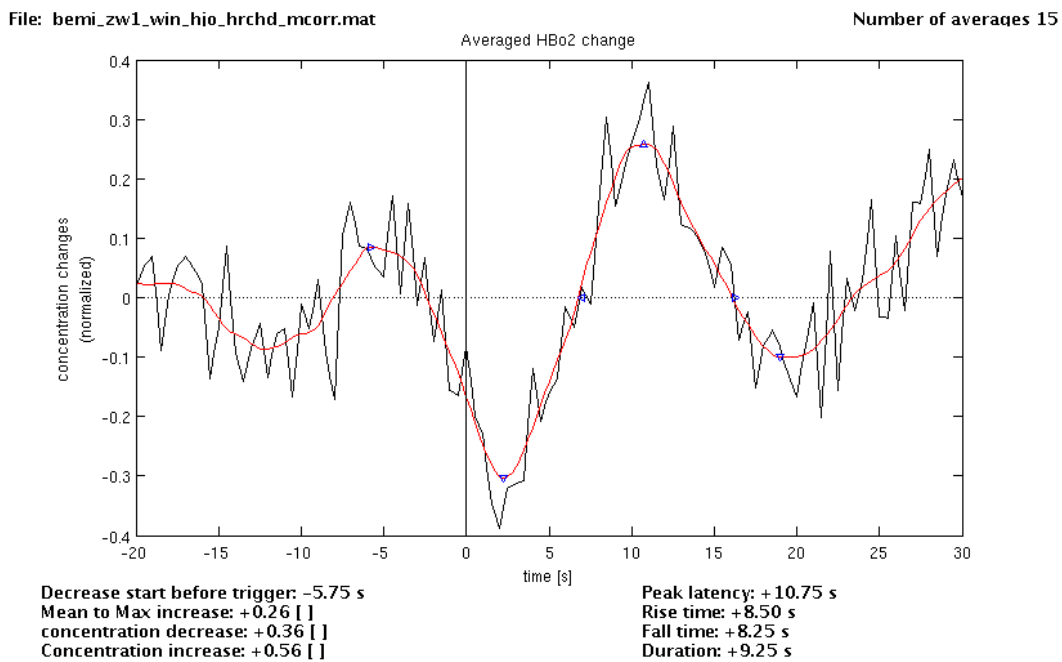


Abbildung 15 – Hier ist das Ergebnis eines gemittelten HbO₂ Signals mit den analysierten Parametern dargestellt. Der geglättete Graph ist der selbe wie in der Abbildung 16 (mitte) und die vertikale Linie symbolisiert den Triggerzeitpunkt (t = 0 s). Die Darstellung des Hb Signals erfolgt analog.

2 Methoden

File: bemi_zw1_win_hjo_hrchd_mcorr.mat

Number of averages 15

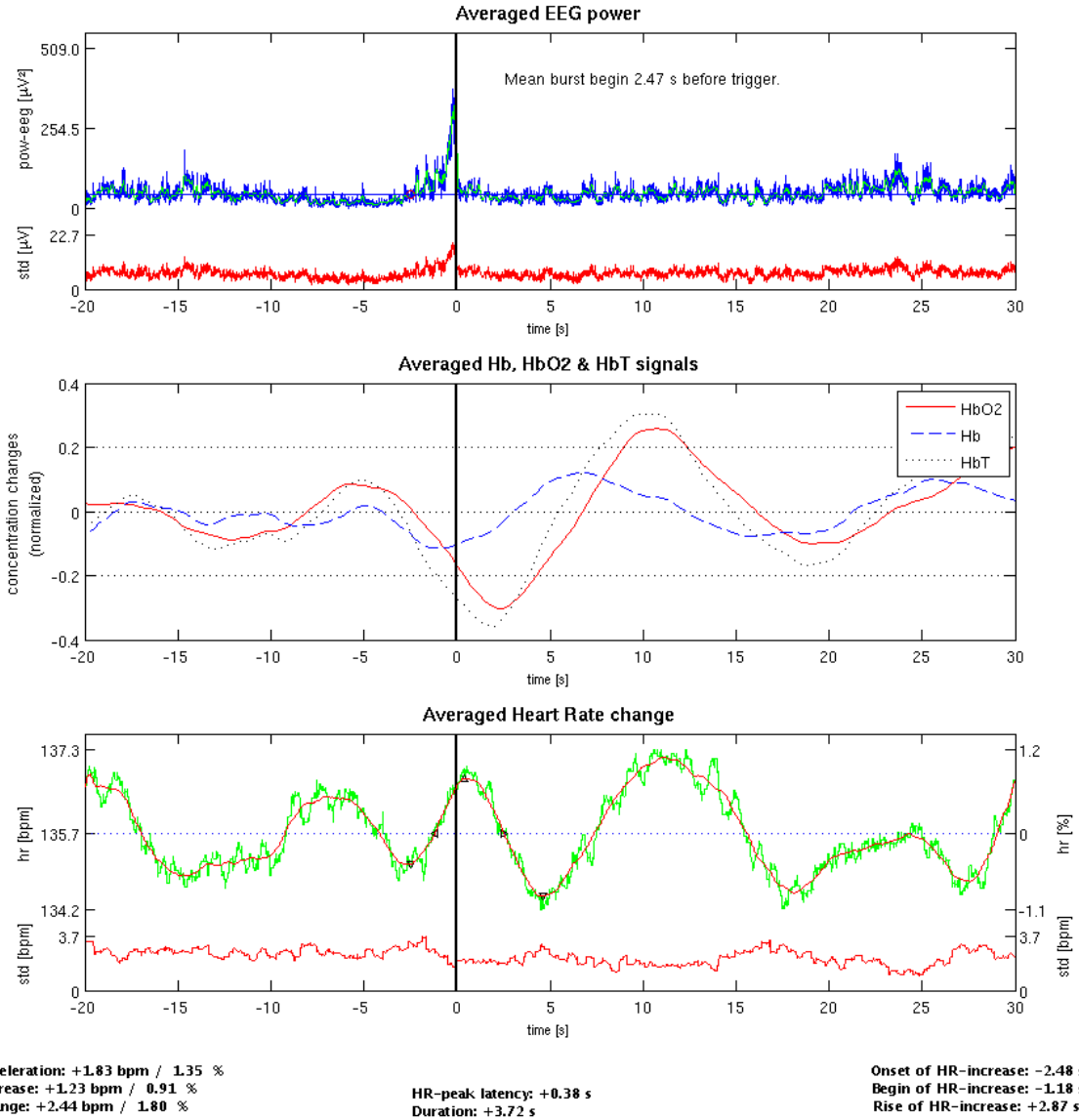


Abbildung 16 – Darstellung der einzelnen Mittelungen über die gewählte Dauer der Datensegmente. Oben ist das quadrierte EEG mit der dazugehörigen Standardabweichung dargestellt. In der Mitte sind die NIRS-Signale (Hb, HbO₂ und HbT) zu sehen. Unten ist die Herzratenänderung mit der Standardabweichung abgebildet und die Parameter aus der Analyse.

2.6.2 Speichern der Ergebnisse

Alle relevanten Daten werden nach der Berechnung automatisch im aktuellen Arbeitsverzeichnis als „Matlab-Files“ gespeichert.

- Das Datenobjekt „**P_C_S**“ wird von g.BSanalyze erzeugt und beinhaltet alle Daten, die für die Berechnungen notwendig sind sowie eine Vielzahl an administrativen Informationen.
- Die Struktur „**AvO**“ („average object“) wird erzeugt, wenn das Skript *NIRS_Average.m* innerhalb des „Data Editor“ ausgeführt wird. Sie beinhaltet alle Datensegmente und Mittelungen aller Signale.
- In der Struktur **Rslt** („result“) sind alle Ergebnisse, die aus der Mittelung und der Analyse hervor gehen gespeichert. Sie wird ebenso nach dem Aufrufen des Skripts erzeugt.

2.6.3 Statistische Analyse

Für die Statistische Auswertung der NIRS-Datensegmente von jedem Frühgeborenen werden Daten im Sekundenabstand verwendet. Somit ergibt sich aus den Signalen mit einer Dauer von 50 s ein Datensatz mit 50 Einträgen. Mit diesem Datensatz wurde eine Varianzanalyse (analysis of variance, ANOVA) durchgeführt. Es wurde die zeitliche Änderung der NIRS-Datensegmente untersucht. Somit ergibt sich als abhängige Variable die Zeit. Die 50 Zeitpunkte (jede Sekunde) des reduzierten Datensatzes wurde der ANOVA zugeführt. Die ANOVA wurde mit Matlab durchgeführt.

Alle Messergebnisse (Hb und HbO₂) der 14 Frühgeborenen wurden gemittelt. Zur weiteren Untersuchung wurden auch hier lediglich Daten im Sekundenabstand analysiert. Es wurde eine ANOVA von jedem Zeitpunkt mit jedem verbliebenen Zeitpunkt durchgeführt. Das bedeutet, der Mittelwert zum Zeitpunkt $t = 1$ s wird einzeln mit allen anderen Mittelwerten, Zeitpunkt $t = 2$ s bis $t = 50$ s, verglichen. Danach der Wert von $t = 2$ s mit dem Mittelwert von $t = 1$ s und mit restlichen Mittelwerten ($t = 3$ s bis $t = 50$ s) und so weiter. Diese Methode erzeugt bei jedem Vergleich einen p-Wert [26].

3 Ergebnisse

Mit der in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen erweiterten Auswertesoftware wurden 14 Frühgeborene auf Änderungen der HR und der NIRS-Signale Hb und HbO₂ untersucht. An dieser Stelle sei noch einmal erwähnt, dass das GA zum Zeitpunkt der Messung zwischen 34 und 37 Wochen ($34,7 \pm 0,9 \bar{x} \pm SD$) lag, wie auch in der Tabelle 1 zu sehen ist.

Ein Beispiel ist in Abbildung 10 dargestellt. Es zeigt die Zeitspanne des diskontinuierlichen EEGs in Form des aEEG. Wie in Kapitel 2.4 bereits erklärt, wird nur der strichlierte Bereich der weiteren Analyse zugeführt. Die extrahierte Zeitspanne beinhaltet ein EEG-Signal, das EKG und die zwei NIRS-Signale (Hb und HbO₂). Die Hjorth-Aktivität wird verwendet, um die Bursts automatisch zu detektieren (siehe Kapitel 2.5). Das Ergebnis der Mittelung ist in Abbildung 16 zusehen. Bei diesem Frühgeborenem wurde das Ergebnis aus 15 Datensegmenten errechnet. Jedes dieser Segmente ist 50s lang (-20s bis 30s).

3.1 Resultate der EEG Mittelung

Aus der Tabelle 2 geht hervor, dass die analysierten Epochen in der Größenordnung von 2400s bis 1100s ($1559,4 \pm 321,5 \text{ s } \bar{x} \pm SD$) lagen. Die mittlere Anzahl der Triggerzeitpunkte pro Frühgeborenen lag bei $11 \pm 3,2 (\bar{x} \pm SD)$.

3 Ergebnisse

FG Nr.	Dauer der Epoche (s)	Segmentanzahl	EEG start (s)	mittl. BBI(s)
1	1506	8	3,78	17,15
2	2400	15	2,47	13,93
3	1610	9	1,83	14,08
4	1710	16	2,61	15,75
5	1124	9	2,50	23,53
6	1100	11	3,55	14,17
7	1280	8	3,61	14,61
8	1422	11	2,74	16,12
9	1723	17	3,44	13,93
10	1440	14	3,36	17,02
11	1470	11	3,71	21,40
12	1620	13	2,48	16,81
13	1638	9	3,31	18,07
14	1789	16	2,85	19,43
\bar{x}	1559,4	11,93	3,02	16,86
Min	1100	8	1,83	13,93
Max	2400	17	3,78	23,53
SD	321,5	3,2	0,6	2,94

Tabelle 2 – Ergebnisse der EEG-Analyse für jedes Frühgeborene (FG). Anzahl der Datensegmente (Segmentanzahl) pro analysierter Epochendauer und der Burst-Beginn (EEG Start) vor dem Triggerzeitpunkt ($t = 0$ s). In der Spalte mittl. BBI ist für jedes Frühgeborene der Mittelwert für das Burst-to-Bursts-Intervall des EEGs angegeben.

3.2 Resultate der HR Mittelung

Die gesunden Frühgeborenen, mit der mittleren HR von $142,1 \pm 12,4$ bpm ($\bar{x} \pm SD$), zeigten eine Erhöhung der HR (HR Erh.) von $1,7 \pm 1,2$ bpm ($\bar{x} \pm SD$). Die HR fällt nach einer Zeitspanne von $6,4s \pm 2,6s$ ($\bar{x} \pm SD$) unter den Wert der mittleren HR ab.

Der Beginn der HR Erhöhung (HR Erh. Start) liegt bei $4,3$ s $\pm 2,9$ s ($\bar{x} \pm SD$) vor dem Triggerzeitpunkt ($t = 0$ s). Im Vergleich dazu beginnt die diskontinuierliche Kortexaktivität $3,02$ s $\pm 0,6$ s ($\bar{x} \pm SD$) vor dem Triggerzeitpunkt. In den Tabellen 2 und 3 sind die Analyseergebnisse der HRV für jedes Frühgeborene (\bar{x} , Min, Max, $\pm SD$) aufgelistet.

3 Ergebnisse

FG Nr.	mittl. HR (bpm)	HR Erh. (bpm)	HR Bschl. (bpm)	HR Bschl. Start(s)	HR Erh. Start(s)	Dauer (s)	Max. nach Trg. (s)
1	145.6	4.99	7.93	-4.99	-3.69	6.92	0.57
2	135.7	1.23	1.83	-2.48	-1.18	3.72	0.38
3	124.6	2.09	2.90	-2.28	-0.95	3.66	0.65
4	124.0	2.69	5.62	-5.91	-2.24	4.36	-0.28
5	143.5	1.54	7.31	-4.59	-1.41	9.91	-0.25
6	158.2	0.97	1.80	-3.32	-3.07	3.90	-0.52
7	155.2	2.49	3.08	-4.48	-3.44	4.15	-1.46
8	130.6	1.17	2.12	-3.73	-2.21	2.71	-0.82
9	127.9	0.98	1.58	-9.91	-9.61	7.79	-3.73
10	157.4	0.77	0.94	-4.02	-3.83	5.49	-0.07
11	141.5	1.98	2.32	-10.01	-8.89	10.03	-1.36
12	147.4	2.00	2.03	-7.56	-7.10	10.65	0.10
13	138.5	0.32	0.80	-5.01	-4.47	4.84	-0.64
14	158.6	1.16	1.50	-8.50	-7.80	10.65	-0.39
\bar{x}	142.1	1.7	3.0	-5.5	-4.3	6.4	-0.6
Min	124.0	0.32	0.80	-10.01	-9.61	2.71	-3.73
Max	158.6	4.99	7.93	-2.28	-0.95	10.65	0.65
SD	12.4	1.2	2.3	2.5	2.9	2.6	1.1

Tabelle 3 – Für jedes Frühgeborene (FG) ist für das Signal HR, die mittlere HR (mittl. HR), die HR Erhöhung von über den Mittelwert bis zum Maximum (HR Erh.), die HR Beschleunigung von Minimum zu Maximum (HR Bschl.) der Beginn der HR Beschleunigung (HR Bschl. Start), der Beginn der HR Erhöhung (HR Erh. Start), die Dauer der HR Änderung (Dauer) und der Zeitpunkt der Maximalen HR Änderung nach dem Trigger (Max. nach Trg.) dargestellt.

Die Graphen in Abbildung 17 zeigen die Mittelung aller Frühgeborenen. Die Kurven sind triggersynchron überlagert dargestellt. Im oberen Graphen ist die Leistung des EEGs und im Unteren die Änderung der HR (%) abgebildet. Es ist zu sehen, wie sich die Gehirn- und Herzaktivität ändert. Es ist ein weiteres lokales Maximum zum Zeitpunkt $t = 9,5$ s zu erkennen.

3 Ergebnisse

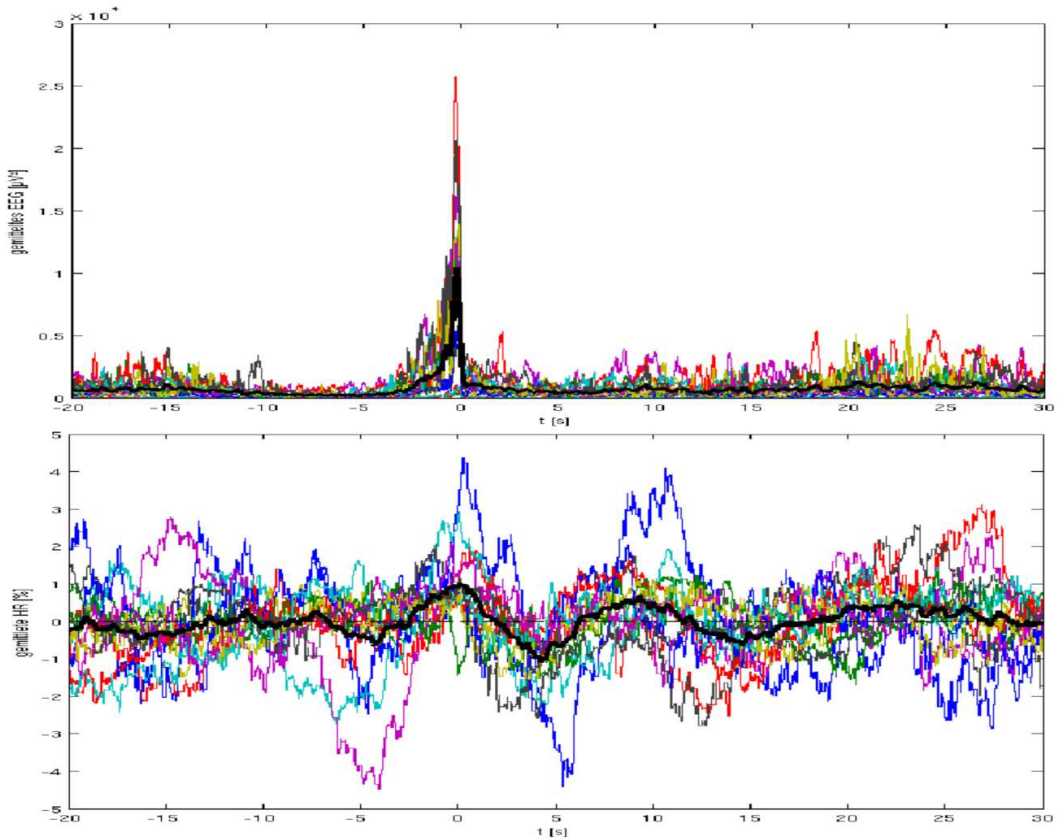


Abbildung 17 – Hier sind alle gemittelten EEG-Signale (oben) und die dazugehörigen HR (unten) der 14 Frühgeborenen überlagert dargestellt. Die dicke schwarze Linie ist das Ergebnis der Mittelungen der überlagerten Graphen.

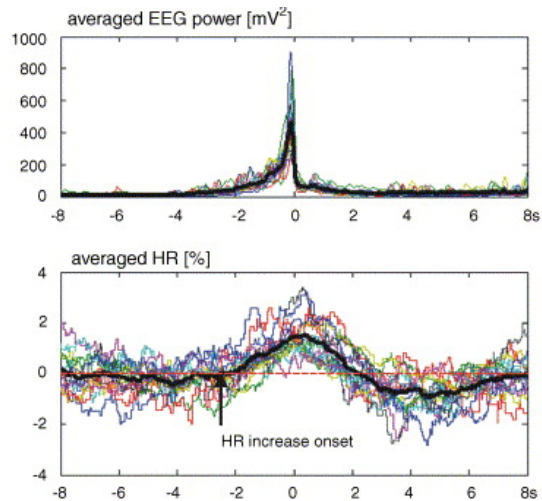


Abbildung 18 – Die Graphik wurde aus [24] übernommen. Hier sind alle gemittelten EEG-Signale (oben) und die dazugehörige HR (unten) von 15 Frühgeborenen überlagert dargestellt. Die dicke schwarze Linie ist das Ergebnis der Mittelungen der überlagerten Graphen.

3.3 Resultate der NIRS-Messungen

3.3.1 Individuelle Ergebnisse

FG Nr.	Beginn Abn. (s)	Anst. Da. (s)	Max. nach Trg. (s)	Abn. Da. (s)	Änd. Da. (s)	Konz. Anst. (1)	Konz. Erhö. (1)	Konz. Abfall (1)
1	-6.75	14.50	14.50	13.25	15.25	0.31	0.20	0.45
2	-5.75	8.50	10.75	8.25	9.25	0.56	0.26	0.36
3	-10.25	5.25	6.00	6.50	8.00	0.27	0.16	0.23
4	-13.00	5.50	5.50	6.00	7.25	0.35	0.20	0.25
5	-8.50	8.75	7.75	5.25	4.75	0.24	0.04	0.17
6	-16.25	7.50	8.50	8.00	9.75	0.26	0.15	0.28
7	-5.50	6.00	8.75	6.25	5.00	0.27	0.12	0.24
8	-9.25	8.75	8.25	9.25	10.00	0.76	0.45	0.72
9	-9.25	8.00	6.75	7.75	9.25	0.72	0.42	0.49
10	-8.50	7.50	7.75	7.50	9.25	0.64	0.35	0.51
11	-12.25	15.75	7.75	5.00	17.75	0.24	0.20	0.22
12	-13.75	8.00	-0.25	4.50	8.25	0.22	0.12	0.18
13	-15.25	6.25	7.50	7.25	9.00	0.31	0.26	0.45
14	-15.75	9.50	-1.50	8.50	7.25	0.16	0.08	0.19
\bar{x}	-10.71	8.55	7	7.38	9.29	0.38	0.22	0.34
Min	-16.25	5.25	-1.5	4.5	4.75	0.16	0.04	0.17
Max	-5.5	15.75	14.5	13.25	17.75	0.76	0.45	0.72
SD	3.67	3.08	3.99	2.2	3.49	0.2	0.12	0.16

Tabelle 4 – Dargestellt sind für das Signal HbO_2 der Zeitpunkt, ab dem die Konzentration beginnt abzunehmen (Beginn Abn.), die Dauer des Anstiegs vom 1. Minimum bis zum Maximum (Anst. Da.), der Zeitpunkt der Konzentrationsänderung nach dem Trigger (Max. nach Trg.), die Dauer des Abfalls der Konzentration vom Maximum bis zum nächsten Minimum (Abn. Da.), die Dauer der Erhöhung über den Mittelwert (Änd. Da.), der normierte Konzentrationsanstieg von Minimum zu Maximum (Konz. Anst.), der normierte Konzentrationsanstieg über den Mittelwert (Konz. Erhö.) und der normierte Konzentrationsabfall vom Maximum zu Minimum (Konz. Abfall.) aller Frühgeborenen (FG). Die Konzentrationsänderungen sind dimensionslos.

Basierend auf der Messung von Hb und HbO_2 zeigten die 14 individuellen Mittelungen der Frühgeborenen eine Erhöhung des zerebralen Blutvolumens (CBV) im Bereich von $t = -10$ s (siehe Abbildung 21). Danach sinkt das CBV und zusätzlich steigt der Sauerstoffverbrauch im Gewebe ($t = 0$ s). Diese Tatsache spiegelt sich in der Deoxygenierung des Blutes wider. Danach steigen die Konzentrationen von Hb, HbO_2 und HbT zu einem Maximum an ($t = 10$ s), was so viel heißt, es erhöht sich die Perfusion, was auf eine Reoxygenierung hindeutet. Schließlich kehren die Konzentrationen zum Ausgangswert zurück.

3 Ergebnisse

Aufgrund der höheren Konzentration von HbO₂ gegenüber Hb war in allen Messungen die Änderung von HbO₂ deutlicher als die des Hb. Der zeitliche Ablauf des Hb-Signals ist voreilend. Das Maximum von Hb liegt bei $4,8 \pm 2,99$ s ($\bar{x} \pm SD$) hingegen tritt das Maximum von HbO₂ bei $7,0 \pm 3,99$ s ($\bar{x} \pm SD$) nach Triggerzeitpunkt auf. Es wurden keine Zusammenhänge bezüglich des Geschlechts, Alter, medikamentöser Behandlung oder respiratorischer Faktoren untersucht.

Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Resultate der 8 Parameter

- Zeitpunkt, ab dem die Konzentration beginnt abzunehmen (Beginn Abn.)
- Dauer des Anstiegs vom 1. Minimum bis zum Maximum (Anst. Da.)
- Zeitpunkt der maximalen Konzentrationsänderung (Max. nach Trg.)
- Dauer des Abfalls (Maximum zu Minimum) der Konzentration (Abn. Da.)
- Dauer der Erhöhung über den Mittelwert (Änd. Da.)
- normierter Konzentrationsanstieg von Minimum zu Maximum (Konz. Anst.)
- normierter Konzentrationsanstieg über den Mittelwert (Konz. Erhö.)
- normierter Konzentrationsabfall vom Maximum zu Minimum (Konz. Abfall.)

die aus den Signalen (Hb und HbO₂) gewonnen wurden.

3 Ergebnisse

FG Nr.	Beginn Abn. (s)	Anst. Da. (s)	Max. nach Trg. (s)	Abn. Da. (s)	Änd. Da. (s)	Konz. Anst. (1)	Konz. Erhö. (1)	Konz. Abfall (1)
1	-8.00	13.00	11.50	17.00	28.00	0.40	0.22	0.45
2	-5.00	7.75	6.75	8.75	9.25	0.24	0.20	0.36
3	-17.75	6.00	5.25	3.00	5.50	0.18	0.19	0.23
4	-4.75	6.00	2.75	5.00	5.25	0.13	0.25	0.25
5	-8.75	5.50	1.25	7.25	9.00	0.34	0.45	0.17
6	-9.25	7.75	6.50	5.25	7.25	0.29	0.35	0.28
7	-10.00	5.25	4.00	4.50	5.25	0.29	0.34	0.24
8	-1.75	4.75	4.50	5.75	6.50	0.24	0.30	0.72
9	-10.50	5.50	2.50	8.75	7.25	0.13	0.24	0.49
10	-10.25	6.50	5.25	8.75	9.50	0.18	0.32	0.51
11	-9.25	6.50	0.75	4.75	7.00	0.21	0.17	0.22
12	-4.00	3.00	1.75	9.00	7.25	0.08	0.22	0.18
13	-5.50	5.75	6.25	4.00	6.50	0.10	0.24	0.45
14	-2.00	7.00	8.50	8.75	11.75	0.18	0.14	0.19
\bar{x}	-7.63	6.45	4.82	7.18	8.95	0.21	0.26	0.34
Min	-17.75	3	0.75	3	5.25	0.08	0.14	0.17
Max	-1.75	13	11.5	17	28	0.4	0.45	0.72
SD	4.2	2.25	2.99	3.52	5.78	0.09	0.08	0.16

Tabelle 5 – Dargestellt sind für das Signal Hb, der Zeitpunkt, ab dem die Konzentration beginnt abzunehmen (Beginn Abn.), die Dauer des Anstiegs vom 1. Minimum bis zum Maximum (Anst. Da.), der Zeitpunkt der Konzentrationsänderung nach dem Trigger (Max. nach Trg.), die Dauer des Abfalls der Konzentration vom Maximum bis zum nächsten Minimum (Abn. Da.), die Dauer der Erhöhung über den Mittelwert (Änd. Da.), der normierte Konzentrationsanstieg von Minimum zu Maximum (Konz. Anst.), der normierte Konzentrationsanstieg über den Mittelwert (Konz. Erhö.) und der normierte Konzentrationsabfall vom Maximum zu Minimum (Konz. Abfall.) aller Frühgeborenen (FG). Die Konzentrationsänderungen sind dimensionslos.

3 Ergebnisse

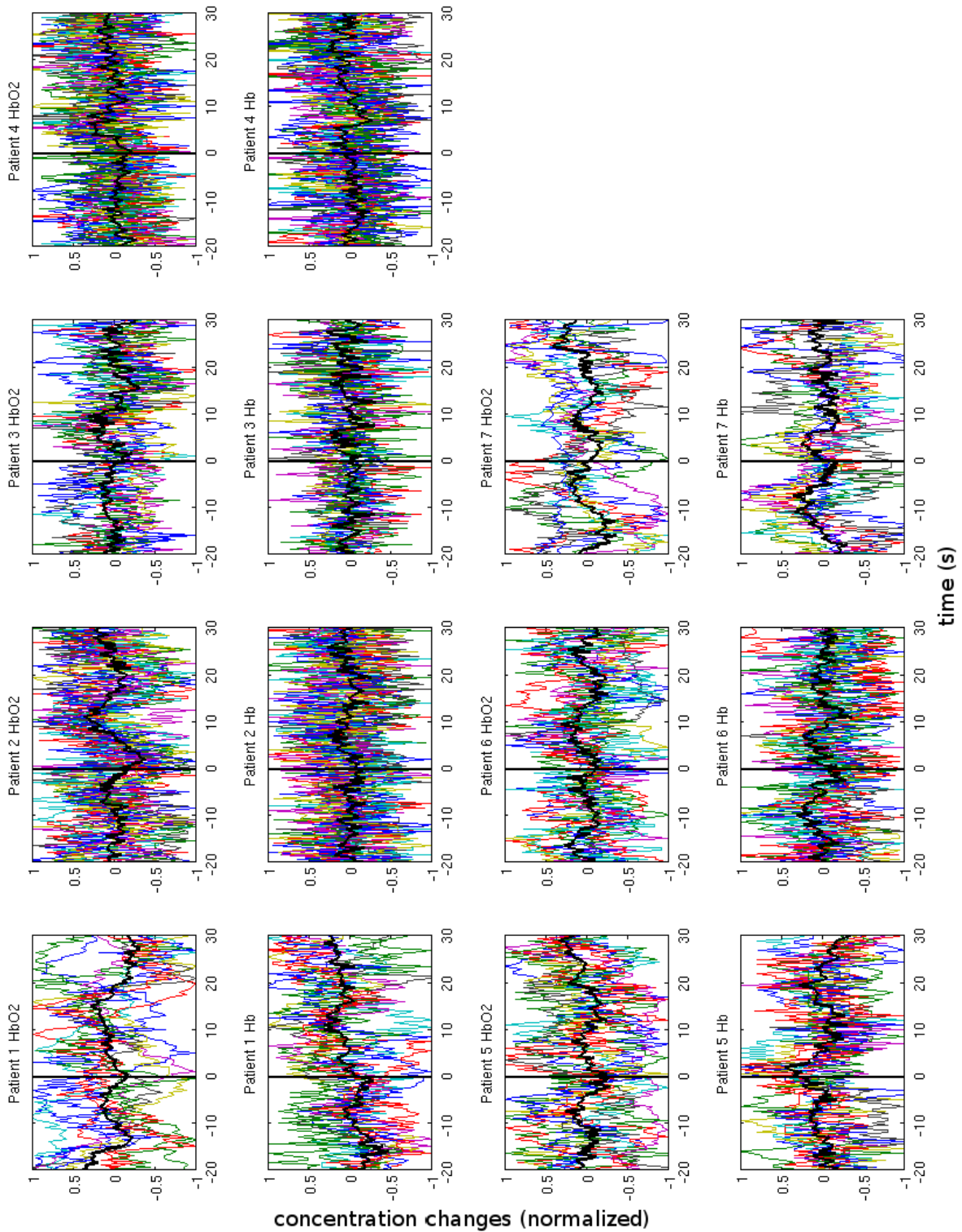


Abbildung 19 – Gemessene Signale Hb und HbO₂ der Frühgeborenen 1 bis 7 normalisiert dargestellt. Die einzelnen Datensegmente sind einander überlagert. Die vertikale Linie symbolisiert den Triggerzeitpunkt und die dickere schwarze Linie entspricht der Mittelung der überlagerten Signale.

3 Ergebnisse

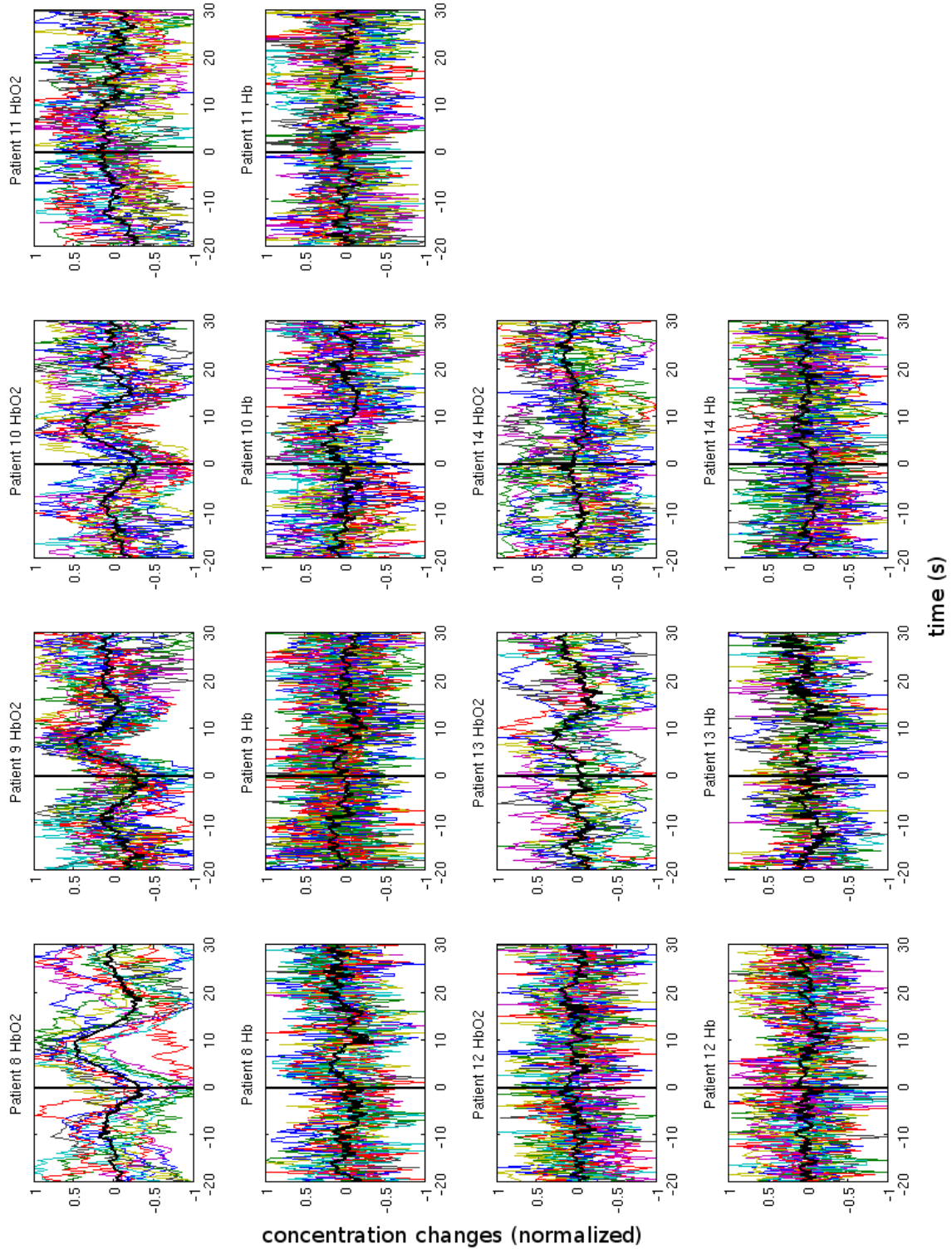


Abbildung 20 – Gemessene Signale Hb und HbO₂ der Frühgeborenen 8 bis 14 normalisiert dargestellt. Die einzelnen Datensegmente sind einander überlagert. Die vertikale Linie symbolisiert den Triggerzeitpunkt und die dickere schwarze Linie entspricht der Mittelung der überlagerten Signale.

3.3.2 Mittleres Ergebnis aller untersuchten Frühgeborenen

Die Mittelung von Hb und HbO₂ über alle Frühgeborenen wurde berechnet, um die grundsätzlichen Merkmale der NIRS-Signale zu untersuchen. Das sauerstoffgesättigte Hämoglobin zeigt eine Absenkung gefolgt von einem Anstieg zum Maximum und einer neuerlichen Absenkung.

Die durchgeführte ANOVA für die NIRS-Signale zeigte für die 14 gesunden Frühgeborenen eine hoch signifikante zeitliche Änderung der gemittelten Signale. Die Analyse lieferte für HbO₂ das Resultat $F=3,92$ $p<0,001$ und für Hb $F=2,07$ $p<0,001$.

Bei der Untersuchung war zu sehen das die HbO₂-Abschwächung ~ 6 s vor dem Trigger beginnt. Sie erreicht einen Tiefpunkt bei ~ 1 s nach dem Trigger. Das Konzentrationsmaximum repräsentiert sich zum Zeitpunkt ~ 8 s nach dem Trigger. Danach beginnt die Konzentration wieder abzunehmen und erreicht ein weiteres Minimum zu Sekunde 16, um sich danach wieder um den Ausgangswert einzupendeln.

Unter Berücksichtigung der Referenzperiode von 20 s bis 10 s vor dem Trigger ($t = 0$ s) ist für HbO₂ zu den Zeitpunkten -7 s bis -5 s vor, bei 1 s nach, 5 s bis 11 s nach und 22 s, 26 s, 28 s nach dem EEG-Burst eine signifikante ($p<0,05$) Änderung aufgetreten. Die Konzentrationsänderung von Hb zeigt zu den Zeitpunkten 2 s, 4 s bis 6 s, bei 13 s und bei 24 s eine signifikante ($p<0,05$) Änderung (siehe Abbildung 21).

In der Abbildung 22 sind die Gesamtmittelungen der Konzentrationsänderungen von deoxygeniertem Hämoglobin (HHb, grau dargestellt) und oxygeniertem Hämoglobin (HbO₂, schwarz dargestellt), aller 15 untersuchten Frühgeborenen, normalisiert dargestellt. Der obere Graph zeigt die Ergebnisse der gesunden Frühgeborenen und der Untere die Ergebnisse der pathologischen Fälle. Die Vertikale Linie symbolisiert den Beginn des EEG-Bursts. Die Sterne zeigen zu welchen Zeitpunkten sich HbO₂ signifikant ($p<0,05$) von der Referenzperiode (-20 s bis -10 s) unterscheidet [26].

3 Ergebnisse

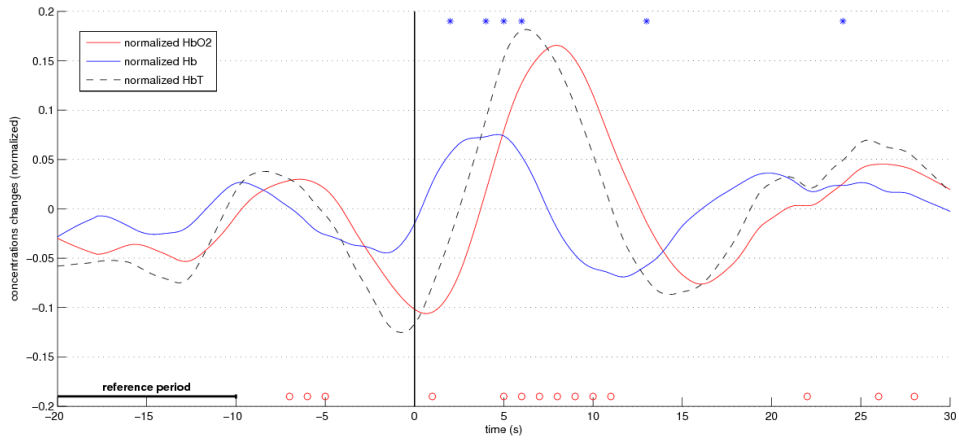


Abbildung 21 – Hier sind die Mittelungen von Hb und HbO₂ über alle 14 Frühgeborene dargestellt. Die roten Kreise (für HbO₂) und die blauen Sterne (für Hb) markieren jene Zeitpunkte die sich signifikant ($p < 0,001$) von der Referenzperiode (-20s bis -10s) unterscheiden. Das Signal HbT wurde aus der Summe von Hb und HbO₂ berechnet.

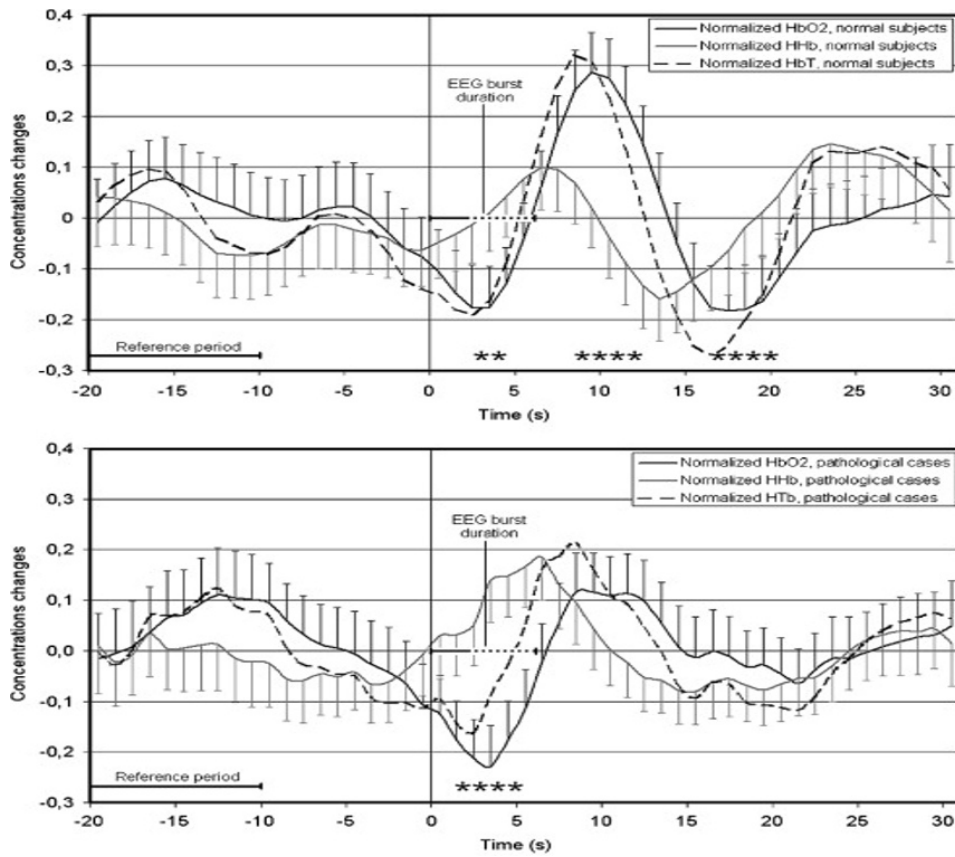


Abbildung 22 – Die Graphik wurde aus Roche-Labarbe et al. [26] übernommen.

3 Ergebnisse

Der Newman-Keuls Post hoc Vergleich zeigt eine signifikante Änderung ($p < 0,05$) der NIRS-Verläufe nach dem EEG-Burst. Das Signal HbO_2 ändert sich in der Zeitspanne von 7 s bis 11 s nach dem Trigger signifikant. Das Signal Hb besitzt eine signifikante Änderung von 4 s beginnend 3 s bis 7 s nach dem Trigger. Die Flächen in Abbildung 23 repräsentieren die p-Werte der ANOVA. Die schwarzen Bereiche kennzeichnen die Zeitpunkte, wo eine signifikante Änderung auftritt. Die Analyse wurde Wert für Wert durchgeführt wie in Kapitel 2.6.3 beschrieben wurde.

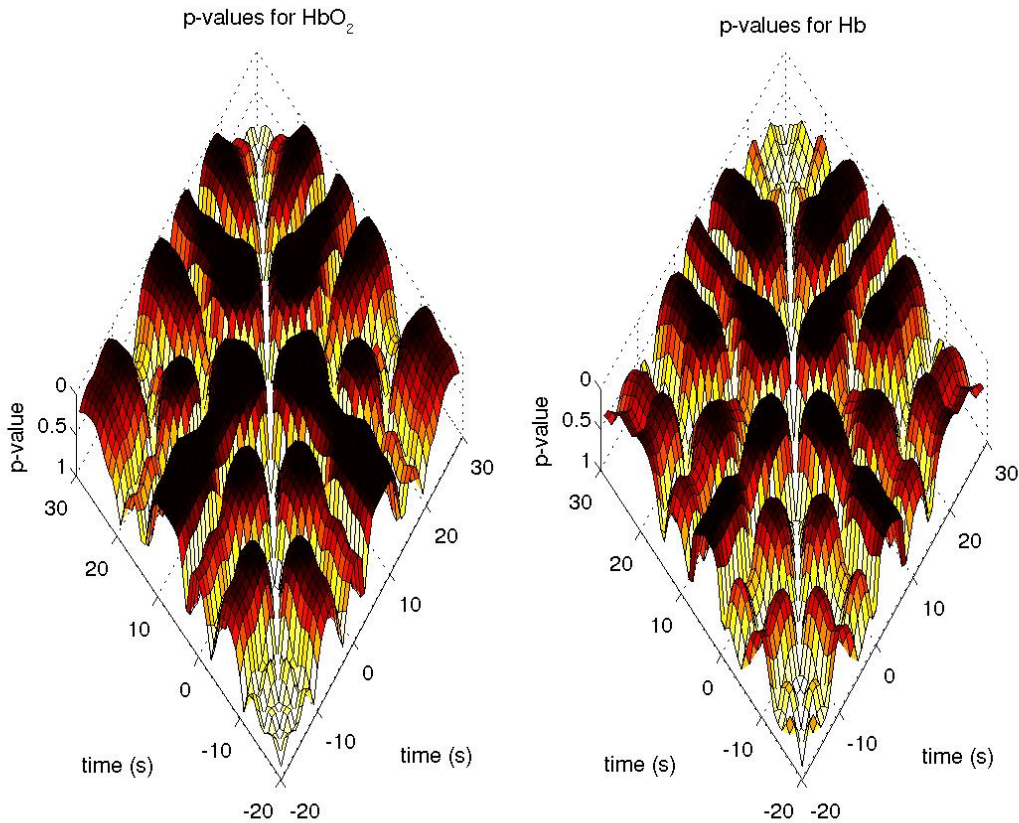


Abbildung 23 – Graphen des Newman-Keuls post hoc Vergleiches von HbO_2 und Hb. Der EEG-Burst tritt zur Sekunde „0“ auf.

4 Diskussion

Die erweiterte semiautomatische Auswertesoftware wurde um die NIRS-Signale erweitert. Dieses Verfahren erleichtert das Untersuchen von Zusammenhängen der Änderungen in der Gewebeoxygenierung die synchron mit der Herzratenänderung und den EEG-Bursts auftreten.

Bei den 14 untersuchten Frühgeborenen war zu beobachten, dass es zunehmend schwieriger wird, aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, umso mehr physiologische Signale gleichzeitig untersucht werden. Nicht jedes Frühgeborene besitzt eine ausgeprägte HRV und gleichzeitig eine charakteristische Änderung der Gewebeoxygenierung. Weiters ist eine lange QS-Phase notwendig, um eine ausreichend hohe Anzahl an verwertbaren Triggerzeitpunkten zu erhalten.

4.1 Burst-Detektion

Die Änderungen der NIRS-Signale finden in einem Zeitraum von insgesamt 50s statt. Die EEG-Bursts treten im Mittel alle 17 s auf. Das hat zur Folge, dass bei der Burst-Detektion Trigger gesetzt werden können, die einen geringeren zeitlichen Abstand von 50 s aufweisen.

Würde man Trigger, die näher aneinander liegen, zeitlich synchron mitteln, so wird die Analyse verfälscht. Aus dem einfachen Grund, dass sich Überlagerungen innerhalb der Datensegmente ergeben. Angenommen es liegen zwei Triggerzeitpunkte nur 40 s hintereinander, dann würden die letzten 10 s (Sekunde 20 bis 30) vom 1. Triggerzeitpunkt mit den ersten 10 s vom 2. Triggerzeitpunkt (Sekunde -20 bis -10) überlagert. Damit würde sich das Ergebnis der Mittelung verfälschen.

Bei der Untersuchung der 14 Frühgeborenen wurden die Trigger, die zu nahe aneinander lagen, händisch entfernt, um Überlagerungen zu vermeiden.

4.2 Herzraten-Änderung

Während des QS, der durch TA („tracé alternant“) EEG-Muster, niedriger HRV, Abwesenheit von Körperbewegungen und ruhiger regelmäßiger Atmung definiert ist, konnte ein kohärentes Verhalten des EEGs und der HR festgestellt werden. Es konnte eine Beschleunigung der HR begleitet von „slow-wave“-EEG-Bursts während diskontinuierlicher

EEG-Aktivität bei den Frühgeborenen im Alter von 35 bis 37 Wochen beobachtet werden. Die vorübergehende Beziehung zwischen Burst und HR-Änderung kann mit dem Grad der Reife (GA von 36 Wochen) und dem Zustand des Gehirns im Zusammenhang stehen [23]. Tatsache ist, dass mit fortschreitender Reife das diskontinuierliche EEG in ein CSWS-Muster übergeht (siehe Abbildung 1).

Ein Mechanismus, der dem synchronen Auftreten der EEG-Bursts und der HR-Änderung während TA zugrunde liegt, ist die periodische Fluktuation des Blutdrucks. Bei Erwachsenen erzeugen die sogenannten Mayer-Traube-Hering Wellen eine Schwankung der HR von 0,1 Hz [23]. In der Abbildung 17 ist bei 9,5 s nach dem Trigger ein weiteres Maximum sichtbar. Dieses Maximum kann sich aus den Blutdruckschwankungen ergeben.

Die mittlere Herzratenänderung der 14 untersuchten Frühgeborenen von $1,7 \pm 2,3$ bpm ($\bar{x} \pm SD$) ist vergleichbar mit den schon früher in [24, 22] gezeigten Ergebnissen. Der Beginn der HR Erhöhung (HR Erh. Start) liegt bei $4,3 \pm 2,9$ s ($\bar{x} \pm SD$) vor dem Triggerzeitpunkt ($t = 0$ s). Im Vergleich dazu beginnt die diskontinuierliche Kortexaktivität $3,02 \pm 0,6$ s ($\bar{x} \pm SD$) vor dem Triggerzeitpunkt. Diese Beobachtung deckt sich mit denen aus der Arbeit von Pfurtscheller et al [24]. Die Reifung des Gehirns von Frühgeborenen wird von einer Erhöhung der HRV [17] und einer Verringerung der Abstände zwischen den EEG-Bursts belegt [15].

4.3 Oxygenierungs-Änderung

Bei der Analyse der simultan aufgezeichneten physiologischen Signale (EEG, EKG, NIRS) hat sich gezeigt, dass spontane neurologische Aktivität bei Frühgeborenen mit einem transienten hämodynamischen Muster, gekennzeichnet durch Deoxygenierung gefolgt von einer Oxygenierung, gekoppelt ist. Dieses Muster unterscheidet sich in vielerlei Hinsicht von den typischen neurovaskulären Kopplungen. Das ist vermutlich auf das unreife Gehirn der Frühgeborenen zurückzuführen, es kann jedoch auch durch andere Ursachen hervorgerufen werden [26].

Das hämodynamische Muster, das sich aus der Analyse für die NIRS-Signale ergibt, ist dem Ergebnis der Studie [26] ca. 3 s voreilend. Das resultiert aus der Tatsache, dass die automatische Burst-Detektion den Trigger in der Mitte des EEG-Bursts setzt. Im Gegensatz wird der Trigger in der Studie zu Beginn der EEG-Bursts gesetzt. Werden nun die NIRS-Ergebnisse dieser Arbeit mit dem mittleren Beginn des EEG-Burst vor

dem Trigger (3,02 s) aus Tabelle 2 berücksichtigt, so decken sich diese Ergebnisse mit denen der Studie [26] wie auch in Abbildung 21 und Abbildung 22 zu sehen ist.

Die Ergebnisse lassen eine Vielzahl an Interpretationen der NIRS-Signale und der zerebralen Aktivität zu. Bei den meisten Studien wird die neurovaskuläre Reaktion von kognitiven Stimuli induziert [18, 7, 33] oder wird durch pathologische Ereignisse wie Krämpfe [3, 9, 31] ausgelöst. Auf jeden Fall sind die NIRS-Signale auch abhängig von spontaner, physiologischer Aktivierung kombiniert mit einer Vielzahl an regulatorischen Prozessen [26].

4.4 Zusammenfassung

Die Ziele dieser Diplomarbeit

- die Untersuchung und Auswertung von Frühgeborenen bzgl. der NIRS, EKG und EEG-Signale
- die Erweiterung der semiautomatischen Auswertesoftware um die gemessenen NIRS-Signale
- die Kopplung von einem NIRS-System und einem Polygraphen
- das GUI übersichtlich, praktisch und anwenderfreundlich gestaltet

konnten erfüllt werden.

Es steht somit ein Werkzeug zu Verfügung, um rechnergestützt Gruppenstudien schnell und einfach durchzuführen. Bei der Auswertung der 14 Frühgeborenen ergab sich eine gute Übereinstimmung mit den Beobachtungen von früheren Studien was die Änderung der HR und der Gewebeoxygenierung, sowie das Auftreten der EEG-Bursts betrifft.

Es wurde auch eine Verifikation mit 2 verschiedenen Datensätzen durchgeführt. Einer aus einer frühern Studie und der Andere aus den Aktuellen Untersuchungen. Jeder Datensatz wurde einmal mit der bestehenden semiautomatischen Auswertesoftware und einmal mit der erweiterten Software untersucht. Anschließend wurden die Ergebnisse der HR-Analyse miteinander verglichen. Es wurden keine Unterschiede in der Berechnung für die HR festgestellt. Die Ergebnisse sind im Anhang A zu sehen.

Mögliche Weiterentwicklungen basierend auf der vorhandenen Software

- Burst-Detektion anpassen, sodass keine Trigger innerhalb der betrachteten Zeitspanne (Datensegmente) gesetzt wird.
- Hinzufügen einer Analyse der Spektren für die HR, HbO₂ und Hb
- Burst-Detektion anpassen (Triggerdistanz >50s)
- Aufzeichnen und analysieren des „tissue oxygenation index“ (TOI)
- Signifikanzanalyse für ein Frühgeborenes aus g.BSanalyse durchführen

Literaturverzeichnis

Literatur

- [1] N. Archer. *Textbook of Neonatology*, chapter Cardiovascular disease, pages 673–714. Churchill Livingstone, 1999.
- [2] G. Bauernfeind. Entwicklung eines Nah-Infrarot-Spektroskopie-Systems für die Verwendung als optisches Brain-Computer Interface. Master's thesis, TU-Graz, 2006.
- [3] K. Buchheim, H. Obrig, W. Pannwitz, A. Villringer, and H. Meierkord. Decrease in haemoglobin oxygenation during absence seizures in adult humans. *Neurosci Lett*, 354(2):119–122, Jan 2004.
- [4] B. Bürger. Was sind die Ursachen für die Frühgeburtlichkeit? Internet Link, Jänner 2007. <http://www.netdokter.de/Gesund-Leben/Schwangerschaft+Geburt/Komplikationen/Fruehgeburt-3581.html>.
- [5] J. F. Dax. Entwicklung eines semiautomatischen Verfahrens zur Analyse von EEG- und Herzraten-Mustern bei Frühgeborenen. Master's thesis, TU-Graz, 2004.
- [6] B. C. Galland, G. Reeves, B. J. Taylor, and D. P. Bolton. Sleep position, autonomic function, and arousal. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 78(3):F189–F194, May 1998.
- [7] A. P. Gibson, T. Austin, N. L. Everdell, M. Schweiger, S. R. Arridge, J. H. Meek, J. S. Wyatt, D. T. Delpy, and J. C. Hebden. Three-dimensional whole-head optical tomography of passive motor evoked responses in the neonate. *Neuroimage*, 30(2):521–528, Apr 2006.
- [8] A. Greenough. *Textbook of Neonatology*, chapter Neonatal Pulmonary Physiology, pages 684–654. Churchill Livingstone, 1999.
- [9] K. Haginoya, M. Munakata, R. Kato, H. Yokoyama, M. Ishizuka, and K. Iinuma. Ictal cerebral haemodynamics of childhood epilepsy measured with near-infrared spectrophotometry. *Brain*, 125(Pt 9):1960–1971, Sep 2002.
- [10] R. M. Harper, B. Leake, T. Hoppenbrouwers, M. B. Serman, D. J. McGinty, and J. Hodgman. Polygraphic studies of normal infants and infants at risk for the sudden

- infant death syndrome: heart rate and variability as a function of state. *Pediatr Res*, 12(7):778–785, Jul 1978.
- [11] B. Hjorth. EEG analysis based on time domain properties. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 29(3):306–310, Sep 1970.
- [12] M. Hoel. *Kinderkrankenpflege und Gesundheitsförderung*, chapter Pflege von Frühgeborenen, pages 479–492. Thieme Verlag, 2002.
- [13] H. H. Jasper. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 10:371–375, 1958.
- [14] F. F. Jöbsis. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science*, 198(4323):1264–1267, Dec 1977.
- [15] K. Klebermass, S. Kuhle, M. Olischar, E. Rücklinger, A. Pollak, and M. Weninger. Intra- and extrauterine maturation of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks of gestation. *Biol Neonate*, 89(2):120–125, 2006.
- [16] B. Leitner. *Jahrbuch der Gesundheitsstatistik*, chapter Bevölkerung und Geborene, pages 23–27. Statistik Austria, 2007.
- [17] E. Longin, T. Schaible, T. Lenz, and S. König. Short term heart rate variability in healthy neonates: normative data and physiological observations. *Early Hum Dev*, 81(8):663–671, Aug 2005.
- [18] J. H. Meek, M. Firbank, C. E. Elwell, J. Atkinson, O. Braddick, and J. S. Wyatt. Regional hemodynamic responses to visual stimulation in awake infants. *Pediatr Res*, 43(6):840–843, Jun 1998.
- [19] M. Obladen, G. Bein, R. F. Maier, and J. Waldschmidt. *Neugeborenenintensivpflege*, chapter Das untergewichtige Neugeborene, pages 1–22. Springer-Verlag, 6. edition, 2002.
- [20] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation*, 93(5):1043–1065, Mar 1996.

- [21] E. Okada, M. Firbank, M. Schweiger, S. R. Arridge, M. Cope, and D. T. Delpy. Theoretical and experimental investigation of near-infrared light propagation in a model of the adult head. *Appl Opt*, 36(1):21–31, Jan 1997.
- [22] K. Pfurtscheller, G. Bauernfeind, G. R. Müller-Putz, B. Urlesberger, W. Müller, and G. Pfurtscheller. Correlation between EEG burst-to-burst intervals and HR acceleration in preterm infants. *Neurosci Lett*, 437(2):103–106, May 2008.
- [23] K. Pfurtscheller, G. R. Müller-Putz, B. Urlesberger, J. Dax, W. Müller, and G. Pfurtscheller. Synchronous occurrence of EEG bursts and heart rate acceleration in preterm infants. *Brain Dev*, 27(8):558–563, Dec 2005.
- [24] K. Pfurtscheller, G. R. Müller-Putz, B. Urlesberger, W. Müller, and G. Pfurtscheller. Relationship between slow-wave EEG bursts and heart rate changes in preterm infants. *Neurosci Lett*, 385(2):126–130, Sep 2005.
- [25] N. R. C. Robertson. *Textbook of Neonatology*, chapter Intensive care monitoring, pages 361–372. Churchill Livingstone, 1999.
- [26] N. Roche-Labarbe, F. Wallois, E. Ponchel, G. Kongolo, and R. Grebe. Coupled oxygenation oscillation measured by NIRS and intermittent cerebral activation on EEG in premature infants. *Neuroimage*, 36(3):718–727, Jul 2007.
- [27] E. G. Rosenstock, Y. Cassuto, and E. Zmora. Heart rate variability in the neonate and infant: analytical methods, physiological and clinical observations. *Acta Paediatr*, 88(5):477–482, May 1999.
- [28] A. Rothenberger. *EEG und evozierte Potentiale im Kindes und Jugendalter*. Springer-Verlag, 1987.
- [29] R. Sahni, K. F. Schulze, S. Kashyap, K. Ohira-Kist, W. P. Fifer, and M. M. Myers. Maturation changes in heart rate and heart rate variability in low birth weight infants. *Dev Psychobiol*, 37(2):73–81, Sep 2000.
- [30] V. L. Schechtman, R. M. Harper, and K. A. Kluge. Development of heart rate variation over the first 6 months of life in normal infants. *Pediatr Res*, 26(4):343–346, Oct 1989.
- [31] E. Watanabe, Y. Nagahori, and Y. Mayanagi. Focus diagnosis of epilepsy using near-infrared spectroscopy. *Epilepsia*, 43 Suppl 9:50–55, 2002.

Literatur

- [32] WHO. *International Classification of Diseases (ICD-10)*, chapter XVI, page P07. World Health Organization, DIMDI, 2007.
- [33] P. Zaramella, F. Freato, A. Amigoni, S. Salvadori, P. Marangoni, A. Supppei, B. Schiavo, and L. Chiandetti. Brain auditory activation measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) in neonates. *Pediatr Res*, 49(2):213–219, Feb 2001.

A Anhang

Einzelergbnisse

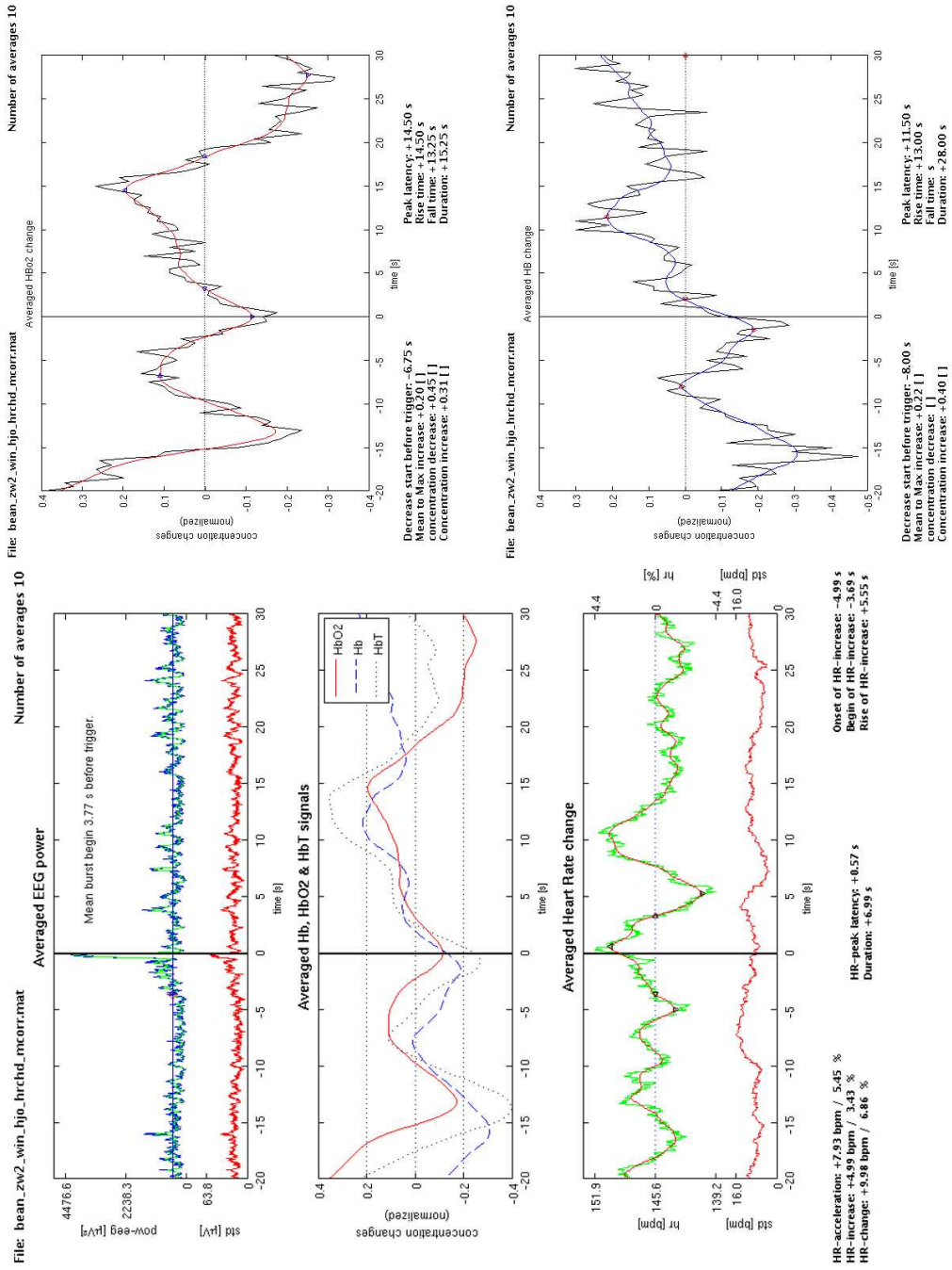


Abbildung 24 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 1

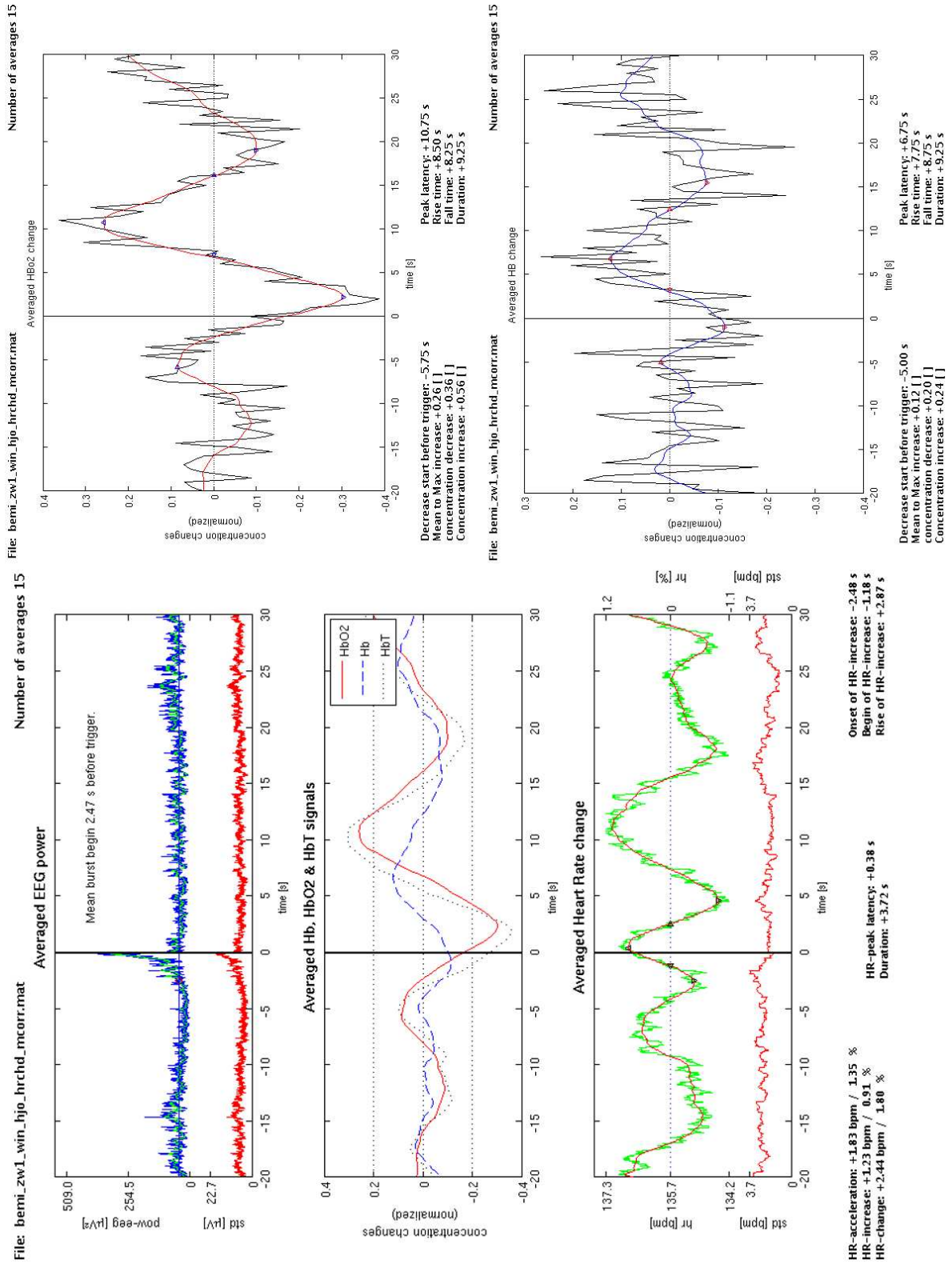


Abbildung 25 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 2

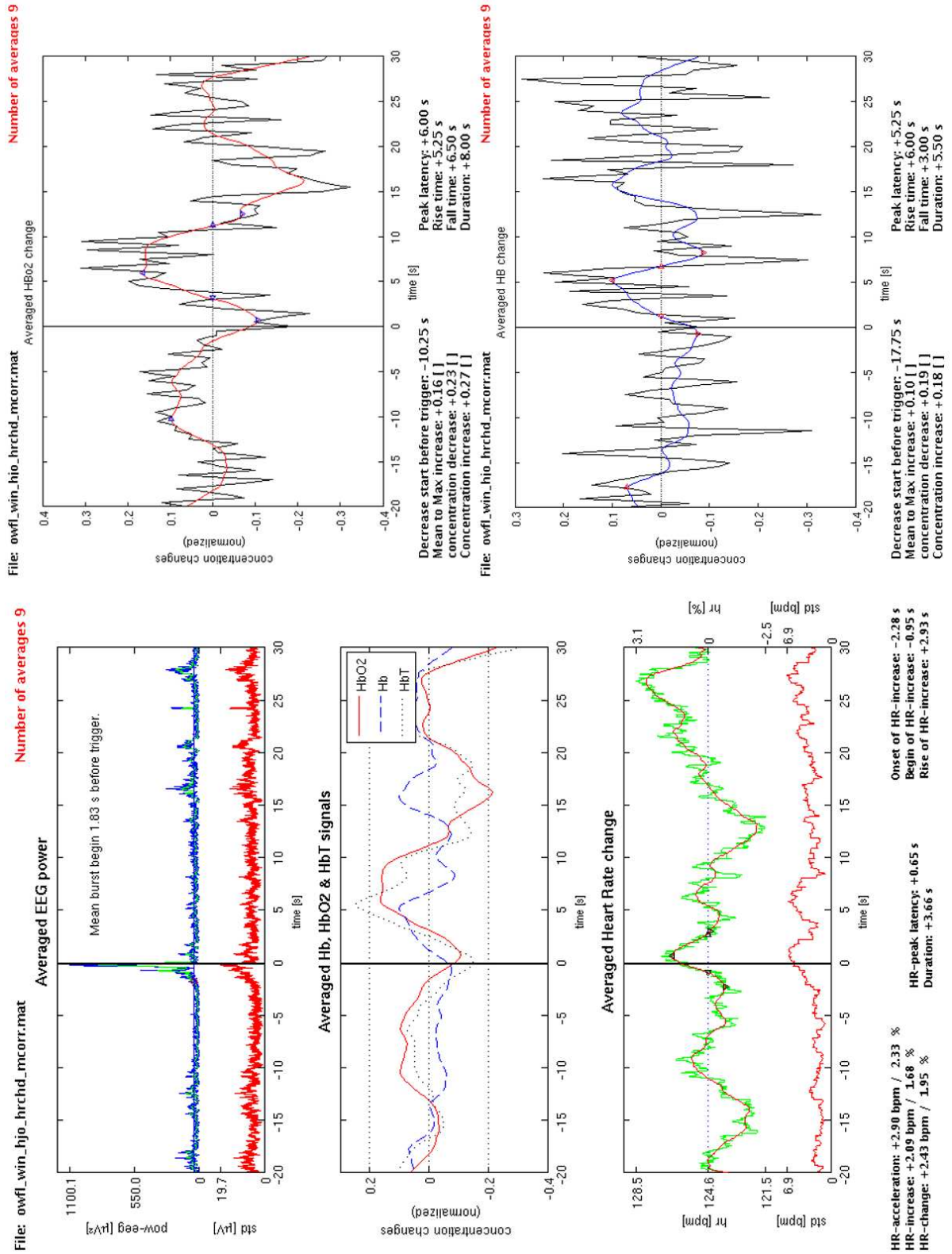


Abbildung 26 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 3

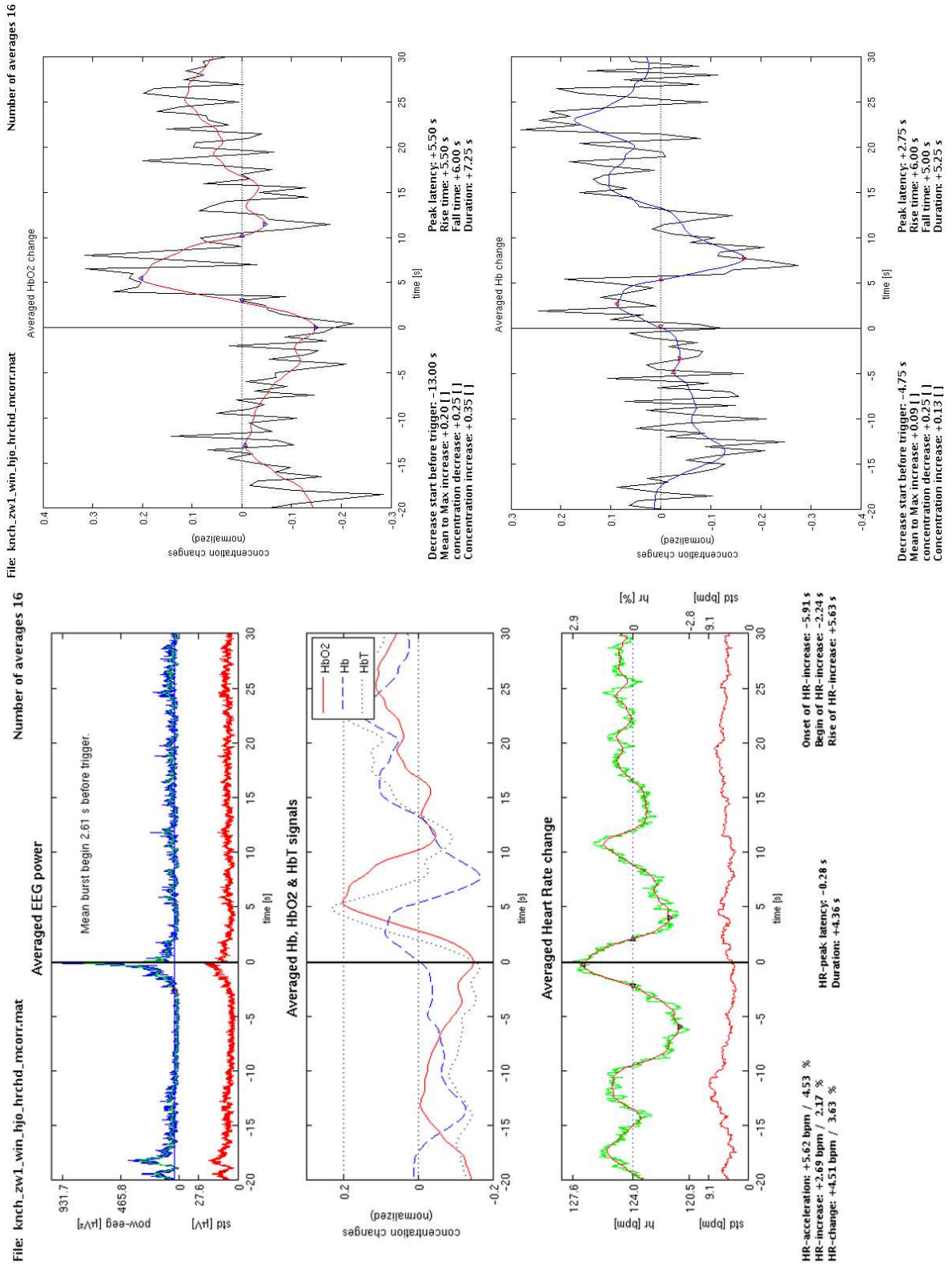


Abbildung 27 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 4

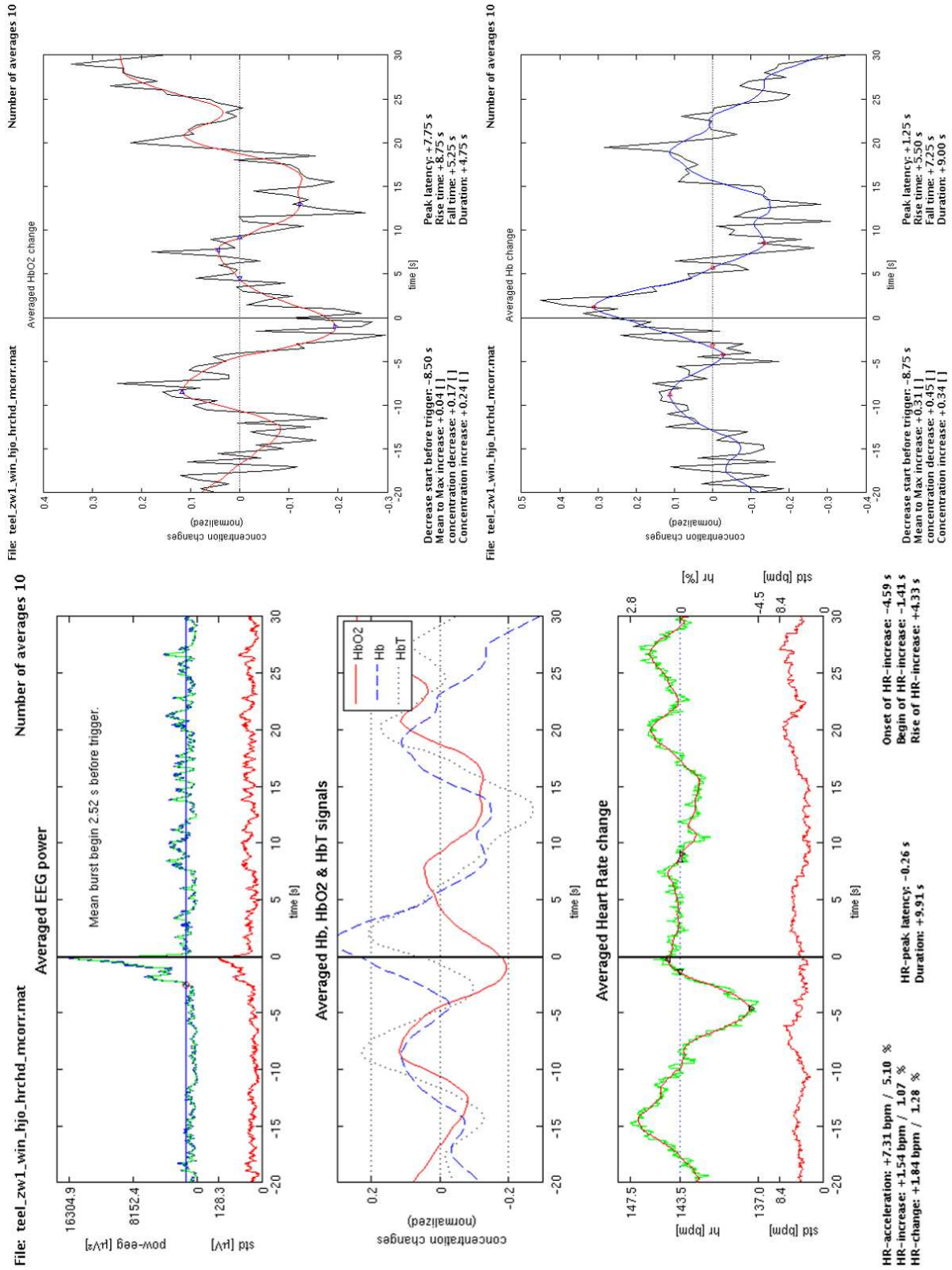


Abbildung 28 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 5

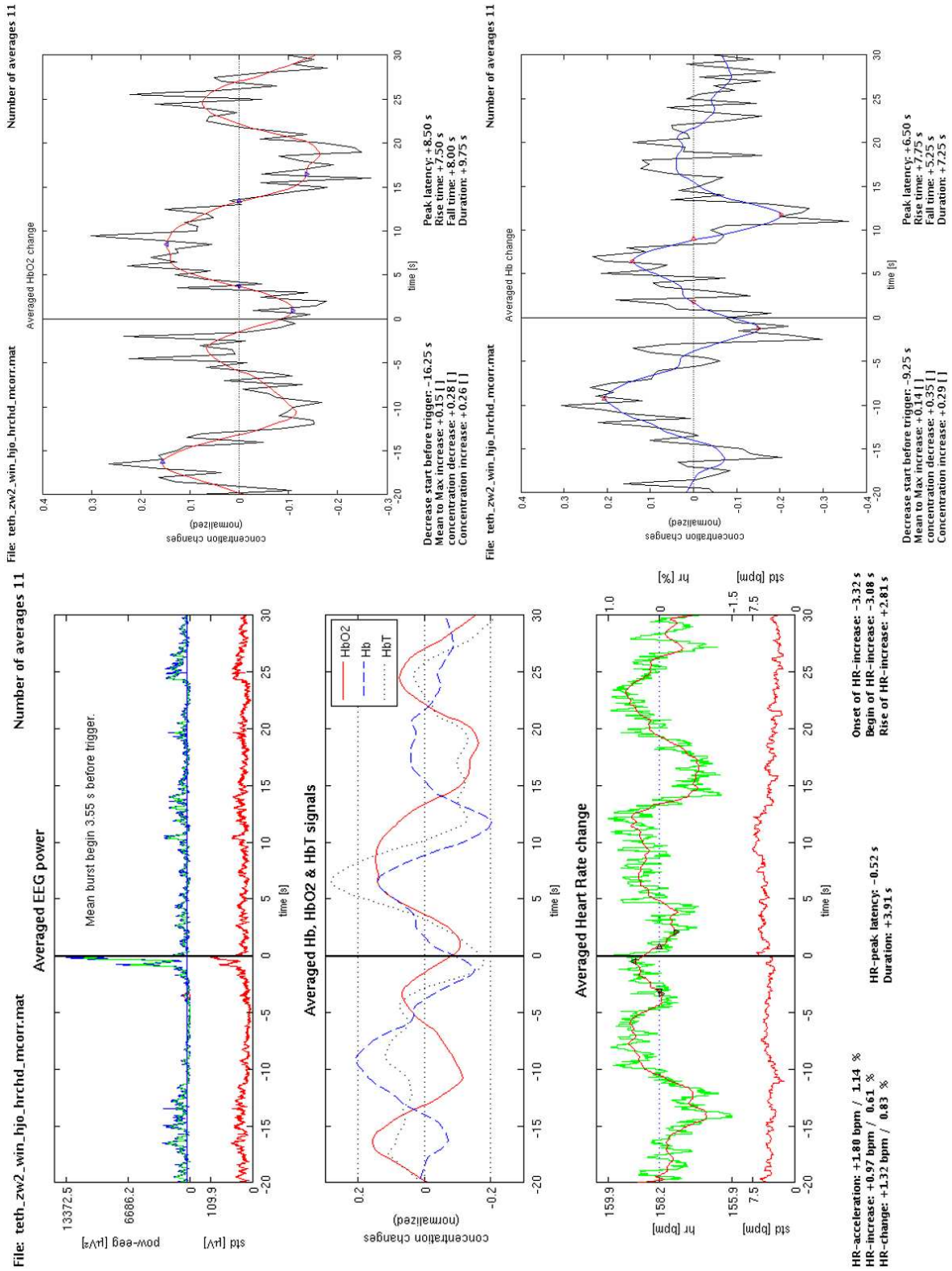


Abbildung 29 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 6

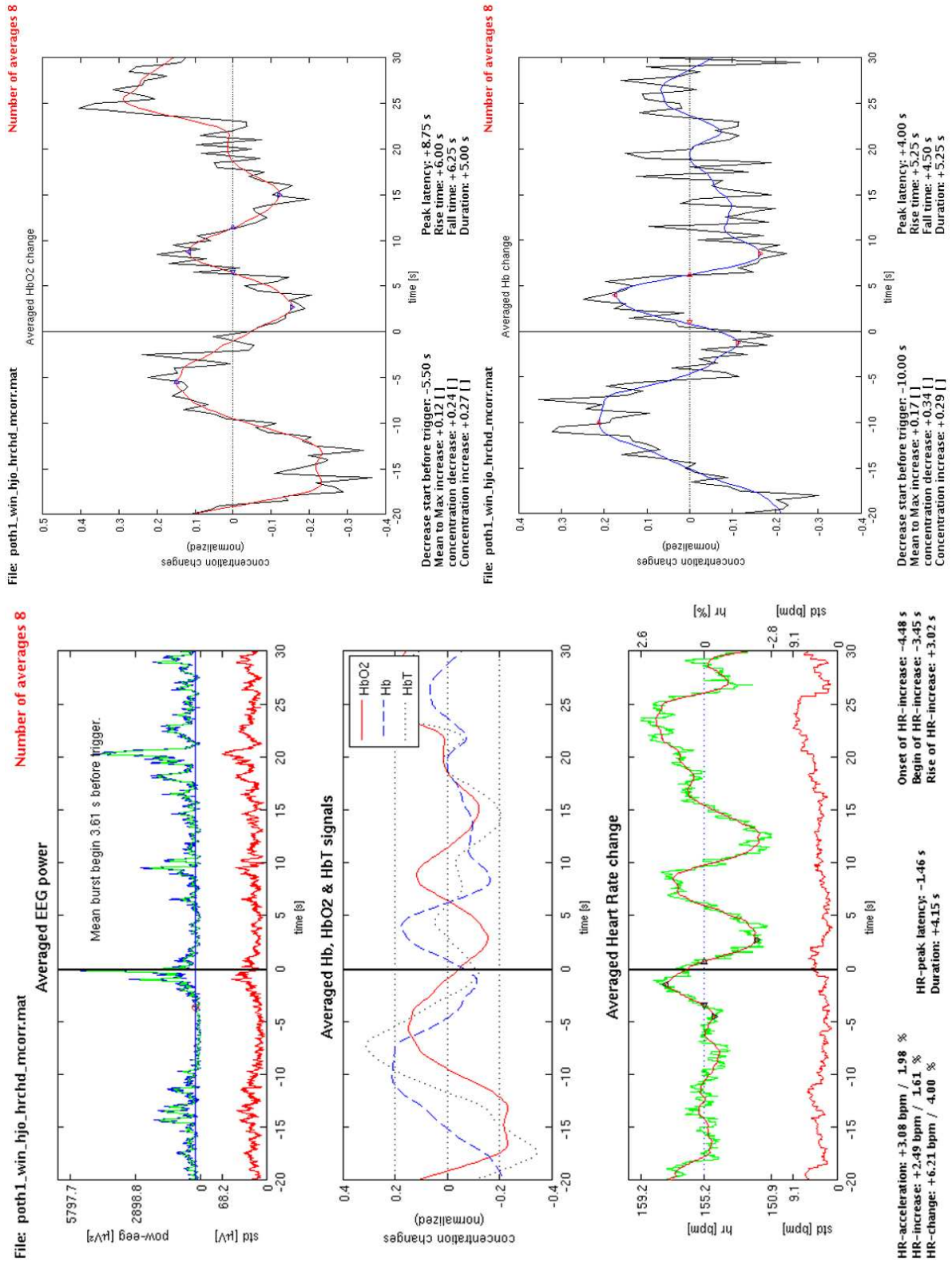


Abbildung 30 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 7

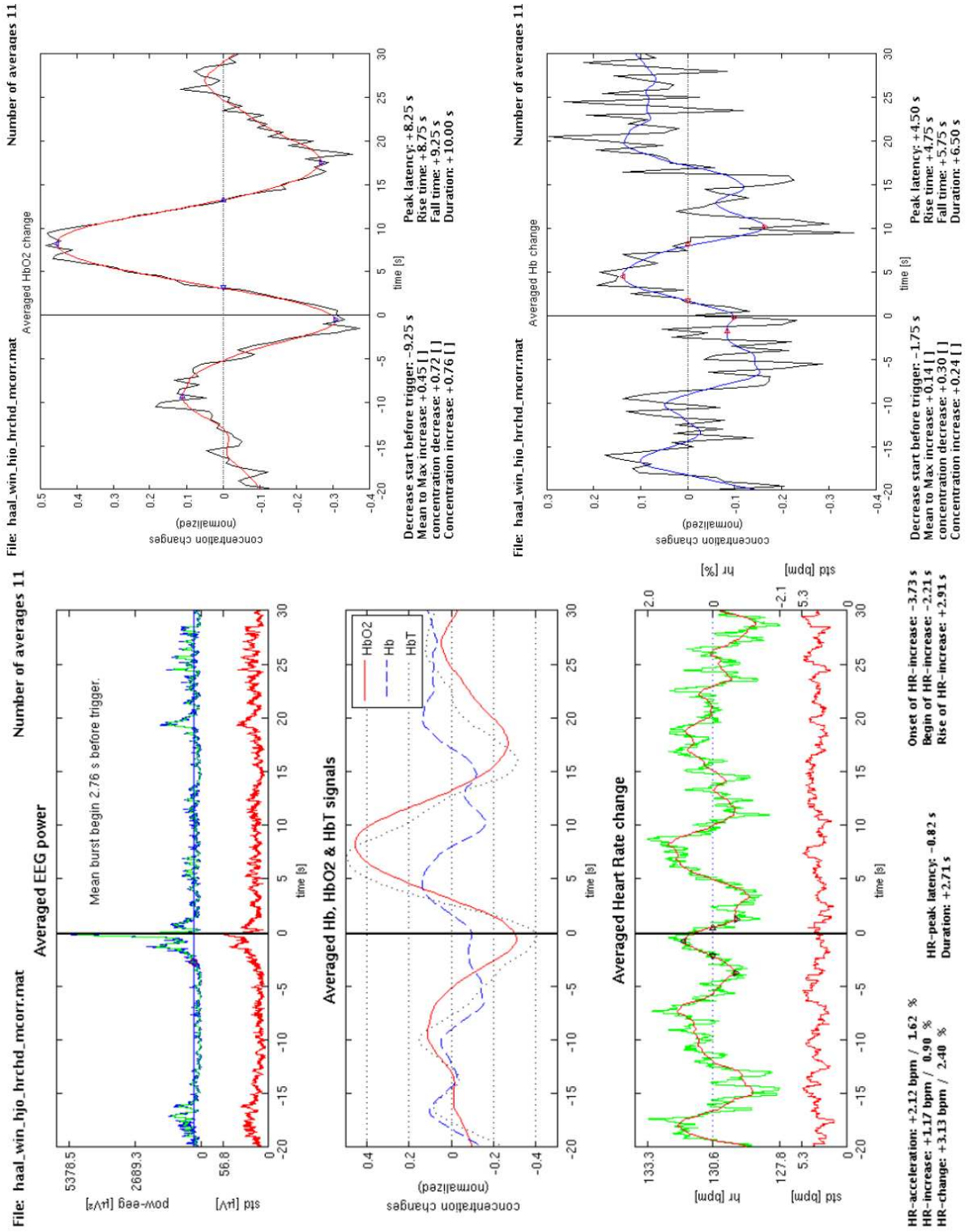


Abbildung 31 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 8

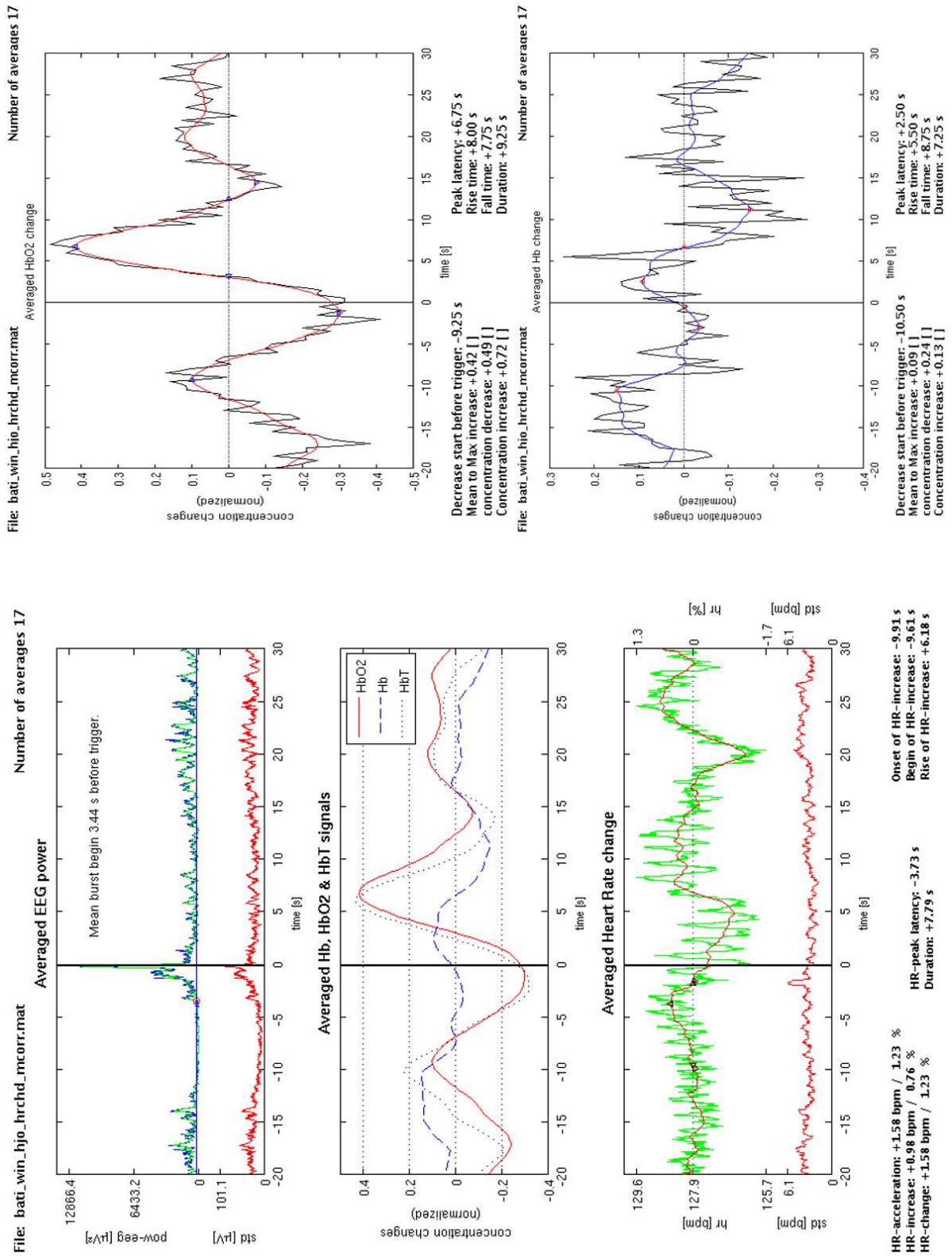


Abbildung 32 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 9

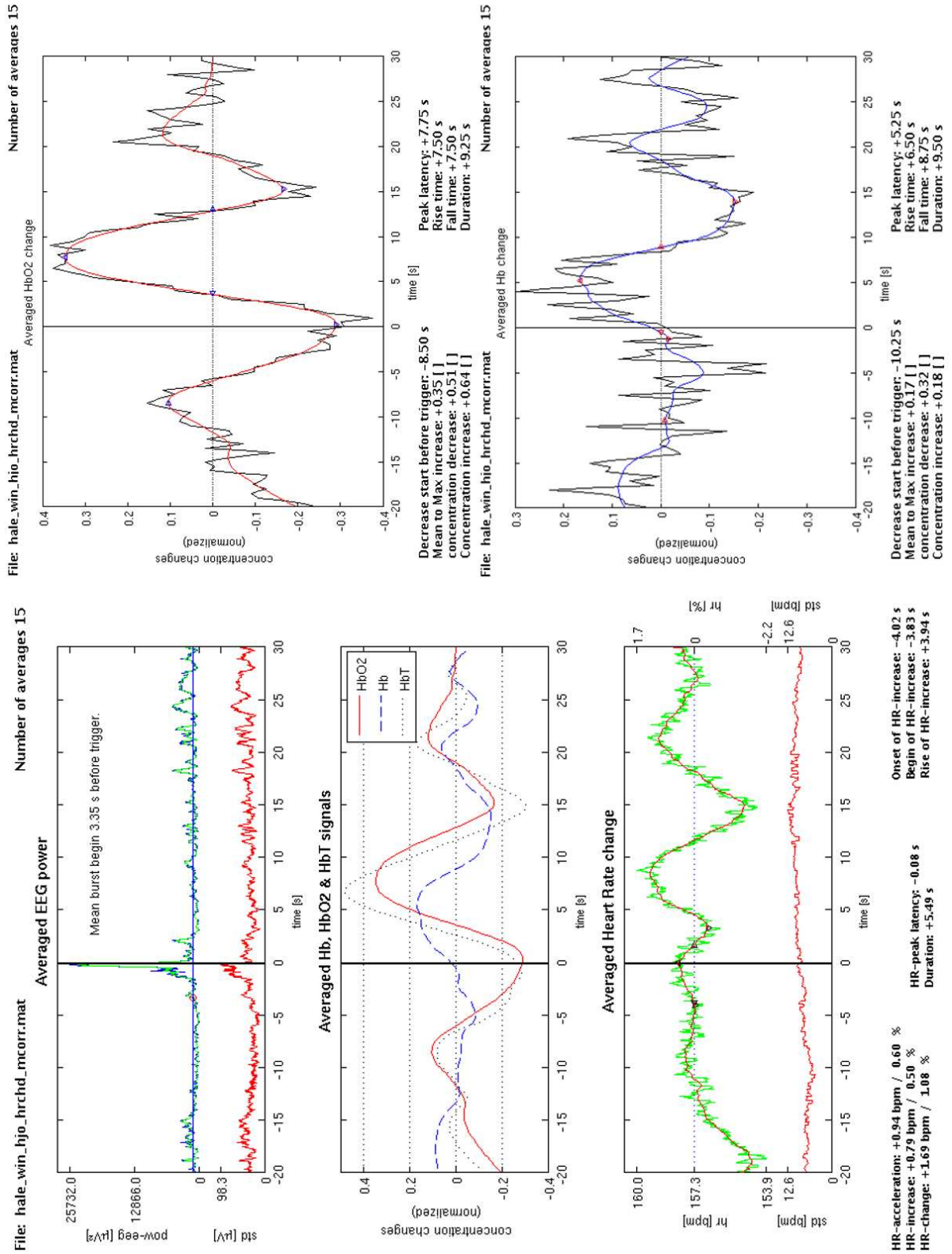


Abbildung 33 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 10

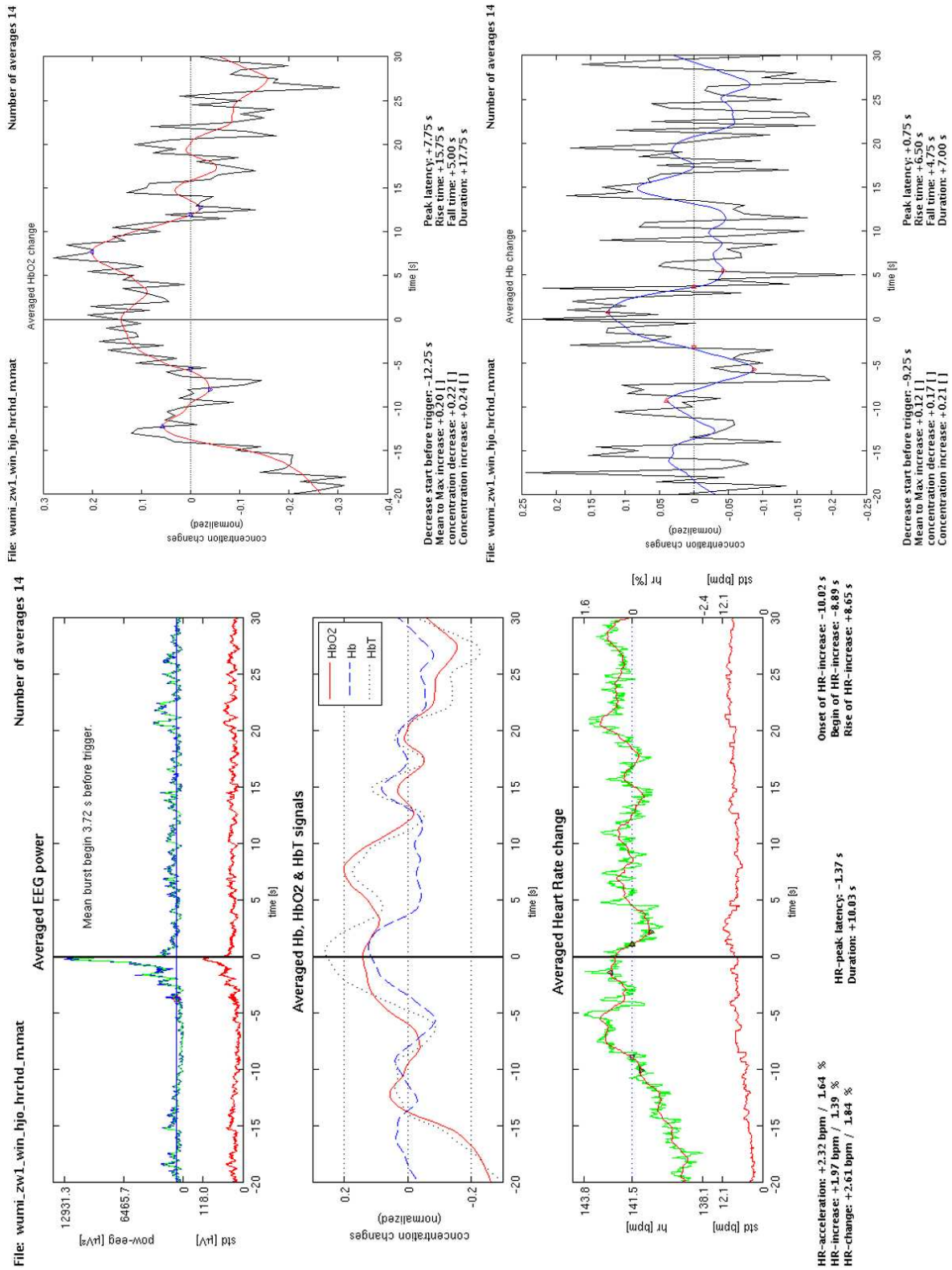


Abbildung 34 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 11

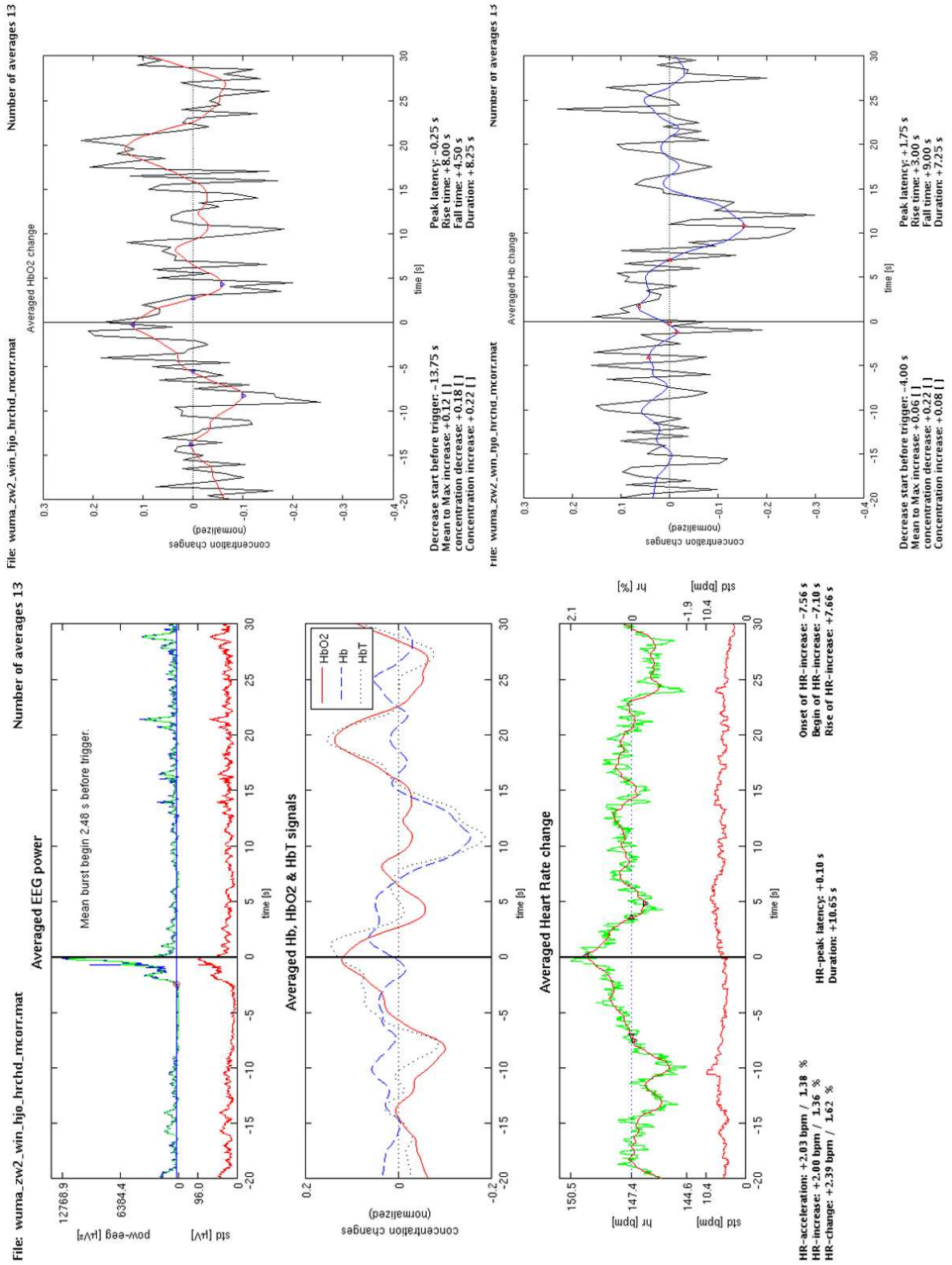


Abbildung 35 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 12

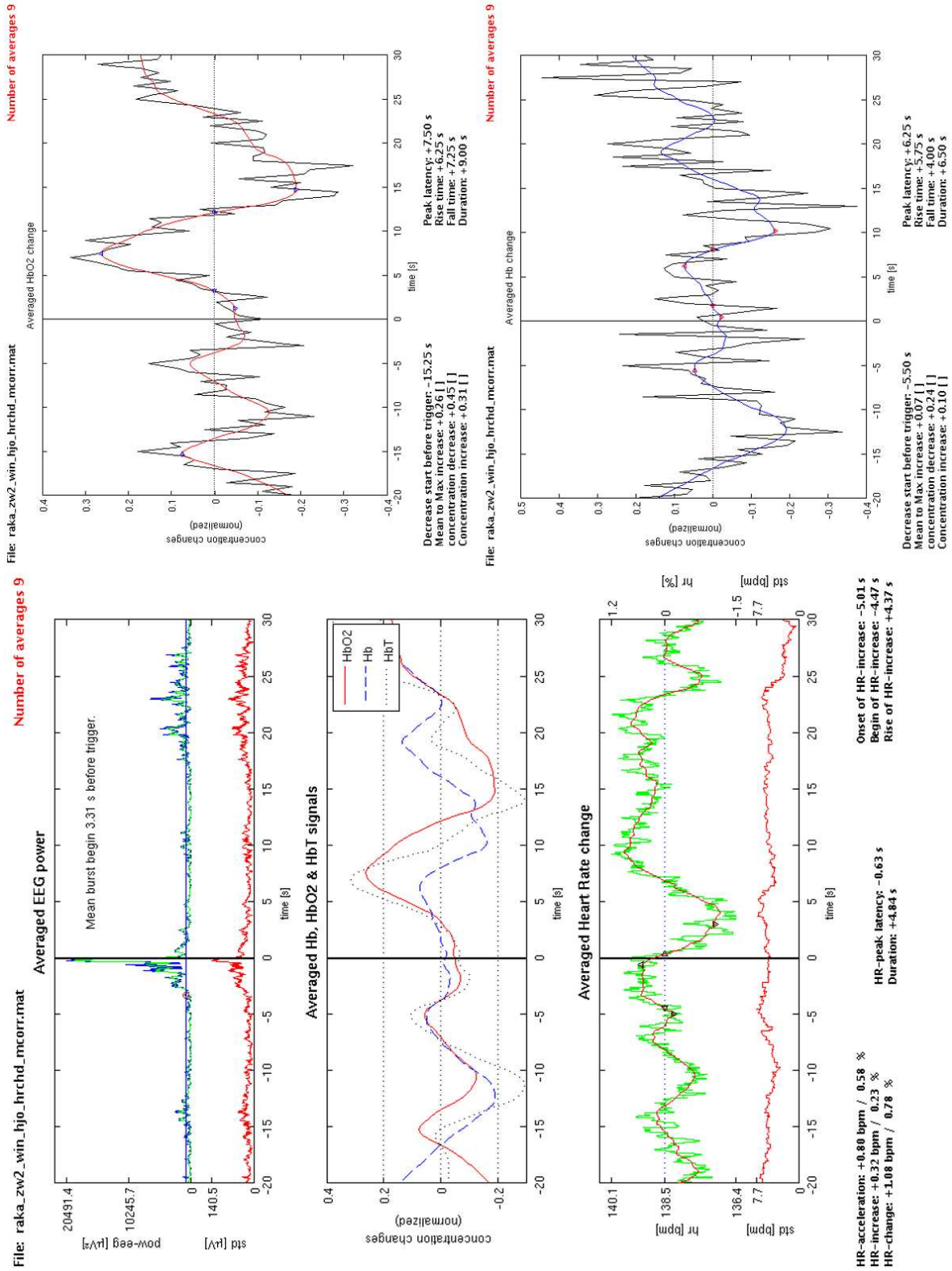


Abbildung 36 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 13

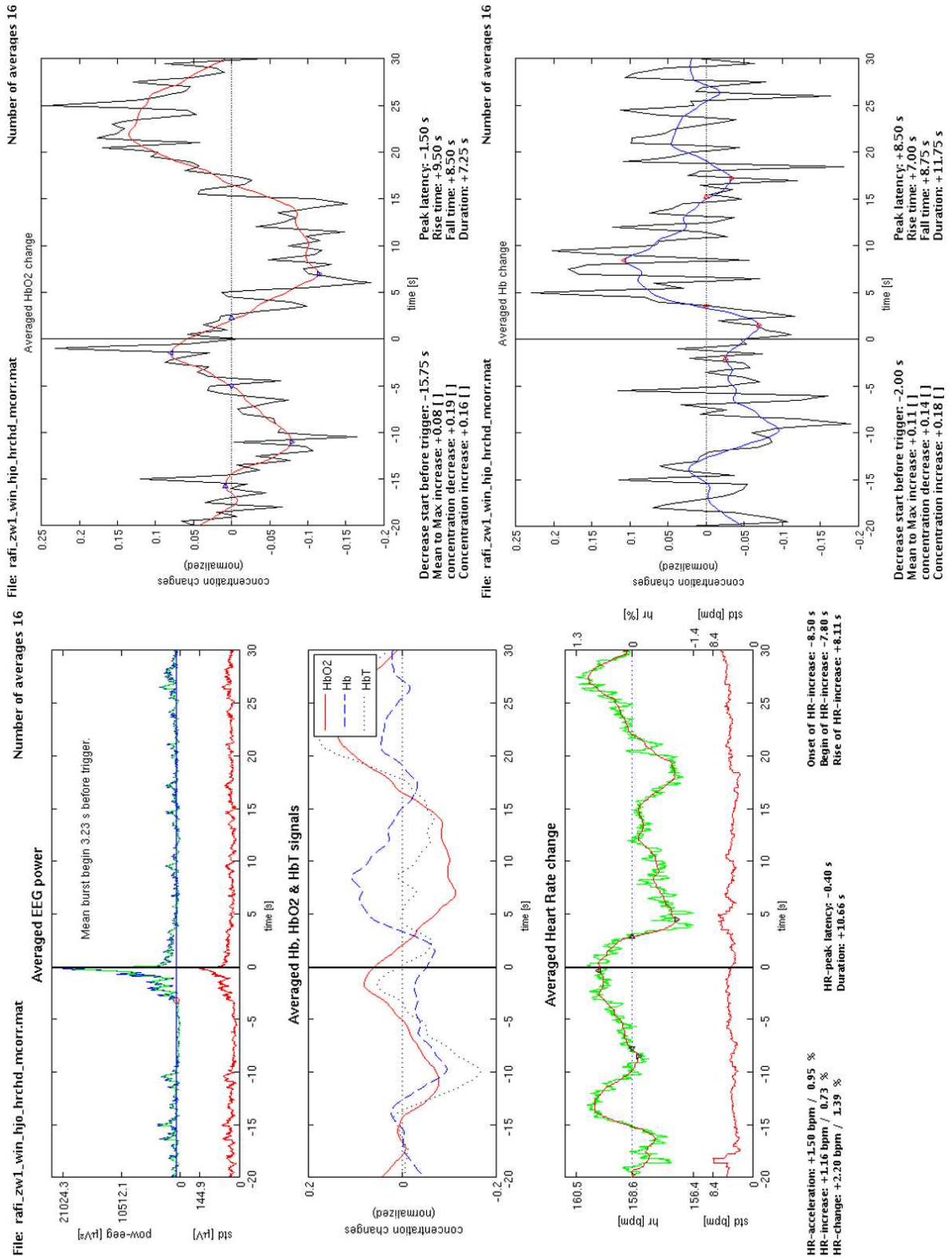


Abbildung 37 – Ergebnisse der Auswertung des Frühgeborenen Nr. 14

Verifizierung der HR-Berechnung

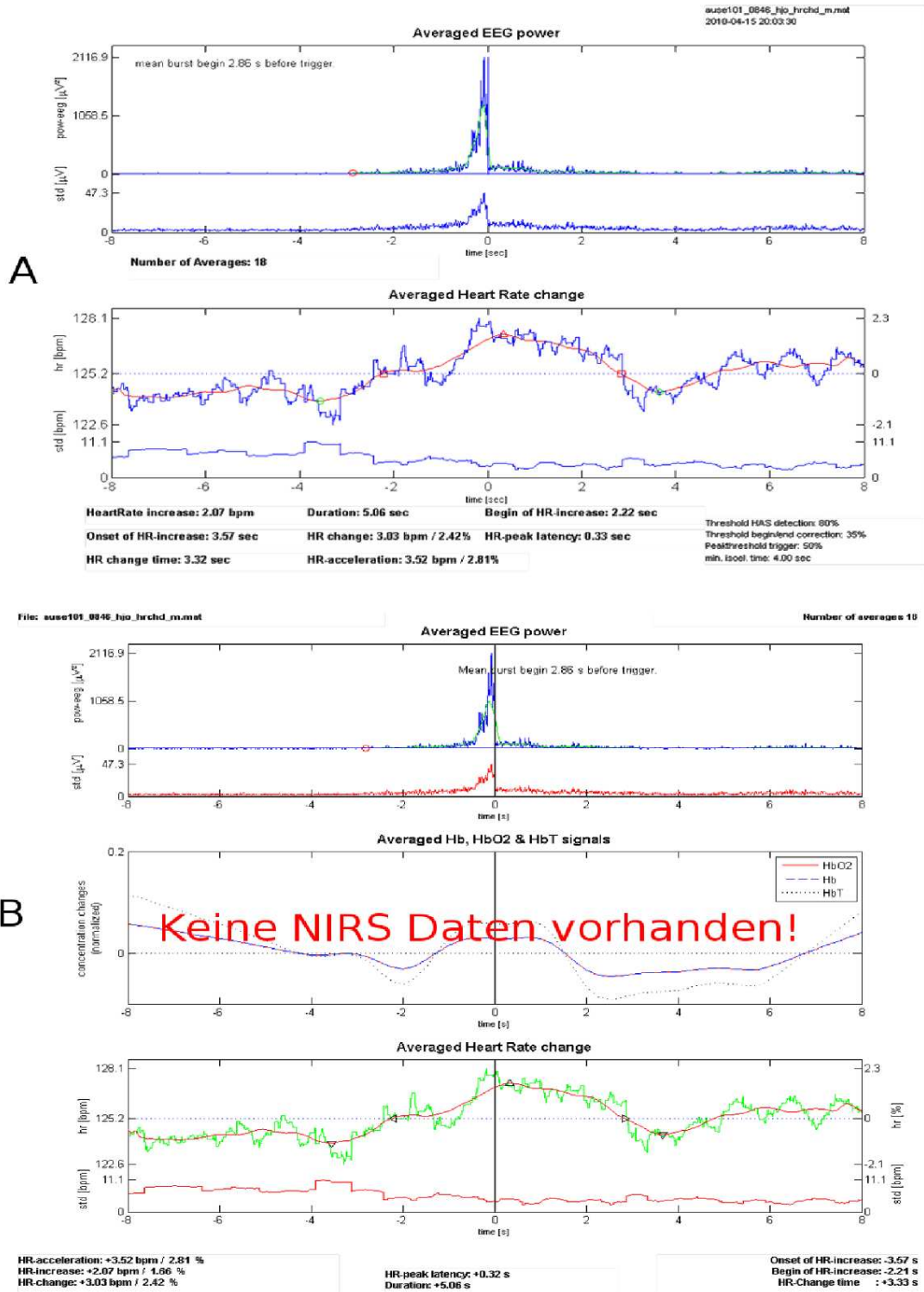
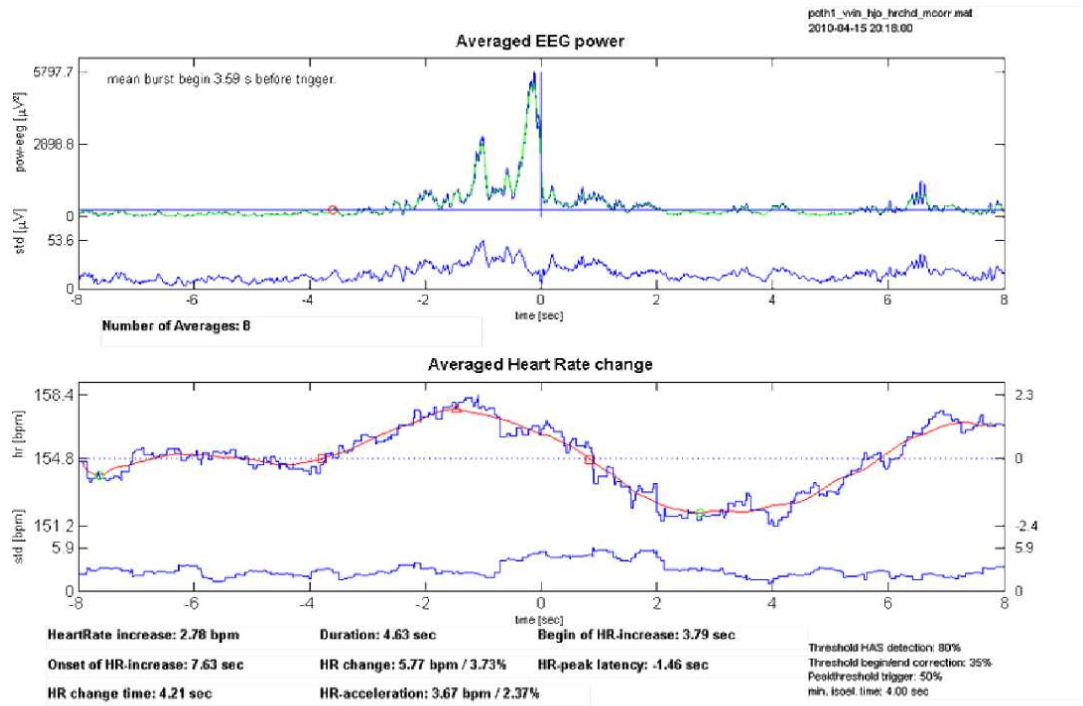


Abbildung 38 – Ergebnis der Verifikation für den Datensatz aus der früheren Studie.

A Anhang

A



File: potH1_win_hjo_hrcnd_mcorr.mat

Number of averages: 8

B

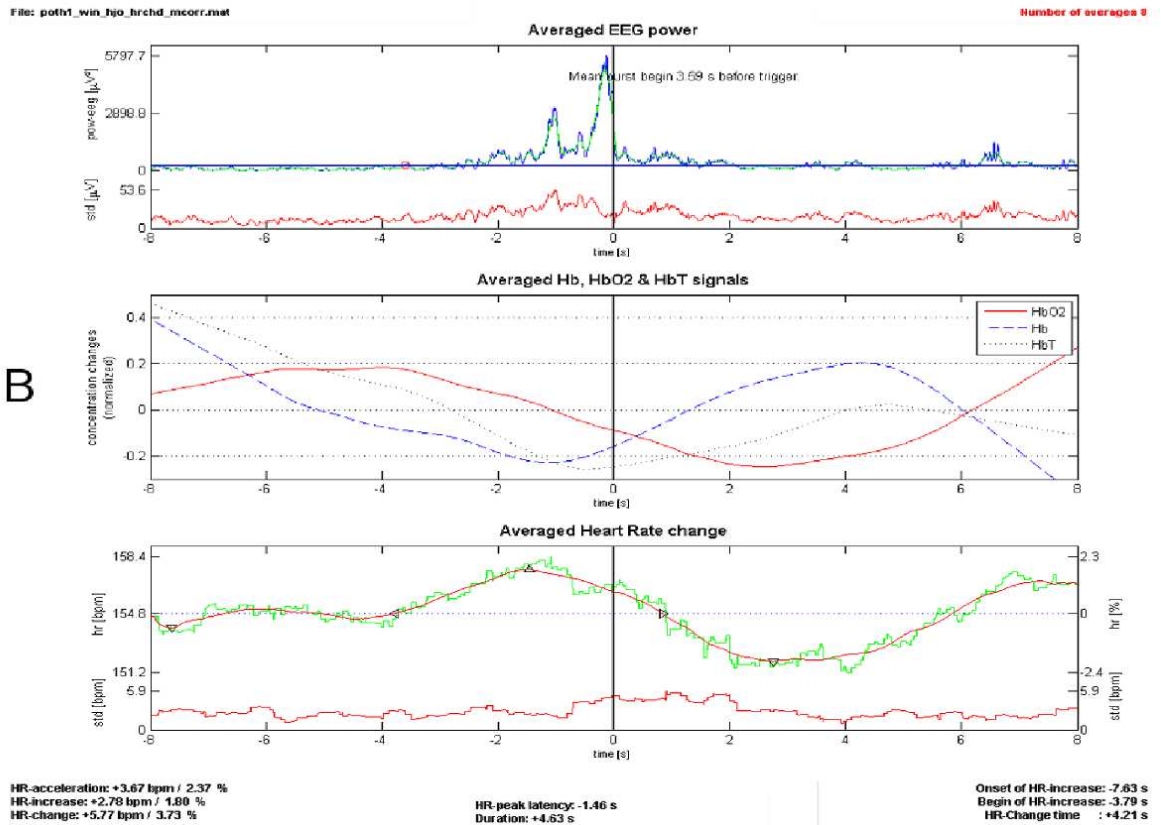


Abbildung 39 – Ergebnis der Verifikation für den Datensatz aus der aktuellen Untersuchung (FG Nr.7).

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

.....
(Unterschrift)

Englische Fassung:

STATUTORY DECLARATION

I declare that I have authored this thesis independently, that I have not used other than the declared sources / resources and that I have explicitly marked all material which has been quoted either literally or by content from the used sources.

.....
date

.....
(signature)